

Фармакотерапия ХОБЛ: современные возможности

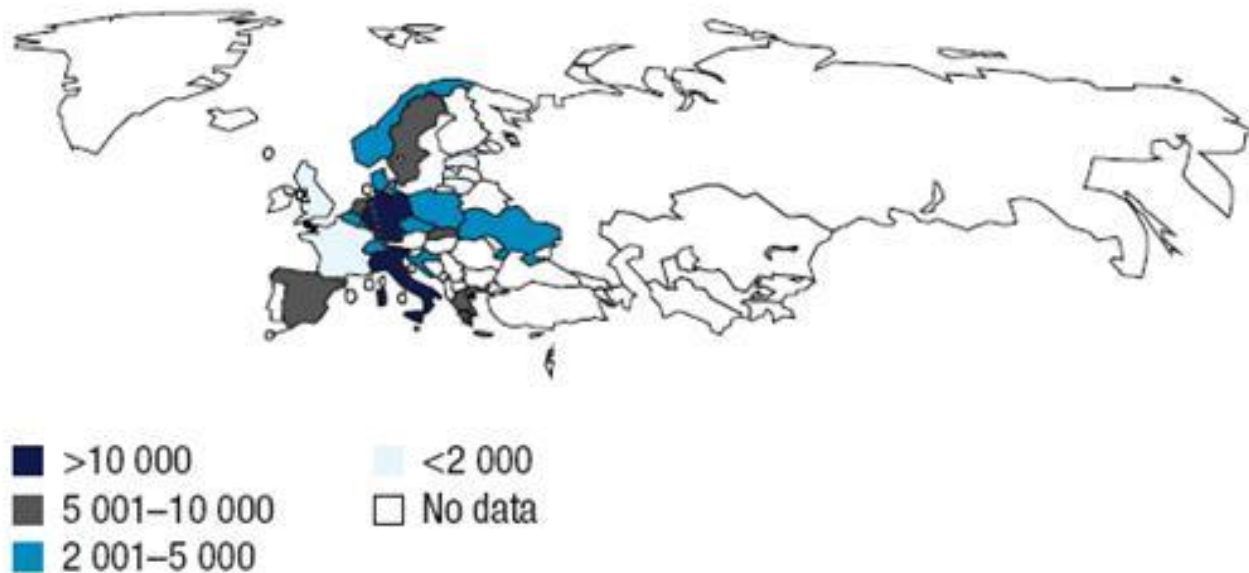
А. Зайцев



Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко

Распространенность ХОБЛ

- ВОЗ: общая распространенность ХОБЛ в 2006 г. составила 210 млн. человек*
- Оценочные данные в соответствии с критериями GOLD: 7,1%**

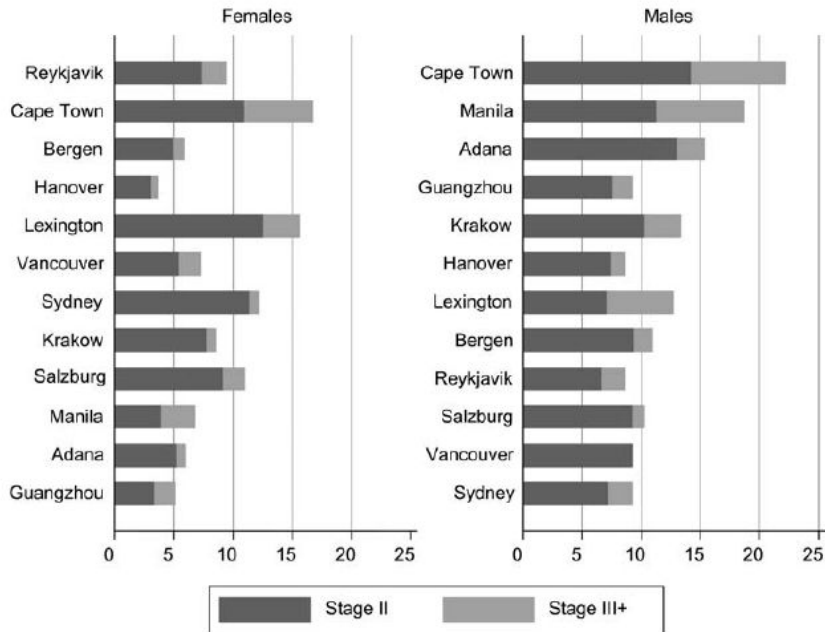


*Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases 2007

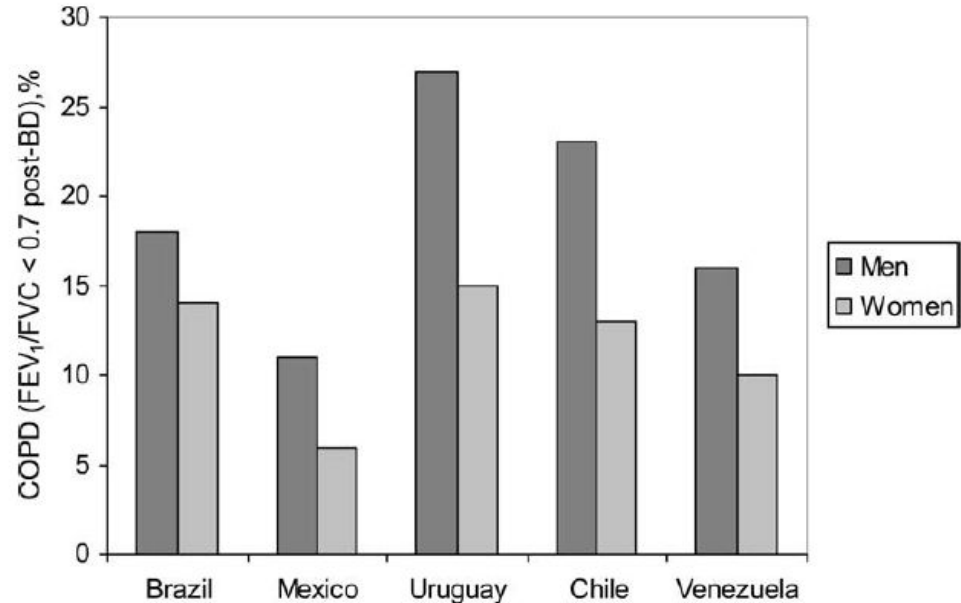
**Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-532

Эпидемиология ХОБЛ

BOLD



PLATINO



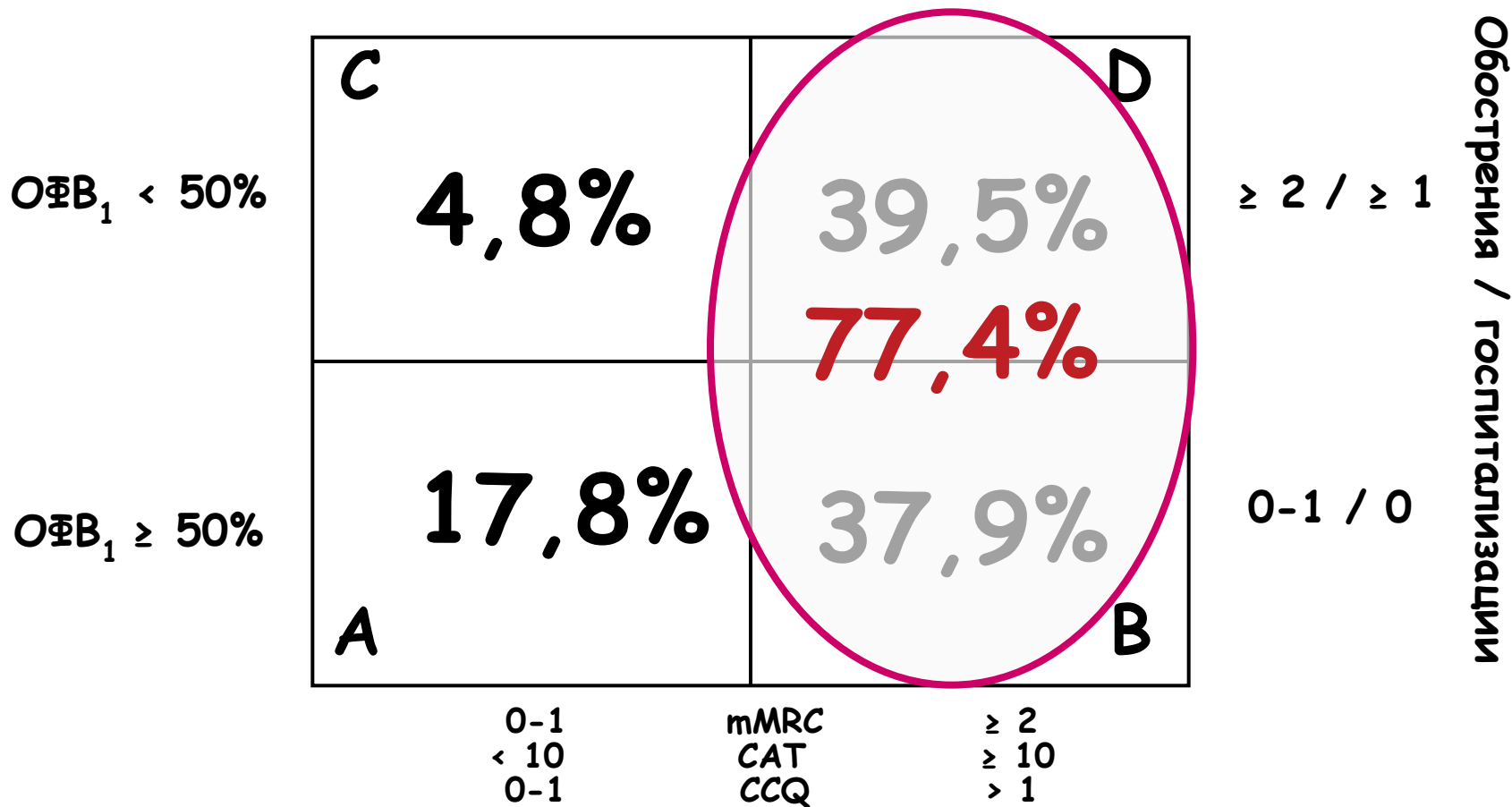
Buist A. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007 Sep 1;370(9589):741-50. Menezes A. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet. 2005 Nov 6;366(9500):1875-81.

