Повторные курсы моксифлоксацина для профилактики обострений ХОБЛ: рандомизированное контролируемое исследование

Около 40–50% обострений **хронической обструктивной болезни легких** (ХОБЛ) обусловлено бактериальной инфекцией. Предыдущие исследования профилактического назначения антибиотиков при ХОБЛ были выполнены до 1970 г. и показали непостоянную и незначительную эффективность такой терапии. “Респираторные” фторхинолоны в этом аспекте не изучались. В **исследовании PULSE** изучалась эффективность повторных курсов “респираторного” фторхинолона моксифлоксацина для снижения частоты обострений ХОБЛ.

Материал и методы

Пациенты. В исследование включали больных стабильной ХОБЛ в возрасте от 45 лет со стажем курения ≥20 пачек-лет, объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду ≤80% от должного, картиной хронического бронхита по критериям Всемирной организации здравоохранения и как минимум двумя обострениями в предшествующие 12 мес, требовавшими назначения антибиотиков и/или системных глюкокортикостероидов (ГКС). Критериями исключения были гиперчувствительность к фторхинолонам, заболевания сухожилий, удлинение интервала QT на ЭКГ, аритмии, детородный возраст у женщин, не пользующихся контрацепцией, ожидаемая продолжительность жизни менее 24 мес, тяжелая патология печени, прием моксифлоксацина в предшествующие 30 дней или любых других антибиотиков в предшествующие 6 нед, другие респираторные заболевания помимо ХОБЛ, колонизация резистентными к моксифлоксацину микроорганизмами, вентиляционная поддержка на дому, трахеостомия.

Дизайн исследования. PULSE – рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое многоцентровое международное клиническое исследование в параллельных группах (76 центров в 15 странах). Пациенты рандомизированно получали моксифлоксацин 400 мг/сут или плацебо перорально в течение 5 дней, всего 6 курсов с интервалом в 8 нед. Каждые 8 нед пациенты осматривались врачом, при этом оценивались обострения, нежелательные эффекты (НЭ), определялось связанное с болезнью качество жизни по респираторному вопроснику клиники святого Георгия (SGRQ) и проводилась спирометрия. Прием препарата контролировали по числу оставшихся таблеток на каждом визите. Лечение заканчивалось через 48 нед, затем пациенты осматривались еще 3 раза с интервалом в 8 нед. Общая продолжительность исследования составляла 72 нед. До начала лечения, через 24 нед и в конце лечения выполняли клинический и биохимический анализ крови.

В течение всего исследования пациенты продолжали свою обычную поддерживающую терапию бронходилататорами длительного действия и ингаляционными ГКС, а при любых ее изменениях пациенты исключались из анализа эффективности. При развитии обострения лечение моксифлоксацином продолжалось в прежнем режиме.

Показатели эффективности. Основным показателем эффективности была частота обострений в период лечения. Обострением считали любое подтвержденное обострение хронического бронхита либо неподтвержденную пневмонию или другую инфекцию нижних дыхательных путей, требующие назначения системных антибиотиков и/или системных ГКС и/или госпитализации в первые 7 дней (с интервалом между двумя обострениями не менее 2 нед). По второму определению обострением считали любое подтвержденное обострение хронического бронхита, за исключением пневмонии и других инфекций нижних дыхательных путей (с интервалом между двумя последовательными обострениями не менее 2 нед). Обострения лечили антибиотиками (не фторхинолонами) с короткими курсами системных ГКС или без них.

К второстепенным показателям эффективности относили частоту госпитализаций, летальность, изменения связанного с заболеванием качества жизни и динамику легочной функции.

Бактериологические исследования. У всех пациентов на всех визитах собирали образцы мокроты для посева и окраски по Граму. При обнаружении Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Streptococcus pneumoniae,

Подготовила к.м.н. С.Ю. Чикина по материалам: Sethi S., Jones P.W., Theron M.S. et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // Respir. Res. 2010. V. 11. № 1. P. 10–19.

Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa или Staphylococcus aureus определяли их чувствительность к моксифлоксацину. В подгруппе из 211 больных мониторировали состав кишечной флоры в ректальных мазках (исходно, через 24, 48 и 72 нед).

Анализируемые популяции. Анализ эффективности проводился в популяции больных, полностью завершивших лечение (ПЗЛ), и подтверждался анализом первоначальной популяции – всех рандомизированных больных, получивших хотя бы одну дозу моксифлоксацина (intention-to-treat – ITT).

