ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХОБЛ:

НОВЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ СТАРОЙ ПРОБЛЕМЫ

II Национальный Конгресс Респираторного общества

28-30 апреля 2011, г.Баку

Садыхов А. С. Азербайджанский Медицинский Университет

NYCOMED

- Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из пяти ведущих причин смертности во всем мире
- Основными препятствиями для эффективного лечения ХОБЛ являются низкие уровни информированности о заболевании и понимания его патогенеза, а также отсутствие новых, эффективных методов лечения
- В этой связи важно повысить уровень информированности о ХОБЛ и причинах ее развития

NYCOMED

ЧТО ТАКОЕ ХОБЛ?

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (**G**lobal Initiative for Chronic **O**bstructive **L**ung **D**isease - **GOLD**) определяет ХОБЛ как:

«предотвратимое и излечимое заболевание с некоторыми значимыми внелегочными эффектами, которые могут влиять на тяжесть состояния у пациентов. Его легочный компонент характеризуется ограничением проходимости дыхательных путей, которое полностью не обратимо. Ограничение проходимости дыхательных путей обычно прогрессирует и сопровождается патологическим воспалительным ответом легких на воздействие раздражающих частиц или газов»

Ключевые моменты:

- ХОБЛ – предотвратимое и излечимое заболевание
- Ограничение проходимости дыхательных путей полностью не обратимо и обычно прогрессирует
- Значимую роль играют внелегочные (системные) эффекты
- ХОБЛ связана с хроническим воспалением в ответ на вдыхание раздражающих и токсичных веществ

NYCOMED

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2009**. Available from www.goldcopd.com

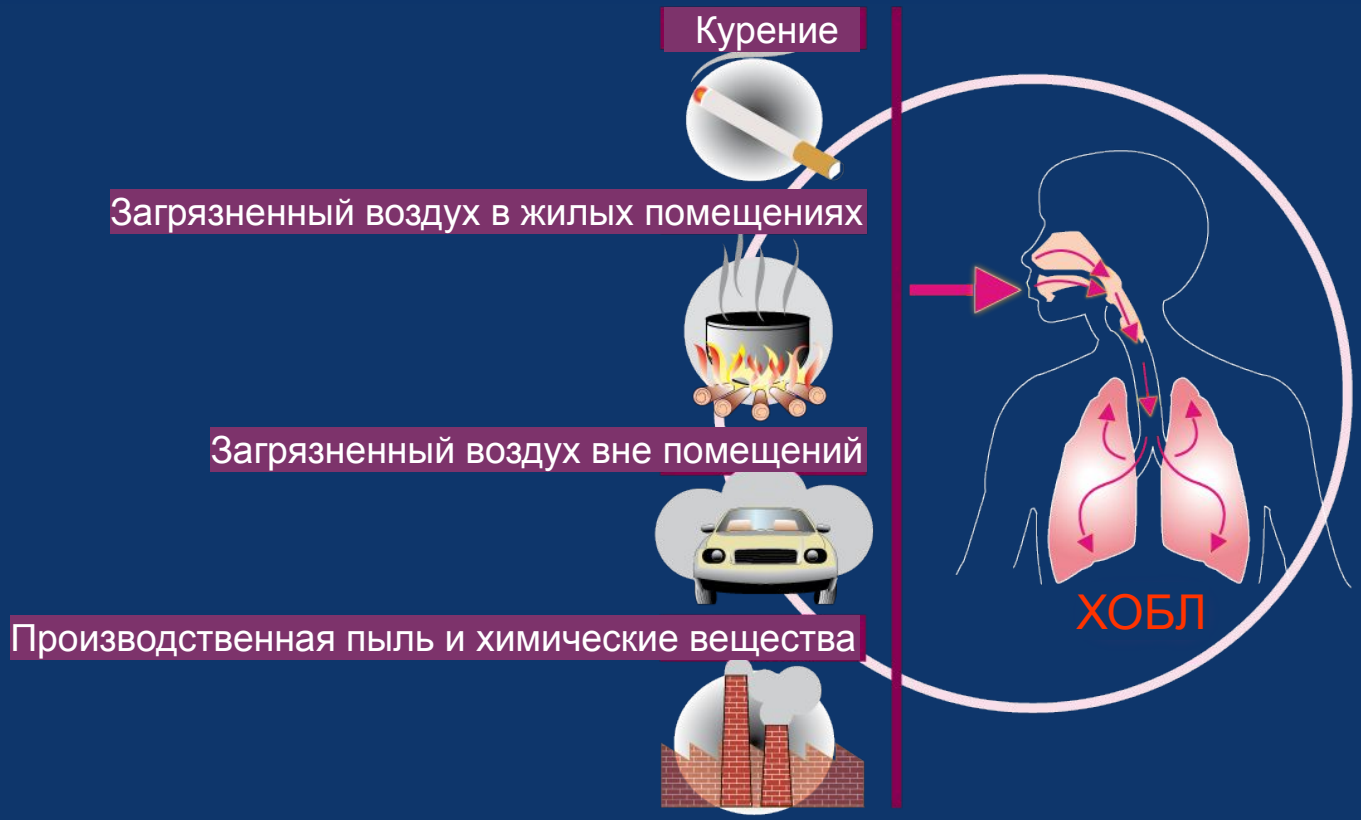
ХОБЛ ЯВЛЯЕТСЯ ОГРОМНЫМ БРЕМЕНЕМ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭКОНОМИКИ

- ХОБЛ имеется у 210 млн. человек во всем мире и приводит к 3 млн. смертей ежегодно (5% всех смертей в мире)[1]
- По прогнозам, к 2030 году ХОБЛ займет 3-е место среди ведущих причин смерти во всем мире[2]
- Экономический ущерб от ХОБЛ огромный, по мере прогрессирования заболевания затраты возрастают
  - Расходы, связанные с ХОБЛ тяжелой степени, в 17 раз выше, чем связанные с ХОБЛ легкой степени[3]
  - Высокие расходы связаны также с лечением обострений, в частности, госпитализациями[3]
  - Непрямые затраты включают потерю производительности труда в связи с симптомами заболевания[3]

NYCOMED

1. WHO. COPD Fact Sheet No 315. **2009**. Available from www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/index.html 2. WHO. Chronic respiratory diseases. Accessed **2010**. http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html 3. Wouters EFM. *Respir Med* **2003**;97:S3-S14.

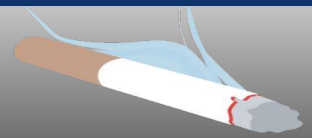
ХОБЛ РАЗВИВАЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВДЫХАНИЯ РАЗДРАЖАЮЩИХ И ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ



NYCOMED

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2009**. Available from www.goldcopd.com

ХОБЛ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ЛЕГОЧНЫМИ И СИСТЕМНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ



Вдыхание веществ +
Генетическая предрасположенность

Воспаление дых. путей

Дисфункция мукоцилиарного аппарата

Структурные изменения

Обструкция дыхательных путей

Затруднение дыхания (одышка)
Бронхит: кашель, выработка мокроты
Эмфизема: перераздувание легких, свистящее дыхание

Системное воспаление

Изменение массы тела
Сопутствующие заболевания (напр., сахарный диабет, сердечно-сосудистое заболевание)

NYCOMED

ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ИГРАЕТ ЦЕНТРАЛЬНУЮ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОБЛ

Barnes PJ. From: Stockley RA, Rennard SI, Rabe K, et al (Editors). Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Oxford, England: Blackwell Publishing; **2007**:860.

ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХОБЛ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АСТМЕ

ХОБЛ		Астма
Раздражающее вещество	Триггеры	Сенсибилизирующее вещество
Нейтрофилы Т-лимфоциты $CD8^+$ Макрофаги	Воспалительные клетки	Эозинофилы Т-лимфоциты $CD4^+$ Тучные клетки
Полностью не обратимое	Ограничение проходимости дыхательных путей	Обратимое

NYCOMED

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2009**. Available from www.goldcopd.com

ВОСПАЛЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ВОЗНИКАЕТ В САМОМ НАЧАЛЕ РАЗВИТИЯ ХОБЛ И ПРОГРЕССИРУЕТ ПО МЕРЕ НАРАСТАНИЯ ЕГО ТЯЖЕСТИ

Adapted from Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. *Thorax* **2006**;61:96-97.

