



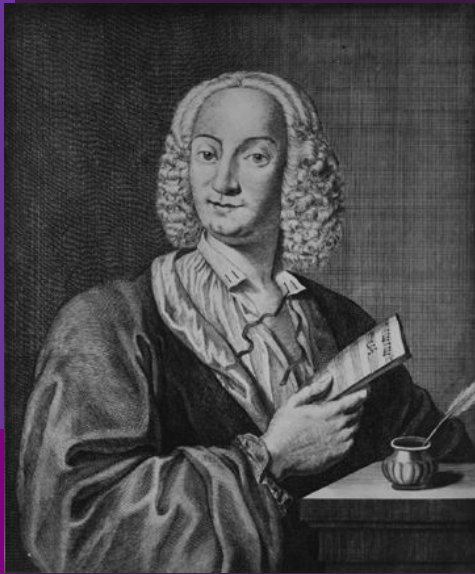
## Лекция для студентов по клинической фармакологии (проф. Цой А.Н.)

---

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

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





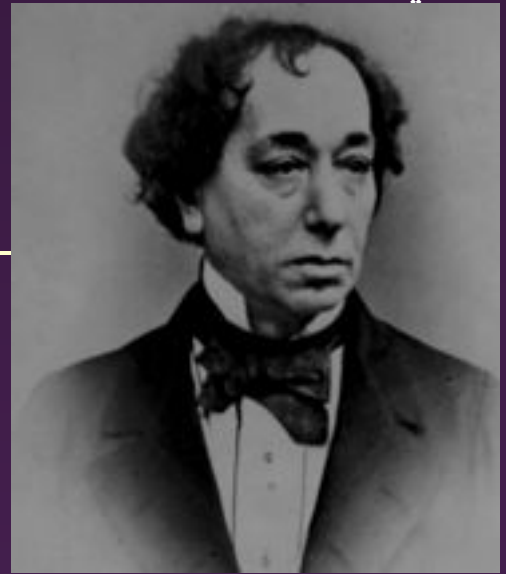
**Antonio Vivaldi**



**Elizabeth Taylor**



**John F. Kennedy**



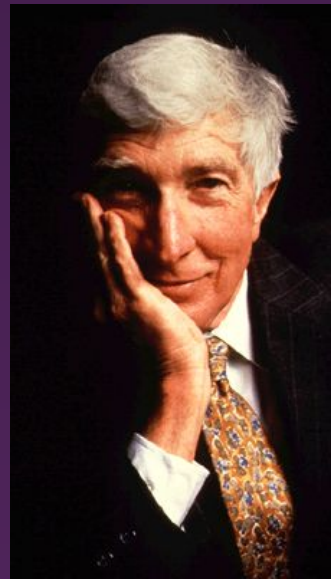
**Benjamin Disraeli**



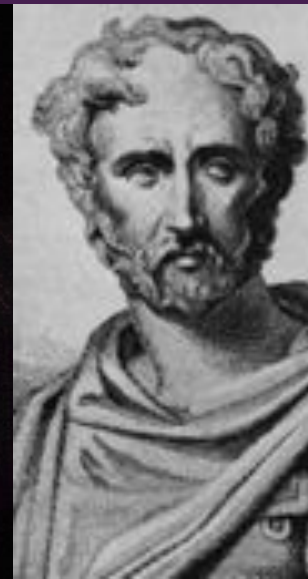
**T. Roosevelt**



**Che Guevara**



**John Updike**



**Pliny**



**Charles Dickens**

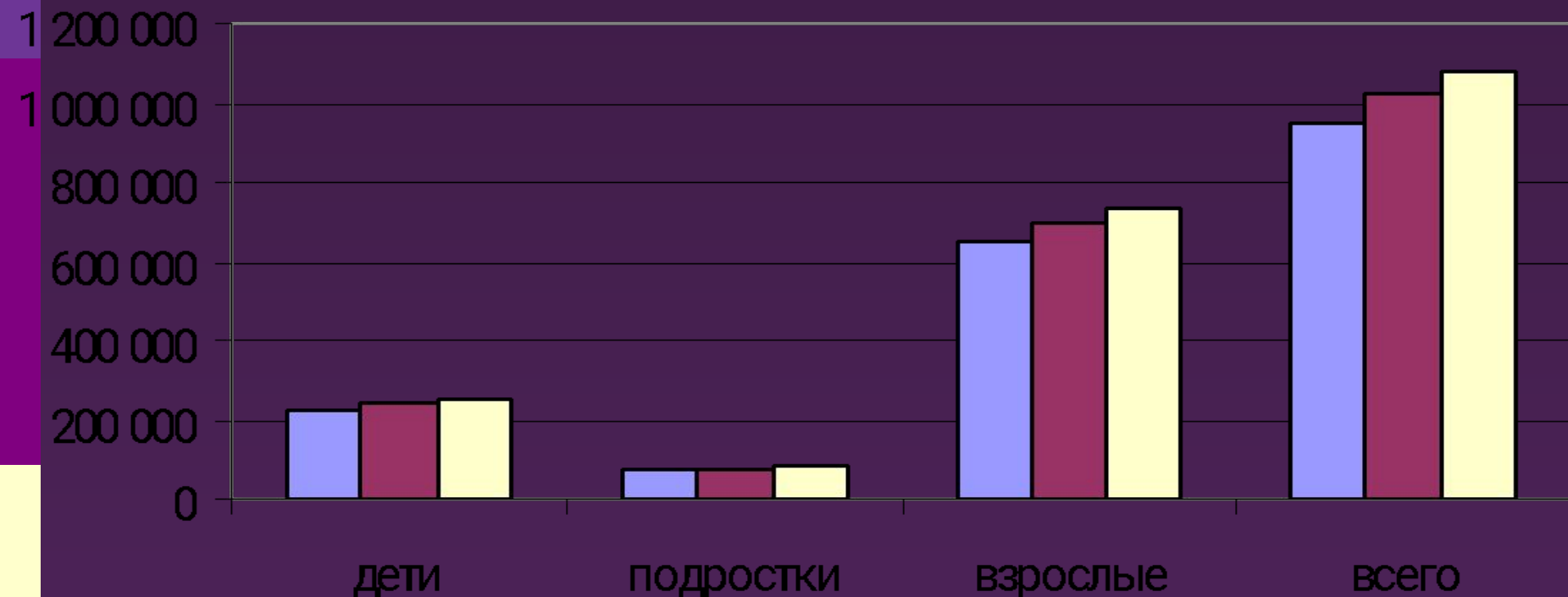
# ERS-ATS COPD Guidelines

**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)

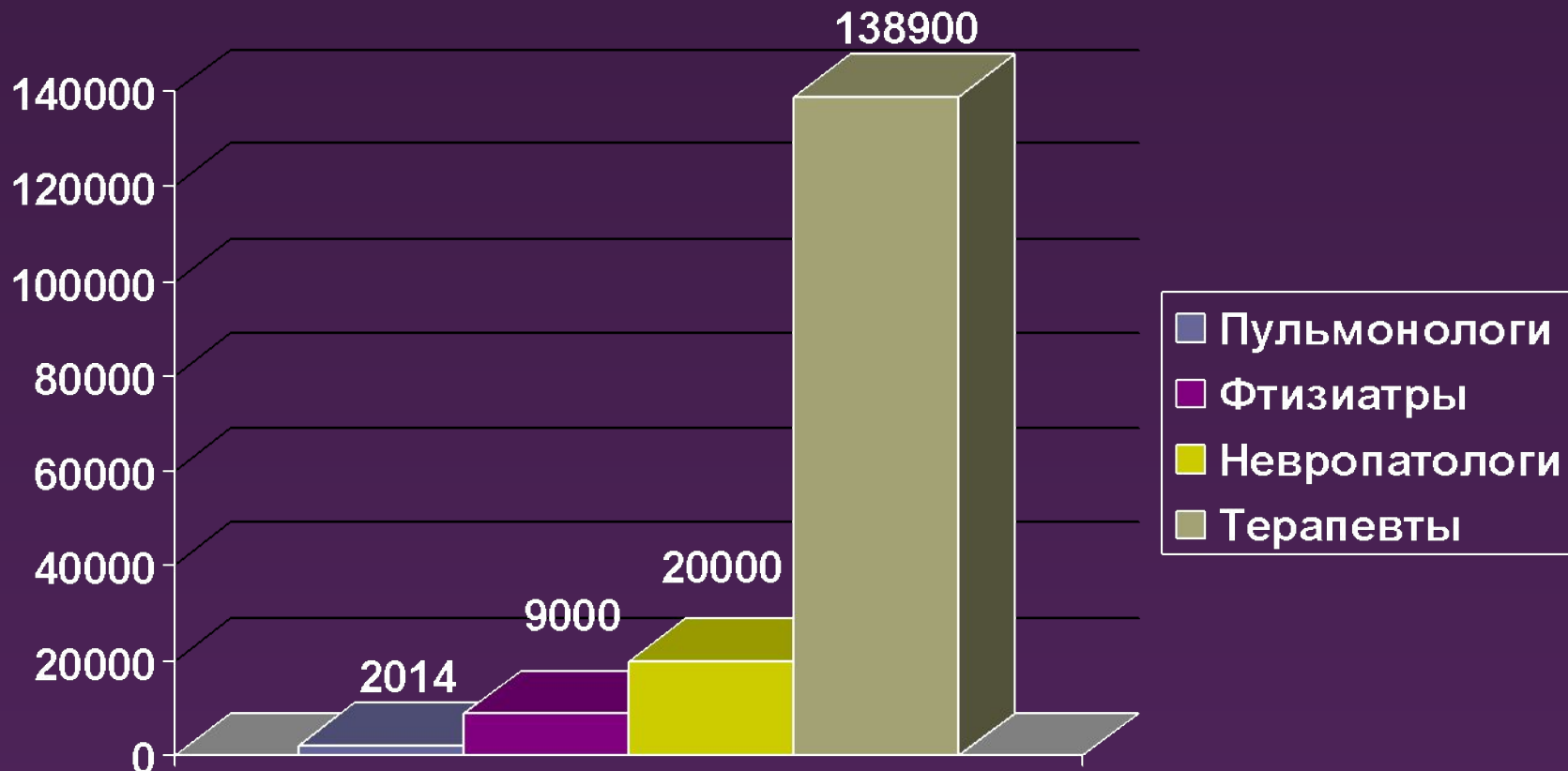


Возрастная категория населения

■ 2000 г. ■ 2001 г. ■ 2002 г.