RESEARCH

Open Access

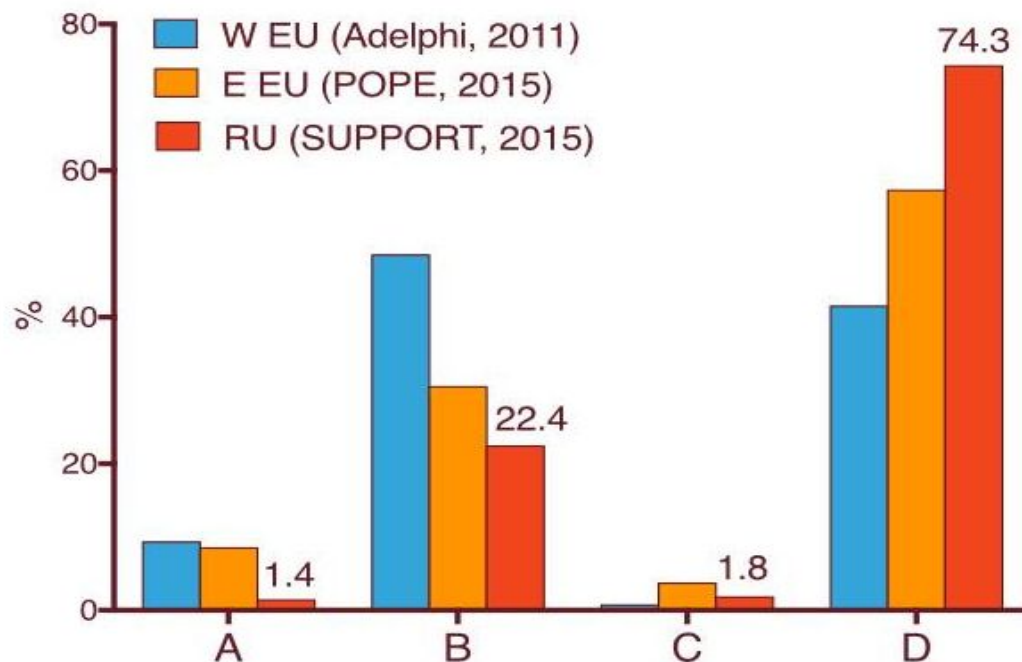
New GOLD classification: longitudinal data on group assignment

