

# Моксифлоксацин или амоксициллин/клавуланат при обострении ХОБЛ у амбулаторных пациентов: результаты исследования MAESTRAL

**С.Н. Авдеев**

## Введение

Несмотря на достаточно большое число сравнительных исследований, посвященных различным антибактериальным препаратам при обострении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), лишь в нескольких из них было показано, что один антибиотик по своей эффективности превосходит другой, что, возможно, объясняется методологическими характеристиками данных исследований, такими как объем выборки, отбор пациентов и определение первичных конечных точек исследования [1]. Так, во многие клинические исследования были включены пациенты, которые существенно отличались друг от друга по возрасту, числу сопутствующих заболеваний и, что особенно важно, по тяжести ХОБЛ [2]. В современных руководствах рекомендуется назначать антибиотики пациентам с наиболее тяжелыми обострениями ХОБЛ, например с I типом (т.е. при усилении одышки, увеличении объема и степени гнойности мокроты) или со II типом (наличием двух из трех перечисленных признаков) обострения по классификации Anthonisen [1–5]. У больных с подобными вариантами обострений ХОБЛ антибиотики наиболее эффективны, так как причиной таких обострений является бактериальная инфекция [6]. Включение в клинические исследования пациентов с III типом обострения (наличие одного из трех признаков по Anthonisen) и с ХОБЛ легкого течения не позволяет оценить истинный эффект антибактериальной терапии, так как такие больные восстанавливаются после обострения и без назначения антибиотиков. В большинстве известных исследований изучалась эффективность антибиотиков в течение очень короткого времени – от нескольких дней до нескольких недель – после завершения курса антибактериальной терапии. Однако время восстановления после обострения может быть достаточно длительным, и у многих больных сохраняется

риск развития рецидивов обострения в течение ближайших недель после перенесенного обострения, поэтому мониторинг больных после обострения в течение длительного времени может обеспечить более точную картину истинной эффективности антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ [7–10]. Очень вероятно, что развитие рецидивов обострений связано скорее с неполным разрешением предыдущего обострения, нежели с развитием нового.

В настоящее время в большинстве руководств приводятся рекомендации по выбору в качестве препаратов первой линии для больных с осложненными обострениями ХОБЛ либо амоксициллина/клавуланта (АМК), либо респираторных фторхинолонов (левофлоксацина или моксифлоксацина), однако строгих сравнительных исследований данных препаратов ранее не проводилось [4, 5]. Кроме того, сегодня представляется абсолютно необходимым проведение клинического исследования с использованием новых клинических показателей эффективности и неэффективности антибактериальной терапии, а в качестве срока оценки эффективности антибиотиков предлагается временной отрезок 8 нед после завершения курса терапии, т.е. период, включающий возможные рецидивы после перенесенного обострения, но не связанный с другими нереспираторными событиями, что могло бы затруднить интерпретацию результатов исследования [10].

## Дизайн и методы исследования MAESTRAL

MAESTRAL – проспективное международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с двойным плацебоконтролем [9, 10]. Главной целью исследования являлось сравнение эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина и 7-дневного курса АМК при амбулаторном лечении обострения ХОБЛ у пациентов с высоким риском неэффективности антибактериальной те-

**Сергей Николаевич Авдеев** – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России.

рапии. Исследование было запланировано с целью выявления более эффективного антибиотика, в связи с чем использовались новые клинические показатели эффективности и неэффективности терапии; после окончания антибактериальной терапии состояние пациентов регулярно оценивалось еще в течение 8 нед [10].

В исследование включались амбулаторные больные с обострением ХОБЛ I типа по классификации Anthonisen. Условиями включения больных в исследование были возраст старше 60 лет, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) <60% и наличие в анамнезе не менее двух обострений за предыдущий год. Пациенты были рандомизированы в две группы терапии: приема Авелокса (моксифлоксацина) 400 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней и приема АМК 875/125 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней. Пациенты также были стратифицированы на подгруппы в зависимости от назначения во время обострения системных глюкокортикостероидов (СГКС) (обычно 5-дневный курс терапии преднизолоном 30–40 мг/сут или другим глюкокортикостероидом в эквивалентной дозе с постепенным ее снижением в течение 5 дней) [10].

