

Воспаление дыхательных путей у больных ХОБЛ и новые возможности противовоспалительной терапии

С.Н. Авдеев

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на воздействие повреждающих частиц или газов [2, 3]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [4]. Сегодня ХОБЛ представляет собой значительную экономическую и социальную проблему и является единственной болезнью, при которой смертность продолжает увеличиваться [5, 6].

Развитие обострений заболевания – характерная черта течения ХОБЛ, частота обострений прогрессирующе повышается с нарастанием тяжести заболевания [2]. Обострение ХОБЛ является одной из самых частых причин обращения больных за неотложной медицинской помощью [7]. Частое развитие обострений у больных ХОБЛ приводит к более быстрому прогрессированию заболевания, значимому снижению качества жизни больных и сопряжено с существенными экономическими расходами на лечение [7–9]. Более того, тяжелое обострение заболевания, приводящее к острой дыхательной недостаточности, служит основной причиной смерти больных ХОБЛ [10].

Воспаление дыхательных путей при ХОБЛ

Главным патофизиологическим нарушением у больных ХОБЛ является экспираторное ограничение воздушного потока. В его основе лежат как обратимые (сокращение гладкой мускулатуры бронхов, накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в просвете бронхов), так и необратимые (фиброз и сужение бронхов, разрушение альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей) компоненты [11, 12].

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва.

Курение и другие ингаляционные раздражители инициируют развитие воспалительного ответа в дыхательных путях и легочной паренхиме. Воспаление при ХОБЛ по составу клеточных элементов, медиаторов и протеаз очень похоже на воспаление у “здоровых” курильщиков, но более выражено [11, 12]. В этой связи полагают, что воспаление при ХОБЛ представляет собой усиленный хронический воспалительный ответ на воздействие раздражителей (в первую очередь табачного дыма) [13]. Механизм такого усиления, или амплификации, пока остается до конца не изученным, он может детерминироваться генетическими факторами, латентными вирусными инфекциями и нарушением активности деацетилазы гистонов (HDAC) [14–17]. Ацетилирование гистонов приводит к активации ядерных гистонов, что, в свою очередь, усиливает транскрипцию воспалительных генов. Противоположный процесс – деацетилирование гистонов – у больных ХОБЛ серьезно нарушен [17, 18].

Важное место в патогенезе ХОБЛ занимает дисбаланс в системах протеазы–антипротеазы и оксиданты–антиоксиданты, который возникает как в результате повышенной продукции протеиназ и оксидантов, так и вследствие инактивации или сниженной продукции антипротеиназ и антиоксидантов [13, 14].

При ХОБЛ состав воспалительного инфильтрата в крупных и малых дыхательных путях, а также в легочной паренхиме и стенке легочных сосудов в целом примерно одинаков [13]. Это воспаление может разрешаться или приводить к фиброзу, протеолизу и ремоделированию. J.C. Hogg установил, что по мере возрастания тяжести ХОБЛ происходит прогрессирующее утолщение стенки бронха, вызванное аккумуляцией клеток воспаления, а также накопление избытка слизи в просвете бронха [12]. Воспалительный инфильтрат состоит из нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов ($CD4^+$ и $CD8^+$) (рис. 1). При ХОБЛ тяжелой и крайне тяжелой степени лимфоциты могут быть организованы в фолликулы, что указывает на развитие адаптивного иммунного ответа – вероятно, как реакции на колонизацию микрофлоры в дыхательных путях.

Макрофаги играют регулируемую роль в воспалении при ХОБЛ за счет выброса таких медиаторов, как фактор некроза опухоли α , интерлейкин-8 (ИЛ-8) и лейкотриен B_4 (LTB_4), которые способствуют нейтрофильному воспа-

нию [19]. Эпителиальные клетки дыхательных путей и альвеол также являются важными источниками медиаторов воспаления при ХОБЛ [20]. Кроме того, у некоторых больных ХОБЛ при обострении может наблюдаться увеличение числа эозинофилов в дыхательных путях [21].

Одну из ведущих ролей в воспалении при ХОБЛ играют нейтрофилы. Пока точно не установлено, почему у больных ХОБЛ находят повышенное содержание нейтрофилов в мокроте и жидкости бронхоальвеолярного лаважа, но их довольно немного в слизистой бронхов, по крайней мере в субэпителиальном слое [22–28]. Возможно, это связано с быстрым транзитом нейтрофилов через дыхательные пути и паренхиму легких. В некоторых исследованиях были выявлены тесные взаимодействия нейтрофилов с поверхностным эпителием и муцинпродуцирующими железами [29, 30]. Интересен тот факт, что быстрое снижение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) у курильщиков ассоциировано с повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте [31]. При анализе бронхиальных биоптатов и индуцированной мокроты у бывших курильщиков обнаруживается сходный воспалительный процесс, что предполагает персистенцию воспаления даже после прекращения действия ингаляционных ирритантов (курения) [32, 33].

Нейтрофилы секретируют сериновые протеазы, включая нейтрофильную эластазу, катепсин G и протеиназу-3 (см. рис. 1). Указанные ферменты приводят к деструкции альвеолярной стенки, а также являются мощными стимуляторами продукции бронхиального секрета [34, 35]. В процесс рекрутирования нейтрофилов в дыхательные пути вовлечено развитие сосудистой адгезии, при этом экспрессия E-селектина в бронхиальном эндотелии при ХОБЛ значительно повышена [36]. Вероятно, факторы хемотаксиса для нейтрофилов, такие как ИЛ-8 и ЛТВ₄, высвобождаются не только из активированных макрофагов, но и из эпителиальных клеток и CD8⁺Т-лимфоцитов. Повышенное содержание нейтрофилов в мокроте и бронхиальных биоптатах коррелирует с тяжестью ХОБЛ [36].

