

Современная стратегия лечения
бронхообструктивных
заболеваний в
профпатологической клинике

Васильева О.С.

ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА
России, Москва

- Повседневный контакт с ирритантами и биологически активными аэрозолями на рабочем месте может стать причиной развития обструктивного синдрома(БОС).
- БА и ХОБЛ – доминирующие обструктивные заболевания легких в общей популяции.
- Одной из причин развития БА и ХОБЛ являются неблагоприятные профессиональные факторы.

Этиологические факторы



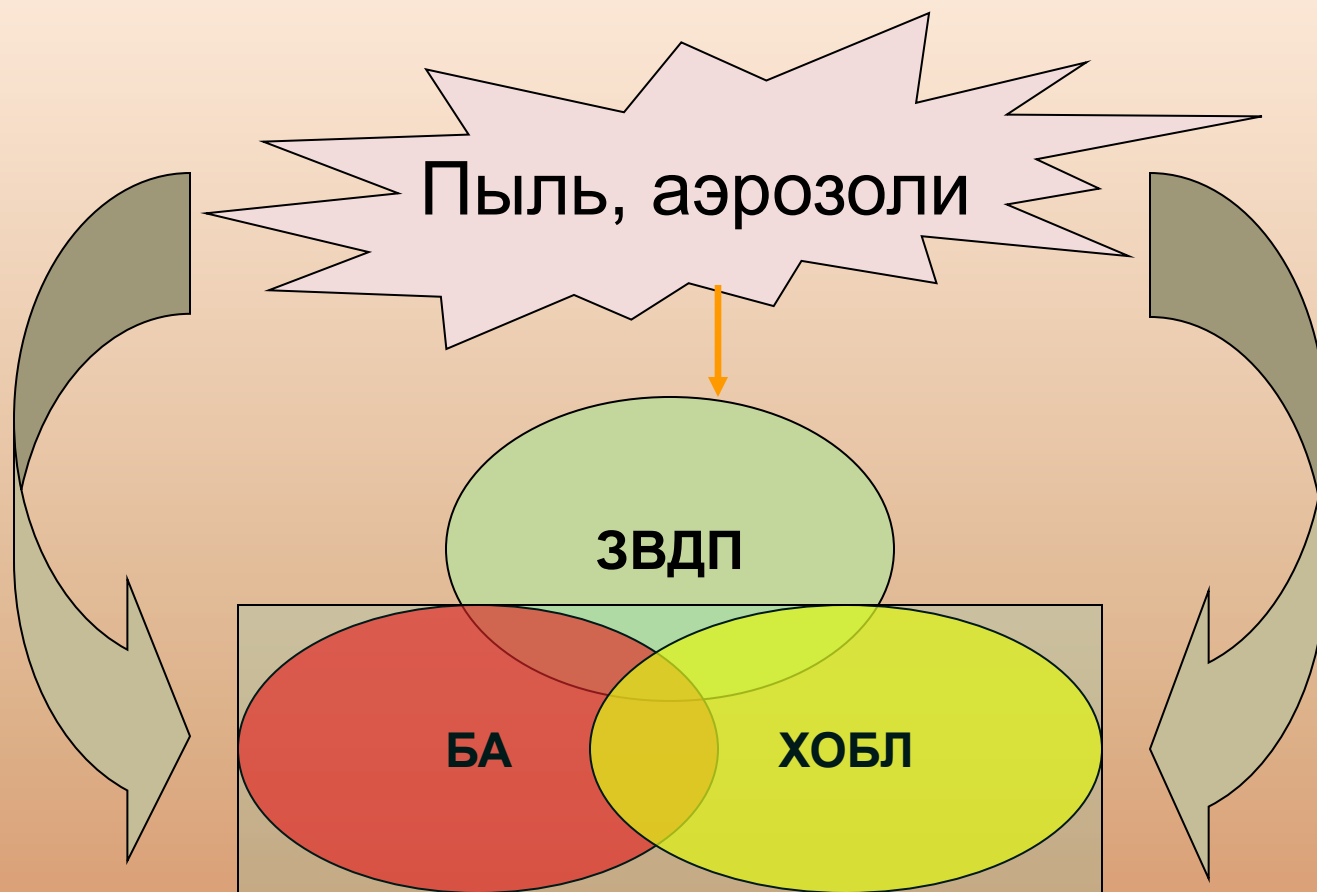
Профессиональные факторы риска

- угольная пыль
- цементная пыль
- асбест
- кремний содержащая пыль
- бетонная пыль
- металлические дымы (кадмиевый, никелевый и др.)
- растительная пыль (зерновая, хлопковая, табачная)
- пыль складских помещений
- пыль от землеройных и строительных работ

Развитие бронхиальной обструкции

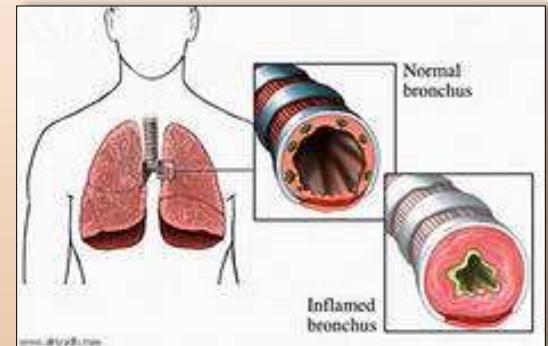


Взаимосвязь респираторных заболеваний, вызванных условиями труда



Бронхообструктивный синдром

Бронхиальная астма – самое распространенное заболевание в структуре профессиональной легочной патологии (от 50 до 1300 первичных случаев на 1 000 000 работающего населения).



