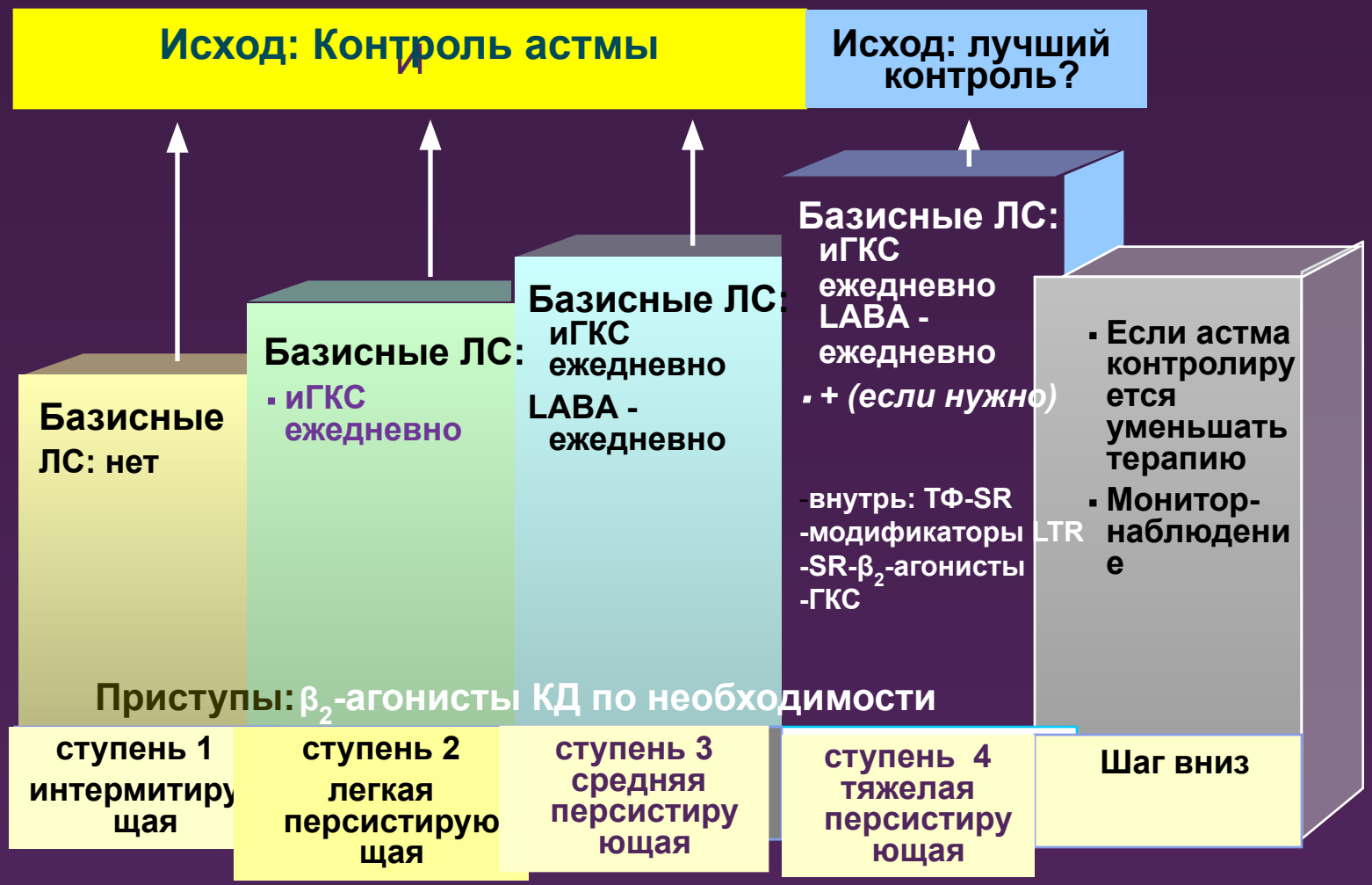
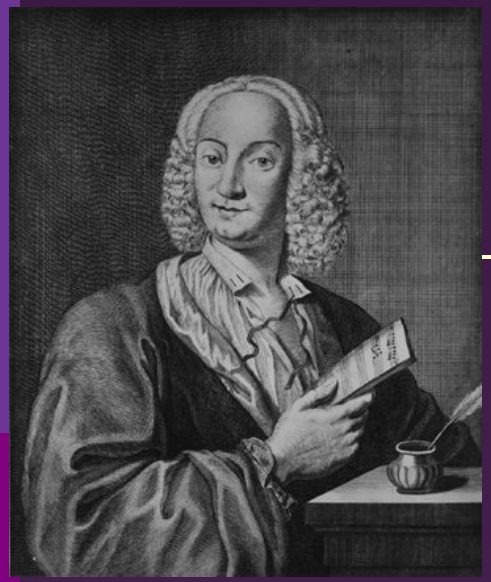
Лекция для студентов по клинической фармакологии (проф. Цой А.Н.)

- Новая версия руководства по ХОБЛ, разработанная Европейским респираторным и Американским торакальным обществами (2005 г)

Ступенчатая терапия астмы и стратегия достижения контроля симптомов (GINA, 2002)



