

ОБЗОРЫ

УДК 616.24-036.12-008.64:615.33

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Е.Г.Рыбась, С.В.Нарышкина

*Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95*

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы представлены результаты исследований многочисленных авторов, касающиеся оптимизации противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХОБЛ – прогрессирующее заболевание, характеризующееся системными проявлениями и часто сочетающееся с сопутствующей патологией, определяющей прогноз, тяжесть течения, лечебную тактику и программу реабилитации. Легочные и внелегочные проявления ХОБЛ связаны с патологическим воспалительным процессом, который присутствует уже на доклинических стадиях, а его выраженность увеличивается по мере отягощения заболевания. Главными клетками воспаления являются нейтрофилы, Т-лимфоциты и макрофаги, которые аккумулируются, с высвобождением огромного количества биологически активных веществ и запускают ряд воспалительных реакций, приводящих к ограничению воздушного потока и бронхиальной обструкции. Учитывая, что в основе ХОБЛ лежит хроническое воспаление, лечение должно включать в себя мощную противовоспалительную терапию. Перспективным направлением считается применение нового класса препаратов – ингибиторов фосфодиэстеразы-4, представителем которой является рофлумиласт. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 замедляют разрушение цАМФ, это снижает выброс провоспалительными клетками биологически активных веществ, участвующих в основных этапах воспаления. Клиническая эффективность рофлумиласта у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения изучалась в серии крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях – Record (M2-107), Opus, Ratio (M-112), EOS (M2-107), HELIOS (M2-128), AURA (M-124), HERMES (M-125), результаты которых подтверждают, что терапия рофлумиластом сопровождается улучшением функции внешнего дыхания, снижением риска обострений и улучшением качества жизни пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, рофлумиласт.

SUMMARY

MODERN CONCEPTIONS ABOUT ANTI-INFLAMMATORY THERAPY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

E.G.Rybas', S.V.Naryshkina

*Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str.,
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The literature review shows the results of the studies of a great number of authors. They concern the optimization of anti-inflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). COPD is a progressive disease characterized by systemic manifestations and often combined with the concomitant pathology which defines the forecast, the severity course, the treatment tactics and the rehabilitation program. Pulmonary and extrapulmonary manifestations of COPD are associated with the pathologic inflammatory process which is already revealed at the pre-clinical stages and its intensiveness increases alongside with the severity of the disease. The main cells of inflammation are neutrophils, T-lymphocytes and macrophages which are accumulated with the release of huge quantities of biologically active substances and induce a number of inflammatory reactions leading to the restriction of air flow and bronchial obstruction. Taking into account the fact that the chronic inflammation is a major cause of COPD, the treatment should include a powerful anti-inflammatory therapy. A promising trend is the use of a new class of drugs - inhibitors PDE-4, a representative of which is the roflumilast. Inhibitors of PDE-4 slow down the destruction of cAMP; this reduces the emission of biologically active substances involved in the main phases of inflammation by anti-inflammatory cells. Clinical effectiveness of the roflumilast in patients with moderate and severe COPD was studied in a series of large randomized placebo-controlled studies – Record (M2-107), Opus, Ratio (M-112), EOS (M2-107), HELIOS (M2-128), AURA (M-124), HERMES (M-125), the results of which confirm the fact that the roflumilast therapy is accompanied by the improvement of the pulmonary function, the reduction of exacerbations risks and the improvement of the patients' quality of life.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, inhibitors of phosphodiesterase-4, roflumilast.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из актуальных проблем пульмонологии. В настоящее время данная патология обладает высоким уровнем заболеваемости, инвалидизации, смертности, является социально значимой и экономически затратной проблемой для всего общества [10]. На сегодняшний день ХОБЛ страдают около 10% населения в возрасте старше 40 лет [29]. В 2005 году во всем мире погибло более 3 млн человек, страдающих ХОБЛ [2].

В документах последних лет ХОБЛ определяется как «заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на воздействие патогенных частиц или газов» [23].

