

# ИНГАЛЯЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ



**НИКОНОВА ВИКТОРИЯ СЕРГЕЕВНА**

ФГБНУ

«МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»

г. Пятигорск

11 сентября 2015г

# АКТУАЛЬНОСТЬ

**Бронхолегочное поражение доминирует в клинической картине более чем у 90% больных МВ!!!**

**Ингаляционная терапия – основной метод лечения пациентов с муковисцидозом:**

- Муколитическая
- Бронхолитическая
- Ингаляционные ГКС
- Антибактериальная



# Порядок проведения ингаляционной терапии

- **Бронхолитик**

через 5-15 мин

- **Муколитик**

через 30-40 минут

- **Дренаж(кинезитерапия)**

- **Ингаляционный Антибиотик**

- **Ингаляционные ГКС**



# Муколитическая терапия

Терапия направленная на регидратацию бронхолегочного секрета

- **Дорназа альфа (Пульмозим)**

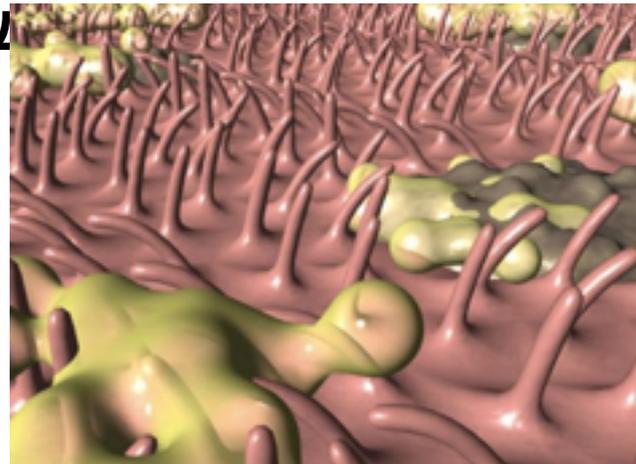
2,5 мг x 1 раз в день утром (днем)

взрослым может потребоваться 2,5 мг x 2 р/д

- **Гипертонический и Физиологический растворы**

- **Амброксола гидрохлорид**

- **N-ацетилцистеин**



# Гипертонический раствор - 3%- 7% NaCl



4,5 мл x 2 раза  
в сутки постоянно

На стадии регистрации

**Гуанеб**

гиперт. раствор + гиалуроновая кислота  
Къези (Италия)

Основной механизм действия - **регидратация  
бронхолегочного секрета**, что приводит к  
улучшению мукоцилиарного клиренса.

**Улучшает функцию легких**, снижает количество  
обострений бронхолегочного процесса.

Улучшает качество жизни пациентов.

# БРОНХОЛИТИКИ

**Для детей грудного и раннего возраста в растворе:**

- Беродуал
- Вентолин

**Для детей старшего возраста и взрослых:**

- Атмос
- Вентолин
- Беродуал Н
- Саламол и др.

**Комбинированные с ингаляционными ГКС**

- Фостер
- Серетид
- Симбикорт

# ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГКС

В комбинированной терапии при ателектазах,  
нестабильном течении БЛП, БА и др.

## 1- Будесонид

Пульмикорт, Буденит Стери-неб - растворы для инг.

## 2- Беклометазон

Беклозон ЭКО Легкое дыхание, Кленил, Бекотид,  
Кленил с джет системой и др.

## 3- Комбинированные (ингаляционный ГКС+ $\beta_2$ адреномиметик)

Фостер, Серетид, Симбикорт и др.

## 4- Интраназально (+ при полипозе носа)

Флутиказон (Фликсоназе), Мометазон (Назонекс),  
Беклометазон (Насобек) и др.

# ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГКС

## ПУЛЬМИКОРТ , Буденит стери неб (будесонид)

Дети от 6 мес и старше:

0,25-0,5 мг/сут (max до 1 мг/сут)

В случае тяжелых обострений доза может быть увеличена.

Взрослые:

до 1-2 мг/сут



## ■ КЛЕНИЛ , БЕКЛАЗОН (Беклометазон)

Дети от 4 до 12 лет: 50-100 мкг 2 р/сут (до 400 мкг/сут)

Старше 12 лет: 200 мкг 2 раза/сут (max до 1 мг)

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

■ **ФОСТЕР** (Формотерол + Беклометазон )

■ **СЕРЕТИД** (сальметерол + флутиказон)

■ **СИМБИКОРТ** (формотерол + будесонид)



# Для больных МВ, как правило, характерно обнаружение при микробиологическом исследовании мокроты ассоциаций микроорганизмов