Традиционные подходы к терапии ХОБЛ

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни больных, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летальности [2, 3]. Спектр лекарственных средств, которые в настоящее время рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, относительно невелик: короткодействующие и длительнодействующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/длительнодействующие β₂-агонисты (ДДБА)), антиоксиданты и вакцины [2, 3].

Предпосылками к использованию ИГКС при ХОБЛ являются данные о доказанной роли воспалительного процесса в прогрессировании заболевания [12]. Несмотря на то что ИГКС являются очень действенными препаратами

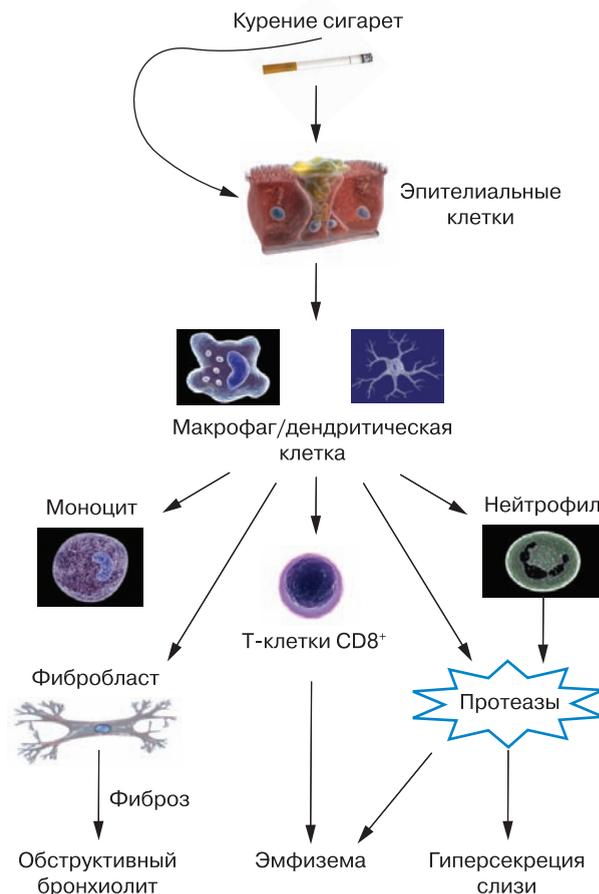


Рис. 1. Схема воспаления дыхательных путей при ХОБЛ [13].

для подавления воспаления в дыхательных путях у больных бронхиальной астмой, они не так эффективно влияют на воспаление при ХОБЛ [37–44].

Краткосрочная терапия ИГКС (в течение 2–3 мес) у больных среднетяжелой ХОБЛ способствовала уменьшению числа тучных клеток, но не влияла на CD8⁺-лимфоциты, нейтрофилы и макрофаги [41]. Терапия ИГКС в течение 30 мес приводила к стойкому уменьшению числа Т-лимфоцитов и тучных клеток в слизистой бронхов, однако в течение 6 мес после прекращения терапии ИГКС вновь наблюдалось усиление воспалительной реакции [43]. Несмотря на то что в краткосрочных исследованиях был продемонстрирован более выраженный противовоспалительный эффект комбинации ИГКС/ДДБА, чем монотерапии ИГКС, результаты долгосрочных исследований указывают на то, что эти эффекты не “закрепляются” надолго [42–44].

Невысокая эффективность ИГКС при ХОБЛ не может быть объяснена только с позиции их плохой доставки в дистальные дыхательные пути, так как системные глюкокортикостероиды (ГКС) также недостаточно эффективны у больных ХОБЛ [45]. Одной из причин резистентности к ГКС при ХОБЛ служит снижение экспрессии и активности одного из ключевых ядерных ферментов – HDAC-2, которая необходима ГКС для “выключения” активированных воспали-

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта [51]

Параметры	Рофлумиласт	N-оксид рофлумиласта
Биодоступность, %	~80	–
Связывание с белками, %	98,9	97
Объем распределения, л/кг	2,9	–
Размах пиковой концентрации, мкг/л	5,3–8,3	8,8–13,1
Среднее время до пиковой концентрации*, ч	1 (0,5–2)	8 (4–13)
Среднее время полужизни, ч	17	30
Клиренс**, л/ч	9,6	–
Размах площади под концентрационной кривой (AUC 0–∞), мг ч/л	31–61	350–646
Время до стабильного состояния, дни	4	6

* Натощак.
** После быстрой внутривенной инфузии.

тельных генов [45, 46]. Снижение активности HDAC-2 является следствием окислительного и нитративного стресса в дыхательных путях у больных ХОБЛ.

Сравнительно недавно появился новый класс препаратов для лечения ХОБЛ – ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4), – который открывает новые перспективы противовоспалительной терапии этого заболевания [47].

Рофлумиласт Фармакологическая характеристика рофлумиласта

Рофлумиласт является избирательным ингибитором изофермента ФДЭ-4, который оказывает разнообразное противовоспалительное действие и специфически влияет на основные механизмы воспаления при ХОБЛ. Практически все клетки, участвующие в воспалении дыхательных путей при ХОБЛ, содержат изофермент ФДЭ-4 [47, 48]. В исследованиях *in vitro* выявлена способность рофлумиласта и его активного метаболита N-оксида рофлумиласта оказы-

вать влияние на функцию многих типов клеток, в том числе нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, CD4⁺ и CD8⁺Т-лимфоцитов и клеток эндотелия и эпителия, гладкомышечных клеток и фибробластов [49, 50].

