

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

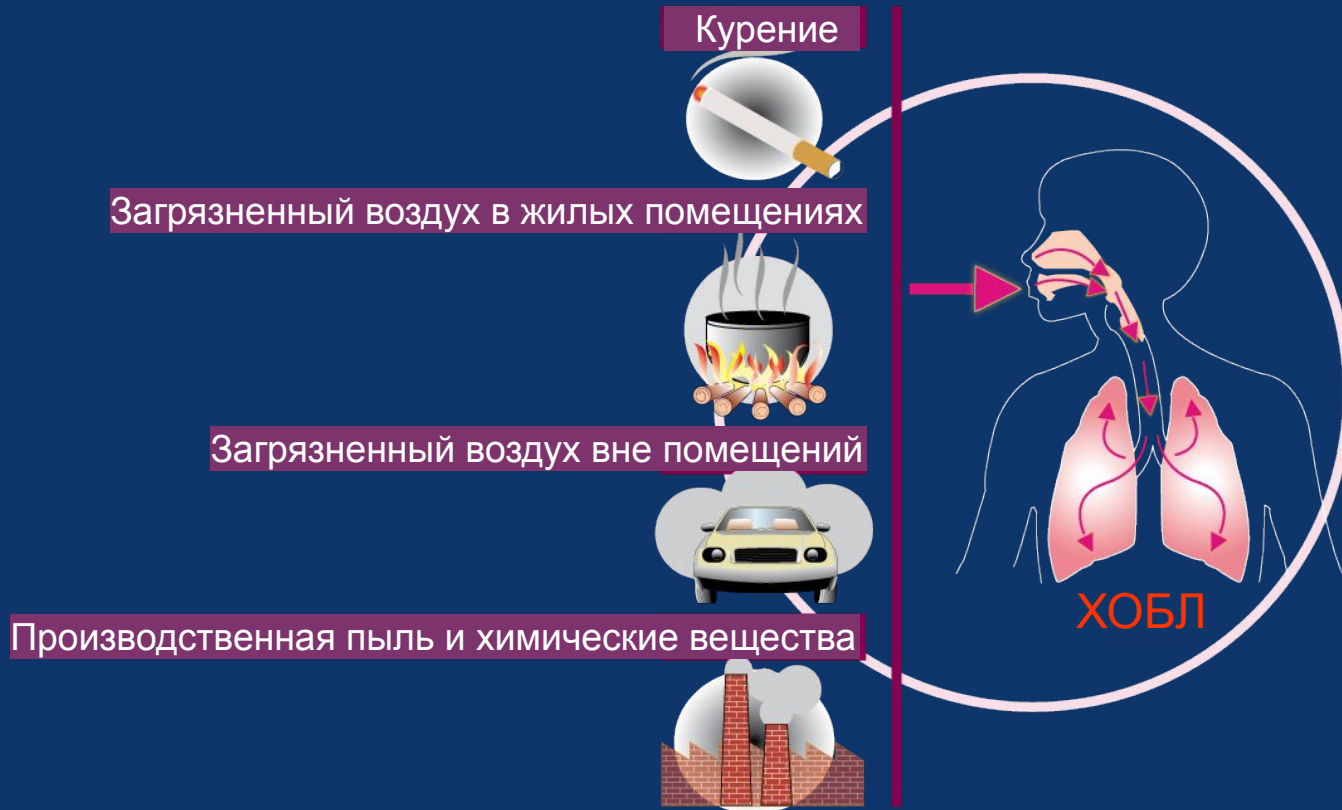


ХОБЛ ЯВЛЯЕТСЯ ОГРОМНЫМ БРЕМЕНЕМ ДЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ЭКОНОМИКИ

- ХОБЛ имеется у 210 млн. человек во всем мире и приводит к 3 млн. смертей ежегодно (5% всех смертей в мире)¹
- По прогнозам, к 2030 году ХОБЛ займет 3-е место среди ведущих причин смерти во всем мире²
- 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 степени³
 - Высокие расходы связаны также с лечением обострений, в частности, госпитализациями³
 - Непрямые затраты включают потерю производительности труда в связи с симптомами заболевания³