*H. influenzae*



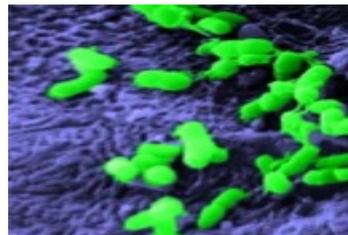
*S. aureus*



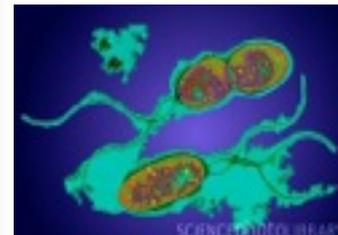
*P. aeruginosa*



*B. cepacia*



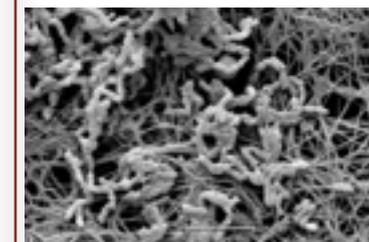
Грамотрицательная НФ микрофлора



*Stenotrophomonas maltophilia*

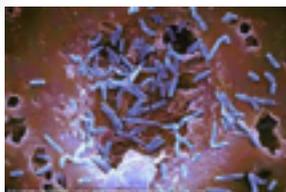


*Acinetobacter baumannii*

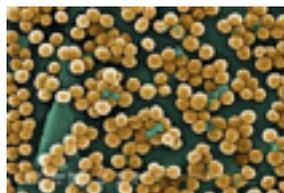


*Achromobacter xylosoxidans*

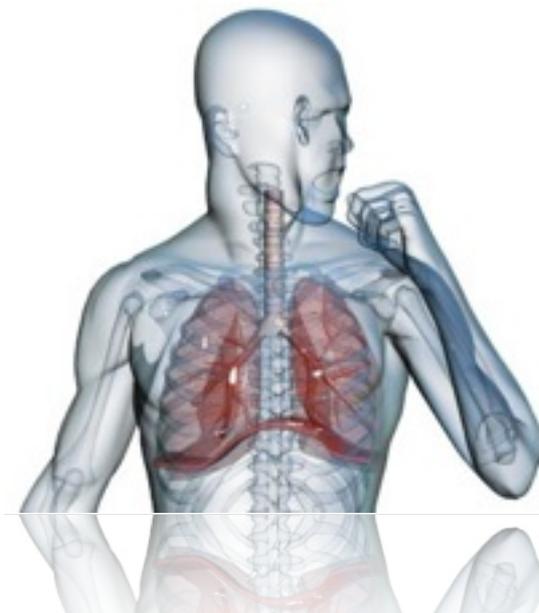
non tuberculosis mycobacterium



MRSA

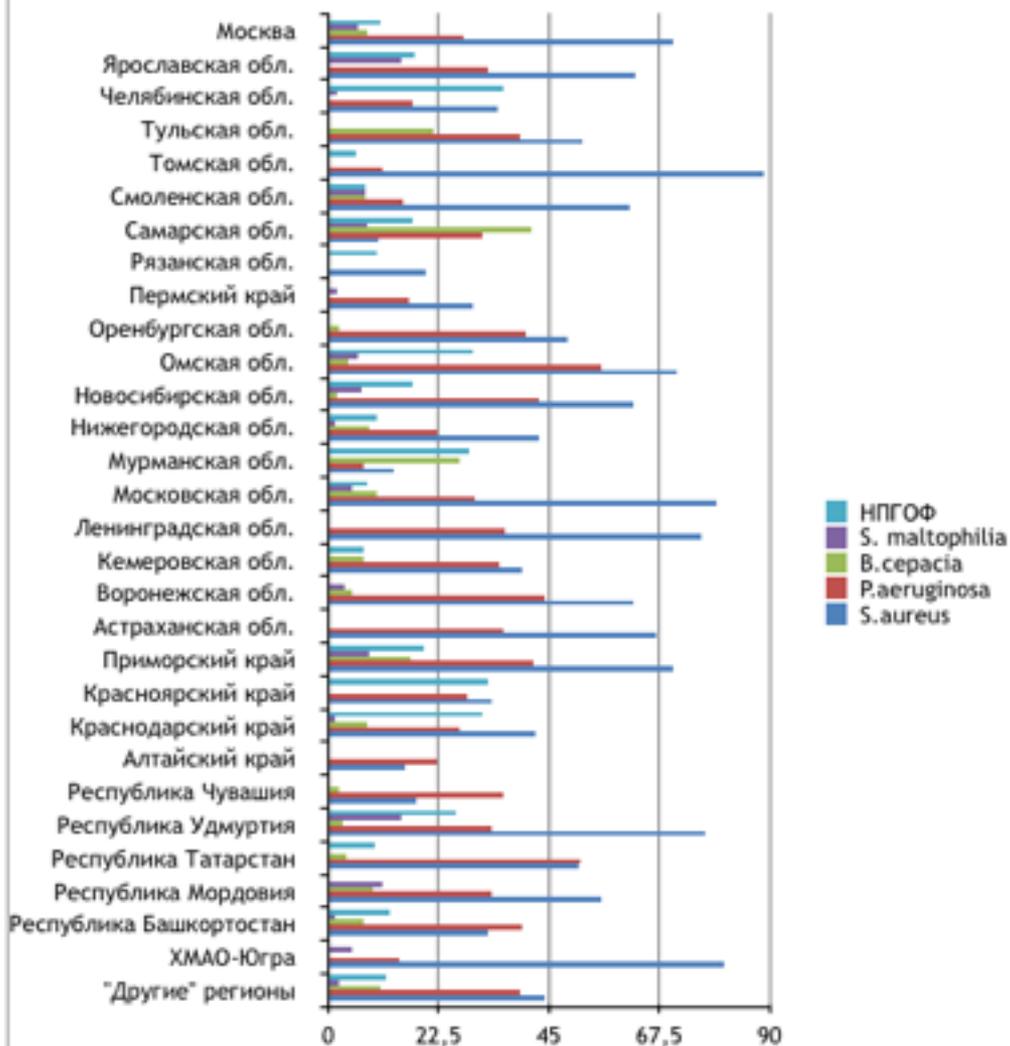


*Aspergillus fumigatus*



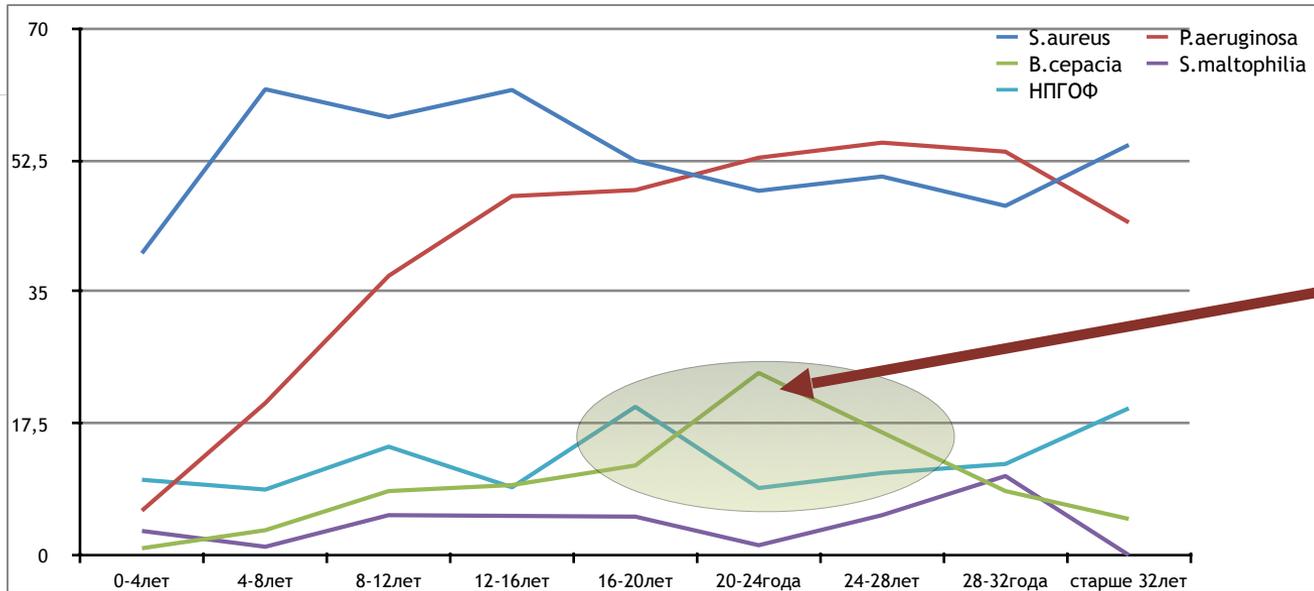
**Адекватная антибиотикотерапия,  
направленная против  
бактериальных возбудителей,  
выделенных из дыхательных  