ERS-ATS COPD

# Количество врачей основных специальностей в 2002 г



А.Г. Чучалин, 2003

# Определение ХОБЛ

---

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



# 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

## Астма

Чувствительный агент

Воспаление д/п при астме  
CD4+ Тлимфоциты  
эозинофилы

## ХОБЛ

Раздражающий агент, напр.  
Курение сигарет, газы, пыль

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

Обратимая

**Бронхиальная обструкция**

Необратимая,  
прогрессирующая



# Таким образом, ХОБЛ:

---

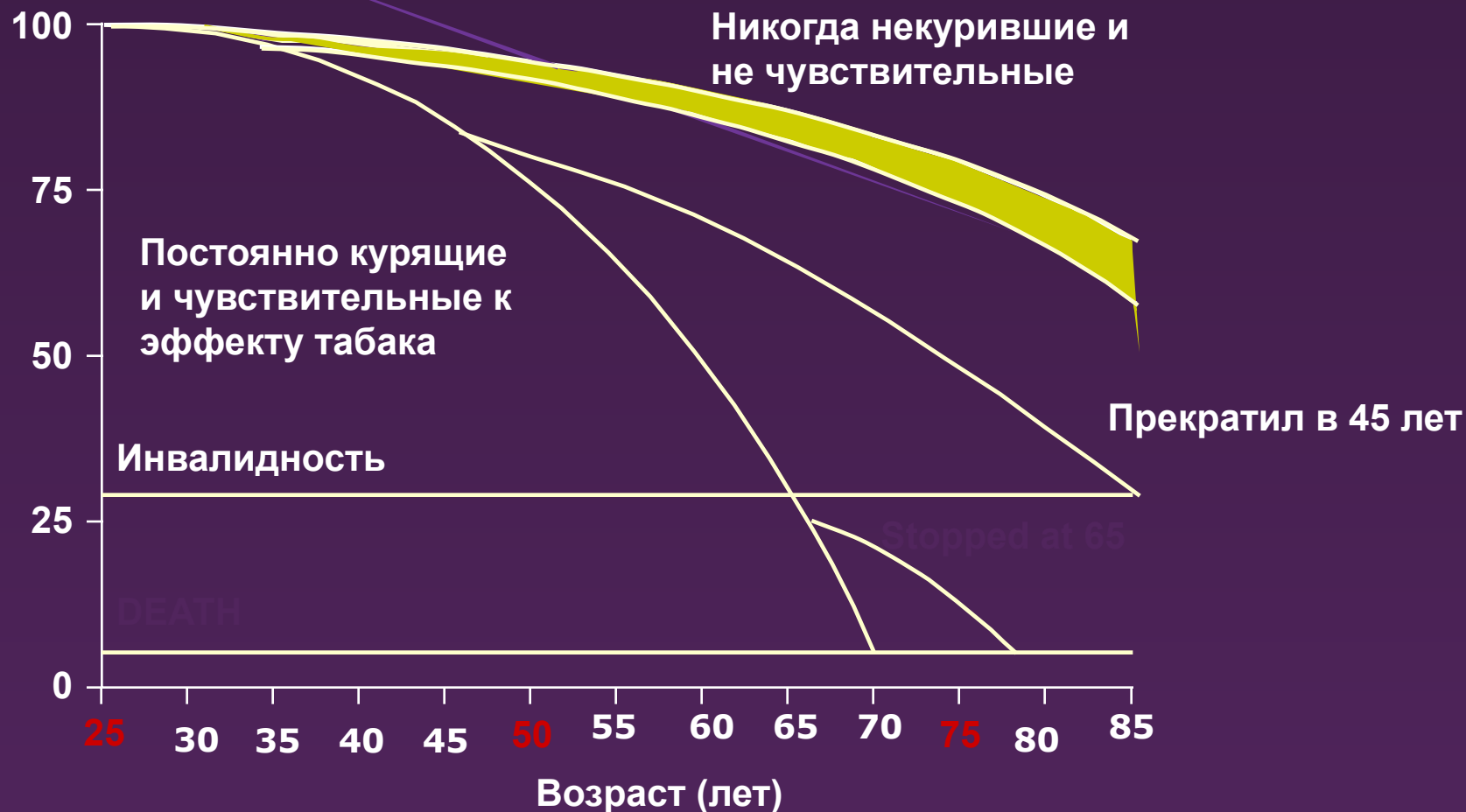
- Является «зонтиком» для отражения патологических изменений в легких - эмфиземы легких, воспаления мелких дыхательных путей и гиперсекреции слизистых желез. Эти изменения приводят к хроническому ограничению воздушного потока или бронхиальной обструкции, медленно прогрессирующей и преимущественно неполностью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

# Влияние курения на функцию легких



European Respiratory Society

ОФВ<sub>1</sub> (% от должной в 25 лет)



