

ХОБЛ

Вопросы диагностики, лечения и профилактики на современном этапе

Е.Л. Лашина

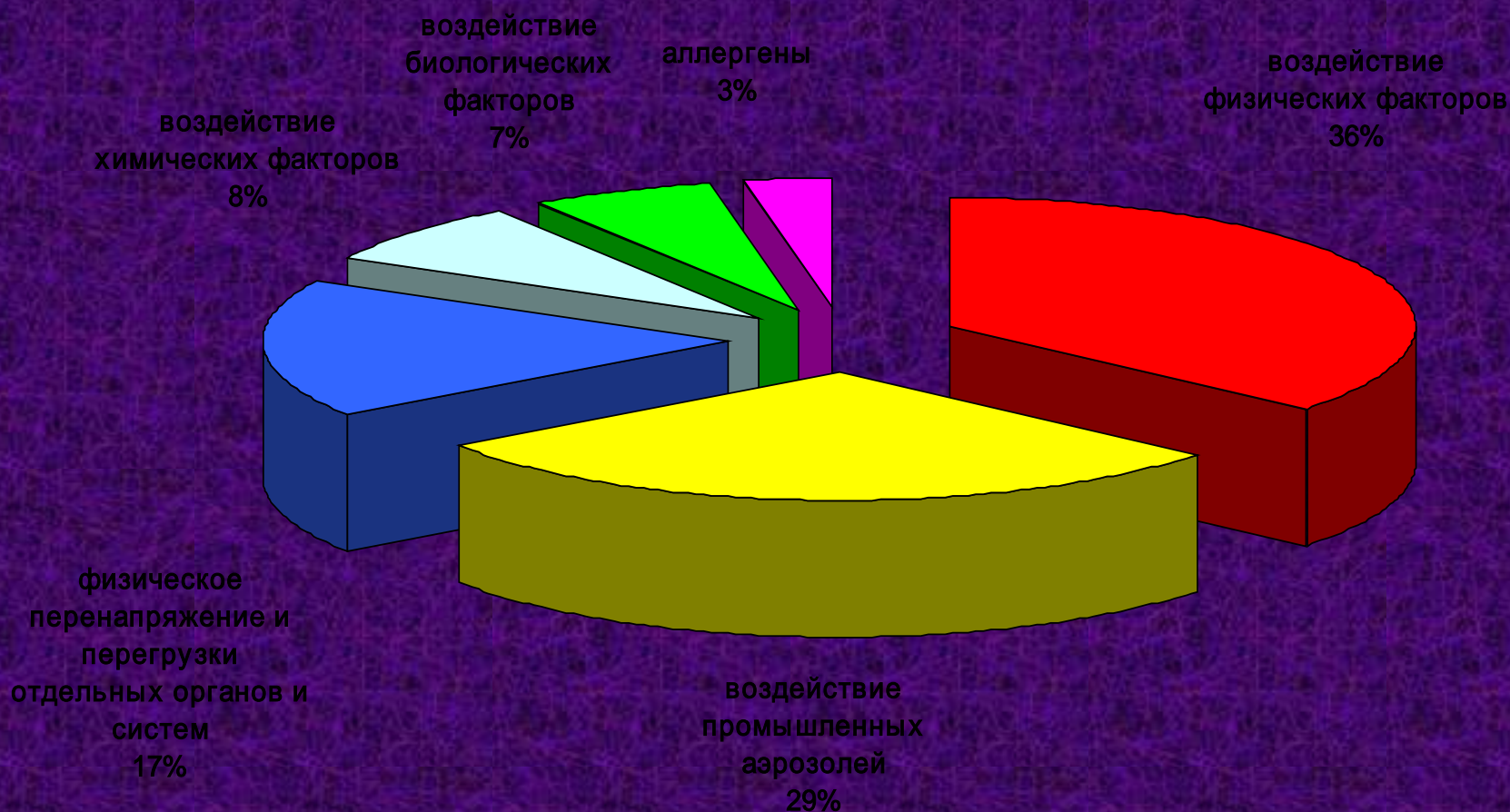
*заместитель директора по клинической и научной работе ФГБНУ
«НИИ МТ»*

*доцент кафедры Профессиональных болезней
РМАПО*





Основные этиологические факторы профессиональных заболеваний



Профессиональная ХОБЛ

Заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока,

феноменом «воздушных ловушек»

и формированием эмфиземы, которые, как правило, имеют **неуклонно прогрессирующий** характер и вызваны воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение и частицами и газами производственной среды

ХОБЛ : незаметный убийца

- **3-4-е место среди всех причин летальности** (после сердечно-сосудистых заболеваний, онкологических заболеваний)
- Более **200-300 тыс.** смертей в год в Европе
- Причина смерти **4.1%** мужчин и **2.4%** женщин в Европе
- Сотни тысяч **инвалидов** вследствие ХОБЛ

ХОБЛ: факторы риска

Внутренние факторы	Внешние факторы
<ul style="list-style-type: none">• Генетическая предрасположенность (например, дефицит α_1-антитрипсина)• Гиперреактивность дыхательных путей• Нарушения роста легочной ткани	<ul style="list-style-type: none">• <u>Курение</u>• Промышленная пыль и химические вещества• Загрязнение окружающей среды (в т.ч. бытовое)• Инфекции• Социально-экономический статус

Выхлопные газы



Курение



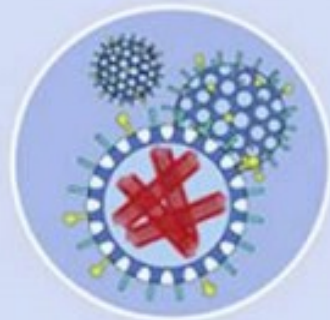
Загрязнение воздуха промышленностью: SO₂, частицы < 10 мкм

Внешние факторы риска

Дым лесных пожаров



Шахты: частицы угля, кремния, золота, кадмия

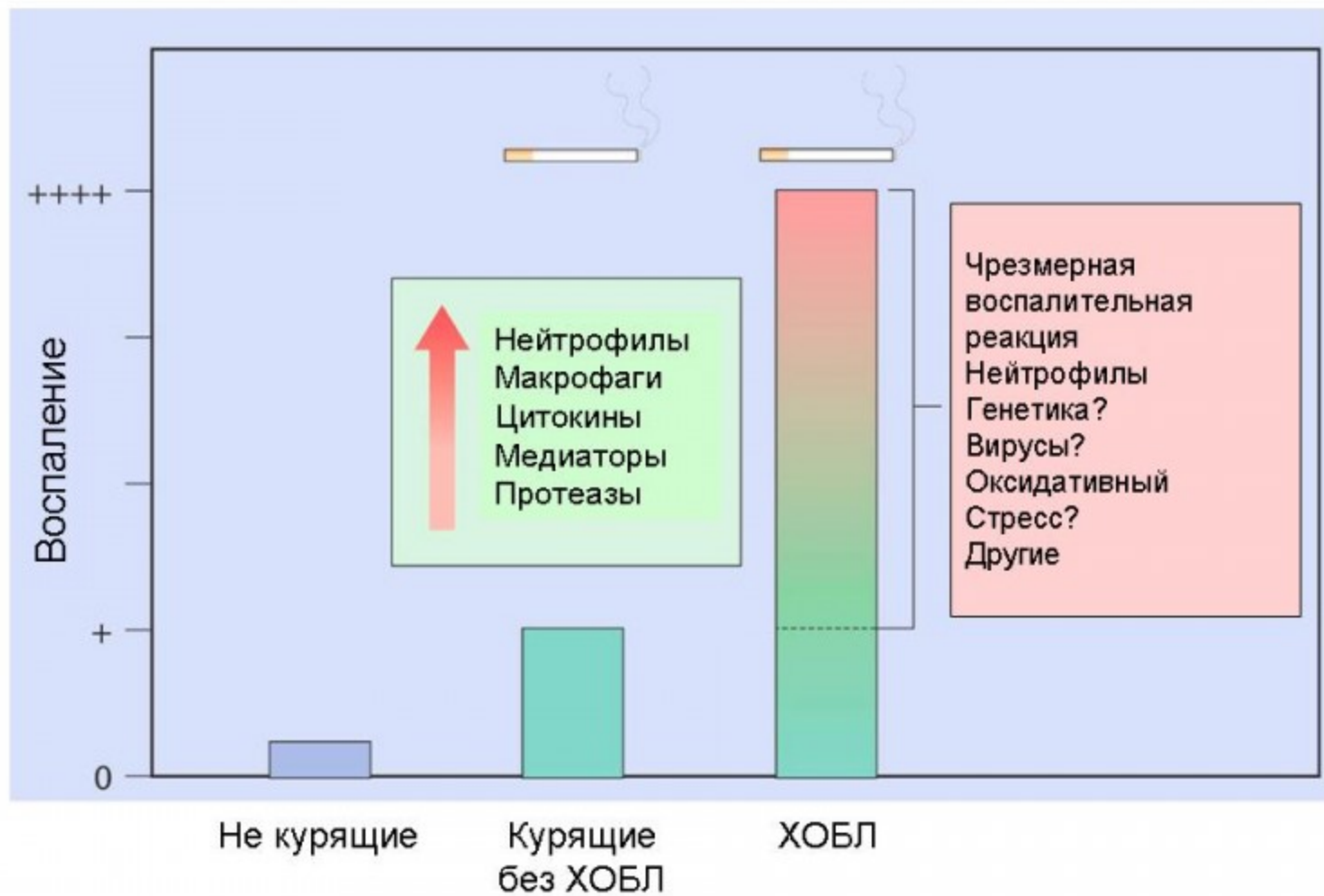


Вирус гриппа, аденовирус, ВИЧ



Стрептококки, гемофилус

ХОБЛ развивается только у 15% курящих



Производственная пыль классифицируется :

- **по происхождению** — органическая, неорганическая, смешанная;
- **способу образования** — аэрозоли дезинтеграции, конденсации;
- **размеру частиц** — видимая (более 10 мкм),
- **микроскопическая** (0,25—10 мкм)
- **ультрамикроскопическая** (менее 0,25 мкм).