ХОБЛ РАЗВИВАЕТСЯ В РЕЗУЛЬТАТЕ ВДЫХАНИЯ РАЗДРАЖАЮЩИХ И ТОКСИЧНЫХ ВЕЩЕСТВ



ХОБЛ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ ЛЕГОЧНЫМИ И СИСТЕМНЫМИ КОМПОНЕНТАМИ



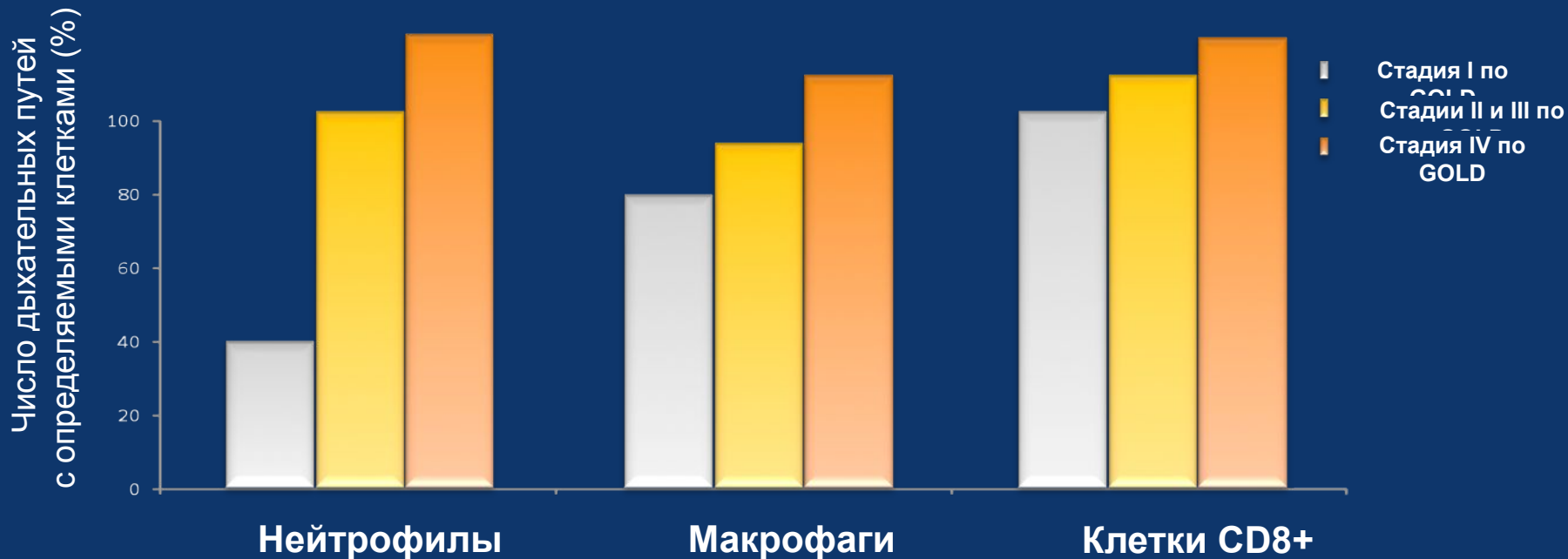
ХРОНИЧЕСКОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ИГРАЕТ ЦЕНТРАЛЬНУЮ РОЛЬ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОБЛ



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 (**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 восстановления²
- Обострения обычно возникают в результате бактериальной/вирусной инфекции легких и дыхательных путей¹
- При обострениях увеличиваются уровни маркеров воспаления^{3,4}

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. Seenungai TA, Donatuson 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**

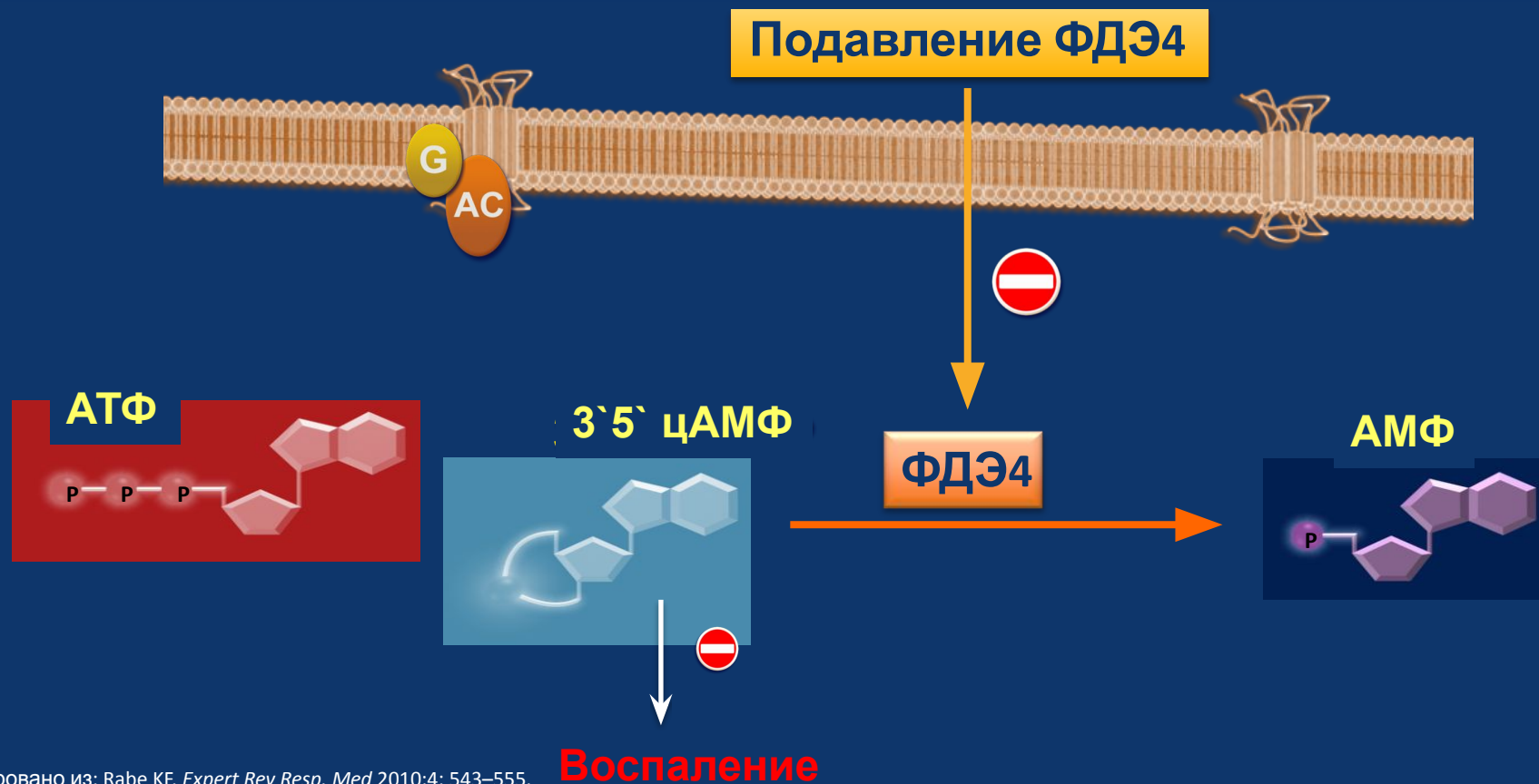


ПО МЕРЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ ТРЕБУЕТСЯ ПОСТЕПЕННОЕ НАРАЩИВАНИЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ



ИНГИБИТОРЫ ФДЭ4 – ОБОСНОВАНИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗРАБОТКИ

ФОСФОДИЭСТЕРАЗА-4 ИГРАЕТ ВАЖНУЮ РОЛЬ В ВОСПАЛЕНИИ



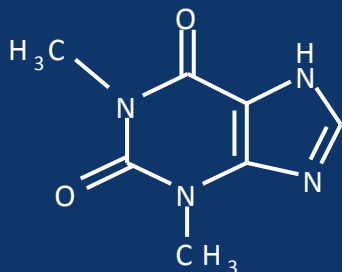
ФЕРМЕНТ ФДЭ4 ЭКСПРЕССИРУЕТСЯ В КЛЮЧЕВЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ КЛЕТКАХ, УЧАСТВУЮЩИХ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХОБЛ

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 ⁺ и CD8 ⁺) 4, 7	3,		3, 4



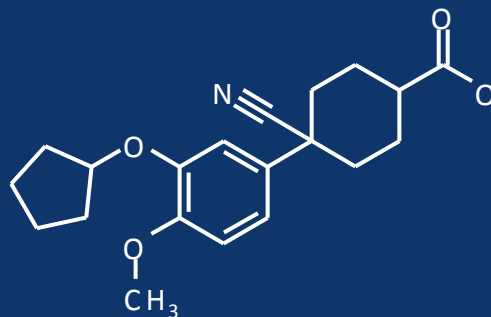
РОФЛУМИЛАСТ – ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ ИНГИБИТОР ФДЭ4

ТЕОФИЛЛИН



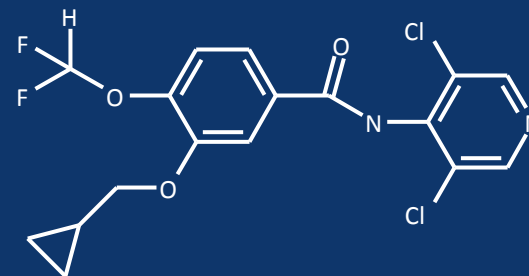
- Неселективный, слабый ингибитор ФДЭ

ЦИЛОМИЛАСТ



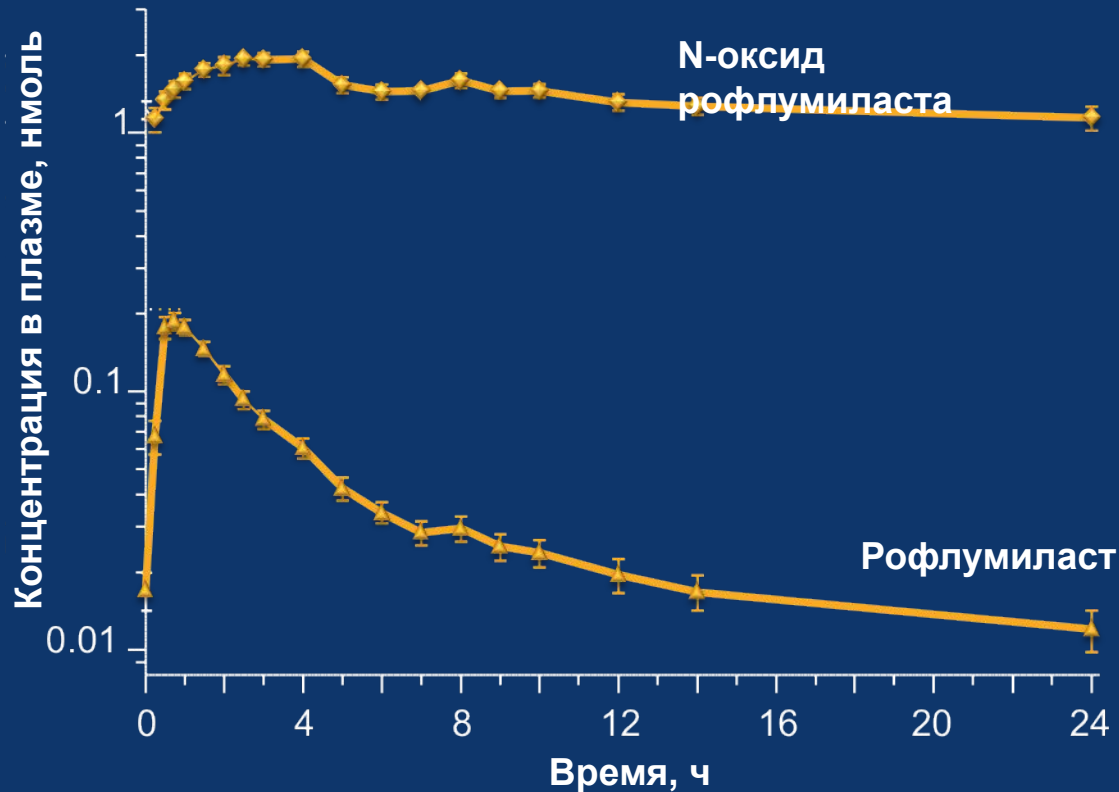
- Подавляет подтип ФДЭ4D больше, чем другие подтипы ФДЭ4

