

А. Я. Дзюблик, Я. А. Дзюблик**ИССЛЕДОВАНИЕ MAESTRAL — НОВЫЙ ПОДХОД В ПЛАНИРОВАНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОВ У БОЛЬНЫХ С ОБОСТРЕНИЕМ ХОЗЛ***ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского АМН Украины»*

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) во всех странах мира представляет собой серьезную медико-социальную проблему [3]. Согласно современным представлениям, ХОЗЛ — широко распространенная хроническая медленно прогрессирующая патология, течение которой характеризуется периодически возникающими обострениями процесса. Именно обострения ХОЗЛ являются ведущей причиной прогрессирования заболевания, госпитализации пациентов, ухудшения качества их жизни, смертности и увеличения экономических затрат при этой патологии [8, 13]. Доказано, что частые и особенно тяжелые обострения ассоциируются с более выраженным воспалением в дыхательных путях и прогрессированием ухудшения функции легких. При этом основной причиной обострения ХОЗЛ (около 80 % всех обострений) является инфекция дыхательных путей [2]. Наиболее достоверными клиническими признаками инфекционного обострения ХОЗЛ считают усиление одышки, увеличение количества мокроты и степени ее гнойности [1]. Лабораторным подтверждением инфекционной природы обострения служит выделение из мокроты или промывных вод бронхов больных культур микроорганизмов, таких как пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, золотистый стафилококк, энтеробактерии, синегнойная палочка.

Согласно общепринятым стандартам лечения больных с инфекционным обострением ХОЗЛ основу терапии составляют антимикробные химиопрепараты, которые назначаются эмпирически. Задачей антибиотикотерапии является полная эрадикация возбудителя, благодаря чему уменьшается активность воспалительного процесса в бронхиальном дереве. Неполное уничтожение микроорганизмов может быть причиной сохранения симптомов и степени их выраженности у больного, а также развития повторного обострения через некоторое время после завершения антибактериальной терапии. Несмотря на большой арсенал современных антимикробных химиопрепаратов, исследователи часто отмечают отсутствие эффекта в лечении инфекционных обострений ХОЗЛ. При выборе антибиотика для стартовой терапии заболевания принято использовать результаты сравнительных исследований эффективности препаратов у больных ХОЗЛ. Анализ опубликованных данных не позволяет определить наиболее эффективный препарат, и это во многом обусловлено особенностями методологии современных многоцентровых сравнительных плацебо-контролируемых исследований эффективности антибиотиков у больных с обострением ХОЗЛ.

К основным недостаткам в планировании сравнительных исследований следует отнести использование статистического подхода, доказывающего, что эффективность исследуемого препарата не уступает эффективности препарата сравнения. Кроме того, значительную проблему составляет отбор больных для исследования (разнородность групп) и выбор параметров оценки эффективности или, другими словами, конечных точек исследования. В настоящее время существует необходимость проведения исследований в данной области медицины, демонстрирующих превосходство того или иного антибиотика по клинической и микробиологической эффективности у больных ХОЗЛ со среднетяжелым и тяжелым течением.

Среди масштабных исследований, проведенных в последние годы, следует особо выделить исследование MOSAIC [12]. В исследование включали больных ХОЗЛ легкой и средней степеней тяжести с обострением I типа по Антонисену. Изучалась эффективность моксифлоксацина в сравнении с амоксициллин/клавуланатом, цефуроксимом аксетилом, и кларитромицином. В качестве основных показателей эффективности были выбраны: частота клинического выздоровления (возврат симптомов к исходному уровню до обострения), частота клинического улучшения и частота неудач лечения. Было установлено, что в группе больных, получавших моксифлоксацин, достоверно чаще регистрировали достижение клинического выздоровления (69,7 % (Авелокс® 400 мг) и 62,1 % (препараты сравнения), 95 % ДИ: 0,3, 15,6). Кроме того, моксифлоксацин превосходил препараты сравнения по показателям микробной эрадикации (91,5 % (Авелокс® 400 мг) и 81,0 % (препараты сравнения), 95 % ДИ: 0,4, 22,1), длительности сохранения ремиссии (132,8 дней (Авелокс® 400 мг) и 118 дней (препараты сравнения), $P=0,03$) и частоте использования дополнительных антибиотиков после завершения основного курса терапии (9,5 % (Авелокс® 400 мг) и 15,1 % (препараты сравнения), $P = 0,045$). В данном исследовании было впервые доказано превосходство одного антибиотика в сравнении с другим при лечении больных с инфекционным обострением ХОЗЛ [6].

