

Хроническая Обструктивная Болезнь Легких. Школа для врачей

Бронхообструкция выявляется у 30-50% курящих

Kohansal R et al. AJRCCM 2009;180(1):3-10.

**В США у 56% пациентов со сниженными
показателями $ОФВ_1$ диагноз ХОБЛ никогда не
выставлялся**

Lundback B et al. Respir Med 2003; 97:115-22

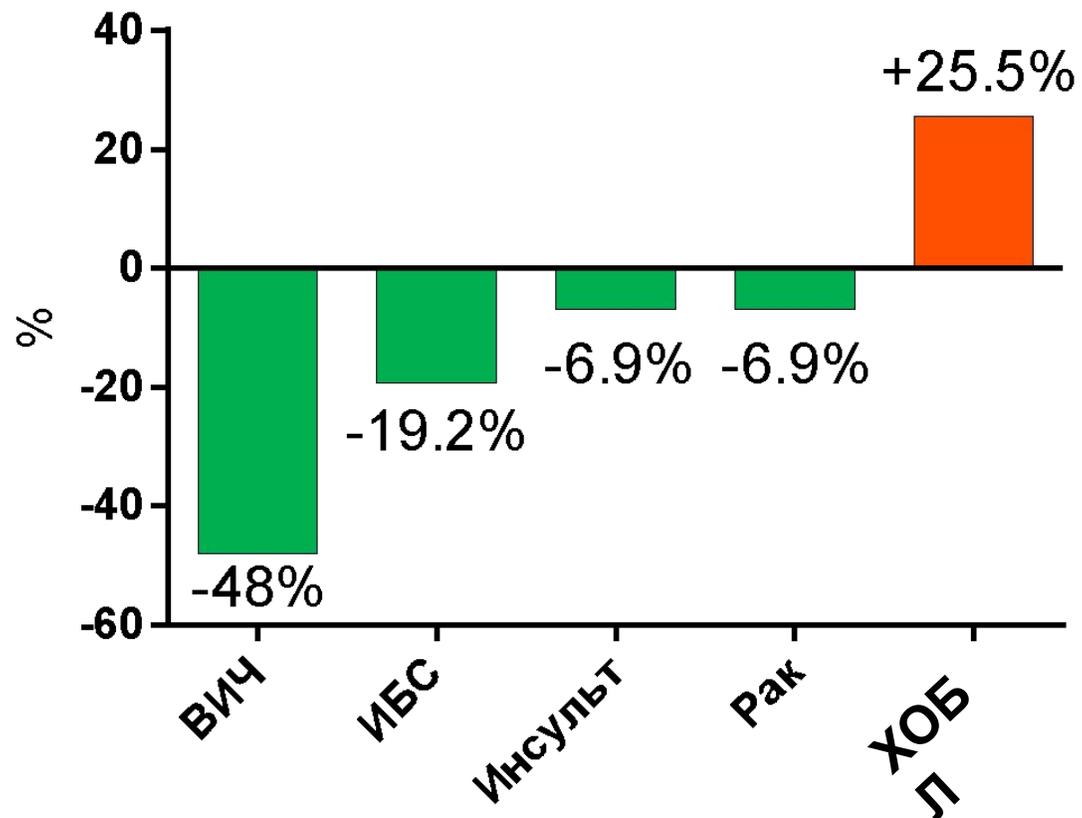
у лиц

**≥30 лет – 14.5% больных ХОБЛ, причем
только**

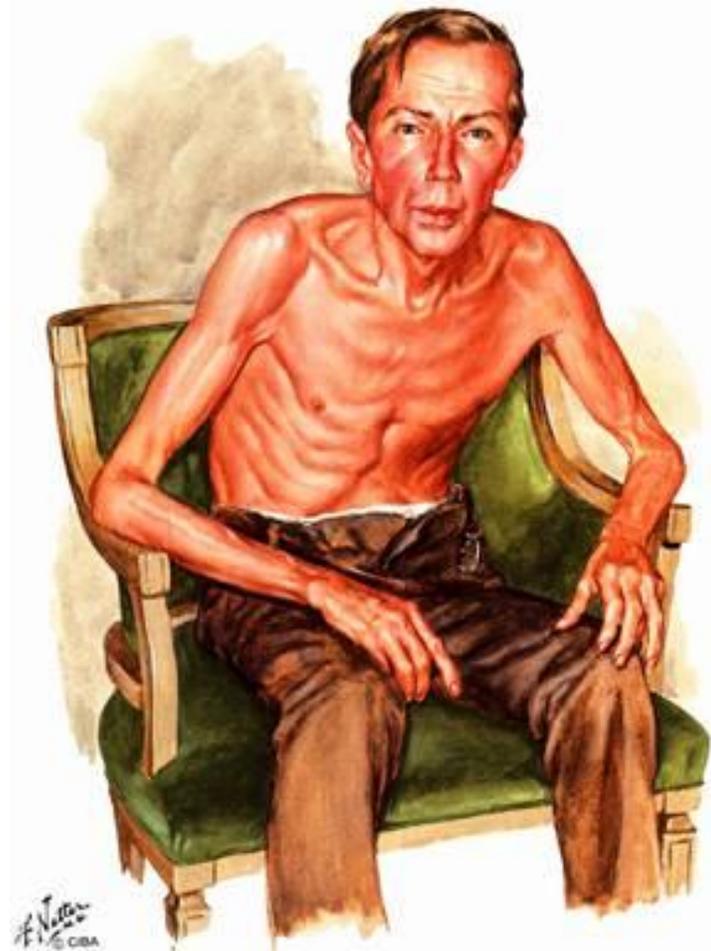
у 10% этот диагноз был установлен ранее

Летальность от ХОБЛ за десятилетие увеличилась примерно на четверть

Летальность: тенденции за 10 лет



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

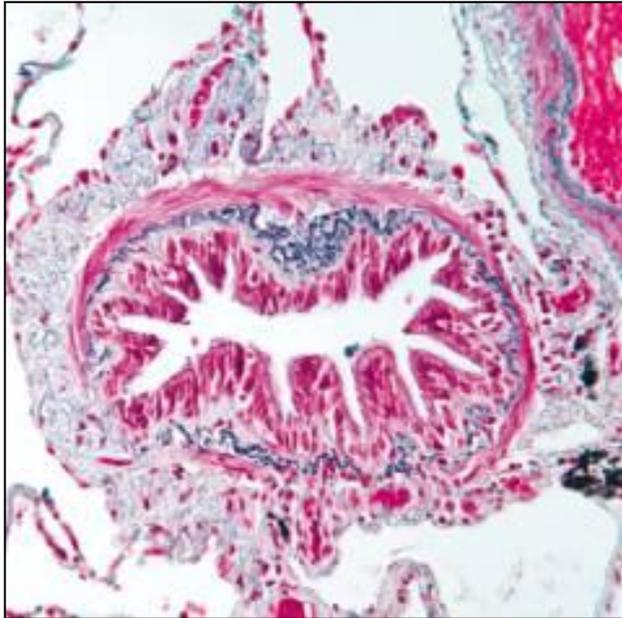
Anthonisen et al. AJRCCM 2002; 166: 333-339

Увеличение летальности от ХОБЛ

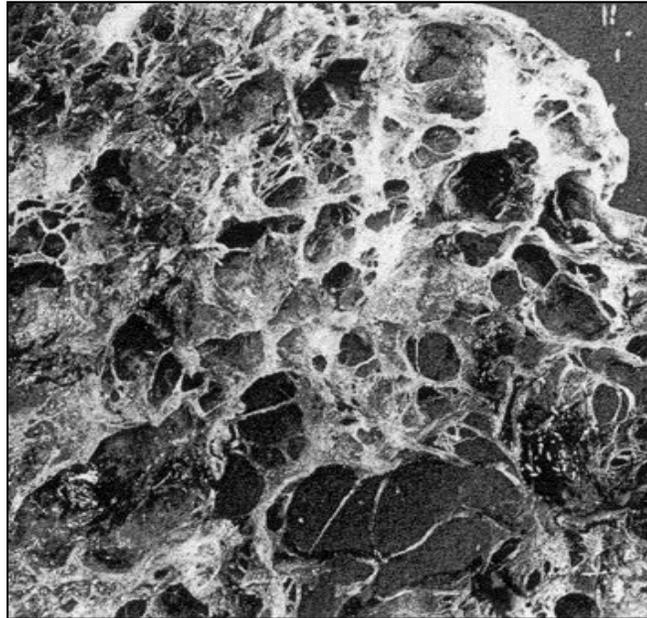
Agusti A, et al. ERJ. 2013; 42: 1391-401

Виды ограничения воздушного потока у больных ХОБЛ

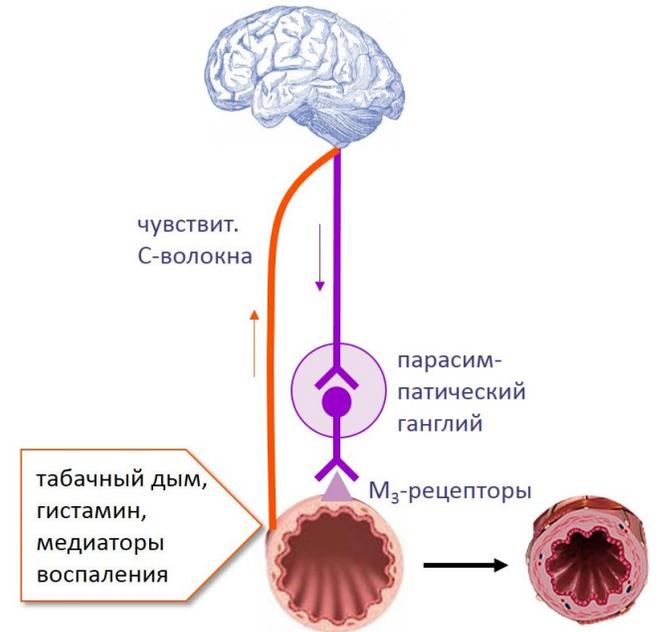
Бронхиолит



Эмфизема
(сдавление бронхиол
извне)