Результаты

Пациенты. Всего было рандомизировано 1157 больных: 573 – в группу моксифлоксацина и 584 – в группу плацебо; популяция ITT состояла из 569 и 580 пациентов, популяция ПЗЛ – из 351 и 387. Эти популяции, а также группы моксифлоксацина и плацебо существенно не различались по исходным демографическим показателям. Преждевременное прекращение лечения чаще наблюдалось в группе моксифлоксацина (17,8%), чем в группе плацебо (13,4%), основной причиной в обеих группах был отказ пациента.

Частота обострений. В популяции ПЗЛ средняя частота обострений составила 0,88 в группе плацебо и 0,75 в группе моксифлоксацина, отношение шансов (ОШ) 0,75. Таким образом, лечение моксифлоксацином снизило вероятность обострений на 25%, абсолютное снижение риска составило 5,5% для 48-недельного периода. Число больных, которых необходимо пролечить (number needed to treat – NNT) для предотвращения одного обострения, составило 19. Результаты были сходными, если обострения классифицировали в соответствии со вторым определением.

В популяции ITT средняя частота обострений составила 0,94 и 0,88 в группах плацебо и моксифлоксацина. Вероятность обострений уменьшилась в группе моксифлоксацина на 19% ($p = 0,059$), абсолютный риск обострений – на 3,6%, NNT для предотвращения одного обострения – 28. При использовании второго определения обострения различия между группами были достоверными ($p = 0,017$): среднее число обострений 1,04 в группе плацебо и 0,94 в группе моксифлоксацина, ОШ 0,77, абсолютный риск снизился на 4,9%, NNT для предотвращения одного обострения – 21. В обеих популяциях в группе моксифлоксацина время до развития первого обострения было недостоверно больше, чем в группе плацебо.

При разделении пациентов на подгруппы (по объему поддерживающей терапии, тяжести ХОБЛ, статусу курения и т.д.) больные, получавшие моксифлоксацин или плацебо, не имели достоверных различий по частоте обострений.

При выделении подгруппы больных с гнойной/слизисто-гнойной мокротой в популяции ПЗЛ (167 пациентов в группе моксифлоксацина и 156 – в группе плацебо) вероятность обострений снизилась на 45% (средняя частота обострений 0,79 и 1,04; ОШ 0,55), абсолютный риск снизился на 14,4%, NNT для предотвращения одного обострения – 7. При использовании второго определения обострения результаты были сходными. В популяции ITT у больных с гнойной/слизисто-гнойной мокротой эффект моксифлоксацина был недостоверным. У больных, не имевших гнойной/слизисто-гнойной мокроты в начале исследования, частота обострений достоверно не различалась.

Второстепенные показатели эффективности. Общая частота госпитализаций в популяциях ПЗЛ и ITT была сходной в обеих группах (15,9 и 23% в группе моксифлоксацина, 14 и 23,4% в группе плацебо). При выделении госпитализаций, связанных с ХОБЛ, обострением хронического бронхита, пневмонией или инфекцией нижних дыхательных путей, достоверных различий между группами также не получено. Летальность в течение 48 нед составила в популяции ПЗЛ 0,3% в группе моксифлоксацина и 0,8% в группе плацебо, в популяции ITT – 2,6 и 2,9% соответственно (различия недостоверны). Снижение легочной функции в течение 48 нед также было одинаковым в обеих группах.

Качество жизни по шкале SGRQ за время исследования улучшилось в обеих группах. Среднее уменьшение суммы баллов от исходного уровня через 48 нед в популяции ПЗЛ составило для моксифлоксацина и плацебо 4,8 и 3,5, в популяции ITT – 4,0 и 2,8 (различия недостоверны в обоих случаях). В обеих популяциях доля больных, у которых оценка симптомов улучшилась как минимум на ≥ 4 и ≥ 8 баллов, была достоверно больше в группе моксифлоксацина.

При бактериологическом исследовании исходно в популяции ПЗЛ в обеих группах чаще всего высевались H. influenzae, H. parainfluenzae и S. pneumoniae (8,3; 6,6 и 4,3% соответственно), реже всего – S. aureus, P. aeruginosa, M. catarrhalis и K. pneumoniae (2,0–2,6%). Доля больных с положительными результатами посева за время лечения уменьшилась сильнее в группе моксифлоксацина. Моксифлоксацин не привел к устойчивому повышению минимальной подавляющей концентрации для микроорганизмов как в мокроте, так и в ректальных мазках (кратковременное ее повышение отмечено для P. aeruginosa).