Соблюдая преемственность научного подхода в изучении эффективности моксифлоксацина у данной популяции больных, учеными компании BAYER было разработано новое исследование, получившее название MAESTRAL (**Moxifloxacin in AECBs** [acute exacerbation of chronic bronchitis] **trial**).

Дизайн исследования

Исследование MAESTRAL — это международное проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование. Основной задачей исследова-

ния является сравнение эффективности 5-дневного курса моксифлоксацина и 7-дневного курса амоксициллин/клавуланата в лечении амбулаторных больных с обострением ХОЗЛ и высоким риском неблагоприятного результата лечения. Исследование разработано таким образом, чтобы статистически достоверно показать различия между изучаемыми режимами антибиотикотерапии. Для этого в исследовании использован инновационный критерий эффективности — частота неудачного результата лечения в течение 8 недель после завершения курса антибиотикотерапии.

Пациенты

Критерии включения/исключения. Исследование проводится среди амбулаторных больных с обострением ХОЗЛ I типа по Антонисену в возрасте 60 лет и старше. В течение предшествующего года больные перенесли не менее 2-х обострений, требовавших системного назначения антибиотиков и/или глюкокортикостероидов (ГКС). Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) после приема бронхолитика составляет ≤ 60 % должного и соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) — $< 0,7$. В исследование включаются курящие или ранее курившие больные со стажем курения не менее 20 пачка/лет. В исследование включают только пациентов с I типом обострения по Антонисену. Кроме того, обязательным условием является отсутствие обострений ХОЗЛ в течение предшествовавших 30 дней. Основными критериями исключения являются: невозможность приема исследуемых препаратов, иммунодефицит, структурные изменения в легких (например, распространенные формы бронхоэктатической болезни), а также системная терапия антибиотиками и/или ГКС в предшествовавшие 30 дней.

Стратификация по использованию ГКС. Для обеспечения равномерного распределения больных по группам использована стратификация по признаку использования системных ГКС в лечении данного обострения (короткий курс длительностью 5 дней 30–40 мг в сутки в пересчете на преднизолон). Прием ГКС начинается в один день с исследуемым препаратом, либо на следующий день от начала антибактериальной терапии. Допускается постепенное (в течение 5 дней) снижение дозы ГКС через 5 дней.

Дозы и режим приема других препаратов для базисной терапии ХОЗЛ (бронхолитики длительного действия и ингаляционные кортикостероиды) должны оставаться неизменными в течение всего исследования, включая 8-недельный период наблюдения.

Микробиология

У всех пациентов проводится сбор спонтанно отделяемой мокроты. Ее исследование проводится в локальной лаборатории. Определяется количество полиморфноядерных и эпителиальных клеток, а также бактерий. Проводится посев мокроты на питательные среды с последующей идентификацией выделенных культур микроорганизмов. Все выделенные штаммы потенциально патогенных бактерий (ППБ), такие как *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Haemophilus spp., *Enterobacteriaceae spp.*, *Staphylococcus aureus*, направляются в центральную лабораторию. Там будет проведена реидентификация микроорганизмов и определена их чувствительность с измерением минимальной подавляющей концентрации (МПК) моксифлоксацина, амоксициллин/клавуланата и ряда других антибиотиков методом серийных разведений в бульоне согласно рекомендациям Института Клинических Лабораторных Стандартов (США). Для штаммов *Streptococcus pneumoniae* будет определяться МПК пенициллина, а для *Staphylococcus aureus* — устойчивость к метициллину.

