Хроническая Обструктивная Болезнь Легких.

Школа для врачей

RU/SPI-141386

Бронхообструкция выявляется у 30-50% курящих

Kohansal R et al. AJRCCM 2009;180(1):3-10.
Lundback B et al. Respir Med 2003; 97:115-22

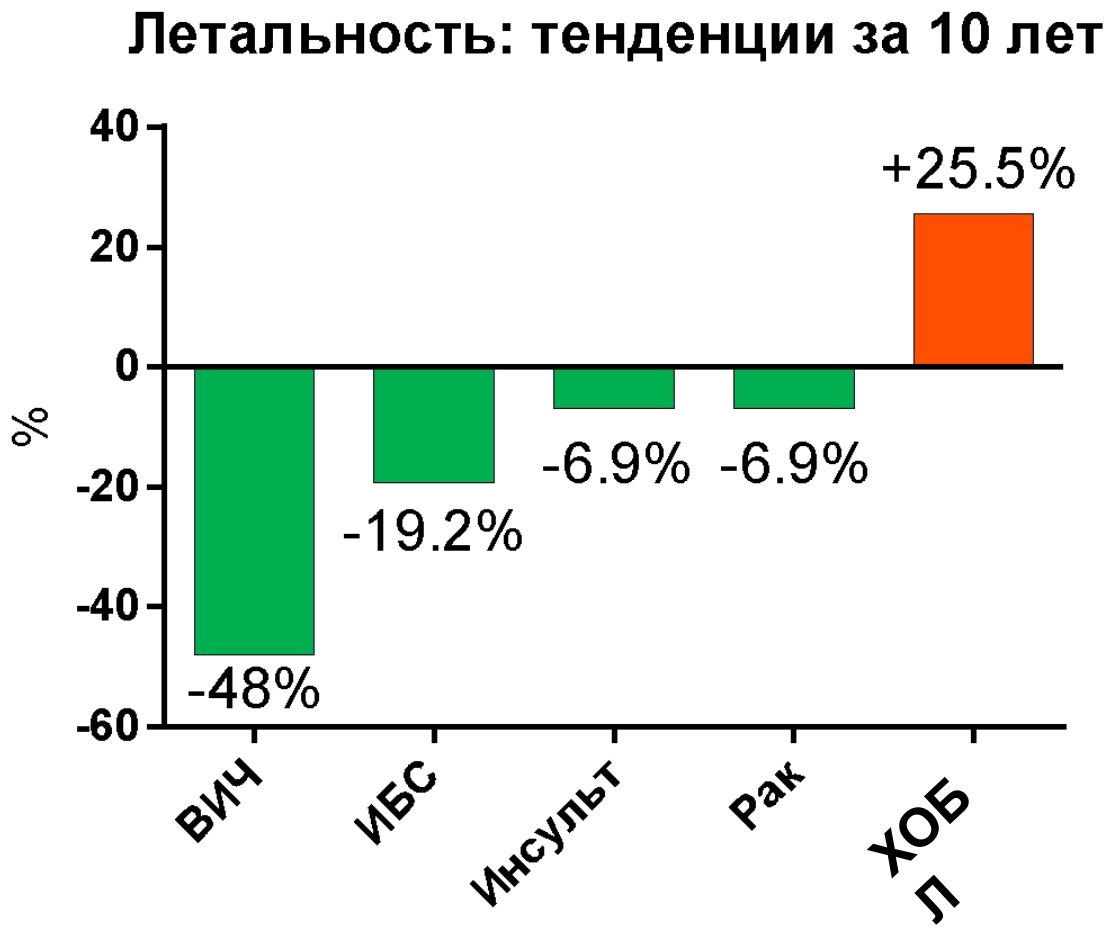
В США у 56% пациентов со сниженными показателями ОФВ$_1$ диагноз ХОБЛ никогда не выставлялся

Mannino DM et al. MMWR Surveill Summ 2002; 51(SS06): 1-16

В 1-4 раза чаще у курящих лиц ≥30 лет – 14.5% больных ХОБЛ, причем только у 10% этот диагноз был установлен ранее

Жестков с соавт. Пульмонология 2009; №6

Летальность от ХОБЛ за десятилетие увеличилась примерно на четверть



Mannino et al. MMWR 2002

Dornhorst A C. Respiratory insufficiency (Frederick Price Memorial Lecture). Lancet 1955; 1: 1185-1187

Ограничение воздушного потока – общая черта всех больных ХОБЛ

Ограничение воздушного потока

Усиление симптомов

Sutherland ER and Cherniack RM. NEJM 2004;350:2689-97

Ограничение физических нагрузок

Снижение качества жизни

Agusti A et al. Respiratory Research 2010; 11: 122

Колонизация дыхательных путей условно-патогенными МО

Hurst JR et al. NEJM 2010; 363: 1128-38

Увеличение числа обострений ХОБЛ

Zalacain et al. ERJ 1999; 13: 343-348

Увеличение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний

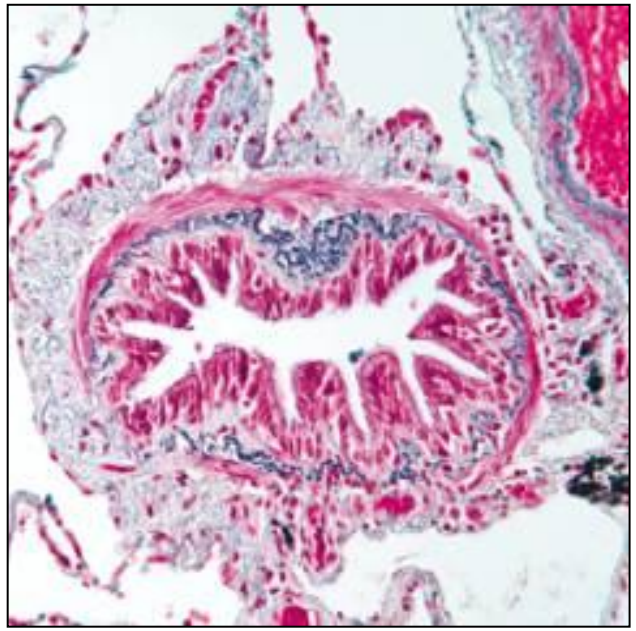
Anthonisen et al. AJRCCM 2002; 166: 333-339

Увеличение летальности от ХОБЛ

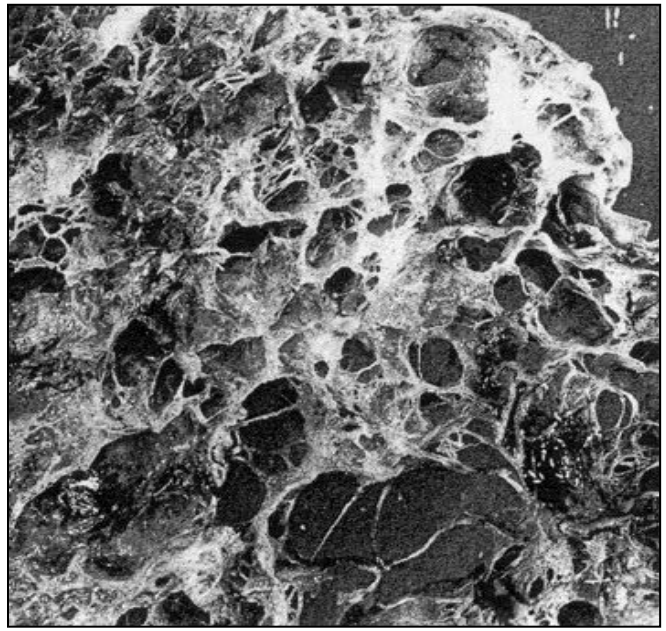
Agusti A, et al. ERJ. 2013; 42: 1391–401

Виды ограничения воздушного потока у больных ХОБЛ

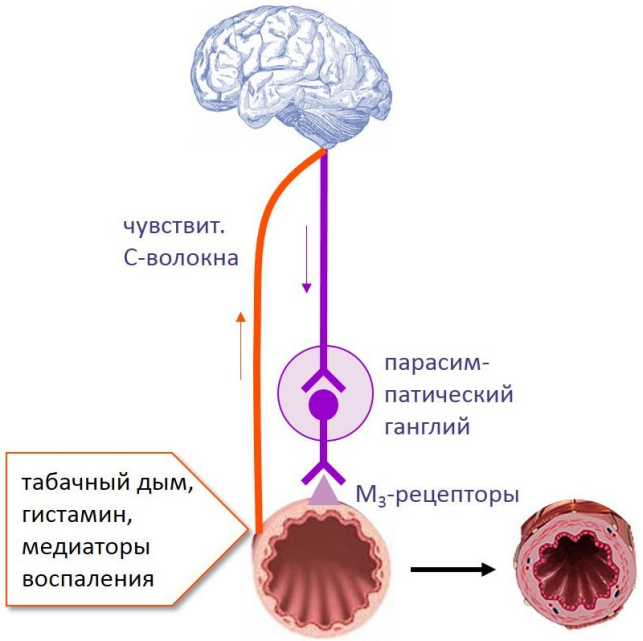
Бронхиолит



Эмфизема (сдавление бронхиол извне)



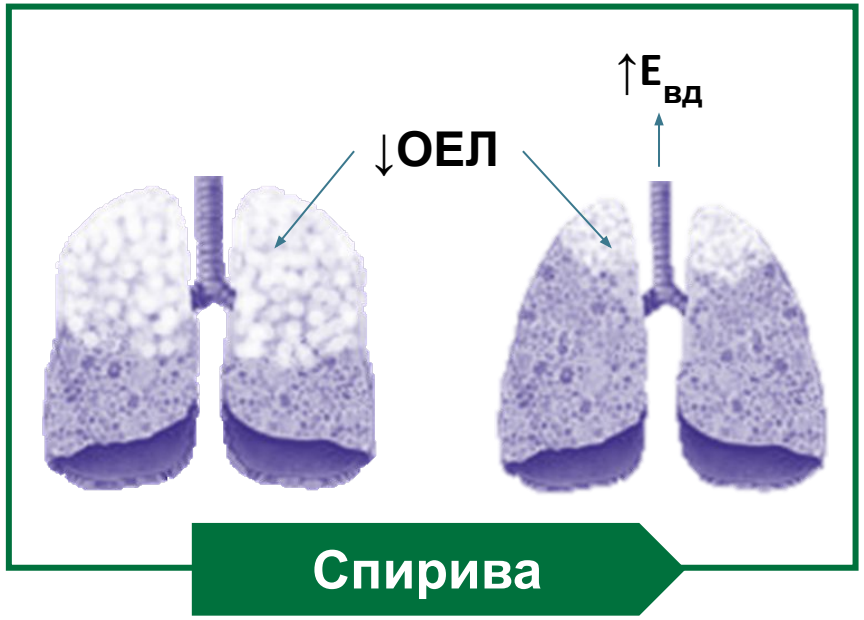
Повышенный парасимпатический тон



Высокий холинергический тонус – единственный обратимый механизм обструкции у больных ХОБЛ.

по Barnes PJ. in *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine,* 5th ed. 2010