Пылевые частицы аэрозолей

дезинтеграции размером от 1 до 5 мкм и

частицы аэрозолей конденсации

размером менее 0,3—0,4 мкм отличаются

наибольшей способностью к задержке в

ЛЕГКИХ

Дополнительные факторы риска

Профессиональные:

- нагревающий или охлаждающий микроклимат
- тяжелый физический труд

Непрофессиональные:

- табачный дым
- респираторных инфекций

Высокий риск развития ХОБЛ

- Горнодобывающая промышленность
- Metallургическое производство литейныецеха
- Производство строительных материалов
- Электросварщики
- Судостроение
- и др.

Парацельс описал клиническую картину заболевания горняков, сопровождавшегося одышкой, кашлем, похуданием.

Парацельс обратил внимание на непродолжительность жизни горняков в результате тяжелых условий труда и частых заболеваний.

**В СССР в список профессиональных
болезней пылевой бронхит внесен в 1970 г.**

•

Классификация профессионального бронхита по этиологии в зависимости от состава и характера действующего промышленного аэрозоля

- профессиональный пылевой бронхит от воздействия условно инертной пыли, не обладающей токсическим и раздражающим действием;*
- профессиональный токсико-пылевой бронхит от воздействия пыли, токсических, раздражающих и аллергизирующих веществ*

- В сентябре 2001 г. на очередном конгрессе Европейского респираторного общества был обнародован проект документа под названием GOLD
- (GLOBAL Initiative for chronic Obstructive Lung Disease) – результат деятельности экспертов ВОЗ по проблеме ХОБЛ.

OT GOLD 2010 κ GOLD 2013

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT, AND PREVENTION OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
UPDATED 2010

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



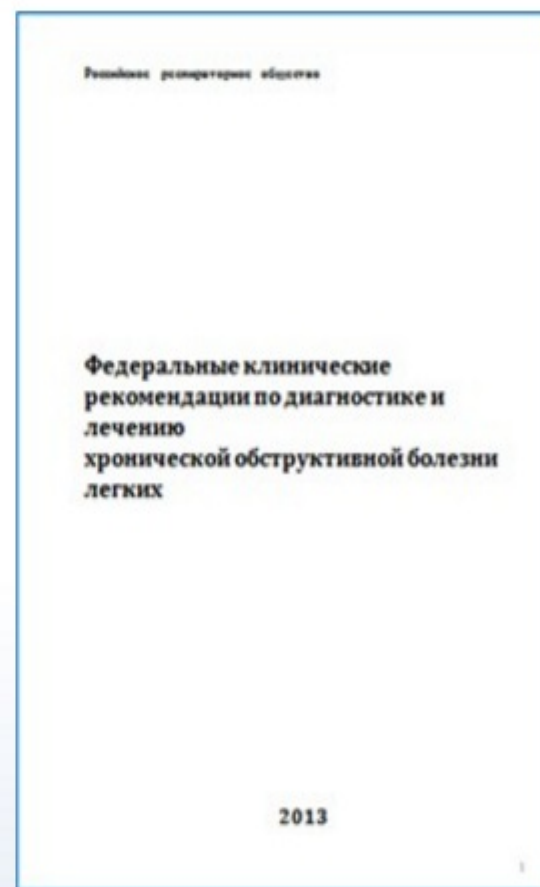
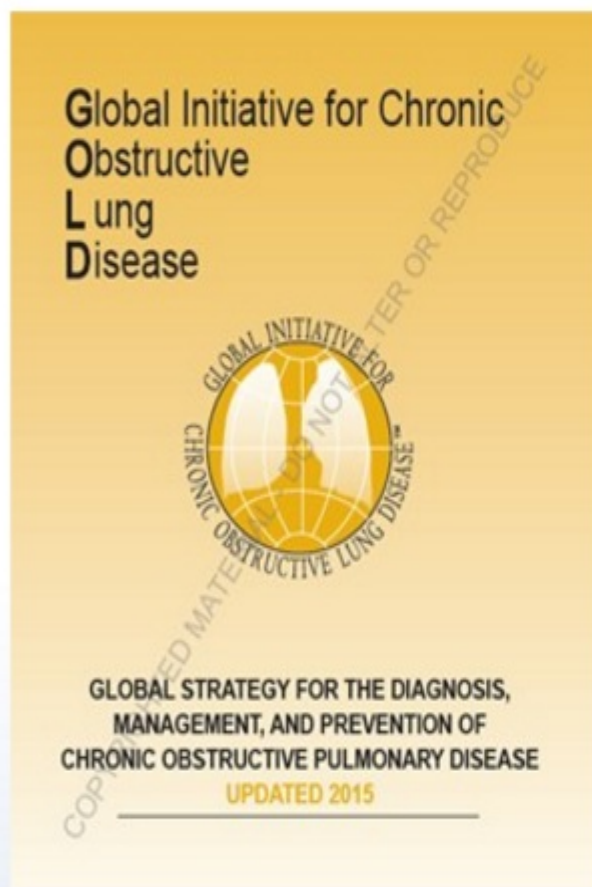
GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT, AND PREVENTION OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
REVISED 2011

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT, AND PREVENTION OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
UPDATED 2013

Международные и российские рекомендации по лечению ХОБЛ



GOLD 2015 www.goldcopd.org/guidelines-gold-summary-2015.html

Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ, РМЖ, № 5, 2014г

За рубежом долгое время к вопросу связи хронического бронхита с профессией относились скептически.

В Великобритании хронический бронхит был официально включен в список профессиональных заболеваний лишь в сентябре 1993 г.

**С 2002 г. ХОБЛ включена в
Список профессиональных
заболеваний, рекомендованный
для стран-членов Международной
организации труда**

В 2002 г. в список профессиональных заболеваний стран – членов Международной организации труда (МОТ) был включен пункт «Хронические обструктивные заболевания легких» .

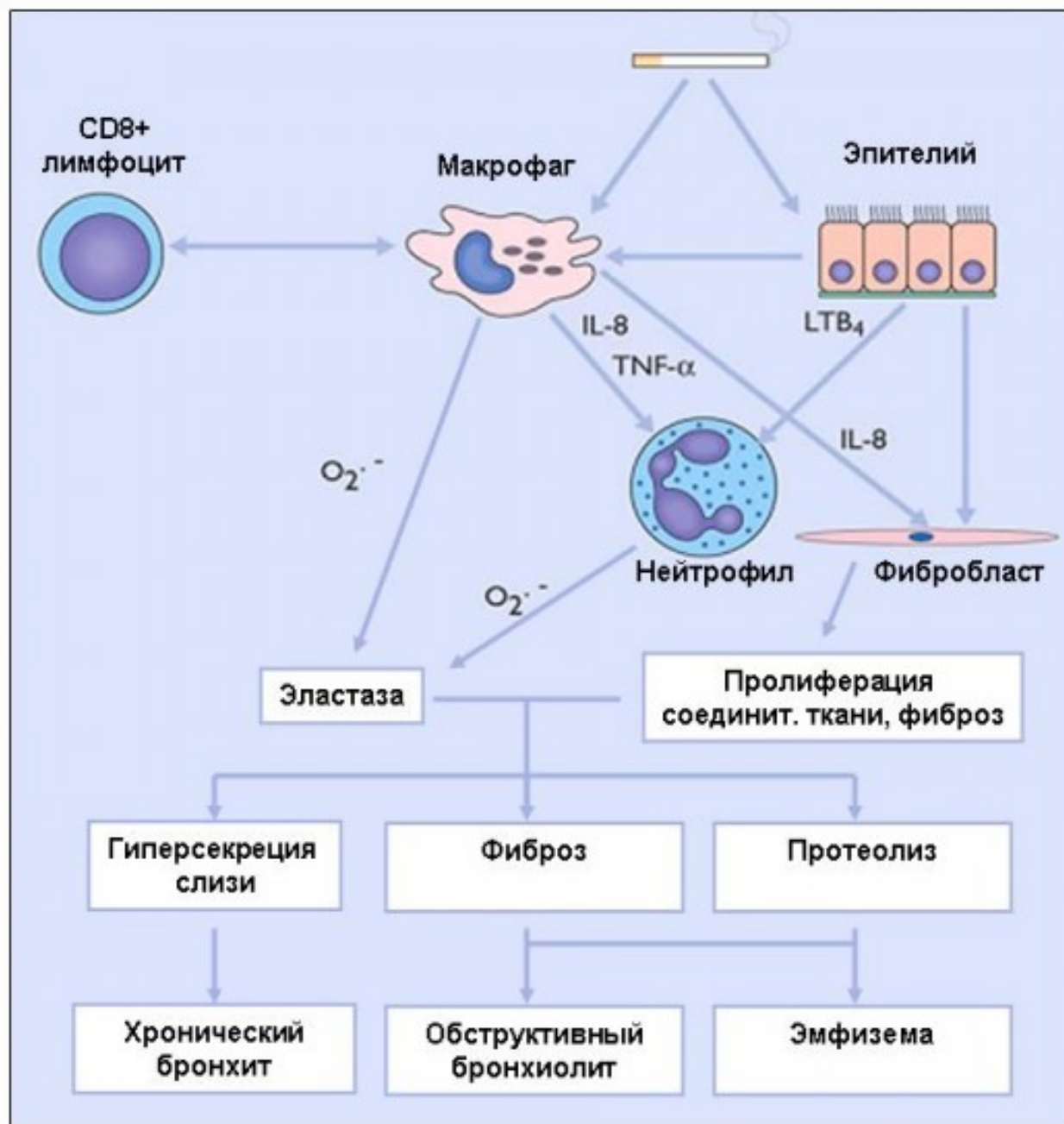
*Диагноз «хроническая обструктивная
болезнь легких» был включен в
отечественный перечень
профессиональных заболеваний, в приказ*

