

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**



- 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

# ЧТО ТАКОЕ ХОБЛ?

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - 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

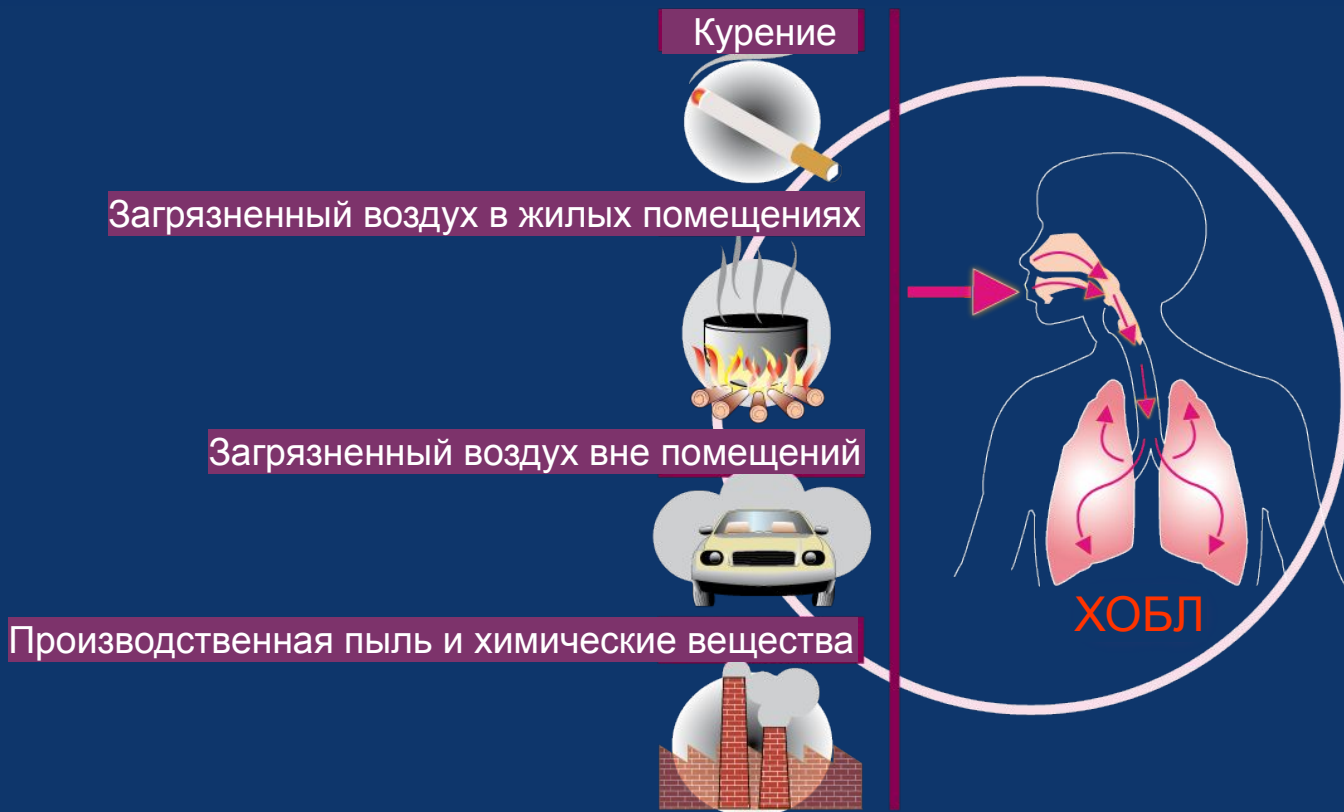


# ХОБЛ ЯВЛЯЕТСЯ ОГРОМНЫМ БРЕМЕНЕМ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭКОНОМИКИ

- ХОБЛ имеется у 210 млн. человек во всем мире и приводит к 3 млн. смертей ежегодно (5% всех смертей в мире)<sup>1</sup>
- По прогнозам, к 2030 году ХОБЛ займет 3-е место среди ведущих причин смерти во всем мире<sup>2</sup>
- 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<sup>3</sup>
  - Высокие расходы связаны также с лечением обострений, в частности, госпитализациями<sup>3</sup>
  - Непрямые затраты включают потерю производительности труда в связи с симптомами заболевания<sup>3</sup>



# ХОБЛ РАЗВИВАЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВДЫХАНИЯ РАЗДРАЖАЮЩИХ И ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ



# ХОБЛ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ЛЕГОЧНЫМИ И СИСТЕМНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ



# ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ИГРАЕТ ЦЕНТРАЛЬНУЮ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОБЛ

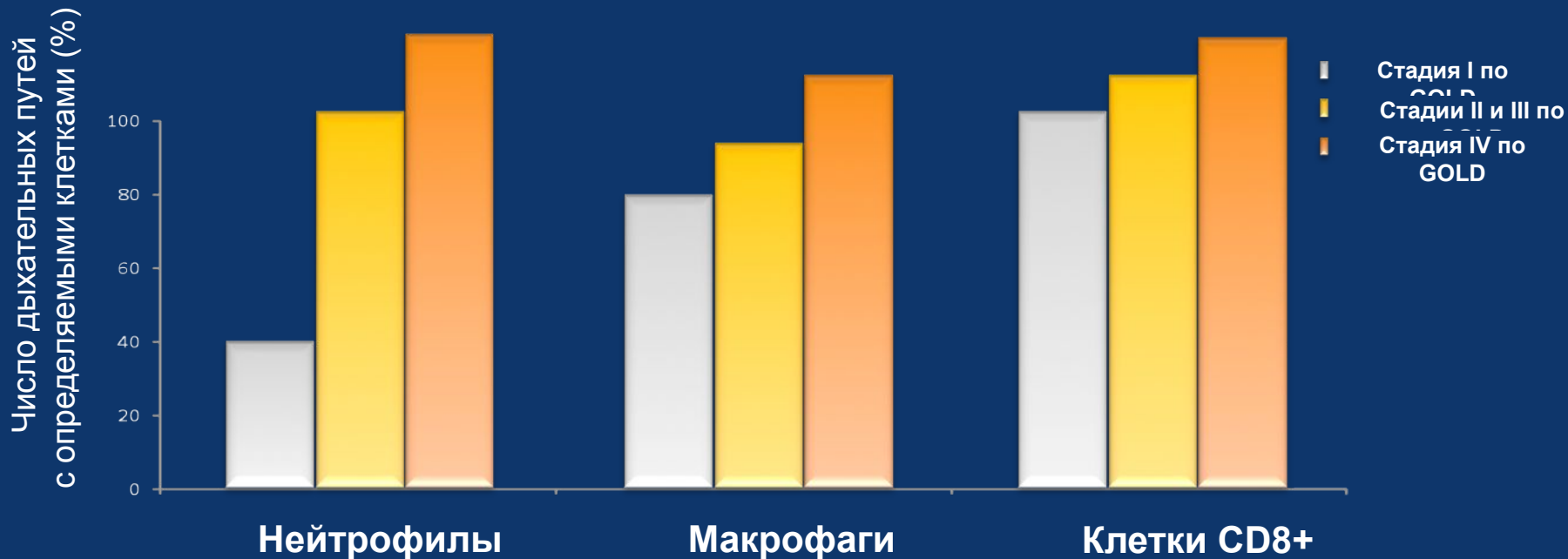


# ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ХОБЛ ОТЛИЧАЕТСЯ ОТ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ АСТМЕ





