

КАЗАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ (ХОБЛ)

Александр Андреевич Визель
Д.м.н., профессор, зав.кафедрой
фтизиопульмонологии Казанского ГМУ
Минздрава России

2025 год
Лекция для клинических ординаторов

Начнём с истории

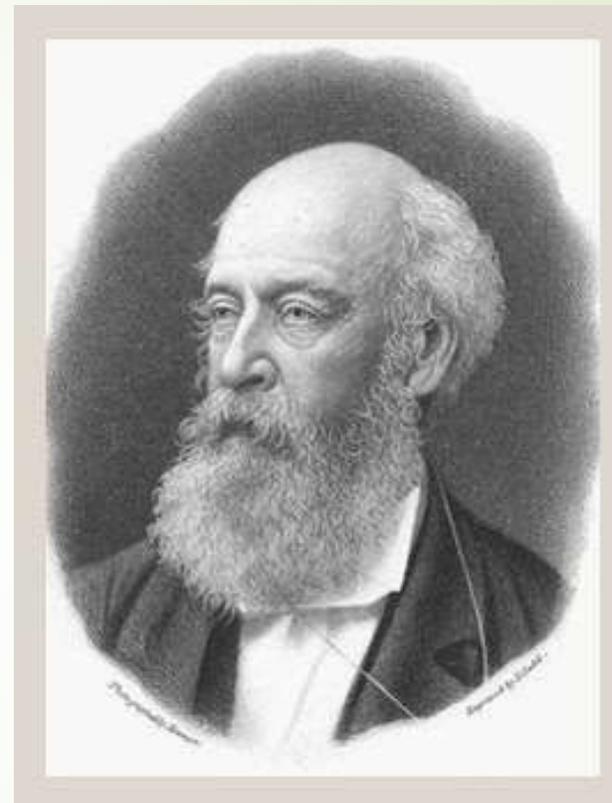


1679

Считается, что первое определение эмфиземы было сделано швейцарским врачом, придворным медиком герцога Генриха Орлеанского, Теофилом Боне (Théophile Bonet, 1620—1689) в 1679 году, который провёл более 3000 вскрытий больных и назвал это состояние, как «объёмные лёгкие».

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ ХОБЛ

Чарлз Бедхэм (Charles Badham, 1780-1845), на тот момент 28-летним врач, работавший в Лондоне, который позднее стал профессором университета в Глазго. В 1808 году он предложил термин «бронхит», а в 1814 году в своей публикации использовал термин катар при описании больных с хроническим кашлем и гиперсекрецией мокроты, а также описал бронхиолит и хронический бронхит, предложил три формы бронхита (*Br. acuta, asthenica et chronica*) [5, 6]. В 1810 году этот термин и позиция Бедхэма были поддержаны в Германии [7].



1808

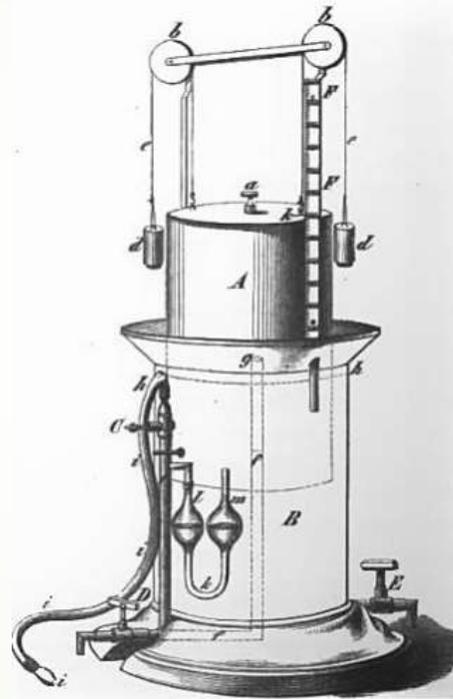
ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ ХОБЛ



Французский врач и учёный Рэне Лаэннек (René-Théophile-Hyacinthe Laënnec, 1781-1826), который первым задумался над дистанционным выслушиванием грудной клетки и **создал моноауральный стетоскоп** в 1815 году [8]. В 1819 он дал описание патологических признаков отёка лёгких и всех стадий эмфиземы используя секционный материал раздутых лёгких. Среди признаков эмфиземы он описал присутствие обструкции периферических дыхательных путей, коллатеральную вентиляцию, потерю лёгочной эластической тяги, «отдачи». Р.Лаэннек сделал клиническое и патологическое описание

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ ХОБЛ

Джон Хатчинсон (John Hutchinson, 1811-1861) в Англии в 1842 году создал первый спирометр и предложил использовать спирометрию для оценки жизненной ёмкости лёгких (он ввёл в практику этот термин — VC или ЖЕЛ) [11]. Он первым использовал значения лёгочного объёма в ранней диагностике заболеваний органов дыхания, описал роль дыхательных мышц.



ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ ХОБЛ



Сергей Петрович Боткин (1832-1889). В 1887 году описал острое обратимое вздутие лёгких, а его ученик Эдуард Изаксон исследовал эмфизему лёгких и предложил в 1877 году «сосудистую теорию эмфиземы»

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ ХОБЛ



Прусский физик Вильгельм Конрад Рентген (Wilhelm Konrad Roentgen, 1845-1923), первым в мире из физиков был удостоен Нобелевской премии. Первое сообщение В.Рентгена, озаглавленное им «О новом роде лучей», было опубликовано 28 декабря 1895 года, а свой первый публичный доклад об X-лучах он сделал в Вюрцбургском научном обществе 23 января 1896 года. Фотография снимка кисти его жены Берты облетела весь мир [13].

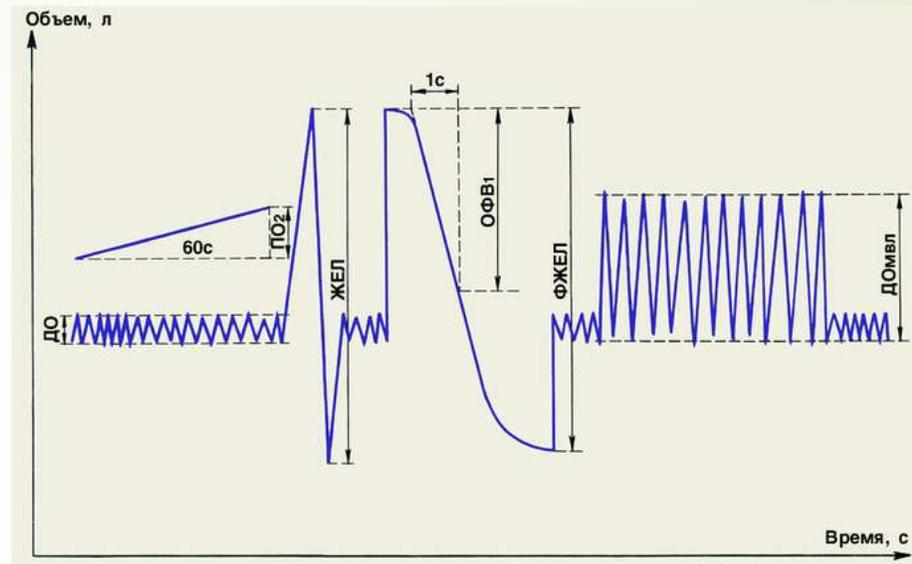
ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ ХОБЛ

Советский профессор Б.Е.Вотчал (Вотчал Борис Евгеньевич, 1895-1971) первым предложил использовать форсированную спирометрию. Для диагностики нарушений бронхиальной проходимости он применил методику, состоящую в измерении объема форсированного выдоха после максимального вдоха (так наз. форсированной жизненной емкости легких — **ФЖЕЛ**) и сравнении этой величины с объемом полного нефорсированного выдоха после максимального вдоха (т. е. с истинной величиной жизненной емкости легких — **ЖЕЛ**).



1947

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ ХОБЛ



В 1947 году во Франции Р.Тиффно (Robert Tiffeneau, 1910–1961) и А.Пинелли предложили использовать соотношение объёма формированного выдоха за 1-ю секунду и жизненной ёмкости лёгких (ОФВ₁/ЖЕЛ) для оценки нарушения бронхиальной проходимости. В СССР этот тест называли пробой Вотчала-Тиффно. В 1951 году его модифицировал американский торакальный хирург Е.Генслер (Edward A. Gaensler), используя форсированную жизненную ёмкость лёгких (ФЖЕЛ) в виде соотношения ОФВ₁/ФЖЕЛ [23]

Гостевой симпозиум Сиба (Ciba Foundation Guest Symposium), который состоялся в 1958 году.

Впервые предложен термин GOLD (generalized obstructive lung disease).

В рекомендации этого симпозиума (60 лет тому назад!) были включены

исследования функции дыхания

- оценка лёгочных объёмов бодиплетизмография,
- спирограммы форсированного вдоха и выдоха с их сравнением,
- оценка равномерности вентиляции,
- растяжимости лёгких и диффузионной способности лёгких,
- оценки газов крови,
- проба с бронхолитиками, к которым были отнесены небулизация адреналина, атропина, изопреналина или фенилэфрина в течение 2 минут, и уже через минуту записывали вторую спирограмму форсированного выдох,
- запись спирограммы до и после ингаляций кислорода .

1960 год обсуждение двух гипотез.

- «Британская гипотеза» состояла в том, что курение и другие ирританты ослабляют защиту дыхательных путей, способствует хроническому воспалению и повторным инфекциям, что приводит к распространённой обструкции и эмфиземе;
- в Северной Америке преобладала в большей степени идея о значимости эмфиземы, чем инфекции.

В 1964 году V.Burrows и C.Fletcher предложили **фенотипы** хронического бронхита и эмфиземы, среди которых выделили два контрастирующих — астеники, с выраженной одышкой и не тяжёлой гипоксемией («розовые пыхтелки» или «бойцы») и больные с тяжёлой гипоксемией, часто отёчные, но с меньшей одышкой («синие одутловатики» или «не бойцы»). Интригующим было название статьи: «Американская эмфизема и Британский бронхит...»

ПЕРВЫЕ ФЕНОТИПЫ ПО GOLD

14

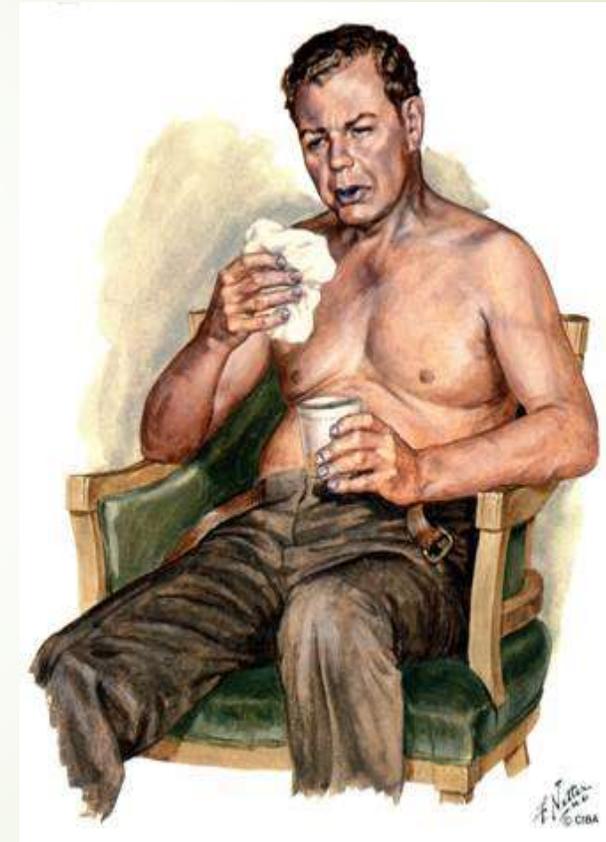
Эмфизематозный тип
больного ХОБЛ



«Розовые пытелки»



Бронхитический тип
больного ХОБЛ



«Синие одутловатики»

**1965
CORD
ХОБЛ**

Понятие ХОБЛ возникло в 60-е годы в англоязычной литературе и без официального одобрения стало использоваться специалистами [10]. Считается, что термин ХОБЛ был впервые использован Уильямом Бриско (William Alexander Briscoe, 1918-1985) в 1965 году во время 9-й конференции по эмфиземе в Аспене (США, штат Колорадо).

Antony Leeuwenhoek (Голландия)

усовершенствовал микроскоп и
получил первое качественное
изображение бактерии

1673

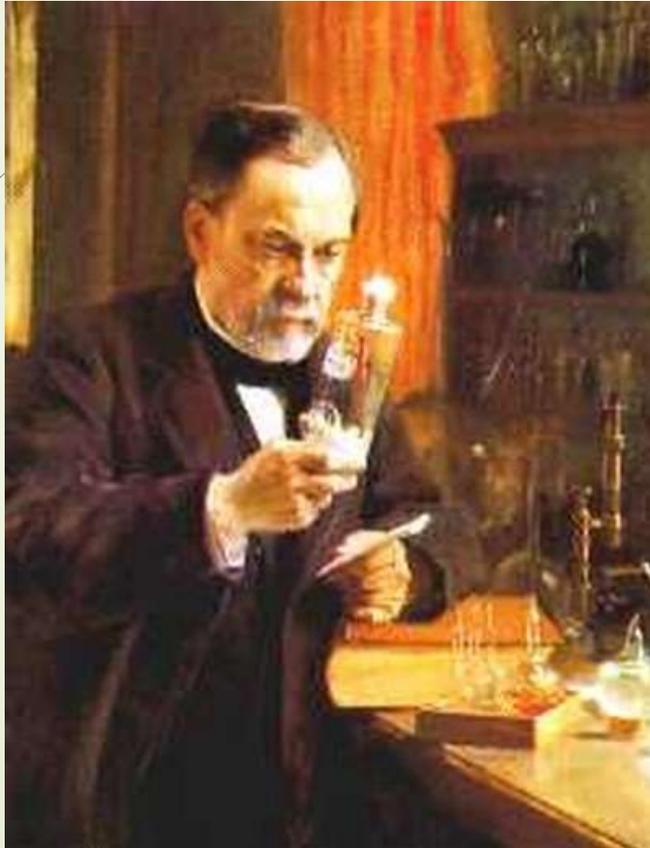


Наблюдаемые им объекты Левенгук зарисовывал, а свои наблюдения описывал в письмах (общее количество около 300), которые на протяжении более чем 50 лет отсылал в Лондонское королевское общество, а также некоторым ученым. В 1673 году его письмо впервые было опубликовано в журнале Лондонского королевского общества «Философские записки» (англ. Philosophical Transactions). Левенгук первым открыл эритроциты, описал бактерии (1683), дрожжи, простейшие, волокна хрусталика, чешуйки (ссохшиеся клеточки) кожицы, зарисовал сперматозоиды (1677), строение глаз насекомых и мышечных волокон. Нашел и описал ряд коловраток, почкование гидр и т. п. Открыл инфузории и описал многие их формы.

1861

Louis Pasteur
(Франция)

опроверг теорию самозарождения жизни на Земле,
что дало основу всей последующей
теории инфекции и
инфекционных болезней

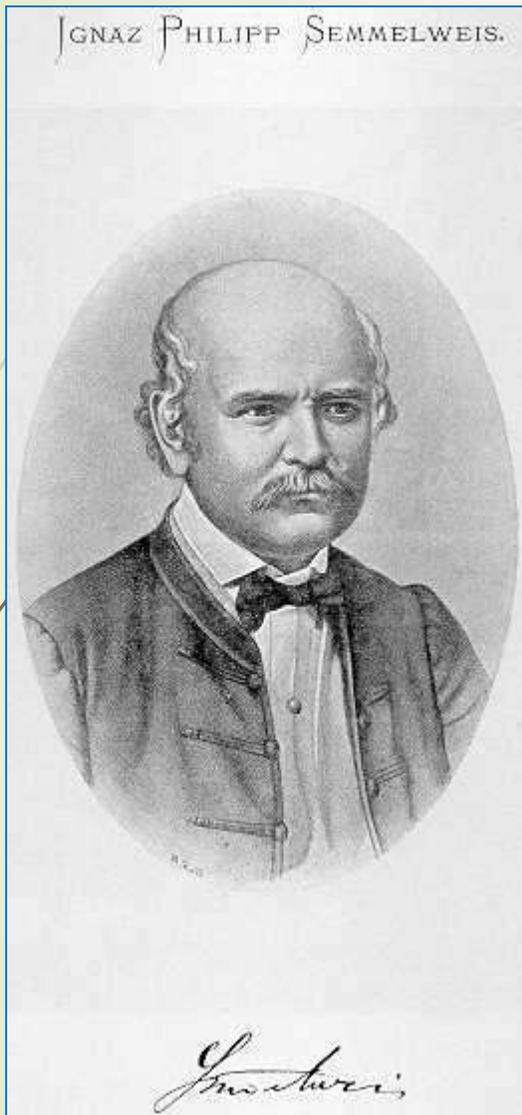


Пастеризация — однократное нагревание жидкостей или пищевых продуктов обычно до 60-70°C в течение 15-30 минут. Была открыта в середине XIX века французским микробиологом Луи Пастером. Изначально пастеризация имела цель уничтожения туберкулезной палочки, но позднее стала применяться для уничтожения так же других видов бактерий.

1861

Ignaz Filipp Semmelweis (Астро-Венгрия)

опубликовал свою ключевую работу «Причины, концепция и профилактика послеродового сепсиса», которая была проигнорирована.



В 1847 г., пытаясь понять причины послеродовой горячки (**сепсиса**) у многих рожениц — и, в частности, того факта, что смертность при родах в больнице (30—40 и даже 50 %) намного превосходила смертность при домашних родах, — Земмельвейс предположил, что **инфекцию приносят из инфекционного и патологоанатомического отделений больницы врачи**, и обязал персонал больницы перед манипуляциями с беременными и роженицами обеззараживать руки раствором хлорной извести, благодаря чему смертность среди женщин и новорожденных упала с 18 до 2,5 %.
Директор клиники, доктор Клейн, запретил И. Ф. Земмельвейсу публиковать статистику уменьшения смертности после внедрения стерилизации рук и изгнал его с работы, несмотря на то что смертность в клинике резко упала. Более того, Клейн заявил, что «посчитает такую публикацию доносом».

1882



Генрих Герман Роберт Кох (нем. Heinrich Hermann Robert Koch; 11 декабря 1843, Клаусталь-Целлерфельд — 27 мая 1910, Баден-Баден) — немецкий микробиолог. Открыл бациллу сибирской язвы, холерный вибрион и туберкулёзную палочку (1882). Лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1905, награждён за исследования туберкулёза.

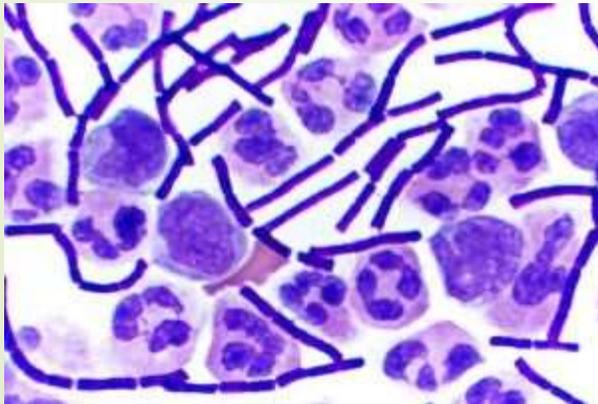
Постулаты Ко́ха (постулаты Ко́ха-Пасте́ра) — утверждения, которые можно сделать относительно микроорганизма, из чего следует, что он является возбудителем некоторой болезни:

1. Микроорганизм постоянно встречается в организме больных людей (или животных) и отсутствует у здоровых;
2. Микроорганизм выделен в чистом виде и выращен его штамм
3. При взаимодействии с препаратом микроорганизма, здоровый человек (или животное) заболевает;

1884

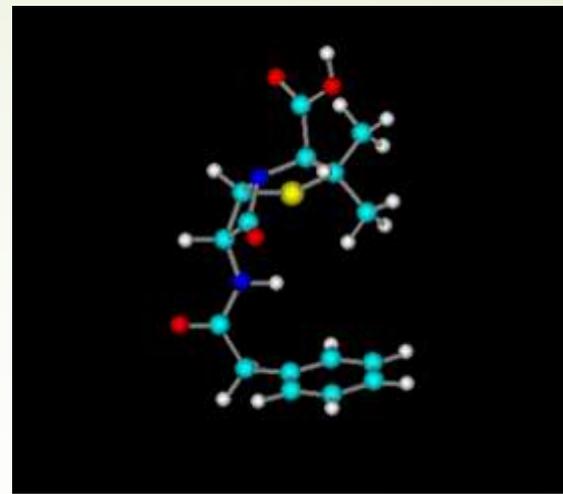


Ганс Кристиан Йоахим Грам
(датск. *Hans Christian Joachim Gram* ; 13 сентября 1853 — 14 ноября 1938) — датский
бактериолог



Препарат: Грам-положительные бактерии сибирской язвы (пурпурные палочки) в спинномозговой жидкости.

По Граму бактерии окрашивают основными красителями — генциановым или метиловым фиолетовым и др., затем краситель фиксируют раствором йода. При последующем промывании окрашенного препарата спиртом те виды бактерий, которые оказываются прочно окрашенными, называют грамположительными бактериями (обозначаются **Грам (+)**) — в отличие от грамотрицательных (**Грам (-)**), которые при промывке обесцвечиваются.



Оба открытия произошли в 1920-е и в большой степени случайно. Однажды Флеминг чихнул в чашку Петри, в которой находились бактерии, и через несколько дней обнаружил, что в местах, куда упали капли слюны, бактерии были уничтожены. Первая статья о лизоцимах вышла в 1922.

Беспорядок в лаборатории Флеминга ещё раз сослужил ему службу. В 1928 году он обнаружил, что на агаре в одной из чашек Петри с бактериями *Staphylococcus aureus* выросла колония плесневых грибов. Колонии бактерий вокруг плесневых грибов стали прозрачными из-за разрушения клеток. Флемингу удалось выделить активное вещество, разрушающее бактериальные клетки — пенициллин, работа была опубликована в 1929.

ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО МИРОВОЗЗРЕНИЯ В РОССИИ 1975-2002

- ХРОНИЧЕСКАЯ ПНЕВМОНИЯ
- ХРОНИЧЕСКИЙ АСТМАТИЧЕСКИЙ БРОНХИТ
- ХРОНИЧЕСКИЙ ОБСТРУКТИВНЫЙ БРОНХИТ
- ХРОНИЧЕСКИЕ ОБСТРУКТИВНЫЕ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ
- ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЁГКИХ

1990
ERS
РРО

В 1990 году были созданы
Европейское и Российское
респираторные общества

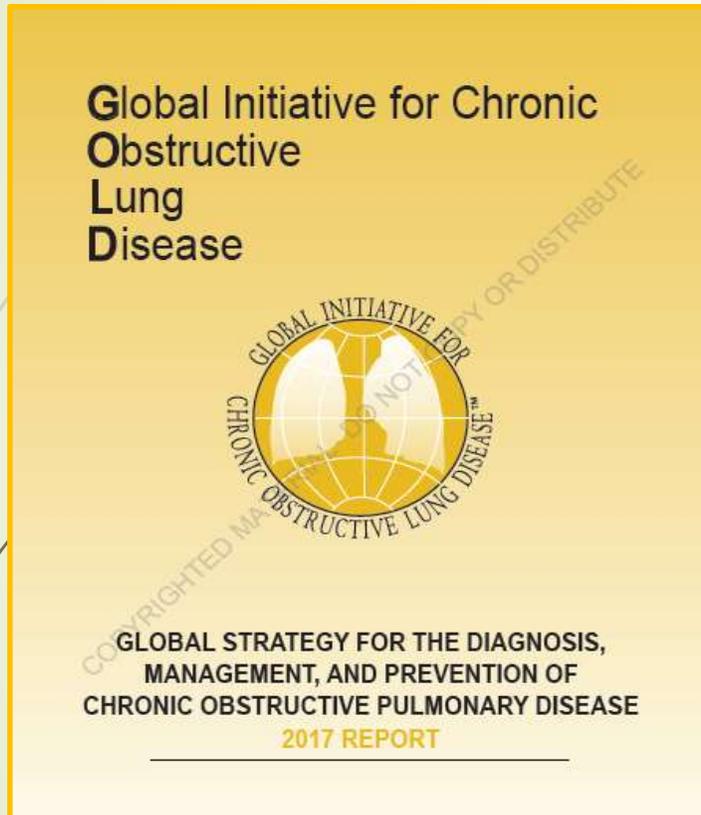


European Respiratory Society



Российское Респираторное Общество

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ ПОНЯТИЯ ХОБЛ



- **Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD)**
 - ✓ Основана в **1998**
 - ✓ Совместная работа WHO, NIH и NHLBI
- Первая редакция вышла в **2001**
 - ✓ Впоследствии всесторонне пересматривалась и переиздана в **2006** и в **2011**
- **GOLD 2017** - 4 крупный пересмотр
 - ✓ Значительные изменения в следующих разделах:
 - Определение ХОБЛ
 - Оценка ХОБЛ
 - Стратегия лечения

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
GOLD, - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease;
NHLBI, National Heart, Lung, and Blood Institute;
NIH, National Institutes of Health;
WHO, World Health Organization

Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Available from: <http://www.goldcopd.org/>

КЛАССИФИКАЦИЯ ХОБЛ GOLD 2007

| Стадия | Клиническая картина | Функциональные показатели |
|--------------------------|--|--|
| 1. Легкая | Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда. | ОФВ ₁ /ЖЕЛ < 70% ОФВ ₁ ≥ 80% от должного |
| 2. Средне-тяжёлая | Хронический кашель и продукция мокроты обычно, но не всегда. Одышка (и/или хрипы) при физической нагрузке, патологические изменения при клиническом обследовании | ОФВ ₁ /ЖЕЛ < 70% 50% ≤ ОФВ ₁ < 80% от должного |
| 3. Тяжёлая | Одышка при обычной физической нагрузке; хрипы и кашель присутствуют всегда. Признаки эмфиземы, у некоторых — цианоз. | ОФВ ₁ /ЖЕЛ < 70% 30% ≤ ОФВ ₁ < 50% от должного |
| 4. Крайне тяжёлая | Одышка при малейшей физической нагрузке, кашель, хрипы. Яркие признаки эмфиземы, цианоз, у некоторых — отёки и полицитемия. | ОФВ ₁ /ЖЕЛ < 70% ОФВ ₁ < 30% или ОФВ ₁ < 50% от должного в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью или правожелудочковой недостаточностью. |

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 секунду. ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды. ЖЕЛ – жизненная емкость легких
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни лёгких, 2014

Обновление 2016 года на сайте www.spulmo.ru

Классификация тяжести течения ХОБЛ на основании данных спирометрии после бронхолитика 2011 год и позже

Степень I: Лёгкая $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0.70$
 $\text{ОФВ}_1 \geq 80\%$ от должных

Степень II: Средне- $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0.70$
 тяжёлая $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$ от должных

Степень III: Тяжёлая $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0.70$
 $30\% \leq \text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должных

Степень IV: Крайне $\text{ОФВ}_1/\text{ФЖЕЛ} < 0.70$
 тяжёлая $\text{ОФВ}_1 < 30\%$ от должных или
 $\text{ОФВ}_1 < 50\%$ от должных *plus*

хроническая дыхательная
недостаточность

Включены в Федеральные клинические рекомендации:
стадии изменены на степени



Глобальная стратегия диагностики, лечения
и профилактики ХОБЛ

Оценка симптомов mMRC

Таблица 5-1-2. Модифицированный вопросник MRC для оценки степени тяжести одышки [4]

mMRC

ПОЖАЛУЙСТА, ПОМЕТЬТЕ КВАДРАТИК, КОТОРЫЙ ПРИМЕНИМ К ВАМ
(ТОЛЬКО ОДИН КВАДРАТИК)

mMRC

or wal

Я чувствую одышку только при сильной физической нагрузке

mMRC

level t

Я задыхаюсь, когда быстро иду по ровной местности
или поднимаюсь по пологому холму

walkin

Из-за одышки я хожу по ровной местности медленнее,
чем люди того же возраста, или у меня останавливается дыхание,
когда я иду по ровной местности в привычном для меня темпе

mMRC

after a

Я задыхаюсь после того, как пройду примерно 100 м,
или после нескольких минут ходьбы по ровной местности

mMRC

breath

У меня слишком сильная одышка, чтобы выходить из дому,
или я задыхаюсь, когда одеваюсь или раздеваюсь

Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD:
a summary of the ATS/ERS position paper



ХОБЛ это предотвратимое и отвечающее на лечение состояние, характеризующееся не полностью обратимым ограничением проходимости дыхательных путей.

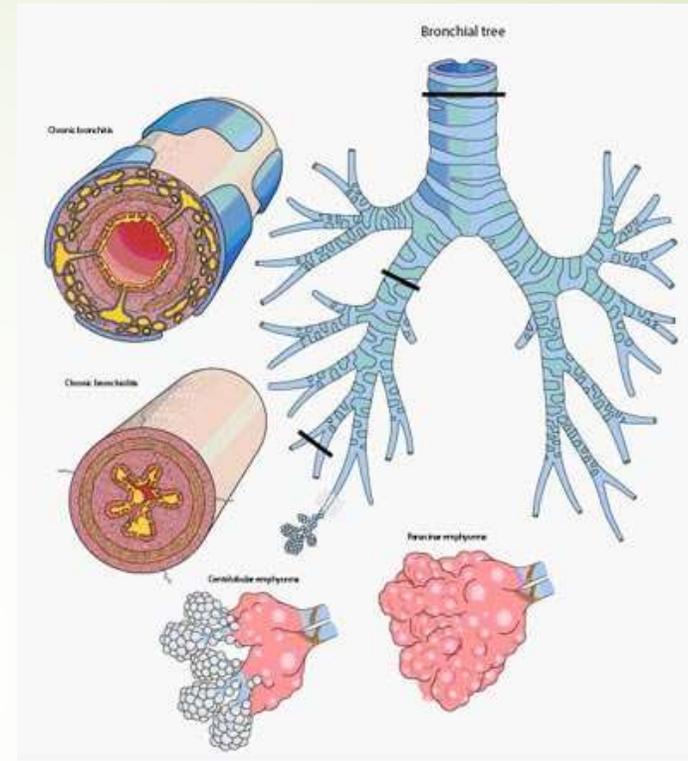
Ограничение проходимости дыхательных путей обычно прогрессирующее и связано с аномальной воспалительной реакцией лёгких на воздействие вредных частиц или газов, прежде всего — табачного дыма.

Хотя ХОБЛ поражает лёгкие, это заболевание также вызывает значительные системные последствия.



GOLD, декабрь 2009

- ХОБЛ – является **предотвратимым и курабельным заболеванием** с определённым внелёгочным эффектом, который может способствовать тяжести течения болезни у отдельных пациентов.
- **Лёгочный компонент болезни характеризуется неполностью обратимым ограничением дыхательного потока.**
- Это ограничение дыхательного потока обычно прогрессирует и связано **с аномальным воспалительным ответом лёгких** на вредные частицы или газы.
- **Во всём мире курение** сигарет является наиболее значимым фактором риска ХОБЛ, хотя во многих странах **загрязнение воздуха вследствие горения древесины или иной биомассы рассматривается, как фактор ХОБЛ.**



В Республике Татарстан расходы населения на сигареты в 2009 году в 5 раз превысили расходы государства на лекарственное обеспечение (ДЛО)...

**Из доклада Министра МЗ РТ Фаррахова А.З.,
30 апреля 2010 года**



На 16 Международном Фестивале Рекламы, проведенном недавно в Швейцарии, победителем в категории социальной рекламы признана работа Tarun Batra и Sachin Kamath ... **ЗНАЧИМОСТЬ ПАССИВНОГО КУРЕНИЯ.**



Age 40-50 50-55 55-60 60-70 Неизвестна...



Courtesy of D.O'Donnell. Adapted from Fletcher CM, Peto R. *Br Med J.* 1977;1:1645.



Курение
сигарет
Частицы биомассы
Микрочастицы



Патогенез
ХОБЛ

Фактор хозяина
Усиливающий механизм

ЛЁГОЧНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Антиоксиданты

Антипротеазы

Оксидативный
стресс

Протеиназы

Механизмы
репарации

Патология ХОБЛ



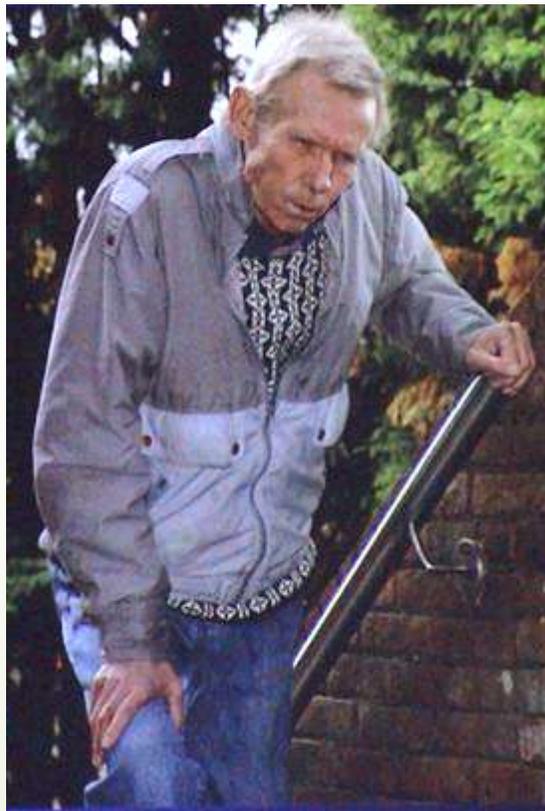
ПЕРВЫЕ ФЕНОТИПЫ ПО GOLD

34

Эмфизематозный тип
больного ХОБЛ



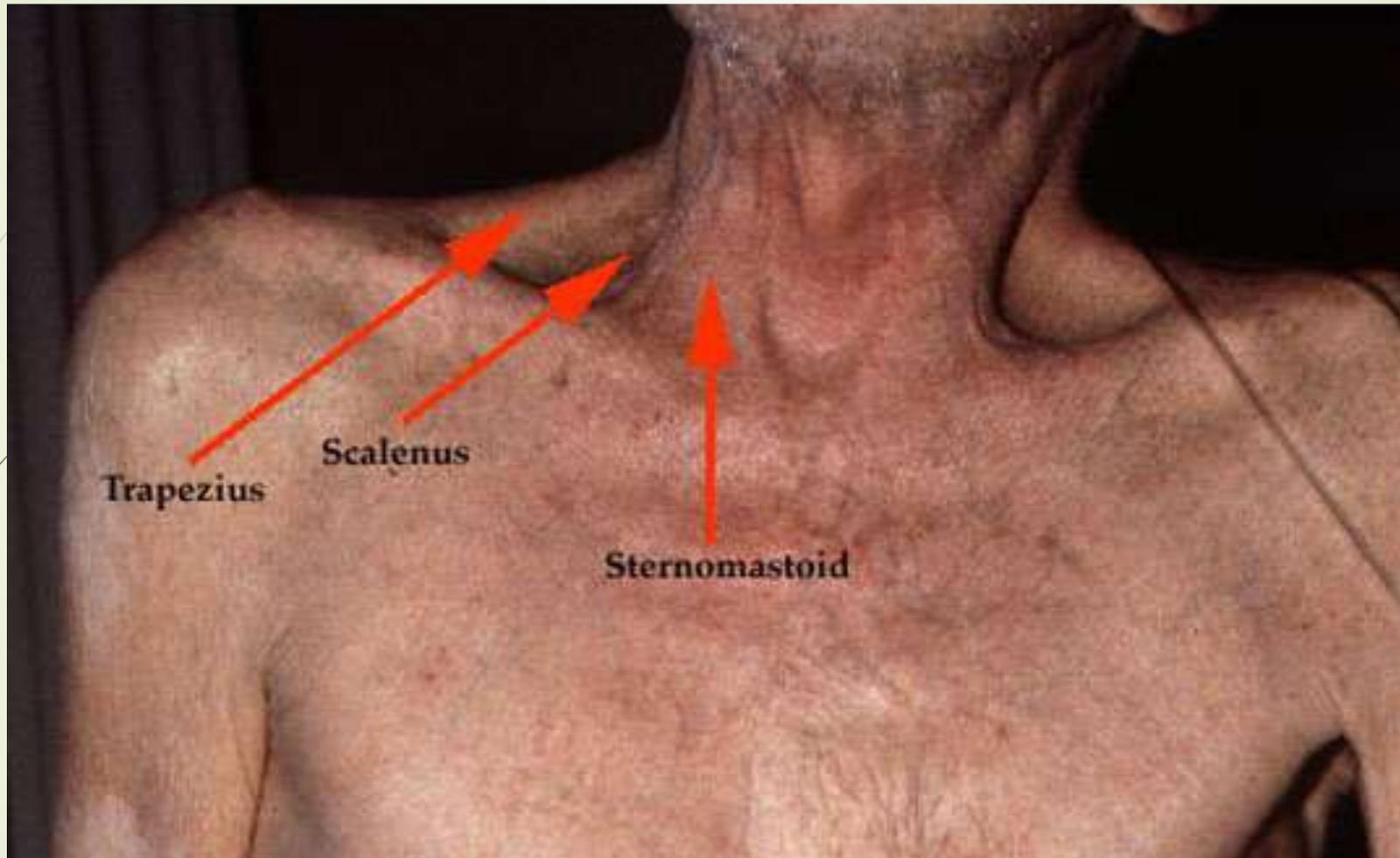
«Розовые пытелки»



Бронхитический тип
больного ХОБЛ



«Синие одутловатики»

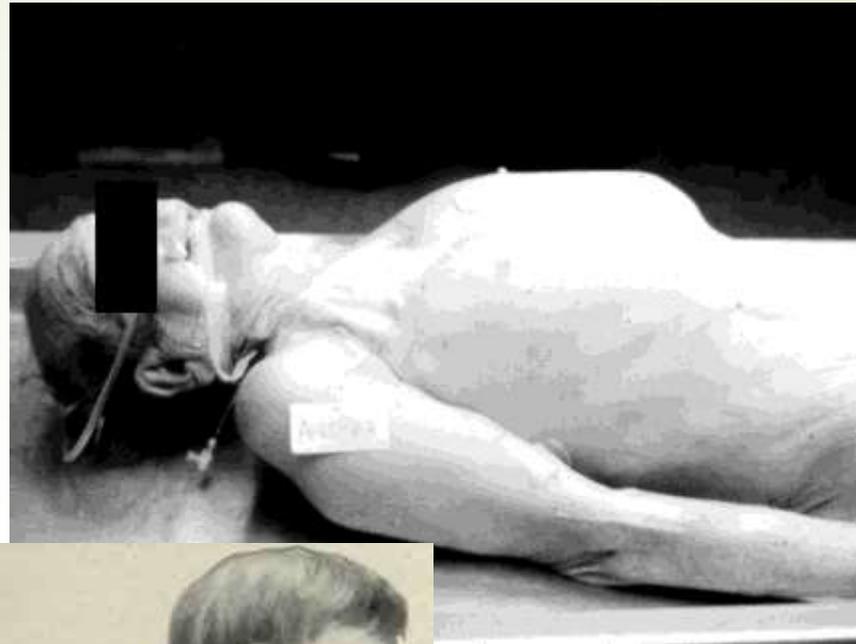
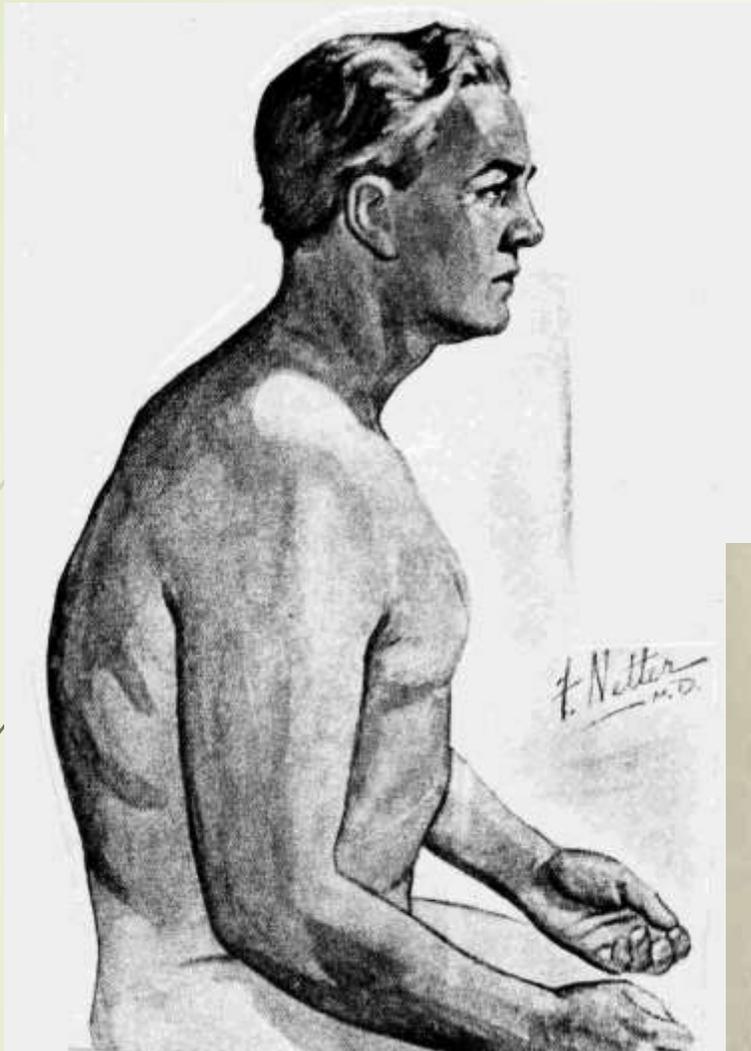


Розовый пыхтелка (pink puffer).

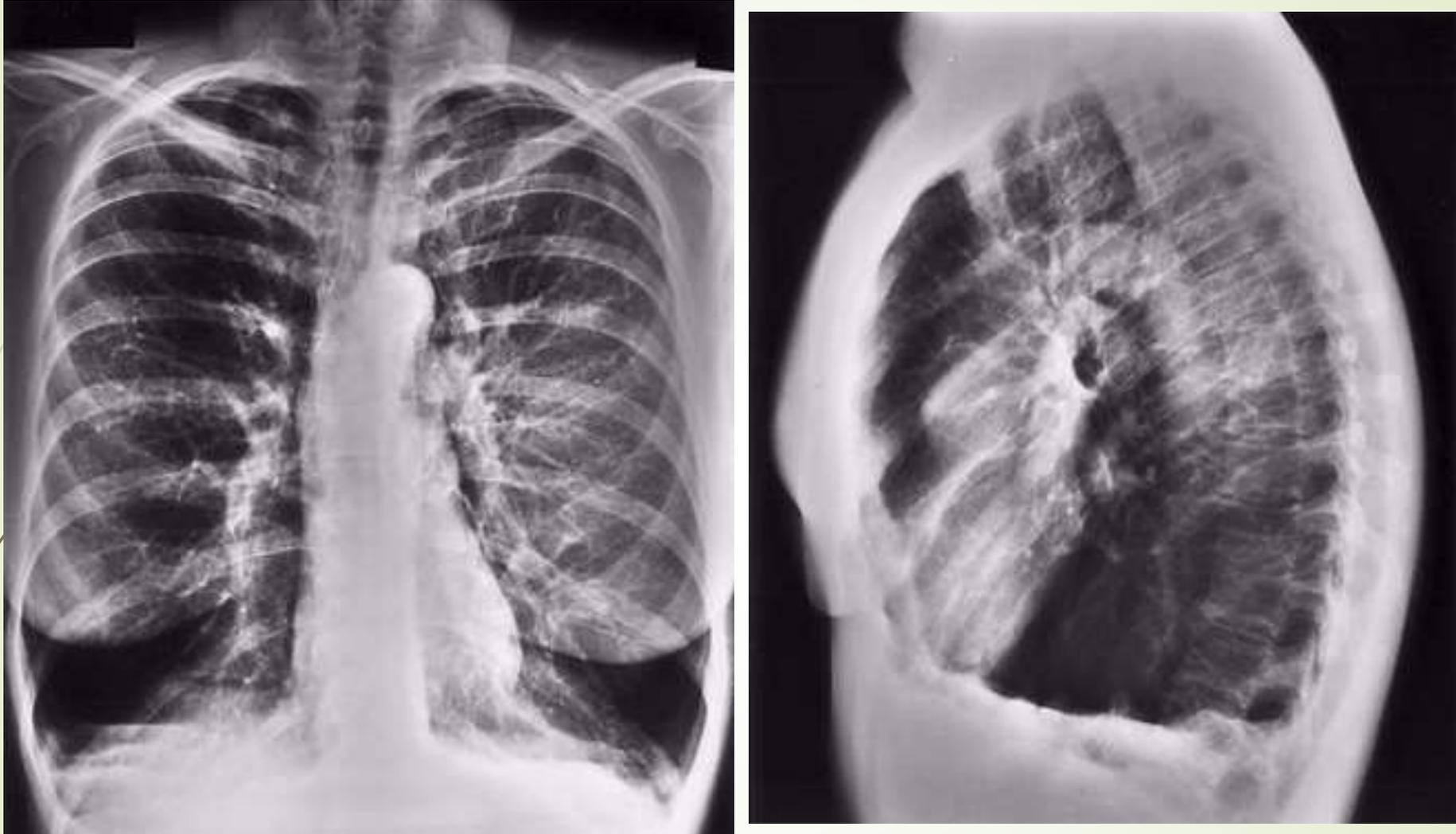
АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ВАРИАНТ
Синий одутловатик (blue bloater)

36

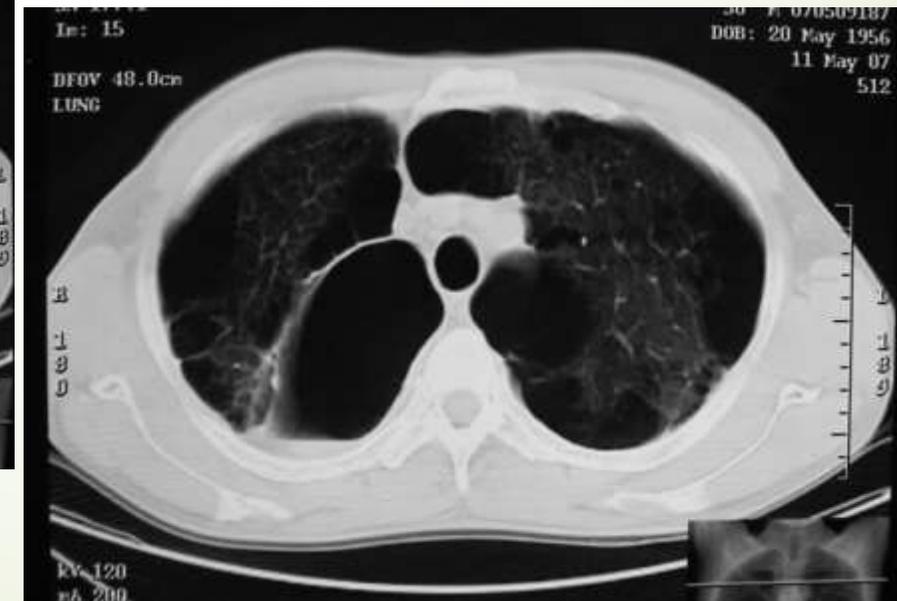




Грудная клетка
при эмфиземе



Рентгенограмма больного ХОБЛ в двух проекциях



ХОБЛ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ (последняя версия)

40

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – гетерогенное состояние, характеризующееся хроническими респираторными симптомами (одышка, кашель, отхождение мокроты) и обострениями из-за поражения дыхательных путей (бронхит, бронхиолит) и/или альвеол (эмфизема), которые вызывают персистирующее, часто прогрессирующее ограничение воздушного потока [1]. Обострения и коморбидные состояния являются неотъемлемой частью болезни и вносят значительный вклад в клиническую картину [1]

ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ

| Этиологические факторы ХОБЛ | Описание |
|--|---|
| Генетически обусловленная ХОБЛ (ХОБЛ-G) | Дефицит альфа-1-антитрипсина Другие генетические варианты с меньшим эффектами в комбинации |
| ХОБЛ, обусловленная пороками развития легких (ХОБЛ-D) | События в ранний период жизни, недоношенность, низкая масса тела при рождении |
| ХОБЛ, обусловленная курением сигарет (ХОБЛ-C) ХОБЛ, обусловленная воздействием загрязненного воздуха (ХОБЛ-P) | Воздействие табачного дыма, включая воздействие в период беременности и пассивное курение Вейпы или курение электронных сигарет Курение марихуаны |
| ХОБЛ, обусловленная инфекцией (ХОБЛ-I) | Детские инфекции, туберкулез-ассоциированная ХОБЛ, ВИЧ-ассоциированная ХОБЛ |
| ХОБЛ и бронхиальная астма (ХОБЛ-A) | В частности, астма у детей |
| ХОБЛ неизвестной этиологии (ХОБЛ-U) | |

СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СОГЛАСНО ДАННЫМ СПИРОМЕТРИИ

42

Таблица 2. Спирометрическая классификация бронхиальной обструкции при ХОБЛ по GOLD 2023 (ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,7 - все значения постбронходилатационные)

| Градация по GOLD | Оценка бронхиальной обструкции | ОФВ ₁ /ФЖЕЛ | ОФВ ₁ , % от должного |
|------------------|--------------------------------|------------------------|---|
| I | Легкая | < 0,7 | ОФВ ₁ ≥ 80% |
| II | Среднетяжелая | < 0,7 | 50% ≤ ОФВ ₁ < 80% |
| III | Тяжелая | < 0,7 | 30% ≤ ОФВ ₁ < 50% |
| IV | Крайне тяжелая | < 0,7 | ОФВ ₁ < 30% или < 50% в сочетании с хронической дыхательной недостаточностью |

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Возраст 40 лет и старше

Наличие факторов, способствующих возникновению ХОБЛ

Экспираторная одышка

Сухие хрипы на выдохе

Рентгенография, исключающая другие поражения лёгких

Спирометрия ($ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ после бронхолитика)

Первичная классификация была изменена с ABCD на ABE, чтобы подчеркнуть важность влияния обострений на выбор терапии вне зависимости от симптомов

44

2022

| | | |
|--|-------------------|------------------|
| ≥ 2 умеренных обострений или ≥ 1, ведущее к госпитализации | C | D |
| 0 или 1 умеренное обострение (не ведущее к госпитализации) | A | B |
| | mMRC 0–1, CAT <10 | mMRC ≥2, CAT ≥10 |

2024

| | | |
|--|-------------------|------------------|
| ≥ 2 умеренных обострений или ≥ 1, ведущее к госпитализации | E | |
| 0 или 1 умеренное обострение (не ведущее к госпитализации) | A | B |
| | mMRC 0–1, CAT <10 | mMRC ≥2, CAT ≥10 |

Значение

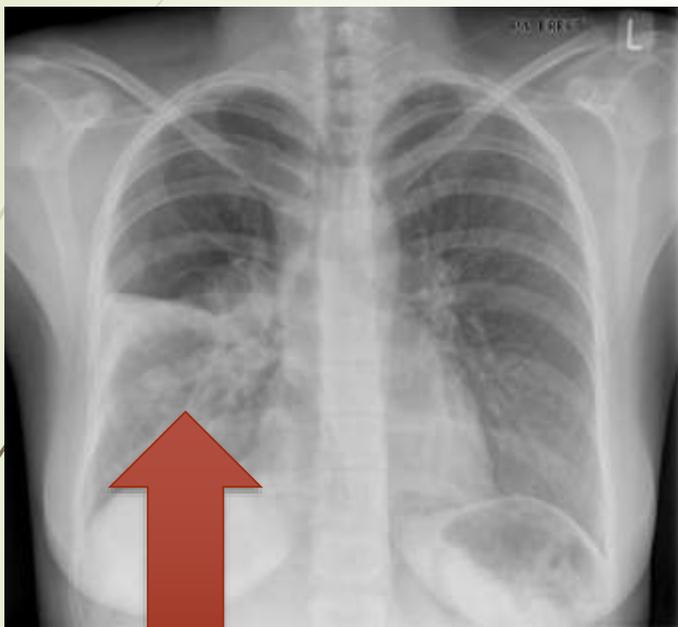
Создание группы **E** поможет упростить первоначальные решения о выборе терапии, поскольку нет необходимости отдельно оценивать выраженность симптомов у пациентов с обострениями.