*№ 417н МЗ и СР РФ от 27.04.2012 «Об
утверждении перечня профессиональных
заболеваний» .*








В настоящее время в профпатологии используются термины:

- *А) Профессиональный бронхит*
- *Б) ХОБЛ профессиональной этиологии .*

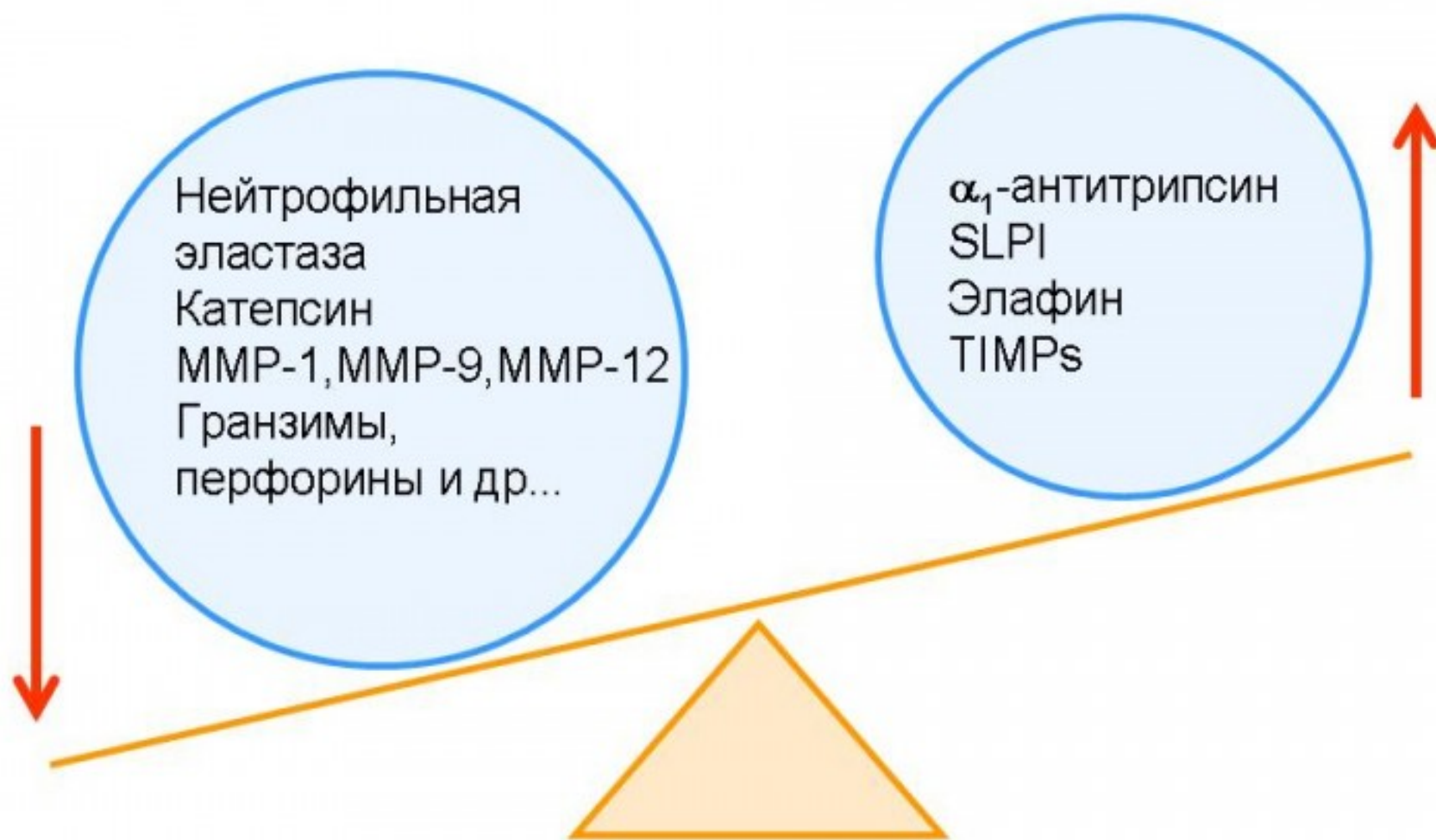
Патогенез ХОБЛ



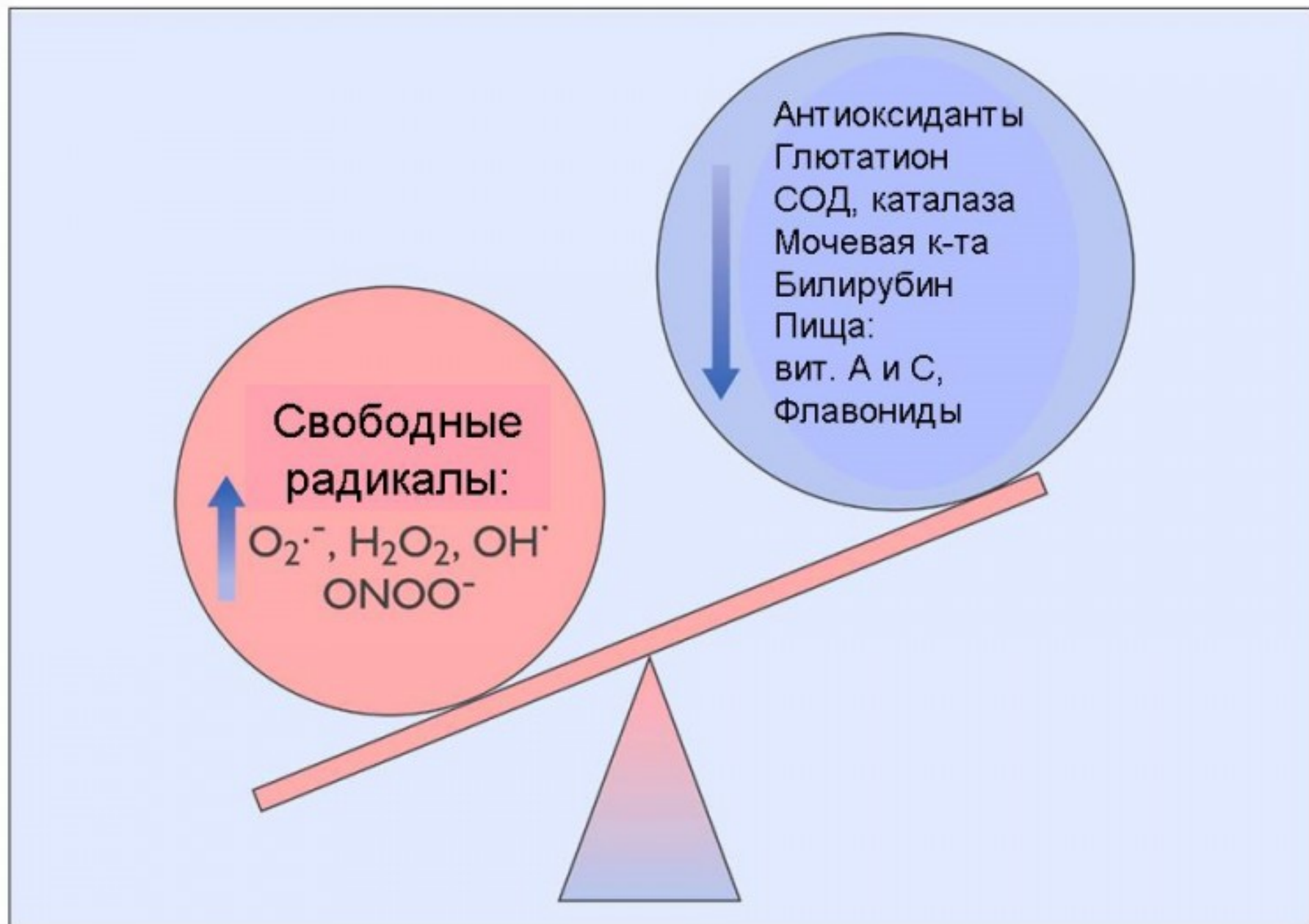
ХОБЛ: клетки воспаления

	Обострение	Ремиссия
МОКРОТА	 Эозинофил	 Нейтрофил
БИОПТАТ СЛИЗИСТОЙ	   Эозинофил Т-клетка Нейтрофил	  Т-клетка Макрофаг