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



# ЧТО ТАКОЕ ОБОСТРЕНИЕ?

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (**Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - 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»<sup>1</sup>

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

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](http://www.goldcopd.com). 2. Seenungai TA, Donatson GC, Brownmilk 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



# ЧАСТЫЕ ОБОСТРЕНИЯ – ДВИЖУЩИЙ ФАКТОР В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ



# 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

# 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

# ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ХОБЛ

- Устранение симптомов
- Улучшение переносимости нагрузки
- Улучшение состояния здоровья



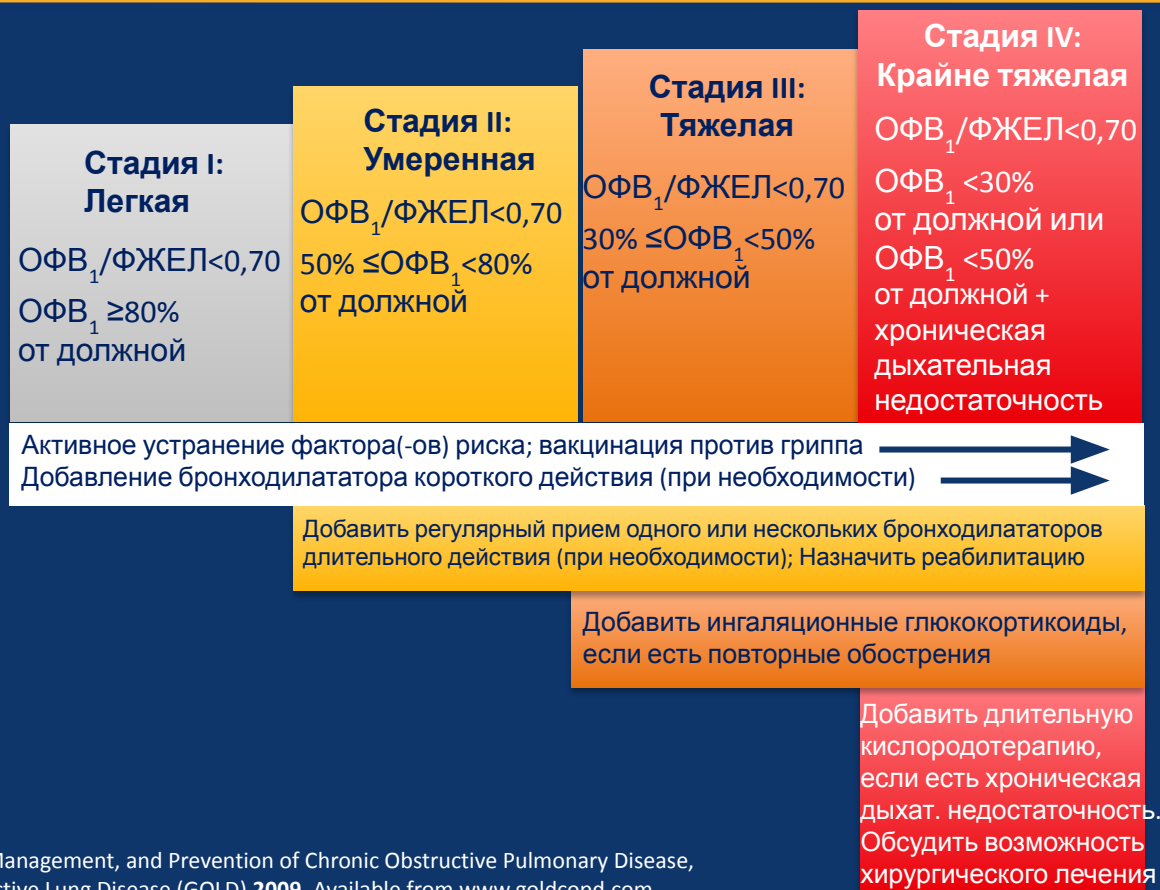
**Улучшение текущего  
контроля симптомов**

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



**Уменьшение рисков  
будущих событий**

# ПО МЕРЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТРЕБУЕТСЯ ПОСТЕПЕННОЕ НАРАЩИВАНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

