

Влияние цефепима/фтортиазинона в сравнении с цефепимом/плацебо на клиническое излечение и микробиологическую эрадикацию у пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей: проспективное рандомизированное клиническое исследование

*В. Б. БЕЛОБОРОДОВ^{1,2}, Н. А. ЗИГАНГИРОВА², Н. Л. ЛУБЕНЕЦ²,
В. Б. ШЕРЕМЕТ², С. А. НЕЛЮБИНА², Н. Е. БОНДАРЕВА², С. И. ЛУЙКСААР²,
Е. Ю. ЛЕВЧЕНКО², С. В. ЛУЙКСААР², Е. А. КОРОЛЕВА²,
Е. Д. ФЕДИНА², Д. Ю. ПУШКАРЬ³, А. Л. ГИНЦБУРГ²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Проведено многоцентровое проспективное рандомизированное исследование клинической и микробиологической эффективности цефепима в комбинации с фтортиазином или плацебо для расширения возможностей эмпирической терапии пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей. Первичной конечной точкой исследования в популяции МГТ было излечение и эрадикация возбудителя на 21-й день после окончания антибактериальной терапии: у получавших цефепим/фтортиазин этот показатель составил 75,6%, у получавших цефепим/плацебо — 50,8%; 97,5% односторонний конфиденциальный интервал (14,7%) превосходил гипотезу равной эффективности (0%), что позволило принять альтернативную гипотезу превосходства цефепима/фтортиазинона над цефепимом/плацебо. Выявлено достоверное ($p=0,012$) уменьшение количества рецидивов инфекции при последующем наблюдении (90 суток после начала лечения) после применения цефепима/фтортиазинона по сравнению с цефепимом/плацебо, 3/178 (1,7%; 95% CI: 0,3–4,8) и 14/175 (8,0%; 95% CI: 4,4–13,1), соответственно. Побочные явления были выявлены у 37 (20,6%; 13,4–25,3) пациентов получавших цефепим/фтортиазин и у 27 (15,2%; 8,0–18,2) пациентов получавших цефепим/плацебо, их количество достоверно не различалось, они относились к нетяжёлым и не требовали отмены препаратов. Результаты исследования показали клинические и микробиологические преимущества применения цефепима/фтортиазинона по сравнению с цефепимом/плацебо при равном профиле безопасности, что позволяет расширить эффективность эмпирической терапии осложнённых инфекций мочевыводящих путей.

Ключевые слова: осложнённые инфекции мочевыводящих путей; цефепим; фтортиазин

Для цитирования: Белобородов В. Б., Зигангирова Н. А., Лубенец Н. Л., Шеремет В. Б., Нелюбина С. А., Бондарева Н. Е., Луйксаар С. И., Левченко Е. Ю., Луйксаар С. В., Королева Е. А., Федина Е. Д., Пушкарь Д. Ю., Гинцбург А. Л. Влияние цефепима/фтортиазинона в сравнении с цефепимом/плацебо на клиническое излечение и микробиологическую эрадикацию пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей: проспективное рандомизированное клиническое исследование. *Антибиотики и химиотерап.* 2024; 69 (9–10): 31–39. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-31-39>. EDN: AAHDQM.

The Effect of Cefepime/Fluorothiazinone Compared with Cefepime/Placebo on Clinical Cure and Microbiological Eradication in Patients with Complicated Urinary Tract Infections: A Prospective Randomized Clinical Trial

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: belvb1070@mail.ru



EDN: AAHDQM

*Correspondence to:
E-mail: belvb1070@mail.ru



*VLADIMIR B. BELOBORODOV^{1,2}, NAILYA A. ZIGANGIROVA², NADEZHDA L. LUBENEC², ANNA B. SHEREMET², STANISLAVA A. NELYUBINA², NADEZHDA E. BONDAREVA², SERGEY I. LUYKSAAR², EVGENIYA U. LEVCHENKO², SVETLANA V. LUYKSAAR², EKATERINA A. KOROLEVA², ELENA D. FEDINA², DMITRY Y. PUSHKAR³, ALEXANDER L. GINTZBURG²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Moscow, Russia*

² National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Moscow, Russia*

³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Moscow, Russia*

Abstract

The multicenter prospective randomized trial of clinical and microbiological efficacy of cefepime in combination with fluorothiazinone or placebo was conducted to expand the possibilities of empirical therapy for patients with complicated urinary tract infections. The primary endpoint of the study in the MITT population was the clinical cure and pathogen eradication on the 21st day after the conclusion of antibacterial therapy: this indicator was 75.6% in cefepim/fluorothiazinone group and 50.8% in cefepim/placebo group; 97.5% one-sided confidential interval (14.7%) exceeded the hypothesis of equal efficacy (0%), allowing an alternative hypothesis of the superiority of cefepime/fluorothiazinone over cefepime/placebo to be accepted. There was a significant ($P=0.012$) decrease in relapses occurrences of infection at follow-up (90 days after the start of treatment) after the use of cefepime/fluorothiazinone compared with cefepime/placebo, 3/178 (1.7%; 95% CI: 0.3–4.8) and 14/175 (8.0%; 95% CI: 4.4–13.1), respectively. Adverse events were detected in 37 (20.6%; 13.4–25.3) patients in group cefepim/fluorothiazinone and in 27 (15.2%; 8.0–18.2) patients in group cefepim/placebo; their number did not significantly differ, they were not severe and did not require drug discontinuation. The results of the study showed the clinical and microbiological advantages of cefepime/fluorothiazinone combination compared with cefepime/placebo with an equal safety profile, which makes it possible to expand the effectiveness of empirical therapy for complicated urinary tract infections.