Известно, что внелегочные и легочные проявления ХОБЛ связаны с патологическим воспалительным процессом, который имеется уже на доклинических стадиях [1, 23], а его интенсивность и клеточные характеристики изменяются по мере прогрессирования заболевания [9].

Состав клеточной кооперации, участвующей в процессе воспаления, а также в легочной паренхиме, в целом примерно одинаков: нейтрофилы, Т-лимфоциты и макрофаги. Ключевая роль принадлежит нейтрофилам. Клетки аккумулируются с высвобождением биологически активных веществ и запускают ряд воспалительных реакций, приводящих к бронхиальной обструкции и деструкции структурных элементов альвеол, удерживающих просвет терминальных бронхов с последующим формированием эмфиземы [12, 26]. К воспалительным медиаторам относят TNF- α , провоспалительные IL 1, 6, 8 и др. Некоторые авторы сообщают о взаимосвязи между количеством различных клеток воспаления и тяжестью заболевания [30].

ХОБЛ характеризуется системными проявлениями и часто сочетается с сопутствующей патологией, что нередко определяет прогноз, тяжесть течения, лечебную тактику и программу реабилитации [10, 40]. К основным системным проявлениям ХОБЛ относятся изменение питательного статуса, гипотрофия и атрофия скелетных мышц, депрессия, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, нормоцитарная анемия, метаболический синдром [19]. Чаще всего в литературе указывается на то, что системное воспаление – результат локальных процессов в дыхательных путях, так называемая гипотеза «перетекания» из легких [27, 42]. Кроме того выявлено, что при ХОБЛ имеется корреляция между выраженностью системных эффектов и ригидностью (жесткостью) артерий [37]. Избыточная сосудистая ригидность формируется в результате вентилиционных нарушений, гипоксии, системного воспаления, эндотелиальной дисфункции при этом показатель каротидно-феморальной скорости пульсовой волны находится в тесной взаимосвязи с показате-

лями ОФВ₁, SaO₂, уровнем TNF- α , С-реактивного белка [6, 7].

Успех правильного ведения больных ХОБЛ должен заключаться в проведении таких мероприятий, как оценка тяжести заболевания, исключение факторов риска, а также разработка плана лечения, состоящего из базисной терапии ХОБЛ, лечения и профилактики обострений.

Список фармакологических групп препаратов, обычно применяемых при лечении ХОБЛ, относительно небольшой: бронхолитики короткого и длительного действия, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты – ИГКС/длительнодействующие β_2 -агонисты, антиоксиданты и вакцины, препараты, влияющие на каскад арахидоновой кислоты.

Ранее в стандартах к лечению ХОБЛ предлагался ступенчатый подход к медикаментозной терапии пациентов, основанный на спирометрической классификации тяжести заболевания. Однако на сегодняшний день считается, что для наиболее эффективной терапии необходимо подбирать схему лечения индивидуально, с учетом частоты обострений, выраженности клинических симптомов. Для определения индивидуальной схемы лечения рекомендуется использовать многомерную классификацию интегральной оценки состояния каждого пациента, которая основана на наличии клинических симптомов (выраженные, невыраженные), степени обструкции дыхательных путей (спирометрическая классификация) и риска возникновения обострений. С учетом этих основных параметров больные могут быть отнесены в одну из 4 категорий: А, В, С, D [23].

Учитывая категорию, к которой относится пациент, назначается индивидуальная схема лечения. Для больных группы А основными препаратами являются бронхолитики короткого действия. У пациентов группы В в качестве препаратов первой линии рекомендуются бронхолитики длительного действия [39]. Для больных категории С рекомендовано сочетанное применение препаратов, например, ИГКС и β_2 -агонистов или антихолинергических длительнодействующих препаратов [13, 16, 39]. У пациентов категории D фармакотерапия первой линии не отличается от рекомендаций для пациентов категории С, для терапии второй линии возможно применение комбинации трех групп препаратов [41]. Также возможно применение ингибитора фосфодиэстеразы-4 в добавление к терапии первой линии [17]. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 эффективны в сочетании с длительнодействующим бронхолитиком [21].