Обострение ХОБЛ в клинической практике

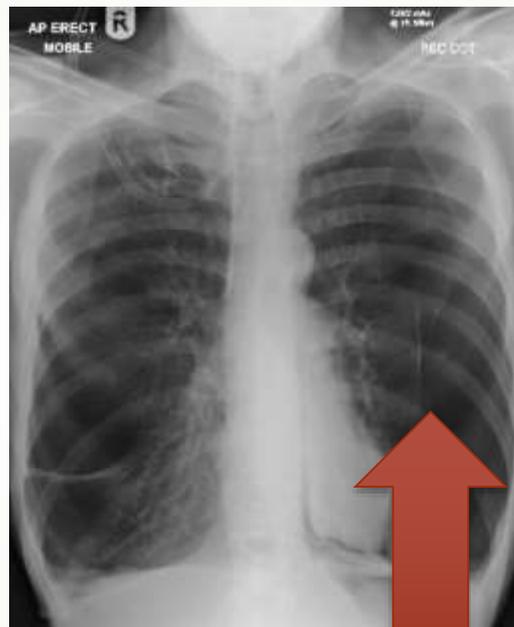


Из архива проф. А.А.Визеля

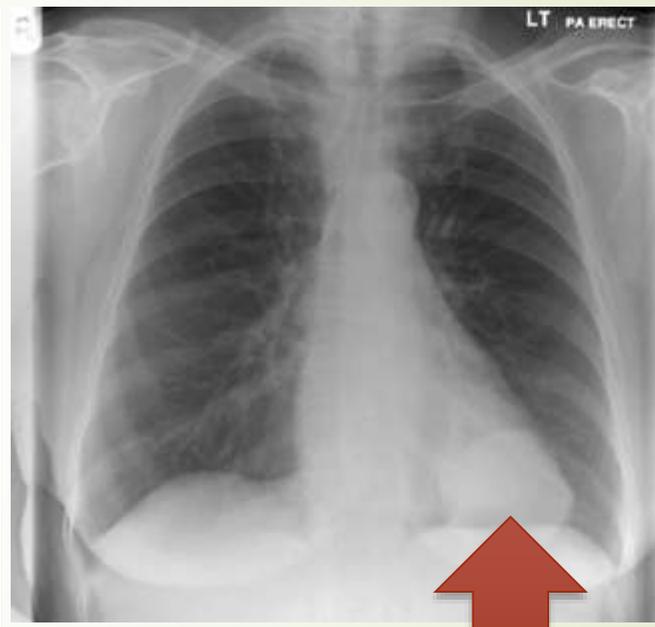
Обострение ХОБЛ в клинической практике



ПНЕВМОНИЯ



ПНЕВМОТОРАКС



ОПУХОЛЬ

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Возраст 40 лет и старше

Наличие факторов, способствующих возникновению ХС

Экспираторная одышка

Сухие хрипы на выдохе

Рентгенография, исключающая другие поражения лёгких

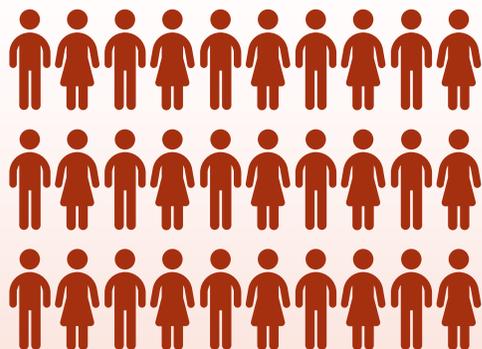
Спирометрия ($ОФВ1/ФЖЕЛ < 0,7$ после бронхолитика)

Диагноз ставится при жизни – не при аутопсии и

не по рентгенограмме

ХОБЛ является одной из ведущих причин смертности во всем мире и серьезным бременем для системы здравоохранения¹

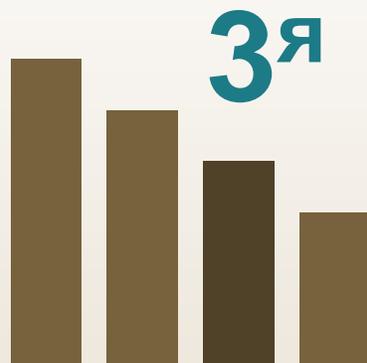
От ХОБЛ страдают



~384

МИЛЛИОНОВ
пациентов в мире¹

ХОБЛ



лидирующая причина
смерти в мире²

У пациентов с ХОБЛ зачастую
есть **сопутствующие**
заболевания¹



Сердечно-сосудистые
заболевания



Заболевания скелетно-
мышечного аппарата



Метаболический синдром
и сахарный диабет



Остеопороз



Депрессия и тревожность



Рак легких

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024. [Электронный ресурс], 07.03.2024г. URL: <http://www.goldcopd.org/>; 2. ВОЗ. 10 ведущих причин смерти в мире [Электронный ресурс], 07.03.2024г. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

Эпидемиология ХОБЛ в Татарстане

Заболеваемость на 100 тыс. населения



Распространённость на 100 тыс. населения



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких

Данные предоставлены РМИАЦ Минздрава Татарстана, Визель А.А., д.м.н., профессор ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ», 2024 г (из личного архива)

Эпидемиология ХОБЛ в Татарстане

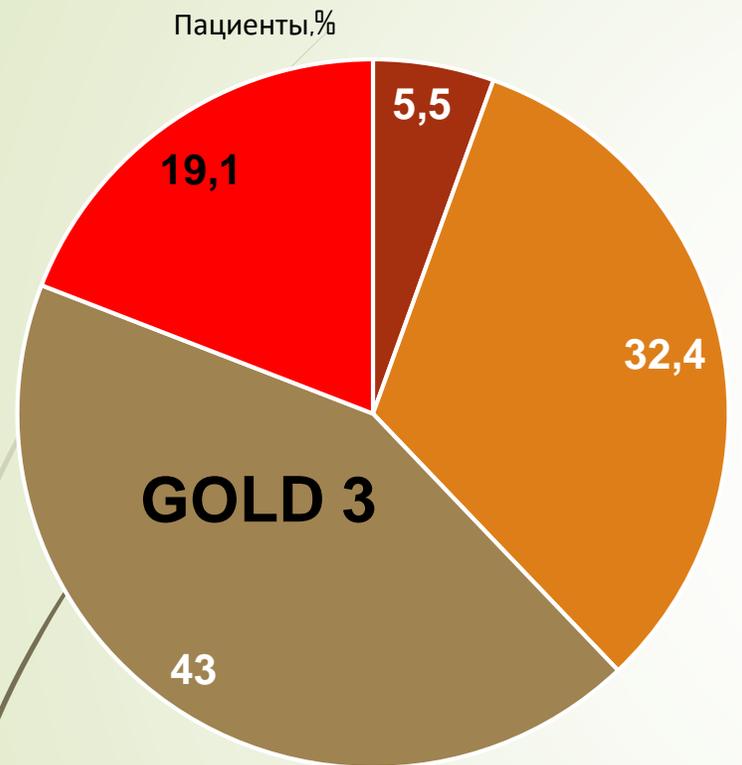
Смертность на 100 тыс. населения



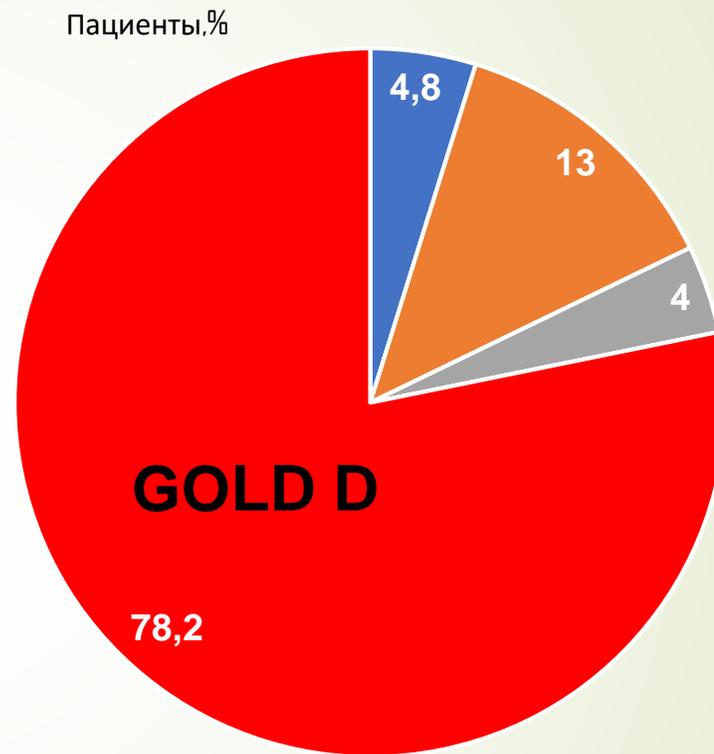
Летальность %



Среди обследованных пациентов преобладали GOLD 3 и GOLD D (третий уровень ЛПУ)



■ GOLD 1 ■ GOLD 2 ■ GOLD 3 ■ GOLD 4

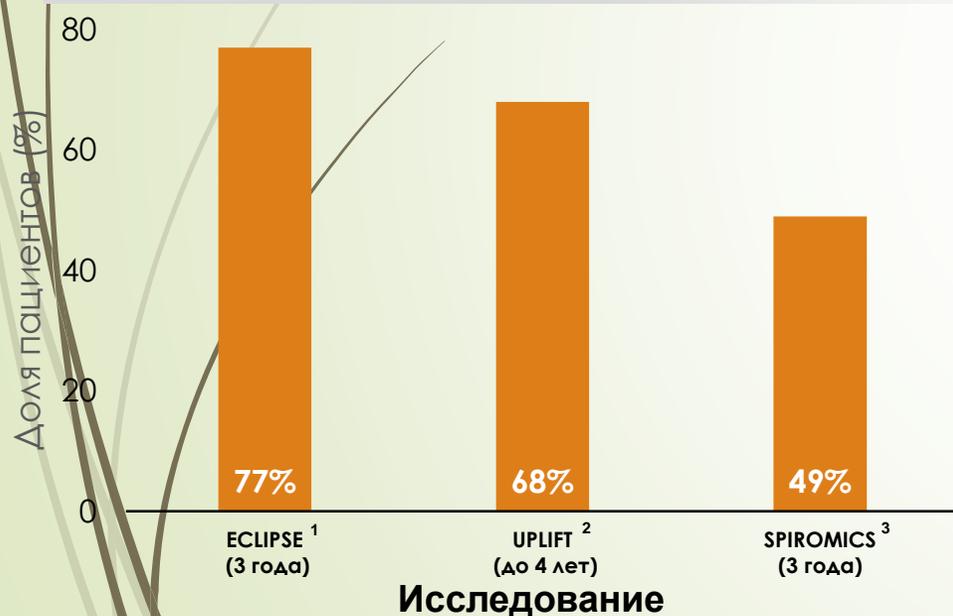
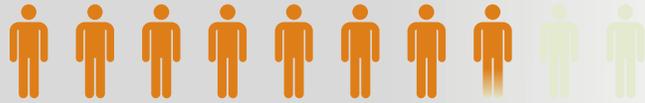


■ GOLD A ■ GOLD B ■ GOLD C ■ GOLD D

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ЛПУ - лечебно-профилактическое учреждение

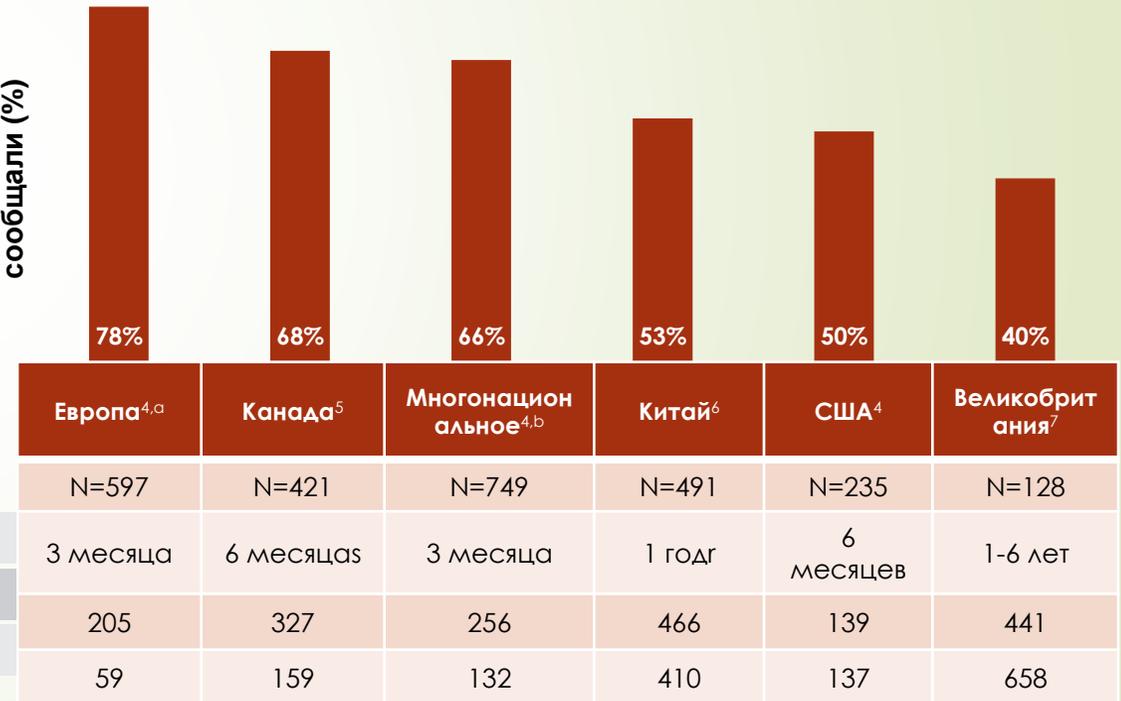
Большинство пациентов с ХОБЛ испытывают обострения. О многих из них пациенты не сообщают врачу.

До **77%** пациентов с **ХОБЛ** имеют по крайней мере 1 умеренное или тяжелое обострение в течение 3 лет¹⁻³



До **78%** пациентов не сообщали об обострениях ХОБЛ⁴⁻⁷

Доля обострений, о которых пациенты не сообщали (%)



| Продолжительность исследования |
|--|
| Обострения, о которых пациенты не сообщали |
| Обострения, о которых пациенты сообщали |

| Европа ^{4,а} | Канада ⁵ | Многонациональное ^{4,б} | Китай ⁶ | США ⁴ | Великобритания ⁷ |
|-----------------------|---------------------|----------------------------------|--------------------|------------------|-----------------------------|
| N=597 | N=421 | N=749 | N=491 | N=235 | N=128 |
| 3 месяца | 6 месяцев | 3 месяца | 1 год | 6 месяцев | 1-6 лет |
| 205 | 327 | 256 | 466 | 139 | 441 |
| 59 | 159 | 132 | 410 | 137 | 658 |

^аЕвропа включает в себя Болгарию, Чехию, Венгрию, Польшу, Румынию и Словакию; ^бМногонациональное включает в себя Австралию, Канаду, Германию, Японию, Корею, Филиппины, Польшу, Россию, Словакию, Тайвань, Украину, США.

1. Hurst JR et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-1138; 2. Tashkin DP et al. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-1554; 3. Han MK et al. *Lancet Respir Med.* 2017;5:619-626; 4. Leidy NK et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:316-325; 5. Langsetmo L et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:396-401; 6. Xu W et al. *Eur Respir J.* 2010;35:1022-1030; 7. Wilkinson TM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1298-1303.

Обострения являются критически важной чертой ХОБЛ

Эксперты GOLD определяют обострение ХОБЛ как **острое ухудшение респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии**

Ухудшение симптомов

Симптомы могут длиться от 7 до 10 дней, иногда даже дольше

Одышка

Хрипы

Кашель

Объем
мокроты

Гнойная
мокрота

Классификация обострений

Степень тяжести обострения определяется объемом терапии



Легкое:
КДБА или КДАХ только



Среднетяжелое:
КДБА или КДАХ и антибактериальные препараты и/или сГКС



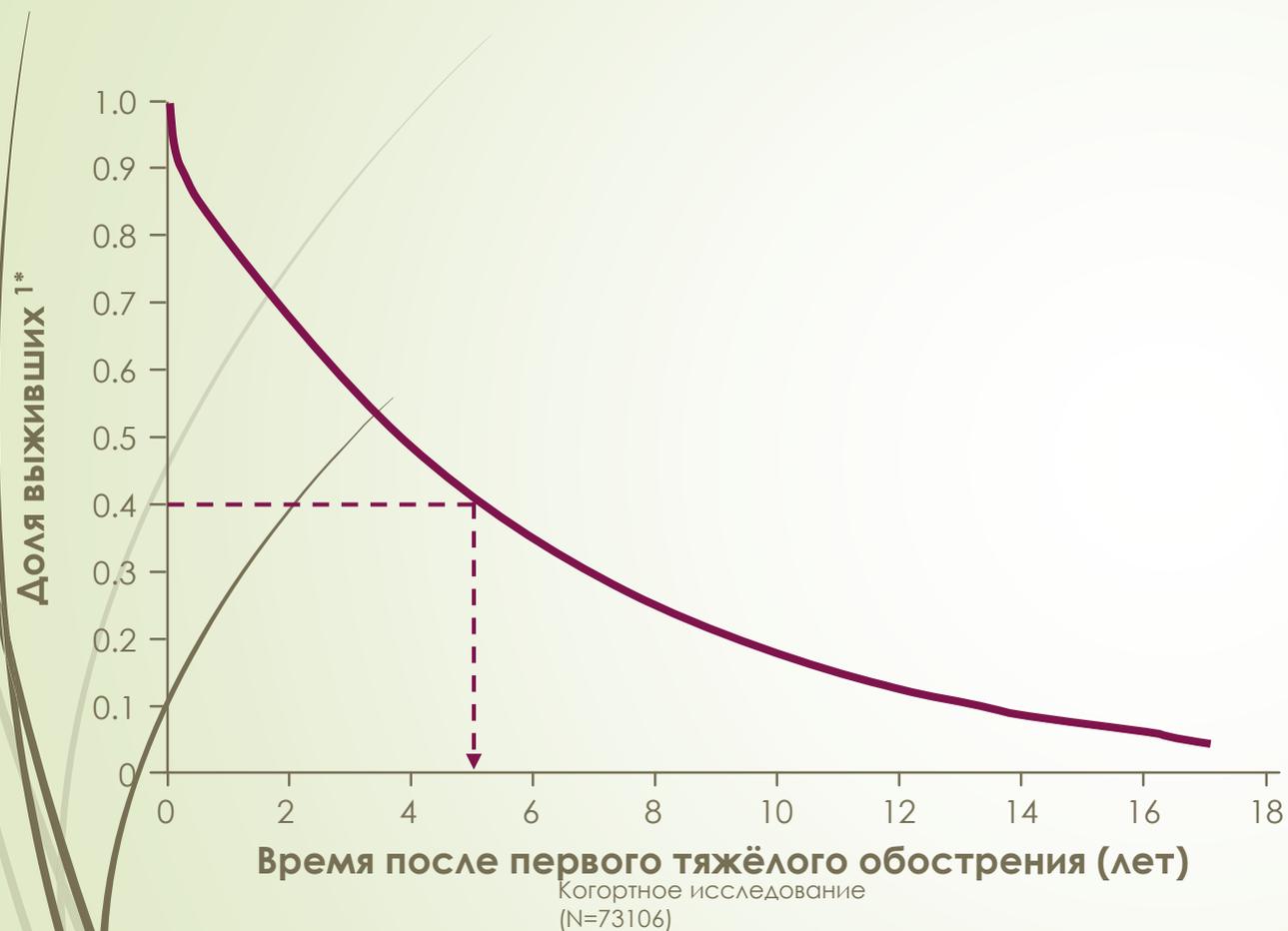
Тяжелое:
Госпитализация или вызов скорой помощи
Может быть связано с острой дыхательной недостаточностью

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) - глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; КДБА - короткодействующий β2-агонист;

КДАХ - короткодействующий антихолинергический препарат; сГКС - системные глюкокортикостероиды

From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2024. [Электронный ресурс], 07.03.2024г. URL: <http://www.goldcopd.org/>

Обострения повышают риск смерти¹⁻⁴



В течение 5 лет после первого тяжёлого обострения **в живых** остаются только **40%** пациентов^{1*}

*Когортное исследование, в котором изучались тяжёлые обострения ХОБЛ и их взаимосвязь со смертностью; приняли участие 73106 пациентов с первым тяжёлым обострением ХОБЛ, по поводу которого потребовалась госпитализация. Были найдены пациенты с доступными данными за период 1990 – 2005; наблюдение за ними продолжалось до смерти или до 31 марта 2007 года¹

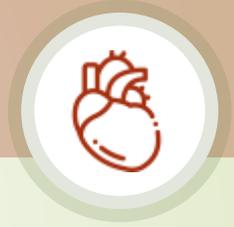
1. Suissa S, et al. Thorax. 2012;67:957–963; 2. Whittaker H, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17:427–437 (дополнительный материал); 3. Whittaker H, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17:427–437; 4. Rothnie KJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471

Последствия ХОБЛ могут повышать кардиопульмональные риски

55



Легкие и сердце фундаментально связаны¹



Еще в 17 веке врачи знали, что легкие и сердце работают как единое целое²



ХОБЛ повышает риск обострений у пациентов^{3,4} и таким образом может повышать риск **кардиопульмональных событий**, таких как серьезные СС события,^{5-7*} независимо от факторов риска СС⁸

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СС – сердечно-сосудистый, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

1. Forfia PR, et al. Pulm Circ 2013;3:5–19;
2. Ribatti D. J Angiogenes Res 2009;1:3;
3. Hurst JR, et al. N Engl J Med 2010;363:1128–1138;
4. Han MK, et al. Lancet Respir Med 2017;5:619–626;
5. Kunisaki KM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:51–57;
6. Reilev M, et al. Respirology 2019;24:1183–1190;
7. Finkelstein J, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2009;4:337–349;
8. Fisk M, et al. Hypertension 2018;71:499–506

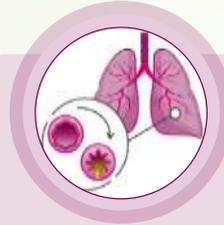
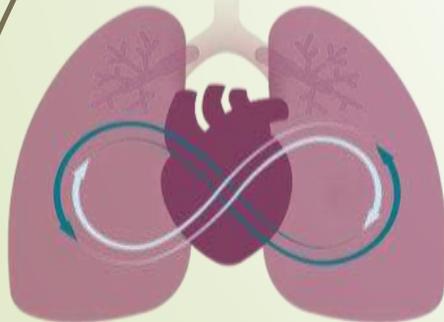
Потенциальные механизмы кардиопульмонального риска при ХОБЛ

Обострение



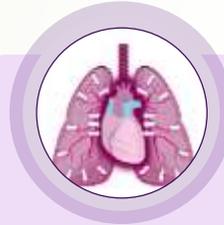
Предиктор легочных¹ и сердечно-сосудистых событий²⁻⁴

Катализатор для воспаления,² гиперинфляции^{3,5} и гипоксемии⁶



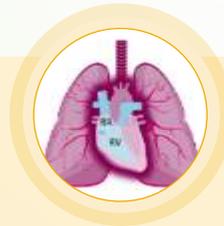
Воспаление

Воспаление в легких вызывает **системное воспаление**, приводящее к **атеротромбозу сердца и сосудов**²



Гиперинфляция

Гиперинфляция **сдавливает сердце**, затрудняет **перекачивание крови** и насыщение кислородом⁷



Гипоксемия

Гипоксическая вазоконстрикция легких может вызвать **легочную гипертензию**,⁶ что может привести к **правожелудочковой недостаточности*** и снижению сердечного выброса⁵

*в меньшинстве случаев

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

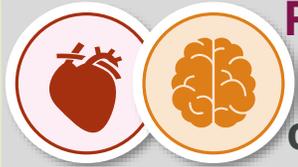
1. Müllerová H, et al. BMJ Open 2014;4:e006171; 2. Van Eeden S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:11–16; 3. Crisan L, et al. Front Cardiovasc Med 2019;6:79; 4.