Назначение Спиривы позволяет увеличить объем вдоха у больных ХОБЛ



Назначение Спирива увеличивает ОФВ$_1$ на 150-180 мл

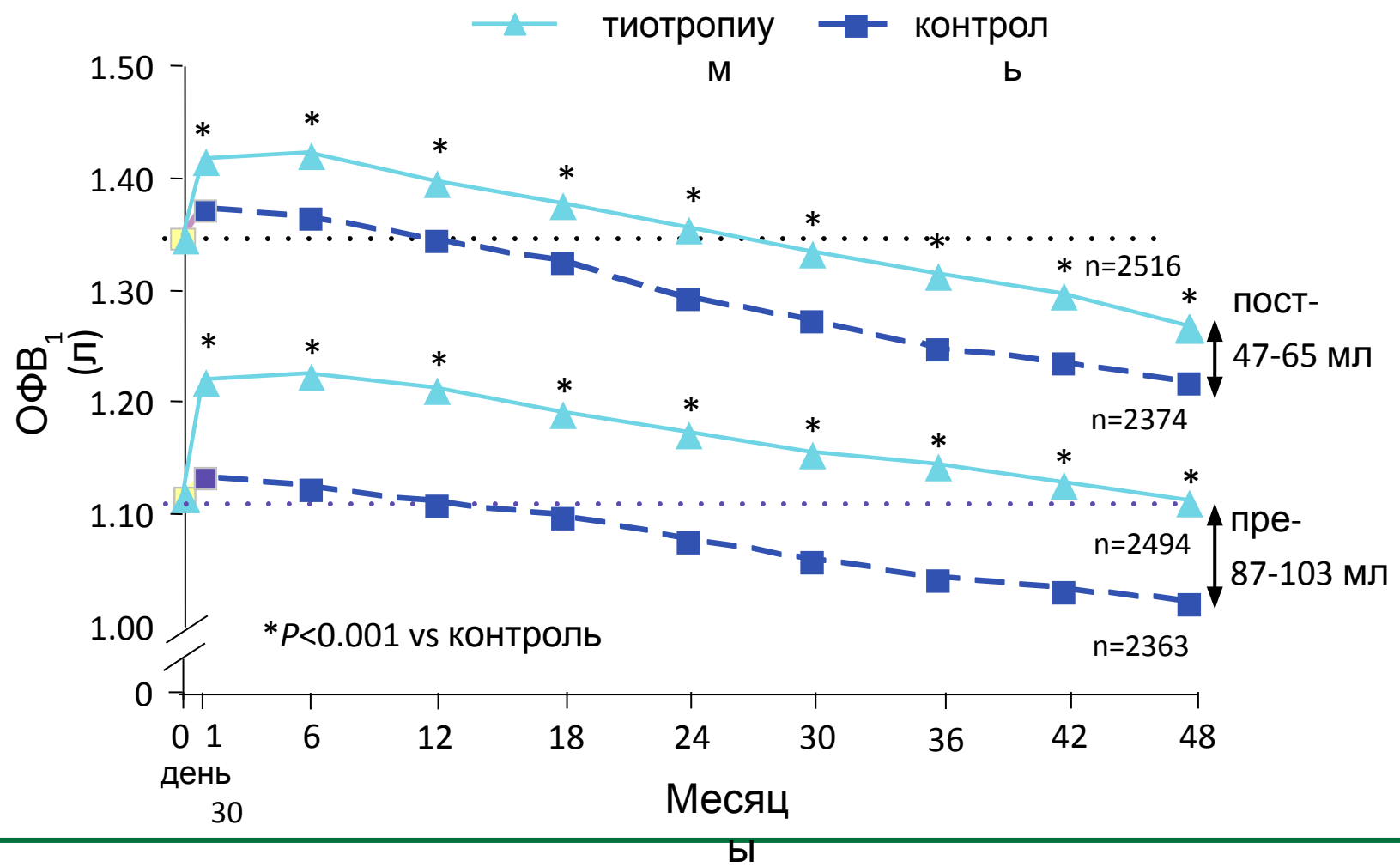
Результаты Study 205.128 Study 205.126B

При этом емкость вдоха возрастает на 350-450 мл

Celli B et al. Chest. 2003 Nov;124(5):1743-8

Долговременное (4 года) влияние Спиривы на показатели спирометрии

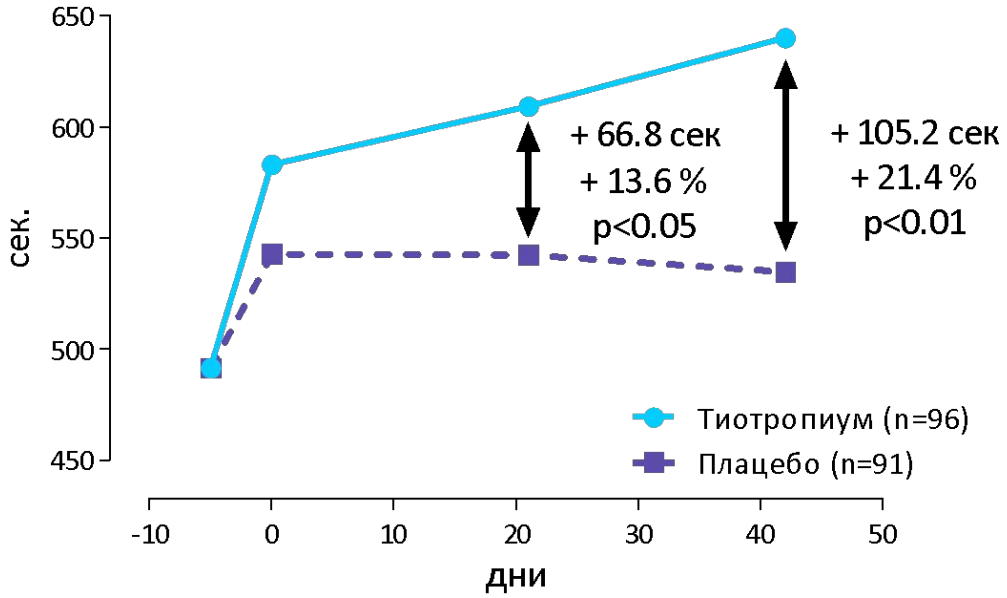
UPLIFT



Tashkin DP et al. NEJM 2008; 359: 1543-54

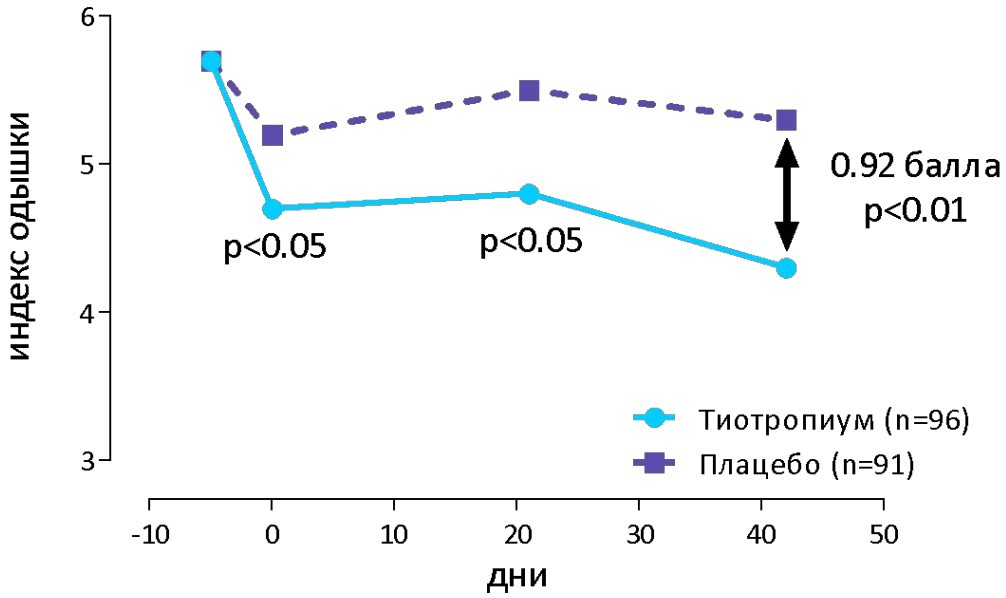
Спирива облегчает больным ХОБЛ переносимость физической нагрузки

Продолжительность нагрузки



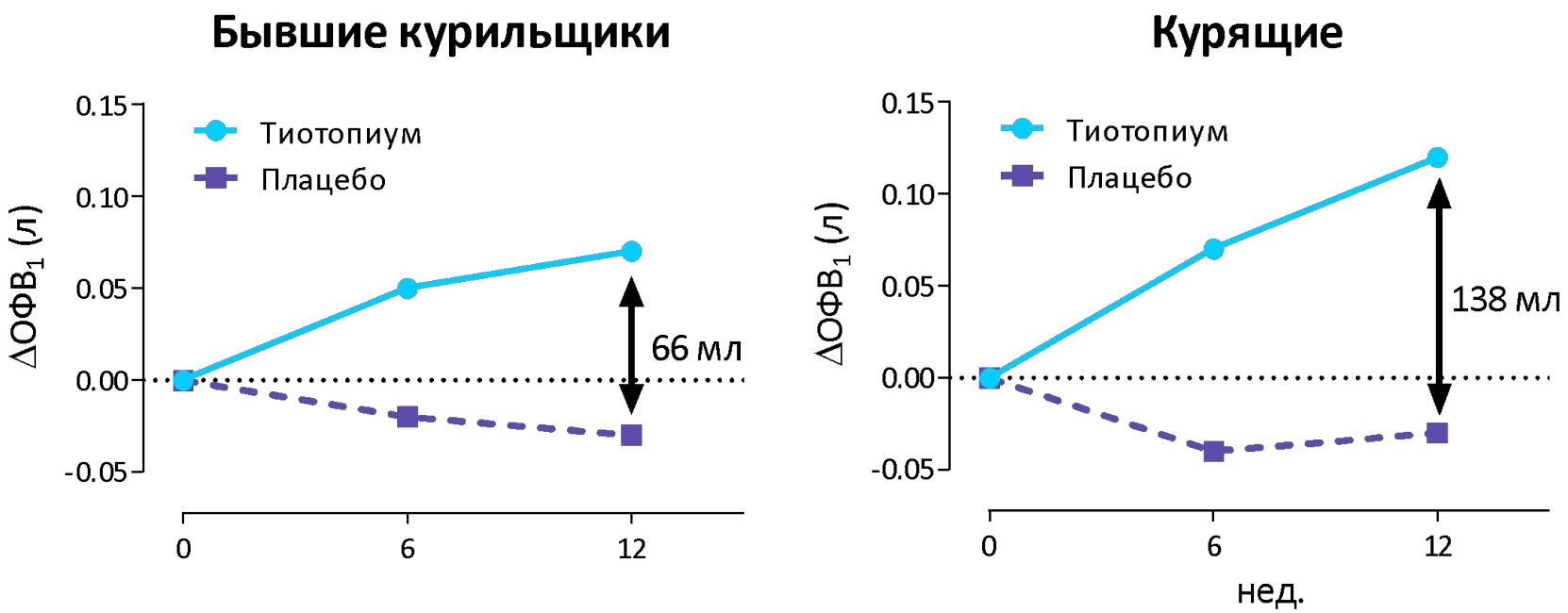
O'Donnell DE et al. Eur Respir J. 2004 Jun;23(6):832-40.

Индекс одышки



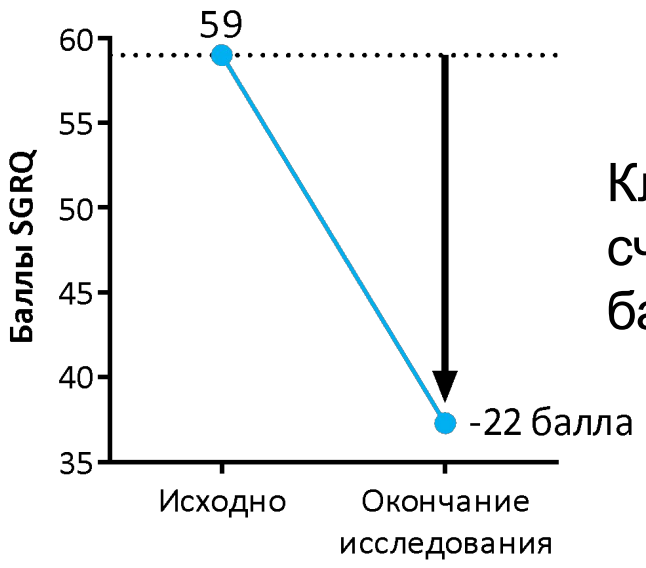
O'Donnell DE et al. Eur Respir J. 2004 Jun;23(6):832-40.

У больных, которые продолжают курить эффект Спиривы выражен в большей степени



Miota J et al. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):146-51

Спирива существенно улучшает качество жизни больных ХОБЛ. Результаты исследования SOSPES у больных из Восточной Европы и России



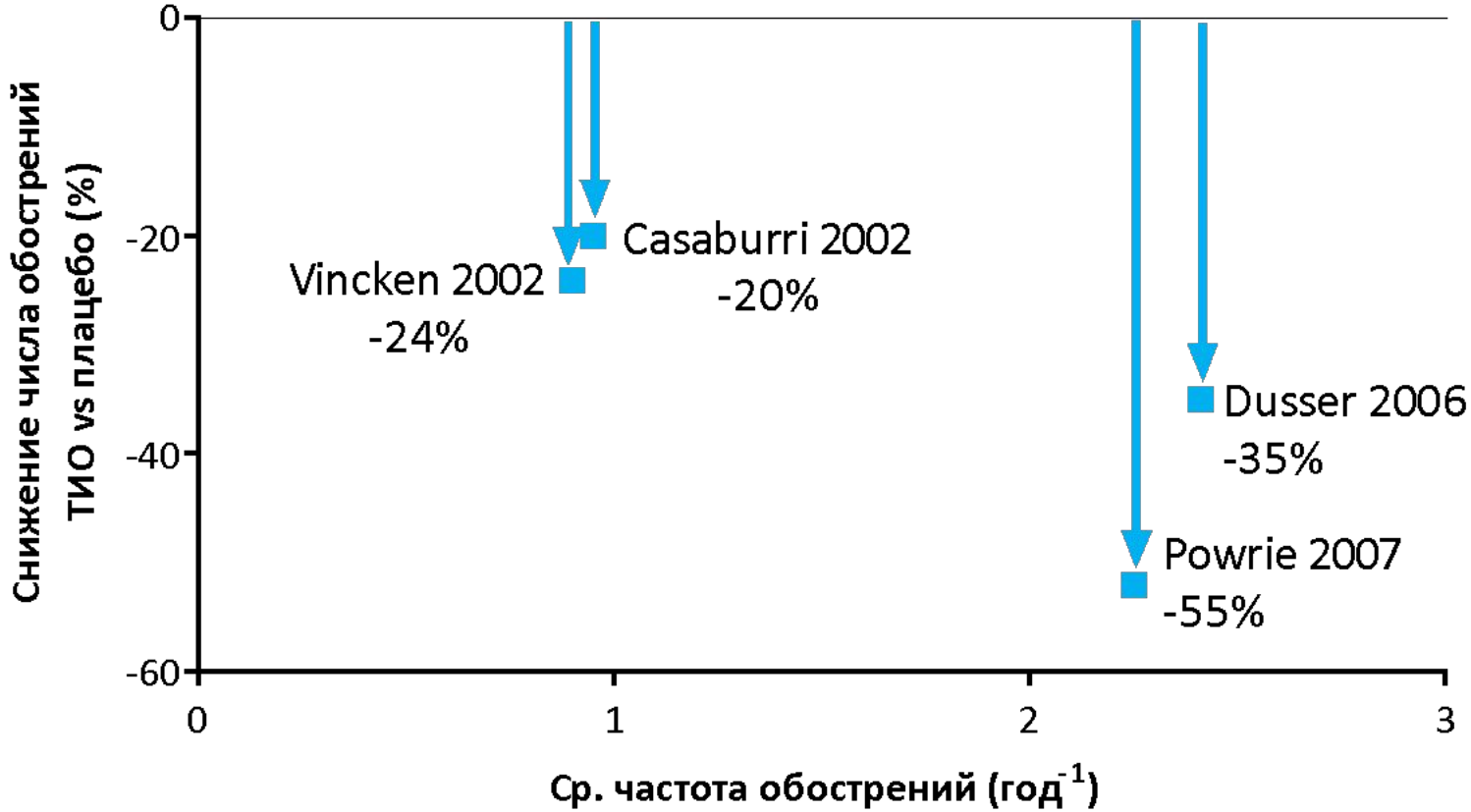
Клинически значимым считается изменение SGRQ на 4 балла

Fležar M et al. International Journal of COPD 2013:8 483–492

Спирива снижает среднее число обострений ХОБЛ

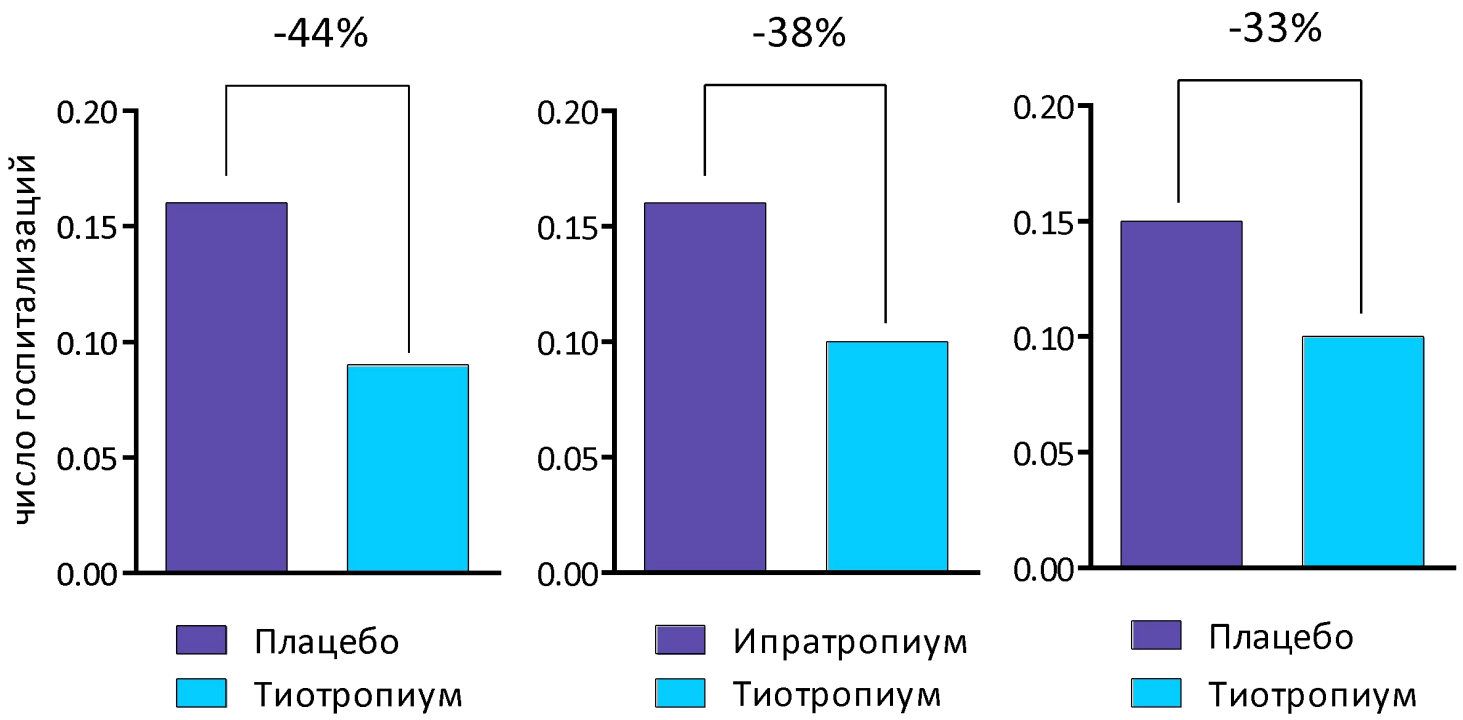
Исследования	N	Продолж.	Снижение ср. числа обострений	Число больных >1 обостр.	Время первого обострения
Brusasco 2003	1207	6 мес	-28% P<0.025	-18% P=0.08	P<0.01
Niewoehner 2005	1829	6 мес	-19% P=0.031	-13% P=0.04	P<0.03
Casaburi 2002	921	1 год	-20% P=0.045	-14% P<0.05	P=0.01
Vincken 2002	535	1 год	-24% P=0.008	-11% P=0.01	P=0.008
Dusser 2006	1010	1 год	-35% P<0.001	-17% P<0.01	P<0.001
Powrie 2007	142	1 год	-55% P<0.001	-33% P=0.01	P=0.001
Freeman 2007	395	12 нед	нет данных	-47% P=0.01	нет данных