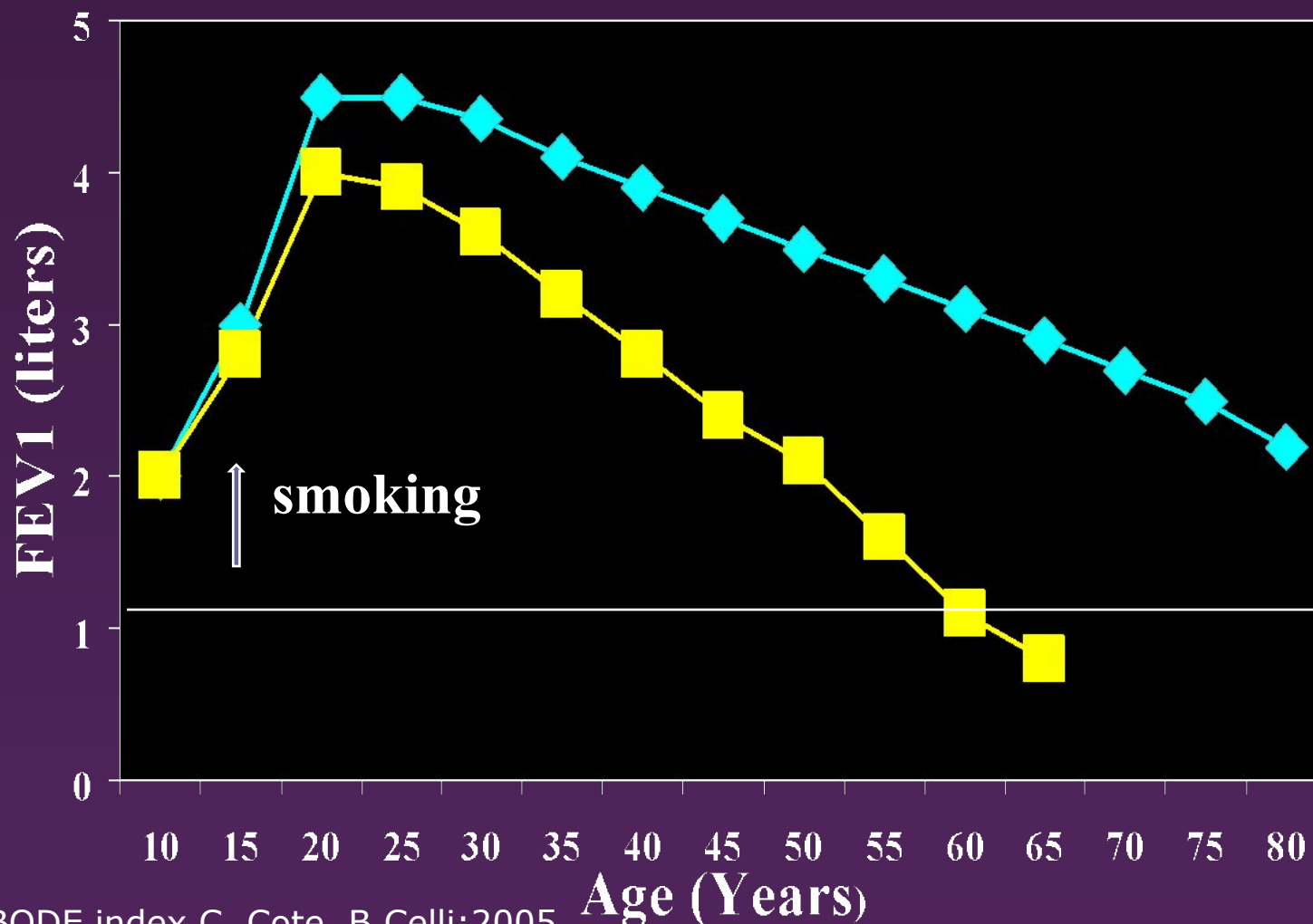
Fletcher & Peto 1977

ERS-ATS COPD

# ХОБЛ



European Respiratory  
Society

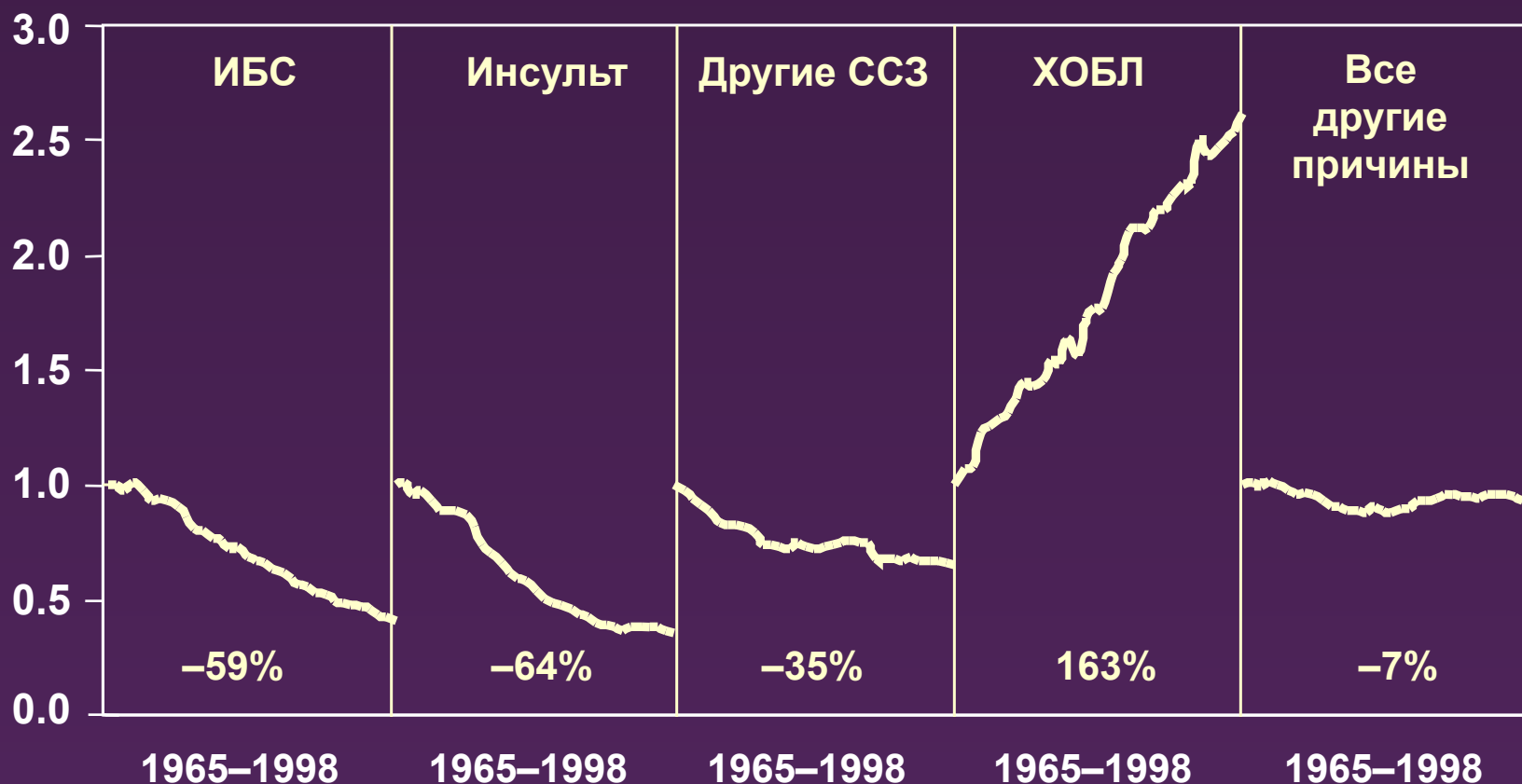


BODE index.C. Cote, B.Celli;2005

ERS-ATS COPD

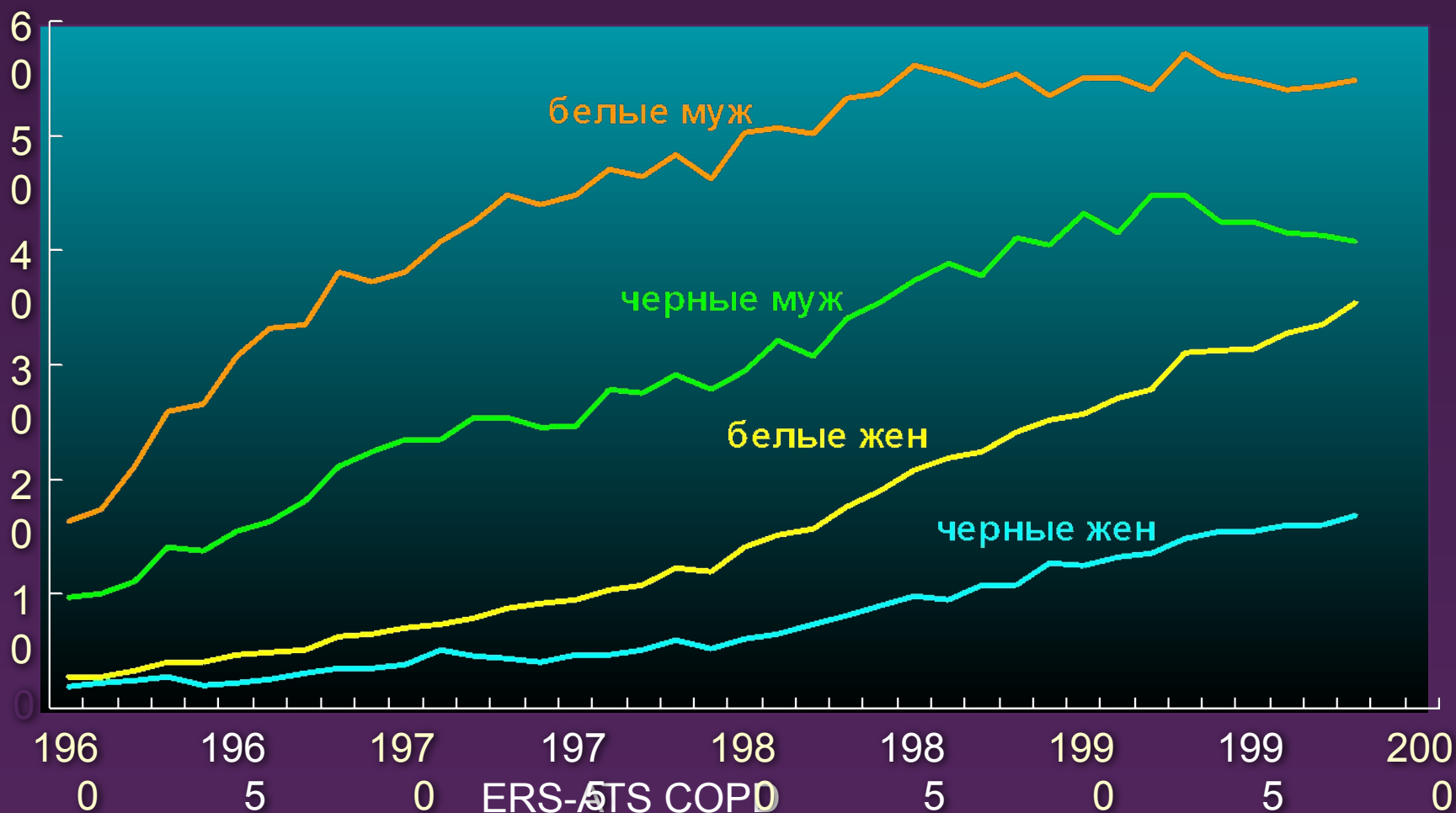
# ХОБЛ занимает 4-е место в причине смертности в США

От уровня 1965 г



# Динамика смертности от ХОБЛ в США, 1960-1995гг

Смертн на 100,000



# 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
<b>Заболевания легких (ХОБЛ)</b>	<b>114,381</b>
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



# 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

ERS-ATS COPD

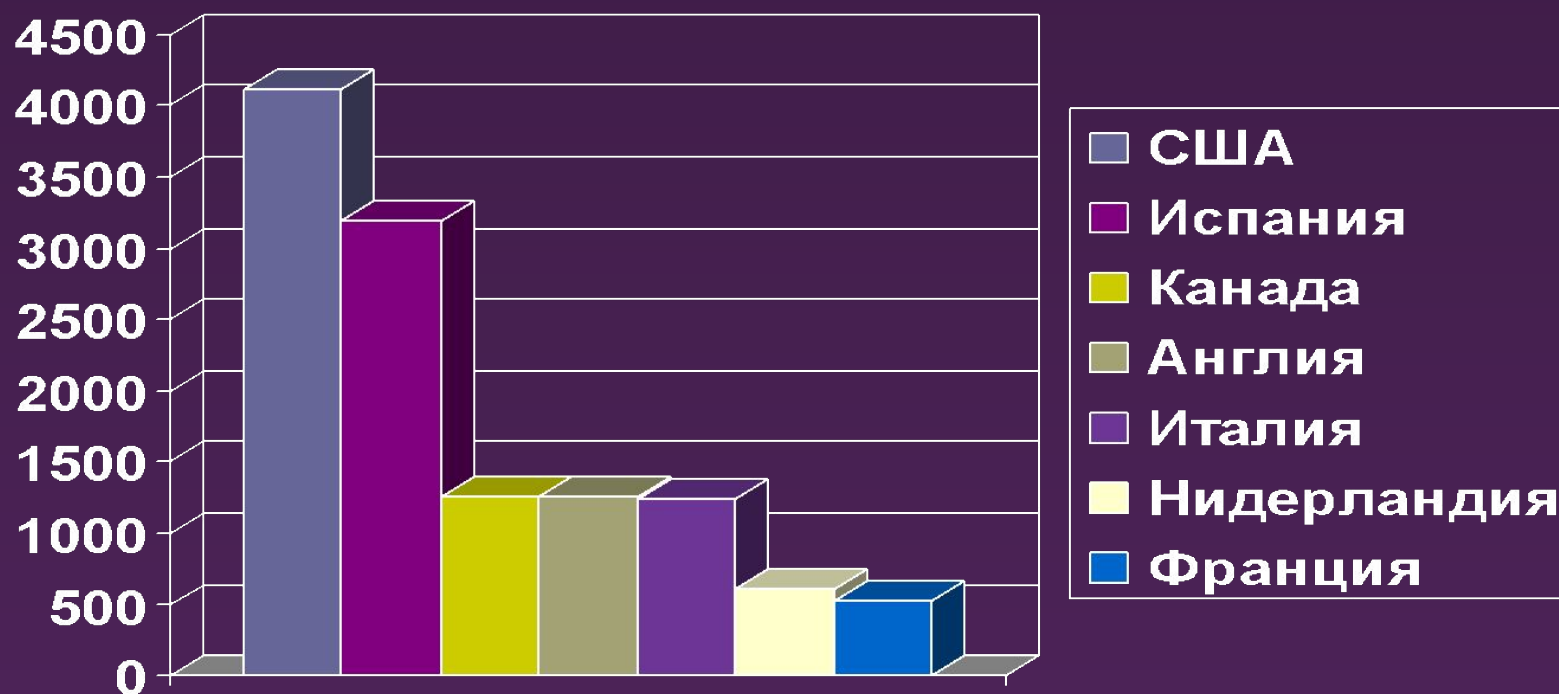


- По модели NHANES III, определенная в соответствии с известным статусом курения людей, ХОБЛ должна составлять:
- >16 млн человек в США ( диагностируется 2.4-7 млн)
- 1.5 млн - в Испании,
- 3.0 млн – в Великобритании,
- 2.7 млн – в Германии,
- по 2.6 млн – в Италии и Франции.