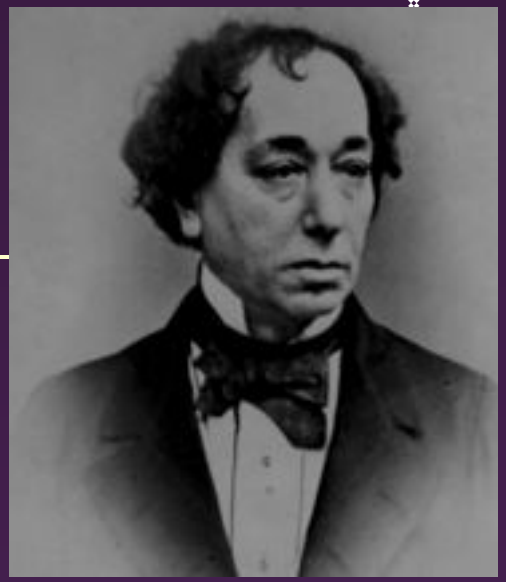
ERS-ATS COPD



Antonio Vivaldi

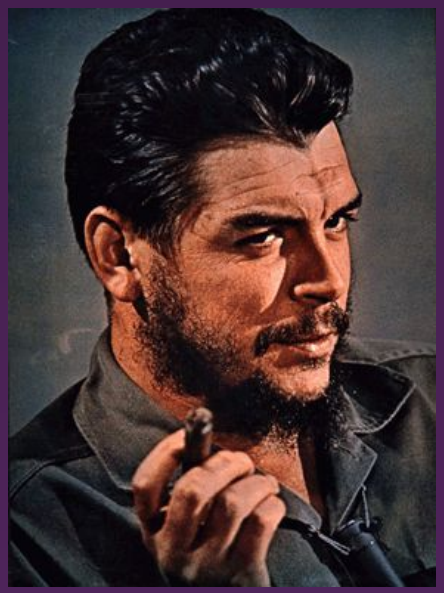
Elizabeth Taylor

John F. Kennedy

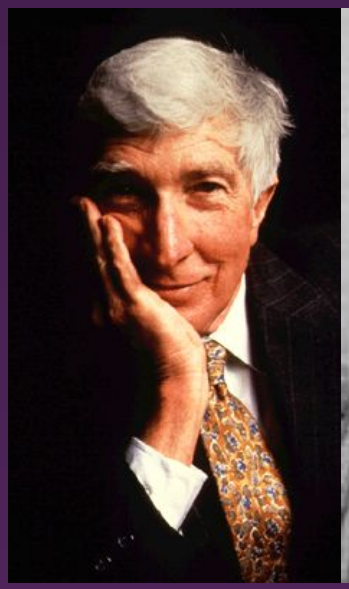


Benjamin Disraeli

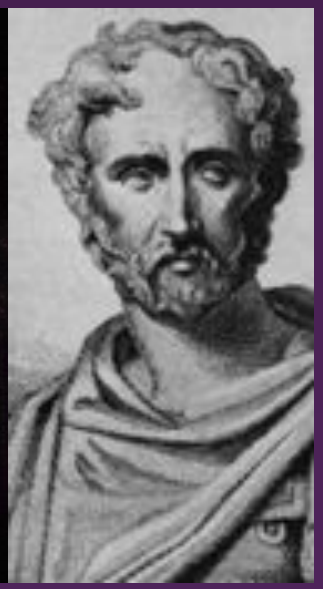
T. Roosevelt



Che Guevara



John Updike



Pliny

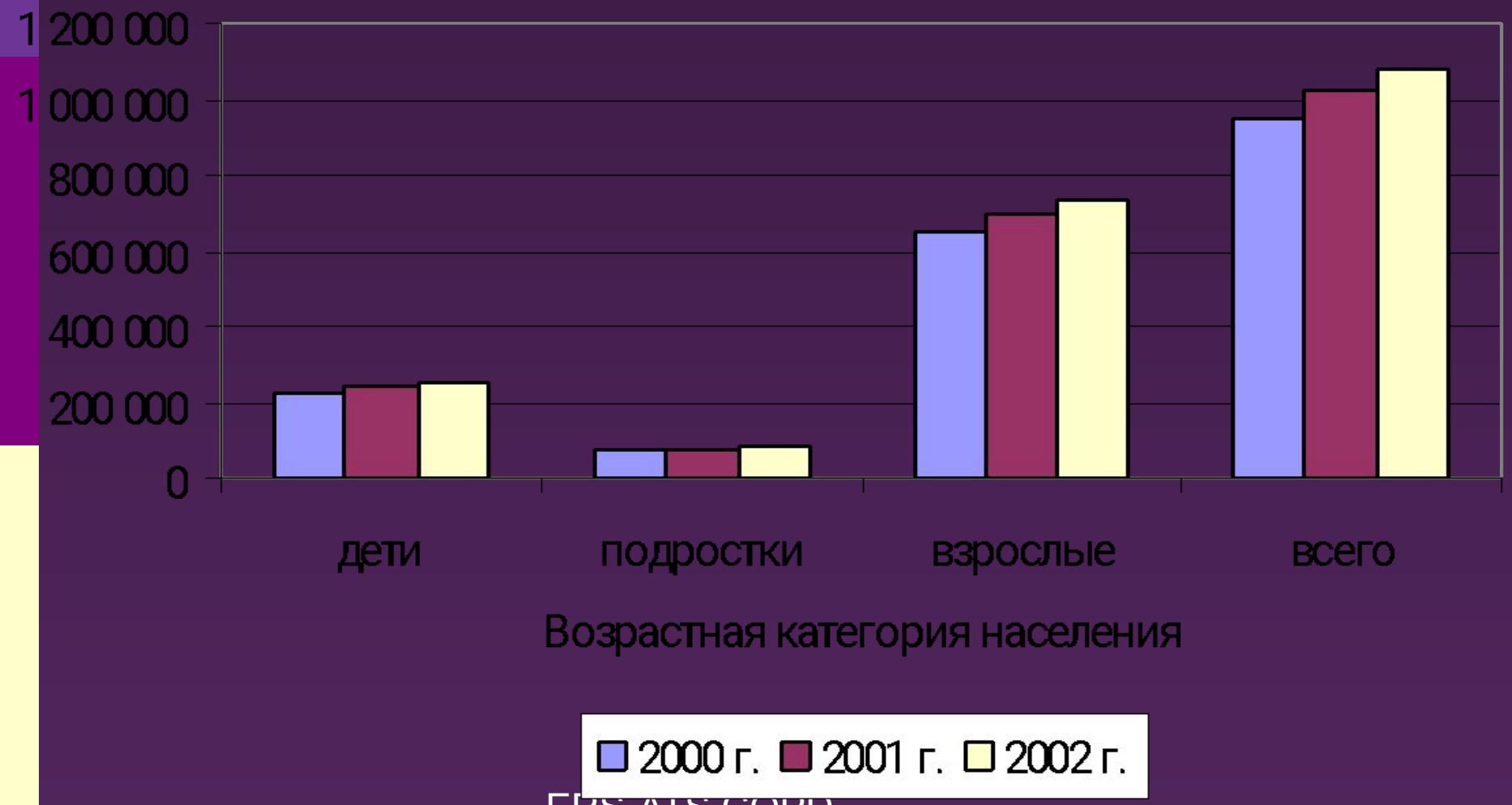
Charles Dickens

ERS-ATS COPD Guidelines

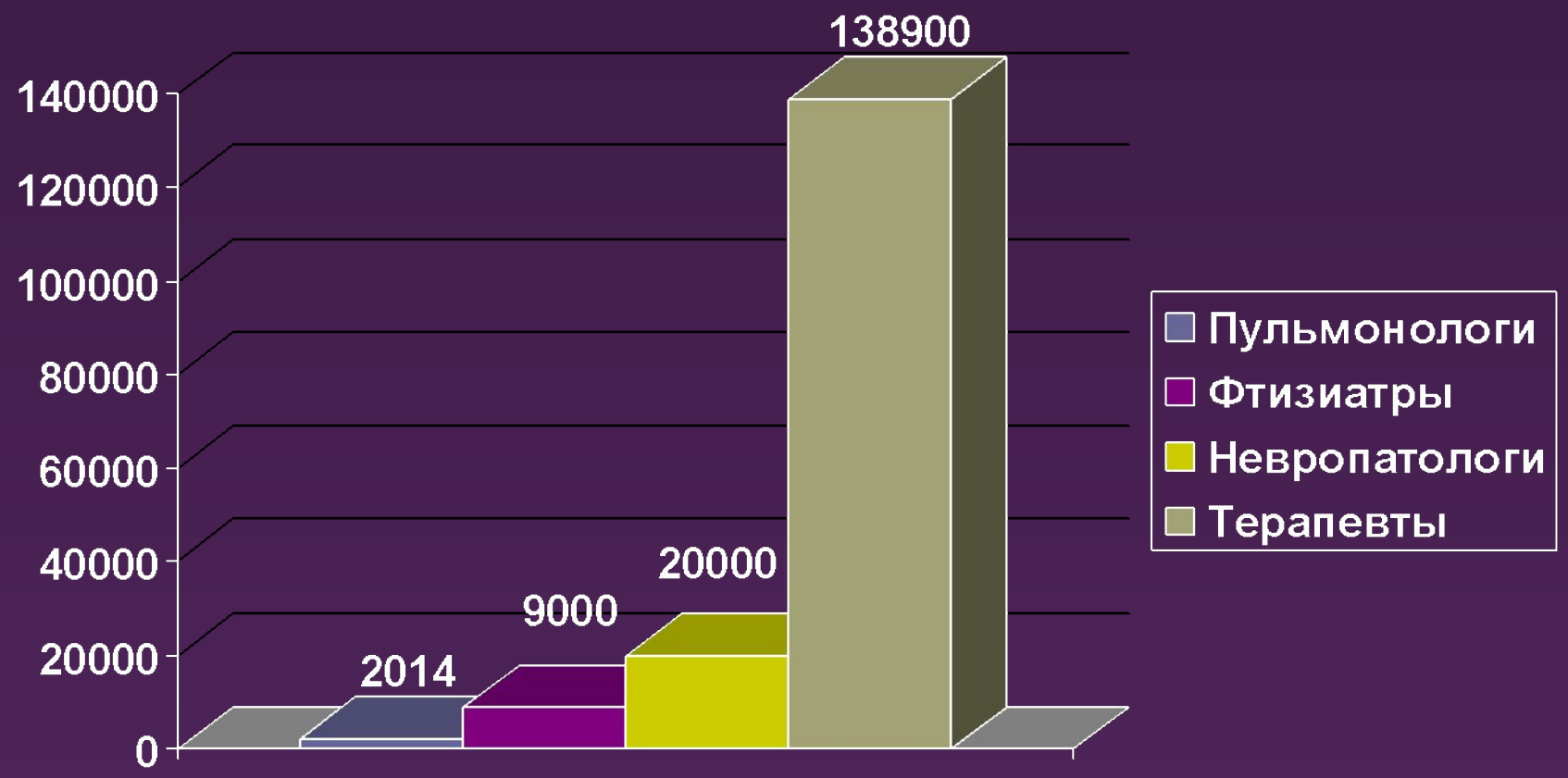
Copyright © European Respiratory Society 2005
These slides can be used freely
for non-commercial purposes.

European Respiratory
Society

число больных БА в РФ по данным МЗ РФ (2003 г)



Количество врачей основных специальностей в 2002 г



А.Г. Чучалин, 2003

Определение ХОБЛ

European Respiratory Society

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, при которой обструкция бронхов не полностью обратима. Обычно обструкция бронхов является прогрессирующей и связана с «абнормальным» воспалительным ответом легких на вдыхание пылевых частиц и газов

GOLD 2003

ERS-ATS COPD

European Respiratory Society

Definition of COPD. Определение ХОБЛ

- Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a preventable and treatable disease state characterised by airflow limitation that is not fully reversible.
- ХОБЛ - заболевание, которое можно предотвратить и лечить, и характеризуется ограничением воздушного потока, не полностью обратимым
- The airflow limitation is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases, primarily caused by cigarette smoking.
- Ограничение воздушного потока является обычно прогрессирующим и сопровождается «абнормальным» воспалительным ответом легких на вдыхание пылевых частиц или газа, вызываемый в первую очередь курением сигарет

Различия между ХОБЛ и астмой

European Respiratory Society

Астма
Чувствительный агент

ХОБЛ
Раздражающий агент, напр.
Курение сигарет, газы, пыль

Воспаление д/п при астме
CD4+ Тлимфоциты
эозинофилы

Воспаление д/п при ХОБЛ
CD8+ Т лимфоциты
Макрофаги
нейтрофилы

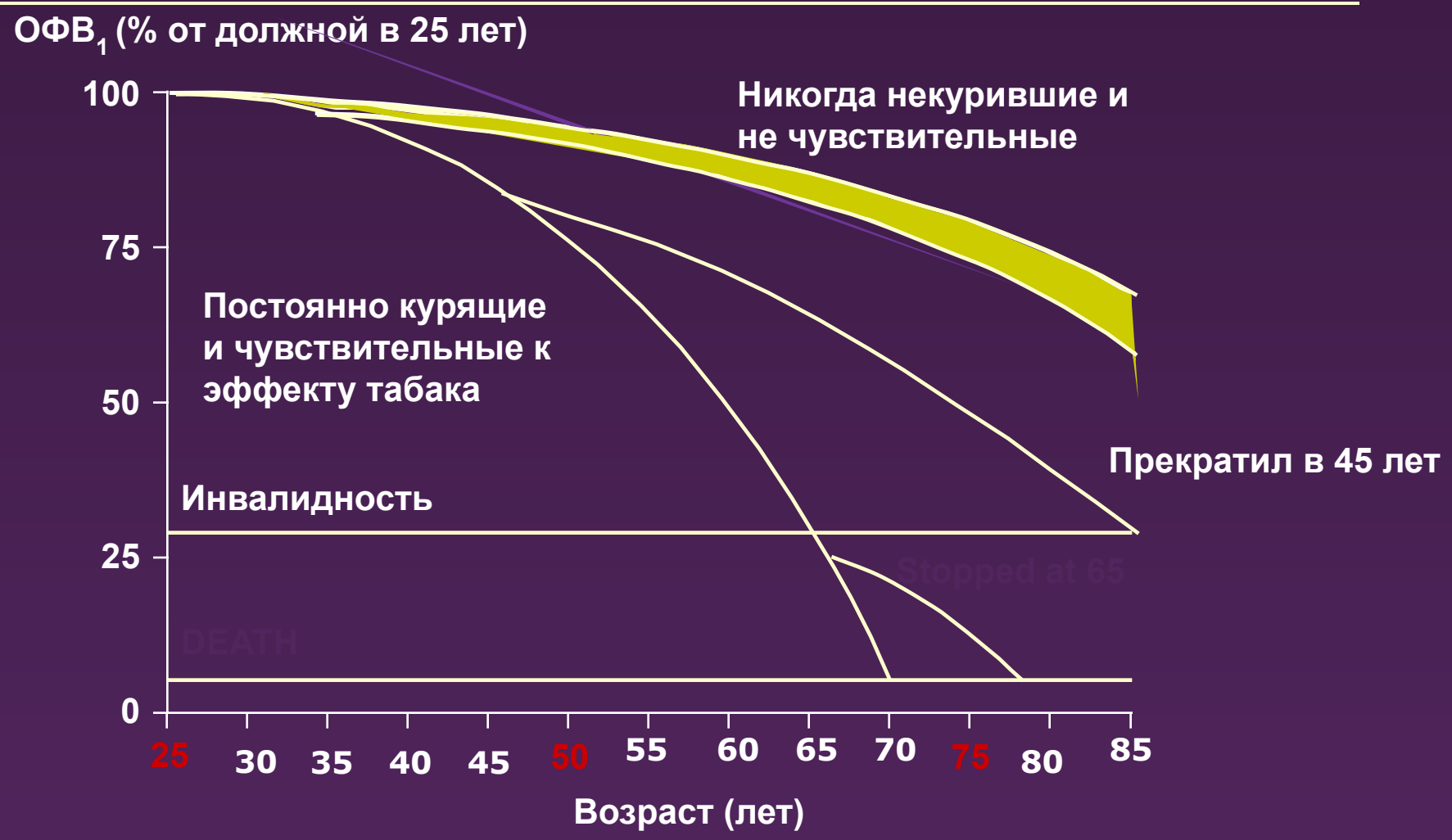
Обратимая **Бронхиальная обструкция** **Неоратимая, прогрессирующая**

ERS-ATS COPD

Таким образом, ХОБЛ:

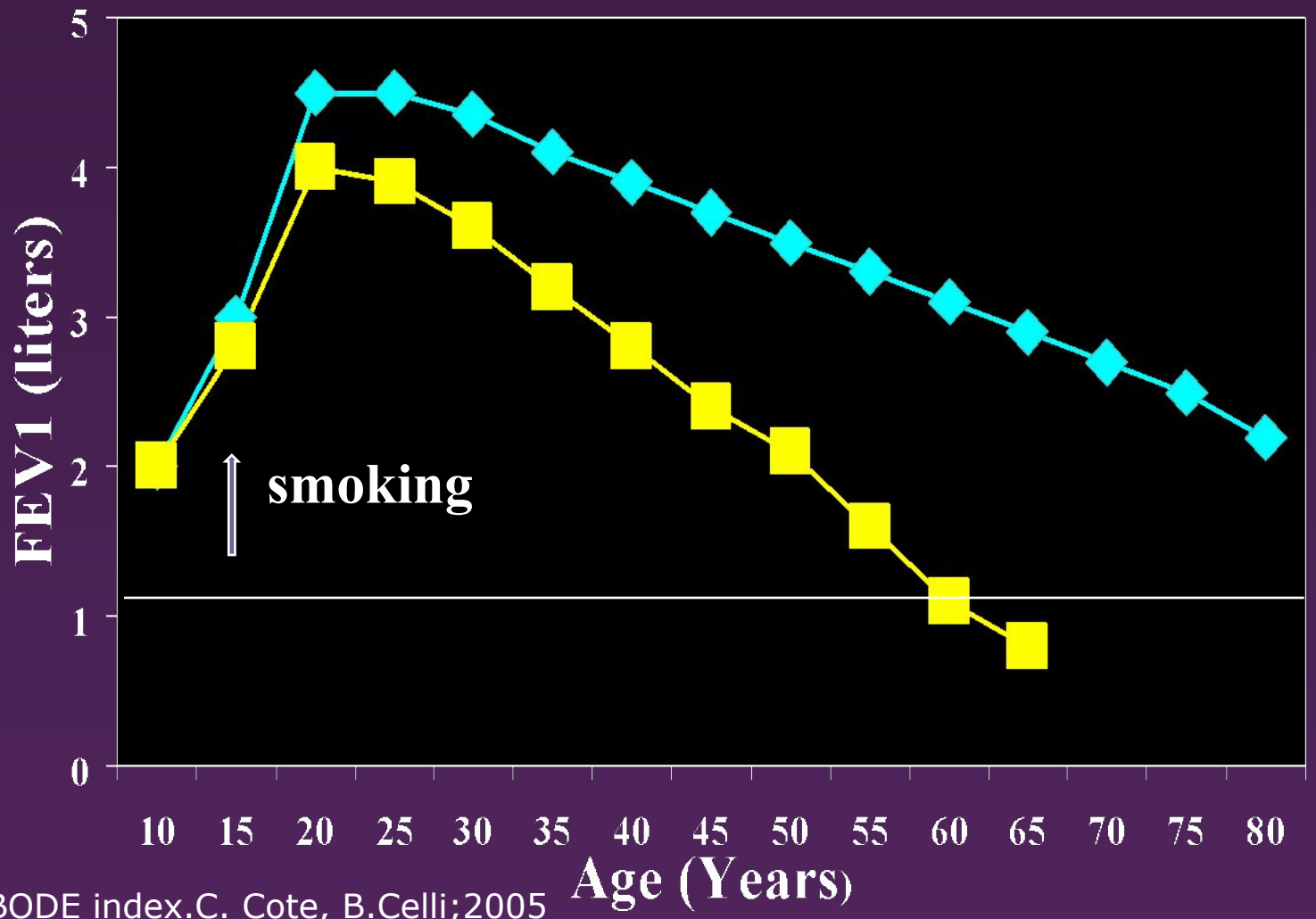
- Является «зонтиком» для отражения патологических изменений в легких - эмфиземы легких, воспаления мелких дыхательных путей и гиперсекреции слизистых желез. Эти изменения приводят к хроническому ограничению воздушного потока или бронхиальной обструкции, медленно прогрессирующей и преимущественно неполностью обратимой/ необратимой.

Влияние курения на функцию легких



Fletcher & Peto 1977

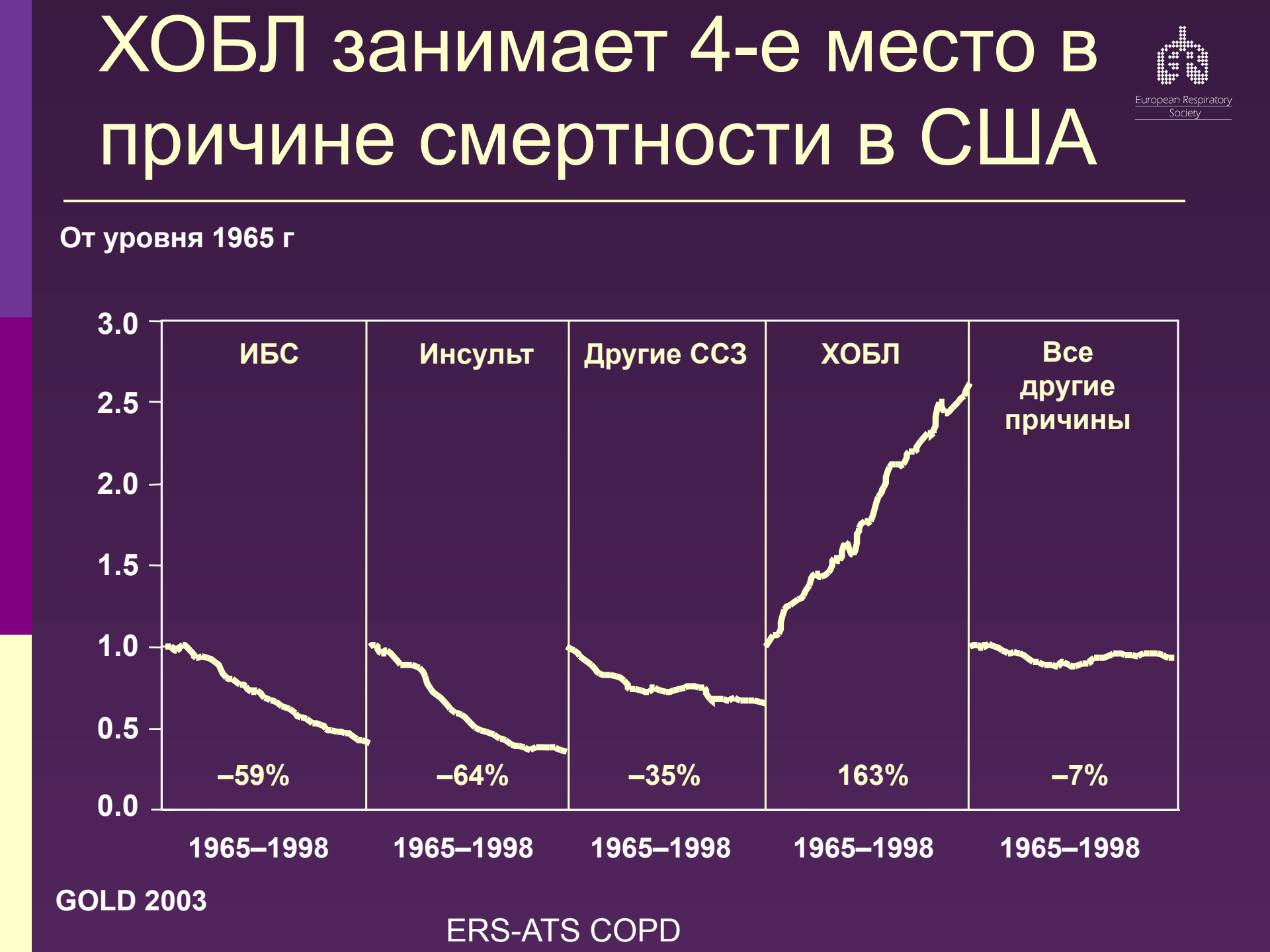
ХОБЛ



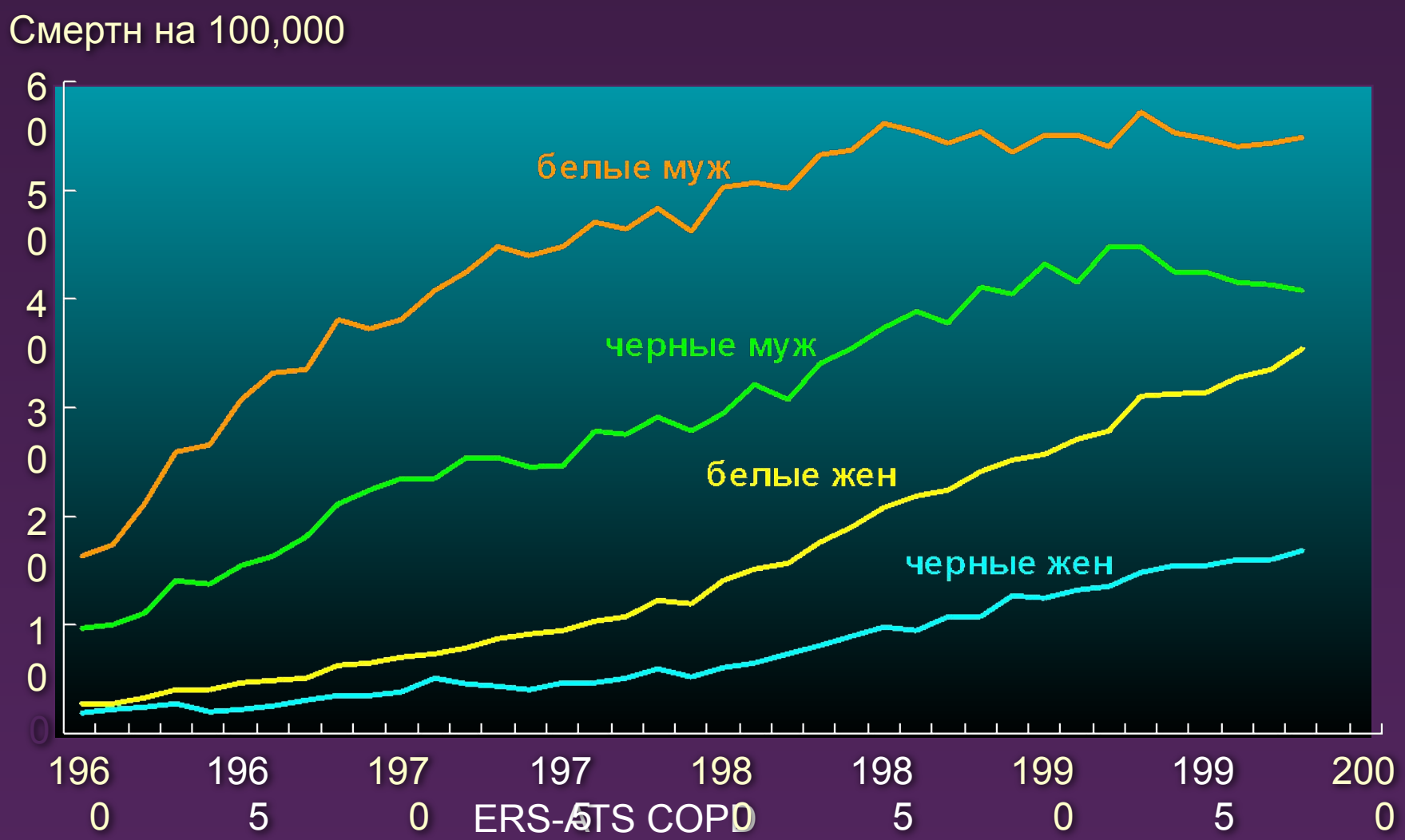
BODE index.C. Cote, B.Celli;2005

ERS-ATS COPD

ХОБЛ занимает 4-е место в причине смертности в США



Динамика смертности от ХОБЛ в США,1960-1995гг



ХОБЛ занимает 4-е место в причине смертности в США и в Европе

- в последние 20 лет заболеваемость ХОБЛ среди женщин увеличилась в 2 раза

В США причина смерти в 1998	Кол-во
СС-заболевания	724,269
Новообразования	538,947
ЦВЗ (инсульты)	158,060
Заболевания легких (ХОБЛ)	**114,381**
Травмы (ДТП)	94,828
Пневмония и грипп	93,207
Диабет	64,574
Суициды	29,264
Нефриты	26,265
Хронические заболевания печени	24,936
Другие	469,314

ERS-ATS COPD

ПРОГНОЗ ХОБЛ к 2020 г

- Станет 3-й причиной смертности и 5-й - причиной приводящей к хронической инвалидности больных.
- Если в 1990 г смертность от ХОБЛ составила 4% (> 2 млн), то она увеличится до 7% (4-5 млн).