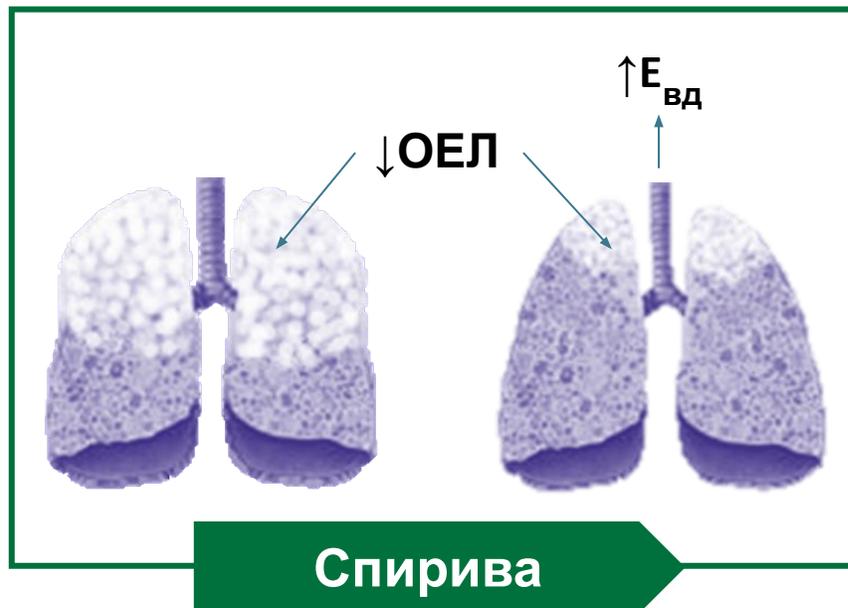


Повышенный
парасимпатический
тон



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

Назначение Спиривы позволяет увеличить объем вдоха у больных ХОБЛ



Назначение Спирива увеличивает ОФВ₁ на 150-180 мл

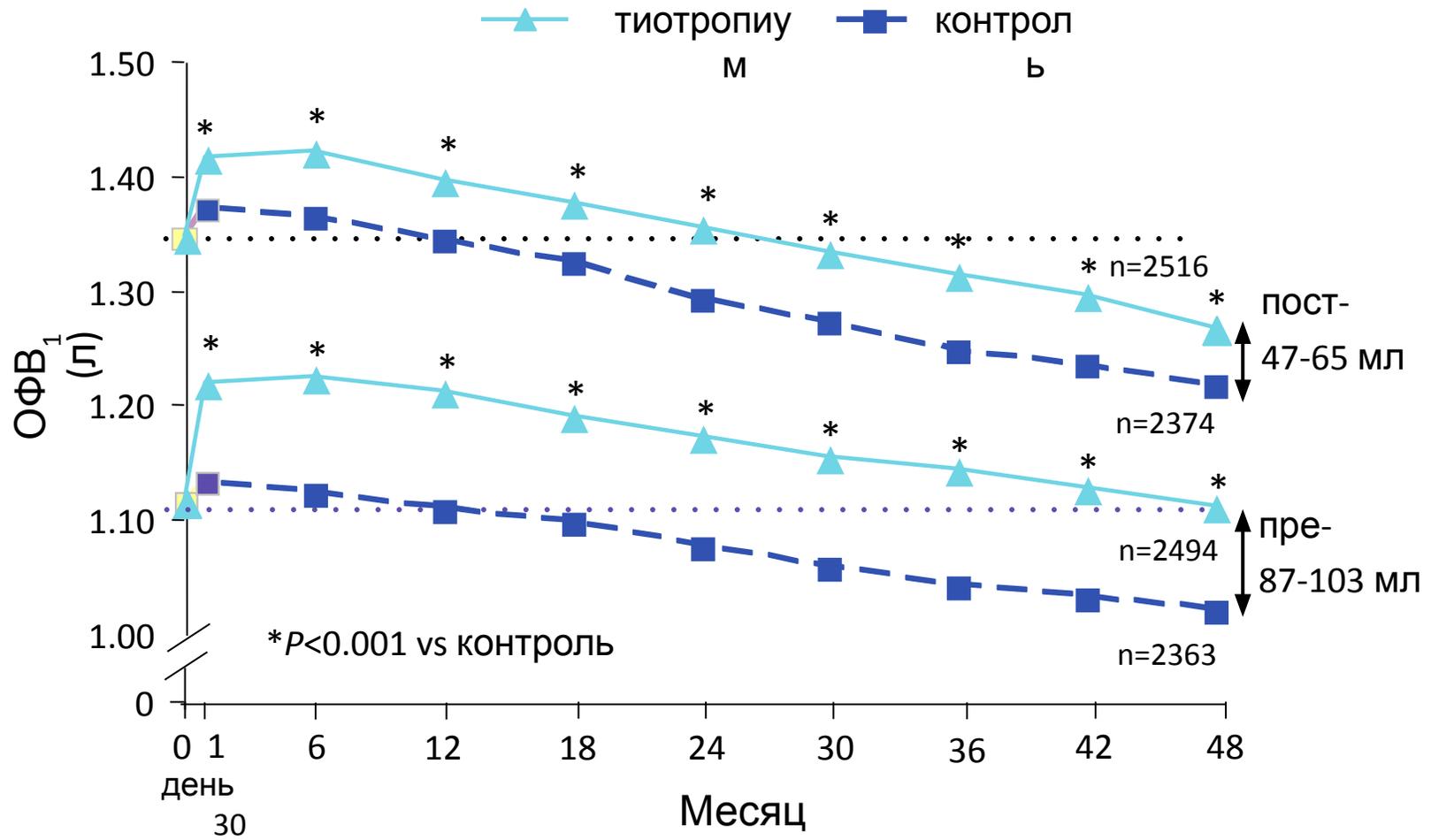
Результаты Study 205.128 Study 205.126B

При этом емкость вдоха возрастает на 350-450 мл

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

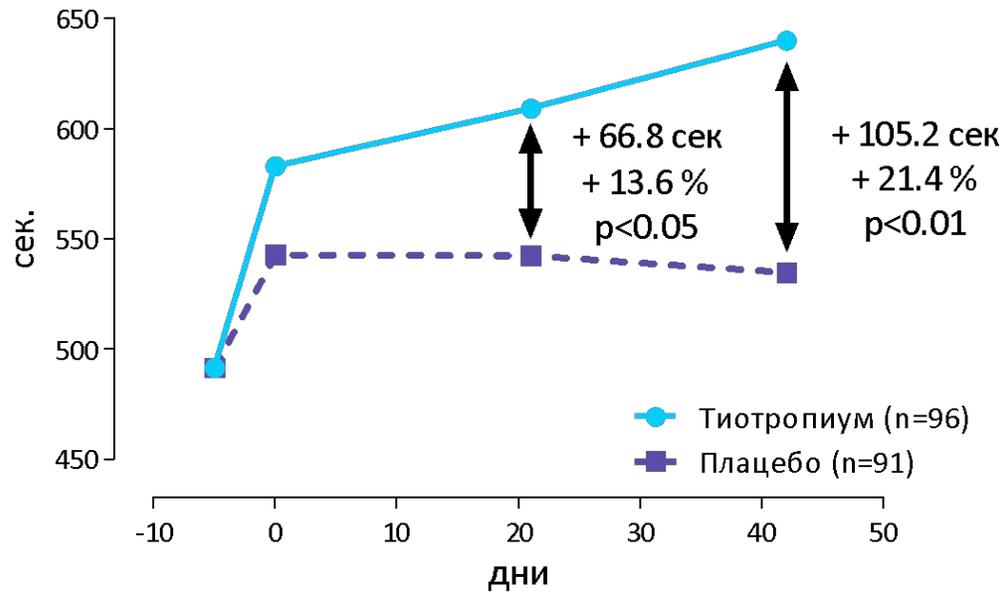
Долговременное (4 года) влияние Спиривы на показатели спирометрии

UPLIFT



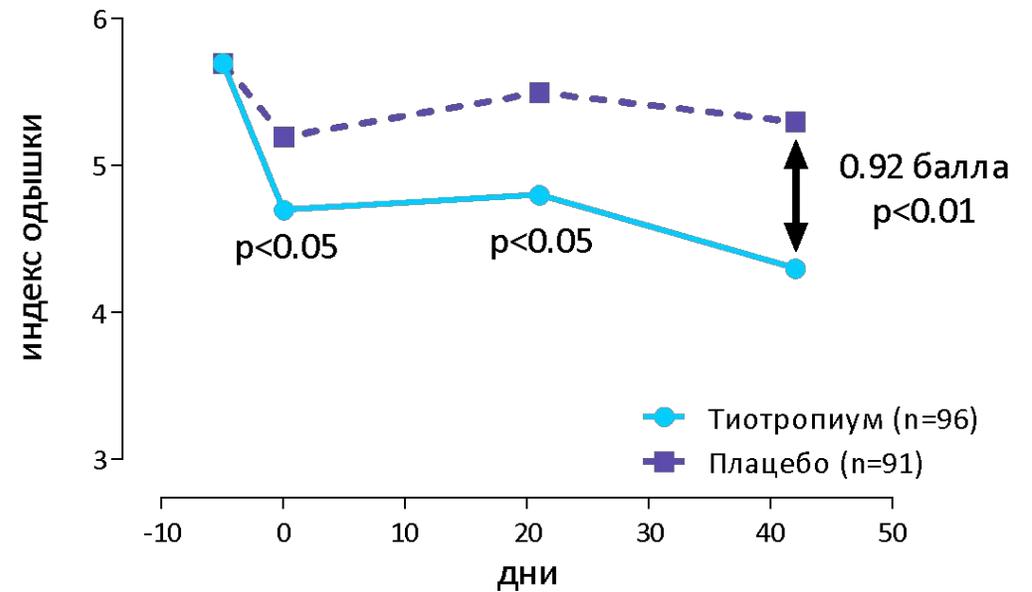
Спирива облегчает больным ХОБЛ переносимость физической нагрузки

Продолжительность нагрузки



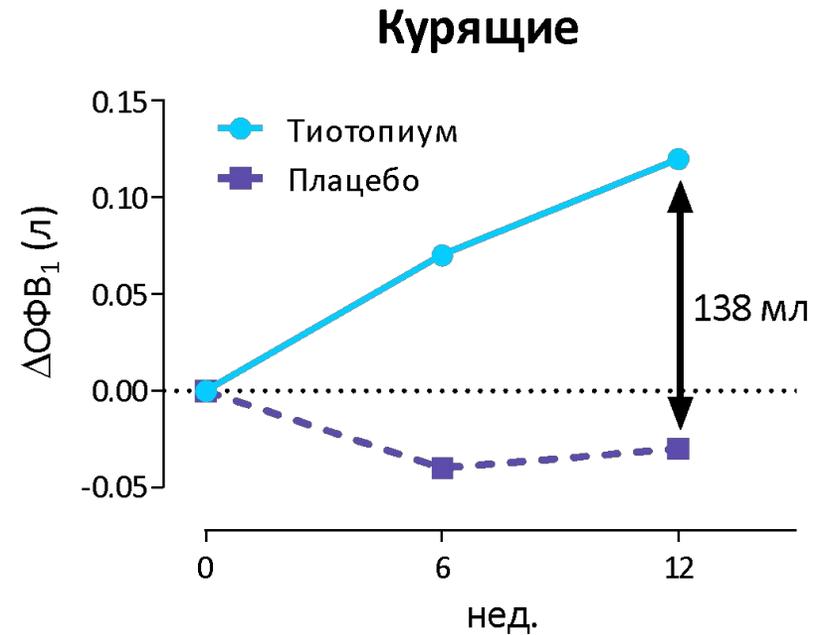
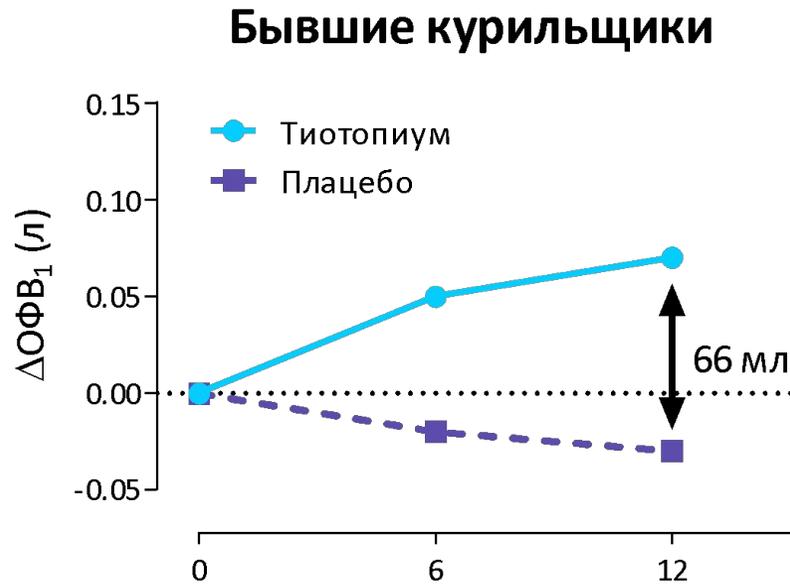
O'Donnell DE et al. Eur Respir J. 2004 Jun;23(6):832-40.