Рофлумиласт назначается в виде таблеток. После приема внутрь препарат быстро и практически полностью всасывается. Максимальная концентрация в плазме (T_{max}) достигается менее чем через 1 ч после приема. Абсолютная биодоступность составляет 79% (табл. 1). Рофлумиласт связывается с белками плазмы (98,9%), равновесная концентрация в плазме достигается через 4 дня приема внутрь 1 раз в день [51].

Основной метаболит рофлумиласта – N-оксид рофлумиласта – фармакодинамически активен и значительно повышает общую биологическую активность исходного препарата. Рофлумиласт быстро метаболизируется при участии ферментов цитохрома P450 (CYP3A4 и CYP1A2) до активного метаболита N-оксида [9]. Ингибирующая активность N-оксида рофлумиласта в отношении изофермента ФДЭ-4 всего лишь в 2–3 раза ниже, чем у исходного вещества. N-оксид сохраняет высокую избирательность в отношении других изоферментов ФДЭ, но не обладает избирательностью в отношении подвидов ФДЭ-4 [51, 52]. У человека около 90% ФДЭ-4 ингибируется именно N-оксидом рофлумиласта и только 10% – неметаболизированным рофлумиластом. T_{max} N-оксида рофлумиласта составляет 4–12 ч, равновесная концентрация в плазме достигается через 6 дней. При приеме рофлумиласта внутрь у здоровых лиц объем распределения (величина площади под кривой) активного метаболита N-оксида в 12,4 раза выше, а кажущийся конечный период полувыведения из плазмы t_{1/2} (21 ч) длиннее, чем исходного соединения (16 ч). Эти данные свидетельствуют в пользу однократного приема препарата в сутки (см. табл. 1) [51, 52]. Рекомендованная доза рофлумиласта – 500 мкг per os 1 раз в сутки независимо от приема пищи и времени дня.

Наличие у пациента почечной недостаточности, легкого и среднетяжелого цирроза печени не требует коррекции дозы препарата. Курение также не оказывает существенного влияния на фармакокинетику рофлумиласта.

Влияние рофлумиласта на воспаление

Противовоспалительная активность рофлумиласта в модели астмы на мышах и *in vitro* в легочных фибробластах эмбриона человека проявлялась в уменьшении ремоделирования дыхательных путей и в антифибротическом эффекте, сравнимом с эффектом дексаметазона при хроническом аллергическом воспалении [47]. В моделях ХОБЛ у животных рофлумиласт снижал число нейтрофилов в бронхоальвеолярном смыве и гиперсекрецию слизи, однако при хроническом воздействии табачного дыма противовоспалительный эффект проявлялся только при высоких дозах препарата и заключался в уменьшении макрофагального воспаления и площади эмфиземы без влияния на гиперплазию бокаловидных клеток [47]. Данные, полученные

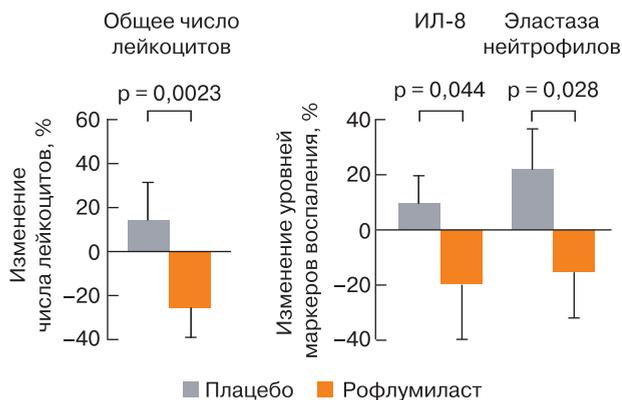


Рис. 2. Снижение уровней маркеров воспаления в мокроте у больных ХОБЛ на фоне приема рофлумиласта [53].

Таблица 2. Основные долгосрочные исследования III фазы, посвященные изучению эффективности рофлумиласта