Keywords: complicated urinary tract infections; cefepime; fluorothiazinone

For citation: Beloborodov V.B., Zigangirova N.A., Lubenec N.L., Sheremet A.B., Nelyubina S.A., Bondareva N.E., Luyksaar S.I., Levchenko E.U., Luyksaar S.V., Koroleva E.A., Fedina E.D., Pushkar D.Y., Gintzburg A.L. The effect of cefepime/fluorothiazinone compared with cefepime/placebo on clinical cure and microbiological eradication in patients with complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (9–10): 31–39. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-9-10-31-39>. EDN: AAHDQM.

Введение

Осложнённые инфекции мочевыводящих путей (оИМП) возникают на фоне органических и функциональных изменений мочевого пузыря, нейрогенной патологии или тяжёлых сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, нейтропения, иммуносупрессия), после применения инструментальных методов обследования и лечения [1]. Осложнённые ИМП представляют собой широкий спектр патологических состояний и включают неоднородную популяцию пациентов, требующих применения общих принципов ведения. Новые подходы в лечении этих инфекций связаны с высокой вероятностью выделения уропатогенов с множественной лекарственной устойчивостью и необходимости выбора антибактериальных препаратов способных преодолеть известные механизмы резистентности госпитальной флоры [2–4].

Цефепим — цефалоспорин четвёртого поколения обладает широким спектром действия в отношении грамотрицательных патогенов и используется для лечения оИМП, инфекций органов брюшной полости и пневмонии. Резистентность бактериальной флоры к цефепиму связана с ростом распространения продукции β -лактамаз рас-

ширенного спектра (БЛРС) и карбапенемаз [5, 6]. Фтортиазинон — антимикробный препарат, обладающий оригинальным механизмом действия, направленным на подавление ключевых факторов вирулентности бактерий — белков III типа и флагеллинов. *In vitro* и *in vivo* показана способность подавлять инвазию, движение и образование биоплёнок основными уропатогенами [7]. В комбинации с известными антибиотиками может создавать кумулятивный эффект подавления микробной флоры, повышать микробиологическую и клиническую эффективность [8]. Для регистрации исследуемого лекарственного препарата при осложнённых ИМП требуются доказательства его преимущества в рамках полноценного проспективного клинического исследования по данному показанию. По результатам проведённого клинического исследования Фтортиазинон зарегистрирован для лечения осложнённых ИМП в комбинации с цефепимом (ПУ ЛП-№(005077)-(РГ-РУ) от 03.04.2024).

Материал и методы

Клиническое исследование проведено в соответствии с протоколом, одобренным локальными и федеральным этическим комитетом, принципами Хельсинкской Декларации

Всемирной Медицинской Ассоциации, стандартами по Надлежащей Клинической Практике (ICH E6 GCP), а также действующим законодательством Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС). До начала исследования было получено разрешение Минздрава России на проведение клинического исследования № 389 от 03 августа 2018 г. Дизайн исследования: проспективное многоцентровое рандомизированное слепое плацебо-контролируемое. Целью исследования была оценка безопасности и эффективности препарата Фтортиазинон, таблетки 300 мг (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России) или плацебо, в комбинации с препаратом «Цефепим» при лечении пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей, вызванными *Pseudomonas aeruginosa* и другими уропатогенами (идентификатор на портале ClinicalTrials.gov: NCT03638830). До начала исследования во всех 14 исследовательских центрах каждым участником подписывалась форма информированного согласия, утверждённая для центра соответствующим компетентным институциональным наблюдательным советом или независимыми комитетами по этике.

Дизайн исследования предполагал выявление преимущества фтортиазинона по сравнению с плацебо в комбинации со стандартной антибактериальной терапией (цефепим). На основании ретроспективных данных о терапевтическом эффекте антибиотиков была использована оценка превосходства в 0%. Среднее значение клинической эффективности, полученное в результате метаанализа, составила 75,03% (доверительный интервал (ДИ) 65,64–90,28%). Поэтому эффективность комбинации в контрольной группе может быть оценена по нижнему пределу ДИ (65,64%). Учитывая отсутствие данных литературы об эффективности комбинации препаратов основной группы, её можно оценить как превосходящую на 12%, например, равную 82%. Был использован двусторонний ANOVA-тест, ошибка I типа (α) составила 0,05, ошибка II типа (β) — 0,2. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) считает, что различия в 10% приемлемы при оценке новой антибактериальной лекарственной терапии в сравнении с признанным антибактериальным препаратом для лечения осложнённых ИМП с первичным исходом в виде микробиологического успеха и клинического разрешения исходных признаков и симптомов через 5 или более дней после окончания лечения [Food and Drug Administration. Complicated urinary tract infections: developing drugs for treatment. Guidance document. June 2018 (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/complicated-urinary-tract-infections-developing-drugs-treatment>)].

Расчёт объёма предполагаемой выборки рассчитывали по стандартной процедуре: с учётом ошибок при скрининге, распространённости инфекций, вероятности исключения из исследования, достаточным количеством пациентов для рандомизации оказалось — не менее 351 [9].

