

MAESTRAL – новый дизайн клинического исследования эффективности антибиотиков при обострении ХОБЛ

Введение

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) ускоряют прогрессирование заболевания и вносят весомый вклад в заболеваемость, летальность и снижение качества жизни больных. У отдельных больных при обострениях ХОБЛ требуется назначение антибиотиков и системных глюкокортикостероидов (СГКС). Однако в современных исследованиях указывается на достаточно высокую частоту неэффективности антибактериальной терапии при обострениях ХОБЛ. Неполное купирование обострения повышает риск его рецидивов в ближайшие несколько недель, и возможно, что для улучшения клинического исхода обострения требуются более эффективные антибиотики.

Ни в одном исследовании, где сравнивалась эффективность различных антибиотиков при обострении ХОБЛ, не доказано преимущество в эффективности какого-либо препарата по сравнению с другими, частично из-за того, что большинство таких исследований были спланированы для демонстрации сходной, но не превосходящей эффективности. Кроме того, исходные характеристики больных и выбор конечных показателей также могут влиять на результаты исследования.

Таким образом, назрела необходимость проведения клинического исследования по изучению превосходства в эффективности разных антибиотиков при обострениях ХОБЛ, особенно у больных с риском неблагоприятного исхода обострения, которым требуется максимально эффективная терапия.

Известно, что эффективными антибиотиками при обострении ХОБЛ и хронического бронхита являются моксифлоксацин и амоксициллина клавуланат, которые обладают хорошей клинической и бактериологической эффективностью у таких больных и включены в клинические рекомендации по лечению среднетяжелых и тяжелых обострений этих заболеваний.

В рассматриваемой статье описан дизайн исследования MAESTRAL, направленного на выявление большей эффективности одного из этих антибиотиков по сравнению с другим при обострении ХОБЛ, а также обоснованы качественные отличия этого исследования от предыдущих.

Дизайн исследования

Исследование MAESTRAL – проспективное международное многоцентровое рандомизированное двойное сле-

пое исследование с двойным плацебоконтролем. Главной целью исследования являлось сравнение эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина и 7-дневного курса амоксициллина клавуланата при амбулаторном лечении обострения ХОБЛ у пациентов с высоким риском неэффективности антибактериальной терапии. Исследование было запланировано с целью выявления более эффективного антибиотика, в связи с чем были использованы новые клинические показатели эффективности и неэффективности терапии; после окончания антибактериальной терапии состояние пациентов регулярно оценивалось в течение 8 нед.

Пациенты

Критерии включения и исключения. В исследование включались амбулаторные больные с обострением ХОБЛ или хронического бронхита I типа по Anthonisen, в возрасте старше 60 лет, перенесшие в течение предшествующего года не менее 2 обострений с необходимостью назначения системных антибиотиков и/или СГКС, с постбронходилатационным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\leq 60\%$ от должного и $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ (форсированная жизненная емкость легких) $< 0,7$, активные или бывшие курильщики со стажем курения не менее 20 пачек-лет. В исследование включались только те пациенты, у которых в течение предшествующих 30 дней не было обострения ХОБЛ.

Применение глюкокортикостероидов. Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от приема СГКС коротким (5 дней) курсом в дозе 30–40 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозе другого СГКС по поводу данного обострения. Прием СГКС начинался в один день с изучаемым антибиотиком или на следующий день от начала антибактериальной терапии. Через 5 дней дозу СГКС стали постепенно снижать в течение 5 дней.

Дозы и режим приема других препаратов для лечения ХОБЛ (длительнодействующих бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикостероидов) должны были оставаться неизменными в течение всего исследования. Прием других сопутствующих лекарственных препаратов также строго регистрировался.

Микробиология

У всех пациентов была собрана спонтанно откашливаемая мокрота, в которой подсчитано число нейтрофилов,

клеток плоского эпителия и проведено микробиологическое исследование для обнаружения вероятных возбудителей обострения (*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Staphylococcus aureus*), а также определена минимальная ингибирующая концентрация для моксифлоксацина и амоксициллина клавуланата и некоторых других антибиотиков.

Антибактериальная терапия

Пациенты получали либо моксифлоксацин (Bayer Schering Pharma, Германия) в дозе 400 мг 1 раз в день перорально в течение 5 дней, либо амоксициллина клавуланат (STADApharm GmbH, Германия) в дозе 875/125 мг перорально 2 раза в день в течение 7 дней. Дозы препаратов выбраны в соответствии с клиническими рекомендациями Европейского респираторного общества и Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных заболеваний 2005 г.