Антибактериальная терапия

Пациенты, отвечающие критериям включения в исследование, получают либо моксифлоксацин (Bayer Pharma, Германия) в дозе 400 мг 1 раз в день внутрь в течение 5 дней, либо амоксициллин/клавуланат (STADA pharm GmbH, Германия) в дозе 875/125 мг внутрь 2 раза в день в течение 7 суток. Оба препарата рекомендованы для лечения обострений ХОЗЛ и характеризуются высокой клинической и лабораторной эффективностью [6, 7, 10]. Дозы препаратов выбраны в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по лечению инфекций нижних дыхательных путей у взрослых [2]. Фармакокинетика и фармакодинамика обоих антибиотиков обеспечивает адекватную активность в отношении пневмококка с МПК ≤ 2 мг/л.

Показатели эффективности

Основным показателем эффективности в исследовании MAESTRAL является частота неудач лечения, определяемая по истечении 8 недель после окончания курса антибиотикотерапии. Неудача лечения — это необходимость назначения дополнительного или альтернативного курса лечения антибиотиком и/или ГКС (сюда также относят случаи увеличения дозы или длительности назначения исследуемых препаратов), и/или госпитализация в течение 8 недель после завершения основного курса лечения по поводу обострения ХОЗЛ.

Изучались и дополнительные показатели эффективности, такие как клинический ответ на проводимую терапию в промежуточные интервалы времени, частота эрадикации возбудителя, изменение показателей функции внешнего дыхания, качество жизни, оцениваемое по опроснику клиники святого Георгия (SGRQ), и оценка симптомов обострения по шкале AECB/SS, и ряд других.

Оценка клинической и микробиологической эффективности

Обследование больных проводили на следующих визитах: 1 — рандомизация (при включении в исследование в 1-й день антибактериальной терапии); 2 — 4-й день лечения; 3 — 13-й день исследования; 4 — 35-й день исследования (4 недели после окончания антибиотикотерапии) и 5 — 64-й день исследования (8 недель после окончания антибиотикотерапии). На основании изучения таких симптомов, как данные аускультации, наличие боли/дискомфорта в грудной клетке, выраженность кашля и одышки, наличие гнойной мокроты, ее

консистенция и объем, оценивали клинический результат терапии. Выделяли такие варианты исхода обострения ХОЗЛ: клиническое улучшение (только в период проведения терапии), неудача, результат не определен, клиническое выздоровление, неполное выздоровление и рецидив. Преждевременное прекращение терапии из-за отсутствия эффекта относили к неудаче лечения. Другие случаи преждевременного прекращения терапии, случаи с неопределенным результатом и случаи, когда больные не могли выполнить все визиты исследования, из статистического анализа исключались.

Для микробиологической оценки эффективности выделяли такие категории ответа на терапию: эрадикация без суперинфекции или реинфекции, предположительная эрадикация, персистенция, предположительная персистенция, эрадикация с суперинфекцией, эрадикация с реинфекцией, эрадикация с рецидивом, неполная эрадикация и невозможность оценки.

Экспертная комиссия

Валидация клинических оценок производилась специальной комиссией независимых экспертов перед расслеплением результатов исследования. Особое внимание уделялось случаям клинических неудач и случаям с неопределенной оценкой эффективности.

Безопасность

В течение всего исследования, включая 8 недель после окончания антибактериальной терапии, регистрировались все нежелательные явления. Проводилась оценка их тяжести, и взаимосвязи с назначенным препаратом. Особое внимание уделялось больным с диареей из-за возможности инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.

Анализ

Популяции для оценки эффективности терапии

Основной популяцией для оценки клинической эффективности считалась популяция по протоколу (ПП): больные, получавшие исследуемый препарат как минимум в течение 48 ч (в случаях клинической неудачи) или не менее 80 % курсовой дозы антибиотика (в случае выздоровления). Все больные должны быть обследованы через 8 недель после завершения терапии, при этом не должно быть нарушений протокола. Во вторую популяцию, так называемую популяцию *intention-to-treat* (ИТТ — «намерение лечить»), включались все рандомизированные больные, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата и прошедшие хотя бы одно обследование после начала лечения. Данная популяция выделена для оценки безопасности исследуемых препаратов. Кроме того, для анализа микробиологической эффективности определялась популяция больных, у которых выделялся хотя бы один штамм ППБ в материале, полученном до начала антибиотикотерапии, и при условии возможности проведения микробиологического исследования на последующих визитах.

