

НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ — ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ОБОСТРЕНИЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ФОКУС НА РОФЛУМИЛАСТ)

А.И. Синопальников

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

В статье обобщены результаты контролируемых клинических исследований по оценке эффективности и безопасности ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4) — рофлумиласта — у больных хронической обструктивной болезнью легких. Предпринята попытка определить «фокусные» группы пациентов, у которых назначение данного препарата было бы наиболее аргументировано и характеризовалось демонстративным снижением частоты повторных обострений заболевания. В общем виде назначение рофлумиласта представляется оправданным у пациентов с симптомами хронического бронхита, тяжелой/крайне тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ менее 50%) и/или частыми обострениями заболевания (≥ 2/12 мес). При этом выраженность симптоматической «окраски» хронической обструктивной болезни легких (одышка, кашель, экспекторация мокроты, переносимость физической нагрузки и др.) не имеет определяющего значения при решении вопроса о целесообразности включения ингибитора ФДЭ-4 в комплексную терапию заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; клинические исследования; ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа.

NOVEL TRENDS IN PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE – PREVENTION OF EXACERBATIONS (FOCUS ON ROFLUMILAST)

A.I. Sinopalnikov

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Moscow

This report summarizes results of controlled clinical studies designed to evaluate the effectiveness and safety of roflumilast, a phosphodiesterase-4 (PDE-4) inhibitor, in patients with COPD and to identify the main groups of patients to whom prescription of this medication is indicated and results in reduction of repeated exacerbations. Generally speaking, roflumilast therapy appears justified for patients with symptoms of chronic bronchitis, severe or very severe bronchial obstruction (forced expiratory volume below 50%) and/or frequent exacerbations of the disease (=>2/12 mo). Manifestations of symptomatic COPD (dyspnea, cough, expectoration, tolerance of physical exercises, etc.) are immaterial for taking decision to introduce roflumilast in combined therapy of CPD.

Key words: roflumilast; chronic obstructive respiratory disease; clinical studies; phosphodiesterase-4 inhibitor.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к числу наиболее распространенных заболеваний человека, заставляя говорить о ее глобальной эпидемии, истинные масштабы и последствия которой еще предстоит оценить [1]. Как свидетельствуют результаты современных эпидемиологических исследований, в европейских странах ХОБЛ страдает от 2 до 26% взрослого населения [2]; сходной оказывается и частота выявления болезни в странах Латинской Америки — от 7,8 до 19,7% [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2005 г. в мире насчитывалось более 210 млн больных ХОБЛ, а число ежегодно умирающих от этого заболевания сегодня превышает 3 млн [4]. При этом не будет преувеличением сказать, что квинтэссенцией ХОБЛ являются повторно переносимые пациентами обострения, корреспондирующие с прогрессирующим ухудшением легочной функции, снижением качества жизни и возрастающей летальностью [5].

Обострение хронической обструктивной болезни легких

Согласно современным представлениям, под обострением ХОБЛ понимаются «продолжительное ухудшение в состоянии пациента, возникающее остро и сопровождающееся появлением/нарастанием выраженности таких симптомов, как одышка, кашель, а также увеличением объема мокроты и (или) изменением ее цвета... что требует, как правило, модификации привычной терапии» [6]. При этом особое прогностическое значение приобретает установление факта частых обострений заболевания (≥ 2 эпизода в течение 12 мес), сопровождающихся выраженным эндобронхиальным воспалением и обуславливающих стремительное падение бронхиальной проходимости, худшее качество жизни и более высокую смертность [7, 8]. Таким образом, одной из важнейших характеристик больного ХОБЛ становится частота повторно переносимых им обострений заболевания [1, 9], что делает оправданным выделение особого фенотипа, склонного к повторным/частым обострениям (≥ 2 обострения в течение 12 мес; табл. 1).

Клиническая эффективность современных фарма-

Таблица 1. **Фенотип ХОБЛ, склонный к повторным/частым обострениям ($\geq 2/12$ мес) [7]**

Факторы риска повторных/частых обострений
Пожилой/старческий возраст
Тяжесть ХОБЛ:
более выраженная одышка
более выраженные нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ ₁)
более выраженная дыхательная недостаточность (PaO ₂)
Указания в анамнезе на предшествующие обострения (в течение предыдущих 12 мес)
Воспаление:
более выраженное эндобронхиальное воспаление
более выраженное системное воспаление
Бактериальная нагрузка (при стабильном течении заболевания)
Хроническая бронхиальная гиперсекреция
Сопутствующие заболевания/состояния:
сердечно-сосудистые заболевания
тревожно-депрессивные состояния
миопатия
гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Примечание. ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; PaO₂ — парциальное напряжение кислорода в артериальной крови.