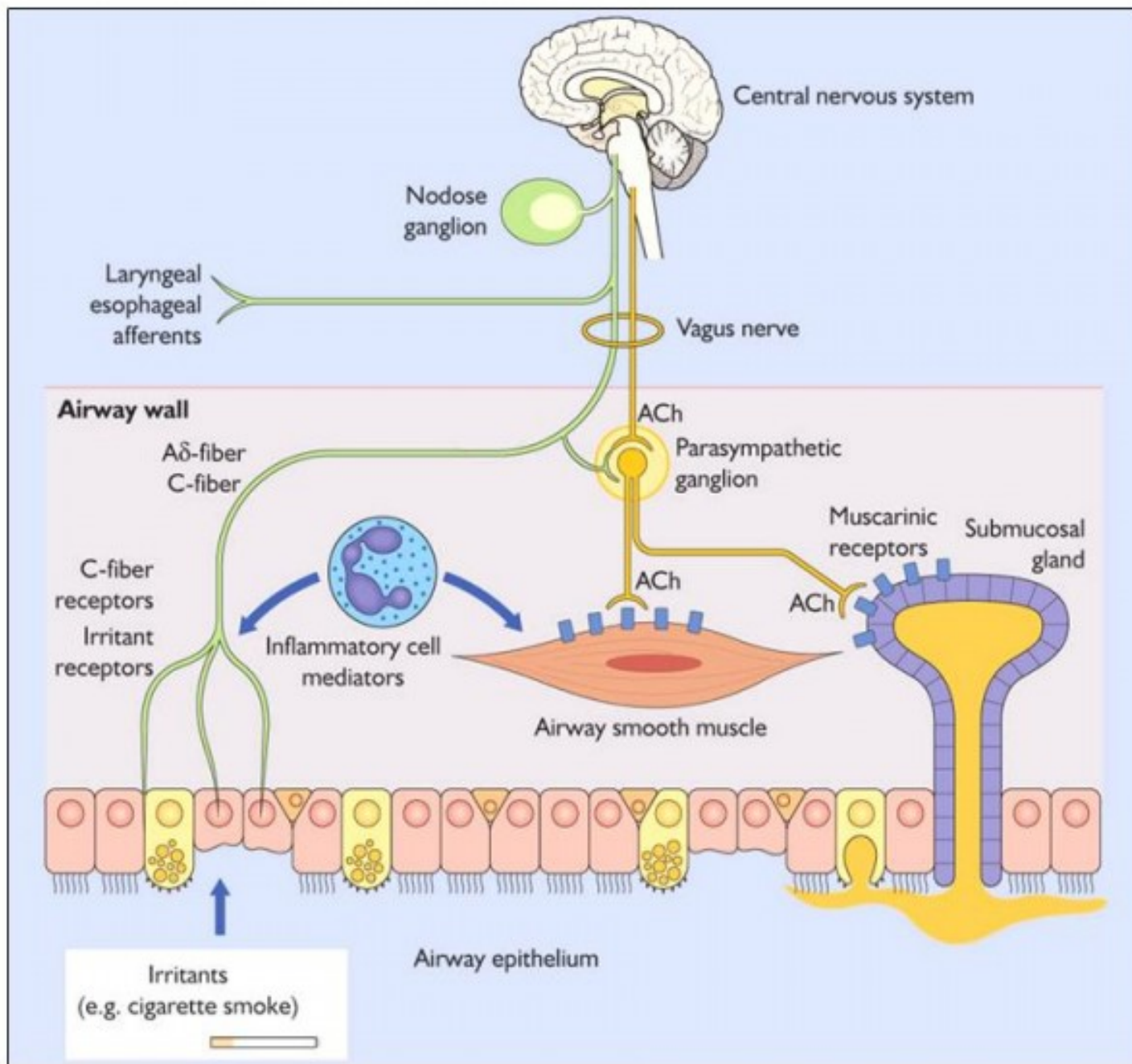
Дисбаланс протеаз-антипротеаз при ХОБЛ



Дисбаланс оксидантов-антиоксидантов

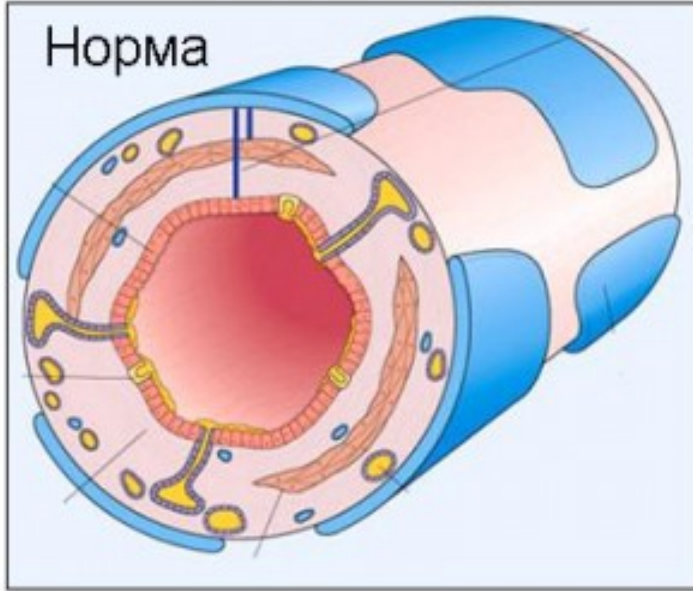


Участие парасимпатической НС в патогенезе ХОБЛ

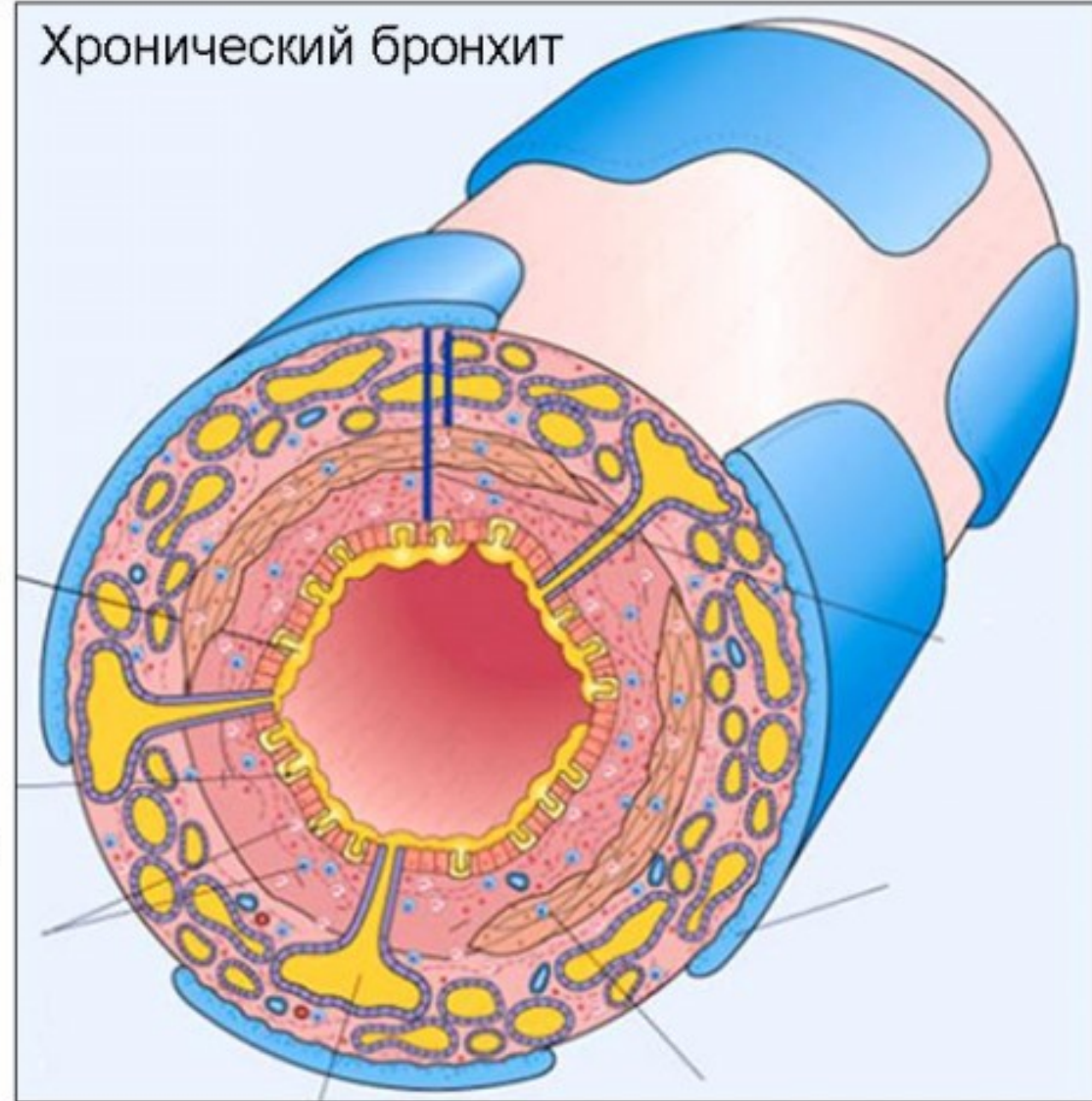


Морфология

Норма



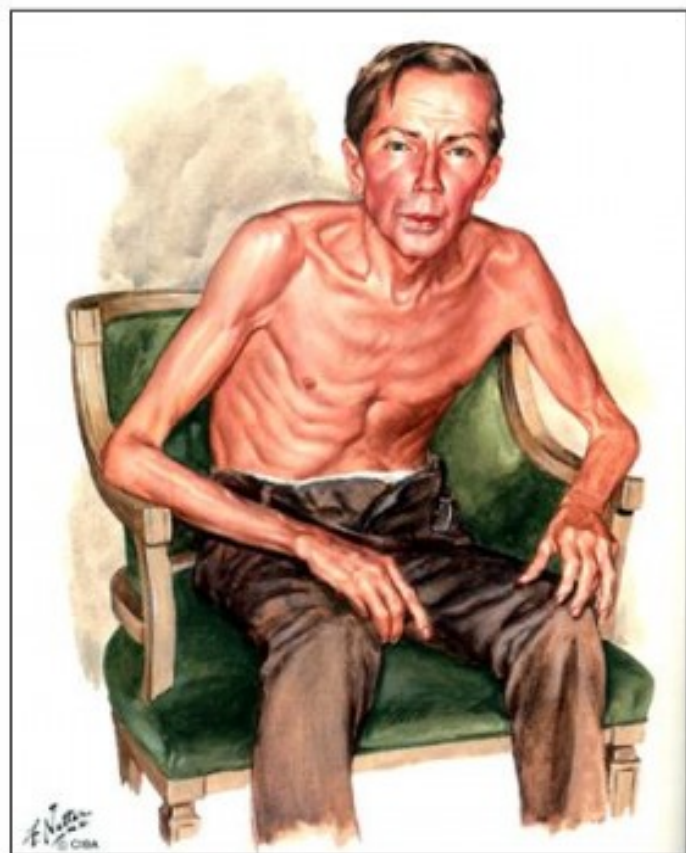
Хронический бронхит



- Сквамозная метаплазия эпителия
- Гиперсекреция слизи
- Гиперплазия бокаловидных клеток
- Гиперплазия слизистых желез
- Гиперплазия мышечного слоя
- Воспаление и фиброз
- Дегенерация хряща

- Хроническое ограничение скорости воздушного потока, характерное для ХОБЛ, вызывается как поражением мелких бронхов (обструктивный бронхиолит), так и деструкцией паренхимы (эмфизема), причем степень преобладания того или другого у разных больных различно (сегодня это легло в основу **фенотипов ХОБЛ** — бронхитического и эмфизематозного).

