

# 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

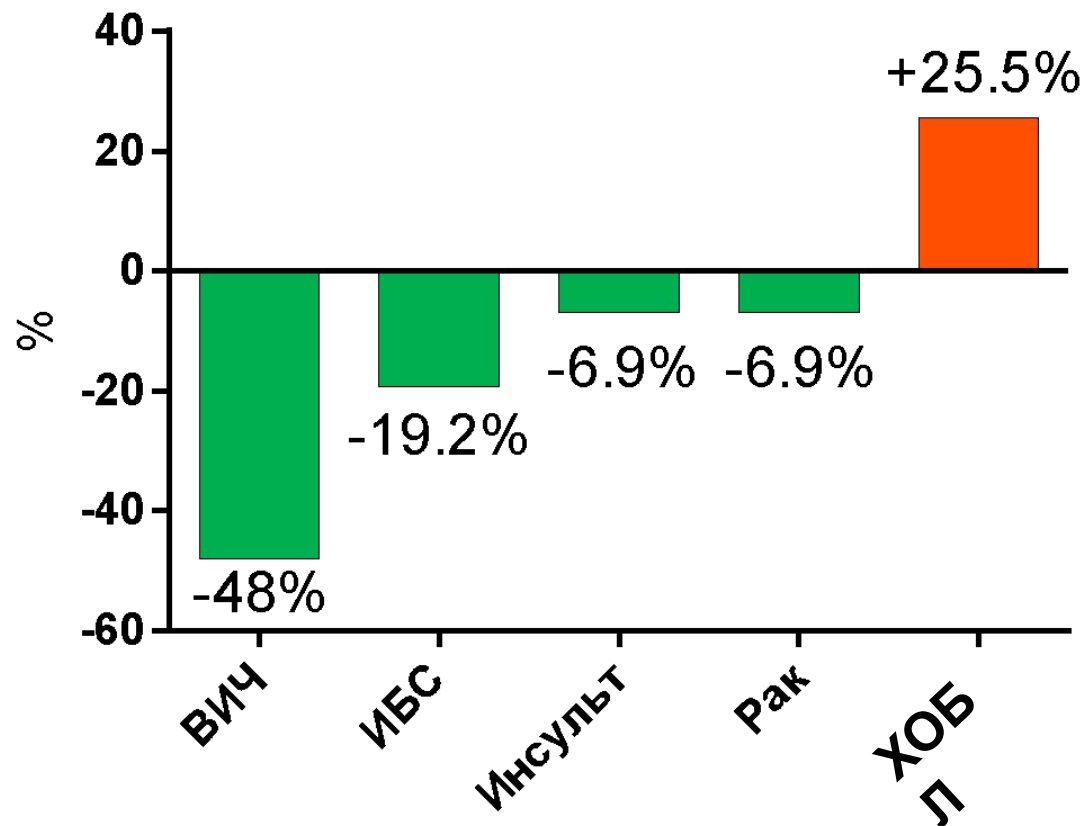
**у лиц**

**≥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

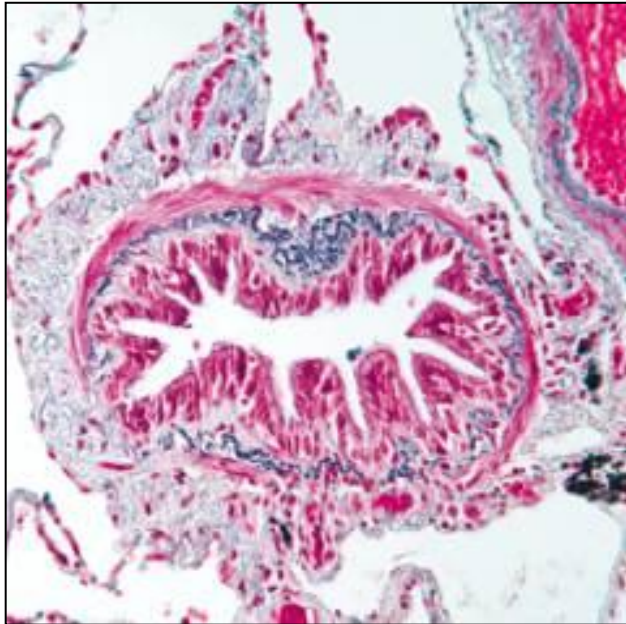
## **Увеличение летальности от ХОБЛ**

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

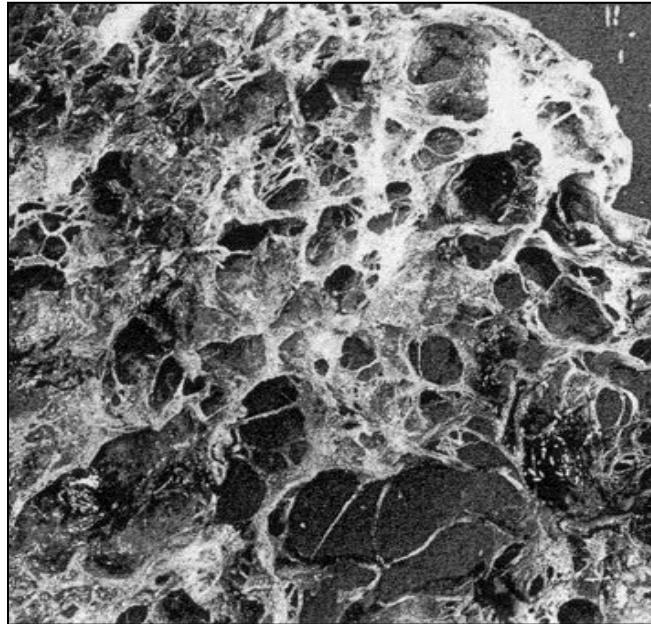


# Виды ограничения воздушного потока у больных ХОБЛ

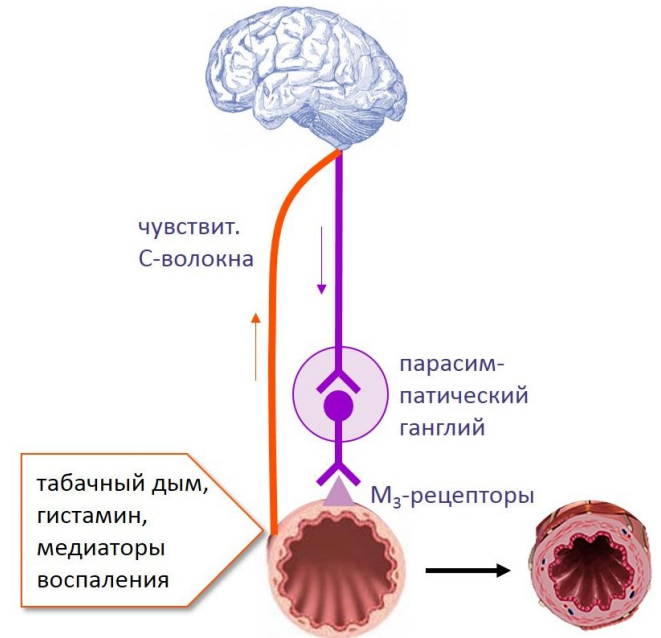
Бронхиолит



Эмфизема  
(сдавление бронхиол  
извне)