ЧТО ТАКОЕ ОБОСТРЕНИЕ?

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (**G**lobal Initiative for Chronic **O**bstructive **L**ung **D**isease - **GOLD**) определяет *обострение* как:

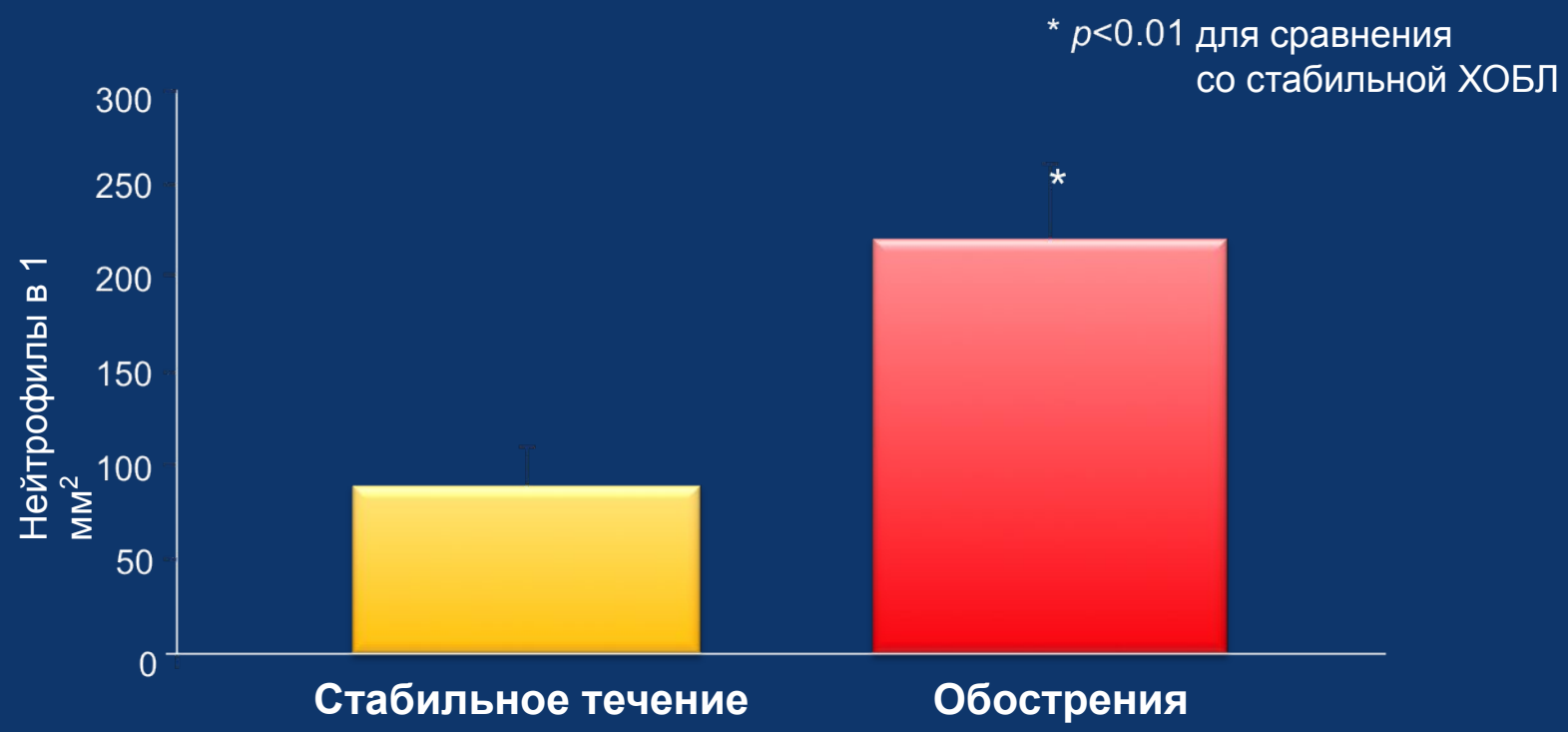
"событие при естественном течении заболевания, которое характеризуется изменением базального уровня одышки, кашля и/или выделения мокроты, выходящим за рамки межсуточных колебаний, возникает остро и может потребовать изменения плановых назначений»[1]

- Может быть легким, умеренным или тяжелым по своей природе. Тяжелые обострения требуют госпитализации и сопровождаются более длительным периодом восстановления[2]
- Обострения обычно возникают в результате бактериальной/вирусной инфекции легких и дыхательных путей[1]
- При обострениях увеличиваются уровни маркеров воспаления[3,4]
- Причиняют страдания пациенту и любящим его людям

NYCOMED

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2009**. Available from www.goldcopd.com. 2. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**;161:1608-1613.
3. Perera W, Hurst JR, Wilkinson TM, et al. *Eur Respir J* **2007**;29:527-534. 4. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**;173:1114–1121.

ОБОСТРЕНИЯ АССОЦИИРУЮТСЯ С УВЕЛИЧЕНИЕМ ЧИСЛА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТОК



NYCOMED

Адаптировано из: Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. *Am J Respir Crit Care Med* **1994**;150:1646-1652.

ЧАСТЫЕ ОБОСТРЕНИЯ – ДВИЖУЩИЙ ФАКТОР В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Пациенты с частыми обострениями

- Хуже качество жизни
- Выше смертность
- Более активное воспаление
- Выше риск повторных обострений
- Более быстрое прогрессирование
- Выше вероятность госпитализации

NYCOMED

Адаптировано из: Wedzicha JA and Seemungal TA. *Lancet* **2007**;370:786-796.; and Donaldson GC and Wedzicha JA. *Thorax* **2006**;61:164-168.

ТЯЖЕСТЬ ХОБЛ И ЧАСТОТА ОБОСТРЕНИЙ

Стадия по GOLD	Частота обострений за 1 год (число на 1 пациента)	% пациентов с частыми обострениями
II	0,85	22
III	1,34	33
IV	2,00	47

NYCOMED

Адаптировано из: Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A et al. *N Engl J Med* **2010**;363:1128-1138.

ХОБЛ ДИАГНОСТИРУЮТ НА ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ СИМПТОМОВ, ФАКТОРОВ РИСКА И ДАННЫХ СПИРОМЕТРИИ

СИМПТОМЫ

Кашель

Выработка мокроты

Одышка

+

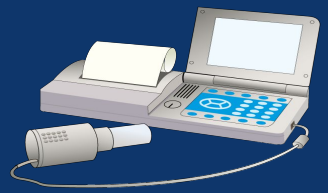
ФАКТОРЫ РИСКА

Табачный дым

Промышленные загрязнения

Загрязнения внутри и вне помещений

Спирометрия



NYCOMED

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2009**. Available from www.goldcopd.com

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ХОБЛ

- Устранение симптомов
- Улучшение переносимости нагрузки
- Улучшение состояния здоровья

→ **Улучшение текущего контроля симптомов**

- Профилактика и лечение обострений
- Предотвращение прогрессирования болезни
- Профилактика и лечение осложнений
- Уменьшение смертности

→ **Уменьшение рисков будущих событий**

NYCOMED

Адаптировано из: Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2009**. Available from www.goldcopd.com

ПО МЕРЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТРЕБУЕТСЯ ПОСТЕПЕННОЕ НАРАЩИВАНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Стадия I: Легкая	Стадия II: Умеренная	Стадия III: Тяжелая	Стадия IV: Крайне тяжелая
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ<0,70 $ОФВ_1$ ≥80% от должной	ОФВ$_1$/ФЖЕЛ<0,70 50% ≤ОФВ$_1$<80% от должной	ОФВ$_1$/ФЖЕЛ<0,70 30% ≤ОФВ$_1$<50% от должной	ОФВ$_1$/ФЖЕЛ<0,70 ОФВ$_1$ <30% от должной или ОФВ$_1$ <50% от должной + хроническая дыхательная недостаточность

Активное устранение фактора(-ов) риска; вакцинация против гриппа →
Добавление бронходилататора короткого действия (при необходимости) →

Добавить регулярный прием одного или нескольких бронходилататоров длительного действия (при необходимости); Назначить реабилитацию