Конечные показатели

Основным конечным показателем в исследовании MAESTRAL являлась клиническая неэффективность антибактериальной терапии спустя 8 нед после завершения курса антибиотиков. Под клинической неэффективностью понималась необходимость назначения дополнительного антибиотика или смены препарата, и/или назначение СГКС (либо повышение дозы или увеличение продолжительности курса), и/или госпитализация по поводу данного обострения в течение 8 нед после завершения курса изучаемых антибиотиков.

К дополнительным конечным показателям отнесены частота клинического ответа на лечение в промежуточные сроки, микробиологический результат лечения в течение всего исследования, легочная функция, прием других лекарственных препаратов, качество жизни по респираторному вопроснику клиники святого Георгия (SGRQ) и динамика симптомов обострения по шкале симптомов обострения хронического бронхита (AECB-SS).

Оценка клинической и микробиологической эффективности

В исследовании были предусмотрены визиты при включении в исследование/рандомизации (в этот же день планировалось начало антибактериальной терапии), в 4-й и в последний дни лечения, через 4 и 8 нед после окончания лечения.

Клинический ответ на лечение оценивался по аускультативным данным, ощущениями боли или дискомфорта в грудной клетке, выраженности кашля и одышки, гнойному характеру мокроты, ее вязкости и объему. Клиническим результатом лечения считали улучшение, неэффективность, неопределенный результат, купирование обострения, неполное купирование обострения и рецидив. К клинической неэффективности также относили преждевре-

менное прекращение терапии из-за неэффективности антибиотика.

Микробиологическим результатом считалась эрадикация без суперинфекции или реинфекции, предположительная эрадикация, персистенция, предположительная персистенция, эрадикация с суперинфекцией, эрадикация с реинфекцией, эрадикация с рецидивом, неполная эрадикация либо неопределенная эффективность.

Оценка безопасности

В течение всего исследования, включая 8 нед после окончания антибактериальной терапии, регистрировались все побочные эффекты лечения по их выраженности и взаимосвязи с назначенным препаратом.

Анализ

Популяции для оценки эффективности терапии.

Основной популяцией для оценки клинического исхода обострения считалась популяция по протоколу (ПП): больные, получившие изучаемые антибиотики как минимум в течение 48 ч (при клинической неэффективности) или не менее 80% курсовой дозы антибиотика (при клинической эффективности) и не нарушавшие протокол исследования. В популяцию, предназначенную для лечения (ППЛ, intention-to-treat), включались все рандомизированные больные, получившие хотя бы одну дозу изучаемых антибиотиков и посетившие врача хотя бы один раз после начала терапии. В этой же популяции анализировалась безопасность лечения. Популяция для микробиологического анализа отбиралась из ПП и состояла из пациентов, в мокроте которых до начала терапии был выявлен хотя бы один возбудитель и у которых была достигнута микробиологическая эрадикация. Популяция с идентифицированными возбудителями включала больных, вошедших в популяцию ППЛ, у которых до начала терапии был выявлен хотя бы один возбудитель.

Статистика

Размер выборки. Для того чтобы мощность исследования позволила определить превосходящую эффективность одного антибиотика по сравнению с другим, необходимо было отобрать не менее 1350 больных с обострением ХОБЛ или хронического бронхита I типа по Anthonisen в 30 странах. Такое большое число больных позволяет снизить порог неэффективности со стандартных 10%, используемых в исследованиях по определению сходной эффективности препаратов, до 6%.

Первичный анализ. Основной целью исследования являлось установление не меньшей эффективности моксифлоксацина по сравнению с амоксициллина клавуланатом, которая определялась как частота неэффективности лечения $\leq 6\%$ в ПП. Возможность большей эффективности моксифлоксацина в ППЛ изучается, если удастся доказать не меньшую эффективность моксифлоксацина по сравнению с амоксициллина клавуланатом. Первоначально в ППЛ анализировалась частота клинической неэффективности по