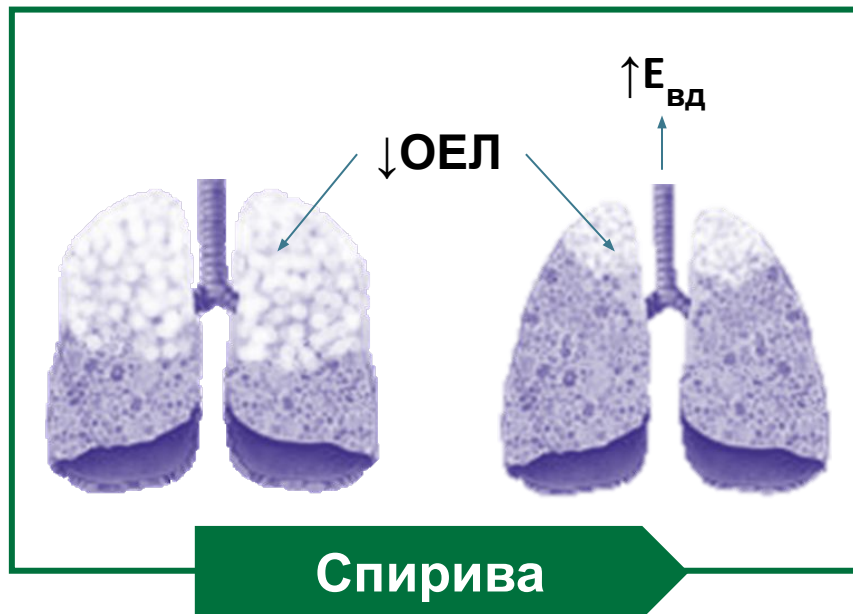


Повышенный  
парасимпатический  
тон



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

# Назначение Спиривы позволяет увеличить объем вдоха у больных ХОБЛ



Назначение Спирива увеличивает ОФВ<sub>1</sub> на 150-180 мл

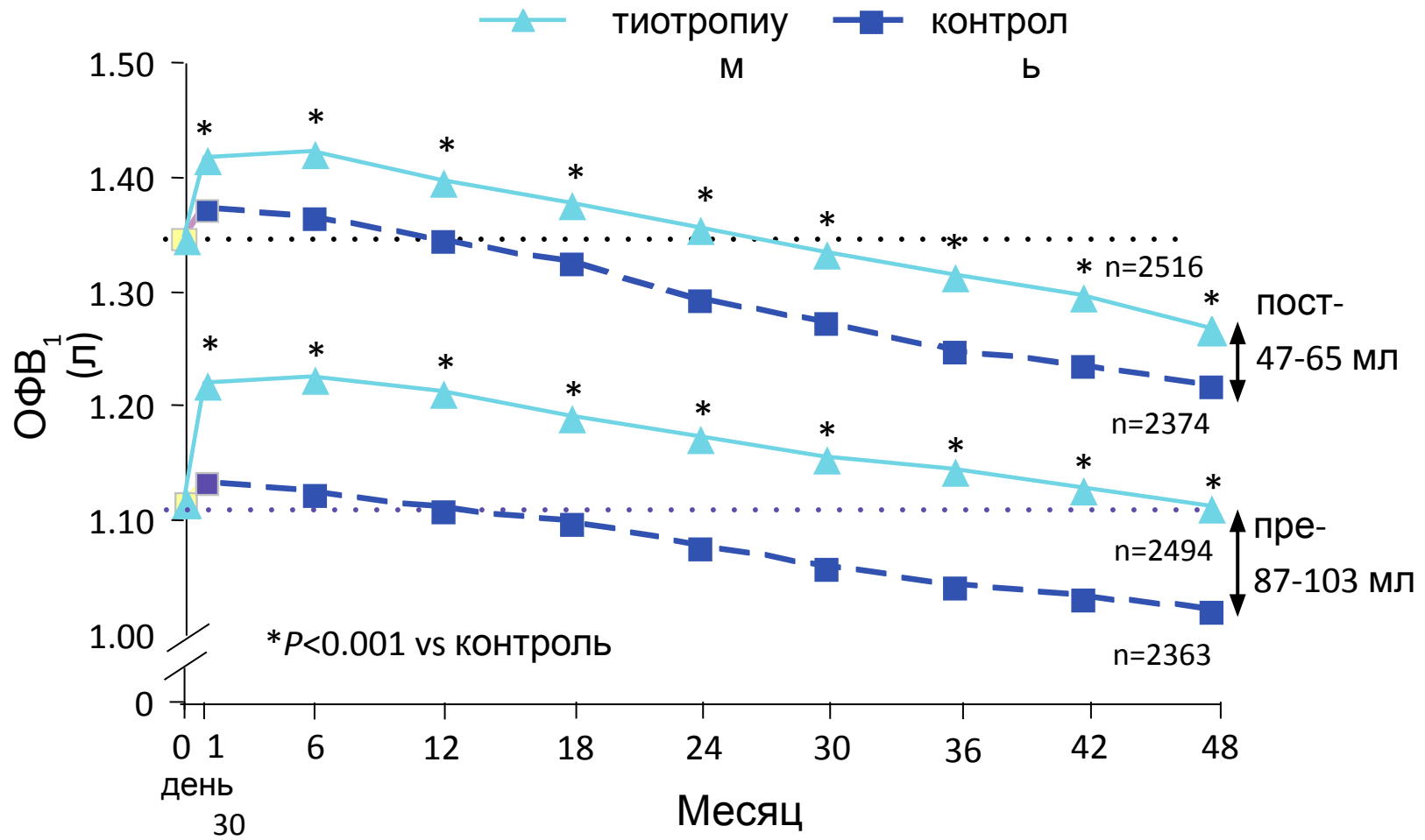
Результаты Study 205.128 Study 205.126B

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

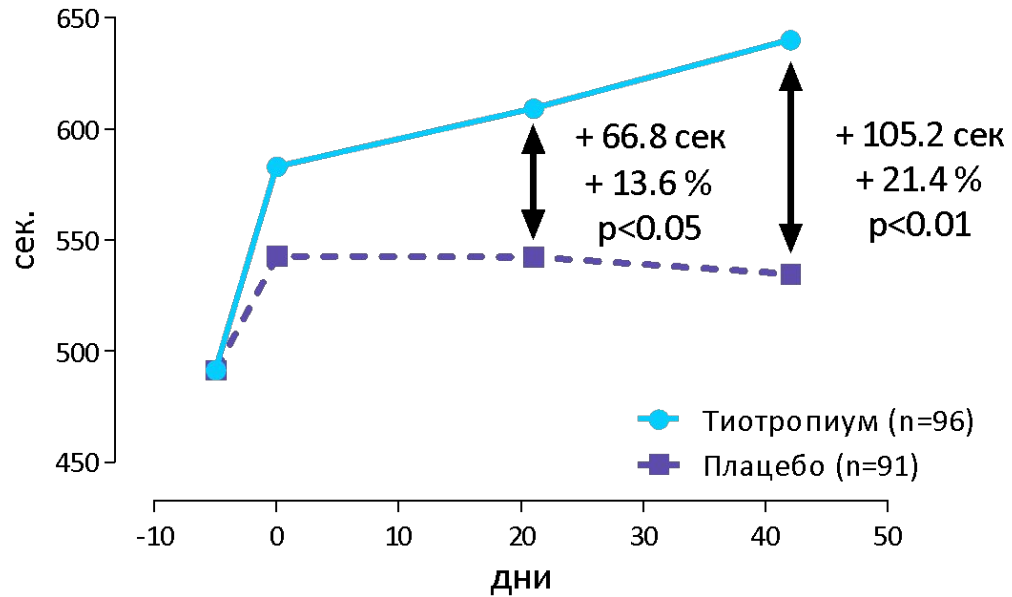
UPLIFT





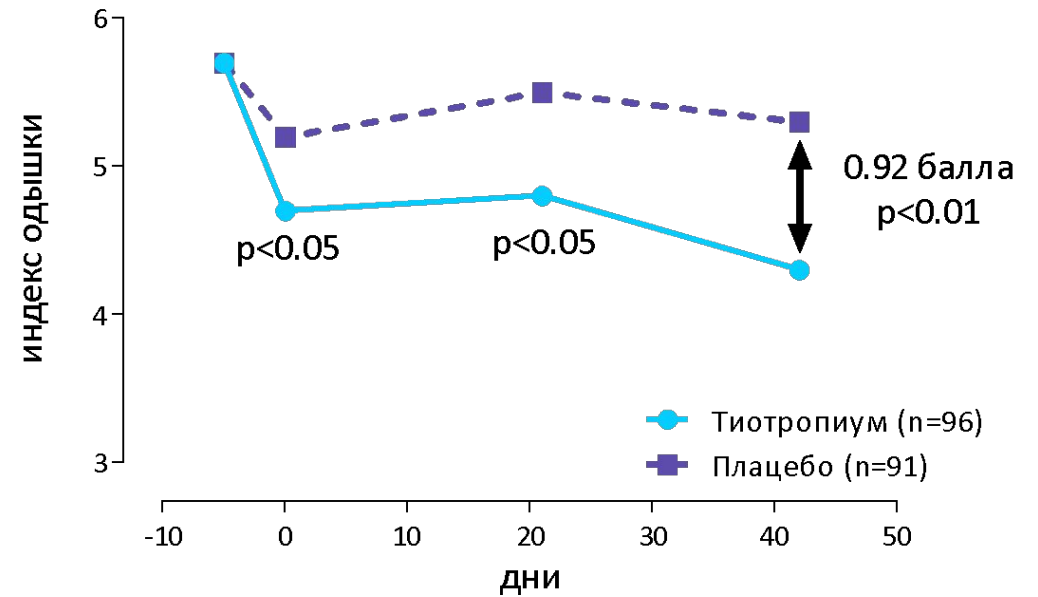
# Спирива облегчает больным ХОБЛ переносимость физической нагрузки

## Продолжительность нагрузки



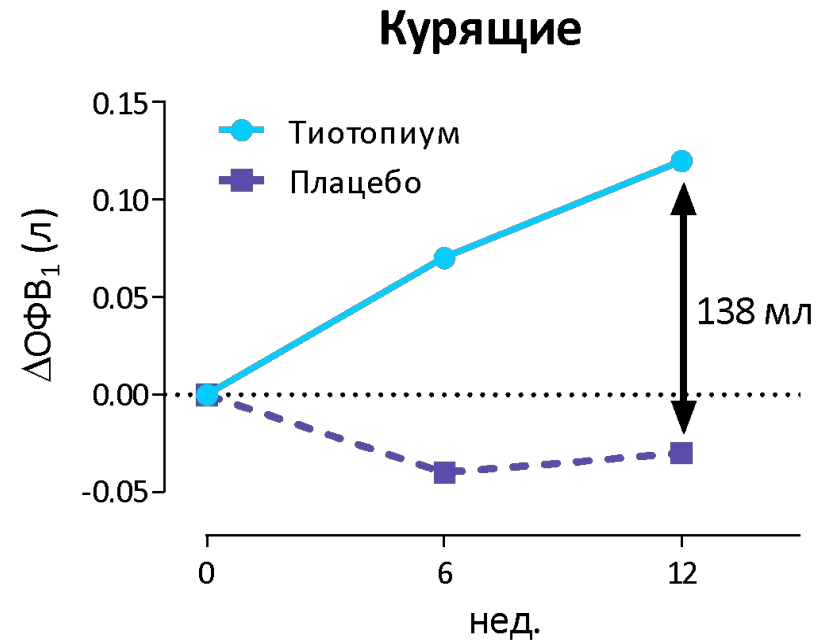
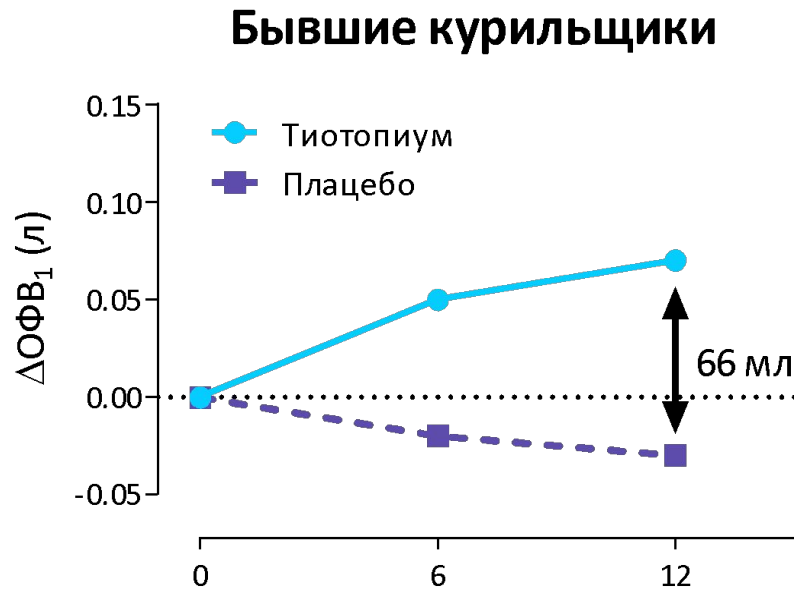
O'Donnell DE et al. Eur Respir J. 2004 Jun;23(6):832-40.

## 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

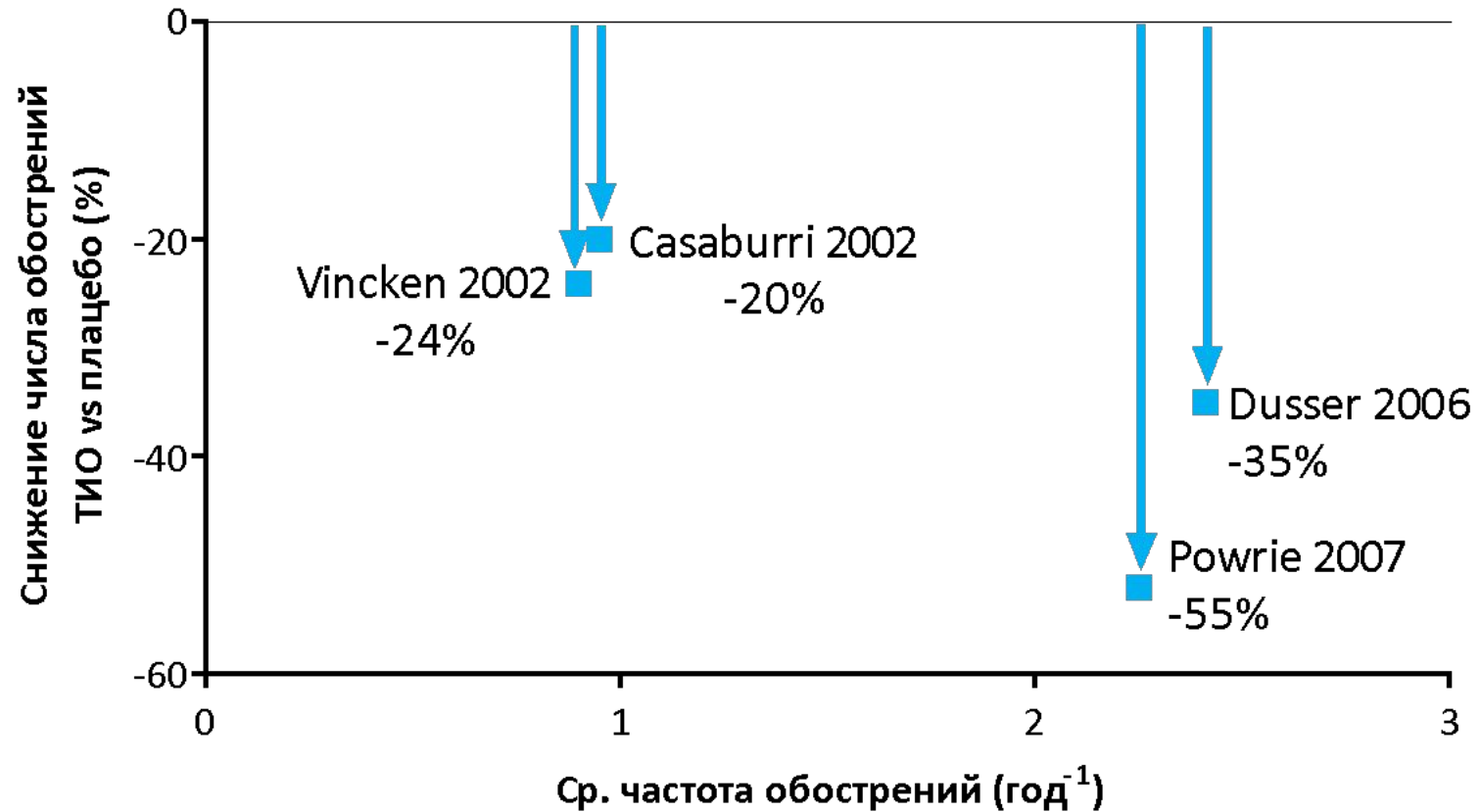


Fležar M et al. International Journal of COPD 2013;8 483–492

## Спирива снижает среднее число обострений ХОБЛ

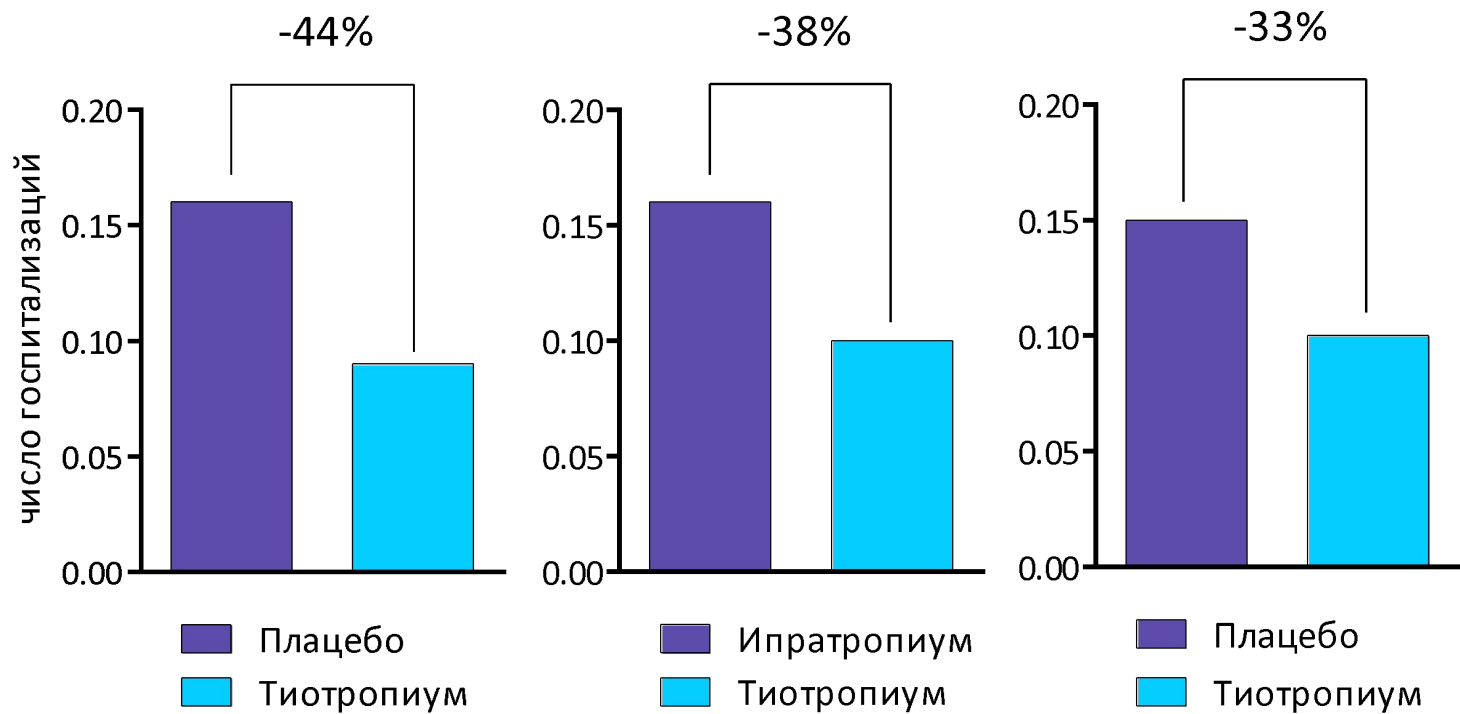
| Исследования    | N    | Продолж. | Снижение ср. числа обострений | Число больных >1 обостр. | Время первого обострения |
|-----------------|------|----------|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Brusasco 2003   | 1207 | 6 мес    | -28% P<0.025                  | -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