Исследование, авторы	Длительность, нед	Терапия	Исходный пост-БД ОФВ ₁ , %	Выборка, n	Первичные конечные точки	Основные результаты
RECORD (M2-107) Rabe K.F. et al., 2005	24	Рофлумиласт 250 мкг, рофлумиласт 500 мкг, плацебо	54	1411	Изменение пост-БД ОФВ ₁ ; изменение качества жизни (SGRQ)	Рофлумиласт 500 мкг значительно улучшил пост-БД ОФВ ₁ по сравнению с плацебо (различие 97 мл, p < 0,0001) и качество жизни
RATIO (M-112) Calverley P.M. et al., 2007	52	Рофлумиласт 500 мкг, плацебо	37	2686 (post-hoc анализ)	Изменение пост-БД ОФВ ₁ ; изменение числа обострений	Увеличение пост-БД ОФВ ₁ на 39 мл по сравнению с плацебо к 52-й неделе (p = 0,001). Среднее число обострений было низким и сравнимым (0,86 vs 0,92 обострения на 1 пациента в год для рофлумиласта и плацебо соответственно). В ретроспективном анализе частота обострений у больных со стадией 4 ХОБЛ по GOLD была на 36% ниже в группе рофлумиласта (1,01 vs 1,59, p = 0,024)
EOS (M2-127) Fabbri L.M. et al., 2009	24	Рофлумиласт 500 мкг + салметерол или плацебо + салметерол	55	933	Изменение пост-БД ОФВ ₁	По сравнению с плацебо рофлумиласт значительно улучшил до-БД ОФВ ₁ (на 49 мл, p < 0,0001) у пациентов, получающих салметерол. Сходные изменения были отмечены и в отношении пост-БД ОФВ ₁ . Рофлумиласт приводил к улучшению и других функциональных и клинических параметров
HELIOS (M2-128) Fabbri L.M. et al., 2009	24	Рофлумиласт 500 мкг + тиотропий или плацебо + тиотропий	55	743	Изменение пост-БД ОФВ ₁	По сравнению с плацебо рофлумиласт значительно улучшил до-БД ОФВ ₁ (на 80 мл, p < 0,0001) у пациентов, получающих тиотропий. Сходные изменения были отмечены и в отношении пост-БД ОФВ ₁ . Рофлумиласт приводил к улучшению и других функциональных и клинических параметров
AURA (M-124) Calverley P.M. et al., 2009	52	Рофлумиласт 500 мкг, плацебо	<50	1523	Изменение пост-БД ОФВ ₁ ; частота среднетяжелых и тяжелых обострений	Увеличение пост-БД ОФВ ₁ в группе рофлумиласта на 57 мл, но отсутствие эффекта в группе плацебо (p = 0,0003). Также отмечено снижение числа обострений при терапии рофлумиластом по сравнению с плацебо на 14,9% (p = 0,0278)
HERMES (M-125) Calverley P.M. et al., 2009	52	Рофлумиласт 500 мкг, плацебо	<50	1568	Изменение пост-БД ОФВ ₁ ; частота среднетяжелых и тяжелых обострений	Увеличение до-БД ОФВ ₁ в группе рофлумиласта на 33 мл и снижение в группе плацебо на 25 мл (p < 0,0001). Рофлумиласт также снизил число среднетяжелых и тяжелых обострений на 18,5% по сравнению с плацебо (p = 0,0035)

Обозначения: до-БД – добронходилатационный, пост-БД – постбронходилатационный.

на различных животных моделях, свидетельствуют о способности рофлумиласта снижать содержание нейтрофилов и уменьшать воспаление дыхательных путей и в то же время – о неэффективности ГКС (метилпреднизолон, будесонид и дексаметазон) [48, 50].

D.C. Grootendorst et al. в рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании изучали влияние рофлумиласта на цитологический профиль индуцированной мокроты у больных ХОБЛ [53]. Терапия рофлумиластом в течение 4 нед привела к улучшению функциональных показателей, а также к снижению количества воспалительных клеток в мокроте, таких как нейтрофилы, лим-

фоциты и эозинофилы (рис. 2) [53]. Кроме того, на фоне терапии рофлумиластом отмечено уменьшение концентрации воспалительных маркеров – нейтрофильной эластазы, ИЛ-8 (см. рис. 2), эозинофильного катионного белка и α₂-макробулина (маркера микроваскулярной проницаемости) [53].

Клинические исследования, посвященные эффективности рофлумиласта при ХОБЛ

Клиническая эффективность рофлумиласта у больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения была продемонстрирована в серии крупных рандомизированных плацебо-

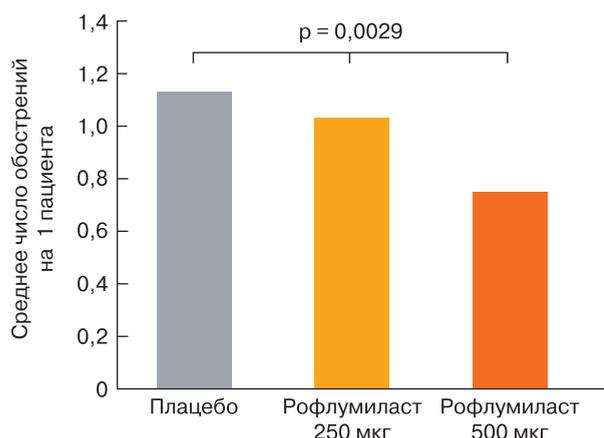


Рис. 3. Дозозависимое снижение частоты обострений у больных ХОБЛ при терапии рофлумиластом [54].

контролируемых исследований – RECORD, OPUS, RATIO, EOS, HELIOS, AURA и HERMES (табл. 2) [54–57]. Первичными точками в этих исследованиях являлись изменения легочной функции, число обострений и качество жизни, связанное со здоровьем.

Влияние рофлумиласта на легочную функцию при ХОБЛ. Рофлумиласт не обладает прямыми бронхорасширяющими свойствами, однако благодаря своим противовоспалительным эффектам препарат способен улучшать функциональные показатели у больных ХОБЛ [47].

В исследовании RECORD рофлумиласт улучшил постбронходилатационный ОФВ₁ на 74 мл (в дозе 250 мкг/сут) и на 97 мл (в дозе 500 мкг/сут) по сравнению с плацебо [54]. В исследованиях OPUS и RATIO изменения постбронходилатационного ОФВ₁ были на 39 мл больше, чем при использовании плацебо, причем эти результаты не зависели от фенотипа ХОБЛ и сопутствующего приема ИГКС [55].

В исследованиях EOS и HELIOS у больных ХОБЛ с продуктивным кашлем рофлумиласт в сочетании с салметеролом или тиотропием достоверно улучшил до- и постбронходилатационный ОФВ₁ и форсированную жизненную емкость легких независимо от стадии заболевания и статуса курения [56]. В исследованиях AURA и HERMES добронходилатационный ОФВ₁ увеличился суммарно на 48 мл, также достоверно повысился постбронходилатационный ОФВ₁ (на 55 мл) [57].

