

Авдеев С.Н.  
НИИ Пульмонологии, Москва



# Базисная терапия ХОБЛ: спорные вопросы

Казань: 07 апреля 2012

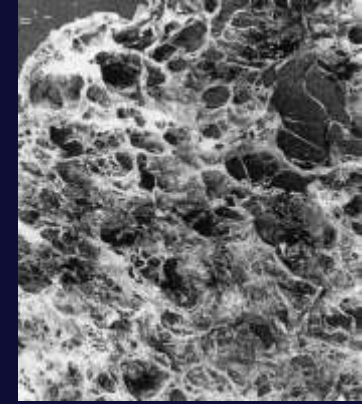


# Патогенез и патологические изменения ХОБЛ

Дыхательные пути



Легкие



Малые ДП:  
Ремоделирование  
Обструкция

Деструкция  
альвеол: потеря  
легочной отдачи

Ограничение  
воздушного потока

↓ ОФВ<sub>1</sub>



# GOLD (updated 2011): Бронхолитики

- **Основное место** в симптоматической терапии (уровень А)
- Основные группы бронхолитиков (в монотерапии и комбинации):  
 **$\beta_2$ -агонисты, АХП, метилксантины** (уровень А)
- Предпочтение **ингаляционным формам**
- Назначаются как препараты по требованию и как **базисная терапия**
- **ДДБД более эффективны и удобны, чем КДБД** (уровень А)
- **Комбинация бронходилататоров** увеличивает эффективность терапии при снижении риска побочных эффектов, связанных с увеличением дозы каждого компонента



# Ведение стабильной ХОБЛ (GOLD 2011): медикаментозная терапия

(препараты в каждом боксе упомянуты в алфавитном порядке, а не в порядке предпочтения)

Пациенты	1-го выбора	2-го выбора	Альтернативный выбор
A	АХПКД prn или БАКД prn	АХПДД или БАДД или АХПКД и БАКД	Теофиллин
B	АХПДД или БАДД	АХПДД и БАДД	БАКД и/или АХПКД Теофиллин
C	ИКС + БАДД или АХПДД	АХПДД и БАДД	PDE4-инг. БАКД и/или АХПКД Теофиллин
D	ИКС + БАДД или АХПДД	ИКС и АХПДД или ИКС + БАДД и АХПДД или ИКС+БАДД и PDE4-инг. или АХПДД и БАДД или АХПДД и PDE4-инг.	Карбоцистеин БАКД и/или АХПКД Теофиллин



# Ведение стабильной ХОБЛ (GOLD 2011): медикаментозная терапия

(препараты в каждом боксе упомянуты в алфавитном порядке, а не в порядке предпочтения)

Пациенты	1-го выбора	2-го выбора	Альтернативный выбор
A	АХПКД prn или БАКД prn	<b>АХПДД</b> или БАДД или АХПКД и БАКД	Теофиллин
B	<b>АХПДД</b> или БАДД	<b>АХПДД</b> и БАДД	БАКД и/или АХПКД Теофиллин
C	ИКС + БАДД или <b>АХПДД</b>	<b>АХПДД</b> и БАДД	PDE4-инг. БАКД и/или АХПКД Теофиллин
D	ИКС + БАДД или <b>АХПДД</b>	ИКС и <b>АХПДД</b> или ИКС + БАДД и <b>АХПДД</b> или ИКС+БАДД и PDE4-инг. или <b>АХПДД</b> и БАДД или <b>АХПДД</b> и PDE4-инг.	<i>Карбоцистеин</i> БАКД и/или АХПКД Теофиллин

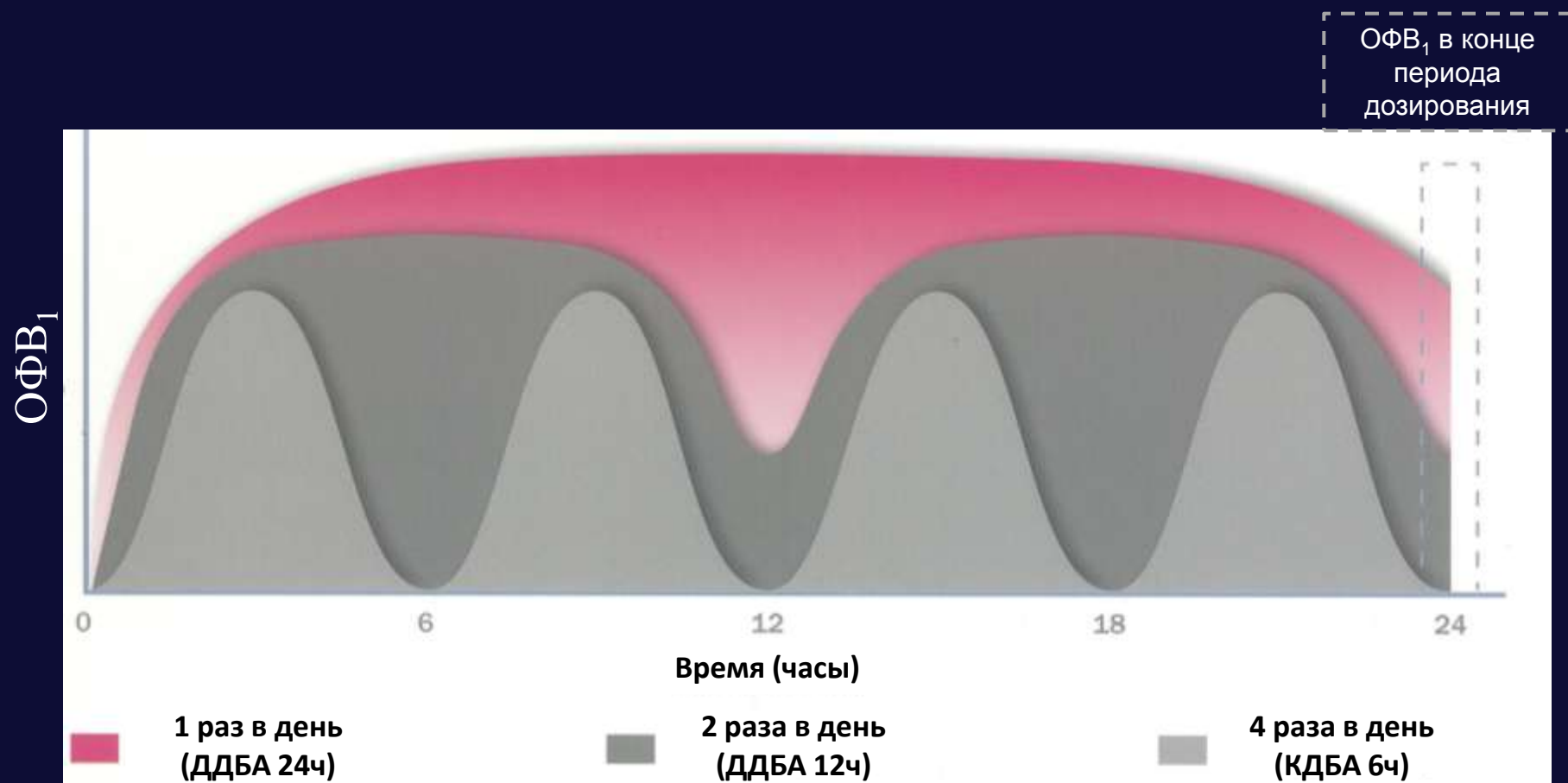


# Ведение стабильной ХОБЛ (GOLD 2011): медикаментозная терапия

(препараты в каждом боксе упомянуты в алфавитном порядке, а не в порядке предпочтения)

Пациенты	1-го выбора	2-го выбора	Альтернативный выбор
A	АХПКД prn или БАКД prn	АХПДД или <b>БАДД</b> или АХПКД и БАКД	Теофиллин
B	АХПДД или <b>БАДД</b>	АХПДД и <b>БАДД</b>	БАКД и/или АХПКД Теофиллин
C	ИКС + <b>БАДД</b> или АХПДД	АХПДД и <b>БАДД</b>	PDE4-инг. БАКД и/или АХПКД Теофиллин
D	ИКС + <b>БАДД</b> или АХПДД	ИКС и АХПДД или ИКС + <b>БАДД</b> и АХПДД или ИКС+ <b>БАДД</b> и PDE4-инг. или АХПДД и <b>БАДД</b> или АХПДД и PDE4-инг.	<i>Карбоцистеин</i> БАКД и/или АХПКД Теофиллин

# Бронхолитики длительного действия: максимальная бронходилатация в течение 24 часов



# Новые LAMA

Акклидиниума бромид  
NVA-237 (гликопирролат)

Даротропиума бромид  
GSK-573719

TD-4208

CHF 5407

QAT370

Декспиррониум

# Новые Ultra-LABA

Индакатерол

Кармотерол

Милветерол

Вилантерол

BI-1744-CL

LAS-100977

UK-503,590

# Бронхолитическая терапия ХОБЛ: спорные вопросы

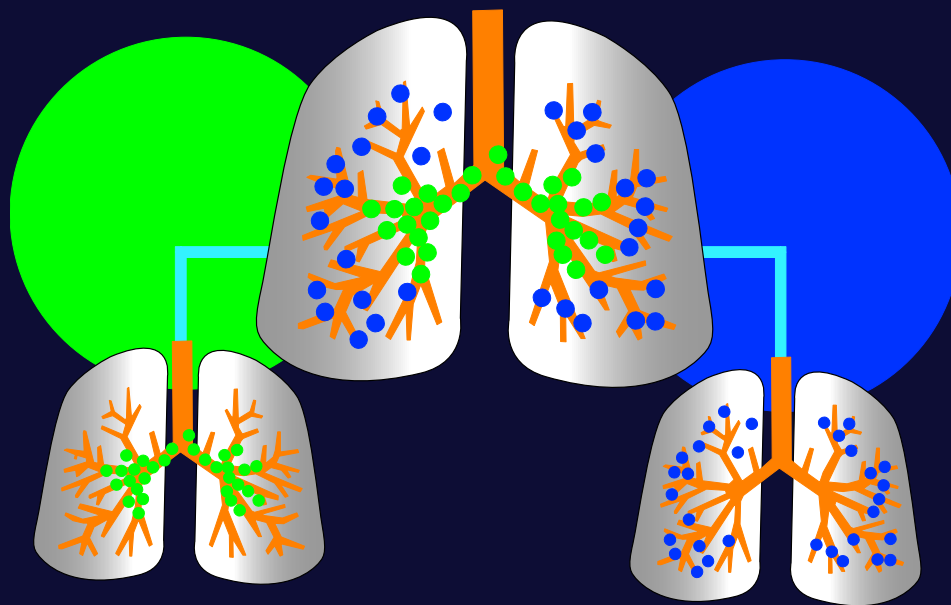
- Место действия бронхолитиков?
- Бронхолитики различаются по влиянию на обострения?
- Бронхолитики замедляют прогрессирование ХОБЛ?
- Сердечно-сосудистая безопасность бронхолитиков?
- Бронхолитики уменьшают летальность?
- Бронхолитики влияют на ремоделирование ДП?

# Бронхолитическая терапия ХОБЛ: спорные вопросы

- Место действия бронхолитиков?
- Бронхолитики различаются по влиянию на обострения?
- Бронхолитики замедляют прогрессирование ХОБЛ?
- Сердечно-сосудистая безопасность бронхолитиков?
- Бронхолитики уменьшают летальность?
- Бронхолитики влияют на ремоделирование ДП?