Общая частота **нежелательных эффектов** в популяции ITT была сходной в группах моксифлоксацина (82,1%) и плацебо (85,0%). В группе моксифлоксацина значительно чаще встречались лекарственно-обусловленные НЭ, требовавшие лечения, а также выбытия из исследования в связи с НЭ – в первую очередь со стороны системы пищеварения (тошнота, рвота, диарея). Также отмечались единичные случаи реакций гиперчувствительности и крапивницы.

Обсуждение

Интермиттирующая профилактическая терапия моксифлоксацином привела к снижению вероятности обострений ХОБЛ на 19% в популяции ITT и на 25% в популяции ПЗЛ. Это снижение риска не зависело от тяжести заболевания, статуса курения и вида поддерживающей терапии.

Более выраженный эффект получен у больных с гнойной/слизисто-гнойной мокротой, которая, возможно, является показателем хронической бронхиальной инфекции у больных стабильной ХОБЛ. Моксифлоксацин не повлиял на качество жизни, частоту госпитализаций, летальность или снижение легочной функции у больных ХОБЛ, однако размер выборки и продолжительность исследования были недостаточными для оценки этих показателей.

Отсутствие резистентности к концу исследования связано с интермиттирующим режимом приема полной дозы моксифлоксацина в отличие от режима длительного приема субтерапевтических доз.

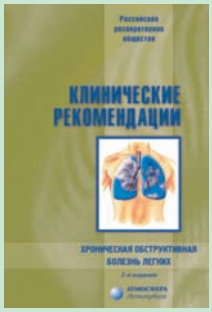
В описываемом исследовании произошло меньше обострений, чем ожидалось, несмотря на широкое определение обострений. Поддерживающая терапия не была одинаковой у всех пациентов, что могло повлиять на частоту обострений. В связи с отсутствием ежедневного мониторирования часть обострений могла быть пропущена.

Среди больных, лечившихся моксифлоксацином, частота НЭ достоверно не отличалась от таковой в группе плацебо. Чаще всего регистрировались желудочно-кишечные НЭ, однако в группе моксифлоксацина не было ни одного случая инфекции Clostridium difficile.

Выбор режима дозирования моксифлоксацина (интермиттирующие курсы полной дозы, а не длительный прием субтерапевтических доз) был основан на его фармакокинетических и фармакодинамических характеристиках, и с ним было связано отсутствие резистентности, хотя в исследование были включены пациенты с инфекцией P. aeruginosa, чувствительной к моксифлоксацину.

Таким образом, интермиттирующая терапия моксифлоксацином может использоваться для профилактики обострений у определенных групп больных ХОБЛ – в первую очередь с гнойной/слизисто-гнойной мокротой без колонизации P. aeruginosa, с частыми обострениями, несмотря на максимальный объем поддерживающей ингаляционной терапии, а также у больных, перенесших пневмонии. Для определения оптимальных групп больных, режима дозирования и длительности терапии требуются дальнейшие исследования.

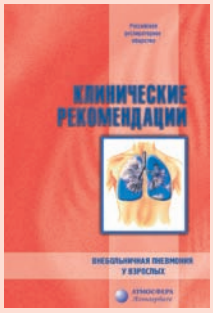
Книги Издательского холдинга "АТМОСФЕРА"



Клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких / **Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., испр. и доп.**

Рассматриваются вопросы определения, классификации, патогенеза, функциональной и лучевой диагностики, дифференциальной диагностики и лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) с учетом научных достижений последних лет и изменений в понимании этих проблем за годы, прошедшие после выпуска первого издания (2003 г.). Особое внимание уделено современным подходам в лечении стабильного течения ХОБЛ и ее обострений. 240 с., ил.

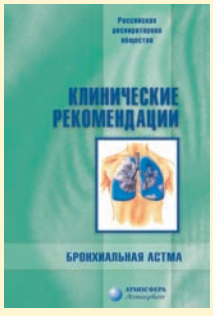
Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.



Клинические рекомендации. Внебольничная пневмония у взрослых / **Под ред. А.Г. Чучалина, А.И. Синопальникова**

Освещены вопросы определения, классификации, эпидемиологии, этиологии и патогенеза внебольничной пневмонии у взрослых. Детально представлены подходы к диагностике, дифференциальной диагностике и ведению пациентов с данным заболеванием. 200 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.



Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / **Под ред. А.Г. Чучалина**

Рассматриваются вопросы определения, классификации, патогенеза, функциональной диагностики, дифференциальной диагностики и лечения бронхиальной астмы и сопутствующих аллергических заболеваний с учетом последней версии Глобальной стратегии по бронхиальной астме (GINA) 2006 г. и современных международных клинических рекомендаций, новых классов лекарственных препаратов и новых стратегий ведения больных. 224 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики.

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