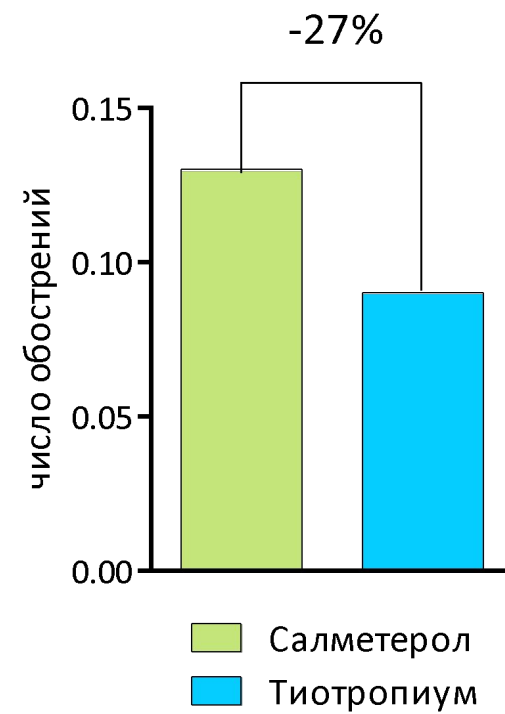
Casaburi R et al. Eur Respir J 2002; 19:217-224.  
Vincken W et al. Eur Respir J 2002; 19:209-216.  
Dusser D et al. Eur Respir J 2006; 27:547-555.  
Powrie DJ et al. Eur Respir J 2007; 30: 1-8.

## 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)

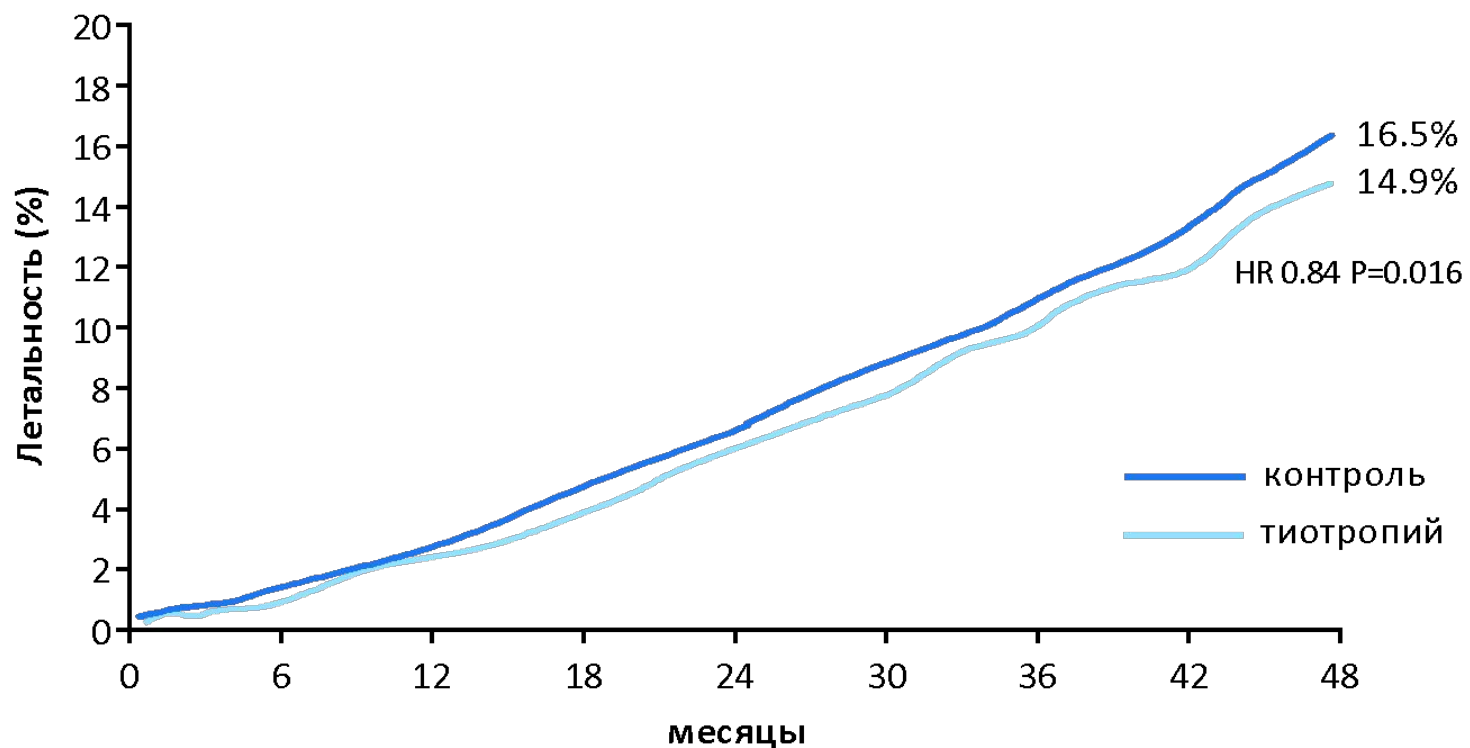
## Госпитализации: Спирива vs салметерол



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



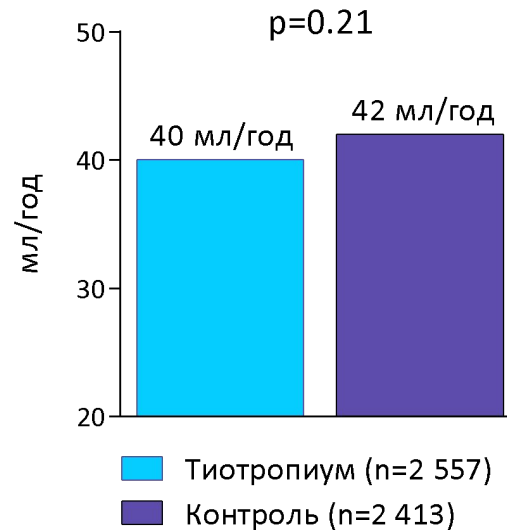
# Спирива - единственный бронхолитик, которые достоверно снижает общую летальность у больных ХОБЛ



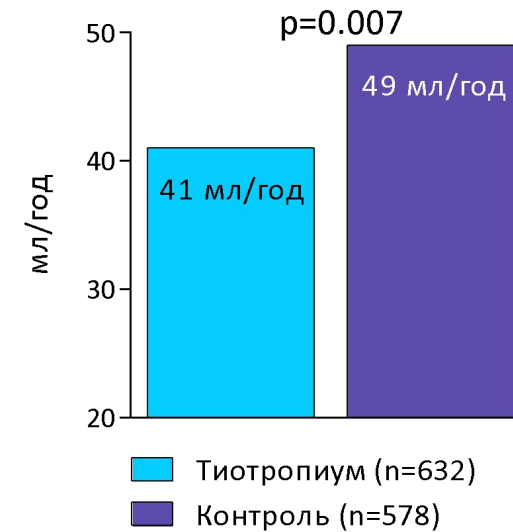
Tashkin DP et al. NEJM 2008; 359: 1543-54

# Раннее назначение Спиривы достоверно замедляет у больных темпы потери ОФВ<sub>1</sub>

**Все больные:  
потеря пост-ОФВ<sub>1</sub>**

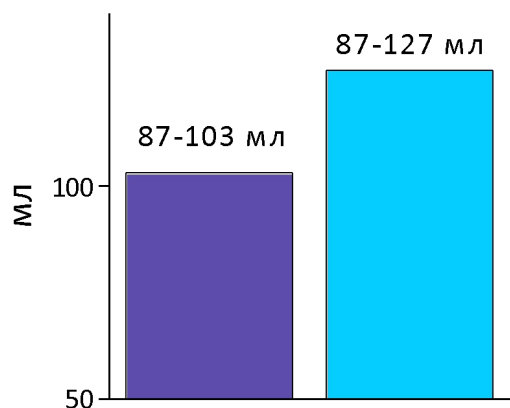


**Больные с ОФВ<sub>1</sub>≥60%:  
потеря пост-ОФВ<sub>1</sub>**



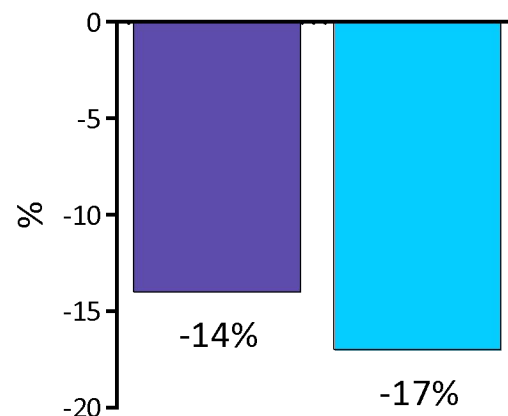
# Раннее назначение тиотропия существенно улучшает результаты терапии больных ХОБЛ

### Δ ОФВ<sub>1</sub> тиотропиум vs контроль



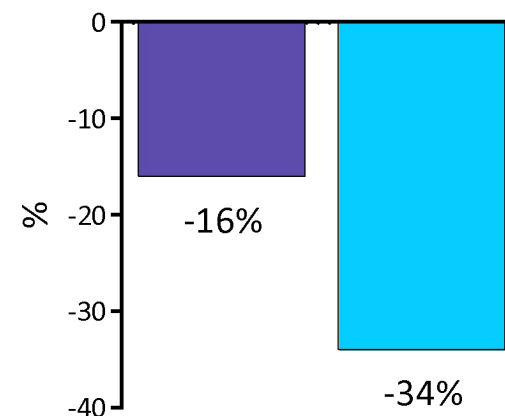
■ все больные (n=5 992)  
■ ОФВ<sub>1</sub> ≥ 60% (n=1 210)

### Число обострений тио vs контроль



■ все больные (n=5 992)  
■ ОФВ<sub>1</sub> ≥ 60% (n=1 210)

### Летальность тио vs контроль



■ все больные (n=5 992)  
■ ОФВ<sub>1</sub> ≥ 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  
↑ ОФВ<sub>1</sub>

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<br>(N=13 544) | UPLIFT<br>(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:

|                   |                      |                                |                      |
|-------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|
| $ОФВ_1 \leq 50\%$ | <b>C</b>             | <b>D</b>                       | Частые обострения    |
| $ОФВ_1 > 50\%$    | <b>A</b>             | <b>B</b>                       | Обострений нет или 1 |
|                   | mMRC < 2<br>CAT < 10 | mMRC $\geq$ 2<br>CAT $\geq$ 10 |                      |

