

Я. О. Дзюблик
ПОВТОРНІ КУРСИ МОКСИФЛОКСАЦИНУ
ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЗАГОСТРЕНЬ ХОЗЛ:
РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

ДУ "Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України"

Близько 40–50 % загострень хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) зумовлено бактеріальною інфекцією. Попередні дослідження профілактичного призначення антибіотиків у хворих на ХОЗЛ проводили ще в 70-ті роки ХХ сторіччя. Вони показали непостійну і незначну ефективність подібної (превентивної) терапії. Можливість застосування «респіраторних» фторхінолонів в даному аспекті не вивчалась. В дослідженні PULSE оцінювали ефективність повторних курсів терапії «респіраторним» фторхінолоном моксифлоксацином для зменшення частоти загострень ХОЗЛ.

Матеріали і методи

В дослідження включали хворих із стабільним перебігом ХОЗЛ віком від 45 років, стажем паління ≤ 20 пачко-років, показником об'єма форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) ≥ 80 % належного, картиною хронічного бронхіту згідно критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я та, як мінімум, 2 загостреннями ХОЗЛ протягом останніх 12 місяців, які потребували призначення антибіотиків і/або системних глюкокортикостероїдів (ГКС). Критеріями виключення були гіперчутливість до фторхінолонів, хвороби сухожиль, збільшення інтервалу QT на ЕКГ, аритмії, дітородний вік у жінок, які не використовували контрацепцію, тривалість життя, яка очікується, менше 24 місяців, тяжкі захворювання печінки, прийом моксифлоксацину у попередні 30 днів, або будь-яких інших антибіотиків протягом останніх 6 тижнів, інші респіраторні захворювання, окрім ХОЗЛ, колонізація стійкими до моксифлоксацину мікроорганізмами, вентиляційна підтримка в домашніх умовах, трахеостомія.

Дизайн дослідження. PULSE — рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване багатоцентрове міжнародне клінічне дослідження в паралельних групах (76 центрів у 15 країнах). Після рандомізації пацієнти отримували моксифлоксацин у дозі 400 мг один раз на добу, або плацебо перорально протягом 5 днів, всього 6 курсів із інтервалом 8 тижнів. Кожні 8 тижнів хворих оглядав лікар, при цьому оцінювали кількість загострень, реєстрували небажані явища (НЯ), за допомогою респіраторного опитувальника клініки святого Георгія визначали пов'язану із захворюванням якість життя (SGRQ) і проводили спірометрію. Прийом препарату контролювали на кожному візиті за допомогою підрахунку таблеток, які залишилися. Лікування завершували через 48 тижнів, в подальшому пацієнтів оглядали ще 3 рази з інтервалом 8 тижнів. Загальна тривалість дослідження складала 72 тижні. Перед початком лікування, через 24 тижні та наприкінці лікування виконували клінічний та біохімічний аналізи крові.

Протягом всього дослідження хворі продовжували приймати підтримуючу терапію бронходилататорами тривалої дії і інгаляційними ГКС. При будь-яких змінах у підтримуючій терапії пацієнтів виключали із аналізу ефективності. В разі виникнення загострення терапію моксифлоксацином продовжували відповідно до схеми прийому досліджуваного препарату.

Показники ефективності. Основним показником ефективності була частота загострень в період лікування. Загостренням ХОЗЛ вважали будь-яке підтверджене загострення хронічного бронхіту, або непідтверджену пневмонію, або іншу інфекцію нижніх дихальних шляхів, для лікування яких необхідно було призначити системні антибіотики і/або системні ГКС, або госпіталізувати хворого протягом перших 7 днів (з інтервалом між двома загостреннями не менше 2 тижнів). Відповідно до другого визначення загостренням ХОЗЛ вважали будь-яке підтверджене загострення хронічного бронхіту, за виключенням пневмонії та інших інфекцій нижніх дихальних шляхів (з інтервалом між двома послідовними загостреннями не менше 2 тижнів). Загострення лікували антибіотиками (не фторхінолонами) разом із призначенням коротких курсів системних ГКС, або без них.

До другорядних показників ефективності відносили частоту госпіталізацій, летальність, зміни якості життя, пов'язаної із основним захворюванням, динаміку функції зовнішнього дихання.

Бактеріологічне дослідження. У всіх пацієнтів на всіх візитах збирали зразки мокротиння для посіву і фарбування за Грамом. При виділенні *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Staphylococcus aureus*, визначали їх чутливість до моксифлоксацину. У підгрупі, до якої увійшов 221 хворий, проводили моніторинг складу кишкової флори у ректальних мазках (на початку дослідження та через 24, 48 і 72 тижні).