Принимая во внимание патогенетические механизмы ХОБЛ, очевидно, что эффективное лечение пациентов должно включать в себя мощную противовоспалительную терапию [4, 10]. Основными противовоспалительными препаратами считаются глюкокортикостероиды. По данным многочисленных исследований использование этих препаратов приводит к достоверному снижению содержания Т-лимфоцитов, эозинофилов и провоспалительных медиаторов

IL-8 и TNF- α [27]. Однако результаты исследований, направленных на применение ИГКС у больных ХОБЛ, остаются противоречивыми [32, 38]. В метаанализе 7 рандомизированных исследований сравнивали эффективность ИГКС и плацебо у пациентов стабильной ХОБЛ в течение 12 месяцев [36]. Применение ИГКС по сравнению с плацебо привело к снижению общей летальности на 25%. Однако в рандомизированном, двойном, слепом, плацебоконтролируемом исследовании TORCH эффективное влияние ИГКС на общую смертность больных ХОБЛ удостоверить не удалось [36]. Также показано, что монотерапия ИГКС увеличивала риск летального исхода по сравнению с плацебо и увеличивала риск развития пневмонии на 50% среди больных, принимавших флутиказон пропionate [20, 36]. В течение первых 6 месяцев терапия ИГКС привела к достоверному повышению ОФВ₁ по сравнению с плацебо, однако через 6 месяцев терапии ИГКС зафиксировано снижение ОФВ₁ [36].

Определенные противовоспалительные эффекты отмечены у β_2 -агонистов длительного действия. Так, установлено, что салметерол подавляет активность нейтрофилов и уменьшает проницаемость сосудов [14]. Однако не установлена их долгосрочная эффективность, несмотря на регулярную терапию [18]. Комбинация ИГКС и длительнодействующих β_2 -агонистов обладает более эффективным противовоспалительным действием, но при применении комбинации салметерол/флутиказон отмечается увеличение количества возникших пневмоний у больных ХОБЛ.

Проводилось достаточное количество исследований противовоспалительной активности ингибиторов провоспалительных цитокинов при ХОБЛ. При применении фенспирида выявлено улучшение клинических симптомов, таких как одышка, кашель и выделение мокроты, уменьшалось количество нейтрофилов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости [3]. Фенспирид хорошо переносится, лишен многих побочных явлений, характерных для глюкокортикостероидов [8], однако его противовоспалительный потенциал уступает им [11, 31].

В настоящее время появляется новая информация о противовоспалительных эффектах статинов. Наряду с гиполипидемическим действием, статины приводят к уменьшению сыровоточного уровня С-реактивного белка, что приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. Так, применение правастатина приводило к снижению уровня С-реактивного белка у 79% исследуемых больных ХОБЛ и увеличению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни [28]. Применение розувастатина в комплексной терапии больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС, показало снижение уровня С-реактивного белка, TNF- α , и фибриногена [5].

Немаловажным клиническим показателем, определяющим прогноз заболевания, является обострение ХОБЛ, которое сопровождается дестабилизацией течения болезни и активацией системного воспаления [16]. Частота обострений и активность воспалительного процесса тесно взаимосвязаны между собой, и оче-

видно, чем эффективнее терапия и профилактика обострений ХОБЛ, тем выше ее системная противовоспалительная активность. Эффективным действием в отношении снижения частоты обострений ХОБЛ показала себя комбинация ИГКС и β_2 -агонистов длительного действия [16].

Перспективным направлением в противовоспалительной терапии является применение нового класса препаратов – ингибиторов фосфодиэстеразы-4 [15]. Избирательным ингибитором изофермента фосфодиэстеразы-4, который специфически влияет на главные механизмы воспаления при ХОБЛ, является рофлумиласт, который зарегистрирован для применения в Европейском союзе в 2010 г., а в России – в 2011 г.

Известно, что ингибиторы фосфодиэстеразы-4 замедляют разрушение цАМФ и удерживают высокое содержание внутриклеточного цАМФ, это снижает выброс провоспалительными клетками биологически активных веществ, участвующих в основных этапах воспаления [25, 34]. Фосфодиэстераза-4 – ключевой регулятор метаболизма АМФ практически во всех структурных и провоспалительных клетках при ХОБЛ [22].