Критериями отбора были: пациенты в возрасте 18 лет и старше с осложнённой ИМП, определяемой как наличие, по крайней мере, 2 из следующих новых или нарастающих симптомов: (1) дизурия, учащённое мочеиспускание или позывы к мочеиспусканию; (2) лихорадка ($\geq 38^\circ\text{C}$, наблюдаемая врачом в течение 24 ч после скрининга); (3) боль внизу живота или в области таза; (4) болезненность надлобковой области при физикальном осмотре; или (5) тошнота или рвота в течение 24 ч или менее до скрининга. Участники также должны были иметь, по крайней мере, 1 из следующих симптомов: (1) пациенты мужского пола с задержкой мочи; (2) прерывистая катетеризация мочевого пузыря или наличие постоянного катетера мочевого пузыря; (3) обструктивная уропатия с необходимостью медикаментозного или хирургического лечения во время и до окончания применения исследуемого лечения; (4) нарушение мочеиспускания, приводящее к остаточному объёму мочи не менее 100 мл; или (5) азотемия, вызванная различными уропатогенами ($\geq 10^5$ колониеобра-

зующих единиц [КОЕ]/мл в моче), которые требовали госпитализации и лечения парентеральным антибиотиком не менее 7 дней и ассоциировались с пиурией (количество лейкоцитов >10 /мкл в нецентрифугированной моче или ≥ 10 клеток/большом поле в осадке мочи, или положительным результатом исследования на наличие лейкоцитарной эстеразы в моче с помощью тест-полоски).

Рандомизация пациентов проводилась без разбивки по клиническим центрам, в день введения исследуемого препарата или плацебо. Схема рандомизации была подготовлена до начала исследования с использованием валидированного программного обеспечения. Включение пациентов в исследование и назначение лечения в соответствии со схемой рандомизации осуществлялось врачом-исследователем.

Плацебо не отличалось по внешнему виду, форме, цвету и полностью имитировало фтортиазинон, препараты принимались по одной и той же схеме. Исследуемый препарат был приготовлен не ослеплённым фармацевтом, введён и принят внутрь под контролем персонала, не знавшим о распределении участников по группам.

Пациенты получали 2-часовую инфузию цефепима в дозе 2 г через 12 ч в комбинации с фтортиазиноном 300 мг по 2 таблетки через 12 ч или такую же дозу цефепима и по 2 таблетки плацебо через 12 ч. Согласно протоколу, допускалось продолжение лечения до 14 дней у пациентов, требующих по мнению исследователя терапии антибиотиками >7 дней.

Признаки и симптомы инфекции отслеживались с помощью ежедневного опросника. Клинические исходы оценивали в конце лечения, на 21-й день после окончания лечения, через 60 и 90 дней после прекращения лечения. Образцы мочи были получены во время скрининга, перед введением исследуемого препарата (исходный уровень), во время последующих оценочных визитов. Образцы мочи собирали из средней порции мочи или из вновь введённого катетера Фолея (образцы из мочевого пузыря не допускались), аспирации иглой мочевого пузыря, надлобкового катетера, нефростомической трубки или аспирации из мочеточника. Выделение из образцов мочи бактерий в концентрации $\geq 10^5$ КОЕ/мл рассматривалось как выявление достоверных исходных патогенов и направлялись в центральную лабораторию для подтверждения идентификации, тестирования на чувствительность и генотипирования. При выделении из мочи 3 и более вероятных патогенов — моча считалась контаминированной.

Результаты

В первичный анализ были включены все пациенты, получившие не менее 1 дозы исследуемого препарата и имевшие исходный возбудитель в моче в количестве 10^5 КОЕ/мл или более (популяция MITT). Также были проанализированы все данные пациентов, соответствующих критериям включения вне зависимости от результатов определения чувствительности, вне зависимости от уровня минимальной ингибирующей концентрации, в том числе с возбудителями резистентными к цефепиму (минимальная ингибирующая концентрация ≥ 16 мкг/мл).

Включение пациентов в исследование проводилось с августа 2021 г. по январь 2023 г., всего рандомизировано 357 пациентов, получивших лечение (рисунок). Средняя продолжительность лечения составил 7 дней, летальных исходов не наблюдалось. Основные демографические и клинические характеристики включённых в исследование пациентов представлены в табл. 1.

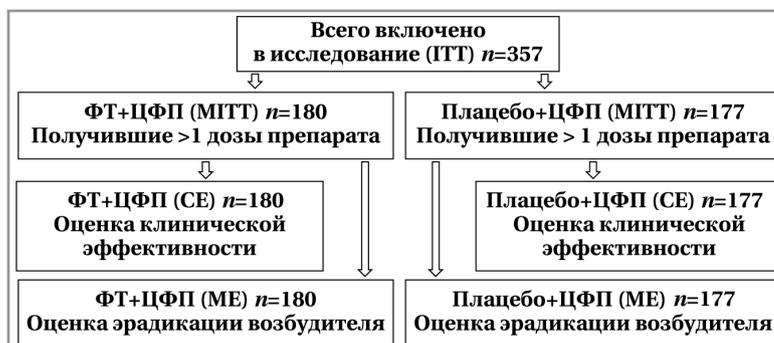
Таблица 1. Основные демографические, клинические и микробиологические показатели пациентов на момент включения в исследование

