

Волгоград, 14 октября 2016 г.

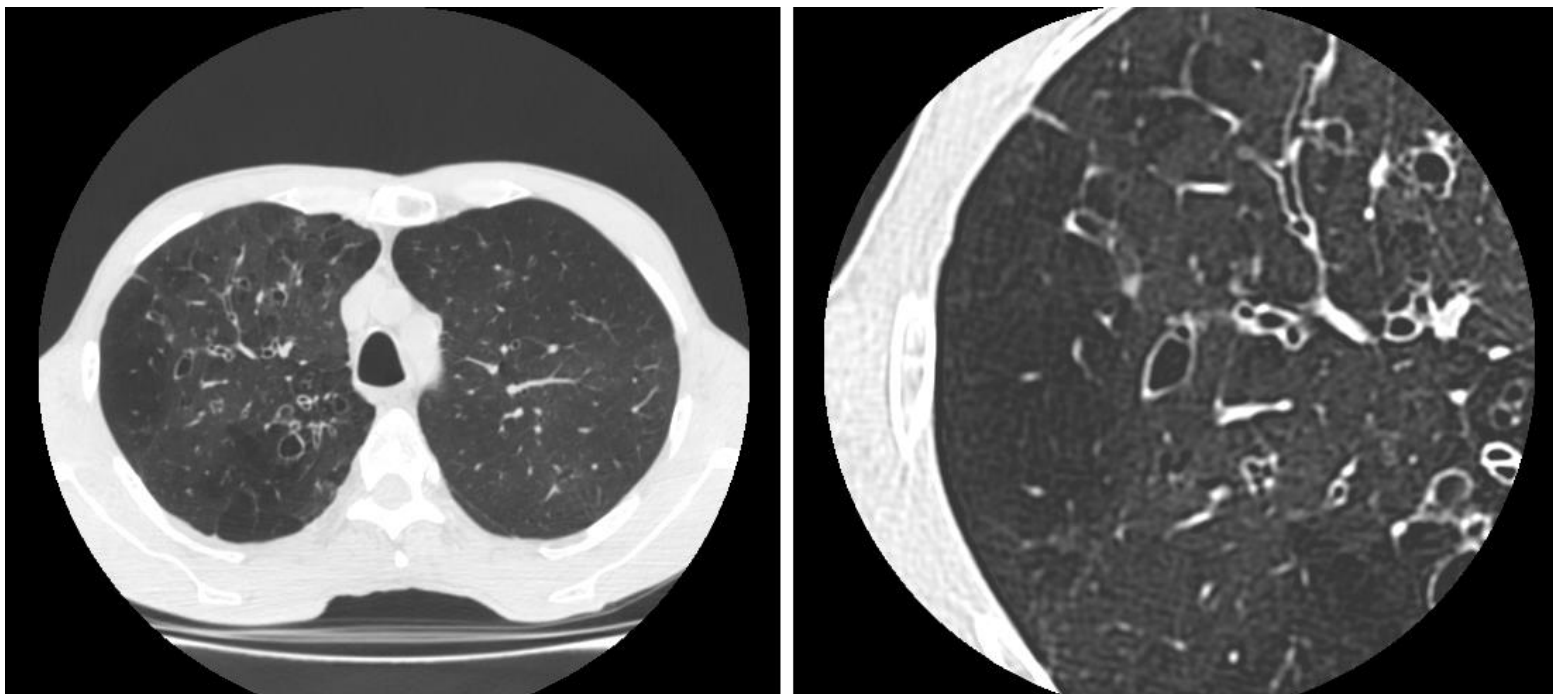
Нужны ли ингаляционные антибиотики при ХОБЛ и бронхоэктазах ?

А.Синопальников



Российская медицинская академия последипломного образования (Москва)

КТ признаки бронхоэктазов



КТ высокого разрешения органов грудной клетки больного 56 лет: в верхней доле правого легкого множественные мешотчатые и цилиндрические бронхоэктазы

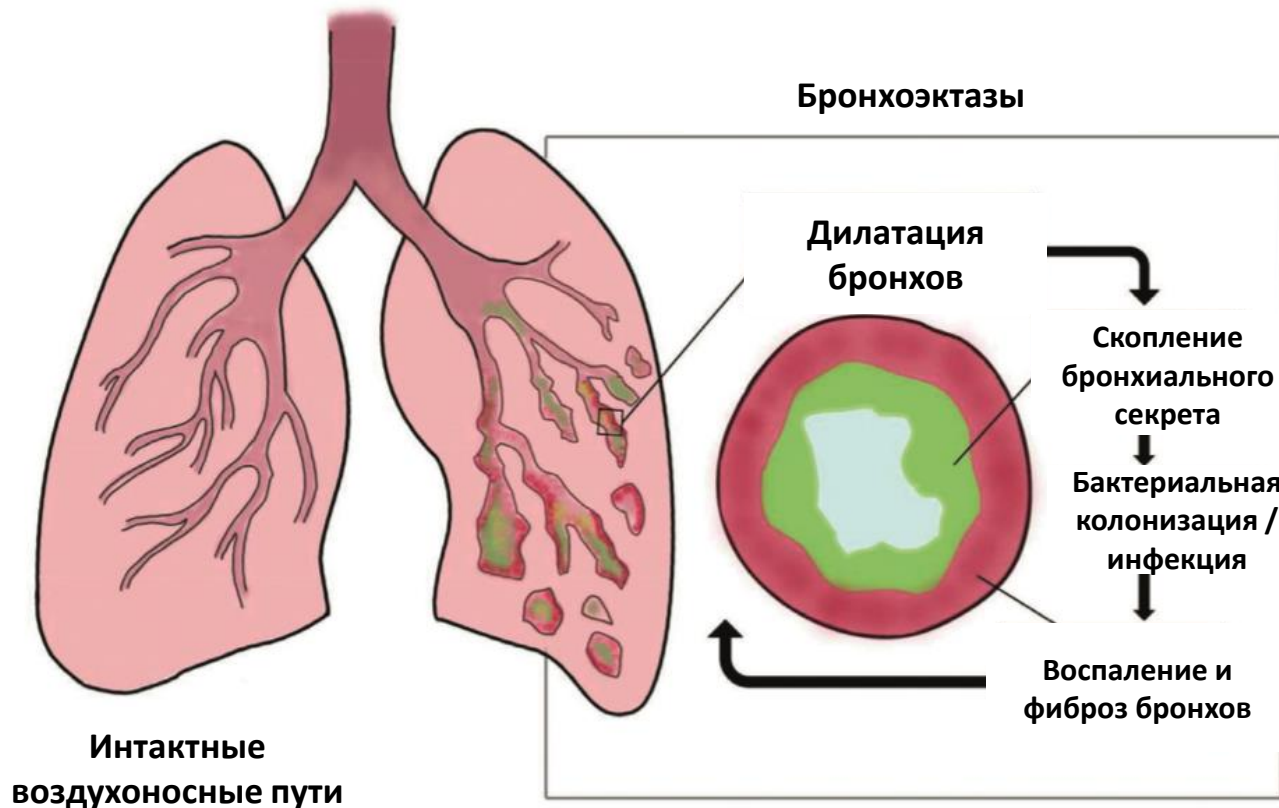
Бронхоэктазы связаны с...