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

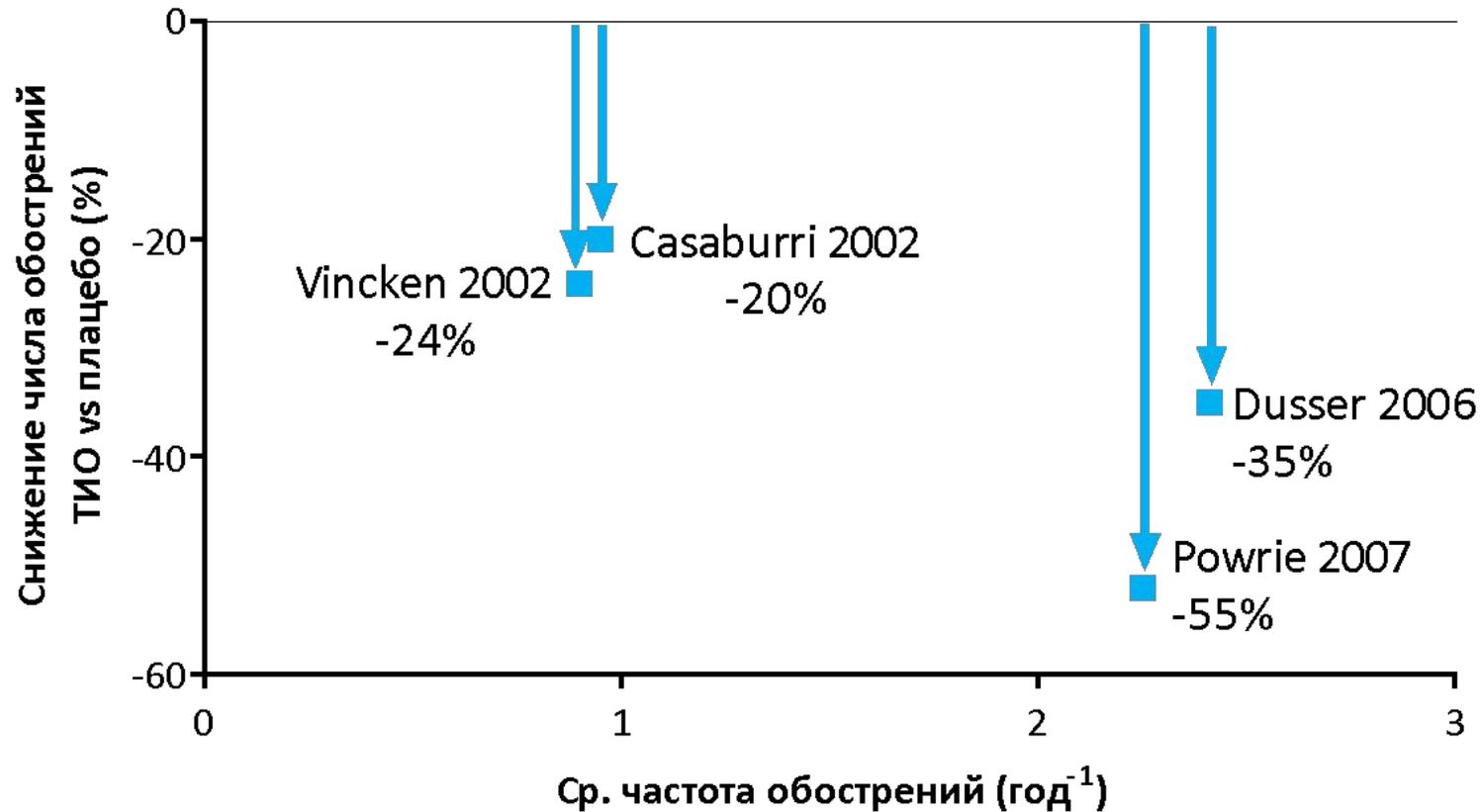


Fležar M et al. International Journal of COPD 2013;8 483–492

Спирива снижает среднее число обострений ХОБЛ

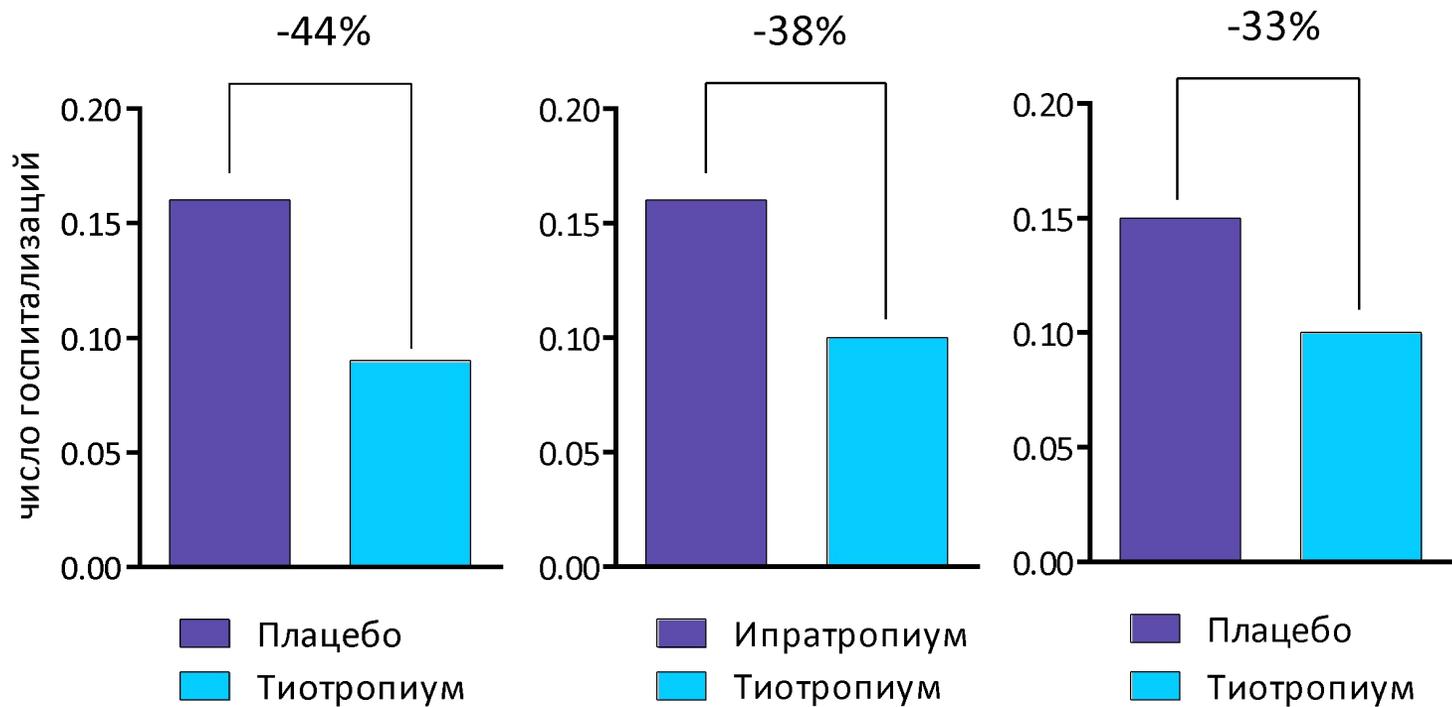
Исследования	N	Продолж.	Снижение ср. числа обострений	Число больных >1 обостр.	Время первого обострения
Brusasco 2003	1207	6 мес	-28% P<0.025	-18% P=0.08	P<0.01
Niewoehner 2005	1829	6 мес	-19% P=0.031	-13% P=0.04	P<0.03
Casaburi 2002	921	1 год	-20% P=0.045	-14% P<0.05	P=0.01
Vincken 2002	535	1 год	-24% 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



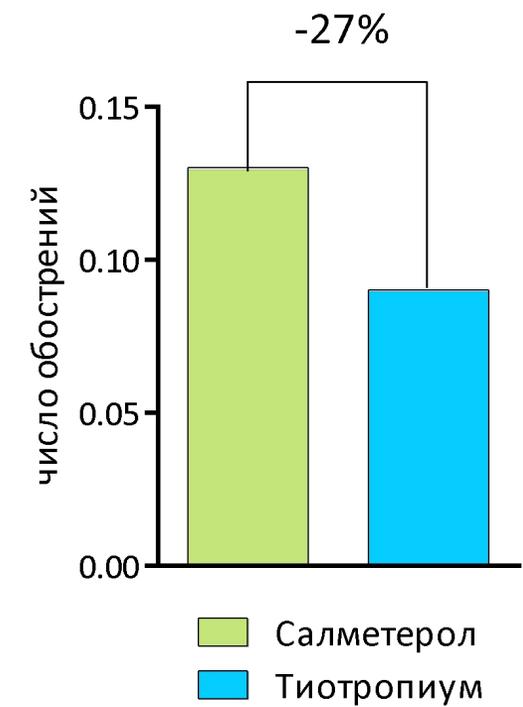
Casaburi R et al. Eur Respir J 2002; 19:217-224.
Vincken W et al. Eur Respir J 2002; 19:209-216.
Dusser D et al. Eur Respir J 2006; 27:547-555.
Powrie DJ et al. Eur Respir J 2007; 30: 1-8.

Госпитализации: Спирива vs плацебо или ипратропий



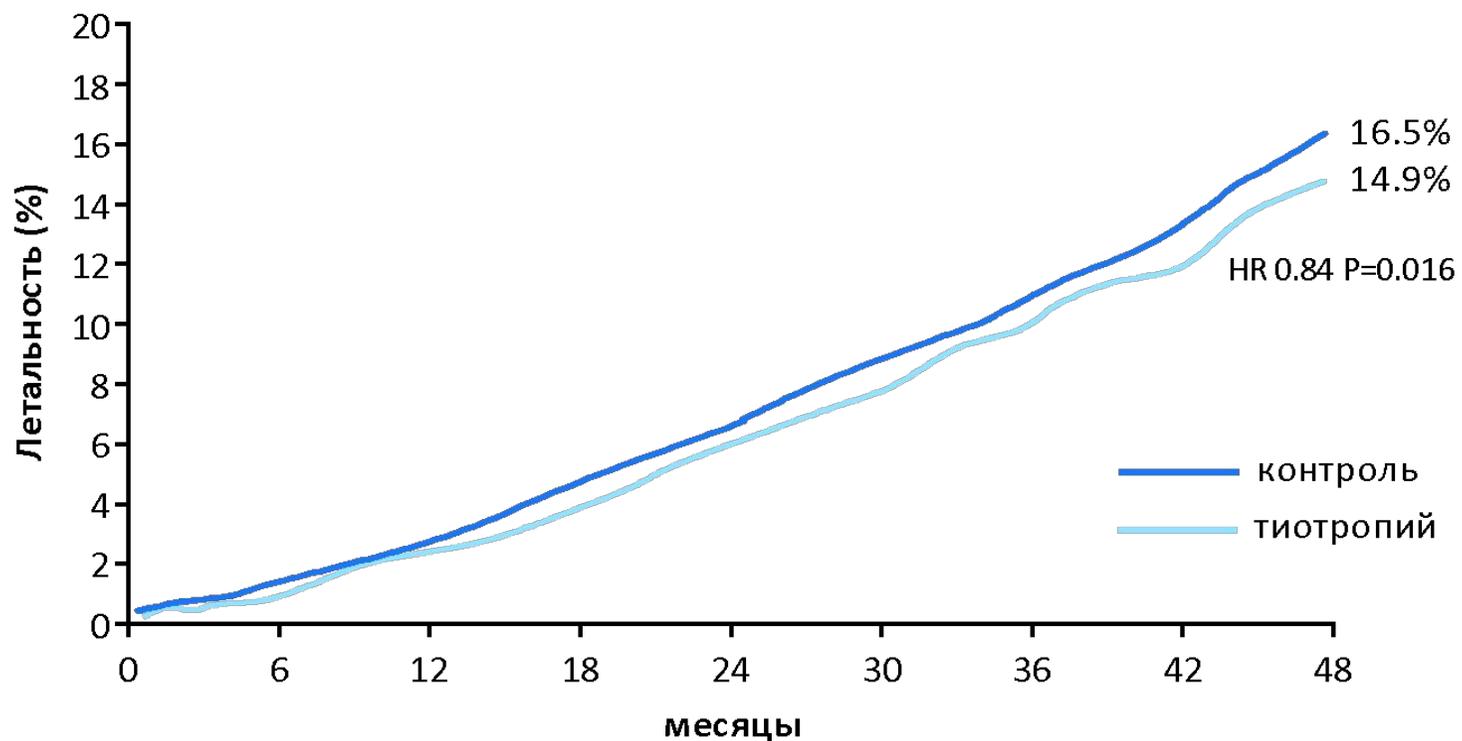
Casaburi R et al. Eur Respir J 2002; 19:217-224
 Vincken W et al. Eur Respir J 2002; 19:209-216
 Data on file (2001)

Госпитализации: Спирива vs салметерол



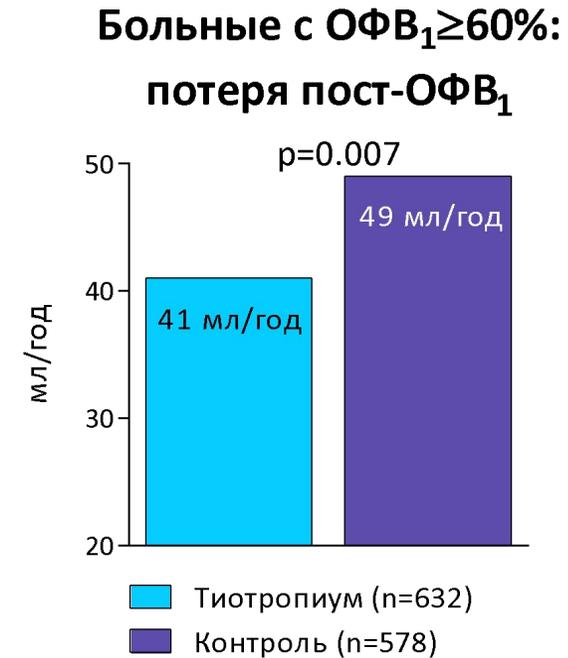
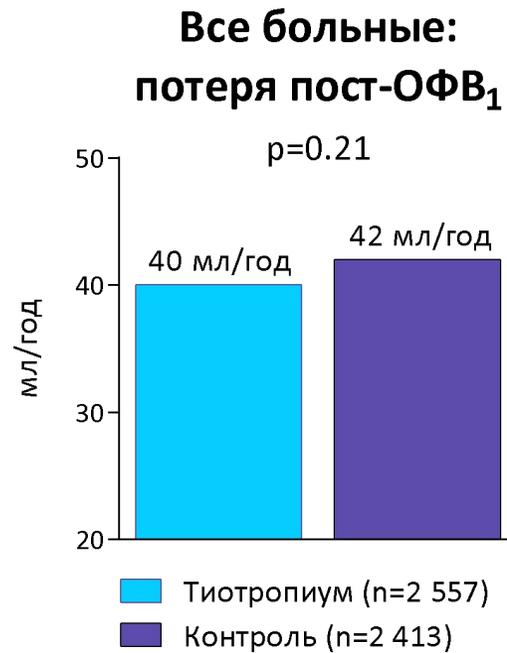
Vogelmeier C et al. N Engl J Med 2011;364:1093-103

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



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

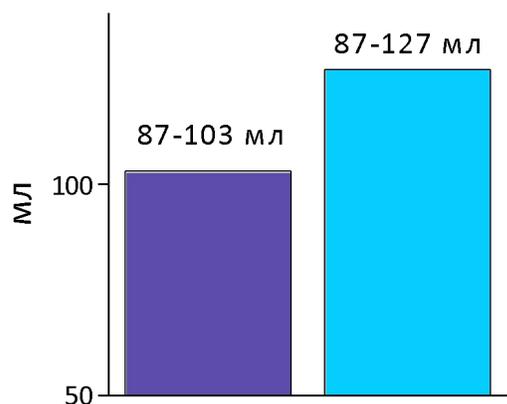
Раннее назначение Спиривы достоверно замедляет у больных темпы потери ОФВ₁



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

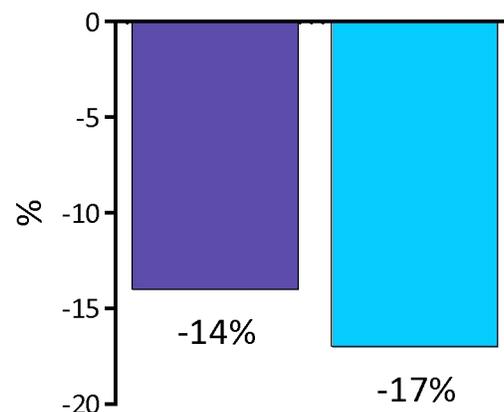
Раннее назначение тиотропия существенно улучшает результаты терапии больных ХОБЛ

Δ ОФВ₁ тиотропиум vs контроль



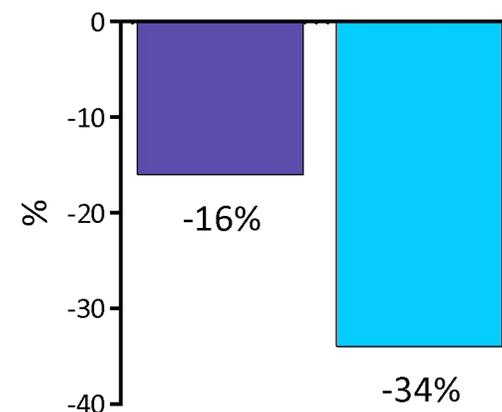
■ все больные (n=5 992)
■ ОФВ₁ ≥ 60% (n=1 210)