котерапевтических средств, используемых в лечении ХОБЛ — коротко- и длительно действующие бронхолитики (β_2 -агонисты, М-холинолитики, метилксантины), глюкокортикостероиды и их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (табл. 2) — оценивается как субоптимальная, поскольку они не способны ни замедлить темпы прогрессирования заболевания, ни уменьшить смертность от него. Это обстоятельство объясняется прежде всего особенностями патофизиологии ХОБЛ. Как известно, в основе развития и прогрессирования ХОБЛ лежит хроническое воспаление, обуславливающее нарастающую бронхиальную обструкцию, повреждение легочной ткани (эмфизему) и бронхиальную гиперсекрецию, итогом чего являются нарушения газообмена и дыхательная недостаточность. При этом ключевыми клетками воспаления являются CD8⁺ (ци-

тотоксические) Т-лимфоциты, резидентные макрофаги (преимущественно CD68⁺) и нейтрофилы [10], однако используемые до настоящего времени в качестве основного противовоспалительного направления терапии ХОБЛ глюкокортикостероиды демонстрируют активность преимущественно в отношении CD4⁺ лимфоцитов и эозинофилов, доминирующих в патогенезе бронхиальной астмы [11].

Очевидной становится необходимость поиска новых лечебных подходов, способных модифицировать течение ХОБЛ [12]. В этом контексте особого внимания заслуживает селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4) — рофлумиласт (Даксас®). В 2010 г. этот препарат был зарегистрирован в странах Евросоюза и в Канаде. В марте 2011 г. его применение для лечения больных ХОБЛ одобрено Управлением по контролю над пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration — FDA), а в сентябре того же года он был зарегистрирован и в Российской Федерации.

Рофлумиласт — краткая характеристика

Рофлумиласт и его активный метаболит (N-оксид рофлумиласта) являются селективными ингибиторами ФДЭ-4 — фермента, подтипы которого (А, В, С, D) локализируются в структурных и провоспалительных клетках, включая различные субпопуляции Т-лимфоцитов, эозинофилы, нейтрофилы, макрофаги, хондроциты, эпителиоциты дыхательных путей, эндотелиоциты, чувствительные нервные окончания [13]. Важно подчеркнуть, что вызываемое рофлумиластом повышение внутриклеточной концентрации цАМФ (и сопровождаемое этим снижение активности таких медиаторов воспаления, как лейкотриен В₄, токсичные кислородные радикалы, фактор некроза опухолей α , интерферон γ , гранзим В и др.) в наибольшей степени касается лимфоцитов, нейтрофилов, моноцитов, дендритных клеток, эпителия дыхательных путей, эндотелия легочных сосудов и в значительно меньшей степени — гладкомышечных клеток бронхов [14]. Весьма обнадеживающей представляется и способность рофлумиласта подавлять клеточную пролиферацию, что позволяет говорить об антиремоделлирующем эффекте препарата [15]. Так, в частности, некоторые исследователи показали, что антифибротический эффект рофлумиласта оказывается сравнимым с таковым дексаметазона [16].

Таблица 2. **Лекарственные средства, одобренные FDA для терапии ХОБЛ [31]**

Бронхолитики	Противовоспалительные средства
β_2-Агонисты: короткого действия: левобутерол, альбутерол (сальбутамол), тербуталин длительного действия: формотерол, арформотерол, индакатерол, салметерол	Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС): беклометазон, будесонид, флутиказон
М-холиноблокаторы/ антихолинергические средства: короткого действия: ипратропия бромид длительного действия: тиотропия бромид	Системные глюкокортикоиды: преднизон, метилпреднизолон
Метилксантины: аминофиллин, теофиллин (с медленным высвобождением)	Ингибиторы ФДЭ-4: рофлумиласт

Таблица 3. **Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования, посвященные оценке эффективности и безопасности рофлумиласта у больных ХОБЛ**

Источник литературы (исследование)	Длительность, нед	Число больных	Средний возраст, годы	Мужчины, %	postОФВ ₁ , л (% от должных значений)	Критерии исключения	Первичные «конечные» точки
K. Rabe и соавт. [17] (M2-107)	24	835	64	74	1,42 (51)	ДКТ ИГКС	postОФВ ₁ , качество жизни, частота обострений
P. Calverley и соавт. [18] (M2-112)	52	1514	65	76	1,04 (41)	ДКТ ССЗ	postОФВ ₁ , частота обострений
P. Calverley и соавт. [19] (M2-124)	52	523	64	71	1,07 (35)	ЭКГ ИГКС ССЗ	preОФВ ₁ , частота обострений
P. Calverley и соавт. [19] (M2-125)	52	1568	64	80	0,97 (32)	ЭКГ ИГКС ССЗ	preОФВ ₁ , частота обострений
L. Fabbri и соавт. [20] (M2-127)	24	933	65	66	1,42 (52)	ИГКС ССЗ	preОФВ ₁
L. Fabbri и соавт. [20] (M2-128)	24	743	64	71	1,48 (53)	ИГКС ССЗ	preОФВ ₁
S. Rennard и соавт. [21] (M2-111)	52	1173	64	67	0,94 (36)	ДКТ	preОФВ ₁ , частота обострений
S. Lee и соавт. [22]	12	410	67	93	1,28 (50)	ИГКС ДКТ ССЗ	postОФВ ₁ , частота обострений

Примечание. preОФВ₁ — ОФВ₁ до приема бронхолитика; postОФВ₁ — ОФВ₁ после приема бронхолитика; ДКТ — длительная кислородотерапия; ССЗ — серьезные сопутствующие сердечно-сосудистые и/или бронхолегочные заболевания; ЭКГ — клинически значимые изменения на ЭКГ.