# GOLD 2014: Фармакотерапия ХОБЛ

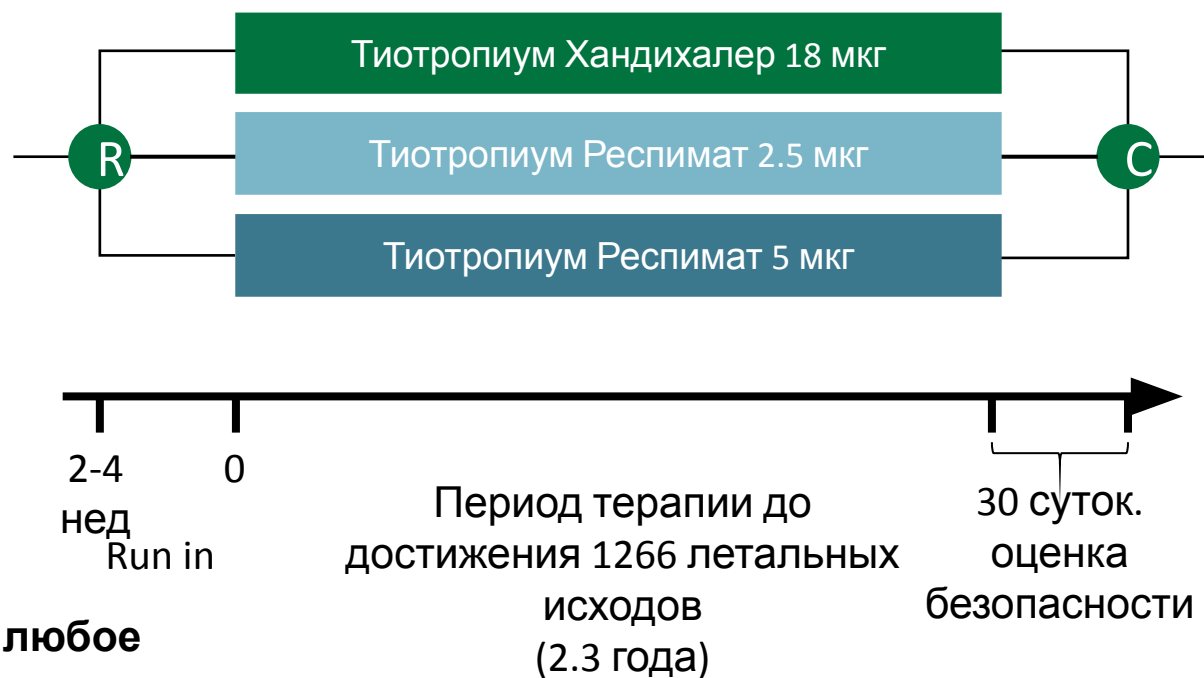
|   | Рекомендации первого выбора    | Альтернативный выбор   | Другое возможное лечение                            |
|---|--------------------------------|--|---|
| A | <b>SAMA</b> или SABA           | <b>LAMA</b> или LABA<br>или SAMA + SABA  | Теофиллин   |
| B | <b>LAMA</b> или LABA           | <b>LAMA</b> + LABA   | SABA и/или <b>SAMA</b><br>Теофиллин                 |
| C | иГКС/LABA<br>или <b>LAMA</b>   | LAMA + LABA<br>или <b>LAMA</b> + иФДЭ<br>или LABA + иФДЭ   | SABA и/или <b>SAMA</b><br>Теофиллин                 |
| D | иГКС/LABA<br>и/или <b>LAMA</b> | иГКС/LABA + <b>LAMA</b><br>или иГКС/LABA +<br>иФДЭ<br>или <b>LAMA</b> + LABA<br><b>LAMA</b> + иФДЭ | Карбоцистеин<br>SABA и/или <b>SAMA</b><br>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 фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт)

# Дизайн исследования

TIOSPIR™

Больных ХОБЛ  
возраст  $\geq 40$  лет  
курение  $\geq 10$  пачко-лет  
ОФВ<sub>1</sub>  $\leq 70\%$  должн.  
ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ  $\leq 0.70$   
N=17 135

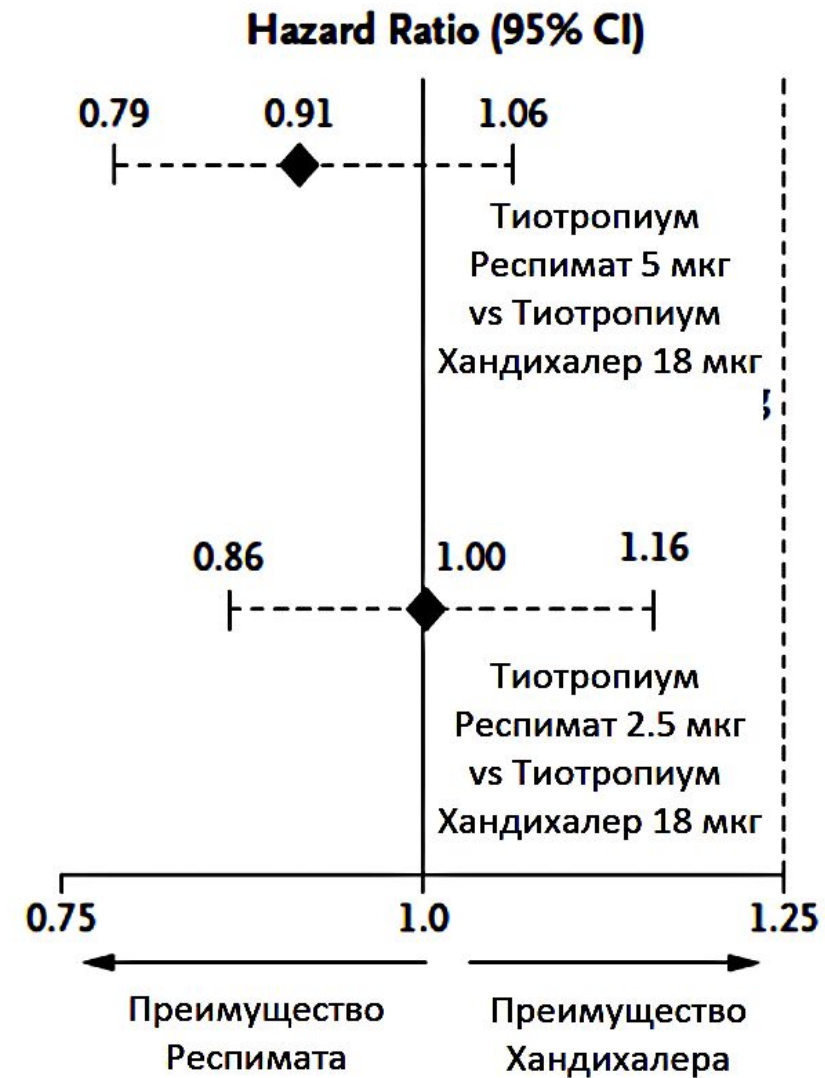
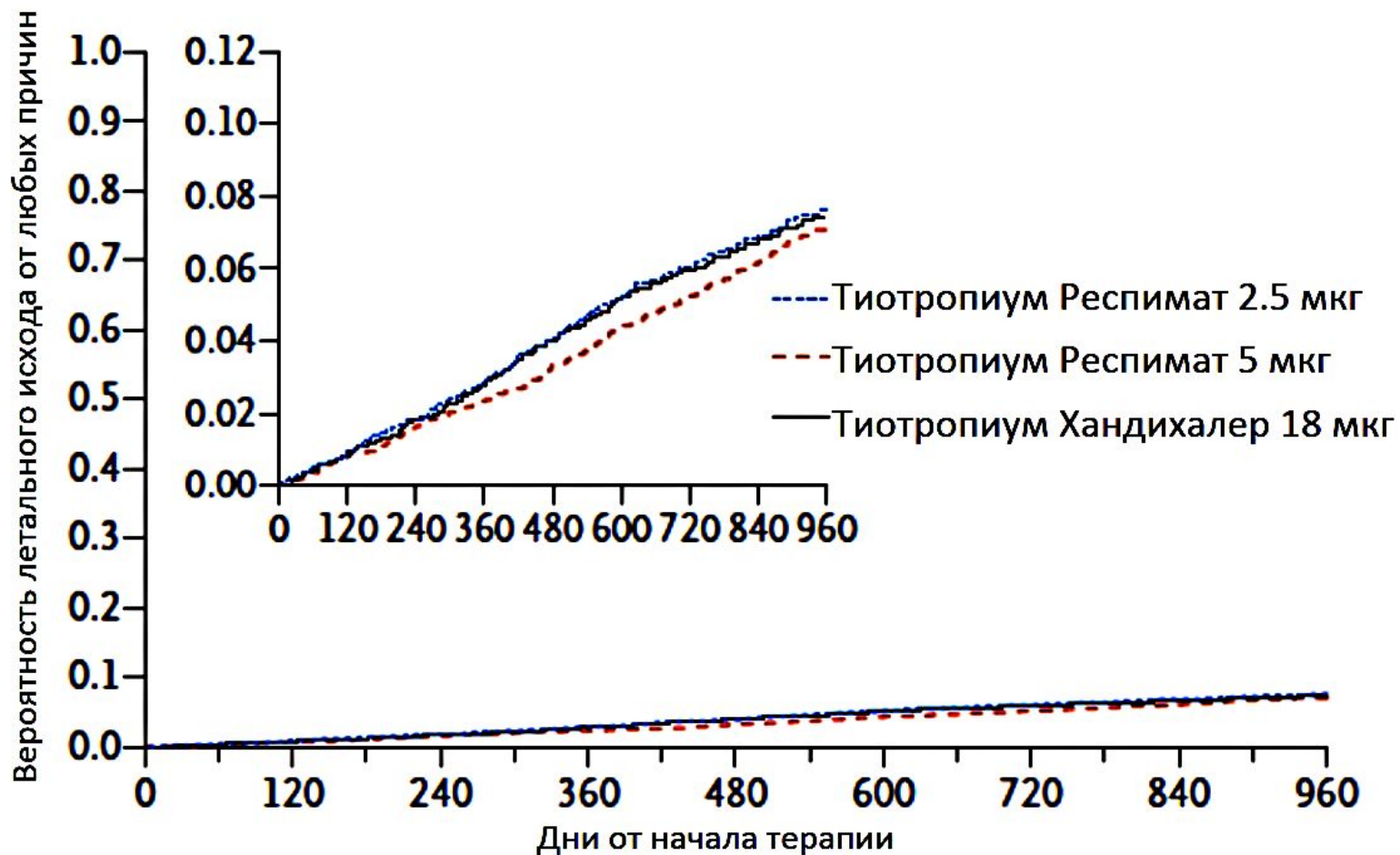