- ...респираторными инфекциями (**33** - **42** %)
- ...муковисцидозом (**2** - **4**%)
- ... врожденными анатомическим аномалиями, иммунологически опосредованными заболеваниями (единичные случаи)
- В большинстве случаев природа бронхоэктазов остается неустановленной* (**30** - **53**%)

*идиопатические или неспецифические бронхоэктазы

PJ McShane, et al. AJRCCM 2013; 188: 647-656
JD Chalmers & AT Hill. Mol Immunol 2013; 55: 27-34

Бронхоэктазы*: гипотеза «порочного круга»

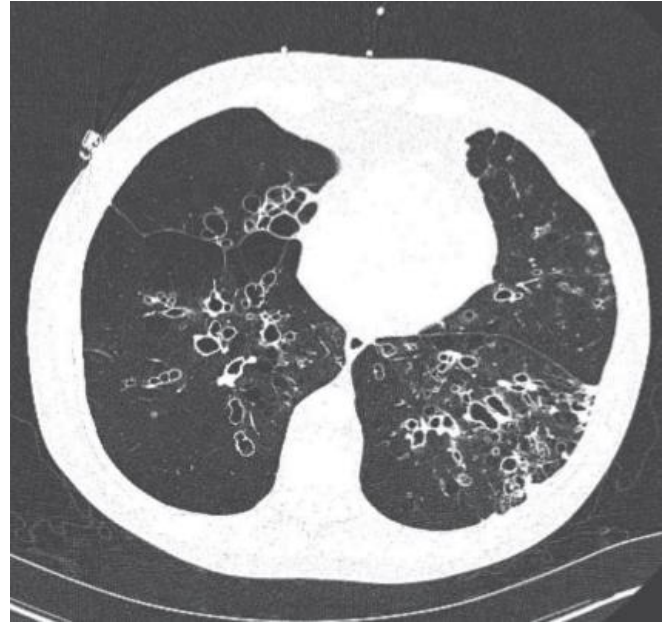


* - бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом

Фенотипы ХОБЛ



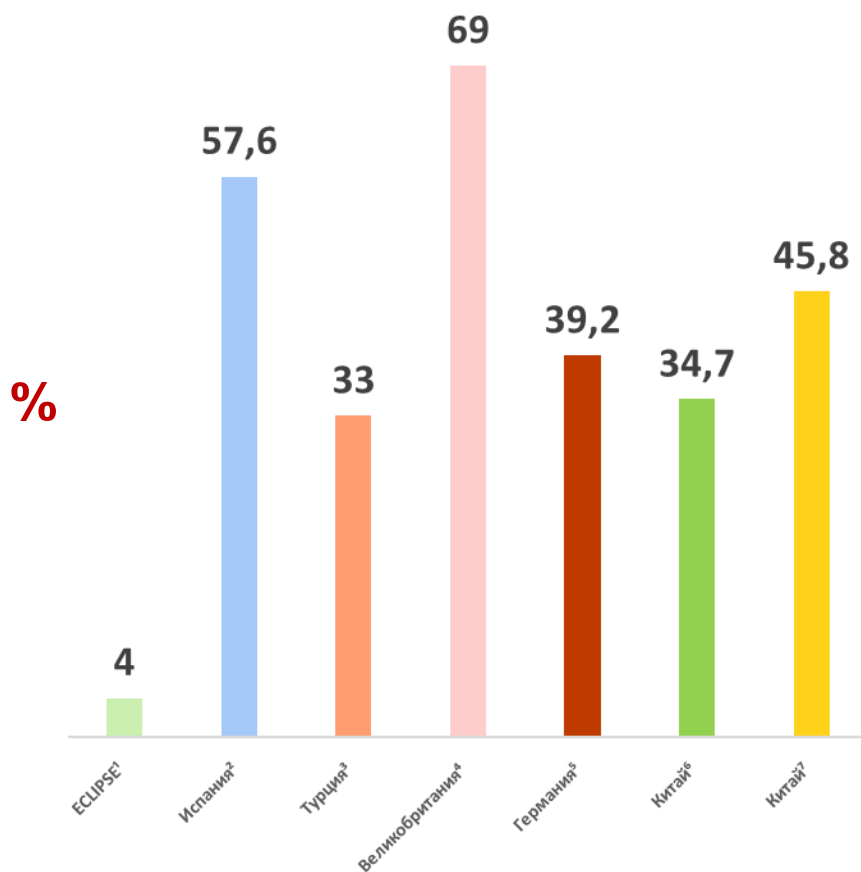
А



Б

А – КТ органов грудной клетки больного ХОБЛ с эмфиземой легких («эмфизематозный» фенотип); **Б** – КТ органов грудной клетки больного ХОБЛ с двусторонними бронхоэктазами (фенотип «ХОБЛ + бронхоэктазы»)