Рофлумиласт, очевидно, не является единственным ингибитором ФДЭ, однако одни из их числа, не являясь селективными, взаимодействуют с разными типами фермента (теофиллин), другие же, напротив, обладая высокой селективностью, подавляют активность лишь какой-либо одной из изоформ энзима (ингибитор ФДЭ-3 милринон, ингибитор ФДЭ-5 силденафил), не имеющих значения в патогенезе ХОБЛ. Так, например, действие теофиллина, являющегося неселективным ингибитором практически всех изоформ ФДЭ и, кроме того, антаго-

нистом аденозиновых рецепторов, сопряжено с развитием большого числа разнообразных эффектов, среди которых следует упомянуть влияние на сократительную активность гладкой мускулатуры, мукоцилиарный клиренс, тонус кровеносных сосудов, частоту и силу сердечных сокращений, кислотность желудочного содержимого и т. д. В то же время активность теофиллина в отношении ФДЭ-4, а значит, и его противовоспалительный эффект выражены в минимальной степени. Применение препарата ассоциируется с высоким риском раз-

Таблица 4. **Критерии обострений ХОБЛ, использовавшиеся в исследованиях, посвященных оценке эффективности и безопасности рофлумиласта**

Источник литературы (исследование)	Критерии
K. Rabe и соавт. [17] (M2-107)	Легкое обострение — увеличение потребности в β ₂ -агонистах короткого действия (> 4 ингаляций в сутки) в течение ≥ 2 последовательных дней по сравнению со средним потреблением бронхолитика в течение недели, предшествовавшей рандомизации Среднетяжелое обострение — ведение больного на дому (пероральный прием глюкокортикостероидов и/или незапланированный осмотр врача) Тяжелое обострение — необходимость госпитализации или ведения больного в условиях приемного отделения стационара (emergency department)
P. Calverley и соавт. [19] (M2-124/M2-125)	Среднетяжелое обострение — потребность в назначении системных глюкокортикостероидов Тяжелое обострение — необходимость госпитализации или смерть больного
L. Fabbri и соавт. [20] (M2-127/M2-128)	Легкое обострение — увеличение потребности в β ₂ -агонистах короткого действия (≥ 3 ингаляции в сутки) в течение ≥ 2 и более последовательных дней Среднетяжелое обострение — потребность в назначении пероральных глюкокортикостероидов (но не антибиотиков) Тяжелое обострение — необходимость госпитализации или смерть больного
S. Rennard и соавт. [21] (M2-111) P. Calverley и соавт. [18] (M2-112)	Среднетяжелое обострение — потребность в назначении системных глюкокортикостероидов и/или антибиотиков Тяжелое обострение — необходимость госпитализации
S. Lee и соавт. [22]	Среднетяжелое обострение — потребность в назначении системных глюкокортикостероидов и/или антибиотиков Тяжелое обострение — необходимость госпитализации

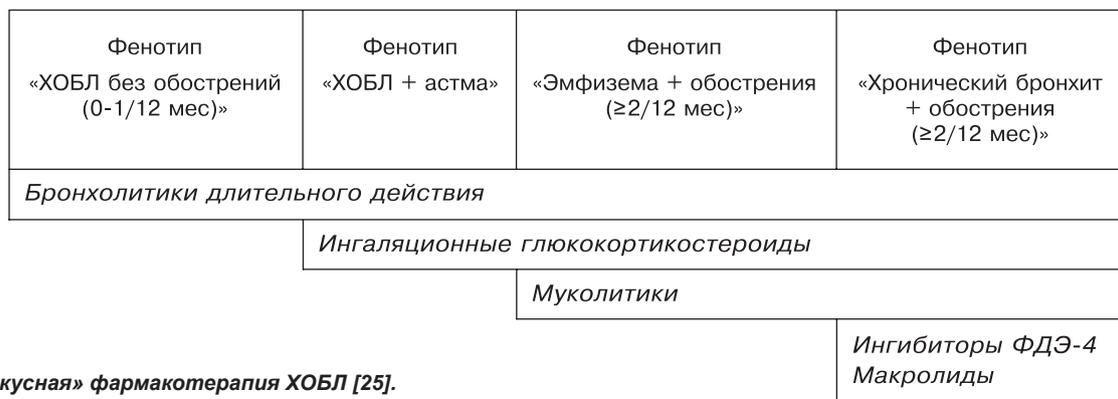


Рис. 1. «Фокусная» фармакотерапия ХОБЛ [25].

вития нежелательных реакций и клинически значимых лекарственных взаимодействий. Важным обстоятельством, ограничивающим терапевтические возможности теофиллина при ХОБЛ, является и уменьшение его эффективности у курильщиков.

