

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко кафедра клинической фармакологии

Противомикробная терапия: рациональный выбор и вопросы антибиотикорезистентности

Батищева Галина Александровна - д.м.н., проф., зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, главный внештатный специалист по клинической фармакологии департамента здравоохранения Воронежской области, г. Воронеж

15.09.2022 г.

Специфика противомикробной терапии

• Антимикробные препараты - единственный класс лекарственных средств, активность которых изменяется во времени и пространстве

• Для проведения рациональной антимикробной терапии необходимы знания не только о болезни и лекарственном препарате, но и знания по клинической микробиологии

Первоначально - эмпирически - на основании предположения о наиболее вероятном возбудителе и его чувствительности

Основные положения эмпирической терапии

- не применять а/б для лечения вирусных инфекций
- перед началом терапии получить образцы для микробиологического исследования
- до получения результатов микробиологического исследования выбирать а/б с учетом данных об уровне локальной резистентности возбудителя
- подбирать препарат с учетом возраста, функции почек и печени, локализации (способность а/б проникать в очаг инфекции), наличия беременности и лактации
- определять путь введения а/б в зависимости от тяжести инфекционного процесса (тяжесть в/в, дети per os)
- определять длительность терапии с учетом типа инфекции и терапевтической эффективности
- учитывать, что при применении а/б возможна селекция устойчивых возбудителей, развитие суперинфекции (кандидоз слизистых, диарея, псевдомембранозный колит)
- оценка эффективности терапии через 48-72 часа
- коррекция а/б терапии после получения результатов бактериологии

ЭТИОТРОПНАЯ терапия

Антибиотикорезистентност

Антибиотикорезистентность феномен устойчивости штамма возбудителей инфекции к действию одного или нескольких антибактериальных препаратов, снижение чувствительности (устойчивость, невосприимчивость) культуры микроорганизмов к действию антибактериального вещества.



АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

ANTIBIOTICS

WITH CARE

Антибиотикорезистентность развивается, когда бактерии вырабатывают устойчивость к препаратам, которые использовались для борьбы с инфекциями, вызванными этим видом микроорганизмов



Избыточное использование антибиотиков в медицине



Отказ от завершения курса лечения



Избыточное использование антибиотиков в сельском хозяйстве



Недостаточный контроль за распространением внутибольничных инфекций



Несоблюдение санитарных норм



Отсутствие новых видов антибиотиков

www.who.int/drugresistance





Ключевые полирезистентные штаммы бактерий

БАКТЕРИИ	РЕЗИСТЕНТНОСТЬ					
Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacterales	Карбапенемы					
Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus	Ванкомицин					
Campylobacter spp., Salmonellae	Фторхинолоны					
Neisseria gonorrhoeae	Цефалоспорины, Фторхинолоны					
Streptococcus pneumoniae	Пенициллин					
Haemophilus influenzae	Ампициллин					
Shigella spp.	Фторхинолоны					

Классификация бактерий по уровню угрозы здравоохранению

Классификация антибиотикорезистентных бактерий по уровню угрозы здравоохранению и

CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™

центр контроля и профилактики заболеваемости

Centers for Disease Control and Prevention



	Классификация CDC	Классификация ВОЗ
•	овень угрозы, требующий немедленных йствий Clostridium difficile Enterobacteriaceae – карбапенемрезистентные Neisseria gonorrhoeae – множественноустойчивые	Критически высокий уровень приоритетности • Acinetobacter baumannii — карбапенемрезистентные • Pseudomonas aeruginosa — карбапенемрезистентные • Enterobacteriaceae — карбапенемрезистентные продуценты БЛРС
-	рвень угрозы серьезный erobacteriaceae – продуценты БЛРС Acinetobacter spp. – множественноустойчивые Pseudomonas aeruginosa – множественноустойчивые Enterococcus – ванкомицинрезистентные Staphylococcus aureus – MRSA Candida – флюконазолрезистентные Campylobacter – множественноустойчивые Streptococcus pneumoniae – множественноустойчивые Salmonellae – множественноустойчивые Shigella – множественноустойчивые Mycobacterium tuberculosis – множественноустойчивые	Высокий уровень приоритетности Enterococcus faecium — ванкомицинрезистентные • Staphylococcus aureus — MRSA, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину • Helicobacter pylori — кларитромицинрезистентные • Campylobacter spp. — фторхинолонрезистентные • Salmonellae — фторхинолонрезистентные • Neisseria gonorrhoeae — цефалоспорин-, фторхинолонрезистентные.
Урс • •	овень угрозы настораживающий S. aureus – ванкомицинрезистентный Streptococcus pyogenes – эритромицинрезистентный Streptococcus agalactiae – клиндамицинрезистентный	Средний уровень приоритетности Streptococcus pneumoniae – нечувствительные к пенициллину • Haemophilus influenzae – ампициллинрезистентные • Shigella spp. – фторхинолонрезистентные

Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. (2017). World Health Organization. [online] Available at: https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/

ANTIBIOTIC RESISTANCE THREATS in the United States. (2013). [online] Available at: https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf

Ацинетобактерии (Acinetobacter spp.)

Acinetobacter spp. проявляют высокую природную чувствительность к бета-лактамам, но в госпитальных условиях происходит очень быстрая селекция штаммов с приобретенной устойчивостью, механизмы которой не всегда известны

Ацинетобактерии одни из немногих обладают природной чувствительностью к ингибитору бета-лактамаз — **сульбактаму**, что объясняет высокую эффективность

	Классификация CDC	Классификация ВОЗ
•	овень угрозы, требующий немедленных йствий Clostridium difficile Enterobacteriaceae – карбапенемрезистентные Neisseria gonorrhoeae – множественноустойчивые	Критически высокий уровень приоритетности •
-	еговастегіасеае — продуценты БЛРС Acinetobacter spp. — множественноустойчивые Pseudomonas aeruginosa — множественноустойчивые Enterococcus — ванкомицинрезистентные Staphylococcus aureus — MRSA Candida — флюконазолрезистентные Campylobacter — множественноустойчивые Streptococcus pneumoniae — множественноустойчивые Salmonellae — множественноустойчивые Shigella — множественноустойчивые Mycobacterium tuberculosis —	Высокий уровень приоритетности Enterococcus faecium – ванкомицинрезистентные • Staphylococcus aureus – MRSA, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину • Helicobacter pylori – кларитромицинрезистентные • Campylobacter spp. – фторхинолонрезистентные • Salmonellae – фторхинолонрезистентные • Neisseria gonorrhoeae – цефалоспорин-, фторхинолонрезистентные.
Vm	множественноустойчивые	C
Урс	oвень угрозы настораживающий S. aureus – ванкомицинрезистентный Streptococcus pyogenes – эритромицинрезистентный	Средний уровень приоритетности Streptococcus pneumoniae – нечувствительные к пенициллину • Haemophilus influenzae –
•	Streptococcus agalactiae – клиндамицинрезистентный	ампициллинрезистентные • Shiqella spp. – фторхинолонрезистентные

Global priority list of antibiotic resistant /proterin to pride research discovery, and development of new antibiotics. (2017). World Health Organization. [online] Available at: https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/

ANTIBIATIC RESISTANCE THREATS in the United States, (2018). Lonline Available at: https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf

Энтеробактерии (Enterobacterales)

Энтеробактерии (лат. Enterobacterales) — большое семейство бактерий, включающее в себя такие известные патогены как: сальмонеллы, кишечная палочка, клебсиелла и т. д.