Table 1. Basic demographic, clinical, and microbiological parameters of patients at the time of inclusion in the study

Показатель	Фтортиазинон/Цефепим	Плацебо/Цефепим
	(n=180)	(n=177)
Возраст, среднее значение, лет	55,6±18,6 (18,0–89,0)	58,6±16,8 (20,0–86,0)
Возрастная категория, лет		
<65	93 (51,5)	94 (52,8)
65 до <75	58 (32,4)	54 (30,6)
≥75	29 (16,1)	29 (16,6)
Пол		
Мужчины	234 (45,3)	232 (44,8)
Женщины	282 (54,7)	286 (55,2)
Средняя масса, кг	76,0±15,0 (47,2–130,5)	76,7±13,4 (45,3–130,0)
Средний рост, см	169,0±9,9 (142,0–193,4)	168,2±10,2 (144,0–196,1)
Средний индекс массы тела	26,7±5,4 (16,6–45,2)	27,9±5,5 (17,4–45,3)
Средний показатель клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	72,62 (22,0)	72,43 (23,8)
Предшествующая антибактериальная терапия		
До 24 ч	12 (6,7)	9 (5,3)
Не применяли	168 (93,3)	168 (94,7)
Индекс коморбидности Charlson перед исследованием		
<3	113 (62,5)	109 (61,3)
≥3	68 (37,5)	68 (38,7)
Наличие бактериемии при включении в исследование	0	1 (0,6)
Сахарный диабет	23 (12,6)	25 (14,1)
Основной возбудитель:	74 (41,2)	72 (40,6)
Enterobacterales — продуцент β-лактамаз расширенного спектра		

У всех 357 пациентов была диагностирована осложнённая инфекция мочевыводящих путей. Инфекция, вызванная Enterobacterales, выявлена у 61,6% (220 из 357) пациентов. Наиболее распространёнными грамотрицательными возбудителями при включении в исследование были *Escherichia coli* (28,9%; 103/357), *Klebsiella pneumoniae* (12,6%; 45/357), *Proteus mirabilis* (5,6%; 11/357) и *Pseudomonas aeruginosa* (2,0%; 7/357). Наиболее распространёнными грамположительными возбудителями были *Enterococcus* spp. (12,3%; 44/357) и *Staphylococcus* spp. (7,0%; 25/357).

Оценка достижения основной цели исследования — первичной конечной точки. Первичная конечная точка исследования состояла в полном устранении исходных признаков и симптомов, присутствующих при скрининге (клиническое излечение) и снижении количества исходных патогенов до уровня менее 10³ КОЕ/мл в моче (микробиологическая эрадикация) на 21-е сут наблюдения (табл. 2). Первичная конечная точка была достигнута у 136/180 (75,6% [95% CI: 68,6–81,6]) пациентов в группе получивших фтортиазинон/цефепим и у 90/177 (50,8%; [95% CI: 43,0–58,1]) пациентов получивших плацебо/цефепим (разница — 24,8%). Нижняя граница одностороннего 97,5% доверительного интервала для разности значений 75,6 и 50,8% составила 14,7%, что по условиям статистической



Распределение пациентов по группам.

Примечание. ФТ — фтортиазинон; ЦФП — цефепим.

Distribution of patients into groups

Note. ФТ — fluorothiazinone; ЦФП — cefepime.

обработки превышало величину клинически значимых различий и позволило принять альтернативную гипотезу (H1): фтортиазинон/цефепим обладает превосходством в сравнении с плацебо/цефепимом в лечении пациентов с осложнёнными инфекциями мочевыводящих путей.

Клиническая эффективность у пациентов с выделенным возбудителем (m-МИТТ) в группе комбинированной терапии с фтортиазиноном оказалась достоверно выше на 21,5%, чем в группе пациентов с плацебо. Эрадикация микробов также была выше на 13,2% в указанных группах, соответственно.

Вторичные исходы лечения (анализ подгрупп). Доля пациентов с ответом в виде клиниче-

Таблица 2. Первичный результат клинического исследования, результаты клинического излечения и микробиологическая эрадикация**Table 2. Primary clinical outcome, clinical cure rates, and microbiological eradication**

Результат	Цефепим/Фтортиазинон <i>n</i> (%)	Цефепим/Плацебо <i>n</i> (%)	Различия результатов, % (95% CI)
Основные результаты: день 21 после последней дозы антибиотика			
Клиническая эффективность у всех исследованных пациентов (MITT)	136/180 (75,6; 95% CI: 68,6–81,6)	90/177 (50,8; 95% CI: 43,0–58,1)	24,7; 97,5% CI: — 14,7 ¹
Клиническая эффективность у пациентов с выделенным уропатогеном (m-MITT)	135/176 (76,7; 95% CI: 69,7–82,7)	90/163 (55,2; 95% CI: 47,2–63,0)	<i>p</i> =0,0001 ²
Клиническое излечение (MITT)	159/180 (89,2; 95% CI: 83,7–93,4)	110/163 (67,5; 95% CI: 59,7–74,6)	<i>p</i> =0,0001 ²
Клиническое излечение (CE)	159/180 (88,3; 95% CI: 82,7–92,6)	123/177 (69,5; 95% CI: 62,1–76,2)	<i>p</i> =0,0001 ²
Клиническое излечение (ME)	153/172 (89,0; 95% CI: 83,3–93,2)	109/162 (67,3; 95% CI: 59,5–74,4)	<i>p</i> =0,0001 ²
Микробиологическая эрадикация (MITT)	150/180 (83,3; 95% CI: 77,1–88,5)	124/177 (70,1; 95% CI: 62,3–76,3)	<i>p</i> =0,003
Последующее наблюдение после последней дозы антибиотика			
Рецидив (CE): 60 дней	2/179 (1,1%; CI: 0,1–4,0)	29/175 (16,0%; CI: 10,9–22,3)	<0,0001
Рецидив (CE): 90 дней	5/179 (2,8%; CI: 0,9–6,4)	8 (42)/175 (21,7%; CI: 15,8–28,6)	<0,0001