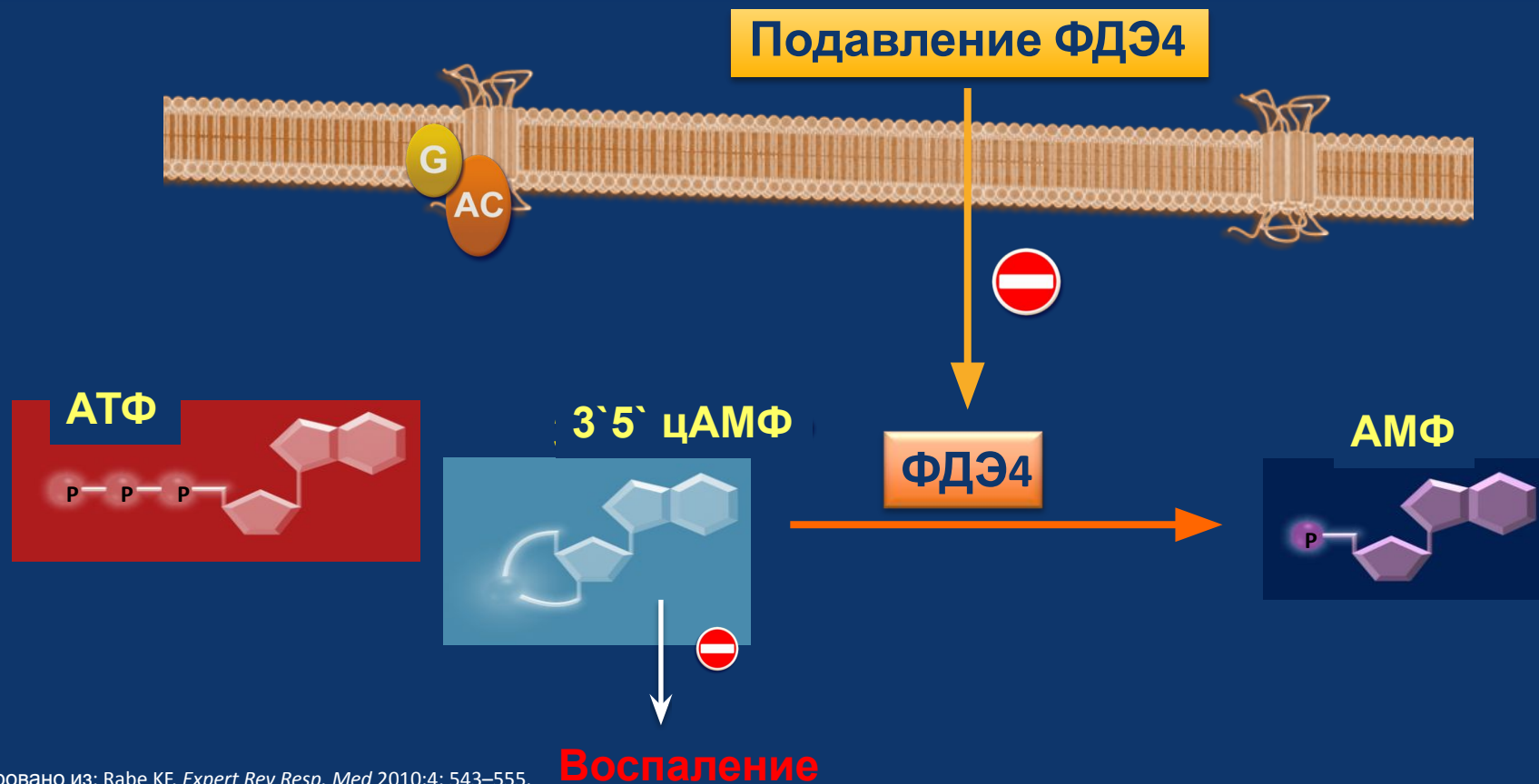




---

# ИНГИБИТОРЫ ФДЭ4 – ОБОСНОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ

# ФОСФОДИЭСТЕРАЗА-4 ИГРАЕТ ВАЖНУЮ РОЛЬ В ВОСПАЛЕНИИ



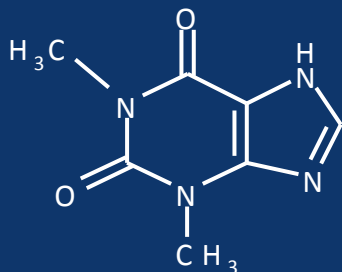
# ФЕРМЕНТ ФДЭ4 ЭКСПРЕССИРУЕТСЯ В КЛЮЧЕВЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТКАХ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОБЛ

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 4, 7	1, 3,	 Сенсорные нервы 1, 3, 4	
 Макрофаги 5, 7	1, 3, 4,	 Холинэргические нервы	1,
 Т-клетки (CD4 <sup>+</sup> и CD8 <sup>+</sup> ) 4, 7	3,		3, 4



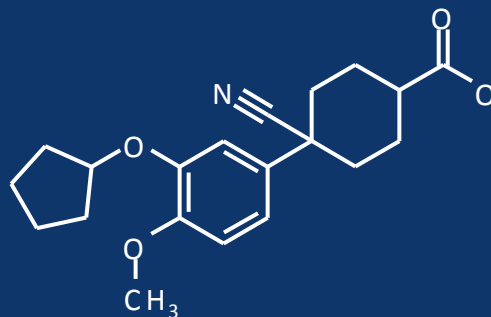
# РОФЛУМИЛАСТ – ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ФДЭ4

## ТЕОФИЛЛИН



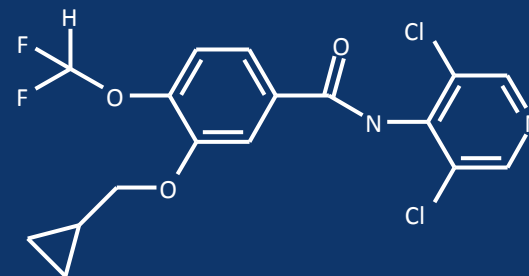
- Неселективный, слабый ингибитор ФДЭ

## ЦИЛОМИЛАСТ



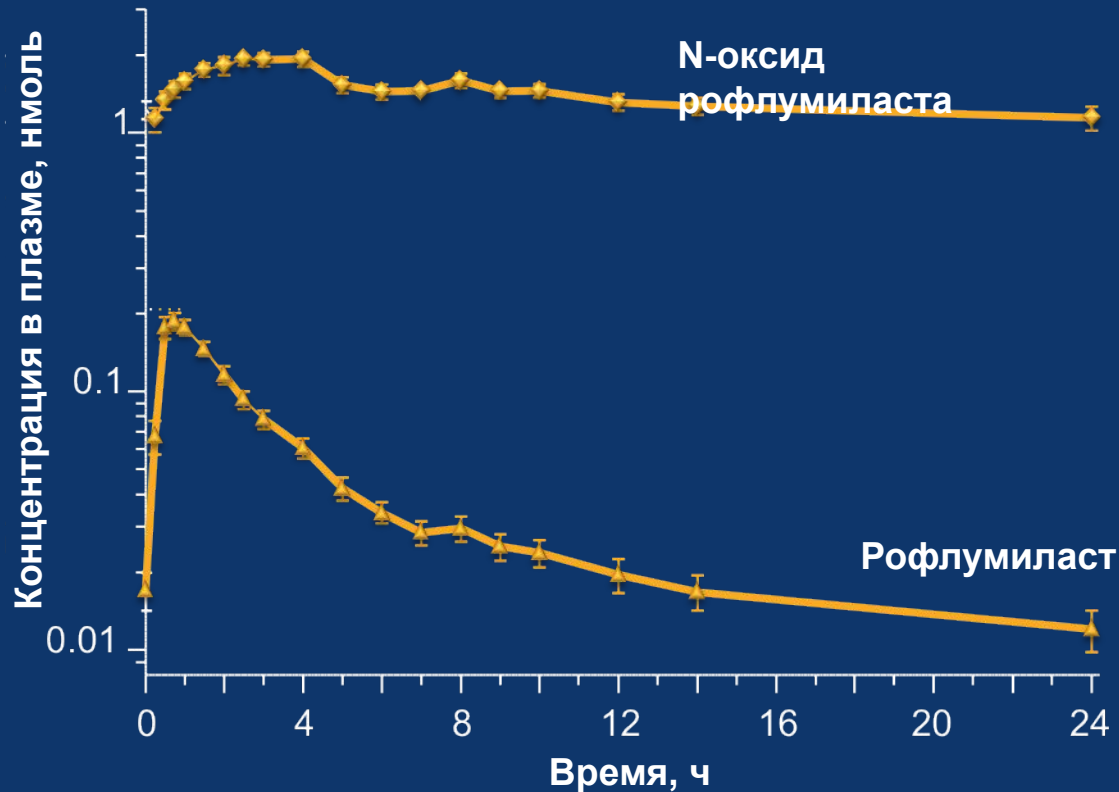
- Подавляет подтип ФДЭ4D больше, чем другие подтипы ФДЭ4