Эмфизематозный тип
больного ХОБЛ



«Розовые пыхтелки -
Pink puffers»

Бронхитический тип
больного ХОБЛ



«Синие с одышкой –
blue bloaters»

Особенности фенотипа профессиональная ХОБЛ

- начальная реакция на промаэрозоль – синдром раздражения верхних дыхательных путей
- Сочетание с атрофическим фарингитом
- Частота вторичной бронхообструкции (как клинически выраженной, так и бессимптомной)
- Преимущественное развитие эмфиземы
- Медленное прогрессирование
- Невыраженность клинических симптомов обострения (малопродуктивный кашель) при значительных пневмосклеротических и эмфизематозных изменениях в легких

[Шпагина Л.А., Воевода М.И., Котова О.С. и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. №49. С. 8-15.

Шпагина Л.А., Котова О.С., неопубликованные

Особенности фенотипа профессиональная ХОБЛ

- **Высокая частота бронхоэктатической трансформации в условиях химического промаэрозоля**

Шпагина Л.А., Воевода М.И., Котова О.С. и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. №49. С. 8–15.

- **Экспозиция дыма и газа ассоциирована с бронхитом, экспозиция неорганической пыли – с большей тяжестью симптомов**

Rodríguez E., Ferrer J., et al, // PLOS ONE. Feb.2014. Vol. 9. No 2. e88426

- **Низкое качество жизни**

[1. Paulin L.M. et al., Am J Respir Crit Care Med. 2015.Vol 191, Iss 5, pp 557–565
2. **Собственные данные**]

- **Относительно высокая приверженность к лечению**

[Котова О.С., XXII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 2015]

Критерии профессиональной ХОБЛ:

Профессиональный анамнез

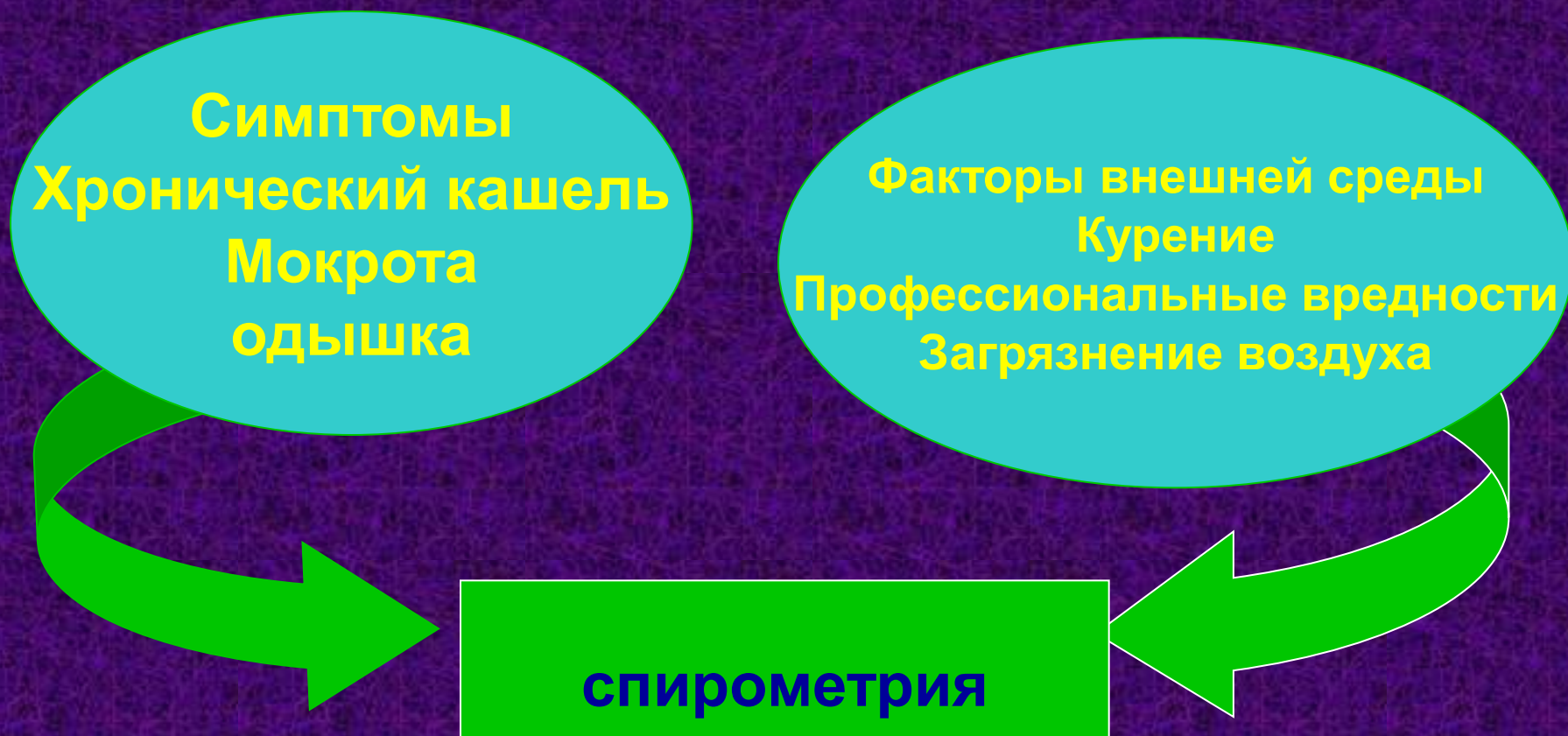
Санитарно-гигиеническая

характеристика условий труда

Однотипные заболевания у той же групп лиц

Верифицированный диагноз

Диагноз ХОБЛ



Астма

ХОБЛ

Показатели спирометрии

Полная обратимость
бронхиальной обструкции
на фоне лечения

Не полная обратимость
бронхиальной
обструкции на фоне
лечения



**нарушение сна, кашель или продукция
мокроты**

**Пациенты с ХОБЛ испытывают трудности с
приведением себя
в порядок в начале дня, главным образом, из-за
одышки**

**Почти 8 из 10 опрашиваемых пациентов с ХОБЛ
сообщают о наличии дневных и ночных симптомов**

**Ночные симптомы ХОБЛ встречаются часто и
присутствуют
при любой выраженности заболевания**

**Уменьшить вариабельность симптомов ХОБЛ может
помочь базисная терапия, применяемая два раза в
сутки**



ИЗМЕНЧИВОСТЬ СИМПТОМОВ ХОБЛ



Основные клинические проявления

Одышка или удушье

- эпизодическая или постоянная, в зависимости от тяжести астмы
- часто наблюдается днем и/или ночью
- наличие одышки при физической нагрузке

Тяжесть за грудиной

- эпизодическая или постоянная, в зависимости от тяжести астмы
- часто наблюдается днем и/или ночью

Непродуктивный кашель

- эпизодический или постоянный, в зависимости от тяжести астмы
- часто наблюдается днем и/или ночью

Хронический кашель

- периодически или ежедневно
- часто присутствует на протяжении суток, реже – только ночью

Постоянная продукция мокроты

- любой случай постоянной продукции мокроты может указывать на ХОБЛ

Одышка

- прогрессирующая (усиливается с течением времени)
- персистирующая (присутствует ежедневно)
- описывается пациентом как «затруднение дыхания», «тяжесть», «нехватка воздуха», «тяжело дышать»
- усиливается при физической нагрузке
- усиливается в течение ОРВИ

COPD Assessment Test (CAT-TEST)

Пример: Я очень счастлива(а) 0 1 2 3 4 5 Мне очень грустно

		БАЛЛЫ					
Я никогда не кашляю	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5					Я постоянно кашляю	<input type="text"/>
У меня в легких совсем нет мокроты (слизи)	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5					Мои легкие наполнены мокротой (слизью)	<input type="text"/>
У меня совсем нет ощущения сдавления в грудной клетке	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5					У меня очень сильное ощущение сдавления в грудной клетке	<input type="text"/>
Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня нет одышки	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5					Когда я иду в гору или поднимаюсь вверх на один лестничный пролет, у меня возникает сильная одышка	<input type="text"/>
Моя повседневная деятельность в пределах дома не ограничена	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5					Моя повседневная деятельность в пределах дома очень ограничена	<input type="text"/>
Несмотря на мое заболевание легких, я чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5					Из-за моего заболевания легких я совсем не чувствую себя уверенно, когда выхожу из дома	<input type="text"/>

Баллы от  0 до  10

Незначительное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

Баллы от  11 до  20

Умеренное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

Баллы от  21 до  30

Сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

Баллы от  31 до  40

Чрезвычайно сильное влияние ХОБЛ на жизнь пациента

Показатели спирометрии при ХОБЛ (оцениваются после пробы с бронхолитиком)

	ОФВ1	ОФВ1/фЖЕЛ
Легкое течение	≥80% от должного	<0.7
Течение средней тяжести	50%–79%	<0.7
Тяжелое течение	30%–49%	<0.7
Крайне тяжелое течение	<30% (<50% при наличии хронической дыхательной недостаточности)	<0.7

Тест с бронходилататорами

сальбутамол (400 мкг = 4 вдоха)

Исследование функции внешнего дыхания проводят до и после ингаляции (через 15 минут)

**Критерий бронхиальной обратимости:
прирост ОФВ1 более чем на 200 мл или
на 12%**

Отсутствие положительной пробы с бронхолитиком не свидетельствует об отсутствии терапевтического эффекта при проведении терапии бронхолитиками

Диффузионная способность легких

Астма:

↑ или
повышение

ХОБЛ:

Снижение



GOLD: цели лечения ХОБЛ

- **Предупреждение прогрессирования заболевания**
- **Уменьшение симптомов**
- **Повышение толерантности к физической нагрузке**
- **Улучшение качества жизни**
- **Профилактика и лечение осложнений**
- **Предупреждение и лечение обострений**
- **Уменьшение смертности**