Calderón Montero A, Semergen 2023;49:101928; 5. Rabe KF, et al. Eur Respir Rev 2018;27:180057; 6. Kent BD, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011;6:199–208; 7.

Aisanov Z, Khaltaev N. J Thorac Dis 2020;12:2791–2802

Влияние обострений ХОБЛ на другие органы и системы

57



Риск СС осложнений увеличивается в первые 10 дней после среднетяжёлого обострения ХОБЛ¹



У пациентов с ХОБЛ и СС заболеваниями **повышенный риск СС осложнений сохраняется до года** после обострения²



риск СС осложнений после обострения с течением времени



x4 риск



x2 риск



x2 риск

Риск СС осложнений сохраняется увеличенным в 10 раз в течение 30 дней после госпитализации по поводу тяжелого обострения²

Ухудшение симптомов и обострений ХОБЛ может привести к кардиопульмональным осложнениям и смертности¹⁻⁴



Пациенты с частым продуктивным кашлем имеют примерно в ~2x раза больший риск обострений в течение следующих 12 месяцев, чем пациенты без частого продуктивного кашля (OR 1.71, 95% CI 1.52, 1.93; n=5710)²

Обострения вызывают дальнейшие обострения¹, риск сердечно-сосудистых событий,^{3,7,8} при этом некоторые пациенты попадают в порочный круг, который в конечном итоге может привести к смерти.

После одного обострения у пациентов с ХОБЛ риск сердечно-сосудистых событий* повышался на 280% в первые 30 дней (HR 3.8, 95% CI 2.7, 5.5) и на 90% - в течение года после (HR 1.9, 95% CI)³

Риск смерти увеличивался на 80% у пациентов с ХОБЛ, у которых было два умеренных обострения в течение 1 года^{4†}

Схема адаптирована из Hurst JR, et al. Eur J Int Med 2020;73:1–6. Примечание: хотя определение и классификация обострений были обновлены в GOLD 2023, тяжесть обострения взята из более ранних определений и классификаций для соответствия опубликованным данным. *Умеренное или тяжелое обострение у пациентов с существующими факторами риска ССЗ или факторами риска; †на основе скорректированного OR 1.80 (1.19, 2.70).

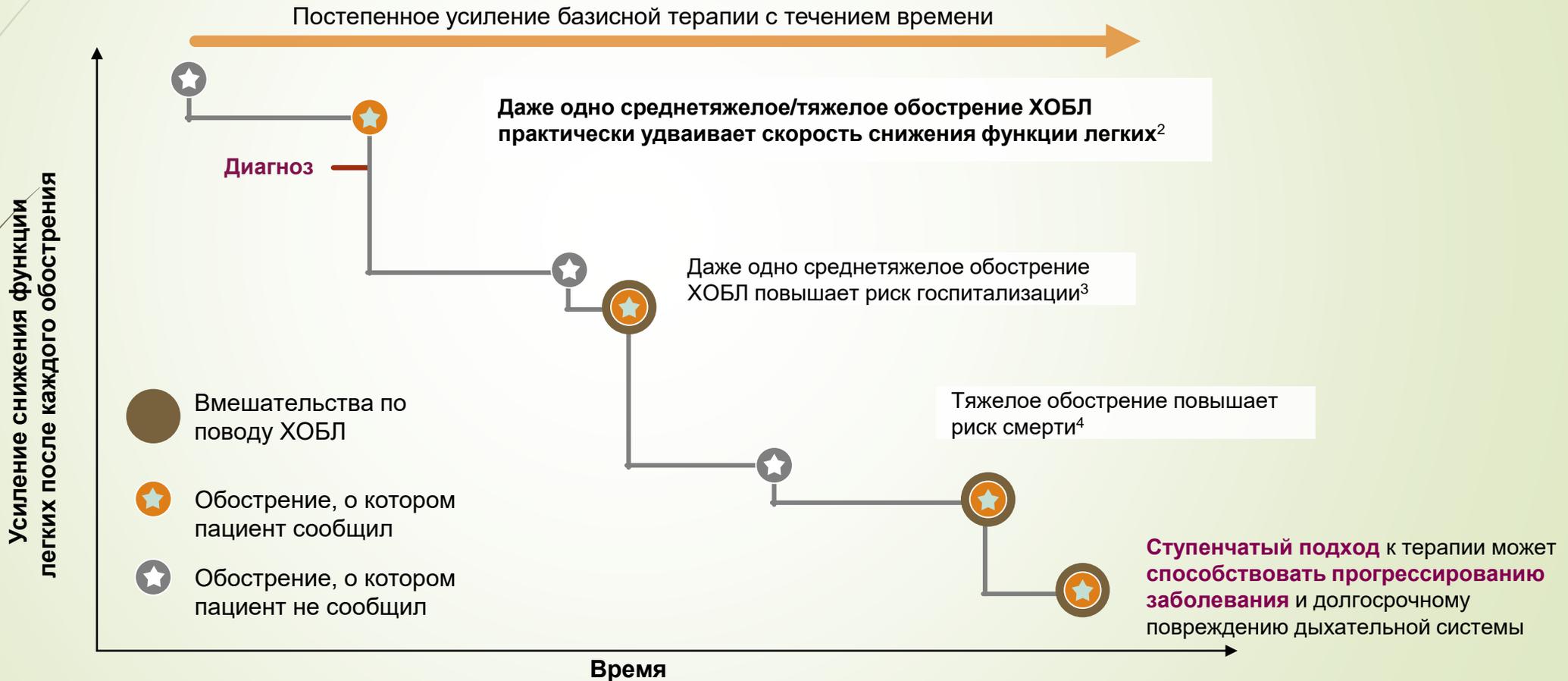
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, CI, confidence interval – доверительный интервал; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease- Глобальная инициатива по лечению и профилактике ХОБЛ; HR, hazard ratio - отношение рисков; OR, odds ratio - отношение шансов

1. Hurst JR, et al. Eur J Int Med 2020;73:1–6; 2. Hughes R, et al. Respir Med 2022;200:106921; 3. Kunisaki KM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:51–57; 4. Rothnie KJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471; 5. Müllerová H, et al. BMJ Open 2014;4:e00617; 6. Suissa S, et al. Thorax 2012;67:957–963; 7. Donaldson GC, et al. Chest 2010;137:1091–1097; 8. Goto T, et al. J Gen Intern Med 2018;33:1461–1468

Отсутствие усиления базисной терапии ХОБЛ после обострения может приводить к прогрессированию заболевания и развитию потенциально предотвратимых обострений

59

Пациенты могут сталкиваться с обострениями ХОБЛ до момента постановки диагноза, пациенты не сообщают о многих обострениях¹



ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

1. Leidy NK et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:316-325. 2. Dransfield MT et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195:324-330; 3. Vogelmeier CF et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:2407-2417; 4. Suissa S et al. *Thorax.* 2012;67:957-963

ХОБЛ-2023. Алгоритм терапии



* или 1 обострение, потребовавшее госпитализации

** инфекционные обострения, повторные пневмонии, микобактериозы, и др.; *** N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, mMRC - Medical Research Council Dyspnea Scale, модифицированная шкала одышки ДДБА -длительнодействующий бета2-агонист, ИГКС- ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, КДБА -короткодействующий бета2-агонист, НВЛ-неинвазивная вентиляция легких, ВПО—высокопоточная оксигенация, SpO₂-сатурация крови кислородом

Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Новая концепция и алгоритм ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология. 2023;33(5):587-594. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-5-587-594>

Факторы, которые необходимо учитывать при начале лечения ИКС

Факторы, которые следует учитывать при добавлении ИКС к бронходилататорам длительного действия:

(обратите внимание, что при прекращении приема ИКС сценарий отличается)

**НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДУЕТСЯ
ПРИМЕНЯТЬ**

Госпитализации в анамнезе по поводу обострений ХОБЛ*

≥ 2 обострений ХОБЛ средней степени тяжести в год*

Эозинофилы крови ≥300 клеток/мкл

Бронхиальная астма в анамнезе или сопутствующая

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ
ПРИМЕНЯТЬ**

1 обострение ХОБЛ средней степени тяжести в год*

Эозинофилы крови 100—300 клеток/мкл

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Повторные случаи пневмонии

Эозинофилы крови < 100 клеток/мкл

Микобактериальная инфекция в анамнезе

* обратите внимание, что эозинофилы в крови следует рассматривать как континуум; указанные значения представляют собой приблизительные точки отсечения; количество эозинофилов может колебаться.

Адаптировано и воспроизведено с разрешения © ERS 2019: *European Respiratory Journal* 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183 / 13993003.01219-2018 Опубликовано 13 декабря 2018 г.

1. В качестве стартовой терапии больным с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелыми обострениями (госпитализации), **если ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл;**
2. Пациентам с обострениями на фоне монотерапии **ДДАХ или ДДБА, если ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл;**
3. Пациентам с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелыми обострениями на фоне лечения **ДДАХ+ДДБА, если ЭОЗ ≥ 100 кл/мкл;**
4. При сочетании ХОБЛ и БА¹⁻³.

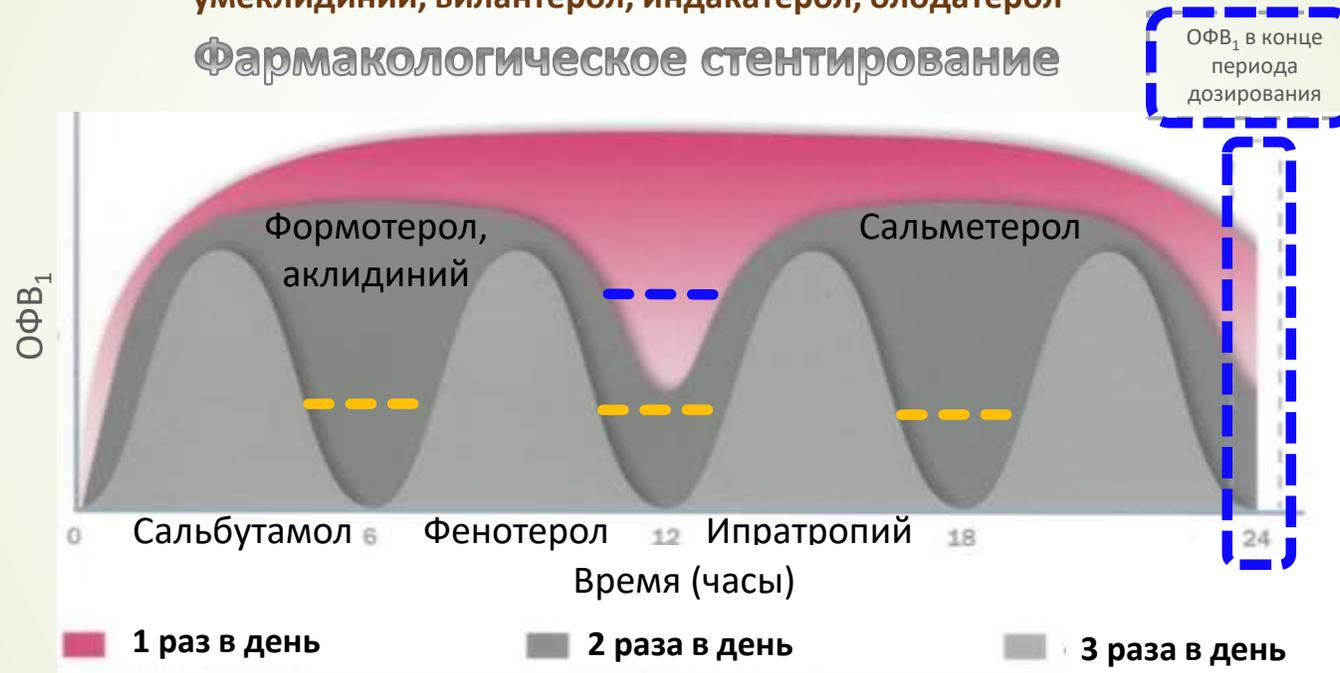
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

ДДАХ-длительнодействующие антихолинергики, ДДБА-длительнодействующие бета агонисты, иГКС-ингаляционные глюкокортикостероиды, ЭОЗ-эозинофилы, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

- Показания к ИГКС+ДДАХ+ДДБА при ХОБЛ**
1. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Am.J. Respir. Crit. Care Med. 2022; 206(1): 17-24.
 2. Garcia-Rimando BL, de March E, et al. Expert Rev. Respir. Med. 2021; 15(1):143-152208.
 3. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, et al. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022;17 165–180.

ХОБЛ: не все бронхолитики одинаковы

тиотропий, гликопирроний,
умеклидиний, вилантерол, индакатерол, олодатерол
Фармакологическое стентирование



GOLD-2023 – Глава 4 – Лечение стабильной ХОБЛ – Группа E

- **Иницилирующая терапия**
 - «... должна стартовать с комбинации ДДАХ+ДДБА
 - ... рассмотреть применение ДДАХ+ДДБА+ИГКС в группе E, если ЭОЗ > 300 кл/мкл (практическая рекомендация)
 - ...Мы не поддерживаем использование комбинации ИГКС+ДДБА при ХОБЛ...
 - ...Если у пациентов ХОБЛ есть сопутствующая астма, то они должны лечиться, как пациенты с астмой»

Сравнение комбинаций ДДАХ/ДДБА между собой



ТИО/ОЛО



ИНД/ГЛИК



УМЕ/ВИ



ФОРМ/АКЛ



ФОРМ/ГЛИКО

| | ТИО/ОЛО | ИНД/ГЛИК | УМЕ/ВИ | ФОРМ/АКЛ | ФОРМ/ГЛИКО |
|---|---|---|--|----------------|----------------|
| Кратность приема | 1 раз в день | ЕС: 110/50 x 1 раз США: 27.5/15.6 x 2 раза | 1 раз в день | 2 раза в день | 2 раза в день |
| Минимальный ОФВ1 (мл) vs плацебо ¹ | 162-208 | 189-200 | 167 | 129-143 | 103-150 |
| Уменьшение одышки в баллах TDI vs плацебо ¹ | 1.2-2.05 | 1.09-1.37 | 1.2 | 1.29-1.44 | нет данных |
| Качество жизни Δ SGRQ (баллы) vs плацебо ¹ | -4.89 | -3.01 (ниже МКЗР) | -5.51 | от NS до -4.36 | от NS до -2.52 |
| Тесты с физической нагрузкой | > ТИО ²⁻⁴ – шаттл-тест, – велоэргометрия с постоянной нагрузкой, – шестиминутная ходьба | > ПЛАЦЕБО, но = ТИО ⁵ (велоэргометрия с постоянной мощностью) | = ПЛАЦЕБО ^{6,7} (шаттл-тест) | нет данных | нет данных |
| Снижение частоты среднетяжелых/тяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ vs ТИО | - 7% (p=0,0498*) ⁸ | -10% (p=0,096) ⁹ умеренные и тяж. обостр. +16% (p=0,036) ⁹ тяж. обострения | = ТИО ¹⁰ | нет данных | нет данных |

1. Miravittas M et al. Tuberc Respir Dis (Seoul). 2018;81:198-215.

2. Troosters T, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 1021-1032

3. O'Donnell D, et al. Eur Respir J 2017; 49: pii: 1601348.

4. EBhriese M, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13: 1407-1419.

5. Beeh KM, et al. Respir Med 2014; 108: 584-592.

6. Riley JH, et al. ERJ Open Res 2018; 4: 00073-2017.

7. Maitake F, et al. Ther Adv Respir Dis 2014; 8: 169-181.

8. Calverley PMA et al. Lancet Respir Med. 2018;6(5):337-44.

9. Wiedrichs JA, et al. Lancet Respir Med. 2013;1:199-209.

10. Declamer M, et al. Lancet Respir Med. 2014;2:472-86.

*запланированный уровень достоверности p<0,01 не был достигнут,
МКЗР – минимально клинически значимая разница

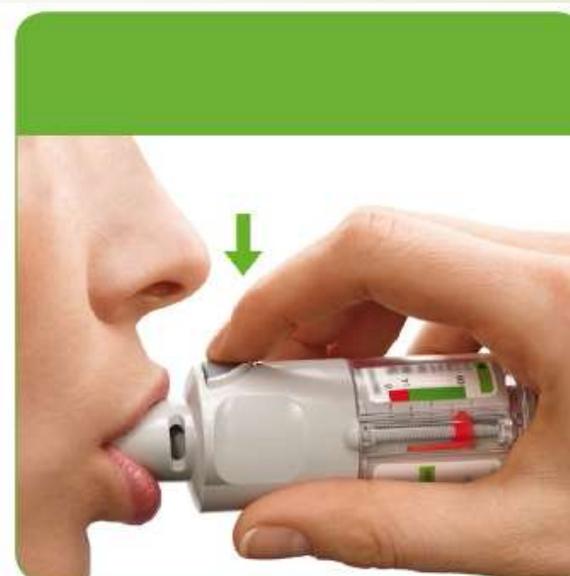
Всего 3 простых шага по применению ингалятора Респимат®*



- Держите колпачок закрытым
- Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, до щелчка (пол-оборота)



- Откройте колпачок до упора



- Сделайте медленный полный выдох
- Обхватите мундштук губами, не перекрывая воздухозаборники
- Делая медленный глубокий вдох через рот, нажмите кнопку подачи дозы и продолжайте делать вдох
- Задержите дыхание примерно на 10 секунд или так долго, как Вы можете
- Для получения второй ингаляционной дозы повторите: Поверните, Откройте, Нажмите

Респимат®: легочная депозиция >50%¹⁻⁵



*Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Спиролто® Респимат®.

1. Hochrainer D. et al. // J Aerosol Med. 2005;18(3):273-282. 2. Schurmann W. et al. // European Respiratory Society Congress; September 4-8, 2004; Glasgow. 3. Pitcairn G. et al. // J. Aerosol Med. 2005. 18 (3): 264-272. 4. Brand P et al.// Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008; 3(4):763-70. 5. Хроническая обструктивная болезнь лёгких. / МОО Российское респираторное общество, 2016. <http://spulmo.ru>

Респимат®: беспропеллентный ингалятор, создающий «мягкий» аэрозоль (Soft Mist™)¹

- ▶ Респимат® высвобождает отмеренную дозу лекарственного препарата в виде мелкодисперсного, медленно движущегося, длительно выделяемого аэрозольного облака²
- ▶ Респимат® разработан для того чтобы:³
 - ▶ Достичь высокоэффективной доставки лекарственного средства
 - ▶ Избежать высокой депозиции препарата в ротоглотке
- ▶ Аэрозоль создается сжатой пружиной, которая при распрямлении выталкивает отмеренный объем 15 мкл лекарственного вещества в жидкой форме через сверхтонкую систему двойного сопла²

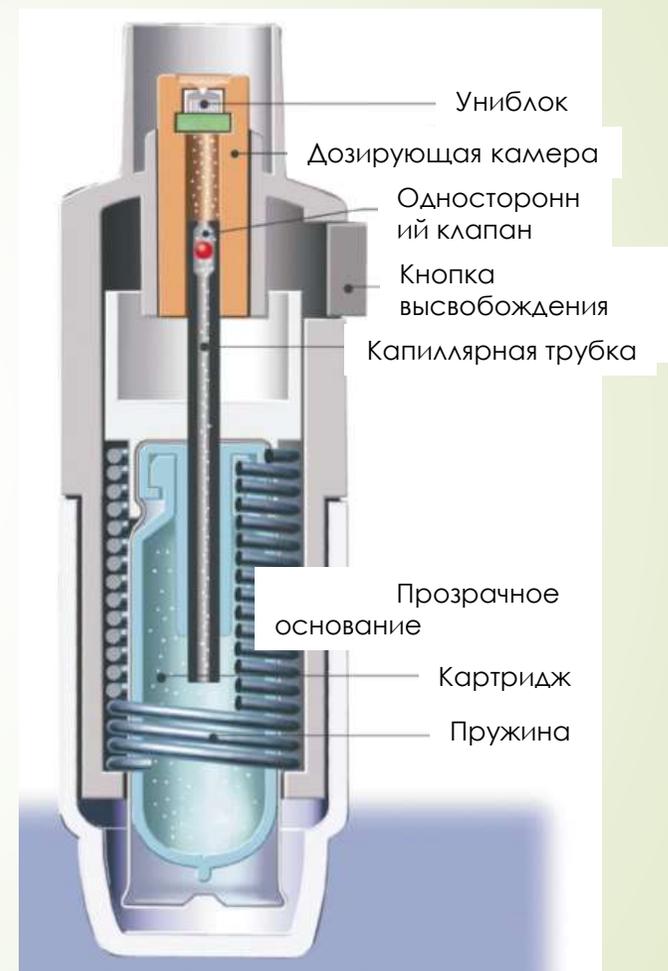


Рисунок на основе материалов Dalby R Co. соавт.⁴

Первичная классификация была изменена с ABCD на ABE, чтобы подчеркнуть важность влияния обострений ХОБЛ на выбор терапии вне зависимости от симптомов

68



➤ Значение

Создание группы E поможет упростить первоначальные решения о выборе терапии, поскольку нет необходимости отдельно оценивать выраженность симптомов у пациентов с обострениями.

Трехкомпонентная терапия является единственной, снижающей смертность

69



2023

- GOLD 2023 включает раздел с информацией о **возможностях терапии для снижения смертности от ХОБЛ**

| Терапия | РКИ* | Влияние терапии на смертность | Характеристика пациентов |
|---------------------------|------|--|--|
| Фармакотерапия | | | |
| ИГКС + ДДАХ + ДДБА | Да | Снижение HR при трехкомпонентной терапии vs двухкомпонентная бронходилатация: IMPACT: HR 0.72 (95% ДИ: 0.53, 0.99) ¹ ETHOS: HR 0.51 (95% ДИ: 0.33, 0.80) ² | Пациенты с симптомами с частыми или тяжелыми обострениями в анамнезе |

- Немедикаментозная терапия, снижающая смертность, включает отказ от курения, легочную реабилитацию, длительную оксигенотерапию, неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением и операцию по уменьшению объема легких.

Значение

Трехкомпонентная терапия признана **единственной** фармакотерапией, которая позволяет снизить смертность

Данный раздел включает результаты клинических исследований ETHOS и IMPACT результаты HR в единой таблице

В главе подчеркивается **важность влияния на смертность** как одну из целей терапии, и указано на **преимущества трехкомпонентной терапии в отношении смертности.**

*Рандомизированные клинические исследования с предварительно заданным анализом смертности (первичная или вторичная конечная точка)

GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОБЛ; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, HR - hazard ratio – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, vs – о сравнению с, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик; ДДБА – длительнодействующие бета2-агонисты, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид

1. Lipson DA, et al. N Engl J Med. 2018;378:1671–1680; 2. Rabe KF, et al. N Engl J Med. 2020;383(1):35–48 3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. [Электронный ресурс], 07.03.2024г. URL: <http://www.goldcopd.org/>

Факторы, которые необходимо учитывать при начале лечения ИКС

Факторы, которые следует учитывать при добавлении ИКС к бронходилататорам длительного действия:

(обратите внимание, что при прекращении приема ИКС сценарий отличается)

**НАСТОЯТЕЛЬНО
РЕКОМЕНДУЕТСЯ
ПРИМЕНЯТЬ**

Госпитализации в анамнезе по поводу обострений ХОБЛ*

≥ 2 обострений ХОБЛ средней степени тяжести в год*

Эозинофилы крови ≥300 клеток/мкл

Бронхиальная астма в анамнезе или сопутствующая

**РЕКОМЕНДУЕТСЯ
ПРИМЕНЯТЬ**

1 обострение ХОБЛ средней степени тяжести в год*

Эозинофилы крови 100—300 клеток/мкл

НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ

Повторные случаи пневмонии

Эозинофилы крови < 100 клеток/мкл

Микобактериальная инфекция в анамнезе

* обратите внимание, что эозинофилы в крови следует рассматривать как континуум; указанные значения представляют собой приблизительные точки отсечения; количество эозинофилов может колебаться.