В феврале 2017 года ВОЗ причислила клебсиеллы к наиболее опасным бактериям в связи с их резистентностью к существующим антибактериальным препаратам

	Классификация CDC	Классификация ВОЗ
_	овень угрозы, требующий немедленных йствий Clostridium difficile Enterobacteriaceae – карбапенемрезистентные Neisseria gonorrhoeae – множественноустойчивые	Критически высокий уровень приоритетности • Acinetobacter baumannii — карбапенемрезистентные • Pseudomonas aeruginosa — карбапенемрезистентные • Enterobacteriaceae — карбапенемрезистентные продуценты БЛРС
•	erobacteriaceae – продуценты БЛРС Acinetobacter spp. – множественноустойчивые Pseudomonas aeruginosa – множественноустойчивые Enterococcus – ванкомицинрезистентные Staphylococcus aureus – MRSA Candida – флюконазолрезистентные Campylobacter – множественноустойчивые Streptococcus pneumoniae – множественноустойчивые Salmonellae – множественноустойчивые Shigella – множественноустойчивые Mycobacterium tuberculosis – множественноустойчивые	Высокий уровень приоритетности Enterococcus faecium — ванкомицинрезистентные • Staphylococcus aureus — MRSA, умеренно чувствительны или устойчивы к ванкомицину • Helicobacter pylori — кларитромицинрезистентные • Campylobacter spp. — фторхинолонрезистентные • Salmonellae — фторхинолонрезистентные • Neisseria gonorrhoeae — цефалоспорин-, фторхинолонрезистентные.
Ур:	овень угрозы настораживающий S. aureus – ванкомицинрезистентный Streptococcus pyogenes – эритромицинрезистентный Streptococcus agalactiae – клиндамицинрезистентный	Средний уровень приоритетности Streptococcus pneumoniae – нечувствительные к пенициллину • Haemophilus influenzae – ампициллинрезистентные • Shigella spp. – фторхинолонрезистентные

Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. (2017). World Health Organization. [online] Available at: https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/

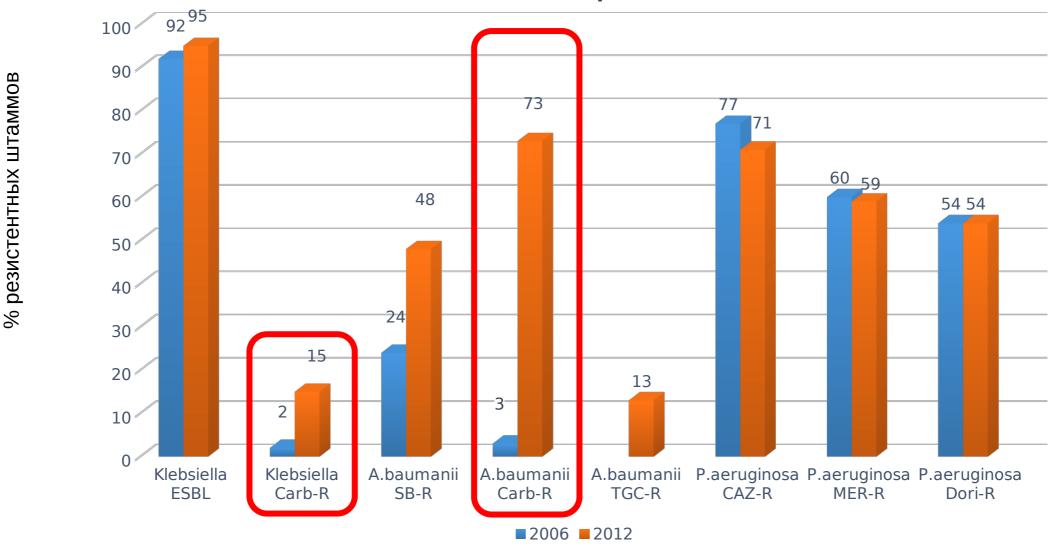
Антибиотикорезистентность в стационаре

- «Традиционные» проблемы
 - Enterobacterales БЛРС, устойчивость к цефалоспоринам
 - Pseudomonas aeruginosa MDR, XDR, PDR
 - S.aureus MRSA

• Новые проблемы

- Enterobacterales карбапенемазы
- Acinetobacter baumannii карбапенемазы

Динамика антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий, выделенных в 17 ОРИТ 15 стационаров РФ



Устойчивость к карбапенемам и летальность: мета-анализ

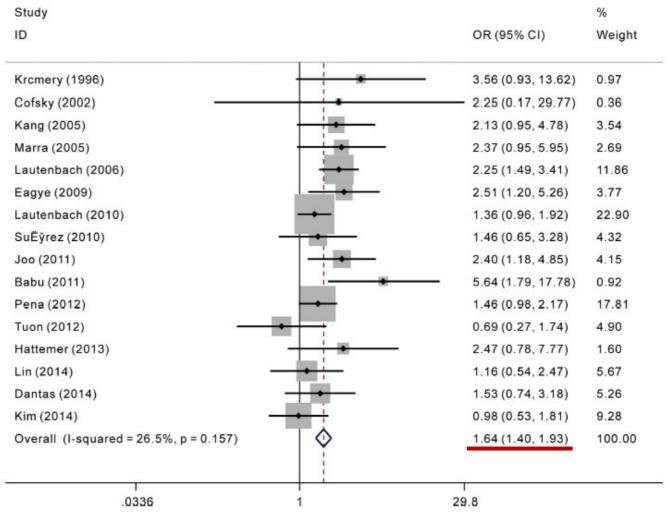
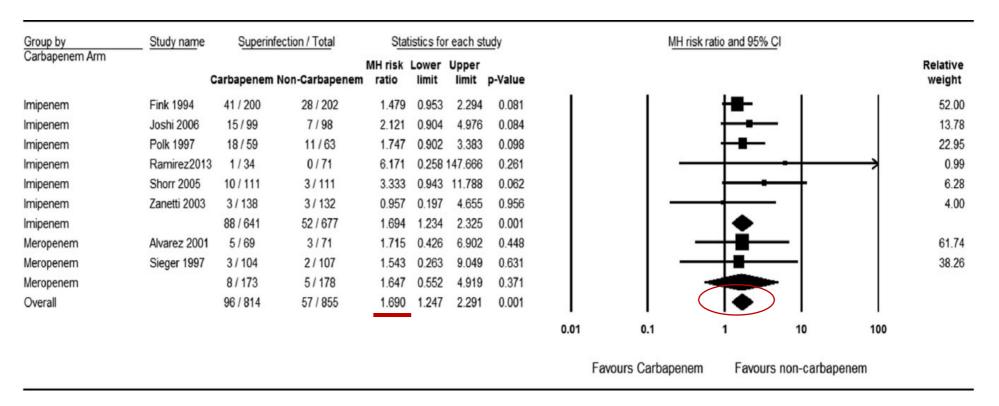


Figure 2. Crude odds ratio (OR) for the association between carbapenem resistance and mortality of patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection.

Риск суперинфекции при лечении карбапенемами



Частота развития суперинфекции при лечении карбапенемами была достоверно выше по сравнению с некарбапенемовыми антибиотиками:

11,79 и 6,67%, P<0,001.

Частота суперинфекции P.aeruginosa, КП vs. ФХ:

RR = 3.64

Основные механизмы устойчивости бактерий к антибиотикам

Ферментативная инактивация антибиотика

- **Бета-лактамазы**
- Аминогликозидмодифицирующие ферменты

Нарушение проницаемости внешних структур микробной клетки - утрата поринового канала

УстойчивостьP.aeruginosa кимипенему



- Пенициллинсвязывающие белки (ПСБ)
 - Устойчивость стафилококков к оксациллину
 - Устойчивость пневмококков к пенициллину
- Рибосомы: макролиды,

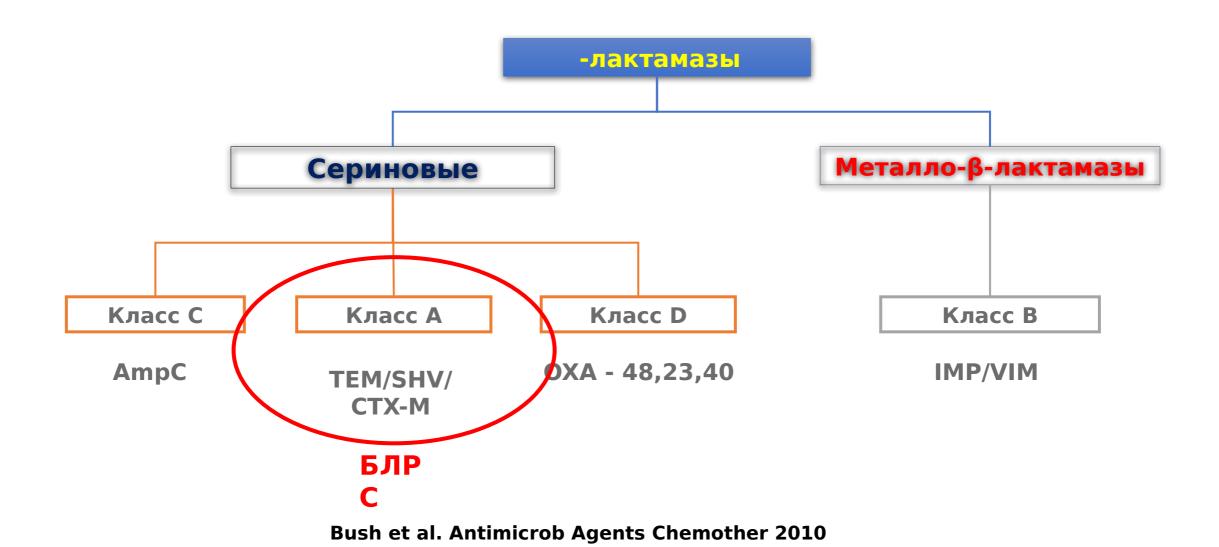


Активное выведение антибиотика из микробной клетки (эффлюксные помпы)