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

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

# 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:

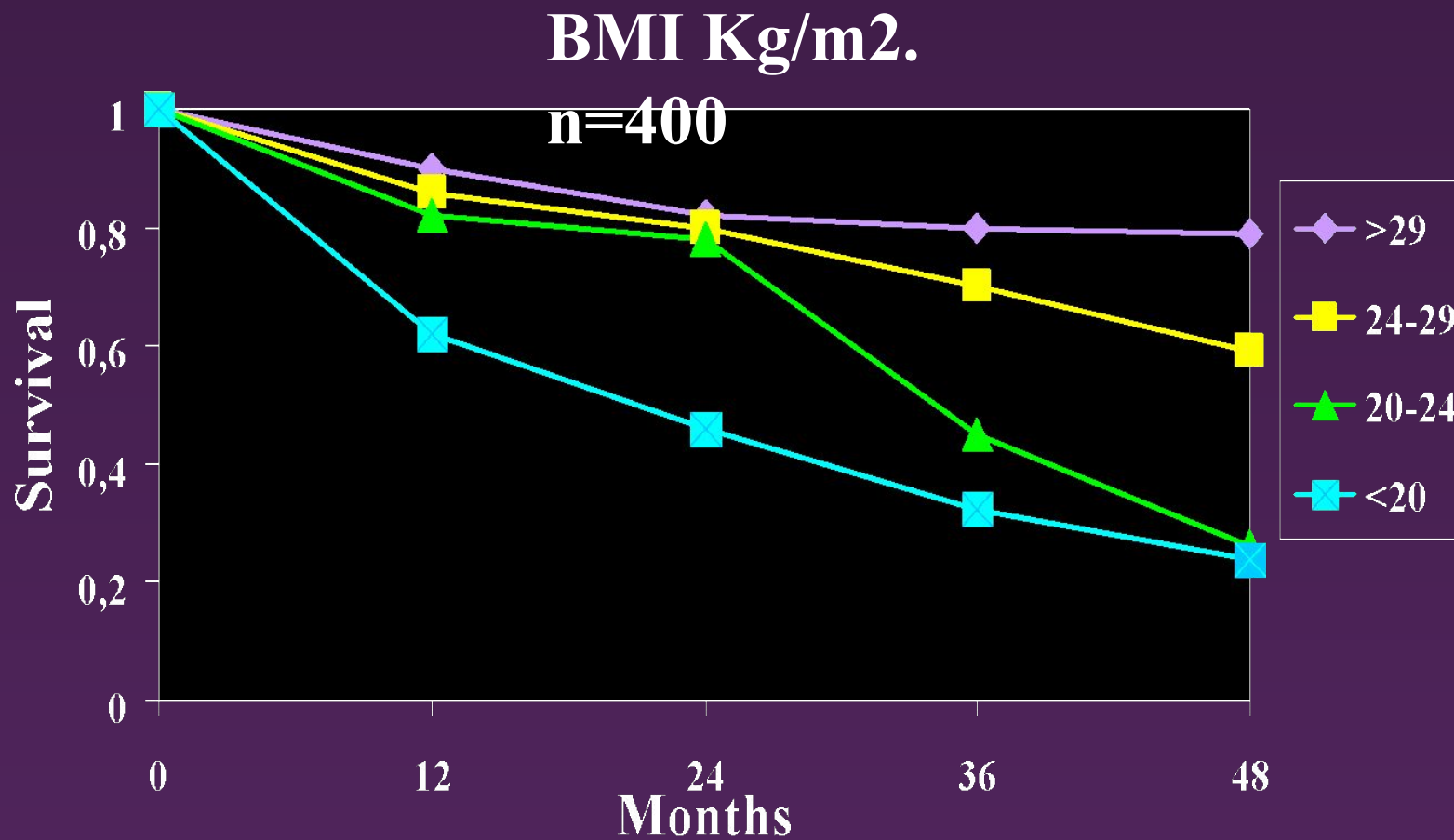
Факторы хозяина	Провокационные факторы
Генетические	Курение
Пол	Социально-экономические
Гиперреактивность д/п	Профессия
IgE и астма	Окружающая среда (поллютанты)
	Перинатальные факторы и заболевания в детстве
	Повторяющиеся бронхо-легочные инфекции
	Питание

# Диагностика ХОБЛ: Спирометрия

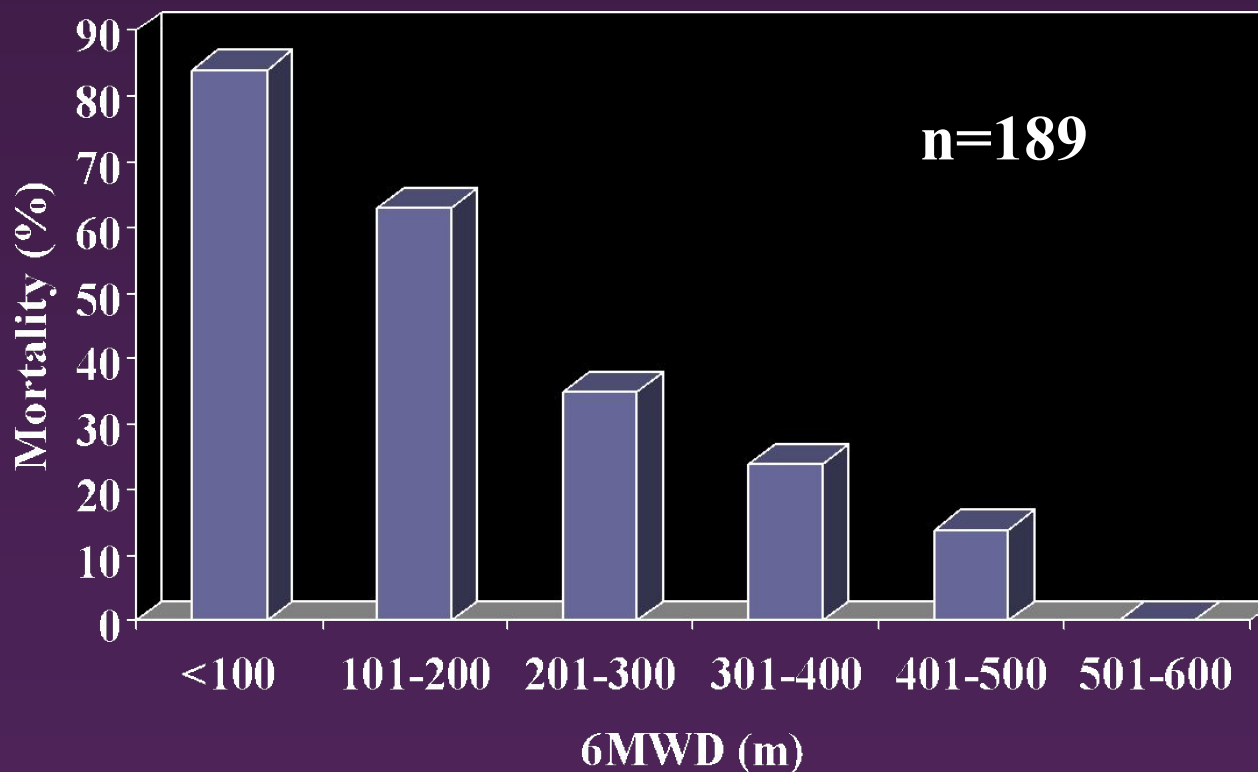
- FEV1<0.7 после бронхолитика подтверждает наличие бронхиальной обструкции, неполностью обратимой

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

# ХОБЛ: Nutrition



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



# Лечение ХОБЛ в стабильном состоянии

---

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



# Лекарственные средства при ХОБЛ:

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

# Лекарственные средства при ХОБЛ:

- После применения бронхолитиков изменения в ОФВ<sub>1</sub> могут быть незначительными, однако они часто сопровождаются существенными изменениями в объеме 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:  $\beta$ 2-агонисты, антихолинергические ЛС и метилксантины.



# Бронхолитики при ХОБЛ:

- $\beta$ 2-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
- $\beta$ 2-агонисты ДД улучшают статус здоровья больше, чем регулярный прием ИБ. Дополнительно они уменьшают симптомы, прием  $\beta$ 2-агонистов КД (средств спасательной медицины) и удлиняют время между обострениями
- Комбинация  $\beta$ 2-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

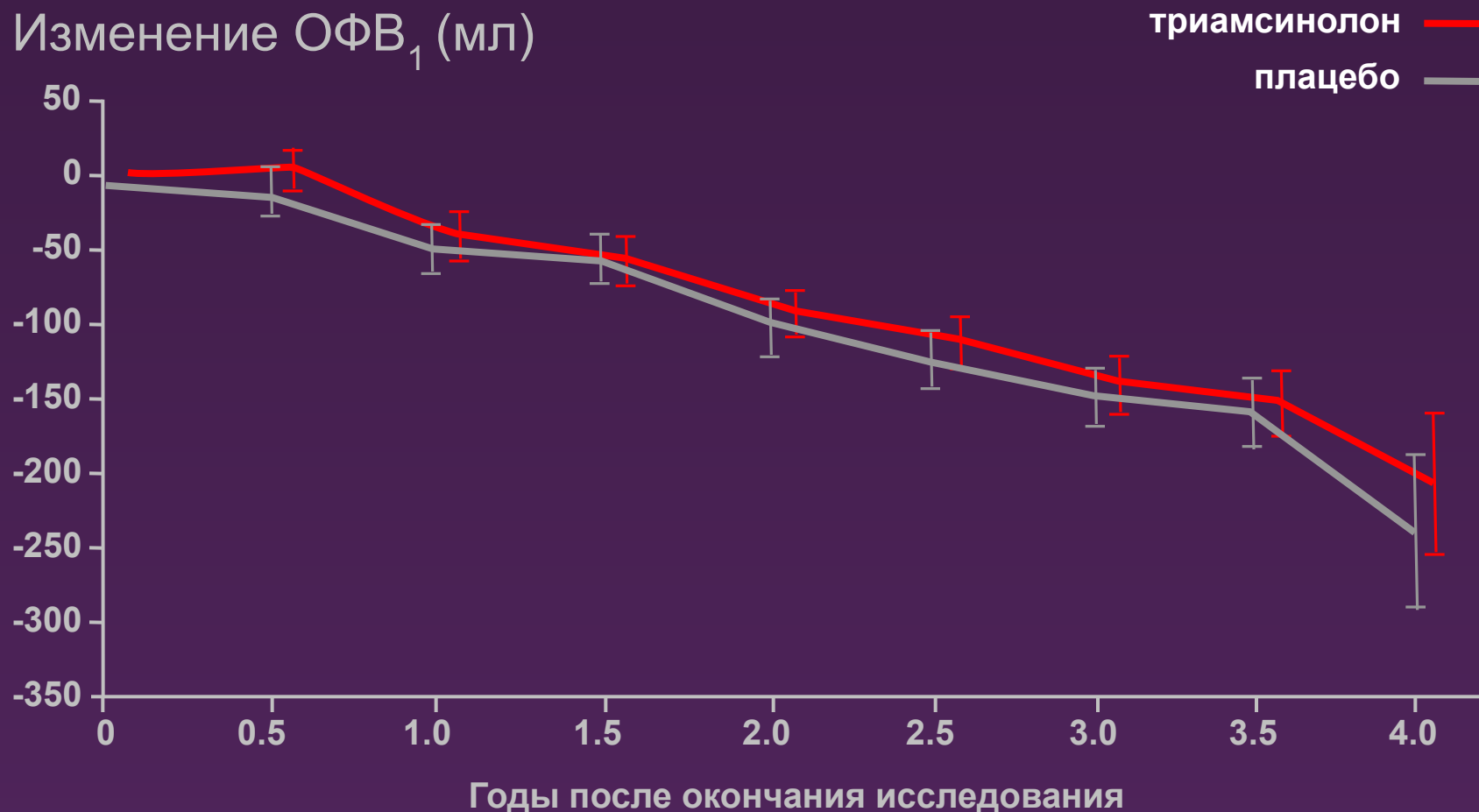


# ГКС при ХОБЛ:

---

- ГКС действуют на многие механизмы воспалительного каскада, однако их эффект при ХОБЛ отличается от эффекта при астме
- У больных, более тяжелых, (обычно при снижении ОФВ<sub>1</sub> <50% ДВ), имеются данные, что иГКС может снижать частоту обострений в течение года