Примечание. ¹ — двусторонний ANOVA-тест; MITT — все пациенты, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов; m-MITT — все пациенты, получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов с выделенным из мочи возбудителем; CE — все пациенты с клинической оценкой исхода; ME — все пациенты с подтвержденной микробной эрадикацией.

Note. ¹ — two-way ANOVA test; MITT — all patients who received at least one dose of study drugs; m-MITT — all patients who received at least one dose of study drugs with the pathogen isolated from urine; CE — all patients with clinical outcome assessment; ME — all patients with confirmed microbial eradication.

ского излечения на 21-е сутки после прекращения применения препаратов, предусмотренных Протоколом исследования (популяция MITT) оказалась достоверно выше на 21,2% у пациентов, получивших цефепим/фтортиазинон (135/176 (76,7%; [95% CI: 69,7–82,7])) по сравнению с получившими цефепимом/плацебо (90/163 (55,2%; [95% CI: 47,2–63,0]) (*p*<0,0001). В этой же популяции пациентов была изучена эрадикация всех выделенных патогенов сразу после окончания лечения и на 21-е сутки последующего наблюдения. На момент окончания лечения антибиотиками эрадикация патогенов была достоверно выше на 10,4% у пациентов, получивших цефепим/фтортиазинон (158/180 (87,8%; [95% CI: 82,1–92,2])) по сравнению с получившими цефепимом/плацебо (137/177 (77,4%; [95% CI: 70,1–82,9]) (*p*=0,011). На 21-е сутки после окончания лечения тенденция сохранялась: различие составило 13,2% у пациентов получивших цефепим/фтортиазинон (150/180 (83,3%; [95% CI: 77,1–88,5]) по сравнению с получившими цефепимом/плацебо (124/177 (70,1%; [95% CI: 62,3–76,3]) (*p*=0,003).

Результаты сравнения долей пациентов с общим ответом в виде излечения на 21-е сутки в группе пациентов с бактериологически подтвержденной инфекцией (популяция m-MITT) указывают на существенное преимущество (21,1%) цефепима/фтортиазинона (135/176 (76,7% [CI:

69,7–82,7%]) по сравнению с цефепимом/ плацебо (90/163 (55,2% [CI: 47,2–63,0]) (*p*<0,0001). В этой же популяции пациентов была изучена эрадикация всех выделенных патогенов сразу после окончания лечения и на 21-е сутки последующего наблюдения, достоверных различий между группами обнаружено не было, что указывает на то, что результат, полученный сразу после прекращения лечения исследуемыми препаратами, оставался таковым до 21 сут наблюдения.

Доля пациентов с общим ответом в виде излечения в популяции, подходящей для клинической оценки (популяция CE), на тот же период наблюдения также оказалась достоверно выше на 19,7% у получивших цефепим/фтортиазинон (157/176 (89,2% [CI: 83,7–93,4%]) по сравнению с цефепимом/ плацебо (123/177 (69,5% [CI: 62,1–76,2]) (*p*<0,0001).

Доля пациентов с эрадикацией возбудителя (популяция ME) через 21-е сутки после окончания лечения также оказалась достоверно больше на 21,7% у получивших цефепим/фтортиазинон (153/172 (89,0% [CI: 83,3–93,2%]) по сравнению с цефепимом/плацебо (109/162 (67,3% [CI: 59,5–74,4]) (*p*<0,0001). Причём, у пациентов, получивших цефепим/фтортиазинон, эффективность эрадикации на момент окончания лечения и на 21-е сутки последующего наблюдения не изменилась.

В процессе последующего наблюдения на 60-е сутки после окончания лечения выявлено достоверно меньшее количество рецидивов инфекции на 14,9% в популяции пациентов подходящих для клинической оценки (популяция SE) получивших цефепим/фтортиазинон (1/179 (1,1% [CI: 0,1–4,0%]) по сравнению с цефепимом/плацебо (28/175 (16,0% [CI: 10,9–22,3] ($p < 0,0001$)). Этот же показатель на 90-е сутки наблюдения также оставался достоверно ниже на 18,9% у пациентов, получивших цефепим/фтортиазинон (5/179 (2,8% [CI: 0,9–6,4%]) по сравнению с цефепимом/плацебо (38/175 (21,7% [CI: 15,8–28,6] ($p < 0,0001$)). Необходимо отметить, что на 21-е сутки после окончания лечения в популяции ME на визите последующего наблюдения достоверных различий по количеству рецидивов не было обнаружено.