Исследование противовоспалительной активности рофлумиласта показало, что проводимая им терапия привела к улучшению функциональных показателей легких и снижению числа воспалительных клеток в мокроте, таких как нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы. Кроме того, отмечено снижение выброса воспалительных маркеров – нейтрофильной эластазы, IL-8, TNF- α из клеток крови [24].

Изучение клинической эффективности рофлумиласта у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения проводилось в серии крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований – Record (M2-107), Opus, Ratio (M-112), EOS (M2-107), HELIOS (M2-128), AURA (M-124), HERMES (M-125) [17, 21].

Доказано, что рофлумиласт не является прямым бронходилататором, однако благодаря своим противовоспалительным эффектам препарат способен улучшать показатели функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ. Показатель ОФВ₁ после бронходилатационного теста на фоне терапии рофлумиластом достоверно улучшился по сравнению с плацебо в исследованиях M2-107 [33], M-112 и OPUS, причем результаты последних двух не зависели от фенотипа ХОБЛ и параллельного приема ИГКС [16]. Авторы исследований EOS и HELIOS показали, что у больных ХОБЛ с продуктивным кашлем рофлумиласт в сочетании с салметеролом или тиотропием влияет на улучшение постбронходилатационного ОФВ₁ и форсированную жизненную емкость легких независимо от стадии заболевания и стажа курения [21]. В исследованиях AURA и HERMES показано, что ОФВ₁ достоверно повысился как до (на 40 мл), так и после бронходилатационного теста (на 55 мл) в сравнении с группой плацебо [17].

Рофлумиласт эффективно влияет на клиническую картину и качество жизни больных ХОБЛ. Так, в исследовании M2-128 терапия рофлумиластом привела к уменьшению одышки и снижению потребности в ко-

роткодействующих бронхолитиках, улучшению самочувствия больных ХОБЛ с продуктивным кашлем [21].

Одной из главных целей лечения ХОБЛ является снижение частоты и тяжести обострений [23]. Важным прогностическим маркером обострений на всех стадиях ХОБЛ считается наличие эпизодов обострений в предыдущем году. В ходе исследований RATIO и OPUS было выявлено, что на фоне приема рофлумиласта частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ была достоверно ниже (на 14,3%) в сравнении с группой плацебо. У пациентов, получавших одновременно ИГКС, частота обострений ХОБЛ достоверно уменьшилась на 18,8% [16]. В объединенном анализе исследований M-124 и M-125 достоверно снизилось не только среднее число тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ на 1 пациента в год, но значительно увеличилось время до начала первого, второго и третьего обострения у больных, получавших рофлумиласт, по сравнению с группой плацебо [17]. Рофлумиласт хорошо сочетается со всеми известными препаратами, используемыми для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ [21].

Рофлумиласт – пероральный препарат, который после приема внутрь быстро и практически полностью всасывается. Хроническая почечная недостаточность и цирроз печени легкого и среднетяжелого течения не являются противопоказанием к назначению препарата и не требуют коррекции дозы. Курение также практически не влияет на фармакокинетику рофлумиласта.

Нежелательными реакциями при назначении рофлумиласта считаются снижение массы тела, головная боль, диарея у ряда больных [35]. Большинство из реакций были легкими и умеренно выраженными и чаще всего возникали в первые недели лечения и купировались в ходе дальнейшего приема препарата [16]. Одним из положительных эффектов рофлумиласта, выявленных в ходе клинических исследований явилось его влияние на уровень глюкозы натощак у больных ХОБЛ с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа: препарат вызывал отчетливое снижение уровня гликемии и концентрации гликолизированного гемоглобина [43].

В соответствии с современными рекомендациями рофлумиласт рекомендовано назначать пациентам группы D (с выраженными симптомами, тяжелой или очень тяжелой бронхиальной обструкцией и высоким риском обострений) дополнительно к базисной терапии [23]. Для пациентов группы C рофлумиласт рекомендован в качестве альтернативного препарата для стандартной терапии первой линии.