Сочетание ХОБЛ и бронхоэктазов



¹A Agusti et al. *Respir Res* 2010; 11: 122

²F Blasi, et al. *COPD* 2014; 11: 603

³T Catheral, et al. *COPD* 2014; 11: 605

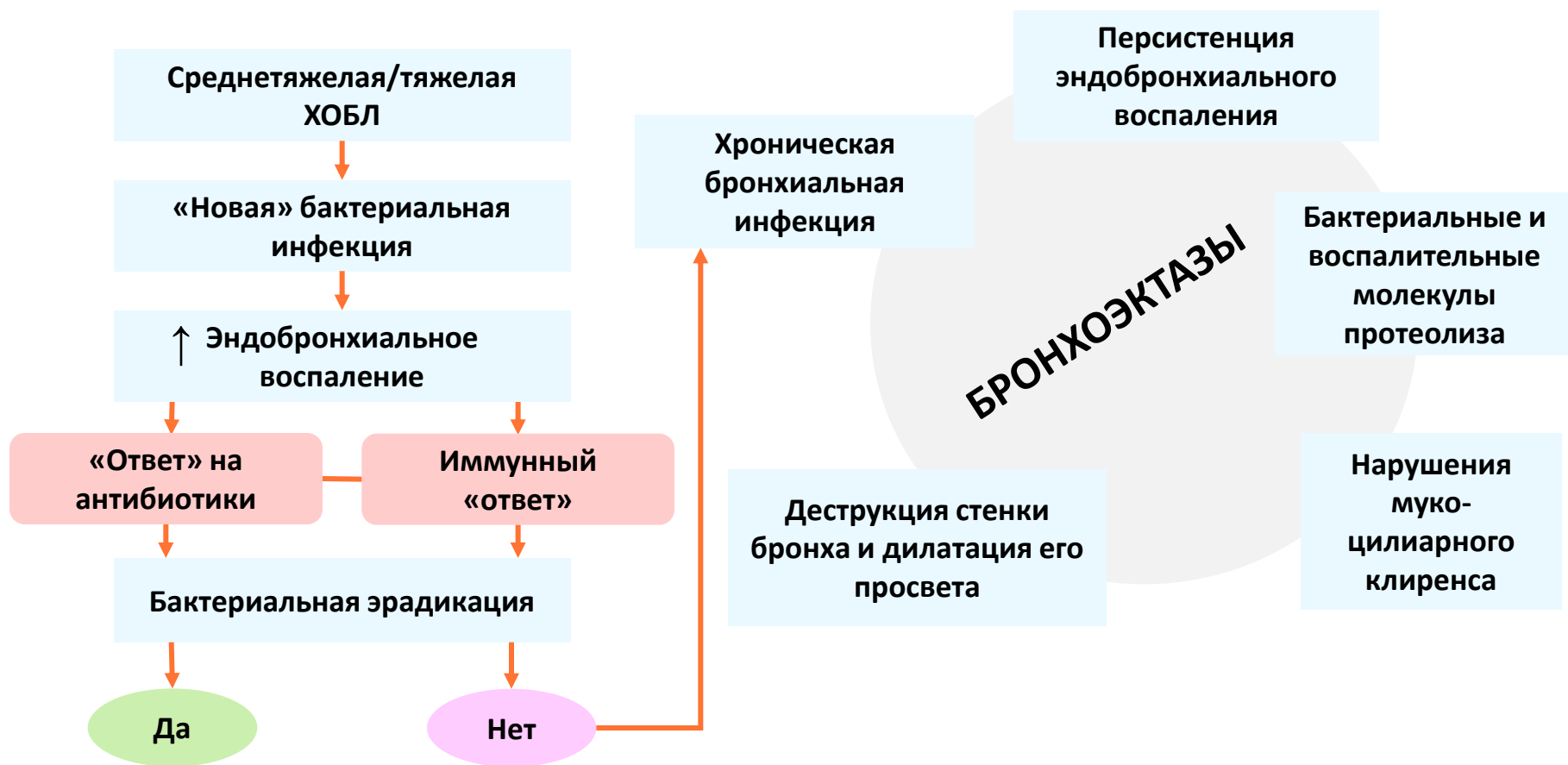
⁴IE Smith, et al. *Thorax* 1996; 51: 914

⁵FC Ringshausen, et al. *PLoS One* 2013; 8: e71109

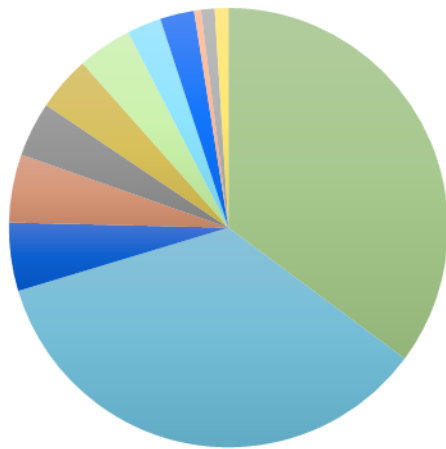
⁶B Mao, et al. *Sci Rep* 2015; 5: 10961

⁷J Jin, et al. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4219

Возможная взаимосвязь между ХОБЛ и бронхоэктазами



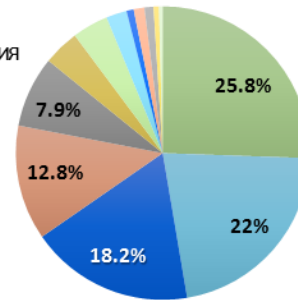
EMBARC - Европейский регистр больных с бронхоэктазами