# Динамика $ОФВ_1$ после бронхолитика

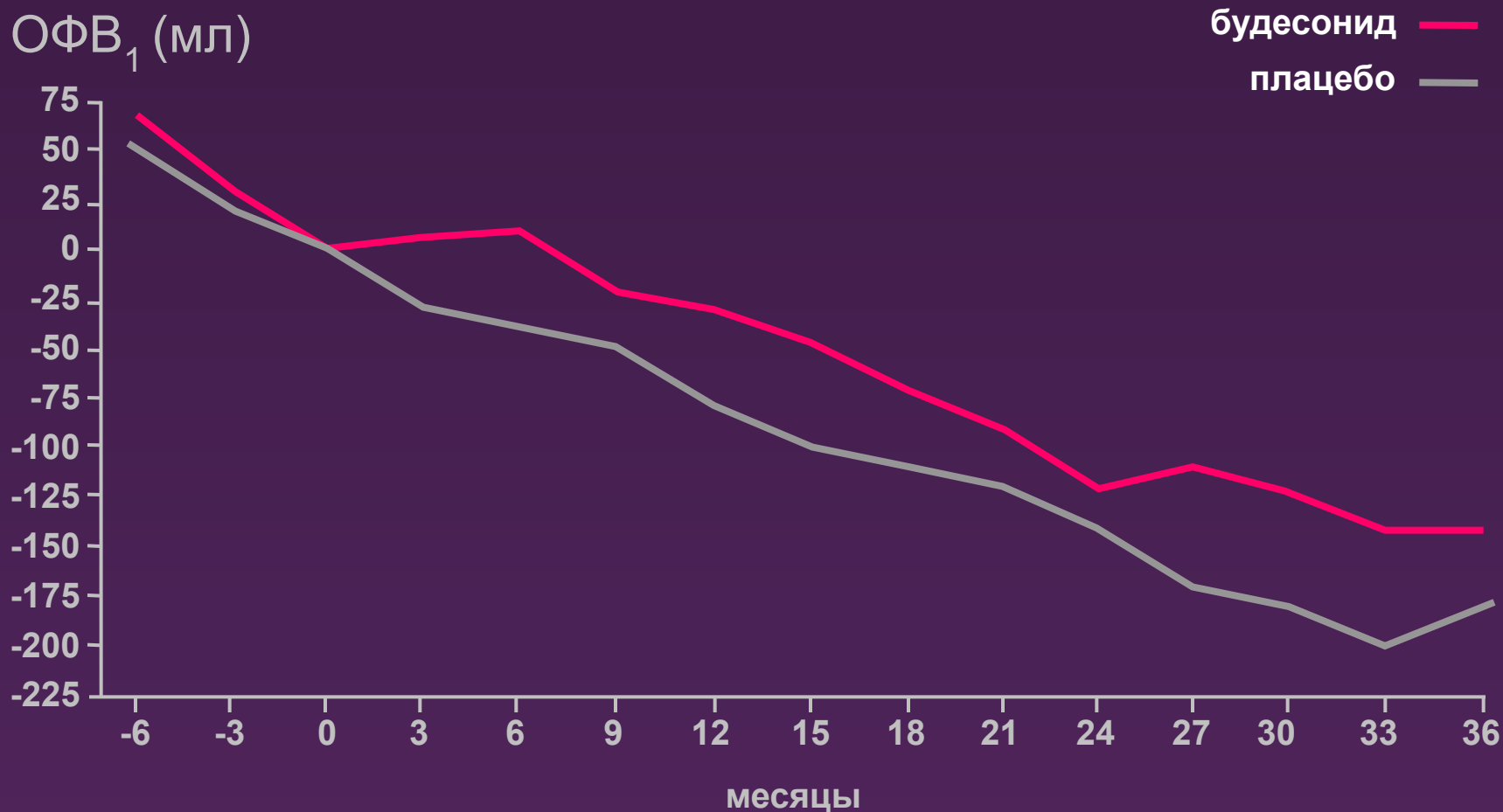


Lung Health Study Research Group NEJM 2000

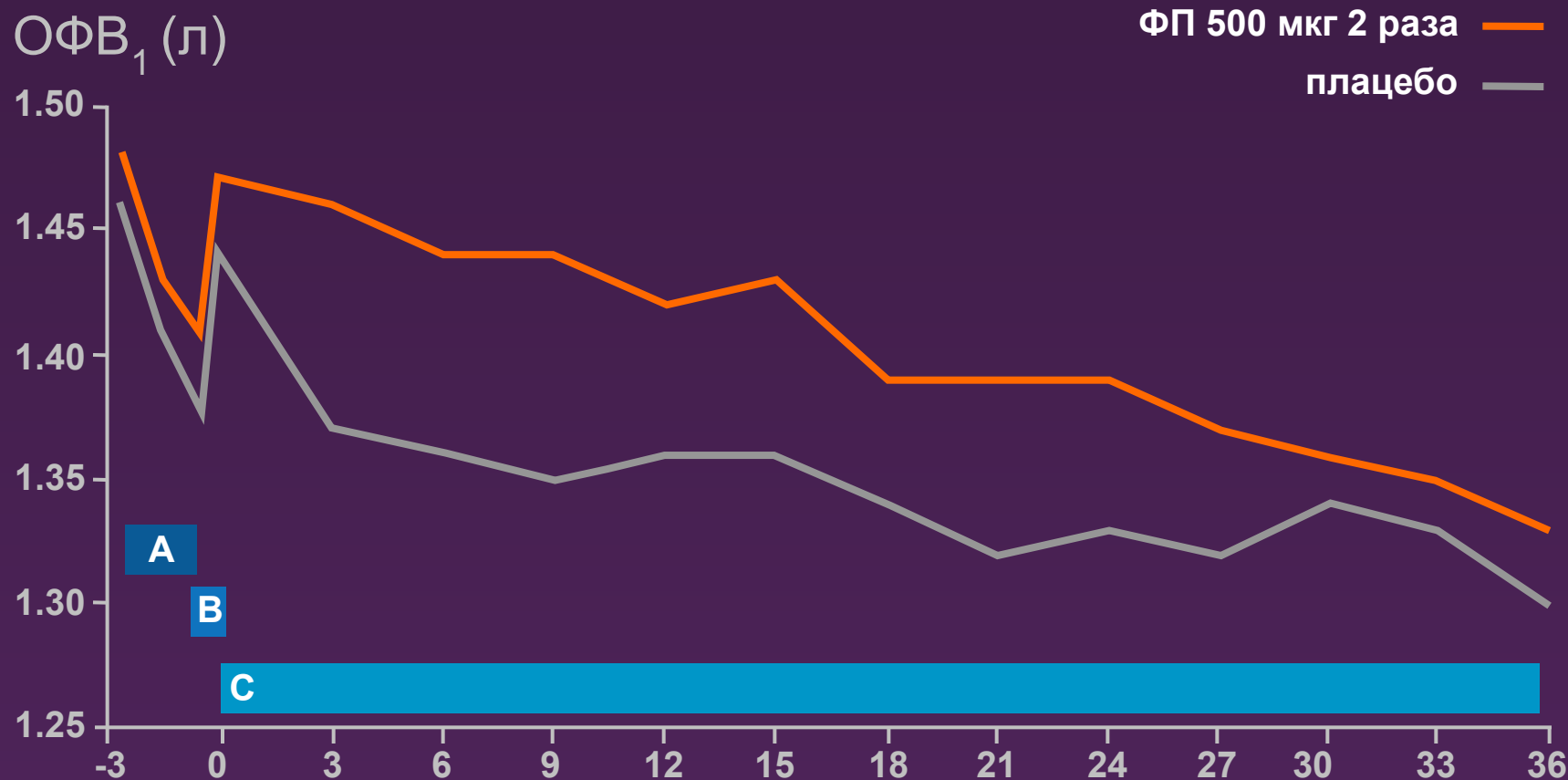
ERS-ATS COPD

# EUROSCOP

## Среднее изменение ОФВ<sub>1</sub>



## ОФВ<sub>1</sub> после бронхолитика



Периоды лечения: Временя от начала лечения и ГКС (флютикасоном) (месяцы)

A = Run-in период

B = внутрь ГКС

C = ИГКС

Burge et al. BMJ

2000

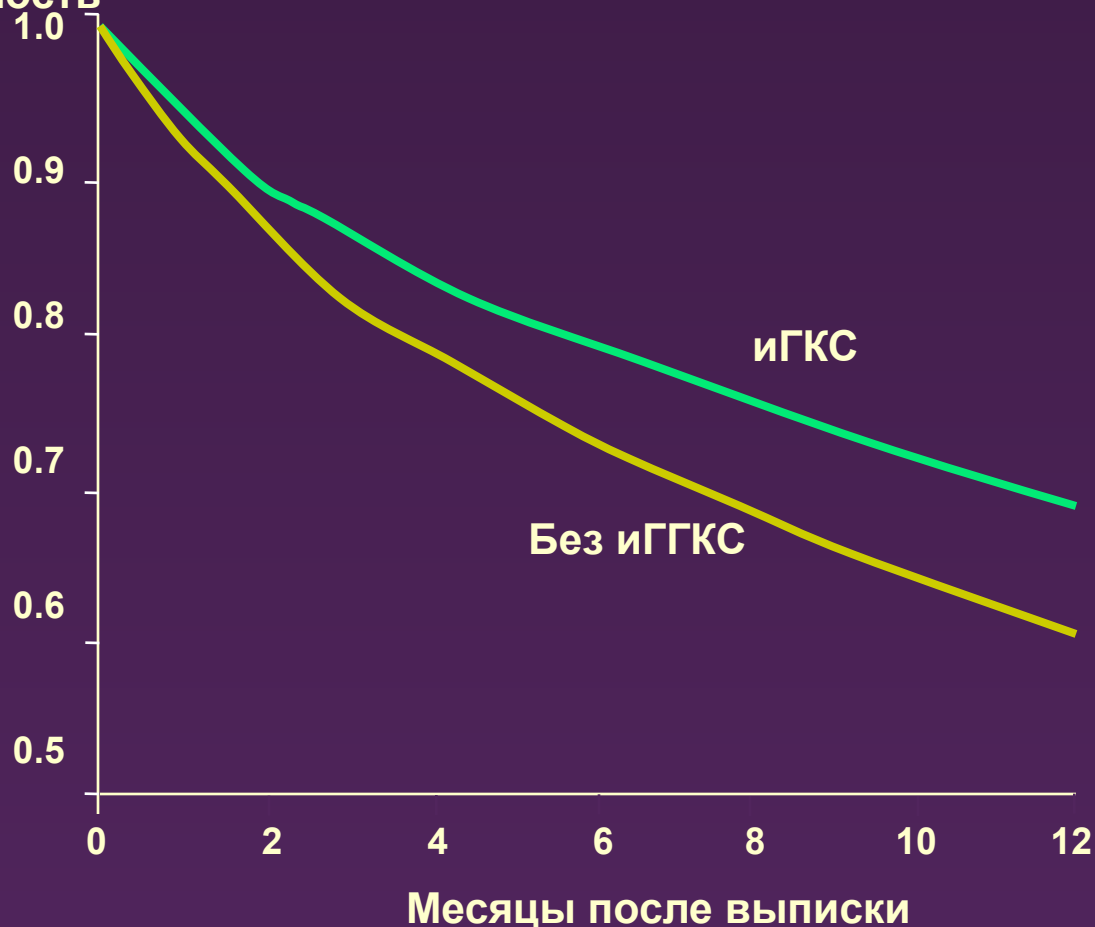
# Ингаляционные ГКС и частота обострений ХОБЛ

