

Остър бактериален максиларен синусит: срок за овладяване на симптомите и възстановяване на нормалната работоспособност при лечение с Моксифлоксацин

P. Johnson et al.

Резюме

Острият бактериален синусит (ОБС) е често срещана в клиниката нозологична единица - годишно в САЩ се откриват най-малко 20 милиона случая на болестта. Тази диагноза е петата по честота на предписвани антибиотици (разходите за антибиотици достигат 400-600 милиона щатски долара годишно).¹ Почти сигурно е, че общите разходи за ОБС са подценени, тъй като данните за непреките разходи (загуба на работни дни) са оскъдни, а неоченяемите разходи (гължащи се на страданието на пациента поради заболяването) често изобщо не се вземат предвид. Обикновено ОБС се появява след остра вирусна инфекция на горните дихателни пътища, но може да се появи и след алергична реакция, травма или дентална инфекция.¹ Симптомите, насочващи към остър синусит (секреция от носа, запушен нос, лицева болка/напрежение, задноназална секреция, загуба на обоняние, висока температура, кашлица, умора, зъбобол в максилата и/или напрежение в ухото), са честа причина за посещение при личния лекар. Въпреки че много пациенти могат да се лекуват симптоматично,^{3, 4} болните, чиито симптоми продължават повече от 10 дни или има влошаване на състоянието след 5-7 дни, изискват прилагане на емпирично подбрана антимикробна терапия.^{1, 5}

Основните патогени, свързани с ОБС, са *Streptococcus pneumoniae* (20-43%), *Haemophilus influenzae* (22-35%) *Moraxella catarrhalis* (2-10%).¹

За да се оцени ефектът от лечението на острия бактериален синусит, е необходимо да съществуват достоверни, надеждни и чувствителни количествени критерии. Клиничните критерии за изход от заболяването са с ограничена стойност при ОБС и имат незначителна прогностична стойност по отношение на овладяването на симптомите.⁶ Това налага да се използват съобщавани от пациента данни за краен изход и да се прилагат „инструменти“, създадени специално за целите на количественото определяне на симптомите на пациентите и здравнообусловеното качество на живот (ЗОКЖ).⁶

В настоящото проучване се използва тест за синоназалните изходи от заболяването (SNOT 16) – въпросник от 16 елемента, който е специфичен за риносинусит и изисква от пациентите да степенуват по тежест своите симптоми и социално-икономическите последици от заболяването по 4-степенна скала

тип Likert: с оценки от 0 (няма проблем) до 3 (тежък проблем).⁷ При лицата с по-висока оценка от SNOT-16 съществува тенденция на влошени ЗОКЖ и функционален статус, така че отговорите дават представа за това „как се чувства пациентът“. SNOT-16 е утвърден като достоверен тест при пациенти с хроничен синусит, но засега все още не е одобрен за пациенти с ОБС.⁶ Въпросите на SNOT-16 обаче са съотносими към симптомите на ОБС, описани в актуалните правила за лечение,¹ като сред тях лицевата болка/напрежение и задноназалната гнойна секреция имат достоверна връзка с наличието на бактерии.⁴

Моксифлоксацин е широкоспектърен флуорохинолон, който е разрешен за употреба в цял свят, с различни индикации, включително инфекции на горните и долните дихателни пътища. Въпреки че утвърдената в момента в САЩ индикация за приложение на моксифлоксацин при ОБС е 10-дневен курс на лечение, има основание да се предполага, че както овладяването на симптомите, така и ерадикацията на бактериите, настъпват по-рано. Съгласно първичните критерии за оценка (ерадикация на *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, и *M. catarrhalis*) резултатите са публикувани по-рано и потвърждават наличието на ранно бактериологично повлияване от моксифлоксацин 400 mg веднъж дневно.⁸ Допълнителна цел е определяне на евентуалната полза от въпросника на SNOT-16 при оценка на клиничното повлияване при пациенти с ОБС.

Пациенти и методи

План на проучването

Настоящото проучване е многоцентрово, проследяващо в перспектива, открито, постмаркетингово наблюдение върху възрастни пациенти, в една група с рентгенологично и клинично потвърден остър бактериален максиларен синусит. Пациентите са получавали моксифлоксацин по 400 mg веднъж дневно в продължение на 10 дни, въпреки че е било позволено допълнително или алтернативно антимикробно лечение, когато при даден пациент е имало неуспех от прилагането на моксифлоксацин. Било е разрешено прилагане на съпътстващо лечение с перорални или назални деконгестанти и антихистаминови препарати. От пациентите е взет средномеатусен секрет за изследване чрез назална ендоскопия преди започване на терапията (на ден 1) и процедурата е повторена в три последователни дни по време на лечението (ден 2-4). Клиничен преглед с определяне на жизнените показатели е извършван

преди започване на терапията (на ден 1) с клинична оценка на ден 2-4 и на ден 10-13 (посещение за теста за оздравяване) или в случаите, когато случаят е бил оценен като неуспех от лечението, или при преждевременно прекратил участието си пациент.

Популация на пациентите

В проучването са включени възрастни пациенти (>18 години) с клинична диагноза остър бактериален максиларен синусит и наличие на признаци/симптоми (дефинирани рентгенографски и по клинични критерии) в продължение на >7 дни, но <28 дни. Рентгенографските признаци включват: данни за ниво въздух-течност и/или наличие на засенчване на параназалните синуси на рентгенова снимка (проекция на Water) или от ограничена компютърна томография. Клиничните критерии са: наличие най-малко на един основен (гнойна предно- или задно-назална секречия; едностранна умерена или силна лицева болка, или напрежение на небцето) и на един второстепенен (кашлица или често „прочистване“ на гърлото; фронтално главоболие, халитоза или повишена температура /орална температура >38°C или тимпанна температура >38,5°C) симптом. При жените в детородна възраст е било изисквано да прилагат сигурни контрацептивни средства по време на експозицията на изследваното лекарство и да имат отрицателен резултат от уринния тест за бременност преди включване в проучването.

Пациентите са изключвани от проучването при анамнеза за хроничен синусит или симптоми на алергичен ринит, установена бактериална, менингит или инфекции в граничещи със синусите тъкани; едновременно или предшестващо (до 7 дни преди включването) системно антибактериално лечение; използване на назални/системни кортикостероиди (освен при стабилизирана доза в продължение на повече от 4 седмици преди датата на включване в проучването); алергия към флуорохинолони или подобни вещества, анамнеза за хиолин-зависима тендинопатия; установени имунодефицитни заболявания; некоригирана хипокалиемия, удължен QTc-интервал или прием на лекарства, за които е описано, че удължават QTc-интервала; терминална цироза, тежка бъбречна недостатъчност, която изисква диализа или терминално заболяване; бременност и кърмене.

При бактериологично оценяваната (съгласно протокола) популация от участници в проучването, получавали моксифлоксацин на ден 1-4 (с изключение на клинично установените случаи на неуспех от лечението, при които са били необходими две дози), основният причинител (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* или *M. catarrhalis*) е бил изолиран на ден 1 (преди лечението) от средномеатусната проба. Подходящ за оценка материал от култура е бил получен на ден 2-4 от лечението. Клинично оценяваната популация се състои от участници в проучването, които са получавали най-малко 80% от предписаните им дози моксифлоксацин (с изключение на клинично установените случаи на неуспех от лечението, при които се изисква прилагане на две дози), за които има валидна клинична оценка при посещението за тест за оздравяване (ден 10-13) и няма такова нарушаване на протокола, което

би могло да опорочи ефикасността на лечението или оценката. Популацията за определяне на безопасност включва всички пациенти от проучването, които са получили минимум една доза моксифлоксацин.

Оценка на ефикасността

Клиничното повлияване се дефинира като подобрение (намаление на симптомите и продължаващо лечение на ден 2-4; отзвучаване на симптомите или подобрение без допълнителна нужда от антимикробна терапия при теста за оздравяване), неуспех (без подобрение, усилване на симптомите, налагащо допълнителна или алтернативна антимикробна терапия) или неопределено (без оценка на клиничното повлияване по каквито и да е причини). За да се направи оценка на ЗОЖ, всеки пациент е попълвал въпросника на SNOT-167 и въпросника за Определяне на намалена работоспособност (Activity Impairment Assessment – AIA)⁹ преди терапията и на ден 2-4 в клиниката, както и самостоятелно на ден 5-10 - го определянето му като случай на неуспех от лечението или го привършване на проучваното лекарство. Според въпросника на SNOT-167 подобрението се дефинира като „намаление с >1 точка спрямо изходното ниво на усреднените отговори на 16-те елемента“, (така случай без подобрение от лечението е пациент, при който липсва средно намаление с минимум една точка). Направен е и самостоятелен анализ на лицевата болка/напрежение.

Статистически анализ

По план, големината на извадката е 200 пациенти, за да може да се изпълни условието да има 30 валидни бактериологично оценявани пациенти, сред които най-малко 10 пациенти с изолиран причинител *S. pneumoniae* и 10 пациенти - с *H. influenzae*. Ако се допусне, че 82% от пациентите са имали лицева болка/напрежение на ден 1, и 54% - на ден 4, тази извадка ще даде приблизително 80% статистическа достоверна разлика между ден 1 и ден 4. За анализирани на първичния симптом - лицева болка/напрежение по данните от SNOT-16 за ден 1 спрямо ден 4, е приложен тестът за симетрия на Bowker. Приложен е подходът на последния извършен преглед, за да се отчетат липсващи данни от въпросниците на SNOT-16 и на AIA. Стойностите на достоверните интервали (CI) са изчислени въз основа на точни методи, при използване на софтуер PC SAS версия 8.2 на фирмата Cary, САЩ.

Резултати

Включени са общо 192 пациенти: 65 пациенти в седем центъра на територията на Аржентина и 127 пациенти в 22 центъра на територията на САЩ. По-голямата част от пациентите (184/192 - 95,8%) са завършили проучването. От тях 42 пациенти са били бактериологично и 162 - клинично оценявани (съгласно протокола). Основна причина за недопускане в популацията на клинично оценяваните е била липсата на изолиран микроорганизъм в изходното ниво (144 пациенти). Популацията за проучване на безопасността е включвала 187 пациенти (данните за пет пациенти от един център не са били потвърдени). Групите са съвпадали добре по демографски и клинични характеристики спрямо изходния момент (табл. 1).

Овлабяване на симптомите и възстановяване на нормалната работоспособност

При посещението преди терапия почти всички бактериологично оценявани пациенти съобщават за лицева болка/напрежение във въпросника на SNOT-16 (фиг. 1). Към ден⁴ този дял е намалял под 50% и е продължил да намалява до ден 10. Подобно, макар и по-слабо изразено намаление, е наблюдавано и в популацията за оценяване на клиничната ефикасност (фиг. 1).

В бактериологично оценяваната популация 32/42 (76%) пациенти са съобщили за подобрене по отношение на лицевата болка/напрежение в периода от посещението преди терапията до ден 4, в сравнение с 10/42 (24%) пациенти, които са съобщили, че няма разлика. Няма нито един пациент, който да е съобщил за загълбочаване на симптомите (фиг. 2). В клинично оценяваната популация сравнимите дялове са били 118/162 (73%) пациенти, съобщаващи за подобрене, 39/162 (24%), съобщаващи за липса на промяна, и 5/162 (3%), съобщаващи за влошено състояние (фиг. 2). И в двете популации подобренето в периода преди терапията до ден 4 е статистически достоверно ($p < 0,001$).

И другите симптоми, оценявани по въпросника на SNOT-16, показват подобна зависимост.

Клиничен изход

При теста за оздравяване 95% от пациентите в бактериологично оценяваната и 93% от клинично оценяваната популация са били клинично излекувани. И в двете популации над 85% от пациентите показват клинично подобрене към ден 2, като този процент нараства над 96% към ден 4 (фиг. 3). Честотата на клинично повлияване в момента на теста за оздравяване е била по-ниска, отколкото честотата на подобряване на ден 4, тъй като двама пациенти, които в ден 4 са показали подобрене при теста за оздравяване, са били оценени като случаи на клиничен неуспех.

Безопасност

Като цяло моксифлоксацин е бил понасян добре. От общо 187 пациенти, годни да участват в анализа за безопасност, 29 (16%) са имали по една (възможно или вероятно свързана с моксифлоксацин) нежелана лекарствена реакция. Един от пациентите е претърпял тежка (несвързана с лечението) нежелана реакция, а двама пациенти са прекратили участието си поради нежелана лекарствена реакция (един случай на умерено тежка, свързана с лечението алергия, отзвучала при прекратяване на приема, и една несвързана с лечението реакция). Стомашно-чревните оплаквания, появили се при 9% от пациентите, са били най-често съобщаваните, свързани с лечението нежелани събития. Свързаните с лечението нежелани лекарствени реакции, настъпили при по-малко от 2% от пациентите, са включвали: гадене (5%), диария (3%), сухота в устата (2%) и раздразнителност (2%). Нежеланите лекарствени реакции са били леки при 66% от общо 64 пациенти, които са имали нежелано събитие. При 83% те са преминали спонтанно.

Обсъждания

Основната цел на описаното проучване по време на наблюдение през постмаркетингов период е да се определи скоростта на ерадикация на патогените, предизвикващи ОБС, при лечение с моксифлоксацин, и да се потърси корелация между тези данни и срока за овладяване на симптомите и възстановяване на нормалната работоспособност.

Въпреки че моксифлоксацин в момента се предписва като 10-дневен курс на лечение при пациенти с ОБС, по-ранни данни подсказват, че ерадикацията на бактериите и овладяването на симптомите може да настъпи по-рано от този срок.¹⁰ При сравнително проучване, проведено в условията на първичната медицинска помощ, Rakkar et al.¹⁰ съобщават, че пациентите с ОБС (лекувани в продължение на 10 дни с моксифлоксацин или с амоксицилин/клавуланат) показват симптоматично подобрене в рамките на приблизително 7 дни и възстановяват нормалната си работоспособност в рамките на около 6 дни.

В настоящото проучване клиничното подобрене настъпва доста преди края на 10-дневния курс на лечение - 85% от пациентите показват подобрене към втория ден както според оценката на лекаря, така и според оценката на пациента, и над 97% - към четвъртия ден. Тези резултати са в съгласие с проучването на Rakkar et al.,¹⁰ както и с прогнозираните резултати от Указанията на Здравното партньорство по синуси и алергия (Sinus and Allergy Health Partnership)¹, получени чрез прилагане на модела на Poole за изход от лекарствена терапия за флуорохинолоните.¹¹ По отношение на полезността на въпросника на SNOT-16, данните са също извънредно обнадеждаващи - оказва се, че отговорите във въпросниците са огледален образ на клиничната оценка преди, в процеса и в края на проучването. Почти всички пациенти съобщават за лицева болка/напрежение (ключов симптом при анализа) при попълване на въпросника на SNOT-16 преди лечението с моксифлоксацин. Към ден 4 около 76% започват значително подобрене по отношение на този симптом, което съответства и на клиничната оценка. В края на лечението едва малка част от пациентите съобщават за наличие на лицева болка/напрежение във въпросника на SNOT-16 (почти всички пациенти са били оценени като клинично оздравели). Тези резултати са в съответствие и с резултатите за преобладаващия изход от заболяването в рамките на това проучване - ерадикация на трите ключови патогени, причинно свързани с ОБС.⁸ Цялостната бактериологична ерадикация на ден 4 е била 98%: ерадикирани са били 94% от изолатите от *S. pneumoniae*, 100% от изолатите от *H. influenzae* и 100% от изолатите от *M. catarrhalis*.⁸

В заключение: моксифлоксацин осигурява ранно облекчаване на симптомите при възрастни пациенти с ОБС, което съответства на бързия клирънс на проучените ключови патогени. Въпросникът на SNOT-16 е обещаващ за количествено определяне на ЗОКЖ при ОБС и е в процес на утвърждаване (заедно с AIA) в неприключило клинично изпитване върху пациенти с ОБС.

Проучването е проведено със съдействието на Bayer HealthCare Pharmaceuticals