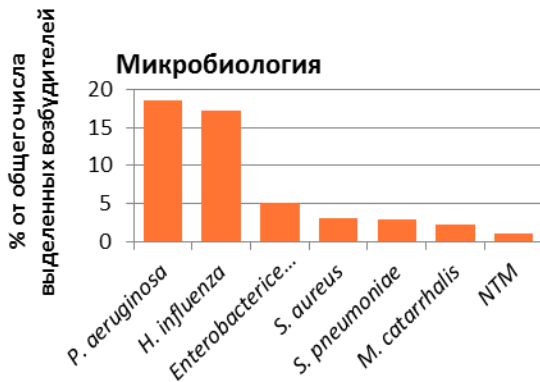
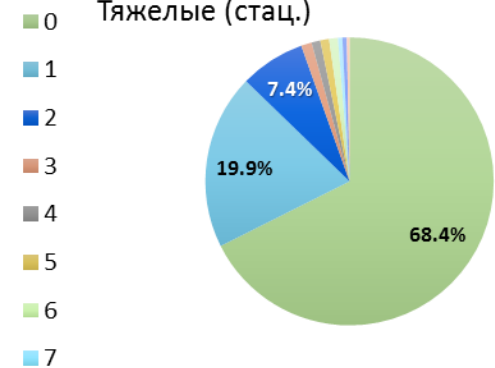
- Постинфекционные
- Идиопатические
- ХОБЛ
- Астма
- Иммунодефицитные состояния
- АБЛА
- РА
- ПЦД
- ГЭРБ
- ВЗК
- Дефицит А1-АТ
- Прочие

Обострения бронхоэктазов

Нетяжелые (амб.)



Тяжелые (стац.)

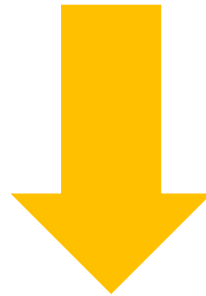


52.2% больных ежегодно переносят ≥ 2 обострения, а **31.6%** ежегодно госпитализируются по поводу обострения бронхоэктазов

- АБЛА – аллергический бронхолегочный аспергиллез
- РА – ревматоидный артрит
- ПЦД – первичная цилиарная дискинезия
- ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
- ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

NTM - нетуберкулезные микобактерии

Ингаляционная антибактериальная терапия*



Hit hard, hit fast

* акцент на антибиотики с концентрация-зависимым киллингом бактерий

Ингаляционная антибактериальная терапия - возможные показания

- Муковисцидоз (+ бронхоэктазы)
- Бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом
- Нетуберкулезные микобактериозы
- Пневмоцистоз
- Вентилятор-ассоциированная пневмония
- ХОБЛ (+ бронхоэктазы)

Ингаляционная АБТ...

Эффекты	Муковисцидоз	Бронхоэктазы*	ВАП**
Первичные и вторичные «конечные точки» оценки эффективности			
• Выживаемость ↑			+
• Профилактика			+
• Бактериальная эрадикация			+
• Клиническое улучшение*			+
• Частота обострений ↓	+	+	
• Качество жизни ↑	+	+	
• Бактериальная «нагрузка» (мокрота) ↓	+	+	
• Местное воспаление ↓	+	+	

* бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом; ** вентилятор-ассоциированная пневмония

MI Restrepo, et al. Respir Care 2015; 60: 762-773

Ингаляционная АБТ: перечень рекомендуемых и исследуемых антибиотиков

Антибиотик	Муковисцидоз	Бронхоэктазы*	ВАП**
Аминогликозиды			
• Гентамицин	+	+	+
• Коломицин	+	+	
• Амикацин	+	+	+
• Липосомальный амикацин	+		
• Неомицин	+		
• Сизомицин	+		+
• Тобрамицин	+	+	+

* бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом; ** вентилятор-ассоциированная пневмония

Ингаляционная АБТ...

Антибиотик	Муковисцидоз	Бронхоэктазы*	ВАП**
Полимиксины			
• Колистин/полимиксин В	+	+	+
Гликопептиды			
• Ванкомицин			+
Монобактамы			
• Азтреонам лизин	+		
β-Лактамы			
• Цефтазидим	+		+
• Тикарциллин	+		
Фторхинолоны			
• Ципрофлоксацин	+		

* бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом; ** вентилятор-ассоциированная пневмония

Зарегистрированные ингаляционные антибиотики

Drug formulation/brand name	Inhalation device	Dose and posology
Aztreonam lysine IS (Cayston®)	Altera®	75 mg TID (on–off cycles)
Colistin IS		
Colomycin®	Variable	2,000,000 IU BID/TID
Promixin®	I-neb ADD®	1,000,000 IU BID
Colistin IP (Colobreathe®)	Turbospin®	1,662,500 IU BID
Tobramycin IS		300 mg BID (on–off cycles)
TOBI® (+)	Pari LC Plus®	
Bramitob® (+)	Pari LC Plus®	
Tobramycin IP (TOBI Podhaler®)	Podhaler® (T-326)	112 mg BID (on–off cycles) (four capsules, 28 mg)

Note: On–off cycles: 28 days on/28 days off.

Abbreviations: IS, inhalation solution; TID, three times a day; BID, twice a day; IP, inhalation powder.