Спирива особенно эффективна у больных с частыми обострениями ХОБЛ



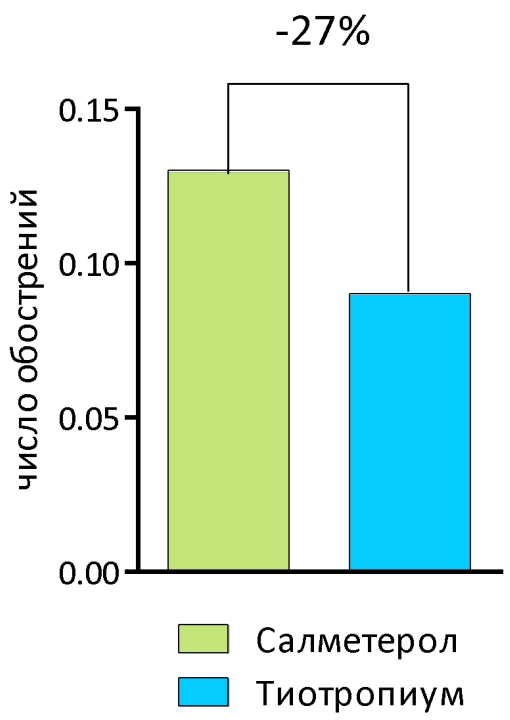
Casaburri R et al. Eur Respir J 2002; 19:217-224.
Vincken W et al. Eur Respir J 2002; 19:209-216.
Dusser D et al. Eur Respir J 2006; 27:547-555.
Powrie DJ et al. Eur Respir J 2007; 30: 1–8.

Госпитализации: Спирива vs плацебо или ипратропий



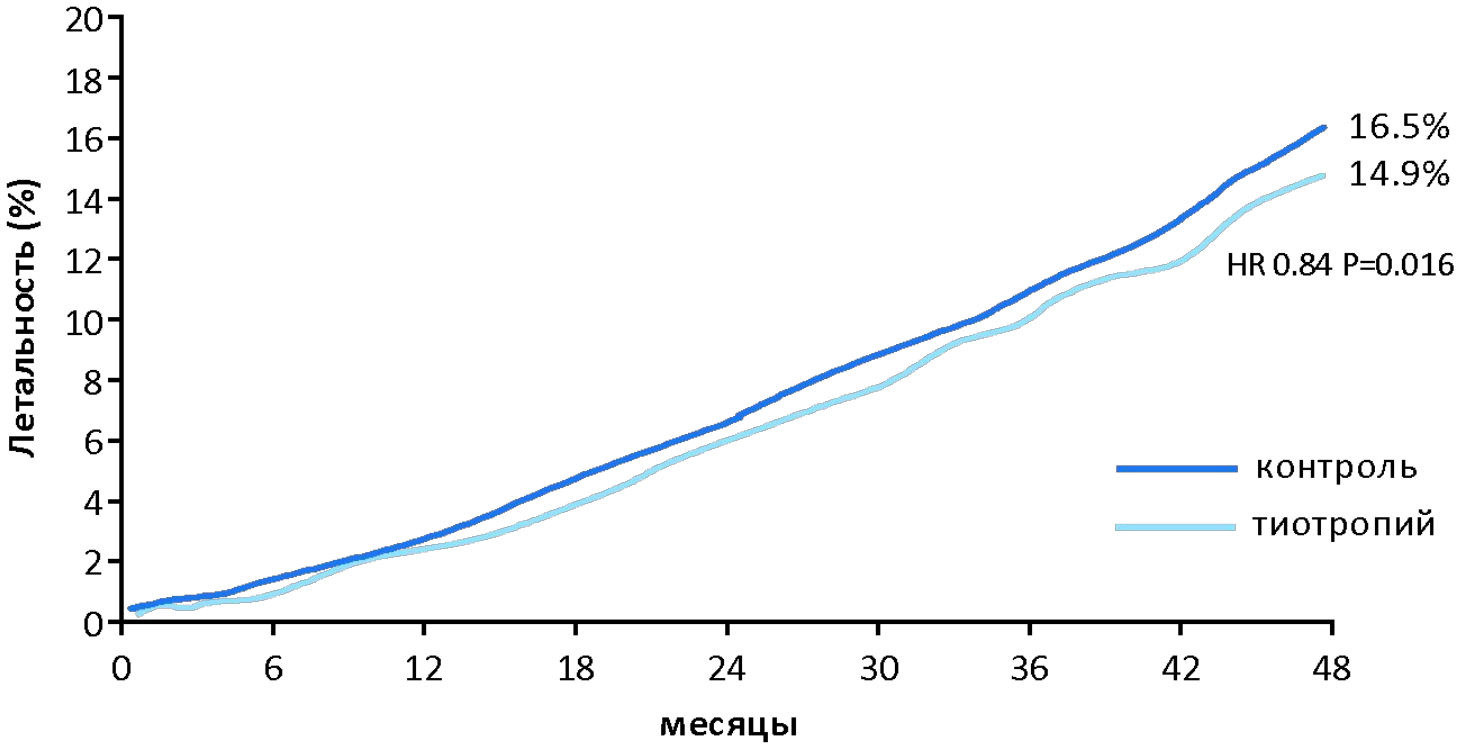
Casaburi R et al. Eur Respir J 2002; 19:217-224
Vincken W et al. Eur Respir J 2002; 19:209-216
Data on file (2001)

Госпитализации: Спирива vs салметерол



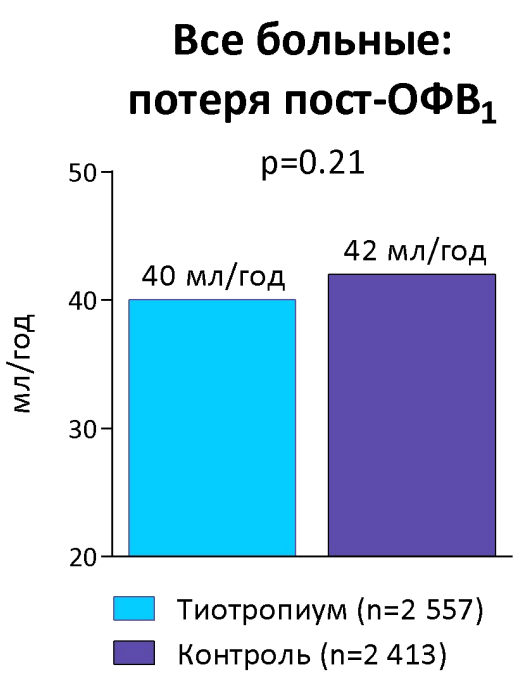
Vogelmeier C et al. N Engl J Med 2011;364:1093-103

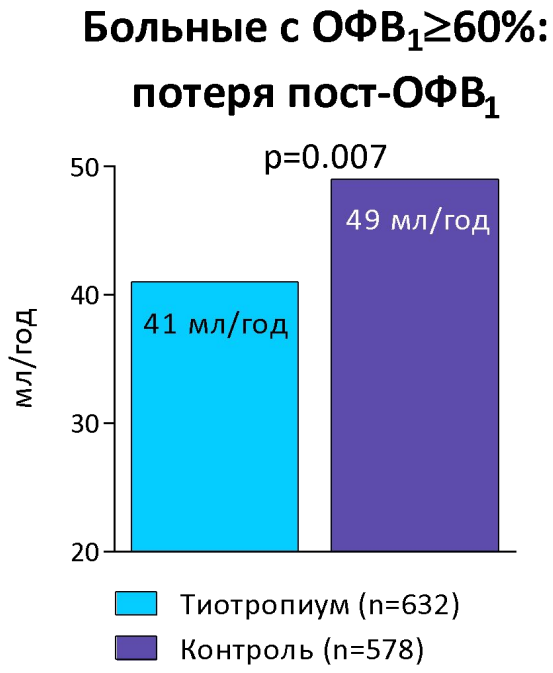
Спирива - единственный бронхолитик, которые достоверно снижает общую летальность у больных ХОБЛ



Tashkin DP et al. NEJM 2008; 359: 1543-54

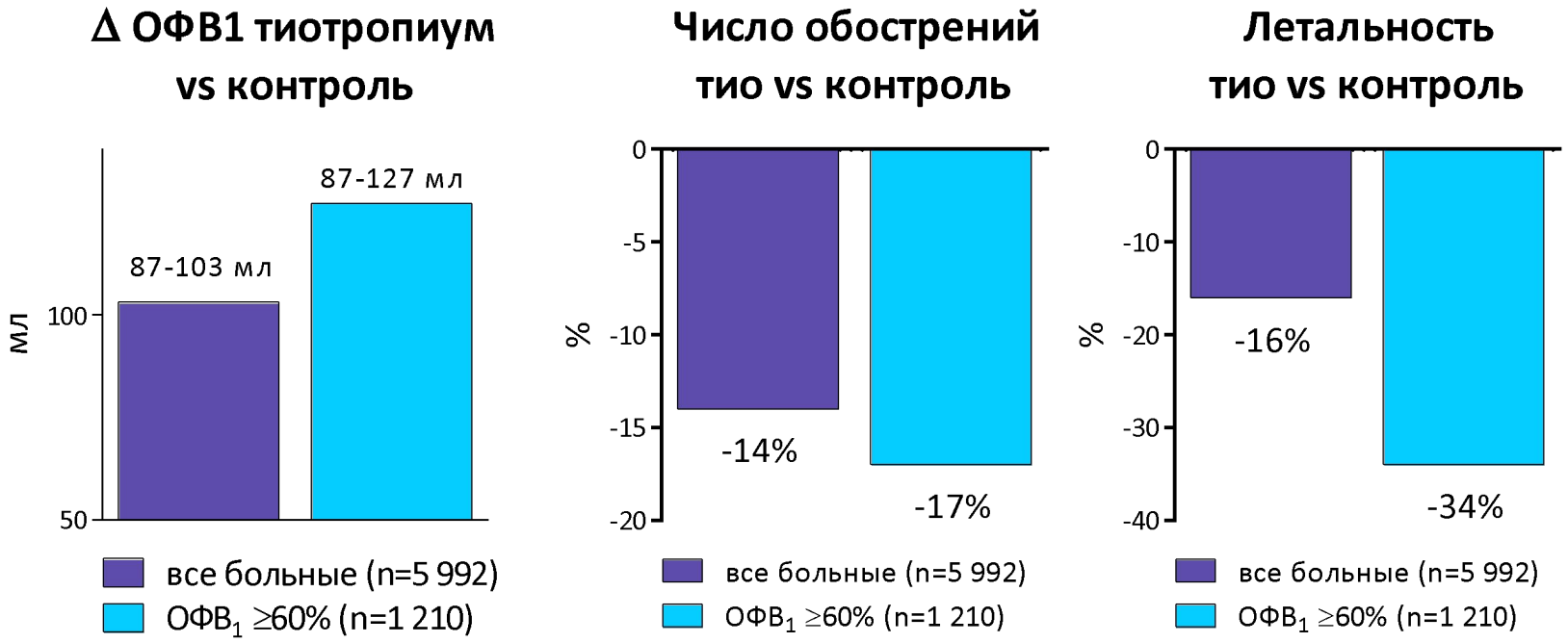
Раннее назначение Спиривы достоверно замедляет у больных темпы потери ОФВ$_1$





Tashkin DP et al. COPD. 2012 Jun;9(3):289-96.

Раннее назначение тиотропия существенно улучшает результаты терапии больных ХОБЛ



Tashkin DP et al. NEJM 2008; 359: 1543-54
Tashkin DP et al. COPD. 2012 Jun;9(3):289-96.

Спирива – наиболее полно изученный препарат для терапии ХОБЛ:

- 190 клинических исследований
- 11 лет клинического применения
- > 31 млн. больных в год

Влияние на течение заболевания	Обострения ХОБЛ	Летальность и обострения	Эффективность и безопасность
UPLIFT	Poet COPD PREVENTION OF EXACERBATIONS WITH TIOTROPIUM	TIOSPIR	TOviTO
3 года 6 000 Pt *открытое исследование*	1 год 7 300 Pt *открытое исследование*	3.5 года 17 000 Pt *открытое исследование*	2 года 5 500 Pt *открытое исследование*
↓ летальности ↓ обострений ↑ $ОФВ_1$	↓ риска тяжелых обострений на 28% vs салметерол	Хандихалер и Респимат одинаково безопасны	Исследование продолжается

Спирива снижает летальность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных ХОБЛ

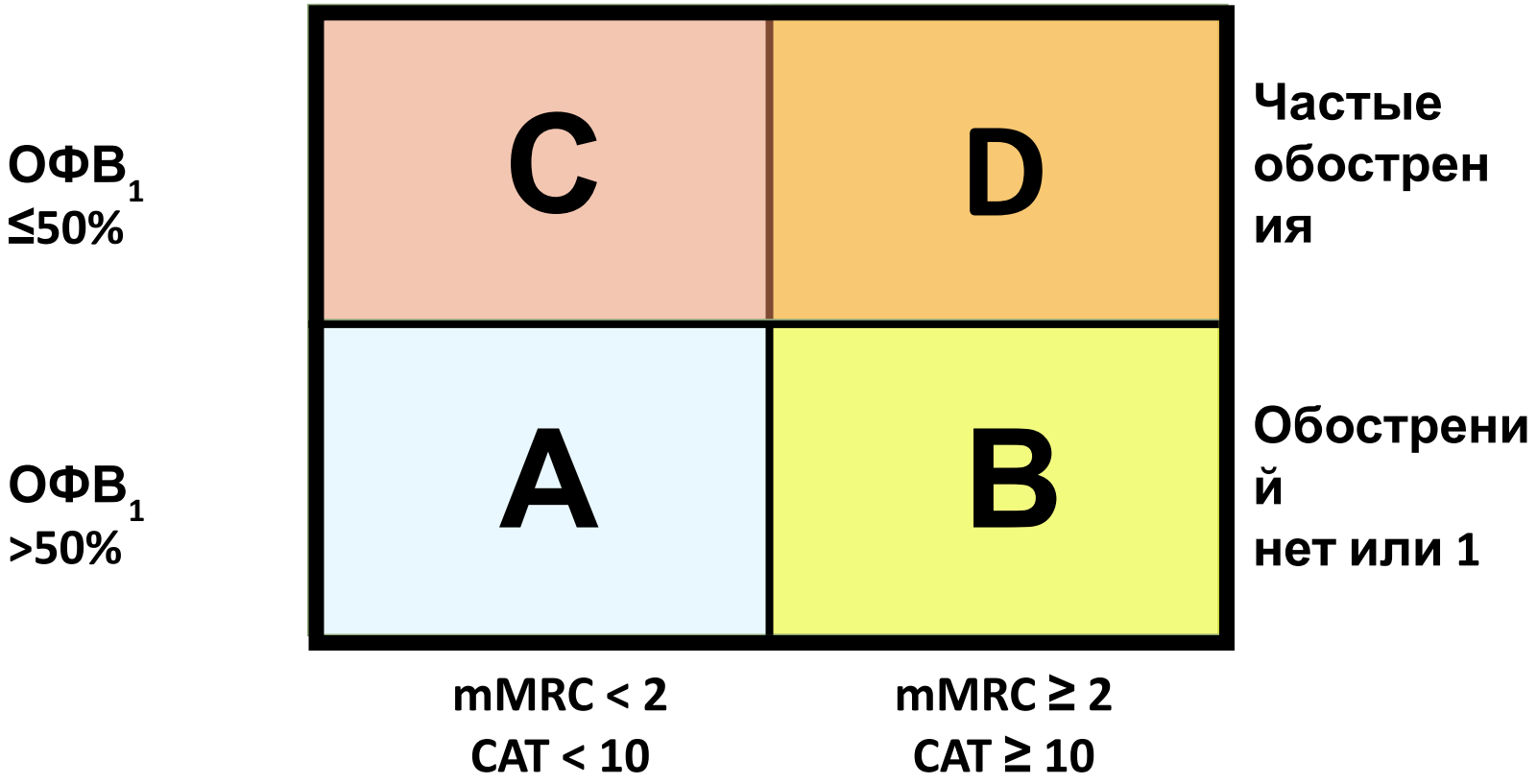
	29 РКИ (N=13 544)	UPLIFT (N=5992)
Продолжительность	1-12 мес.	48 мес.
Экспозиция препарата (пациенты-годы)	4571	9222
Относительный риск:		
Инсульт	1.37 (0.73-15.6)	0.95 (0.70-1.29)
Инфаркт		0.71 (0.51-0.99)
Летальность от ССЗ	0.97 (0.54-1.75)	0.73 (0.56-0.95)
Летальность от любых причин		0.85 (0.74-0.98)

Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1097-9

Назначение Спиривы у больных ХОБЛ:

- Позволяет увеличить ОФВ$_1$ и емкость вдоха у больных с любой тяжестью заболевания
- Облегчает больным ХОБЛ выполнение физических нагрузок и повышает качество жизни больных
- Эффект Спиривы сохраняется на постоянном уровне в течение длительного времени (в исследовании UPLIFT – 4 года)
- Спирива эффективно защищает больных от обострений ХОБЛ и значительно снижает число госпитализаций, связанных с ХОБЛ
- Спирива – единственный препарат с убедительно доказанной способностью снижать летальность у больных ХОБЛ
- Спирива наиболее эффективна при раннем назначении (у больных
  с ОФВ1 >60% от должного), но может успешно применяться и у наиболее тяжелых больных, например, при фенотипе с частыми обострениями и у больных, продолжающих курить

GOLD 2014:


ОФВ1 ≤50%
ОФВ1 >50%
C
D
A
B
Частые обострения
Обострений нет или 1
mMRC < 2
CAT < 10
mMRC ≥ 2
CAT ≥ 10

GOLD 2014: Фармакотерапия ХОБЛ

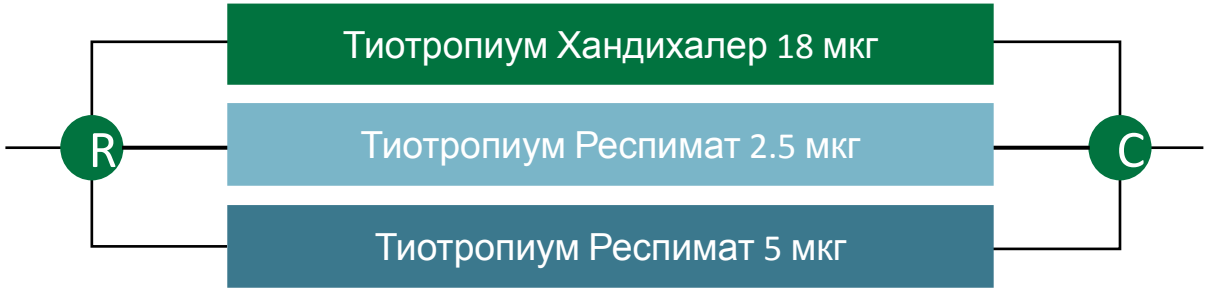
	Рекомендации первого выбора	Альтернативный выбор	Другое возможное лечение
A	SAMA или SABA	LAMA или LABA или SAMA + SABA	Теофиллин
B	LAMA или LABA	LAMA + LABA	SABA и/или SAMA Теофиллин
C	иГКС/LABA или LAMA	LAMA + LABA или LAMA + иФДЭ или LABA + иФДЭ	SABA и/или SAMA Теофиллин
D	иГКС/LABA и/или LAMA	иГКС/LABA + LAMA или иГКС/LABA + иФДЭ или LAMA + LABA LAMA + иФДЭ	Карбоцистеин SABA и/или SAMA Теофиллин

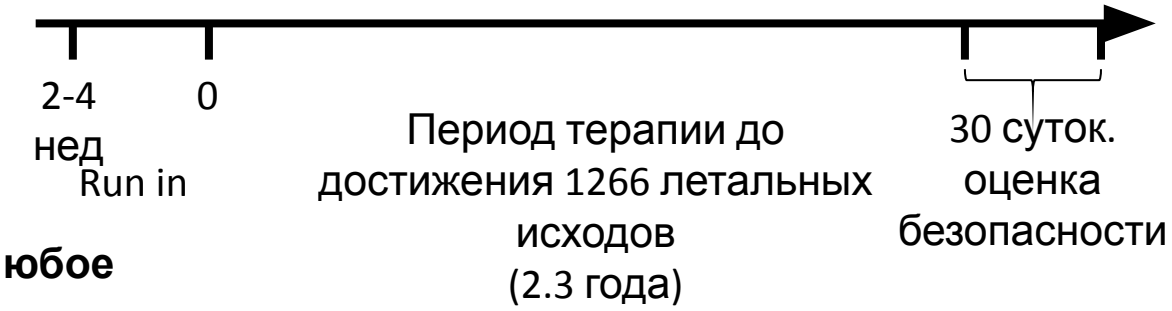
SAMA - М-холинолитик короткого действия (ипратропиум)
LAMA – М-холинолитик длительного действия (тиотропиум)
SABA - β-агонист короткого действия (фенотерол, сальбутамол)
LABA – β-агонист длительного действия (формотерол, индакатерол)
иГКС/LABA – комбинация ингаляционных ГКС и β-агонистов длительного действия
инг. ФДЭ – ингибитор фосфодиэстразы-4 (рофлумиласт)

Дизайн исследования

TIOSPIR™

Больных ХОБЛ
возраст ≥40 лет
курение ≥10 пачко-лет
$ОФВ_1$ ≤70% должн.
$ОФВ_1$/ФЖЕЛ ≤0.70
N=17 135

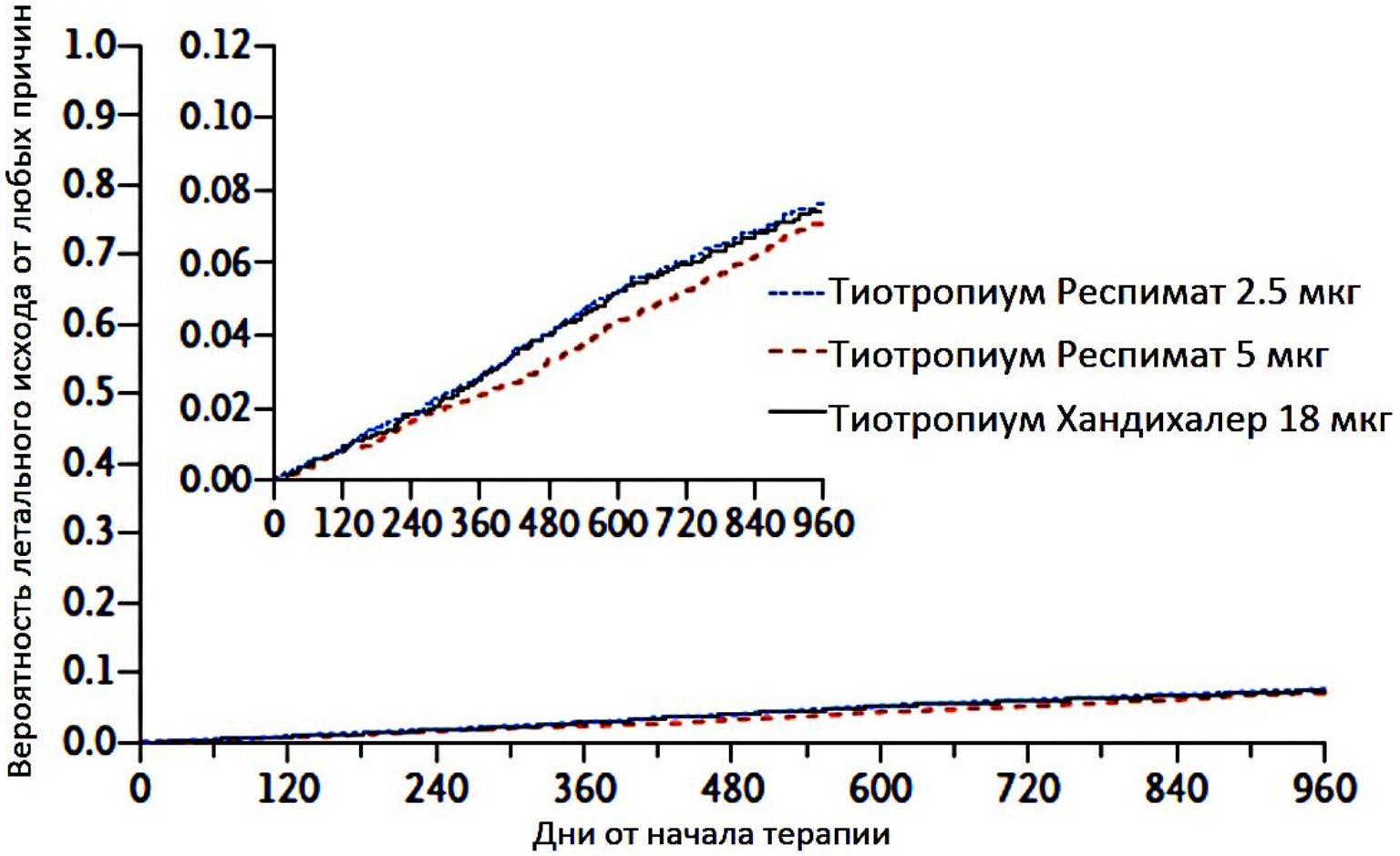


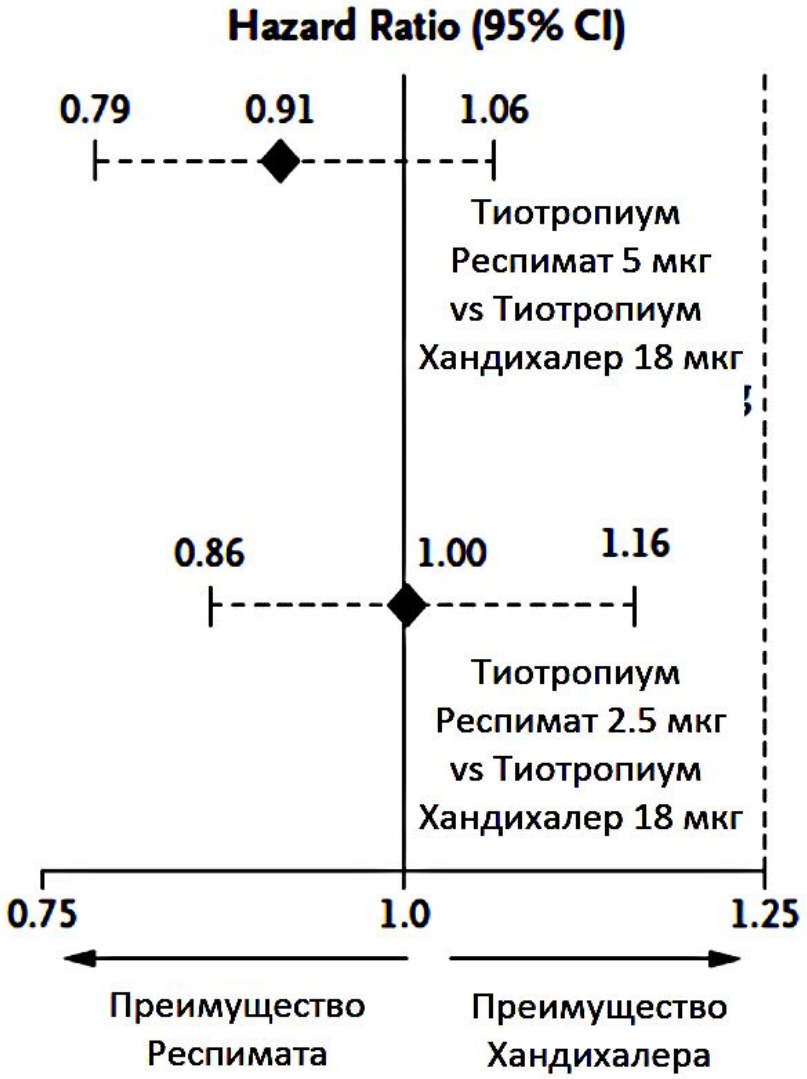


Больные продолжали любое ранее назначенное лечение за искл. М-холинолитиков

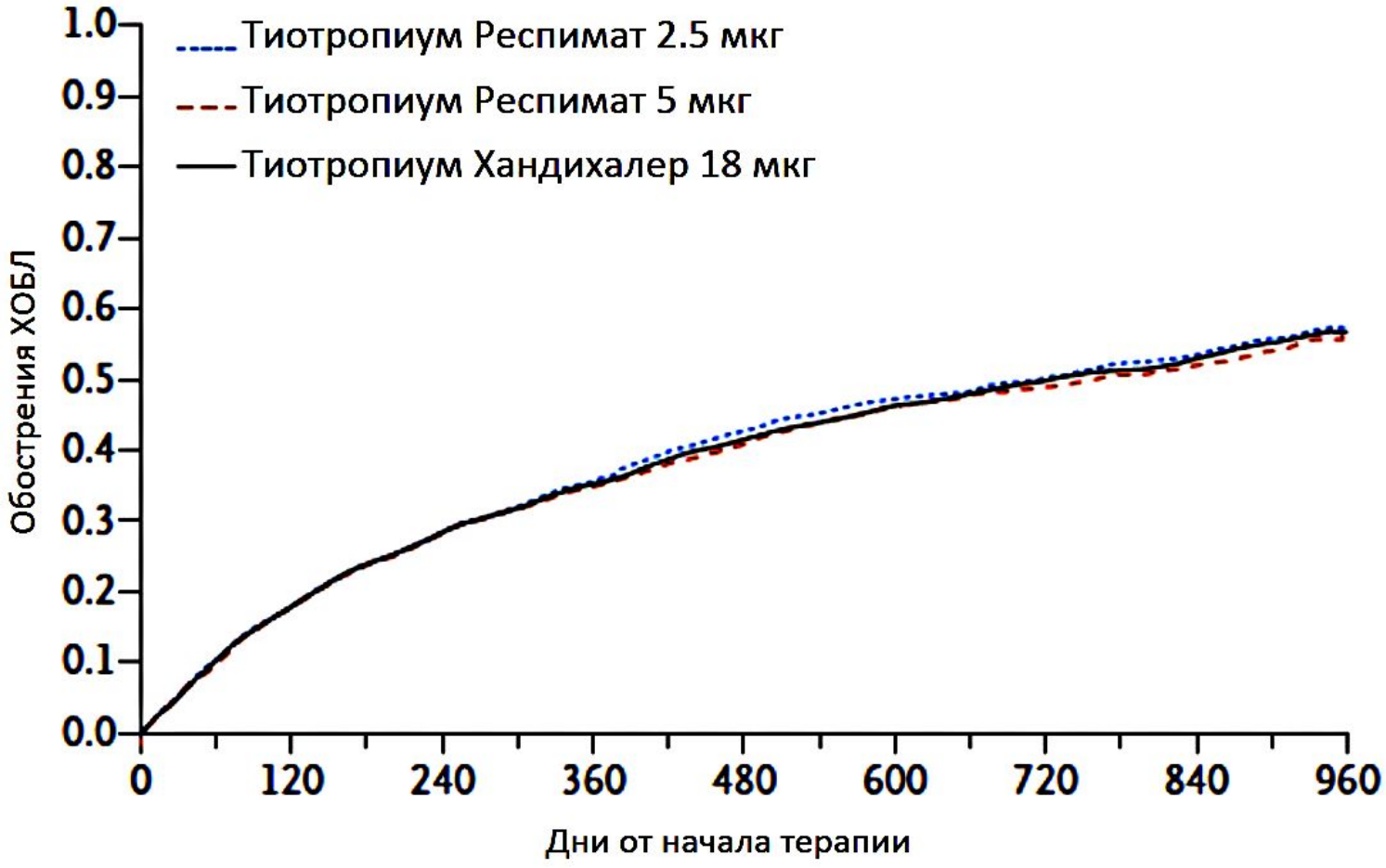
Wise RA, et al. N Engl J Med. 2013 Oct 17;369(16):1491-501.