иГКС/сутки	Длительность лечение	обострения	исследования
ФП 1000 µg	24 недель	□ Тяжесть	Рaggiar o
ФП 1000 µg	3 года	□ 25%	ISOLD E
ТАА 1200 µg	3 года	□ 53%	LHS II
ФП 1000 µg	1 год	□ 35%	TRISTA N



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

ХОБЛ госпитализации  
и выживаемость



ERS-ATS COPD

Sin & Tu 2001

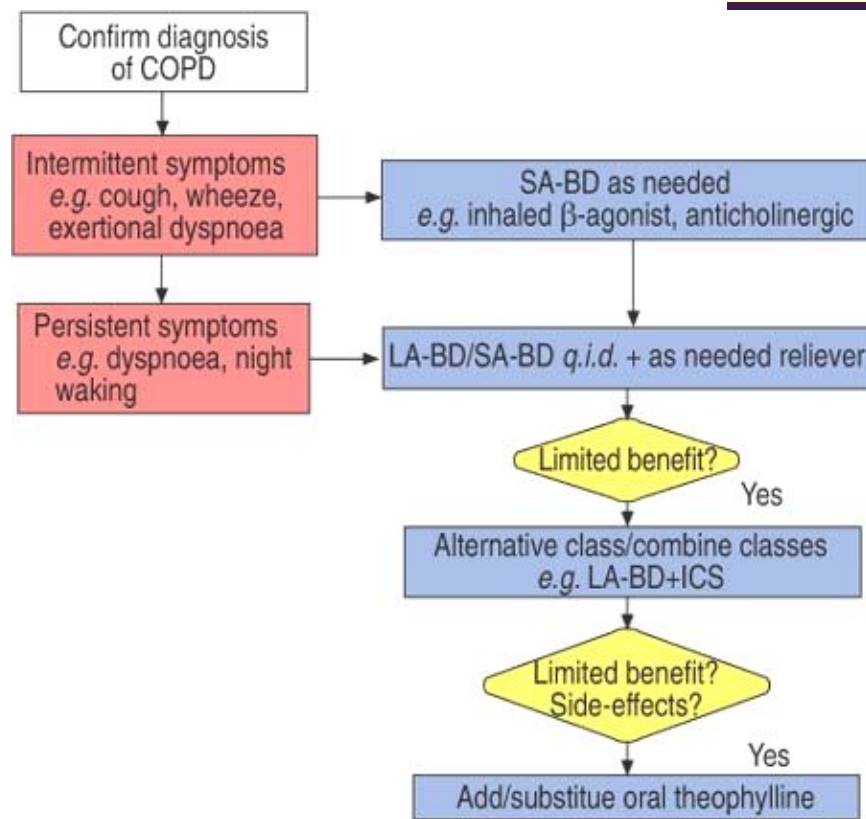
# Эффекты ЛС при ХОБЛ

Medication	FEV1	Lung volume	Dyspnoea	HRQoL
Short-acting $\beta$ -agonist	Yes (A)	Yes (B)	Yes (A)	NA
Ipratropium bromide	Yes (A)	Yes (B)	Yes (A)	No (B)
Long acting $\beta$ -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 $\beta$ -agonist	NA	Yes (B)	NA	Na	Some
Ipratropium bromide	Yes (B)	Yes (B)	No	NA	Some
Long acting $\beta$ -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

# Алгоритм применения ЛС при ХОБЛ.



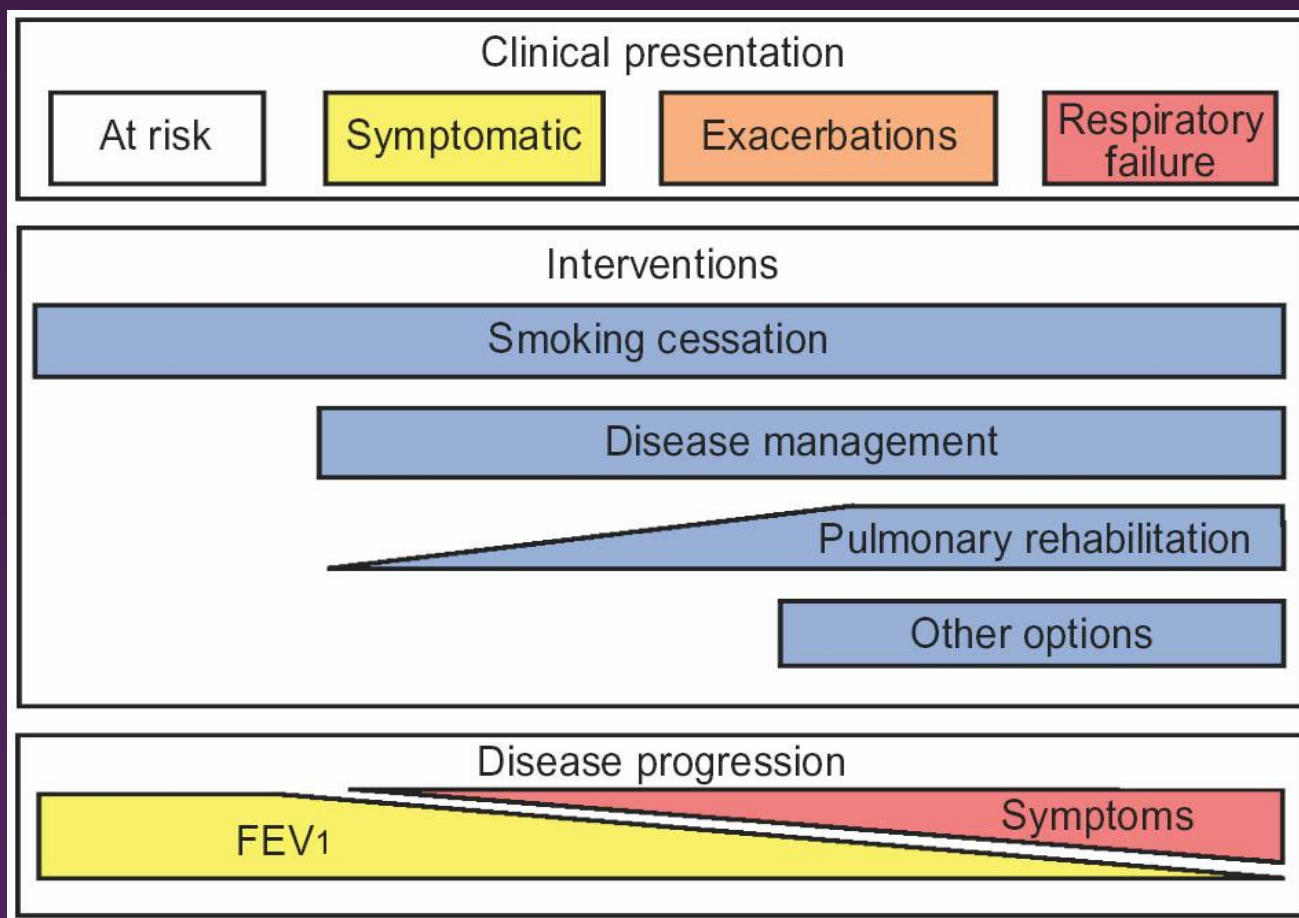
Оценить эффективность по критериями ответа к терапии.

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  $\beta$ -агонист ДД, назначьте комбинированный ингалятор.

# Клиническая картина ХОБЛ и мероприятия по лечению:



# Оценка уровня тяжести\*.

□ \*амбулаторный (уровень I), требующие госпитализации (уровень II) и острая дыхательная недостаточность (уровень III).

	уровень I	уровень II	уровень III
<b>Анамнез</b>			
Сопутствующие заболевания(СН, ИБС,СД, ХПН)	++	+++	+++
Частые обострения	++	+++	+++
Тяжесть ХОБЛ	легкая/средняя	Легкая/средняя	Тяжелая
<b>Объективные данные</b>			
Оценка гемодинамики	стабильно	стабильно	Стаб/нестаб
Функция дыхательных мышц, тахипное	Not present	++	
Постоянне симптомы после начала терапии	нет	++	
<b>Диагностические процедуры</b>			
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

# Оценка состояния и лечение

## □ Уровень I: амбулаторное лечение

### Образование больных

- Проверить технику ингаляций
- Решить вопрос о применении спейсера

### БРОНХОЛИТИКИ

- $\beta_2$ -агонисты КД и/или ИБ, MDI со спейсером или ручные небулайзеры по потребности
- Добавить д $\beta_2$ -агонисты ДД, если больной их не получает

### ГКС (доза может колебаться)

- Преднизон п/о 30–40 мг/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

# Оценка и лечение (2)



## □ Уровень II: лечение в стационаре

### Бронхолитики

$\beta_2$ -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 мг/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 резистентности

Amoxicillin/clavulanate

Respiratory fluoroquinolones (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)

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

# Оценка и лечение (3)



## □ Уровень III: Лечение, требующее в специальном отделении или в отделении интенсивной терапии

### Кислород

#### ИВЛ

### Бронхолитики

$\beta_2$ -агонист КД (albuterol, salbutamol) and ipratropium MDI со спейсером, 2 вдоха каждые 2–4 часа

Если больные на ИВЛ – применять MDI, назначить  $\beta$ -агонисты ДД

### ГКС

Если больной переносит, п/о преднизон 30–40 мг/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 резистентности