(+) – зарегистрирован в Российской Федерации

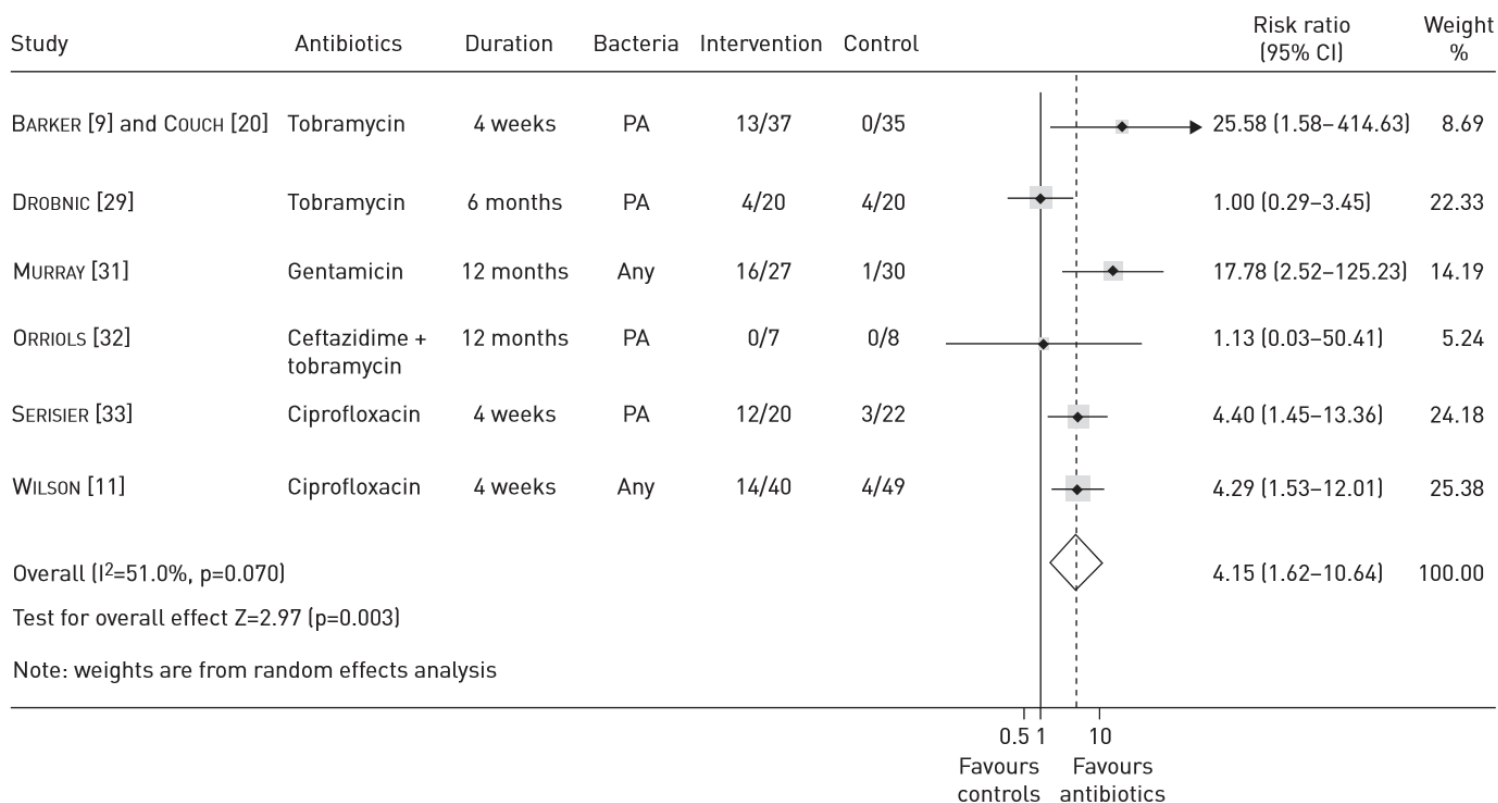
E Vazquez-Espinosa, et al. Ther Clin Risk Managem 2015; 11: 407-415