Основной конечной точкой в исследовании MAESTRAL являлась клиническая неудача лечения через 8 нед после окончания курса антибактериальной терапии. Под клинической неудачей понималась необходимость назначения дополнительного антибиотика или смены препарата, и/или назначение СГКС (либо повышение его дозы или увеличение продолжительности курса), и/или госпитализация по поводу данного обострения в течение 8 нед после окончания курса изучаемых антибиотиков. Предполагалось, что выбор клинических неудач терапии в качестве первичной конечной точки позволит значительно повысить точность и постоянство (воспроизводимость) полученных результатов [11].

К дополнительным конечным точкам были отнесены частота клинического ответа на лечение в промежуточные сроки, микробиологический результат лечения в течение всего исследования, функция внешнего дыхания, прием других лекарственных препаратов, качество жизни по респираторному вопроснику клиники святого Георгия (SGRQ). 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 оценки эффективности терапии проводился двумя способами: 1) в популяции “по протоколу”, т.е. у больных, получавших изучаемые антибиотики как минимум в течение 48 ч (при клинической неэффективности) или получивших не менее 80% курсовой дозы антибиотика (при клинической эффективности) и не нарушавших протокол исследования; 2) в популяции больных, рандомизированных для лечения (intention-to-treat – ИТТ), куда были включены все больные, получившие хотя бы одну дозу изучаемых антибиотиков и посетившие исследователя хотя бы один раз после начала терапии.

## Основные результаты исследования MAESTRAL

В исследование было включено 1492 пациента с ХОБЛ из 30 стран мира, из которых 1372 больных были затем рандомизированы, и в анализ первичной эффективности терапии были включены результаты лечения 1056 пациентов. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 69 лет, средний ОФВ<sub>1</sub> – 36%, у подавляющего большинства больных (у 78% в группе моксифлоксацина и у 81% в группе АМК) имелись сопутствующие заболевания; 35,1% всех больных ХОБЛ во время обострения получали СГКС [10].

Число клинических неудач в обеих группах было практически одинаковым: 20,6% в группе моксифлоксацина и 22,0% в группе АМК. Однако среди пациентов с положительным бактериальным посевом различие по числу клинических неудач было достоверным: у больных, принимавших моксифлоксацин, их было меньше на 6% (при анализе ИТТ: 19,0% по сравнению с 25,4%;  $p = 0,016$ ). Время до развития клинической неудачи терапии у больных с подтвержденным бактериальным обострением ХОБЛ, принимавших моксифлоксацин, было достоверно длиннее, чем у пациентов, принимавших АМК ( $p = 0,014$ ).

Клинические неудачи терапии чаще наблюдались у больных, получавших лечение СГКС (26,4 vs 32,8% в группах моксифлоксацина и АМК соответственно;  $p = 0,168$ ), по сравнению с пациентами, не получавшими СГКС (17,7 vs 15,8% в группах моксифлоксацина и АМК соответственно;  $p = 0,505$ ). В то же время у пациентов, принимавших моксифлоксацин и СГКС, было отмечено недостоверное уменьшение числа клинических неудач по сравнению с больными, принимавшими АМК и СГКС.

Профиль бактериальных возбудителей в исследовании MAESTRAL оказался типичным для популяции пожилых больных ХОБЛ со среднетяжелой и тяжелой бронхиальной обструкцией: *H. influenzae* (21,1%), *P. aeruginosa* (16,8%), *K. pneumoniae* (12,7%), *S. pneumoniae* (10%), *M. catarrhalis* (10%).