# Антихолинергетики и $\beta_2$ -агонисты:

## место действия



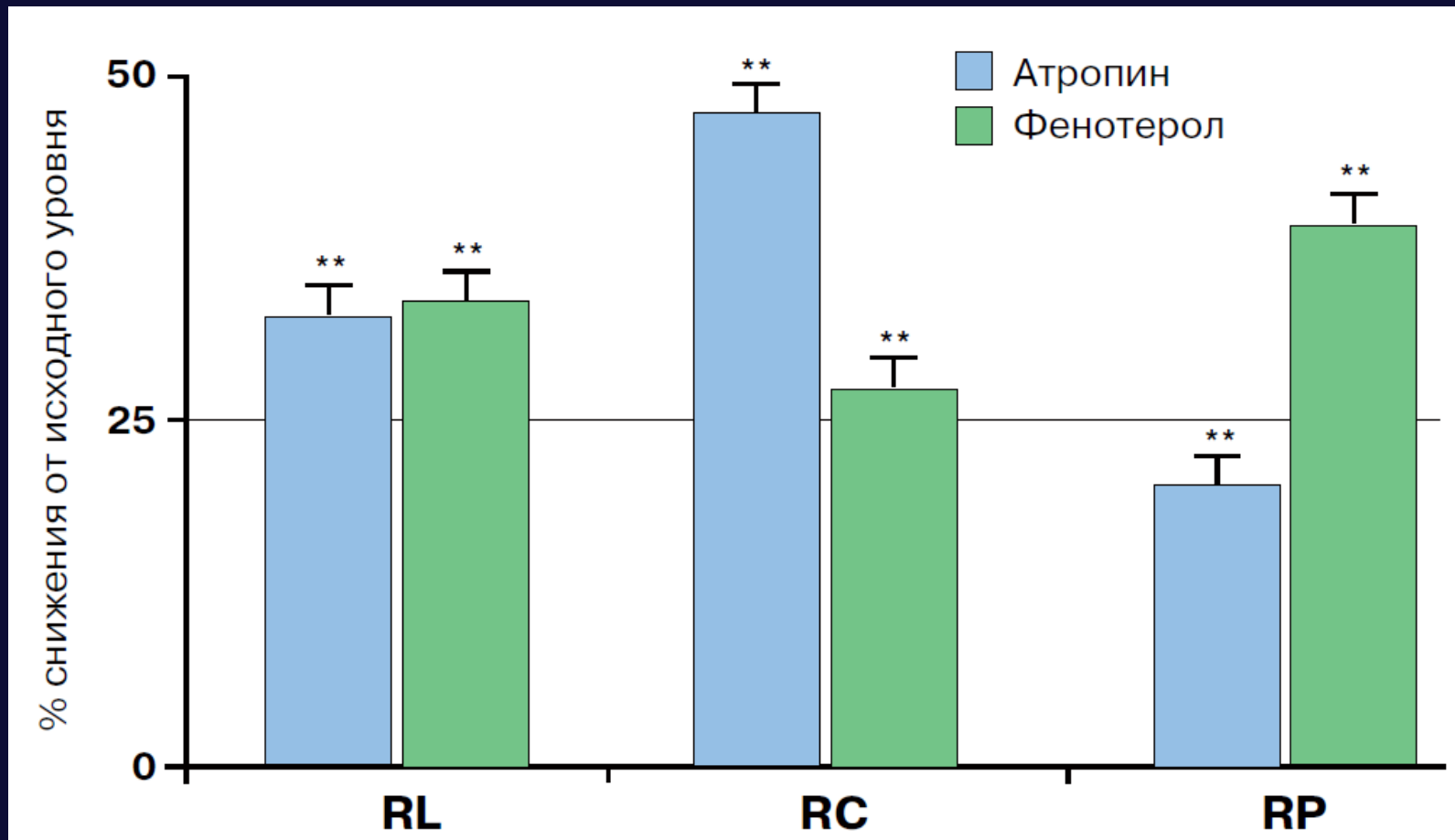
Ипратропиума бромид

Действие: преимущественно в проксимальных отделах дыхательных путей

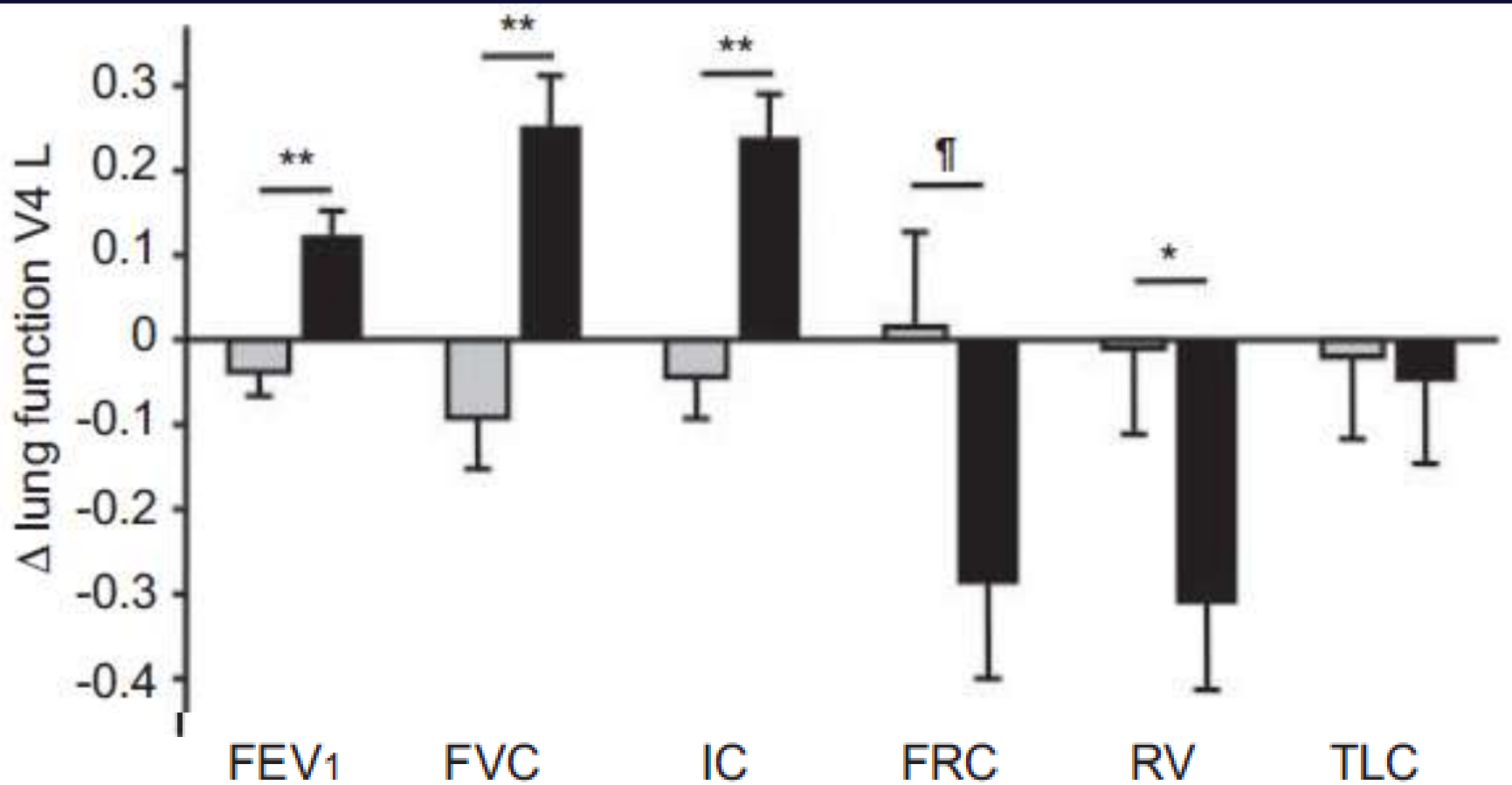
Фенотерол гидробромид

Действие: преимущественно в дистальных отделах дыхательных путей

# Эффекты бронходилататоров на общее (RL), центральное (RC) и периферическое (RP) бронхиальное сопротивление

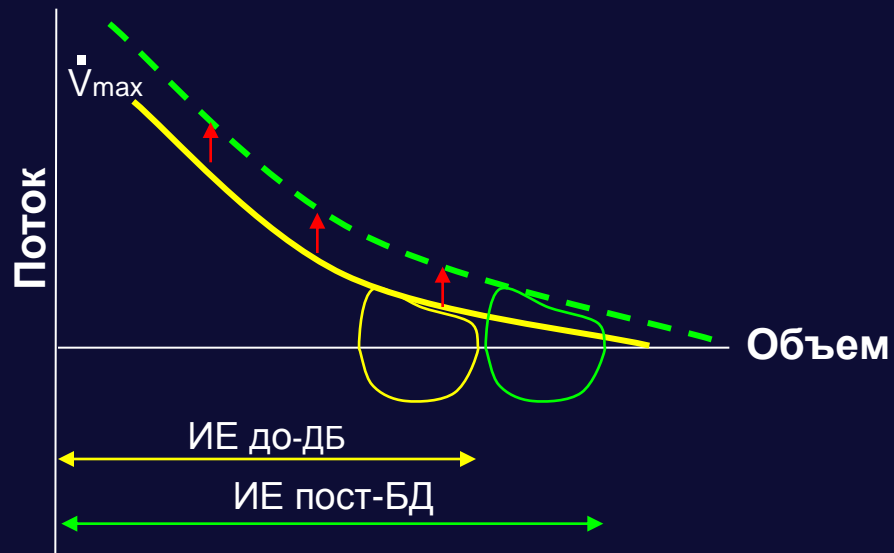
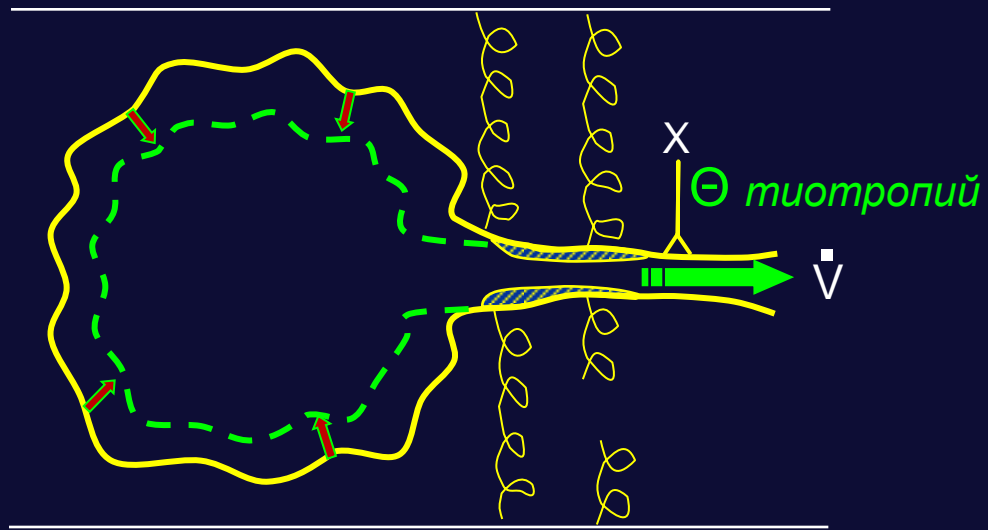


# Эффекты тиотропия на легочные объемы у больных ХОБЛ

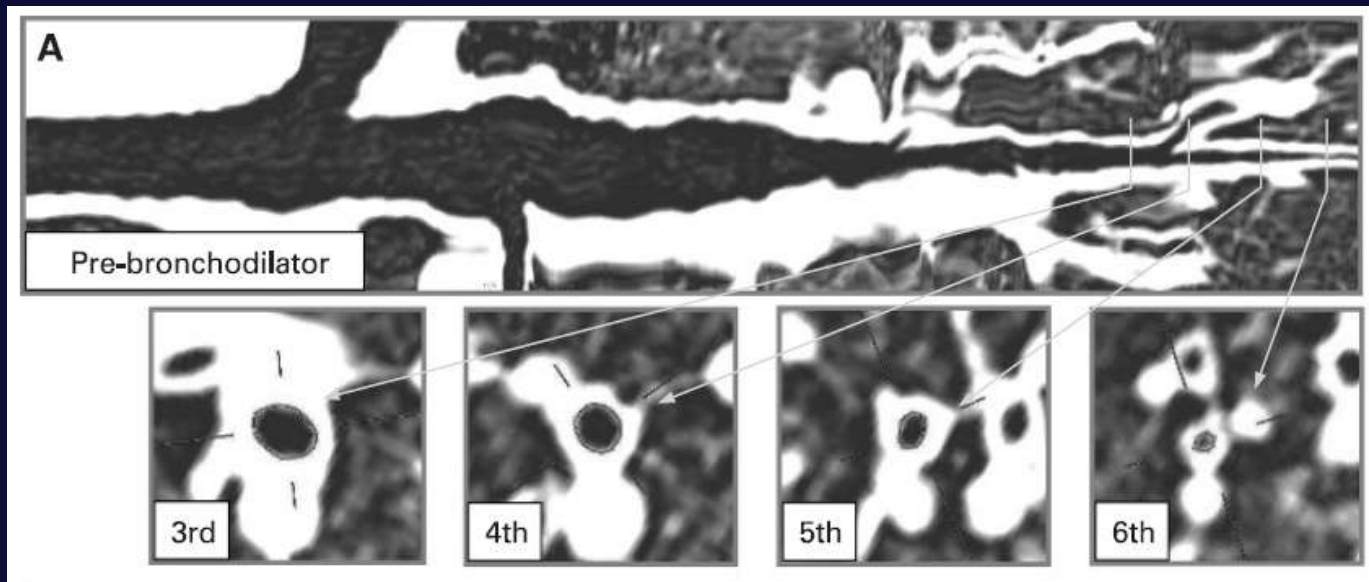


N=36, 3 нед

# ХОБЛ: ответ на бронхолитики

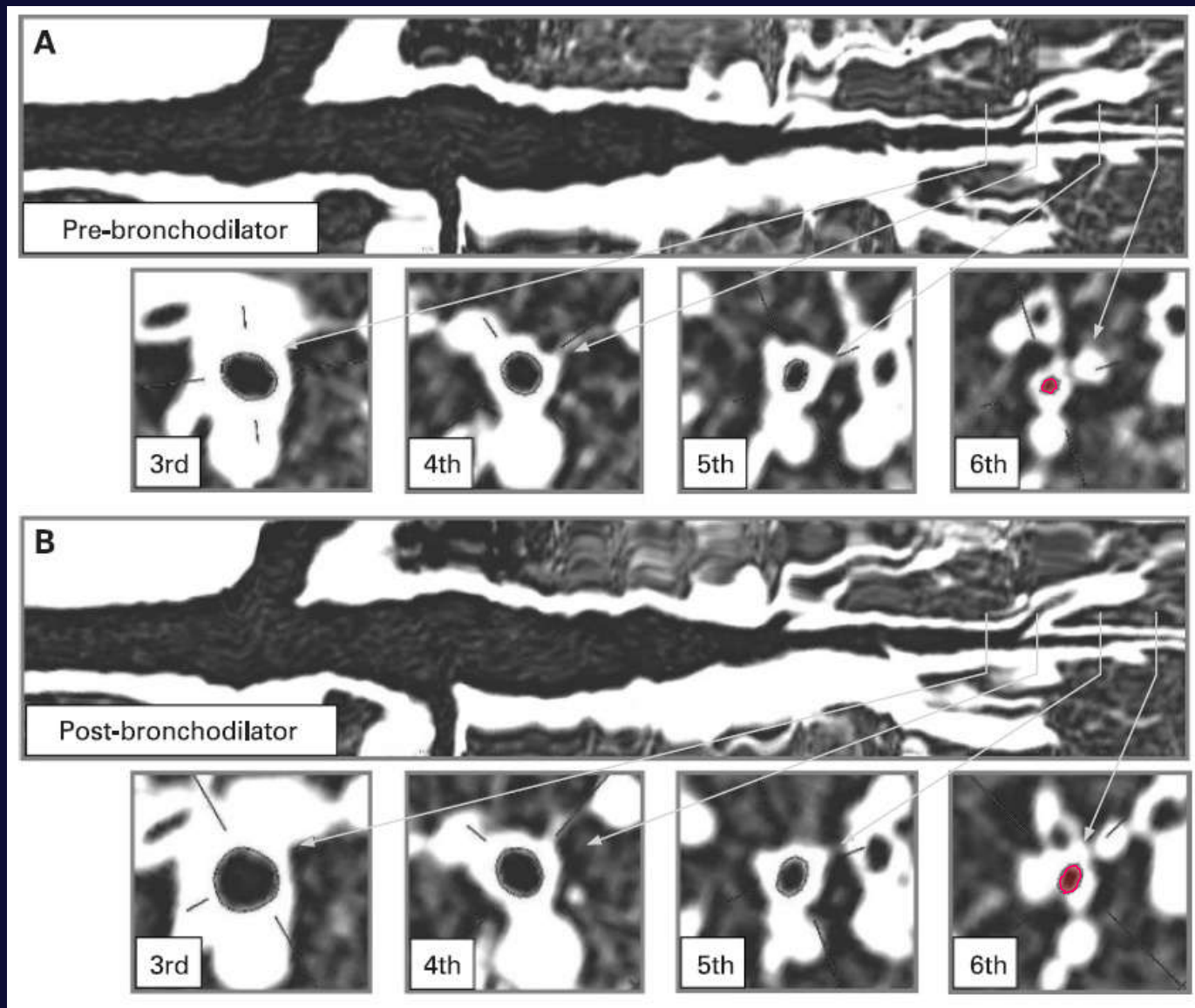


# Тиотропий расширяет как проксимальные, так и дистальные дыхательные пути



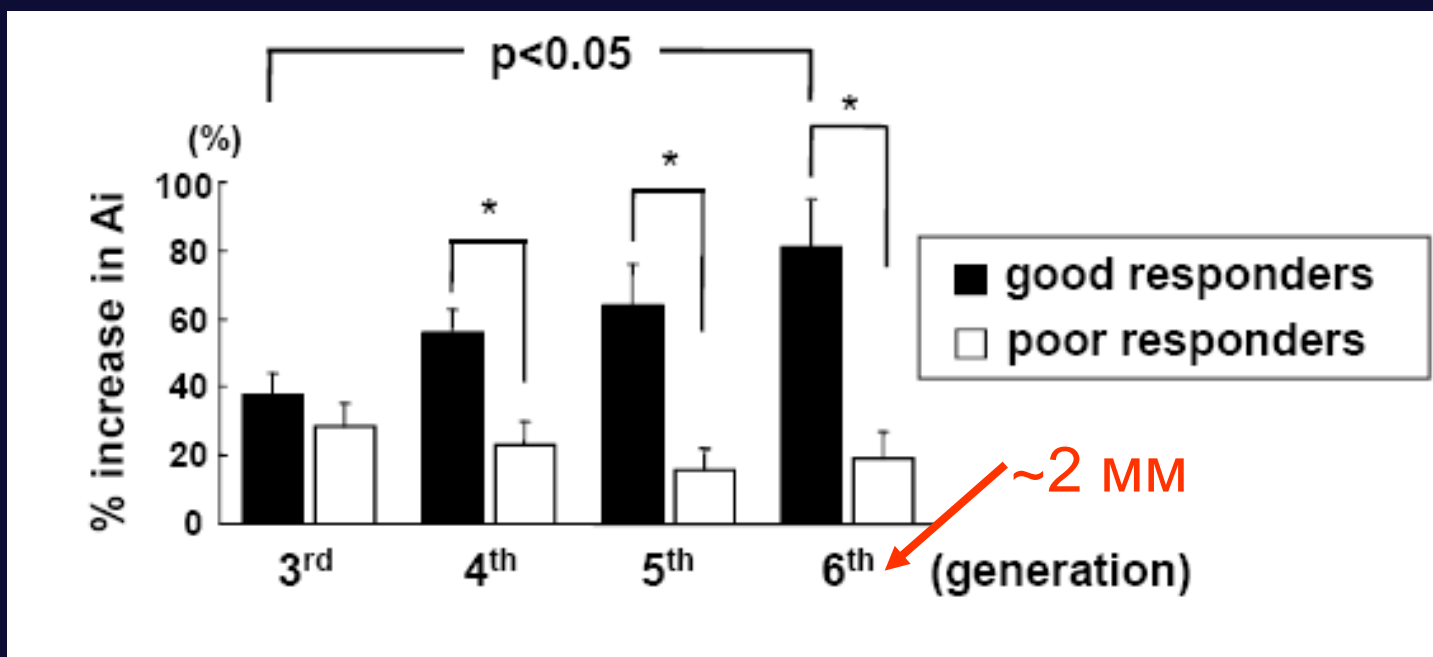
Больные ХОБЛ: средний ОФВ<sub>1</sub> 1.2 л (53%), n=15