НЛР ингаляционной АБТ

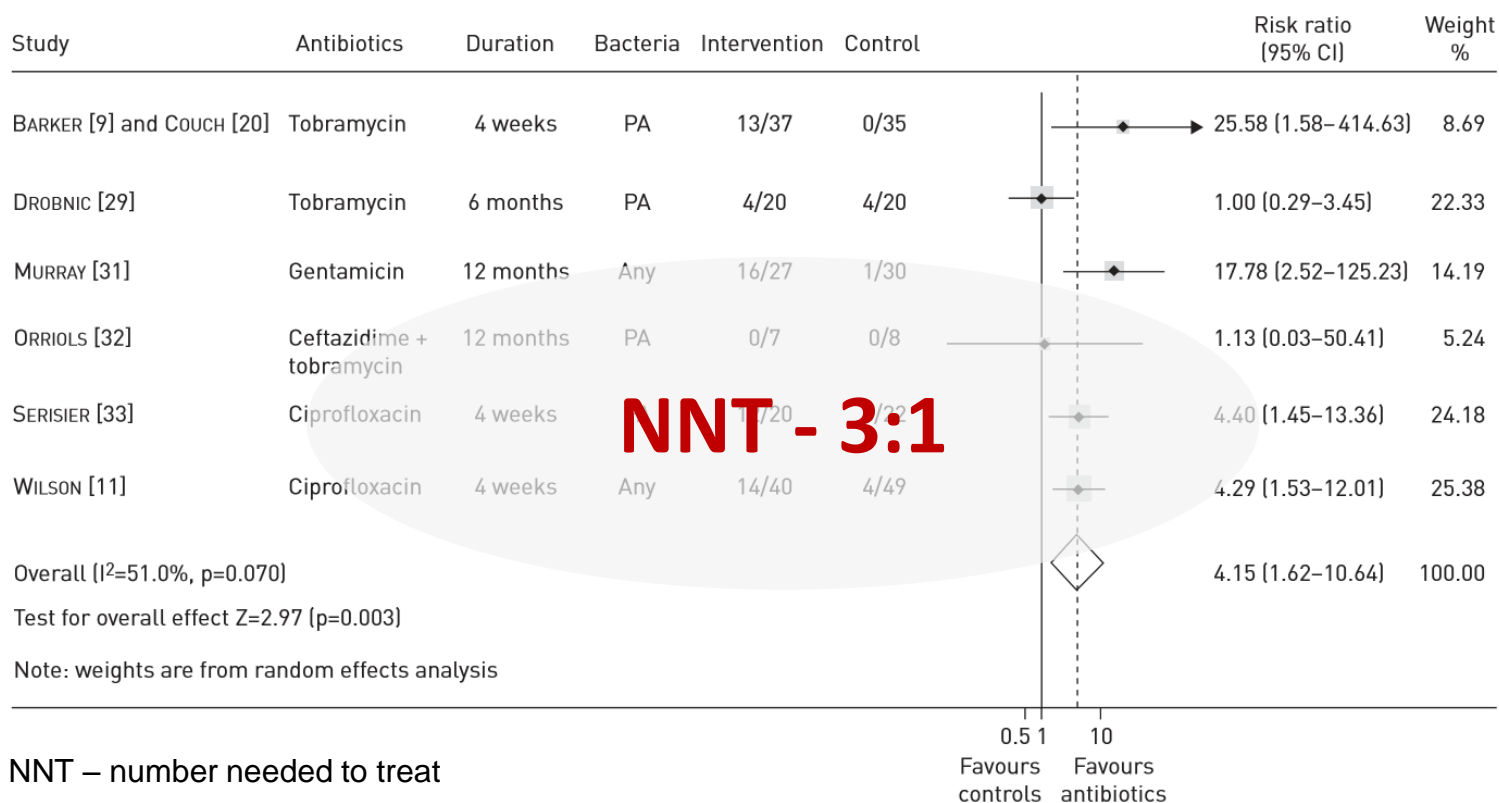
НЛР	Аминогликозиды				Прочие		
	Гентамицин	Амикацин	Тобрамицин	Колистин	Ванкомицин	Азтреонам	Цефтазидим
Нефротоксичность	НД	< 10	< 10	< 10	< 10	НД	НД
Нейротоксичность	НД	НД	< 10	НД	НД	НД	НД
Свистящие хрипы	< 10	< 10	11 - 20 [†]	НД	НД	11 - 20	< 10
Кашель	< 10	< 10	11- 20 [†]	НД	НД	21 - 40	< 10
Бронхоспазм	21 - 40	< 10	11 - 20 [†]	НД	< 10	< 10	НД
Гиперсенситивный пневмонит	НД	< 10	11 – 20	< 10	НД	< 10	НД
Кровохарканье	НД	НД	11 - 20	НД	НД	21 - 40	НД
Прочие	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10	< 10

НЛР – нежелательные лекарственные реакции; НД – нет данных; † - указанные НЛР у больных с бронхоэктазами, не связанными с муковисцидозом, регистрировались с частотой > 30%