Популяції для аналізу. Аналіз ефективності проводили у популяції хворих, які повністю закінчили лікування (ПЗЛ), та серед пацієнтів, які отримали хоча б одну дозу моксифлоксацину/плацебо (intention-to-treat population — ІТТ).

Результати

Пацієнти. Всього рандомізовано було 1157 хворих: 573 пацієнти приймали моксифлоксацин, а 584 — плацебо; популяція ІТТ складала відповідно 569 і 580 пацієнтів; популяція ПЗЛ — відповідно 351 і 387 пацієнтів. Ці популяції, а також групи хворих, які приймали моксифлоксацин або плацебо, суттєво не відрізнялись за вихідними демографічними показниками. Передчасне завершення лікування частіше спостерігали в групі хворих, які приймали моксифлоксацин (17,8 %), ніж в групі плацебо (13,4 %).

Основною причиною передчасного завершення лікування в обох групах була відмова пацієнта.

Частота загострень. У популяції ПЗЛ середня частота загострень становила 0,88 у хворих, які приймали плацебо, і 0,75 у групі хворих, які приймали моксифлоксацин; співвідношення шансів — 0,75. Таким чином, лікування моксифлоксацином знижує частоту загострень ХОЗЛ на 25 %. Абсолютне зменшення частоти загострень для 48-тижневого лікування складало 5,5 %. Кількість хворих, яким необхідно було призначити лікування досліджуваним препаратом для попередження одного загострення (Number Needed-to-Treat — NNT), становило 19. Якщо ж загострення ХОЗЛ встановлювали за допомогою другого визначення, то відмінностей між групами не було.

В популяції ІТТ середня частота загострень складала 0,94 і 0,88 в групах хворих, які отримували плацебо і моксифлоксацин, відповідно. Вірогідність загострення в групі моксифлоксацина зменшилась на 19 % ($p=0,059$), абсолютний ризик загострення — на 3,6 %; показник NNT для попередження одного загострення становив 28. При використанні другого визначення загострення ХОЗЛ відмінності між групами були достовірними ($p=0,017$): середня кількість загострень становила 1,04 і 0,94 в групі пацієнтів, які приймали плацебо і моксифлоксацин, відповідно. Співвідношення шансів становило 0,77; абсолютний ризик зменшився на 4,9 %; показник NNT для попередження одного загострення був 21. В обох популяціях хворих, які приймали моксифлоксацин, час до виникнення загострення був недостовірно більшим, ніж у хворих, які приймали плацебо.

При поділі хворих на підгрупи (відповідно до об'єму підтримуючої терапії, ступеню тяжкості ХОЗЛ, статусу паління та ін.), достовірних відмінностей за частотою загострень між обома режимами терапії не виявлено.

При виділенні підгрупи хворих із гнійним/слизово-гнійним мокротинням в популяції ПЗЛ (167 пацієнтів отримували моксифлоксацин і 156 — плацебо), вірогідність загострення знизилась на 45 % (середня частота загострень — 0,74 і 1,04, відповідно, співвідношення шансів — 0,55), абсолютний ризик знизився на 14,4 %; показник NNT для попередження одного захворювання становив 7. При використанні другого визначення загострення ХОЗЛ результати були однаковими. В популяції ІТТ у хворих із гнійним/слизово-гнійним мокротинням ефект моксифлоксацину був недостовірним. Серед хворих, які напочатку дослідження не виділяли гнійного/слизово-гнійного мокротиння, частота загострень достовірно не відрізнялась.

Другорядні показники ефективності. Загальна частота госпіталізації в популяціях ПЗЛ і ІТТ була однаковою в обох групах (15,9 і 23 % в групі хворих, які приймали моксифлоксацин, та 14 і 23,4 % в групі хворих, які приймали плацебо). При аналізі частоти госпіталізації, пов'язаної із ХОЗЛ, загостренням хронічного бронхіту, пневмонією, або іншою інфекцією нижніх дихальних шляхів, достовірних відмінностей між групами також не встановили. Летальність протягом 48 тижнів у популяції ПЗЛ в групі пацієнтів, які отримували моксифлоксацин, складала 0,3 %, а в групі плацебо — 0,8 %; в популяції ІТТ

— 2,6 та 2,9 %, відповідно (відмінності недостовірні). Зниження показників функції зовнішнього дихання протягом 48 тижнів в обох групах також було однаковим.

Якість життя, яку оцінювали за шлалою SGRQ, за досліджуваний період покращилася в обох групах. Середнє зменшення суми балів у порівнянні із вихідним значенням через 48 тижнів лікування в популяції ПЗЛ становило 4,8 для моксифлоксацину і 3,5 для плацебо; в популяції ІТТ — відповідно 4,0 та 2,8 (в обох випадках відмінності були недостовірними). В обох популяціях частка хворих, у яких оцінка симптомів покращилась на ≥ 4 та ≥ 8 балів, достовірно більшою була для моксифлоксацину.