Адаптировано и воспроизведено с разрешения © ERS 2019: *European Respiratory Journal* 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183 / 13993003.01219-2018 Опубликовано 13 декабря 2018 г.

**ИГКС + ДДБА более не рекомендованы в качестве стартовой терапии.
Трехкомпонентная терапия является предпочтительной во всех случаях, когда
71 необходимо назначение ИГКС**

- В программе ХОБЛ-2023 терапия **ИГКС + ДДБА** удалена из алгоритмов для выбора стартовой терапии и для последующей терапии
- При наличии показаний для назначения ИГКС необходимо отдавать предпочтение **ИГКС + ДДАХ + ДДБА**, так как показаны **преимущества** перед ИГКС + ДДБА
- Для пациентов с ХОБЛ без признаков БА, которые получают терапию ИГКС + ДДБА и имеют хороший контроль симптомов и обострений, может быть продолжена терапия ИГКС + ДДБА
 - При наличии **обострений**, объем терапии должен быть увеличен до **ИГКС + ДДАХ + ДДБА**
 - При наличии **выраженных симптомов** следует рассмотреть назначение **ДДАХ + ДДБА**

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик; ДДБА – длительнодействующие бета2-агонисты, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид

Показания к ИГКС+ДДАХ+ДДБА при ХОБЛ

1. В качестве стартовой терапии больным с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелыми обострениями (госпитализации), **если ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл;**
2. Пациентам с обострениями на фоне монотерапии **ДДАХ или ДДБА, если ЭОЗ ≥ 300 кл/мкл;**
3. Пациентам с ≥ 2 умеренными обострениями или ≥ 1 тяжелыми обострениями на фоне лечения **ДДАХ+ДДБА, если ЭОЗ ≥ 100 кл/мкл;**
4. При сочетании ХОБЛ и БА¹⁻³.

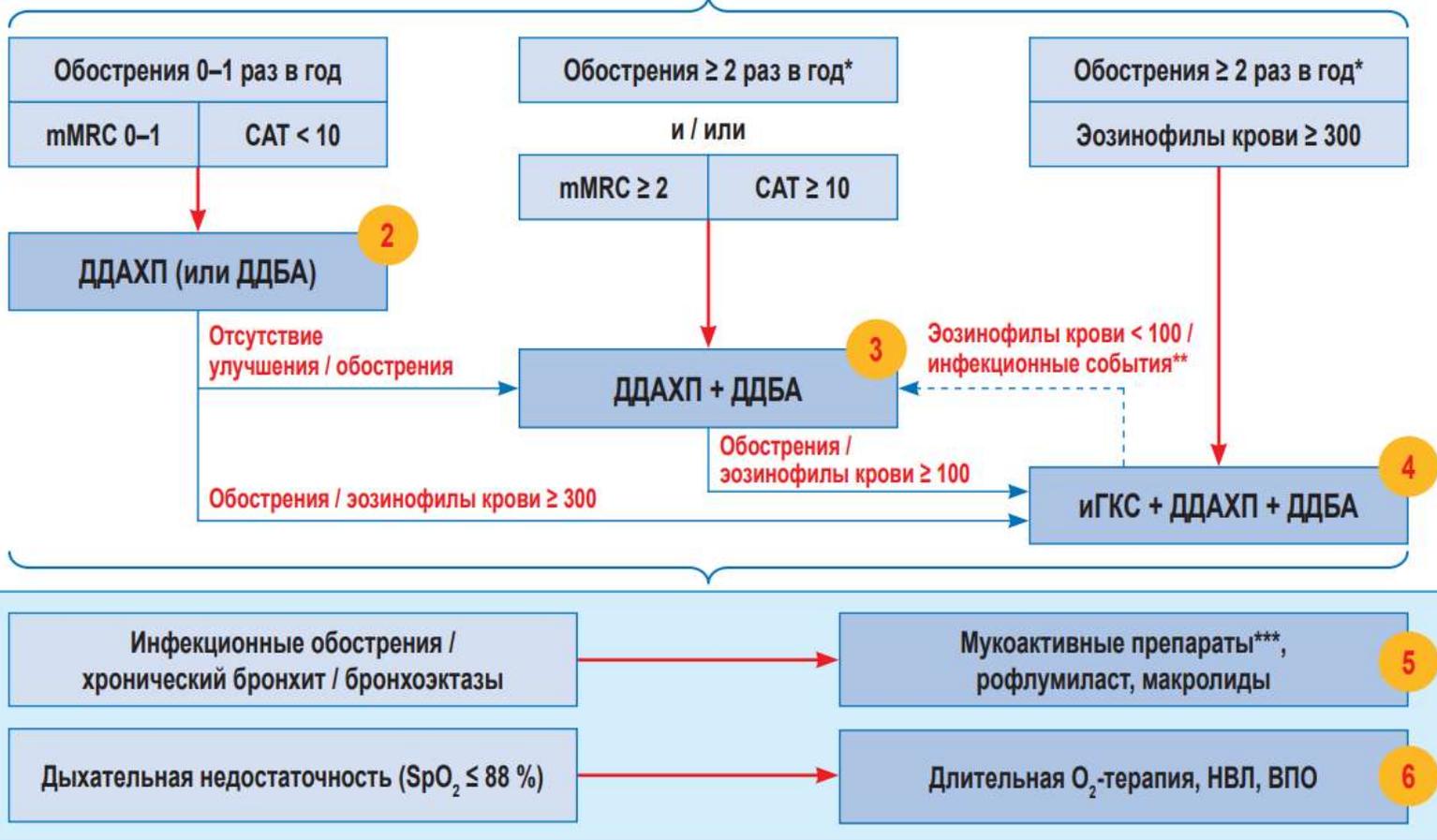
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)

ДДАХ-длительнодействующие антихолинергики, ДДБА-длительнодействующие бета агонисты, ИГКС-ингаляционные глюкокортикостероиды, ЭОЗ-эозинофилы, БА – бронхиальная астма, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

1. Singh D., Agusti A., Martinez F.J. et al. Am.J. Respir. Crit. Care Med. 2022; 206(1); 17-24.
2. Calzetta L, Ritondo BL, de Marco P. et al. Expert Rev Respir Med. 2021 Jan;15(1):143-152208.
3. Cazzola M, Rogliani P, Laitano R, et al. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2022;17 165–180.

Алгоритм терапии ХОБЛ 2023 (проект РРО)

- Модификация факторов риска (отказ от курения, вакцинация от респираторных инфекций, уменьшение экспозиции к внешним и домашним поллютантам)
- Немедикаментозные методы (респираторная реабилитация, физическая активность, питание и др.)
- Лечение сопутствующих заболеваний
- Обучение технике ингаляции и основам самоконтроля
- КДБА по потребности



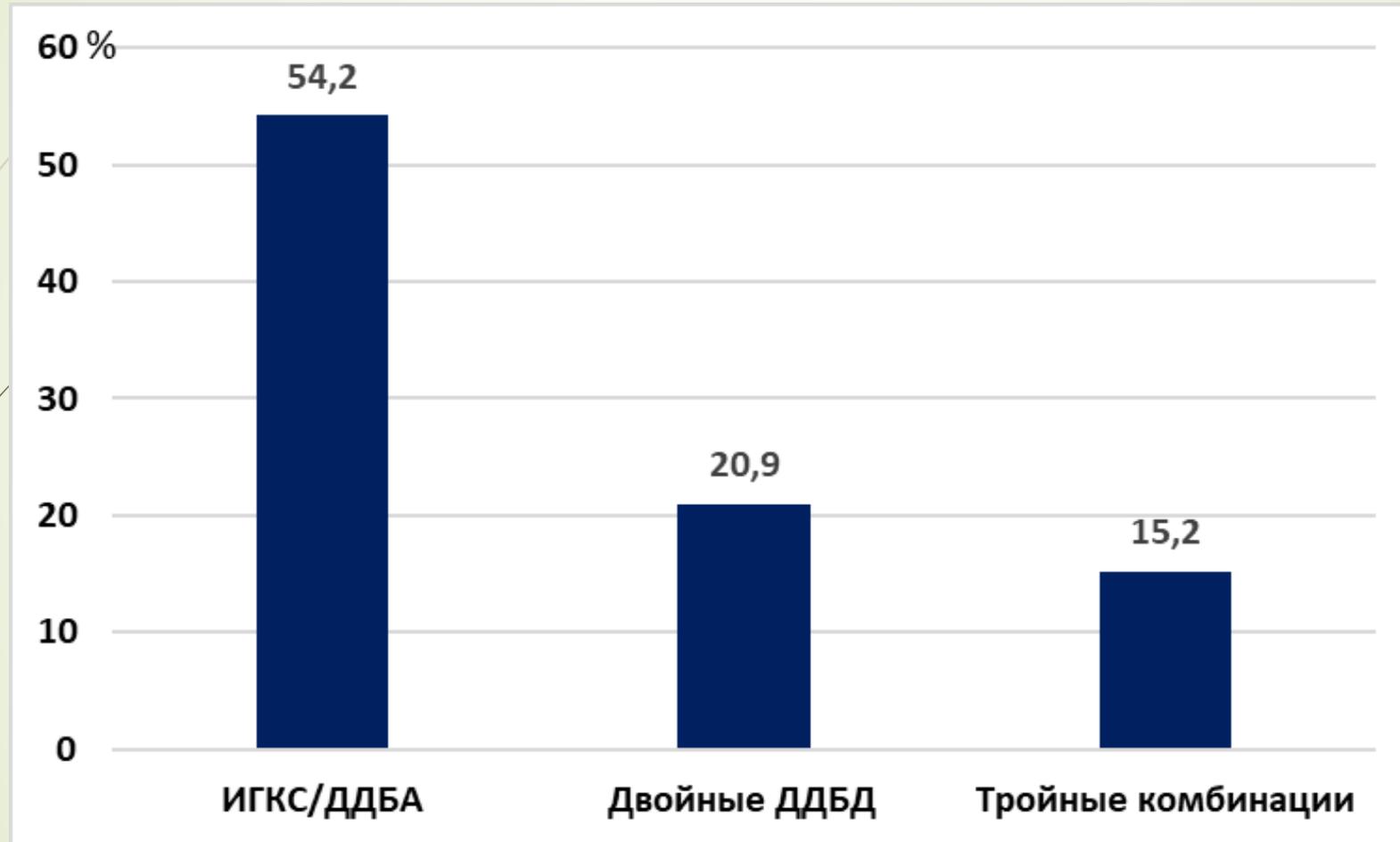
КДБА – короткодействующие β_2 -агонисты адренорецепторов; mMRC (modified Medical Research Council dyspnea scale) – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета; ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты адренорецепторов; иГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; SpO₂ – насыщение гемоглобина артериальной крови кислородом; CAT (COPD Assessment Test) – оценочный тест хронической обструктивной болезни легких; НВЛ – неинвазивная вентиляция легких; ВПО – высокопоточная оксигенотерапия;

* – или 1 обострение, при котором потребовалась госпитализация;

** – инфекционные обострения, повторные пневмонии, микобактериозы и т. п.;

*** – N-ацетилцистеин, эрдостеин, карбоцистеин

Частота назначений сочетаний препаратов в течение последнего года у пациентов с ХОБЛ (2020 год)



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ДДБА -длительнодействующий бета2-агонист, ИГКС- ингаляционный глюкокортикостероид, ДДБА – длительнодействующий бронходилататор

ХОБЛ, Татарстан 330 больных (2016-2020; РКБ, 16ГКБ, 7ГКБ, 12ГКБ)

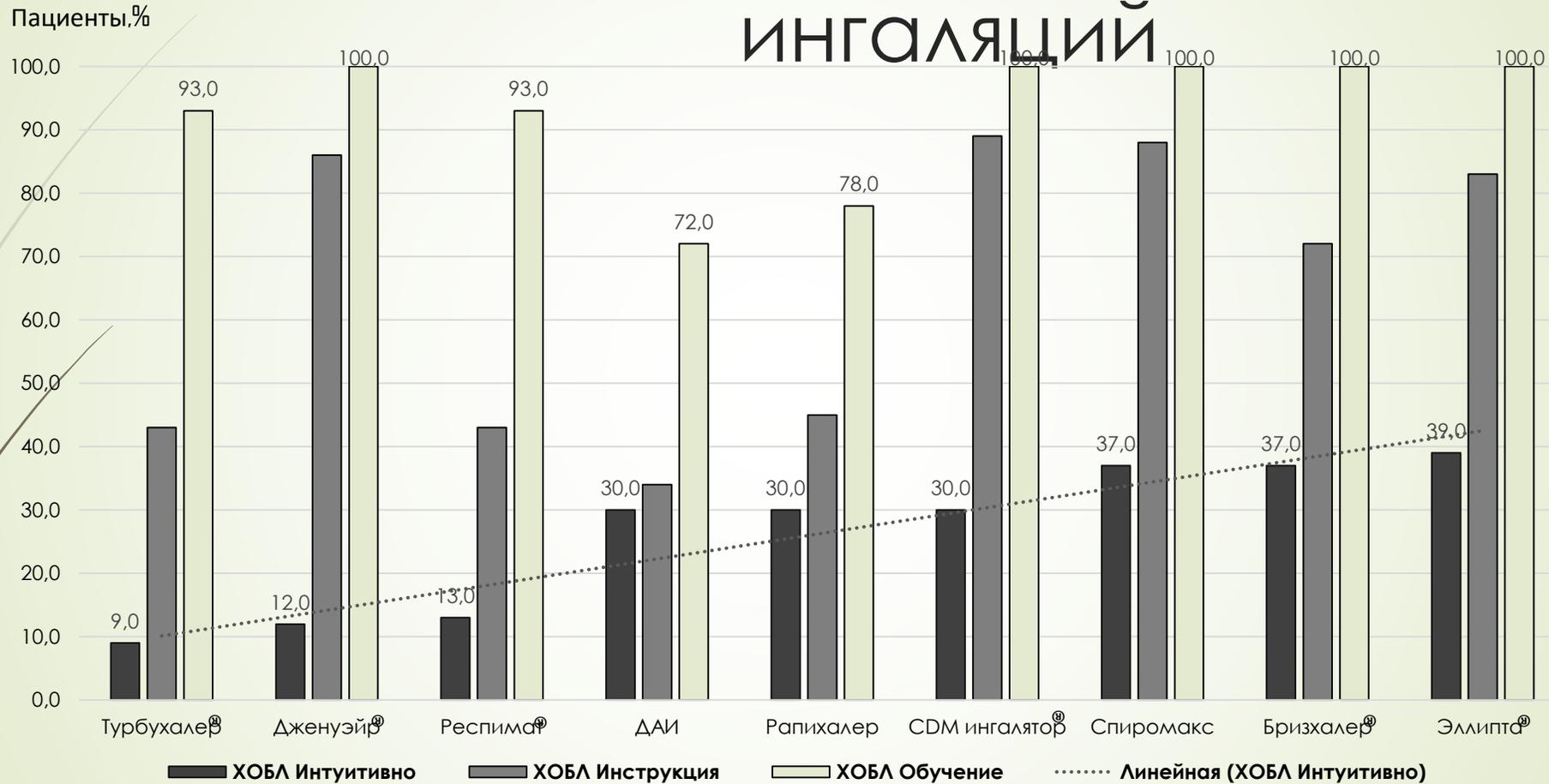
Пациенты, %



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, РКБ-республиканская клиническая больница, ГКБ- городская клиническая больница

100 пациентов с ХОБЛ: правильность

ИНГАЛЯЦИЙ



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ДАИ-дозированный аэрозольный ингалятор

БУД/ГЛИ/ФОРМ - фиксированная тройная комбинация (ИГКС/ДДАХ/ДДБА) й терапии ХОБЛ¹

1 ингаляция:

ИГКС (БУД)

будесонид микронизированный 160 мкг

ДДАХ (ГЛИ)

гликопиррония бромид микронизированный
9,0 мкг (в пересчете на гликопирроний 7,2 мкг)

ДДБА (ФОРМ)

формотерола фумарата дигидрат
микронизированный 5,0 мкг (в пересчете на
безводный формотерола фумарат 4,8 мкг)

Дозирование

2 ингаляции 2 р/сутки



**Устройство доставки:
АЭРОСФЕРА**

БУД – будесонид, ФОРМ – формотерол, ГЛИ – гликопирроний, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительно действующий β_2 -агонист, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, р/сутки – раз в сутки, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брезтри Аэросфера 160 мкг + 7,2 мкг + 5,0 мкг/доза (аэрозоль для ингаляций дозированный). Регистрационное удостоверение ЛП-N001229 от 19.09.2022

УНИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ТРЁХ КОМПОНЕНТОВ

- Будесонид – оптимальная аффинность, длительность действия (эстерификация), проверенная безопасность (беременные, кормящие)
- Гликопирроний – холиноблокатор длительного действия с быстрым началом бронходилатации, доказанное влияние на воздушную ловушку, высокий уровень безопасности (проверено на препарате с системным действием)
- Индакатерол – адреномиметик длительного действия с быстрым началом, высокий уровень кардиобезопасности в условиях коморбидности, положительное влияние на гемодинамику

Программа клинических исследований III фазы по оценке БУД/ГЛИ/ФОРМ

ETHOS
KRONOS

Два рандомизированных, многоцентровых двойных слепых исследования III фазы в параллельных группах по оценке эффективности и безопасности терапии у пациентов с ХОБЛ с применением БУД/ГЛИ/ФОРМ

N=8588^a

ETHOS^{1,2}
(52 Недели)

Первичная конечная точка: ежегодная частота умеренных/тяжелых обострений ХОБЛ

N=1902^a

KRONOS³
(24 Недели)

Первичная конечная точка:

- ОФВ₁ AUC₀₋₄
- Изменение от исходного уровня ОФВ₁ перед применением препарата

KRONOS расширенное исследование⁴
N=456
(28 Недель)

Оценка безопасности в отношении костной системы и глаз, а также других нежелательных явлений, представляющих особый интерес.

^aчисло рандомизированных пациентов.

БУД – будесонид, ФОРМ – формотерол, ГЛИ – гликопирроний ОФВ₁ - объем форсированного выдоха за 1 секунду, AUC - area under the curve - площадь под кривой, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

1. Rabe KF et al. *Respir Med.* 2019;158:59-66; 2. Rabe KF et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med.* 2020;383:35-48; 3. Ferguson GT et al. Article and supplementary appendix. *Lancet Respir Med.* 2018;6:747-758; 4. Kerwin EM et al. *Respir Res.* 2019;20:16.

Дизайн исследования ETHOS

Рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы в параллельных группах продолжительностью 52 недели, проводимое в 26 странах^{1,2}

Все препараты применяли два раза в сутки с помощью одного ингалятора АЭРОСФЕРА™



^аВсе пациенты при необходимости получали сальбутамол для купирования симптомов; ^бФакторы стратификации при рандомизации включали обострения в анамнезе (1 или ≥ 2 умеренных/тяжелых обострений), ОФВ₁ после применения бронхолитика (от 25 % до < 50 % или от 50 % до < 65 % от должного), количество эозинофилов в крови (< 150 или ≥ 150 клеток/мм³) и страну; ^сБУД/ФОРМ ДАИ, применяемые с помощью ингалятора АЭРОСФЕРА™, отсутствуют на рынке, АЭРОСФЕРА – ДАИ, использованные в данном исследовании; ^дВизит представлял собой телефонный звонок; все остальные визиты проводились в исследовательском центре; ^е Обратимость обструкции при применении КДБА (для классификации) и КДАХ (для характеристики) оценивали в ходе визитов 2 и 3 соответственно.

ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероиды, р/сутки – раз в сутки, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, БУД – будесонид, ФОРМ – формотерол, ГЛИ – гликопирроний, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, КДАХ – короткодействующий антихолинергический препарат

1. Rabe KF et al. *Respir Med.* 2019;158:59-66; 2. Rabe KF et al. Article and supplementary appendix online ahead of print. *N Engl J Med.* 2020.

Исследуемая популяция

Терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ снижала частоту умеренных и тяжелых обострений по сравнению с двухкомпонентной терапией

81

В 52-недельном исследовании ETHOS, терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ приводила к:

Оцениваемая по модели частота умеренных или тяжелых обострений ХОБЛ^a



NNT^{2,b} = 3* vs ДДАХ/ДДБА

NNT^{2,b} = 7* vs ИГКС/ДДБА
(95% ДИ: 4 - 18)

*NNT = 3 Для предотвращения 1 обострения необходимо пролечить 3 пациента

*NNT = 7 Для предотвращения 1 обострения необходимо пролечить 7 пациентов

Примечания: все препараты применяли 2 р/сутки.

^aВыборка mITT; ^bсоответствует числу пациентов, которые должны получать в течение 1 года терапию БУД/ГЛИ/ФОРМ для предотвращения 1 дополнительного умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ vs двухкомпонентная терапия.

БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ал, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительно действующий β_2 -агонист, vs – по сравнению с, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT – modified intent-to-treat – модифицированная выборка ITT, RR – rate ratio – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал, NNT – number needed to treat – число пациентов, которых необходимо лечить для выявления преимущества исследуемой терапии

Оценка смертности

82

Предопределенная вторичная конечная точка

Время до смерти (по любой причине)

Дополнительный анализ смертности на финальных данных

- Время до смерти (по любой причине):
 - Среди пациентов, получавших и не получавших терапию
 - Среди пациентов, получавших терапию
 - Среди пациентов, получавших и не получавших терапию в подгруппах в соответствии с анамнезом обострений, ОФВ₁ % от должного, и предшествующей терапии
- Анализ времени до смерти для оценки возможных последствий отмены ИГКС
- Смертность в зависимости от уровня эозинофилов крови

Взаимосвязь между обострениями ХОБЛ и смертностью

- Оценка частота среднетяжелых и тяжелых обострений в зависимости от выживаемости
- Медиана времени от обострения до смерти

Риск летального исхода по любой причине

В течение 52 недель
при применении
БУД/ГЛИ/ФОРМ показано



Значимое снижение vs ДДАХ/ДДБА

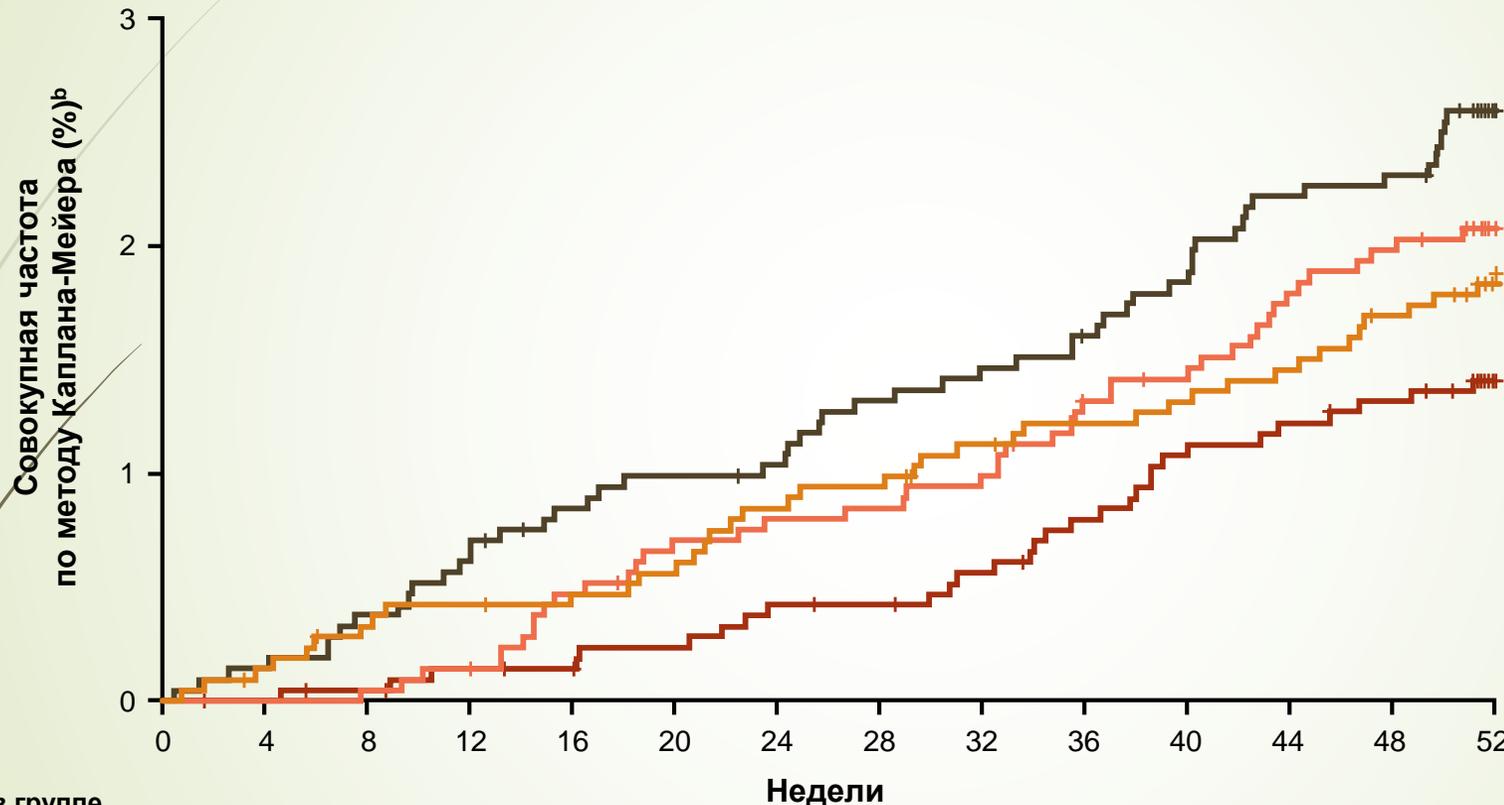
ОР: 0,51; 95% ДИ: 0,33 – 0,80; $p=0,0035$

NNT = 80 vs ДДАХ/ДДБА*

(95% ДИ: 58 - 198)

28% снижение vs ИГКС/ДДБА

ОР: 0,72; 95% ДИ: 0,44 – 1,16; $p=0,1721$



Число пациентов в группе

| | | | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| БУД/ГЛИ/ФОРМ 320/14,1/10 мкг | 2137 | 2136 | 2134 | 2131 | 2130 | 2127 | 2123 | 2122 | 2118 | 2112 | 2106 | 2103 | 2100 | 2075 |
| БУД/ГЛИ/ФОРМ 160/14,1/10 мкг | 2121 | 2121 | 2120 | 2118 | 2110 | 2104 | 2102 | 2101 | 2098 | 2087 | 2084 | 2076 | 2072 | 2062 |
| ГЛИ/ФОРМ 14,1/10 мкг | 2120 | 2117 | 2112 | 2106 | 2100 | 2097 | 2095 | 2089 | 2086 | 2082 | 2077 | 2069 | 2067 | 2045 |
| БУД/ФОРМ 320/10 мкг | 2131 | 2127 | 2122 | 2120 | 2118 | 2116 | 2110 | 2108 | 2102 | 2099 | 2097 | 2094 | 2088 | 2075 |

***NNT = 80 Для предотвращения 1 летального исхода необходимо пролечить 80 пациентов**

БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ДИ – доверительный интервал, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергический препарат, ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист, vs – по сравнению с, ОР – отношение рисков, NNT – number needed to treat – число пациентов, которых необходимо лечить для выявления преимущества исследуемой терапии.