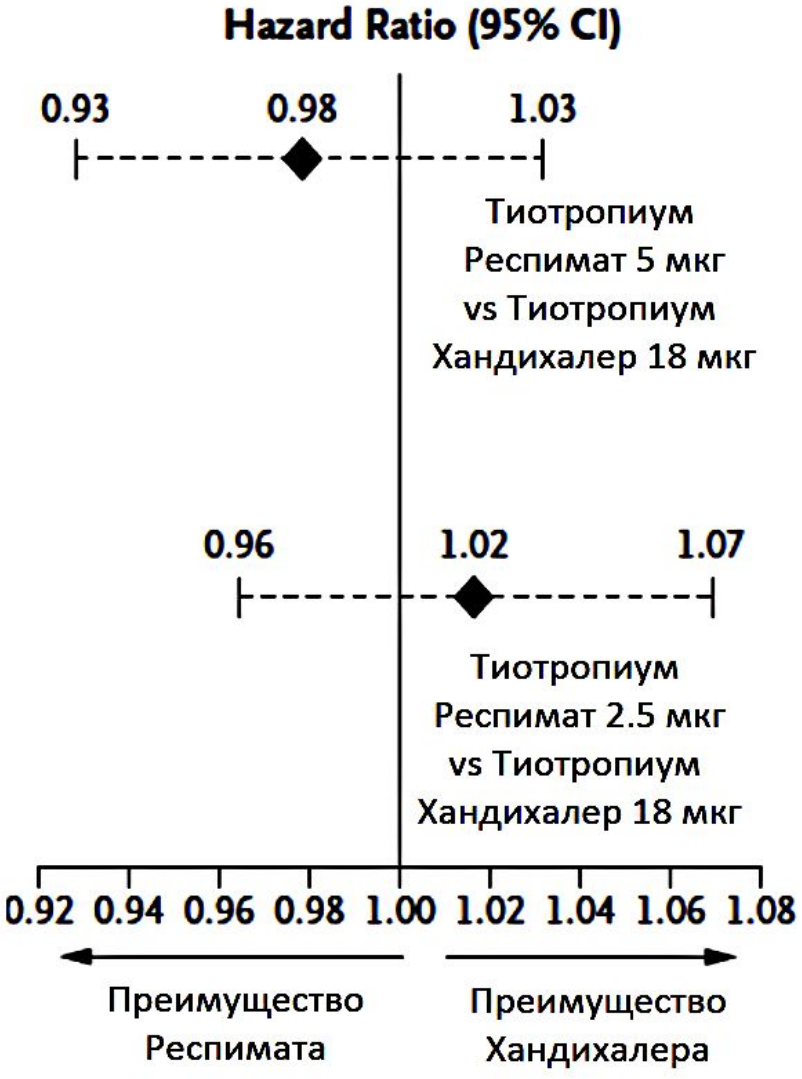
Летальные исходы
(все больные, получившие хотя бы одну дозу препарата)





Обострения ХОБЛ





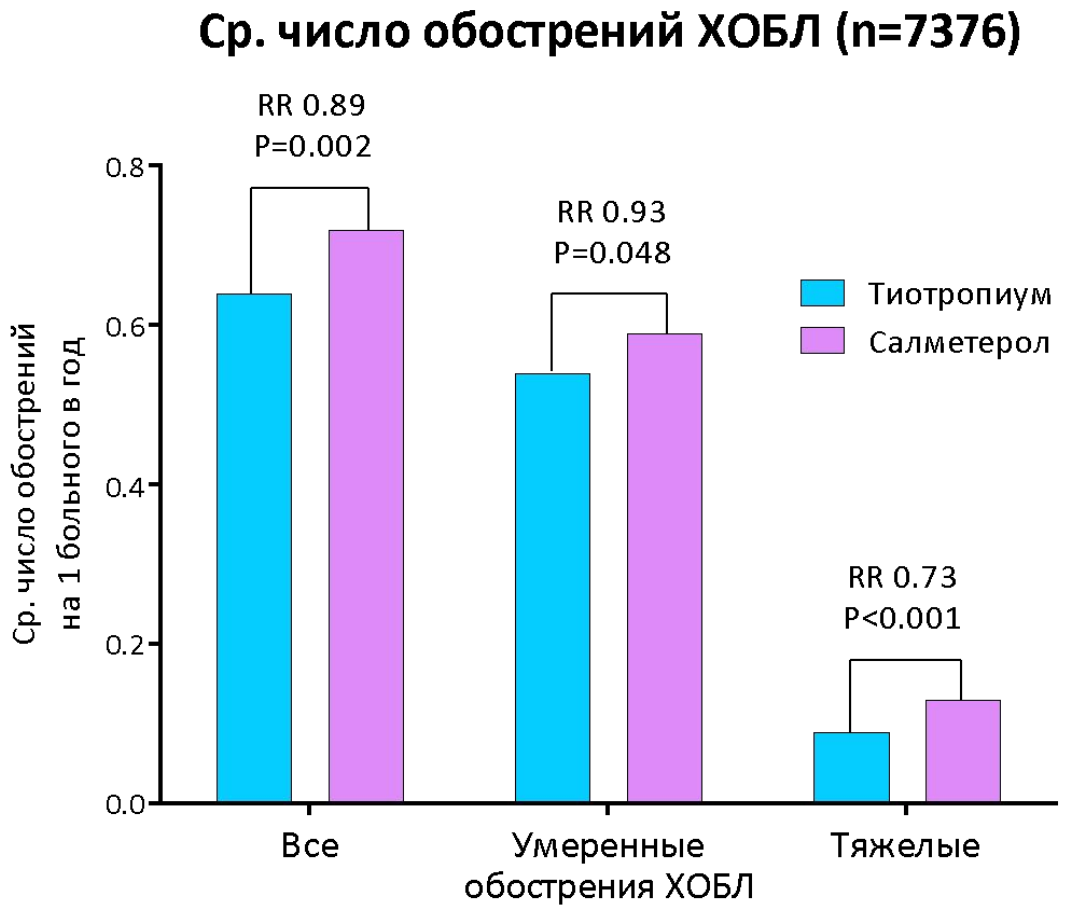
Назначение Спиривы Респимат 5 мг у больных ХОБЛ:

TIOSPIR™

- Сопоставимо по эффективности и безопасности назначению Спиривы ХандиХалер в дозе 18 мкг
- Обеспечивает больным ХОБЛ в среднем 756 дней без обострений
- За 2.3 года терапии у 52% больных, получавших Спириву Респимат не было отмечено обострений ХОБЛ, а 85% больных избежало госпитализаций по поводу ХОБЛ
- Серьезные нежелательные явления со стороны сердечнососудистой системы отмечались менее чем у 5% больных

Данные клинических исследований. Спирива в сравнении с другими бронхолитиками

Спирива vs Салметерол



Vogelmeier C et al. N Engl J Med 2011;364:1093-103

Исследование INVIGORATE: дизайн

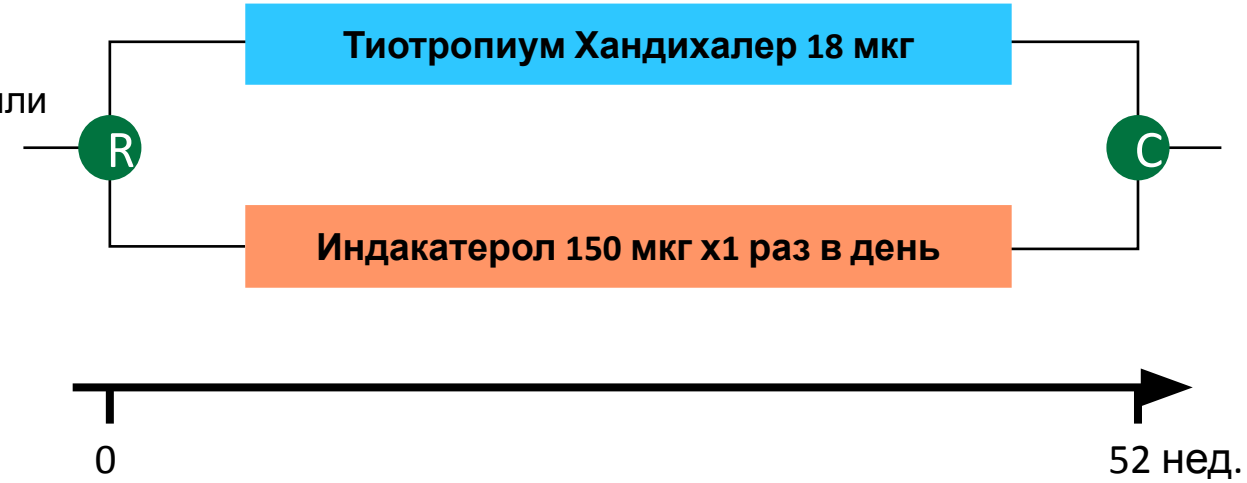
Возраст ≥40 лет

ОФВ1 30-50% от должн.

Хотя бы одно умеренное или тяжелое обострение за последний год.