Клиническая эффективность рофлумиласта у больных хронической обструктивной болезнью легких

Доказательства эффективности рофлумиласта в лечении больных ХОБЛ получены в ходе многочисленных хорошо организованных плацебо-контролируемых клинических исследований (табл. 3). Анализ результатов цитируемых исследований свидетельствует о том, что, хотя препарат и не обладает непосредственным бронходилатирующим эффектом, его применение у больных со среднетяжелым/тяжелым течением ХОБЛ сопровождалось увеличением $ОФВ_1$. Достоверное улучшение вентиляционной функции легких отмечалось через 4 нед после начала применения рофлумиласта и сохранялось на протяжении всего периода лечения. Поскольку степень бронхиальной обструкции коррелирует с выраженностью воспаления в дыхательных путях, этот факт позволяет объяснить увеличение $ОФВ_1$ на фоне приема препарата, не являющегося

собственно бронхолитиком. Особого же внимания заслуживает влияние ингибитора ФДЭ-4 на частоту возникновения обострений заболевания разной степени выраженности, характеризовавшихся сходными, хотя и не идентичными критериями (табл. 4).

Систематический обзор и метаанализ приведенных выше исследований (общее число больных — 8698) показали, что длительный прием рофлумиласта (24—52 нед) по сравнению с плацебо закономерно сопровождался достоверным уменьшением вероятности развития среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ в среднем на 15% — относительный риск (ОР) 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,80 до 0,91 [23]. В целом же частота легких, среднетяжелых и тяжелых обострений заболевания уменьшалась на 0,41 обострения на 1 пациента в год (95% ДИ от -0,72 до -0,11), а среднетяжелых и тяжелых — на 0,14 обострения на 1 пациента в год (95% ДИ от -0,22 до 0,06). Иными словами, если 1000 больных со среднетяжелым/тяжелым течением ХОБЛ назначать рофлумиласт в течение 12 мес, то удастся предотвратить 140 среднетяжелых и/или тяжелых обострений заболевания.

Наиболее демонстративным оказалось влияние рофлумиласта на частоту обострений ХОБЛ у паци-

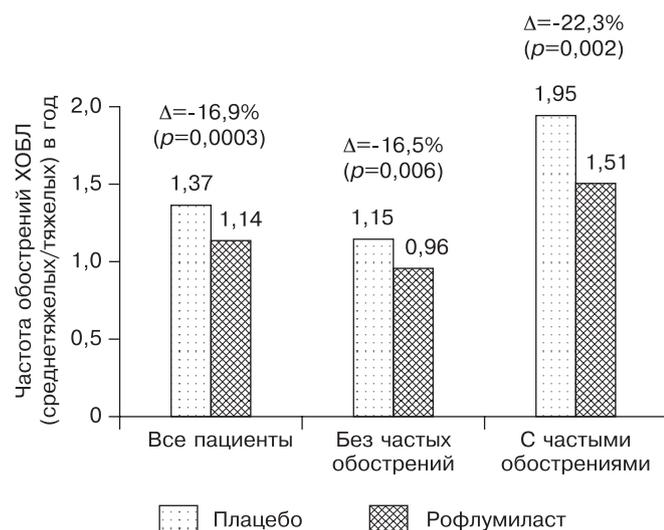


Рис. 2. Влияние рофлумиласта на частоту обострений ХОБЛ [24].

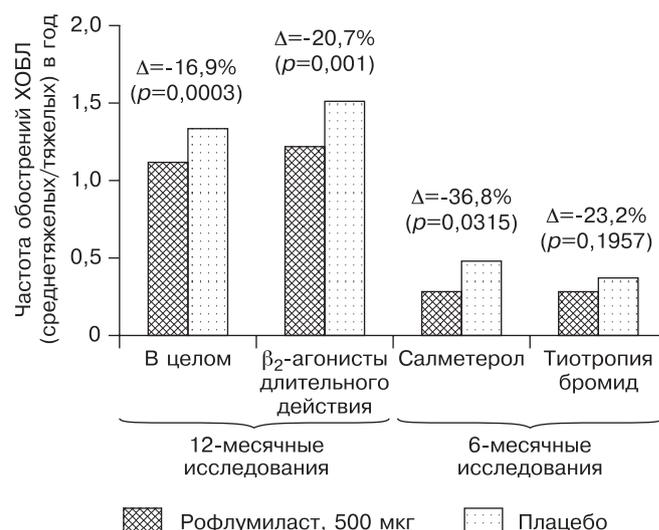


Рис. 3. Влияние комбинированной терапии (рофлумиласт и бронхолитики длительного действия) на частоту обострений ХОБЛ [26].