## РОФЛУМИЛАСТ

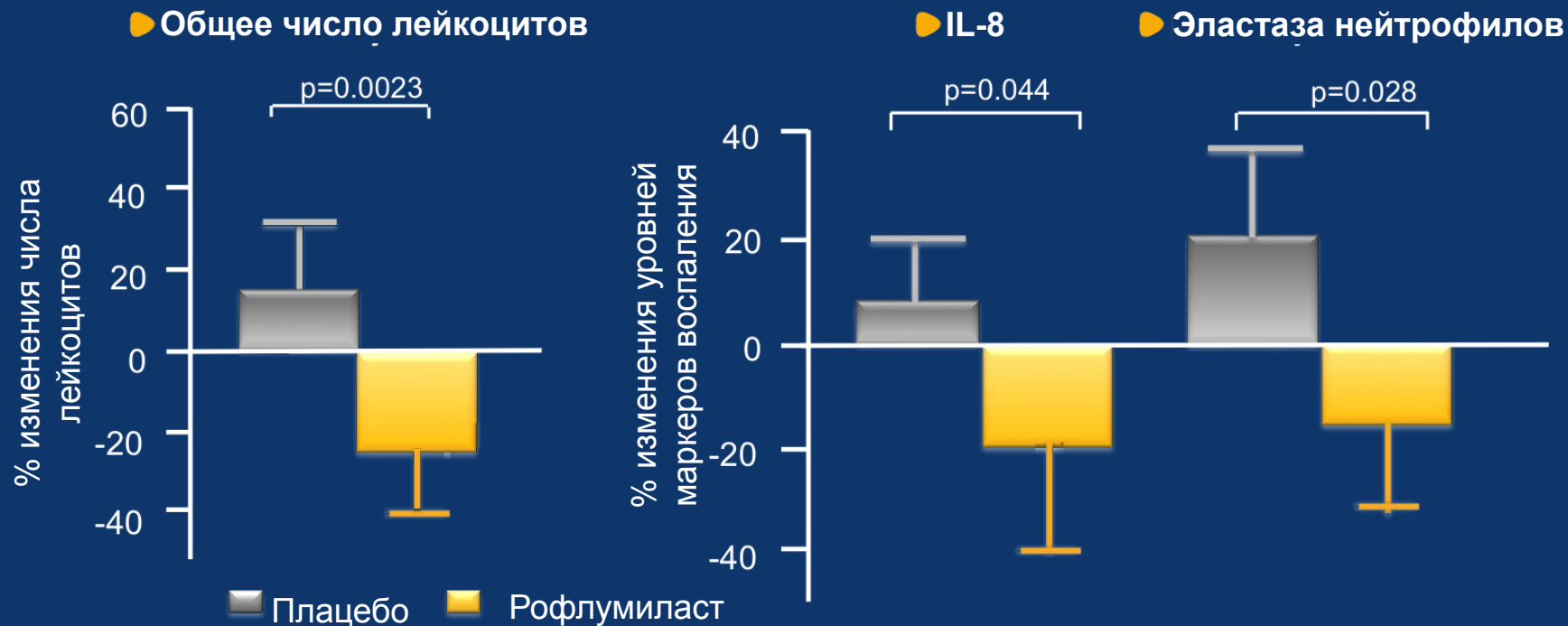


- Высочайший селективный ингибитор ФДЭ4

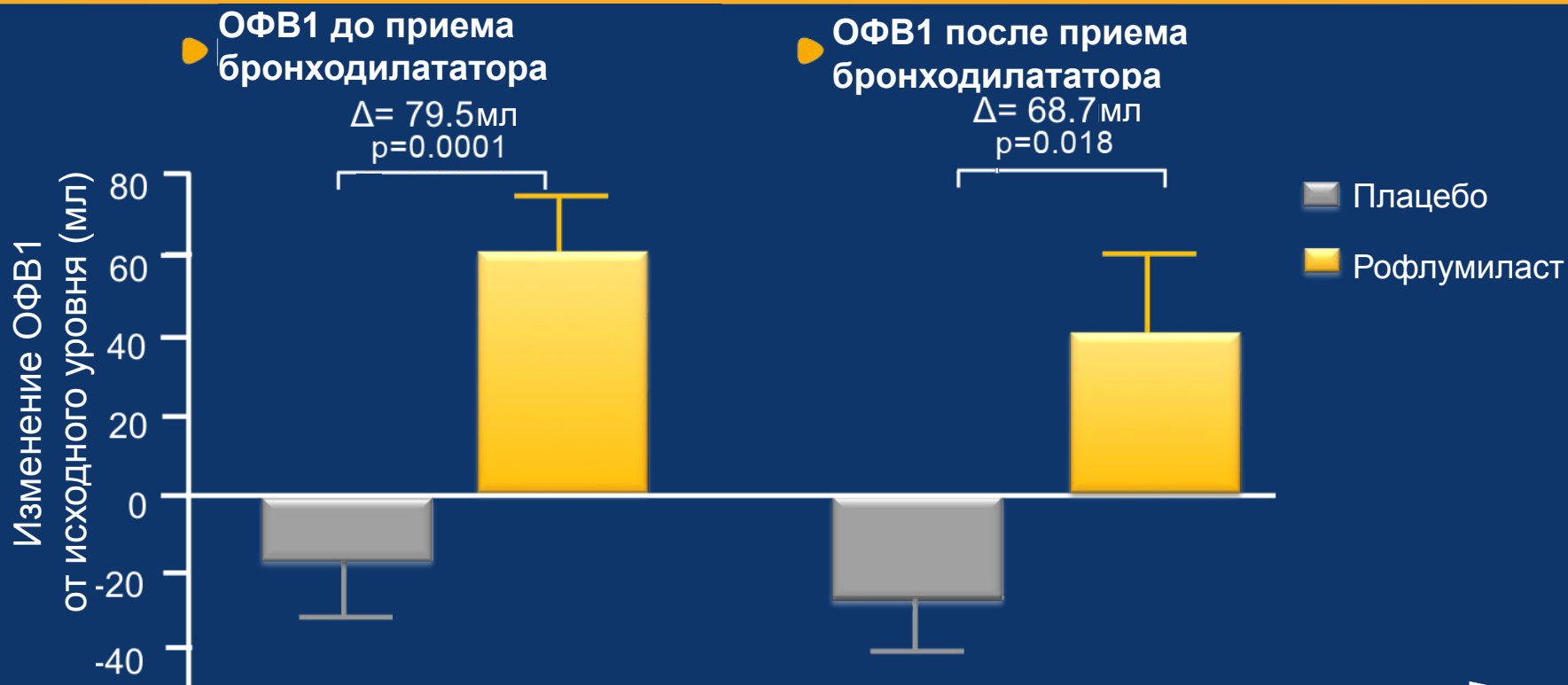
# ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНЕЧНЫЙ ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ N-ОКСИДА РОФЛУМИЛАСТА ОБЕСПЕЧИВАЕТ ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ ПРЕПАРАТА В СУТКИ