n - 828



Данные европейских наблюдательных исследований

Распределение больных по группам GOLD

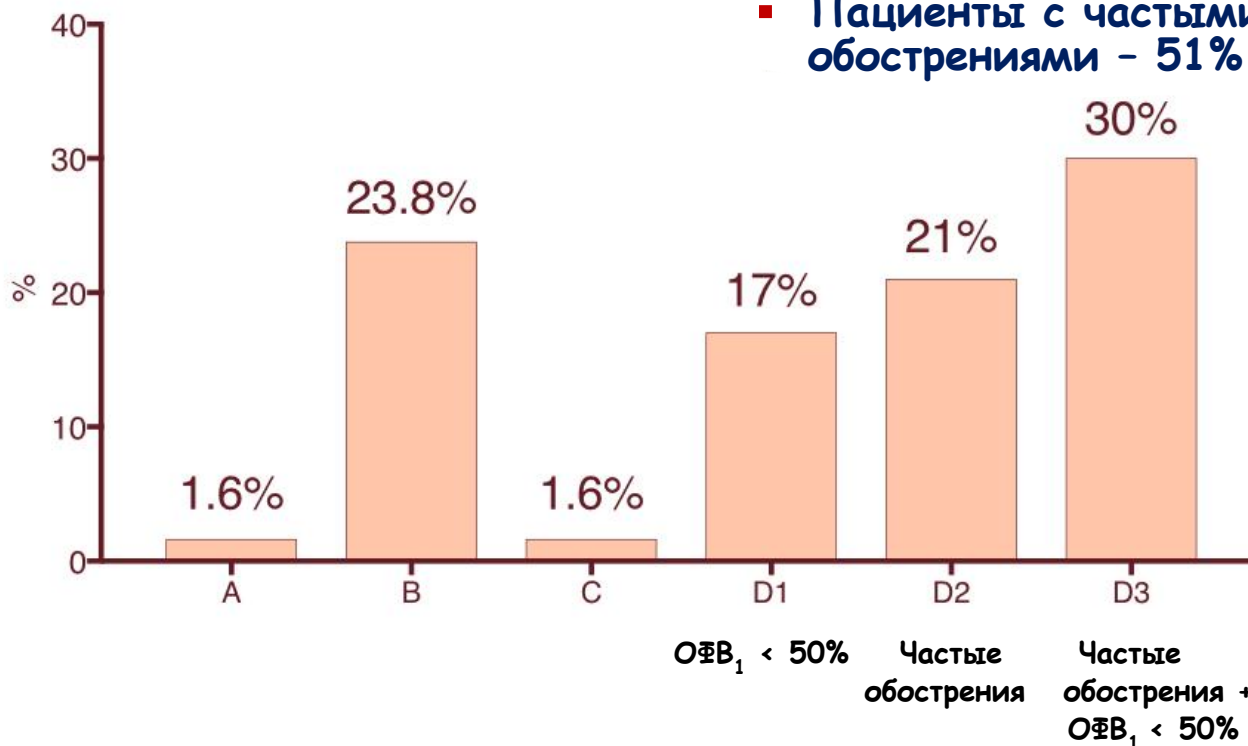


Преобладание тяжелых форм ХОБЛ

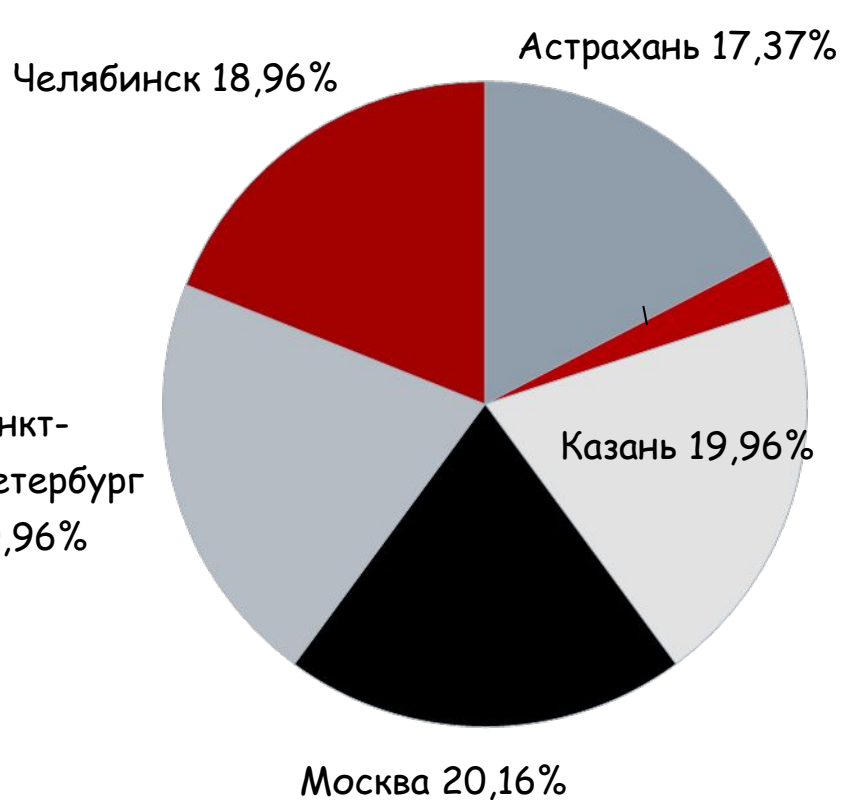
ХОБЛ в Российской Федерации: исследование SUPPORT

n - 1111 пациентов с
ХОБЛ

- Все пациенты группы D - 73%
- Пациенты с частыми обострениями - 51%



Исследование клинической практики ведения больных с ХОБЛ

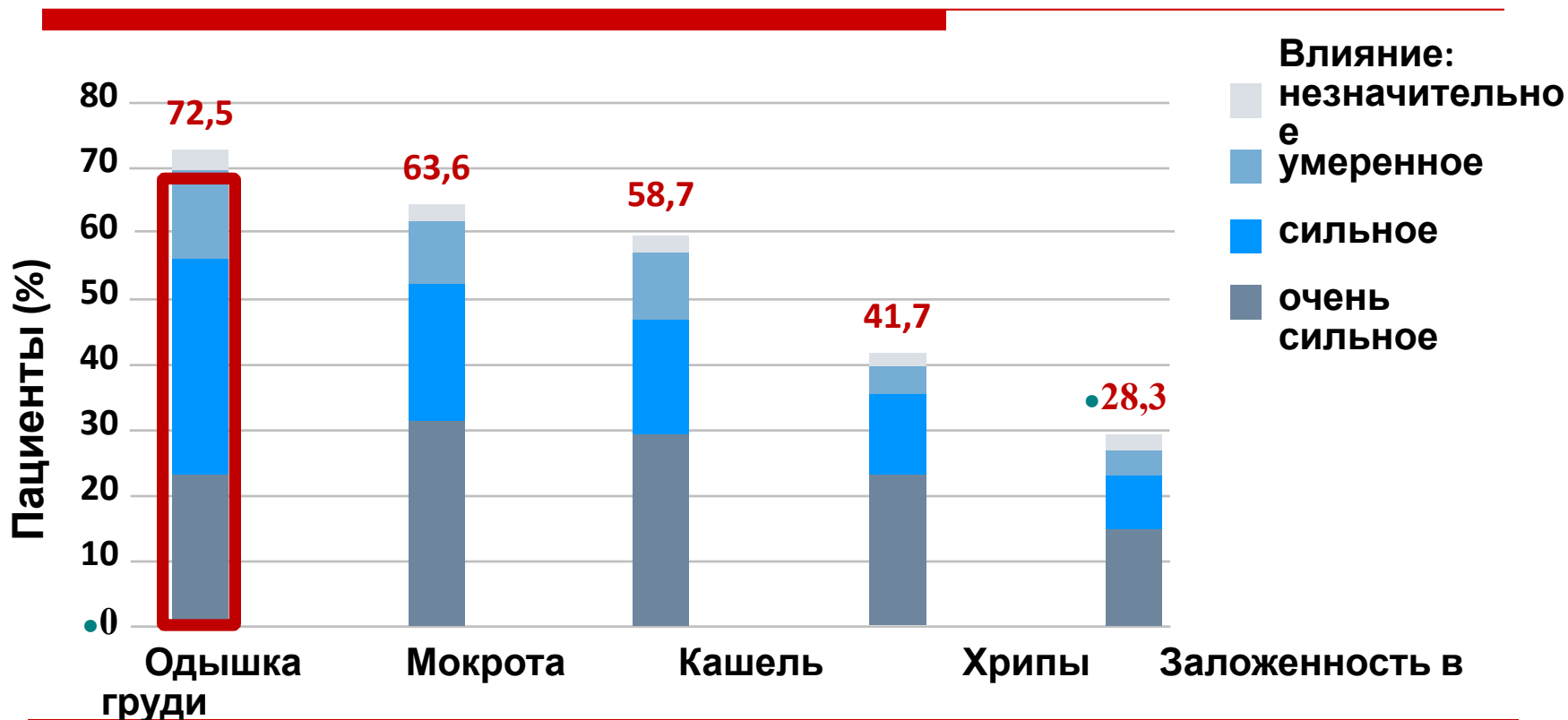


Анализ историй болезни 439 пациентов

- > 74% имеют средне-тяжелую и тяжелую ХОБЛ
- > 39% имеют ≥ 2 обострений в год
- > 56% курят сейчас и 29% курили в анамнезе
- 20,73% страдают сопутствующей бронхиальной астмой

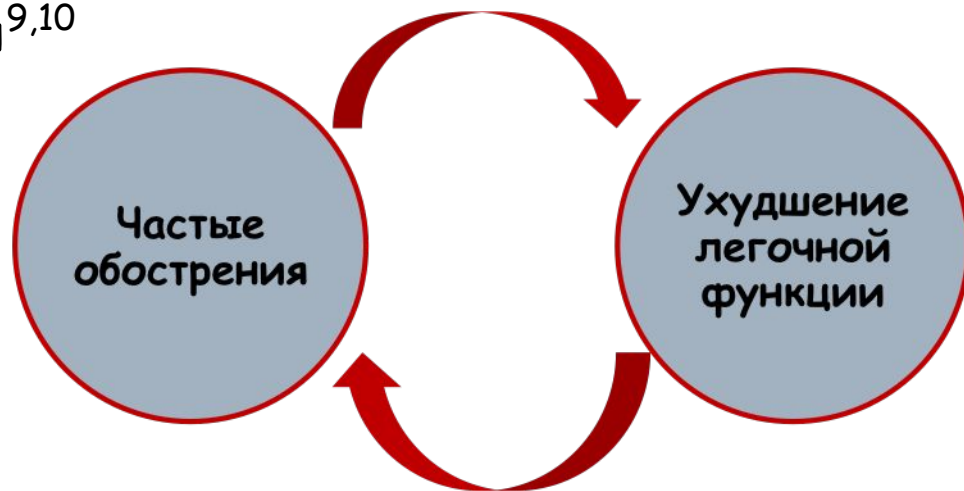
Одышка остается наиболее частым и значимым симптомом ХОБЛ

Европейское исследование в 17 странах EU, приняло участие 2 441 пациентов с тяжелой ХОБЛ. **Одышка – наиболее частый симптом, отмеченный пациентам (72,5%)** с наиболее выраженным влиянием на качество жизни (55%).