Martinez FJ et al. Article and supplementary appendix. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564.

Первичная
конечная
точка

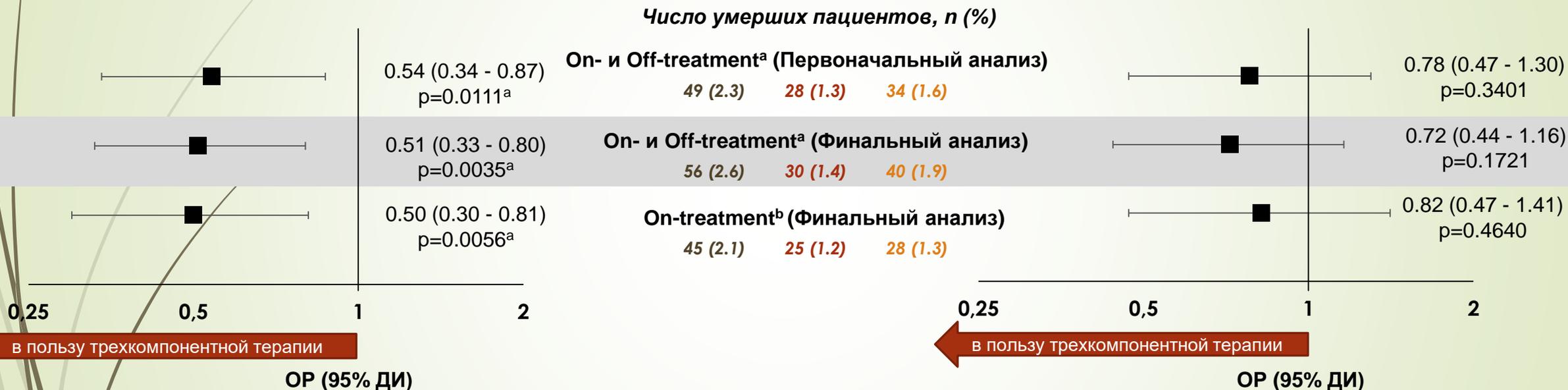
Терапия БУД 320/ГЛИ/ФОРМ значительно увеличивала время до смерти в сравнении с двухкомпонентной

84

6

БУД/ГЛИ/ФОРМ (n=2137) vs. ГЛИ/ФОРМ (n=2120)

БУД/ГЛИ/ФОРМ (n=2137) vs. БУД/ФОРМ (n=2131)



Как и в первоначальном, так и в финальном анализе, риск смерти был значительно ниже при терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ vs ДДАХ/ДДБА (нескорректированный p=0.0035^a), что эквивалентно **NNT=80*** (95% ДИ: 58 - 198)

***NNT = 80 Для предотвращения 1 летального исхода необходимо пролечить 80 пациентов**

^A On-treatment – пациенты получавшие терапию до конца исследования, Off-treatment – пациенты, рандомизированные в одну из групп терапии, но получавшие ее не до конца исследования, ^B анализ смертности во время применения терапии включал случаи, произошедшие в течение 30 дней после последнего дня терапии.

БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ДИ – доверительный интервал, vs – по сравнению с, ОП – относительный риск, NNT - number needed - treat – число пациентов, которых необходимо лечить для выявления преимущества исследуемой терапии.

Martinez FJ et al. Article and supplementary appendix. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564.

Результаты терапии БУД 160/ГЛИ/ФОРМ

~70% пациентов имели ≥ 1 факторов сердечно-сосудистого риска на момент включения в исследование

Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (Популяция по изучению безопасности)

| | БУД/ГЛИ/ФОРМ 320/14,4/10 мкг (n=2144) | БУД/ГЛИ/ФОРМ 160/14,4/10 мкг (n=2124) | ГЛИ/ФОРМ 14,4/10 мкг (n=2125) | БУД/ФОРМ 320/10 мкг (n=2136) | Все пациенты (N=8529) |
|--|--|--|--|---|----------------------------------|
| | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) | n (%) |
| ≥ 1 факторов сердечно-сосудистого риска | 1511 (70.5) | 1505 (70.9) | 1492 (70.2) | 1513 (70.8) | 6021 (70.6) |
| Артериальная гипертензия | 1272 (59.3) | 1252 (58.9) | 1250 (58.8) | 1251 (58.6) | 5025 (58.9) |
| Высокий уровень холестерина | 769 (35.9) | 769 (36.2) | 744 (35.0) | 761 (35.6) | 3043 (35.7) |
| Сахарный диабет | 398 (18.6) | 400 (18.8) | 339 (16.0) | 358 (16.8) | 1495 (17.5) |
| Стенокардия | 162 (7.6) | 154 (7.3) | 147 (6.9) | 165 (7.7) | 628 (7.4) |
| Инфаркт миокарда | 142 (6.6) | 166 (7.8) | 138 (6.5) | 158 (7.4) | 604 (7.1) |
| Заболевание периферических сосудов | 162 (7.6) | 151 (7.1) | 137 (6.4) | 116 (5.4) | 566 (6.6) |
| Фибрилляция предсердий | 121 (5.6) | 92 (4.3) | 89 (4.2) | 87 (4.1) | 389 (4.6) |
| Инсульт | 71 (3.3) | 54 (2.5) | 51 (2.4) | 65 (3.0) | 241 (2.8) |
| Транзиторная ишемическая атака | 40 (1.9) | 47 (2.2) | 52 (2.4) | 36 (1.7) | 175 (2.1) |



Сердечно-сосудистые причины были наиболее частой причиной смерти в исследовании ETHOS

86

Обобщенные результаты по смертности On- и Off-Treatment

| | БУД/ГЛИ/ФОРМ 320/14,1/10 мкг (n=2137) | БУД/ГЛИ/ФОРМ 160/14,1/10 мкг (n=2121) | ГЛИ/ФОРМ 14,1/10 мкг (n=2120) | БУД/ФОРМ 320/10 мкг (n=2131) |
|---|---|---|-------------------------------------|------------------------------------|
| Общее число смертей,^a n (%) | | | | |
| Первоначальный анализ | 30 (1.4) | 44 (2.1) | 52 (2.5) | 38 (1.8) |
| Финальный анализ | 37 (1.7) | 55 (2.6) | 64 (3.0) | 46 (2.2) |
| Смерти, включенные в «анализ времени до смерти»,^b n (%) | | | | |
| Первоначальный анализ | 28 (1.3) | 39 (1.8) | 49 (2.3) | 34 (1.6) |
| Финальный анализ | 30 (1.4) | 44 (2.1) | 56 (2.6) | 40 (1.9) |
| Смерти, связанные с серьезным НЯ,^c n (%) | | | | |
| Первоначальный анализ | 27 (1.3) | 42 (2.0) | 47 (2.2) | 35 (1.6) |
| Финальный анализ ^d | 28 (1.3) | 43 (2.0) | 50 (2.4) | 35 (1.6) |
| Сердечно-сосудистые причины | 11 (0.5) | 16 (0.8) | 29 (1.4) | 11 (0.5) |
| Респираторные причины | 7 (0.3) | 13 (0.6) | 8 (0.4) | 6 (0.3) |
| ХОБЛ | 5 (0.2) | 7 (0.3) | 5 (0.2) | 5 (0.2) |
| Пневмония | 2 (<0.1) | 3 (0.1) | 3 (0.1) | 1 (<0.1) |
| Другие респираторные причины | 0 | 3 (0.1) | 0 | 0 |
| Рак | 2 (<0.1) | 6 (0.3) | 3 (0.1) | 7 (0.3) |
| Другое | 8 (0.4) | 8 (0.4) | 10 (0.5) | 11 (0.5) |
| Смерти, не связанные с серьезным НЯ (все случаи), n (%) | | | | |
| Первоначальный анализ | 3 (0.1) | 2 (<0.1) | 5 (0.2) | 3 (0.1) |
| Финальный анализ | 9 (0.4) | 12 (0.6) | 14 (0.7) | 11 (0.5) |

^aВключает все зарегистрированные случаи смерти, произошедшие в любое время после начала терапии, без ограничений в отношении того, как поздно наступила смерть, ^bВключает все зарегистрированные случаи смерти, произошедшие до 52 недели терапии; ^cВключает случаи смерти, связанные с ≥1 серьезным нежелательным явлением (НЯ) (случаи смерти без установленного связанного НЯ не включали); ^d5 дополнительных случаев смерти, выявленных для финального анализа, были следующими:

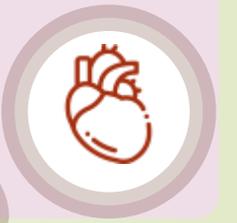
сердечно-сосудистые, n=1 (в группе ГЛИ/ФОРМ); Остальные, n=4 (2 в группе ГЛИ/ФОРМ и по 1 в группах БУД/ГЛИ/ФОРМ и БУД 160/ГЛИ/ФОРМ).

On-treatment – пациенты получавшие терапию до конца исследования, Off-treatment – пациенты, рандомизированные в одну из групп терапии, но получавшие ее не до конца исследования, БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, Martinez FJ et al. Article and supplementary appendix. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(5):553-564.

ETHOS: снижение смертности при использовании БУД/ГЛИ/ФОРМ vs ДДБА/ДДАХ было в значительной степени обусловлено снижением смертности от СС причин¹



- В исследовании **ETHOS**, ~70% пациентов имели **≥1 факторов СС риска** на момент включения в исследование²



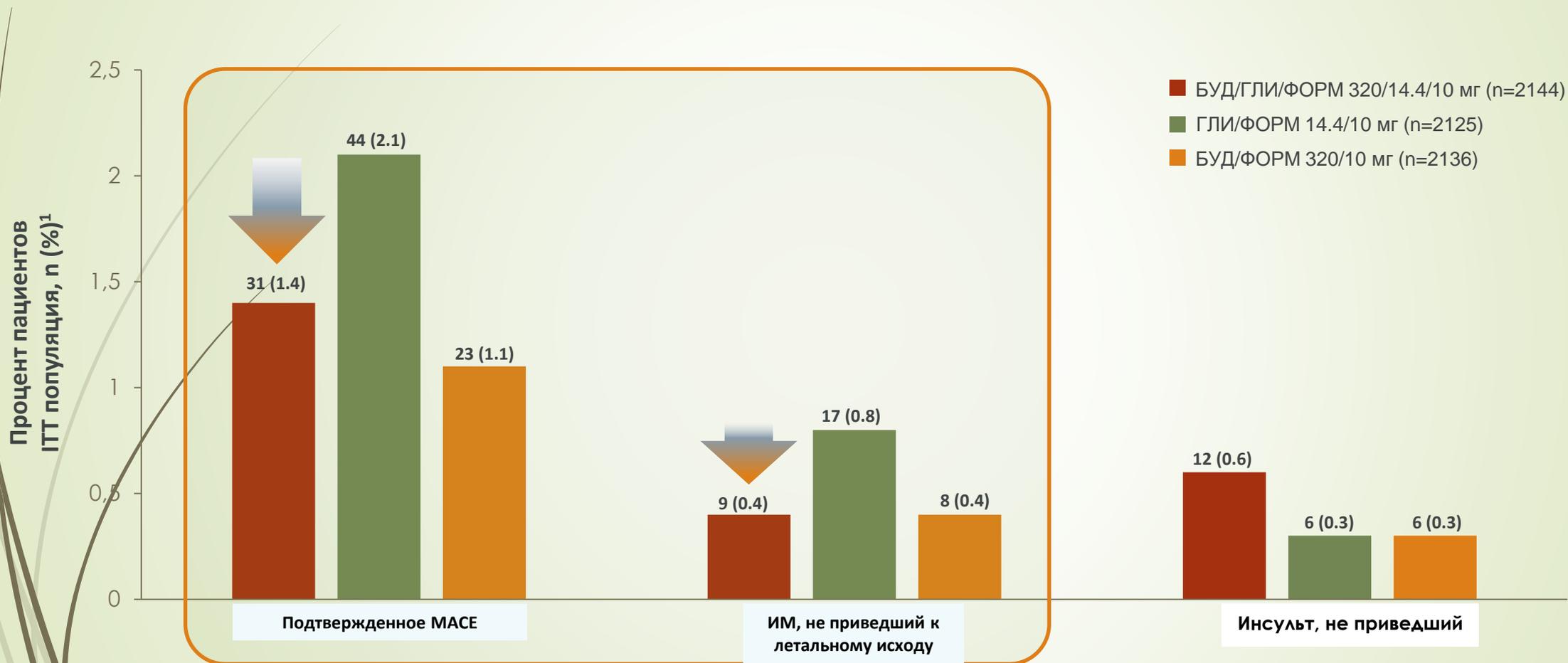
*Связанные с респираторными заболеваниями (0.3% ИТТ популяции в группах лечения БУД/ГЛИ/ФОРМ 320/14.4/10 мг, ГЛИ/ФОРМ 14.4/10 мг и БУД/ФОРМ 320/10 мг), связанные с раком (0.2%) и другие зафиксированные причины (0.5%) летальных исходов.

БУД – будесонид, ФОРМ – формотерол, ГЛИ – гликопироний, HR (hazard ratio) - отношение рисков, иГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ИТТ (intent-to-treat) - все рандомизированные пациенты,

ДДБА - длительнодействующий β₂-агонист; ДДАХ – длительнодействующий антагонист мускариновых рецепторов, СС – сердечно-сосудистый

1. Martinez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564; 2. Martinez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564 (Suppl. Table E1)

ETHOS: у пациентов, получавших тройную терапию, наблюдалось меньше событий MACE vs ДДБА/ДДАХ



Примечание: все виды лечения проводились два раза в день.

СС – сердечно-сосудистый, БУД – будесонид, ФОРМ – формотерол, ГЛИ – гликопирроний, ITT (intent-to-treat) – все рандомизированные пациенты, ДДБА – длительнодействующий β2-агонист; ДДАХ – длительнодействующий антагонист мускариновых рецепторов, MACE (major adverse cardiovascular event) – серьезное СС событие, ИМ – инфаркт миокарда
Rabe KF, et al. N Engl J Med 2020;383:35–48 (and Supplementary Information)

Финальный анализ подтвердил первоначальные данные исследования ETHOS по влиянию трехкомпонентной терапии на смертность



Финальный анализ в отношении смертности от всех причин в исследовании ETHOS повысил значимость результатов, полученных при первоначальном анализе (БУД/ГЛИ/ФОРМ vs ДДАХ/ДДБА)



Дополнительный анализ показывает, что ранняя отмена ИГКС не влияет на показатели смертности



Преимущество терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ в отношении смертности наблюдалось в различных подгруппах пациентов, в том числе при учете уровня эозинофилов крови



Преимущество в отношении смертности при терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ vs ДДАХ/ДДБА обусловлено не только снижением частоты обострений, но и влиянием на сердечно-сосудистые причины

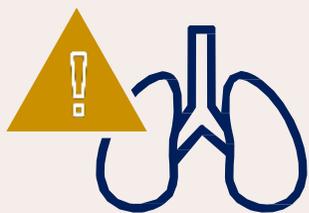
Inhaled Corticosteroids in Subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Old, Unfinished History

Andrea S. Melani ^{*}, Sara Croce, Gaia Fabbri, Maddalena Messina and Elena Bargagli

- Тройная терапия одним ингалятором (SITT Single-inhaler triple therapy) стала новейшей разработкой в лечении ХОБЛ. У SITT есть потенциал более простого режима дозирования, чем у MITT (multiple inhaler triple therapy), что улучшит соблюдение режима лечения.
- Исследование INvestigation of TRelegy Performance:normal Practice Design (INTREPID) показало, что использование SITT улучшило состояние здоровья, по оценке теста оценки ХОБЛ (CAT), больше, чем MITT.
- Другие ретроспективные или проспективные исследования, включая данные аптек, показывают, что использование SITT может улучшить приверженность, надёжность, а иногда и симптомы и обострения по сравнению с MITT.
- Существует необходимость в РКИ для определения роли SITT у пациентов с симптомами ХОБЛ с редкими обострениями и легкой или умеренной обструкцией дыхательных путей

SITT - Single-inhaler triple therapy -Тройная терапия одним ингалятором, MITT - multiple inhaler triple therapy – тройная терапия несколькими ингаляторами, CAT -COPD Assessment Test – оценочный тест по ХОБЛ, РКИ – рандомизированные контролируемые исследования, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

У 43 % пациентов с ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию*, обострения развиваются снова†1,2



Обострения ХОБЛ различаются по степени тяжести³

- **Умеренное обострение:** требуется курс лечения антибиотиками и/или системными глюкокортикостероидами
- **Тяжелое обострение:** требуется госпитализация или обращение в отделение неотложной помощи



Пациенты могут **сообщать не обо всех** обострениях ХОБЛ⁴

Занижение информации об обострениях может привести к **назначению недостаточно эффективного лечения** ХОБЛ⁴



Уточните у пациента, получал ли он терапию антибиотиками и/или системными глюкокортикостероидами в течение предшествующих 12 месяцев

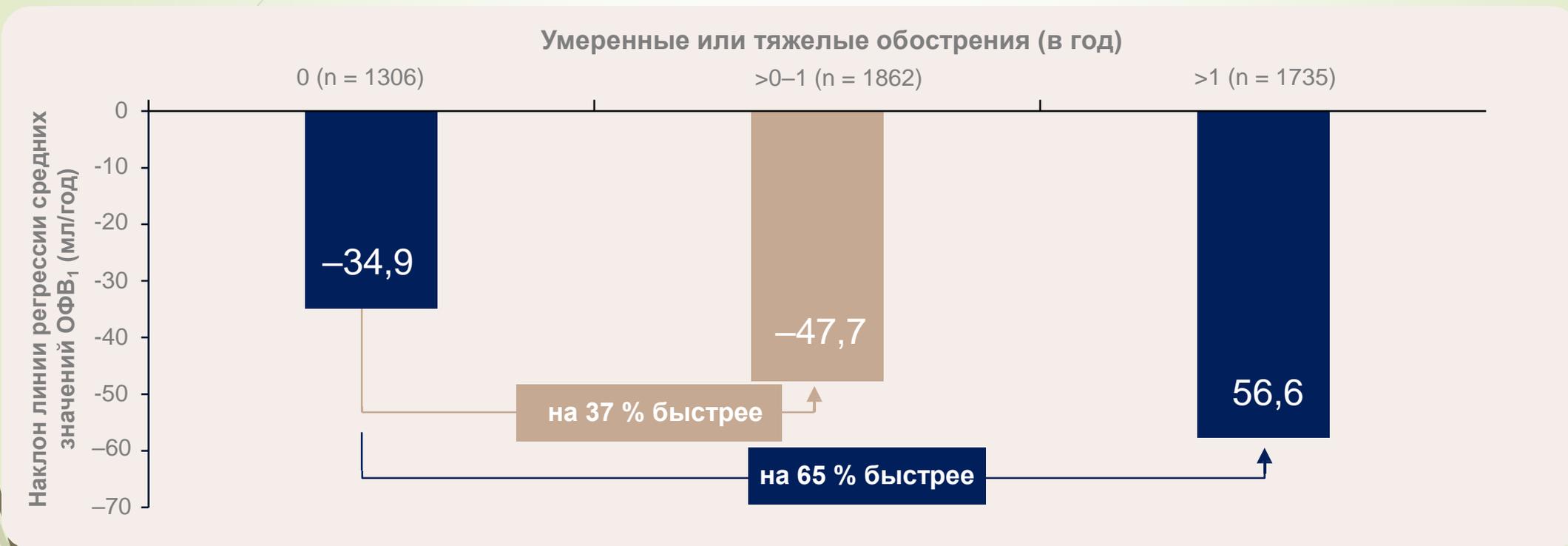
Это может помочь выявить пациентов, перенесших обострение недавно⁵

*Анализ когорты пациентов с ХОБЛ (n = 63 900) из электронной базы клинических данных Clinical Practice Research Datalink Великобритании, у которых было начато лечение ДДАХ, ДДБА или комбинацией ДДАХ/ДДБА или ИГКС/ДДБА. Доступны данные по обострениям у всех пациентов¹ У 36,0 % пациентов зарегистрировано 2 и более обострения ХОБЛ без последующей госпитализации, у 12,5 % — как минимум 1 обострение с госпитализацией, и у 43 % — как минимум 2 обострения без госпитализации, как минимум 1 госпитализация или то и другое.

† Обострение ХОБЛ — это выраженное усиление респираторных симптомов, которое приводит к назначению дополнительной терапии³

На 37 % более быстрое ухудшение функции легких после **ОДНОГО** обострения по сравнению с отсутствием обострений*1

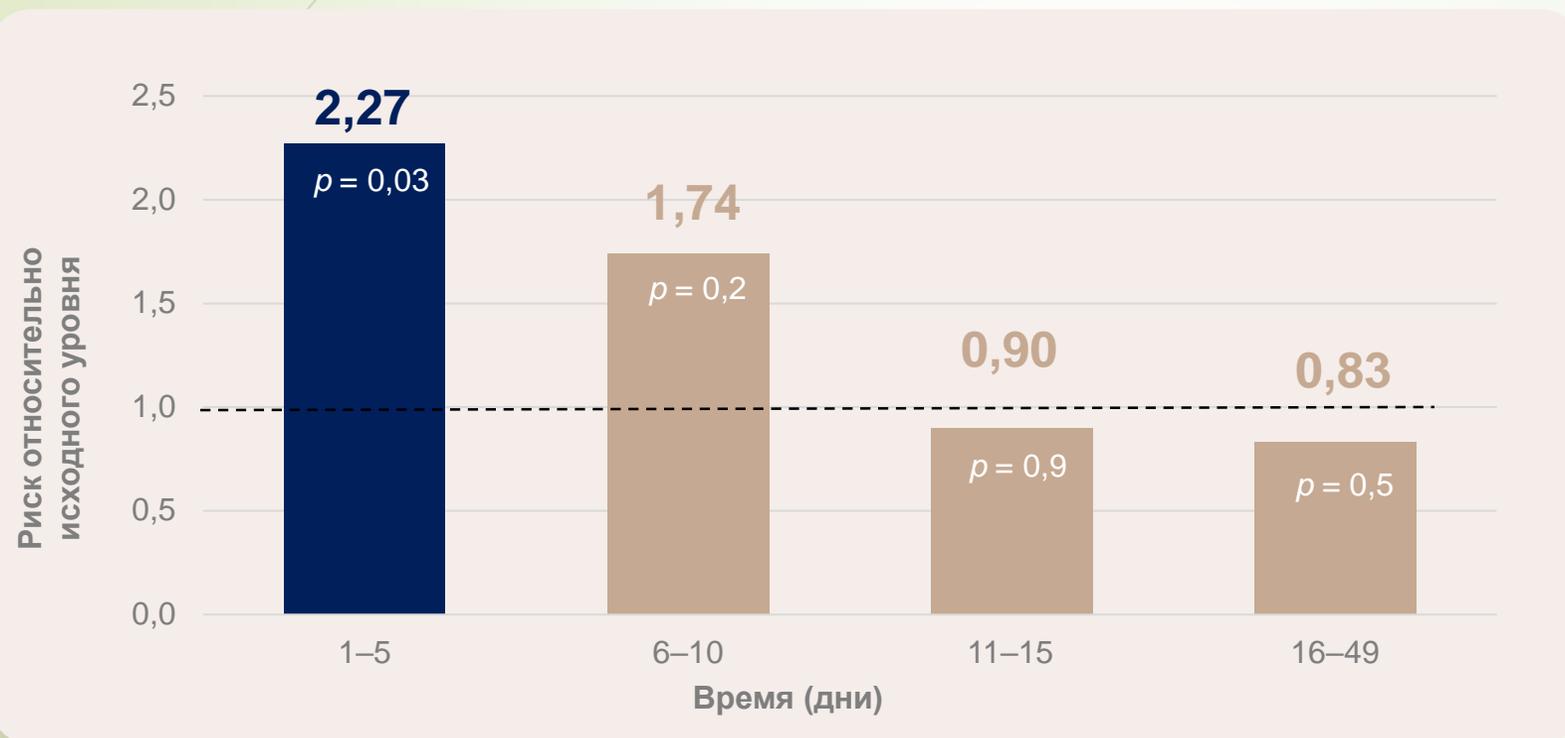
Развитие более одного обострения приводит к ухудшению функции легких на 65 % быстрее по сравнению с пациентами, у которых обострений не отмечено



*Апостериорный анализ трехлетнего исследования TORCH с участием пациентов с умеренной или тяжелой ХОБЛ. Первичная конечная точка не достигла статистической значимости. Выполнили сравнение пациентов с 0–1 умеренным/тяжелым обострением в год и пациентов без обострений в год.