Устойчивость P.aeruginosa к меропенему

Бета-лактамазы основной механизм устойчивости бактерий к бета-лактамным антибиотикам

Классификация -лактамаз по Ambler



Проблемы устойчивости Enterobacterales

Наиболее важные бета-лактамазы Klebsiella pn. & E.coli цефалоспорунань д **ESBL AmpC** группа С **KPC** группа А карбапенемирожитпа В VIM **NDM** группа В OXA группа D

«Горячие точки» резистентности возбудителей госпитальных инфекций

Возбудители Традиционные Новые проблемы проблемы

Enterobacteriaceae БЛРС, AmpC

Карбапенемазы

Acinetobacter Устойчивость к ЦС, ФХ

OXA - R к карбапенемам

P.aeruginosa

Полирезистентность

Панрезистентность

Стафилококки

MRSA

VISA

Энтерококки

 $PBP_5 - R \kappa \beta$ -лактамам

VRE

Цена антибиотикорезистентности: высокая летальность в отсутствии надежных опций лечения

Микроорганизм	Карбапенемазы	Фенотип устойчивости	Адекватная ЭТ	Летальность
Klebsiella pneumoniae (n=17)	OXA-48	Меропенем – I/R (МПК 2->32) Амикацин – S/r (81%) Тигециклин – S/r (88%) Полимиксин – S/r (94%) Цефтазидим/ави – S (100%)	5,6%	70,6%
Klebsiella pneumoniae (n=2)	NDM + OXA-48	Меропенем – R (МПК > 32) Амикацин – R Тигециклин – S и R (50%) Полимиксин – S и R (50%)	0	2/2
Acinetobacter baumannii (n=18)	OXA-40	Цефепим-сульбактам Меропенем – R (МПК 8-64) Амикацин – R Тигециклин – S/r (S = 85%) Полимиксин – S (100%)	5,3%	66,6%

Адекватная целенаправленная терапия у 80% пациентов была назначения > 3 суток от возникновения сепсиса

Риск суперинфекции при лечении карбапенемами

Неотложная стратегическая цель в ОРИТ – уменьшить риск селекции карбапенем – R энтеробактерий и НФГОБ

Частота развития суперинфекции при лечении карбапенемами была достоверно выше по сравнению с некарбапенемовыми антибиотиками:

11,79 и 6,67%, P<0,001.

Частота суперинфекции *P.aeruginosa*, КП vs. ФХ:

RR = 3,64

Наибольшую угрозу представляют β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), способные гидролизовать как пенициллины, так и цефалоспорины I – IV поколений

Клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам являются эффективными ингибиторами

- стафилококковых β-лактамаз
- хромосомных β-лактамаз грамотрицательных бактерий класса А
- плазмидных β-лактамаз широкого и расширенного спектра**

^{*} Яқовлев С.В. Тоспитальные инфекции, вызванные резистентными грамотрицательными микроорганизмами: клиническое значение и современные возможности терапии Инфекции и антимикробная терапия. Том06/4/2004

Ингибиторозащищенные цефалоспорины

- **√Цефалоспорины широкого спектра**
 - ✓ Цефотаксим/сульбактам, Цефтриаксон/сульбактам
- ✓ Цефалоспорины широкого спектра с антисинегнойной

активностью

- √Цефоперазон/сульбактам,
- √Цефепим/сульбактам,
- ✓ Цефтолозан/тазобактам
- ✓ **Новые ингибиторы бета-лактамаз** Цефтазидим/авибактам доклад проф. С.В. Яковлева «Создание и эволюция бета-лактамных антибиотиков», Москва, 2018

Антимикробная активность цефалоспоринов IV-V поколений.



IIIa Антистрептококков

ые

Цефотаксим Цефтриаксон

IIIb

Антисинегнойные Цефтазидим Цефоперазон Streptococceae*

Enterobacteriaceae

+ P.aeruginosa*** Цефпиро

M

Цефтолозан Цефтаролин

Цефепи

М Цефтаролин

Активность цефалоспоринов IIIа и дополнительно:

+ Активность против MRSA****

Цефепим, Цефтолозан

Активность антисинегнойных цефалоспоринов IIIb и дополнительно:

- + Стабильность к АтрС цефалоспориназам
- + Более выраженная стабильность к БЛРС

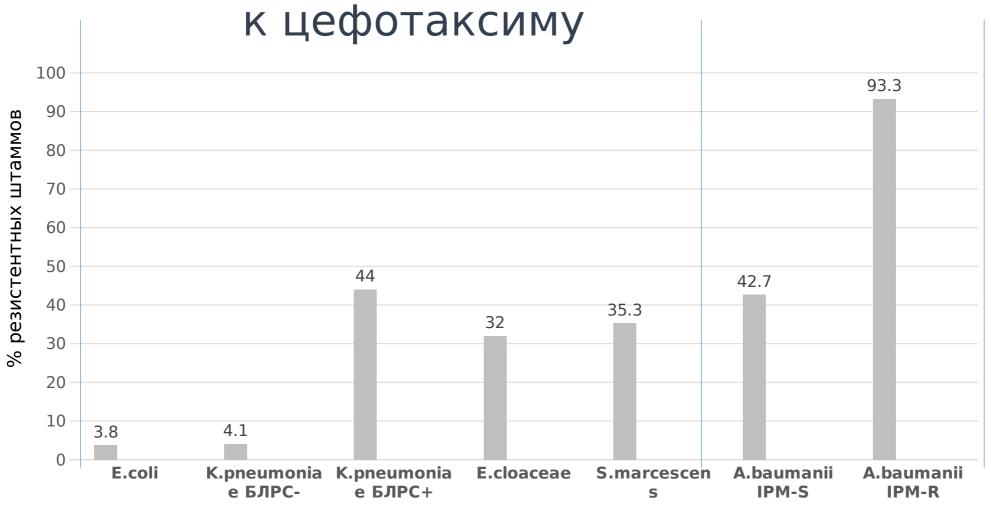
*****30ЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК И СТРЕПТОКОККИ

*стрептококки
** золотистый
стафилококк
*** синегнойная палочка

Спектр гидролитической активности основных беталактамаз и спектр их чувствительности к

Кла сс	Ферменты	Cr	Спекто гидролия меской Окан в ности					
		Аминопе н	Цеф I	Цеф II	Цеф III	Цеф IV	Азтре онам	Карба пенем ы
С	AmpC	++	++	++	++	-	++	-
A	TEM, SHV, широкого спектра	++	+/-	-	-	-	-	-
	TEM, SHV, CTX, расширенного спектра	++	++	++	++	++	++	-
	KPC	++	++	-	++	++	+	++
D	OXA-48	++	++	+/-	+/-	+	-	+
	OXA-типы Acinetobacter spp.	++	++	+/-	+/-	+	-	++
В	IMP	++	++	++	++	++	-	++
	VIM	++	++	++	++	++	-	++
	NDM ++	Высокая; + Ум	еренная;	+/- Некото	рые бактер	ии; - Крайн	е слабая ак	тивность илі

Резистентность Enterobacterales и Acinetobacter baumanii

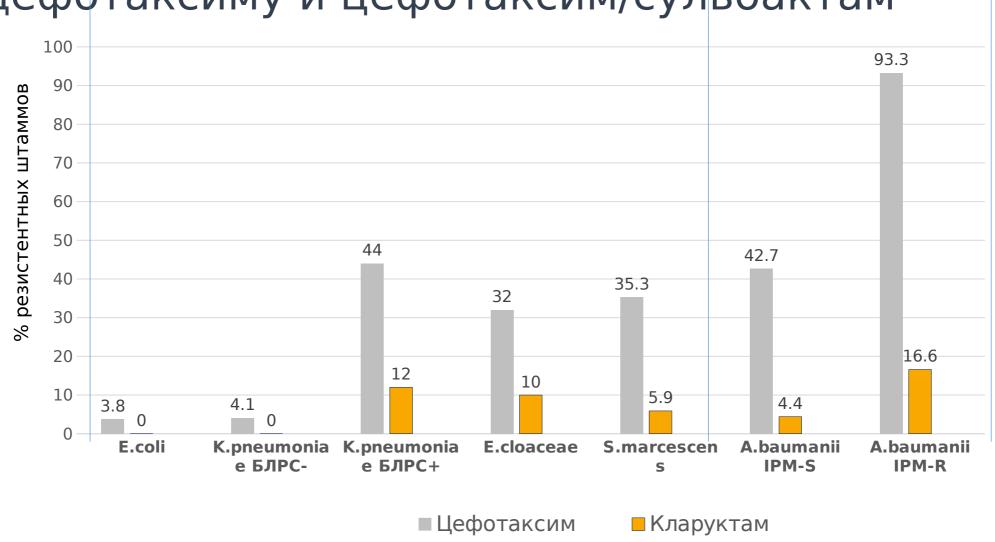


■ Цефотаксим Кларуктам

Спектр гидролитической активности основных беталактамаз и спектр их чувствительности к ингибиторам