**Больные продолжали любое ранее назначенное лечение за искл. М-холинолитиков**

# Летальные исходы

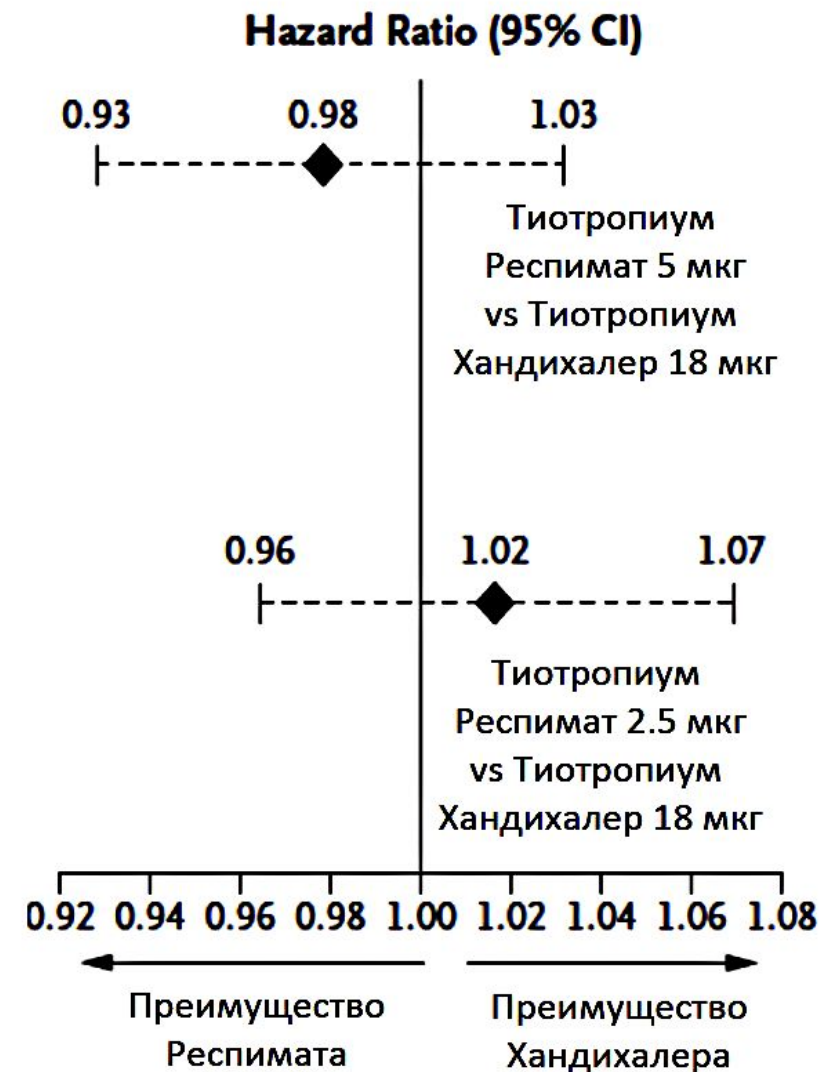
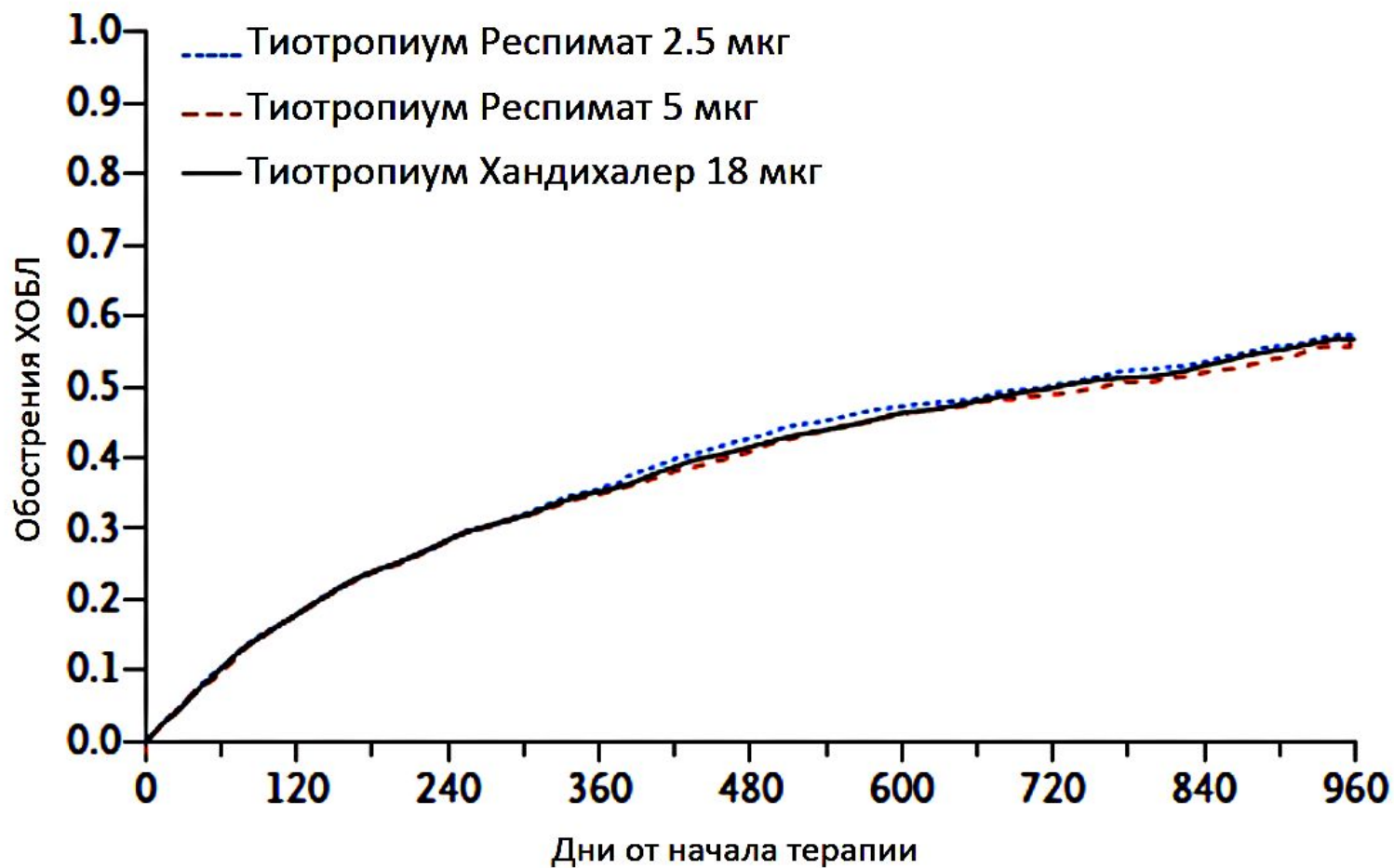
(все больные, получившие хотя бы одну дозу препарата)

TIOSPIR™



# 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

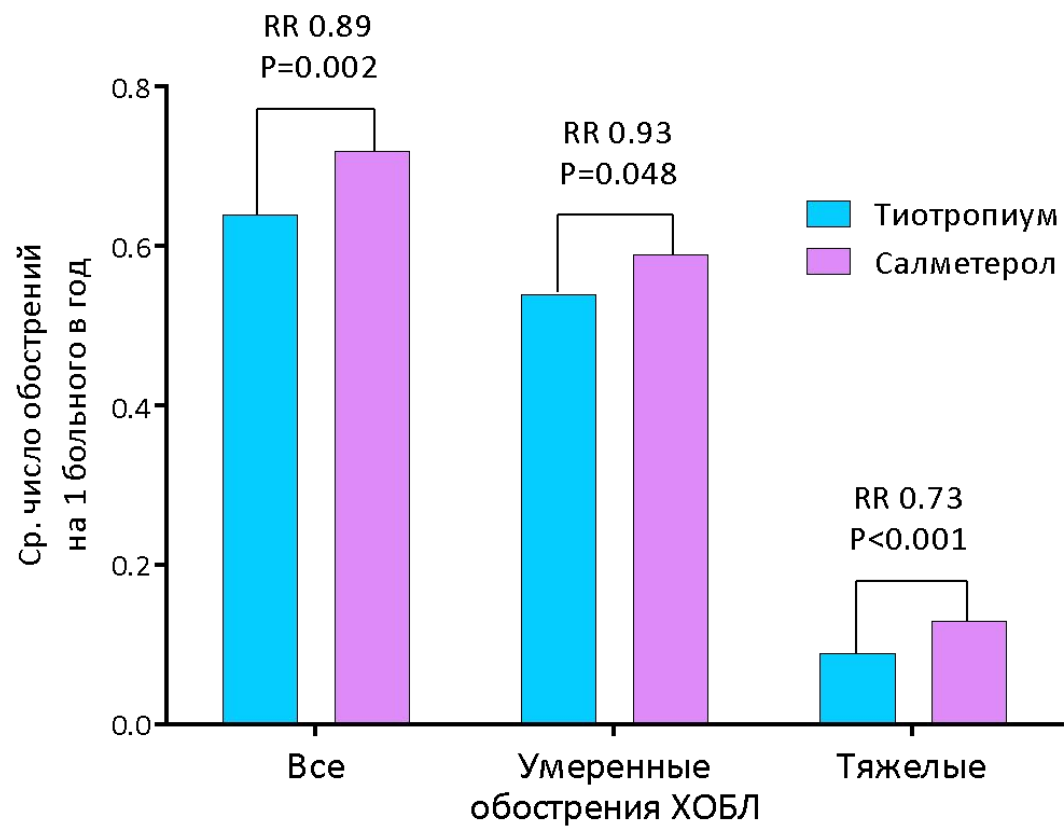


**Данные клинических исследований.  
Спирива в сравнении с другими  
бронхолитиками**

# Спирива vs Салметерол



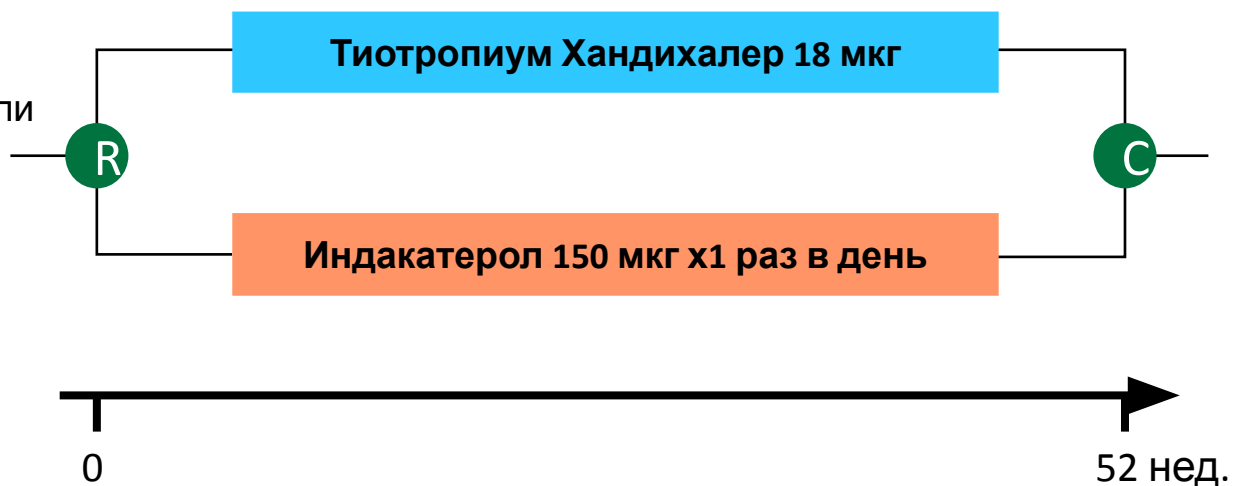
## Ср. число обострений ХОБЛ (n=7376)



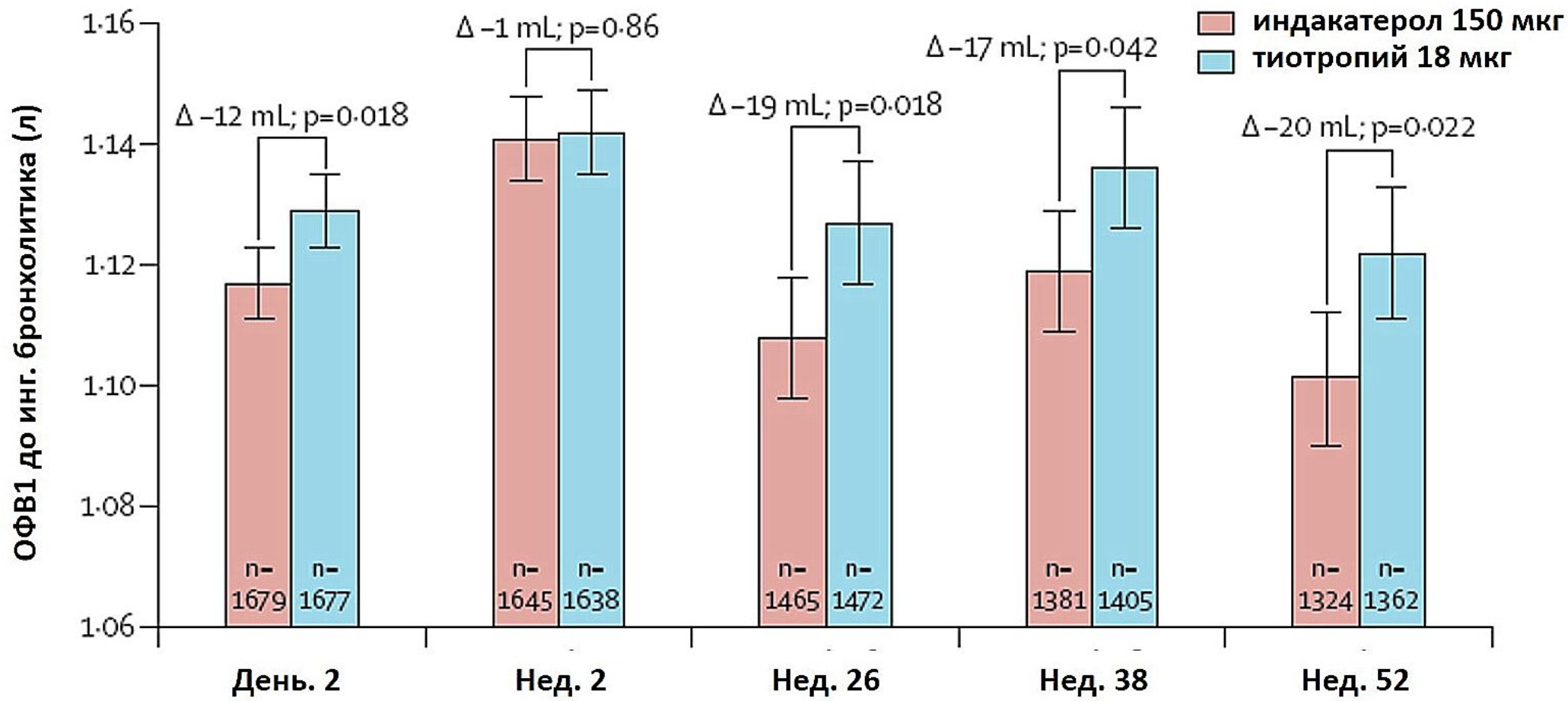
Vogelmeier C et al. N Engl J Med 2011;364:1093-103

# Исследование INVIGORATE: дизайн

Возраст  $\geq 40$  лет  
ОФВ1 30-50% от должн.  
Хотя бы одно умеренное или  
тяжелое обострение за  
последний год.  
Курение  $\geq 10$  пачко-лет  
N=3 440