РОФЛУМИЛАСТ

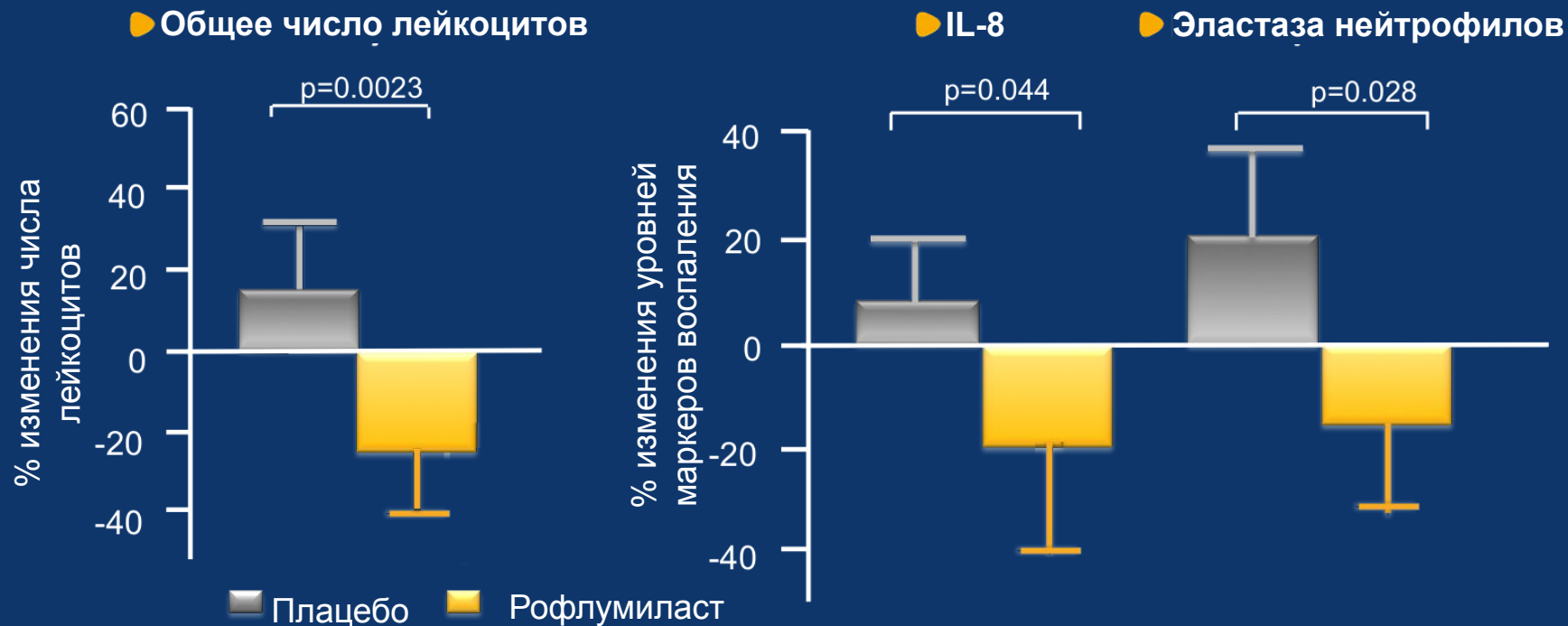


- Высокоселективный ингибитор ФДЭ4

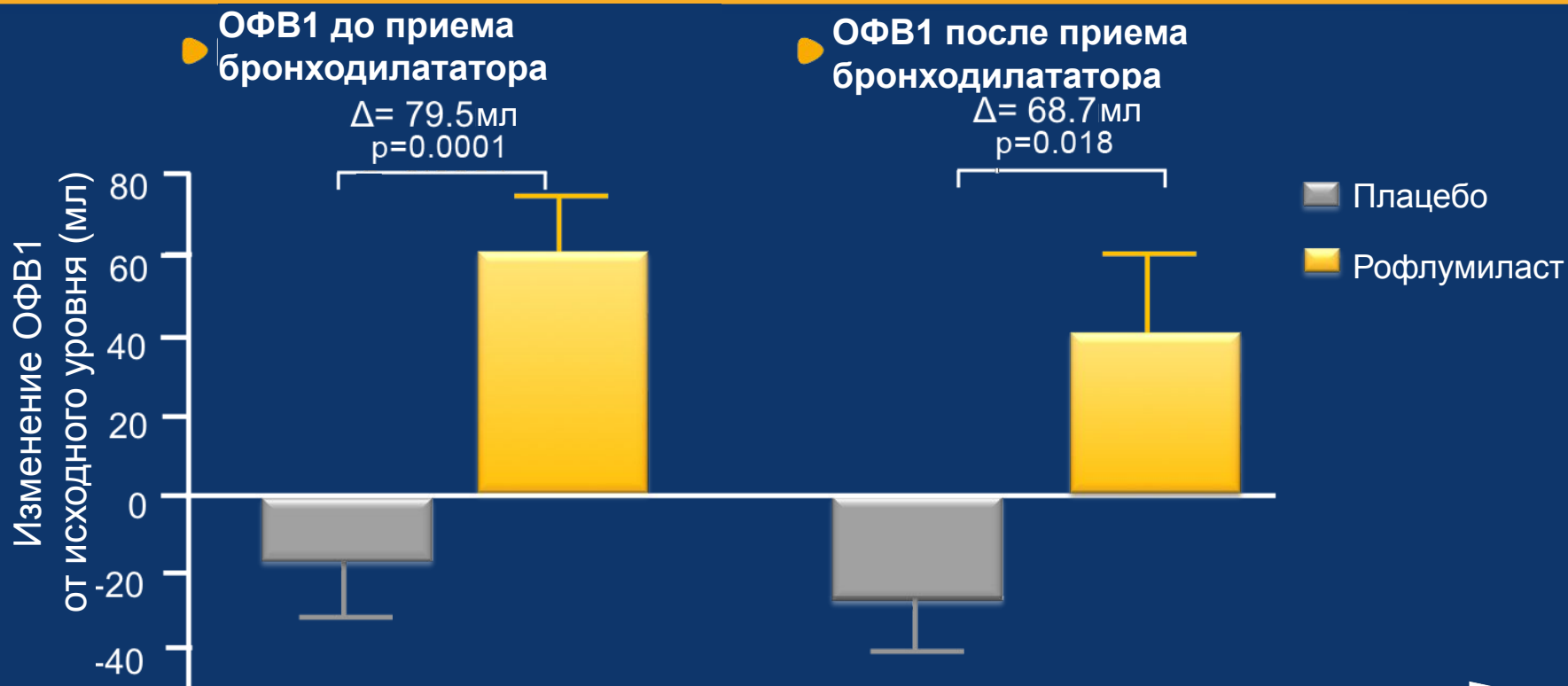
ДЛИТЕЛЬНЫЙ КОНЕЧНЫЙ ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ N-ОКСИДА РОФЛУМИЛАСТА ОБЕСПЕЧИВАЕТ ОДНОКРАТНЫЙ ПРИЕМ ПРЕПАРАТА В СУТКИ