Кла сс	Ферменты	Спектр гидролитической активности						l	Чу	вствите ингиби		ьк
		Аминопе н	Цеф І	Цеф II	Цеф III	Цеф IV	Азтре онам	Карба пенем	Клав	Сульб	Тазо	Авибак
								Ы				
С	AmpC	++	++	++	++	-	++	-	-	+/-	+/-	+
A	TEM, SHV, широкого спектра	++	+/-	-	•	-	-	-	+	+	+	+
	TEM, SHV, CTX, расширенного спектра	++	++	++	++	++	++	-	+/-	+/-	+/-	+
	KPC	++	++	-	++	++	+	++	+/-	+/-	+/-	+
D	OXA-48	++	++	+/-	+/-	+	-	+	-	-	-	+/-
	OXA-типы Acinetobacter spp.	++	++	+/-	+/-	+	-	++	-	-	-	+/-
В	IMP	++	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-
	VIM	++	++	++	++	++	-	++	-	-	-	-
	NDM ++	Высокая; + Ум	еренная;	+/- Некото	оые бактері	ии; + крайне	е слабая ак	тивность илі	и чувствите	ельность	-	-

Резистентность Enterobacterales и Acinetobacter baumanii к цефотаксиму и цефотаксим/сульбактам



БЛРС - бета-лактамазы расширенного спектра; IPM - имипенем; S - чувствительный; R - резистентный

Режимы дозирования цефотаксим/сульбактам в зависимости от заболевания в пересчете на цефотаксим

Инфекции, легкой и средней тяжести	1 г в/в или	каждые 12		
инфекции, легкои и среднеи тяжести	в/м	часов		
Taxaaaaaaaaaaa	2 г в/в	каждые 6-8		
Тяжелые инфекции		часов*		

^{*} Суточная доза может быть увеличена до 12 г за счет добавления цефотаксима

Цефепим/сульбактам

Усиленная комбинированная антимикробная терапия грамотрицательных инфекций с мультилекарственной резистентностью



2019



Cefepime / Sulbactam



An Enhanced Antimicrobial Combination Therapy for the Treatment of Multi-drug Resistant Gram-negative Infections

<u>David W Wareham</u>^{1,2,3}, Muhd Haziq F Abdul Momin¹, Lynette M Phee¹, Michael Hornsey¹, Antimicrobial Research UK (ANTRUK) Science Committee³

d.w.wareham@qmul.ac.uk

INTRODUCTION

- Established β-lactam / β-lactamase inhibitor (BL / BLI) therapies are increasingly compromised by resistance due to extended-spectrum β-lactamase (ESBL) and carbapenemase production.
- Cefepime remains stable to many β-lactamases but is not widely studied in combination with BLIs. Likewise sulbactam, a compound with dual activity has been partnered with very few β-lactams.
- We investigated the potential of cefepime / sulbactam as an unorthodox BL / BLI inhibitor combination for use against MDR Gramnegative bacteria.

RESULTS

Figure 3: Comparative activity of FEP, FEP/SUL and PIP/TAZ versus MDRAB

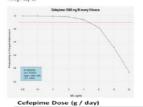
- Isolates produced a diverse range of class A (CTX-M, KPC), B (NDM) and D (OXA-23, OXA-48) β-lactamases.
 Cefepime / sulbactam was more active at all ratios (MIC₉₁ / MIC₉₂ 8/8 64/128 mg/L) compared to
- either drug alone (MIC₅₀ / MIC₉₀ 128 >256 mg/L)
- Activity was most enhanced when sulbactam was added at 1:1 or 1:2 (p < 0.05)
- Reduction in MIC was most notable against carbapenem resistant A. baumannii and Enterobacteriaeceae producing OXA-like carbapenemases (MIC 8/8 – 32/64). (Figure 3)
- PK / PD modelling highlighted up to 50 % of isolates and 86 % of carbapenem resistant. A. baumannii
 with a cefepime / sulbactam MIC of ≤ 8 mg/L may be treatable with high-dose (6-8 g /day) fixed drug
 (1:1 or 1:2) combinations.

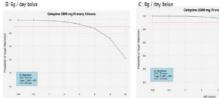
Figure 2: Probability of Target Attainment (fT > MIC > 60 %) with cefepime 3 – 8 g/ day by CI / EI and bolus dosing

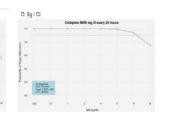
MATERIALS AND METHODS

- in-vitro activity of cefepime and sulbactam, alone and at fixed ratios (1:1, 1:2, 2:1) was assessed against 157 clinical strains (E. coli, K. pneumonia, A. baumannii, P. aeruginosa).
- Mechanisms of β-lactam resistance were determined by whole genome sequencing.
- MICs were determined by agar dilution and correlated with 30 μg cefepime discs supplemented with sulbactam (15 – 60 μg).
- Monte Carlo simulation of MIC distributions was used to predict likelihood of therapeutic success with high dose cefepime regimens, modelled across putative breakpoints of ≤16 - 2 mg/L.

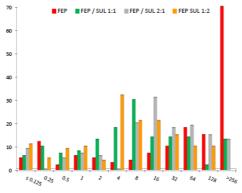
Figure 1: Distribution of cefepime MIC versus 157 multi-drug resistant pathogens when combined with sulbactam at fixed ratios.







		Target IVIIC	E. COII		Kiebsiella			Acinetobacter			Pseudomonas			All CRO			
		fT > MIC > 60 %	FEP	/ SUL F	tatio	FEP,	/ SUL	Ratio	FEP /	/ SUL	Ratio	FEP /	/ SUL	Ratio	FEP,	/ SUL	Ratio
	Dosing Regimen	FEP (mg/L)	1:1	1:2	2:1	1:1	1:2	2:1	1:1	1:2	2:1	1:1	1:2	2:1	1:1	1:2	2:1
FEP 3g	Cl1 - 24 hrs / El2 - 4hrs	≤4	25	62.5	12.5	19	16	7	32	43	1.7	100	50	100	30	34	6.3
	1g / 8 hrs	≤2	12.5	37.5	12.5	12	9	7	12	1.7	0	100	50	100	14	8	5.4
FEP 4g	CI 24 hrs / EI - 4hrs	≤8	25	62.5	12.5	26	24	12	71	70	27	100	50	100	51	51	22
	1g / 6 hrs	≤4	25	62.5	12.5	19	16	7	32	43	1.7	100	50	100	30	34	6.3
FEP 6g	CI 24 hrs / EI – 4hrs	≤8	25	62.5	12.5	26	24	12	71	70	27	100	50	100	51	51	22
	2g / 8 hrs	≤4	25	62.5	12.5	19	16	7	32	43	1.7	100	50	100	30	34	6.3
FEP 8g	C 24 hrs / EI – 4hrs	≤16	37.5	62.5	12.5	38	38	19	86	88	65	100	100	100	64	64	44
	2g / 6 hrs	≤8	25	62.5	12.5	26	24	12	71	70	27	100	50	100	51	51	44



- CONCLUSION
- Cefepime / sulbactam (1:1, 1:2) displays enhanced activity versus Enterobacterial and A. baumannii isolates.
- It could be formulated as a targeted treatment for ESBL and carbapenem resistant infections infections with MIC of ≤ 8 mg/L and even up to 16 mg/L if administered by continuous infusion.
- · It offers an alternative to existing BL/ BLI combinations, both as a definitive treatment and as a potential carbapenem sparing option.