Viegy G et al. Respiration, 2001; 68: 4-19

Расчетная заболеваемость ХОБЛ

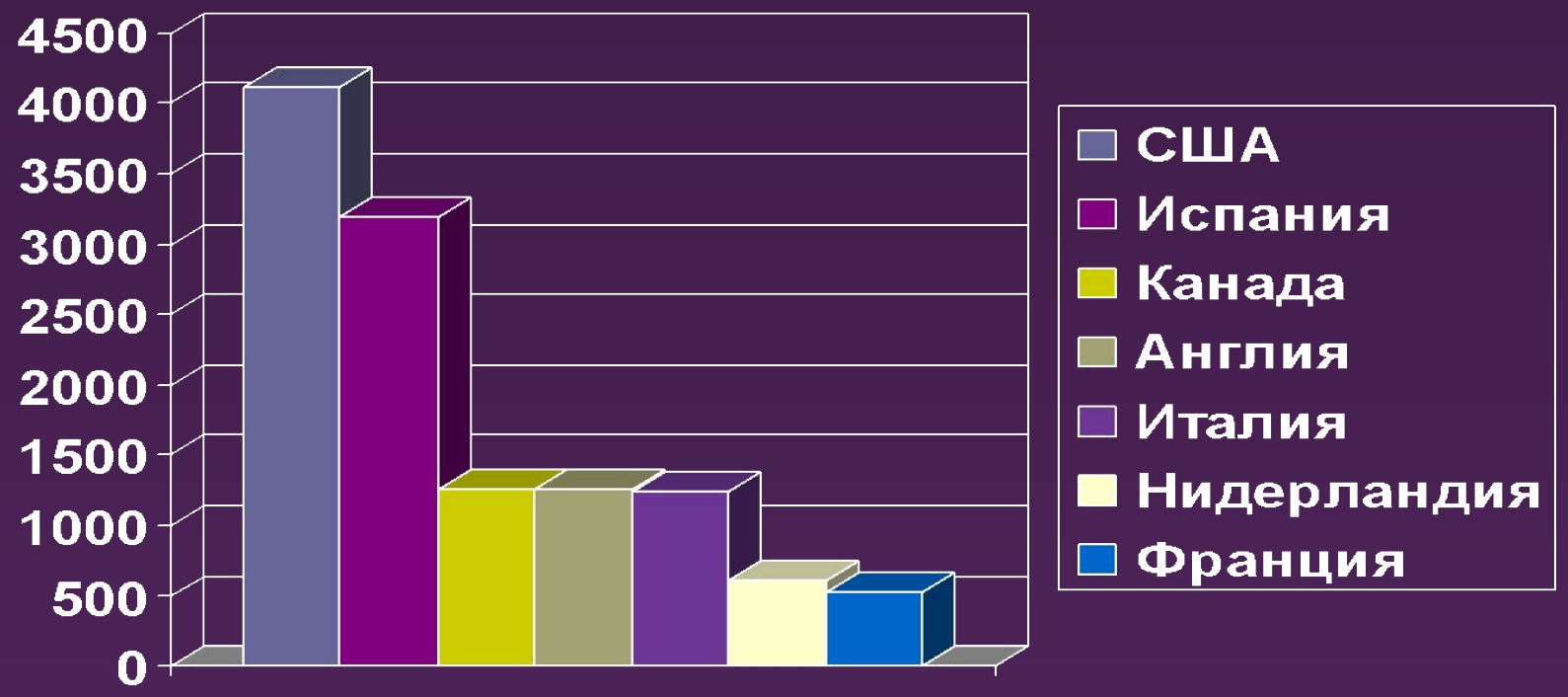
European Respiratory Society

- По модели **NHANES III**, определенная в соответствии с известным статусом курения людей, ХОБЛ должна составлять:
- >16 млн человек в США (диагностируется 2.4-7 млн)
- 1.5 млн - в Испании,
- 3.0 млн – в Великобритании,
- 2.7 млн – в Германии,
- по 2.6 млн – в Италии и Франции.

P. Stang et al. Chest 2000;117: Suppl. 2, 354S-359S

Экономический ущерб ХОБЛ: прямые расходы (US$) на одного пациента (2003)

- US$



Сравнение экономического ущерба ХОБЛ в разных странах

European Respiratory Society

Страна	Год	Прямые расходы (million US $)	Непрямые расходы million US $)	Прямые пациент/год (US $)
Англия	1996	1393	3360	1900
США	1993	14,700	9200	1522
Нидерланды	1993	256	N/A	813
Швеция	1991	179.4	280.8	N/A

GOLD workshop report 2001

Лечение ХОБЛ обходится дороже по сравнению с астмой, 50%-75% приходится на лечение обострений

- **Курение табака является наиболее важным фактором риска во всем мире**
- **Другими факторами риска являются:**

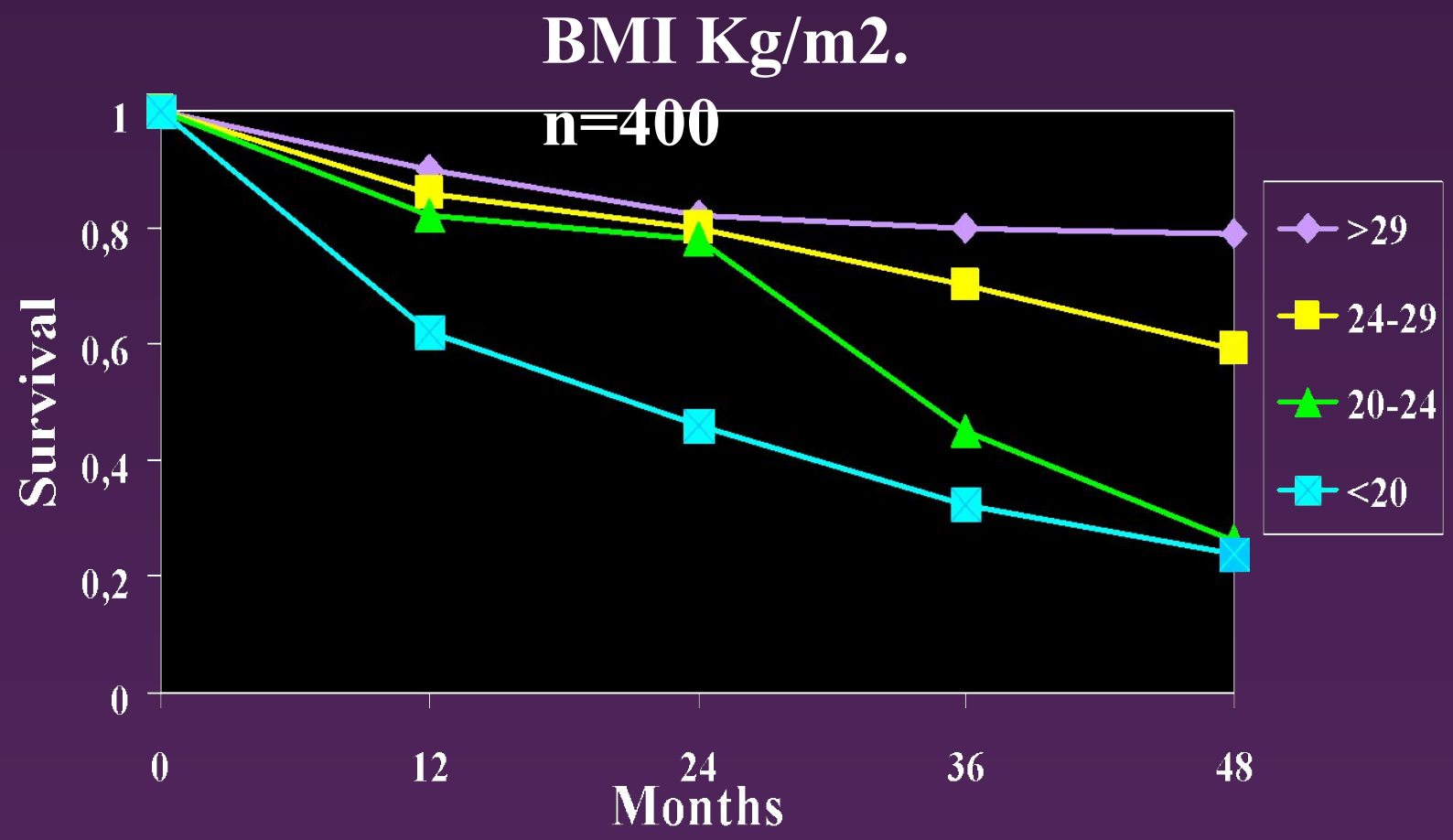
Факторы хозяина	Провокационные факторы
Генетические Пол Гипереактивность д/п IgE и астма	Курение Социально-экономические Профессия Окружающая среда (поллютанты) Перинатальные факторы и заболевания в детстве Повторяющиеся бронхо-легочные инфекции Питание

Диагностика ХОБЛ: Спирометрия

- **FEV1<0.7 после бронхолитика подтверждает наличие бронхиальной обструкции, неполностью обратимой**

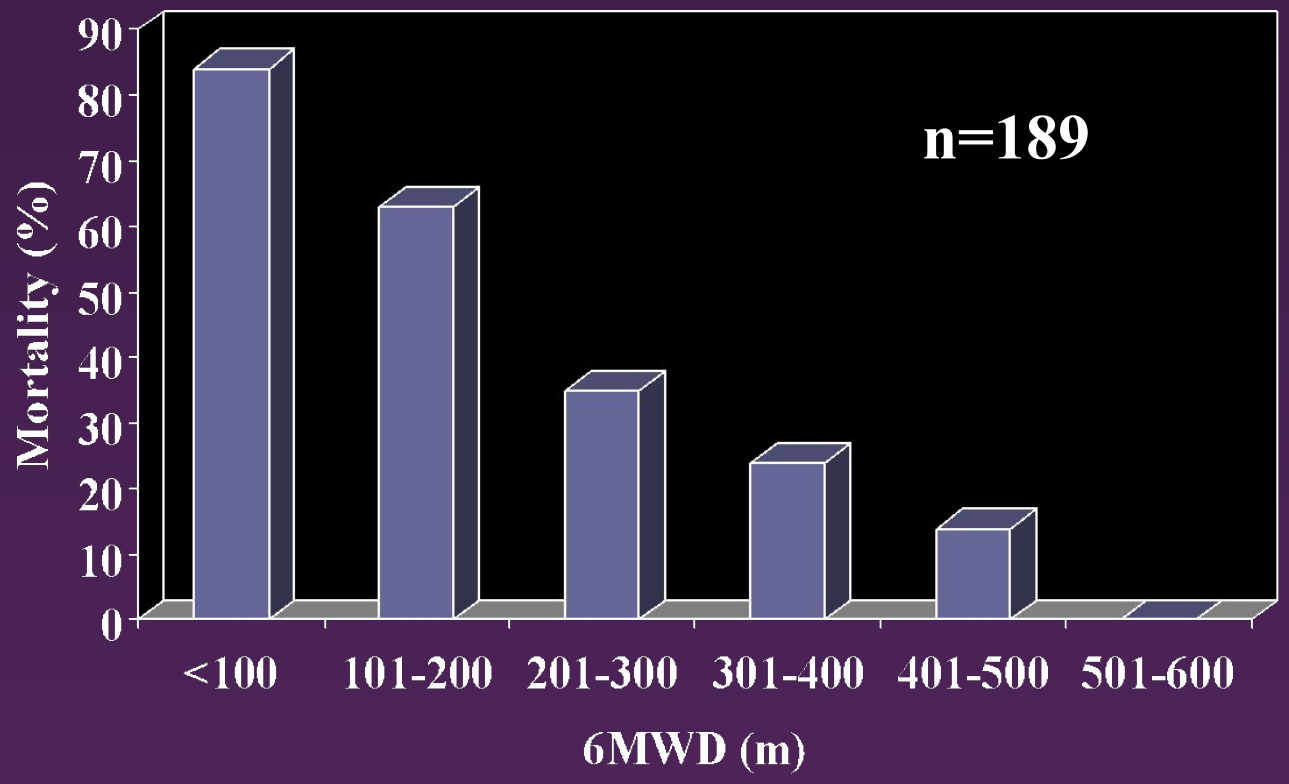
тяжесть	После бронхолитика FEV1/FVC	FEV1 % ДВ
Риск Больные, кто: курит или имеет контакт с поллютантами имеет кашель, мокроту или одышку имеет семейный анамнез заболеваний легких	**>0.7**	**≥80**
Легкая	**≤0.7**	**≥80**
Средняя	**≤0.7**	**50–80**
Тяжелая	**≤0.7**	**30–50**
Очень тяжелая	**≤0.7**	**<30**