путей - важнейший компонент  
лечения и профилактики  
обострений хронического  
бронхолегочного процесса при  
муковисцидозе**

# Сравнение данных Москвы и МО с другими регионами

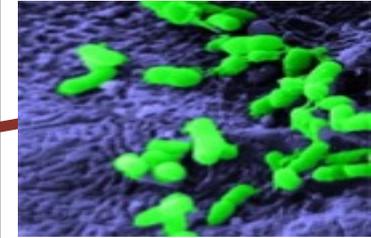


- ## Проблемы
- ❖ Трудности в диагностике
  - ❖ Отсутствие своевременного лечения
  - ❖ негативной микрофлоры
  - ❖ Не соблюдение правил ведения пациентов с МВ

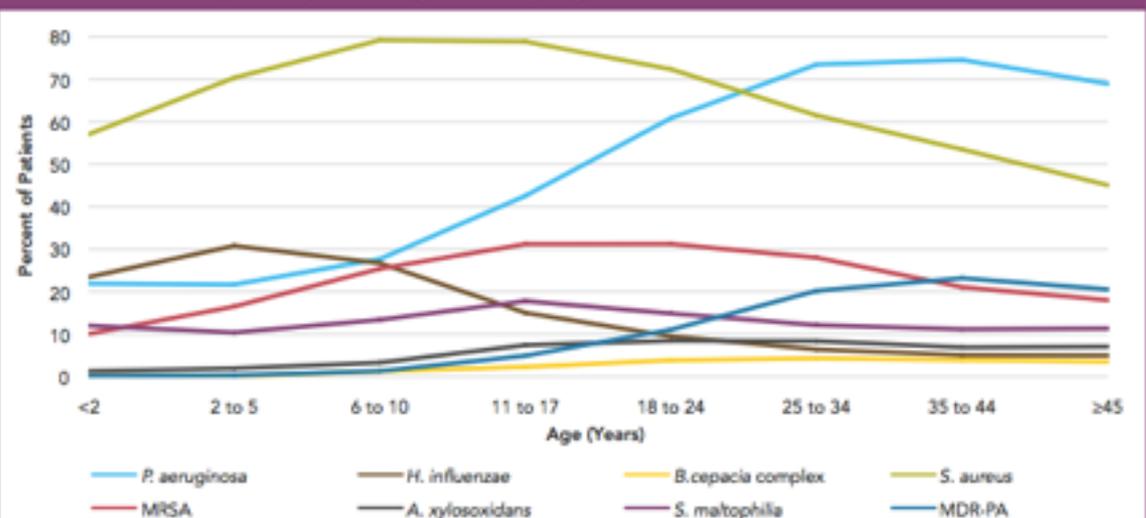
# Сравнение данных России и США



*B. cepacia*



Prevalence of Respiratory Microorganisms by Age in 2013



# Критерии диагностики хронической инфекции дыхательных путей



- ❖ Присутствие возбудителя в 50% посевов мокроты, собранных в последних 12 мес. (или хотя бы 4 посева за этот период)