Funding: This work was partially supported by Antimicrobial Research UK (ANTRUK)

Спектр ингибиторозащищенных бета-лактамов

Ингибитор-	/ -				_	>	
защищенные	Z '	ЛН/ -	` <u> </u>	Σ_	30H/ M	Д Т Т	_
бета- лактамы	Амоксициллин/ клавуланат	карциллин/ авуланат	Ампициллин/ сульбактам	Цефотаксим/ сульбактам	Цефоперазс сульбактам	Пиперациллин/ тазобактам	Цефепим/ сульбактам
Микроорганизмы	Амоко	Тик Кла	AM	Цe СУЛ	Це	Та	Це
Streptococcus pneumoniae	++	+	++	<u>/</u> ++\	0	+ ;	++
Staphylococcus aureus – MSSA	++	+	++	+ ¦	0	+ ¦	++
Enterococcus faecalis	++	0	++	0	0	+ !	0 ;
Enterococcus faecium	0	0	0	0 ¦	0	0	0 ¦
Haemophilus influenzae	+	+	+	++ ¦	++	+ ;	++
Escherichia coli	++	++	++	++;	++	++	++
Klebsiella pneumoniae	+/-	+	+/-	\ ++;'	++	++	++
Другие Enterobacteralis	0	+/-	0	\ ++	++	++	\ +/+
Acinetobacter baumannii + 1 высокая активность; + умеренная активность; -	+/- Некоторь	о ые бактерии у	+ + стойчивы; 0 ।	* + + Крайне слабая	++ активность і	О али природная	++
VCTOHYMBOSTA manacaan culturassa		1 /	. 0.	lacksquare	•	_	1 1

УСРУНИТО ТОПА БДА ФИЛИ ФИЛО БА И ДОРЕНКО «Перспертивы применения цефепимо сульбактама оклинике. Мнение микробионо на и клиничнски о

Комбинация Цефепим/сульбактам в сравнении с другими комбинированными препаратами проявляет существенно большую активность в отношении изученных бактерий при использовании равных соотношений антибиотика и ингибитора

 Антибиотики/Е. coil 	Устойчив ые, %	Промежуто чные, %	Чувствите льные, %	МПК50, мкг/мл	МПК90 мкг/мл	Диапазон МПК, мкг/мл
Цефтазидим	41.7	8	50.3	64	128	0,003-256
Цефтазидим/ сульбактам	17,9	11,8	60.3	2	16	0,03-16
Цефтриаксон	57,6	13,6	28,8	64	128	0,003-256
Цефтриаксон/ сульбактам	20,5	12,5	67	8	64	0,03-128
Цефотаксим	47,1	5,8	47,1	16	256	0,03-256
Цефотаксим/ сульбактам	23,5	11,8	64.7	8	256	0,03-64
Цефоперазон	52,9	0	47,1	64	256	0,03-256
Цефоперазон/ сульбактам	18,5	11,8	60	2	16	0,03-16
Цефепим	23,5	11,8	64,7	· . 2	128	0,03-256
Цефепим/сульбактам Антибиотики/К		2.9 Іромежуто		мпк ² 0,	мпкво	0.03-16 Диапазон
pneumoniae	e, %	чные, %	льные, %	мкг/мл	мкг/мл	МПК, мкг/мл
Цефтазидим	37.5	12,4	50.1	64	128	0,003-256
Цефтазидим/сульб	10,5	15,6	74.9	8	64	0,03-128
Цефтриаксон	55,6	13,6	30,8	64	128	0,003-256
Цефтриаксон/ сульбактам	6	22,4	70,1	8	64	0,03-128
Цефотаксим	57,6	13,6	28,8	64	128	0,003-256
Цефотаксим/ сульбактам	6	22,4	70,1	8	64	0,03-128
Цефоперазон	70,1	6	22,4	128	256	0,03-256
Цефоперазон/ сульбактам	1,5	22,1	76,5	8	32	0,03-64
Цефепим	22,1	25	52,9	8	32	0,03-64
Јефепим/сульбактам Јанные из описания	0 я изобрет	13,6 ения к па	86,4 тенту № 2	2 3 77985	16 «Средс	0.03-32 во для лече

						1
Антибиотики/P. aeruginosa	Устойчивые , %	Промежуточ ные, %	Чувствитель ные, %	МПК50, мкг/мл	МПК90 мкг/мл	Диапазон МПК, мкг/мл
 Цефтазидим	51,2	11,9	36,9	32	128	0,5-256
Цефтазидим/ сульбактам	6	66.7	27,3	32	32	2-64
Цефоперазон	69	16,7	14,3	64	128	8-256
Цефоперазон/ сульбактам	6	66,7	27,3	32	32	2-64
Цефепим	35,7	40,5	23,8	16	32	1-128
Цефепим/сульбактам	0	15	< <u>85</u>	8	16	1-32
Антибиотики/А. baumannii	Устойчивые , %	Промежуточ ные, %	 Чувствитель ные, %	 МПК50, мкг/мл	МПК90 мкг/мл	Диапазон МПК, мкг/мл
 Цефтазидим		9,7	14,5	64 64	128	1-128
 Цефтазидим/сульб	0	4,8	95.2	4	16	0.5-32
 Цефоперазон	98,4	0	1,6	256	256	16-256
Цефоперазон/ сульбактам	0	4,8	95.2		16	0,5-32
Цефепим	55,7	14,8	29,5	32	256	0,12-258
Цефепим/сульбактам	0	4,8	95.2	4	16	0,5-32

анные из описания изобретения к <u>патенту №2377985 «Средство для лечения инфекционных болезней, вызванных множественно-устойчивыми бактериями»</u>

Активность в отношении P. aeruginosa

Антибиотики	Устойчи вые, %	Промежуто чные, %	Чувствите льные, %	МПК50, мкг/мл	МПК90 мкг/мл	Диапазон МПК, мкг/мл
Цефтазидим	51,2	11,9	36,9	32	128	0,5-256
Цефтазидим/ сульбактам	6	66.7	27,3	32	32	2-64
Цефоперазон	69	16,7	14,3	64	128	8-256
Цефоперазон/ сульбактам	6	66,7	27,3	32	32	2-64
Цефепим	35,7	40,5	23,8	16	32	1-128
Цефепим/ сульбактам	0	15	85	8	16	1-32

Активность в отношении A. baumannii

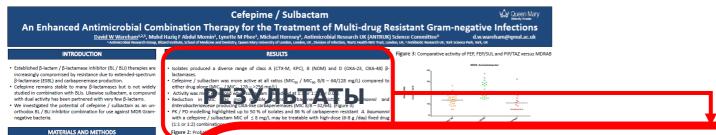
Антибиотики		Промежу точные, %	чувствитель	МПК50 , мкг/мл	МПК90 мкг/мл	Диапазон МПК, мкг/мл
Цефтазидим	75,8	9,7	14,5	64	128	1-128
Цефтазидим/ сульбактам	0	4,8	95.2	4	16	0.5-32
Цефоперазон	98,4	0	1,6	256	256	16-256
Цефоперазон/ сульбактам	0	4,8	95.2	4	16	0,5-32
Цефепим	55,7	14,8	29,5	32	256	0,12-258
Цефепим/ сульбактам	0	4,8	95.2	4	16	0,5-32

Режимы дозирования цефепим/сульбактам в зависимости от заболевания в пересчете на цефепим

Инфокции погкой и сропной тажости	1 г в/в или	каждые 12	
Инфекции, легкой и средней тяжести	в/м	часов	
Тяжелые инфекции	2 г в/в	каждые 12	
		часов	
Очень тяжелые и угрожающие	2 г в/в	каждые 8	
жизни инфекции		часов*	

^{*} Суточная доза может быть увеличена до 12 г за счет добавления цефепима

Цефепим/сульбактам Усиленная комбинированная антимикробная терапия грамотрицательных инфекций с мультилекарственной резистентностью

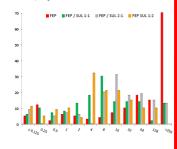


- ratios (1:1, 1:2, 2:1) was assessed against 157 clinical strains (E. coli, K. pneumonia, A. baumannii, P. aeruginosa).

 Mechanisms of β-lactam resistance were determined by whole
- genome sequencing.

 MICs were determined by agar dilution and correlated with 30 µg
- Monte Carlo simulation of MIC distributions was used to predict likelihood of therapeutic success with high dose cefepime regimens, modelled across putative breakpoints of ≤16 - 2 mg/L

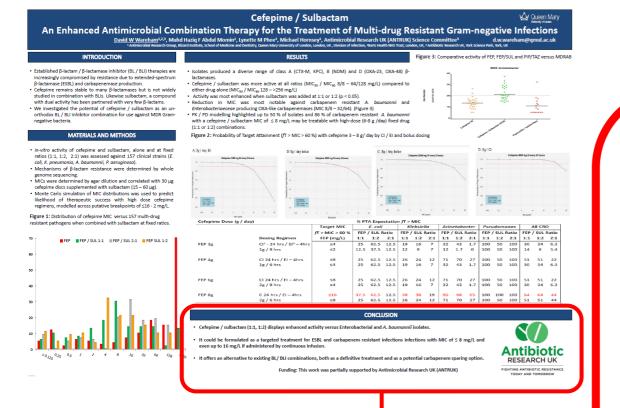
resistant pathogens when combined with sulbactam at fixed ratios.