сравнению с другими результатами лечения. Также были запланированы два анализа чувствительности: 1) неизвестные результаты лечения (случаи неявки на завершающее обследование) суммировались с неопределенными результатами и наблюдениями с клинической неэффективностью в единую категорию неуспешного лечения; 2) неизвестные и неопределенные результаты исключались, и сравнение проводилось только по частоте купирования обострения и частоте неэффективности терапии. Двусторонний 95% доверительный интервал (ДИ) для различий в частоте клинической неэффективности в группах моксифлоксацина и амоксициллина клавуланата рассчитывался по методу Мантеля–Хензеля для каждого географического региона и в зависимости от приема СГКС. Верхняя граница ДИ <6% означала, что лечение моксифлоксацином клинически не менее эффективно, чем лечение амоксициллина клавуланатом. Верхняя граница ДИ <0 доказывала более высокую эффективность моксифлоксацина по сравнению с амоксициллина клавуланатом. Однородность отношения шансов между разными подгруппами исследовалась методом Бреслоу–Дея или методом Зелена.

Демографические и исходные показатели в ПП и ППЛ сравнивались методом Кохрана–Мантеля–Хензеля в зависимости от подгрупп и географических регионов.

Дополнительные клинические и микробиологические конечные показатели анализировались аналогично основным конечным показателям в соответствующих популяциях и в разные периоды исследования, а также в подгруппах, получавших и не получавших СГКС во время исследования.

Влияние терапии на качество жизни анализировалось при сравнении динамики общего балла по SGRQ через 8 нед после завершения антибактериальной терапии в группах моксифлоксацина и амоксициллина клавуланата. Динамика симптомов обострения оценивалась по средней, стандартному отклонению, медиане, минимуму и максимуму для общего балла в AECB-SS в начале исследования и на каждом визите.

Также оценивалось использование ресурсов здравоохранения.

Анализ безопасности включал сравнение частоты побочных эффектов в группах моксифлоксацина и амоксициллина клавуланата методом Кохрана–Мантеля–Хензеля.

Обсуждение

Анализ не меньшей эффективности одного антибиотика по сравнению с другим, используемый в большинстве исследований, затрудняет выбор врачом оптимального антибиотика для конкретного пациента. Мощность исследования MAESTRAL, а также новые отдаленные конечные показатели клинической неэффективности позволяют выявить отличия одного антибиотика от другого при лечении обострения ХОБЛ.

1. Обычно конечные показатели оцениваются вскоре после завершения лечения и не дают информации о состо-

янии пациентов через несколько недель после окончания терапии. Необходимость оценки эффективности лечения через 8 нед после его завершения продиктована высокой частотой рецидивов обострения именно в эти сроки.

2. Другой проблемой является отбор пациентов. Старший возраст, более частые обострения, сопутствующие кардиологические и легочные заболевания, более тяжелая бронхиальная обструкция определяют неблагоприятный исход обострения ХОБЛ. Кроме того, некоторые пациенты с ХОБЛ в большей степени подвержены обострениям, и они, как правило, имеют более тяжелое общее состояние, более высокий уровень системного воспаления и воспаления в респираторной системе и более быстрое прогрессирование заболевания. У этих больных риск рецидивов обострения ХОБЛ в течение 8 нед после лечения предшествовавшего обострения особенно велик. Включение в одну группу таких больных и больных с почти нормальной легочной функцией и более легким течением ХОБЛ искажает результаты исследования и увеличивает эффективность антибиотика за счет высокой частоты спонтанных ремиссий. В такой популяции больных трудно доказать преимущества в эффективности одного антибиотика по сравнению с другим. В исследование MAESTRAL отобраны больные с высоким риском неблагоприятных исходов обострения (возраст старше 60 лет, не менее 2 обострений в предшествующий год, среднетяжелое или тяжелое течение ХОБЛ) и с обострениями I типа по Anthonisen (усиление гнойного характера мокроты, увеличение объема мокроты и усиление одышки). При этом типе обострений велика роль бактериальной инфекции, и у таких больных антибактериальная терапия особенно эффективна.

3. В большинстве исследований мало внимания уделяется сопутствующему приему лекарственных препаратов, которые могут влиять на клиническую эффективность антибиотиков и вносить систематические ошибки в результаты. В исследовании MAESTRAL учитывались все лекарственные препараты, принимаемые больными в период исследования, и регистрировались любые изменения доз и режима приема. Особое внимание уделено СГКС, поскольку они ускоряют клиническое купирование обострения ХОБЛ и могут влиять на интерпретацию результатов антибактериальной терапии. В связи с этим пациенты были строго стратифицированы по приему СГКС в период исследования.