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду

В течение 5 дней после обострения в 2 раза повышается риск инфаркта миокарда (ИМ)*1



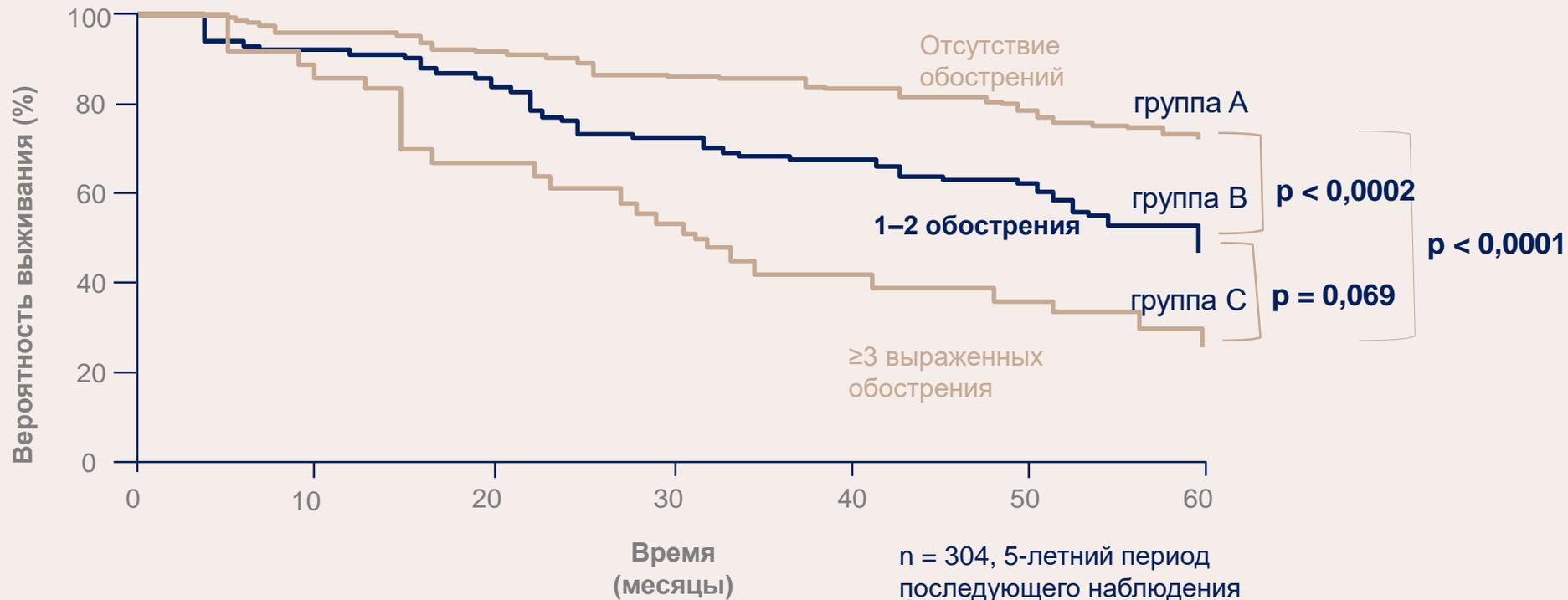
Знаете ли вы, что у пациентов с ХОБЛ в течение нескольких дней после обострения выше риск развития ИМ?

Основная задача — профилактика обострений у пациентов

*Проанализированы данные по 25 857 пациентам с ХОБЛ в 277 лечебных учреждениях, включенные в базу данных The Health Improvement Network (THIN) в Великобритании (Англия и Уэльс — по типу базы данных General Practice Research) за период с 25 февраля 2003 года по 24 февраля 2005 года. В течение 5 дней после обострения отмечалось повышение риска развития ИМ в 2,27 раза (95 % ДИ: 1,1–4,7; $p = 0,03$).

Риск смерти в течение 5 лет после развития ОДНОГО–ДВУХ обострений повышается в 2 раза¹

По мере повышения частоты развития обострений с последующей госпитализацией повышается риск смерти



Выполнили проспективное исследование с участием когорты из 304 мужчин со стабильной ХОБЛ. Участников набирали в течение 1998 года, после чего осуществляли последующее наблюдение в течение 5 лет. У 163 пациентов (53,6 %) выраженные обострения отсутствовали (группа А); у 105 (34,5 %) отмечено не более двух выраженных обострений, из них 60 были госпитализированы (группа В); и у 36 (11,8 %) пациентов отмечено три и более обострений, и из них 29 пациентов были госпитализированы как минимум один раз в течение периода исследования (группа С).

Факторы со стороны пациента, обуславливающие риск обострения ХОБЛ

Некоторые факторы прогнозирования риска обострений:^{1,2}

Как минимум одно обострение в анамнезе¹

Наиболее достоверным фактором прогнозирования риска обострений является наличие обострения, при котором назначали антибиотики и/или системные стероиды в предшествующие 12 месяцев

Ухудшение функции легких¹

По мере уменьшения ОФВ₁ повышается частота развития и степень тяжести обострений

Нарастание выраженности симптомов, несмотря на проводимую поддерживающую терапию¹

Ухудшение качества жизни, в том числе усиление симптомов (кашель, отделение мокроты, одышка), сопряжено с повышением риска обострений

Недавняя госпитализация по поводу обострения²

Наличие в анамнезе обострений с госпитализацией является основным фактором риска тяжелых обострений (с госпитализацией) в будущем

ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду

ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА (вилантерол/умеклидиний/флутиказона фууроат)

Регистрационный номер: ЛП-005809. от 23.09.2019

Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг + 55 мкг + 92 мкг/доза.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Поддерживающая терапия у взрослых с ХОБЛ средней и тяжелой степени, не отвечающей в достаточной степени на терапию комбинированными ингаляционными глюкокортикостероидами и длительно действующими бета2-агонистами (ИГКС/ДДБА) или комбинированными длительно действующими бета2-агонистами и длительно действующими антагонистами мускариновых рецепторов (ДДБА/ДДАХ).

Поддерживающая терапия бронхиальной астмы

Одна ингаляция один раз в сутки в одно и то же время суток ежедневно.



Сегодня. Завтра. Треледжи.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Треледжи Эллипта» (порошок для ингаляций дозированный) Регистрационное удостоверение ЛП-005809 от 23.09.2019

ТРЕЛЕДЖИ ЭЛЛИПТА

флутиказона фууроат/умеклидиния бромид/вилантерол



Jones TL, Neville DM, Chauhan AJ. The Ellipta[®] in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: device characteristics and patient acceptability. *Ther Deliv.* 2018 Feb 1;9(3):169-176. doi: 10.4155/tde-2017-0103.

ИМРАСТ: Знаковое исследование с участием пациентов с ХОБЛ и обострением в анамнезе^{1,2}

10 355 пациентов



Первичные конечные точки:

Частота умеренных/тяжелых обострений в год, развившихся во время лечения:

- ФФ/УМЕК/ВИ и ФФ/ВИ
- ФФ/УМЕК/ВИ и УМЕК/ВИ

*Для всех комбинаций доставленные дозы были следующими: ФФ 92 мкг, УМЕК 55 мкг и ВИ 22 мкг— все лекарственные препараты применяли в форме ингалятора ЭЛЛИПТА. ФФ — флутиказона фураат; УМЕК — умеклидиний; ВИ — вилантерол.

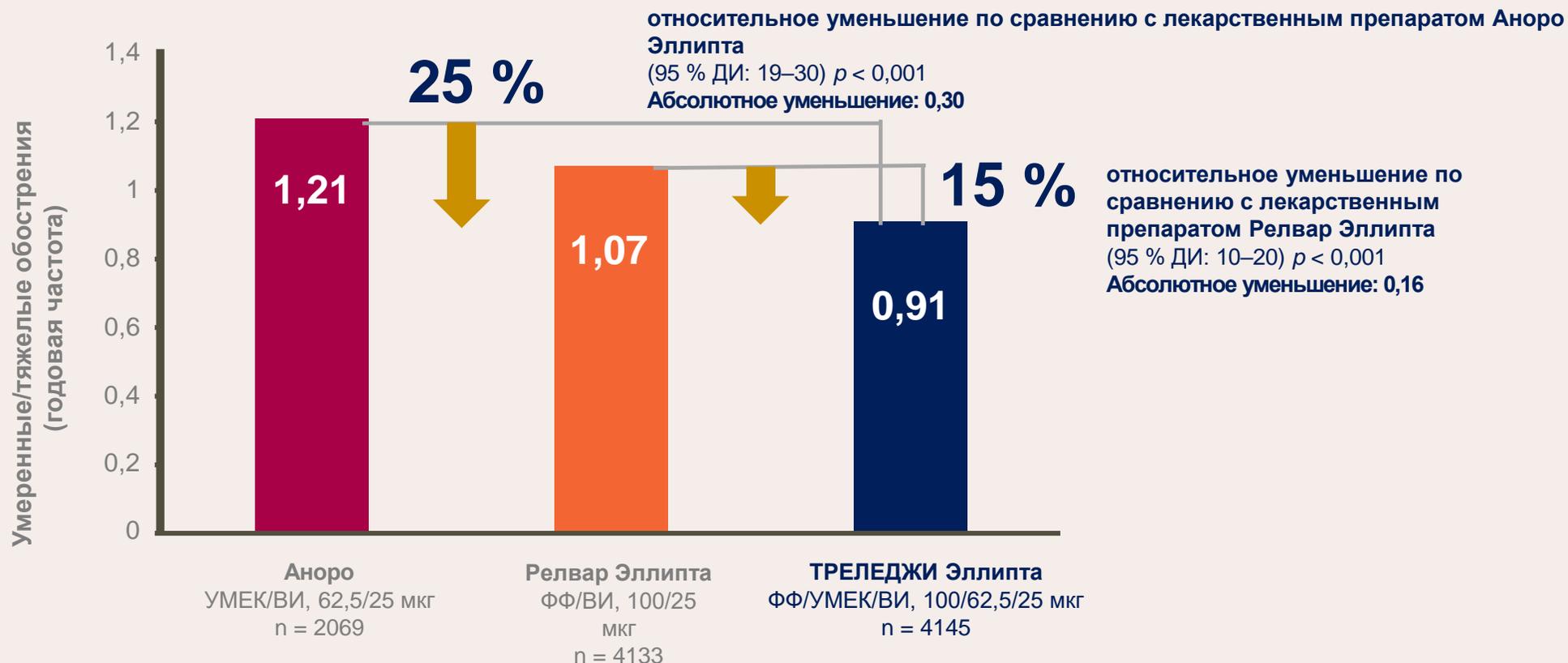
ИМРАСТ — Informing the Pathway of COPD Treatment (обоснование терапевтических направлений при лечении ХОБЛ);

1. Pascoe GJ, et al. Eur Respir J. 2016;48:320–330; 2. Lipson DA, et al. N Engl J Med. 2018;378:1671–1680 (включая дополнительное приложение)



TRELEGY ELLIPTA
fluticasone furate/umeclidinium/vilanterol

При применении ТРЕЛЕДЖИ Эллипта наблюдалось достоверное снижение числа умеренных/тяжелых обострений по сравнению с ИГКС/ДДБА (ФФ/ВИ) и ДДАХ/ДДБА (УМЕК/ВИ)¹



Примечание: n обозначает число пациентов в популяции ИТТ, включенных в каждый вид анализа. При отсутствии предварительно установленных данных пациентов включали из исследования; это условие варьировало в зависимости от вида анализа. Популяция ИТТ: 4151 пациент, получавшие лечение лекарственным препаратом ТРЕЛЕДЖИ Эллипта; 4134 пациент, получавшие лечение лекарственным препаратом Релвар Эллипта; 2070 пациентов, получавших лечение лекарственным препаратом Аноро Эллипта. ФФ — флутиказона фуруат; УМЕК — умеклидиний; ВИ — вилантерол.

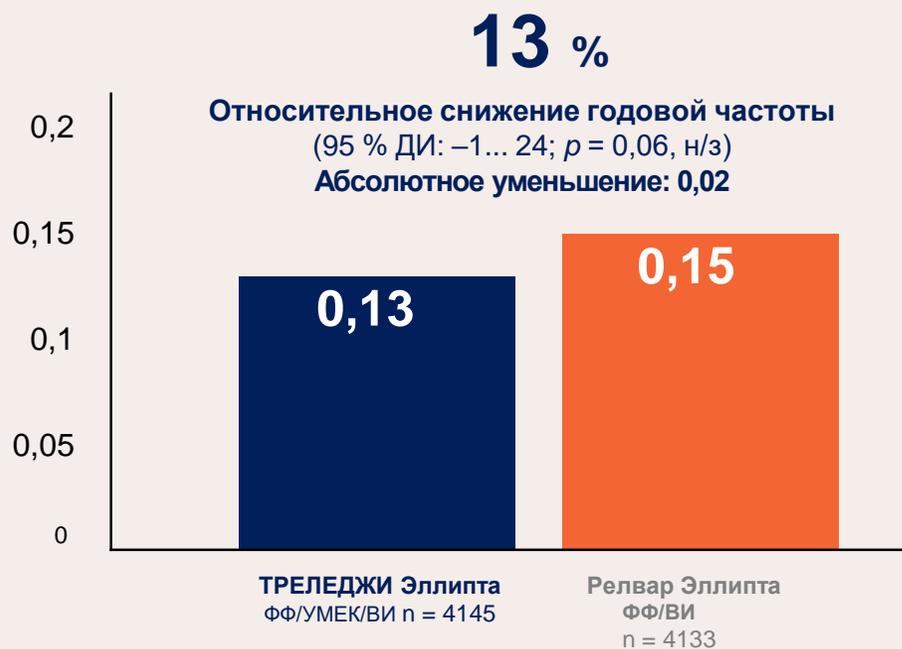
1. Lipson DA et al. *N Engl J Med* 2018;378:1671–1680.



TRELEGY ELLIPTA
fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

При применении ТРЕЛЕДЖИ Эллипта наблюдалось снижение числа тяжелых обострений (с госпитализацией) по сравнению с ИГКС/ДДБА (ФФ/ВИ) и ДДАХ/ДДБА (УМЕК/ВИ)¹

Рассчитанная методом НК годовая частота тяжелых обострений



Рассчитанная методом НК годовая частота тяжелых обострений



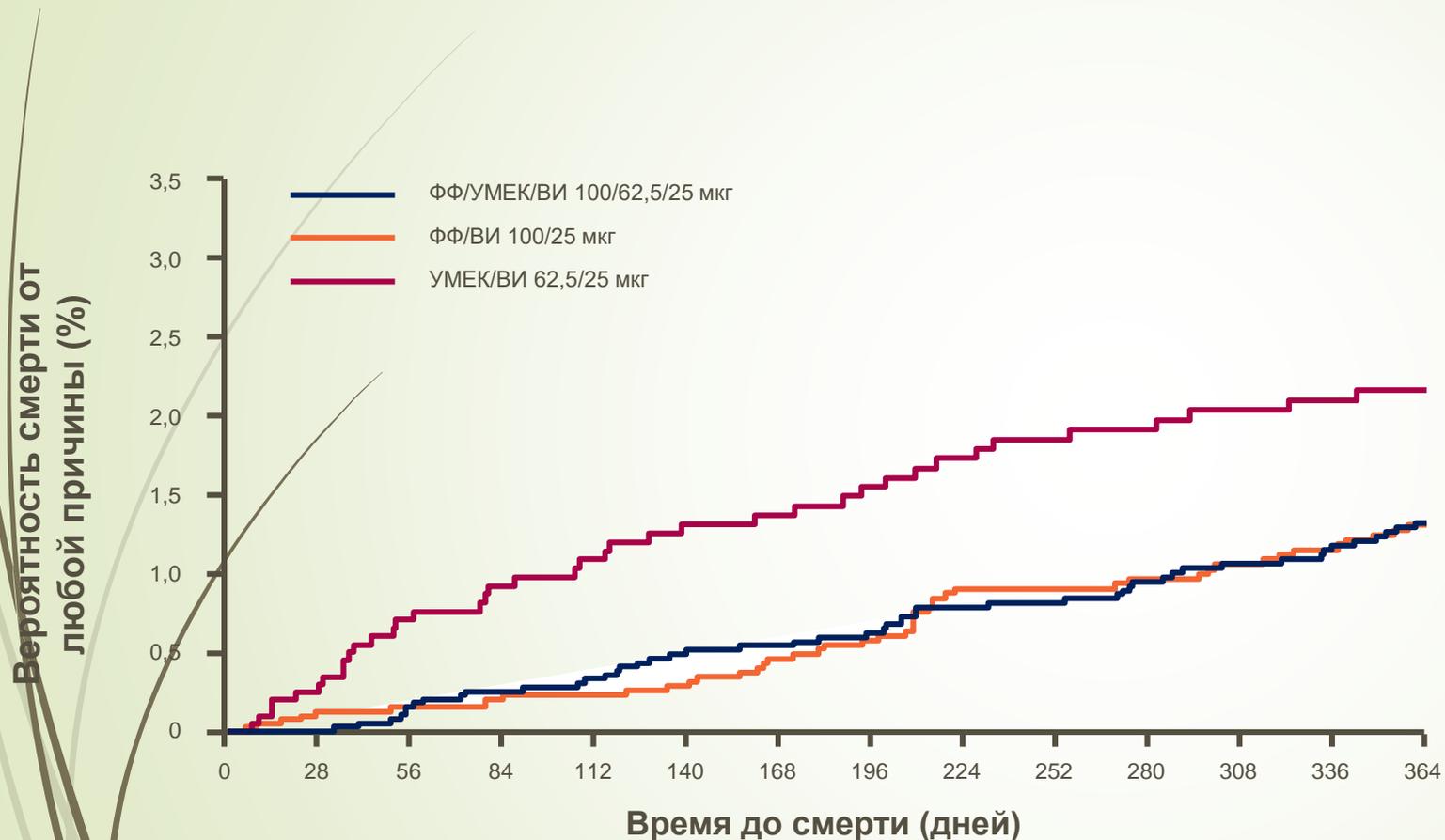
Примечание: n обозначает число пациентов в популяции ИТТ, включенных в каждый вид анализа. При отсутствии предварительно установленных данных пациентов исключали из исследования; это условие варьировало в зависимости от вида анализа. Популяция ИТТ: 4151 пациент, получавшие лечение лекарственным препаратом ТРЕЛЕДЖИ Эллипта; 4134 пациент, получавшие лечение лекарственным препаратом Релвар Эллипта; 2070 пациентов, получавших лечение лекарственным препаратом Аноро Эллипта.

Во всех комбинациях доставленные дозы компонентов составляли: ФФ — 92 мкг, УМЕК — 55 мкг, ВИ — 22 мкг.

ДИ — доверительный интервал; ФФ — флутиказона фуруат; НК — метод наименьших квадратов; УМЕК — умеклидиний; ВИ — вилантерол.



IMPACT: Снижение риска смерти от любых причин во время лечения при применении ТРЕЛЕДЖИ Эллипта по сравнению с УМЕК/ВИ¹



ФФ — флутиказона фураат; УР — уменьшение риска; УМЕК — умеклидиний; ВИ — вилантерол.



**Относительное
Снижение риска
ФФ/УМЕК/ВИ по сравнению с
УМЕК/ВИ**

42 %

(95 % ДИ: 12, 62); $p = 0,011$

**Абсолютное
снижение риска = 0,68 %**

ФФ/ВИ по сравнению с УМЕК/ВИ

39 %

(95 % ДИ: 7, 60); $p = 0,022$

**Абсолютное
снижение риска = 0,69 %**

ИМРАСТ: Более низкая частота летальных исходов из-за СС и респираторных заболеваний, а также летальных исходов, связанных с ХОБЛ

| Подтвержденные случаи летальных исходов, включая данные за период без терапии | ВИ/УМЕК/ФФ (n = 4151) | | ВИ/ФФ (n = 4134) | | ВИ/УМЕК (n = 2070) | |
|---|-----------------------|------------------|------------------|------------------|--------------------|------------------|
| | n (%) | Частота [кол-во] | n (%) | Частота [кол-во] | n (%) | Частота [кол-во] |
| Всего | 88 (2) | 21,5 [88] | 92 (2) | 22,8 [92] | 58 (3) | 29,0 [58] |
| Сердечно-сосудистые | 26 (<1) | <u>6,4</u> [26] | 31 (<1) | 7,7 [31] | 20 (<1) | <u>10,0</u> [20] |
| Со стороны дыхательной системы | 25 (<1) | <u>6,1</u> [25] | 26 (<1) | 6,5 [26] | 18 (<1) | <u>9,0</u> [18] |
| Злокачественное новообразование | 13 (<1) | 3,2 [13] | 7 (<1) | 1,7 [7] | 6 (<1) | 3,0 [6] |
| Неизвестно | 14 (<1) | 3,4 [14] | 14 (<1) | 3,5 [14] | 11 (<1) | 5,5 [11] |
| Другие | 10 (<1) | 2,4 [10] | 14 (<1) | 3,5 [14] | 3 (<1) | 1,5 [3] |
| Летальный исход, связанный с ХОБЛ | | | | | | |
| Да | 34 (<1) | 8,3 [34] | 36 (<1) | 8,9 [36] | 25 (1) | 12,5 [25] |
| Нет | 40 (<1) | 9,8 [40] | 37 (<1) | 9,2 [37] | 16 (<1) | 8,0 [16] |
| Недостаточно информации | 9 (<1) | 2,2 [9] | 14 (<1) | 3,5 [14] | 12 (<1) | 6,0 [12] |
| Не определено | 5 (<1) | 1,2 [5] | 5 (<1) | 1,2 [5] | 5 (<1) | 2,5 [5] |

Частота определяется по встречаемости явлений на 1000 пациенто-лет, рассчитанной как количество явлений x 1000, поделенное на общую продолжительность пребывания в группе риска. кол-во – количество явлений; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СС — сердечно-сосудистый; ФФ – флутиказона фураат; УМЕК – умеклидиний; ВИ – вилантерол

IMPRASТ: ключевые показатели безопасности¹

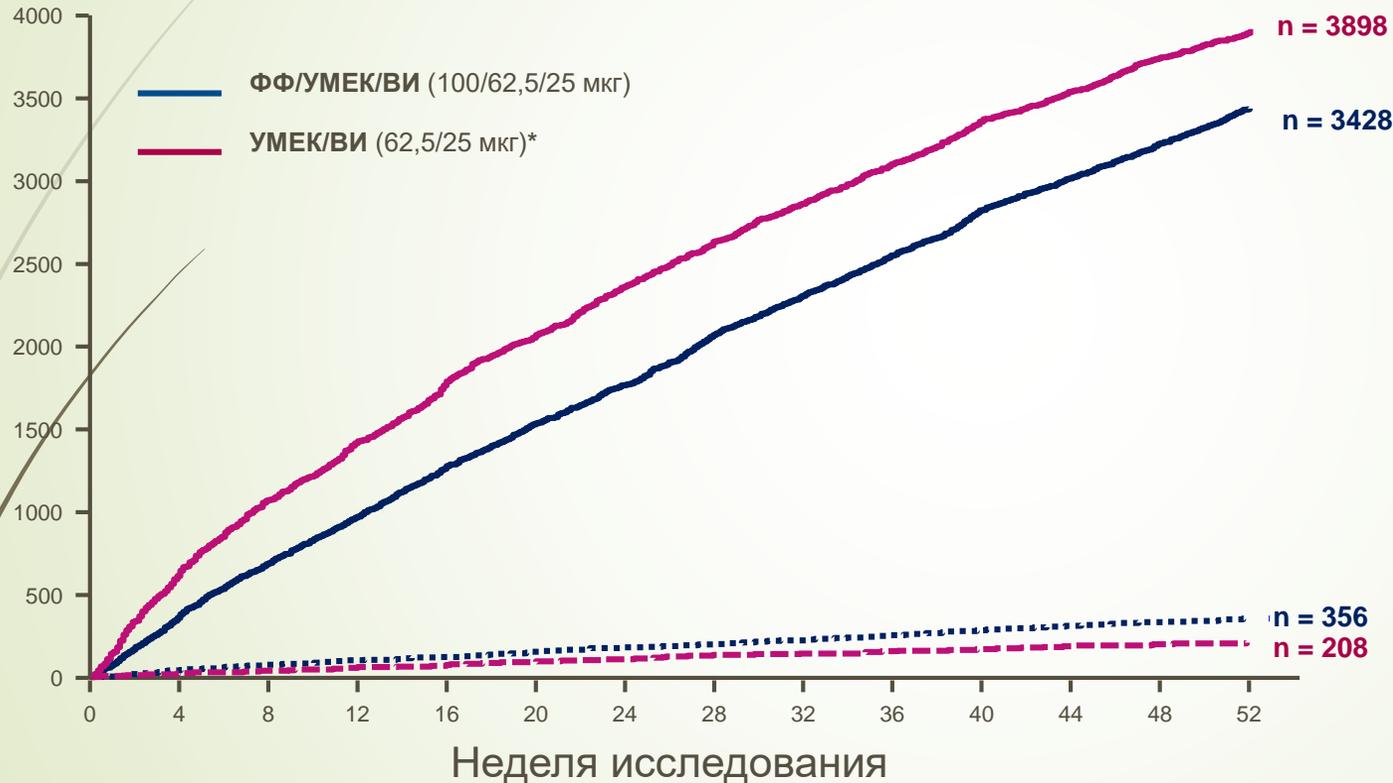
| Некоторые данные по безопасности | ФФ/УМЕК/ВИ (n=4151) | | ФФ/ВИ (n=4134) | | УМЕК/ВИ (n=2070) | |
|--|------------------------|--------------|-------------------|--------------|---------------------|--------------|
| | % | Частота | % | Частота | % | Частота |
| Некоторые НЯОИ | | | | | | |
| Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы | 11 | 167,2 | 10 | 157,0 | 11 | 166,6 |
| Сердечная недостаточность | 3 | 42,5 | 3 | 51,5 | 3 | 51,2 |
| Снижение минеральной плотности костной ткани и обусловленные этим переломы | 2 | 32,6 | 2 | 26,9 | 2 | 24,7 |
| Пневмония | 8 | 95,8 | 7 | 96,6 | 5 | 61,2 |
| ИНДП, за исключением пневмонии | 5 | 63,0 | 5 | 69,7 | 5 | 76,0 |
| Все СНЯ в период лечения | 22 | 431,8 | 21 | 423,7 | 23 | 443,4 |
| Пневмония | 4 | 53,3 | 4 | 47,7 | 3 | 32,4 |

НЯОИ – нежелательные явления особого интереса; СНЯ – серьезные нежелательные явления; ФФ — флутиказона фураат; УМЕК — умеклидиний; ВИ — вилантерол

Соотношение польза/риск: снижение частоты обострений ХОБЛ vs. повышение риска пневмонии¹



Совокупное число нежелательных явлений во время лечения



**Среднетяжелые/
тяжелые
обострения**

**Нежелательное
явление особого
интереса
«пневмония»**

График подготовлен компанией GSK самостоятельно на основе оригинальных данных.