OT GOLD 2010 κ GOLD 2013

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT, AND PREVENTION OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
UPDATED 2010

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT, AND PREVENTION OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
REVISED 2011

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT, AND PREVENTION OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
UPDATED 2013

Классификация ХОБЛ: GOLD 2013

GOLD 4	(C)	(D)	≥ 2
GOLD 3			Обострения в течение года
GOLD 2	(A)	(B)	
GOLD 1			< 2
	mMRC 0-1 CAT <10	mMRC 2+ CAT 10+	

Пациенты делятся на группы A, B, C и D на основании:

1. Выраженность **СИМПТОМОВ И ОДЫШКИ**
2. Количество **обострений** в течение года

Основа терапии ХОБЛ,
начиная с ранних стадий –
длительно действующие
бронходилататоры

Бронхолитическая терапия ХОБЛ

Препараты короткого действия (действие 4-6 часов)

Антихолинергические препараты
Ипратропия бромид (Атровент)

Комбинированные препараты
Ипратропия бромид + фенотерол

Препараты длительного действия (действие 12 часов)

Бета2-адреномиметики

Формотерол

Сальметерол

Препараты ультрадлительного действия (действие 24 часа)

Антихолинергические препараты

Тиотропия бромид (Спирива)

Бета2-адреномиметики



БРЕТАРИС® ДЖЕНУЭЙР® — НОВЫЙ ИНГАЛЯЦИОННЫЙ М-ХОЛИНОЛИТИК ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ^{1, 2}



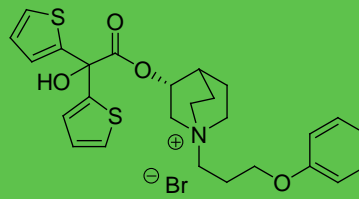
Бретарис® Джелуэйр® — бронходилататор. Он показан для поддерживающей бронхолитической терапии для облегчения симптомов у взрослых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)¹

- ✓ **Одна доза Бретарис® Джелуэйр® содержит 322 мкг аклидиния, в виде аклидиния бромиды, порошка для ингаляции**
- ✓ **Клинически значимые вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (содержит молочный белок)**
- ✓ **Джелуэйр® — первый многодозовый ингалятор сухого порошка (MDPI) для введения LAMA пациентам с ХОБЛ**

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бретарис® Джелуэйр® 322 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных). Регистрационный номер: ЛС-003216 от 23.09.16



АКЛИДИНИЙ БРОМИД ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА



**Ингаляционный антихолинергический
бронхолитик длительного действия для
поддерживающей терапии ХОБЛ**

Длительное связывание с М3 рецептором¹ →
→ длительный срок действия

**Благоприятный профиль безопасности →
→ низкая частота антихолинергических
побочных эффектов**

Быстрый и экстенсивный гидролиз до двух фармакологически
неактивных метаболитов² →
→ ограниченное системное действие

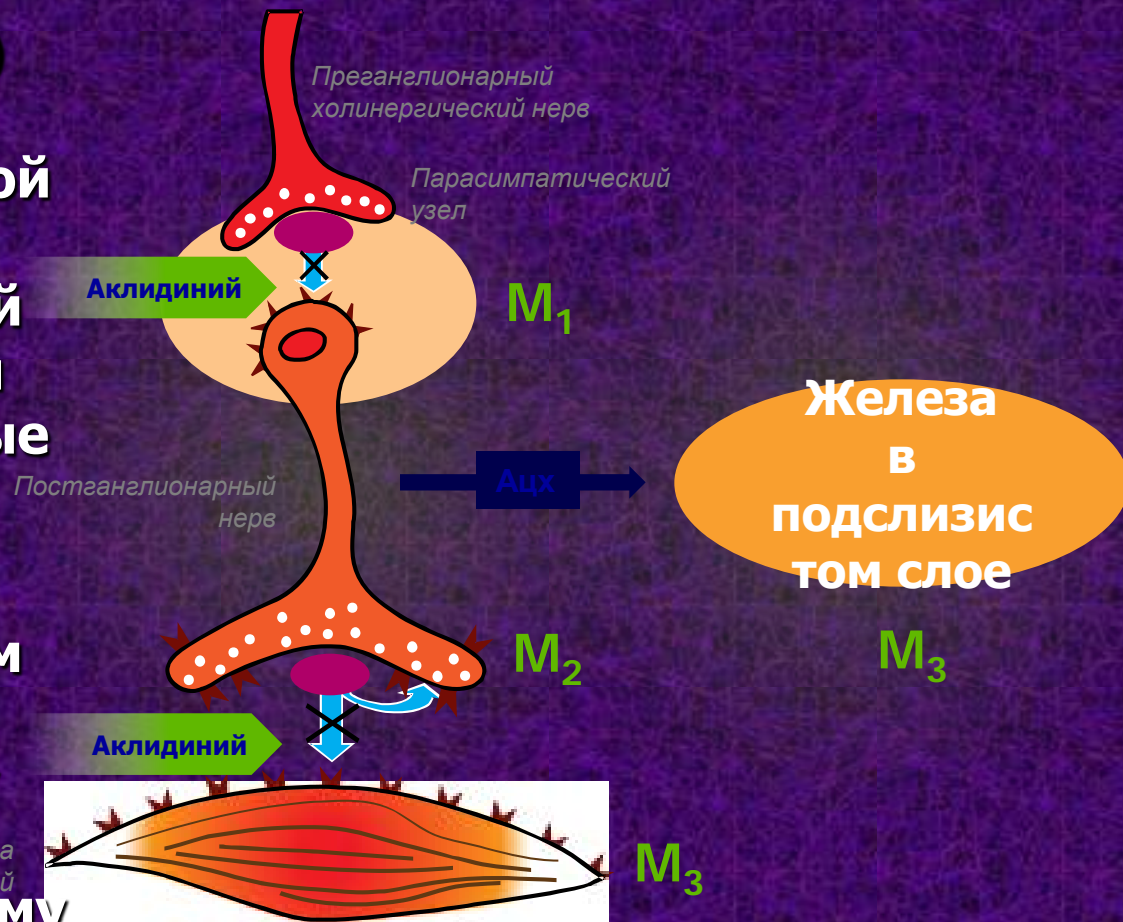
1. Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I et al. Characterization of acridinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 331: 740–751.
2. Sentellas et al. Acridinium bromide, a new, long-acting, inhaled muscarinic antagonist: In vitro plasma inactivation and pharmacological activity of its main metabolites. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 39 (2010) 283–290



АКЛИДИНИЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ АНТАГОНИСТ М3 РЕЦЕПТОРОВ



- ✓ **Ацетилхолин (Ацх) индуцирует сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей и выделение слизи через мускариновые рецепторы¹**
- ✓ **Аффинность АБ к М₃ рецепторам приводит к быстрому началу действия и продолжительному эффекту²**



1. Belmi... 297-304.
2. Savalva A, et al. Ramos J et al. J Pharmacol Exp Ther 2009; 331: 740-751.



Доза	Соль (аклидиния бромид)	Аклидиний
Отмеренная	400 мкг	343 мкг
Доставляемая	375 мкг	322 мкг

- ✓ **Доставляемая доза — количество порошка для ингаляции, выходящего из мундштука во время ингаляционного маневра (в расчете на 1 дозу), содержит 375 мкг аклидиния бромида, эквивалентного 322 мкг аклидиния¹**
- ✓ **Это соответствует отмеренной дозе 400 мкг аклидиния бромида — количество ингалируемого порошка, содержащееся в ингаляторе (в расчете на 1 дозу), эквивалентное 343 мкг аклидиния¹**

1. Инструкция к лекарственному препарату Бретарис® Дженуэйр® 322 мкг/доза (порошок для ингаляций дозированных) Регистрационное удостоверение ЛПН-003216 от 23.09.15



КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



**Клинические исследования
эффективности
продемонстрировали,

что препарат обеспечивает
клинически значимое улучшение
функции легких
в течение 12 часов после утренней
и вечерней ингаляции,
при этом улучшение наступает
в течение первых 30 минут после
первой дозы (увеличение от
исходного уровня на 124–133 мл)¹**



ВЗАИМОСВЯЗЬ СИМПТОМОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ СИМПТОМОВ ХОБЛ В ТЕЧЕНИЕ СУТОК, N = 727



- ✓ Наиболее распространенными были симптомы, относящиеся к одышке (71,4%)
- ✓ Частота возникновения каждого отдельного симптома в течение суток варьировала



КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ



COPD

JOURNAL OF CHRONIC OBSTRUCTIVE
PULMONARY DISEASE

COPD, 00:1–12, 2013

ISSN: 1541-2555 print / 1541-2563 online

Copyright © Informa Healthcare USA, Inc.