При сравнении частоты выхода пациентов из исследования в связи с недостаточной эффективностью терапии ИП/ПС достоверных различий между группами выявлено не было, в обеих группах по данной причине выбыло по 1 пациенту.

Нежелательные явления (НЯ). Всего в ходе исследования было зарегистрировано 63 НЯ, по степени тяжести 62 из 63 (98,4%) отнесены к лёгкой степени тяжести, 1 случай (1,6%) — среднетяжёлой. В 15 из 63 случаев (23,8%) причинно-следственная связь с препаратом оценена как «не подлежащая классификации», в 22 случае (34,9%) — «возможная», в 1 случае (1,6%) — «вероятная», в 4 случаях (6,3%) — «условная» и в 21 случае (33,3%) — «сомнительная». В 52 из 63 случаев (82,5%) никакой медикаментозной коррекции не потребовалось, в 11 случаях (17,5%) — проводилась медикаментозная терапия.

У пациентов получивших, по крайней мере, 1 дозу исследуемого препарата, у 37 из 180 пациентов (20,6%) в группе цефепима/фтортиазинона и у 26 из 177 пациентов (14,7%) в группе цефепима/плацебо наблюдались нежелательные явления, связанные с лечением, тяжёлых нежелательных явлений выявлено не было. Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникающими при лечении, были: нарушения сна (3,3 против 2,8%), повышение показателей функционального состояния печени: аланинаминотрансферазы (6,4 против 6,6%) и билирубина крови (2,8 против 2,9%).

Обсуждение

Основным механизмом резистентности грамотрицательных бактерий является продукция β -лактамаз. Продукция β -лактамаз возбудителями осложнённых ИМП приводит к ограничению терапевтических возможностей, росту экономических затрат и увеличению летальности. Одной из стратегий преодоления резистентности,

связанной с продукцией β -лактамаз является применение подходящих ингибиторов, которые ковалентно связывают активный центр фермента, предотвращая гидролиз бета-лактамного антибиотика. Клавулановая кислота, тазобактам и сульбактам относятся к первому поколению ингибиторов β -лактамаз и способны подавлять активность определённых сериновых β -лактамаз класса А, однако оказываются неэффективными в отношении β -лактамаз класса С (цефалоспорииназы, сериновые карбапенемазы) и металло- β -лактамаз класса В. Эта быстрая эволюция резистентности была связана со сходством химической структуры β -лактамов и ингибиторов. Последующее поколение не- β -лактамных ингибиторов β -лактамаз (авибактам, релебактам) оказалось активным в отношении новых целей — β -лактамаз КРС-типа и ОХА-типа [10]. Ещё одним представителем этой группы ингибиторов является ваборбактам, обладающий активностью только в отношении β -лактамаз КРС-типа [11]. Однако ни один из указанных препаратов не активен в отношении металло- β -лактамаз, что послужило причиной разработки новых ингибиторов β -лактамаз, активных против всех 4 классов β -лактамаз [12, 13].

Изучению эффективности лечения осложнённых ИМП уделяется повышенное внимание, причём большинство исследований посвящено изучению новых комбинаций бета-лактамов/ингибиторов β -лактамаз [13–15]. Первоначально стандартным препаратом сравнения для новых комбинаций был пиперациллин/тазобактам, иногда применялись карбапенемы или препараты других групп (фосфомицин) [14, 16, 17]. Сравнение пиперациллина/тазобактама с последующими более новыми комбинациями препаратов с не- β -лактамными ингибиторами β -лактамаз для защиты от гидролиза основного препарата целесообразно, так как пиперациллин/тазобактам входит в клинические рекомендации в качестве одного из основных препаратов для лечения осложнённых ИМП [18]. С другой стороны, спектр подавления β -лактамаз не- β -лактамными ингибиторами существенно шире, чем ингибиторами I поколения. Поэтому теоретически, при прочих равных условиях, они должны всегда обеспечивать более высокий уровень активности и эффективности основных препаратов, по крайней мере в отношении продуцентов ESBL [19]. При этом уже заложен фундамент для преодоления резистентности, связанной с продукцией карбапенемаз, ингибиторами β -лактамаз, созданными специально для этой цели, но также обладающих высокой активностью в отношении ESBL [14, 15, 17, 20].

При комбинированной оценке клинической и микробиологической эффективности лечения осложнённых ИМП комбинацией цефалоспори-

нов III–IV генерации/ингибиторов карбапенемаз или карбапенемов различия составили 12,6 и 6,7% [15, 17], а при сравнении с пиперациллином/тазобактамом — 21,2% [14]. При этом показатели эрадикации патогенов (5,9 и 6,4%) различными комбинациями препаратов несущественно различались в исследованиях, опубликованных в 2018 г. и ранее [17, 20], но значительно отличались по сравнению с исследованиями, опубликованными в 2022 г. и позднее (19 и 20%) [14, 15]. Эти данные могут свидетельствовать о нарастающем вкладе в резистентность возбудителей–продуцентов карбапенемаз и снижении активности препаратов сравнения.

Наше исследование комбинации цефалоспорины IV генерации цефепима с фтортиазином или плацебо у пациентов с осложнёнными ИМП закончилось в 2023 г., поэтому сравнение эффективности и эрадикации возбудителей будет более корректным с подобными исследованиями, опубликованными в последние 3 года. Фтортиазин, точно также как и ингибиторы β -лактамаз не имеет собственной антимикробной активности и отличается тем, что не способен связываться с β -лактамазами, при этом резистентность возбудителей к антибиотикам никак не влияет на его противомикробное действие. Биологическая активность фтортиазиона связана с блокированием ряда механизмов бактерий, что приводит к подавлению движения, формирования биоплёнок, тканевой и внутриклеточной инвазии.