# Тиотропий расширяет как проксимальные, так и дистальные дыхательные пути



# Тиотропий расширяет как проксимальные, так и дистальные дыхательные пути

Больные ХОБЛ: средний ОФВ<sub>1</sub> 1.2 л (53%), n=15

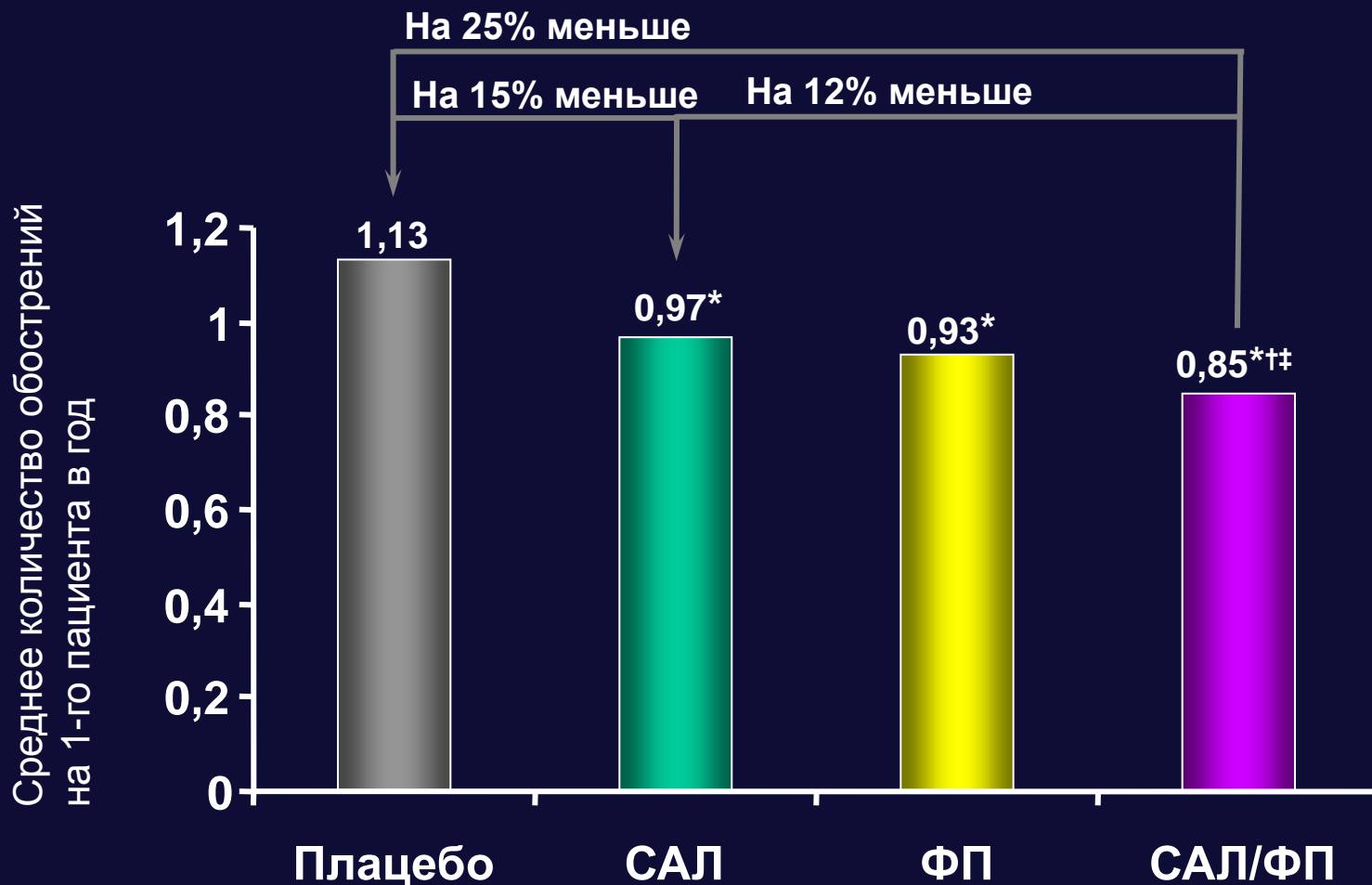


- Наибольший эффект в малых ДП (4-6 порядка)

# Бронхолитическая терапия ХОБЛ: спорные вопросы

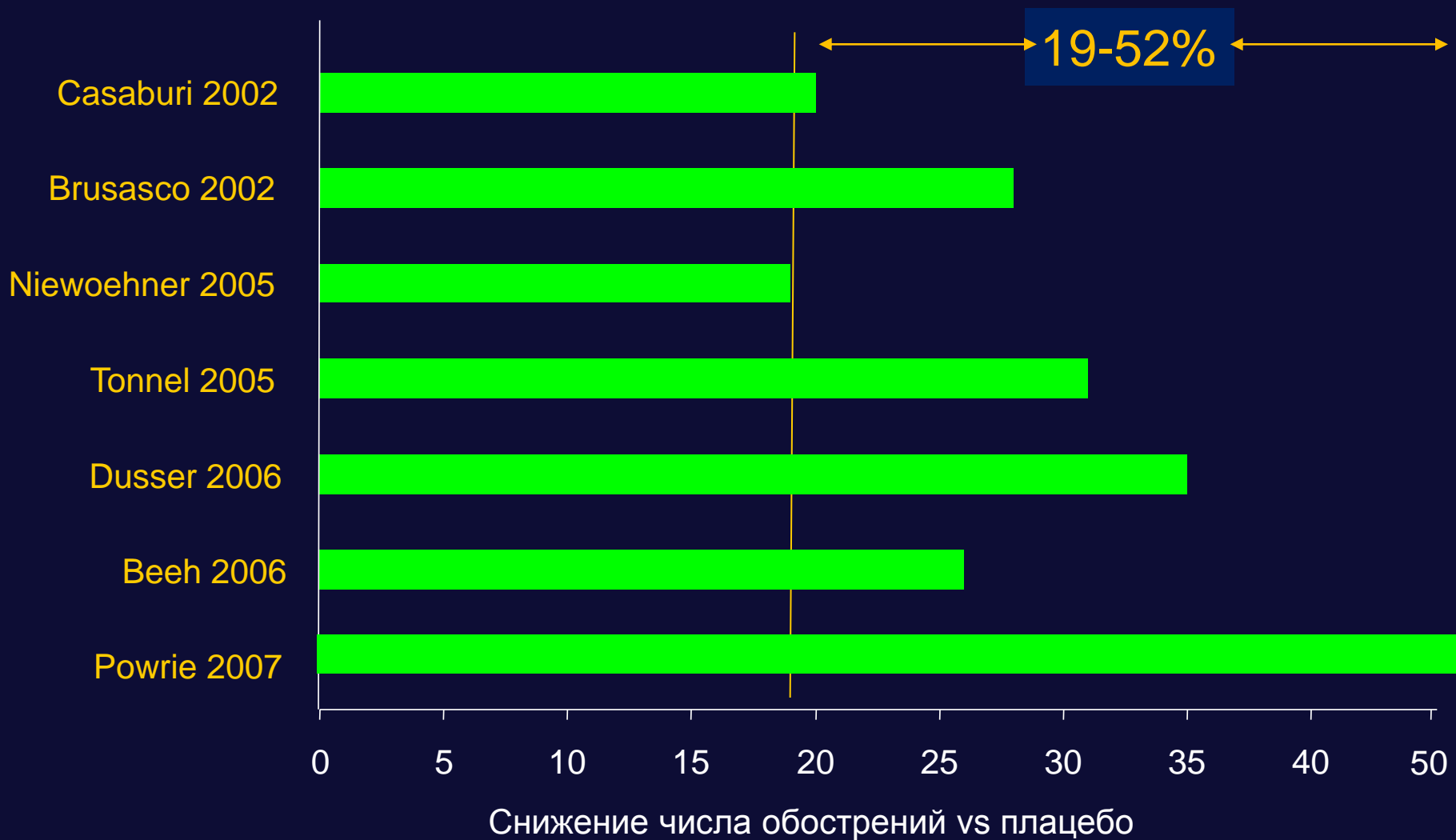
- Место действия бронхолитиков?
- Бронхолитики различаются по влиянию на обострения?
- Бронхолитики замедляют прогрессирование ХОБЛ?
- Сердечно-сосудистая безопасность бронхолитиков?
- Бронхолитики уменьшают летальность?
- Бронхолитики влияют на ремоделирование ДП?

# Частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ в течение 3-х лет

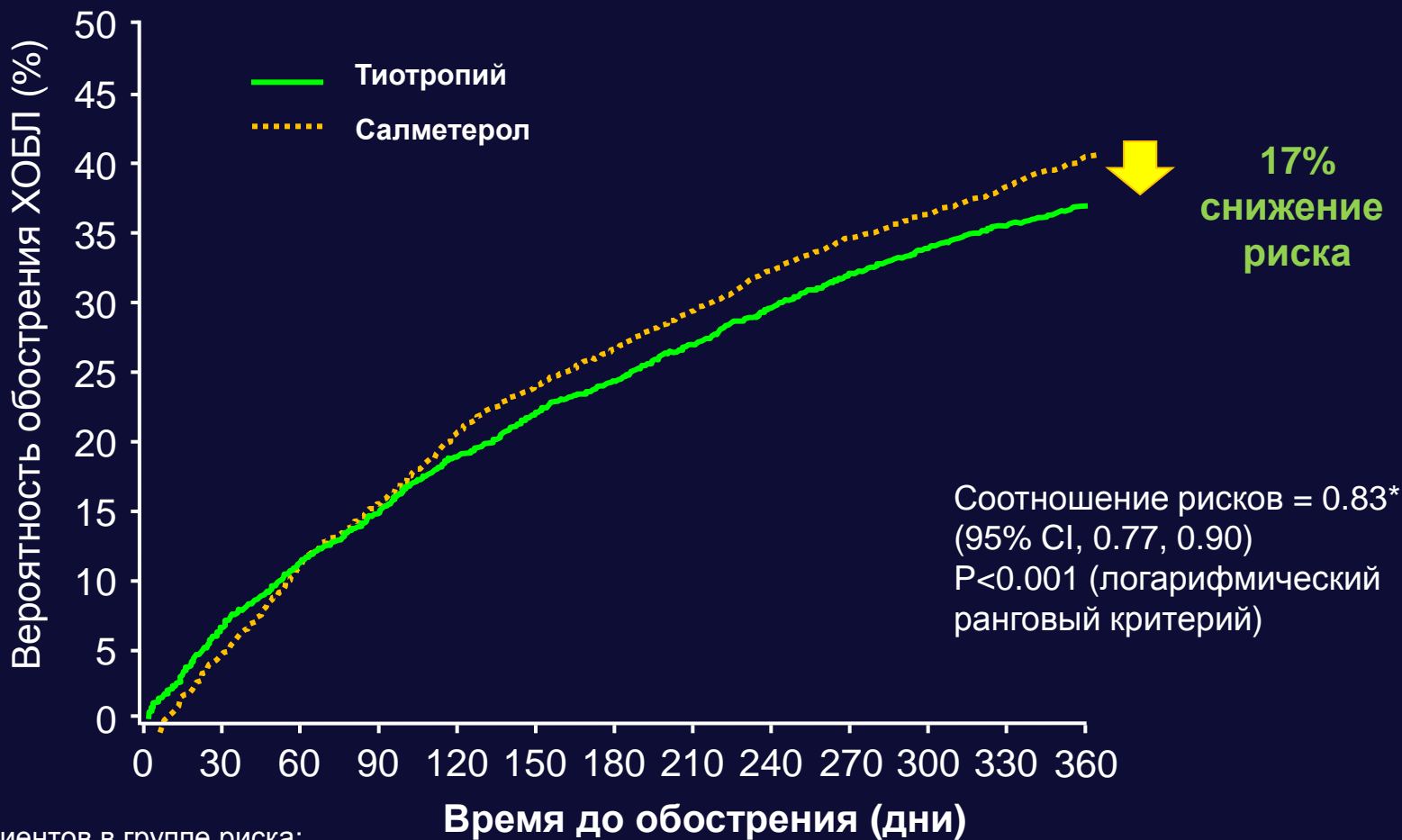


\*  $p < 0,001$  vs плацебо; †  $p = 0,002$  vs САЛ; ‡  $p = 0,024$  vs ФП

# Снижение числа обострений ХОБЛ при приеме тиотропия



# РОЕТ-COPD: тиотропий замедляет время до развития первого обострения

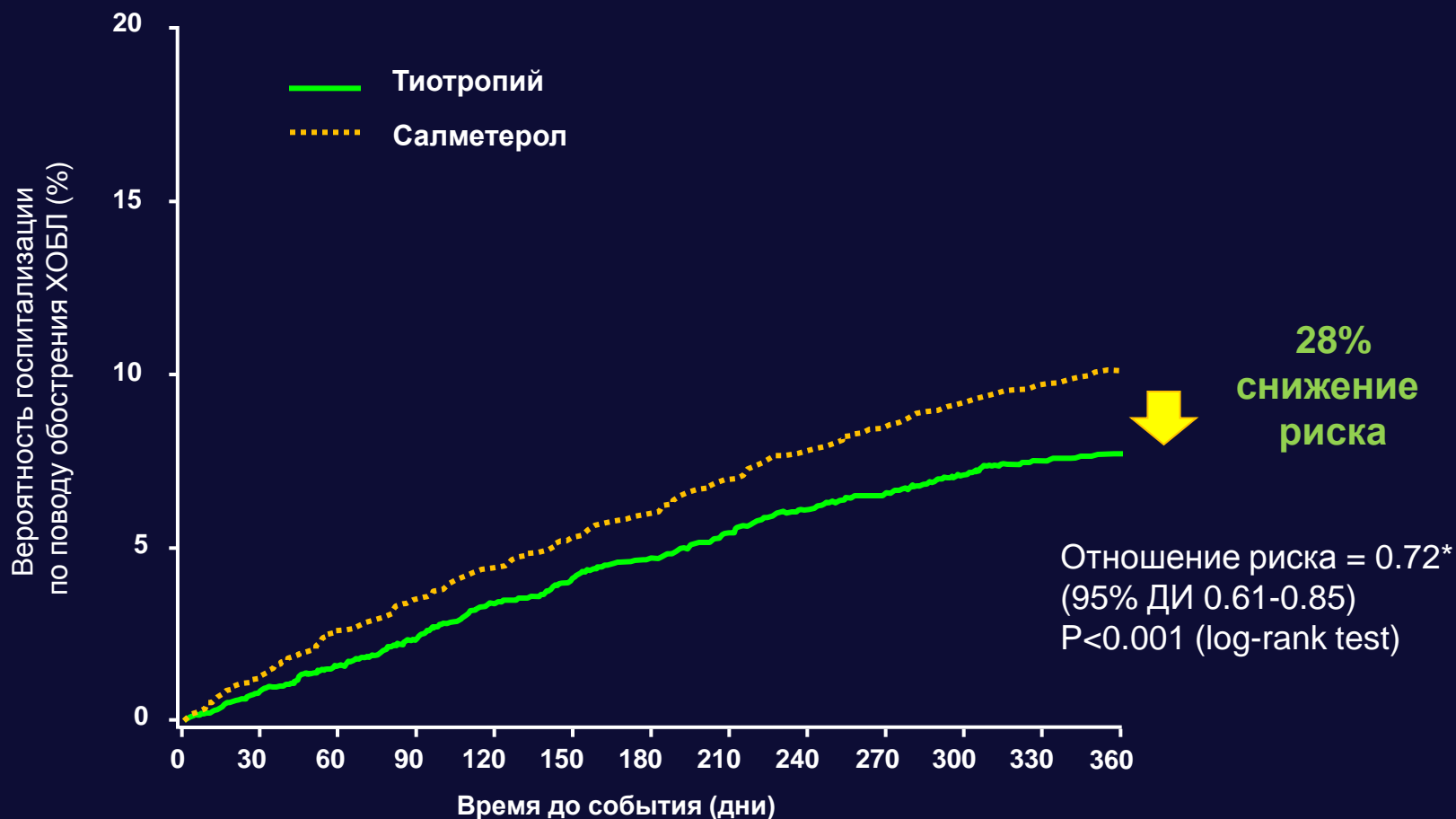


Количество пациентов в группе риска:

<b>Тиотропий</b>	3707	3369	3136	2955	2787	2647	2561	2455	2343	2242	2169	2107	1869
<b>Салметерол</b>	3669	3328	3028	2802	2605	2457	2351	2251	2137	2050	1982	1915	1657

N=7376, 1 год

# РОЕТ-COPD: тиотропий замедляет время до развития первого тяжелого обострения



Но. Больных с риском:

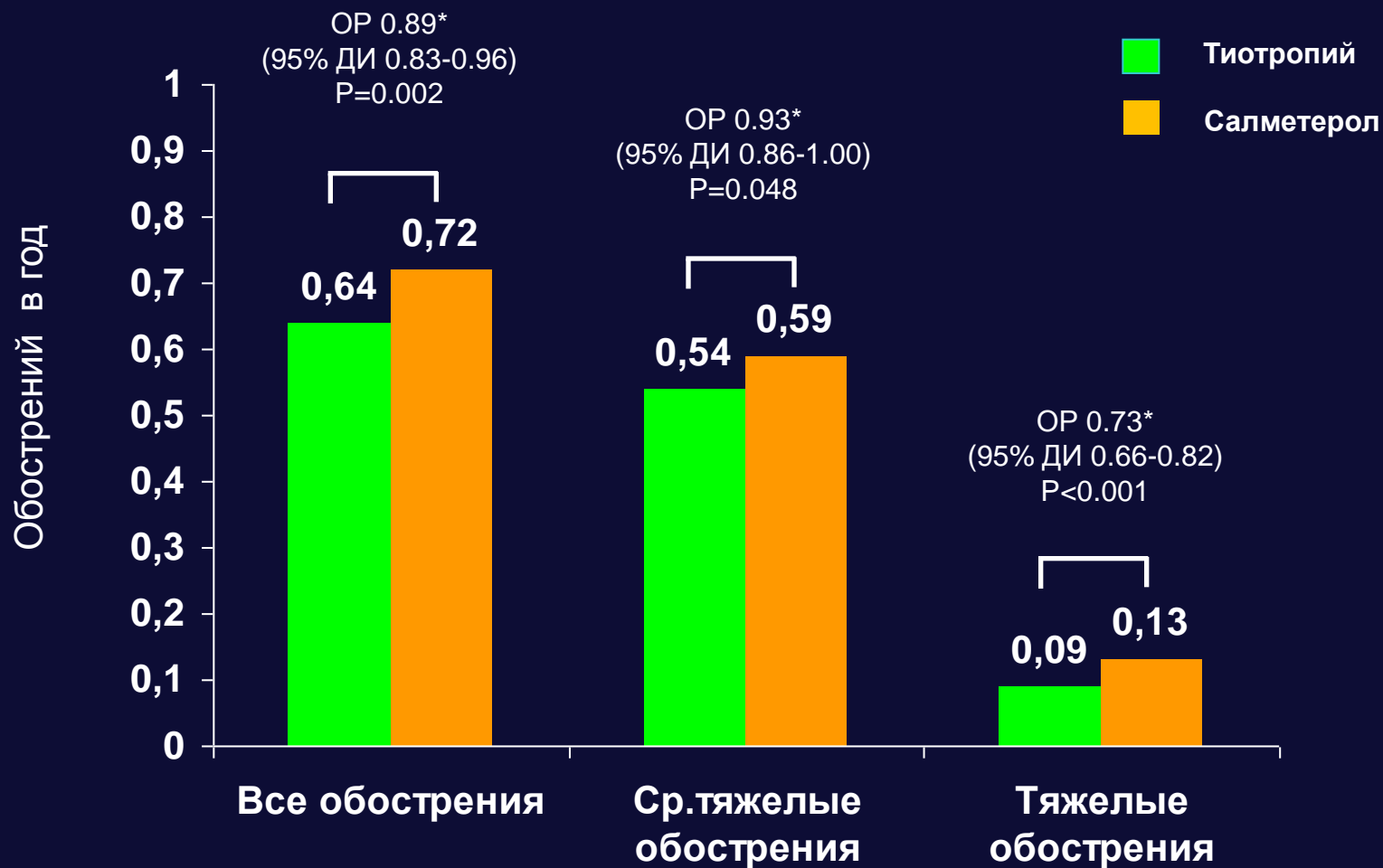
Тиотропий	3707	3564	3453	3359	3285	3217	3177	3125	3066	3017	2977	2984	2663
Салметерол	3669	3502	3362	3244	3172	3080	3032	2982	2921	2870	2834	2806	2489

N=7376, 1 год

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

# РОЕТ-COPD:

## эффекты тиотропия и салметерола на обострения

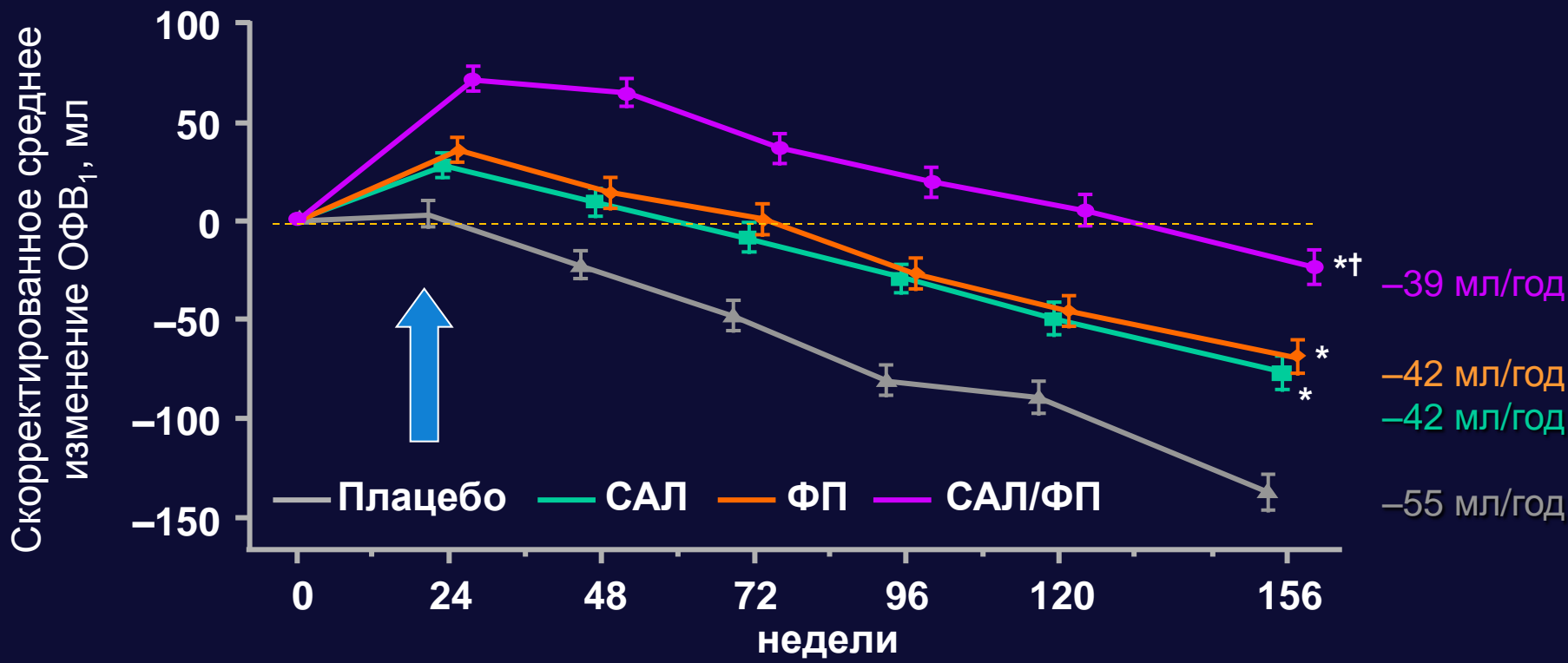


N=7376, 1 год

# Бронхолитическая терапия ХОБЛ: спорные вопросы

- Место действия бронхолитиков?
- Бронхолитики различаются по влиянию на обострения?
- Бронхолитики замедляют прогрессирование ХОБЛ?
- Сердечно-сосудистая безопасность бронхолитиков?
- Бронхолитики уменьшают летальность?
- Бронхолитики влияют на ремоделирование ДП?

# Динамика ОФВ<sub>1</sub> у больных ХОБЛ при терапии ДДБА, иГКС, иГКС/ДДБА и плацебо

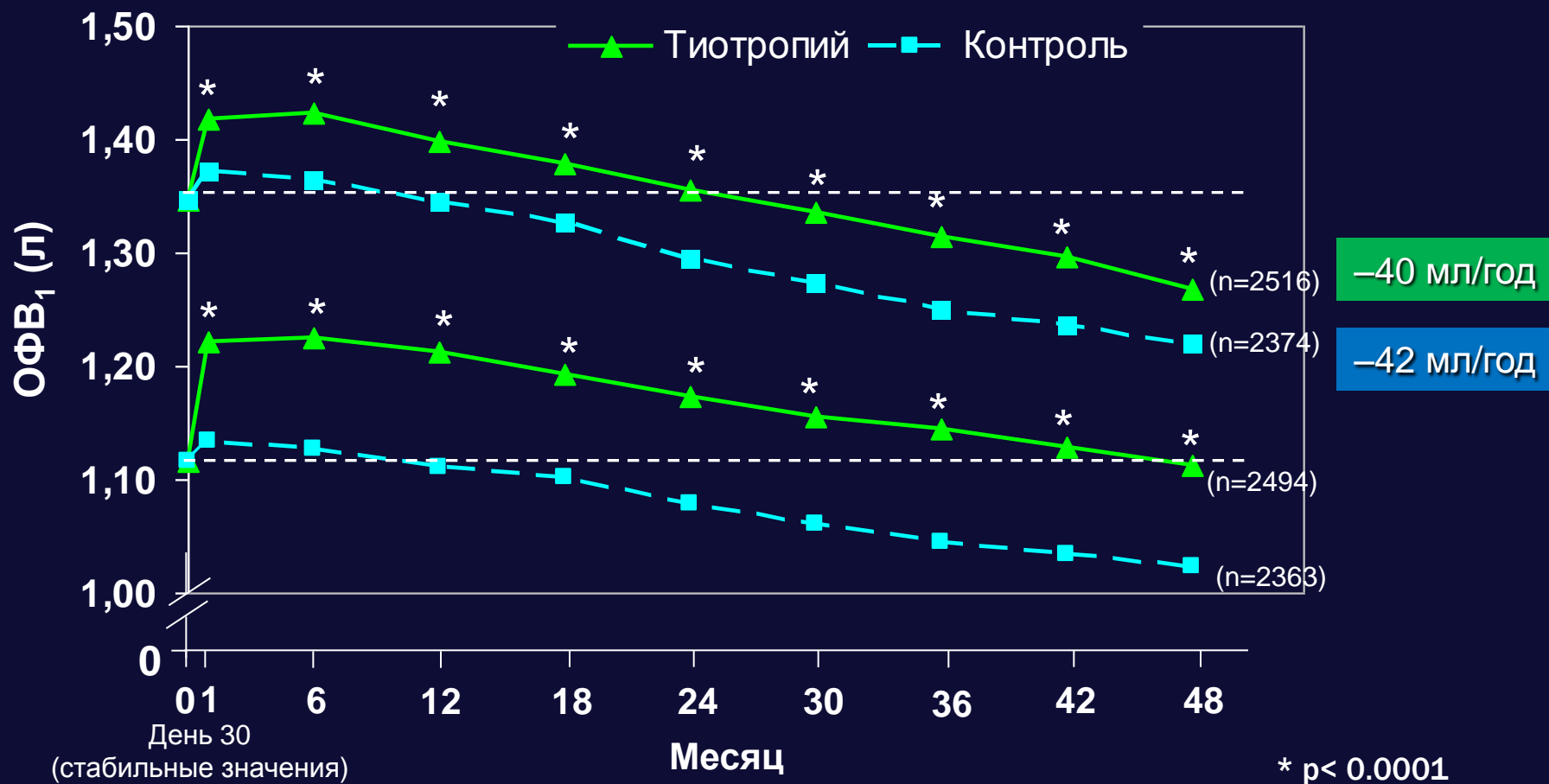


N= 6112, 3 года

\* p < 0,001 vs плацебо; † p < 0,001 vs САЛ и ФП



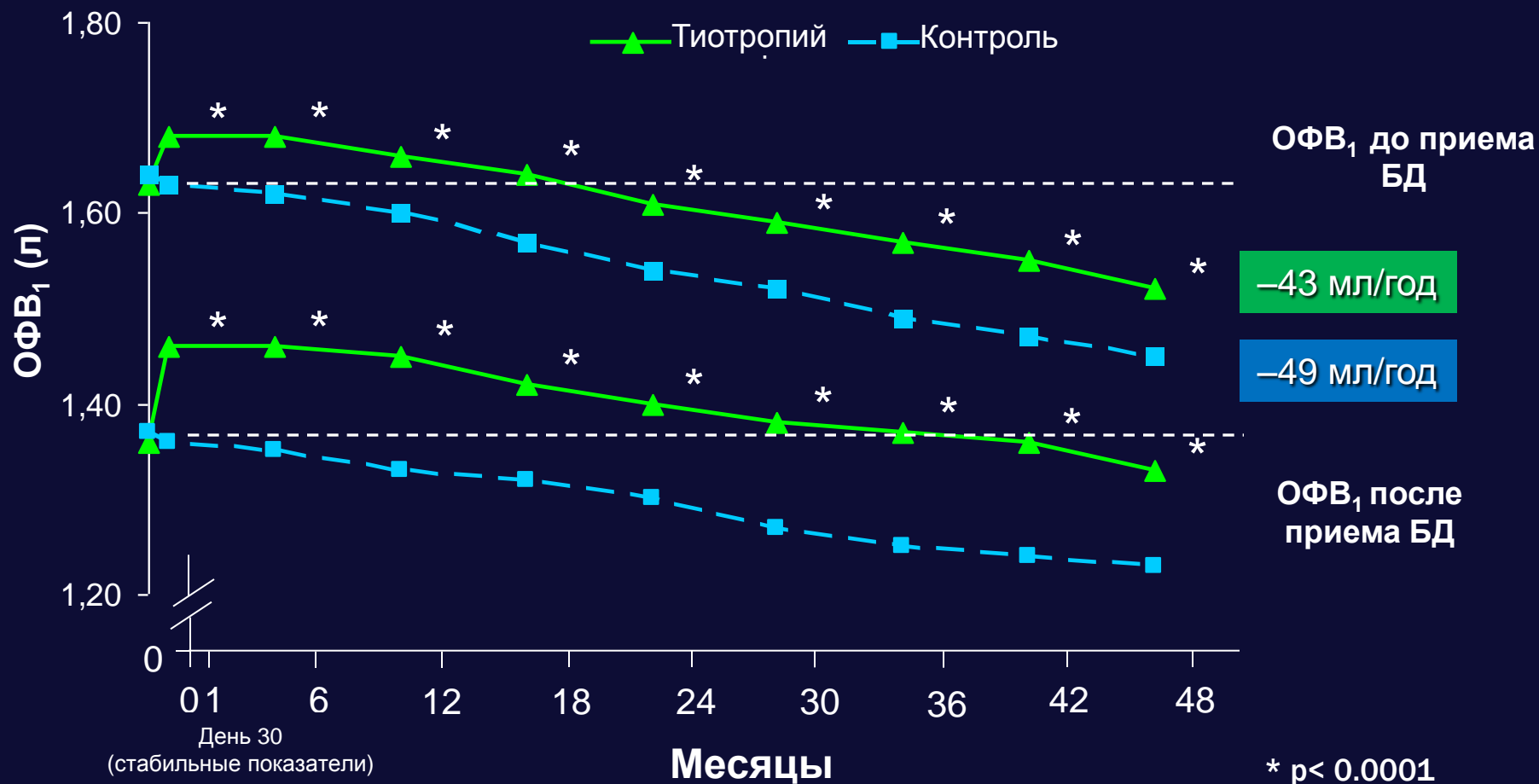
# Исследование UPLIFT: стойкое улучшение показателя ОФВ<sub>1</sub>