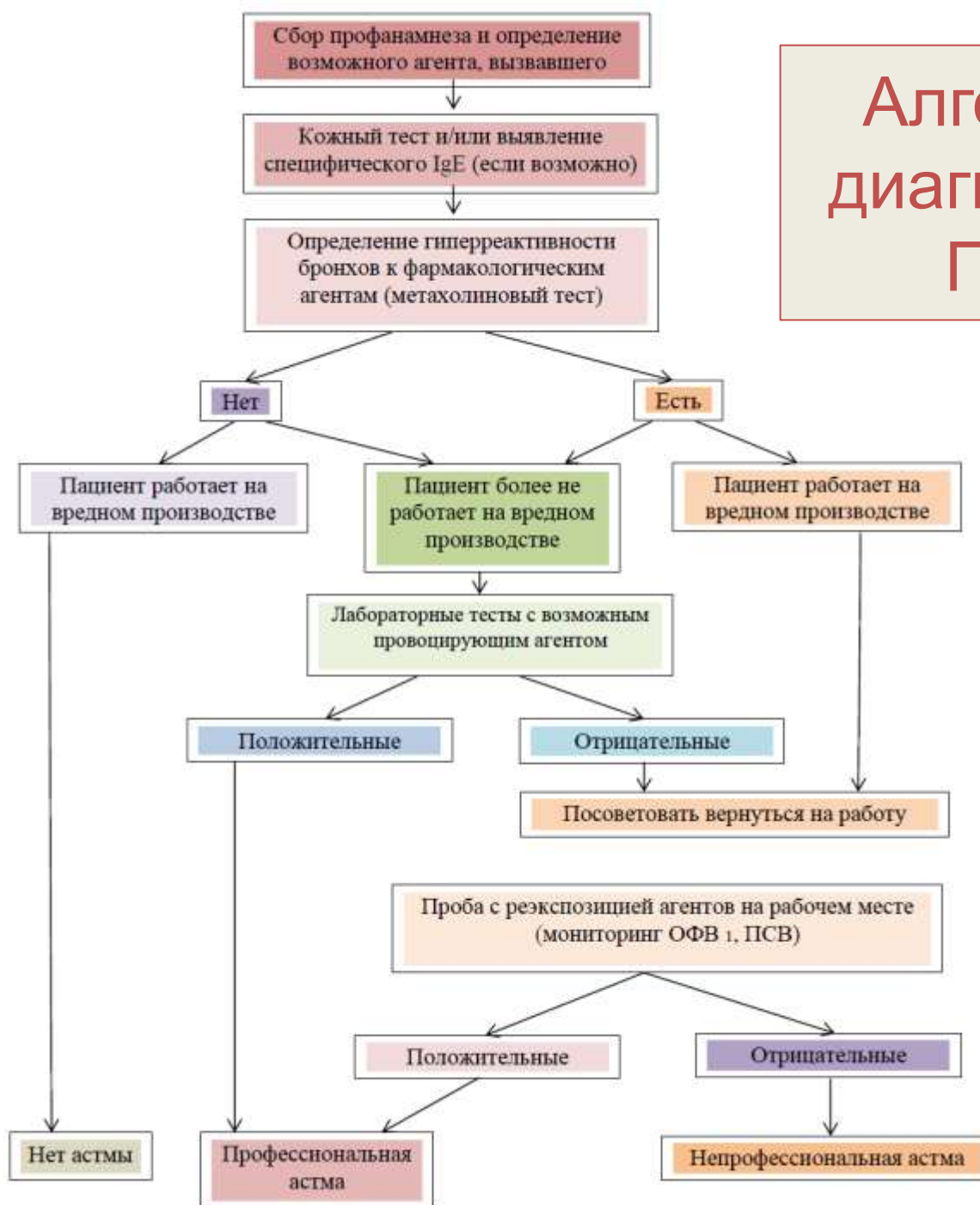
ХОБЛ – занимает 4 место среди причин смертности, со значительной долей случаев от воздействия профессиональных факторов (около 15%)



Характеристика ПХОБЛ

- Снижение ОФВ1 на 30-45 мл/год у некурящих и на 70-80 мл/год – у курящих.
- Преимущественное поражение мелких дыхательных путей PM_{10} с развитием фиброза.
- Взаимосвязь дефицита $\alpha 1$ -ИП с воздействием пылевого фактора.
- Участие металлоэластазы в развитии центрилобулярной эмфиземы.
- Экспрессия провоспалительных цитокинов под непосредственным воздействием пыли и токсических аэрозолей.
- Развитие васкулита легочных сосудов при контакте с кремний-содержащей пыли.
- Тесная взаимосвязь обострения заболевания и смертельного исхода с массивной экспозицией PM_{10} .

Алгоритм диагностики ПБА

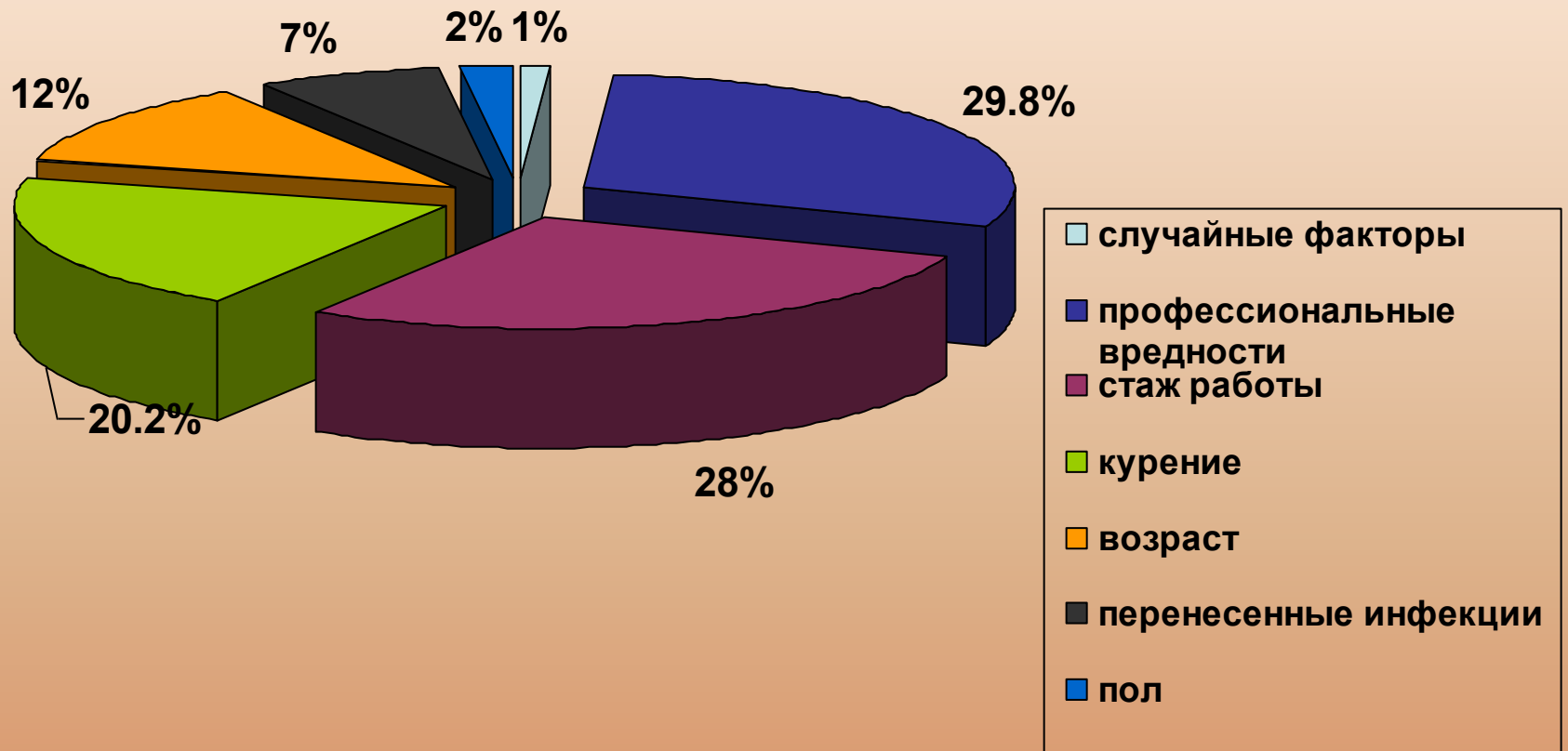


Если больной ПБА продолжает работать в контакте с агентами, вызвавшими астму, то в результате хронического воспаления и ремоделирования бронхиального дерева теряется способность к обратимости обструкции

и заболевание переходит в другую форму - ХОБЛ



Удельный вес влияния различных факторов на развитие ХОБЛ (дисперсионный анализ)



Диагностика ХОБЛ

Бодиплетизмография



Диагностика ПХОБЛ осуществляется при суммировании следующих данных:

Симптомы

- Продуктивный кашель
- Обструкция дыхательных путей
- Одышка
- Воспалительный синдром

Воздействие факторов риска

- Курение
- Длительный контакт с патогенными аэрозолями

Спирометрия

Трудности диагностики ПХОБЛ

- Отсутствие четкой дефиниции ХОБЛ.
- Медленное развитие заболевания под воздействием вредоносных агентов.
- Невозможность идентификации причинного фактора.
- Сохранение обструктивного синдрома после прекращения контакта с пылью.
- Отсутствие специфических маркеров выявления ПХОБЛ.