Число обострений тио vs контроль



■ все больные (n=5 992)
■ ОФВ₁ ≥ 60% (n=1 210)

Летальность тио vs контроль



■ все больные (n=5 992)
■ ОФВ₁ ≥ 60% (n=1 210)

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



3 года
6 000 Pt
открытое исследование

↓ летальности
↓ обострений
↑ ОФВ₁

Обострения ХОБЛ



1 год
7 300 Pt
открытое исследование

↓ риска тяжелых обострений на 28% vs салметерол

Летальность и обострения



3.5 года
17 000 Pt
открытое исследование

Хандихалер и Респимат одинаково безопасны

Эффективность и безопасность



2 года
5 500 Pt
открытое исследование

Исследование продолжается

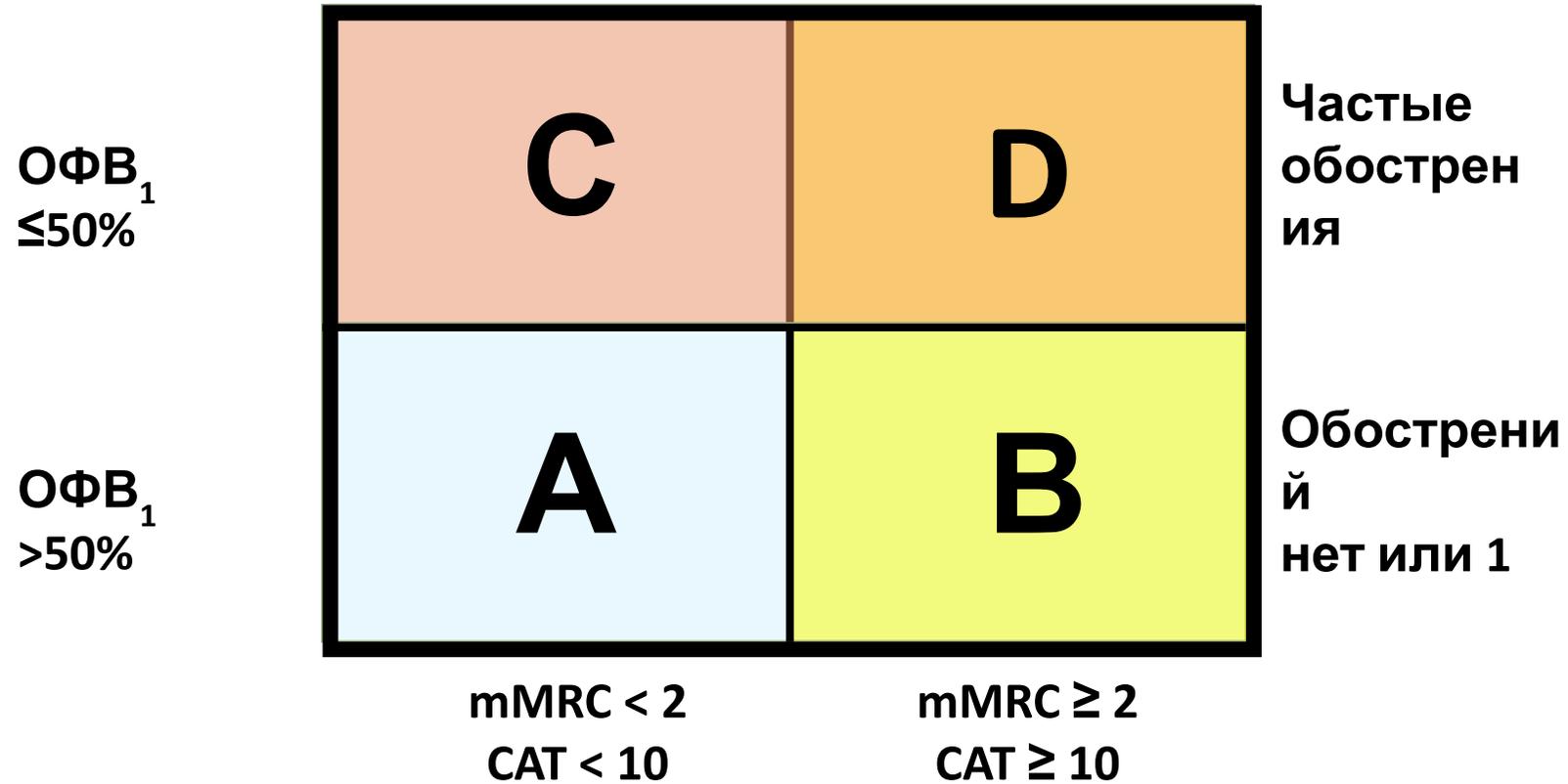
Спирива снижает летальность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных ХОБЛ

	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)

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 $ОФВ_1 >60\%$ от должного), но может успешно применяться и у наиболее тяжелых больных, например, при фенотипе с частыми обострениями и у больных, продолжающих курить

GOLD 2014:



GOLD 2014: Фармакотерапия ХОБЛ

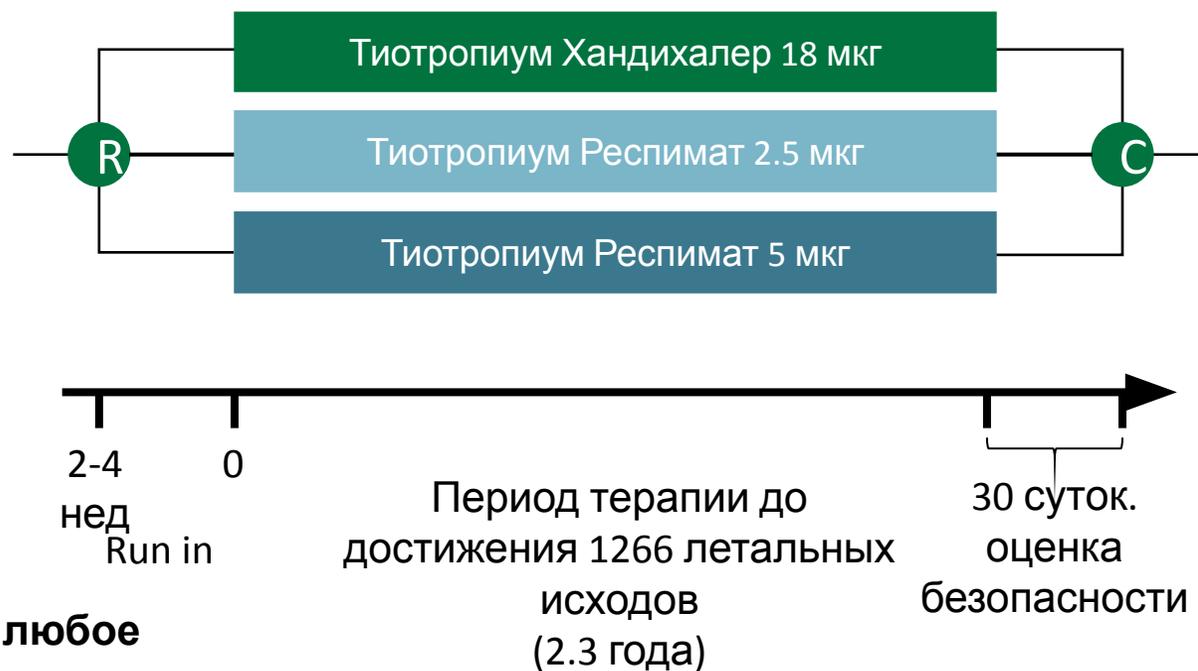
	Рекомендации первого выбора	Альтернативный выбор	Другое возможное лечение
A	SAMA или SABA	LAMA или LABA или SAMA + SABA	Теofilлин
B	LAMA или LABA	LAMA + LABA	SABA и/или SAMA Теofilлин
C	иГКС/LABA или LAMA	LAMA + LABA или LAMA + иФДЭ или LABA + иФДЭ	SABA и/или SAMA Теofilлин
D	иГКС/LABA и/или LAMA	иГКС/LABA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

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 фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт)

Дизайн исследования

TIOSPIR™

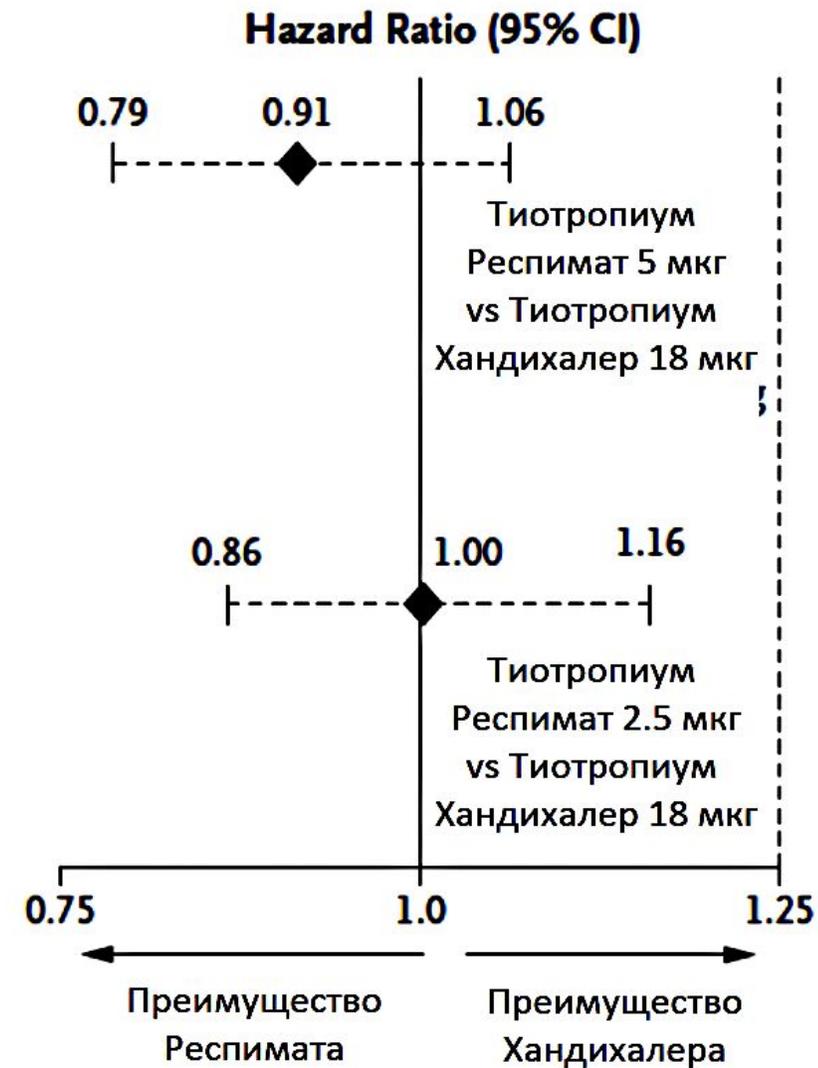
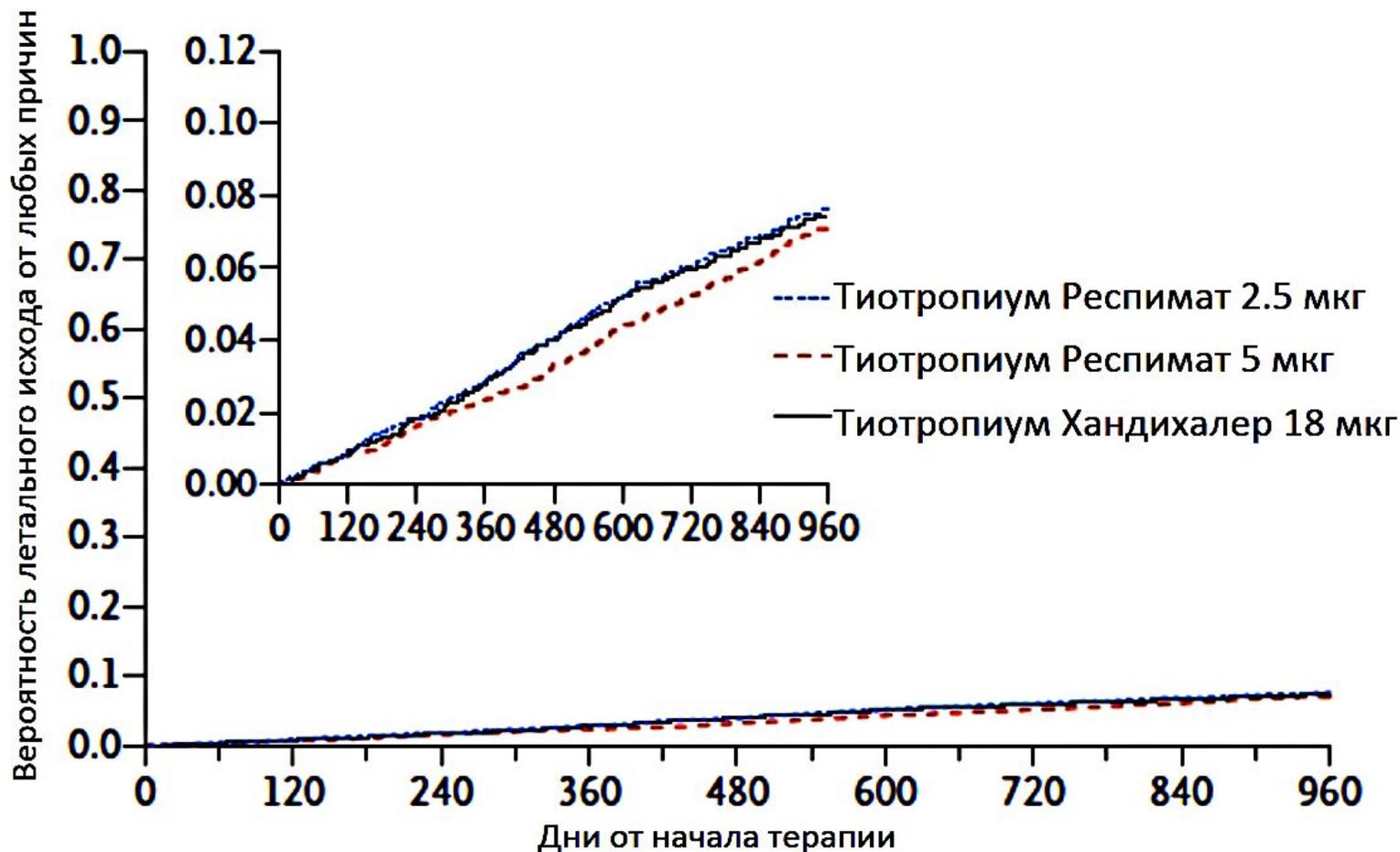
Больных ХОБЛ
возраст ≥ 40 лет
курение ≥ 10 пачко-лет
ОФВ₁ $\leq 70\%$ должн.
ОФВ₁/ФЖЕЛ ≤ 0.70
N=17 135