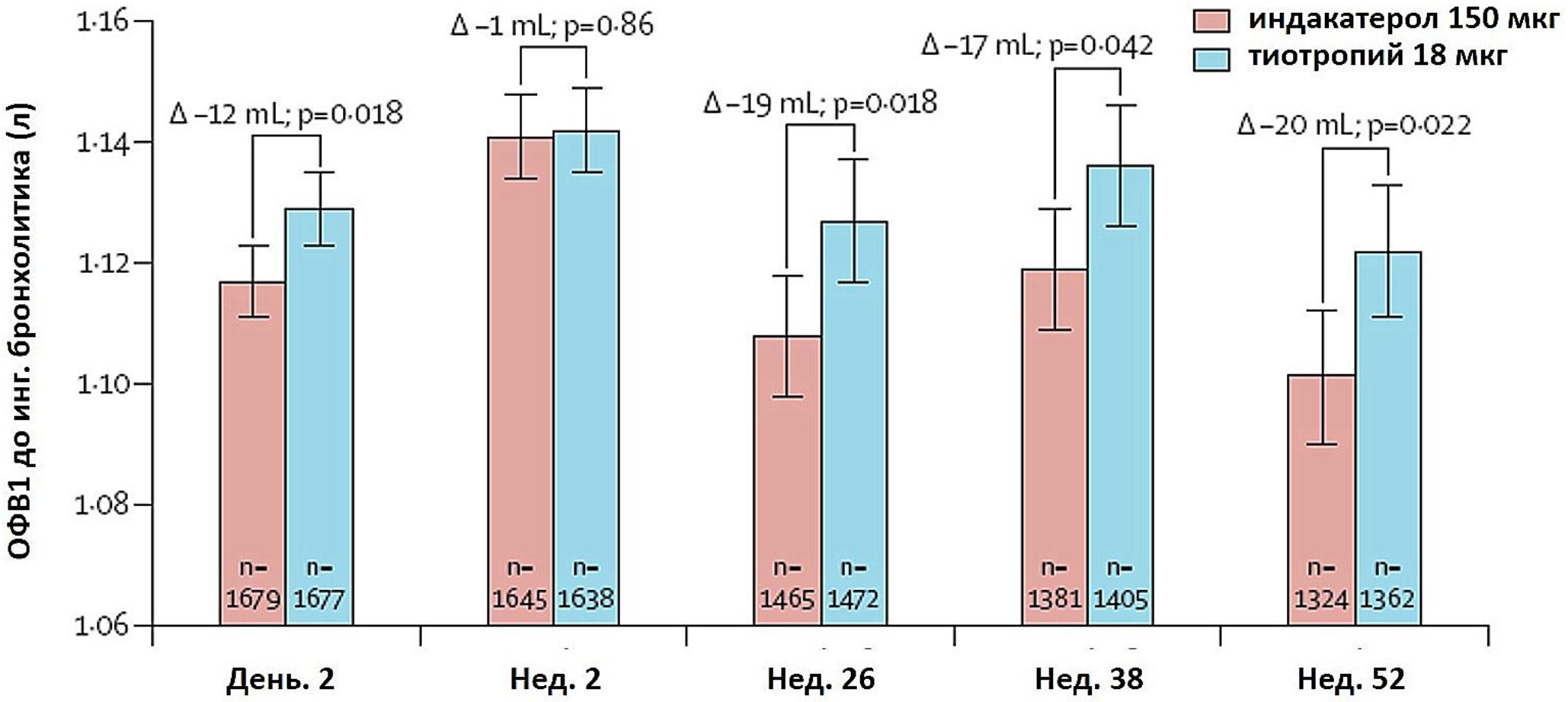
Курение ≥10 пачко-лет

N=3 440



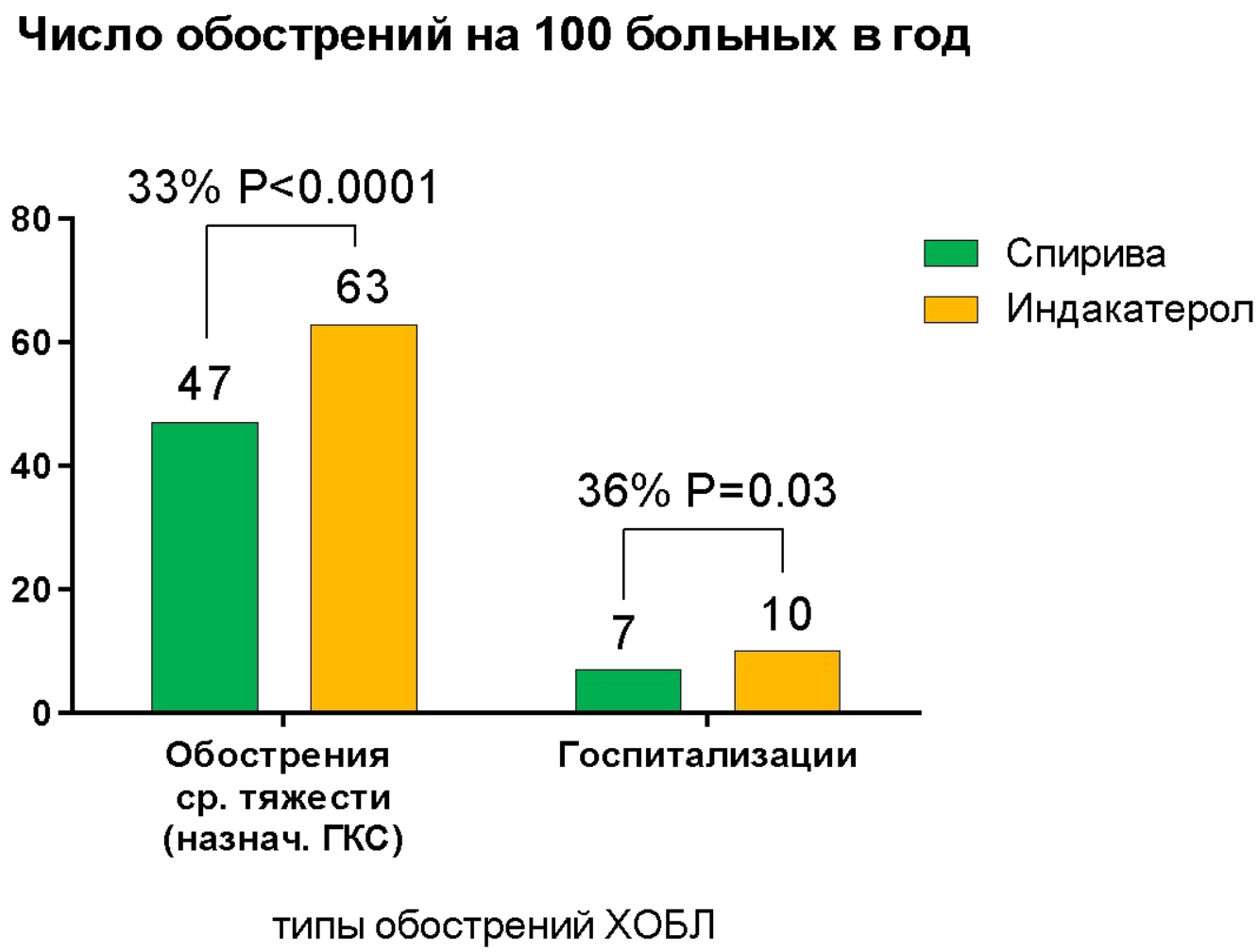
Decramer MC et al. Lancet Respir Med 2013; 1: 524–33

Исследование INVIGORATE: ОФВ$_1$



Decramer MC et al. Lancet Respir Med 2013; 1: 524–33

Исследование INVIGORATE: среднее число обострений



Decramer MC et al. Lancet Respir Med 2013; 1: 524–33

Выводы:

Индакатерол и тиотропий эквивалентны по влиянию на показатели спирометрии, выраженность одышки и качество жизни у больных ХОБЛ.

Но при этом Тиотропий существенно лучше защищает больных ХОБЛ от обострений ХОБЛ и связанных с ними госпитализаций,
чем Индакатерол.

Спирива vs β-агонисты длительного действия

сальметерол (4 РКИ, n=8936), формотерол (1 РКИ, n=431), индакатерол (2 РКИ, n=2856)

ОФВ$_1$: Спирива = LABA

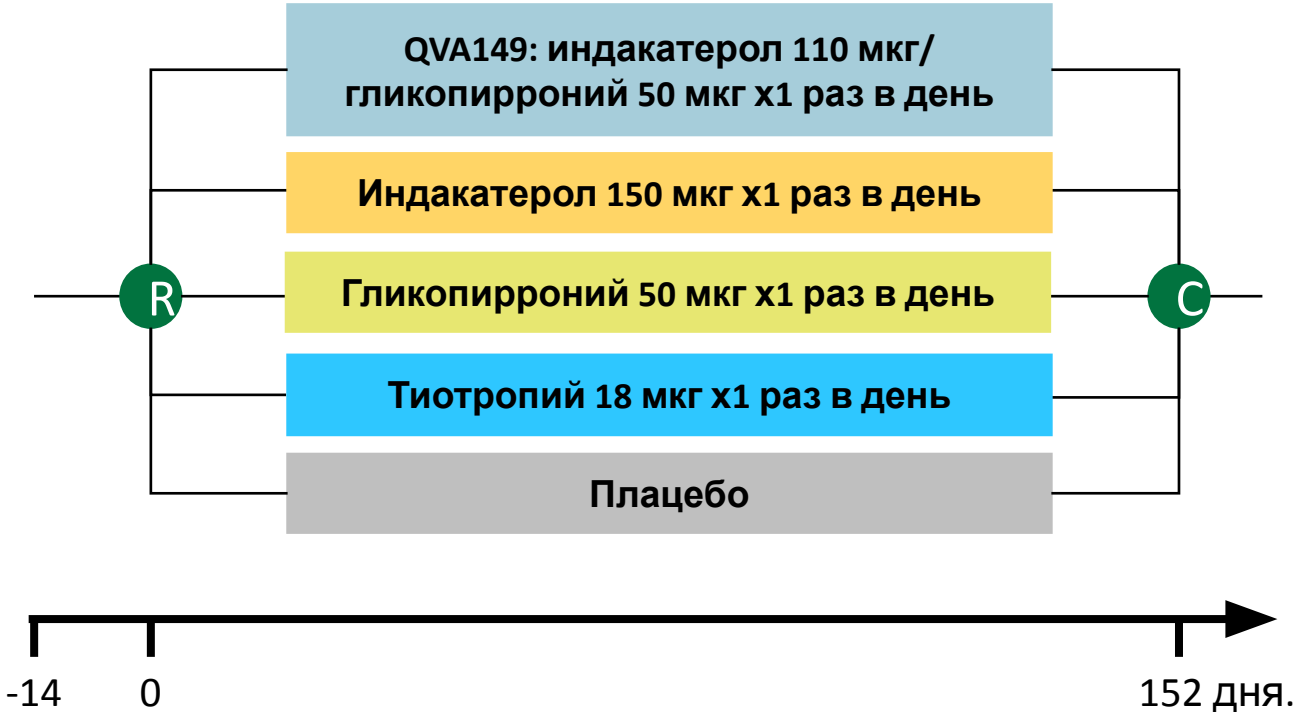
Число обострений: Спирива на 14% меньше, чем LABA

Нежелательные явления: Спирива на 12% меньше, чем LABA

Chong J et al. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9:CD009157

Исследование SHINE: дизайн

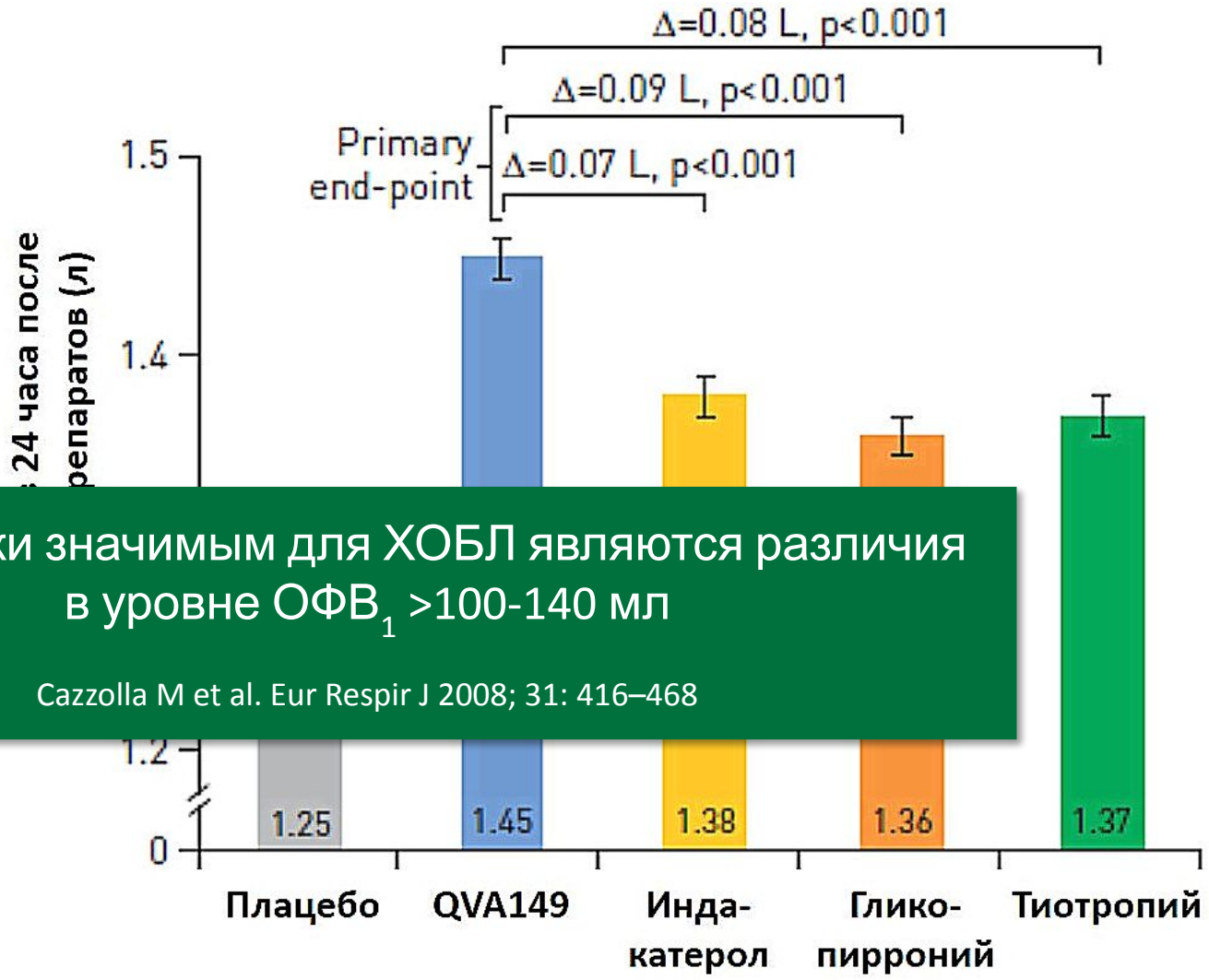
Возраст ≥40 лет
ОФВ1 30-80% от должн.
GOLD 2 и 3
Курение ≥10 пачко-лет
N=2 137