ХОБЛ: Nutrition



Schols A AJRCCM 1998;157:1791

Тест с 6 мин ходьбой (6MWD) и выживаемость в течение 1 года



Pinto-Plata Ann Int Med

Лечение ХОБЛ в стабильном состоянии

European Respiratory Society

- Лекарственные средства
- Длительная терапия кислородом
- Легочная реабилитация
- Питание
- Хирургическое лечение
- Сон
- Воздушные путешествия

Лекарственные средства при ХОБЛ:

European Respiratory Society

- **Могут уменьшать или прерывать симптомы, увеличить обьем физических нагрузок, снижать количество и тяжесть обострений, и улучшать статус здоровья**
- **<u>В настоящее время нет ЛС, которые могли бы изменять уровень снижения ФВД</u>**
- **Изменения в ФВД после краткого лечения любыми ЛС не помогает предсказать клинического исхода**
- **Ингаляционный способ применения ЛС является предпочтительным**

Лекарственные средства при ХОБЛ:

European Respiratory Society

- После применения бронхолитиков изменения в ОФВ1 могут быть незначительными, однако они часто сопровождаются существенными изменениями в обьеме легких, приводящими к уменьшению имеющейся одышки.
- Комбинация препаратов из различных групп оказывает большее изменение в параметрах спирометрии и симптомах, чем когда они применяются отдельно
- Наиболее распространенными являются 3 типа бронхолитиков: <u>β2-агонисты, антихолинергические ЛС и метилксантины.</u>

European Respiratory Society

Бронхолитики при ХОБЛ:

- β2-агонисты КД могут увеличивать толерантность к ф/н
- ИБ (4 раза/день) может улучшать статус здоровья на период > 3- х мес
- Комбинация бронхолитиков КД (salbutamol/ipratropium) вызывает большее изменение в спирометрических показателях на период >3-х мес , чем их прием в отдельности
- β2-агонисты ДД улучшают статус здоровья больше, чем регулярный прием ИБ. Дополнительно они уменьшают симптомы, прием β2- агонистов КД (средств спасательной медицины) и удлиняют время между обострениями
- Комбинация β2-агонистов ДД и ИБ приводит к меньшим обострениям, а с теофиллином – больше спирометрических изменений, чем когда они принимаются в отдельности
- Тиотропиум бромид улучшает статус здоровья и снижает частоту обострений и госпитализаций по сравнению с плацебо и регулярным приемом ИБ

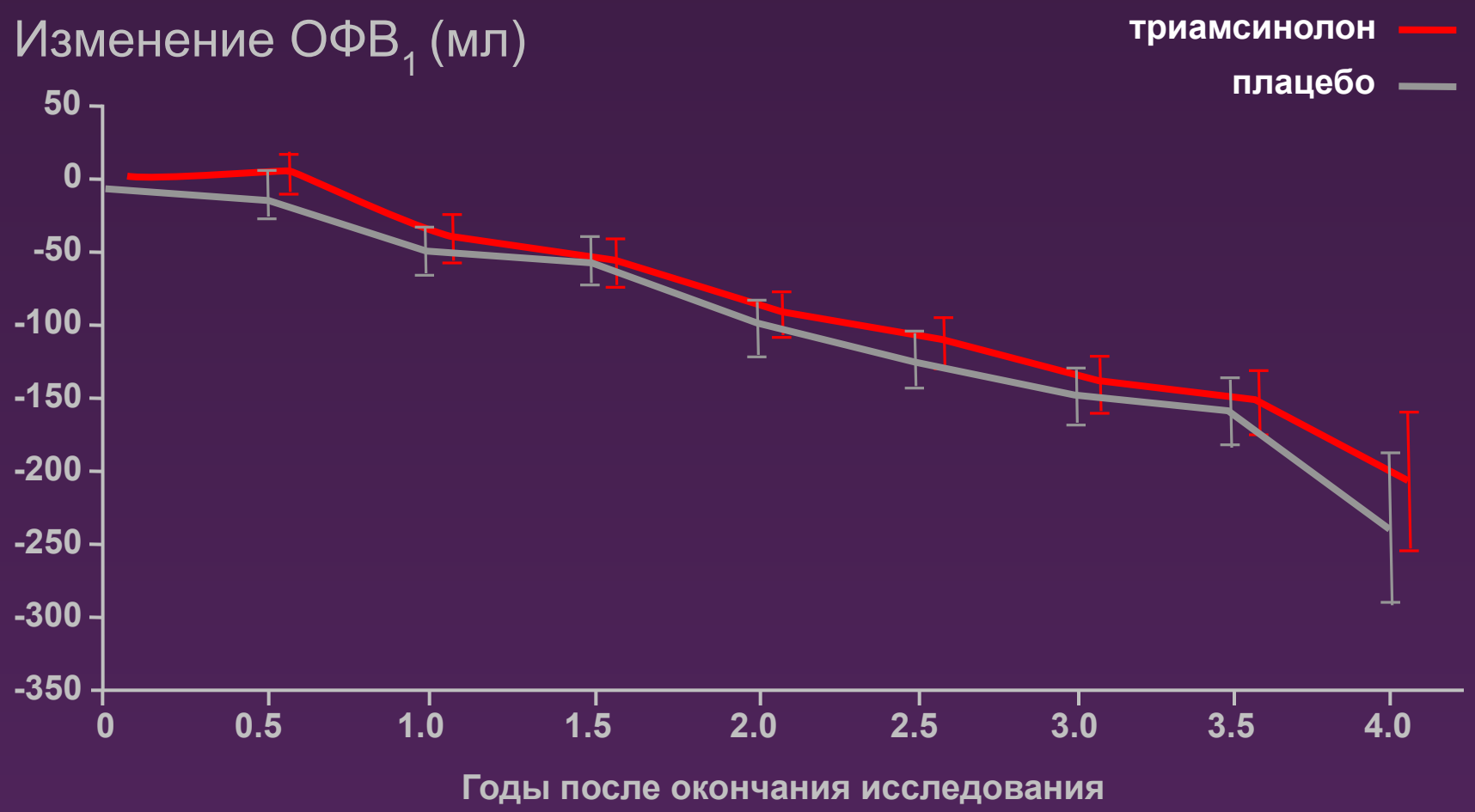
ERS-ATS COPD

European Respiratory Society

ГКС при ХОБЛ:

- ГКС действуют на многие механизмы воспалительного каскада, однако их эффект при ХОБЛ отличается от эффекта при астме
- У больных, более тяжелых, (обычно при снижении ОФВ1 <50% ДВ), имеются данные, что иГКС может снижать частоту обострений в течение года

Динамика $ОФВ_1$ после бронхолитика

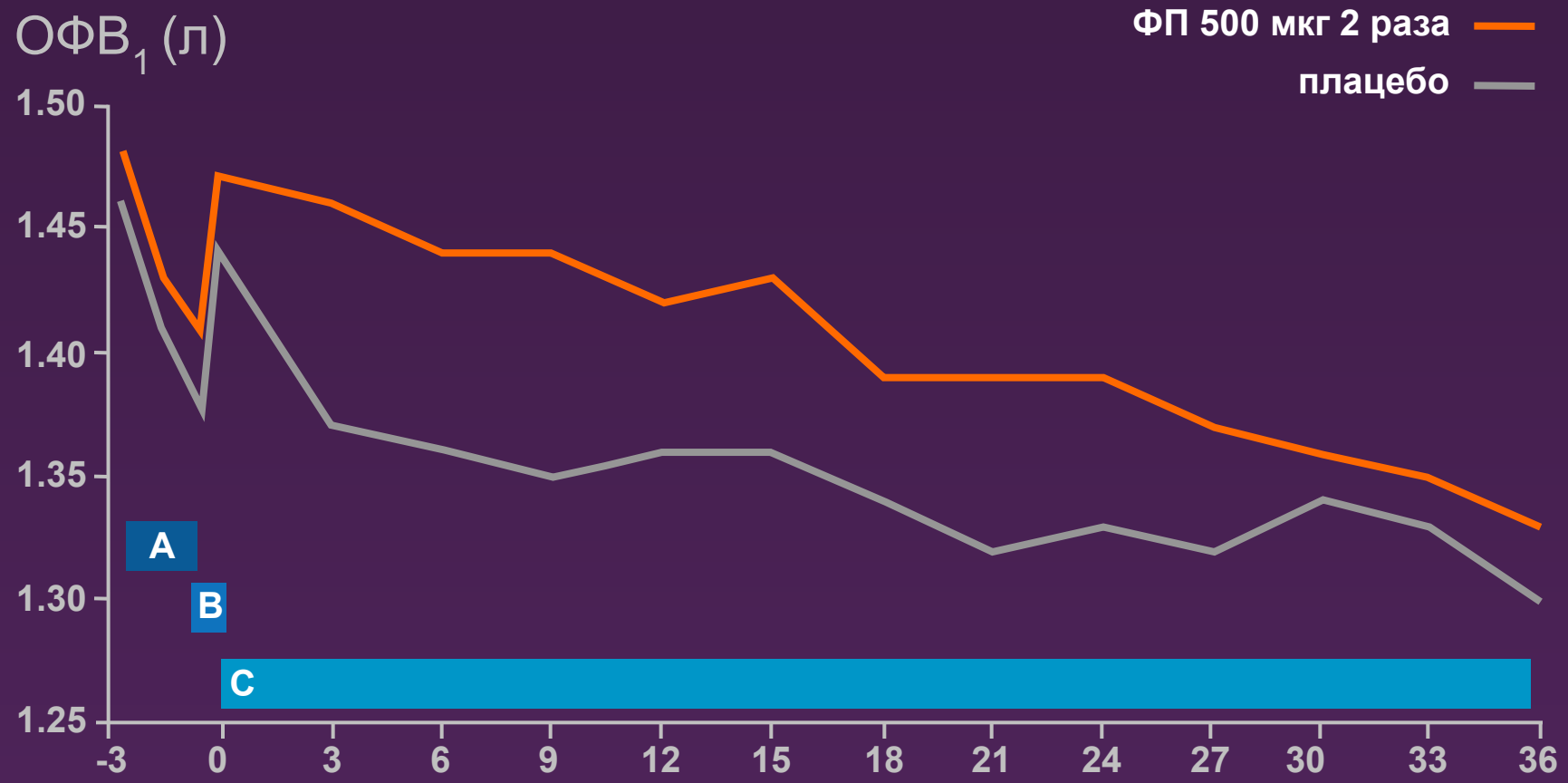


Lung Health Study Research Group NEJM 2000

EUROSCOP
Среднее изменение ОФВ1

Pauwels et al. NEJM 1999

ISOLDE
ОФВ$_1$ после бронхолитика



Периоды лечения
A = Run-in период
B = внутрь ГКС
C = IиГКС

Время от начала лечения иГКС (флютикасоном) (месяцы)