- Изоляты вырабатывали широкий спектр β-лактамаз классов A (СТХ-М, КРС), В (NDM) и D (ОХА-23, ОХА-48).
 - Комбинация цефепим/сульбактам в любом соотношении была более активна (MIC50/MIC90 8/8-64/128 мг/л), чем каждый из препаратов по отдельности (MIC50/MIC90 128->256 мг/л).
 - Усиление активности было наибольшим, когда сульбактам добавлялся в соотношении 1:1 или 1:2 (p<0,05).
- Снижение МПК было особенно заметным в отношении резистентных к карбапенему A. baumannii и Enterobacteriaeceae, вырабатывающих ОХА-подобные карбапенемазы (МПК 8/8-32/64) (рисунок 3).
- При моделировании фармакокинетики / фармакодинамики отмечалось, что до 50% всех изолятов и до 86% резистентных к карбапенемам А. Baumannii с МПК

пефецима/сульбактама <6 мг/л могут поллежать лечению большими дозами

Цефепим/сульбактам Усиленная комбинированная антимикробная терапия грамотрицательных инфекций с мультилекарственной резистентностью



Выводы:

- Комбинация цефепима / сульбактама (1:1, 1:2) обладала усиленной активностью по отношению к изолятам энтеробактерий и A.baumannii.
- Комбинация может использоваться в качестве таргетной терапии инфекций, резистентных к БЛРС и карбапенемам, с МПК ≤8 мг/л, до 16 мг/л при применении в виде непрерывной инфузии.
- Данная комбинация является альтернативой существующим комбинациям БЛ/иБЛ и может быть использована как основной метод терапии, так и в рамках бережного использования карбапенемов.

Позиция экспертов в отношении ингибиторозащищенных ЦС



Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищённых бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва

А. В. АЛЕХИН, Г. П. АРУТЮНОВ, С. Ф. БАГНЕНКО, А. Ж. БАЯЛИЕВА, М. В. ЖУРАВЛЕВА, А. Д. КАПРИН, О. Н. КОТЕНКО, В. В. КРЫЛОВ, Ю. В. МИРОШНИЧЕНКО, И. В. МОЛЧАНОВ, С. В. НАТАРОВ, Е. Е. ПЕТРЯЙКИНА, Ю. С. ПОЛУШИН, Д. Н. ПРОЦЕНКО, А. А. СКОПЕЦ, С. В. СИДОРЕНКО, А. В. ЩЕГОЛЕВ, М. Ш. ХУБУТИЯ, С. М. ЮДИН, С. В. ЯКОВЛЕВ

Council of Experts Resolution on the Use of Inhibitor-Protected Beta-Lactams in the Treatment of Community-Acquired and Nosocomial Infections February 11, 2019, Moscow

A. V. ALEKHIN, G. P. ARUTYUNOV, S. F. BAGNENKO, A. ZH. BAYALIEVA, M. V. ZHURAVLEVA, A. D. KAPRIN, O. N. KOTENKO, V. V. KRYLOV, YU. V. MIROSHNICHENKO, I. V. MOLCHANOV, S. V. NATAROV, E. E. PETRYAYKINA, YU. S. POLUSHIN, D. N. PROTSENKO, A. A. SKOPETS, S. V. SIDORENKO, A. V. SHCHEGOLEV, M. SH. KHUBUTIA, S. M. YUDIN, S. V. YAKOVLEV

Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищенных бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций. Антибиотики и химиотерапия. 2019 г. №1-2. С. 34-36.

Резолюция Совета экспертов по вопросу использования ингибиторозащищённых бета-лактамов в лечении внебольничных и нозокомиальных инфекций 11 февраля 2019 г., Москва

Новые комбинации цефалоспоринов III и IV поколения с ингибитором бета-лактамаз сульбактамом имеют важное значение в стационаре для лечения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи с целью уменьшения использования карбапенемов в качестве стартовой эмпирической терапии, что будет способствовать снижению риска селекции карбапенемазопродуцирующих грамотрицательных бактерий.

Новые комбинации цефалоспоринов III-IV поколений с ингибитором беталактамаз – цефотаксим/сульбактам и цефепим/сульбактам рекомендовано включить в больничный Формуляр для проведения адекватной антибактериальной терапии в соответствии с принципами и рекомендациями СКАТ, что позволит осуществлять качественную медицинскую помощь

тяжелым больным в стационаре. Цефалоспорины III поколения с ингибитором бета-лактамаз, например, цефотаксим/сульбактам, рекомендованы для эмпирической терапии различных внебольничных инфекций с риском резистентных возбудителей (пациенты II типа стратификации) и нозокомиальных инфекций без риска синегнойной палочки (пациенты IIIa типа стратификации) в различных отделениях стационара, в том числе ОРИТ: инфекции нижних дыхательных и

Основные направления контроля антибиотикорезистентности

- Максимальная терапия с учетом разумной достаточности
 - Исключить профилактическое лечение
 - Не лечить колонизацию
 - Своевременное удаление инородных тел (катетеры)
- Контроль переноса инфекций, эпидемиологические мероприятия
- Мониторинг возбудителей и их резистентности в медицинских организациях
- Реальное взаимодействие микробиологической службы и клиницистов !!!
- Внедрение в клиническую практику новых противомикробных препаратов

Бианем-АФ: Основные характеристики

- Класс: антибиотик карбапенем
- Состав: биапенем 300 мг и 600 мг
- Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для инфузий
- Показания: инфекционно-воспалительные заболевания:
 - пневмония
 - О ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ (осложнённый цистит, пиелонефрит);
 - о перитонит
 - О хронические респираторные заболевания- хроническими заболеваниями дыхательных путей и других легочных структур: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); респираторная аллергия; профессиональные заболевания легких и легочная гипертензия.

БИАНЕМ-АФ Биапенем 600 мг

порошок для приготовления раствора для инфузий

1 флакон



□ Срок годности: 3 года

Бианем-АФ: бактериологическая эффективность

ПатогеныКол-во штаммов%S.aureus17/2277S.epidermidis13/1586	,3
S.epidermidis 13/15 86	7
	, /
Staphylococcus spp. Коагулазонегати 18/18 10	0
Гр + 1	
стафилококки	
Streptococcus spp. 46/46 10	0
Streptococcus pneumoniae 25/25 10	0
E.faecium 39/47 83	,0
Enterococcus spp. E.avium 4/4	
Прочие 1/1	
энтерококки	
Fp - E. coli 63/67 94	,0
Klebsiella spp. 18/18 10	0
Enterobacter spp. 14/15 93	,3
Proteus spp. 7/8 87	,5
H. influenzae 16/21 76	,2
P. aeruginosa 40/55 72	,7
Acinetobacter spp. 3/3	

Основные точки приложения Бианем®-АФ

Сериновые бета-лактамазы

Класс А пенициллиназы

бета-лактамазы широкого спектра

БЛРС

Карбапенемазы

Класс С Цефалоспориназы

Класс D Оксациллиназы (карбапенемазы)

<u>Ферменты</u>

PC1 S.aureus

TEM-1,2, SHV-1

TEM- 3-26;

SHV- 2-6; CTX-M

KPC

AmpC

OXA-48 K.pneu

OXA-23, 40 A.bau



порошок для приготовления раствора для инфузий

1 флакон



Металло-бета-лактамазы

Класс В Все бета-лактамы, кроме азтреонама NDM-1, VIM

Drawz S, Clin Microb Rev 2010;23(1):160-201

In vitro чувствительность к биапенему клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.* и представителей порядка *Enterobacterales*. цель исследования:

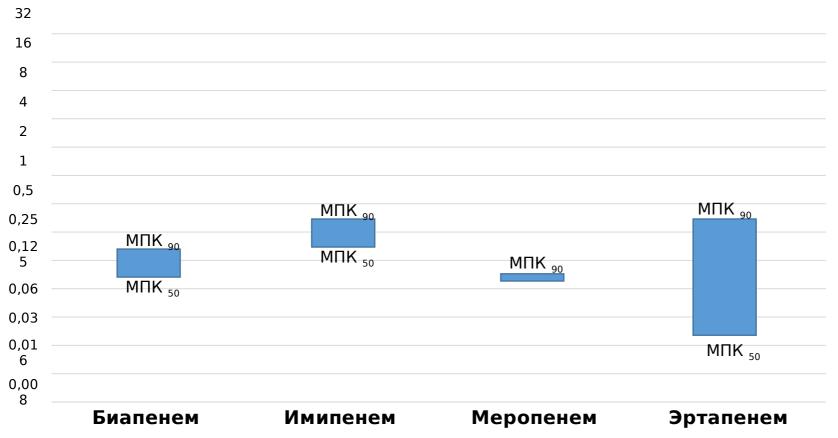
 Изучение in vitro активности биапенема в сравнении с другими клинически используемыми антибактериальными препаратами в отношении выделенных в различных регионах России клинических штаммов порядка Enterobacterales, включая изоляты, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра и карбапенемазы, а также штаммов *Pseudomonas aeruginosa и* штаммов *Acinetobacter spp.*

Дизайн исследования:

- Ретроспективное многоцентровое микробиологическое исследование, в ходе которого изучалась чувствительность выделенных от госпитализированных пациентов в различных регионах России клинических штаммов порядка *Enterobacterales, Pseudomonas aeruginosa и Acinetobacter spp.* к биапенему. (63 стационара, 35 городов)
- В исследование включались клинически значимые штаммы (4584 изолята), выделенные от госпитализированных пациентов с внебольничными и нозокомиальными инфекциями. Клинический материал у пациентов забирали при наличии клинически и лабораторно подтверждённого инфекционного процесса. Из исследования исключались штаммы одного вида, выделенные повторно от одного пациента.
- Ввиду отсутствия критериев интерпретации результатов определения чувствительности к биапенему в рекомендациях Европейского комитета по определению чувствительности (EUCAST) и Института по клиническим лабораторным стандартам США (CLSI), активность биапенема оценивалась по соотношению значений МПК50/МПК90 и распределению МПК с таковыми для других карбапенемов (имипенем, vitime рувковней пределением в соотношением в пределением в пр

Выводы исследования: Escherichia coli

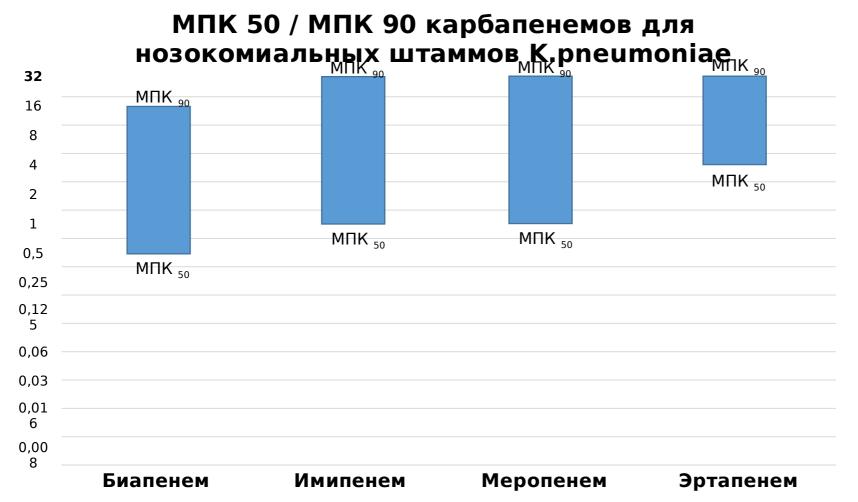
МПК 50 / МПК 90 карбапенемов для нозокомиальных штаммов Escherichia coli



- Биапенем высокоактивен в отношении циркулирующих на территории РФ штаммов Escherichia coli, как внебольничных (99,5%-98,1%), так и нозокомиальных (97%-94,7%).
- Активность биапенема при этом несколько превросходит таковую у имипенема и эртапенема и достаточна для надёжной эрадикации *E.coli*

вительность к биапенему клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.* елей порядка *Enterobacterales*. 2020 Козлов Р.С., Дехнич А.В

Выводы исследования: K. pneumoniae

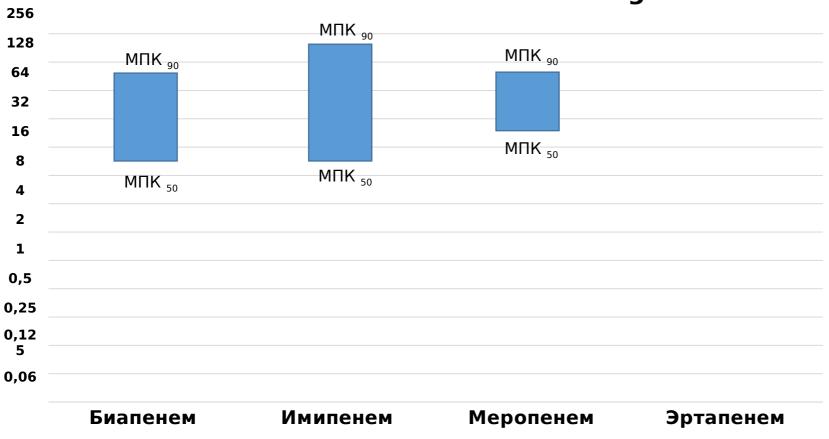


- Биапенем обладает высокой активностью в отношении циркулирующих на территории РФ внебольничных штаммов *К.*pneumoniae (89,1%-78,3%),
- Активность биапенема в отношении нозокомиальных штаммов *К.pneumoniae* несколько превосходит активность других карбапенемов

вительность к биапенему клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.* елей порядка *Enterobacterales*. 2020 Козлов Р.С., Дехнич А.В.

Выводы исследования: Pseudomonas aeruginosa

МПК 50 / МПК 90 карбапенемов для нозокомиальных штаммов Ps. aeruginosa

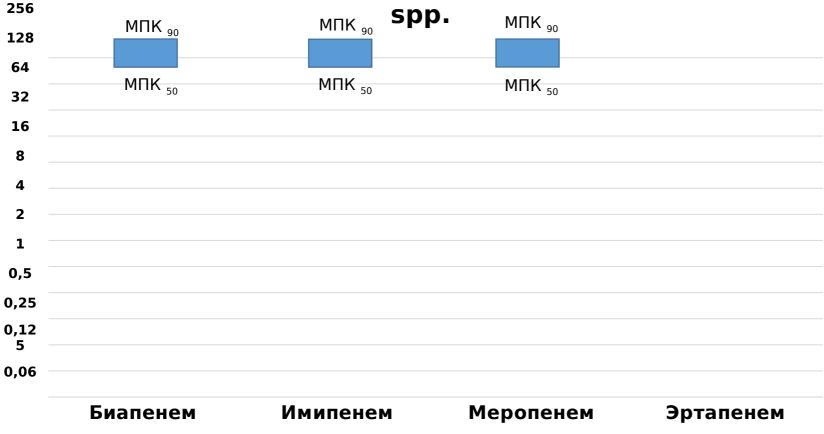


- Биапенем обладает высокой активностью в отношении циркулирующих на территории РФ внебольничных штаммов (77,5% 72,4%) *Ps. aeruginosa*,
- In vitro активность биапенема в отношении *Ps. aeruginosa* несколько превосходит активность меропенема.

вительность к биапенему клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.* елей порядка *Enterobacterales*. 2020 Козлов Р.С., Дехнич А.В.

Выводы исследования: Acinetobacter spp.



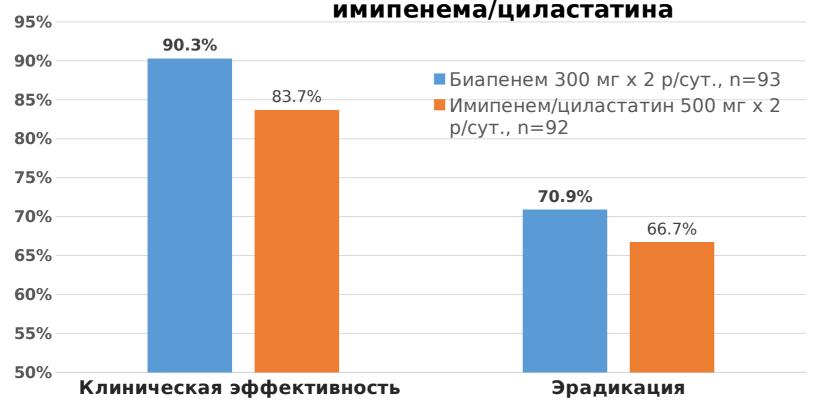


- Карбапенемы обладают низкой активностью в отношении циркулирующих на территории РФ штаммов Acinetobacter spp., в первую очередь ввиду крайне высокой распространенности карбапенемаз.
- Активность Биапенема в отношении *Acinetobacter spp.* сопоставима с таковой меропенема/имипенема.