В целом бактериальная эрадикация в конце курса антибактериальной терапии чаще достигалась у пациентов, принимавших моксифлоксацин (анализ ИТТ: 66,0 vs 58,8% в группе АМК;  $p = 0,026$ ). Частота бактериальной эрадикации оказалась одинаковой у больных ХОБЛ, получавших и не получавших СГКС во время обострения (61,2 vs 63,1%;  $p = 0,655$ ). У пациентов, принимавших СГКС, моксифлоксацин и АМК были сравнимы по своему эрадикационному эффекту (61,1 vs 61,3% соответственно), однако у больных, не принимавших СГКС, терапия моксифлоксацином достоверно чаще приводила к бактериальной эрадикации (69,2 vs 57,4%;  $p = 0,001$ ).

Среди пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией клиническое излечение на 8-й неделе после окончания лечения чаще наблюдалось у больных с бактериальной эрадикацией, достигнутой к концу курса антибактериальной терапии (79,7 vs 54,7%;  $p < 0,0001$ ). Такие результа-

ты были закономерны как при терапии моксифлоксацином (84,3 vs 53,4%;  $p < 0,0001$ ), так и при терапии АМК (74,6 vs 55,7%;  $p = 0,0007$ ).

В обеих группах антибактериальной терапии наблюдалось улучшение функциональных легочных показателей, но при терапии моксифлоксацином прирост ОФВ<sub>1</sub> оказался более выраженным, чем при терапии АМК (0,207 vs 0,177 л соответственно). В течение 8 нед исследования также отмечено значительное улучшение качества жизни пациентов; при сравнении динамики результатов шкалы SGRQ не было обнаружено различий между группами моксифлоксацина и АМК (снижение на 20,5 и 20,4 балла соответственно).

Оба режима терапии хорошо переносились больными, не было отмечено “неожиданных” нежелательных явлений (НЯ), в том числе таких, как тендиниты или лекарственные гепатиты. Частота досрочного прекращения приема препарата вследствие развития НЯ составила 1,8% в группе моксифлоксацина и 1,3% в группе АМК. Наиболее частые НЯ были связаны с желудочно-кишечным трактом, но ни в одной из групп их число не превышало 2%. Число госпитализаций также оказалось сходным в обеих группах больных (6,1 и 7,0% в группах моксифлоксацина и АМК соответственно;  $p = 0,48$ ).

### Обсуждение результатов исследования

Общая доля клинических неудач терапии на 8-й неделе в обеих группах больных составила около 20%, что приблизительно соответствовало данным, полученным в других исследованиях, в которых пациенты были стратифицированы по тяжести заболевания или изучались долгосрочные исходы терапии [12, 13]. В исследовании MAESTRAL к концу периода терапии число клинических неудач было довольно небольшим, затем в течение относительно короткого времени был отмечен всплеск рецидивов обострений, количество которых вышло на плато между 2-й и 4-й неделями, и далее вплоть до 8-й недели наблюдалось медленное снижение числа рецидивов. Такая динамика событий указывает на то, что оценка исходов лечения на 4-й неделе после курса антибактериальной терапии и позже является более адекватной конечной точкой для исследований, в которых изучаются различия антибактериальных препаратов при терапии обострения ХОБЛ.

По показателю бактериальной эрадикации в конце периода терапии моксифлоксацин в целом оказался более эффективным, чем АМК ( $p < 0,03$ ), и в отношении *H. influenzae*, как можно было предположить исходя из результатов предыдущих исследований [14].

Одним из основных выводов в исследовании MAESTRAL является тот, что у пациентов, у которых к концу периода антибактериальной терапии была достигнута эрадикация возбудителя, наблюдаются значительно лучшие результаты по клиническому излечению на 8-й неделе, чем у пациентов с бактериальной персистенцией или суперинфекцией. Полученные данные подчеркивают важность бактери-

альной эрадикации для предотвращения рецидивов и служат подтверждением гипотезы о том, что продолжающееся воспаление дыхательных путей, вызванное персистирующей инфекцией, является основной причиной рецидивов и частых обострений [15, 16].