*Число явлений в группе применения УМЕК/ВИ увеличено вдвое в соответствии со схемой рандомизации 2:1 по группам применения ФФ/УМЕК/ВИ и УМЕК/ВИ.

НЯОИ — нежелательное явление, представляющее особый интерес

ФФ флутиказона фураат; УМЕК, умеклидиний; ВИ, вилантерол

ДДБА-длительно-действующие бета-агонисты; ДДХЛ – длительно действующие холинолитики; ИГКС –ингаляционные глюкокортикостероиды; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

NNT (number needed to treat) – число больных, которых необходимо лечить, для получения дополнительной пользы (предотвращение обострения)

&¹⁰⁵

NNH (number need to harm) – число больных, которых необходимо лечить, для развития одного нежелательного эффекта (пневмония)

При сравнении применения ВИ/ФФ/УМЕК vs. ВИ/УМЕК у пациентов с ХОБЛ в исследовании IMPACT:



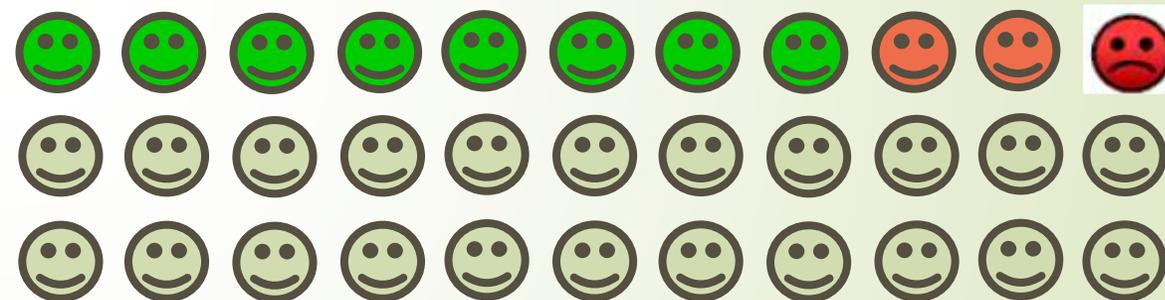
Одно предотвращенное среднетяжелое\тяжелое обострение – **у каждого четвертого пациента**



Одно предотвращенное тяжелое обострение – **у одного пациента из 16**



Один случай пневмонии – **у одного пациента из 33**



частота случаев фатальной пневмонии не различалась в группах вне зависимости от применения ИГКС-компонента поддерживающей терапии и составила менее 1% во всех трех исследуемых группах

Исследование FULFIL: Тройная терапия один раз в сутки у пациентов с ХОБЛ в сравнение с ИГКС/ДДБА¹

2 недели

24 недели

52 недели

Вводный период

(Лекарственный препарат, применяемый в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ до начала исследования, не изменили)

Рандомизировано
(1:1)

► Пациенты, включенные в исследование

► N = 1810

ТРЕЛЕДЖИ Эллипта
ФФ/УМЕК/ВИ, 100/62,5/25
мкг 1 р/сутки* (n = 911)

Расширенное исследование
n = 210 (23%)

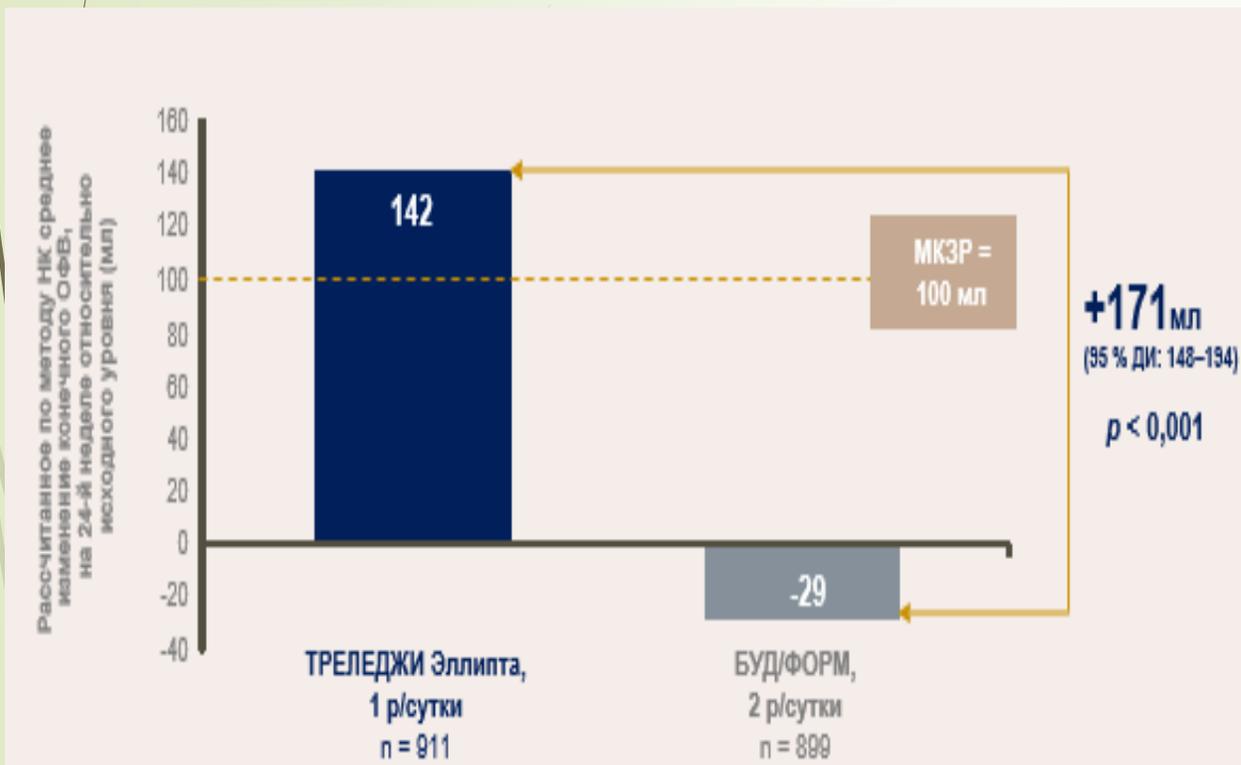
БУД/ФОРМ
400/12 мкг 2 р/сутки† (n = 899)

Расширенное исследование
n = 220 (24%)

FULFIL - рандомизированное двойное слепое многоцентровое 24-недельное исследование в параллельных группах с участием 1810 пациентов по оценке эффективности и безопасности **ТРЕЛЕДЖИ Эллипта** по сравнению с БУД/ФОРМ с расширенным периодом наблюдения продолжительностью до 52 недель в подгруппе пациентов

БУД/ФОРМ-будесонид\формотерол

FULFIL: ТРЕЛЕДЖИ Эллипта по сравнению с БУД/ФОРМ улучшает функцию легких на 171 мл и снижает годовую частоту развития среднетяжелых/тяжелых обострений на 44 %



Доставленная доза лекарственного препарата **ТРЕЛЕДЖИ Эллипта** ФФ/УМЕК/ВИ, 92/55/22 мкг и лекарственного препарата БУД/ФОРМ БУД/ФОР, 320/9 мкг. 2 р/сутки — два раза в сутки; БУД — будесонид; ОФВ — объем форсированного выдоха; ФФ — флутиказона фураат; ФОР — формотерол; НК — метод наименьших квадратов; МКЗР — минимальное клинически значимое различие; 1 р/сутки — один раз в сутки; УМЕК — умеклидиний; ВИ — вилантерол.

ТРЕЛЕДЖИ Эллипта и БУД/ФОРМ имеют сопоставимый профиль безопасности, в том числе по частоте пневмонии¹

| | Популяция ИТТ (24 недели) | | Популяция расширенного исследования (52 недели) | |
|--|----------------------------|--------------------|---|--------------------|
| | ТРЕЛЕДЖИ Эллипта (n = 911) | БУД/ФОРМ (n = 899) | ТРЕЛЕДЖИ Эллипта (n = 210) | БУД/ФОРМ (n = 220) |
| НЯ, развившиеся у ≥3 % пациентов в любой популяции | | | | |
| Ринофарингит | 64 (7) | 43 (5) | 23 (11) | 22 (10) |
| Головная боль | 44 (5) | 53 (6) | 17 (8) | 22 (10) |
| ИВДП | 20 (2) | 19 (2) | 6 (3) | 10 (5) |
| ХОБЛ | 15 (2) | 23 (3) | 5 (2) | 22 (10) |
| Артралгия | 17 (2) | 13 (1) | 5 (2) | 6 (3) |
| Артралгия | 17 (2) | 13 (1) | 5 (2) | 6 (3) |
| Головокружение | – | – | 1 (<1) | 6 (3) |
| Отдельные НЯОИ | | | | |
| Воздействие на сердечно-сосудистую систему | 39 (4,3) | 47 (5,2) | 18 (8,6) | 22 (10,0) |
| Пневмония | 20 (2,2) | 7 (0,8) | 4 (1,9) | 4 (1,8) |
| Местные эффекты стероидов* | 19 (2,1) | 24 (2,7) | 8 (3,8) | 7 (3,2) |
| Антихолинергический синдром* | 16 (1,8) | 17 (1,9) | 4 (1,9) | 12 (5,5) |
| Гиперчувствительность | 10 (1,1) | 10 (1,1) | 3 (1,4) | 1 (0,5) |
| Гипергликемия/сахарный диабет† | 5 (0,5) | 4 (0,4) | 0 | 4 (1,8) |
| Снижение минеральной плотности костной ткани | 4 (0,4) | 6 (0,7) | 1 (0,5) | 1 (0,5) |
| ИНДП (кроме пневмонии) | 3 (0,3) | 4 (0,4) | 1 (0,5) | 0 |
| Нарушения со стороны органа зрения* | 1 (0,1) | 4 (0,4) | – | – |

108

* Указанные термины взяты из стандартизированного Медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA). † Впервые выявленный сахарный диабет. НЯ — нежелательное явление; НЯОИ — нежелательное явление, представляющее особый интерес; ИТТ — популяция в соответствии с назначенным лечением.

1. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017;196:438–446.



TRELEGY ELLIPTA
fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol

Различий в риске развития пневмонии между разными препаратами ИГКС не выявлено¹

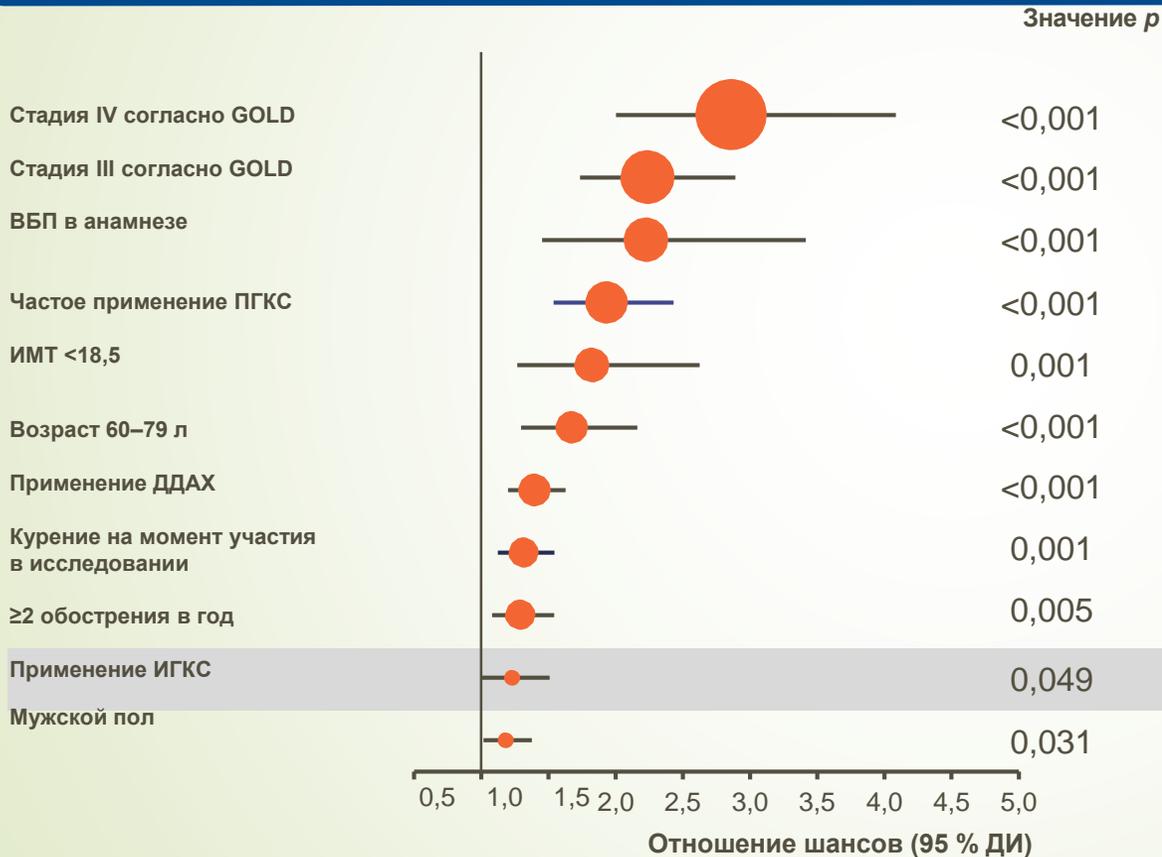


EUROPEAN MEDICINES AGENCY

По итогам проверки PRAC подтверждено, что у пациентов с ХОБЛ, получающих терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, повышен риск развития пневмонии; однако Комитет считает, что польза терапии ингаляционными глюкокортикостероидами по-прежнему превышает связанные с ней риски. PRAC также проанализировал наличие различий в риске развития пневмонии при применении указанных препаратов и не обнаружил данных, позволяющих сделать вывод о наличии таких различий. Пневмония по-прежнему считается общим побочным эффектом для препаратов этого класса.

Отмечается выраженная корреляция между степенью тяжести заболевания, анамнезом обострений и риском пневмонии; для ИГКС отмечается только слабая корреляция как класс-эффект¹

Скорректированное ОШ для прогностических факторов 5-летнего риска развития ВБП
(6805 пациентов с полными данными, полученными в рамках ретроспективного наблюдательного исследования с участием когорты из 14 513 пациентов с ХОБЛ из базы данных по Великобритании)



- Факторы, усугубляющие тяжесть заболевания, вызывают большинство случаев пневмонии при ХОБЛ
- Применение ИГКС только незначительно увеличивает риск, что компенсируется преимуществами терапии с применением ИГКС

График подготовлен компанией GSK самостоятельно на основе оригинальных данных.

ВБП, внебольничная пневмония; ИГКС, ингаляционный глюкокортикостероид; ПГКС, пероральный глюкокортикостероид; ОШ, отношение шансов.

1. Williams NP, et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:313–322.



Obstructive Lung Diseases

COPD EXACERBATIONS IN PATIENTS SWITCHED FROM MULTIPLE-INHALER TRIPLE THERAPY TO FF/UMEC/VI

Michael Bogart, Afisi Ismaila, Mohan Bangalore, Scott Bunner, Lindsay Bengtson

[Show more](#)

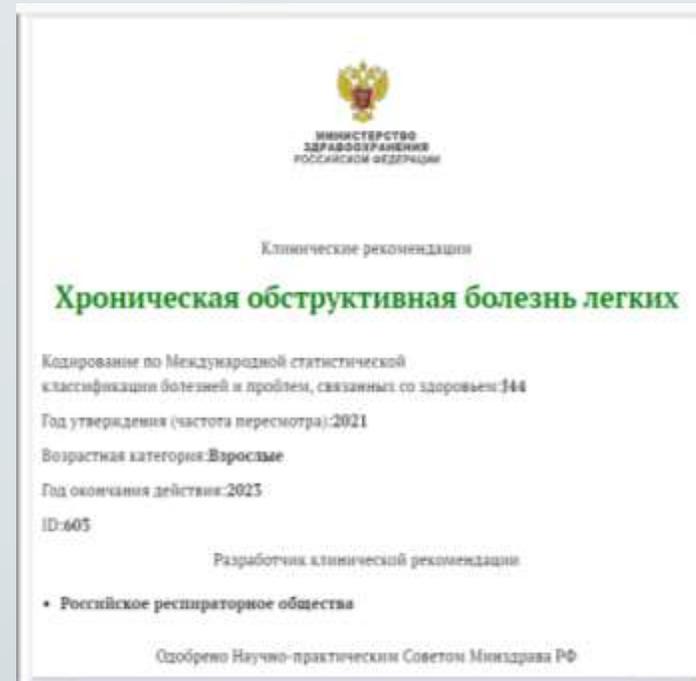
Публикация в CHEST, октябрь 2021:
 Обострения ХОБЛ у пациентов после переключения с тройной терапии несколькими ингаляторами на тройную терапию единым ингалятором (ФФ/УМЕК/ВИ)¹

- **Ретроспективный анализ базы данных Optum Research Database:** пациенты с ХОБЛ, в период сент.2017 – дек.2018 перешедшие с открытой тройной терапии (в течение предшествующих 12 мес) на тройную терапию единым ингалятором ФФ/УМЕК/ВИ
- **ВКЛЮЧЕНЫ:** 912 пациентов, средний возраст 71.2 (SD 8.1) лет, женский пол - 51%, индекс коморбидности Charlson - 2.2 (SD 1.6).
- **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Достоверное снижение частоты обострений ХОБЛ после перехода на тройную терапию единым ингалятором ФФ/УМЕК/ВИ
 - Достоверно снизилась средняя частота обострений с 1.37 (SD 1.61) до 1.20 (SD 1.54); $p < 0.001$.
 - Значительно снизилась частота среднетяжелых обострений с 1.07 (SD 1.39) до 0.91 (SD 1.29); $p < 0.0001$
- **ВЫВОДЫ:** Это исследование реальной практики показывает преимущество перехода с тройной терапии несколькими ингаляторами на тройную терапию единым ингалятором в отношении снижения риска обострений у пациентов с ХОБЛ.

Федеральные клинические рекомендации по ХОБЛ 2021

Место тройной терапии¹

- Рекомендуется перевод пациента на тройную терапию (ДДАХ/ДДБА/ИГКС) при недостаточной эффективности комбинации ДДБА/ИГКС или ДДБА/ДДАХ у пациентов с учетом уровня эозинофилии и/или анамнеза БА
- **Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**
- **Комментарии:** Наиболее удобным вариантом тройной терапии является применение лекарственного препарата, содержащего все три компонента в одном устройстве доставки. Использование одного ингаляционного устройства способствует повышению приверженности к лечению и уменьшает вероятность критических ошибок в технике ингаляции



- Применение комбинации вилантерол+умеклидиния бромид+флутиказона фууроат в одном ингаляторе в сравнении с комбинацией ДДБА/ИГКС (будесонид+форматерол**) снижало среднегодовую частоту обострений на 35% *, а в сравнении с комбинацией ДДБА/ДДАХ (вилантерол+умеклидиния бромид) снижало частоту среднетяжелых/тяжелых обострений - на 25% **. В рандомизированном клиническом исследовании третьей фазы с участием 10355 пациентов с ХОБЛ снижение частоты летальных исходов по любой причине составило 42% в группе вилантерол+умеклидиния бромид+флутиказона фууроат** в сравнении с группой ДДБА/ДДАХ (вилантерол+умеклидиния бромид**)

1. Федеральные клинические рекомендации «Хроническая Обструктивная Болезнь Легких», 2021 год.
https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2, доступ 05.07.2021

*По данным исследования **FULFIL**

По данным исследования **IMPACT

Краткое резюме по применению тройной фиксированной комбинации

113

- Согласно современным подходам к ведению пациентов с ХОБЛ стабильного течения «тройная терапия» ИГКС/ДДАХ/ДДБА может быть рекомендована пациентам с недостаточным ответом (сохранением симптомов и риска обострений) на проводимую поддерживающую терапию ИГКС/ДДБА или ДДАХ/ДДБА¹

ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующий бета-агонист; ДДАХ — длительно действующий антихопнергик

1. По материалам: GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2021. Доступно по ссылке: <http://goldcopd.org> (дата обращения июнь 2021).
2. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. 01.09.2020 г. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> 3. Lipson DA, et al. *N Engl J Med.* 2018;378:1671–1680, включая дополнительное приложение.

Беклометазон/Гликопирроний/Формотерол

- тройная экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для пациентов с БА и ХОБЛ

Первый ЭМД ДДХЛ в составе тройной фиксированной комбинации,

действующий в течение суток, с привычным в использовании ингалятором, который отвечает потребностям пациентов с бронхиальной астмой¹

Польза добавления ДДХЛ к ИГКС/ДДБА у пациентов с неконтролируемым заболеванием

- ✓ Уменьшение числа обострений³
- ✓ Улучшение функции легких по сравнению с применением ИГКС/ДДБА в средней/высокой дозировке³
- ✓ Обеспечивается синергичное воздействие экстрамелкодисперсных частиц ИГКС/ДДБА/ДДХЛ⁴

Действие препарата в течение суток

Применение 2 р/день для сохранения эффекта в течение суток и облегчения дневных и ночных симптомов⁵

2 ингаляции/2 раза в сутки

Воздействует на крупные и малые дыхательные пути² с целью уменьшения числа обострений и улучшения функции легких³

1. ИМП для препарата Тримбоу®, РУ ЛП-006909-090421 от 09.04.2021.
2. Singh et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017 Oct 6; 12: 2917-2928.
3. Virchow et al. Lancet 2019 Nov 9; 394(10210): 1737-1749.
4. Rogliani et al. Br J Pharmacol. 2020 Mar; 177(5): 1150-1163.
5. Singh et al. Expert Opin Pharmacother 2018 Aug; 19(11): 1279-1287.





Благодарим
за внимание!