Влияние рофлумиласта на симптомы заболевания и качество жизни больных ХОБЛ. В объединенном анализе результатов исследований OPUS и RATIO выявлено, что рофлумиласт по сравнению с плацебо в целом не вызвал существенных улучшений качества жизни, оцененного по респираторному вопроснику клиники святого Георгия (SGRQ). Однако у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, а также у больных ХОБЛ, одновременно получавших ИГКС, качество жизни достоверно улучшилось [55].

В исследовании HELIOS терапия рофлумиластом привела к улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, уменьшению одышки и снижению потребности в пре-

паратах для облегчения симптомов у больных ХОБЛ с продуктивным кашлем [56].

В исследованиях AURA и HERMES рофлумиласт достоверно уменьшил выраженность одышки по шкале TDI в сравнении с показателем при использовании плацебо независимо от одновременного приема ДДБА, но в большей степени у больных с частыми обострениями ХОБЛ [57].

Влияние рофлумиласта на частоту обострений ХОБЛ. В исследовании RECORD 576 больных получали рофлумиласт в дозе 250 мкг/сут, 555 больных – в дозе 500 мкг/сут и 280 больных получали плацебо. Более высокие дозы препарата эффективнее снижали частоту обострений ХОБЛ по сравнению с низкими дозами (1,13 обострения на 1 пациента при приеме плацебо, 1,03 обострения на 1 пациента при приеме 250 мкг/сут рофлумиласта и 0,75 обострения на 1 пациента при приеме 500 мкг/сут рофлумиласта) (рис. 3) [54].

При объединенном анализе результатов исследований RATIO и OPUS было выявлено, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне лечения рофлумиластом была достоверно ниже (на 14,3%), чем на фоне приема плацебо (0,52 и 0,61 обострения в год соответственно). У больных, получавших одновременно ИГКС, частота обострений ХОБЛ достоверно уменьшилась (на 18,8%) [55].

В исследованиях AURA и HERMES среднее число тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ на 1 пациента в год значительно снизилось у больных, получавших рофлумиласт, по сравнению с группой плацебо (отношение риска (ОР) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–0,92) независимо от одновременного приема ДДБА [57]. Время до начала 1-го, 2-го и 3-го тяжелого или среднетяжелого обострения значительно увеличилось у всех больных, получавших рофлумиласт [57].

Эффективность рофлумиласта у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ. S.I. Rennard et al. выполнили совокупный post-hoc анализ исследований OPUS и RATIO, в которых изучалась эффективность рофлумиласта у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ (стадии 3 и 4 по классификации GOLD), и продемонстрировали значительное снижение числа обострений ХОБЛ в подгруппе больных с бронхитическим вариантом ХОБЛ (т.е. с хроническим кашлем и продукцией мокроты) – на 26,2% (95% ДИ –38, –12%, $p = 0,001$), в то время как в целом в группе ХОБЛ снижение числа обострений составило 14,3% (95% ДИ –25, –2%, $p = 0,026$) (рис. 4) [58].

E.D. Bateman et al. на основе исследований AURA и HERMES проанализировали влияние рофлумиласта на число обострений у пациентов с частыми (≥ 2 в год) и нечастыми (< 2 в год) обострениями ХОБЛ [59]. У больных с нечастыми обострениями терапия рофлумиластом приводила к достоверному снижению числа обострений по сравнению с показателем при приеме плацебо – на 16,5% (0,96 по сравнению с 1,15 обострения в год соответственно, $p = 0,006$). Однако у больных с частыми обострениями различие с группой плацебо оказалось еще более выраженным:

-22,3% (1,51 по сравнению с 1,95 обострения в год соответственно, $p = 0,002$) (рис. 5).

Идентификация подгрупп пациентов, которые особенно хорошо отвечают на определенную терапию, соответствует современной концепции, согласно которой популяция больных ХОБЛ состоит из многих фенотипов. Такой подход является шагом навстречу персонализированной медицине, при которой для каждого фенотипа будет подобрана соответствующая терапия [60, 61]. Необходимо отметить, что анализы, представленные S.I. Rennard et al. и E.D. Batemen et al., могут быть использованы в дальнейших исследованиях для изучения эффективности рофлумиласта в целевой популяции больных ХОБЛ. При ХОБЛ такой подход, способствующий индивидуализации фармакологической терапии, используется впервые.

Совместное использование рофлумиласта с бронхолитиками и ИГКС

Рофлумиласт хорошо сочетается со всеми известными препаратами, используемыми для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ. Можно говорить о синергичном эффекте рофлумиласта с ДДБА, длительнодействующими антихолинергическими препаратами (ДДАХП) и ИГКС. В исследовании EOS изучали эффект рофлумиласта у больных ХОБЛ, получавших поддерживающую терапию ДДБА салметеролом [56]. Оказалось, что прирост ОФВ₁ при совместном назначении рофлумиласта и салметерола был значительно выше, чем при монотерапии салметеролом: разница 49 мл (95% ДИ 27–71 мл; $p < 0,0001$) до приема бронходилататоров и 60 мл (95% ДИ 32–82 мл; $p < 0,0001$) после приема бронходилататоров. Таким образом, положительный эффект рофлумиласта дополняет бронхорасширяющее действие ДДБА. Кроме того, в этом исследовании было достигнуто значимое снижение частоты обострений и удлинение времени до последующего обострения у пациентов, одновременно получавших ДДБА [56].