Добавить ингаляционные глюкокортикоиды, если есть повторные обострения

Добавить длительную кислородотерапию, если есть хроническая дыхат. недостаточность. Обсудить возможность хирургического лечения

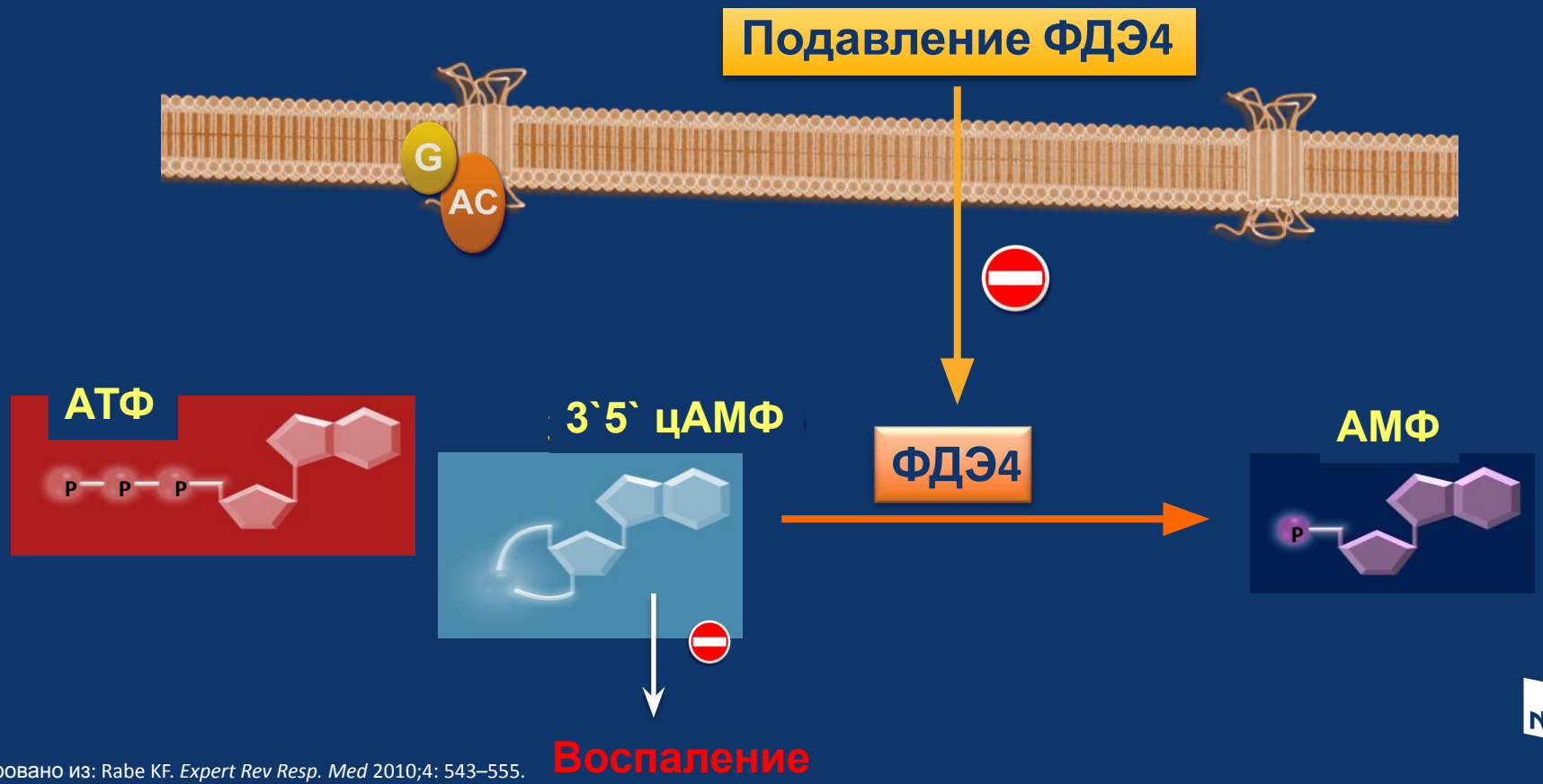
NYCOMED

Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) **2009**. Available from www.goldcopd.com

ИНГИБИТОРЫ ФДЭ4 – ОБОСНОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ

NYCOMED

ФОСФОДИЭСТЕРАЗА-4 ИГРАЕТ ВАЖНУЮ РОЛЬ В ВОСПАЛЕНИИ



Адаптировано из: Rabe KF. *Expert Rev Resp. Med* 2010;4: 543–555.

NYCOMED

ФЕРМЕНТ ФДЭ4 ЭКСПРЕССИРУЕТСЯ В КЛЮЧЕВЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТКАХ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОБЛ

Лейкоцит	Изоформа ФДЭ	Структурные клетки	Изоформа ФДЭ
Тучные клетки	4, 7	Гладкие мышцы дых.путей	1, 2, 3, 4, 5, 7
Эозинофилы	4, 7	Эпителиальные клетки	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8
Нейтрофилы	4, 7	Эндотелиальные клетки	2, 3, 4, 5
Моноциты	1, 3, 4, 7	Сенсорные нервы	1, 3, 4
Макрофаги	1, 3, 4, 5, 7	Холинэргические нервы	1, 3, 4
Т-клетки ($CD4^+$ и $CD8^+$)	3, 4, 7		

NYCOMED

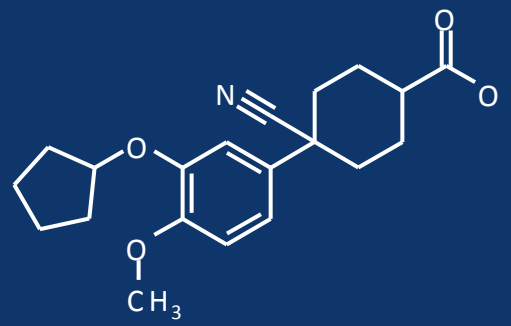
Адаптировано из: Giembycz MA. *Monaldi Arch Chest Dis* **2002**;57:48-64.