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

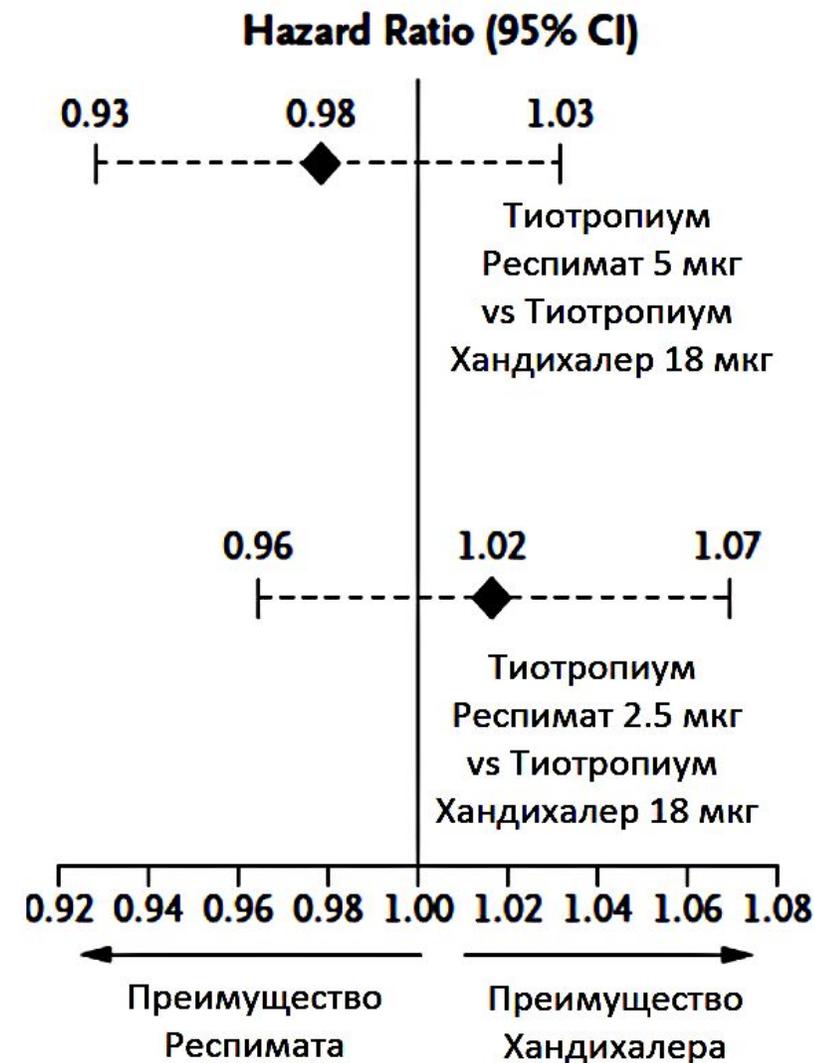
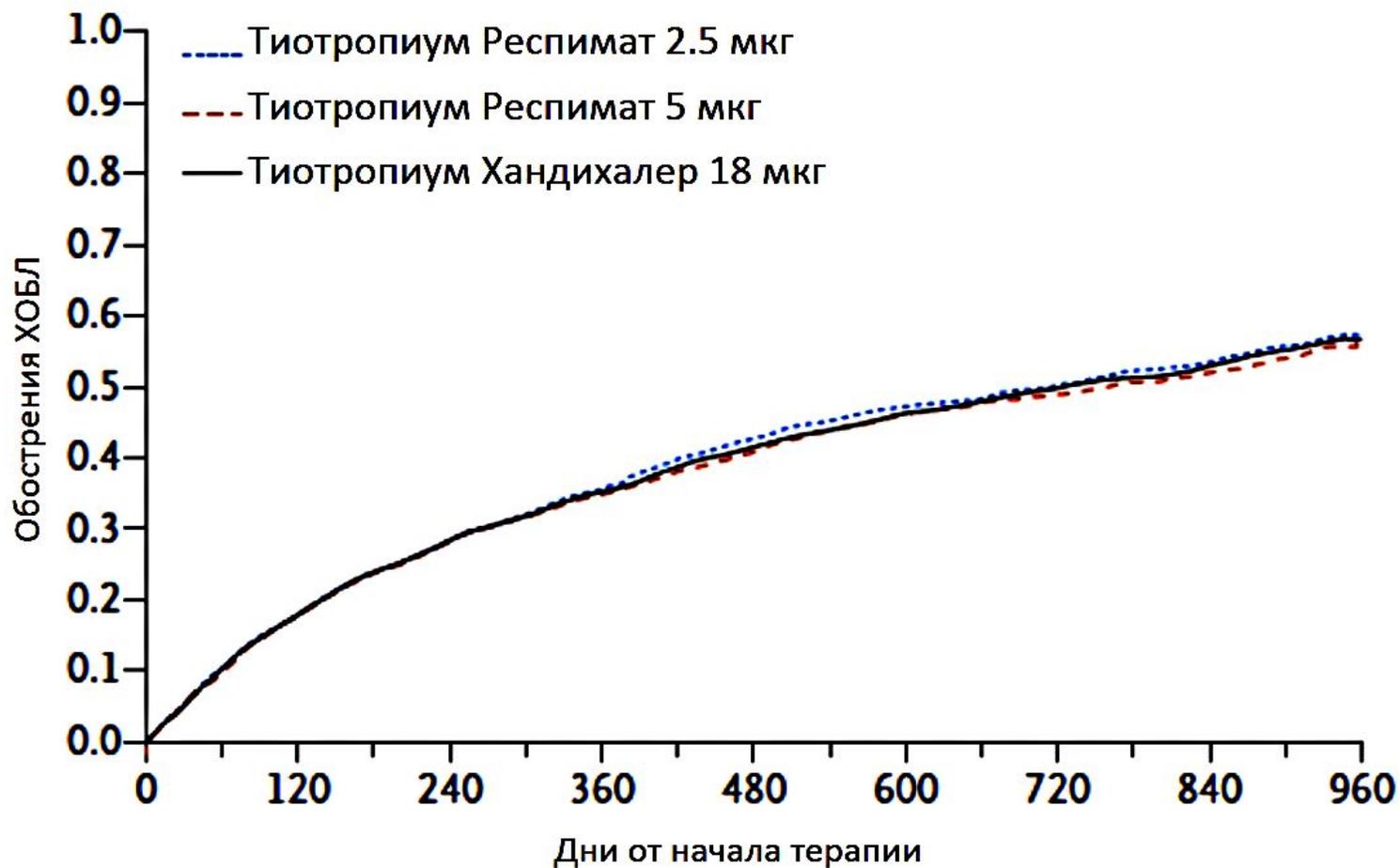
Летальные исходы

(все больные, получившие хотя бы одну дозу препарата)



Обострения ХОБЛ

TIOSPIR™



Назначение Спиривы Респимат 5 мг у больных ХОБЛ:



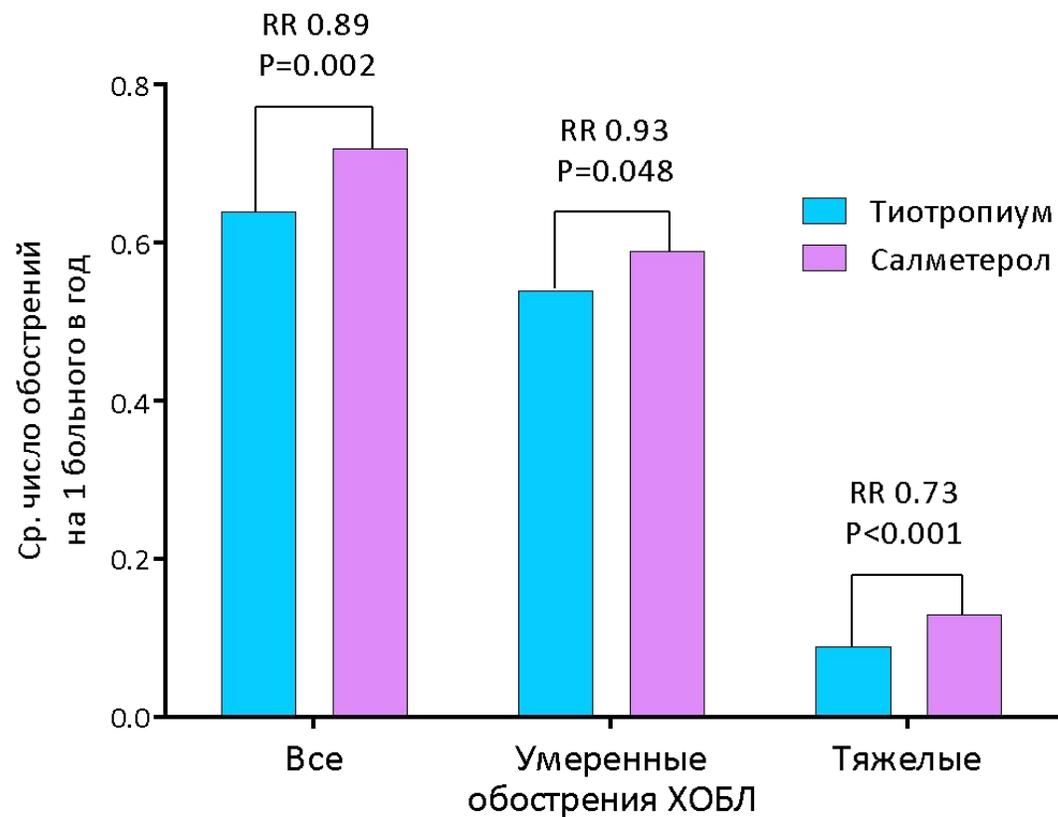
- Сопоставимо по эффективности и безопасности назначению Спиривы ХандиХалер в дозе 18 мкг
- Обеспечивает больным ХОБЛ в среднем 756 дней без обострений
- За 2.3 года терапии у 52% больных, получавших Спириву Респимат не было отмечено обострений ХОБЛ, а 85% больных избежало госпитализаций по поводу ХОБЛ
- 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



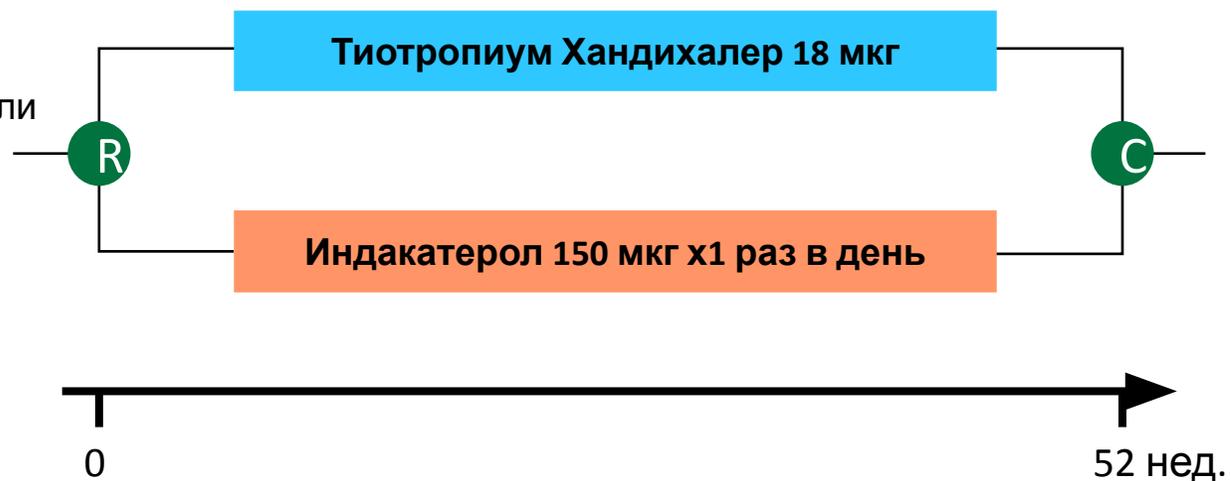
Ср. число обострений ХОБЛ (n=7376)



