

Эффективность моксифлоксацина при бактериальной колонизации бронхов у больных ХОБЛ

У 45% больных со среднетяжелыми и тяжелыми формами **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** дыхательные пути колонизированы **потенциально патогенными микроорганизмами (ППМ)** в значительных концентрациях. У таких больных особенно высока активность системного воспаления и воспаления в нижних отделах дыхательных путей, наблюдаются более частые и тяжелые обострения ХОБЛ, легочная функция снижается более быстрыми темпами и ниже качество жизни.

Новые, более активные антибиотики позволяют достигать эрадикации бактерий из нижних отделов дыхательных путей при проведении коротких курсов терапии. Представитель четвертой генерации фторхинолонов **моксифлоксацин** обладает бактерицидной активностью в отношении большинства ППМ, выделяемых из дыхательных путей у больных ХОБЛ, и рекомендуется при обострениях среднетяжелой или тяжелой ХОБЛ и при риске неэффективности других антибиотиков.

Материал и методы исследования

Целью исследования, проведенного в двух медицинских центрах г. Барселона (Испания) в 2006–2007 годах, было изучение эффективности моксифлоксацина для эрадикации ППМ у больных стабильной ХОБЛ. Исследование было рандомизированным двойным слепым плацебоконтролируемым в параллельных группах.

В исследование включали больных ХОБЛ старше 40 лет со стажем курения ≥ 10 пачек-лет, постбронходилатационным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) $< 60\%$ от должного, приростом ОФВ₁ после ингаляции 400 мкг сальбутамола $< 10\%$ от должного, постбронходилатационным отношением ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких $\leq 0,7$ и положительным результатом посева мокроты с концентрацией ППМ $\geq 10^2$ колониеобразующих единиц в 1 мл. К ППМ, вызывающим респираторные инфекции, относили: грамотрицательные палочки (Enterobacteriaceae, Haemophilus spp.), грамположительные кокки (Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae), грамотрицательные кокки (Moraxella catarrhalis).

Критериями исключения служили бронхиальная астма и другие респираторные заболевания помимо ХОБЛ, обострение ХОБЛ, применение пероральных/парентеральных глюкокортикостероидов или изменение терапии ХОБЛ в предшествующие 4 нед, применение антибиотиков или госпитализация в предшествующие 16 нед, колонизация Pseudomonas aeruginosa, противопоказания к назначению фторхинолонов.

У пациентов с отрицательным результатом посева мокроты выполняли до трех повторных посевов с интервалом в 2 нед. Больные с положительным результатом посева мокроты были рандомизированы для лечения моксифлоксацином (400 мг однократно в сутки в течение 5 дней) или плацебо. Повторно клиническое обследование и посевы мокроты выполняли через 2 и 8 нед. Длительность наблюдения за больными составила 5 мес.

Основным конечным показателем была частота эрадикации ППМ через 2 нед лечения. Второстепенными конечными показателями были частота эрадикации ППМ и частота появления новых ППМ через 8 нед от начала лечения, а также частота обострений ХОБЛ в течение 5 мес наблюдения. Обострения ХОБЛ определялись как эпизоды усиления одышки, увеличения объема и/или “гнойности” мокроты, потребовавшие назначения антибиотиков и/или пероральных глюкокортикостероидов.

В начале исследования регистрировали социально-демографические данные, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, анамнез курения, респираторные симптомы (кашель, продукция мокроты), частоту предшествующих обострений и госпитализаций, выполняли спирометрию и бронходилатационные тесты.

Индукцированную мокроту получали по стандартной методике через 10 мин после ингаляции β_2 -агониста и высеивали в серийных разведениях на селективные среды. Положительными результатами посева считали выделение перечисленных выше респираторных патогенов.

При отрицательных результатах посевов через 2 и 8 нед исследования мокроту центрифугировали и получали супернатант, в котором с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли ДНК ППМ. Если в последующие 3 мес из мокроты высевали тот же ППМ, это расценивали как колонизацию. Молекулярное типирование ППМ выполняли с помощью электрофореза в пульсирующем поле, чтобы дифференцировать персистирующие штаммы от вновь приобретенных за период исследования.

Результаты

В исследование было отобрано 119 больных ХОБЛ (из них 110 мужчин) со средним возрастом 68 лет и постбронходилатационным ОФВ₁ 46,2% от должного. Положительные результаты посева мокроты получены у 45 больных (37,8%); 5 пациентов, у которых была высеяна P. aeruginosa, были исключены из исследования. Оставшиеся 40 больных были рандомизированы для лечения моксифлоксацином или плацебо (группы по 20 человек). Исходные характеристики в

группах были сравнимыми, кроме более частых обострений ХОБЛ в группе моксифлоксацина, которые наблюдались у 60% больных по сравнению с 30% в группе плацебо.