Причины обострения

Инфекции трахеобронхиального дерева (вирусно-микробные ассоциации)– 25%

Доза токсического вещества (пыли), вызывающая обострение ХОБЛ или снижение ОФВ1 – индивидуальна для каждого работника

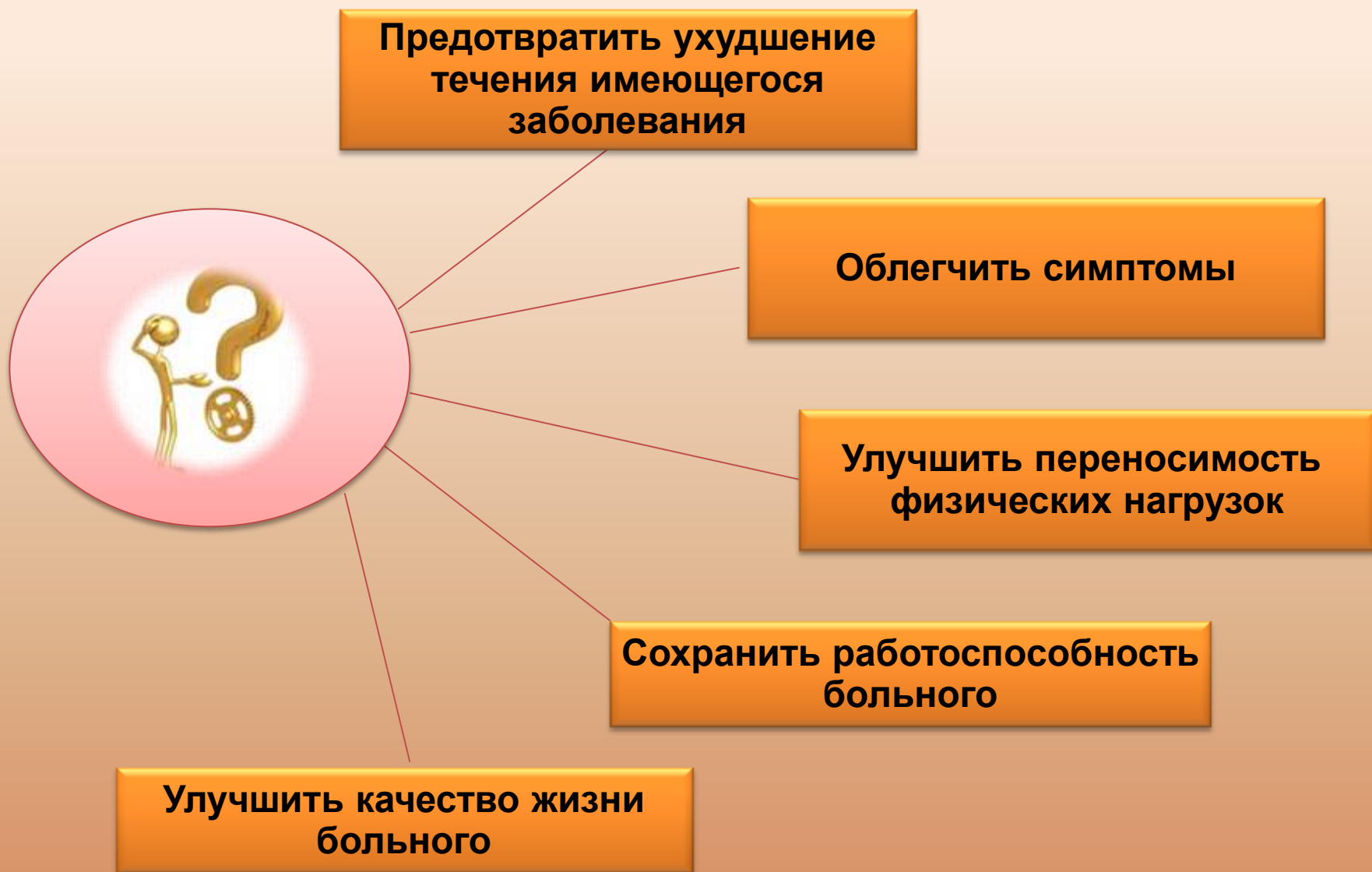
Шахтеры с большим стажем работы при высокой концентрации угольной пыли ежегодно теряют до 20% ОФВ1

У золотодобытчиков показатель снижения ОФВ1 составляет 7% в год

Обострение ПБА и ПХОБЛ



Стратегия ведения пациента



Принципы медикаментозной терапии

- Улучшение бронхиальной проходимости
- Устранение отека слизистой и воспаления
- Снятие гиперреактивности дыхательных путей
- Облегчение дыхания
- Увеличение толерантности к физической нагрузке
- Элиминация повреждающих агентов из дыхательных путей
- Повышение антиоксидантной и иммунной защиты
- Улучшение качества жизни и сохранение трудоспособности

Бронходилататоры-основа фармакологической терапии БОЗ

- Бронходилататоры – основа симптоматической терапии ХОБЛ (**Уровень доказательности А**). Они назначаются по потребности или на постоянной основе для предотвращения или снижения симптомов и обострений.

- Основными бронходилататорами являются β 2-агонисты, антихолинергические препараты и метилксантины используемые по отдельности или в комбинации (**Уровень доказательности А**).

- Регулярное лечение длительно действующими бронходилататорами более эффективно и приемлемо чем лечение коротко действующими бронходилататорами (**Уровень доказательности А**).

Новые бронхолитики длительного действия – эффект продолжается 24 часа



холинолитик длительного действия



Сибри® Бризхалер®



β2-агонист длительного действия

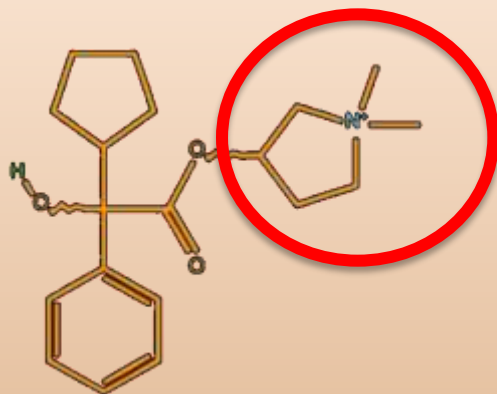


Онбрез® Бризхалер®

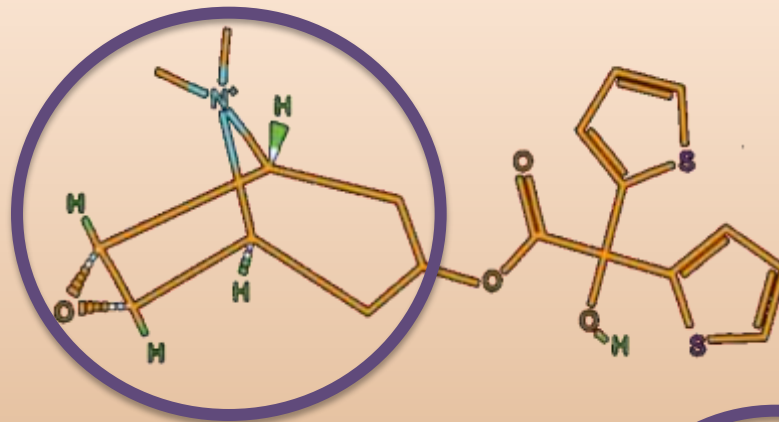
Быстрое начало действия (через 5 минут)