РОФЛУМИЛАСТ – ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ФДЭ4

ТЕОФИЛЛИН

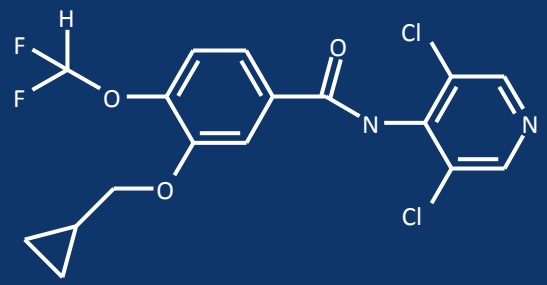
- Неселективный, слабый ингибитор ФДЭ

ЦИЛОМИЛАСТ



- Подавляет подтип ФДЭ4D больше, чем другие подтипы ФДЭ4

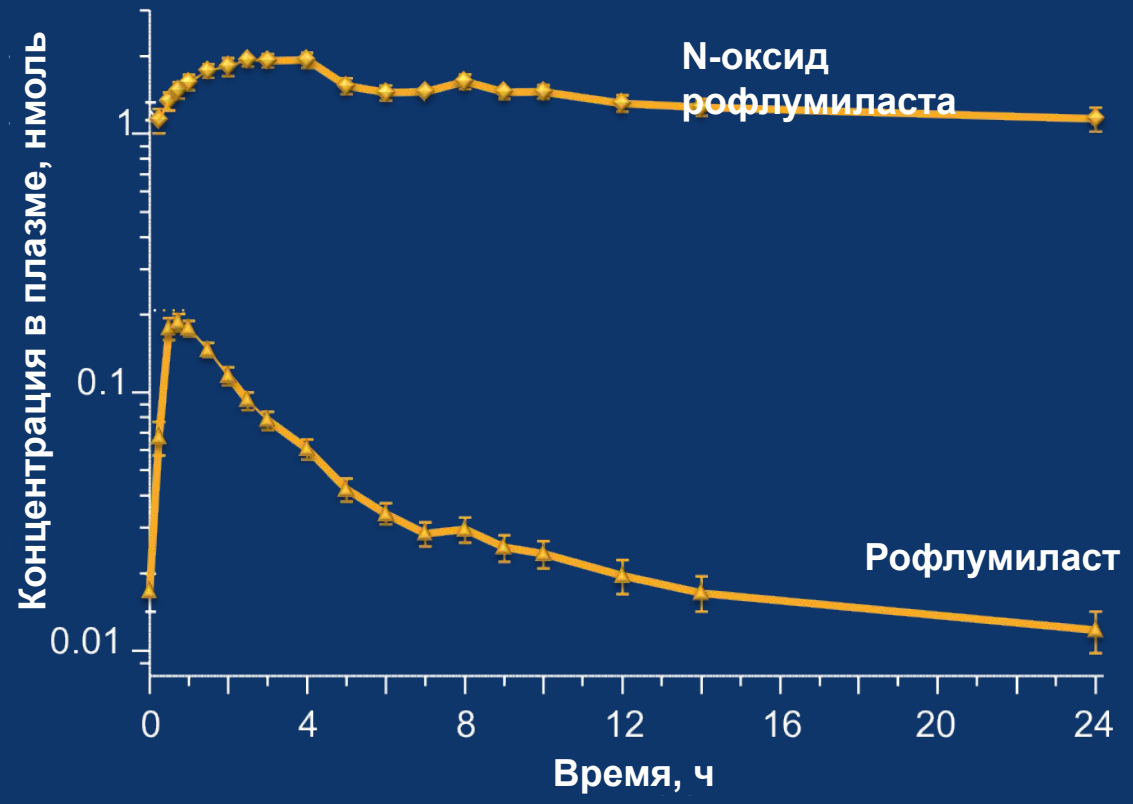
РОФЛУМИЛАСТ



- Высокоселективный ингибитор ФДЭ4

NYCOMED

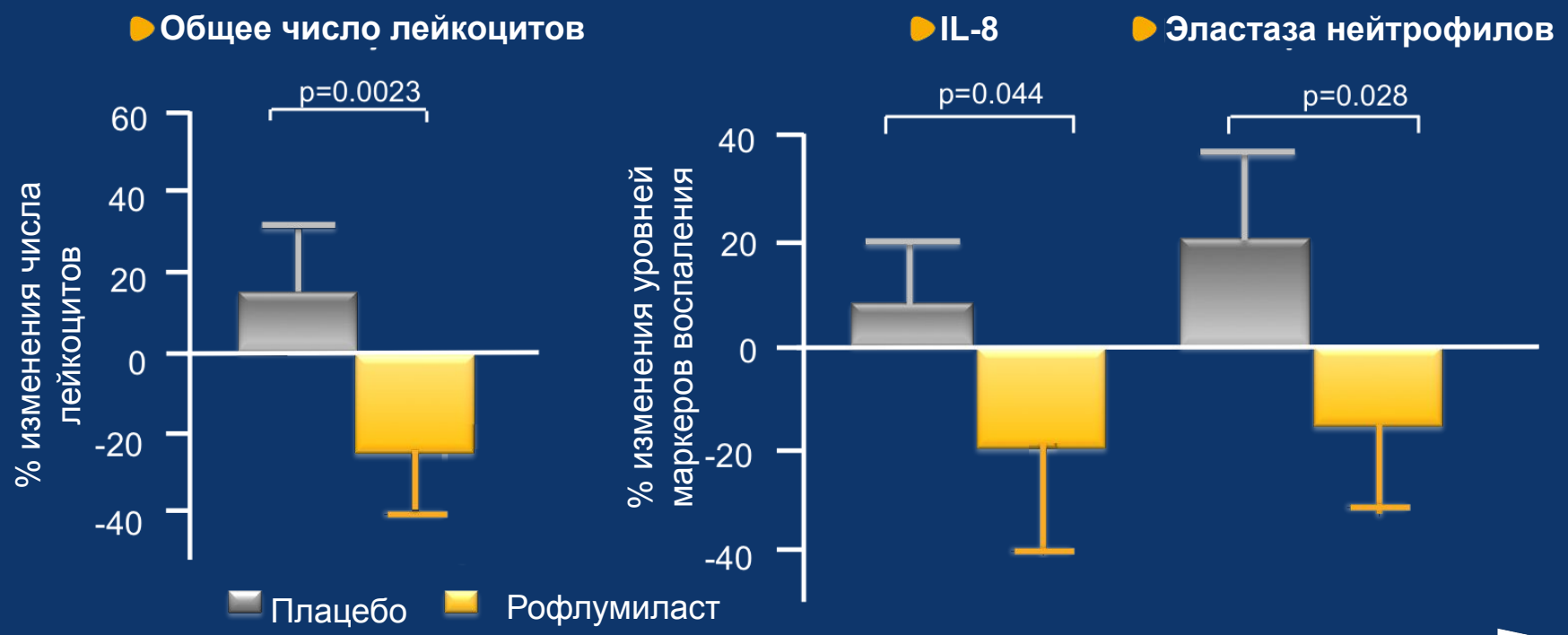
ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНЕЧНЫЙ ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ **N-**ОКСИДА РОФЛУМИЛАСТА ОБЕСПЕЧИВАЕТ ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ ПРЕПАРАТА В СУТКИ



NYCOMED

Hatzelmann A, Morcillo EJ, Lungarella G, et al. *Pulmonary Pharm Therapeutics* **2010**;23:235-256.

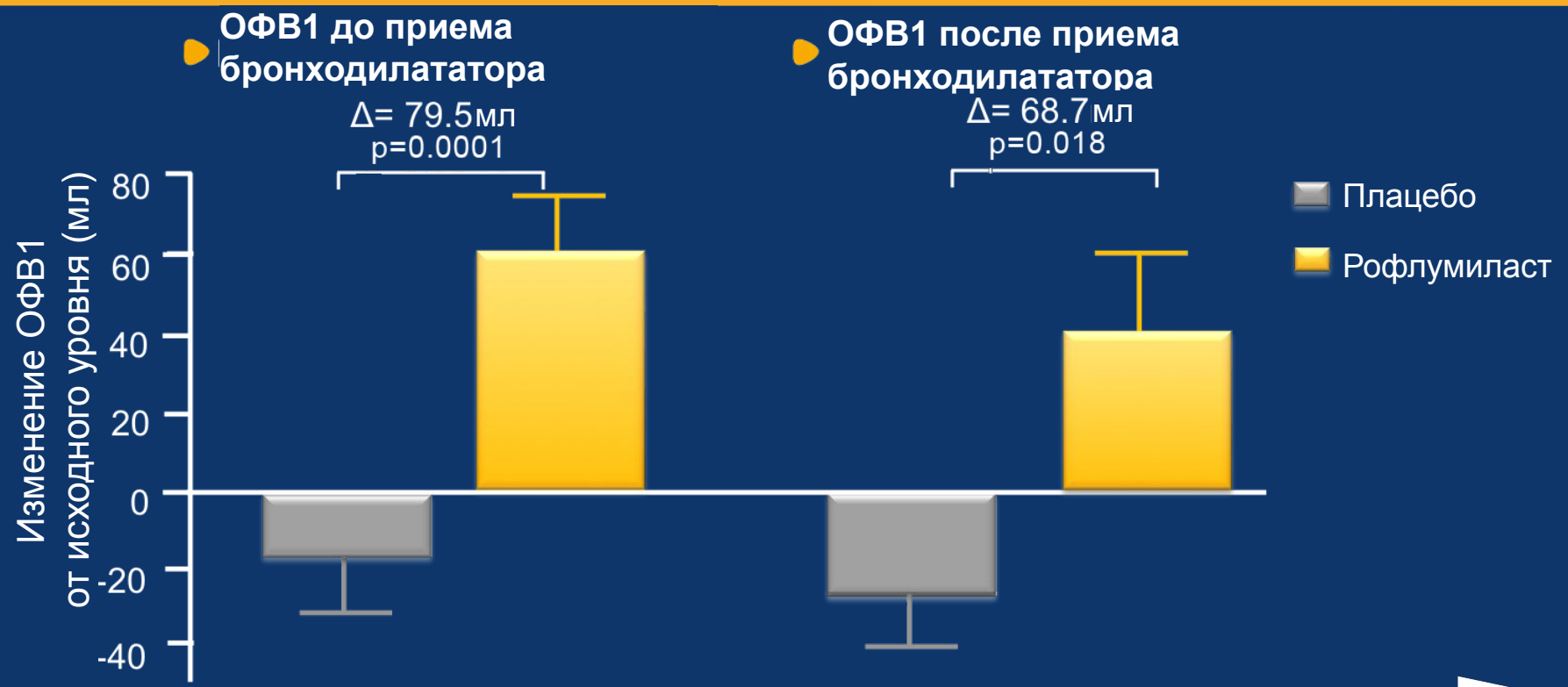
РОФЛУМИЛАСТ СНИЗИЛ УРОВНИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ОБРАЗЦАХ МОКРОТЫ



NYCOMED

Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. *Thorax* **2007**;62;1081-1087.