N= 5993, 4 года

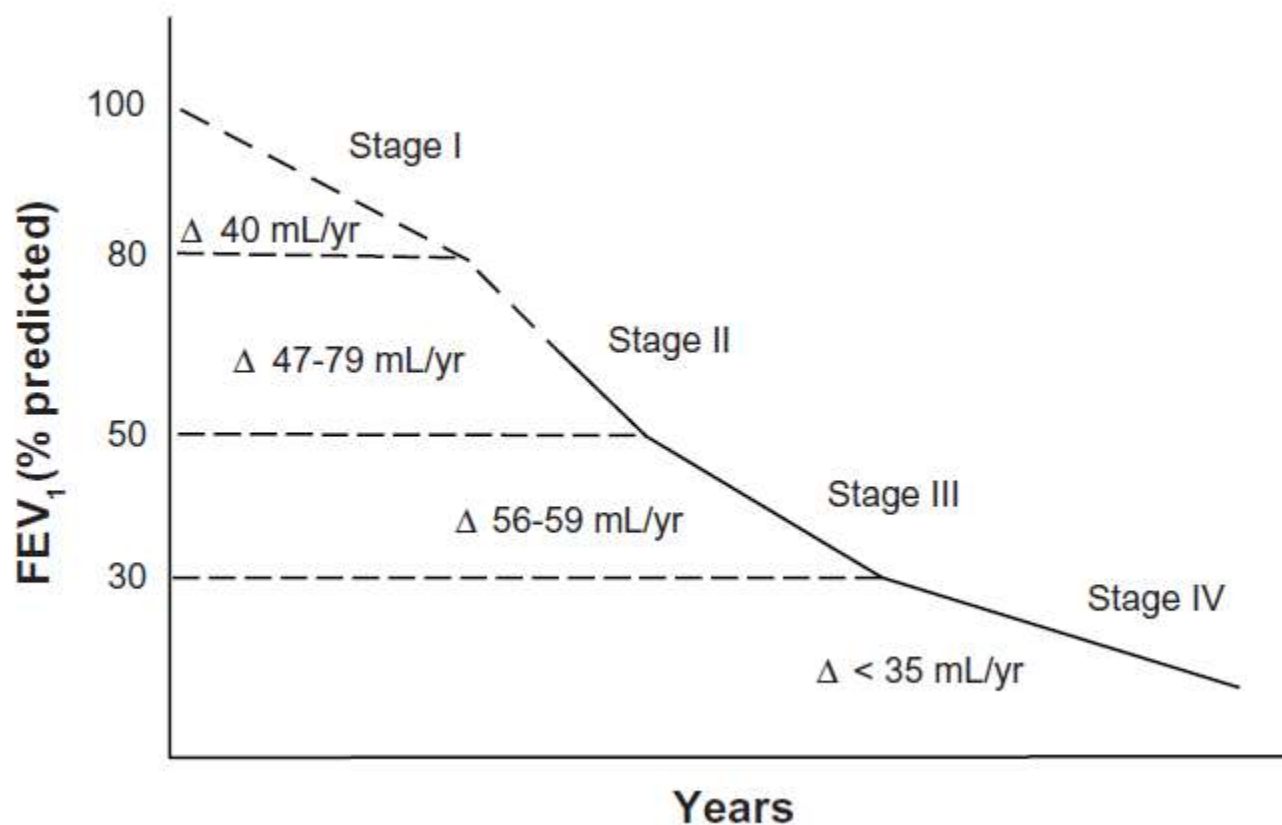


# Исследование UPLIFT: скорость снижения $ОФВ_1$ у пациентов стадии GOLD II



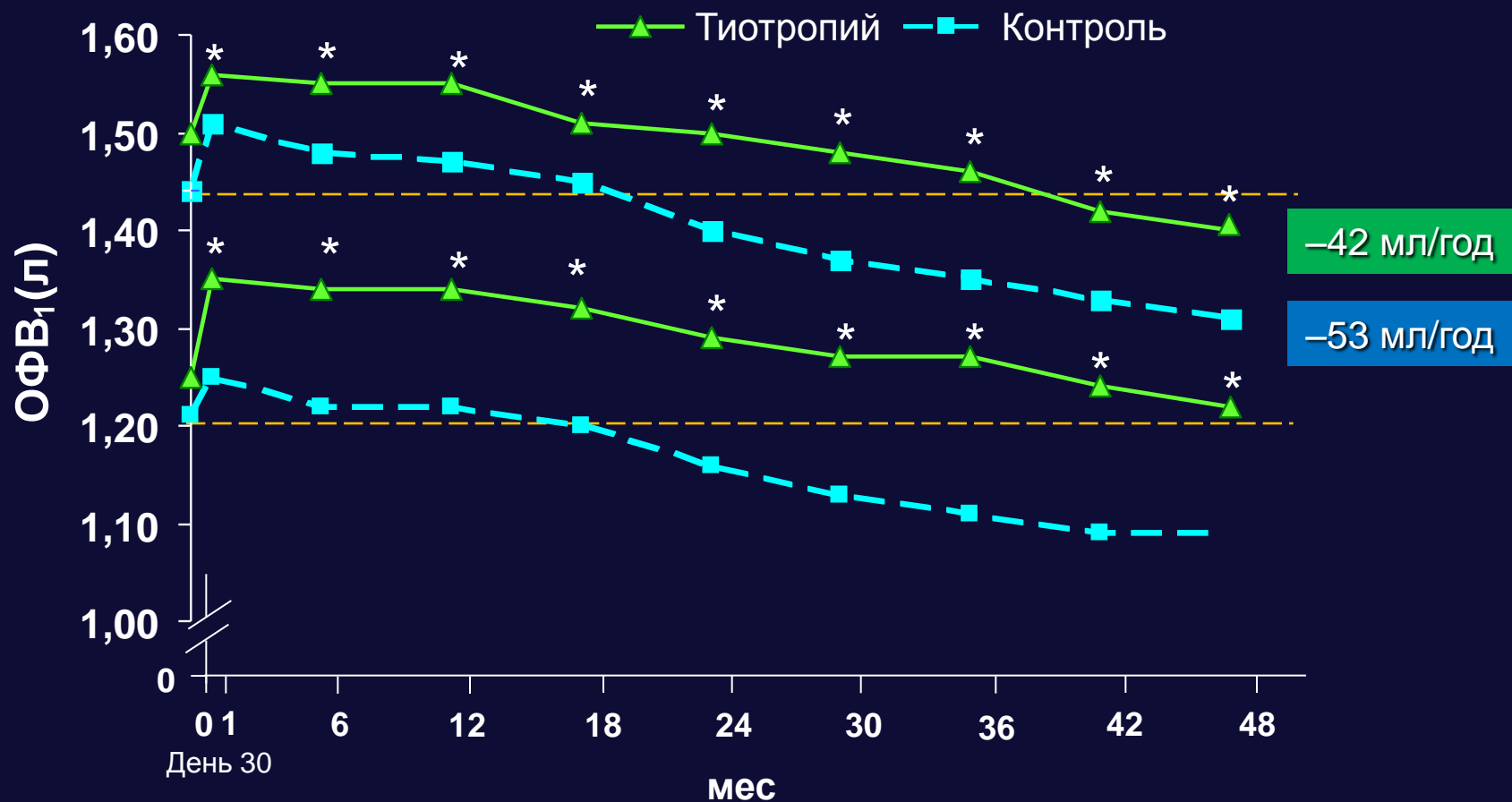
N= 1376, 4 года

# Lung function decline in COPD





# Исследование UPLIFT: скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> у нелеченных пациентов ХОБЛ



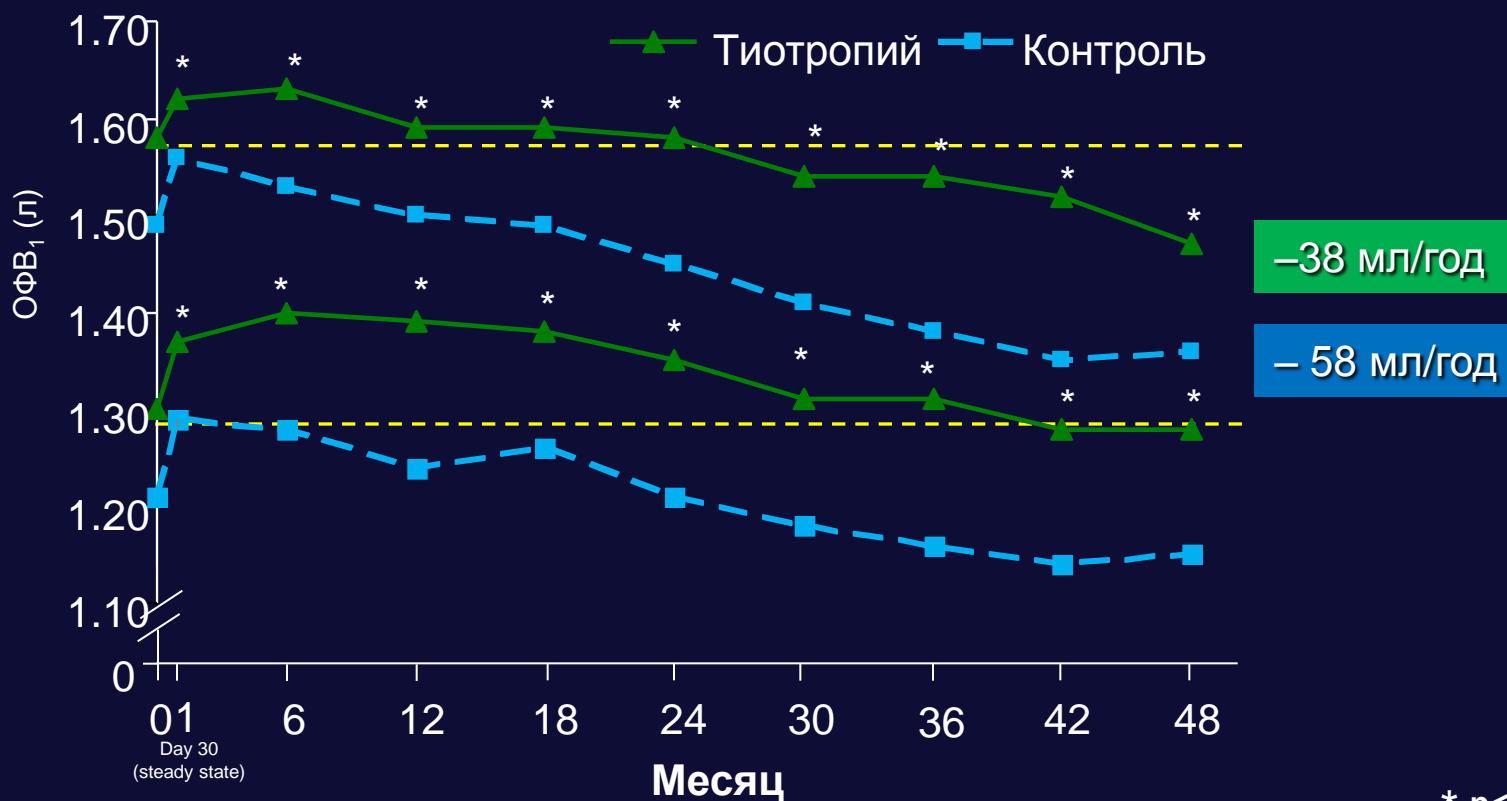
\* p < 0.0001

N= 810, 4 года



# Исследование UPLIFT: скорость снижения ОФВ<sub>1</sub> у пациентов ≤ 50 лет

- Выраженное улучшение функции легких в группе тиотропия по сравнению с контролем на протяжении 4 лет



\* p < 0.0001

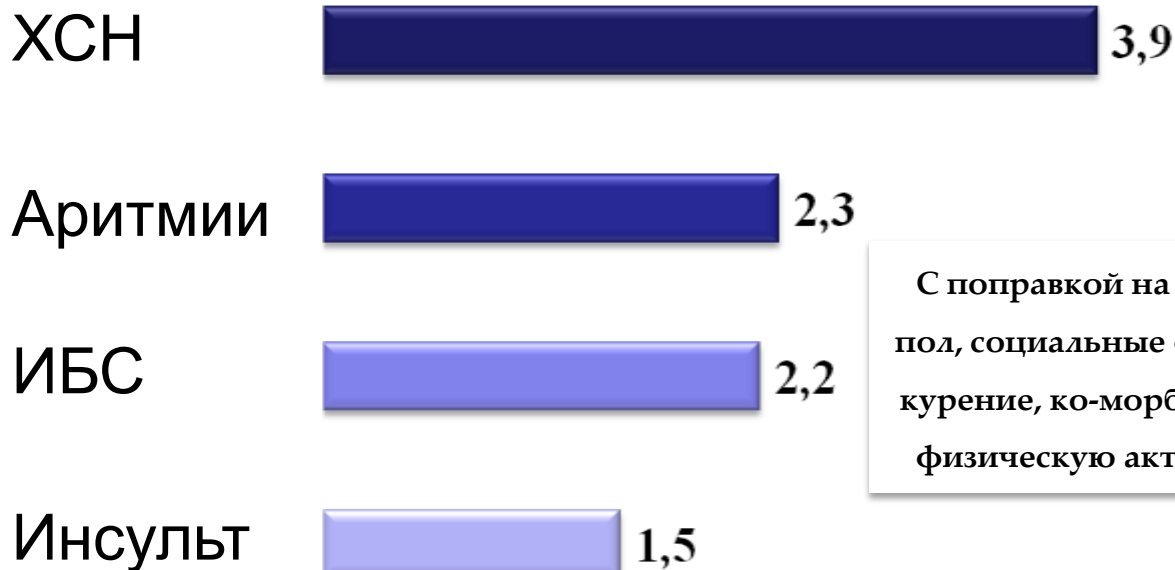
N= 356, 4 года

# Бронхолитическая терапия ХОБЛ: спорные вопросы

- Место действия бронхолитиков?
- Бронхолитики различаются по влиянию на обострения?
- Бронхолитики замедляют прогрессирование ХОБЛ?
- Сердечно-сосудистая безопасность бронхолитиков?
- Бронхолитики уменьшают летальность?
- Бронхолитики влияют на ремоделирование ДП?

# Риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ

National Health Interview Survey (NHIS):  
Пациенты  $\geq 40$  лет (N = 18.342)



С поправкой на возраст,  
пол, социальные факторы,  
курение, ко-морбидность,  
физическую активность

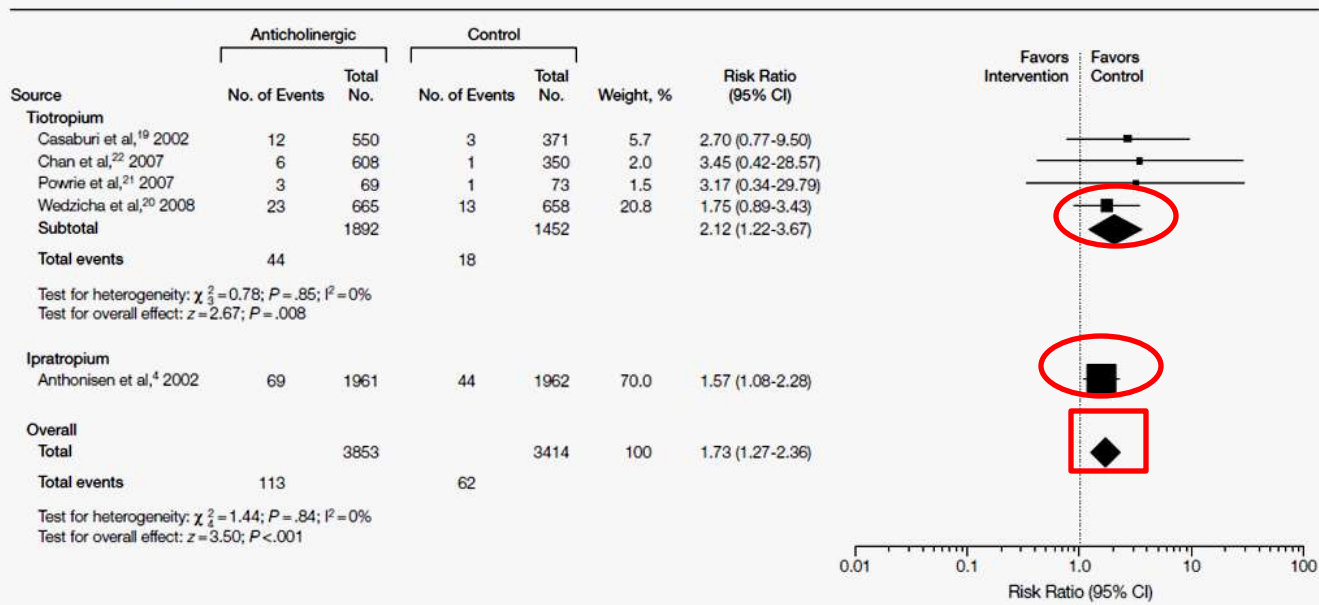
# Inhaled Anticholinergics and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

## A Systematic Review and Meta-analysis

**JAMA**<sup>®</sup>  
The Journal of the American Medical Association

17 исследований (5 из них > 6 мес), 14.783 больных ХОБЛ

**Figure 3.** Meta-analysis of Long-Term Randomized Controlled Trials of Inhaled Anticholinergics vs Control for Major Adverse Cardiovascular Outcomes Composite



# Inhaled Anticholinergics and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A Systematic Review and Meta-analysis

**JAMA**<sup>®</sup>  
The Journal of the American Medical Association

17 исследований (5 из них > 6 мес), 14.783 больных ХОБЛ

- Сердечно-сосудистые события: OR **1.58** [95% ДИ 1.21-2.06]
- Инфаркт миокарда: OR **1.53** [95% ДИ 1.05-2.23]
- Сердечно-сосудистая летальность: OR **1.80** [95% ДИ 1.17-2.77]

# Inhaled Anticholinergics and Risk of Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A Systematic Review and Meta-analysis

**JAMA**<sup>®</sup>  
The Journal of the American Medical Association

## Серьезные нарушения мета-анализа Sing et al. (2008):

- Мета-анализ объединил как плацебо-контролируемые исследования, так и исследования с активным контролем;
- в 2-х из включенных исследований были допущены ошибки по числу включенных пациентов и числу развившихся побочных эффектов;
- одно из исследований было включено в мета-анализ дважды, что привело к двойному учету около 1000 пациентов;
- мета-анализ также не учел различий по экспозиции пациентов к терапии и по числу пациентов, выбывших из исследований досрочно;
- значительная когорта больных (около 6.000) данного мета-анализа была привнесена всего одним исследованием – Lung Health Study



# Антихолинергические препараты ДД и $\beta_2$ -агонисты ДД: влияние на прогноз больных ХОБЛ

- Обсервационное когортное исследование
- UK THIN (The Health Information Network)
- 2.862 больных ХОБЛ (Тио – 1061 и Сал – 1801)

○ Общая летальность	HR 0.93; 95% ДИ 0.59-1.44
○ ИБС	HR 0.77; 95% ДИ 0.37-1.59
○ Мерцание/трепетание	HR 0.60; 95% ДИ 0.25-1.42
○ ОИМ	HR 1.29; 95% ДИ 0.45-3.66
○ Тахикардия	HR 0.66; 95% ДИ 0.29-1.51
○ СН	HR 0.65; 95% ДИ 0.37-1.12
○ Обострение ХОБЛ	HR 1.15; 95% ДИ 0.79-1.67
○ Пневмония	HR 1.11; 95% ДИ 0.38-3.26
○ Обострение астмы	HR 0.41; 95% ДИ 0.26-0.64

# Исследование UPLIFT:

Распространенность серьезных нежелательных эффектов (на 100 пациенто-лет) с частотой >1% в любой группе лечения\*

	Тиотропий n=2986	Контроль n=3006	Отношение рисков (Т/С)	95% ДИ
<b>Сердечно-сосудистая система</b>	<b>3.56</b>	<b>4.21</b>	<b>0.84</b>	<b>0.73, 0.98<sup>†</sup></b>
Стенокардия	0.51	0.36	1.44	0.91, 2.26
Фибрилляция предсердий	0.74	0.77	0.95	0.68, 1.33
Сердечная недостаточность	0.61	0.48	1.25	0.84, 1.87
Хроническая сердечная недостаточность	0.29	0.48	0.59	0.37, 0.96 <sup>†</sup>
Ишемическая болезнь сердца	0.21	0.37	0.58	0.33, 1.01
Инфаркт миокарда	0.69	0.97	0.71	0.52, 0.99 <sup>†</sup>
<b>Дыхательная система (нижние отделы)</b>	<b>11.32</b>	<b>13.47</b>	<b>0.84</b>	<b>0.77, 0.92<sup>†</sup></b>
Бронхит	0.37	0.31	1.20	0.73, 1.98
Обострение ХОБЛ	8.19	9.70	0.84	0.76, 0.94 <sup>†</sup>
Одышка	0.38	0.62	0.61	0.40, 0.94 <sup>†</sup>
Пневмония	3.28	3.46	0.95	0.81, 1.11
Дыхательная недостаточность	0.90	1.31	0.69	0.52, 0.92 <sup>†</sup>

\*кроме рака легких (различные сроки); <sup>†</sup>P<0.05



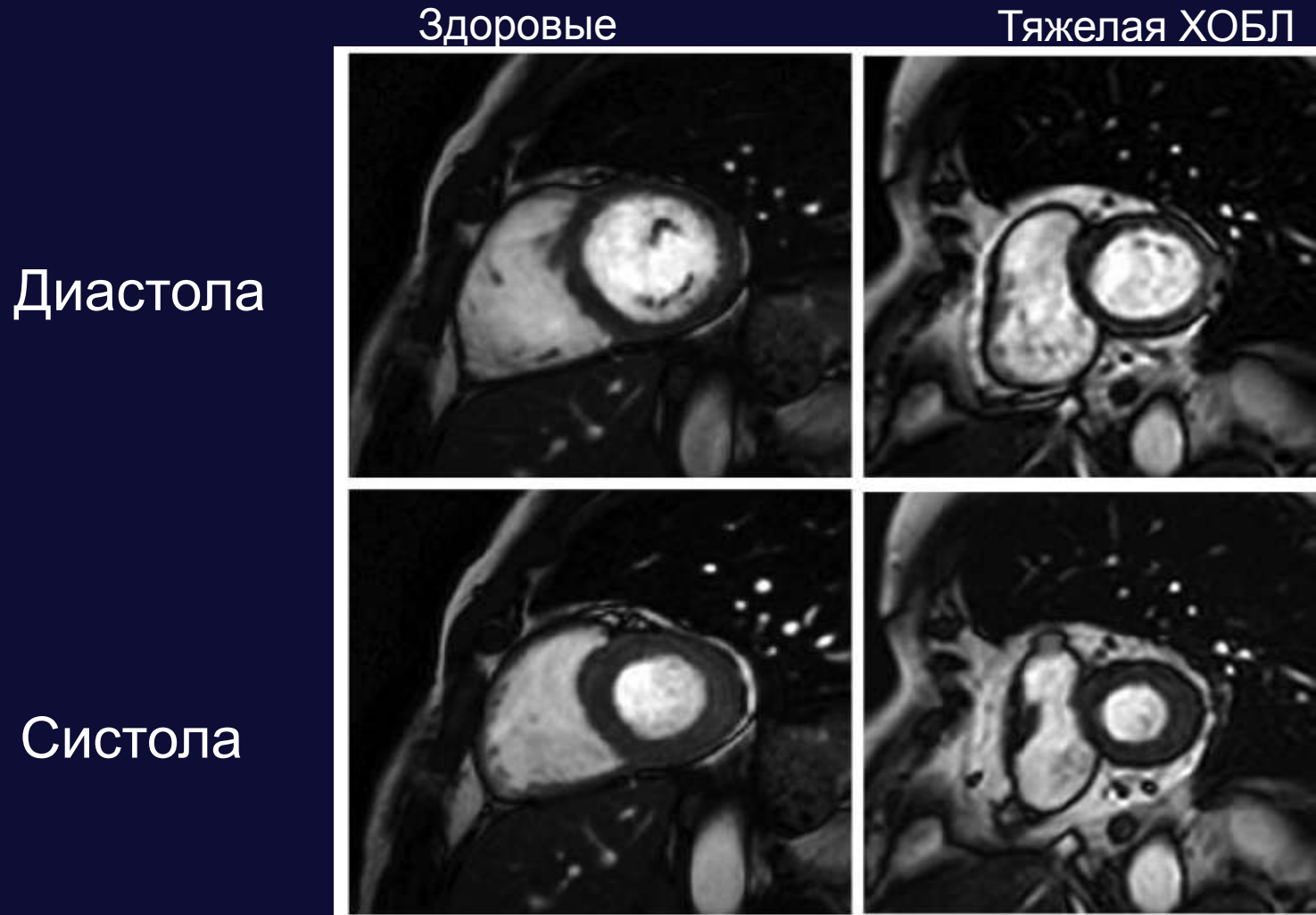
## The Safety of Tiotropium — The FDA's Conclusions

Theresa M. Michele, M.D., Simone Pinheiro, Sc.D., and Solomon Iyasu, M.D., M.P.H.

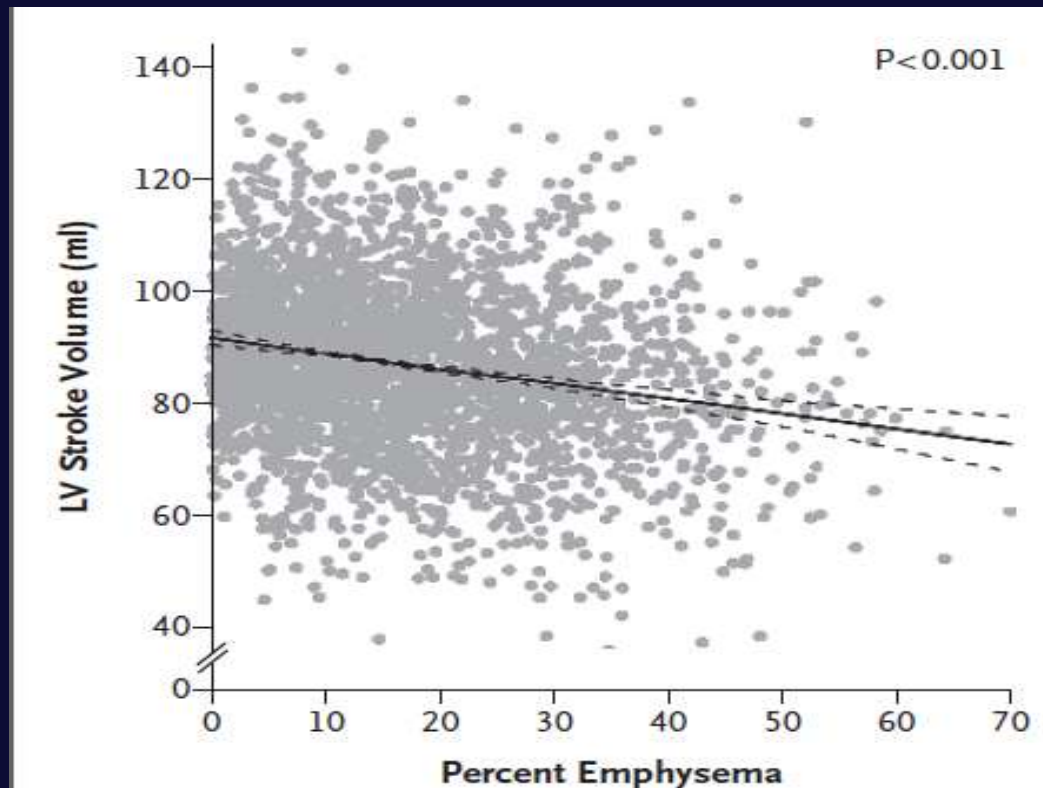
### Safety Data from Pooled Analysis of Tiotropium Trials and UPLIFT.\*

Attribute	29 Pooled Trials (N= 13,544)	UPLIFT (N= 5992)
Study duration	1–12 mo	48 mo
Patient-years (placebo group)	3065	8499
Patient-years (tiotropium group)	4571	9222
Relative risk (95% CI)		
Stroke	1.37 (0.73–15.6)	0.95 (0.70–1.29)
Myocardial infarction		0.71 (0.51–0.99)
Death from cardiovascular causes†	0.97 (0.54–1.75)	0.73 (0.56–0.95)
Death from any cause		0.85 (0.74–0.98)

# Легочная гиперинфляция при ХОБЛ приводит к уменьшению размеров камер сердца

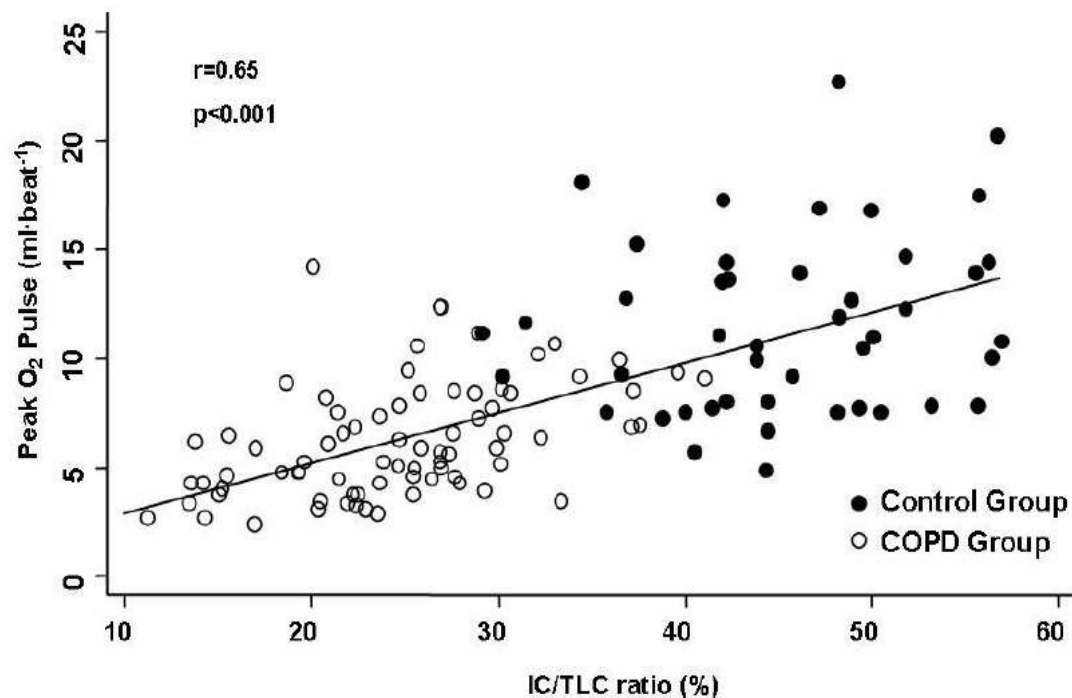
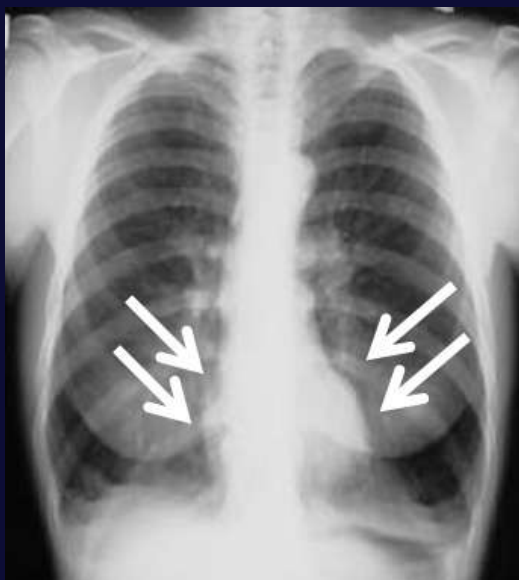


# Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling



# Легочная гиперинфляция приводит к уменьшению кислородного пульса у больных ХОБЛ

Effects of Hyperinflation on the Oxygen Pulse as a Marker of Cardiac Performance in COPD



# Бронхолитическая терапия ХОБЛ: спорные вопросы

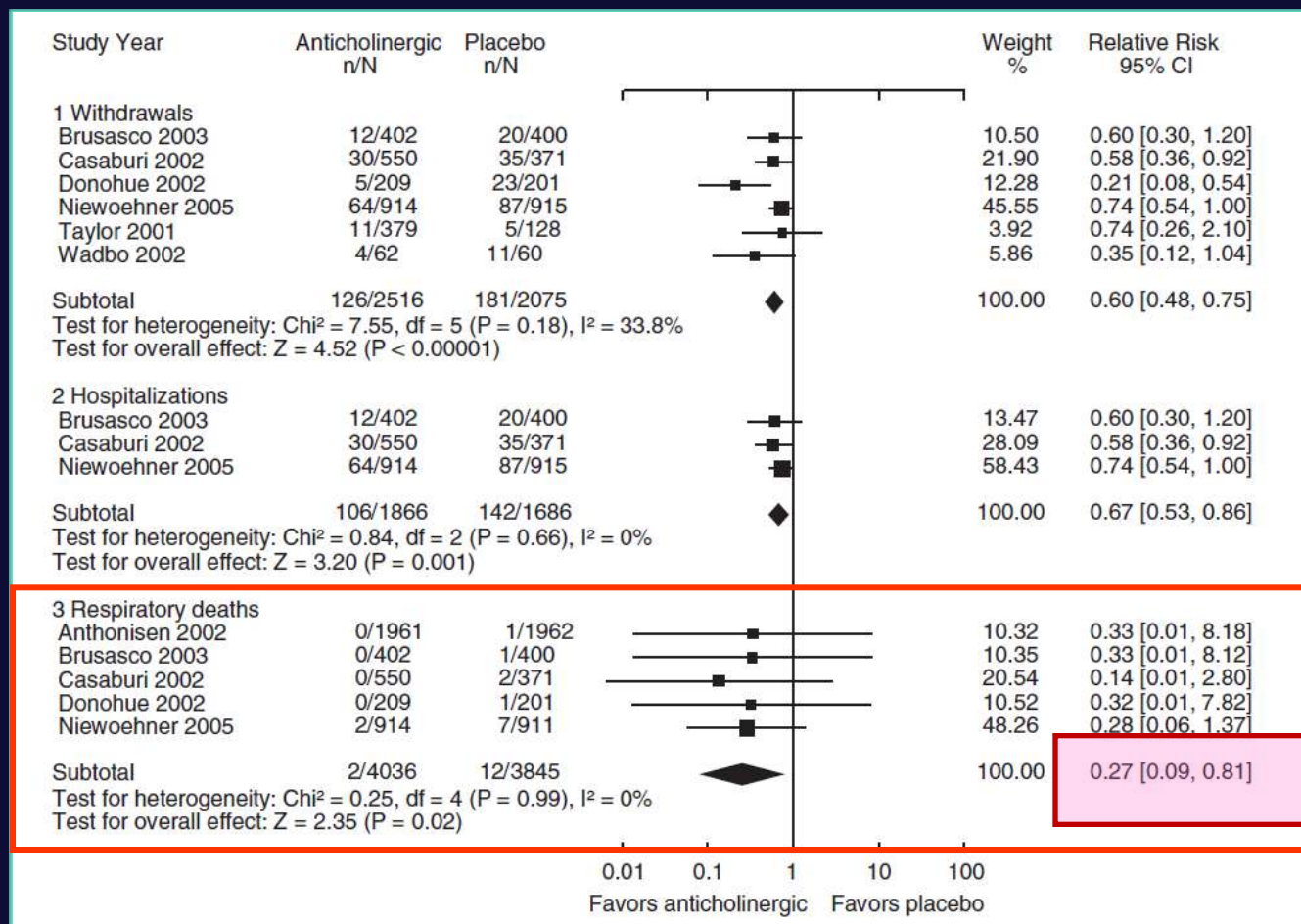
- Место действия бронхолитиков?
- Бронхолитики различаются по влиянию на обострения?
- Бронхолитики замедляют прогрессирование ХОБЛ?
- Сердечно-сосудистая безопасность бронхолитиков?
- Бронхолитики уменьшают летальность?
- Бронхолитики влияют на ремоделирование ДП?

## Risk for Death Associated with Medications for Recently Diagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- Исследование случай-контроль
- U.S. Veterans Health Administration health care system
- 32.130 больных ХОБЛ и 320.501 пациентов группы контроля
  
- Все причины смерти больных:
  - иГКС ОШ 0.80 (95% ДИ 0.78-0.83)
  - **Ипратропий** **ОШ 1.11 (95% ДИ 1.08-1.15)**
  - дДБА ОШ 0.92 (95% ДИ 0.88-0.96)
  - Теофиллины ОШ 1.05 (95% ДИ 0.99-1.10)
  
- Сердечно-сосудистая летальность:
  - **Ипратропий** **ОШ 1.34 [95% ДИ 1.22-1.47]**
  - иГКС ОШ 0.80 [95% ДИ 0.72-0.88].

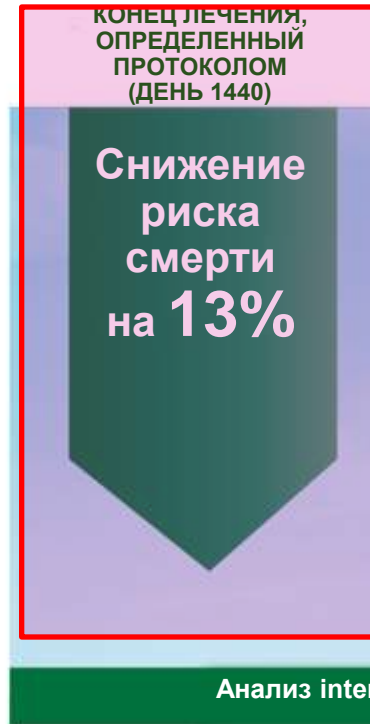
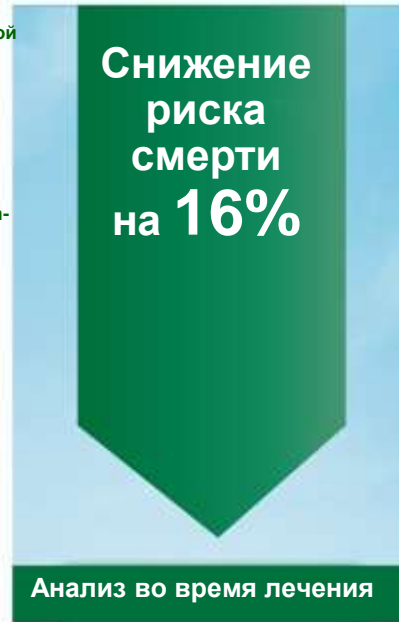
# АХП при ХОБЛ: повышение выживаемости?

Мета-анализ: 22 исследования, 15.276 больных ХОБЛ

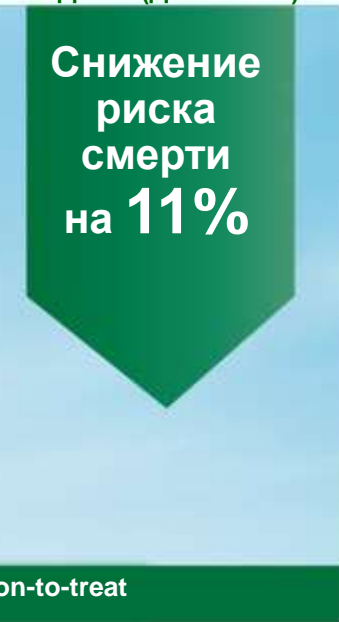


# Тиотропий улучшает выживаемость больных ХОБЛ

Оценка смертности – запланированной вторичной конечной точки – проводилась с использованием 3-х анализов: 1) во время лечения; 2) анализ всех рандомизированных пациентов, получивших  $\geq 1$  дозы исследуемого препарата (анализ intention-to-treat) и завершивших период исследования, длительность которого определена протоколом (день 1440) и 3) анализ intention-to-treat по прошествии 30 дней наблюдения (день 1470).

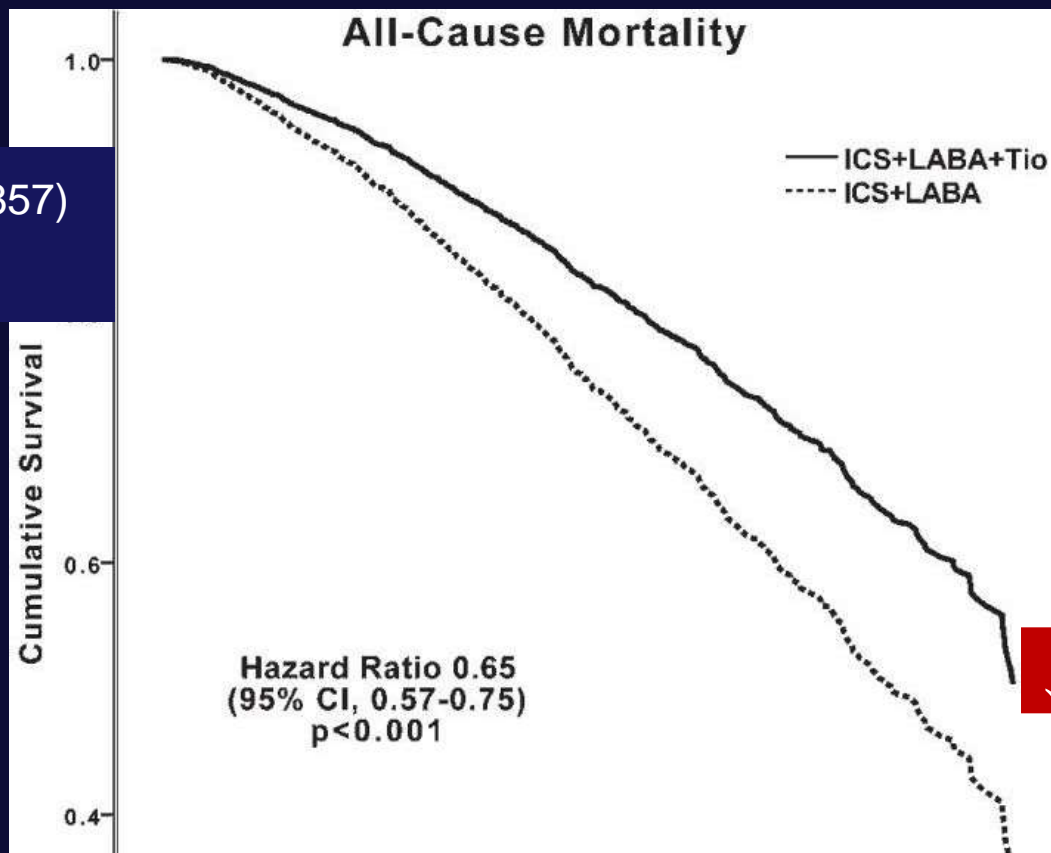


ПЕРИОД НАБЛЮДЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ 30 ДНЕЙ (ДЕНЬ 1470)\*



- ▶ Снижение риска смерти на 16% при назначении СПИРИВА® во время применения у пациентов исследуемого препарата
- ▶ Эффект сохраняется до конца определенного протоколом периода лечения (день 1440)
- ▶ Эффект стал статистически не значимым в течение периода наблюдения длительностью 30 дней (день 1470), когда в соответствии с протоколом пациенты прекращали прием исследуемого препарата

# Добавление тиотропия к ИГКС/БАДД снижает летальность у больных ХОБЛ



Tio/ICS/LABA (N=1857)

ICS/LABA (N=996)

Респираторная летальность: **HR 0.70 (95% ДИ 0.57-0.84)**

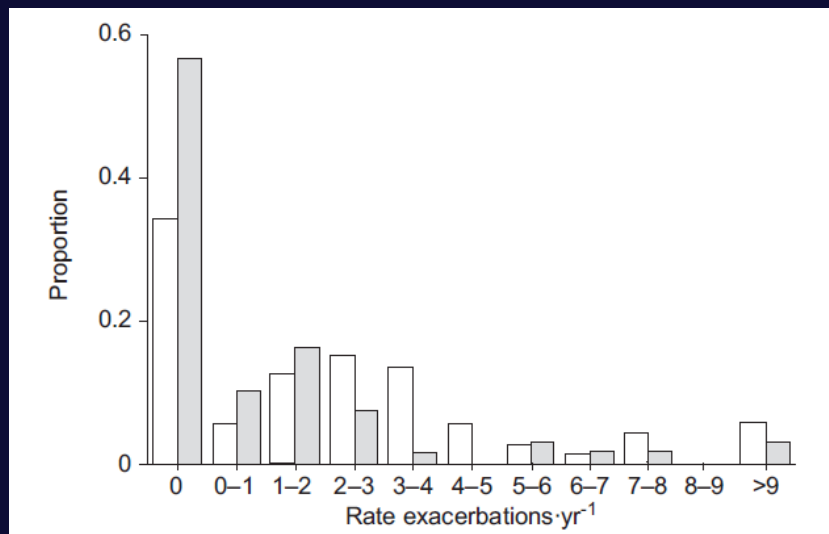
Сердечно-сосудистая летальность: **HR 0.49 (95% ДИ 0.33-0.73)**

Time (Days)

# Бронхолитическая терапия ХОБЛ: спорные вопросы

- Место действия бронхолитиков?
- Бронхолитики различаются по влиянию на обострения?
- Бронхолитики замедляют прогрессирование ХОБЛ?
- Сердечно-сосудистая безопасность бронхолитиков?
- Бронхолитики уменьшают летальность?
- Бронхолитики влияют на ремоделирование ДП?