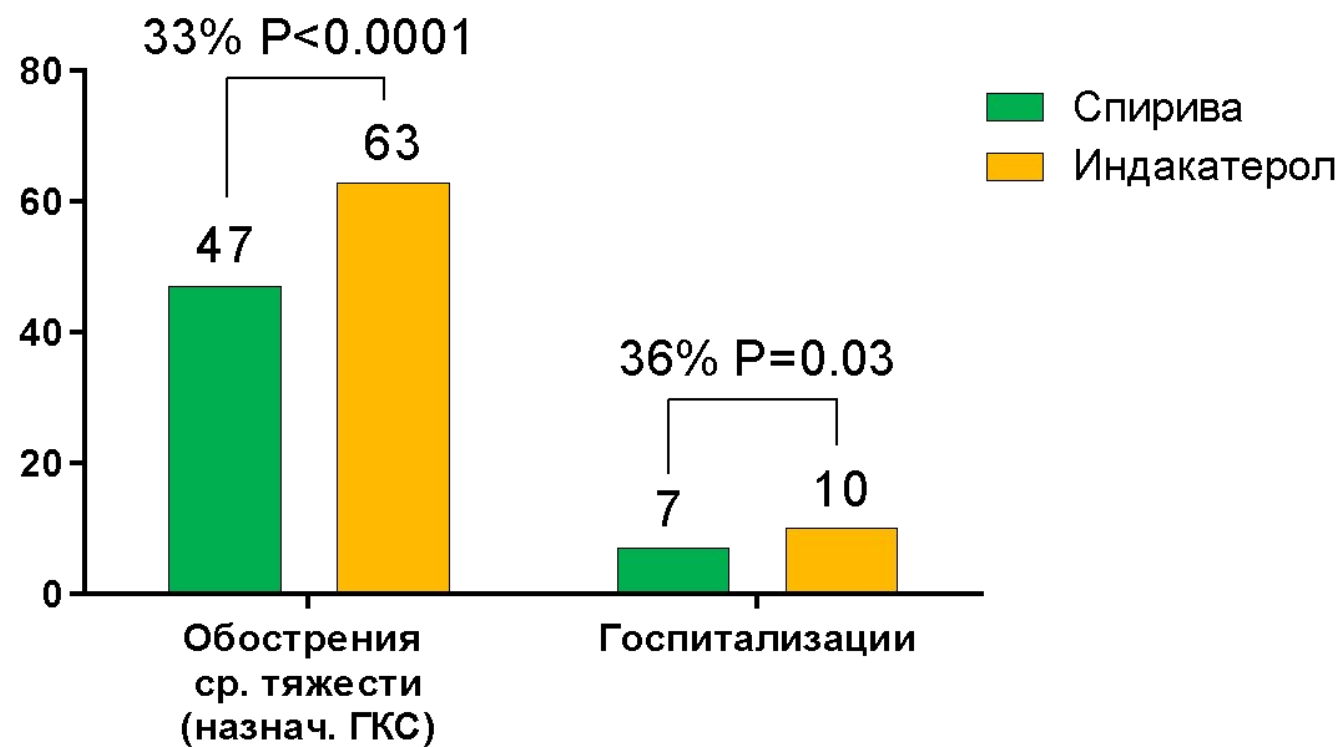


# Исследование INVIGORATE: ОФВ<sub>1</sub>



# 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 $\beta$ -агонисты длительного действия

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

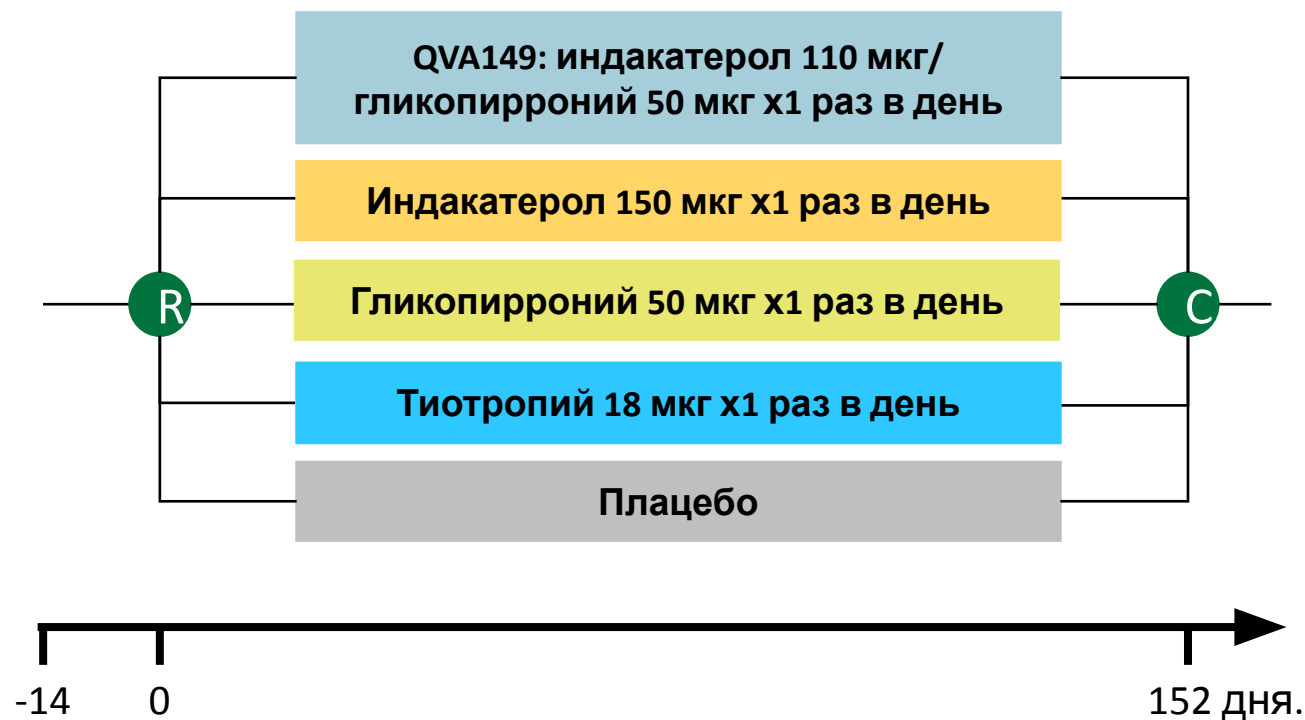
**ОФВ<sub>1</sub>**: Спирива = LABA

**Число обострений**: Спирива на 14% меньше, чем LABA

**Нежелательные явления**: Спирива на 12% меньше, чем LABA

# Исследование SHINE: дизайн

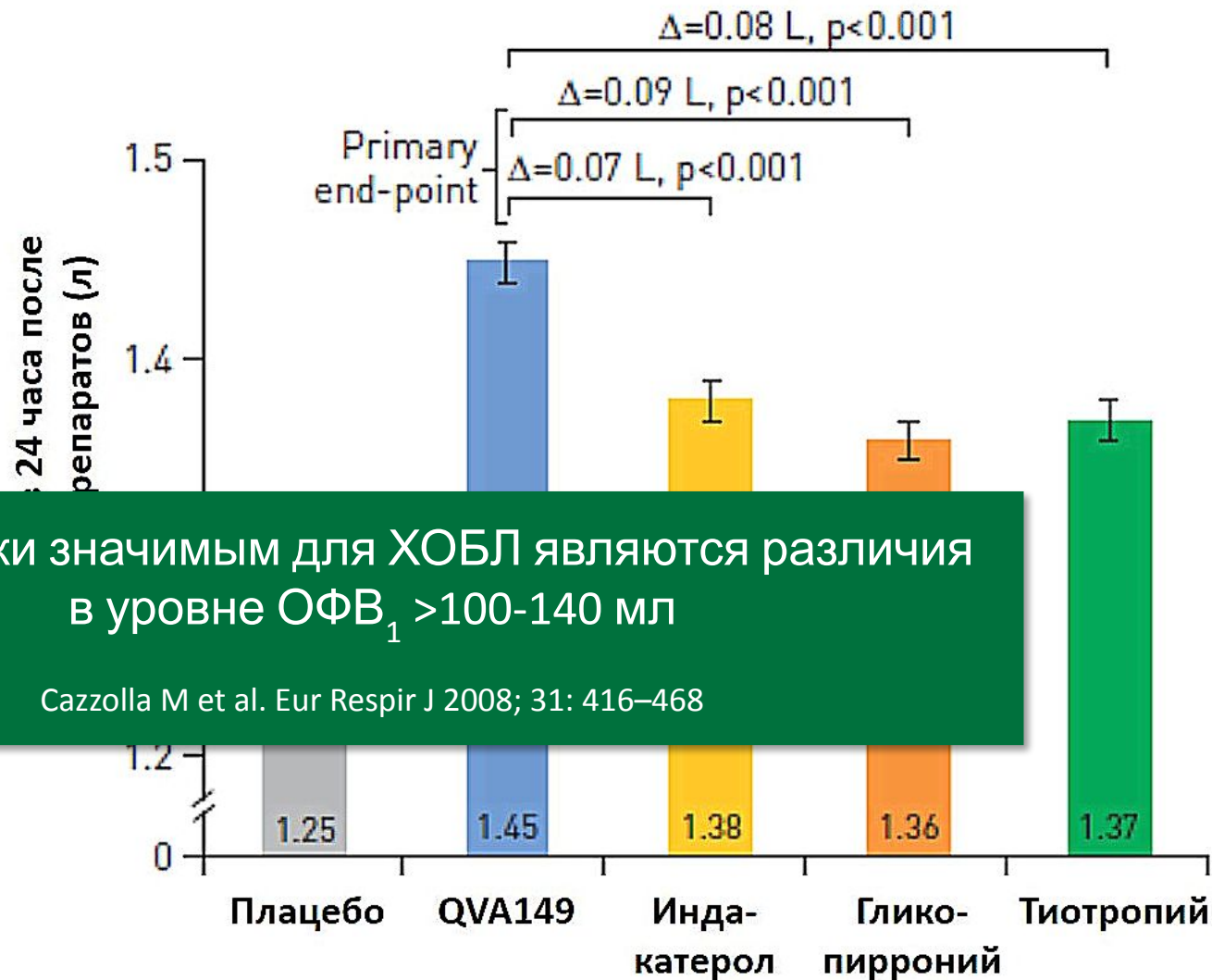
Возраст  $\geq 40$  лет  
ОФВ1 30-80% от должн.  
GOLD 2 и 3  
Курение  $\geq 10$  пачко-лет  
N=2 137



Спонсор:

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

# Исследование SHINE: ОФВ<sub>1</sub>

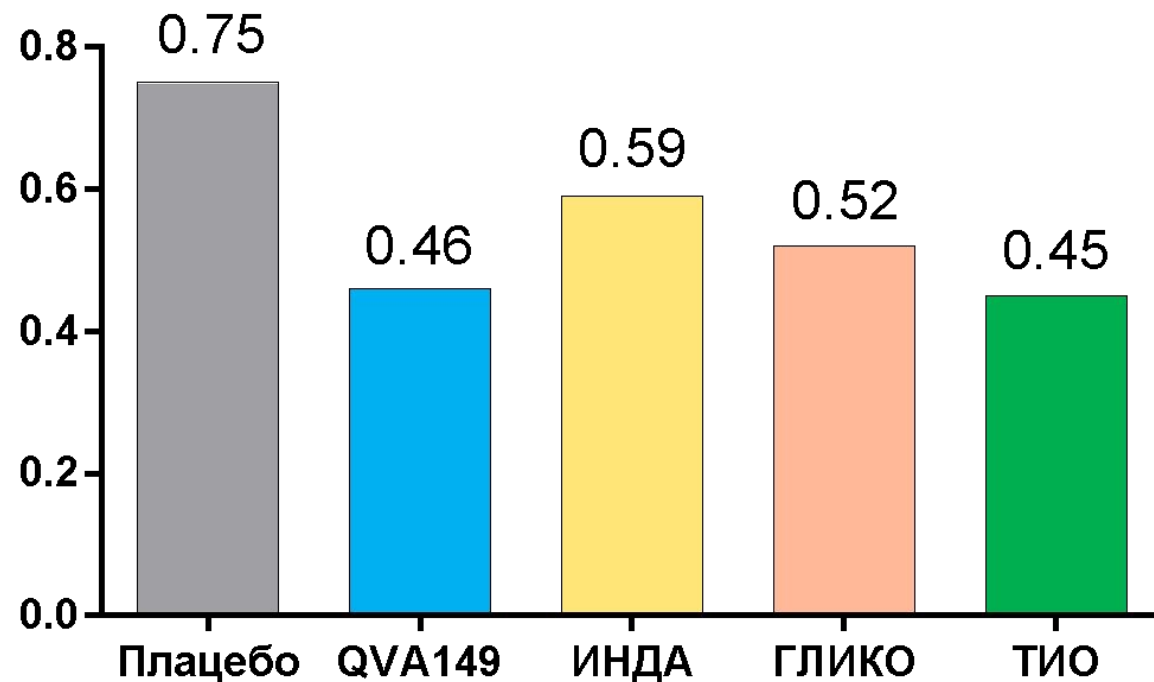


Клинически значимым для ХОБЛ являются различия в уровне ОФВ<sub>1</sub> >100-140 мл