Гликопиррония бромид - Длительнодействующий М-холинолитик

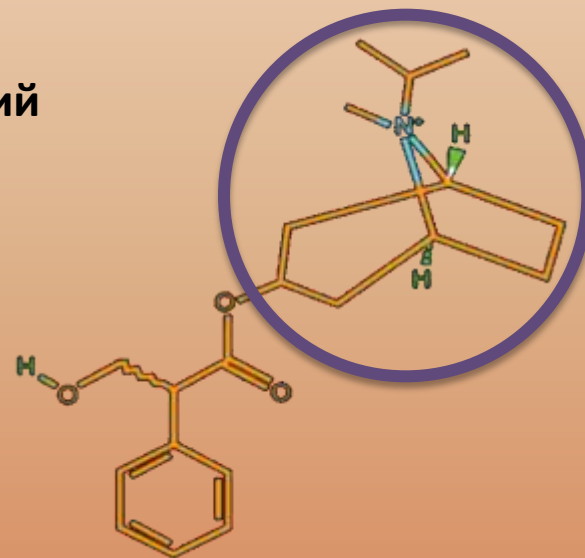
Новая молекула



Гликопирроний
Сибри Бризхалер



Тиотропий

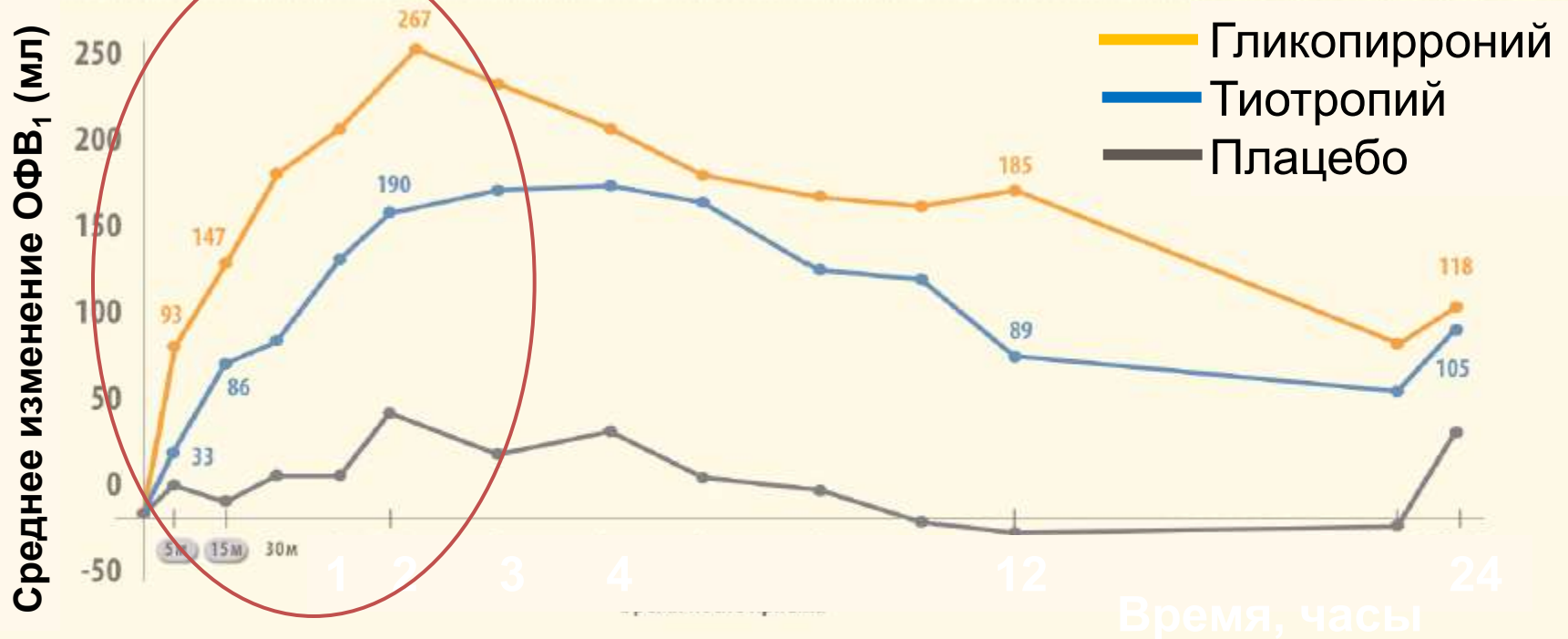


Ипратропий

Гликопирроний обладает четвертичной аммонийной структурой, которая отличается от других М-холинолитиков

Бронходилатация через 5 минут после ингаляции

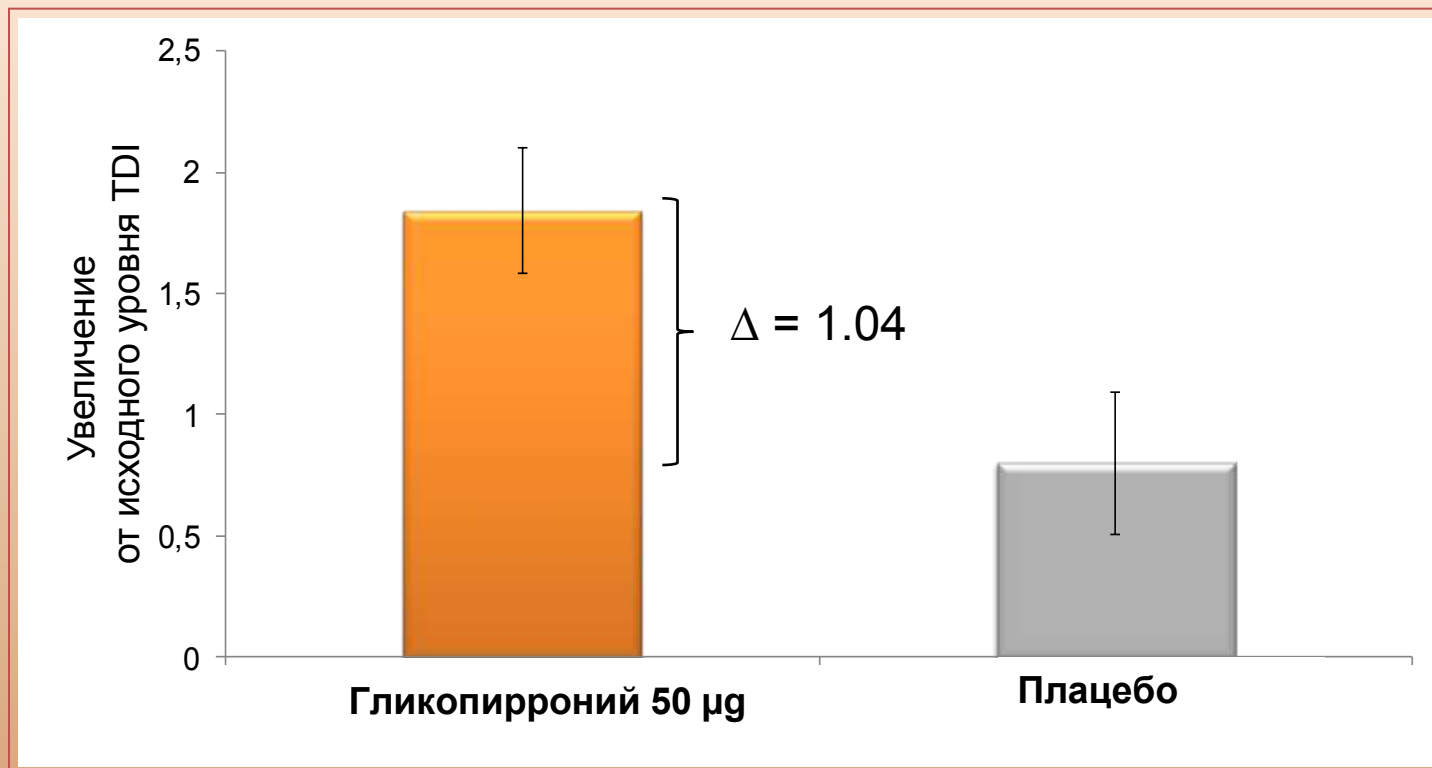
суточный профиль действия препарата в 1 день терапии