Таблица 5. Влияние рофлумиласта в сравнении с плацебо на частоту обострений ХОБЛ (метаанализ) [24]

Вероятность развития ≥ 1 обострения / 12 мес	ОР	95% ДИ	p	Исследования*
Любое (независимо от тяжести)	0,81	от 0,72 до 0,91	0,0004	M2-127/128, M2-107, S Lee
Среднетяжелое или тяжелое	0,86	от 0,79 до 0,93	0,0002	M2-127/128, M2-124/125, S Lee
Тяжелое	0,83	от 0,68 до 1,00	0,05	M2-124/125, M2-107, S Lee
Число обострений / 12 мес на 1 пациента	Разность	95% ДИ	p	Исследования*
Любое (независимо от тяжести)	-0,41	от -0,72 до -0,11	0,007	M2-127/128, M2-107, S Lee
Среднетяжелое или тяжелое	-0,14	от -0,22 до -0,06	0,0005	M2-124/125, M2-11/112, M2-107
Тяжелое	-0,01	от -0,04 до -0,02	0,49	M2-124/125, M2-107

Примечание. * — краткая характеристика исследований представлена в табл. 3.

ентов, у которых клиническая картина заболевания характеризовалась наличием симптомов хронического бронхита (бронхитический фенотип). Так, применение препарата в течение 12 мес у указанной категории больных позволило уменьшить частоту обострений заболевания на 26,2%, в то время как у пациентов с эмфиземой и без симптомов хронического бронхита (эмфизематозный фенотип) — лишь на 1,1% [21]. Это важнейшее обстоятельство впоследствии было отражено в рекомендациях по ведению больных ХОБЛ (GesE-ROC; www.gesepoc.com), подготовленных экспертами Испанского общества по пульмонологии и торакальной хирургии (SEPAR), в которых, в частности, рофлумиласту (наряду с бронхолитиками длительного действия и ИГКС) отводилось особое место в лечении больных с бронхитическим фенотипом среднетяжелого, тяжелого

и крайне тяжелого течения (GOLD II-IV) [25] (рис.1).

Большую эффективность рофлумиласт продемонстрировал и у пациентов, параллельно принимавших ИГКС: уменьшение частоты обострений у больных, получавших ИГКС в суточной дозе, эквивалентной ≤ 2000 мкг беклометазона, и не получавших их, составило 18,8 и 7,7% соответственно [21]. Кроме того, при ретроспективном анализе данных, полученных в ходе 52-недельных исследований по оценке эффективности и безопасности рофлумиласта, была установлена надежная корреляция между уменьшением частоты обострений ХОБЛ на фоне приема ингибитора ФДЭ-4 и числом обострений, перенесенных больным в течение предшествовавших 12 мес. Так, у больных, отнесенных к фенотипу ХОБЛ, склонному к повторным/частым обострениям (≥ 2 в течение предшествующих 12 мес), имела место большая эффективность препарата (рис. 2).

Как свидетельствуют результаты проведенных исследований, назначение ингибитора ФДЭ-4 в комбинации с бронхолитиками длительного действия повышает эффективность терапии ХОБЛ. Так, совместное применение рофлумиласта (500 мкг 1 раз в сутки) и тиотропия бромидом или салметерола сопровождалось более демонстративным улучшением бронхиальной проходимости и уменьшением частоты среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с показателями при монотерапии бронхолитиками [19, 26] (рис.3).

Ретроспективный анализ проведенных исследований позволил выделить отдельные факторы, коррелировавшие с лучшей клинической эффективностью рофлумиласта у больных ХОБЛ. Так, в частности, наибольшее уменьшение частоты среднетяжелых/тяжелых обострений на фоне длительного (52 нед) приема ингибитора ФДЭ-4 имело место у мужчин (впрочем, это обстоятельство скорее можно объяснить соответствующей гендерной структурой включенных в исследование больных; см. табл. 3), в случаях