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

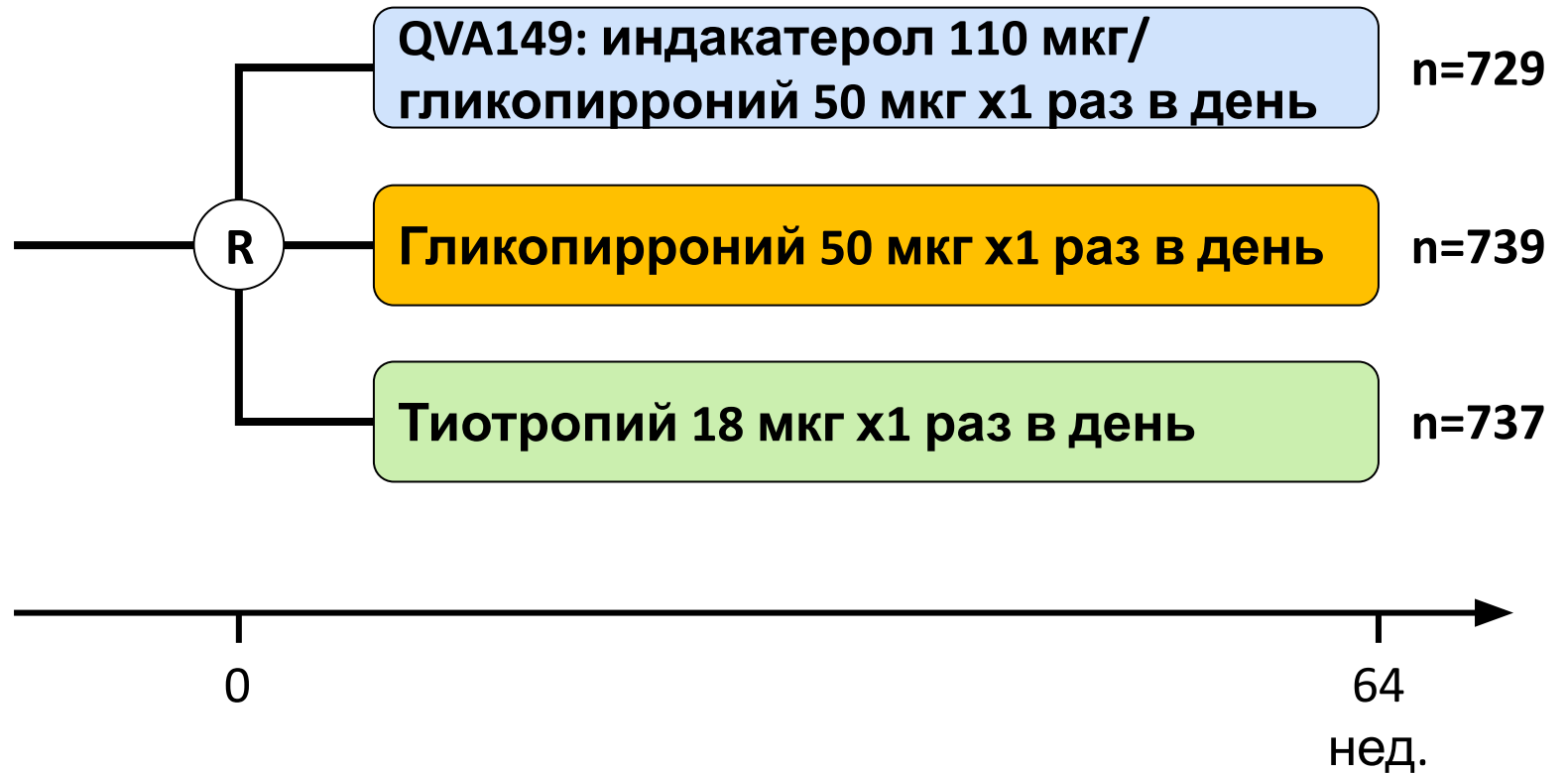
ИНДА – индакатерол

ГЛИКО – гликопирроний

ТИО – тиотропий

# Исследование SPARK: дизайн

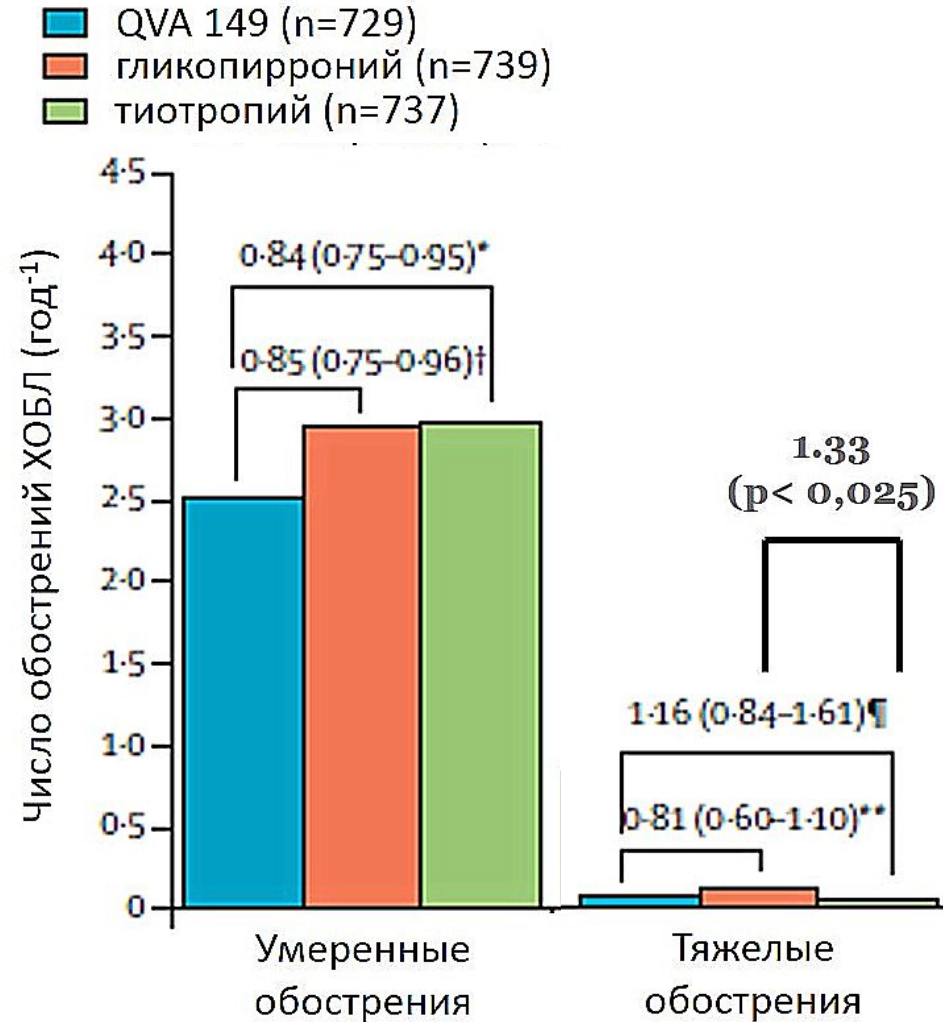
Возраст  $\geq 40$  лет  
ОФВ<sub>1</sub> < 50% от должн.  
GOLD 3 и 4  
Хотя бы одно  
обострение за  
последний год.  
Курение  $\geq 10$  пачко-  
лет



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

# **Ингалятор Респимат. Данные клинических исследований**

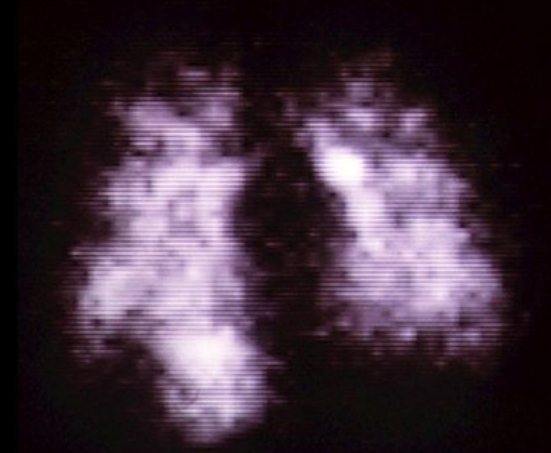
# Ограничение воздушного потока существенно снижает легочную депозицию



$ОФВ_1 = 25\%$



$ОФВ_1 = 45\%$



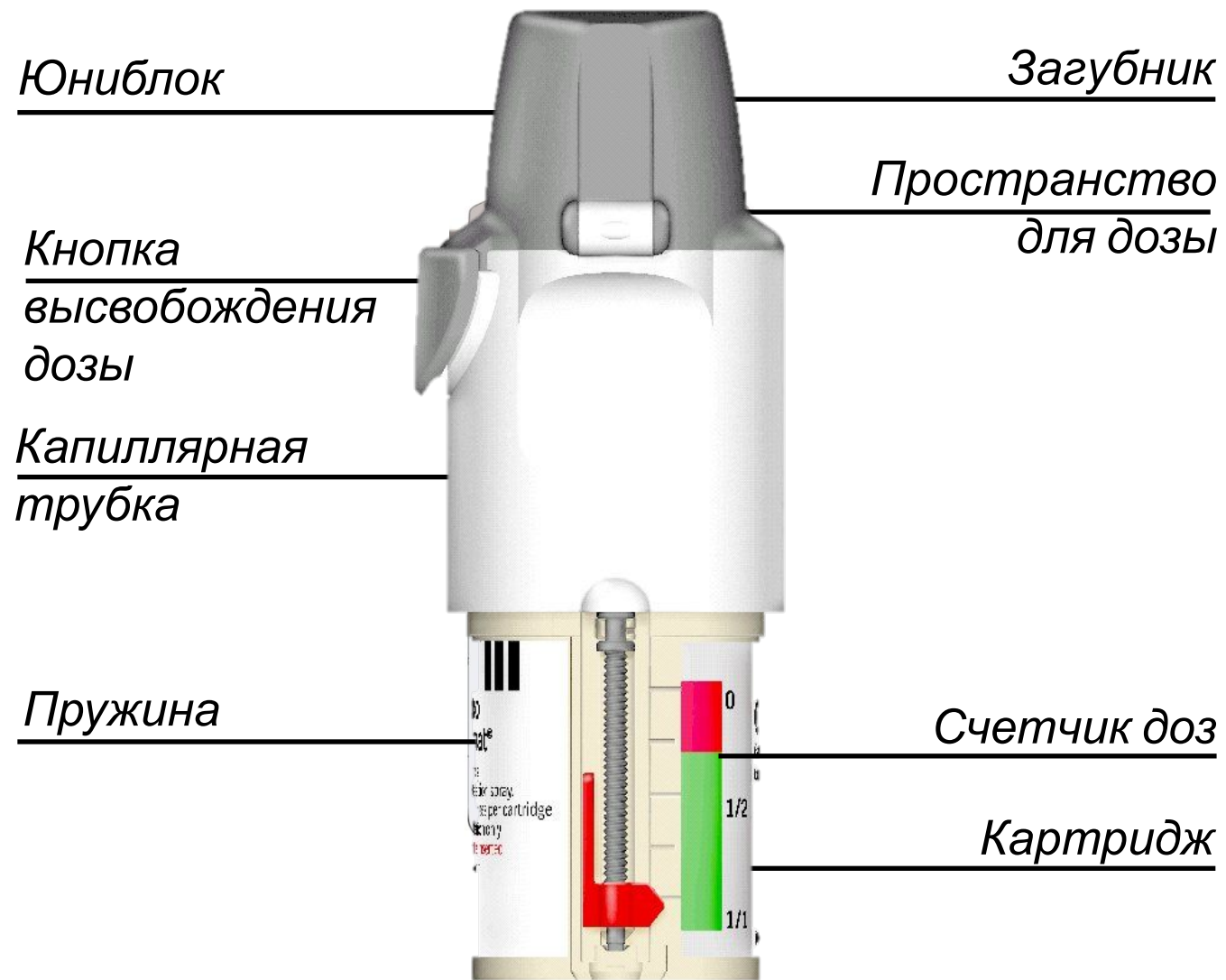
$ОФВ_1 = 60\%$



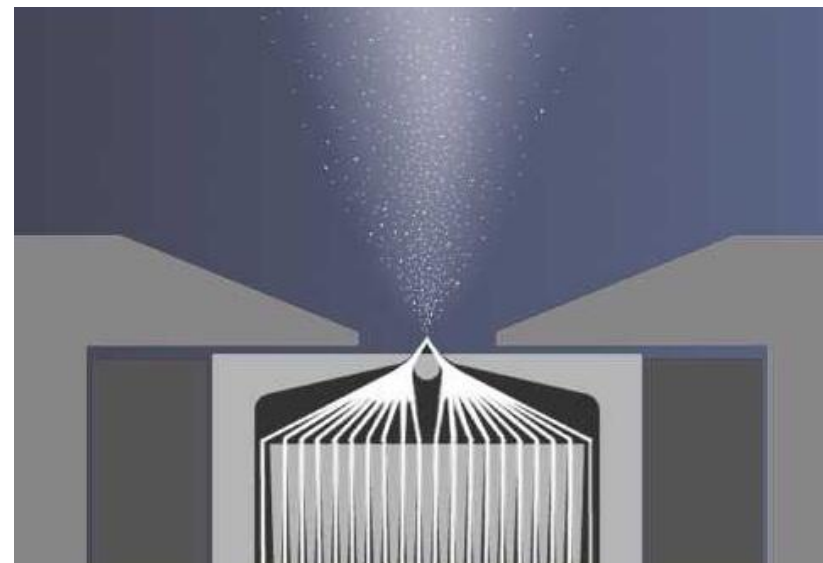
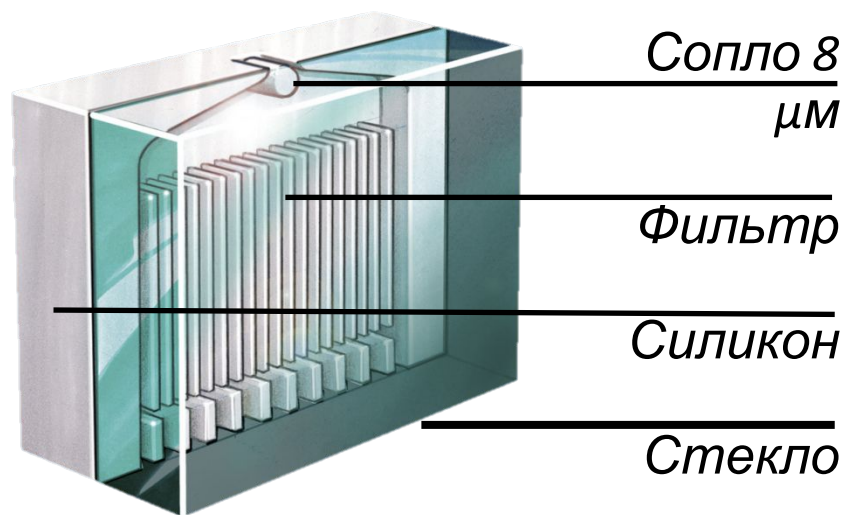
**Placebo Respimat**