# РОФЛУМИЛАСТ СНИЗИЛ УРОВНИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ОБРАЗЦАХ МОКРОТЫ



# РОФЛУМИЛАСТ УЛУЧШИЛ УРОВНИ ОФВ1 ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ БРОНХОДИЛАТОРА



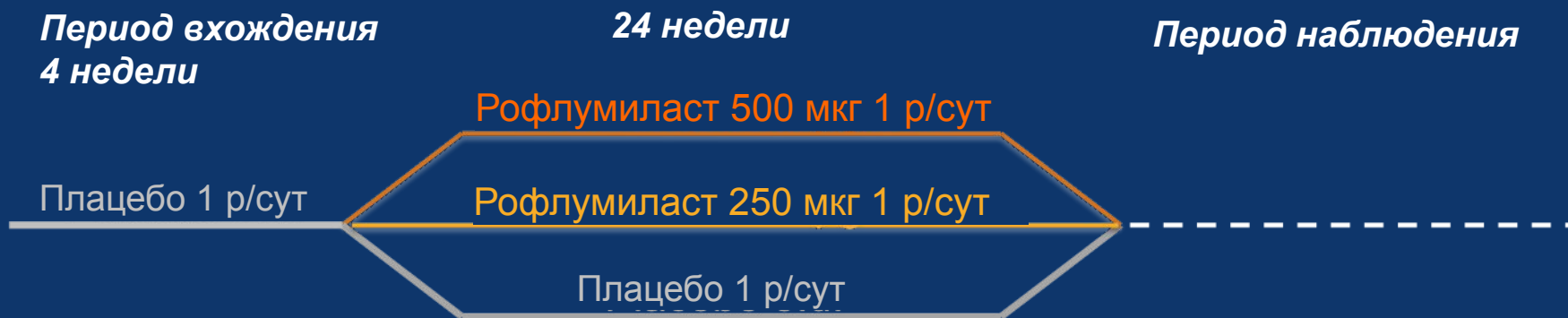
---

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОФЛУМИЛАСТА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ



# RECORD – 6-МЕСЯЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С РАНЖИРОВАНИЕМ ДОЗ

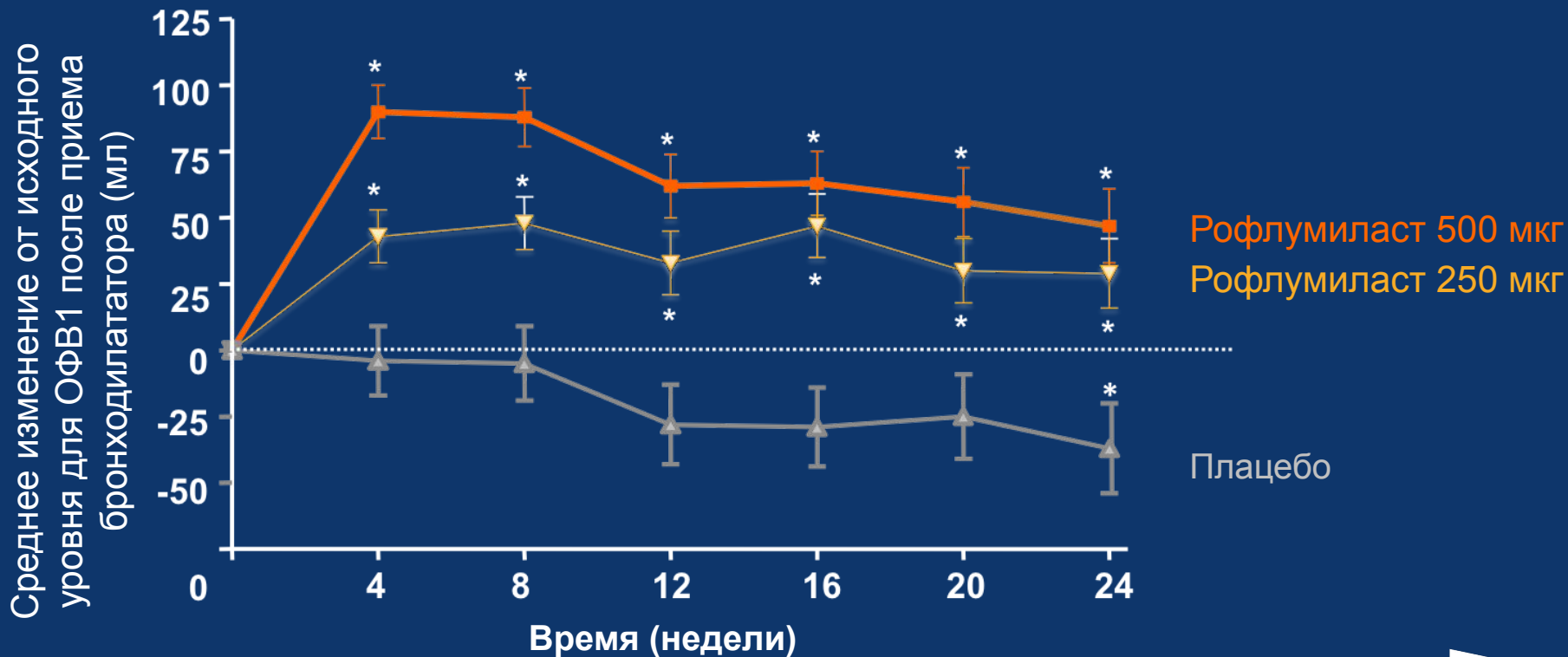
- Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование III фазы
- 1 411 пациент с ХОБЛ получал лечение в течение 24 недель