Таким образом, рофлумиласт – первый и единственный представитель группы ингибиторов фосфодиэстеразы-4, который зарегистрирован в качестве противовоспалительного препарата для лечения ХОБЛ. Имеет четкие показания к назначению согласно новым стандартам лечения, при этом хорошо переносится, обладает небольшим спектром нежелательных эффектов и высокой клинической доказанной эффективностью. Однако на сегодняшний день остается открытым вопрос о назначении ингибиторов фосфодиэстеразы-4 больным категории А и В, кроме того не

изучено влияние рофлумиласта на системные проявления ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р. Калманова Е.Н., Стулова О.Ю. Ингибитор фосфодиэстеразы-4 рофлумиласт в лечении хронической обструктивной болезни легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011. №2. С.27–32.
2. Заболеваемость населения России в 2009 году. Статистические материалы. Часть 3. М., 2010. 128 с.
3. Колосов А.В., Приходько А.Г. Прогнозирование положительного защитного эффекта фенспирида у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2003. Вып.14. С.46–49.
4. Лещенко И.В. Медикаментозная терапия стабильного течения хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология. 2008. №3. С.73–82.
5. Павленко В.И., Нарышкина С.В., Колосов В.П. Клинико-функциональное течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца на фоне комплексной терапии с применением крестора // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.45.С.29–34
6. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Ригидность периферических артерий у больных ХОБЛ в сочетании и без сочетания с ИБС // Профилактич. и клинич. мед. 2010. Спец. вып. С.226–228.
7. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Скорость распространения пульсовой волны у больных с сочетанной кардиопульмональной патологией // Профилактич. мед. 2012. Т.15.№1.С.74-75.
8. Опыт применения фенспирида в раннем реабилитационном периоде после перенесенной пневмонии у детей / Н.Д.Сорока [и др.] // Пульмонология. 2010. №1. С.93–98.
9. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Патологическая анатомия легких. Атлас. М.: Атмосфера, 2011. 112 с.
10. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Пульмонология. 2008. №2. С.5–14.
11. Эффективность фенспирида (Эреспала) у больных хронической обструктивной болезнью легких / Е.И.Шмелев [и др.] // Пульмонология. 2005. №5. С.93–101.
12. Шмелев Е., Шмелева Н. Современные возможности противовоспалительной терапии в пульмонологии // Врач. 2012. №2. С.19–23.
13. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease / S.Appleton [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. №3. CD001104.
14. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial / J.Bourbeau [et al.] // Thorax. 2007. Vol.62. №11. P.938.
15. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease / P.M.Carverley [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2007. Vol.176, №2. P.154
16. Salmeterol and fluticasone propionate and survival

in chronic obstructive pulmonary disease / P.M.Calverley [et al.] // N. Engl. J. Med. 2007. Vol.356, №8. P.775–789.

17. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials / P.M.Calverley [et al.] // Lancet. 2009. Vol.374, №9691. P.685–694.

18. Cazzola M. Current opinion: Pharmacological approaches in asthma and COPD / Breathe. 2009. Vol.6, №1. P.25–35.

19. Systematic effects of COPD / M.Decramer [et al.] // Respir. Med. 2005. Vol.99, Suppl.B. S3–S10.

20. Inhaled corticosteroids use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia / P.Ernst [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol.176, №2. P.162–166.

21. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials / L.M.Fabbri [et al.] // Lancet. 2009. Vol.374, №9691. P.695–703.

22. Phosphodiesterases as Drug Targets / S.H.Francis [et al.] // Handbook of Experimental Pharmacology. Vol.204. Berlin, Heidelberg: Springer, 2011.

23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2011. URL: <http://www.goldcopd.org>.

24. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD / D.C.Grootendorst [et al.] // Thorax. 2007. Vol.62, №12. P.1081.

25. The preclinical pharmacology of roflumilast—a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease / A.Hatzelmann [et al.] // Pulm. Pharmacol. Ther. 2010. Vol.23, №4. P.235.

26. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease // Lancet. 2004. Vol.364, №9435. P.709–721.

27. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / J.R.Hurst [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol.173, №1. P.71.

28. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. / T.Lee [et al.] // Am. J. Cardiol. 2008. Vol.101, №4. P.530.

29. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends // Lancet. 2007. Vol.370, №9589. P.765–773.

30. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation / W.Perera [et al.] // Eur. Respir. J. 2007. Vol.29, №3. P.527.

31. Pirozynski M., Skucha W., Smolenski M. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbation and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis // Pol. Merk. Lek. 2005. Vol.19, №110. P.139–143.

32. Postma D.S., Calverley P. Inhaled corticosteroids in COPD: a case in favour // Eur. Respir. J. 2009. Vol.34, №1. P.10–12.

33. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment

for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial / K.F.Rabe [et al.] // Lancet. 2005. Vol.366, №9485. P.563.

34. Rabe K.F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Expert Rev. Resp. Med. 2010. Vol.4, №5. P.543.

35. Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol.163, №1. P.53.

36. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo / J.B.Soriano [et al.] // Chest. 2007. Vol.131, №3. P.682–689.

37. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease / R.Sabit [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol.175, №12. P.1259–1265.

38. Suissa S., Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against // Eur. Respir. J. 2009. Vol.34, №1. P.13–16.

39. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD / D.P.Tashkin [et al.] // COPD. 2009. Vol.6, №1. P.17–25.

40. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study / C.Tribouilloy [et al.] // Eur. Heart J. 2008. Vol.29, №3. P.339–347.

41. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease / T.Welte [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009. Vol.180, №8. P.741–750.

42. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations / E.F.M.Wouters [et al.] // Proc. Am. Thor. Soc. 2007. Vol.4, №8. P.626.

43. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naïve, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus / E.F.Wouters [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol.97, №9. E1720–E1725.

REFERENCES

1. Aysanov Z.R., Kalmanova E.N., Stulova O.Yu. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2011; 2:27–32.
2. *Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2009 godu. Statisticheskie materialy. Chast' 3* [The morbidity of Russian population in 2009. Statistical materials. Part 3]. Moscow; 2010.
3. Kolosov A.V., Prihodko A.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2003; 14:46–49
4. Leshchenko I.V. *Pul'monologiya* 2008; 3:73–82.
5. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V., Kolosov V.P. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 45:29–34
6. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* 2010; Spets. vypusk:226–228.
7. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. *Profilakticheskaya meditsina* 2012; 15(1):74–75.
8. Soroka N.D., Korshunova E.V., Gomozyova S.P., Vlasova T.G., Kotelnikova V.N. *Pul'monologiya* 2010; 1:93–98.
9. Chernyaev A.L., Samsonova M.V. *Patologicheskaya anatomiya legkikh. Atlas* [The pathological anatomy of

lungs. Atlas]. Moscow: Atmosfera; 2011.

10. Chuchalin A.G. *Pul'monologiya* 2008; 2:5–14.

11. Shmelev E.I., Ovcharenko S.I., Tsoy A.M., Bezlepko A.V., Aisanov Z.R., Shmeleva N.M., Fedorova T.A., Chuchalin A. G. *Pul'monologiya* 2005; 5: 93–101.

12. Shmelev E., Shmeleva N. *Vrach* 2012; 2:19–23.

13. Appleton S., Poole P., Smith B., Veale A., Lasserson T.J., Chan M.M. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 19(3):CD001104.

14. Bourbeau J., Christodoulopoulos P., Maltais F., Yamauchi Y., Olivenstein R., Hamid Q. Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2007; 62(11):938–943.

15. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A., Teichmann P., Bredenbroeker D., Fabbri L.M. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(2):154–161.

16. Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B., Ferguson G.T., Jenkins C., Jones P.W., Yates J.C., Vestbo J. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(8):775–789.

17. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M., Kristiansen S., Fabbri L.M., Martinez F.J. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):685–694.

