

# Лечение внебольничной пневмонии моксифлоксацином: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований\*

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) – частая причина летальности во всем мире, особенно среди пожилых пациентов. В последние годы возрастает частота ВП, вызванной штаммами *Streptococcus pneumoniae* с множественной лекарственной устойчивостью. Это диктует необходимость поиска терапевтических режимов, которые позволили бы эффективно и безопасно контролировать инфекцию при минимизации риска развития антибактериальной устойчивости. В схемы лечения ВП включены фторхинолоны IV поколения с повышенной активностью против *S. pneumoniae* и атипичных возбудителей. Моксифлоксацин (Авелокс, Bayer, Германия) обладает мощной активностью *in vitro* против типичных грамотрицательных и грамположительных аэробов и атипичных возбудителей, наиболее часто вызывающих ВП. Однако остается неясным, обеспечивает ли моксифлоксацин более благоприятный клинический исход, чем другие препараты.

В данной публикации представлены результаты метаанализа, целью которого было сравнение эффективности и безопасности моксифлоксацина и других антибиотиков, используемых для лечения ВП, и выявление преимуществ и недостатков лечения ВП моксифлоксацином.

## Материал и методы

**Стратегия поиска.** Проводился поиск информации, опубликованной по декабрь 2011 г. в электронных базах данных PubMed, Embase и Web of Science, а также в центральном регистре контролируемых исследований Cochrane, включая 1-й выпуск за 2012 г. Кроме того, в отобранных статьях анализировались ссылки. Поиск ограничивали только рандомизированными контролируруемыми клиническими исследованиями (РККИ). Критериями включения исследований в анализ были: сравнение эффективности моксифлоксацина и других антибиотиков у больных ВП; рандомизированное назначение моксифлоксацина и контрольных препаратов; доступность информации о клинических результатах лечения; слепой или неслепой дизайн исследования. Из анализа исключались экспериментальные и фармакологические исследования, а также исследования, в которых моксифлоксацин не был основным препаратом для лечения ВП.

Три исследователя независимо друг от друга выбирали из исследований следующую информацию: год публикации, тип исследования, процедура рандомизации, число

участников (популяция, предназначенная для лечения (ППЛ, intention-to-treat), популяция, выполнившая протокол (ПП), и популяция, для которой имелись микробиологические данные); виды и дозы назначавшихся антибиотиков; все побочные эффекты и побочные эффекты, связанные с назначенным лечением, летальность. Для данного метаанализа выделили клиническую популяцию (КП), состоящую из больных, которые соответствовали всем критериям включения и исключения в конкретное исследование, полностью выполнили протокол наблюдения и для которых имелись конкретные данные о результатах лечения.

В отобранных исследованиях также оценивали методологическое качество по шкале Jadad, согласно которой высокое качество соответствовало >4 баллам, низкое – ≤2 баллам.

**Определение ВП.** В анализ включали исследования, в которых ВП определялась как развитие новых или прогрессирование имеющихся инфильтратов либо консолидация легочной ткани с плевральным выпотом или без него на исходной рентгенограмме легких плюс один из следующих критериев: лихорадка ≥38°C, кашель, появление или усиление продукции гнойной мокроты, влажные хрипы при аускультации и/или физикальные признаки консолидации легочной ткани, одышка и/или гипоксемия.

**Определение конечных показателей.** Основным конечным показателем в метаанализе было излечение в заранее установленные сроки. Дополнительными конечными показателями были бактериологический ответ на лечение, побочные эффекты, связанные с лечением, и общая летальность. К положительным результатам терапии относили излечение (разрешение всех признаков инфекции) и улучшение (разрешение не менее двух исходных признаков инфекции), которые оценивали для ПП и ППЛ. Все побочные эффекты также анализировали для ППЛ.

**Статистический анализ данных.** Для дихотомических показателей вычисляли отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Суммарное ОШ с 95% ДИ для всех основных и дополнительных конечных показателей рассчитывали по методу Мантеля–Хенцеля с фиксированными эффектами и в моделях случайных эффектов Дер-Симоняна–Лейрда.

## Результаты

**Характеристика клинических исследований.** В метаанализ было включено 14 РККИ с общей численностью 6923 больных. В 9 исследованиях моксифлоксацин сравнивали с β-лактамами антибиотиками, в трех – с левофлоксацином и в двух – с макролидами. Длительность терапии моксифлоксацином составила 7–14 либо 10 дней. В метаанализ включали данные о внутривенном или пероральном введении моксифлоксацина в дозе 400 мг/сут. Методологическое качество всех 14 РККИ было оценено в 3–5 баллов.

\* Публикация подготовлена ст. науч. сотр. НИИ пульмонологии ФМБА России С.Ю. Чикиной по материалам: Yuan X., Liang B. B., Wang R. et al. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials // J. Chemother. 2012. V. 24. № 5. P. 257–267.

**Эффективность.** В целом клиническая эффективность моксифлоксацина в КП была сравнимой с эффективностью других антибиотиков (4468 больных; ОШ 1,12; 95% ДИ 0,91–1,36). Подобные результаты получены и при анализе ППЛ (3480 больных; ОШ 1,06; 95% ДИ 0,89–1,25). Также не выявлено достоверных различий при сравнении моксифлоксацина отдельно с макролидами, β-лактамами антибиотиками и левофлоксацином.

При тяжелой ВП эффективность моксифлоксацина, как и других антибиотиков, была высокой (86 и 83,1% соответственно), без существенных различий в эффективности лечения (952 больных; ОШ 1,28; 95% ДИ 0,89–1,83). При лечении тяжелой ВП комбинациями антибиотиков результаты монотерапии моксифлоксацином не отличались от таковых комбинированной антибактериальной терапии (738 больных; ОШ 1,29; 95% ДИ 0,85–1,97).

**Бактериологические результаты.** Полная или почти полная эрадикация возбудителя более часто наблюдалась при лечении моксифлоксацином, чем при лечении другими антибиотиками (1126 больных; ОШ 1,47; 95% ДИ 1,04–2,08). Микробиологическая эффективность моксифлоксацина не отличалась от таковой макролидов (289 больных; ОШ 1,49; 95% ДИ 0,66–3,37) и левофлоксацина (293 больных; ОШ 1,12; 95% ДИ 0,57–2,19), но превосходила эффективность β-лактамов антибиотиков (544 больных; ОШ 1,67; 95% ДИ 1,04–2,68).

**Побочные эффекты.** Наиболее частыми побочными эффектами моксифлоксацина были диспепсические расстройства – диарея, тошнота, рвота, которые в целом были легкими или умеренно выраженными. В целом частота побочных эффектов не различалась в группах моксифлоксацина и других антибиотиков (3684 больных; ОШ 1,01; 95% ДИ 0,88–1,15). Частота побочных эффектов, связанных с лечением в целом, была выше в группе моксифлоксацина, чем в группе левофлоксацина, но побочные эффекты, связанные с лекарственной терапией, встречались в обеих группах с одинаковой частотой. Связанные с лекарственной терапией побочные эффекты в ППЛ в целом не имели достоверных различий при лечении разными антибиотиками (4867 больных; ОШ 1,02; 95% ДИ 0,83–1,26) и при раздельном сравнении антибиотиков.

**Летальность.** При лечении моксифлоксацином и другими антибиотиками летальность была одинаковой (4964 больных; ОШ 1,02; 95% ДИ 0,75–1,37).

**Анализ чувствительности.** При отдельном анализе исследований только со слепым дизайном не выявлено различий в эффективности лечения (2701 больной; ОШ 0,95; 95% ДИ 0,72–1,25), микробиологическом ответе на терапию (723 больных; ОШ 1,16; 95% ДИ 0,74–1,83), частоте побочных эффектов (3492 больных; ОШ 1,10; 95% ДИ 0,96–1,26) и летальности (2561 больной; ОШ 1,30; 95% ДИ 0,86–1,97) между группами моксифлоксацина и группами других антибиотиков.

## Выводы и обсуждение

Представленный метаанализ не первый, в котором изучалась эффективность моксифлоксацина в лечении ВП,

однако он включил гораздо больше исследований, чем предыдущие. Результаты данного метаанализа показали, что при лечении ВП моксифлоксацином клиническая эффективность, летальность, частота побочных эффектов сходны, а микробиологическая эффективность выше, чем при лечении другими антибиотиками. Важно отметить, что при тяжелой ВП удобная монотерапия моксифлоксацином была так же эффективна, как и сложные комбинированные антибактериальные режимы.

Терапия моксифлоксацином достоверно чаще приводила к эрадикации возбудителя ВП, чем терапия β-лактамами антибиотиками, и не имела достоверных различий с показателями при лечении макролидами и левофлоксацином. Это может объясняться увеличением резистентности главного возбудителя ВП – *S. pneumoniae* к β-лактамам антибиотикам в последние годы.

В целом терапия моксифлоксацином была безопасна и хорошо переносилась; общая частота побочных эффектов при лечении моксифлоксацином сравнима с таковой при терапии β-лактамами антибиотиками, макролидами и другими фторхинолонами. Моксифлоксацин обладает слабой нейротоксичностью, у него практически полностью отсутствует фототоксичность и отмечается минимальная, клинически незначимая способность увеличивать интервал QT. Летальность на фоне лечения моксифлоксацином не отличается от таковой при лечении другими антибиотиками.

Данный метаанализ имеет и некоторые слабые стороны. Во-первых, в него включались исследования с неслепым дизайном, в частности при анализе микробиологической эффективности. Следовательно, требуются дополнительные РКИ для подтверждения более частой эрадикации на фоне лечения моксифлоксацином по сравнению с другими антибиотиками. Во-вторых, в некоторых исследованиях недостаточно детализированы побочные эффекты, что может влиять на анализ безопасности. В-третьих, в одном РКИ эффективность и безопасность оценивались только у пожилых, а в двух исследованиях участвовали только больные с инфекциями, вызванными *S. pneumoniae*. Это может породить систематические ошибки при оценке результатов лечения.

## Заключение

Несмотря на некоторые недостатки, представленный метаанализ – самый крупный в настоящее время метаанализ РКИ эффективности моксифлоксацина при ВП. Доказано, что при ВП клинические результаты и выживаемость при терапии моксифлоксацином сопоставимы с результатами лечения другими антибиотиками. По-видимому, моксифлоксацин обладает более мощной эрадикационной способностью, чем β-лактамы антибиотиков. Наряду с этим благодаря возможности назначения 1 раз в сутки моксифлоксацин может быть удобной альтернативой комбинированной антибактериальной терапии и режимам с многократным дозированием в течение дня. Необходимы дополнительные хорошо спланированные РКИ для более подробного изучения выявленных преимуществ моксифлоксацина. ●