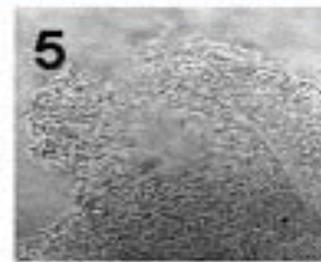
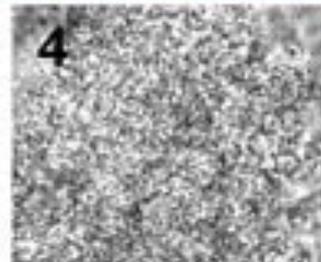
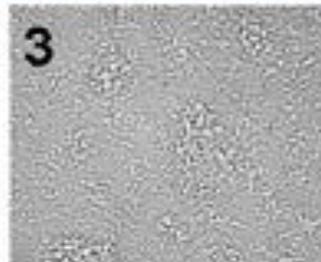
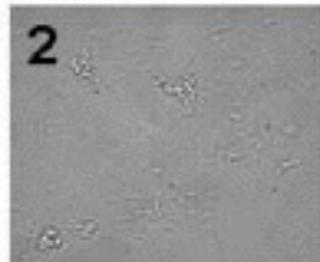
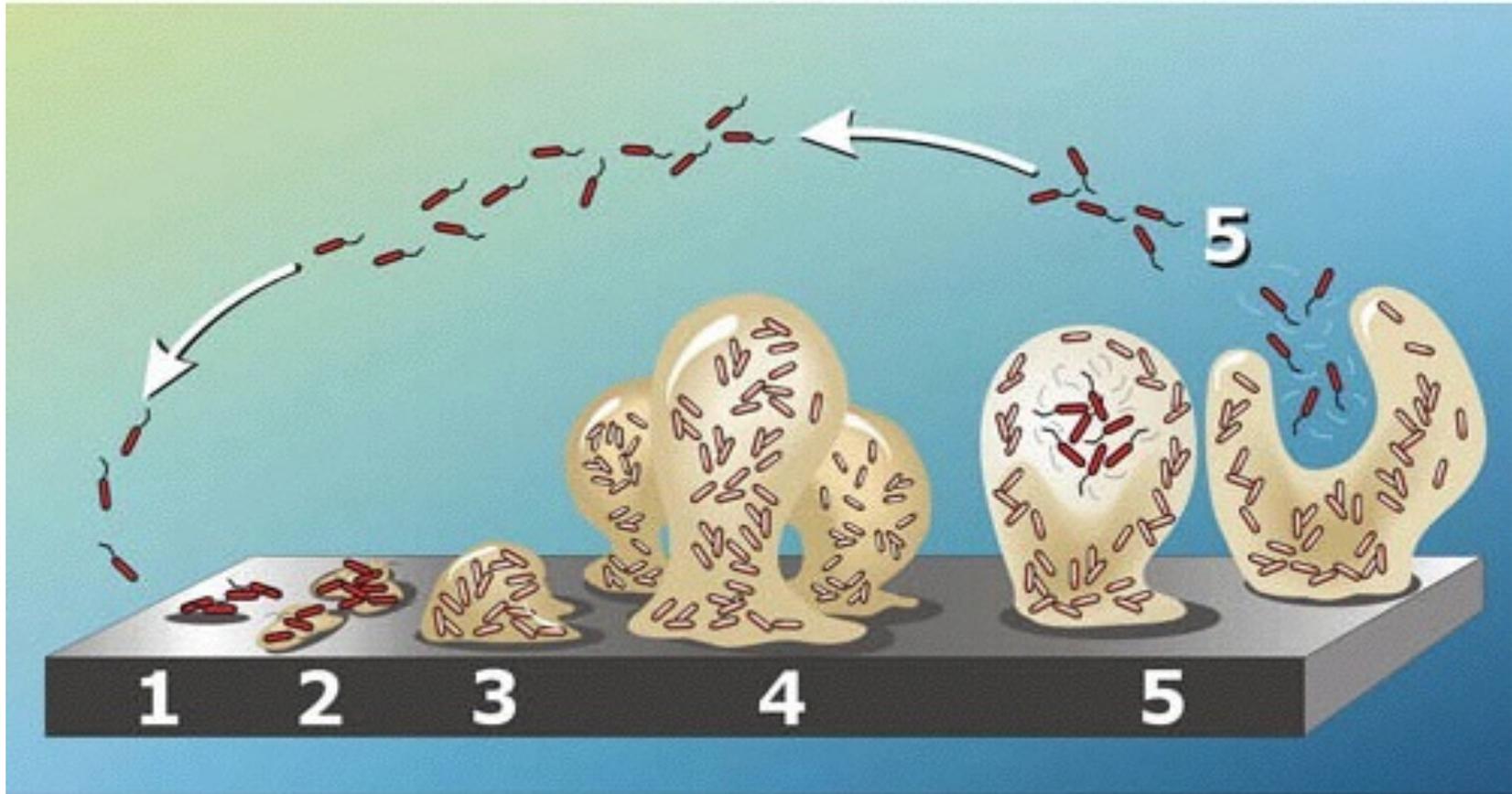
## Хроническая синегнойная инфекция

- ❖ и / или значительное повышение антисинегнойных антител

# Факторы, предрасполагающие к развитию хронических легочных инфекций у больных МВ:

- ◉ 1. **Дефект белка CFTR** (нарушение секреции- появление вязкой слизи- нарушению функции мерцательного эпителия = **снижение а/б функции**).
- ◉ 2. Усиление экспрессии **асialogанглиозида-1** –**усиление адгезии P. aeruginosa** к клеткам дыхательного эпителия;
- ◉ 3. **Нарушение фагоцитоза P. aeruginosa** клетками дыхательного эпителия с участием белка -регулятора мембранной проводимости, - **замедленное очищение дыхательных путей** от фагоцитированных *Ps. aeruginosa* со слущенным эпителием;
- ◉ 4. Нарушение регуляции **провоспалительных цитокинов** - чрезмерной **миграции нейтрофилов** и высвобождению их медиаторов;
- ◉ 5. Усиление экспрессии **интерлейкина-8** и **фактора некроза опухоли альфа**;
- ◉ 6. Генетические полиморфизмы **маннозосвязывающего лектина**, которые могут по-разному связываться с **полисахаридами бактериальной стенки**.

# Механизм формирования биоплёнки



# Особенности, обуславливающие необходимость введения высоких доз антибиотиков:

- **низкая концентрация АТ в сыворотке** крови у этих больных вследствие увеличения системного клиренса,
- **ускорение метаболизма** в печени и увеличение почечного клиренса;
- **внутрибронхиальное расположение** микроорганизмов,
- **плохое проникновение** в мокроту большинства антибиотиков;
- часто встречающаяся **антибиотикорезистентность** микроорганизмов.