РОФЛУМИЛАСТ СНИЗИЛ УРОВНИ МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ В ОБРАЗЦАХ МОКРОТЫ



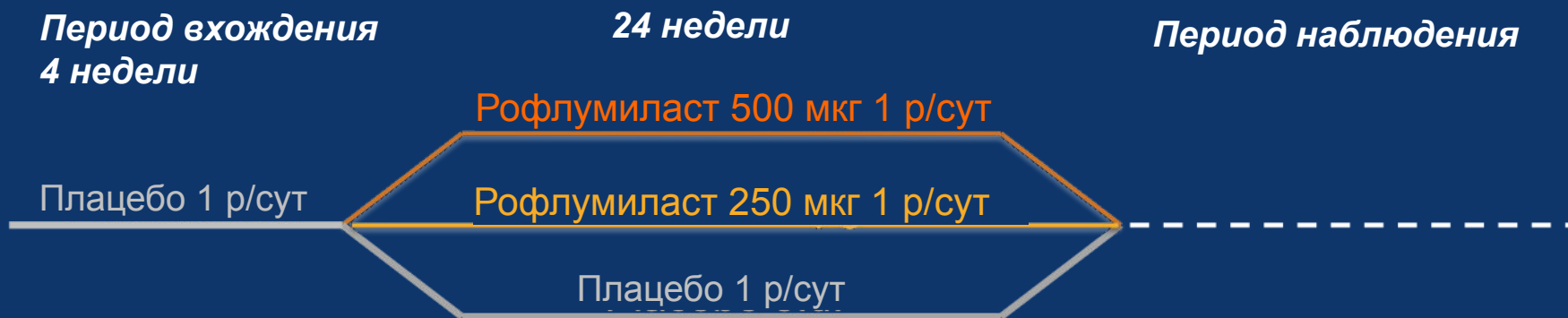
РОФЛУМИЛАСТ УЛУЧШИЛ УРОВНИ ОФВ1 ДО И ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ БРОНХОДИЛАТОРА



ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОФЛУМИЛАСТА В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

RECORD – 6-МЕСЯЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С РАНЖИРОВАНИЕМ ДОЗ

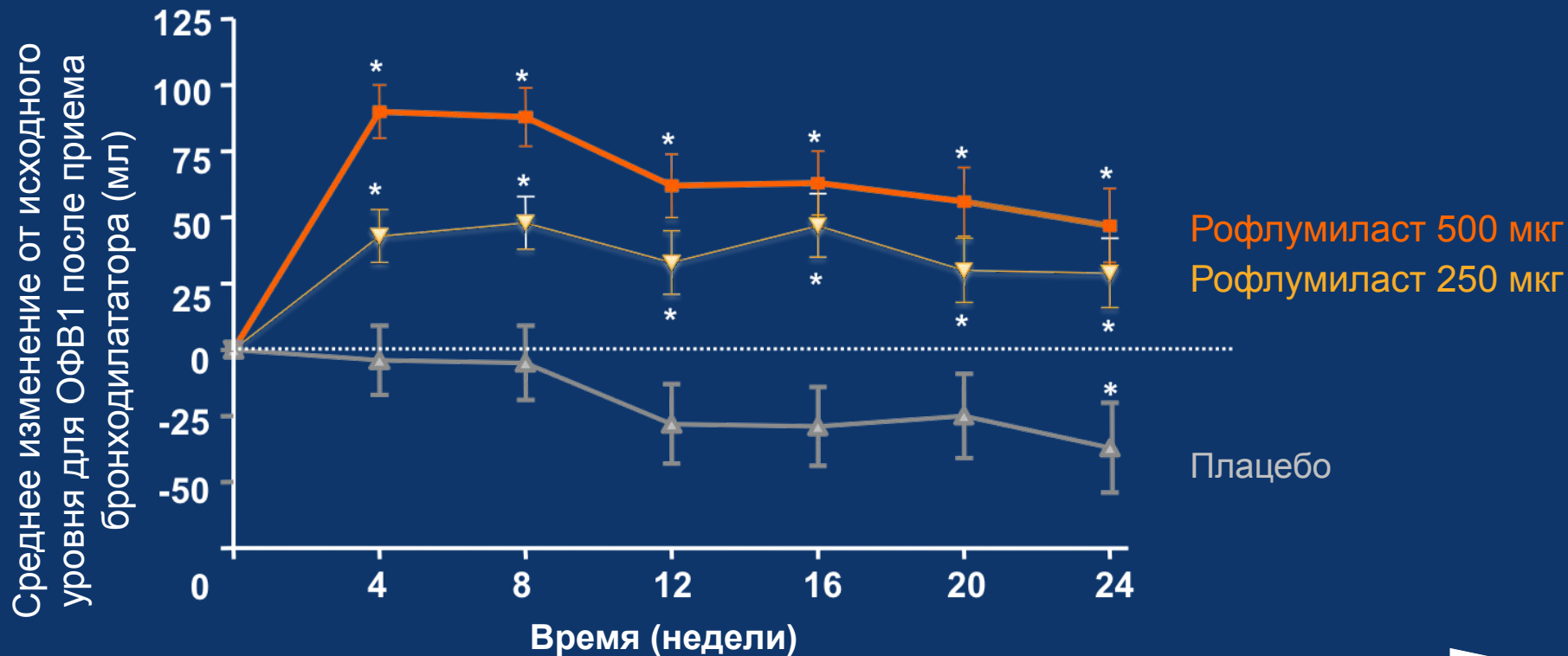
- Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо контролируемое исследование III фазы
- 1 411 пациент с ХОБЛ получал лечение в течение 24 недель