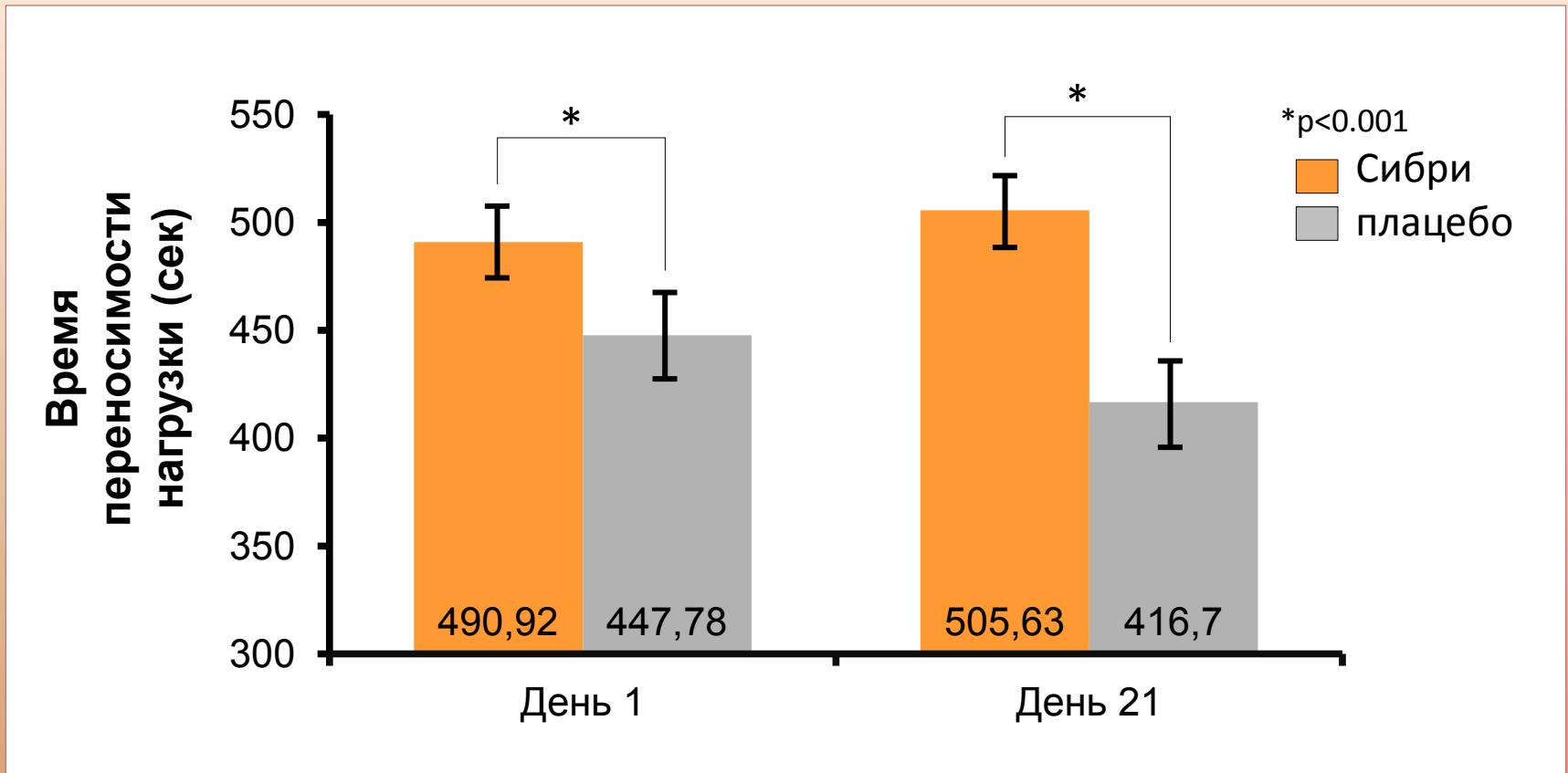
Быстрая и долговременная бронходилатация

- контроль над утренними симптомами
- приверженность терапии

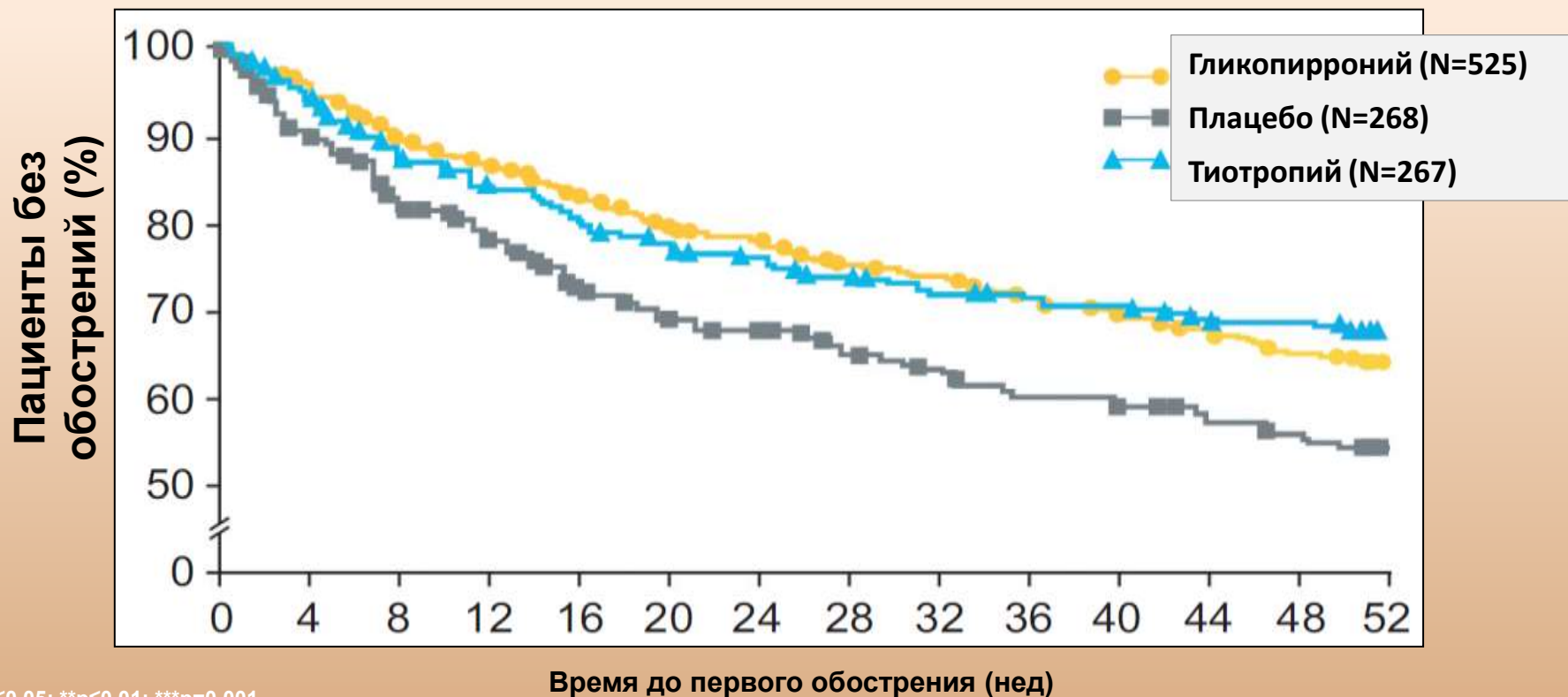
Гликопирроний (Сибри) уменьшает выраженность одышки