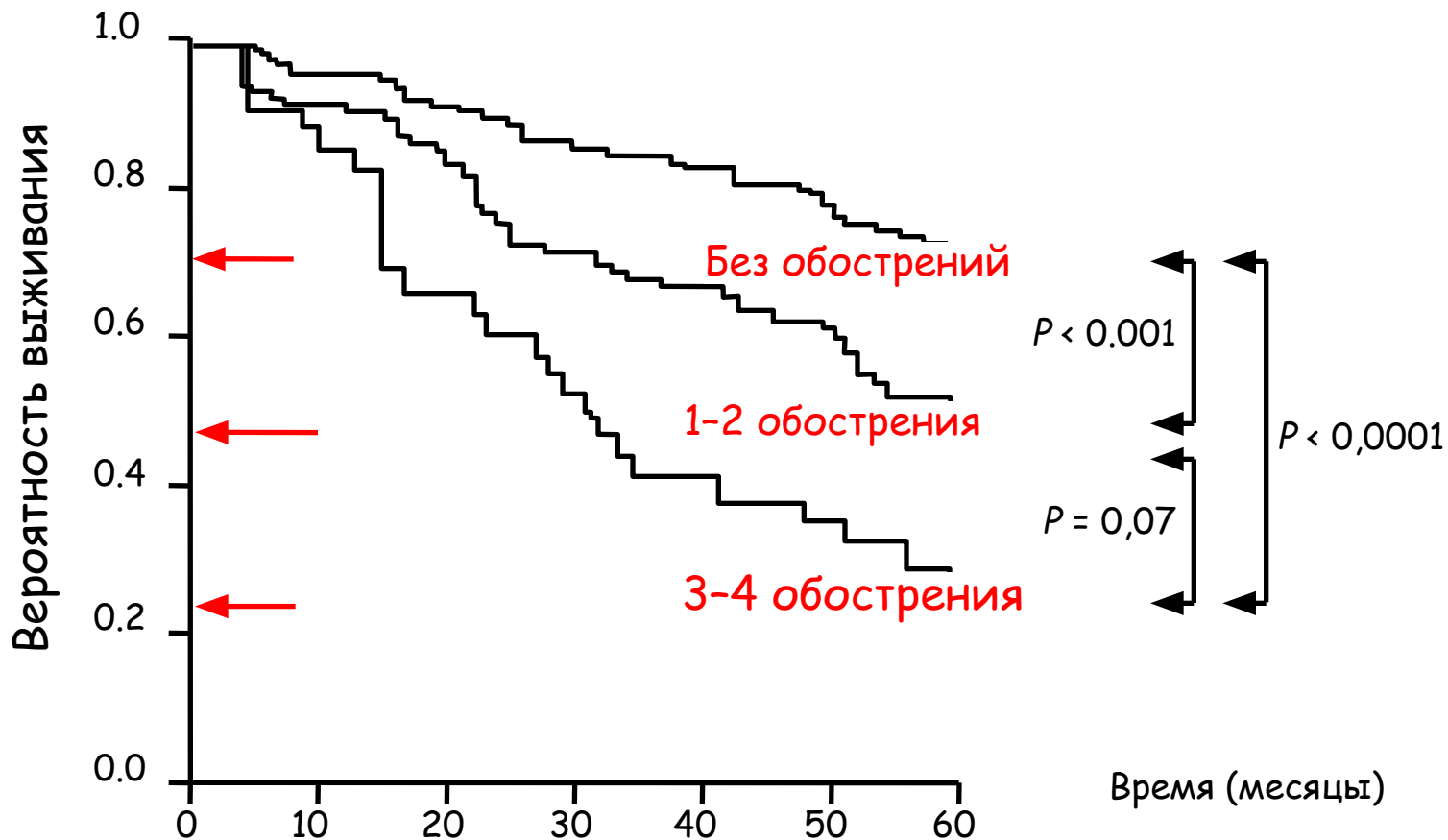


Влияние обострений на прогноз при ХОБЛ

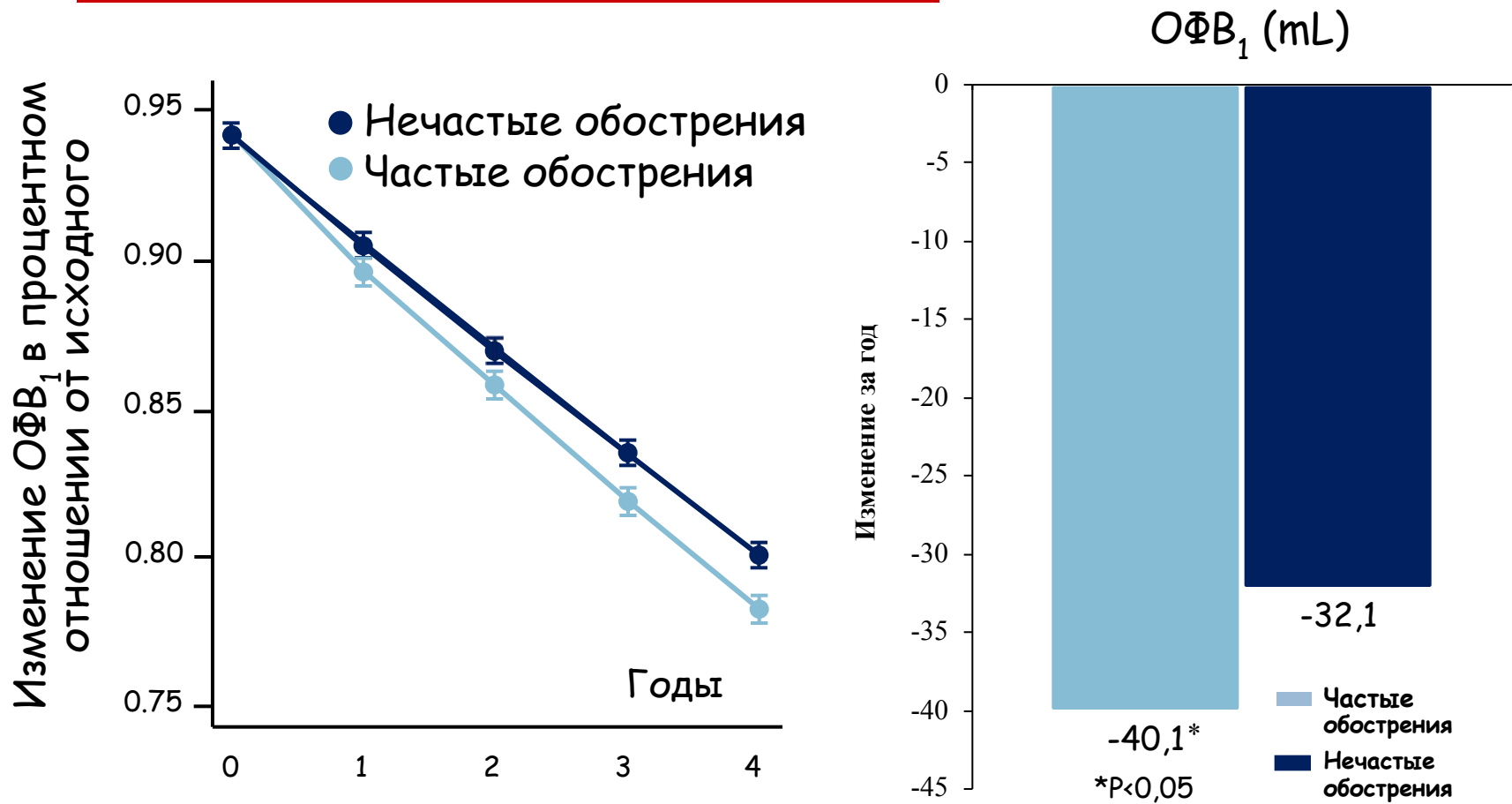
- Госпитализация (3-16% пациентов)¹
- Смерть (8-14% госпитализированных пациентов)²⁻⁴
- Тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, инсульт⁵⁻⁷
- Ухудшение легочной функции⁸
- Ухудшение качества жизни^{9,10}