Статистика

Для получения статистически достоверных данных в

каждой из двух групп исследования 540 больных должны полностью выполнить все процедуры в соответствии с протоколом, что, с учетом возможности преждевременного выбытия, требует включения в исследование 1350 пациентов с обострением ХОЗЛ I типа по Антонисену. Набор пациентов будет производиться в 30 странах.

Основная задача данного исследования — доказать, что эффективность моксифлоксацина по показателю частоты клинических неудач не уступает амоксициллин/клавуланату. В случае, когда различия между исследуемыми группами по данному показателю не превышают 6 %, эффективность препаратов принято считать одинаковой. Если будет доказана равная эффективность препаратов, тогда в популяции ИТТ будет предпринята попытка показать превосходство моксифлоксацина.

Планируется проведение анализа второстепенных показателей клинической и бактериологической эффективности в различных временных точках исследования в некоторых подгруппах больных (например, у больных, принимающих системные ГКС). Обработка данных из обоих опросников будет произведена по отдельности. Для опросника SGRQ будет обсчитываться среднее изменение общего количества баллов для визита 8 недель после завершения терапии в сравнении с исходным значением. Для опросника AECB/SS будет рассчитано среднее значение, стандартное квадратическое отклонение, медиана, минимальное и максимальное значение общей оценки в баллах, а также динамика изменения данного показателя по визитам в каждой из групп пациентов.

Анализ безопасности будет производиться с использованием теста Кохрана-Мантеля-Хензеля по частоте нежелательных явлений и случаев преждевременного прекращения терапии.

Обсуждение

В настоящее время не существует убедительных данных, свидетельствующих о преимуществе какого-либо одного препарата или группы препаратов для антимикробной химиотерапии у больных с I типом обострения ХОЗЛ. Согласно рекомендациям респираторных обществ и издаваемых ими согласительных документов, практически в равной степени используются бета-лактамы, современные макролиды и респираторные фторхинолоны. Препараты данных групп должны назначаться с учетом знания возможной этиологии заболевания и данных локального профиля резистентности патогенной микрофлоры. Разработчики настоящего исследования попытались решить проблему подкрепленного статистически обоснования преимущества одного антибиотика по сравнению с другим у больных с инфекционным обострением ХОЗЛ путем изменения традиционного подхода к планированию такого рода исследований. Для решения поставленной задачи при планировании исследования MAESTRAL были сделаны следующие нововведения, ранее в подобных исследованиях не использовавшиеся.

1. Традиционно оценка эффективности антибактериальной терапии у данной категории пациентов про-

водилась непосредственно после завершения лечения. Большинство проведенных исследований были достаточно короткими, что исключало возможность проведения оценки частоты обострений заболевания через 2, 3 и более недель после завершения курса антибактериальной химиотерапии. Однако, учитывая высокую частоту обострений ХОЗЛ у больных с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания, в исследовании MAESTRAL оценку клинической эффективности решено производить через 8 недель после завершения антибиотикотерапии. В подтверждение сказанного, анализ результатов исследования MOSAIC показал, что различия между группами пациентов, принимавших исследуемые антибиотики, по таким показателям как длительность ремиссии и необходимость повторного курса антибиотикотерапии были наибольшими на 8-й неделе после завершения курса терапии.