Burge et al. BMJ 2000

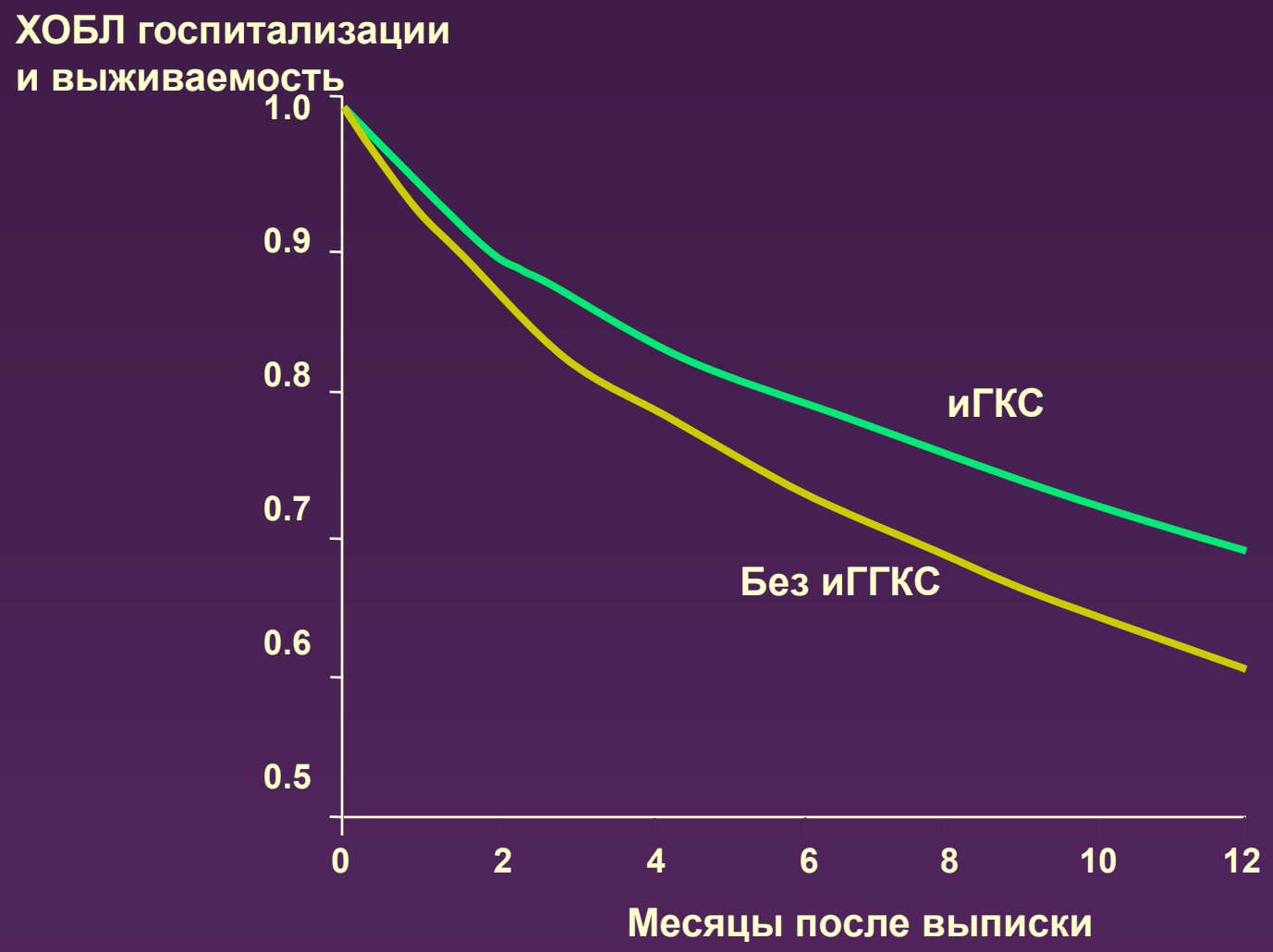
Ингаляционные ГКС и частота обострений ХОБЛ

European Respiratory Society

иГКС/сутки	Длительность лечение	обострения	исследования
ФП 1000 µg	24 недель	Тяжесть	Paggiaro
ФП 1000 µg	3 года	25%	ISOLDE
ТАА 1200 µg	3 года	53%	LHSII
ФП 1000 µg	1 год	35%	TRISTAN

ERS-ATS COPD

иГКС уменьшает на 26% комбинированный риск смертности и повторных госпитализаций больных ХОБЛ



Sin & Tu 2001

Эффекты ЛС при ХОБЛ

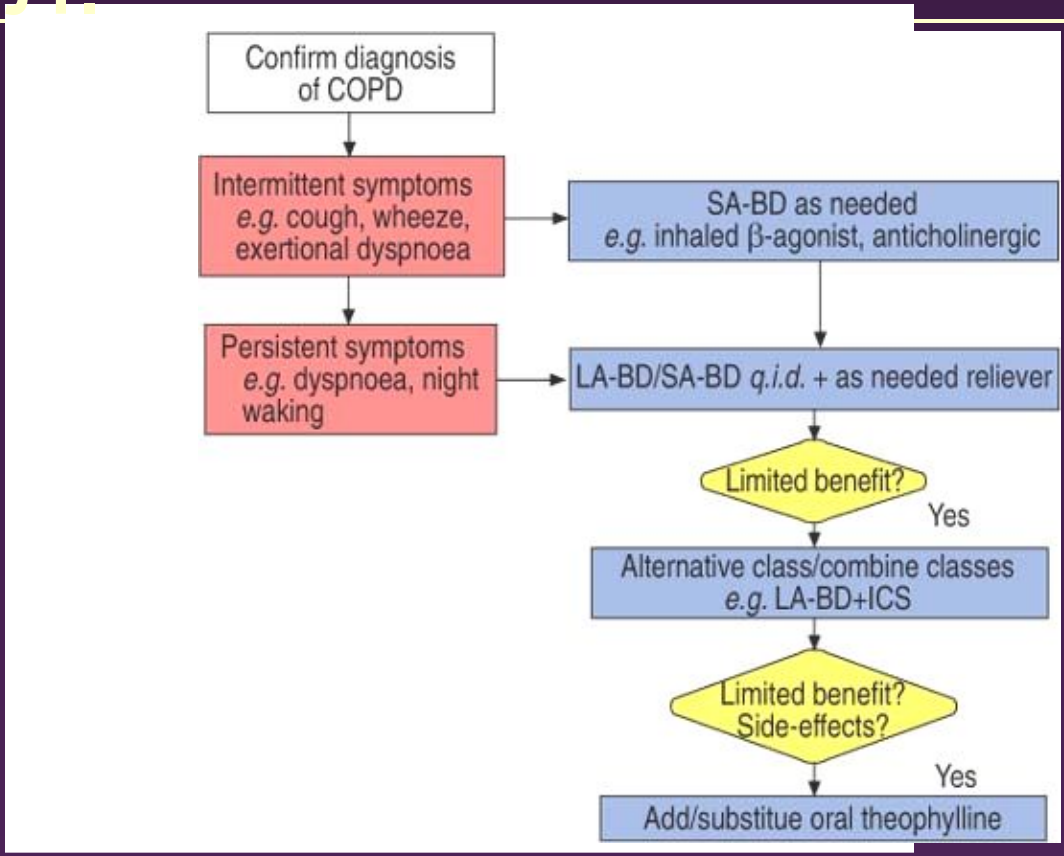
European Respiratory Society

Medication	FEV1	Lung volume	Dyspnoea	HRQoL
Short-acting β-agonist	Yes (A)	Yes (B)	Yes (A)	NA
Ipratropium bromide	Yes (A)	Yes (B)	Yes (A)	No (B)
Long acting β-agonists	Yes (A)	Yes (A)	Yes (A)	Yes (A)
Tiotropium	Yes (A)	Yes (A)	Yes (A)	Yes (A)
Inhaled corticosteroids	Yes (A)	NA	Yes (B)	Yes (A)
Theophylline	Yes (A)	Yes (B)	Yes (A)	Yes (B)

Medication	AE	Exercise endurance	Disease modifier by FEV1	Mortality	Side-effects
Short-acting β-agonist	NA	Yes (B)	NA	Na	Some
Ipratropium bromide	Yes (B)	Yes (B)	No	NA	Some
Long acting β-agonists	Yes (A)	Yes (B)	No	NA	Minimal
Tiotropium	Yes (A)	Yes (B)	NA	NA	Minimal
Inhaled corticosteroids	Yes (A)	NA	No	NA	Some
Theophylline	NA	Yes (B)	NA	NA	Important

ERS-ATS COPD

Алгоритм применения ЛС при ХОБЛ



Оценить эффективность по критериями ответа к терапии.

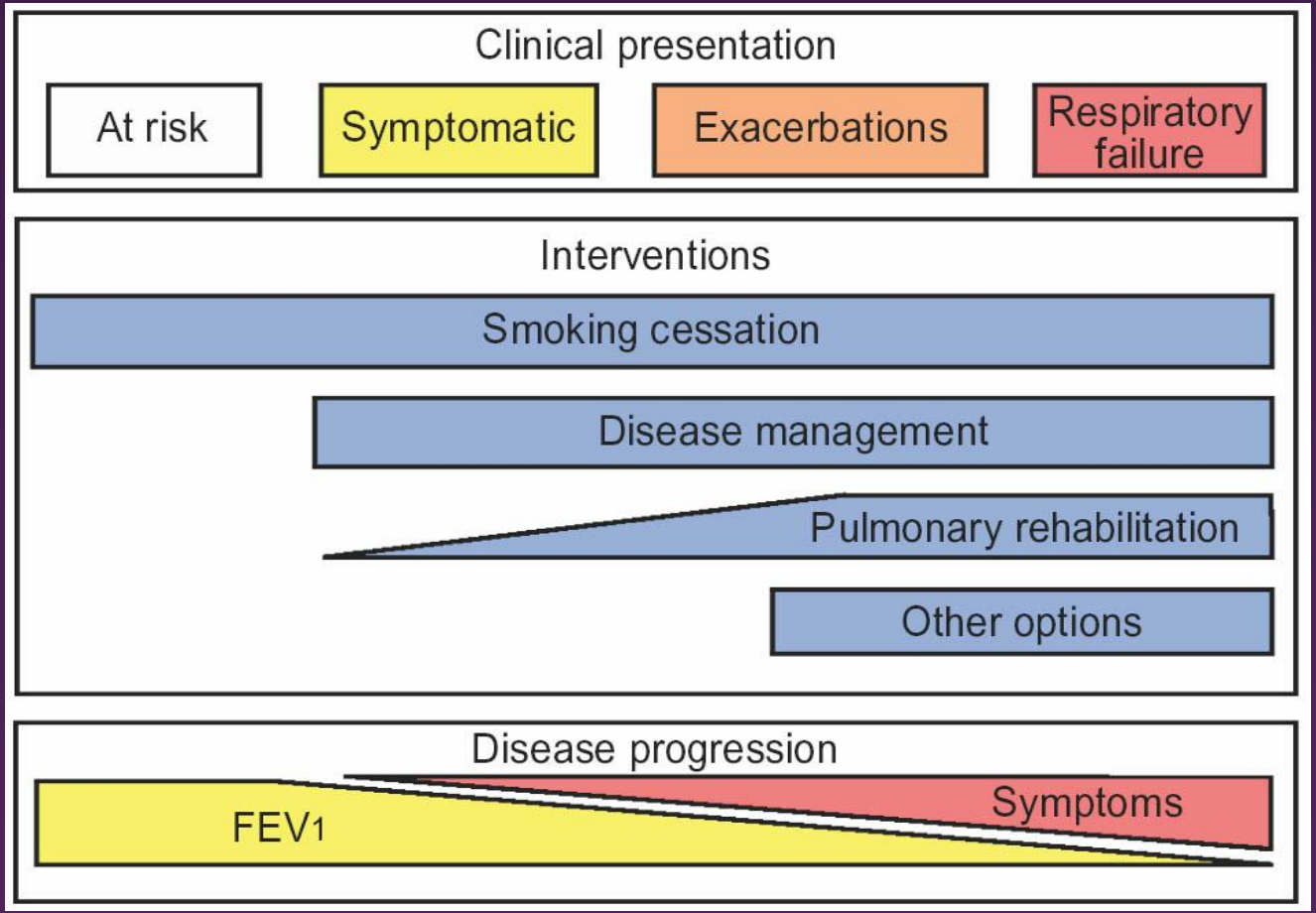
Оценить эффективность по критериями ответа к терапии.

Оценить эффективность по критериями ответа к терапии.

LA-BD- бронхолитик ДД. Если ОФВ1<50% ДВ и обострения ХОБЛ, требующие приема п/о ГКС и антибиотиков по крайней мере 1 раз в течение последнего года, решить вопрос о регулярном приеме иГКС. Проверять эффективно ли больной пользуется ингалятором и понимает его цель. Если применяется иГКС и β-агонист ДД, назначьте комбинированный ингалятор.