Гликопирроний (Сибри) увеличивает время переносимости физической нагрузки



Гликопирроний (Сибри) снижает частоту обострений



*p<0.05; **p<0.01; ***p=0.001

CI = конфиденциальный интервал; HR = hazard ration;

OR = отношение шансов; RR = отношение рисков

	Гликопирроний (N=525)	Тиотропий (N=267)
Время до первого обострения, HR (95% CI)	0.66*** (0.520, 0.850)	0.61** (0.456, 0.821)
Частота обострения, RR (95% CI)	0.66** (0.496, 0.869)	0.80 (0.586, 1.105)
Обострения требующие системных ГКС, OR (95% CI)	0.61** (0.434, 0.870)	0.62* (0.413, 0.930)
Обострения требующие антибиотиков, OR (95% CI)	0.69* (0.495, 0.957)	0.65* (0.438, 0.949)

Кардиобезопасность Сибри сопоставима с плацебо и Спиривой

	Гликопирроний N=525	Плацебо N=268	Тиотропий N=267
Мужчины: QTc >450 ms	19/339 (5.6)	16 /172 (9.3)	10 /167 (6.0)
Женщины: QTc >470 ms	4/186 (2.2)	0 /95	4 / 98 (4.1)
Всего	23/525 (4.4)	16 /267 (6.0)	14 /265 (5.3)
QTc >500 ms	2/525 (0.4)	2 /267 (0.7)	0 /265
Изменение от исходного			
30-60 ms	83 /525 (15.8)	39/267 (14.6)	43/265 (16.2)
> 60 ms	1 /525 (0.2)	1/267 (0.4)	0/265
Всего изменение от исходного	84 /525 (16.0)	40 /267 (15.0)	43/265 (16.2)

Индакатерол (Онбрез® Бризхалер®)

Первый β_2 -агонист, обеспечивающий 24-часовую бронходилатацию при однократном приеме

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с ХОБЛ

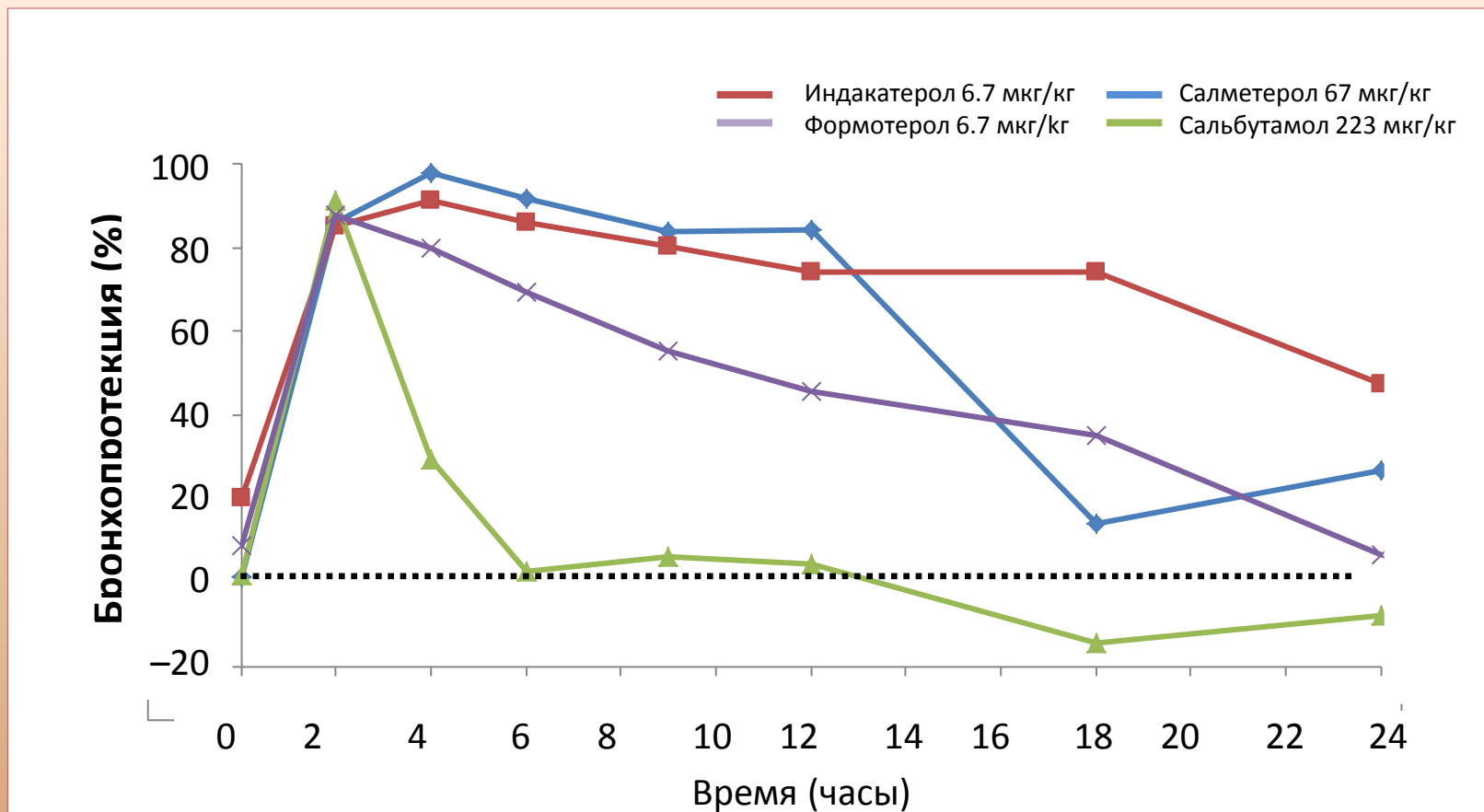
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- Беременность и лактация