Ингаляционная АБТ и эрадикация *P.aeruginosa* у больных с бронхоэктазами

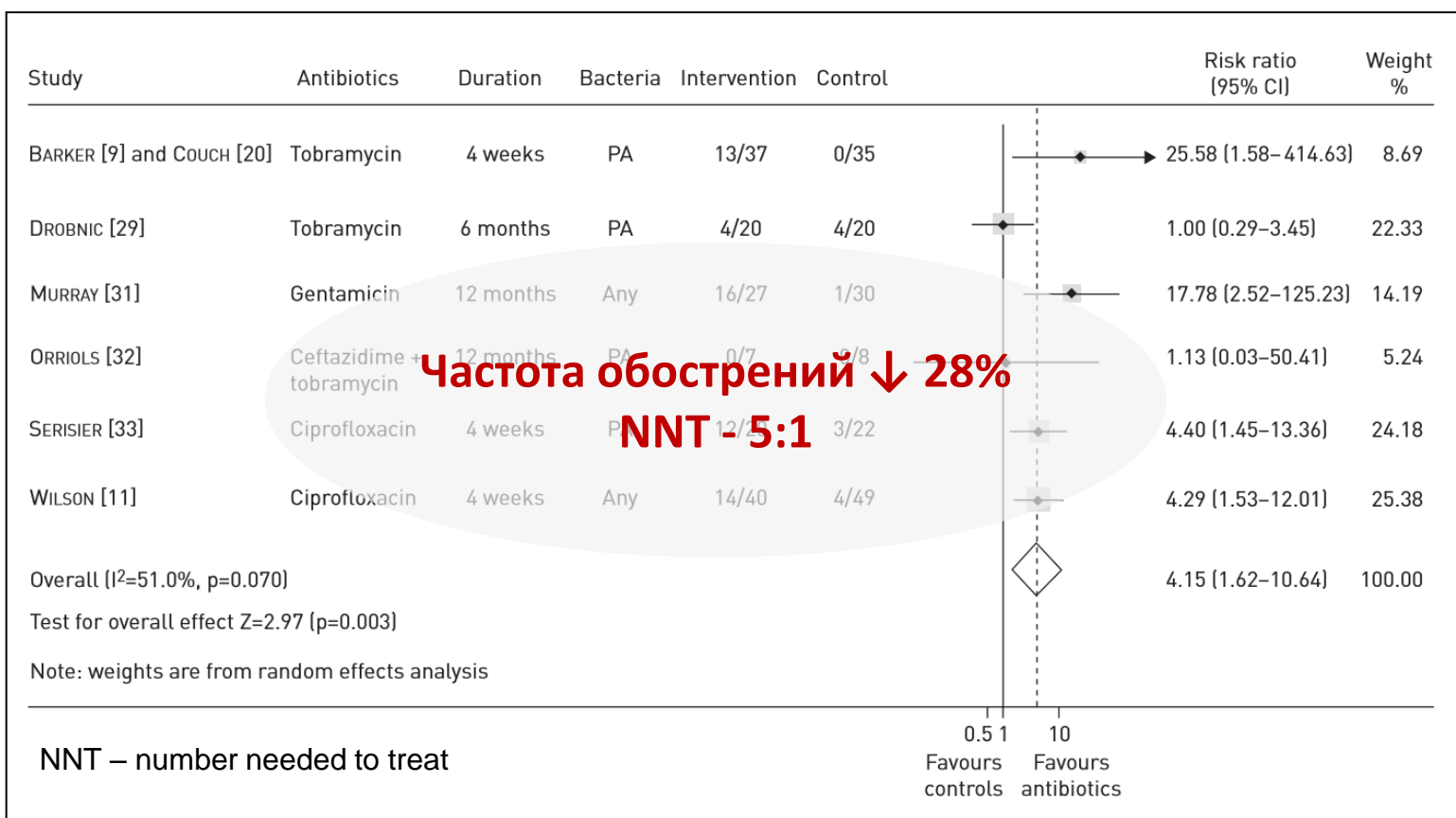


Ингаляционная АБТ и эрадикация *P.aeruginosa* у больных с бронхоэктазами



NNT – number needed to treat

Ингаляционная АБТ и эрадикация *P.aeruginosa* у больных с бронхоэктазами



AM Brodt, et al. Eur Respir J 2014; 44: 382-393

Ингаляционная АБТ у больных с бронхоэктазами (метаанализ)

НЛР	Ингаляционная АБТ	Контроль	N исследований	P
Выход из исследования из-за НЛР	12,2%	12,2%	8	0,99
Бронхоспазм*	10%	2,3%	7	0,01
Кашель	15,5%	13,9%	2	0,69
Кровохарканье	6,2%	4,9%	2	0,70

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

* при использовании ципрофлоксацина в ДПИ (технология PulmoSphere) - < 5%

Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials

Alan F Barker, Anne E O'Donnell, Patrick Flume, Philip J Thompson, Jonathan D Ruzi, Javier de Gracia, Wim G Boersma, Anthony De Soyza, Lixin Shao, Jenny Zhang, Laura Haas, Sandra A Lewis, Sheila Leitzinger, A Bruce Montgomery, Matthew T McKeivitt, David Gossage, Alexandra L Quittner, Thomas G O'Riordan

Summary

Background The clinical benefit of inhaled antibiotics in non-cystic fibrosis bronchiectasis has not been established in randomised controlled trials. We aimed to assess safety and efficacy of aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and Gram-negative bacterial colonisation.

Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials

Alan F Barker, Anne E O'Donnell, Patrick Flume, Philip J Thompson, Jonathan D Ruzi, Javier de Gracia, Wim G Boersma, Anthony De Soya, Lixin Shao, Jenny Zhang, Laura Haas, Sandra A Lewis, Sheila Leitzinger, A Bruce Montgomery, Matthew T McKeivitt, David Gossage, Alexandra L Quittner, Thomas G O'Riordan

Summary

Background The clinical benefit of inhaled antibiotics in non-cystic fibrosis bronchiectasis has not been established in randomised controlled trials. We aimed to assess safety and efficacy of aztreonam for inhalation solution (AZLI) in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis and Gram-negative bacterial colonisation.

Interpretation AZLI treatment did not provide significant clinical benefit in non-cystic fibrosis bronchiectasis, as measured by QOL-B-RSS, suggesting a continued need for placebo-controlled studies to establish the clinical benefit of inhaled antibiotics in patients with this disorder.

EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Current knowledge
3. Issues and challenges
4. Gaps in knowledge and future research areas
5. Expert opinion

Inhaled antibiotics in the treatment of non-cystic fibrosis bronchiectasis: clinical and drug delivery perspectives

Tiffanie Daisy Sugianto & Hak-Kim Chan[†]

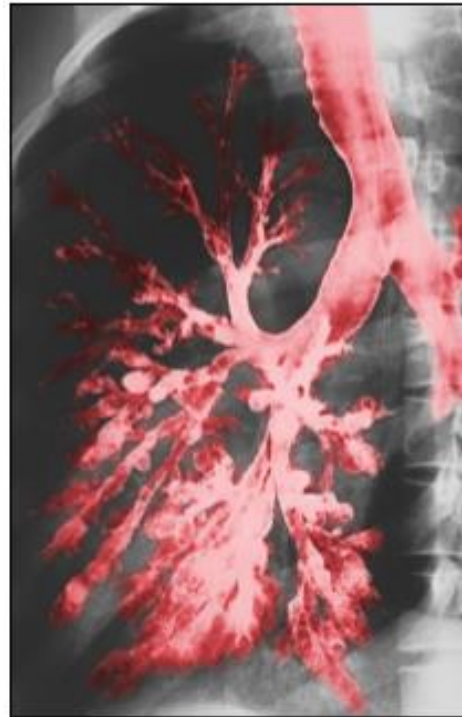
[†]*The University of Sydney, Advanced Drug Delivery Group, Sydney, Australia*

Long-term inhaled antibiotic therapy needs to be based on expert clinical judgment and supervision due to the limited amount of clinical data. To date, no inhaled antibiotic has been approved for NCFB patients by any regulatory body worldwide.

Ингаляционная АБТ при бронхоэктазах: *противоречивость результатов*

- Гетерогенность изучаемых антибиотиков
- Различные инструменты доставки
- Различная продолжительность применения
- Неоднородная популяция обследуемых
больных

Bronchiectasis trials: losing the battle but winning the war?