ERS-ATS COPD

Клиническая картина ХОБЛ и мероприятия по лечению:



ERS-ATS COPD

Оценка уровня тяжести*.

European Respiratory Society

- **<u>*амбулаторный (уровень I), требующие госпитализации (уровень II) и острая дыхательная недостаточность (уровень III).</u>**

	уровень I	уровень II	уровень III
Анамнез			
Сопутствующие заболевания(СН, ИБС,СД, ХПН)	++	+++	+++
Частые обострения	++	+++	+++
Тяжесть ХОБЛ	легкая/средняя	Легкая/средняя	Тяжелая
Обьективные данные			
Оценка гемодинаммики	стабильно	стабильно	Стаб/нестаб
Функция дыхательных мышц, тахипное	Not present	++	
Постоянне симптомы после начала терапии	нет	++	
Диагностические процедуры			
SaO2/Газы артериальной крови	Нет/да	да	да
Рентген	нет	да	да
Кровь	нет	да	да
«С» ЛС в плазме	нет	да	да
Мокрота (+ и культура)	Если можно	Если можно	Если можно
ЭКГ	нет	да	да
	нет	да	да

+: unlikely to be present; ++: likely to be present; +++: very likely to be present

ERS-ATS COPD

Оценка состояния и лечение

European Respiratory Society

Уровень I: амбулаторное лечение

Образование больных

Проверить технику ингаляций

Решить вопрос о применении спейсера

БРОНХОЛИТИКИ

β_2-агонисты КД и/или ИБ, MDI со спейсером или ручные небулайзеры по потребности

Добавить β_2-агонисты ДД , если больной их не получает

ГКС (доза может колебаться)

Преднизон п/о 30–40 mg/день в течение 10-14 дней

Решить вопрос о применении иГКС

Антибиотики

Назначить, если изменяется цвет мокроты

Выбор должен быть с учетом местной резистентности МО

Amoxicillin/ampicillin, cephalosporins

Doxycycline

Macrolides

Если выбор неудачен, то назначить:

Amoxicillin/clavulanate

Respiratory fluoroquinolones

ERS-ATS COPD

Оценка и лечение (2)

European Respiratory Society

Уровень II: лечение в стационаре

Бронхолитики

β_2-агонисты КД: salbutamol and/or Ipratropium MDI через спейсер или ручные небулайзеры по потребности

Кислород (если сатурация < 90%)

ГКС

Если больной переносит - преднизон 30–40 mg/день п/о в течение 10 – 14 дней

Если больной не переносит п/о, то эквивалентная доза в/в в течение до 14 дней

Решить вопрос о применении иГКС (MDI или ручной небулайзер)

Антибиотики (с учетом местной резистентности МО)

Может быть начата терапия при изменении цвета мокроты или количества

Выбор должен быть с учетом местной резистентнсоти

Amoxicillin/clavulanate

Respiratory fluoroquinolones (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)

Если есть подозрение на *Pseudomonas spp.* и/или другие *Enterobactereaces spp.* назначить комбинацию антибиотиков

Оценка и лечение (3)

European Respiratory Society

- **Уровень III: Лечение, требующее в специальном отделении или в отделении интенсивной терапии**

Кислород
ИВЛ

Бронхолитики

β_2-агонист КД (albuterol, salbutamol) and ipratropium MDI со спейсером, 2 вдоха каждые 2–4 часа
Если больные на ИВЛ – применять MDI, назначить β-агонисты ДД

ГКС

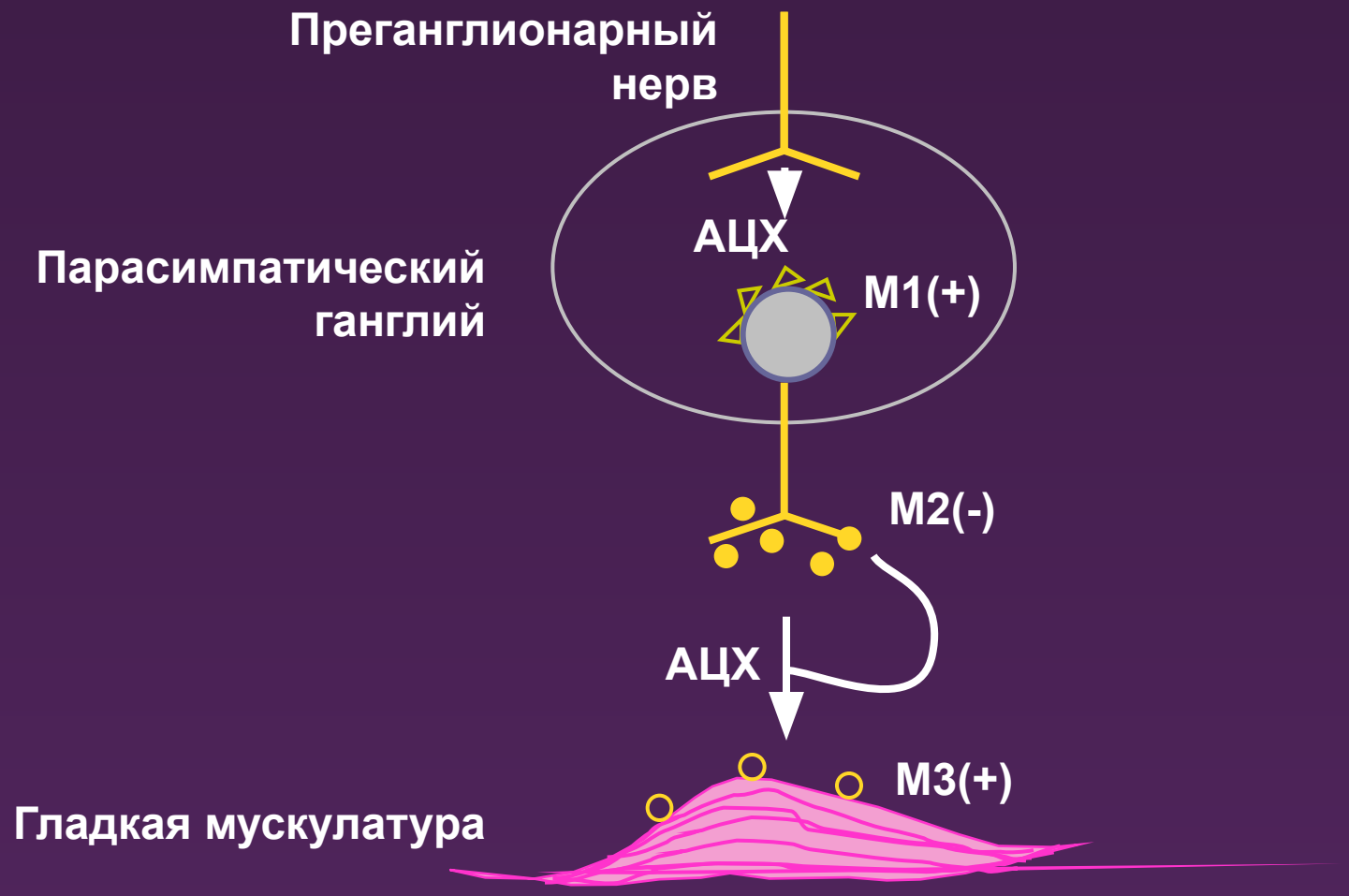
Если больной переносит, п/о преднизон 30–40 mg/день в течение 10 – 14 дней
Если не переносит п/о, то эквивалентная доза в/в до 14 дней
Назначить иГКС (MDI или ручной небулайзер)

Антибиотики

Выбор должен быть с учетом местной резистености

Amoxicillin/clavulanate
Respiratory fluoroquinolones (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)
Если есть подозрение на Pseudomonas spp. и/или другие Enterobactereaces spp. назначить комбинацию антибиотиков

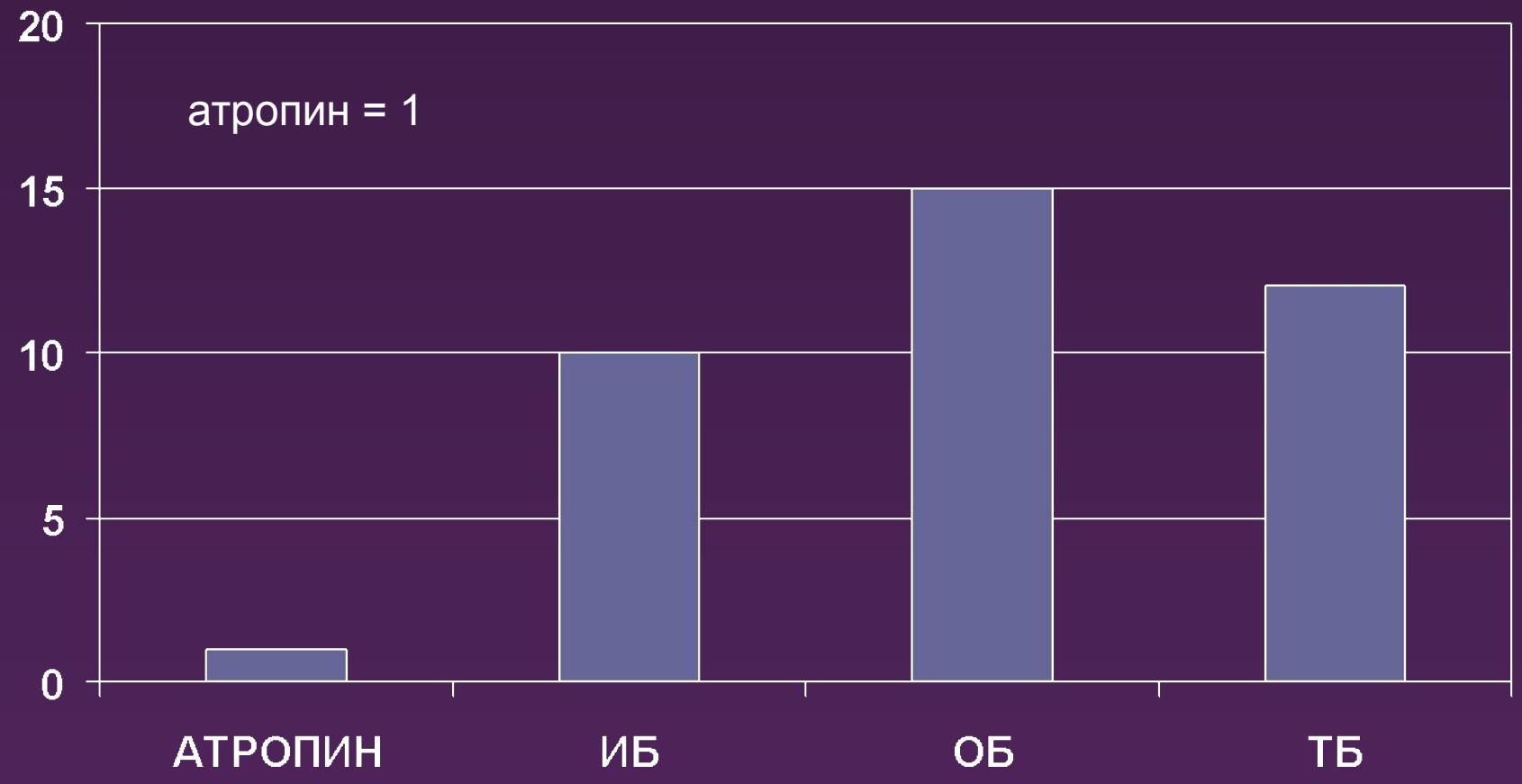
Тиотропиум: **M1/M3 – селективный антагонист**