DOI: 10.3109/15412555.2013.814626

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АКЛИДИНИЯ БРОМИДА ПО СРАВНЕНИЮ
С ПЛАЦЕБО И ТИОТРОПИЕМ У ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

**Результаты 6-недельного рандомизированного,
контролируемого исследования фазы III b**

Jutta Beier,¹ Anne-Marie Kirsten,² Robert Mróz,³ Rosa Segarra,⁴ Ferran Chuecos,⁴ Cynthia Caracta,⁵
and Esther Garcia Gil⁴



LAS 39 ФАЗЫ III В

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКЛИДИНИЯ, ТИОТРОПИЯ И ПЛАЦЕБО





ЕХАСТ (14 пунктов)



КАШЕЛЬ МОКРОТА

СИМПТОМЫ СО СТОРОНЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

ОДЫШКА

- 1. Возникало ли у Вас ощущение заложенности в грудной клетке сегодня?*
- 2. Как часто у Вас возникал кашель сегодня?*
- 3. Какое количество слизи (мокроты) у Вас откашлялось сегодня?*
- 4. Насколько трудно откашливалась слизь (мокрота) сегодня?*
- 5. Испытывали ли Вы дискомфорт в грудной клетке сегодня?*
- 6. Возникало ли у Вас чувство стеснения в грудной клетке сегодня?*
- 7. Возникало ли у Вас ощущение нехватки воздуха сегодня?*
- 8. Опишите свое ощущение нехватки воздуха сегодня?*
- 9. Возникла ли у Вас одышка сегодня во время обычных мероприятий по уходу за собой, таких как умывание или одевание?*
- 10. ...обычной работы в помещении, такой как уборка или работа по дому?*
- 11. ...обычной работы вне дома, такой как работа во дворе или поездка по делам?*
- 12. Ощущали ли Вы усталость или слабость сегодня?*
- 13. Отмечались ли у Вас нарушения сна на прошлой неделе?*
- 14. Насколько Вы были испуганы или обеспокоены в связи с нарушениями со стороны легких сегодня?*



КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

- ✓ **Возраст > 40 лет**
- ✓ **Стабильная среднетяжелая и тяжелая ХОБЛ**
- ✓ **Курильщики в настоящее время или в прошлом**

КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

- ✓ **Текущий диагноз бронхиальной астмы или диагноз БА в анамнезе или другие клинически значимые заболевания дыхательной или сердечно-сосудистой системы**
- ✓ **Наличие инфекции дыхательных путей или обострения ХОБЛ в течение 6 недель до скрининга**
- ✓ **Противопоказания к применению М-холинолитиков**



**ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА
(ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ) — УЛУЧШЕНИЕ БРОНХОДИЛАТАЦИИ
при 24-часовой серийной спирометрии**

**Изменение от
исходного
уровня AUC_{0-24}
 $ОФВ_1$
(аклидиний
vs плацебо)**



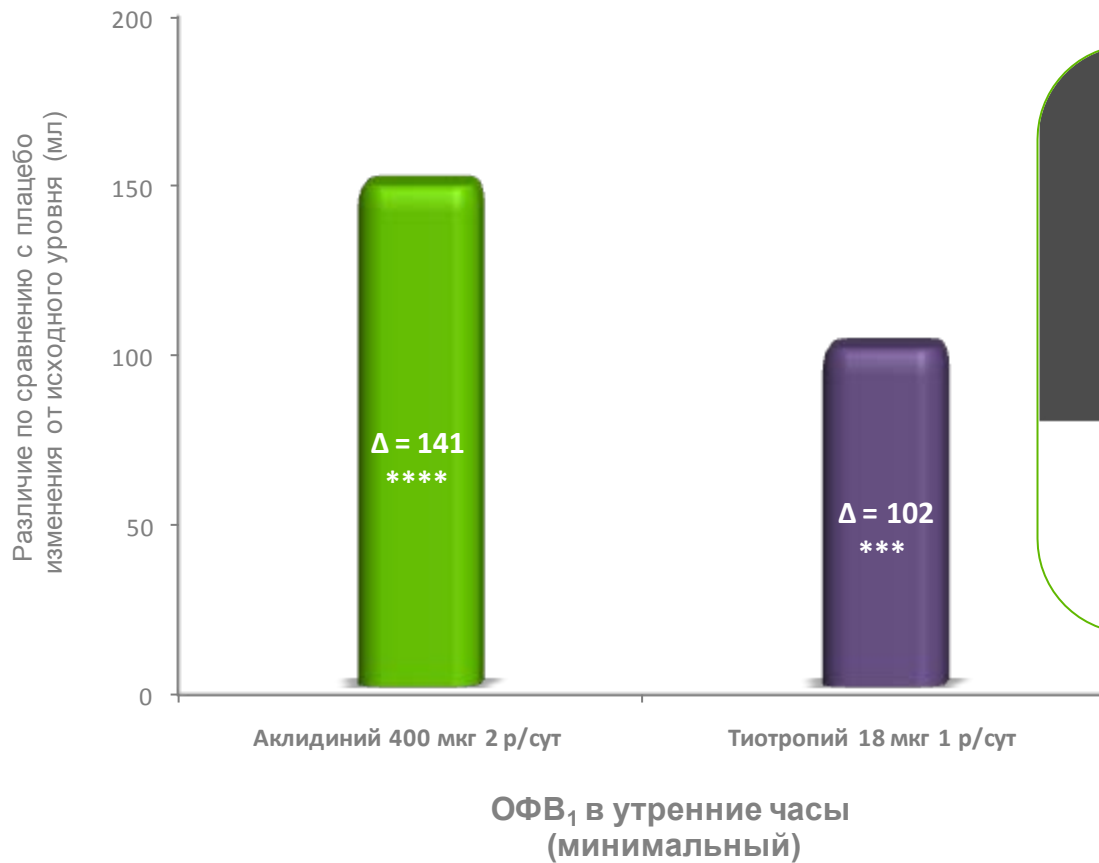
- СИМПТОМЫ**
- ✓ Шкала EXACT-RS
 - ✓ Другие шкалы

**Изменение от
исходного
уровня AUC_{12-24}
 $ОФВ_1$
(первое
сравнение:
аклидиний vs
плацебо
и аклидиний vs
тиотропий)**



LAS 39

ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ В УТРЕННИЕ ЧАСЫ ДО ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА (МИНИМАЛЬНАЯ) НА 6 НЕДЕЛЕ





EXACT-RS

ИЗМЕНЕНИЕ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ ЕЖЕДНЕВНЫХ СИМПТОМОВ ХОБЛ НА НЕДЕЛЕ 6



✓ Оба препарата, и аclidиния бромид (АБ) 400 мкг 2 р/сут и тиотропий 18 мкг 1 р/сут, уменьшали количество ежедневных симптомов и симптомов в ранние утренние часы



СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ УТРЕННИХ СИМПТОМОВ ЧЕРЕЗ 6 НЕДЕЛЬ



✓ **АБ 400 мкг 2 р/сут, но не тиотропий 18 мкг 1 р/сут, уменьшал степень тяжести утренних симптомов**

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, **** $P < 0,0001$ vs плацебо

Указанные симптомы: 0 — отсутствие симптомов, 1 — легкой степени, 2 — средней степени тяжести, 3 — тяжелой степени, 4 — очень тяжелые;
Любые симптомы: 1 — отсутствие симптомов, 2 — легкой степени, 3 — средней степени тяжести, 4 — тяжелой степени, 5 — очень тяжелые

Beier J, Kirsten AM, Mirú R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil. COPD. 2013 Jul 2.



ИЗМЕНЕНИЕ ОТ ИСХОДНОГО УРОВНЯ НОЧНЫХ СИМПТОМОВ И АКТИВНОСТИ НА НЕДЕЛЕ 6



**АБ 400 мкг 2 р/сут, но не тиотропий 18 мкг 1 р/сут
уменьшал ограничение активности**



Частота возникновения нежелательных явлений была аналогичной в группах



Большинство нежелательных явлений
были легкими или средне-тяжелыми
по интенсивности

- ✓ Назофарингит (наиболее частое нежелательное явление) наблюдался чаще при применении аклидиния и тиотропия по сравнению с плацебо (5,8% и 5,7% vs 2,4% соответственно)
- ✓ Отмечалось небольшое количество **серьезных нежелательных явлений** (в общей сложности 1,7%) и ни одного летального исхода
- ✓ Частота возникновения потенциальных антихолинергических нежелательных явлений также была низкой во всех группах лечения (<1,5% в любой группе)



ПРЕДПОЧТЕНИЕ ИНГАЛЯТОРА



* $P = 0,001$ vs HandiHaler®

Непосредственное сравнение двух ингаляторов показало, что большинство пациентов (всего 80,1%) заявили, что они предпочли ингалятор Дженуэйр®, то время как 10,7% предпочли HandiHaler®, а 9,2% пациентов не отдали предпочтение ни одному из 2 устройств



**АКЛИДИНИЙ 400 мкг 2 р/сут
ОБЕСПЕЧИВАЛ**

УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИИ ЛЕГКИХ

- ✓ Значительное улучшение 24-часовой бронходилатации по сравнению с плацебо на протяжении всего исследования
- ✓ По сравнению с тиотропием, препарат демонстрировал более выраженное увеличение бронходилатации в первый день лечения и аналогичные результаты на 6-й неделе

УМЕНЬШЕНИЕ СИМПТОМОВ ХОБЛ (I)

- ✓ Значительное уменьшение симптомов в течение 24-часового периода по сравнению с плацебо на протяжении всего исследования
- ✓ Дополнительные преимущества по сравнению с тиотропиом бромидом, демонстрирующие в количественном выражении большее уменьшение суточных симптомов и симптомов в ранние утренние часы и ночное время на протяжении всего 24-часового периода по сравнению с тиотропиом



КОРРЕКЦИЯ СИМПТОМОВ ХОБЛ АКЛИДИНИЯ БРОМИД



**АКЛИДИНИЙ,
ПРИМЕНЯЕМЫЙ
2 РАЗА В ДЕНЬ**

В ТЕЧЕНИЕ 6 НЕДЕЛЬ^{1, 2}

ОБЕСПЕЧИВАЕТ
статистически значимое
уменьшение ранних утренних,
ночных и дневных симптомов,
а также статистически значимо
улучшает способность пациентов
выполнять ранние утренние
действия по сравнению
с применением плацебо
и тиотропия у пациентов
с симптоматической ХОБЛ

В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕСЯЦЕВ²⁻⁴

В повседневной клинической
практике **ОКАЗЫВАЕТ**
ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ на

- ✓ связанное с ХОБЛ качество жизни
- ✓ выраженность ночных и ранних утренних симптомов
- ✓ ночные пробуждения
- ✓ а также способность пациентов выполнять утренние действия

1. Beier et al. COPD 2013
2. Beier. BTS 2015
3. Marth K et al. Respir Med 2015;109:616-624
4. Beier et al. DGP 2015



АКЛИДИНИЯ БРОМИД
ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА



ДЖЕНУЭЙР®
МУЛЬТИДОЗОВЫЙ
ПОРОШКОВЫЙ
ИНГАЛЯТОР





ИНГАЛЯТОР ДЖЕНУЭЙР® ИМЕЕТ ФУНКЦИЮ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ



- ✓ **Мультидозовый ДПИ, содержащий 60 доз (на данный момент)**
- ✓ **Активируется вдохом**
- ✓ **Умеренное сопротивление потоку на вдохе**
- ✓ **Обратная связь с пациентом:**
 - информирование пациента о том, что ингаляция проведена правильно:
 - ✓ контрольное окно с цветовой меткой
 - ✓ щелчок
- ✓ **Механизм, обеспечивающий безопасность, который не даёт возможность ингалировать двойную дозу препарата**
- ✓ **Механизм, блокирующий ингалятор после того, как препарат закончился**
- ✓ **Индикатор дозы, указывающий количество оставшихся доз**
- ✓ **Поставляется в заправленном виде, ГОТОВЫМ**

1. Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair® inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract* 2011; 66: 106-11.
2. Almirall. Eklira Genuair Summary of Product Characteristics (EMA approved), 2012.