По результатам комбинированной оценки клиническая и микробиологическая эффективность цефепима/фтортиазиона (75,6%) по сравнению с цефепимом/плацебо (50,8%) различались на 24,8%, что соответствует или превосходит результаты других исследований (21,2%). Пациенты, получившие цефепим/фтортиазин (89,0%) достоверно отличались от получивших цефепим/плацебо (67,3%) на 21,7% и соответствовало данным, полученным другими авторами в

те же годы исследования — 19 и 20% [14, 15]. Важной особенностью настоящего исследования было продолжительное (90 дней) клиническое наблюдение за пациентами с целью выявления возникновения рецидивов инфекции. У пациентов, получивших цефепим/фтортиазин рецидивы инфекции к концу последующего наблюдения возникли в 2,8% по сравнению с 21,7% у получивших цефепим/плацебо.

Результаты проведённого исследования доказали возможность и эффективность применения нового противомикробного препарата фтортиазиона в комбинации с традиционными. Важнейшей особенностью фтортиазиона является отсутствие влияния на его активность известных механизмов резистентности к антимикробным препаратам и отсутствие селективного давления на флору — основного фактора способствующего росту резистентности.

Ограничения исследования

Основным ограничением данного исследования является отсутствие рутинных методов определения чувствительности выделенной флоры к фтортиазиону, которые обычно применяются для оценки активности возбудителей оИМП. Это обстоятельство на первом этапе клинического внедрения препарата потребует дополнительных исследований безопасности эффективности фтортиазиона в виде монотерапии у пациентов с неосложнёнными уроинфекциями.

Основной вывод исследования

У пациентов с осложнённой ИМП комбинация цефепим/фтортиазин, по сравнению с цефепимом/плацебо в рандомизированном исследовании, показала превосходство в отношении первичного исхода клинического излечения, микробиологической эрадикации и снижения количества рецидивов инфекции в течение продолжительного периода последующего наблюдения.

Литература/References

- EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Paris 2024. ISBN 978-94-92671-23-3. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
- Bader M. S., Loeb M., Brooks A. A. An update on the of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2017 Mar; 129 (2): 242–258. doi: 10.1080/00325481.2017.1246055.
- Zhou Y., Zhou, Z., Zheng L., Gong, Z., Li, Y., Jin Y., Huang Y., Chi M. Urinary tract infections caused by uropathogenic *Escherichia coli*: mechanisms of infection and treatment options. *Int J Mol Sci.* 2023, 24, 10537. doi: org/10.3390/ijms241310537.
- Wagenlehner F. M., Gasink L. B., McGovern P. C., Moeck G., McLeroth P., Dorr M., Dane A., Henkel T., CERTAIN-1 study team. *N Engl J Med* 2024; 390: 611–22. doi: 10.1056/NEJMoa2304748.
- Isler B., Harris P., Stewart A. G., Paterson D. L. An update on cefepime and its future role in combination with novel β -lactamase inhibitors for MDR *Enterobacteriales* and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Feb 11; 76 (3): 550–560. doi: 10.1093/jac/dkaa511.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2022.

- Koroleva E. A., Soloveva A. V., Morgunova E. Y. et al. Fluorothiazinon inhibits the virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* involved in the development of urinary tract infection. *J Antibiot (Tokyo).* 2023 May; 76 (5): 279–290. doi: 10.1038/s41429-023-00602-5.
- Tsarenko S. V., Zigangirova N. A., Soloveva A. V., Bondareva N. E., Koroleva E. A., Sheremet A. B., Kapotina L. N., Shevlyagina N. V., Andreevskaya S. G., Zhukhovitsky V. G., Filimonova E. V., Gintsburg A. L. A novel antiviral compound fluorothiazinone inhibits *Klebsiella pneumoniae* biofilm *in vitro* and suppresses model pneumonia. *J Antibiot (Tokyo).* 2023; 76 (7): 397–405. doi: 10.1038/s41429-023-00621-2.
- Chow S., Shao J., Wang H., Lokhnygina Y. Sample size calculations in clinical research. Third Edition. 2018 by Taylor & Francis Group, LLC. International Standard Book Number-13: 978-1-138-74098-3.
- Papp-Wallace K. M., Bonomo R. A. New β -lactamase inhibitors in the clinic. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30 (2): 441–464. doi: 10.1016/j.idc.2016.02.007.
- Hecker S. J., Reddy K. R., Totrov M. et al. Discovery of a cyclic boronic acid β -lactamase inhibitor (RPX7009) with utility vs class A serine carbapenemases. *J Med Chem.* 2015; 58, 3682–3692. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00127.
- Burns C. J., Liu B., Chu G. et al. Discovery of VNRX-5133: A broad-spectrum serine- and metallo- β -lactamase Inhibitor (BLI) for carbape-