ДОЗИРОВКИ

- Дозировки капсул: 150 мкг и 300 мкг
- 30 капсул в упаковке

Индакатерол (Онбрез): начинает действовать уже через 5 минут и действует 24 часа

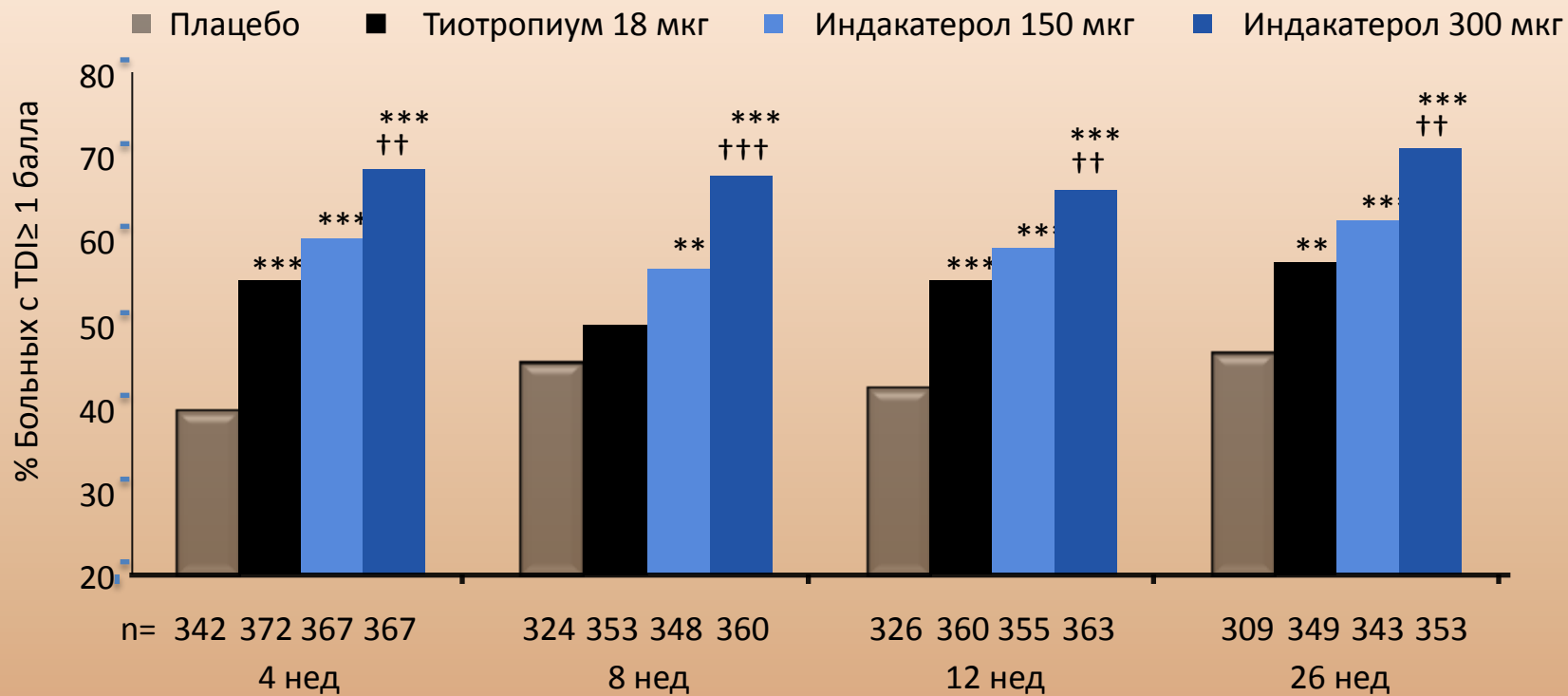


Индакатерол (24 ч) > формотерол (12 ч) = салметерол (12 ч) > сальбутамол (2 ч)

* $p < 0.05$ vs контроль (порошок лактозы) в определенных временных точках

Представлены дозы, которые обеспечивали 80% подавления реакции в течение 2 часов после проведения пробы с 5-годокситриптамином

Индакаторол (Онбрез) быстро и значительно уменьшает одышку



p<0.01, *p<0.001 vs плацебо

††p<0.01, †††p<0.001 vs тиотропиум

Минимальное клинически значимое различие в 1 балл по TDI

Комбинированная бронхолитическая терапия

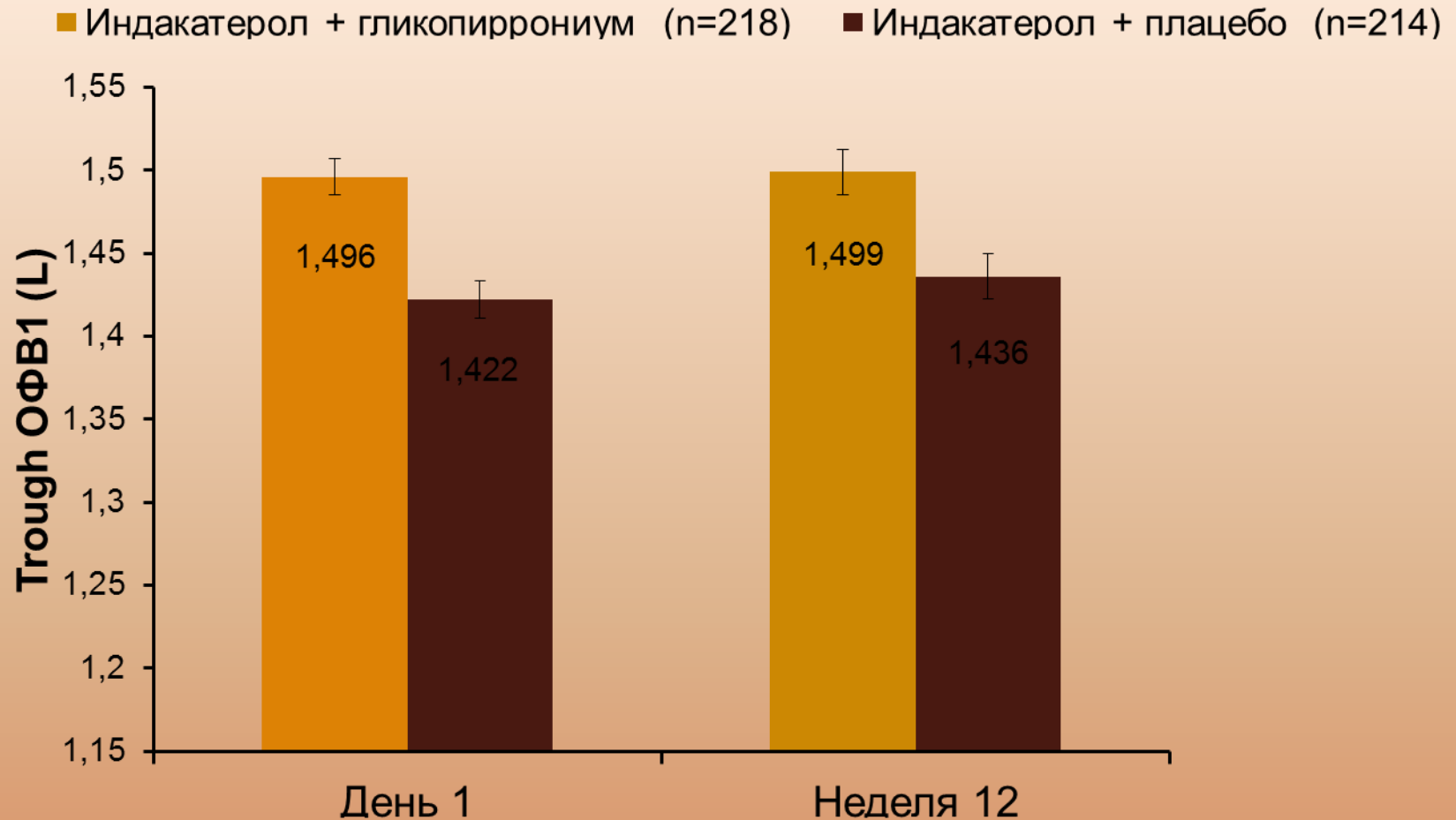
Комбинация ДДБА и ДДХЛ позволяет добиться максимальной бронходилатации за счет сочетания эффекта двух бронходилататоров 24-часового действия, механизмы действия которых различны, но при этом взаимно дополняют друг друга