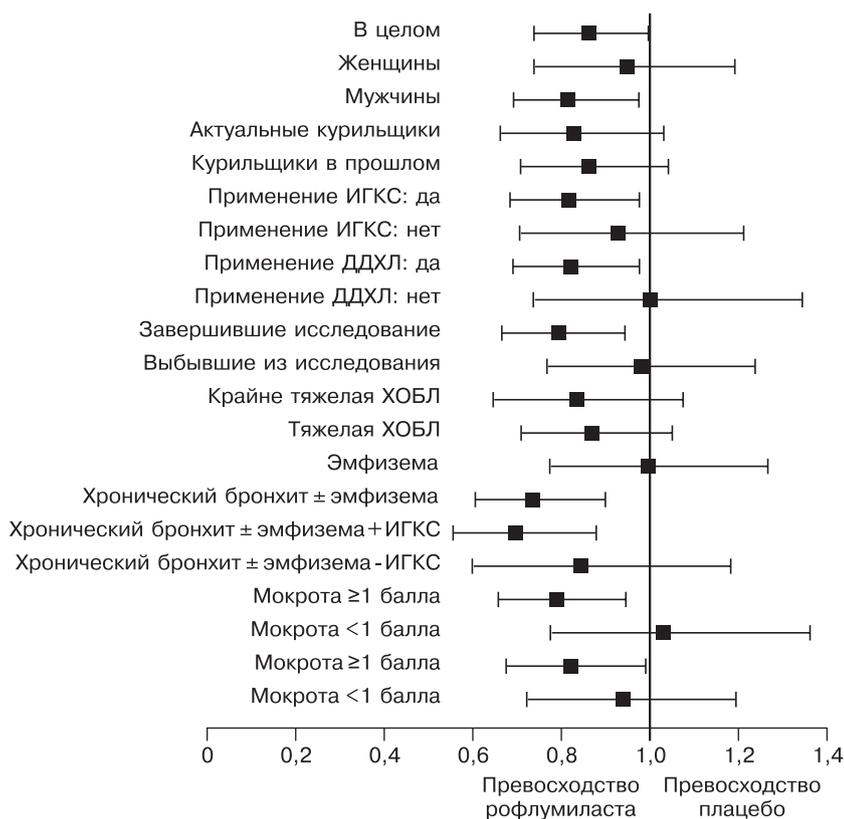


Рис. 4. Относительный риск развития среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ при назначении рофлумиласта и плацебо [21]. ДДХЛ — длительно действующие холинолитики.

приема пациентами ИГКС, тиотропия бромида, при исключении досрочного прекращения участия в исследовании (вследствие неэффективности проводимого лечения и/или развития нежелательных лекарственных реакций), а также при бронхитическом фенотипе заболевания [21] (рис. 4).

Весьма важным заключением уже упоминавшегося выше метаанализа [22] явилось то, что уменьшение частоты обострений ХОБЛ на фоне длительного приема рофлумиласта касается если не исключительно, то преимущественно среднетяжелых обострений, тогда как частота тяжелых обострений заболевания, несмотря на применение ингибитора ФДЭ-4, остается практически неизменной (табл. 5).

Из числа недавно опубликованных работ особое внимание обращает на себя публикация, в которой представлен ретроспективный анализ исследований M2-124/125 (см. табл. 3) и сделан акцент на оценку эффективности рофлумиласта у больных ХОБЛ с фенотипом, склонным к повторным/частым обострениям заболевания ($\geq 2/12$ мес) [27]. Авторами было показано, что 12-месячный прием этой категорией пациентов ингибитора ФДЭ-4 в сравнении с плацебо сопровождается модификацией клинического профиля болезни, а именно уменьшением на 20% количества больных с соответствующим фенотипом ХОБЛ ($OR = 0,799, p = 0,0148$). Примечательно, что терапевтическая эффективность препарата не зависела от параллельного приема бронхолитиков длительного действия и/или предшествовавшего назначения ИГКС. При этом наибольший терапевтический эффект препарата был отмечен у больных ХОБЛ с тяжелым (GOLD III), а не с крайне тяжелым (GOLD IV) течением (рис. 5). Если ранее в основу классификации ХОБЛ была положена оценка степени выраженности бронхиальной обструкции, то в настоящее время допускается, что и больной с легкими/среднетяжелыми нарушениями бронхиальной проходимости может быть подвержен частым повторным обострениям, т.е. речь может идти о возможности существования «активного», но не «тяжелого» фенотипа заболевания [28]. В связи с этим очевидно, что частые обострения