вительность к биапенему клинических изолятов *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.* елей порядка *Enterobacterales*. 2020 Козлов Р.С., Дехнич А.В.

Клиническая эффективность биапенема при инфекциях НДП* превосходит другие карбапенемы

Сравнительная эффективность биапенема и имипенема/циластатина

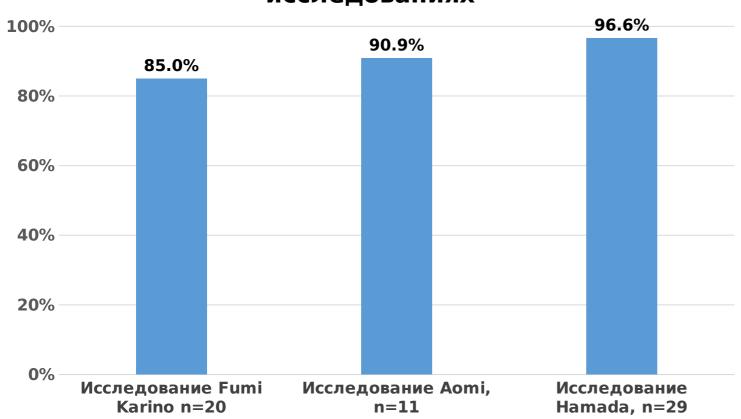


В исследовании изучалась клиническая и бактериологическая эффективность биапенема, 300 мг – 2 раза в сут. и имипенема/ циластатина 500 мг – 2 раза в сут. у 185 пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей (НДП*):

- хронические бронхиты,
- инфицированные бронхоэктазы,
- инфицированная эмфизема легких. Наиболее частыми возбудителями были *S. pneumoniae*, *H. influenzae u P. aeruginosa*

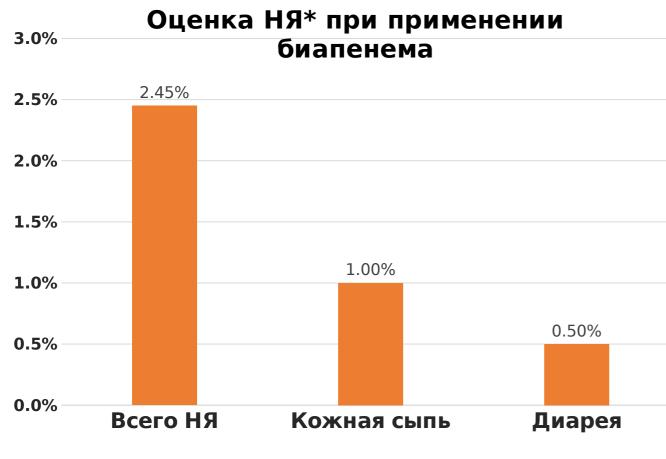
Биапенем обладает высокой клинической эффективностью при пневмонии

Клиническая эффективность биапенема при пневмонии в различных исследованиях



- 1. Исследование эффективности биапенема при пневмонии у пожилых: Fumi Karino, et al. Evaluation of the efficacy and safety of biapenem against pneumonia in the elderly and a study on its pharmacokinetics J Infect Chemother (2013) 19:98–102
- 2.Исследование эффективности биапенема при пневмонии у пациентов престарелого возраста, 85 лет и старше: Aoki A et al. Clinical evaluation on biapenem for respiratory infections in elderly patients: safety for renal function. Antibiot Chemother. 2003;19:1359–64.
- 3. Исследование эффективности биапенема при пневмонии у пожилых пациентов, 65 лет и старше: Hamada H et al. Evaluation of clinical usefulness of biapenem in the treatment of elderly patients with bacterial pneumonia. J New Rem Clin. 2009;58:1961–8.

Биапенем обладает выдающимся профилем безопасности



Общее п пациентов 2.323

- Данные получены из 4 клинических исследований по изучении эффективности и безопасности биапенема при хронических инфекциях дыхательных путей, бактериальной пневмонии, осложненных инфекция мочевыводящих путей.
- Наиболее часто встречались следующие НЯ: кожные высыпания/сыпь, тошнота, рвота и диарея. n=57 Общее количество пациентов в данных исследования 2.323

- 1. Matsumoto F, Imai T, Sakurai I, et al. A comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin for chronic respiratory tract infection. Jpn J Chemother 1995; 43 (1): 63-84
- 2. Matsumoto F, Imai T, Sakurai I, et al. A comparative study of biapenem and imipenem/cilastatin for bacterial pneumonia. Jpn J Chemother 1995; 43 (1): 41-62
- 3. Kawada Y, Deguchi T, Kumamoto Y, et al. Comparative study on biapenem and imipenem/cilastatin in complicated urinary tract infection. Chemotherapy 1994; 42 (12): 1368-84 65.
- 4. Kawada Y, Deguchi T, Tsukamoto T, et al. Comparative study on biapenem and imipenem/cilastatin in complicated urinary tract infections. Inn I Chemother 2000: 48 (3): 218-32

Портрет пациента: место препарата Бианем-АФ в типах стратификации пациентов по СКАТ

Тип I. Внебольничные инфекции без факторов риска полирезистентных возбудителей

Тип II. Внебольничные инфекции с факторами риска полирезистентных возбудителей (риск БЛРС среди энтеробактерий, а также устойчивая к фторхинолонам урогенитальная кишечная палочка, полирезистентные пневмококки) - тяжёлые формы инфекции

Тип IIIа. Нозокомиальные инфекции: вне ОРИТ, без предшествующего применения АМП (риск БЛРС)

БИАНЕМ-АФ

Тип IIIb. Нозокомиальные инфекции в ОРИТ

длительная госпитализация (>7 дней), нахождение в ОРИТ > 3 дней, предшествующее применение АМП, риск БЛРС, карбапенемрезистентных энтеробактерий и ацинетобактера, полирезистентных НФГОБ (*P. aeruginosa, Acinetobacter baumannii, MRSA*)

Тип IV. Нозокомиальные инфекции с риском инвазивного кандидоза

Показания карбапенемов у взрослых

АБП Инфекции	Бианем-АФ	Меропене м	Имипенем/ циластатин	Дорипене м	Эртапенем
Нижних дыхательных путей	+	+	+	нозокомиальн ая	внебольнична я
Мочевыводящих путей	+	+	+	+	+
Кожи и мягких тканей	-	+	+	-	+
Интраабдоминальные инфекции	перитонит	+	+	+	+
Органов малого таза	-	+	+	-	+
Хронические респираторные заболевания	+				
Септицемия	-	+	+	-	+
Фебрильная нейтропения	-	+	-	-	-
Периоперационная профилактика	-	-	+	-	-
Костей и суставов	-	-	+	-	-
струфияционений инскому приме	нению -	-	+	-	-

Бианем-АФ: сравнительный анализ режимов введения карбапенемов

АБП Свойство	Бианем-АФ	Меропенем	Имипенем/ циластатин	Дорипенем	Эртапенем				
Способ введения	в/в	в/в	в/в	в/в	в/в, в/м				
Режим дозирования у взрослых при инфекции средней тяжести	0,3 г 2 p/сутки	0,5-1г 3 p/сутки	0,5 г 3 p/сутки	0,5 г 3 р/сутки	1г 1 р/сут				
Режим дозирования у взрослых при тяжёлых инфекциях	0,6 г 2 p/сутки	1-2 г 3-4 p/сутки	1 г 4 р/сутки	0,5 -1 г 3 p/сутки	1г 1 р/сут				
Возможность применения в педиатрии									
Возраст	с 18 лет	с 3 мес	с 3 мес	нет	3 мес				
Режим ДОЗИРОВАНИЯ струкция по медицинско	Нет му применению	10-40 мг/кг 3 р/сут	15 мг/кг 4 р/сут		15 мг/кг 2				

Форма выпуска и режим дозирования

Бианем-АФ (биапенем)

Флаконы 0,3 или 0,6 г

- ИМВП, нетяжелые инфекции: 0,3 г с интервалом 12 ч
- Тяжелые инфекции: 0,6 г с интервалом 12 ч

Максимальная суточная доза биапенема – 1,2 г При ОПН требуется коррекция дозирования





Благодарю за внимание!