2. Другой проблемой проведения клинических исследований среди больных ХОЗЛ является неоднородность групп. Известно, что такие исходные характеристики больных как старший возраст, большая частота обострений в год, наличие сопутствующих заболеваний (в особенности сердечно-сосудистой системы), более высокая степень обструктивных нарушений вентиляции, являются весомыми предикторами неблагоприятного исхода заболевания [5, 11]. По мере прогрессирования ХОЗЛ обострения становятся более тяжелыми и более частыми, однако данный признак больше определяется индивидуальным фенотипом заболевания, нежели длительностью процесса [4]. У больных с более частыми обострениями ХОЗЛ прогноз хуже, что во многом определяется наличием дистрофических изменений других органов и систем [9]. Одним из существенных недостатков подобных исследований, проведенных ранее, является включение более молодых и, соответственно, более сохраненных пациентов, наряду с больными старшего возраста — ослабленными и с наличием значимых сопутствующих заболеваний. Помимо этого, в ряде исследований, в критериях включения не определялась степень вентиляционных нарушений, то есть наряду с больными ХОЗЛ в исследование могли быть включены пациенты с обострением хронического бронхита. Игнорирование селекции больных по этому признаку не дает возможности произвести истинную оценку эффективности исследуемого антибактериального препарата, поскольку у некоторых пациентов с обострением хронического бронхита может наступать спонтанная ремиссия. Однородность популяции пациентов в исследовании MAESTRAL достигается за счет включения больных с высоким риском неблагоприятных исходов, а именно субъектов в возрасте старше 60 лет, с числом обострений в предшествующий год не менее 2, со среднетяжелым или тяжелым течением ХОЗЛ по данным спирометрии и при наличии текущего обострения I типа по Антонисену.

3. В значительной мере формированию систематической ошибки при анализе результатов исследования эффективности антибиотиков может способствовать неоднородность групп сравнения по такому признаку как сопутствующая терапия. Обычно в процессе кура-

ции больных с обострением ХОЗЛ используется большое количество лекарственных препаратов. В исследовании MAESTRAL учитываются все лекарственные препараты, принимаемые больными в период исследования. Исследователям предписывается не изменять базисную терапию больных в течение всего исследования; тем не менее, в тех случаях, когда подобная коррекция необходима, проводится тщательная регистрация изменения частоты использования бронхолитиков короткого действия и дозы ингаляционных кортикостероидов. У больных с инфекционным обострением ХОЗЛ, наряду с антибиотиком, могут назначаться системные ГКС. Для того, чтобы оценить эффективность антибиотика, исключив влияние на конечные результаты исследования мощного противовоспалительного эффекта ГКС-терапии, в проекте MAESTRAL предусмотрена стратификация больных с учетом сопутствующего назначения системных ГКС. Следует подчеркнуть, что полученные результаты не позволяют сделать достоверный обратный вывод об эффективности ГКС терапии в исследуемой популяции, поскольку назначение ГКС не является рандомизированным.

4. Включение в исследование только пациентов с I типом обострения ХОЗЛ также потенцирует достоверность результатов, так как способствует селекции больных с I типом обострения, наиболее вероятной причиной которого является бактериальная инфекция. Исследуемый препарат — моксифлоксацин, равно как и препарат сравнения — амоксициллин/клавуланат, широко используются в клинической практике при лечении данного контингента больных. Во многом отталкиваясь от результатов исследования MOSAIC, где была показана более высокая эффективность моксифлоксацина в отношении микробной эрадикации в сравнении с другими антибиотиками, проект MAESTRAL также предусматривает оценку не только клинической (по частоте клинических неудач на 8-й неделе после завершения курса терапии), но и микробиологической эффективности исследуемых препаратов.

5. Принципиальным отличием дизайна исследования MAESTRAL от других подобных исследований является изменение порогового критерия различия между группами с традиционных 10 % до 6 %, что, с одной стороны, требует включения большего количества больных, однако с другой — увеличивает достоверность результатов.

6. Еще одним новым элементом в исследовании является использование опросников SGRQ и AECB/SS. Ранее изучение качества жизни в исследованиях с антибиотиками приданной нозологии не проводили. Использование данных инструментов позволяет проанализировать динамику клинических симптомов и изменение показателей качества жизни больных, и, кроме того, помочь независимому экспертному совету точнее интерпретировать клинический результат лечения.