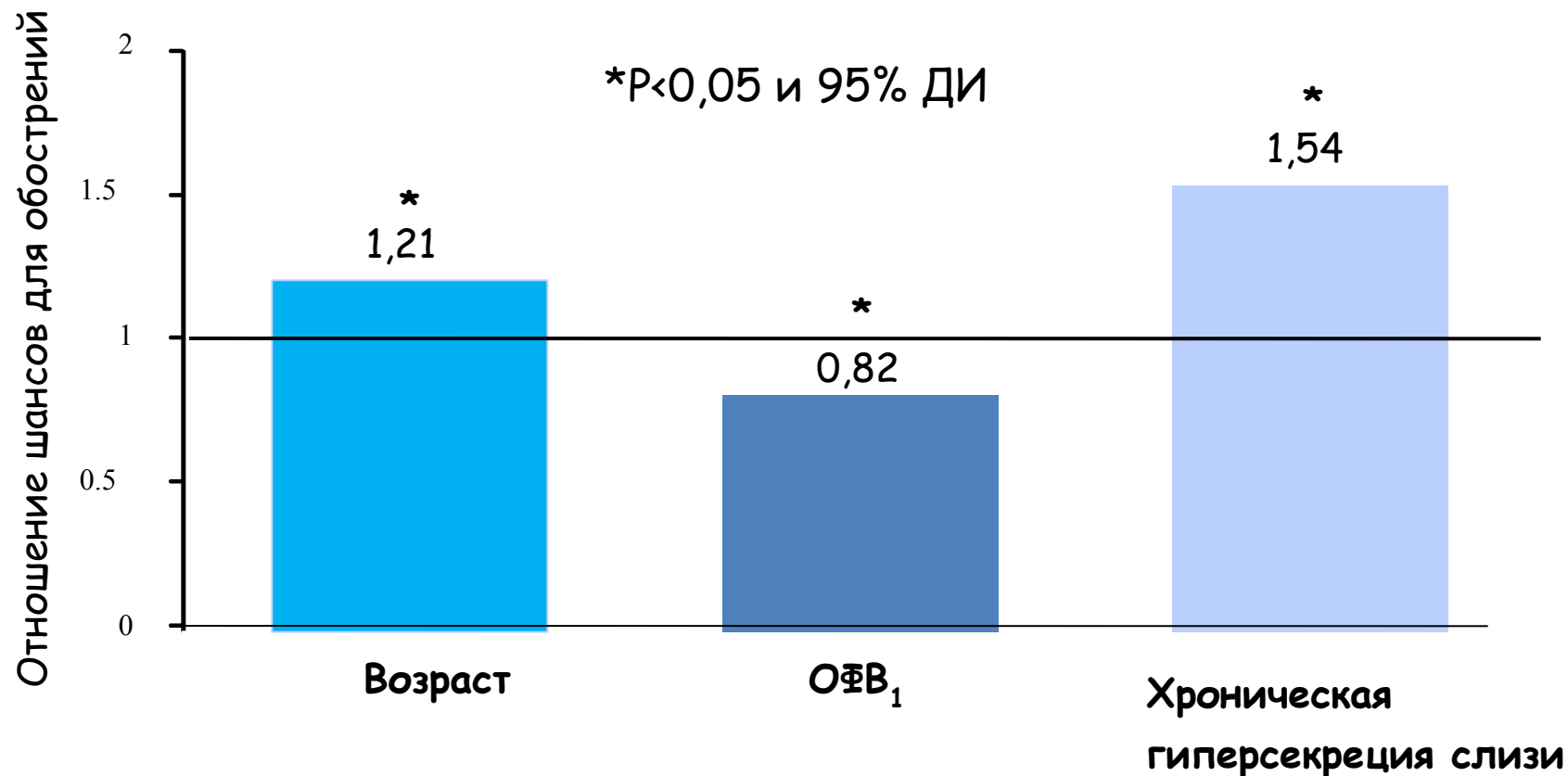
Рост частоты обострений ассоциируется с повышенной смертностью



Частые обострения коррелируют с большей степенью снижения ОФВ₁



Возраст, ОФВ₁ и гиперсекреция слизи - факторы риска частого развития обострений



Факторы риска обострений ХОБЛ

	Унивариантный анализ (ОШ)	Мультивариантный анализ (ОШ)
Предшествующие обострения	1,95	1,72
ОФВ ₁	0,98	0,98
Хронический кашель	1,52	1,56
Хроническая экспекторация мокроты	1,16	0,92

Три измерения успешной терапии ХОБЛ



- **Увеличение $ОФВ_1$** прямо коррелирует с улучшением пациенто-ориентированных результатов терапии ХОБЛ (симптомов, толерантности к физической нагрузке, качества жизни)¹
- **Увеличение $ОФВ_1$** на 100 мл достоверно снижает риск обострений ХОБЛ на 21% ($P < 0,001$)²
- **Обострения ХОБЛ** приводят к снижению функции легких³, нарастанию одышки⁴, ухудшают качество жизни⁵ и увеличивают риск смерти у пациентов с ХОБЛ⁶.

1. Donohue JF, Jones PW, Bartels C. Correlations between FEV1 and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018 Apr;49:11-19.
2. Zider et al. Reduced COPD Exacerbation Risk Correlates With Improved FEV₁: A Meta-Regression Analysis *Chest* 2017; 152: 494-501.
3. Donaldson GC, et al. *Thorax* 2002;57:847-852.
4. Donaldson GC, et al. *Eur Respir J* 2003;22:931-936.
5. Seemungal TA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-1422.
6. Soler-Cataluna JJ, et al. *Thorax* 2005;60:925-931.

Возможности предупреждения обострений ХОБЛ. Чем мы располагаем?

- Бронхолитики длительного действия (индакатерол, гликопиррония бромид, тиотропия бромид,)
 - Ингаляционные ГКС ???, комбинация и ГКС с длительнодействующими бронходилататорами ???
 - Ингибиторы фосфодиэстеразы-4
 - Карбоцистеин, N-ацетилцистеин
 - Антибактериальная терапия
-

- Побуждение к физической активности
- Лечение сопутствующих заболеваний

Легкие сим

ДДАХ или ДДБА

- Бронхолитики короткого действия для облегчения симптомов обострения

Выраженные сим

ДДАХ/ДДБА

Повторные обострения¹⁻² (mMRC ≥ 2 или CAT ≥ 10)

ИГКС/ДДБА

- Оценка необходимости длительной кислородотерапии и НВЛ

Повторные обострения¹⁻² (PFT (MRC) ≥ 2 или SAT ≥ 10)

ДДАХ/ДДБА/ИГКС

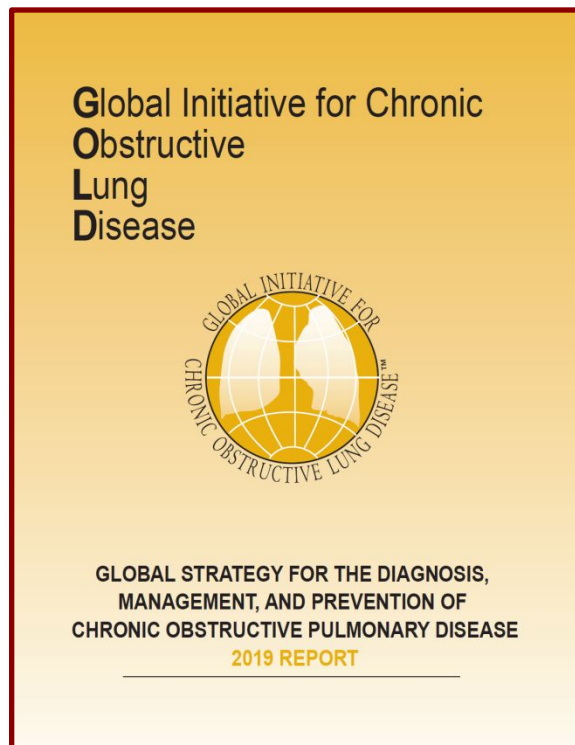
Повторные обострения¹

- 1). На фоне проводимой терапии ≥2 обострений/год или 1 обострение, потребовавшее госпитализации
- 2). Указания в анамнезе БА или > содержания эозинофилов в крови вне обострения

Повторные обострения

Уточнение фенотипа и фенотип-специфическая терапия (рофлумиласт, мукоактивные препараты, макролиды и др.)

Опубликована новая редакция международных рекомендаций GOLD 2019:



- Существенные дополнения в принципе подбора базисной терапии ХОБЛ
 - Различия в подходе выбора стартовой терапии ХОБЛ и терапии при последующем наблюдении
-

Стартовая терапия ХОБЛ



- Монотерапия ДДАХ или ДДБА - больным с выраженными симптомами (CAT>10 баллов) и нечастыми обострениями
- Двойная бронходилатация - больным с CAT>20 баллов и частыми обострениями
- ИГКС/ДДБА - только больным с выраженными симптомами и частыми обострениями при наличии у пациента уровня эозинофилов крови ≥ 300 кл/мкл.