Несмотря на то что ранее уже подчеркивалась важность стратификации пациентов по приему СГКС для правильной интерпретации результатов исследования, подобная стратификация до сих пор практически не использовалась в работах по изучению эффективности антибактериальных препаратов у больных с обострениями ХОБЛ [10]. В исследовании MAESTRAL 35% пациентов получали СГКС, что оказалось несколько больше, чем в ранее выполненных исследованиях (16–21%) [17, 18]. В MAESTRAL проведен отдельный анализ данных пациентов, которым назначали и не назначали СГКС, что позволило выявить различия по исходам терапии у этих больных. Как и предполагалось, число клинических неудач оказалось выше у пациентов, принимавших СГКС [19]. У больных, принимавших пероральные СГКС, по сравнению с пациентами, их не принимавшими, оказались более низкие показатели ОФВ<sub>1</sub>, и среди них было больше пациентов с очень тяжелой ХОБЛ. Ретроспективный анализ имеющихся данных показал, что больные ХОБЛ, принимавшие СГКС, имели более длительный анамнез заболевания, более выраженную одышку и тахикардию. Таким образом, у пациентов, использовавших СГКС, было более тяжелое течение ХОБЛ, и исходы их терапии в итоге оказались хуже, несмотря на назначение антибиотиков и СГКС. Выявлена тенденция к меньшему числу неудач терапии у больных группы СГКС на фоне приема моксифлоксацина, чем при лечении АМК.

Среди факторов, ассоциированных с наличием положительных бактериальных культур перед началом антибактериальной терапии, были выявлены следующие: возраст  $>65$  лет, ОФВ<sub>1</sub>  $<30\%$  и отсутствие предшествующей терапии антибиотиками. Так как приблизительно у половины пациентов с продукцией мокроты в данном исследовании не было обнаружено роста бактериальной культуры, то представляется вероятным, что у значительной доли больных обострения ХОБЛ имеют небактериальную природу. Современные молекулярные методы диагностики или использование биомаркеров позволяют улучшить диагностику бактериальных причин обострения, и большое значение по-прежнему имеет поиск клинических предикторов бактериального обострения ХОБЛ [20].

Выбор наиболее подходящих антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ зависит от многих факторов, таких как тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения ОФВ<sub>1</sub>, предшествующие частые обострения и сопутствующие заболевания) и предшествующая антибактериальная терапия [3, 5, 21, 22]. В современных руководствах по ведению больных ХОБЛ приводятся различные рекомендации по выбору антибактериальной терапии в амбулаторных условиях при обострении ХОБЛ. Так, в руководствах

GOLD и Канадского торакального общества используются факторы риска для выявления больных с осложненными обострениями ХОБЛ и в качестве терапии выбора для них рекомендуются АМК или новые фторхинолоны, такие как моксифлоксацин, а в других руководствах для таких больных в качестве начальной терапии рекомендуются амоксициллин, тетрациклин или доксициклин [3–5, 22, 23].

В нескольких исследованиях сравнивали различные антибиотики, рекомендованные для терапии обострений ХОБЛ в клинических руководствах. В ряде недавно выполненных исследований и метаанализов также было продемонстрировано, что использование новых препаратов по сравнению с традиционными ассоциировано с лучшими исходами терапии [2, 18, 23, 24]. В двух из этих исследований было показано, что новые фторхинолоны при обострении ХОБЛ в отличие от препаратов сравнения приводят к большему успеху терапии и снижению риска рецидивов обострений [2, 24]. Относительно низкое число неудач терапии (приблизительно 20%) в исследовании MAESTRAL свидетельствует о том, что терапия обострений антибактериальными препаратами широкого спектра, такими как моксифлоксацин или АМК, эффективна у амбулаторных пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми обострениями ХОБЛ.

Тесная корреляция между выраженностью бактериальной эрадикации к концу периода терапии и долей пациентов с клиническим излечением на 8-й неделе после лечения подчеркивает важность антибактериальной терапии при обострении ХОБЛ. Более высокий уровень бактериальной эрадикации у больных, получавших моксифлоксацин, позволяет объяснить лучшие клинические результаты в группе с подтвержденной бактериальной инфекцией; это дает основание сделать вывод о том, что у пациентов с предполагаемым бактериальным обострением ХОБЛ моксифлоксацин является терапией выбора. Различия в эффекте между сравниваемыми антибактериальными препаратами были особенно очевидными между 4-й и 8-й неделями по окончании лечения, это указывает на то, что выбор данного отрезка времени оптимален для сравнения антибиотиков при обострении ХОБЛ в будущих исследованиях. Различия эффектов антибиотикотерапии у больных, принимавших и не принимавших СГКС, дают основания полагать, что данная стратификация является важным аспектом планирования дизайна исследований и заслуживает дальнейшего изучения.