Спонсор:
Novartis

Bateman ED et al. Eur Respir J 2013; 42: 1484–1494

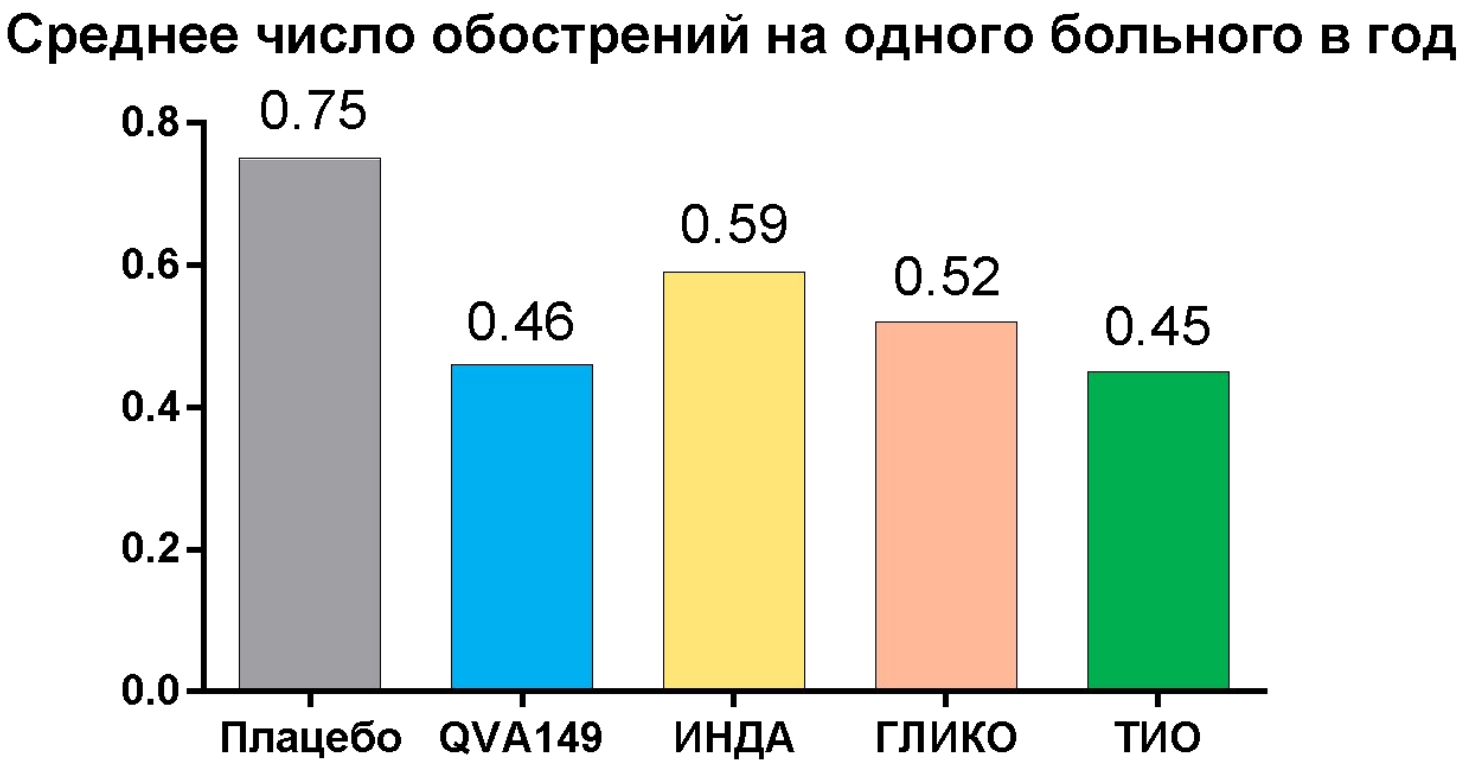
Исследование SHINE: ОФВ$_1$



Клинически значимым для ХОБЛ являются различия в уровне ОФВ$_1$ >100-140 мл

Cazzolla M et al. Eur Respir J 2008; 31: 416–468

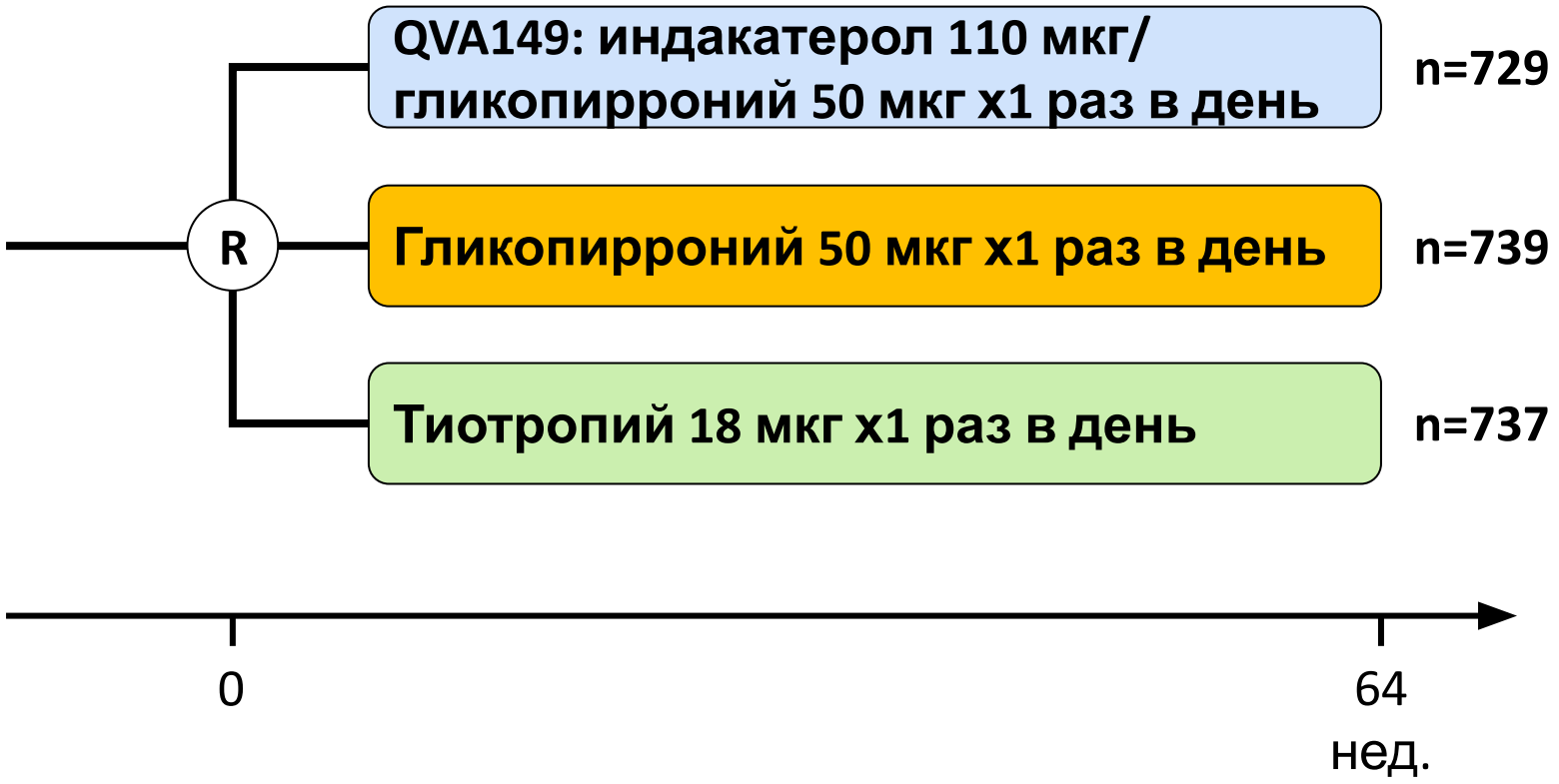
Исследование SHINE: число обострений



QVA149 – комбнация индакатерола и гликопиррония
ИНДА – индакатерол
ГЛИКО – гликопирроний
ТИО – тиотропий

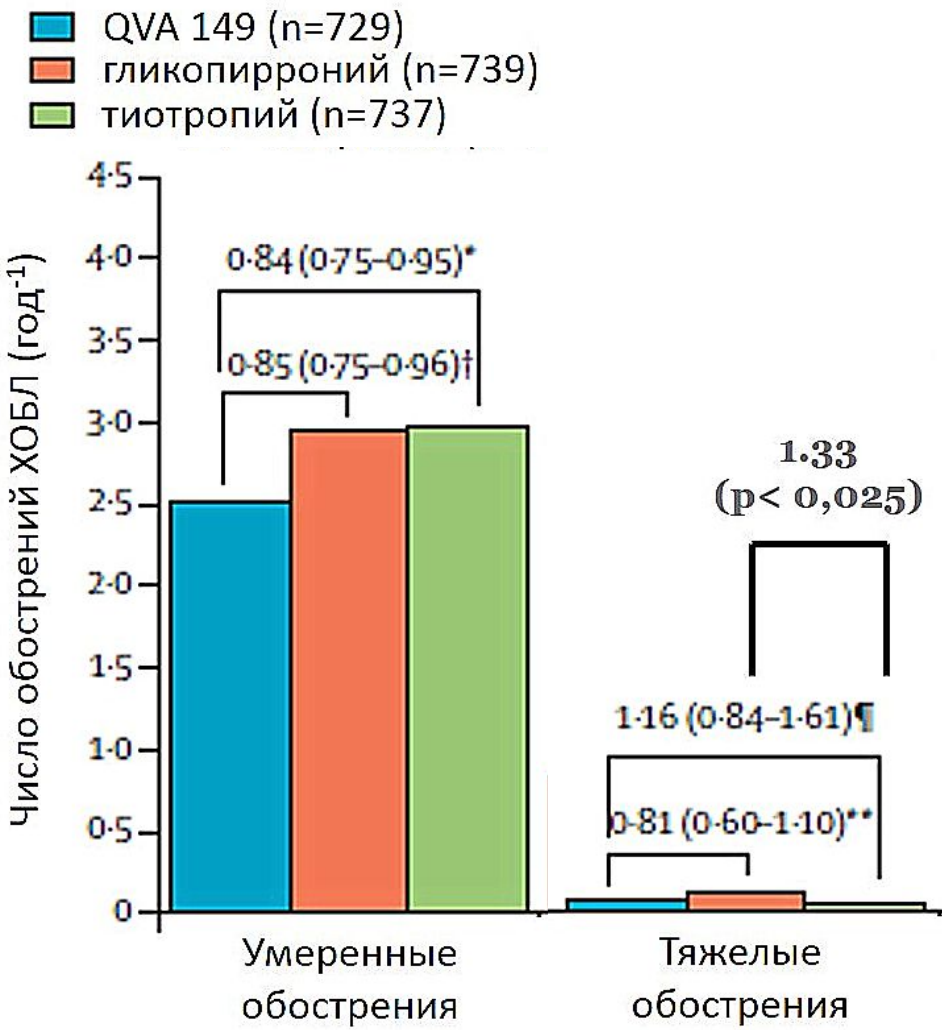
Исследование SPARK: дизайн

Возраст ≥40 лет
ОФВ$_1$ <50% от должн.
GOLD 3 и 4
Хотя бы одно обострение за последний год.
Курение ≥10 пачко-лет



Публикация:
Wedzicha JA, et al. Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):199-209

Исследование SPARK: среднее число умеренно-тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ



*p=0,0052. †p=0,0072. ‡p=0,096. §p=0,038. ¶p=0,36. **p=0,18. ††p=0,0017. ‡‡p=0,0012

Выводы:

Результаты нескольких РКИ показывают, что в популяции больных
с умеренной и тяжелой обструкцией и редкими обострениями ХОБЛ (преобладают больные GOLD B) Спирива и гликопирроний демонстрируют эквивалентное действие на показатели спирометрии, качество жизни, выраженность одышки и общее число обострений.

Но при этом Спирива почти в 2 раза лучше защищает больных от тяжелых обострений, требующих госпитализации в стационар,
чем гликопирроний.

Kerwin E, et al. Eur Respir J 2012; 40: 1106–1114
Chapman KR, et al. BMC Pulmonary Medicine 2014, 14:4
Bateman ED et al. Eur Respir J 2013; 42: 1484–1494

Выводы (продолжение):

У больных с тяжелой и очень тяжелой обструкцией, 1/5 которых имели частые обострения ХОБЛ (то есть преобладают больные GOLD D) Спирива и гликопирроний примерно одинаково снижают частоту умеренных обострений, но при этом число госпитализаций в группе гликопирронния оказалось на 33% выше, чем в группе тиотропия.

Таким образом, Спирива лучше защищает больных ХОБЛ от тяжелых обострений, требующих госпитализации, чем гликопирроний и индакатерол.

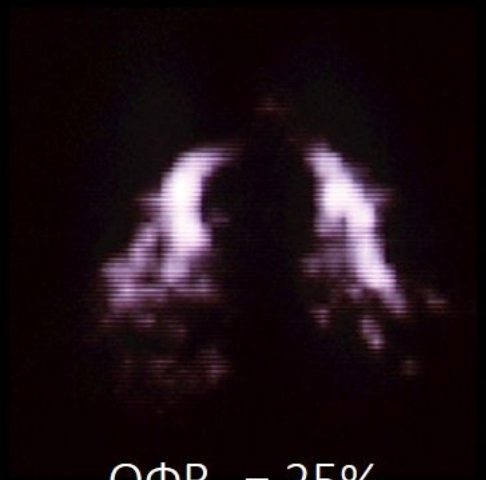
Wedzicha JA, et al. Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):199-209
Decramer MC et al. Lancet Respir Med 2013; 1: 524–33

Тиотропий vs гликопирроний

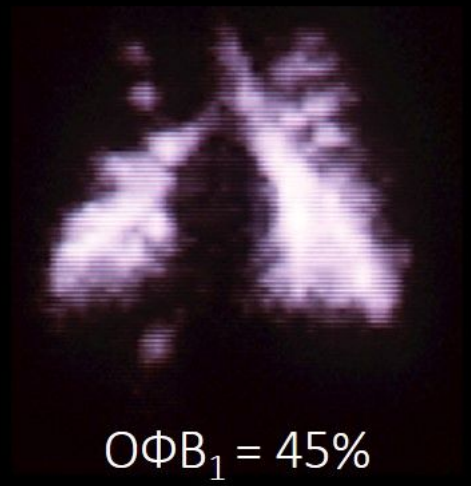
<table>
<tr><td></td><td>GOLD B
ОФВ1 >50%
Обострения: нет или редко</td><td>GOLD D
ОФВ1 <50%
Обострения: частые</td></tr>
<tr><td>ОФВ1, TDI
и SGRQ</td><td colspan="2" rowspan="2">Спирива и гликопирроний эквивалентны по своей эффективности</td></tr>
<tr><td>Умеренные обострения</td></tr>
<tr><td>Тяжелые обострения</td><td>в группе Спиривы в почти в 2 раза реже, чем в группе гликопиррония</td><td>в группе Спиривы на 33% меньше, чем в группе гликопиррония</td></tr>
</table>

Ингалятор Респимат.
Данные клинических исследований

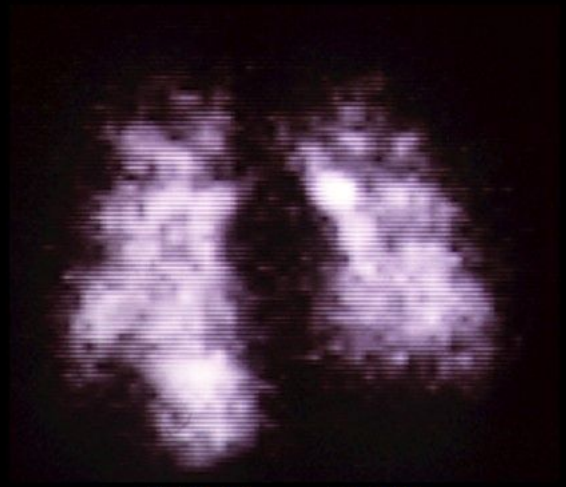
Ограничение воздушного потока существенно снижает легочную депозицию