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



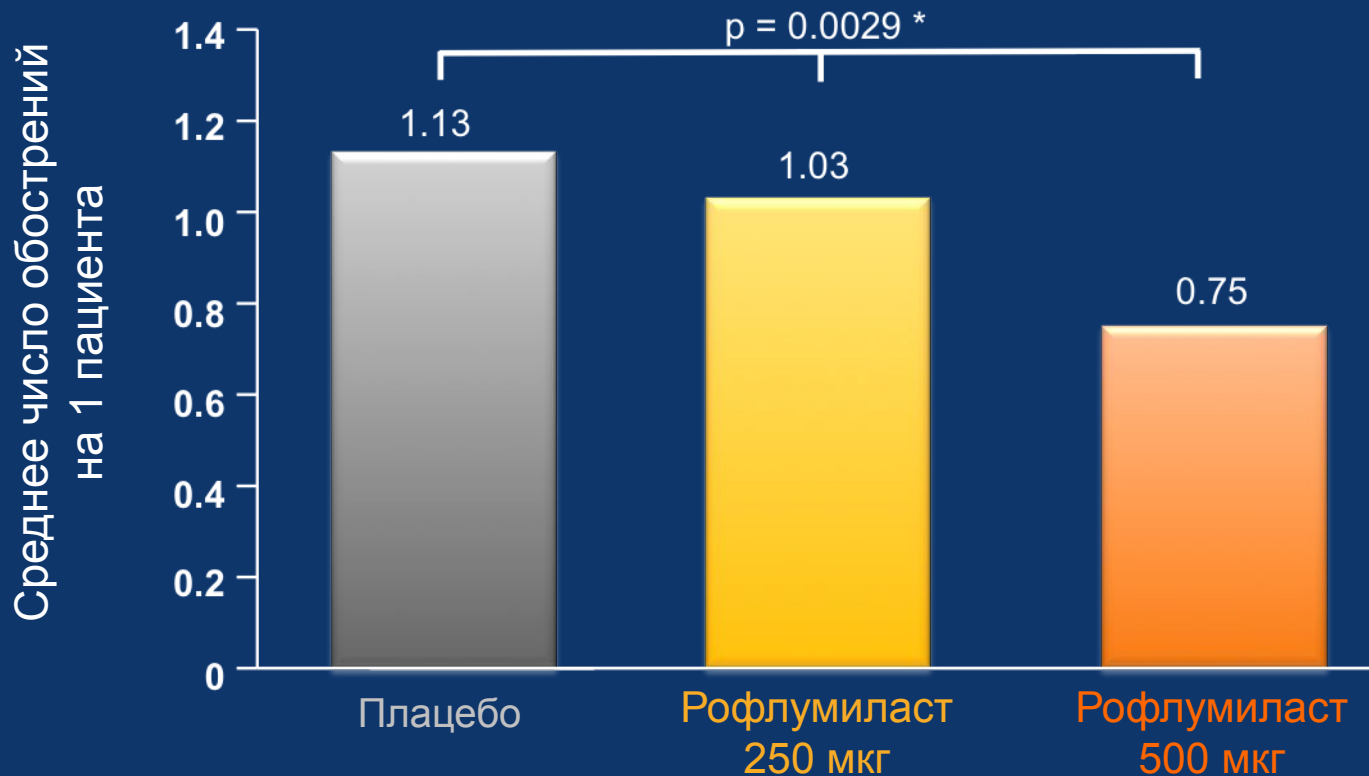
RECORD – РОФЛУМИЛАСТ УЛУЧШИЛ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С УМЕРЕННОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ХОБЛ



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



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



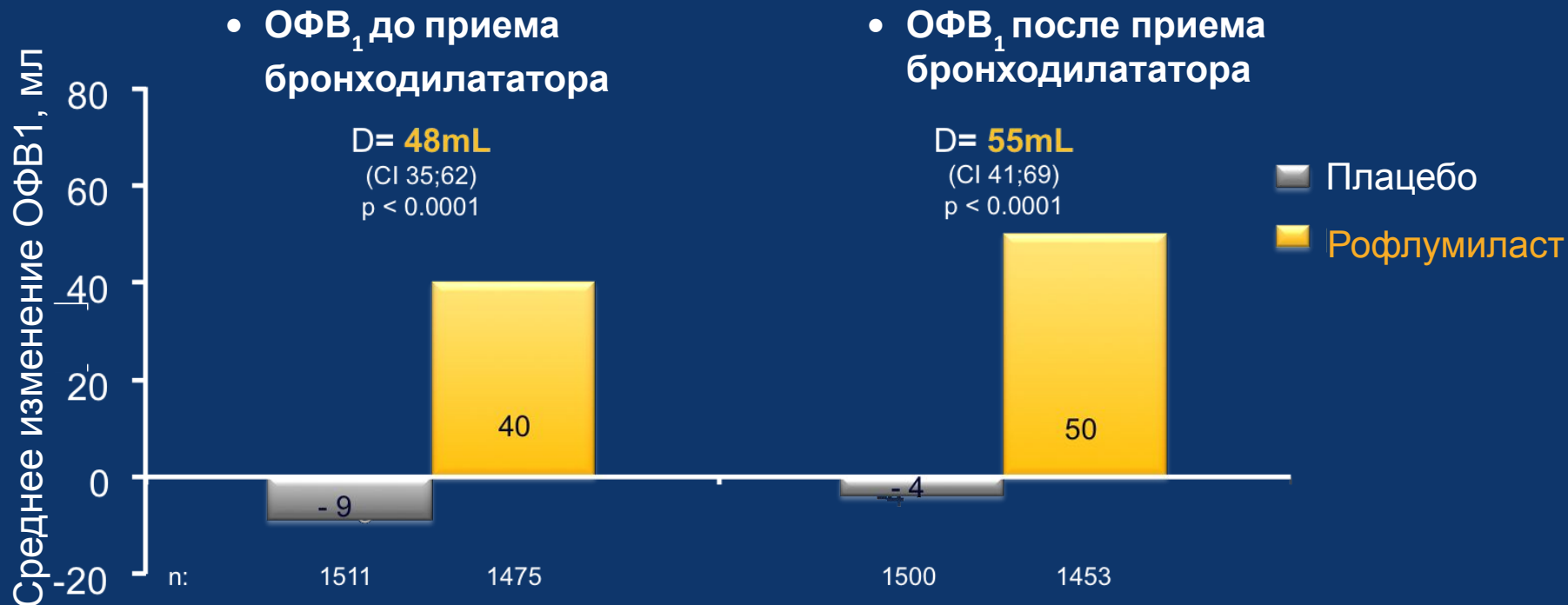
КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В РАННИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Возраст ≥ 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