Алгоритм дальнейшей терапии ХОБЛ у больных с сохраняющейся одышкой

ОДЫШКА



Увеличение объема терапии

- Монотерапия бронхолитиками длительного действия → двойная бронходилатация
- ДДБА/ИГКС → тройная терапия

Выбор оптимального бронходилататора

- Двойная бронходилатация → выбор препарата внутри одного класса

Уменьшение объема терапии за счет отмены ИГКС с переходом на двойную бронходилатацию:

- ДДБА/ИГКС → двойная бронходилатация
- ДДБА/ДДАХ/ИГКС → двойная бронходилатация

** - Рассмотрите отмену ИГКС или уменьшение дозы, если есть пневмонии, ИГКС назначены не по показаниям либо ответ на ИГКС отсутствует



Тактика дальнейшей терапии ХОБЛ у больных с повторными обострениями ХОБЛ



Тактика терапии ХОБЛ у больных с одышкой и повторными обострениями ХОБЛ

- Пациентам, у которых сохраняются симптомы (одышка) на фоне монотерапии ДДБА или ДДХЛ, следует назначить двойную бронходилатацию.
- Пациентам с повторными обострениями, несмотря на монотерапию ДДБА или ДДХЛ, также необходимо назначать комбинацию ДДБА/ДДХЛ.
- ИГКС-содержащую терапию (ИГКС/ДДБА) применяют только в том случае, когда на фоне повторного обострения у пациента имеется эозинофилия крови более 300 кл/мкл, либо эозинофилия более 100 кл/мкл и в анамнезе за прошедший год наблюдалось 2 или более обострений ХОБЛ или одно обострение, требующее госпитализации.
- Тройная терапия должна назначаться только пациентам с эозинофилией крови более 100 кл/мкл, у которых повторные обострения случаются на двойной бронходилатации, либо пациентам с ХОБЛ, которым было показано назначение ИГКС/ДДБА, но терапия оказалась недостаточно эффективной.
- У больных с повторными обострениями на фоне двойной бронходилатации и уровнем эозинофилии крови менее 100 кл/мкл следует добавить рофлумиласт (у больных с ОФВ1 <50% от должного и наличием признаков хронического бронхита), либо рассмотреть вопрос о добавлении к терапии азитромицина (особенно у пациентов, бросивших курить).

ДДБА обладает уровнем доказательности А в отношении основных целей терапии ХОБЛ

- ДДБА и ДДХЛ значительно улучшают функцию легких, одышку, качество жизни и снижают частоту обострений ХОБЛ **уровень доказательности А**
- ДДХЛ имеют лучший эффект по снижению обострений ХОБЛ в сравнение с ДДБА **уровень доказательности А**
- ДДХЛ снижают частоту госпитализаций **уровень доказательности В**
- Комбинация ДДБА и ДДХЛ улучшают ОФВ1 , уменьшают симптомы в сравнение с монотерапией **уровень доказательности А**
- ДДБА/ДДХЛ снижают частоту обострений в сравнение с монотерапией **уровень доказательности В**



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Pulmonary Pharmacology & Therapeutics

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ypupt



Efficacy of erdosteine 900 versus 600 mg/day in reducing oxidative stress in patients with COPD exacerbations: Results of a double blind, placebo-controlled trial



R.W. Dal Negro ^{a,*}, M. Visconti ^b, P. Turco ^c

Результаты исследования подтверждают антиоксидантную дозозависимую активность эрдостейна и поддерживают рекомендацию по его включению в терапевтическую стратегию профилактики обострений ХОБЛ

Эрдостеин уменьшает индуцированный физической нагрузкой окислительный стресс у пациентов с тяжелой ХОБЛ: результаты плацебо-контролируемого исследования

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, 24 пациента с тяжелым течением, средний возраст 70,5 лет. Прием эрдостеина и плацебо в течение 10 дней

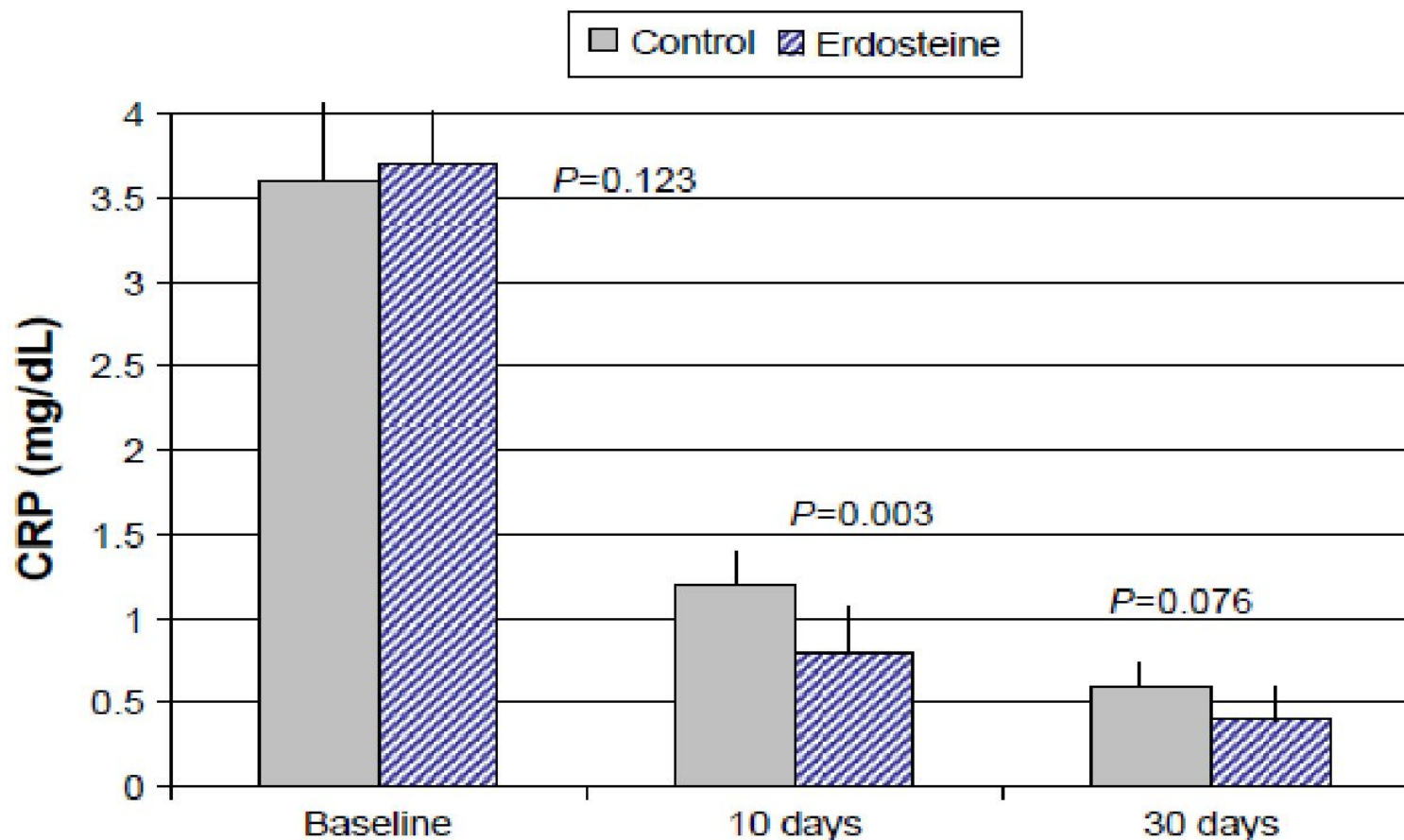
- Исследовались реактивные виды кислорода (ROS) в плазме и уровень 8-изопростана
- В результате отмечена значительная разница в увеличении ROS в плазме крови - в группе эрдостеина ($+ 14,6 \pm 2,7$), в группе плацебо ($+ 24,4 \pm 3,8$) ($p < 0,025$)
- Увеличение концентрации 8-изопростана в группе Эрдостеина - $14,1 \pm 2,6$, в группе плацебо на $+26,3 \pm 2,9$ ($p < 0,006$)

Dal Negro R., Visconti M. Erdosteine reduces the exercise-induced oxidative stress in patients with severe COPD: Results of a placebo-controlled trial. Pulm Pharmacol Ther. 2016 Dec; 41:48-51.