Через 2 нед после начала лечения посевы мокроты стали отрицательными у 15 пациентов (75%) в группе моксифлоксацина и у 6 (30%) – в группе плацебо (различия достоверны, $p < 0,05$). В группе плацебо в эти сроки у 10 больных ППМ были выделены при посеве мокроты, а у 4 больных – определены с помощью ПЦР, при этом через 8 нед наблюдения у них высевался тот же микроорганизм (*H. influenzae*), что свидетельствовало о его персистенции. В группе моксифлоксацина через 2 нед у всех больных с отрицательным результатом посева мокроты ПЦР также была отрицательной.

Через 8 нед наблюдения персистенция ППМ по-прежнему чаще наблюдалась в группе плацебо, чем в группе моксифлоксацина (25 и 5% соответственно, различия недостоверны). Частота появления новых штаммов ППМ (60 и 70% соответственно) и колонизации (80 и 75% соответственно) была одинаково высокой в обеих группах.

Частота обострений за 5 мес наблюдения (30 и 25% соответственно) и время до развития первого обострения (74 и 60 дней соответственно) также не различались между группами плацебо и моксифлоксацина. При логистическом регрессионном анализе развитие обострений оказалось достоверно связанным с появлением новых штаммов ППМ за период наблюдения (отношение шансов 9,6). Ни лечение моксифлоксацином, ни персистенция ППМ не были связаны с риском развития обострения.

Обсуждение

Роль антибиотиков в лечении хронического бронхита и ХОБЛ (в том числе для профилактики новых обострений) изучалась начиная с 1950-х годов, однако из-за противоречивых результатов исследований сейчас не рекомендуется в повседневной практике профилактически назначать антибиотики при ХОБЛ. Тем не менее в последние годы большое внимание уделяется длительному приему макролидов у больных ХОБЛ, что может снижать частоту обострений (при этом реализуется механизм действия макролидов, отличный от противомикробной активности). При назначении моксифлоксацина при стабильной ХОБЛ используется именно его антибактериальный эффект: эрадикация инфекции из дыхательных путей снижает активность воспалительного процесса и благодаря этому предотвращает развитие новых обострений. В проведенном М. Miravittles et al. исследовании пятидневный курс лечения моксифлоксацином у пациентов со стабильной ХОБЛ приводил к эффективной эрадикации микроорганизмов из дыхательных путей и значительно снижал активность воспалительного процесса, что способствовало профилактике развития новых обострений.

По протоколу данного исследования не предусматривалась оценка влияния моксифлоксацина на частоту обострений ХОБЛ, а также не акцентировалось внимание на времени до наступления нового обострения, однако в предыдущих рандомизированных исследованиях время до раз-

вития нового обострения было значительно больше, а частота эрадикации была выше при приеме моксифлоксацина, чем при использовании амоксициллина, кларитромицина или цефуроксима (Niederman M.S. et al., 2006; Wilson R. et al., 2004).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что эффект моксифлоксацина исчезает через 2 мес после лечения, следовательно, для его поддержания необходимо более длительное лечение либо повторные курсы. При этом следует обращать особое внимание на развитие резистентности к фторхинолонам. Согласно полученным авторами данным, только единичные штаммы ППМ могут повторно подвергаться воздействию того же антибиотика спустя некоторое время, поскольку ППМ быстро элиминируются, а на их место приходят новые штаммы. Теоретически это снижает риск развития резистентности, но тем не менее долговременное применение антибиотиков в подобных ситуациях пока не рекомендуется для повседневной практики.

Основным недостатком исследования М. Miravittles et al. является малый размер выборки, что не позволило оценить влияние эрадикации ППМ на время до развития нового обострения ХОБЛ. Следует отметить, что лечение моксифлоксацином не показано больным с колонизацией *P. aeruginosa*, которая в целом при ХОБЛ наблюдается нечасто (4,2% случаев в обследованной популяции больных). Может вызывать вопросы отнесение *H. parainfluenzae* к группе ППМ, однако этот возбудитель был включен в первоначальное определение ППМ (Cabello H. et al., 1997) и во многих исследованиях бактериальной колонизации при ХОБЛ расценивался как возбудитель респираторных инфекций наряду с *H. influenzae*.

Преимуществами обсуждаемого исследования являются его рандомизированный характер, использование молекулярного типирования для выявления колонизации и реколонизации, а также включение больных, у которых исходно имела колонизация ППМ в дыхательных путях. Использование ПЦР и молекулярного типирования позволяло выявить колонизацию при ложноотрицательных результатах посевов мокроты у больных с очень низкой бактериальной нагрузкой, которая не выявлялась обычными микробиологическими методами.

Авторы отмечают, что из-за риска развития резистентности и нежелательных эффектов назначать моксифлоксацин профилактически при стабильной ХОБЛ следует только больным с подтвержденной колонизацией дыхательных путей возбудителями, чувствительными к этому антибиотику, и результаты данного исследования относятся только к этой популяции больных ХОБЛ. Для уточнения возможности профилактического назначения антибиотиков больным ХОБЛ с бактериальной колонизацией дыхательных путей необходимо проведение более крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований. ●

Подготовила к.м.н. С.Ю. Чикина по материалам:
Miravittles M., Marin A., Monsó E. et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD // *Eur. Respir. J.* 2009. V. 34. № 5. P. 1066–1071.