# Внелегочные проявления у больных муковисцидозом

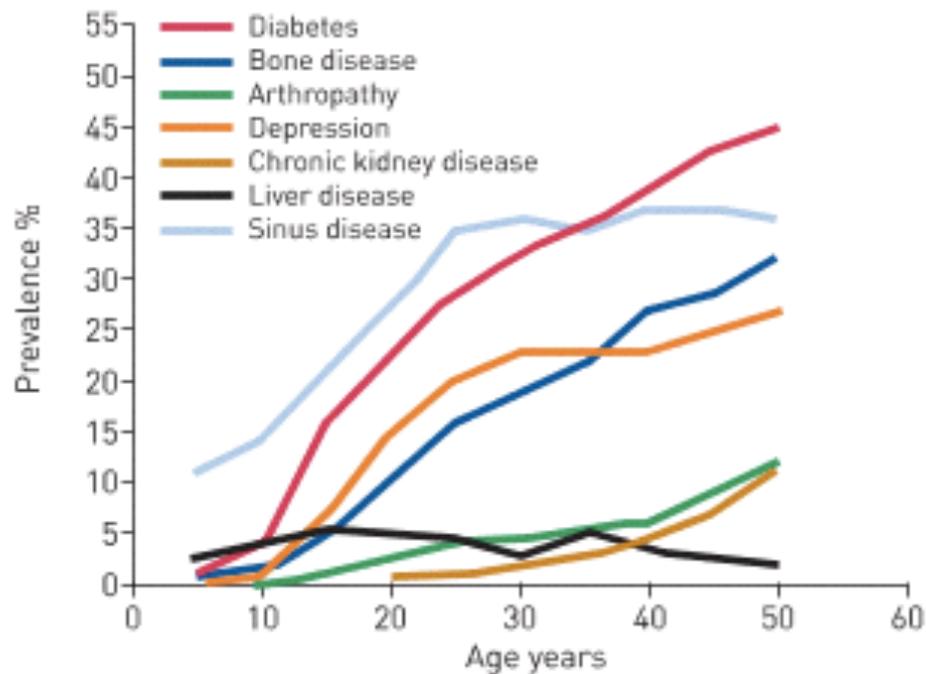
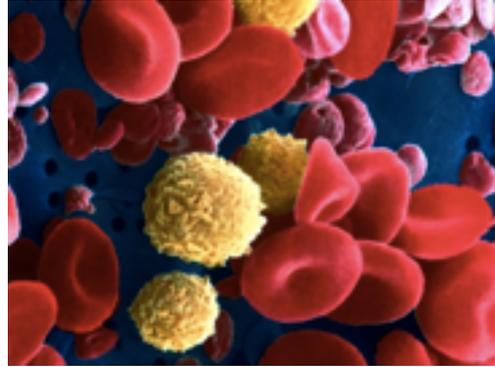


Figure 2. Extrapulmonary complications by age according to the Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Reproduced and modified from [2] with permission from the publisher.

Развитие осложнений коррелирует в зависимости от возраста пациентов

# Основные системные антибиотики для эрадикационной терапии



**Ципрофлоксацин** - нарушения ЖКТ, холестатическая желтуха, гепатит, повышение активности печеночных трансаминаз и ЩФ, изменения со стороны кроветворной системы, артралгии, псевдомембранозный колит, нарушения со стороны ЦНС и др

**Фортум** - часто нарушения со стороны ЖКТ- псевдомембранозный колит эозинофилия, тромбоцитоз, повышение активности печеночных ферментов – АЛТ, АСТ, ЛДГ, ГГТ и ЩФ и др

**Аминогликозиды** - часто применяют: амикацин, гентамицин, тобрамицин **нефро- и ототоксичность** (накопление вещества в наружных и внутренних волосковых клетках кортиевого органа приводит к их изменениям. Высокие концентрации повышают риск). Нарушения ЦНС

# Воздействие антибиотиков в детстве значительно повышает риск развития ювенильного артрита (American College of Rheumatology (ACR) 2014)

Ученые полагают, что изменения в микрофлоре человека могут повлиять на развитие болезни.

"Чем больше мы узнаем о микробиоме, тем больше убеждаемся, что она играет важную роль в развитии различных заболеваний, т.к. аутоиммунные заболевания (в том числе и воспалительные заболевания кишечника и ревматоидный артрит и, возможно, псориатический артрит).

## НОВАЯ СТРАТЕГИЯ БОРЬБЫ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ

Seragenins представляют собой новый класс антибиотиков, на который возлагают большие надежды в будущем для лечения инфекций.

<http://cysticfibrosisnewstoday.com/>

# **ПРЕИМУЩЕСТВА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ**

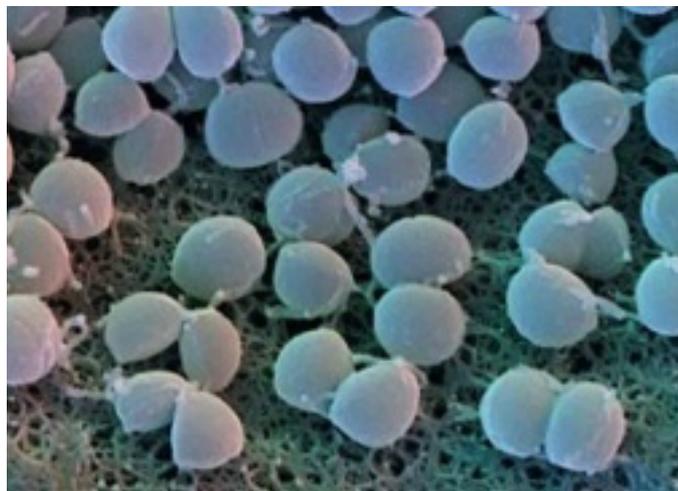
## **Высокая эффективность при минимальном системном воздействии**

- Доставка препарата непосредственно в очаг инфекции
- Возможность контроля инфекции
- Минимизация выраженности побочных действий

## **Положительное влияние на качество жизни пациентов**

- Возможность терапии в домашних условиях
- Сокращение количества госпитализаций
- Удобство проведения терапии для пациента
- Повышение социальной активности пациентов с МВ (посещение школы, работа)