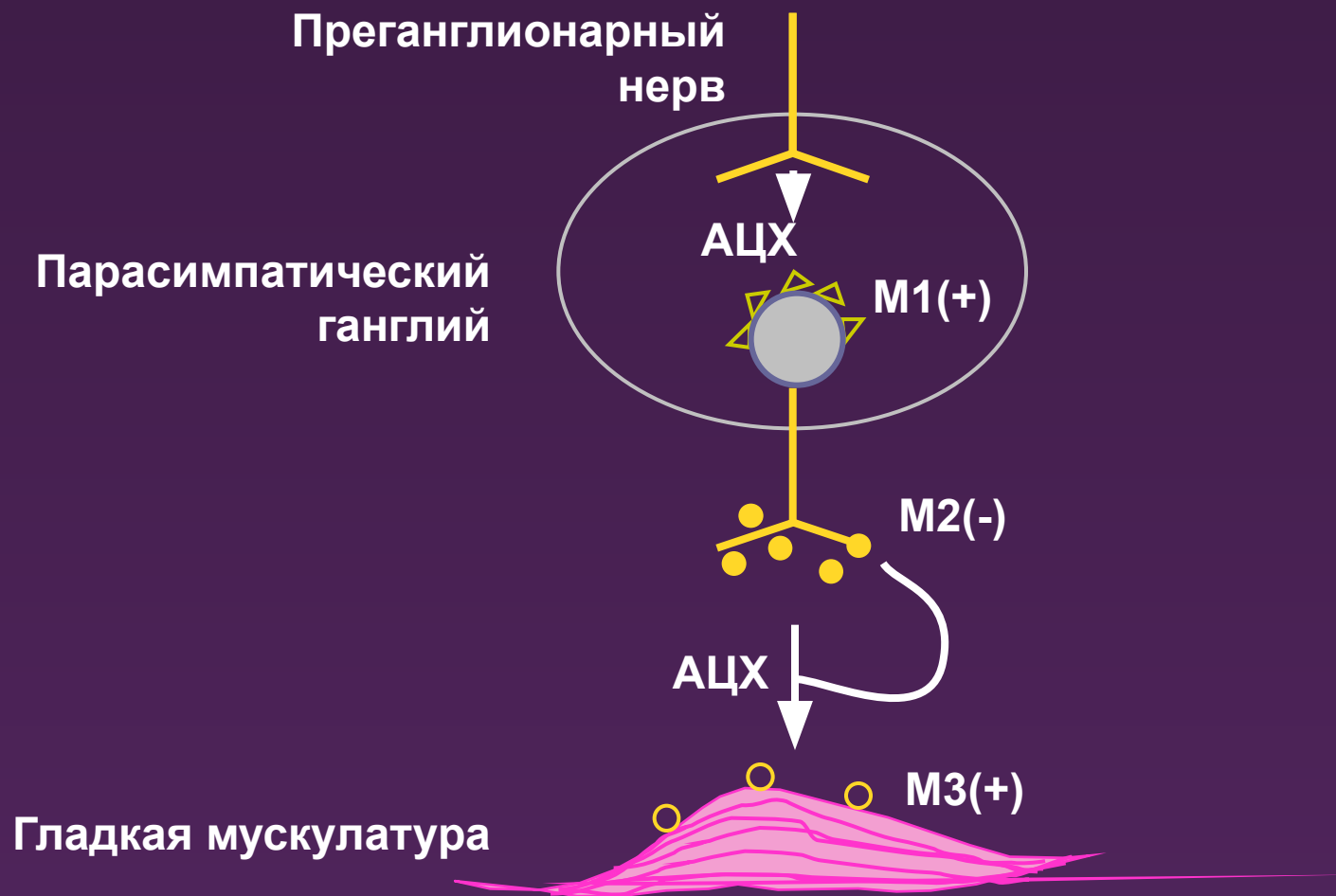
Amoxicillin/clavulanate

Respiratory fluoroquinolones (gatifloxacin, levofloxacin, moxifloxacin)

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



# Тиотропиум: M1/M3 – селективный антагонист



# M-холиноблокаторы

рецептор      ипратропиум      тиотропиум

**Kd      T<sub>1/2</sub>      Kd      T<sub>1/2</sub>**

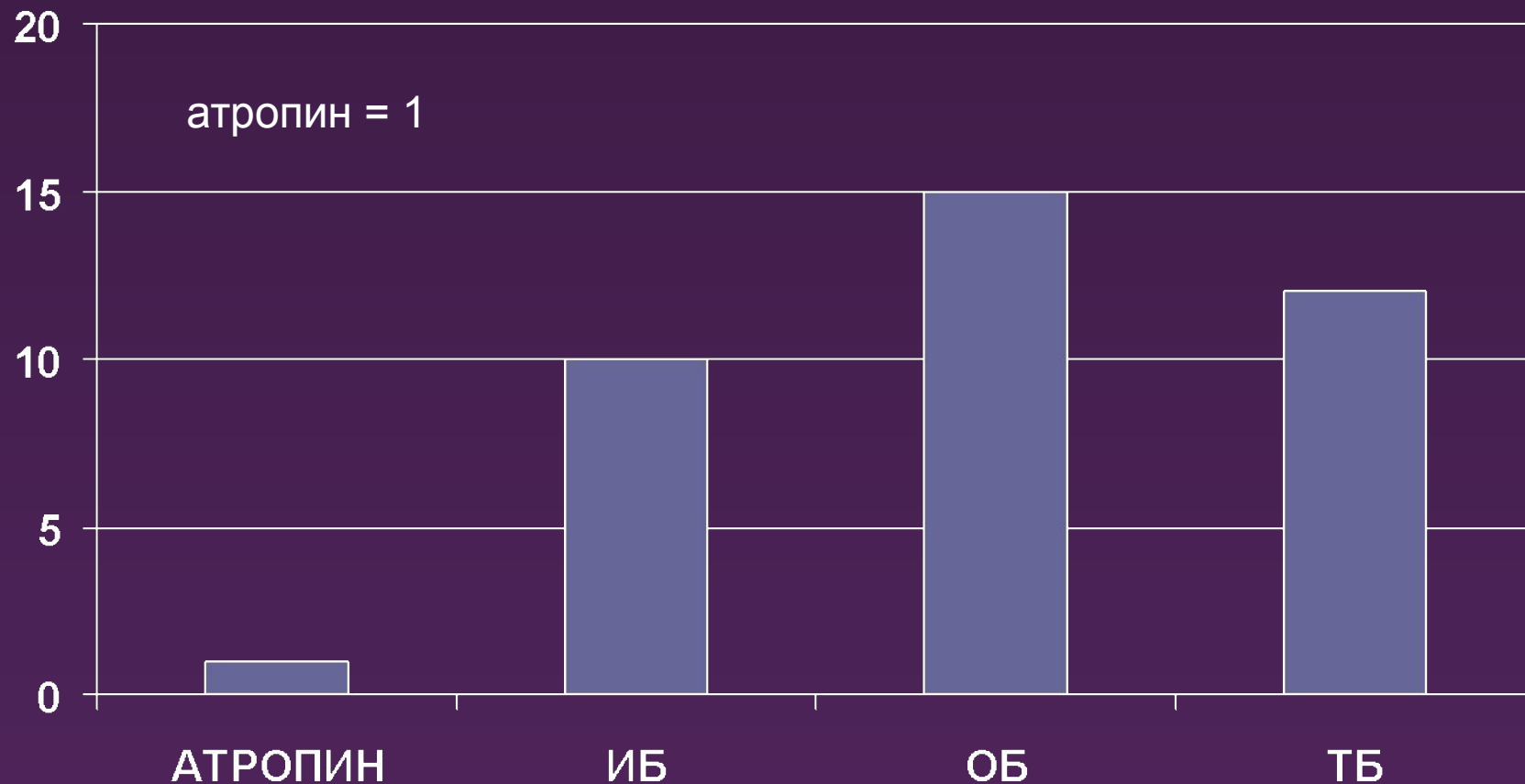
**M1      0.18      0.11      0.04      14.6**

**M2      0.20      0.035      0.02      3.6**

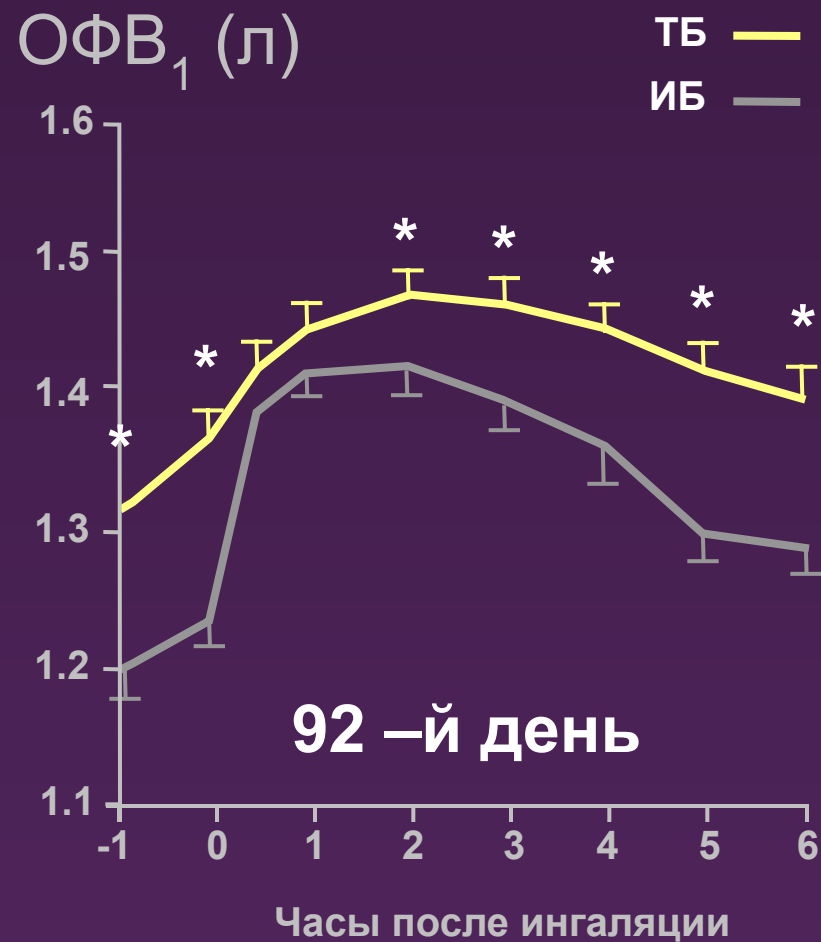
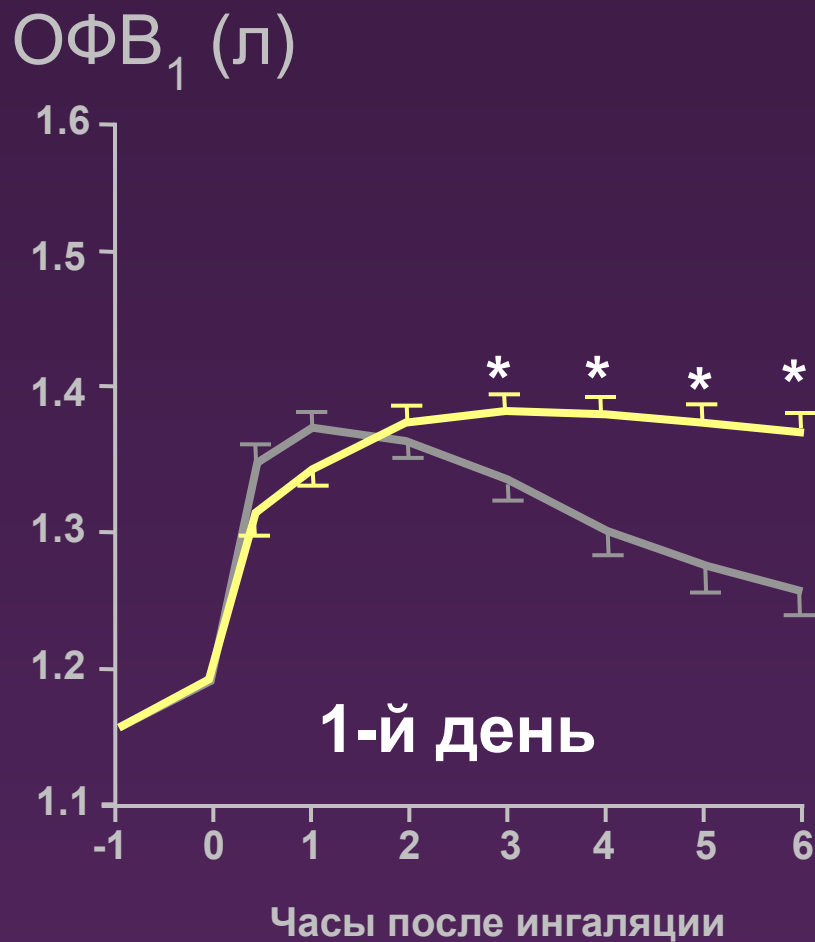
**M3      0.20      0.26      0.01      34.7**