7. Использование спирометрии для исследований с антибиотиками также является новшеством. Функциональные тесты дают возможность контролировать включение больных с заданной степенью вентиляционных нарушений. Помимо этого, появляется дополни-

тельный способ мониторинга ответа на проводимую терапию.

8. Поскольку основным показателем эффективности антибиотикотерапии будет служить клиническая оценка, то контроль со стороны независимого экспертного совета, получающего лишние идентификации клинические данные, исключает возможность субъективного подхода в интерпретации результатов лечения.

К недостаткам планирования исследования MAESTRAL можно отнести выбор периода наблюдения в течение 8 недель после завершения курса терапии исследуемым препаратом. Кроме того, стратификация по сопутствующей терапии учитывает только назначение системных ГКС. При этом целесообразно было бы производить стратификацию и по другим лекарственным средствам, например, бронхолитикам длительного действия, ингаляционным ГКС или муколитикам.

Несмотря на эти недостатки, ожидается, что исследование MAESTRAL докажет свою состоятельность, как наиболее совершенное на текущий момент исследование эффективности антибиотикотерапии у больных с инфекционным обострением ХОЗЛ. Хочется верить, что его результаты прольют дополнительный свет на проблемы терапии с использованием кортикостероидов и антибиотиков, и будут способствовать дальнейшему совершенствованию методов оценки эффективности тех или иных препаратов в этой сложной для курации категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Antonisen, N. R.* Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / N. R. Antonisen, J. Manfreda, C. P. Warren // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 106, Suppl. 2. — P. 196–204.
2. *ERS Guidelines* for the management of adult Lower respiratory tract infections [Text] / M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig, G. Huchon, M. Ieven, A. Ortqviste, T. Schaberg, A. Torres, G. van der Heijden, T. J. M. Verheij // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 1138–1180.
3. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease updated 2009:* [Электронный ресурс]. — Режим доступа : <http://www.goldcopd.org>
4. *Hurst, J. R.* Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / J. R. Hurst, J. Vestbo, A. Anzueto // *New Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363, Suppl. 12. P. 1128–1138.
5. *Miravittles, M.* Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis [Text] // M. Miravittles et al. The EOLO Study Group. - *Respiration.* — 2000. — Vol. 67, Suppl. 5. P. 491–492.
6. *Miravittles, M.* Moxifloxacin in the management of exacerbations of chronic bronchitis and COPD [Text] / M. Miravittles // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* — 2007. — Vol. 2, Suppl. 3. P. 191–204.
7. *Sethi, S.* Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligram twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis [Text] / S. Sethi, J. Breton, B. Wynne // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, Suppl. 1. — P. 153–160.
8. *Spencer, S.* Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD [Text] / S. Spencer, P. Calverley, P. Burge // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 698–702.
9. *Wedzicha, J. A.* COPD exacerbations: defining their cause and prevention [Text] / J. A. Wedzicha, T. A. Seemungal // *Lancet.* — 2007. Vol. 370, Suppl. 9589. — P. 786–796.
10. *White, A. R.* Augmentin® (amoxicillin/clavulanate) in the treatment of community-acquired respiratory tract infection: a review of the continuing development of an innovative antimicrobial agent [Text] / A. R. White et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2004. — Vol. 53, Suppl. 1. — P. i3–i20.
11. *Wilson, R.* Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis [Text] / R. Wilson, P. Jones, T. Schaberg for the MOSAIC Study Group // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61, Suppl. 4. — P. 337–342.
12. *Wilson, R.* Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis [Text] / R. Wilson, L. Allegra, G. Huchon, J. L. Izquierdo, P. Jones, T. Schaberg, P. P. Sagnier for MOSAIC Study Group // *Chest.* — 2004. — Vol. 125, Suppl. 3. — P. 953–964.
13. *Wouters, E.* The burden of COPD in the Netherlands: results from the Confronting COPD survey [Text] / E. Wouters // *Respir. Med.* — 2003. — Vol. 97, Suppl. C. — P. 51–59.

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.