ОФВ$_1$ = 25%



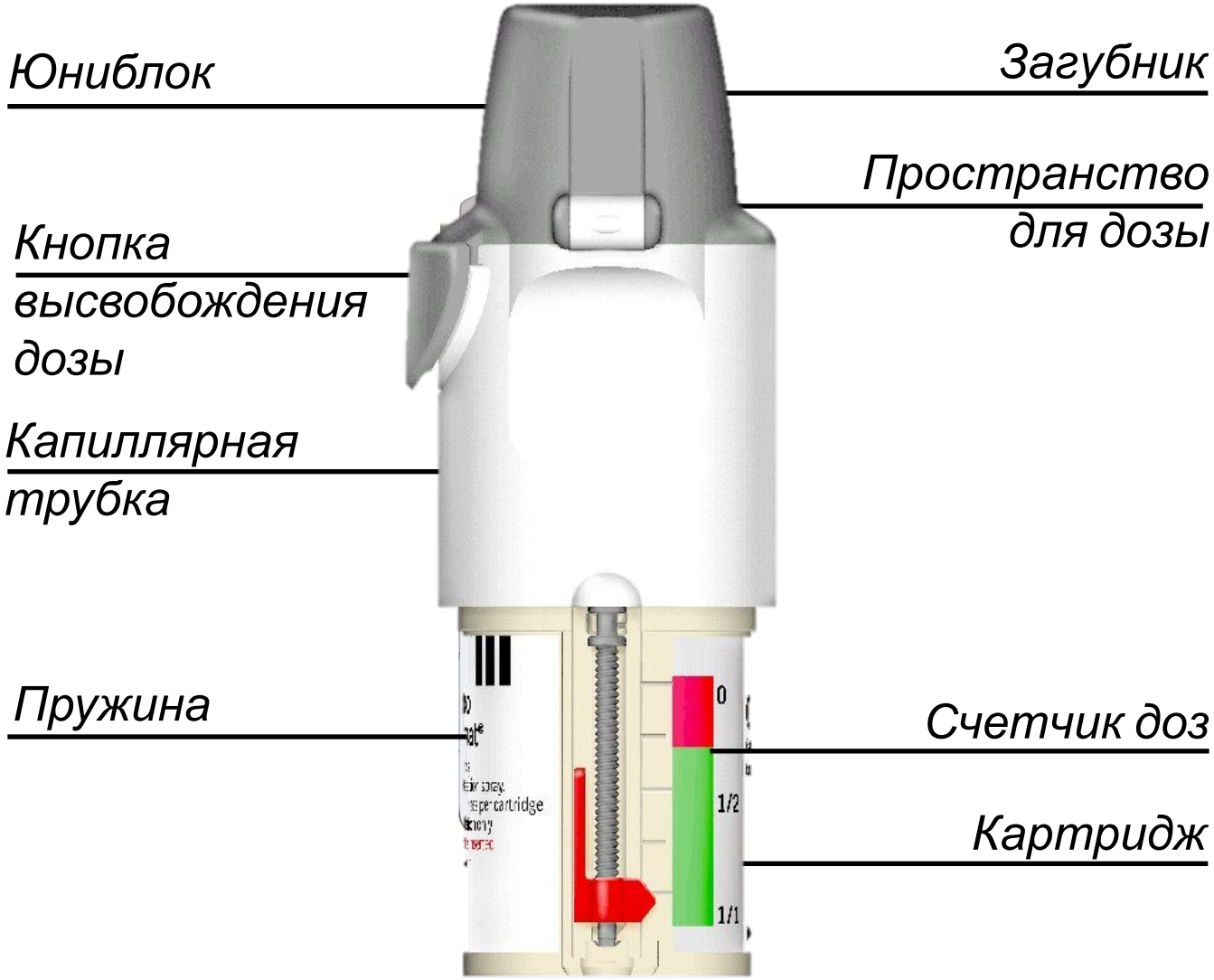
ОФВ$_1$ = 45%



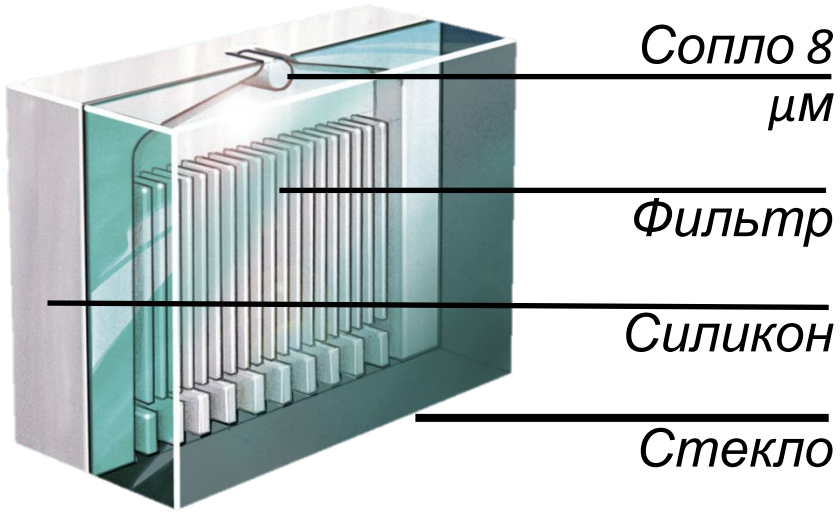
ОФВ$_1$ = 60%

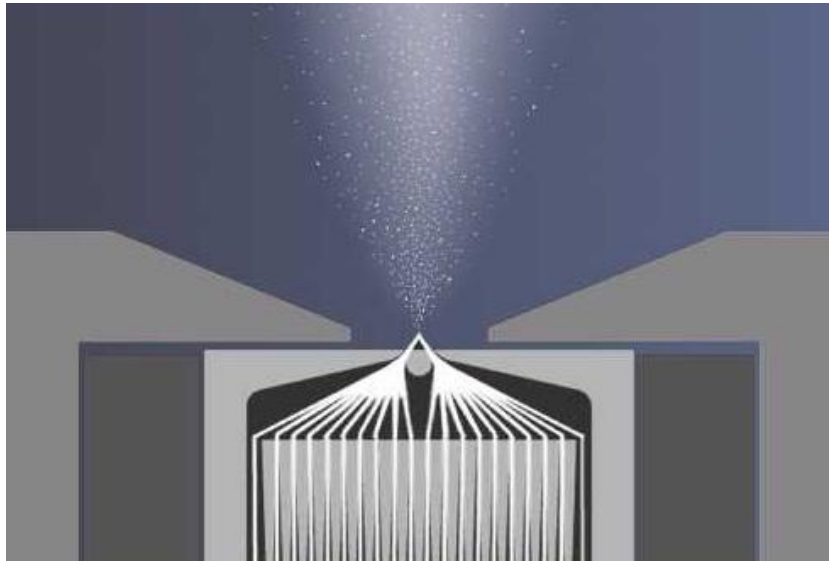
Laube B.L. Respiratory Care *2005;* 50:1162-1176

Placebo Respi
Placebo aqueous
solution for Inhalation
120 metered doses
per cartridge
Discard not later than
3 months after insertion
Boehringer
Ingelheim


Юниблок
Загубник
Пространство для дозы
Кнопка высвобождения дозы
Капиллярная трубка
Пружина
Счетчик доз
Картридж
0
1/2
1/1

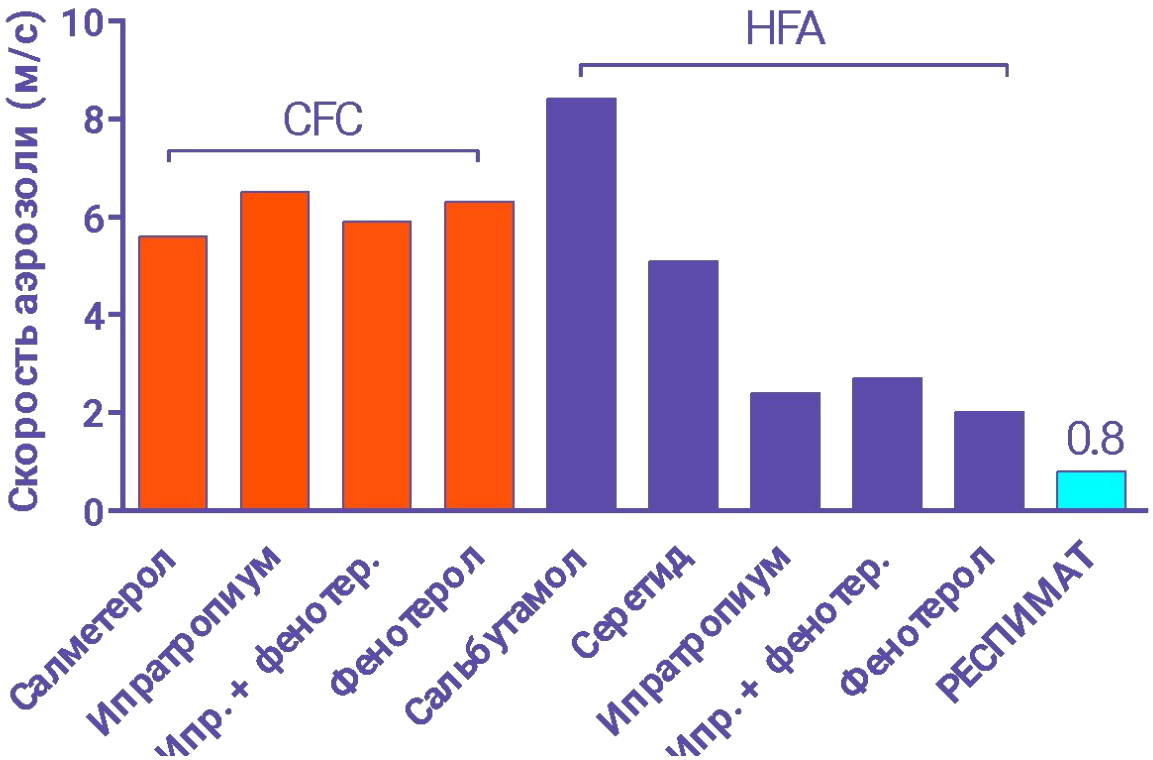
Юниблок

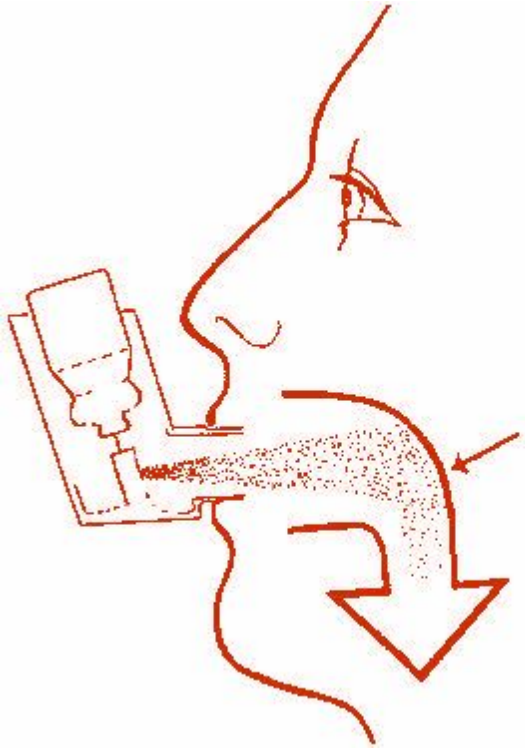




Сопло с двумя отверстиями

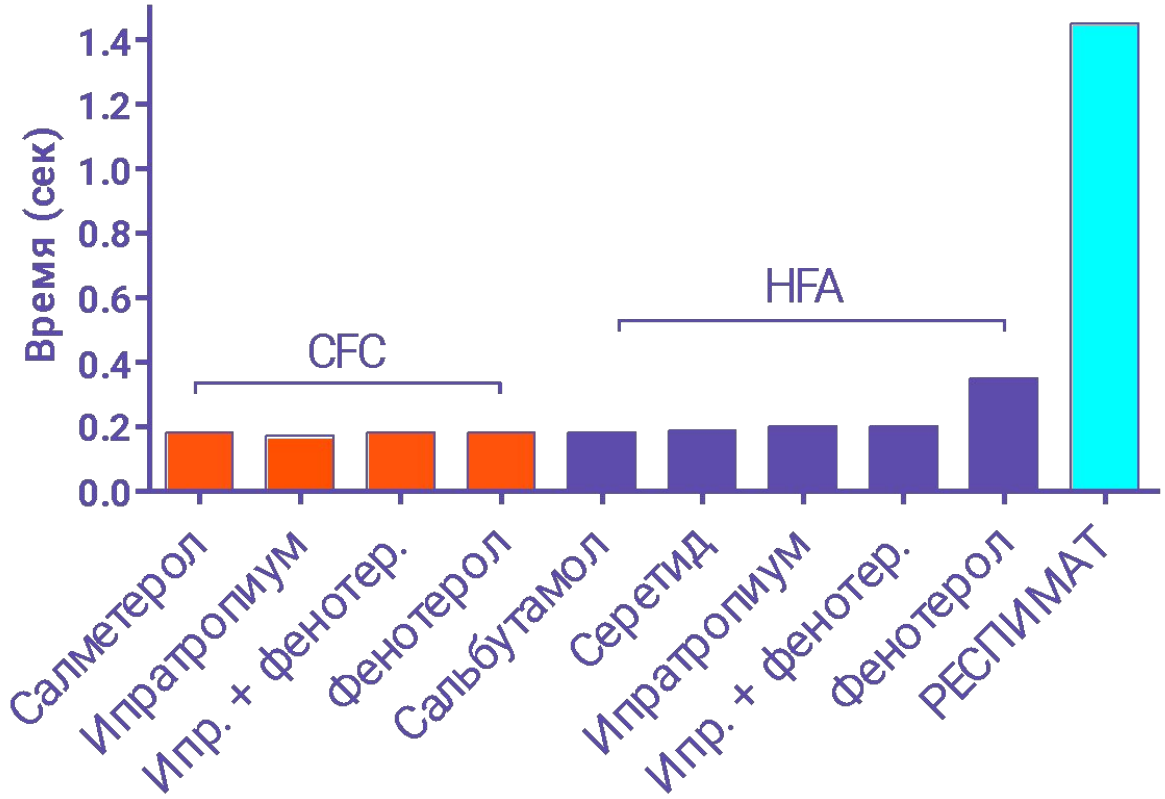
Скорость аэрозоля





Hochrainer D, Hцlz H, Kreher C, et al. J Aerosol Med, 2005; 18; 273–82.

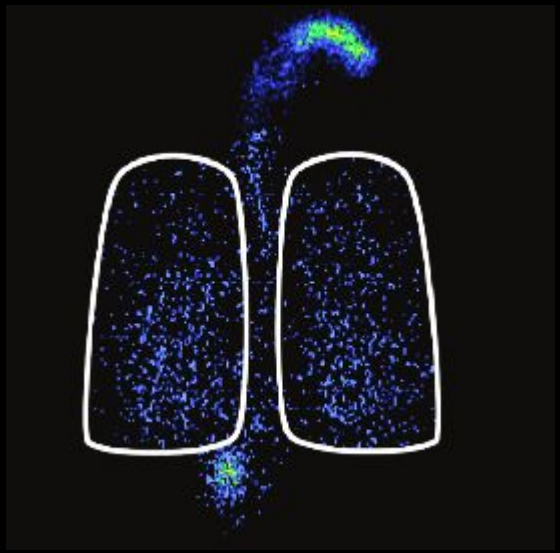
Время выделения частиц аэрозоля



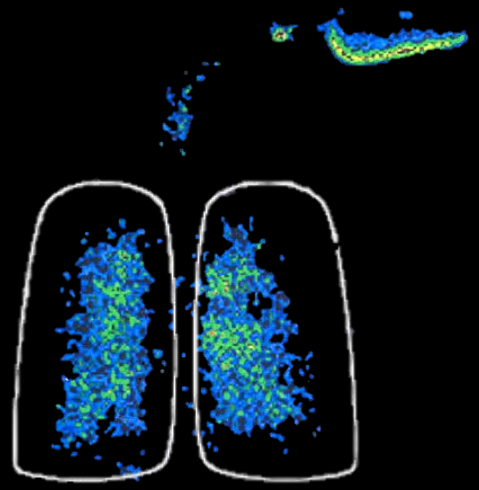
Hochrainer D, Hulz H, Kreher C, et al. *J Aerosol Med,* 2005; 18; 273–82.

Респимат: фракция частиц оптимального размера 65.6% (водный раствор) 81% (спиртовой раствор)

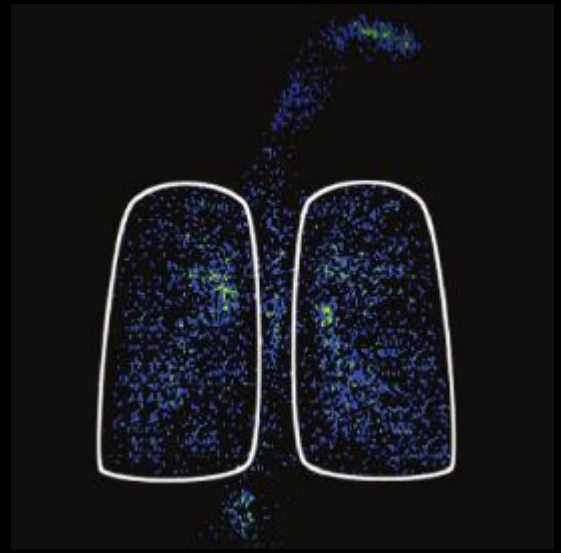
Ziegler J, Wachtel H. Drug delivery to the Lungs XII. 2001;54-57.



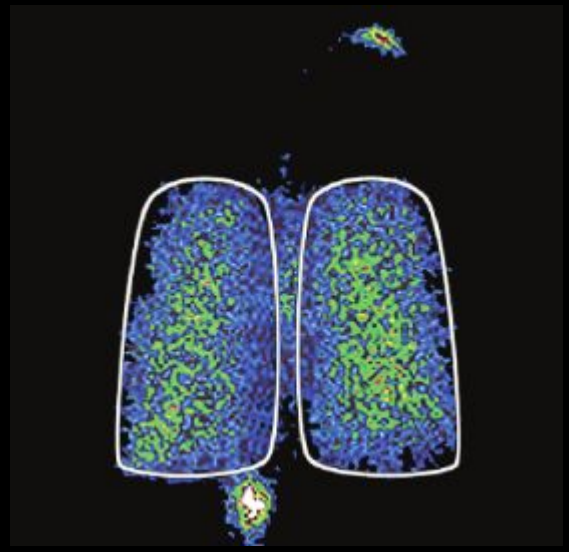
ДАИ (суспензия) 8.9%



ДАИ (суспензия) + спейсер 9.9%



Турбухалер (порошок) 28.5%



Респимат (раствор) 51.6%

Pitcairn G, et al. Journal of aerosol medicine . 2005; 18: 264–72
De Backer W, et al. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2010 Jun;23(3):137-48
Newman SP, et al. Chest 1998; 113: 957–63

Мнение больных ХОБЛ о Респимате

- 74% больных отдают предпочтение Респимату в сравнении с ДАИ
- 79% считают, что Респиматом пользоваться «очень просто», 18.9% - «просто»
- 76.6% почувствовали уверенность при использовании Респимата уже после 1-2 приема

Barczok M et al. Presented at VIII Deutsches Aerosol Therapie Seminar, Marburg, Germany. November 2003

Респимат

- Низкая скорость и продолжительное выделение аэрозоля создают оптимальные условия для доставки препарата в дыхательные пути
- Более 50% от дозы представлено частицами оптимального размера
- Ингалятор обеспечивает минимальную степень депозиции в ротоглотке, и содержит меньшее количество препарата, по сравнению со Спиривой ХандиХалер
- Применение ингалятора Респимат позволяет сделать терапию тиотропием еще более безопасной (меньше выражена сухость во рту)
- Респимат отличает простая техника ингаляций. В результате больные с первых дней уверенно обращаются с ингалятором.