РОФЛУМИЛАСТ УЛУЧШИЛ УРОВНИ ОФВ**1** ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ БРОНХОДИЛАТАТОРА



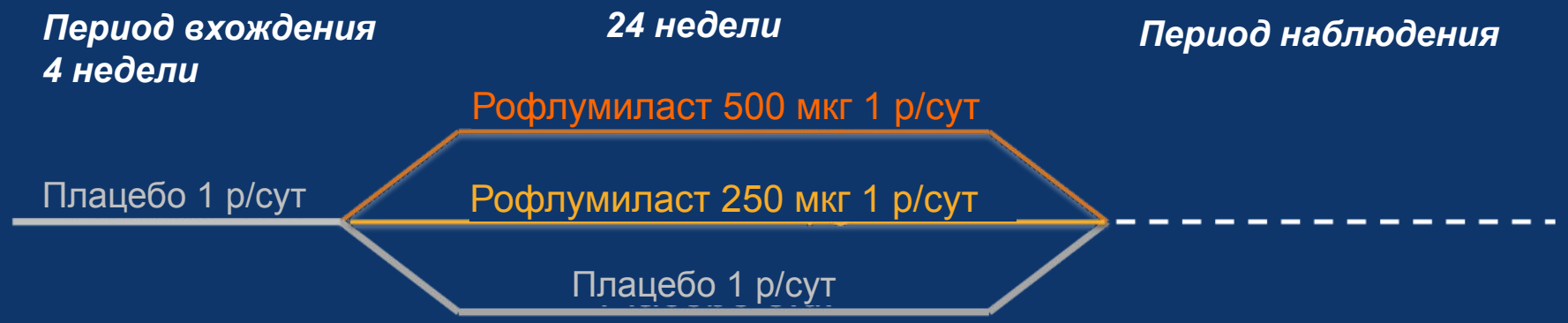
Grootendorst DC, Gauw SA, Verhoosel RM, et al. *Thorax* **2007**;62;1081-1087.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОФЛУМИЛАСТА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

NYCOMED

RECORD – 6-МЕСЯЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С РАНЖИРОВАНИЕМ ДОЗ

- Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование III фазы
- 1 411 пациент с ХОБЛ получал лечение в течение 24 недель

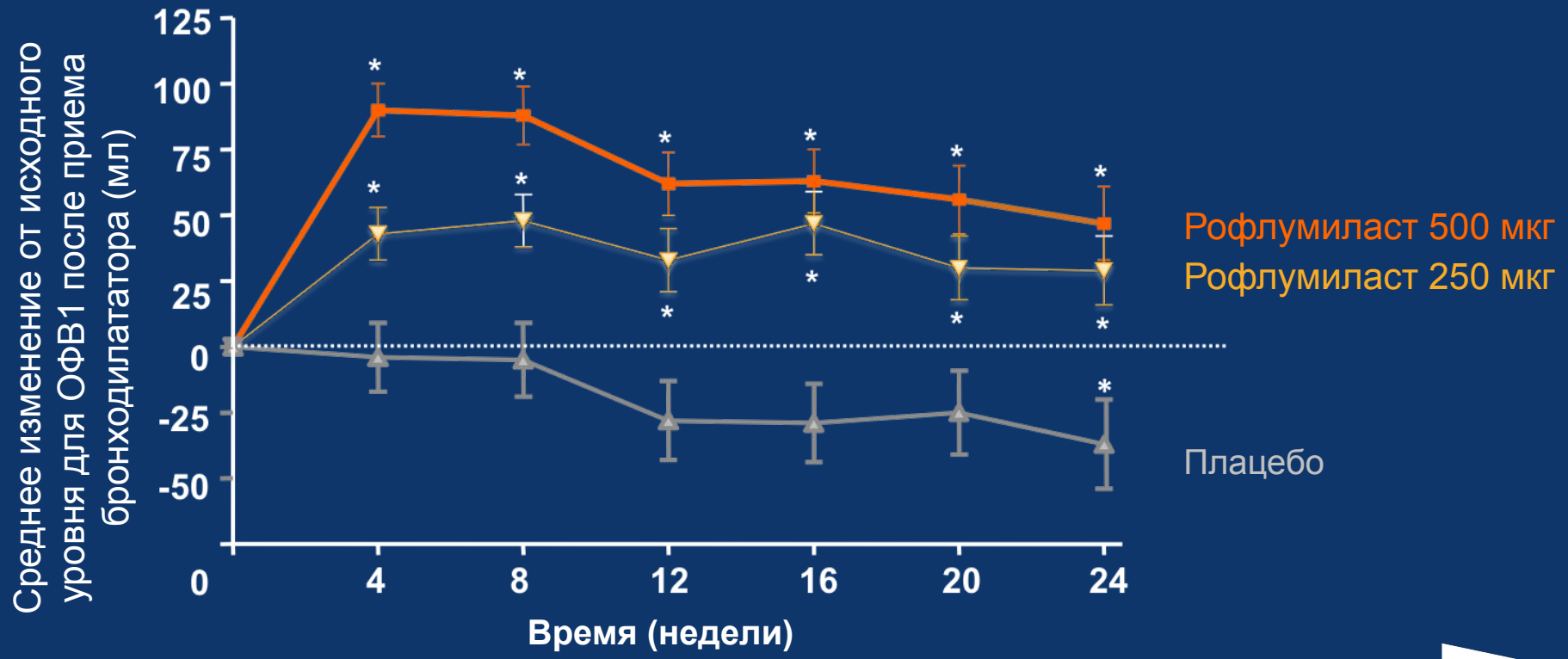


Сальбутамол при необходимости;
антихолинергические препараты короткого действия разрешались в постоянной дозе

NYCOMED

Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. *Lancet*. **2005**;366:563-571.

RECORD – РОФЛУМИЛАСТ УЛУЧШИЛ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ХОБЛ