# *Staphylococcus aureus*

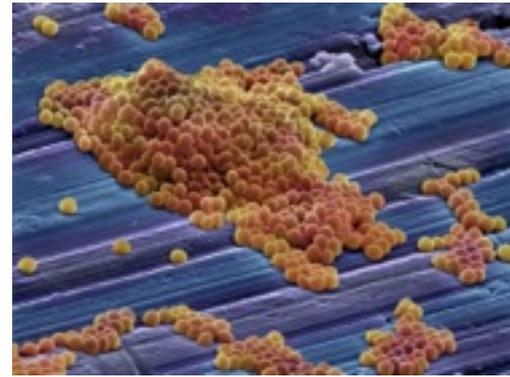


Дети: > 1 года 125 мг x 2 р/д

До 12 лет 250 мг x 2 р/д

Взрослые и дети >12 лет 500 мг x 2 р/д

# *Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA)*



## **AeroVanc - на стадии клинических исследований**

\*Rifampicin and sodium fusidate reduces the frequency of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolation in adults with cystic fibrosis and chronic MRSA infection. Garske LA, Kidd TJ, Gan R, Bunting JP, Franks CA, Coulter C, Masel PJ, Bell SC

\*\*Randomized, open-label, multi-center study comparing use of an eradication protocol to an observational group who receives the current standard of care i.e. treatment for MRSA only with pulmonary exacerbations.

# *Pseudomonas aeruginosa*



	Дозировка	Кратность в сутки
<b>Амикацин</b> раствор для в/в инъекций	6-12 лет 250 мг >12 лет 500 мг	2
<b>Бруламицин</b> раствор для в/в инъекций	<2 лет 40 мг 2-8 лет 80 мг >8 лет 160 мг	2
<b>Гентамицин*</b> раствор для в/в инъекций	<2 лет 20 мг 2-8 лет 40 мг >8 лет 80 мг	2
<b>Колистин</b>	<8 лет 1 млн ЕД >8 лет 2 млн ЕД	2
Тобрамицин раствор (Брамитоб)	300 мг/4 мл	2
Тобрамицин пудра (Тоби подхалер)	112 мг (4 капсулы)	2

\*Лучше долго не применять. Возможна комбинация с колистином.  
Минимальный объем при ингаляциях 3 ml (развести в 0,9% NaCl)

# РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ МВ

	Уровень рекомендации	Уровень рекомендации
Тобрамицин	A	A
Колистин	I	B

**ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ТОБРАМИЦИН** - это антибиотик с высокой степенью рекомендации<sup>1,2</sup> для лечения пациентов с МВ, имеющим хроническую инфекцию *P. aeruginosa*.

**Брамитоб**  
одобрен FDA в 2012г

TABLE 1. U.S. PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE EVIDENCE GRADING

Certainty of Net Benefit	Magnitude of Net Benefit (Benefit Minus Harms)			
	Substantial	Moderate	Small	Zero/Negative
High	A	B	C	D
Moderate	B	B	C	D
Low	I (insufficient evidence)			

# РАСТВОР ТОБРАМИЦИНА



300 мг / 4мл x 2 раза в день

28 дней прием, 28 дней перерыв,  
6 курсов в год

**Многочисленные международные клинические исследования**  
для оценки эффективности и безопасности у больных МВ.

Для пациентов с МВ с умеренной или тяжелой степенью тяжести инфекций дыхательных путей и хронической инфекцией *Ps. aeruginosa*, ингаляционный тобрамицин обладает **самой высокой степенью рекомендации - А.**

**Цель терапии:** улучшение функции легких и качества жизни, а также снижение числа обострений.

# Синегнойная инфекция в РФ

## Своевременная диагностика первого высева Ингаляционные антибиотики

### Совместимость препаратов Брамитоб и Дорназа альфа в одном небулайзере

Table 3

Nebulizer and aerosol characteristics of Pulmozyme® mixed with 0.9% NaCl solution, Bramitob® or Tobi®. Results expressed as mean  $\pm$  SD of triplicate assays of 4 test solutions [21].

n = 12	Pulmozyme® mixture with		
	0.9% NaCl solution	Bramitob®	TOBI®
Nebulization time [min] $\pm$ SD	5.85 $\pm$ 0.10	5.46 $\pm$ 0.22	5.66 $\pm$ 0.33
Delivered dose [%] $\pm$ SD	73.91 $\pm$ 2.78	74.41 $\pm$ 3.97	76.56 $\pm$ 2.62
MMAD [ $\mu$ m] $\pm$ SD	4.75 $\pm$ 0.13	4.73 $\pm$ 0.17	4.70 $\pm$ 0.08
GSD $\pm$ SD	1.65 $\pm$ 0.06	1.60 $\pm$ 0.00	1.63 $\pm$ 0.05
FPF < 5 $\mu$ m [%] $\pm$ SD	54.36 $\pm$ 2.5	55.14 $\pm$ 2.5	54.70 $\pm$ 1.72

# КОЛИСТИМЕТАТ НАТРИЯ (КОЛИСТИН)



Частота высева P. Aeruginosa	Ингаляции колистина	Ципрофлоксацин мг/кг/сут per os	Продолжительность курса (в неделях)
1-й высев	1 млн ЕД x 2р/дн	25-50	3
2-й высев	2 млн ЕД x 3р/дн	25-50	3
3-и высева за 6 месяцев	2 млн ЕД x 3р/дн	25-50	12
Больные, ранее получавшие в\в курсы противосинегной терапии, у которых в течение нескольких месяцев отсутствует высев P. aeruginosa	2 млн ЕД x 3р/дн	25-50	3

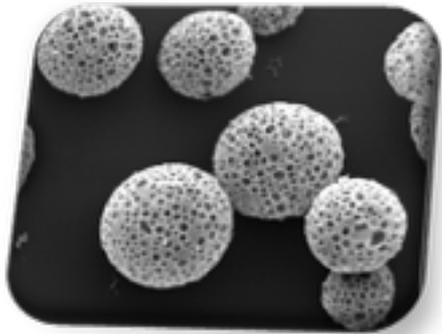
**Разовая доза:**  
 < 8 лет -- 1млн ЕД  
 > 8 лет -- 2 млн ЕД