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



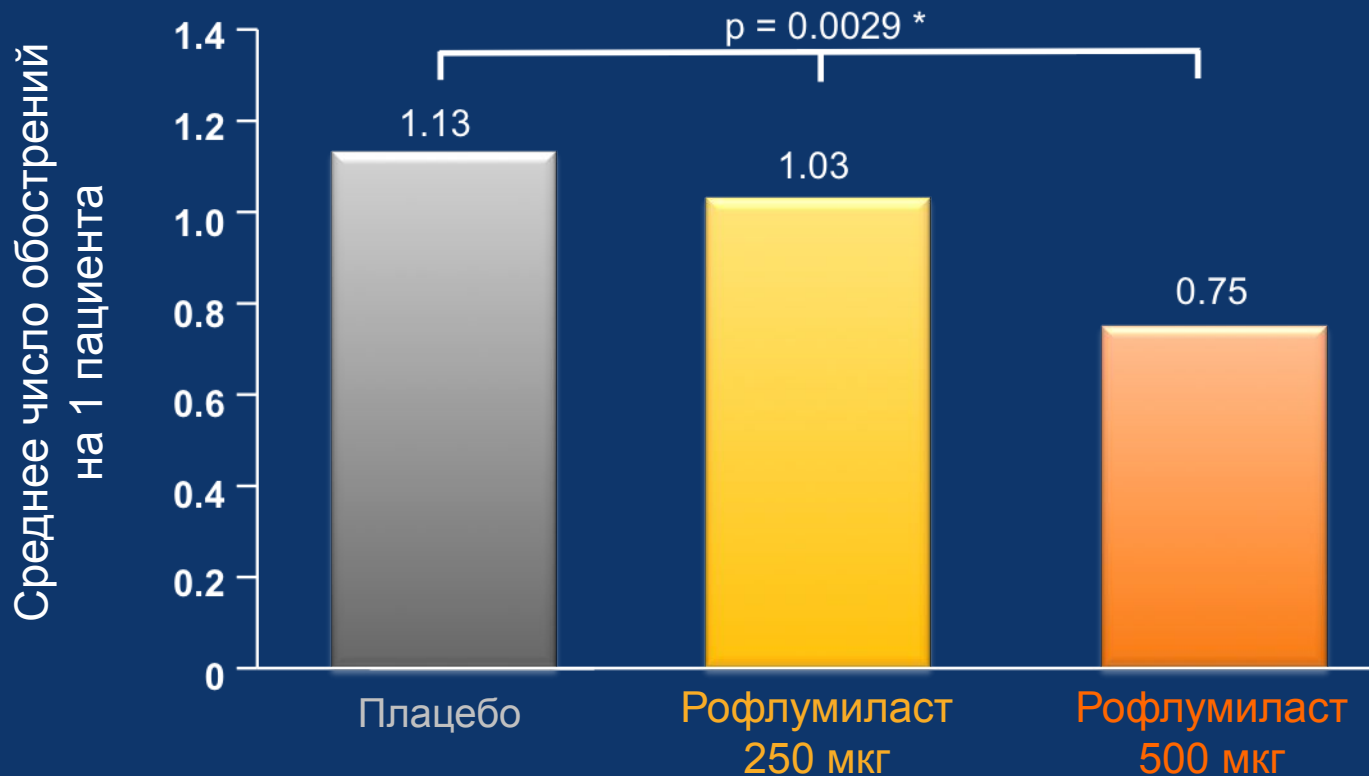
# RECORD – РОФЛУМИЛАСТ УЛУЧШИЛ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ХОБЛ



\*  $p < 0,05$  для сравнения с исходным уровнем



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



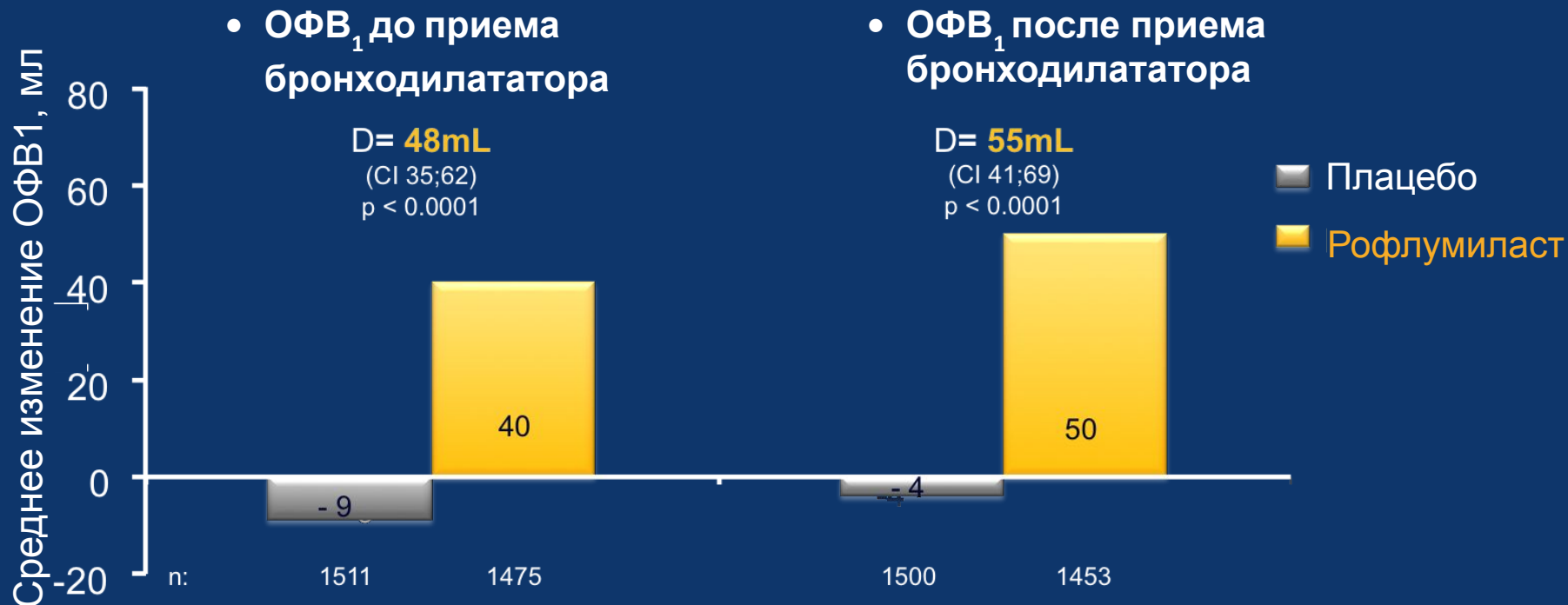
# КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