James D Chalmers

Tayside Respiratory Research Group, University of Dundee,

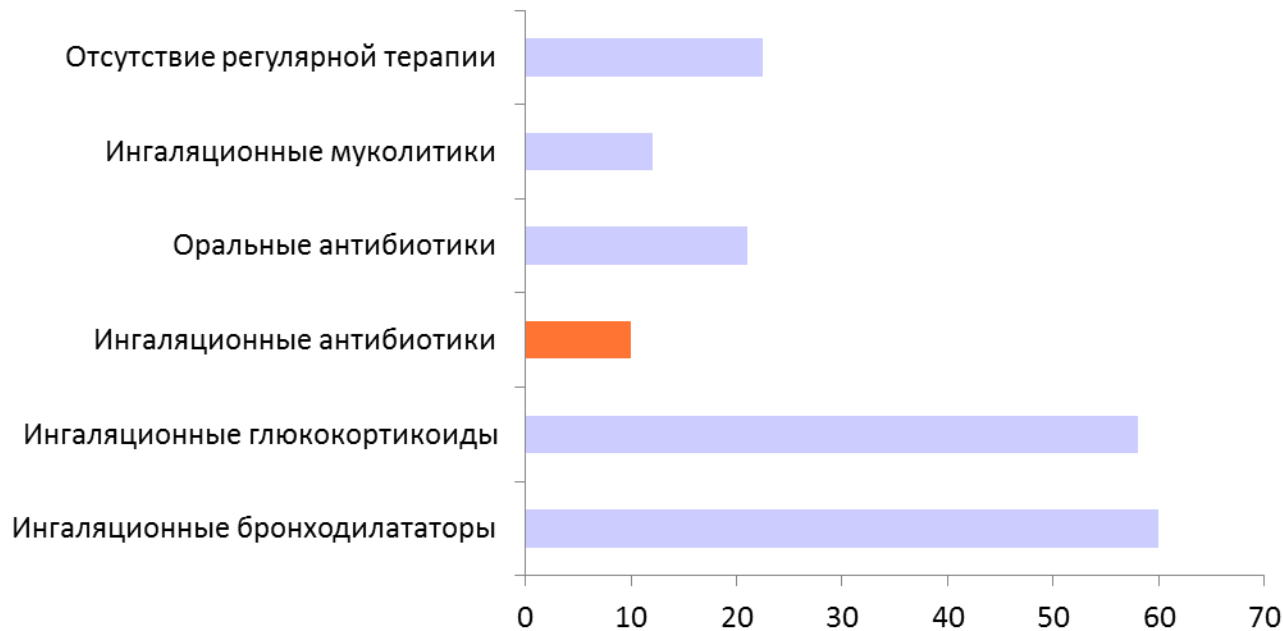
Подходы к лечению больных с бронхоэктазами*

*бронхоэктазы, не связанные с муковисцидозом



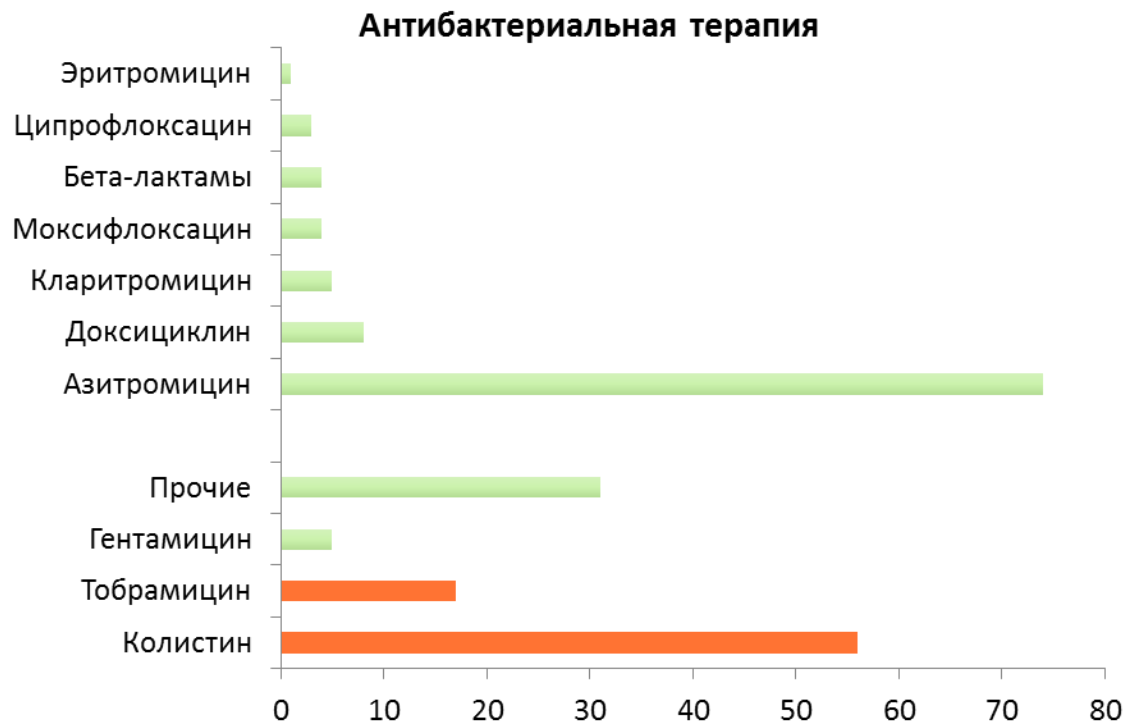
EMBARC - Европейский регистр больных с бронхоэктазами

Направления терапии...



У 72.5% больных, получающих ингаляционные антибиотики, имела место «история» *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции (выделение возбудителя в ходе актуального обследования или за последние 2 года)

EMBARC - Европейский регистр больных с бронхоэктазами



У **72.5%** больных, получающих ингаляционные антибиотики, имела место «история» *Pseudomonas aeruginosa*-инфекции (выделение возбудителя в ходе актуального обследования или за последние 2 года)