# Бронхолитическая активность

## M - холиноблокаторов



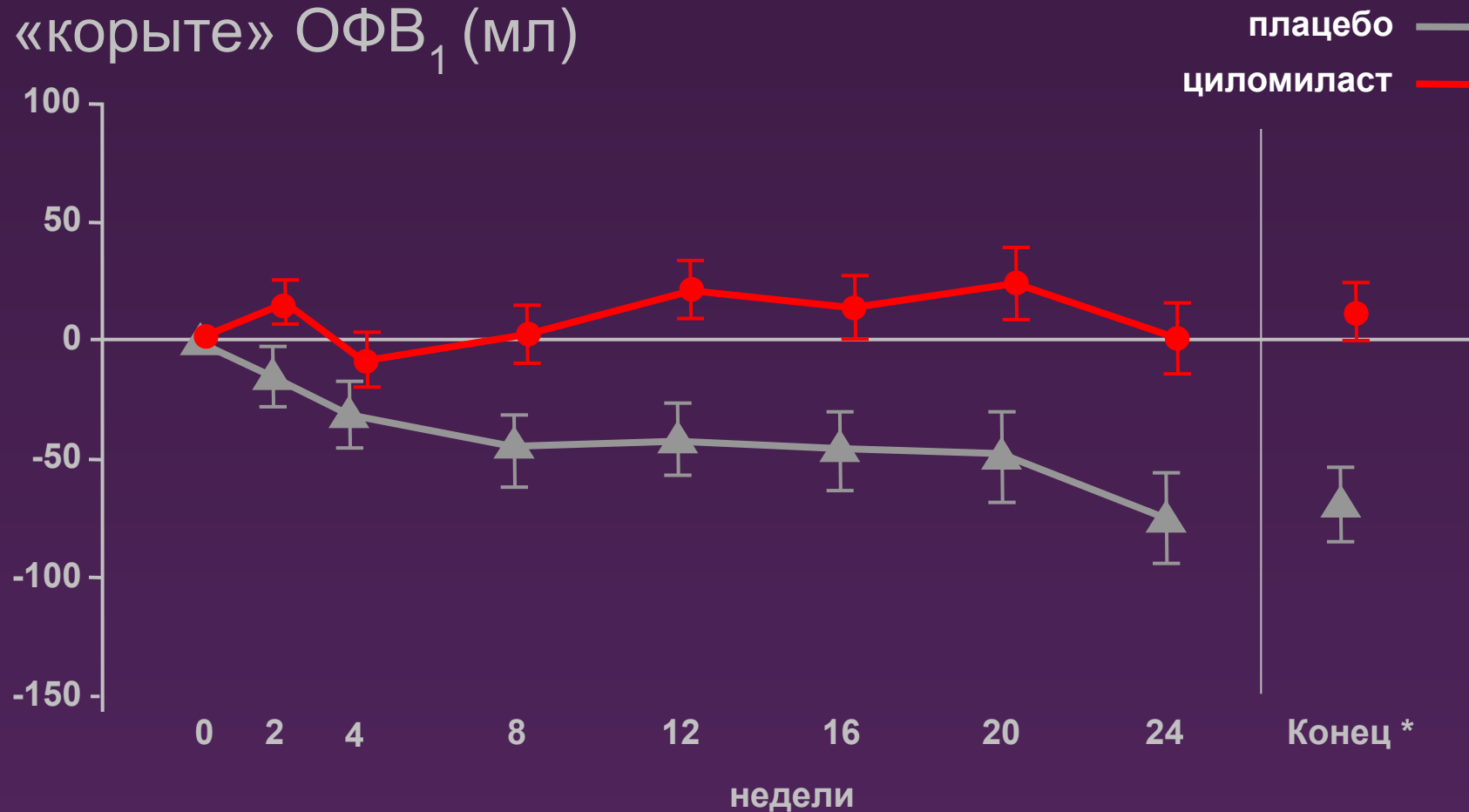
# МХВ (тиотропиум и ипратропиум): динамика ОФВ<sub>1</sub>



\* p < 0.05

# Эффект циломиласта на ФВД

Изменение в 24 час  
«корыте» ОФВ<sub>1</sub> (мл)



\*

$p < 0.001$

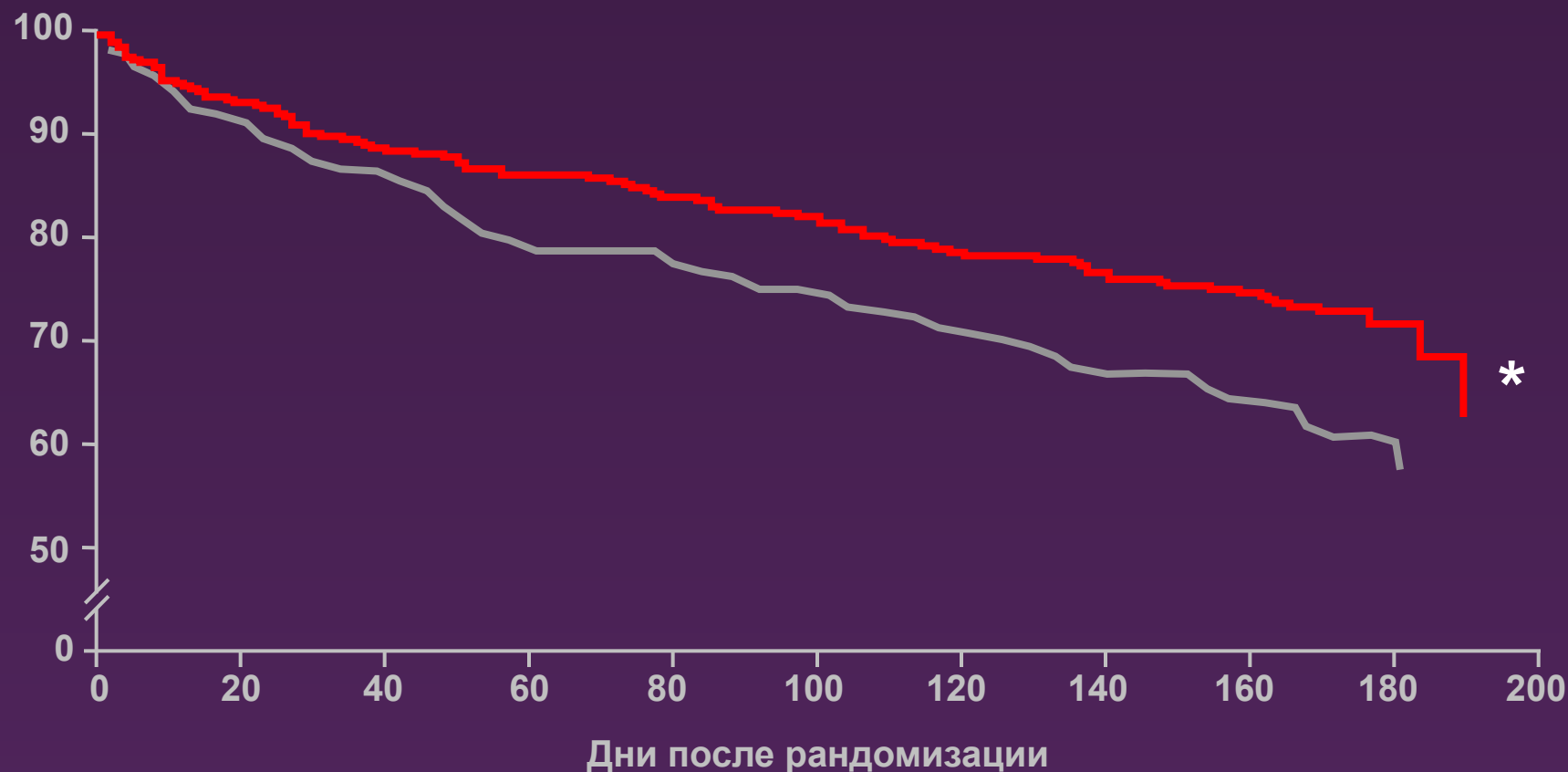
ERS-ATS COPD

Edelson et al. AJRCCM 2001

# Циломиласт: снижает частоту обострений ХОБЛ

Выживаемость без обострений (%)

плацебо — циломиласт



Доза: 15 мг 2 раза  
\*  $p = 0.008$