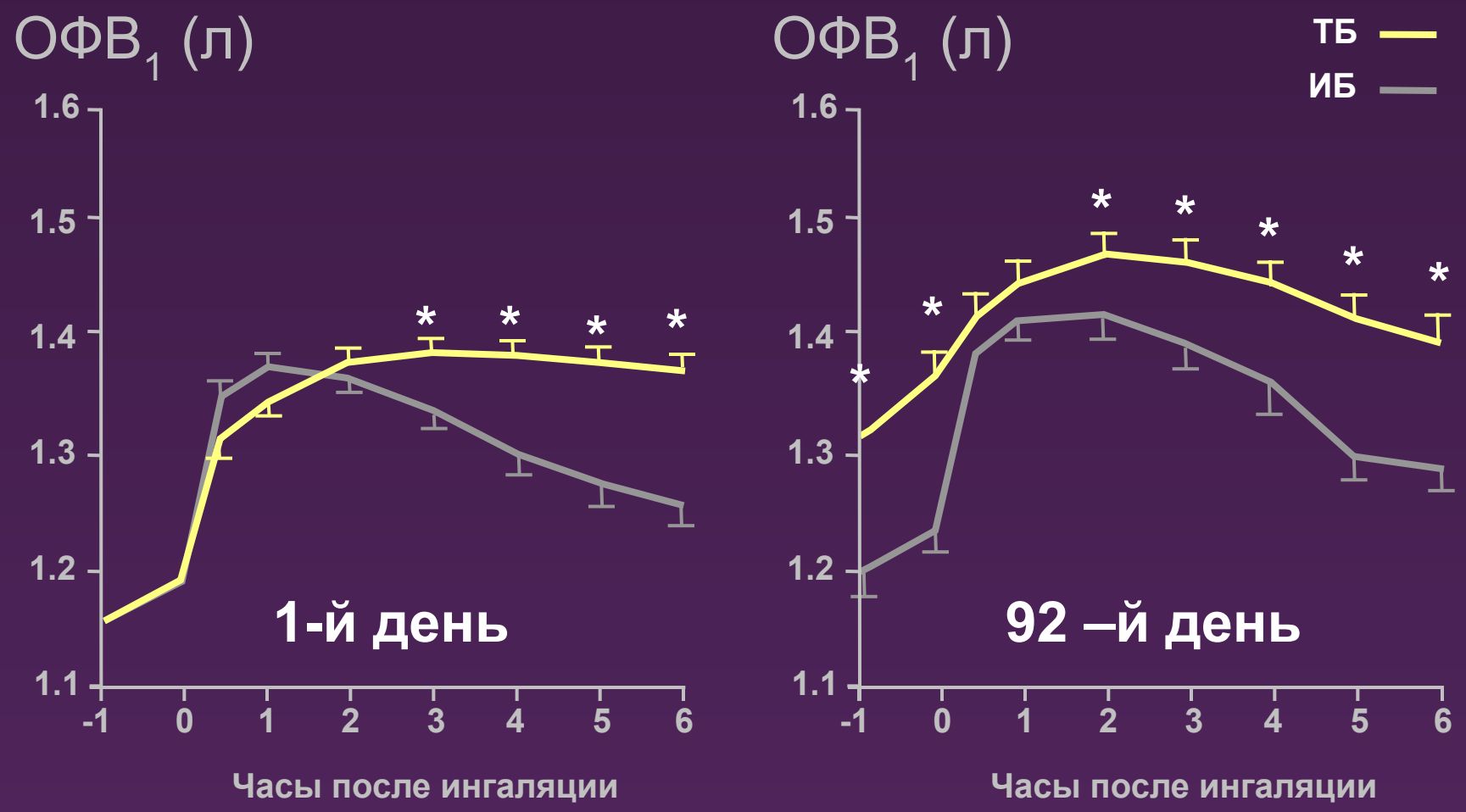
М-холиноблокаторы

рецептор	ипратропиум		тиотропиум	
	Kd	T½	Kd	T½
M1	0.18	0.11	0.04	14.6
M2	0.20	0.035	0.02	3.6
M3	0.20	0.26	0.01	34.7

Бронхолитическая активность М - холиноблокаторов



МХБ (тиотропиум и ипратропиум): динамика ОФВ$_1$

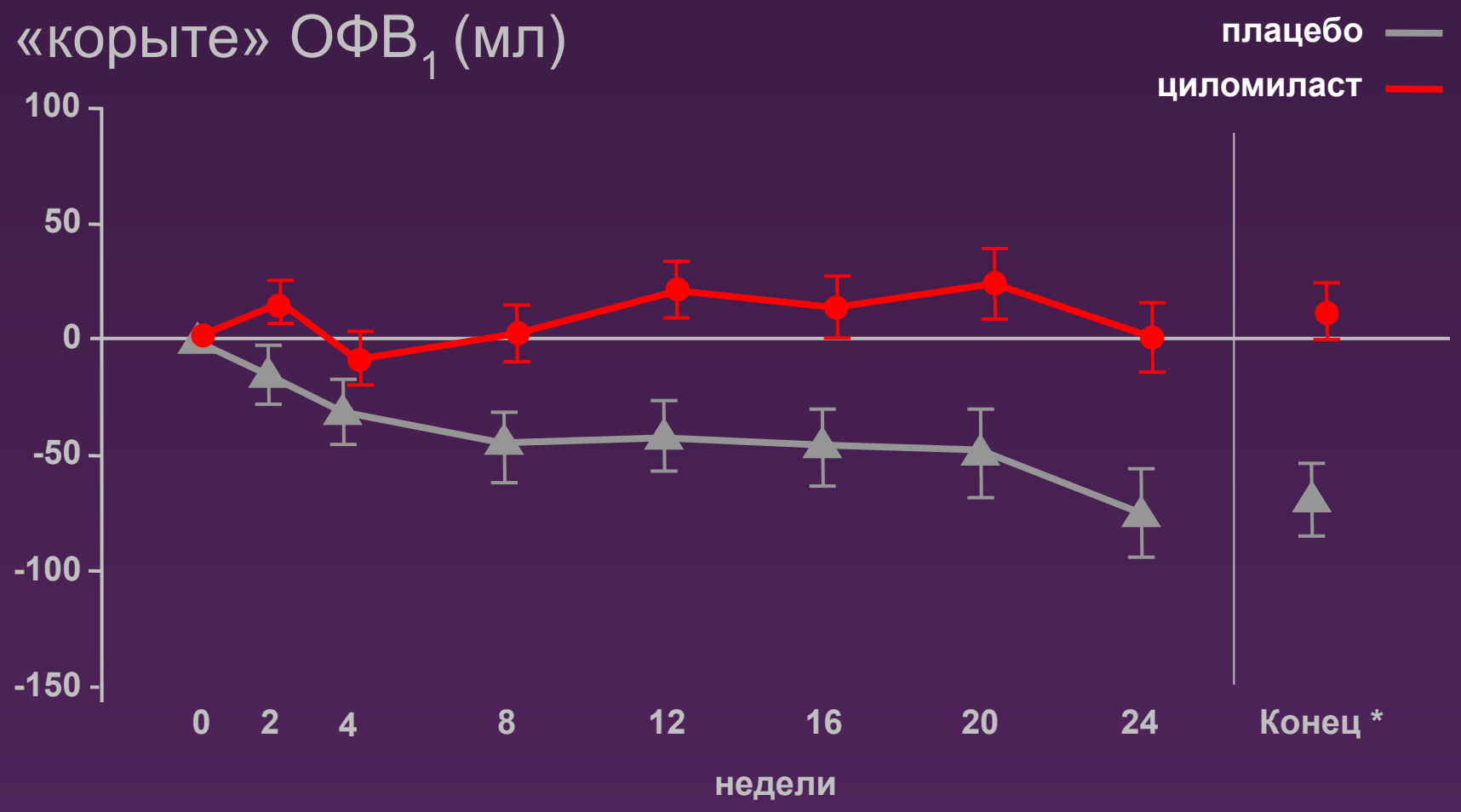


* p < 0.05

Van Noord et al. Thorax 2000

Эффект циломиласта на ФВД

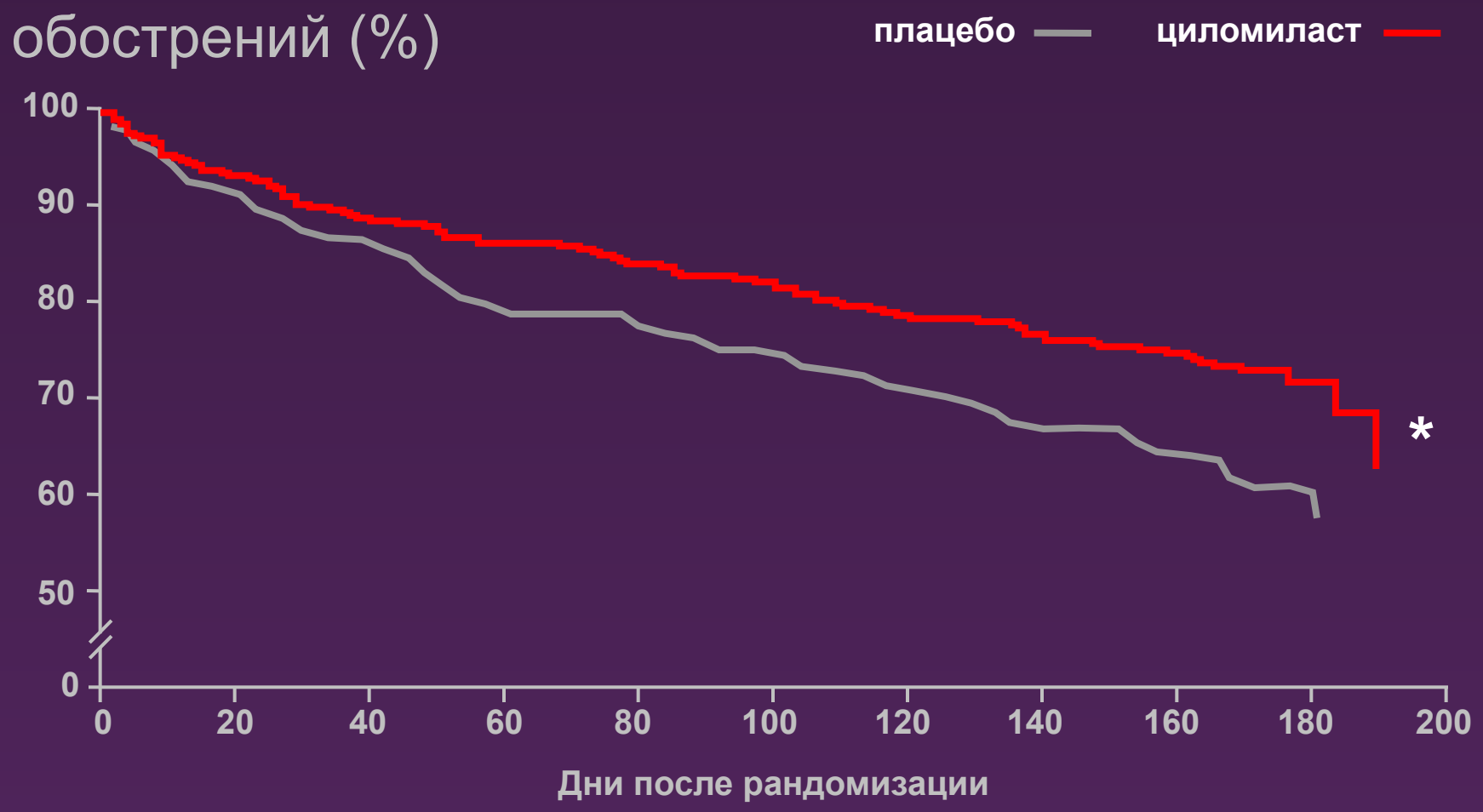
Изменение в 24 час «корыте» ОФВ$_1$ (мл)



* p < 0.001

Edelson et al. AJRCCM 2001

Циломиласт: снижает частоту обострений ХОБЛ



Доза: 15 mг 2 раза
*** p = 0.008**

Edelson et al. AJRCCM 2001