Комбинированная терапия ДДБА и ДДХЛ

Обоснование эффективности

Преимущества	Обоснования	
Дилатация на всех уровнях бронхиального дерева	Распределение рецепторов в крупных (M3 XP) и мелких (beta2 AP) бронхах	Barnes 2004
Воздействие с учетом циркадного ритма	Суточные изменения симпатической и парасимпатической активности	Cazzola et al., 2010
Усиление дилатации на уровне пост-ганглионарных нейронов	Регуляция секреции ацетилхолина со стороны симпатической НС	Cazzola 2005
Усиление внутриклеточных механизмов, снижающих активность миозина	Реципрокные взаимодействия на внутриклеточном	Bateman et al., 2014

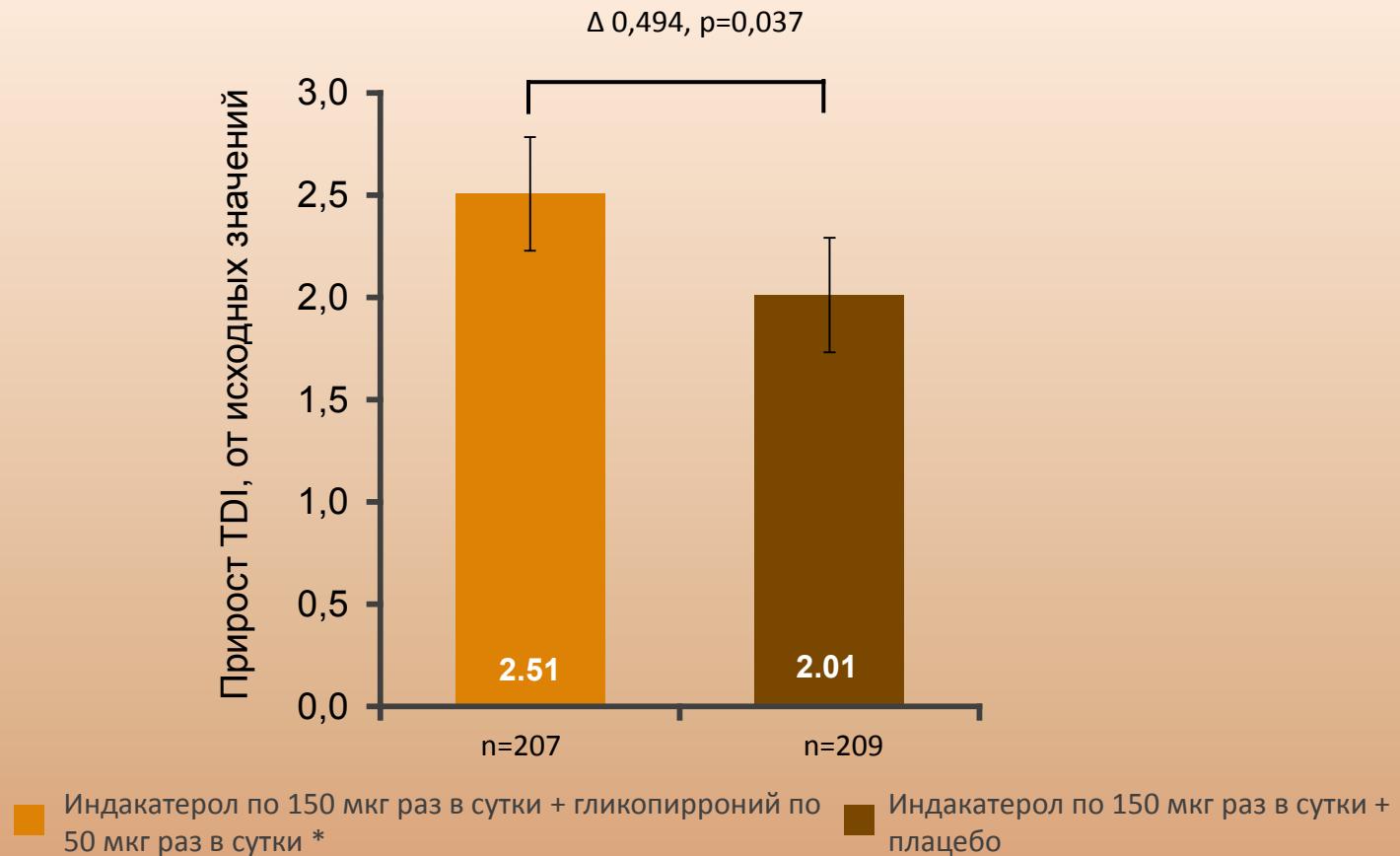
Совместное применение индакатерола и гликопиррония значительно улучшает функцию легких по сравнению с монотерапией



* $P < 0.001$

Trough ОФВ1 – значение ОФВ1, измеренное в конце периода дозирования (между 23ч 10 мин и 23ч 45 мин)

Комбинация Онбреза и Сибри дает дополнительное преимущество при влиянии на одышку (неделя 12)



* Индакательер и гликопирроний применялись совместно с помощью отдельных ингаляторов Бризхалер®

TDI = транзитный индекс одышки (Transition Dyspnea Index)



Средство доставки:

- Порошковый капсульный ингалятор:
точность дозирования
- **Высокая доставленная доза:** составляет 70-80% от отмеренной
- **Хорошая легочная депозиция** – 39%¹
- **Влагоустойчивость:** не чувствителен к окружающей влаге (желатиновая капсула хранится в блистере)
- **Компактный размер**
- **Полный контроль ингаляции**

**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ ЛЕГОЧНЫЕ
ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЖНО ПРЕДУПРЕДИТЬ**



Использование респираторов способствует:

- Снижению попадания в дыхательные пути более 90% эндотоксинов, аллергенов и частиц пыли менее 5 микрон
- Ослабеванию нейтрофильного воспаления и бронхоспазма (по уровню NO в выдыхаемом воздухе)
- Снижению уровня интерлейкинов IL-6 и IL-8 в назальном лаваже



Заключение

1. Длительно действующие бронхолитики являются основой базисной терапии БОЗ при любой степени тяжести заболевания.
2. Длительная и быстрая бронходилатация и полный контроль ингаляции обеспечивают высокую приверженность пациента ХОБЛ к постоянной базисной бронхолитической терапии.
3. Комбинация ДДБА и ДДХЛ более эффективна, чем моно-терапия и может быть рекомендована при сильно выраженных симптомах.
4. Бронходилататоры длительного действия могут повысить физическую толерантность и помочь сохранить трудоспособность у больных БОЗ профессионального генеза.
5. Использование респираторов позволяет снизить контакт с пылью и аллергенами и уменьшить вероятность развития БОЗ.

Спасибо за внимание !