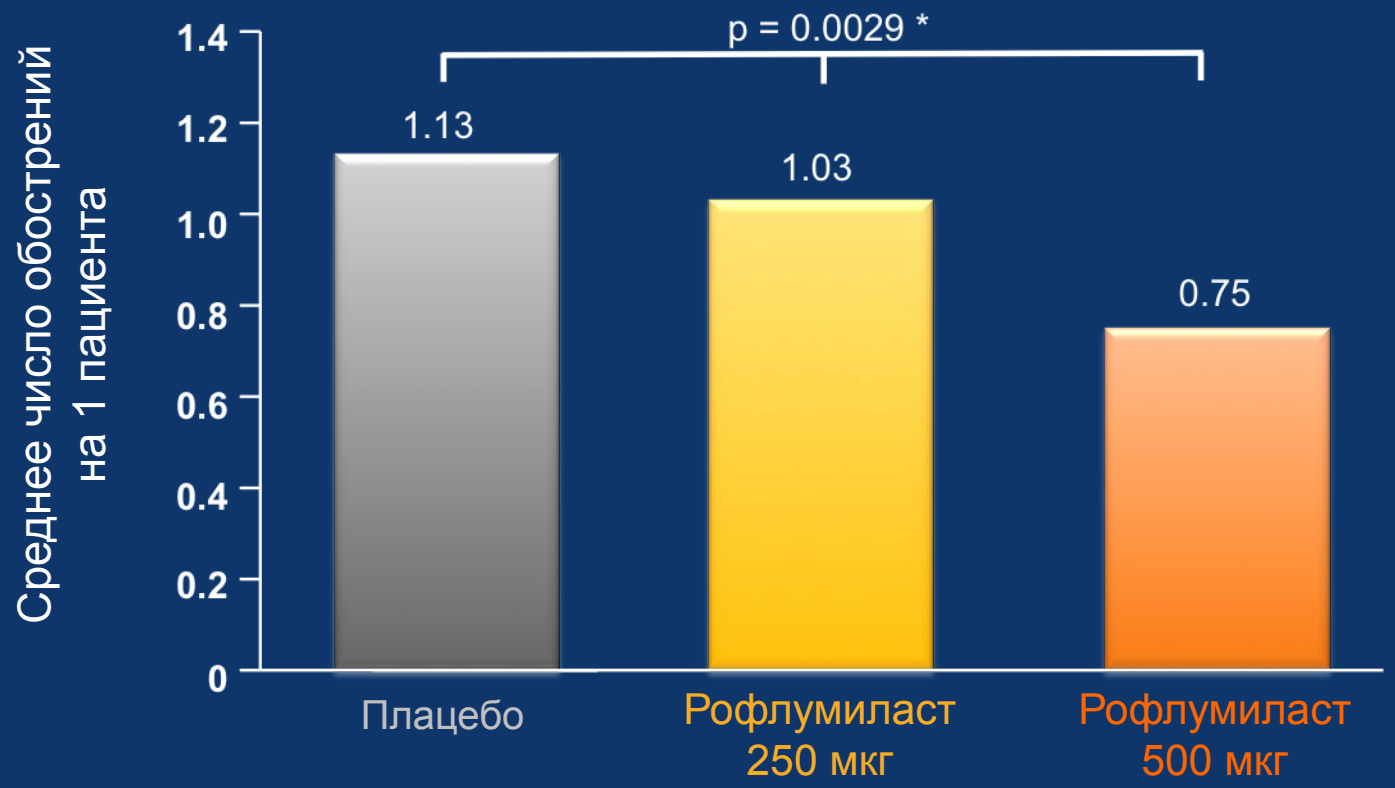


* p<0,05 для сравнения с исходным уровнем

NYCOMED

Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. *Lancet* **2005**;366:563-571.

RECORD – РОФЛУМИЛАСТ УМЕНЬШИЛ ЧАСТОТУ ОБОСТРЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ХОБЛ



NYCOMED

Rabe KF, Bateman ED, O'Donnell D, et al. *Lancet* **2005**;366:563-571.

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Возраст ≥40 лет
- ХОБЛ по определению ATS (M2-111) или GOLD (M2-112)
- Отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ (после приема бронходилататора) ≤70%
- $ОФВ_1$ (после приема бронходилататора) ≤50% от должной
- Фиксированная обструкция дыхательных путей (только M2-112)
- Курение в прошлом или настоящем
- Клинически стабильное течение ХОБЛ
- Наличия обострений в анамнезе не требовалось

Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, et al. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**;176:154-161.

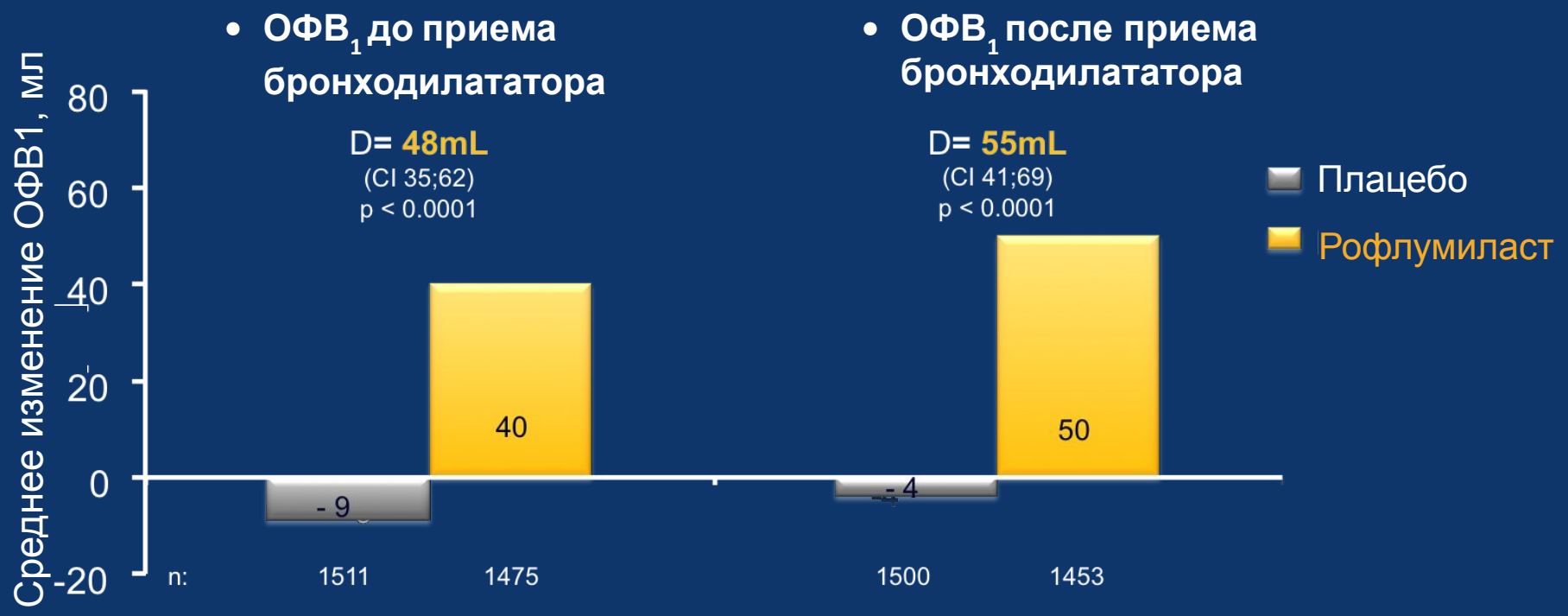
Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, et al. COPD7 **2010; poster 12.**

NYCOMED

АНАЛИЗ ОБЪЕДИНЕННЫХ ДАННЫХ ВЫЯВИЛ БОЛЕЕ НИЗКУЮ ЧАСТОТА ОБОСТРЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОФЛУМИЛАСТОМ

Martinez FJ, Calverley PMA, Goehring UM, et al. COPD7 **2010; poster 12.**

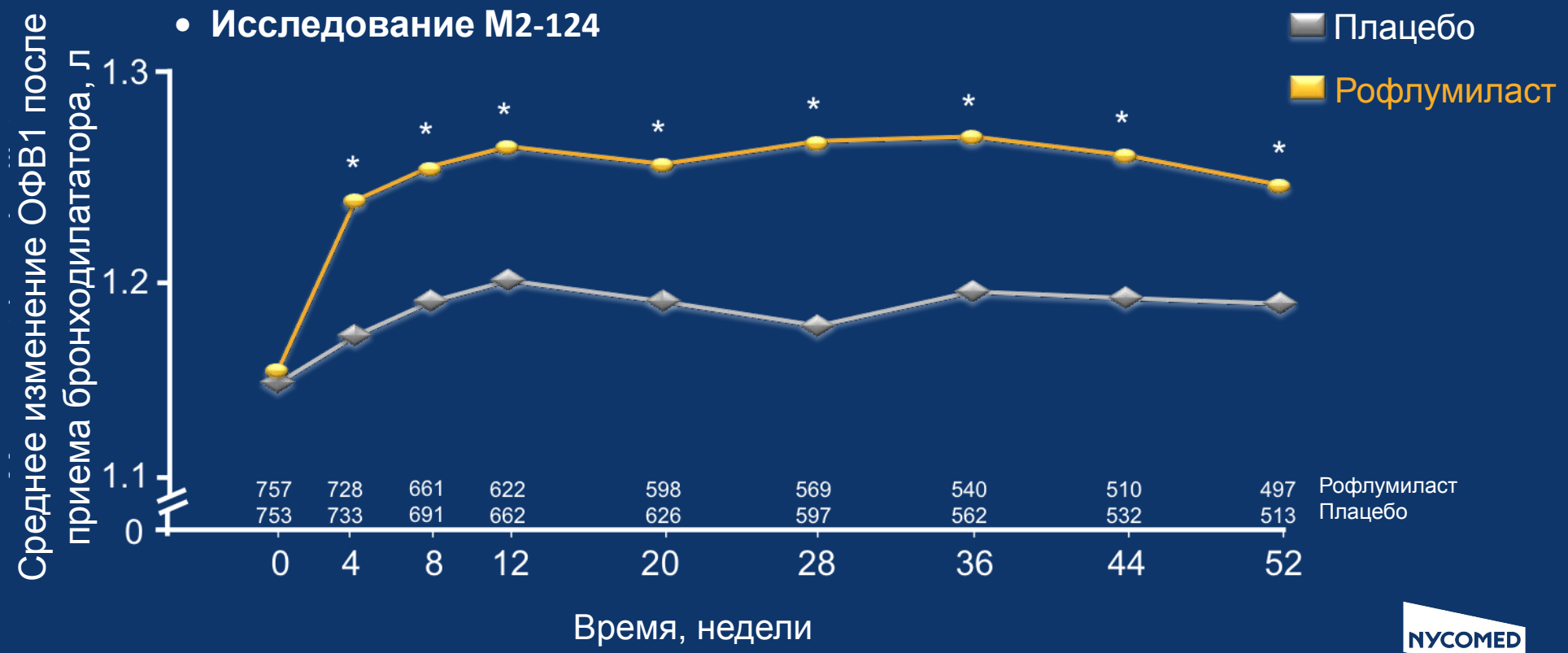
РОФЛУМИЛАСТ ДОСТОВЕРНО УЛУЧШИЛ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ В 12-МЕСЯЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ



Calverley PMA, Rabe,KF, Goehring, UM et al. *Lancet* **2009**;374:685–694.

У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ РОФЛУМИЛАСТ, ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ УЛУЧШИЛАСЬ УЖЕ ЧЕРЕЗ 4 НЕДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

- **Исследование M2-124**

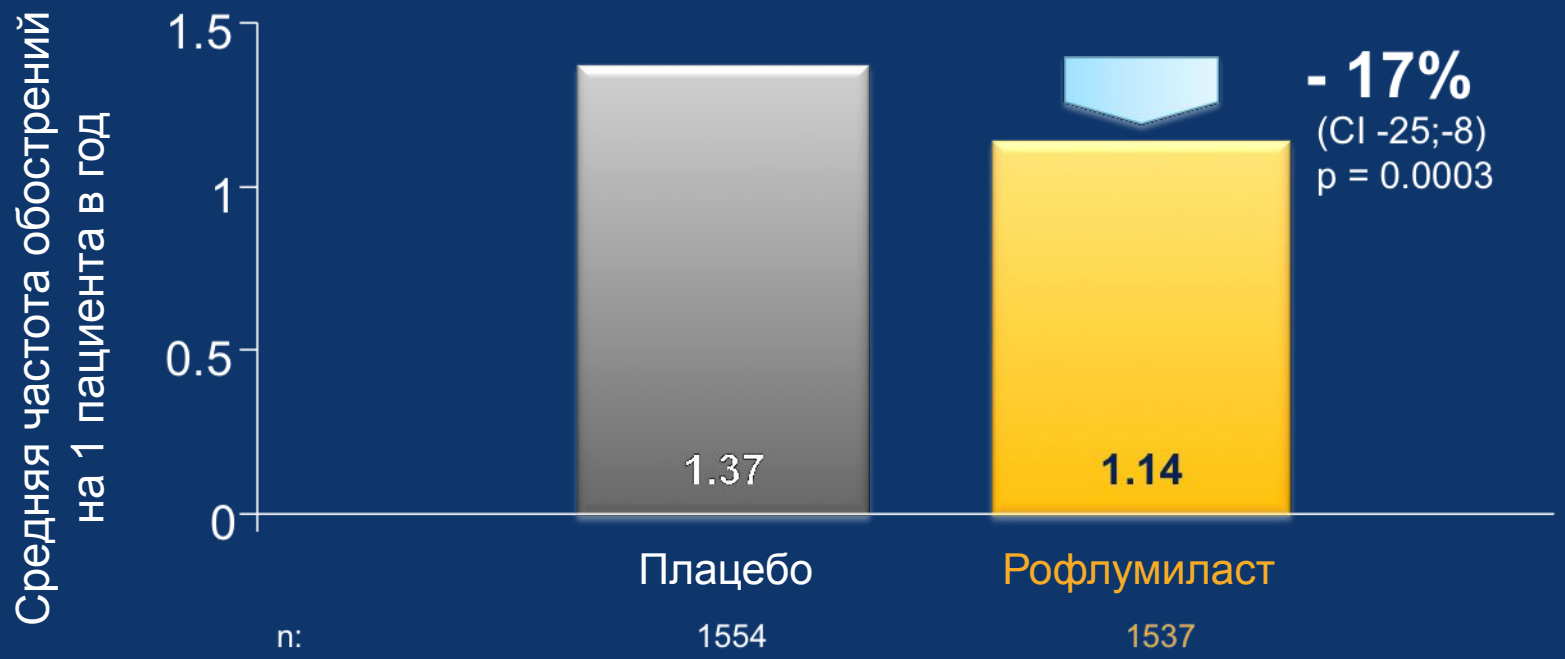


* Статистически значимое различие

Adapted from Calverley PMA, Rabe,KF, Goehring, UM et al. *Lancet* **2009**;374:685–694.

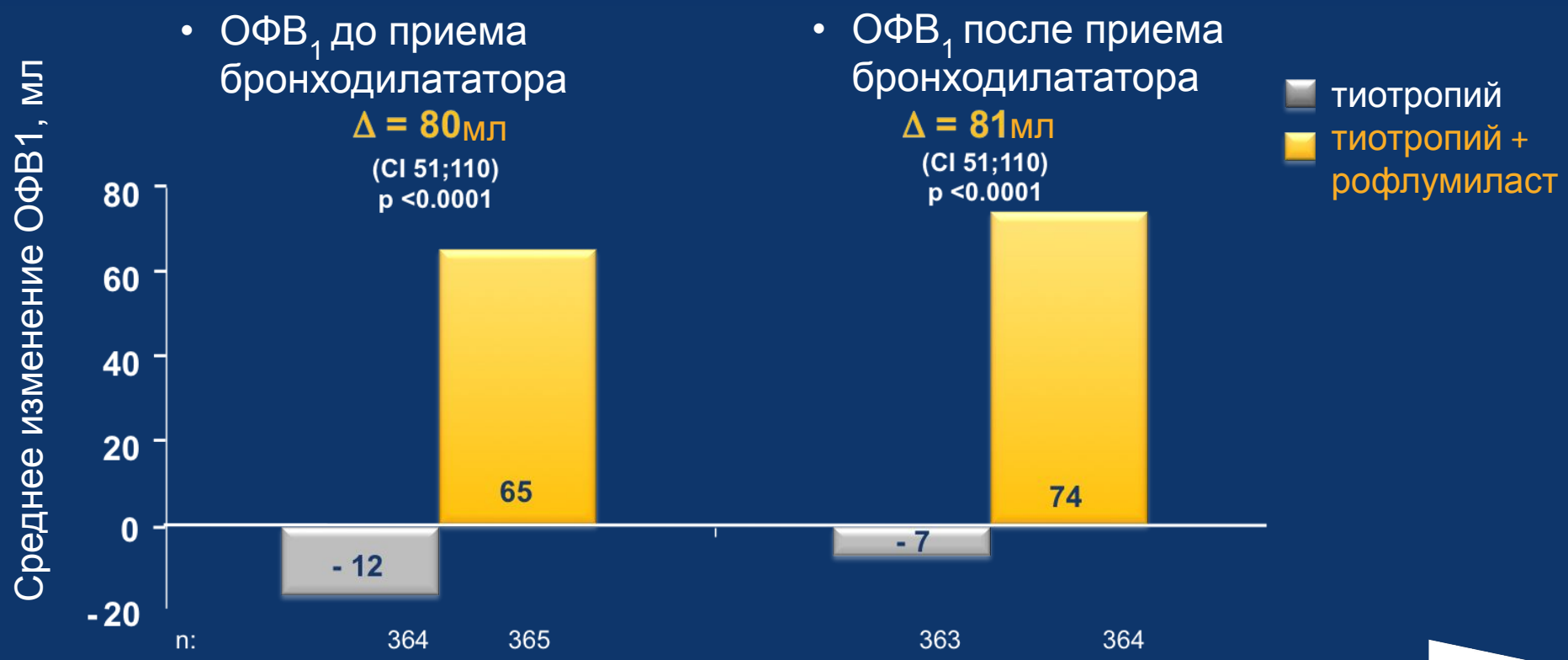
РОФЛУМИЛАСТ ДОСТОВЕРНО СНИЗИЛ ЧАСТОТУ УМЕРЕННЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

- **Первичная конечная точка: частота обострений**



Calverley PMA, Rabe,KF, Goehring, UM et al. *Lancet* **2009**;374:685–694.