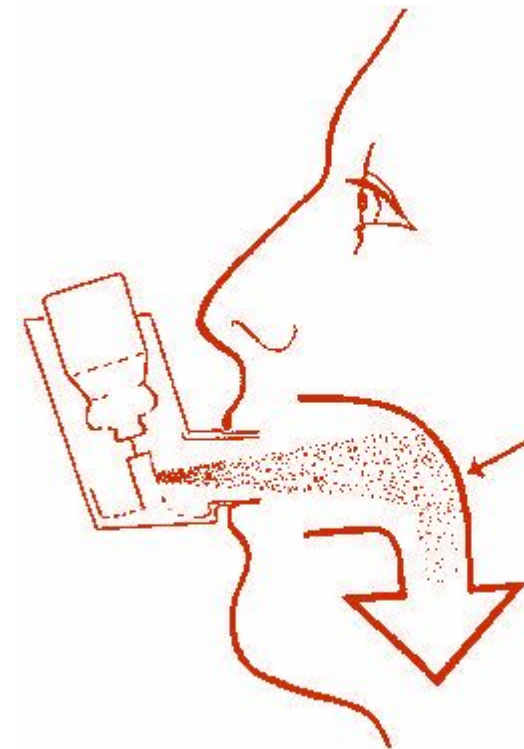
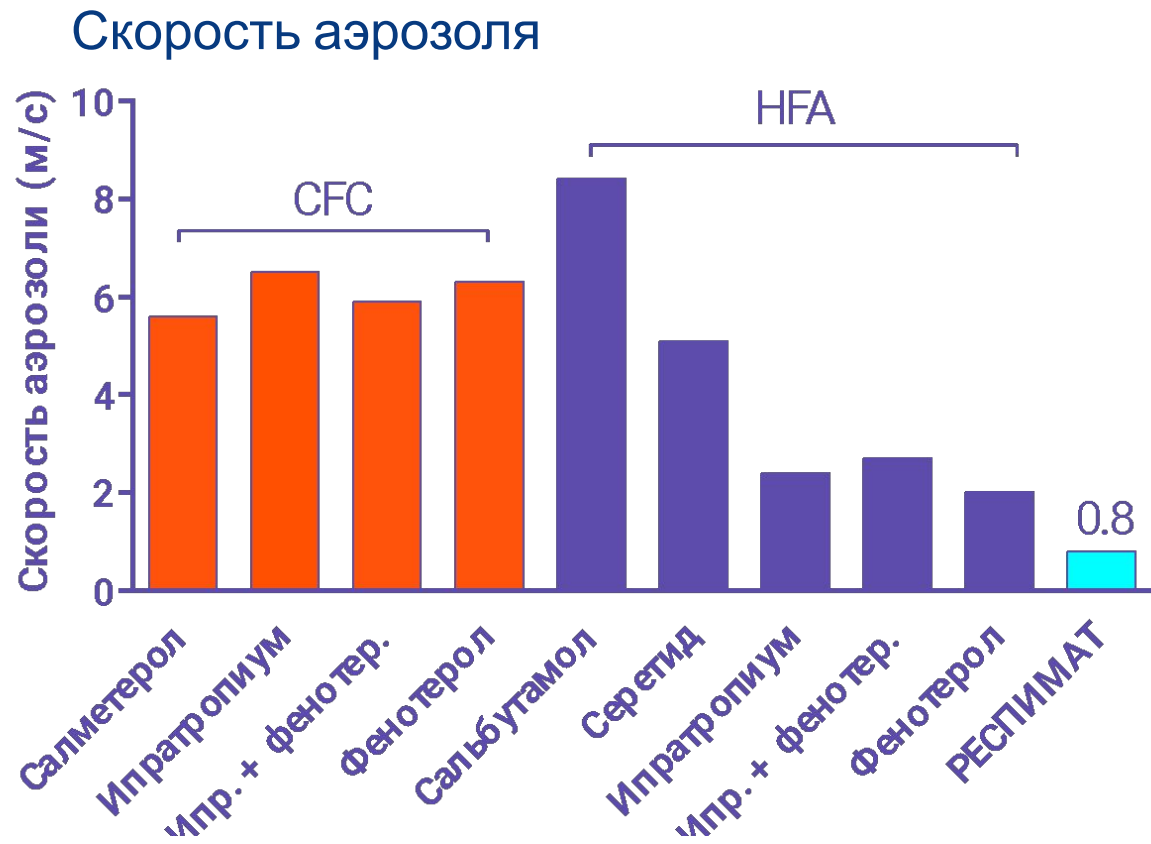
Placebo aqueous solution  
Solution for inhalation  
120 metered doses per cartridge  
Discard not later than 3 months after insertion

 **Boehringer Ingelheim**

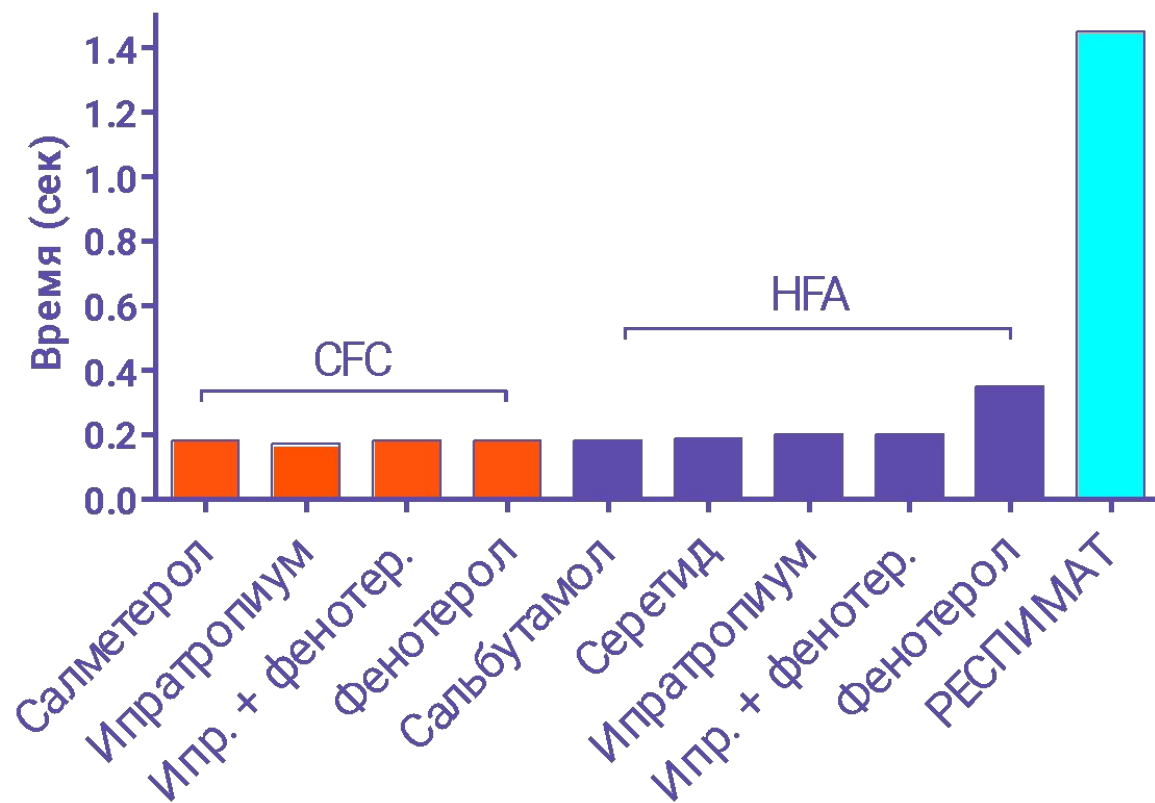


# Юниблок





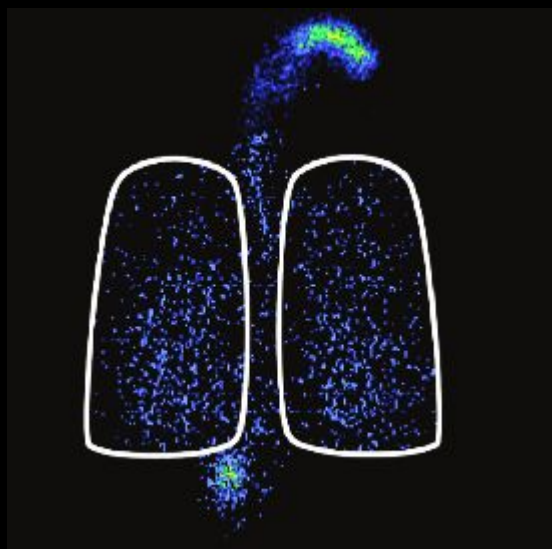
## Время выделения частиц аэрозоля



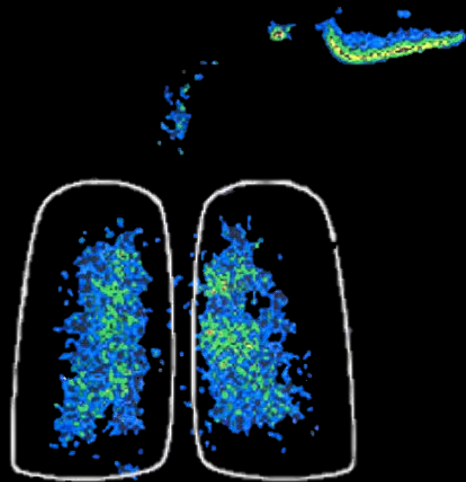


# Респимат: фракция частиц оптимального размера 65.6% (водный раствор) 81% (спиртовой раствор)

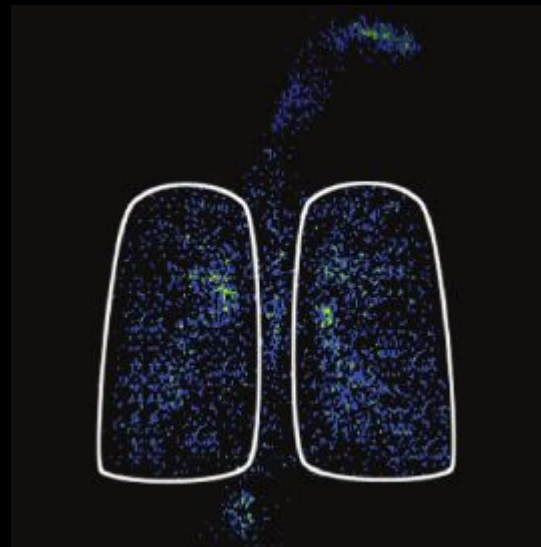
Ziegler J, Wachtel H. Drug delivery to the Lungs XII. 2001;54-57.



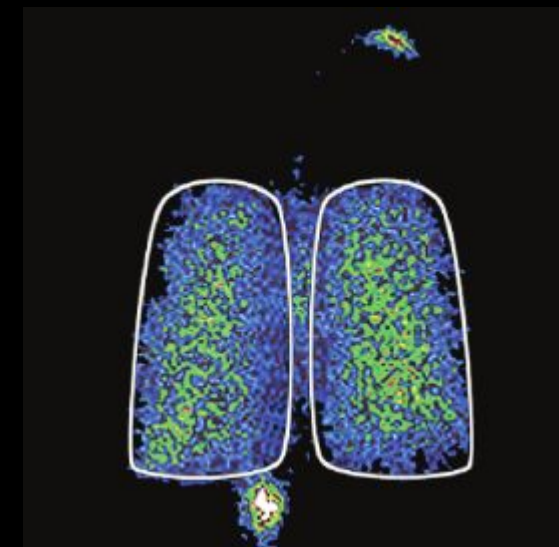
**ДАИ  
(суспензия)  
8.9%**



**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.