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СХЕМ ТЕРАПИИ  
ИНГАЛЯЦИОННЫМИ АНТИБИОТИКАМИ,  
РЕКОМЕНДОВАННЫМИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ  
СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ  
У БОЛЬНЫХ МВ

	Колистин	Тобрамицин
Подавление роста <i>P. aeruginosa</i> *	Выраженное	Выраженное
Улучшение функции легких	Нет	↑ ОФВ исходного**
Схема терапии	Непрерывная (365 дней)	Прерывная (on/off циклы по 28 дней)

**При хронической синегнойной инфекции лёгких у больных МВ  
решающее значение имеет способность антибиотика  
способствовать улучшению функции лёгких**

# ПУДРА ТОБРАМИЦИНА ТОБИ ПОДХАЛЕР



- Технология Пульмосфер
- Капсулы содержат 28 мг (4 капсулы-112мг)
- Разрешен к применению у детей > 6 лет

- Дважды в день 4 капсулы
- Время ингаляции 2-6 мин.
- Хранение при комнатной температуре
- Нет необходимости в чистке и дезинфекции



# АНТИБИОТИКИ ДЛЯ ИНГАЛЯЦИЙ

## В России:

- Тобрамицин (Брамитоб, Гобби)
- Пудра тобрамицина (ТОБИ подхалер)
- Колистиметат натрия(Колистин)

## В Европе:

- **Causton** (Gilead Sciences, USA, одобрен FDA в феврале 2010г.)
- **Colobreath пудра** (Forest Lab., одобрен FDA 02.2012г.)
- Promixine
- Arikace

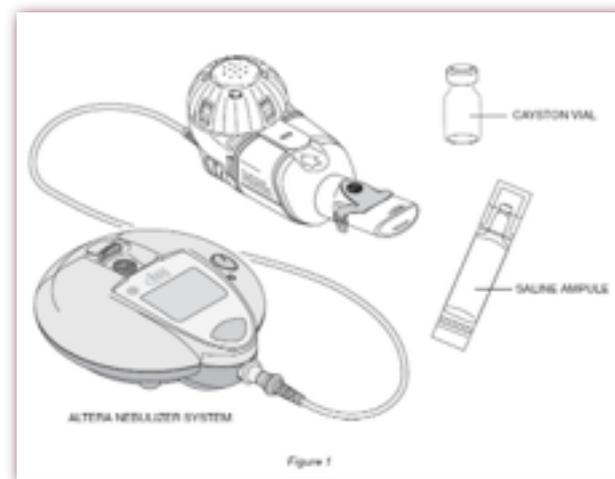
# Cayston

(азтреонам для ингаляций)



Одобен FDA в феврале 2010г.

Производитель: GILEAD, USA



Altera Nebulizer System

Азтреонам 75 мг+ 0,17% NaCl (1мл) x 3 р/д

Дети старше 7 лет

- Длительность ингаляции : 2-3 минуты
- Курс 28 дней прием, 28 дней перерыв

Клинические исследования: AZLI при хронич. В. Серасиа (с 2010г)

# Colobreath

(колистиметат натрия)



Одобен FDA в феврале  
2012г

Производитель: Forest  
Laboratories UK Ltd.  
дочерняя лаборатория  
Forest Laboratories Inc of  
New York, U.S.A.

Колистиметат натрия **125 мг x 2 р/д**

Дети старше **6 лет**

Ингаляции **постоянно**

Через *Turbospin inhalation*

# Promixin

(колистиметат натрия)



Производитель:

Profile Pharma Limited  
UK

Дети старше 2 лет и взрослые: 1-2 млн х 2-3 р/д\*

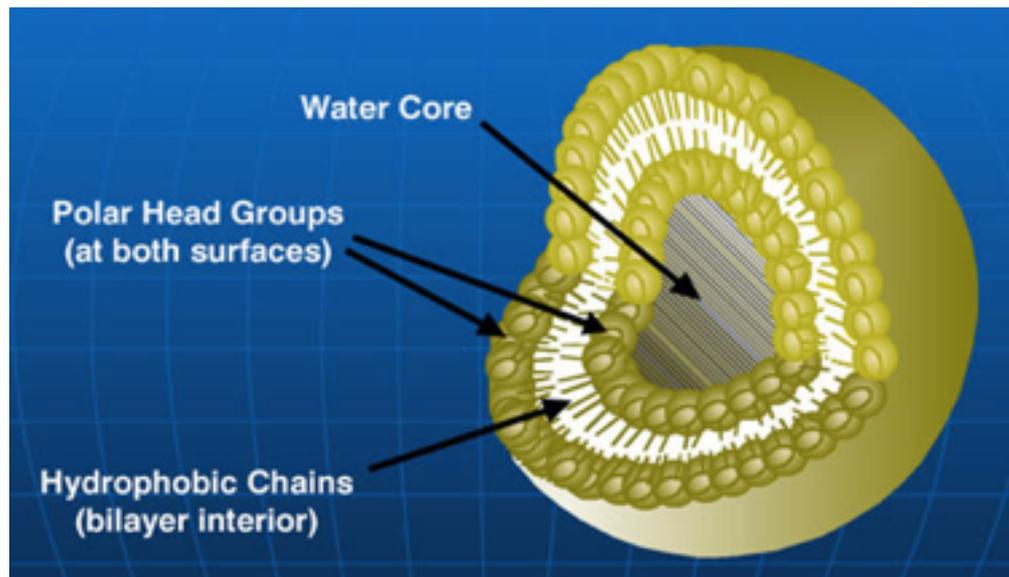
Ингаляции постоянно

Через небулайзер: I-Neb

\* <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con125942.pdf>

# Arikace

(Липосомальный амикацин)