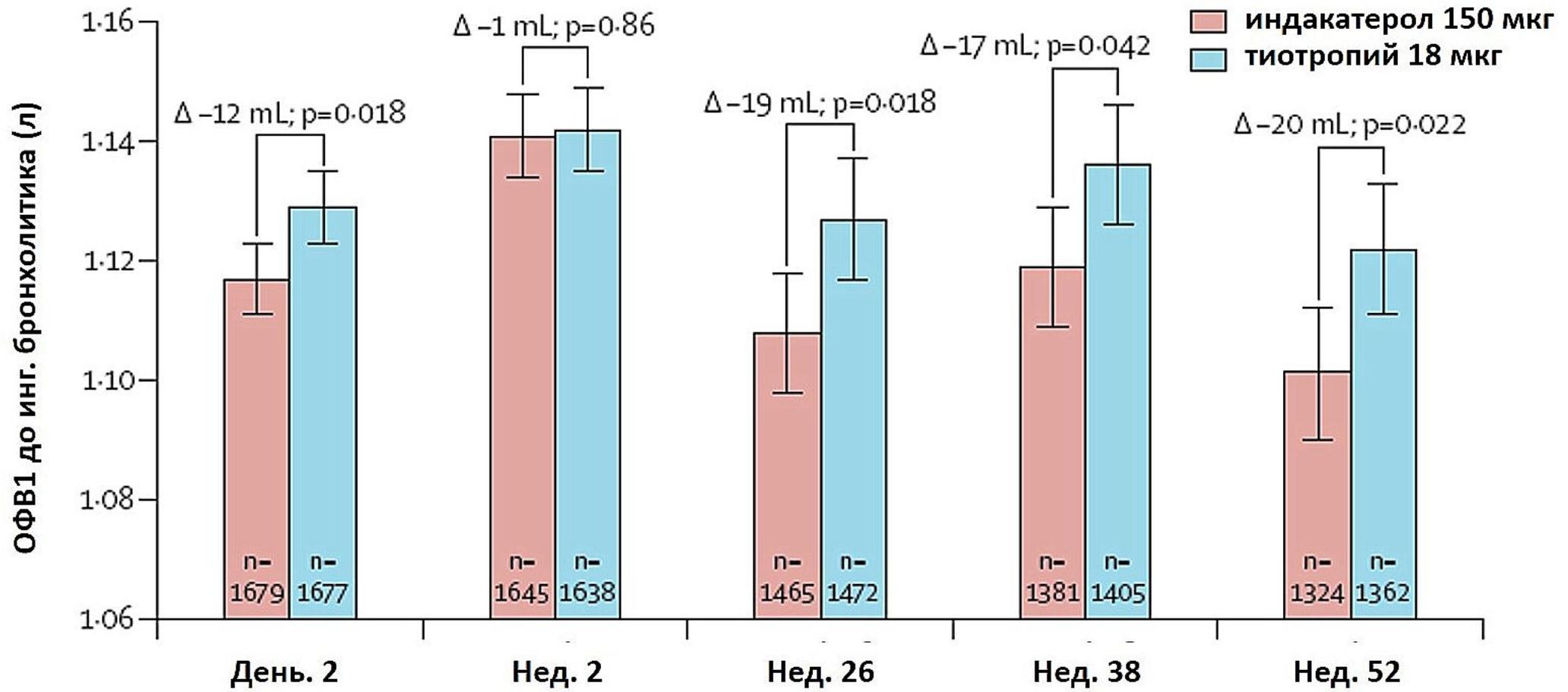
Vogelmeier C et al. N Engl J Med 2011;364:1093-103

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

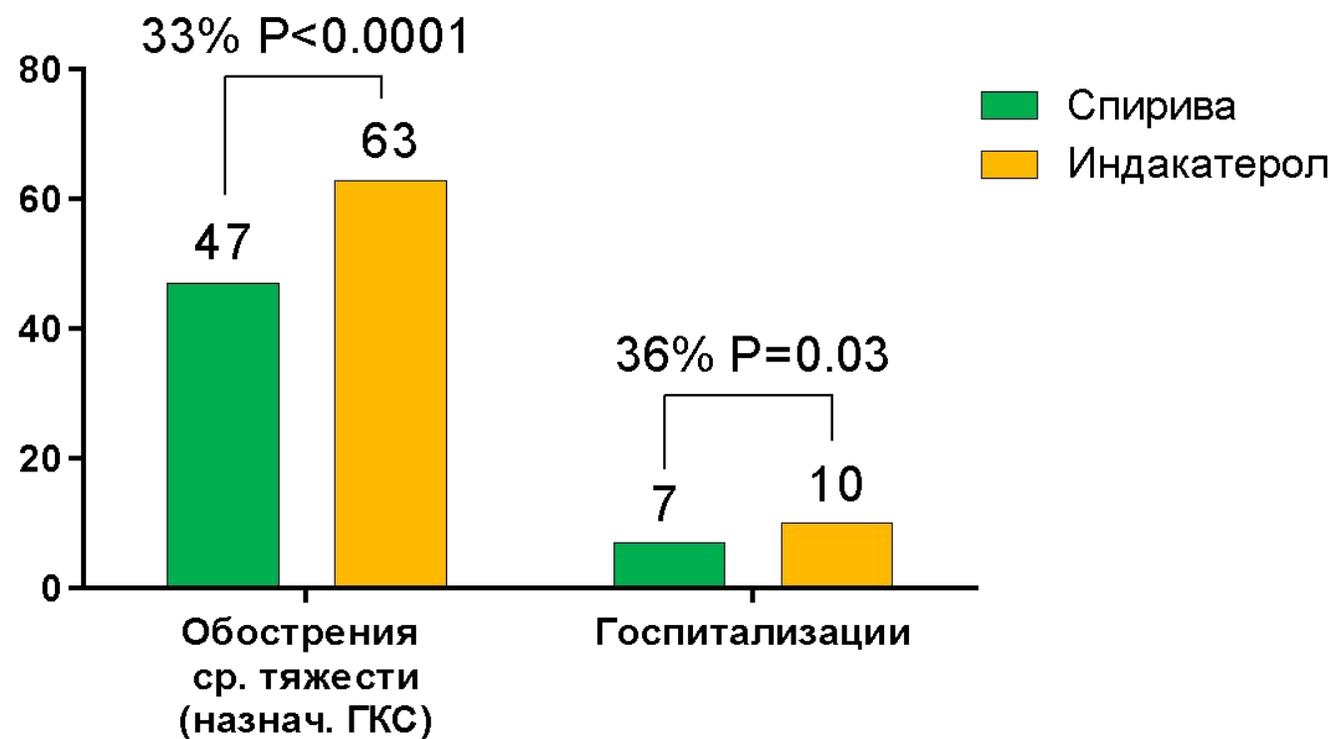


Исследование INVIGORATE: ОФВ₁



Исследование INVIGORATE: среднее число обострений

Число обострений на 100 больных в год



типы обострений ХОБЛ

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)

ОФВ₁: Спирива = LABA

Число обострений: Спирива на 14% меньше, чем LABA

Нежелательные явления: Спирива на 12% меньше, чем LABA

Исследование SHINE: дизайн

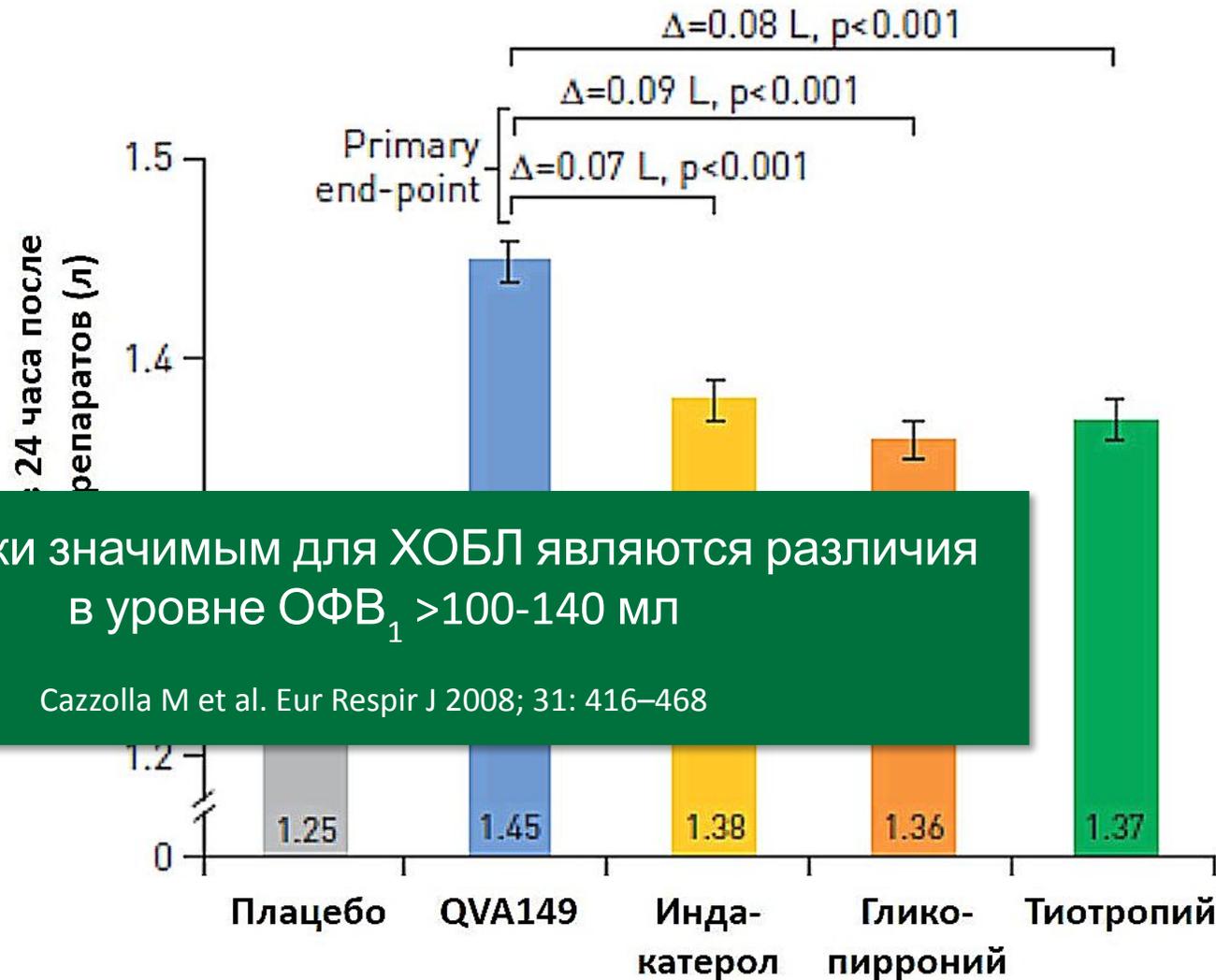
Возраст ≥ 40 лет
ОФВ1 30-80% от должн.
GOLD 2 и 3
Курение ≥ 10 пачко-лет
N=2 137



Спонсор:

Bateman ED *Novartis* ~~et al~~ Respir J 2013; 42: 1484–1494

Исследование SHINE: ОФВ₁

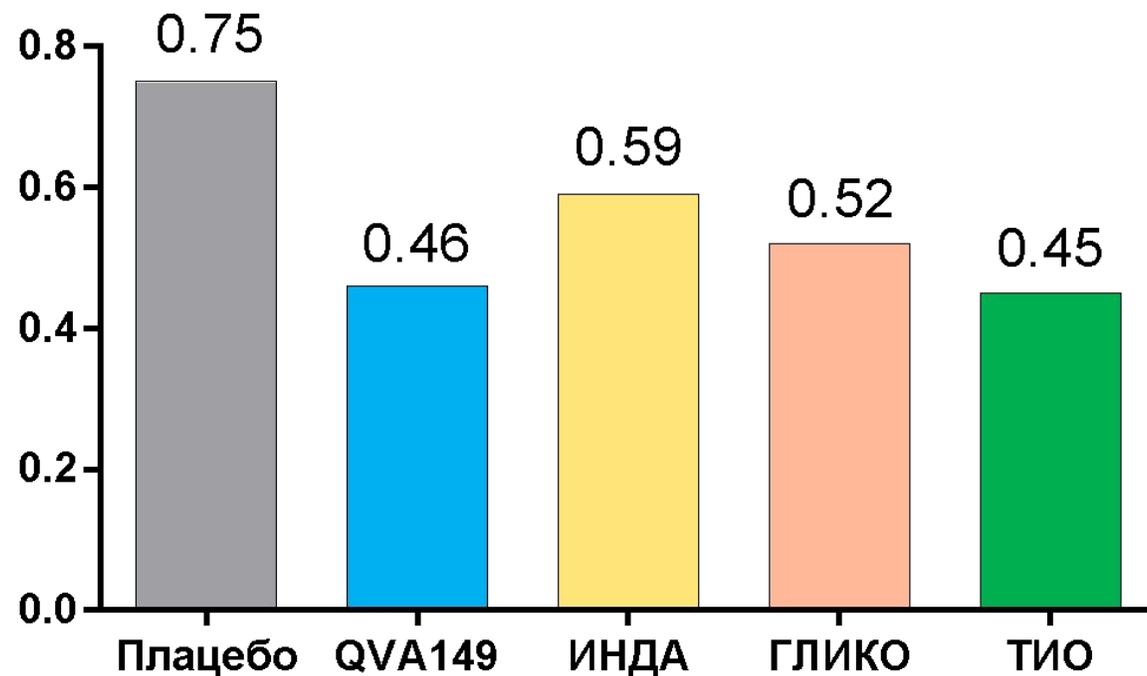


Клинически значимым для ХОБЛ являются различия в уровне ОФВ₁ >100-140 мл

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

Исследование SHINE: число обострений

Среднее число обострений на одного больного в год



QVA149 – комбинация индакатерола и гликопиррония

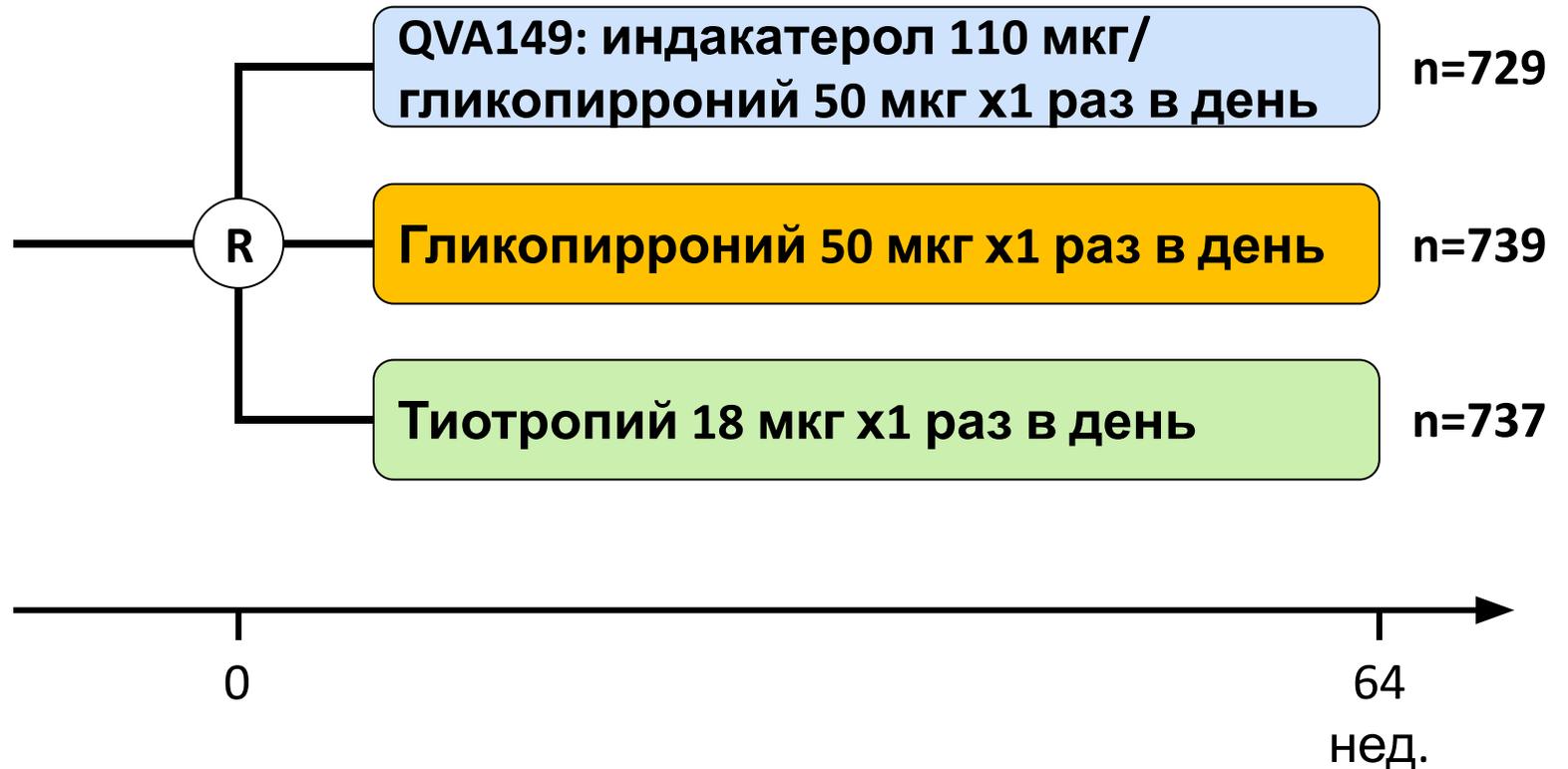
ИНДА – индакатерол

ГЛИКО – гликопирроний

ТИО – тиотропий

Исследование SPARK: дизайн

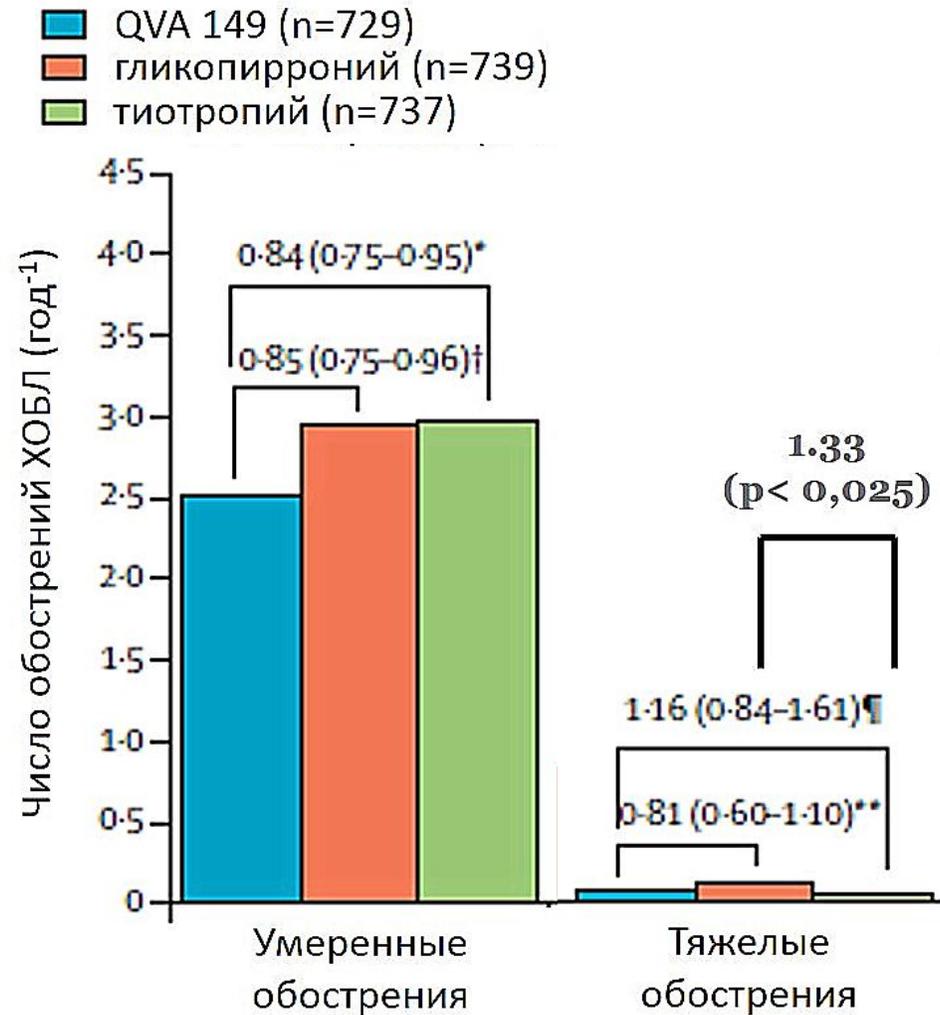
Возраст ≥ 40 лет
ОФВ₁ < 50% от должн.
GOLD 3 и 4
Хотя бы одно
обострение за
последний год.
Курение ≥ 10 пачко-
лет



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:

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 гликопиррония оказалось на 33% выше, чем в группе тиотропия.

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

Тиотропий vs гликопирроний

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

Ингалятор Респимат. Данные клинических исследований

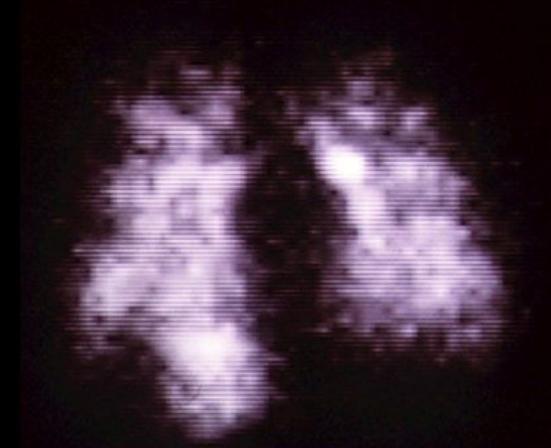
Ограничение воздушного потока существенно снижает легочную депозицию