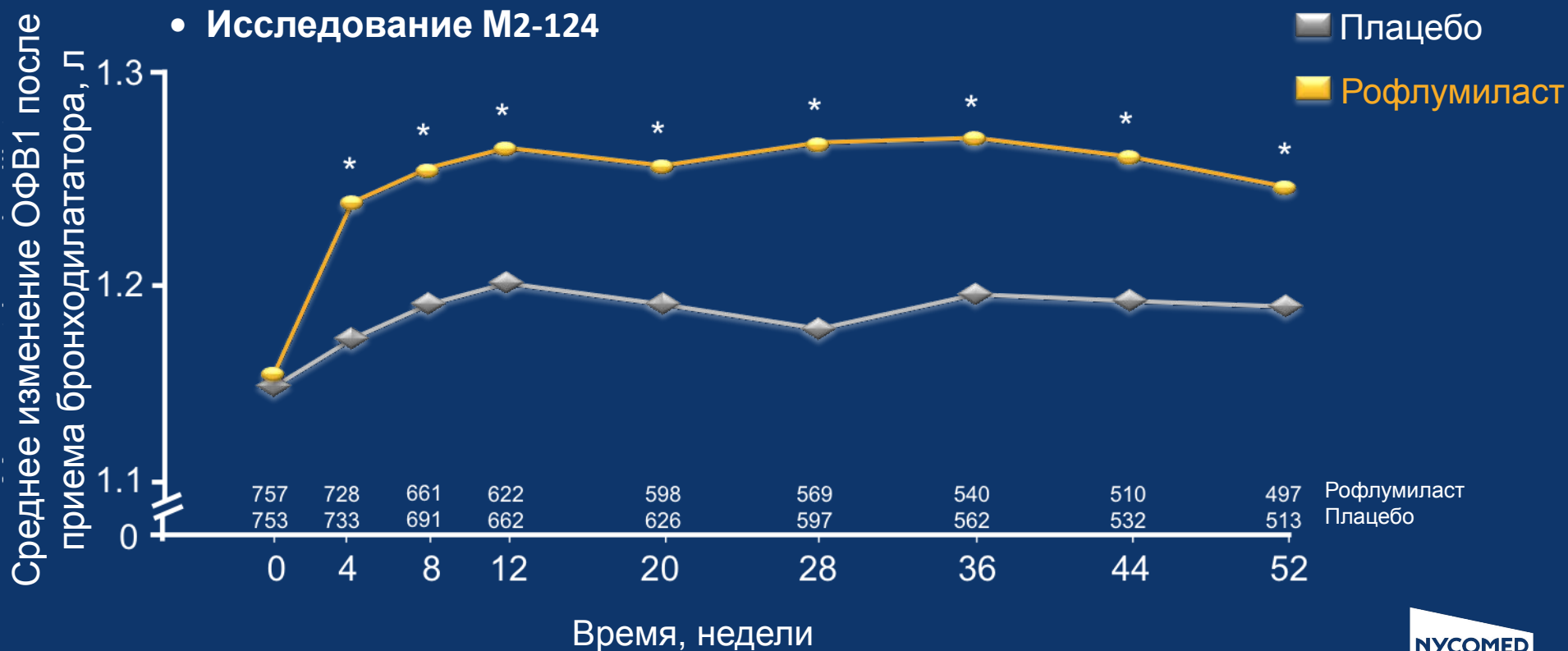
# АНАЛИЗ ОБЪЕДИНЕННЫХ ДАННЫХ ВЫЯВИЛ БОЛЕЕ НИЗКУЮ ЧАСТОТА ОБОСТРЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОФЛУМИЛАСТОМ



# РОФЛУМИЛАСТ ДОСТОВЕРНО УЛУЧШИЛ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ В 12-МЕСЯЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

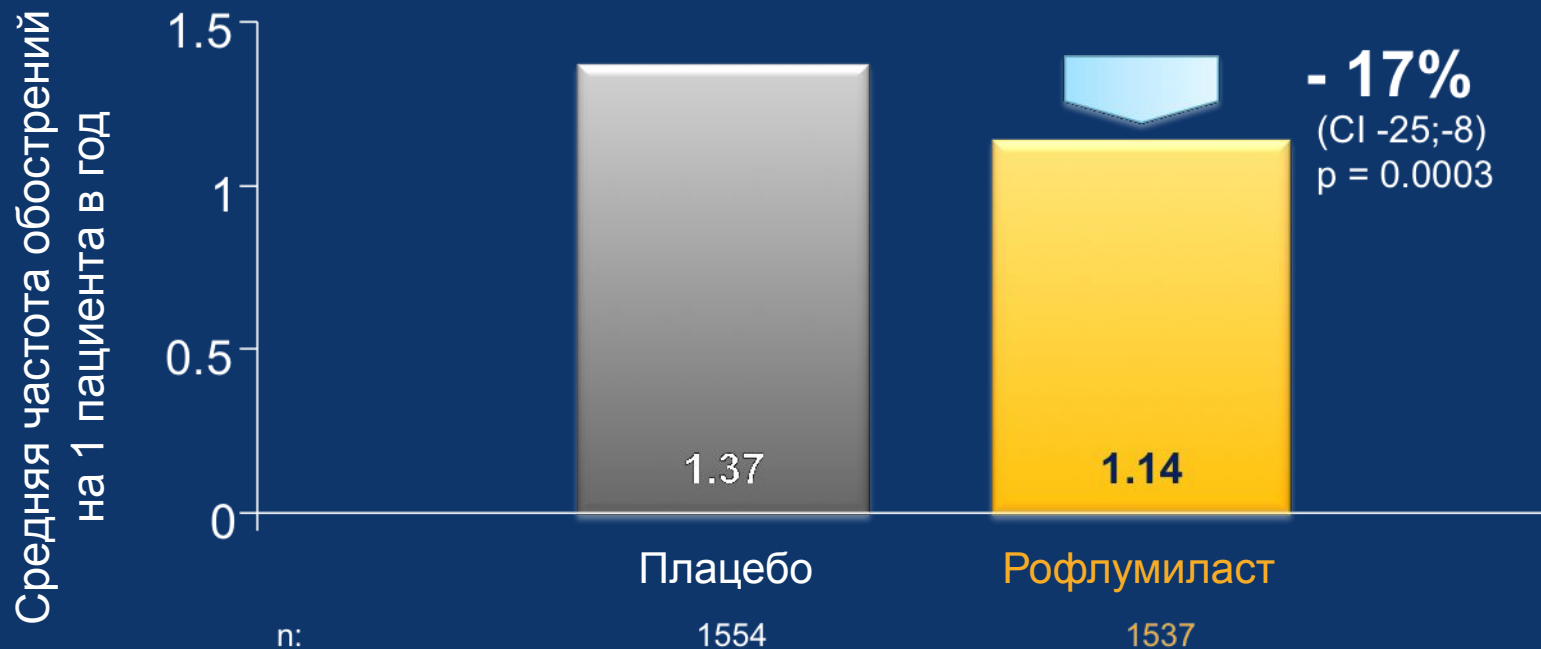


# У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ РОФЛУМИЛАСТ, ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ УЛУЧШИЛАСЬ УЖЕ ЧЕРЕЗ 4 НЕДЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ



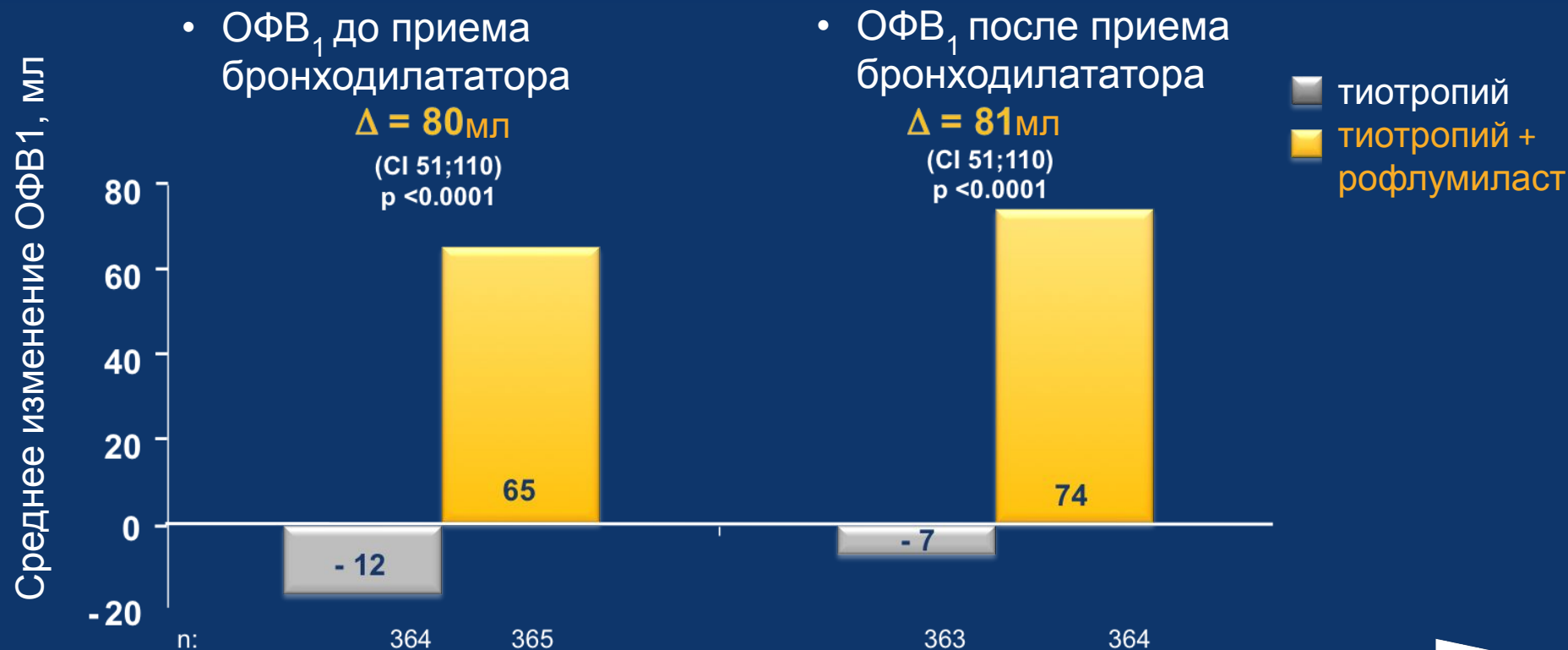
# РОФЛУМИЛАСТ ДОСТОВЕРНО СНИЗИЛ ЧАСТОТУ УМЕРЕННЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

- Первичная конечная точка: частота обострений





# РОФЛУМИЛАСТ ДОСТОВЕРНО УЛУЧШИЛ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ К ТИОТРОПИУ



# 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%)

---

# ДАКСАС<sup>®</sup> В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

# 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



# 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.



# **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](http://www.goldcopd.org)

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

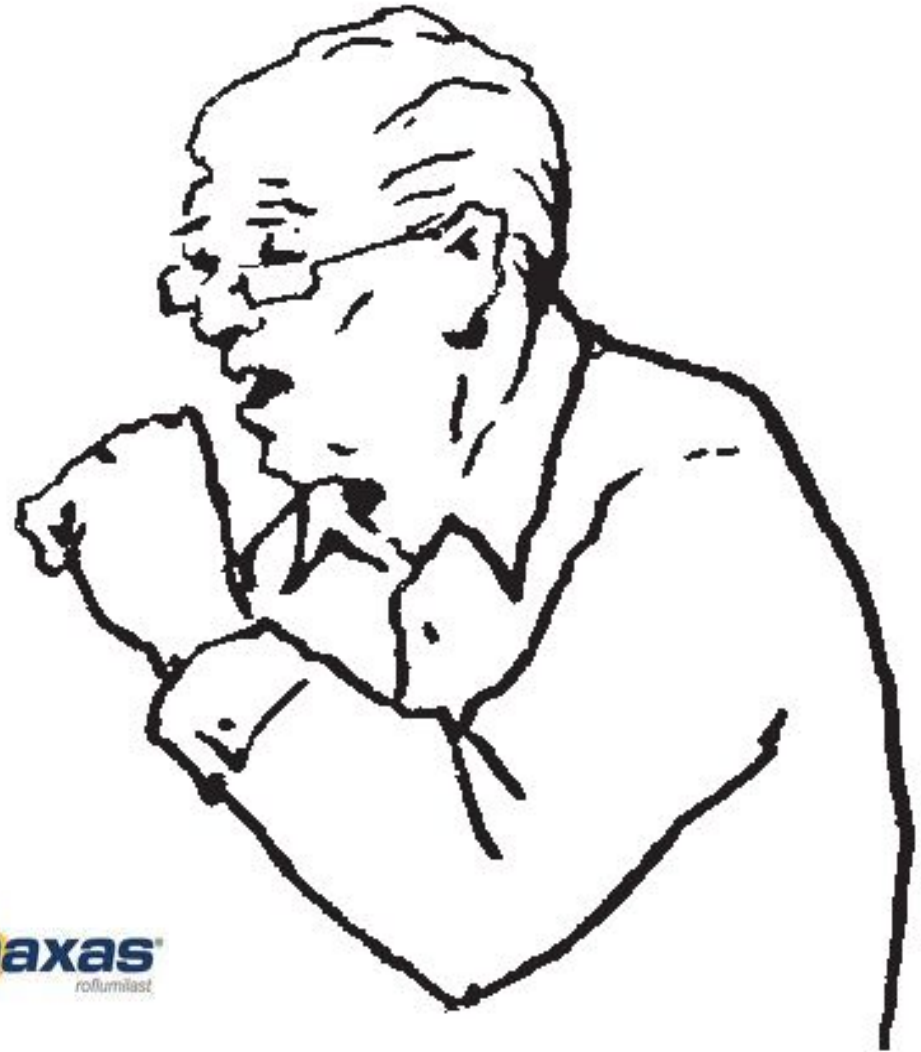
- Болезни сердца и сосудов
- Артериальная гипертония
- Остеопороз
- Слабость, дряблость и атрофия мышц
- Депрессия и/или беспокойство
- Ожирение или, наоборот, потеря веса
- Диабет

**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](http://www.goldcopd.org)) и поддерживается Международной Коалицией ХОБЛ ([www.internationalcopd.org](http://www.internationalcopd.org)).

Переведено на русский и казахский языки, издано на средства Ассоциации семейных врачей Казахстана ([www.kzfamilydoctor.org](http://www.kzfamilydoctor.org)).





**Спасибо за  
внимание!**