560 мг/табл x 1 раз в день  
через ингалятор Pari e-flow

курсами 28 дней прием, 28 дней перерыв  
6 курсов в год

Производитель: Insmad, USA

## НА СТАДИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

- **Ципрофлоксацин пудра** (Ciproinhale, Bayer, USA используется технология PulmoSphera Novartis) (II фаза)
- **Левифлоксацин р-р** ( Mrex Pharmaceuticals, USA, II фаза)
- **Фосфомицин/тобрамицин** (FTI закончил II фазу в 11.2011г, Gilead, USA)



# Drug Pipeline

## Anti-Infective

Pre-clinical    Phase 1    Phase 2    Phase 3    To Patients

Inhaled Tobramycin

Azithromycin

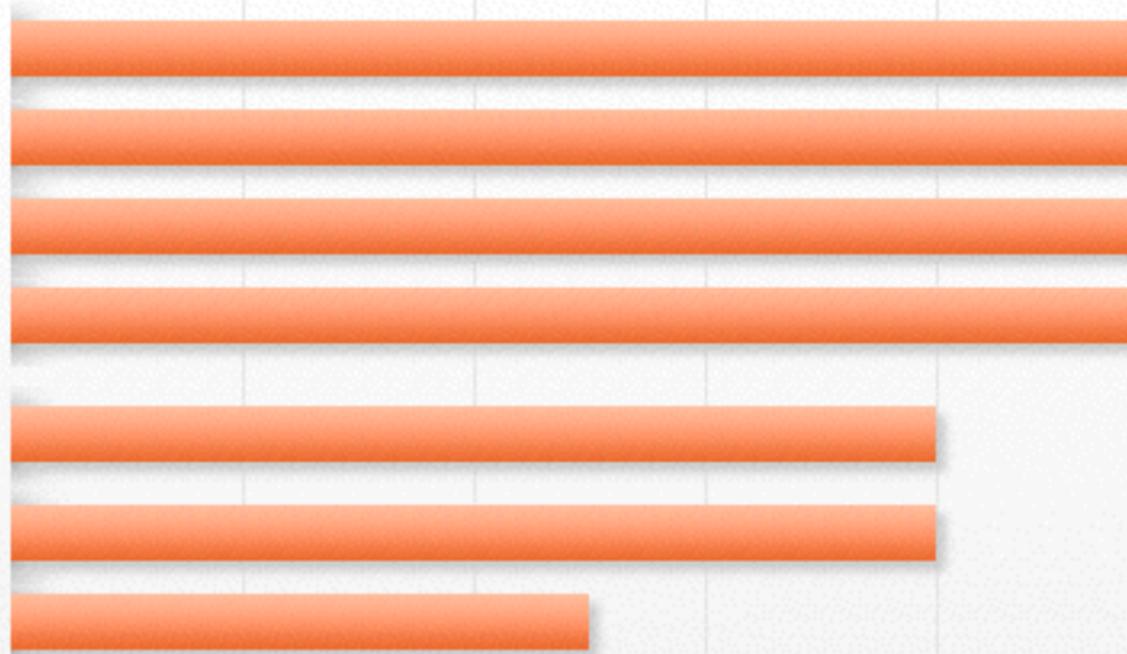
Cayston®

TIP (TOBI Inhaled Powder)

Levofloxacin (Inhaled)

Arikace™

AeroVanc™



### To patients:

- Colobreathe turbospine (колистиметат натрия)
- Promixine (колистиметат натрия)

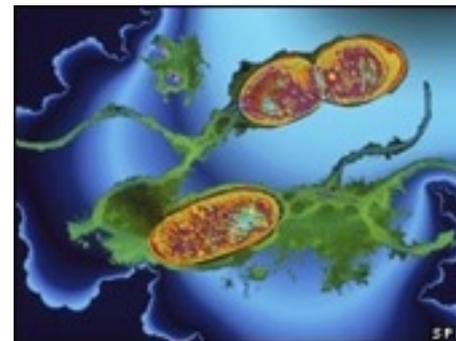
# Burkholderia cepacia



Название препарата	Суточная доза дети	Суточная доза Взрослые	Кратность введения
Цефтазидим	3 г/сут	-	2
Меропенем	250 мг -500 мг	-	2
Флуимуцил-антибиотик	500 -1000 мг	1000мг	2
Колистин	2-4 млн. ЕД	2 – 4 млн ЕД	2

**Cayston** (азтреонам) - на стадии клинических исследований

# Грамотрицательная неферментирующая микрофлора *S.maltophilia*



Устойчивость к аминогликозидам

Возможно использование **Цефтазидима\*(2гр/сут)**

Или

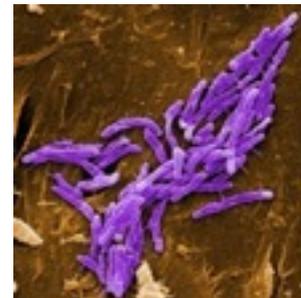
**Колистина\*** 0,5 - 2 млн x 2 раза в день

При хронической колонизации и тяжелом течении МВ или частым обострениям БЛП и высеве полирезистентной флоры **постоянно**

# Нетуберкулезные микобактерии

Сложно культивируются

Растут только на специфических питательных средах



## Антимикробная терапия (1-я линия терапии)

### Поддерживающая терапия

#### **Amikacin**

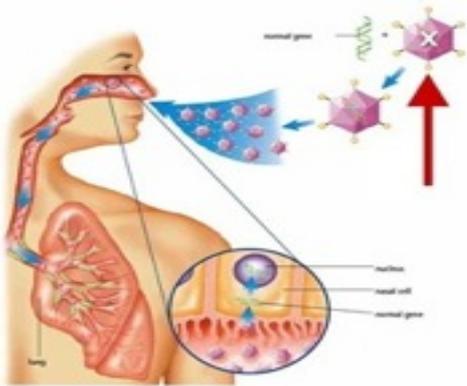
Взрослые и дети > 12 лет

Дети старше 6 лет

Ингаляционно

500мг 2 раза в день

250мг 2 раз в день



**Спасибо за внимание**