В исследовании HELIOS была изучена эффективность рофлумиласта у больных ХОБЛ, получающих поддерживающую терапию ДДАХП тиотропием [56]. Было отмечено статистически достоверное и клинически значимое улучшение функции легких у больных, использовавших оба препарата. Прирост ОФВ₁ при совместном назначении препаратов был значительно выше, чем при монотерапии тиотропием: разница 80 мл (95% ДИ 51–110 мл; $p < 0,0001$) до приема бронходилататоров и 81 мл (95% ДИ 51–110 мл; $p < 0,0001$) после приема бронходилататоров. Также на фоне сочетанной терапии наблюдалось удлинение времени до первого обострения.

S.I. Rennard et al. в совокупном анализе двух крупных рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность рофлумиласта у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ (стадии 3 и 4 по классификации GOLD), показали более выраженное снижение числа обострений заболевания у больных, принимавших ИГКС, чем у пациентов, их не принимавших [58].

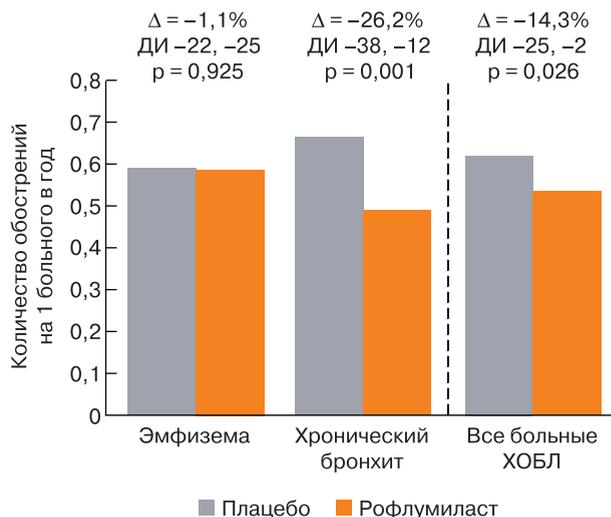


Рис. 4. Наибольшее снижение числа обострений у больных с бронхитическим типом ХОБЛ при терапии рофлумиластом [58].

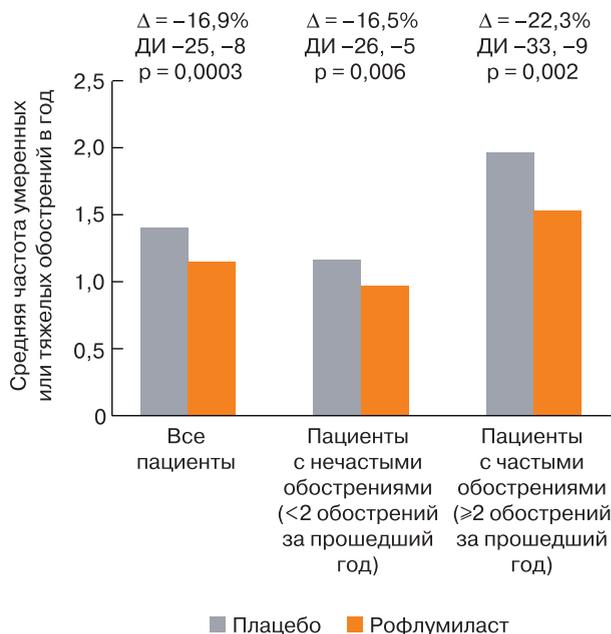


Рис. 5. Наибольшее снижение числа обострений у больных ХОБЛ с частыми обострениями при терапии рофлумиластом [59].

В метаанализе E.J. Mills et al. оценена относительная эффективность ДДБА, ДДАХП, ИГКС и рофлумиласта в терапии ХОБЛ. Было проанализировано 26 рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность перечисленных препаратов и их комбинаций у больных ХОБЛ. Не было выявлено достоверных различий по влиянию разных режимов терапии на частоту среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ, однако было высказано мнение, что добавление рофлумиласта к ДДБА и ДДАХП может дать дополнительные преимущества в снижении риска обострений ХОБЛ [62].

Таблица 3. Частота развития НЯ: анализ объединенных данных [63, 64] (абс. (%))

Побочные эффекты	Плацебо (n = 5491)	Рофлумиласт 500 мкг (n = 5766)
Все НЯ	3447 (62,8)	3873 (67,2)
Серьезные НЯ	782 (14,2)	781 (13,5)
Смерти	86 (1,6)	84 (1,5)
НЯ, которые, по мнению исследователя, связаны с приемом препарата	294 (5,4)	1003 (17,4)
Прекращение приема препарата из-за НЯ	503 (9,2)	824 (14,3)
Инфекции	1508 (27,5)	1492 (25,9)
Назофарингит	346 (6,3)	364 (6,3)
Бронхит	192 (3,5)	177 (3,1)
Инфекции верхних дыхательных путей	234 (4,3)	219 (3,8)
Пневмония	110 (2,0)	104 (1,8)
Грипп	132 (2,4)	145 (2,5)
Желудочно-кишечные расстройства		
диарея	143 (2,6)	585 (10,1)
тошнота	79 (1,4)	297 (5,2)
Снижение массы тела	101 (1,8)	394 (6,8)
Респираторные расстройства		
ХОБЛ	1271 (23,1)	1142 (19,8)
одышка	120 (2,2)	84 (1,5)
Мышечно-скелетные расстройства		
боли в спине	117 (2,1)	176 (3,1)
Неврологические проблемы		
головная боль	110 (2,0)	266 (4,6)
головокружение	65 (1,2)	139 (2,4)
Нарушения метаболизма и питания		
снижение аппетита	22 (0,4)	125 (2,2)
Психические расстройства		
бессонница	50 (0,9)	148 (2,6)
Сосудистые расстройства		
гипертензия	136 (2,5)	95 (1,6)

Примечание. Представлены все НЯ с частотой $\geq 2\%$ у пациентов, получавших терапию рофлумиластом.