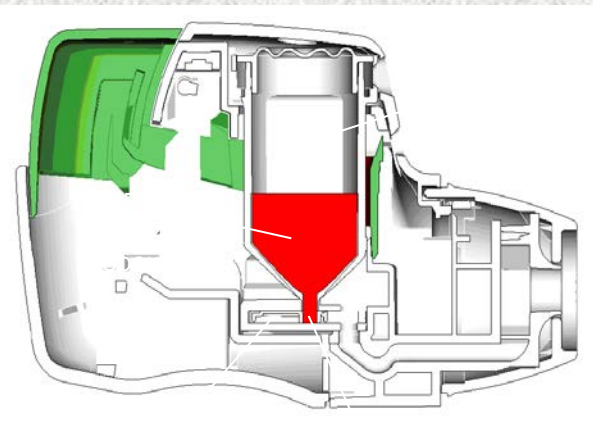
к использованию. Не подлежит повторному использованию и заправке



УСТРОЙСТВО ДЖЕНУЭЙР® — ДОЗИРУЮЩИЙ МЕХАНИЗМ

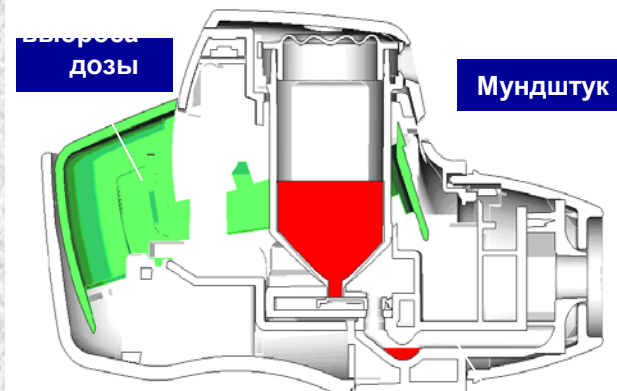


A



Дозирующий затвор Дозирующий отсек

B



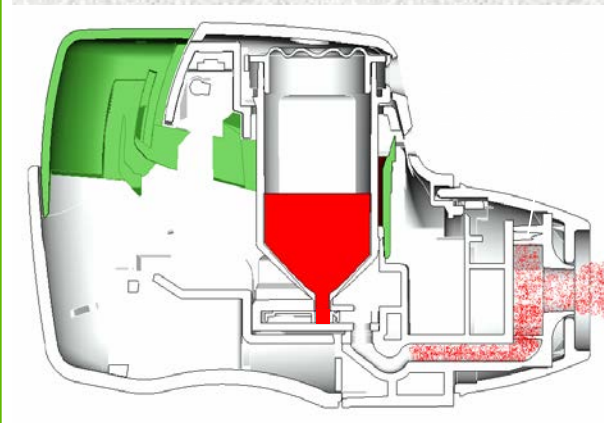
Выброс дозы

Мундштук

Канал для порошка

**Перед ингаляцией
пациент нажимает
на кнопку выброса дозы**

C

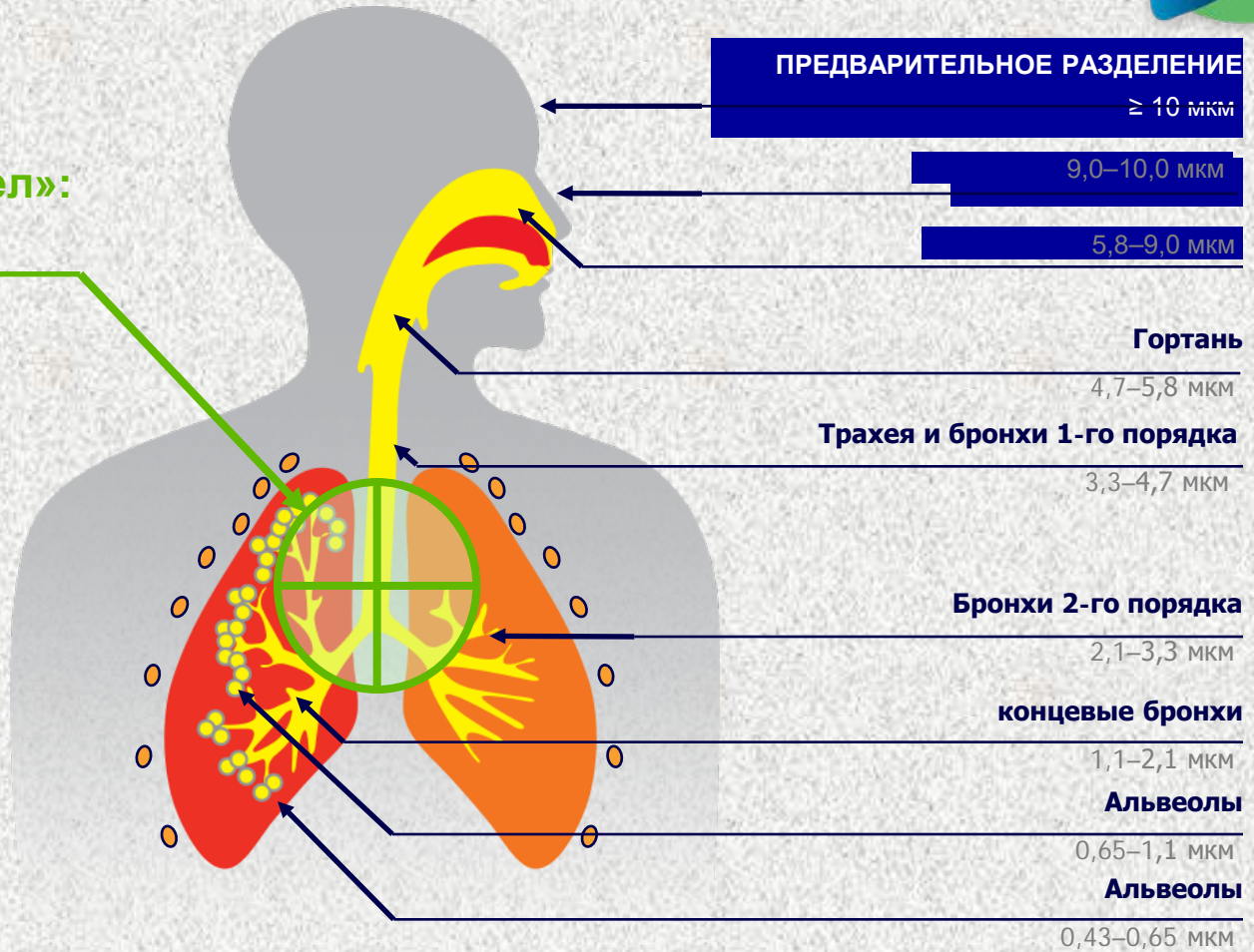




РАЗМЕР ЧАСТИЦ

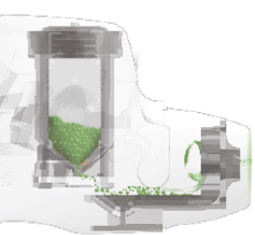


«Волшебный предел»:
частицы < 5 мкм





УМНЫЙ ВНУТРИ



Препарат
в виде порошка

Картридж

Циклонный
дезагрегатор

Дозирующий
затвор

Дозирующий
отсек

97%
успешных
ингаляций^{1*}

*

**** пациенты с ХОБЛ умеренной и тяжелой степени**
Magnussen H, Watz H, Zimmermann I et al. *Respir Med* 2009; 103: 1832-1837.



ИНГАЛЯТОР ДЖЕНУЭЙР®

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ. ДИЗАЙН И ХАРАКТЕРИСТИКИ УСТРОЙСТВА



- ✓ Концепция **удобства в использовании** делает применение устройства лёгким (принцип «Ингаляция одним нажатием»)
- ✓ С помощью **цветовой метки** в окне указывается, что доза препарата подготовлена, и можно делать ингаляцию
- ✓ **Мультисенсорная обратная связь** с пациентом, включающая в себя
 - ✓ цветовую метку в контрольном окне, которая изменяет свой цвет с зелёного на красный
 - ✓ и щелчок, который указывает, что достигнута необходимая скорость потока
- ✓ **Съёмный защитный колпачок**, закрывающий мундштук
- ✓ **Счётчик доз**, на котором указывает количество оставшихся доз
- ✓ Механизм, обеспечивающий безопасность, который **не даёт возможность ингалировать двойную дозу препарата**
- ✓ **Механизм блокировки** счётчика доз
- ✓ Механизм, блокирующий ингалятор после того, как препарат закончился, **предотвращает использование пустого ингалятора**
- ✓ Несъёмный мундштук и несъёмная крышка, не дающие возможность повторно зарядить ингалятор и **делающие его одноразовым**, что снижает риск непредусмотренного использования пациентом частей ингалятора
- ✓ Нет необходимости в **специальной очистке**

Спасибо за внимание!