Эрдостеин уменьшает воспалительную реакцию и время до повторного обострения после госпитализаций больных ХОБЛ

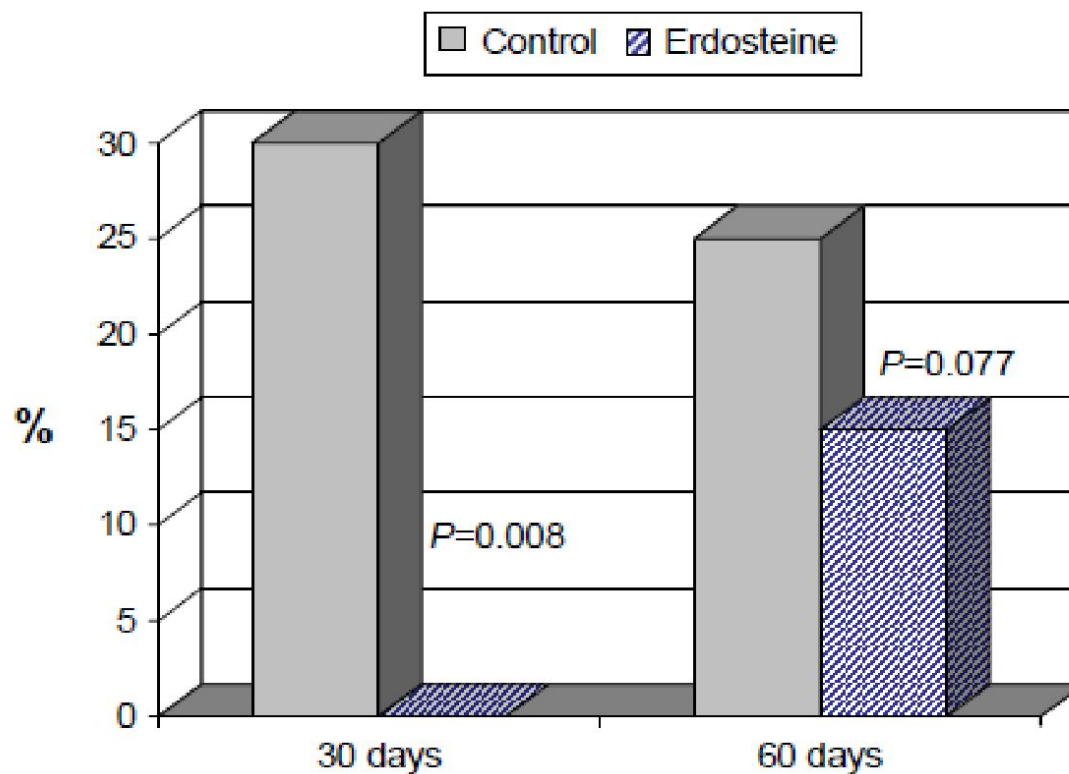
- **Дизайн:** Пациенты госпитализированные по поводу ХОБЛ рандомизированы на две группы:
1-я (n- 30): Применяли Эрдостеин 900 мг в день, 10 дней.
2-я (n-20): контрольная. Стандартное лечение: антибиотики, стероиды, бронхолитики.
Обследование: уровень C-reactive protein, ФВД, шкала одышки и кашля.
Оценка через 30 и 60 дней.
- **Заключение:** Эрдостеин (900 mg/d) в сочетании со стандартной терапией при обострении ХОБЛ, достоверно редуцирует воспаление, уменьшает симптомы и удлиняет время до повторного обострения

Эрдостеин - уменьшение воспалительной реакции после госпитализаций больных ХОБЛ



M. Moretti, S. Fagnani. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD International Journal of COPD 2015;10 2319–2325/

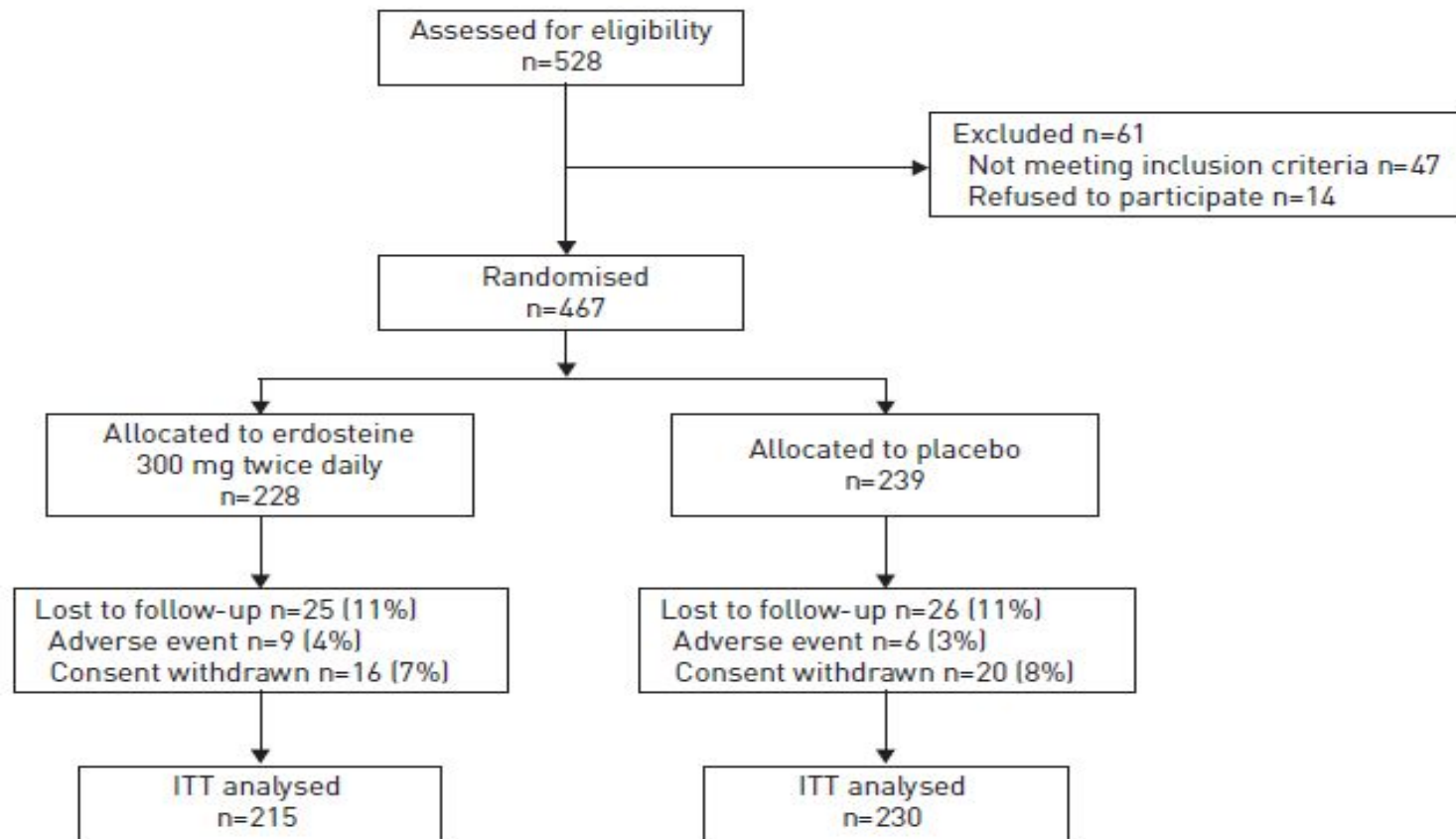
Эрдостеин уменьшает время до повторного обострения



M. Moretti, S. Fagnani. Erdosteine reduces inflammation and time to first exacerbation postdischarge in hospitalized patients with AECOPD International Journal of COPD 2015;10 2319–2325/

Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study

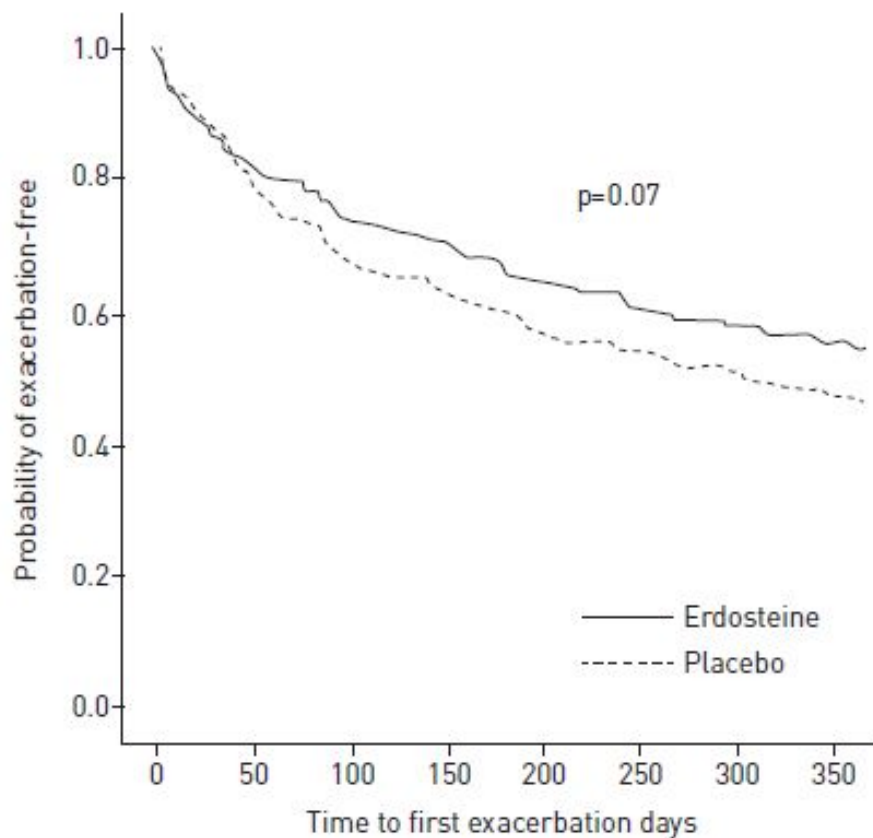
Roberto W. Dal Negro¹, Jadwiga A. Wedzicha², Martin Iversen³, Giovanni Fontana⁴, Clive Page⁵, Arrigo F. Cicero⁶, Edoardo Pozzi⁷ and Peter M.A. Calverley⁸ on behalf of the RESTORE group⁹