Оценка безопасности рофлумиласта

Из наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) при назначении рофлумиласта можно отметить диарею, тошноту, снижение аппетита, снижение массы тела и головную боль [63].

Управление по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (Food and Drug Administration – FDA) опубликовало данные совокупного анализа, основанного на 14 плацебоконтролируемых исследованиях II и III фазы, которые составили так называемый “пул безопасности ХОБЛ” [64]. Данный пул включал приблизительно 12000 больных ХОБЛ, из которых более половины получали рофлумиласт (5766 пациентов (88%) – в дозе 500 мкг/сут и 797 (12%) – в дозе 250 мкг/сут). Среди больных, получавших 500 мкг/сут рофлумиласта, 1232 пациента принимали препарат как минимум 1 год, 1081 – от 6 до 12 мес, 2081 – от 3 до 6 мес и 1370 – менее 3 мес. Средняя длительность приема рофлумиласта в дозе 500 мкг/сут составила 167 дней [64]. Наиболее частым побочным эффектом рофлумиласта была диарея (10,1% в группе рофлумиласта 500 мкг/сут против 2,6% в группе плацебо). Другие побочные эффекты представлены в табл. 3.

Большинство НЯ были легкими и умеренно выраженными. Нежелательные явления при приеме рофлумиласта возникали чаще всего в первые недели лечения и разрешались в ходе дальнейшего приема препарата [48]. Считается, что причиной НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта является угнетение изоформы фермента ФДЭ-4D в головном мозге. Например, другой ингибитор ФДЭ-4 – циломиласт, разработка которого уже прекращена из-за развития выраженных диспептических явлений, проявлял в 10 раз большую избирательность к ФДЭ-4D, чем к другим изоформам фермента ФДЭ-4 [65]. Более хорошая переносимость рофлумиласта объясняется отсутствием у него избирательности по отношению к ФДЭ-4D.

У больных ХОБЛ, получавших рофлумиласт, было отмечено более частое, чем при приеме плацебо, снижение массы тела. После отмены рофлумиласта масса тела у большинства пациентов восстановилась в течение 3 мес. У лиц с пониженным нутритивным статусом необходимо контролировать массу тела во время каждого визита.

Неожиданное положительное влияние рофлумиласта на глюкозу крови у пациентов с сахарным диабетом

Одной из неожиданных находок при проведении клинических исследований явилось благоприятное влияние рофлумиласта на гликемический профиль у больных ХОБЛ с сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа: препарат вызывал отчетливое снижение уровня глюкозы крови натощак и снижение концентрации гликолизированного гемоглобина (HbA1c) [66]. Предположительно, гипогликемические эффекты рофлумиласта опосредуются также через влияние на внутриклеточные уровни цАМФ, так как небольшие изменения в массе тела у пациентов вряд ли мог-

Таблица 4. Изменение параметров гликемического профиля при терапии рофлумиластом у пациентов с впервые выявленным СД

Показатель	Рофлумиласт	Плацебо	Различие	p
Глюкоза натощак, ммоль/л	-1,18	-0,14	1,04; 95% ДИ -1,63, -0,45	0,0006
HbA1c, %	-0,79	-0,33	-0,45; 95% ДИ -0,66, -0,24	<0,0001
Фруктозамин, мкмоль/л	-21,7	0,70	-22,4; 95% ДИ -35,5, -9,2	0,0010
Инсулин, мкЕД/мл	-0,01	-0,60	0,59	0,5206

ли бы оказать такое влияние на метаболизм глюкозы. Уровни глюкозы крови натощак не изменялись у больных ХОБЛ без СД. Данные недавнего клинического исследования указывают на возможность улучшения с помощью терапии рофлумиластом гликемического профиля при сочетании ХОБЛ с СД [66]. В другом исследовании рофлумиласт снизил уровень фруктозамина, маркера длительного контроля СД, и концентрацию HbA1c у больных с впервые выявленным СД без сопутствующей ХОБЛ (табл. 4) [67]. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения роли рофлумиласта в достижении контроля СД и возможности препарата предотвращать осложнения этого заболевания.

Место рофлумиласта в современных рекомендациях по ведению больных ХОБЛ

По сравнению с предыдущими руководствами последняя версия глобального руководства по ведению больных ХОБЛ GOLD предлагает новую классификацию этого заболевания, которая призвана обеспечить более индивидуализированную терапию на основании оценки симптомов заболевания (выраженные или невыраженные), степени обструкции дыхательных путей (классифицируемой как “легкая”, “средняя”, “тяжелая” и “очень тяжелая”, что соответствует прежним стадиям 1–4 по GOLD) и риска развития обострений (классифицируемого как “низкий” при ≤ 1 обострения в год и как “высокий” при ≥ 2 обострений в год). С учетом этих трех важнейших характеристик пациенты могут быть распределены в одну из 4 групп (категорий), обозначаемых как А, В, С и D (табл. 5). Рекомендации по терапии ХОБЛ учитывают группу, к которой относится пациент [2]. Однако пока еще нет данных о том, насколько новый подход к терапии позволит улучшить исходы этого заболевания.