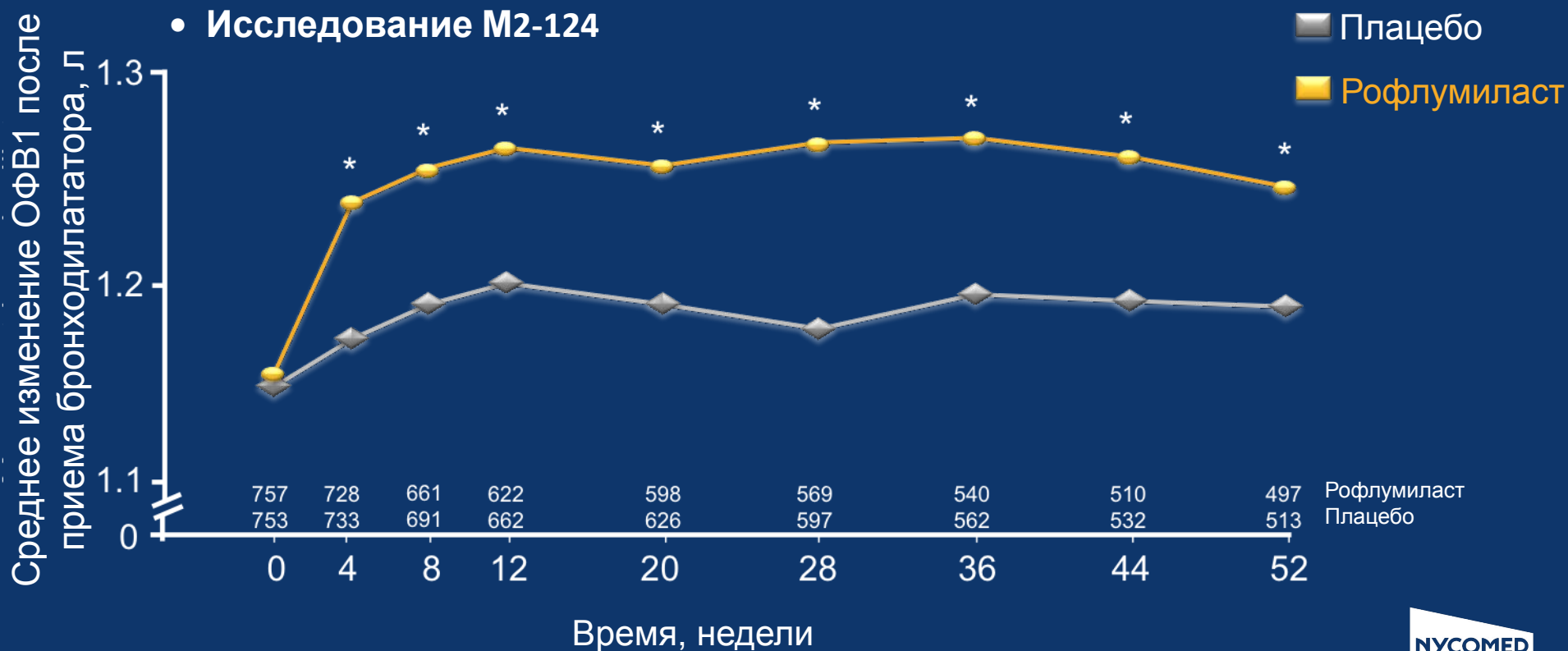
АНАЛИЗ ОБЪЕДИНЕННЫХ ДАННЫХ ВЫЯВИЛ БОЛЕЕ НИЗКУЮ ЧАСТОТА ОБОСТРЕНИЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОФЛУМИЛАСТОМ



РОФЛУМИЛАСТ ДОСТОВЕРНО УЛУЧШИЛ ФУНКЦИЮ ЛЕГКИХ В 12-МЕСЯЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ



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

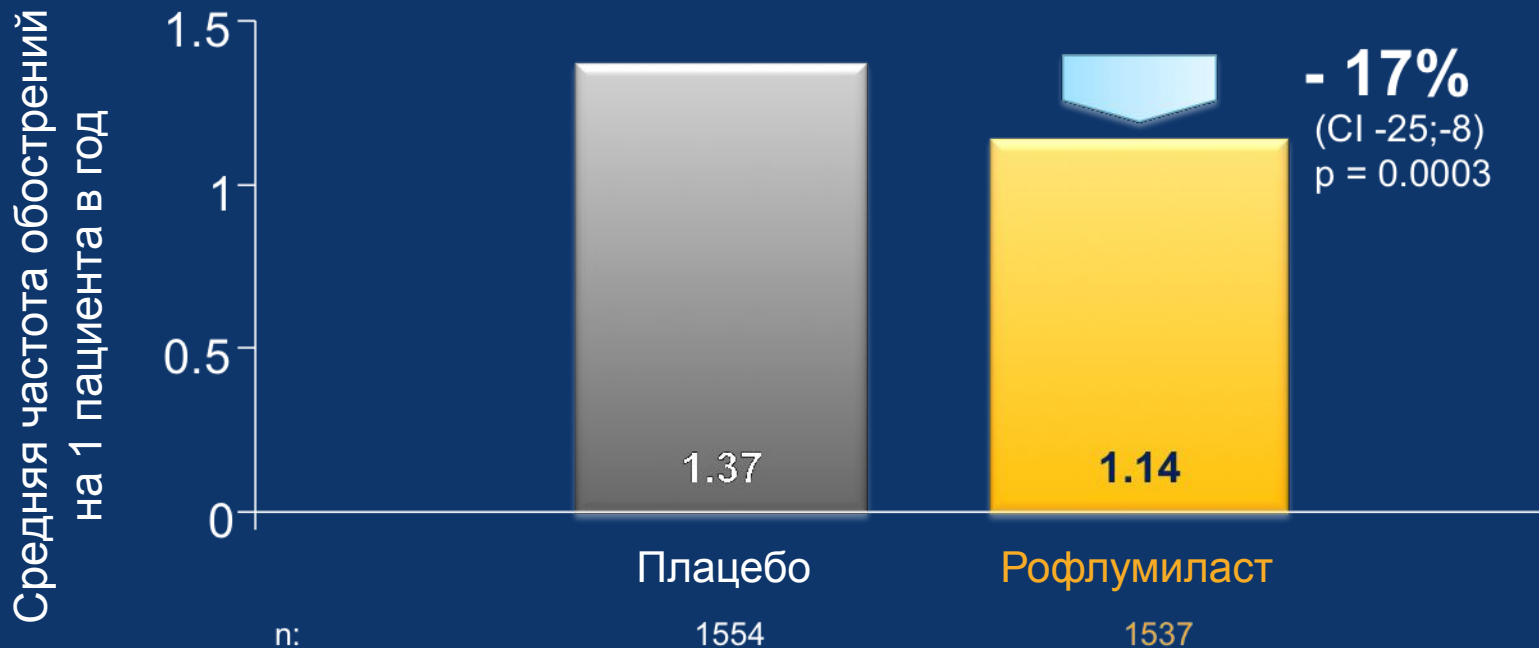


* Статистически значимое различие

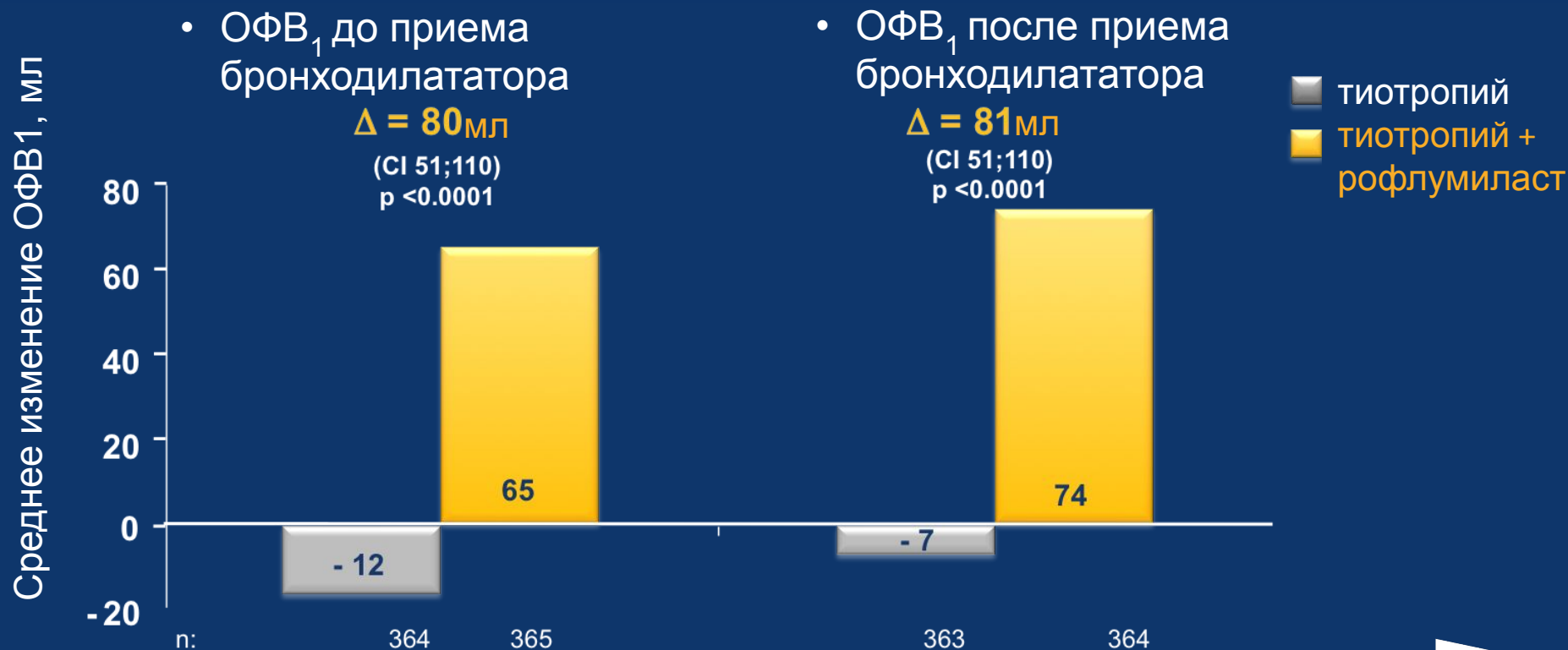


РОФЛУМИЛАСТ ДОСТОВЕРНО СНИЗИЛ ЧАСТОТУ УМЕРЕННЫХ И ТЯЖЕЛЫХ ОБОСТРЕНИЙ

- 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[®] 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

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).





**Спасибо за
внимание!**