18. Cazzola M. Current opinion: Pharmacological approaches in asthma and COPD. *Breathe* 2009; 6(1):25–35.

19. Decramer M., De Benedetto F., Del Ponte A., Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir. Med.* 2005; 99(Suppl B):S3–S10.

20. Ernst P., Gonzalez A.V., Brassard P., Suissa S. Inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease and the risk of hospitalization for pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176(2):162–166.

21. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L., Bundschuh D.S., Brose M., Martinez F.J., Rabe K.F. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691):695–703.

22. Francis S.H., Conti M., Houslay M.D., editors. Phosphodiesterases as Drug Targets. *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol.204*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2011.

23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Updated 2011. Available at: <http://www.goldcopd.com>.

24. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M., Sterk P.J., Hoppers J.J., Bredenbroeker D., Bethke T.D., Hiemstra P.S., Rabe K.F. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62(12):1081–1087.

25. Hatzelmann A., Morcillo E.J., Lungarella G., Adnot

S., Sanjar S., Beume R., Schudt C., Tenor H. The preclinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23(4):235–256.

26. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364(9435):709–721.

27. Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173(1):71–78.

28. Lee T.M., Lin M.S., Chang N.C. Usefulness of C-reactive protein and interleukin-6 as predictors of outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving pravastatin. *Am. J. Cardiol.* 2008; 101(4):530–535.

29. Mannino D.M., Buist A.S. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370(9589):65–73.

30. Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M., Sapsford R.J., Müllerova H., Donaldson G.C., Wedzicha J.A. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur. Respir. J.* 2007; 29(3):527–534.

31. Pirozynski M., Skucha W., Smolenski M. The efficacy of fenspiride on the number of exacerbation and the time of first exacerbation in patients with chronic bronchitis. *Pol. Merk. Lek.* 2005; 19(110):139–143.

32. Postma D.S., Calverley P. Inhaled corticosteroids in COPD: a case in favour. *Eur. Respir. J.* 2009; 34(1):10–12.

33. Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D., Witte S., Bredenbroeker D., Bethke T.D. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9485):563–571.

34. Rabe K.F. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev. Respir. Med.* 2010; 4(5):543–555.

35. Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 163(1):53–67.

36. Soriano J.B., Sin D.D., Zhang X., Camp P.G., Anderson J.A., Anthonisen N.R., Buist A.S., Burge P.S., Calverley P.M., Connett J.E., Petersson S., Postma D.S., Szafranski W., Vestbo J. A pooled analysis of FEV1 decline in COPD patients randomized to inhaled corticosteroids or placebo. *Chest* 2007; 131(3):682–689.

37. Sabit R., Bolton C.E., Edwards P.H., Pettit R.J., Evans W.D., McEniery C.M., Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Shale D.J. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175(12):1259–1265.

38. Suissa S., Barnes P.J. Inhaled corticosteroids in COPD: the case against. *Eur Respir J.* 2009; 34(1):13–16.

39. Tashkin D.P., Pearle J., Iezzoni D., Varghese S.T. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD // *COPD* 2009; 6(1):17–25.

40. Tribouilloy C., Rusinaru D., Mahjoub H., Soulière V., Lévy F., Peltier M., Slama M., Massy Z. Prognosis of

heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur. Heart J.* 2008; 29(3):339–347.

41. Welte T., Miravittles M., Hernandez P., Eriksson G., Peterson S., Polanowski T., Kessler R. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 180(8):741–750.

42. Wouters E.F., Groenewegen K.H., Dentener M.A.,

Vernooy J.H. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc. Am. Thor. Soc.* 2007; 4(8):626–634.

43. Wouters E.F., Bredenbroeker D., Teichmann P., Brose M., Rabe K.F., Fabbri L.M., Göke B. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naive, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012; 97(9):E1720–E1725.

Поступила 26.04.2013

Контактная информация

Екатерина Геннадьевна Рыбась,
аспирант кафедры факультетской терапии,
Амурская государственная медицинская академия,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: Rybas_katya@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ekaterina G. Rybas',
MD, Postgraduate student of Department of Faculty Therapy,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.
E-mail: Rybas_katya@mail.ru