# Тиотропий уменьшает число обострений ХОБЛ, но не влияет на маркеры воспаления

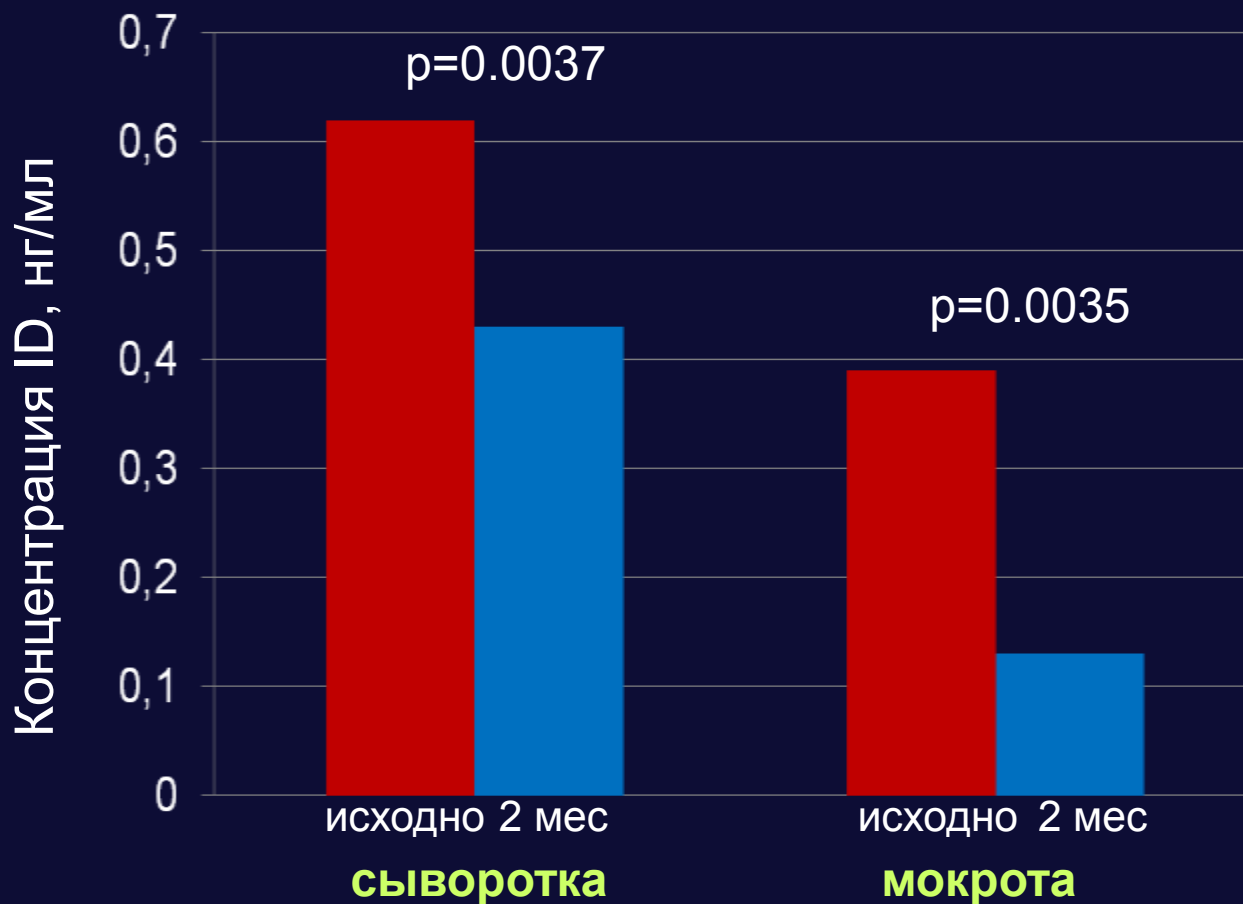


- РКИ: N=142
- Тио vs Пла
- 1 год
- ↓ обострений на 52%
- нет влияния на биомаркеры

**TABLE 2** Areas under the curve of sputum inflammatory markers for tiotropium and placebo treatment arms

	Tiotropium		Placebo		p-value
	Subjects n	Mean	Subjects n	Mean	
IL-6 <sup>#</sup> week·pg·mL <sup>-1</sup>	55	4898.5 (3894.0–6162.3)	58	4198.1 (3326.7–5297.7)	0.324 <sup>§</sup>
IL-8 <sup>†</sup> week·pg·mL <sup>-1</sup>	55	143325 (129623–157027)	58	124223 (110331–138116)	0.043 <sup>§</sup>
MPO <sup>#</sup> week·IU·L <sup>-1</sup>	51	1512.5 (1255.5–1822.0)	58	1210.0 (1006.0–1455.3)	0.079 <sup>§</sup>
<b>Serum marker<sup>+</sup></b>					
IL-6 pg·mL <sup>-1</sup>	50	-20.4±6.6	58	-3.3±6.3	0.691 <sup>f</sup>
CRP mg·L <sup>-1</sup>	34	-0.80±1.2	37	-0.05±1.8	0.700 <sup>f</sup>

# Влияние терапии тиотропием на уровни десмозина/изодесмозина в плазме и мокроте



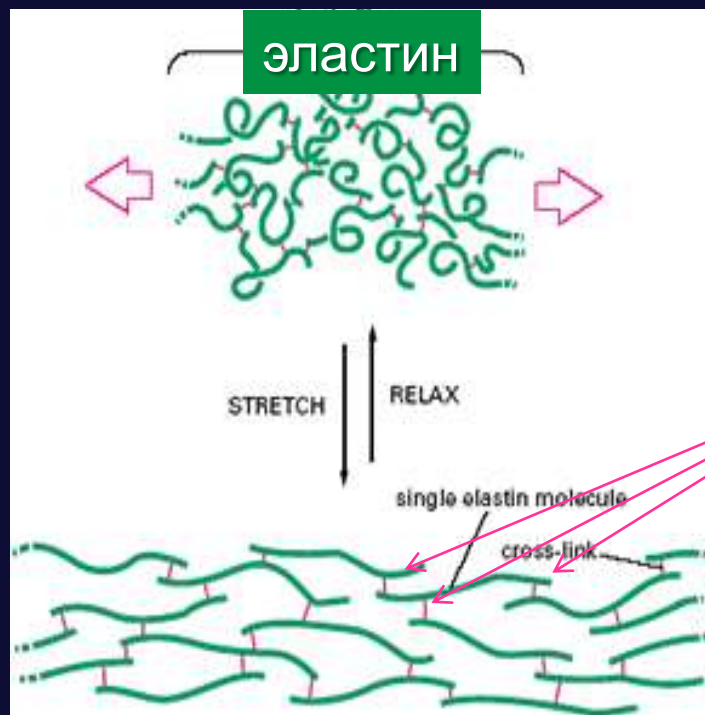
# Pulmonary Perspective



## Matrix Elastin

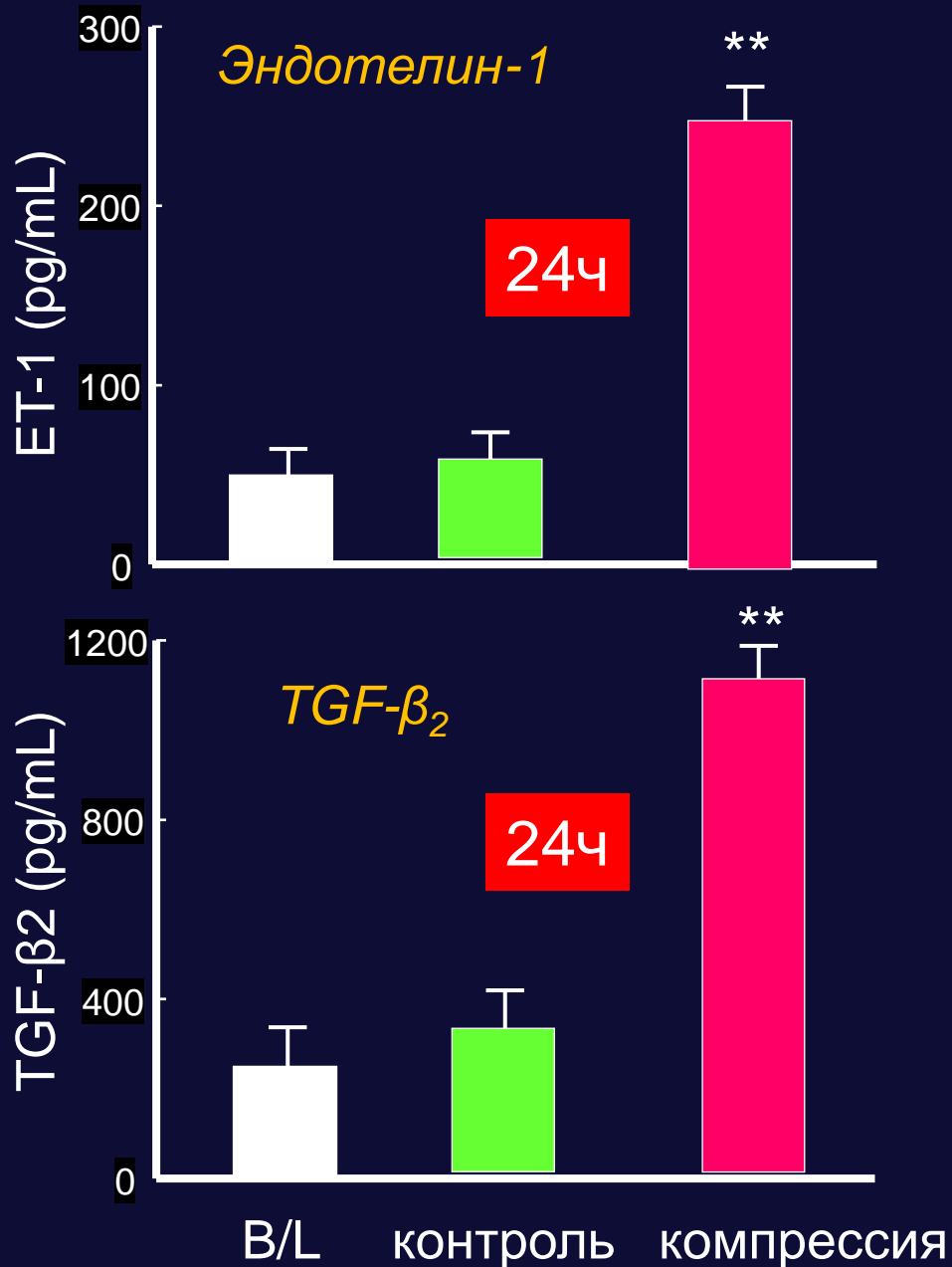
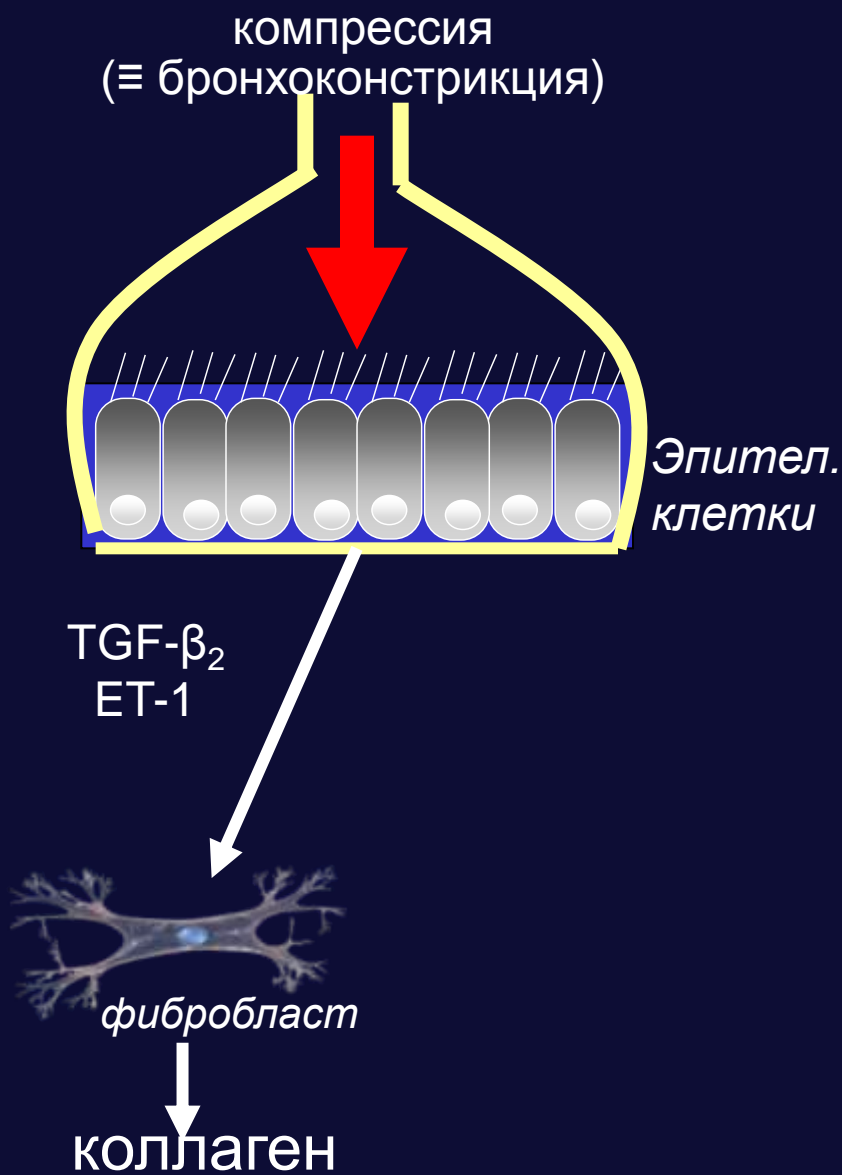
### A Promising Biomarker for Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Gerard M. Turino<sup>1,2</sup>, Shuren Ma<sup>1,2</sup>, Yong Y. Lin<sup>1,2</sup>, Jerome O. Cantor<sup>1,3</sup>, and Maurizio Luisetti<sup>4</sup>



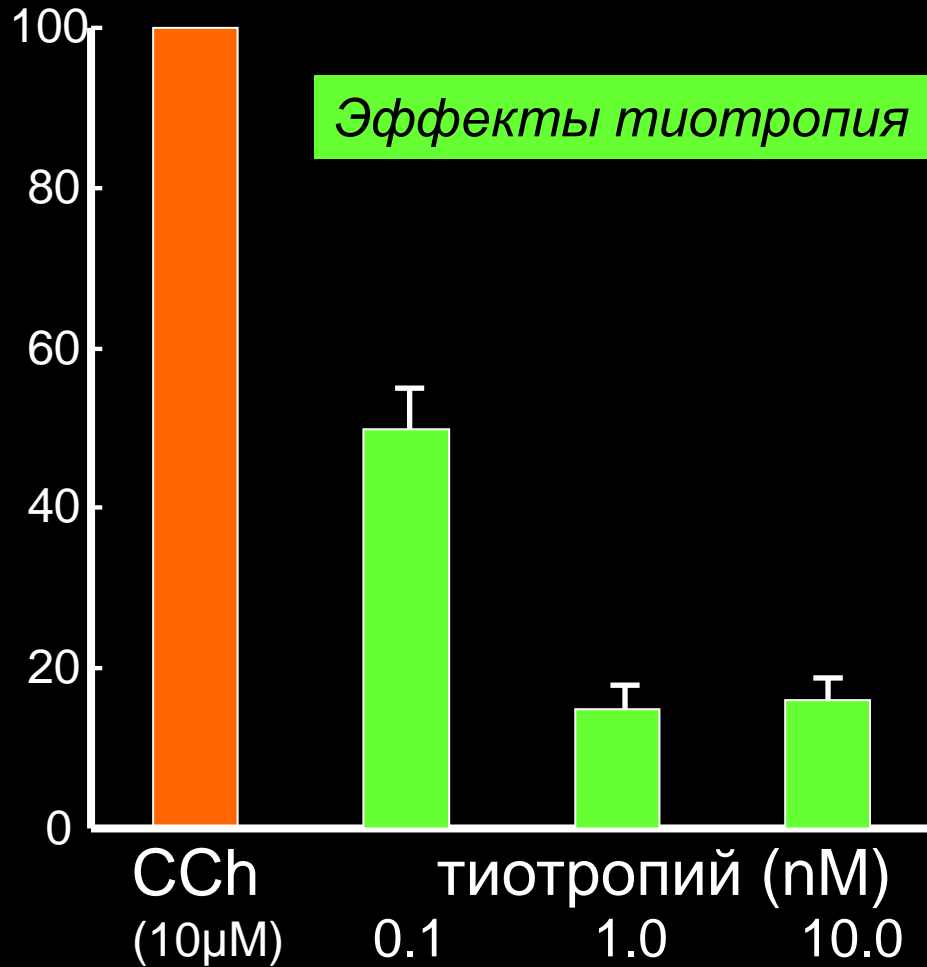
Десмозин/  
Изодесмозин

# Компрессия эпителия дыхательных путей



# Мускариновая рецепция на фибробластах

Человеческие фибробласты: MRC-5



# Спорные вопросы бронхолитической терапии ХОБЛ: заключение

- ДДБА и ДДАХП снижают сопротивление малых ДП
- ДДАХП (тиотропий) по сравнению с ДДБА (салметеролом) более эффективен по снижению риска обострений ХОБЛ
- Бронхолитики замедляют прогрессирование ХОБЛ у больных со стадией GOLD II, моложе 50 лет и у «наивных» пациентов
- ДДАХП снижают риск сердечно-сосудистых событий
- ДДАХП уменьшают летальность пациентов ХОБЛ
- ДДАХП приводят к обратному развитию ремоделирования ДП