- nem-resistant bacterial infections («superbugs»). Proceedings of the 255th National Meeting of the American Chemical Society, New Orleans, LA, 2018; American Chemical Society: Washington, DC, 2018; Abstract MEDI-309.
13. *Kaye K. S., Belley A., Barth P., Lahlou O., Knechtle P., Motta P., Velicitat P.* Effect of cefepime/enmetazobactam vs piperacillin/tazobactam on clinical cure and microbiological eradication in patients with complicated urinary tract infection or acute pyelonephritis. *JAMA*. 2022 Oct 4; 328 (13): 1304–1314. doi: 10.1001/jama.2022.17034
 14. *Saeed M. W., Gillani S. W., Mahmood R. K., Vipadapu P., Hussain M. W., Rathore H. A.* A meta-analysis on clinical outcomes of ceftolozane versus piperacillin in combination with tazobactam in patients with complicated urinary tract infections. *Hindawi BioMed Research International Volume 2022*, Article ID 1639114, 13. doi.org/10.1155/2022/1639114.
 15. *Florian M., Wagenlehner, M. D., Leanne B. Gasink, M. D., Paul C. McGovern et al.* Cefepime–taniborabactam in complicated urinary tract infection. *N Engl J Med*. 2024; 390 (7): 611–622. doi: 10.1056/NEJMoa2304748.
 16. *Kaye K. S., Rice L. B., Dane A. L., Stus V., Sagan O., Fedosiuk E., Das A. F., Skarinsky D., Eckburg P. B., Ellis-Grosse E. J.* Fosfomycin for injection (ZTI-01) versus piperacillin-tazobactam for the treatment of complicated urinary tract infection including acute pyelonephritis: ZEUS, a phase 2/3 randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 27; 69 (12): 2045–2056. doi: 10.1093/cid/ciz181.
 17. *Wagenlehner F. M., Sobel J. D., Newell P., Armstrong J., Huang X., Stone G. G., Yates K., Gasink L. B.* Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis*. 2016 Sep 15; 63 (6): 754–762. doi: 10.1093/cid/ciw378.
 18. *Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A., Mathers A. J., van Duin D., Clancy C. J.* IDSA guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections: version 1.0. March 7, 2022. Accessed April 19, 2022. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/#>
 19. *Husna A., Rahman M. M., Badruzzaman A. T.M., Sikder M. H., Islam M. R., Rahman M. T., Alam J., Ashour H. M.* Extended-spectrum β -lactamases (ESBL): challenges and opportunities. *Biomedicines*. 2023 Oct 30; 11 (11): 2937. doi: 10.3390/biomedicines11112937.
 20. *Kaye K. S., Bhowmick T., Metallidis S., et al.* Effect of meropenem-vaborbactam vs piperacillin-tazobactam on clinical cure or improvement and microbial eradication in complicated urinary tract infection: the TANGO I randomized. *Clinical Trial*. *JAMA*. 2018; 319 (8): 788–799. doi: 10.1001/jama.2018.0438.

Поступила / Received 17.06.2024
Принята в печать / Accepted 10.07.2024

Информация об авторах

Белобородов Владимир Борисович — д. м. н., профессор, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия
Зигангирова Наиля Ахатовна — д. б. н., профессор, заведующая отделом клинической микробиологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Лубенец Надежда Леонидовна — начальник отдела внедрения инновационных лекарственных средств и медицинских изделий в производство ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Шеремет Анна Борисовна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории хламидиозов ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Нелюбина Станислава Андреевна — младший научный сотрудник лаборатории хламидиоза ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Бондарева Надежда Евгеньевна — к. м. н., научный сотрудник лаборатории хламидиозов, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Луйксаар Сергей Игоревич — к. х. н., заведующий лабораторией органического синтеза биологически активных молекул, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Левченко Евгения Юрьевна — научный сотрудник лаборатории хламидиозов, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Луйксаар Светлана Владимировна — ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микро-

About the authors

Vladimir B. Beloborodov — D. Sc. in Medicine, Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation; National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
Nailya A. Zigangirova — D. Sc. in Biology, Professor, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Nadezhda L. Lubenec — Head of the Department for the Implementation of Innovative Medicines and Medical Devices in Production, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Anna B. Sheremet — Ph. D. in Biology, Senior Researcher at the Chlamydia Laboratory, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Stanislava A. Nelyubina — Junior Researcher at the Chlamydia Laboratory, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Nadezhda E. Bondareva — Ph. D. in Medicine, Research Fellow at the Chlamydia Laboratory, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Sergey I. Luyksaar — Ph. D. in Chemistry, Head of the Laboratory of Organic Synthesis of Biologically Active Molecules, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Evgeniya Yu. Levchenko — Research Fellow at the Chlamydia Laboratory, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Svetlana V. Luyksaar — National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician

биологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Королева Екатерина Андреевна — к. б. н., младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Федина Елена Дмитриевна — к. м. н., лаборатория хламидиозов, ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

Пушкаръ Дмитрий Юрьевич — д. м. н., профессор, Академик РАН, руководитель Московского урологического центра, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Гинцбург Александр Леонидович — д. б. н., профессор, Академик РАН, директор ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия

N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Ekaterina A. Koroleva — Ph. D. in Biology, Junior Researcher, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Elena D. Fedina — Ph. D. in Medicine, Chlamydia Laboratory, National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Dmitry Yu. Pushkar — D. Sc. in Medicine, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Moscow Urological Center, Head of the Urology Department, A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Alexander L. Gintsburg — D. Sc. in Biology, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N. F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia