
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.15–006+616.155.394.5–084+615.28

Сравнительная эффективность моксифлоксацина и ципрофлоксацина при профилактике фебрильной нейтропении (ФН) у онкогематологических больных

З.В. Григорьевская

*Лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии
РОНЦ им. Блохина РАМН, г. Москва
115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: zlatadoc@list.ru*

Произведена оценка сравнительной эффективности моксифлоксацина и ципрофлоксацина при профилактике фебрильной нейтропении (ФН) у онкогематологических больных. Исследовано 113 пациентов (315 эпизодов нейтропении): 57 из них получали профилактику ФН моксифлоксацином, 56 – ципрофлоксацином. Установлено, что использование моксифлоксацина в качестве профилактики ФН значительно более эффективнее, чем применение ципрофлоксацина. В группах высокого риска развития инфекции при использовании ципрофлоксацина профилактика была unsuccessful и всем больным требовалось проведение лечебных режимов антибактериальной терапии. При использовании моксифлоксацина только в 64,6 % случаев применялись лечебные режимы антибактериальной терапии, в 35,4% случаев профилактика была эффективна ($p < 0,001$).

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, профилактика инфекций, моксифлоксацин, ципрофлоксацин.

COMPARATIVE EFFICACY OF MOXIFLOXACINE AND CYPROFLOXACINE IN PREVENTION OF FEBRILE NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH HAEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Z.V. Grigoryevskaya

*Laboratories of microbiological diagnosis and treatment of infections in oncology,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, e-mail: zlatadoc@list.ru*

The comparative efficacy of moxifloxacin and ciprofloxacin in prevention of febrile neutropenia (FN) was assessed in patients with hematological malignancies. Of the examined 113 patients (315 cases with neutropenia), 57 received FN prevention with moxifloxacin and 56 with ciprofloxacin. Moxifloxacin-containing regimen was found to be more effective than ciprofloxacin. FN prevention with ciprofloxacin was unsuccessful for patients with high risk of developing infection and antibacterial therapy was required for all of them. For moxifloxacin-treated patients, antibacterial therapy was given in only 64,6 % cases, the remaining patients (35,4 %) had effective FN prevention ($p < 0,001$).

Key words: febrile neutropenia, infection prevention, moxifloxacin, ciprofloxacin.

Онкогематологические больные являются группой риска в отношении развития инфекций, особенно в период нейтропении. Существует множество причин, способствующих развитию инфекции. Среди них – повреждение клеточного и гуморального иммунитета, низкое количество нейтрофилов, нарушение целостности анатомических барьеров: кожи, слизистых дыхательных и пищеварительных путей, наличие венозных

и мочевых катетеров, эндоскопические и хирургические манипуляции. Выделяют группы больных высокого и низкого риска развития инфекции. Нейтропения ≤ 500 кл/мм³ в течение 7–10 дней является основным фактором риска развития инфекции, и все пациенты, имеющие глубокую и длительную нейтропению, относятся к группе высокого риска развития инфекционных осложнений, несмотря на проводимую

антибиотикопрофилактику и терапию [4]. Для проведения профилактики ФН у онкогематологических больных часто используют препараты группы фторхинолонов [5, 7]. Анализ 95 рандомизированных исследований и 9283 эпизодов нейтропении у больных гемобластозами показал, что использование фторхинолонов во время афебрильного периода нейтропении достоверно снижает как риск развития инфекции, так и атрибутивную летальность [3, 7].

При исследовании 924 клинических изолятов, выделенных у онкологических больных (Anderson Cancer Center), проведено сравнение *in vitro* активности моксифлоксацина и ципрофлоксацина. В исследовании показано, что моксифлоксацин обладает более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, включая энтерококки, метициллин-резистентные стафилококки, имеет сходную активность в отношении бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, активен в отношении анаэробов [6]. При исследовании таксономической структуры микроорганизмов, выделенных из патологических материалов у гематологических больных в 2005–2009 гг. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, выявлено, что в 44,2 % случаев возбудителями инфекции у данной категории пациентов являются грамположительные микроорганизмы [1]. По данным Национального онкологического института США, г. Бетесда, грамположительные микроорганизмы в 55 % являлись возбудителями всех первичных инфекций кровотока у больных гемобластозами [2]. В связи с этим наиболее оправдано использование в качестве профилактики ФН препарата, обладающего выраженной грам(+) активностью. В исследованиях, проведенных в рамках MASCC (Многонациональной Ассоциации поддерживающей терапии рака), моксифлоксацин показал высокую эффективность *in vivo* и удобство применения [2].

Целью исследования явились анализ таксономической структуры микроорганизмов, выделенных из патологических материалов у онкогематологических больных, и оценка эффективности использования моксифлоксацина в сравнении с ципрофлоксацином для профилактики ФН у онкогематологических больных

Материал и методы

Исследование проведено у 113 онкогематологических больных (315 эпизодов нейтропении), находившихся в отделении химиотерапии гемобластозов НИИКО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и получавших химиотерапевтическое лечение в период с 2005 по 2007 г. Исследовано две группы пациентов (табл. 1): I (группа) (n = 57; 158 эпизодов нейтропении) получала терапию моксифлоксацином в дозе 400 мг × 1 р/день; II (группа) (n=56; 157 эпизодов нейтропении) – ципрофлоксацин в дозе 500 мг × 2 р/день. Подборка групп пациентов осуществлялась методом случайной выборки в момент снижения числа нейтрофилов в анализе крови. Препараты назначали перорально.

В зависимости от риска развития инфекции были выделены следующие подгруппы: А – высокий риск инфекционных осложнений; В – низкий риск. Основными факторами, определяющими высокий и низкий риски развития инфекционных осложнений, явились:

- 1) основное заболевание,
- 2) интенсивность курсов ПХТ,
- 3) длительность и глубина нейтропении.

В подгруппу А включено 59 больных острыми лейкозами, имевших 161 эпизод нейтропении ≤ 500 кл/мм³ и длительностью более 7–10 сут. В подгруппу В – 54 больных лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, имевших 154 эпизода нейтропении ≤ 500 кл/мм³, но длительность менее 7 сут.

При оценке эффекта профилактики ФН препаратами группы фторхинолонов учитывались следующие данные:

I. Профилактика считалась эффективной в следующих случаях:

- клинически и гемодинамически стабильное состояние больного;

- отсутствие очагов инфекции (воспалительных изменений легочной ткани, мочевиной инфекции, инфекции кровотока, мягких тканей и т.д.);

- отсутствие стойкой лихорадки, сопровождающейся выраженным клиническим и гемодинамическим ухудшением состояния пациентов по крайней мере на одну степень по шкале ECOG (температура тела измерялась в подмышечной области; учитывалась t° тела $\geq 37,4^{\circ}\text{C}$, что соответствует 38°C пероральной);

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Сравниваемые параметры	Группы больных	
	I группа (n = 57)	II группа (n=56)
Средний возраст (пределы), лет	35,5 (16–69)	33,1 (18–63)
Мужчины	31 (54,4 %)	27 (48,2 %)
Женщины	26 (45,6 %)	29 (51,8 %)
ОЛЛ ^a	29 (50,9 %)	20 (35,7 %)
ОМЛ ^b	3 (5,3 %)	7 (12,5 %)
Лимфома Ходжкина	6 (10,5 %)	5 (8,9 %)
Неходжкинские лимфомы	19 (33,3 %)	24 (42,9 %)
Нейтропения III–IV степени	57 (100 %)	56 (100 %)

Примечание: ^a – острый лимфобластный лейкоз;

^b – острый миелобластный лейкоз; различия между группами статистически не значимы (p>0,05).

- отсутствие роста микроорганизмов из стерильных областей: кровь, моча, ликвор и т.д. (бактериологические посевы осуществлялись только при наличии лихорадки).

II. Профилактика считалась неэффективной, если:

- состояние больного клинически и гемодинамически нестабильно, отмечались изменения жизненно важных функций (артериальное давление, состояние сердечной и дыхательной системы) или дисфункция различных органов (олигоурия, респираторная недостаточность, печеночная недостаточность, дисфункция нервной системы), связанные с инфекцией;

- появление очагов инфекции на фоне проведения профилактики фторхинолонами (воспалительные изменения легочной ткани, мочевиная инфекция, инфекции кровотока, мягких тканей и т.д.), при этом наличие роста микроорганизмов из стерильных локалий (кровь, моча, ликвор и т.д.);

- наличие стойкой лихорадки, сопровождающейся выраженным клиническим и гемодинамическим ухудшением состояния пациентов по крайней мере на одну степень по шкале ECOG;

- развитие ССВР, сепсиса, септического шока.

В случае неэффективной профилактики пациентам проводилась антибактериальная терапия в соответствии с существующими стандартами [1, 6]: цефепим в дозе 2 г × 3 р/день, в/в (86/143; 60,1 % случаев). Данная схема применялась у больных, имевших стойкую фебриль-

ную лихорадку и изменения гемодинамики (артериальное давление, состояние сердечной и дыхательной системы).

Если гемодинамические изменения сопровождались появлением очагов инфекции (пневмонии, инфекции кровотока, мягких тканей, синуситы и др.), дисфункцией различных органов, развитием ССВР, сепсиса, септического шока, пациентам проводилась терапия карбапенемами: имипенем/циластатин в дозе 500 мг × 4 р/день (49/143; 34,3 %) либо меропенем в дозе 1 г × 3 р/день (8/143; 5,6 %). При развитии инфекции, вызванной возбудителем, не входящим в спектр активности цефлоспоринов и карбапенемов, использовались комбинации этих антибиотиков с препаратами других групп. Выбор препаратов осуществлялся на основании микробиологических данных, в случае их наличия, либо эмпирически.

Результаты и обсуждение

В 103 из 158 (65,2 %) случаев нейтропении у больных I группы, получавших в качестве профилактики ФН моксифлоксацин, не требовалось перехода на антибактериальную терапию согласно существующим стандартам, поскольку признаков инфекции не наблюдалось. Пациенты получали моксифлоксацин весь период до восстановления числа нейтрофилов. Во II группе, где пациенты получали ципрофлоксацин, было отмечено 69 из 157 (43,9%) таких случаев (p<0,001). При этом в 71 из 103 (68,9 %) случаев у пациентов I группы и в 43 из 69 (62,3 %) – II группы лихорадки не отмечалось

Таблица 2

Количество инфекционных осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	Общее количество инфекций в группах	
	I группа (n=93)	II группа (n=153)
Пневмонии	31 (33,3%)	63 (41,2%)
Инфекции кровотока	6 (6,5%)	5 (3,3%)
Мочевые инфекции	1 (1,1%)	5 (3,3%)
Синуситы	2 (2,2%)	1 (6,5%)
Стоматиты	32 (34,4%)	47 (30,7%)
Эзофагиты	21 (22,6%)	32 (20,9%)

Таблица 3

Оценка эффективности профилактики моксифлоксацином и цiproфлоксацином у больных с высоким риском развития инфекции (подгруппы А)

Эффективность препарата	Моксифлоксацин (n=32)	Цiproфлоксацин (n=27)
Кол-во нейтропений без инфекционных осложнений*	29/82 (35,4 %)	0/79 (0 %)

Примечание: * – проведения лечебных режимов антибактериальной терапии не требовалось

Таблица 4

Оценка эффективности профилактики моксифлоксацином и цiproфлоксацином у больных с низким риском развития инфекции (подгруппы В)

Эффективность препарата	Моксифлоксацин (n=25)	Цiproфлоксацин (n=29)
Кол-во нейтропений без инфекционных осложнений*	74/76 (97,4 %)	69/78 (88,5 %)

Примечание: * – проведения лечебных режимов антибактериальной терапии не требовалось

в течение всего периода нейтропении ($p > 0,05$). ФН развилась в 32 из 103 (31,0 %) случаев у больных I группы и в 26 из 69 (37,7 %) – во II группе ($p > 0,05$). Однако состояние пациентов не требовало проведения лечебных режимов антибактериальной терапии. Неэффективность профилактики отмечена в 55 из 158 (34,8 %) случаев нейтропении у больных I группы и 88 из 157 (56,1 %) – у больных II группы ($p < 0,001$). При этом в 19 из 55 (34,5 %) случаев (I группа) и 25 из 88 (28,4 %) случаев (II группа) отмечались стойкая гектическая лихорадка и общее ухудшение состояния по крайней мере на 2 степени по шкале ECOG ($p > 0,05$), но клинически документированной инфекции выявлено не было. В 36 из 55 (65,4 %) случаев у больных I группы и в 63 из 88 (71,6 %) – во II группе развились инфекции ($p > 0,05$); 93 и 153 инфекционных осложнения, соответственно (табл. 2).

Произведена оценка эффективности использования моксифлоксацина и цiproфлоксацина в качестве профилактики ФН у пациентов с высоким риском развития инфекции в I и II

группах (подгруппы А) (табл. 3). В 29 из 82 (35,4 %) случаев нейтропении у больных IA группы профилактика моксифлоксацином была успешна, а в 53 случаях (64,6 %) потребовалось проведение лечебных режимов антибактериальной терапии. При этом во IIA группе, при использовании цiproфлоксацина, в 100 % случаев отмечалась неэффективность профилактики, всем больным проводилась терапия. Таким образом, эффективность использования моксифлоксацина в качестве профилактики ФН у пациентов с высоким риском развития инфекции по сравнению с цiproфлоксацином достоверно выше ($p < 0,001$).

Была произведена оценка эффективности использования моксифлоксацина и цiproфлоксацина в качестве профилактики ФН у пациентов с низким риском развития инфекции в I и II группах (подгруппы В) (табл. 4). В 74 из 76 (97,4 %) случаев нейтропении у больных IB группы профилактика моксифлоксацином была успешна и пациентам не потребовалось проведения лечебных режимов антибактериальной

терапии. Во IIВ группе было 69 из 78 (88,5 %) таких случаев. Таким образом, у больных с низким риском развития инфекции разница при использовании в качестве профилактики ФН моксифлоксацина и ципрофлоксацина ($p>0,05$). У 2 из 57 (3,5 %) пациентов после приема моксифлоксацина была отмечена диарея. Однако при исследовании кала на наличие *Clostridium difficile* токсина А результат был отрицателен и данных за наличие псевдомембранозного колита не получено.

Заключение

Анализ 315 эпизодов нейтропений у онкогематологических больных показал, что использование моксифлоксацина в качестве профилактики ФН значительно эффективнее, чем применение ципрофлоксацина. Отсутствие эффекта при профилактике ФН в I группе больных отмечалось в 34,8 случая. Во II группе количество неэффективных случаев профилактики было достоверно выше – 56,1 % ($p<0,001$).

В группах высокого риска развития инфекции при использовании ципрофлоксацина во всех случаях профилактика была неуспешной, и больным потребовалось проведение лечебных режимов антибактериальной терапии. При использовании моксифлоксацина только в 64,6 % случаев применялись лечебные режимы, в 35,4 % – профилактика была эффективна и применение лечебных режимов антибактериальной терапии не требовалось ($p<0,001$). В группах низкого риска развития инфекции моксифлоксацин не показал статистически достоверных преимуществ перед ципрофлоксацином. Успех профилактики отмечался в 97,4 % и в 88,5 % случаев соответственно.

Обращалось пристальное внимание на развитие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, в частности диареи. В работах V. Kern [5] после применения моксифлоксацина в 4 % случаев отмечалось развитие псевдомембранозного колита. В нашем исследовании, в группе моксифлоксацина, у 2 пациентов (3,5 %) была отмечена диарея, однако данных за псевдомембранозный колит не получено.

Таким образом, моксифлоксацин является более эффективным препаратом, чем ципрофлоксацин, для профилактики ФН в группах онкогематологических больных высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Рациональные подходы к лечению фебрильной нейтропении у онкологических больных. М.: Боргес, 2003. 76 с.
2. Инфекции в онкологии / Под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. М.: Практическая медицина, 2009. 472 с.
3. Gafter-Gvilli A., Fraser A., Paul M. et al. Meta-Analysis: Antibiotic Prophylaxis Reduces Mortality in Neutropenic Patients // Ann. Intern. Med. 2005. Vol. 142 (12). Part 1. P. 979–995.
4. Glauser M.P., Pizzo P.A. Management of infections in immunocompromised patients. WB Saunders, 2000. 473 p.
5. Kern W.V., Marchetti O., Drigona L. et al. Oral moxifloxacin versus ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid for low-risk febrile neutropenia – A prospective, double-blind, randomised, multicentre EORTC-Infectious Diseases Group (IDG) Trial (protocol 46001, IDG trial XV) // 18th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Barcelona, Spain, 2008. Abs. P.1548.
6. Rolston K.V.I., Frisbee-Hume S., LeBlanc B. et al. In vitro antimicrobial activity of moxifloxacin compared to other quinolones against recent clinical bacterial isolates from hospitalized and community-based cancer patients // 18th Eur. Congr. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Barcelona, Spain, 2008. Abs. P.1548.
7. Sebban C., Dussart S., Fuhrmann C. et al. Oral moxifloxacin or intravenous ceftriaxone for the treatment of low-risk neutropenic fever in cancer patients suitable for early hospital discharge // Suppor. Care Cancer. 2008. Vol. 16 (9). P. 1017–1023.

Поступила 11.05.10