РОФЛУМИЛАСТ ДОСТОВЕРНО УЛУЧШИЛ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ К ТИОТРОПИЮ



Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL ,et al. *Lancet* **2009**;374:695-703.

РОФЛУМИЛАСТ НЕ УВЕЛИЧИЛ ЧАСТОТУ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЯВЛЕНИЙ, ОБЫЧНО СВЯЗАННУЮ С ПРИМЕНЕНИЕМ ИКС

- **Ретроспективный объединенный анализ исследований M2-111 и M2-112**

Нежелательное явление	Сопутствующее лечение ИКС		Без лечения ИКС	
	Плацебо (n=813)	Рофлумиласт (n=809)	Плацебо (n=546)	Рофлумиласт (n=518)
Кандидоз ротовой полости	11 (1.4%)	12 (1.5%)	1 (0.2%)	2 (0.4%)
Дисфония	5 (0.6%)	1 (0.1%)	1 (0.2%)	0(0.0%)
Фарингит	27 (3.3%)	19 (2.3%)	3 (0.5%)	6 (1.2%)
Пневмония	45 (5.5%)	28 (3.5%)	9 (1.6%)	9 (1.7%)

NYCOMED

Неопубликованные данные

ДАКСАС® В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

NYCOMED

ЧТО ТАКОЕ ДАКСАС®?

- **Что?**
  Даксас® (рофлумиласт) – первый пероральный, специально разработанный для лечения ХОБЛ противовоспалительный препарат для пациентов с тяжелой ХОБЛ, имеющих симптомы хронического кашля с мокротой, с частыми обострениями в анамнезе, получающих терапию бронходилататором
- **Как?**
  Мощный и селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ4), Даксас® обладает новым и уникальным механизмом действия, который нацелен на хроническое воспаление, лежащее в основе ХОБЛ

NYCOMED

Daxas® European SmPC. Available at www.Daxas.com

ДАКСАС® – ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ОПРЕДЕЛЕННОЙ ПОПУЛЯЦИИ ПАЦИЕНТОВ

Даксас® достоверно снижает частоту обострений и улучшает функцию легких при добавлении к поддерживающей терапии бронходилататором у пациентов:

- С тяжелой ХОБЛ
  - и симптомами хронического бронхита
  - и частыми обострениями в анамнезе.

Daxas® European SmPC. Available at www.Daxas.com

ХОБЛ это болезнь легких. Но больной ХОБЛ - это человек не только с повреждением легких, но и всего организма!

Если вы задыхаетесь, то это не безнадежно!

Всемирный День ХОБЛ 2010

17 ноября 2010

www.goldcopd.org

ХОБЛ обычно появляется во взрослом состоянии, когда у большинства больных имеются сопутствующие заболевания, такие как:

- Болезни сердца и сосудов
- Артериальная гипертония
- Остеопороз
- Слабость, дряблость и атрофия мышц
- Депрессия и/или беспокойство
- Ожирение или, наоборот, потеря веса
- Диабет

Узнайте у Вашего лечащего врача о Ваших возможных сопутствующих заболеваниях. Их лечение поможет Вам чувствовать себя лучше и оставаться активным!

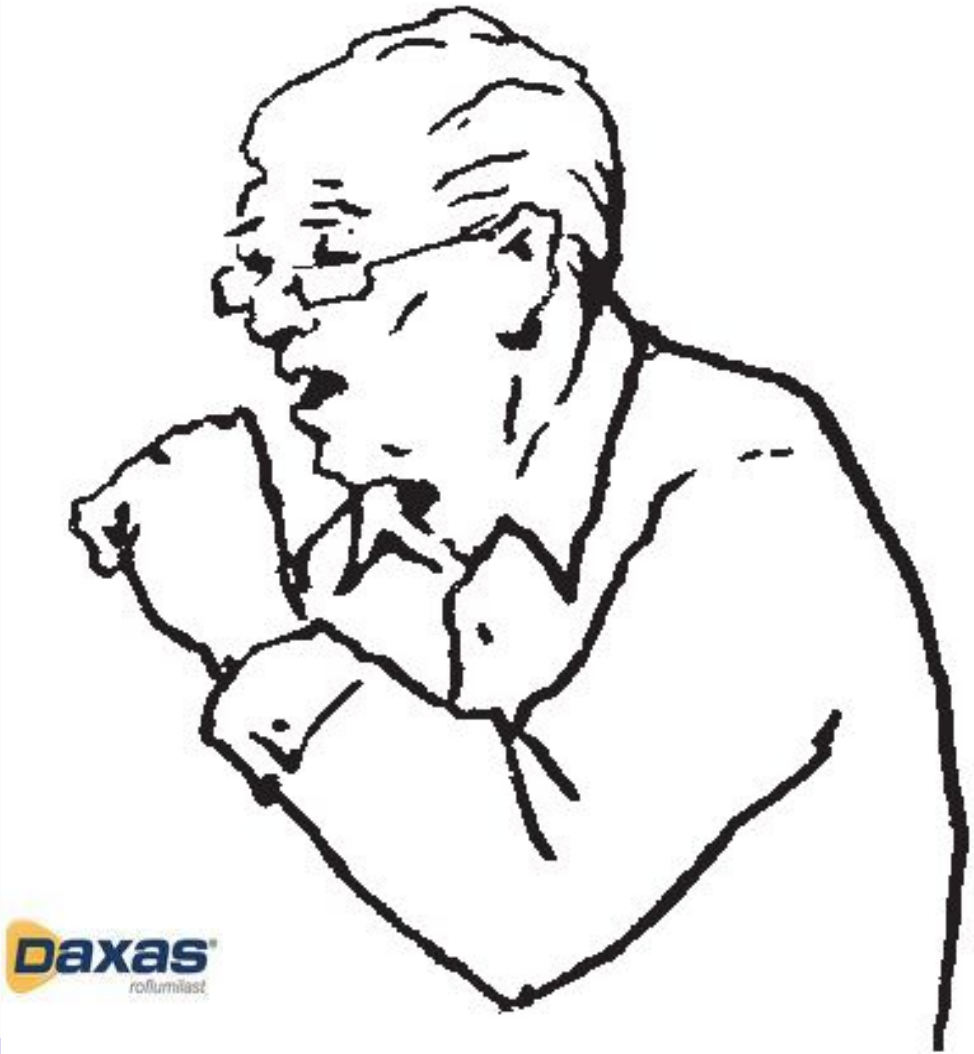
Некоторые действия, облегчающие симптомы ХОБЛ, могут предупредить прогрессирование сопутствующих болезней. Для этого надо:

- Ежедневно выполнять физические упражнения
- Регулярно принимать ингаляционные препараты от ХОБЛ
- Достичь и поддерживать здоровый вес.
- Ежедневно съедать 5-8 сырых фруктов и овощей
- Бросить курить

Эти действия помогут поддерживать Ваше сердце, кости и весь организм в хорошем состоянии, также как и легкие!

Всемирный День ХОБЛ 2009 организован Глобальной Инициативой по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (www.goldcopd.org) и поддерживается Международной Коалицией ХОБЛ (www.internationalcopd.org).

Переведено на русский и казахский языки, издано на средства Ассоциации семейных врачей Казахстана (www.kzfamilydoctor.org).



Daxas roflumilast

Спасибо за внимание!

NYCOMED