При проведенні первинного бактеріологічного дослідження у популяції ПЗЛ в обох групах виділяли переважно *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* і *Streptococcus pneumoniae* (8,3, 6,6 та 4,3 %, відповідно). Рідше за інших мікроорганізмів висівали культури *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis* і *Klebsiella pneumoniae* (2,0–2,6 %). Частка хворих із позитивними результатами бактеріологічного дослідження в процесі лікування зменшилась більш суттєво в групі пацієнтів, які отримували моксифлоксацин. Стійкого збільшення мінімальної пригнічуючої концентрації у мікроорганізмів, які були виділені із мокротиння та ректальних мазків, для моксифлоксацину не спостерігали (короткочасне підвищення даного показника відмічали лише у *Pseudomonas aeruginosa*).

Загальна частота небажаних явищ у популяції ІТТ була однаковою для моксифлоксацину (82,1 %) і плацебо (85 %). В групі хворих, які приймали моксифлоксацин, значно частіше спостерігали НЯ, безпосередньо зумовлені впливом препарату. Серед НЯ, що потребували лікування, або виключення хворого із дослідження, в першу чергу були порушення з боку системи травлення (нудота, блювання, діарея). Реєстрували також випадки реакцій гіперчутливості та кропивниці.

Обговорення

Інтермітуюча профілактична терапія моксифлоксацином призводила до зниження вірогідності загострення ХОЗЛ на 19 % в популяції ІТТ і на 25 % в популяції ПЗЛ. Таке зменшення ризику не залежало від тяжкості захворювання, статусу паління і об'єму підтримуючого лікування. Більш виражений ефект отримали в підгрупі хворих, які виділяли гнійне/слизово-гнійне мокротиння. Ймовірно, що цей симптом був індикатором наявності хронічної інфекції бронхів у хворих із стабільним перебігом ХОЗЛ. Моксифлоксацин не впливав на якість життя, частоту госпіталізацій, летальність та динаміку показників функції дихання у пацієнтів із ХОЗЛ, проте розмір виборки і тривалість дослідження були недостатніми для оцінки даних показників.

Відсутність резистентності мікрофлори після закінчення лікування була пов'язана із використанням інтермітуючої схеми прийому повної дози моксифлоксацину, на відміну від режиму тривалого застосування субтерапевтичної дози.

У даному дослідженні було зареєстровано менше загострень, ніж очікувалось, незважаючи на вико-

ристання широкого визначення загострення. Підтримуюча терапія не була однаковою у всіх хворих, що могло впливати на частоту загострень. В зв'язку з відсутністю щоденного моніторингу частина загострень могла бути втраченою.

У хворих, які приймали моксифлоксацин, частота НЯ статистично не відрізнялась від такої у пацієнтів із групи плацебо. Частіше реєстрували НЯ з боку шлунково-кишкового тракту, проте в групі хворих, які приймали моксифлоксацин, не було жодного випадку інфекції, викликаній *Clostridium difficile*.

Вибір режиму дозування моксифлоксацину (інтермітуючі курси із застосуванням повної дози моксифлоксацину проти тривалого використання субтерапевтичної дози даного антибіотика) засновувався на фармакокінетичних і фармакодинамічних характеристиках препарату. Таким підходом обумовлена відсутність формування антибіотикорезистентності у збудників, незважаючи на те, що в дослідження включали хворих із інфекцією, викликану *Pseudomonas aeruginosa* із збереженою чутливістю до моксифлоксацину.

На даний час найбільш оптимальним підходом для профілактики гострих і хронічних інфекцій нижніх дихальних шляхів є стимуляція механізмів імунної відповіді організму за допомогою застосування вакцин та деяких інших нових препаратів, які знаходяться у фазі розробки. Таким чином, інтермітуюча терапія моксифлоксацином може використовуватись для профілактики загострень у певних груп хворих на ХОЗЛ — в першу чергу пацієнтів із гнійним/слизово-гнійним мокротинням без колонізації *Pseudomonas aeruginosa*, із частими загостреннями, незважаючи на максимальний об'єм підтримуючої інгаляційної терапії, а також хворих, які перенесли пневмонію. Для визначення оптимальних груп хворих, режиму дозування і тривалості терапії необхідні подальші дослідження.

(За матеріалами *Sammi Sethi S., Jones P.W., Theron M.S., Miravittles M., Rubinstein E., Wedzicha J.A., Wilson R. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial // Respir. Research. – 2010. – Vol. 28, № 11).*