Dal Negro R, Wedzicha J, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;12; 50(4).

Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study

Roberto W. Dal Negro¹, Jadwiga A. Wedzicha², Martin Iversen³, Giovanni Fontana⁴, Clive Page⁵, Arrigo F. Cicero⁶, Edoardo Pozzi⁷ and Peter M.A. Calverley⁸ on behalf of the RESTORE group⁹



Применение эрдостеина приводит к снижению частоты обострений на 19,4%. Эрдостеин также уменьшал продолжительность обострения вне зависимости от его тяжести 24,6%.

Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis

Mario Cazzola ^a  , Luigino Calzetta ^a, Clive Page ^b, Paola Rogliani ^a, Maria Gabriella Matera ^c



ELSEVIER

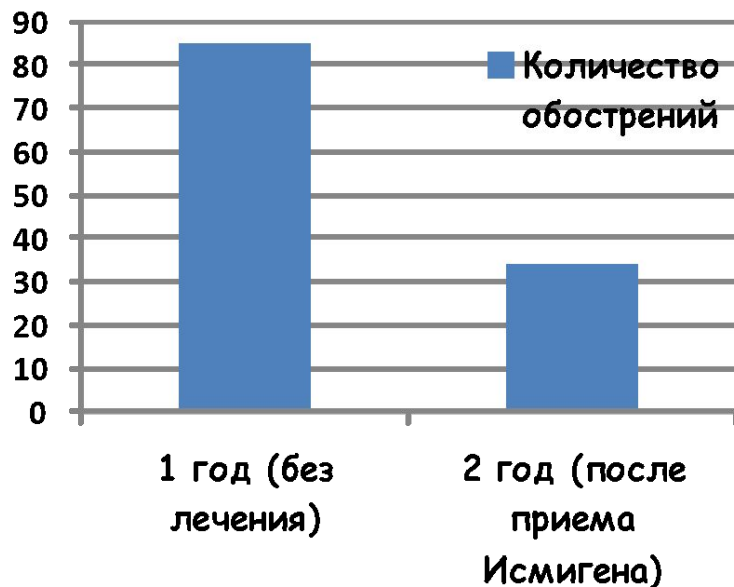
10 исследований, в которых участвовали 1278 пациентов

- Эрдостеин способен улучшить состояние пациентов с хроническим бронхитом и ХОБЛ
- Эрдостеин снижает риск развития обострений хронического бронхита / ХОБЛ
- Эрдостеин может приводить к удлинению времени до первого обострения ХОБЛ, сократить продолжительность обострения ХОБЛ и риск госпитализации от ХОБЛ.
- Документированный эффект эрдостеина по влиянию на частоту обострений ХОБЛ свидетельствует о том, что эрдостеин можно добавить к списку препаратов, которые можно рекомендовать для лечения ХОБЛ

Cazzola M, et al. Impact of erdosteine on chronic bronchitis and COPD: A meta-analysis. Pulm Pharmacol Ther. 2018 Feb; 48: 185-194.

Бактериальные лизаты в качестве профилактики обострений ХОБЛ

Количество обострений

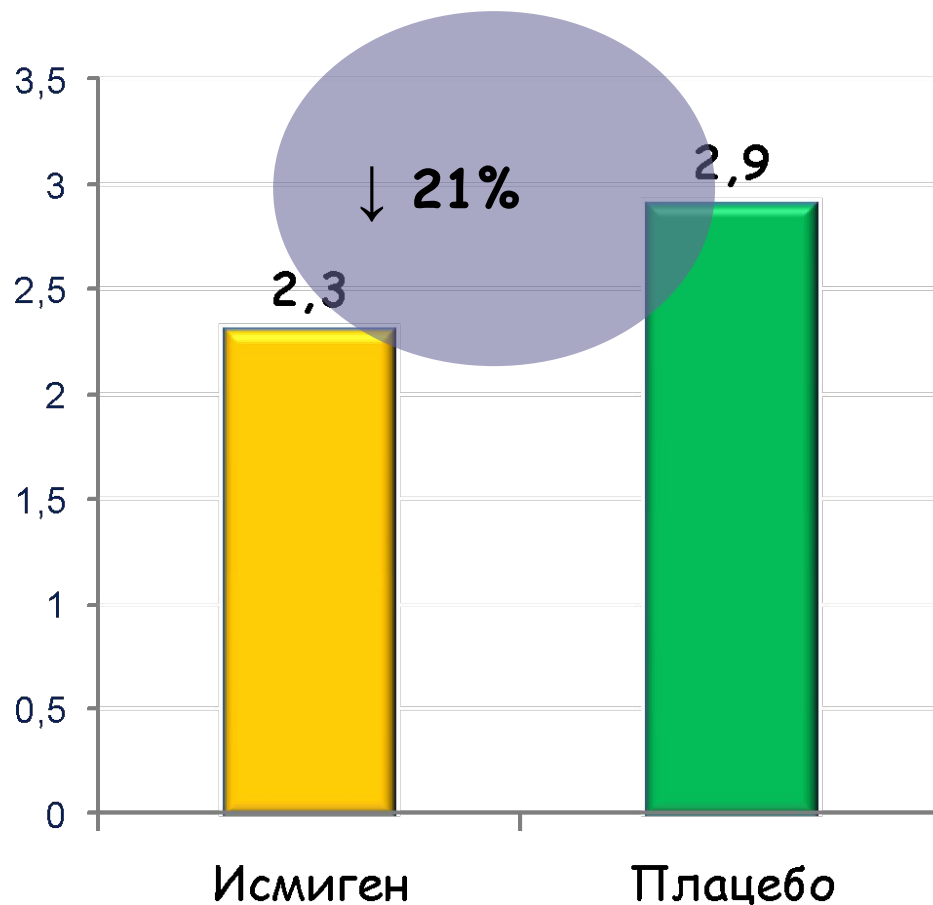


57 пациентов старше 75 лет с ХБ

1 год - без терапии, 2 год - Исмиген (3 месяца)

- Снижение частоты обострений на 60%
- Снижение продолжительности антибиотикотерапии на 50%

Бактериальные лизаты уменьшают количество обострений ХОБЛ



- РКИ, 12 мес
- 178 пациентов ХОБЛ (GOLD II-IV)
- ср ОФВ₁ 46%, ср возраст 66 лет

Sub-lingual administration of a polyvalent mechanical bacterial lysate (PMBL) in patients with moderate, severe, or very severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the GOLD spirometric classification: A multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase IV study (AIACE study: Advanced Immunological Approach in COPD Exacerbation)

Fulvio Braido ^a, Giovanni Melioli ^{a,*}, Mario Cazzola ^b, Leonardo Fabbri ^c, Francesco Blasi ^d, Lorenzo Moretta ^e, Giorgio Walter Canonica ^a, for the AIACE Study Group

Исходы	PMBLs	Плацебо	p
Дни с лихорадкой	21	40.15	< 0.001
Дни госпитализации	65	162	< 0.001
Время между 1 и 2 обострением	123.9	70.4	0.03
Дни "плохого здоровья"	109	171	< 0.001

Благодарю за внимание!