ОФВ₁ = 25%



ОФВ₁ = 45%



ОФВ₁ = 60%

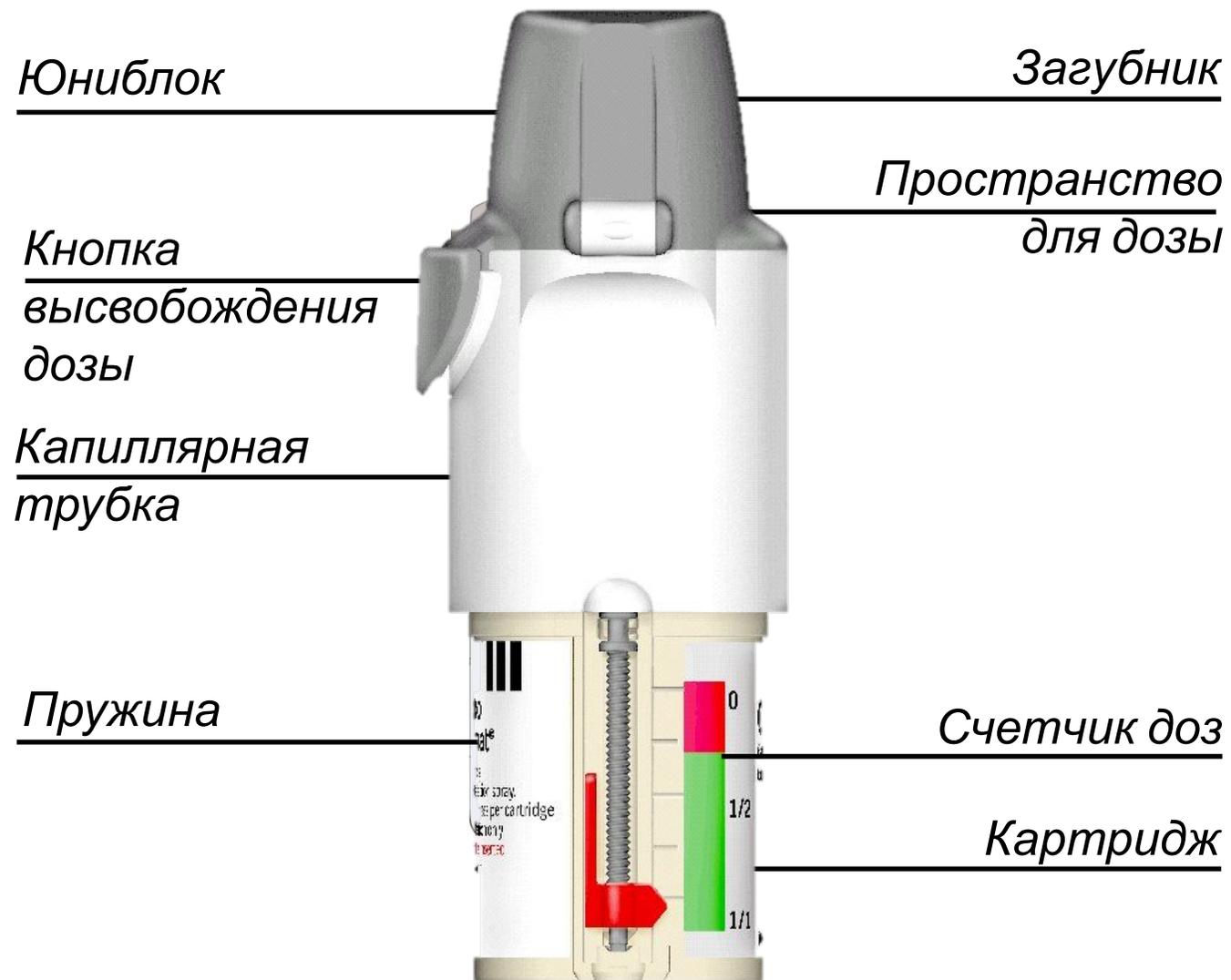


Placebo Respimat

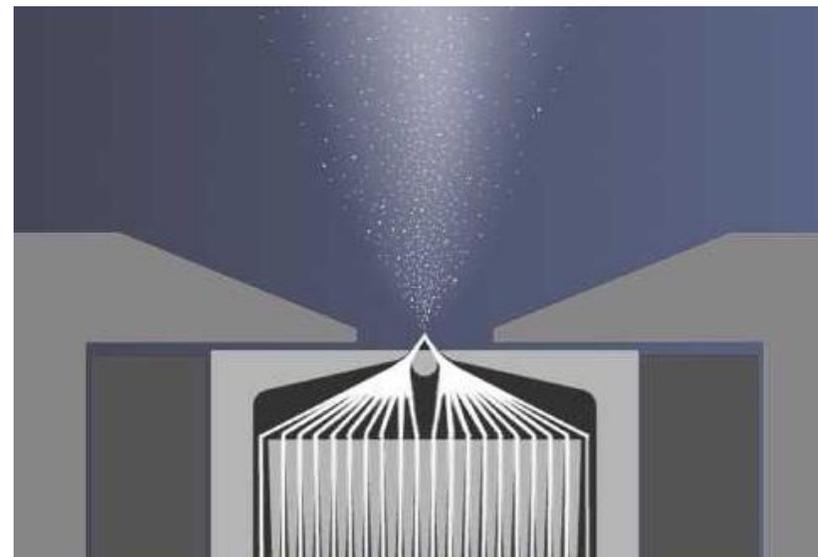
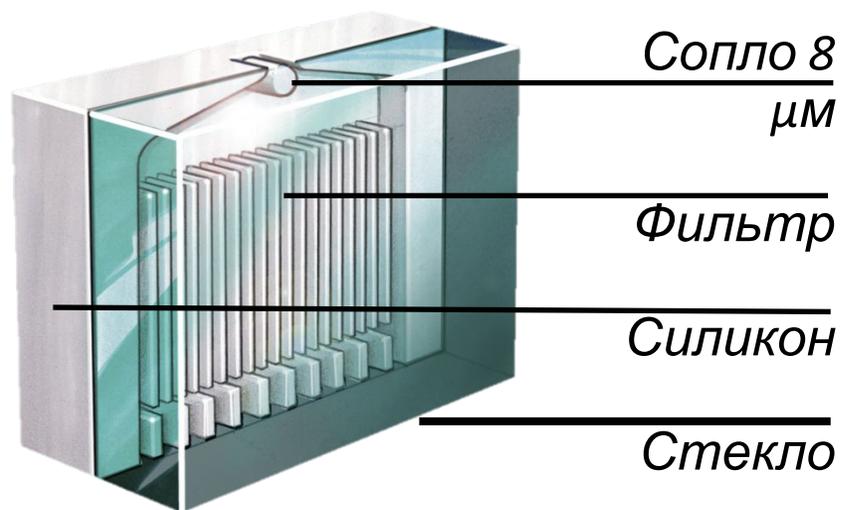
Placebo aqueous solution
Solution for inhalation
120 metered doses
per cartridge
Discard not later than
3 months after insertion



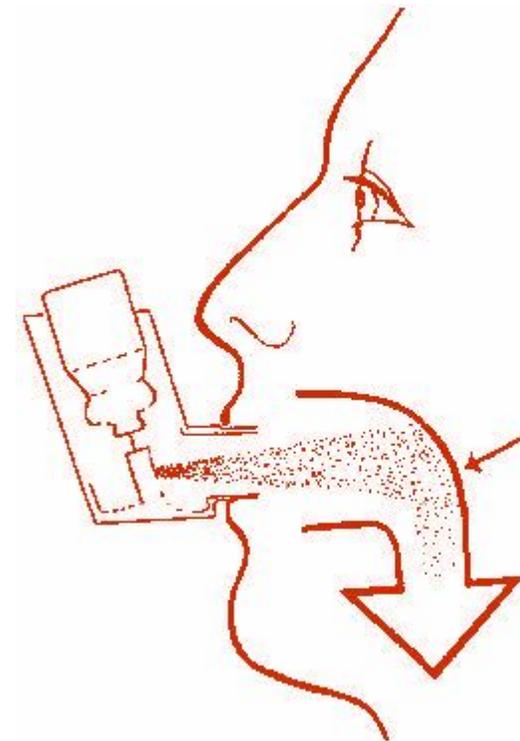
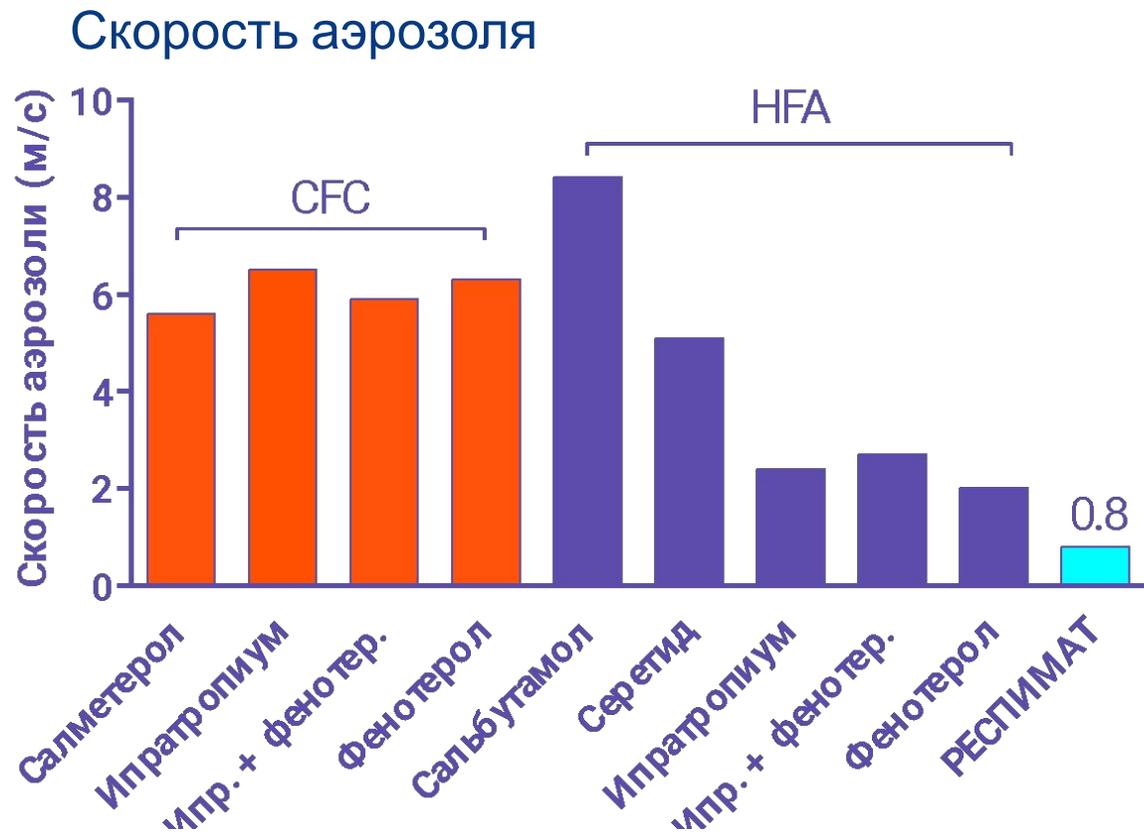
**Boehringer
Ingelheim**



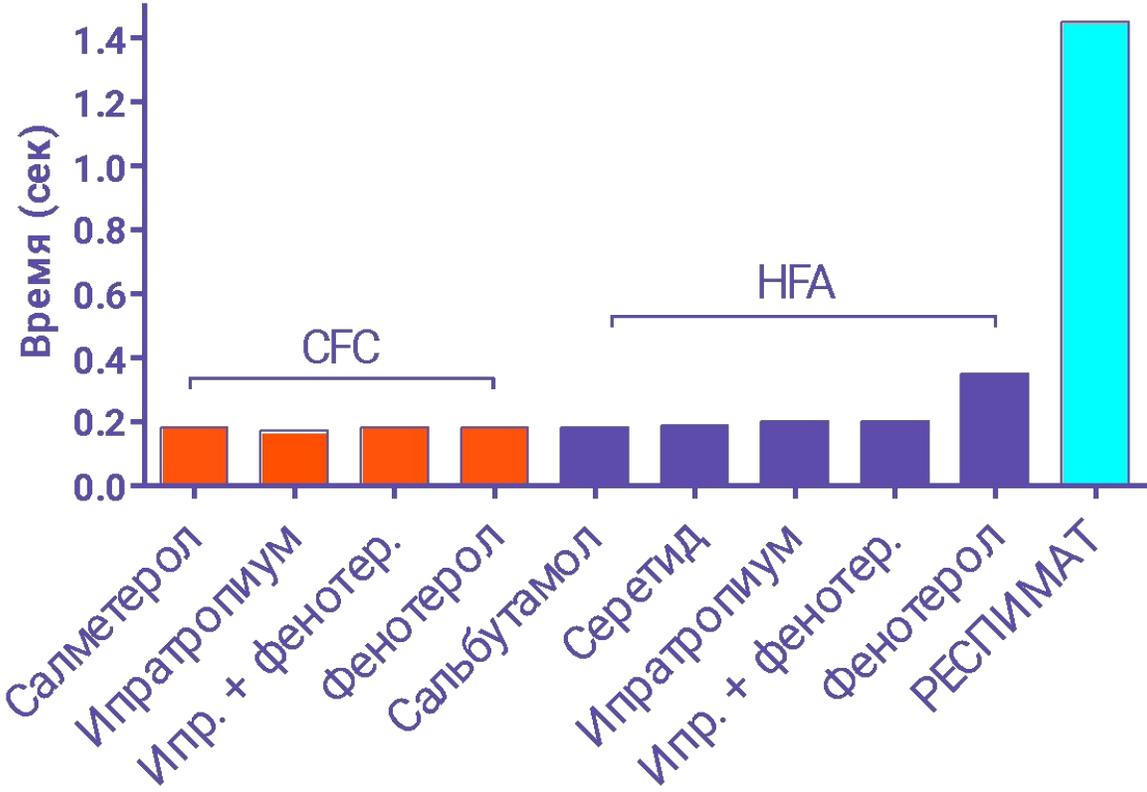
Юниблок



Сопло с двумя
отверстиями

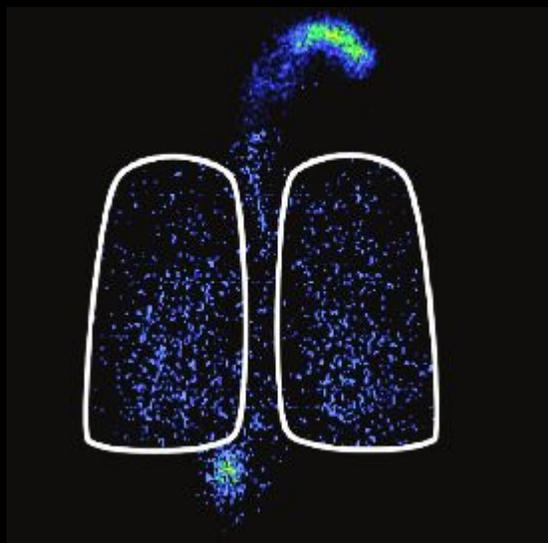


Время выделения частиц аэрозоля

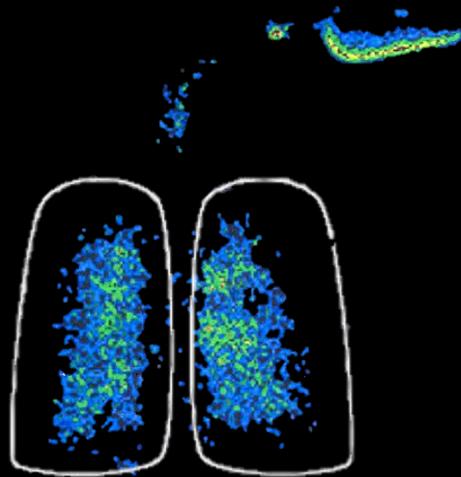


Респимат: фракция частиц оптимального размера 65.6% (водный раствор) 81% (спиртовой раствор)

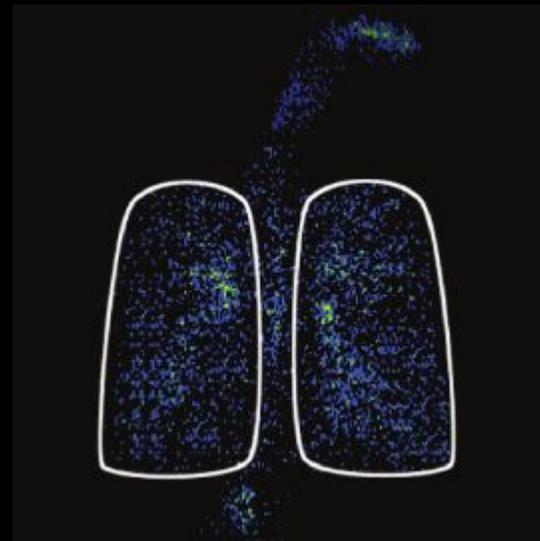
Ziegler J, Wachtel H. Drug delivery to the Lungs XII. 2001;54-57.



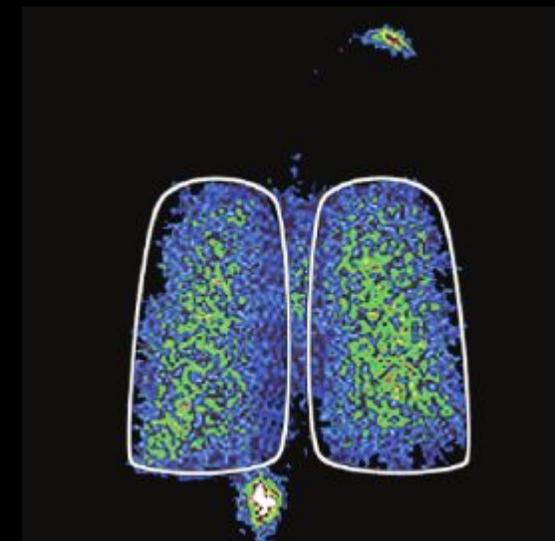
**ДАИ
(суспензия)
8.9%**



**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 тиотропиумом еще более безопасной (меньше выражена сухость во рту)
- Респимат отличается простой техникой ингаляций. В результате больные с первых дней уверенно обращаются с ингалятором.