4. В исследовании MAESTRAL изменена пороговая частота неэффективности антибактериальной терапии с традиционных 10 до 6%, что ужесточает критерии оценки неэффективности.

5. Еще одним новым элементом в исследовании является использование вопросников SGRQ и AECB-SS, которые отражают отношение самих пациентов к результату лечения и существенно дополняют картину клинического исхода обострения.

6. Повторные спирометрии в течение всего исследования также нетипичны для клинических исследований по

эффективности антибиотиков, однако это позволяет убедиться, что в исследование включены только больные со среднетяжелым или тяжелым течением ХОБЛ, и представляет собой дополнительную оценку эффективности лечения.

Исследование MAESTRAL имеет ряд недостатков. Во-первых, выбор 8-недельного срока для отдаленной оценки эффективности лечения основан на ранее полученных доказательствах, однако оптимальная продолжительность наблюдения за больными, перенесшими обострение ХОБЛ, может быть иной. Кроме того, при длительном сроке исследования результаты могут подвергаться влиянию посторонних факторов. Во-вторых, в исследовании учитывался прием больными всех сопутствующих лекарственных препаратов, однако предусматривалась стратификация пациентов только по приему СГКС и не принималось во внимание использование длительно-

действующих бронходилататоров и ингаляционных глюкокортикостероидов.

Несмотря на эти недостатки, предполагается, что исследование MAESTRAL докажет преимущества нового дизайна и расширит имеющуюся информацию о роли антибиотиков и СГКС в терапии обострения ХОБЛ. Ожидается, что его результаты позволят внести изменения в клинические рекомендации, что даст возможность врачам оптимизировать терапию обострений ХОБЛ и снизить затраты здравоохранения на лечение таких больных благодаря адекватной оценке пациента и выбору антибиотика. ●

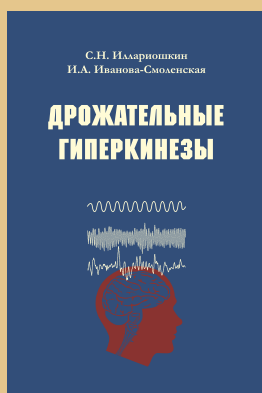
Подготовила С.Ю. Чикина по материалам:

Wilson R., Anzueto A., Miravittles M. et al.

A novel study design for antibiotic trials in acute exacerbations of COPD: MAESTRAL methodology //

Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2011. V. 6. P. 373–383.

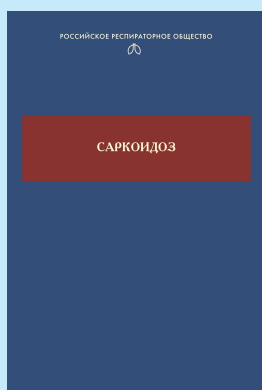
КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



Дрожательные гиперкинезы: Руководство для врачей (Серия руководств “Двигательные расстройства”). Авторы С.Н. Иллариошкин, И.А. Иванова-Смоленская

В первом отечественном руководстве, посвященном чрезвычайно актуальной и наиболее распространенной форме двигательных расстройств – тремору, систематизированы вопросы классификации, клинических проявлений, диагностики, методов регистрации тремора, представлены основные заболевания, проявляющиеся дрожательными гиперкинезами, рассмотрен патогенез различных вариантов тремора, проанализированы современные возможности консервативного и хирургического лечения тремора. В Приложениях приведены современные шкалы и опросники для количественной оценки тремора и связанных с ним функциональных нарушений, которые могут быть полезными на практике при обследовании пациентов с дрожательными гиперкинезами. 360 с., ил.

Для неврологов, психиатров, врачей общей практики, нейрофизиологов, нейрофармакологов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов, а также для других специалистов, интересующихся проблемой тремора.



Саркоидоз: Монография / Под ред. Визеля А.А. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

Третья монография фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщает накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с саркоидозом. Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания. Впервые болезнь рассматривается не как легочное заболевание, а как полиорганый гранулематоз, требующий мультидисциплинарного подхода. Клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика представлены по органам и системам. Вопросы лечения ограничены проверенными алгоритмами, рекомендованными медицинскими обществами. В монографии обсуждаются вопросы качества жизни, прогноза, правовые аспекты. 416 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, фтизиатров, патофизиологов, патологов, рентгенологов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте www.atmosphere-ph.ru