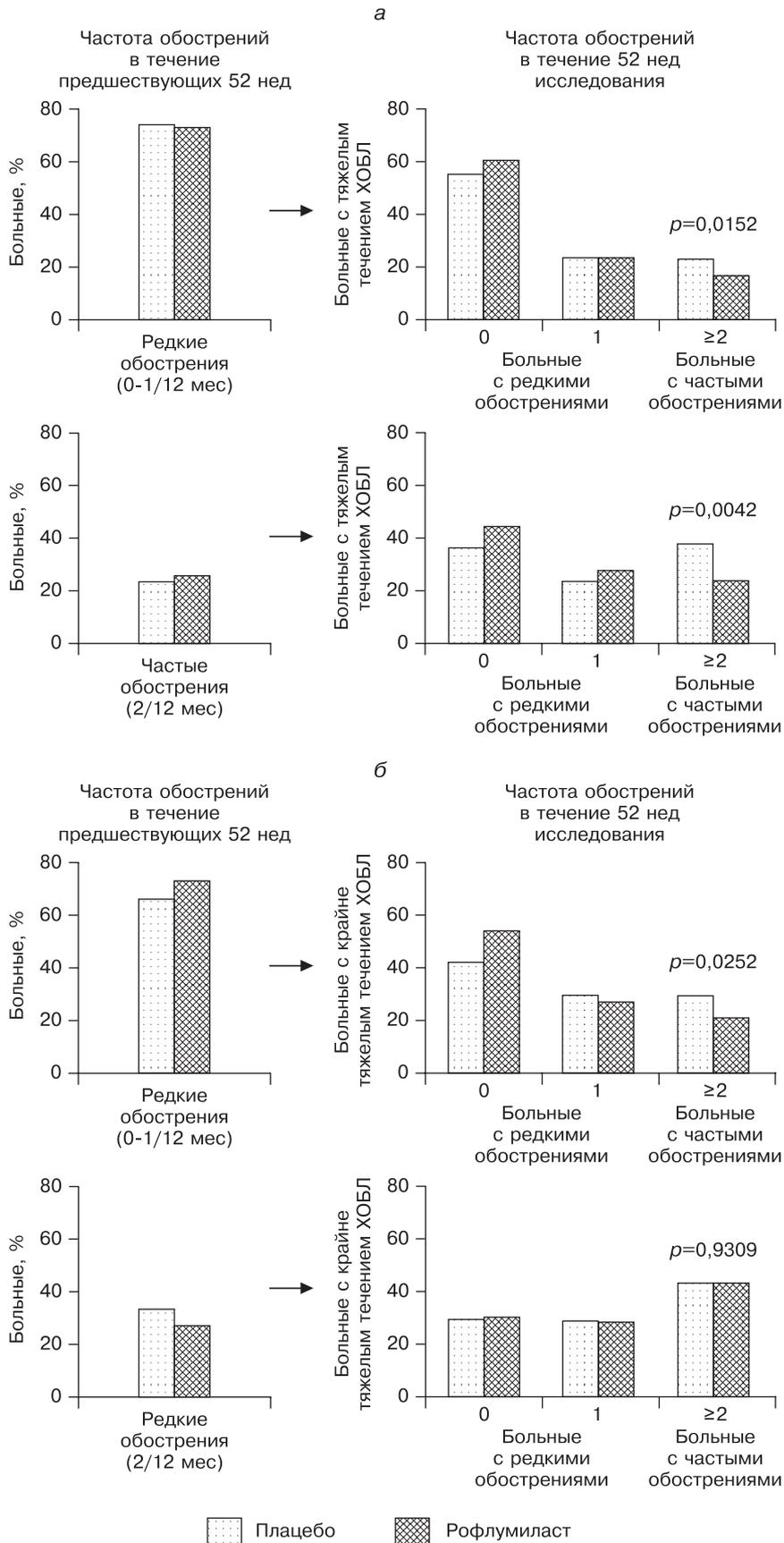


Рис. 5. Частота обострений ХОБЛ в течение 12 мес, предшествующих лечению, и на фоне 12-месячного лечения (рофлумиласт в сравнении с плацебо) у больных с тяжелым (а) и крайне тяжелым (б) течением ХОБЛ [27].

Степень нарушения бронхиальной проходимости	Gold IV	С ДДБА/ИГКС или ДДХЛ ДДБА+ДДХЛ	Д ДДБА/ИГКС и/или ДДХЛ ДДБА/ИГКС+ДДХЛ	Обострения (≥2/12 мес)	
	Gold III	ДДХЛ+иФДЭ4 ДДБА+иФДЭ4	ДДБА/ИГКС+иФДЭ4 ДДХЛ+иФДЭ4		
	Gold II	КДБА или КДХЛ (по требованию) КДБА+КДХЛ или	ДДБА или ДДХЛ ДДБА+ДДХЛ		Обострения (0-1/12 мес)
	Gold I	ДДБА или ДДХЛ А	В		
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	Симптомы	

Рис. 6. Фармакотерапия ХОБЛ (GOLD, 2013) [1].

ДДБА — длительно действующие β_2 -агонисты; ДДХЛ — длительно действующие холинолитики; иФДЭ-4 — ингибитор ФДЭ-4; КДБА — короткодействующие β_2 -агонисты; КДХЛ — короткодействующие холинолитики; mMRC (modified Medical Research Council) — шкала оценки одышки [32]. 0 или 1-я степень согласно этой шкале (mMRC 0-1) позволяет оценить одышку как незначительную, а 2-я, 3-я или 4-я степень (mMRC ≥ 2) — как значительную или выраженную; CAT (COPD Assessment Test) — вопросник самооценки больным влияния ХОБЛ на его состояние/самочувствие [33]. Если итоговая сумма баллов менее 10 (CAT < 10), то такое влияние оценивается как незначительное, если же сумма баллов составляет 10 и более (CAT ≥ 10), то это расценивается как значительное влияние болезни на состояние/самочувствие больного.

закономерно отражают более высокую активность заболевания независимо от степени выраженности бронхиальной обструкции.

Подтверждением справедливости этого тезиса являются и результаты исследования ECLIPSE, в ходе которого было показано, что 22% больных с умеренной бронхиальной обструкцией (GOLD II) относились к фенотипу с частыми обострениями ХОБЛ (≥ 2/12 мес) [29]. Впрочем, чтобы убедиться в целесообразности назначения рофлумиласта на более ранних стадиях ХОБЛ (GOLD I-II), необходимы дополнительные исследования [30].