### Заключение

Результаты исследования MAESTRAL свидетельствуют о том, что моксифлоксацин и АМК обладают сходной эффективностью при обострениях у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения. Однако у больных с доказанной бактериальной причиной обострений ХОБЛ моксифлоксацин продемонстрировал большую эффективность, чем АМК, по снижению числа неудач терапии в течение 8 нед.

На конечном визите бактериальная эрадикация оказалась достоверно выше у пациентов, принимавших моксифлоксацин, чем у тех, кто принимал АМК. Данное бактериологическое преимущество моксифлоксацина было особенно очевидным для *H. influenzae* – наиболее частого возбудителя, вызывающего обострения ХОБЛ. У пациентов группы моксифлоксацина была выявлена достоверная корреляция между бактериальной эрадикацией в конце терапии и частотой клинического излечения на 8-й неделе, но у больных группы АМК такой взаимосвязи не наблюдалось. В целом оба режима лечения хорошо переносились пациентами с обострениями ХОБЛ, в том числе больными пожилого возраста, с большим числом сопутствующих заболеваний и принимавшими большой объем другой лекарственной терапии.

Таким образом, результаты исследования MAESTRAL являются важным этапом в определении клинических критериев и/или биомаркеров, которые помогут клиницистам выявить наиболее подходящих пациентов для терапии антибиотиками, а также выбрать оптимальный антибиотик для больного с обострением ХОБЛ.

### Список литературы

1. Dever L.L. et al. // *Exp. Opin. Invest. Drugs*. 2002. V. 11. P. 911.
2. Siempos I.I. et al. // *Eur. Respir. J.* 2007. V. 29. P. 1127.
3. Woodhead M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 26. P. 1138.
4. O'Donnell D.E. et al. // *Can. Respir. J.* 2008. V. 15. Suppl. A. P. 1A.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop Report. Last updated 2011 // <http://www.goldcopd.org/>
6. Anthonisen N.R. et al. // *Ann. Intern. Med.* 1987. V. 106. P. 196.
7. Spencer S., Jones P.W.; GLOBE Study Group // *Thorax*. 2003. V. 58. P. 589.
8. Hurst J.R. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. V. 179. P. 369.
9. Wilson R. et al. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. V. 6. P. 373.
10. Wilson R. et al. // *Eur. Respir. J.* 2012. Feb 15. [Epub ahead of print].
11. Aaron S.D. et al.; Canadian Thoracic Society/Canadian Respiratory Clinical Research Consortium // *Thorax*. 2008. V. 63. P. 122.
12. Adams S.G. et al. // *Chest*. 2000. V. 117. P. 1345.
13. Petitpretz P. et al.; Investigator Study Group // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2007. V. 30. P. 52.
14. Miravittles M. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007. V. 2. P. 191.
15. Chodosh S. // *Chest*. 2005. V. 127. P. 2231.
16. Sethi S., Murphy T.F. // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 2355.
17. Aaron S.D. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2003. V. 348. P. 2618.
18. Daniels J.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. V. 181. P. 150.
19. Roede B.M. et al. // *Thorax*. 2008. V. 63. P. 968.
20. Sethi S. // *Clin. Infect. Dis.* 2011. V. 52. Suppl. 4. P. S290.
21. Wilson R. et al.; Mosaic Study Group // *Thorax*. 2006. V. 61. P. 337.
22. Celli B.R., MacNee W.; ATS/ERS Task Force // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. P. 932.
23. Qaseem A. et al.; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians // *Ann. Intern. Med.* 2007. V. 147. P. 633.
24. Dimopoulos G. et al. // *Chest*. 2007. V. 132. P. 447. ●