Как было сказано выше, совместное назначение рофлумиласта и бронхолитиков длительного действия повышает эффективность лечения ХОБЛ. В этой связи особый интерес представляет проводимое 52-недельное исследование REACT (Roflumilast in the Prevention of COPD Exacerbations While Taking Appropriate Combination Treatment), в ходе которого была оценена динамика частоты среднетяжелых/тяжелых обострений ХОБЛ на фоне сочетанного применения рофлумиласта, фиксированной комбинации β_2 -агониста длительного действия и ИГКС, являющейся в настоящее время основой фармакотерапии

больных с тяжелым/крайне тяжелым течением заболевания [31]. Основной вопрос, на который предстоит ответить исследователям: способен ли рофлумиласт значимо уменьшить частоту обострений у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением ХОБЛ, не контролируемым длительным предшествующим приемом (≥ 12 мес) фиксированной комбинации β_2 -агониста длительного действия и ИГКС?

Скрупулезный анализ проведенных исследований по оценке эффективности и безопасности рофлумиласта позволил экспертам программы GOLD достаточно аргументированно определить роль и место препарата в лечении больных ХОБЛ [1]. В общем виде назначение ингибитора ФДЭ-4 представляется наиболее оправданным у пациентов с симптомами хронического бронхита, тяжелой/крайне тяжелой бронхиальной обструкцией (ОФВ₁ менее 50%) и/или частыми обострениями заболевания (≥ 2/12 мес). При этом выраженность симптоматической «окраски» ХОБЛ (одышка, кашель, экспекторация мокроты, переносимость физической нагрузки и др.) не имеет определяющего значения при решении вопроса о целесообразности включения рофлумиласта в комплексную терапию заболевания (рис. 6).

Сведения об авторе:

Синопальников Александр Игоревич — д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии; e-mail: ainsyn@list.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2013. <http://www.goldcopd.org>
2. Atsou K., Chouaid C., Hejblum G. Variability of the chronic obstructive pulmonary disease key epidemiological data in Europe: systematic review. BMC Med. 2011; 9: 7.
3. Menezes A.M., Perez-Padilla R., Jardim J.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): A prevalence study. Lancet. 2005; 366: 1875—81.
4. World Health Organisation Website. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://www.who.int/respiratory/copd>.
5. Mackay A.J., Hurst J.R. COPD exacerbations. Causes, prevention, and treatment. Med. Clin. N. Amer. 2012; 96: 789—809.
6. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax. 2004; 59 (Suppl. 1): 1—232.
7. Donaldson G.C., Seemungal T.A., Bhowmik A., Wedzicha J.A. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2002; 57: 847—52.
8. Soler-Cataluna J.J., Martinez-Garcia M.A., Roman Sanchez P. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005; 60: 925—31.
9. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011. <http://www.goldcopd.org>

10. **Macnee W.** Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2: 258—66.
11. **Barnes P.** Emerging pharmacotherapies for COPD. *Chest.* 2008; 134: 1278—86.
12. **Giembycz M.A., Field S.K.** Roflumilast: first phosphodiesterase 4 inhibitor approved for the treatment of COPD. *Drug Des. Dev. Ther.* 2010; 4: 147—58.
13. **Page C.P., Spina D.** Selective PDE inhibitors as novel treatments for respiratory diseases. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2012; 12: 275—86.
14. **Hatzelmann A., Schudt C.** Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 297: 267—79.
15. **Torphy T.J.** Phosphodiesterase isozymes: molecular targets for novel antiasthma agents. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 351—70.
16. **Kumar R.K., Herbert C., Thomas P.S.** et al. Inhibition of inflammation and remodeling by roflumilast and dexamethasone in murine chronic asthma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003; 307: 349—55.
17. **Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D.** et al. Roflumilast — an oral antiinflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 563—71.
18. **Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A.** et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 154—61.
19. **Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M.** et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 685—94.
20. **Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L.** et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009; 374: 695—703.
21. **Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M.** et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast — the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
22. **Oba Y., Lone N.A.** Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systemic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis* 2013; 7: 13—24.
23. **Bateman E., Calverley P.M., Fabbri L.M.** et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies. In: *European Respiratory Society annual congress.* 2010. Barcelona; 2010: P4003.
24. **Miravitles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M.** et al. A new approach to grading and treating COPD based on clinical phenotypes: summary of the Spanish COPD guidelines (GesEPOC). *Prim. Care Respir.* 2013; 22: 117—21.
25. **Rabe K.F.** Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163: 53—67.
26. **Wedzicha J.A., Rabe K.F., Martinez F.J.** et al. Efficacy of roflumilast in the chronic pulmonary disease frequent exacerbator phenotype. *Chest.* 2013; 143: 1302—11.
27. **Agusti A., Vestbo J.** Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 184: 507—13.
28. **Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A.** et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1128—38.
29. **Rabe K.F., Wedzicha J.A.** Controversies in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011; 378: 1038—47.
30. **Calverley P.M.A., Martinez F.J., Fabbri L.M.** et al. Does roflumilast decrease exacerbations in severe COPD patients not controlled by inhaled combination therapy? The REACT study protocol. *Int. J. COPD.* 2012; 7: 375—82.
31. **Reid D.J., Pham N.T.** Roflumilast: a novel treatment for chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Pharmacother.* 2012; 46: 521-9.

Поступила 14.10.13