Рофлумиласт и его активный метаболит N-оксид рофлумиласта являются селективными ингибиторами ФДЭ-4, механизм действия которых проявляется в подавлении активации воспалительных клеток [68]. Рофлумиласт зарегистрирован для применения в Европейском союзе в 2010 г., а в России – в 2011 г. для больных ХОБЛ стадий 3 и 4 по GOLD (ОФВ₁ <50% после приема бронходилататора) и с частыми обострениями, несмотря на корректное использование длительнодействующих бронходилататоров. В США в настоящее время рофлумиласт зарегистрирован как “препарат для снижения риска обострения у больных тяжелой ХОБЛ с хроническим бронхитом и частыми обострениями в анамнезе” [69]. Хронический бронхит определяется как наличие кашля и продукции мокроты как минимум в течение 3 мес на протяжении 2 последовательных лет [2]. В соот-

Таблица 5. ХОБЛ: новая классификация GOLD [2]

Категория пациентов	Характеристики	Спирометрическая классификация	Число обострений в год	Вопросник mMRC	Шкала CAT
A	Низкий риск Симптомы не выражены	GOLD 1–2	≤ 1	0–1	<10
B	Низкий риск Симптомы выражены	GOLD 1–2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Высокий риск Симптомы не выражены	GOLD 3–4	≥ 2	0–1	<10
D	Высокий риск Симптомы выражены	GOLD 3–4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Обозначения: mMRC – модифицированный вопросник Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council scale); CAT – тест оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test).

ветствии с современными рекомендациями GOLD рофлумиласт рассматривается как препарат, назначаемый дополнительно к комбинации ИГКС и ДДБА или к ДДАХП у пациентов с выраженными симптомами, тяжелой или очень тяжелой бронхиальной обструкцией и высоким риском обострений (“категория D”) (табл. 6) [2]. Для пациентов с теми же характеристиками, но невыраженными симптомами (“категория C”) рофлумиласт рекомендован как альтернативный препарат для стандартной терапии первой линии наряду с ИГКС и ДДБА или с ДДАХП (см.

Таблица 6. Ведение стабильной ХОБЛ (GOLD 2011): медикаментозная терапия (препараты в каждой ячейке перечислены в алфавитном порядке, а не в порядке предпочтения) [2]

Категория пациентов	Терапия		Альтернатива
	первой линии	второй линии	
A	КДАХП prn или КДБА prn	ДДАХП или ДДБА или КДАХП и КДБА	Теофиллин
B	ДДАХП или ДДБА	ДДАХП и ДДБА	КДБА и/или КДАХП Теофиллин
C	ИГКС + ДДБА или ДДАХП	ДДАХП и ДДБА	ФДЭ-4 КДБА и/или КДАХП Теофиллин
D	ИГКС + ДДБА или ДДАХП	ИГКС и ДДАХП или ИГКС + ДДБА и ДДАХП или ИГКС + ДДБА и ФДЭ-4 или ДДАХП и ДДБА или ДДАХП и ФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХП Теофиллин

Обозначения: КДАХП – короткодействующий антихолинергический препарат; КДБА – короткодействующий β_2 -агонист; prn – по потребности.

табл. 6). Рофлумиласт является первым и единственным зарегистрированным ингибитором ФДЭ-4 с очень четкими показаниями к применению, однако сегодня проводятся дальнейшие исследования для определения роли рофлумиласта и в лечении бронхиальной астмы [58, 70].

Заключение

Рофлумиласт является первым и пока единственным ингибитором ФДЭ-4, зарегистрированным для дополнительной терапии у больных с тяжелой ХОБЛ и частыми обострениями, уже получающими лечение длительнодействующими бронходилататорами. Основным механизмом действия рофлумиласта связан с угнетением воспаления дыхательных путей. В клинических исследованиях III фазы было показано, что прием рофлумиласта приводит к улучшению функциональных параметров, симптомов, качества жизни и снижению числа обострений ХОБЛ.

Список литературы

- Barnes P.J. // *PLoS Med.* 2007. V. 4. P. e112.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2011 // <http://www.goldcopd.org/>
- Celli B.R., MacNee W.; ATS/ERS Task Force // *Eur. Respir. J.* 2004. V. 23. P. 932.
- Buist A.S. et al. // *Lancet.* 2007. V. 370. P. 741.
- Mannino D.M. et al. // *MMWR Surveill. Summ.* 2002. V. 51. P. 1.
- Murray C.J., Lopez A.D. // *Lancet.* 1997. V. 349. P. 1498.
- Stanford R.H. et al. // *Treat. Respir. Med.* 2006. V. 5. P. 343.
- Donaldson G.C. et al. // *Thorax.* 2002. V. 57. P. 847.
- Seemungal T.A.R. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. V. 151. P. 1418.
- Seneff M.G. et al. // *JAMA.* 1995. V. 274. P. 1852.
- Barnes P.J. et al. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 22. P. 672.
- Hogg J.C. // *Lancet.* 2004. V. 364. P. 709.
- Barnes P.J. // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 343. P. 269.
- Barnes P.J. // *Thorax.* 1999. V. 54. P. 245.
- Meshi B. et al. // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002. V. 26. P. 52.
- Gilmour P.S. et al. // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2001. V. 281. P. L598.
- Ito K. et al. // *Mol. Cell. Biol.* 2000. V. 20. P. 6891.
- Ito K. et al. // *FASEB J.* 2001. V. 15. P. 1100.
- Barnes P.J. // *COPD.* 2004. V. 1. P. 59.
- Burgel P.R., Nadel J.A. // *Thorax.* 2004. V. 59. P. 992.
- Saetta M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 163. P. 1304.
- Thompson A.B. et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989. V. 140. P. 1527.
- Keatings V.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. V. 153. P. 530.
- Lacoste J.Y. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1993. V. 92. P. 537.
- Keatings V.M., Barnes P.J. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 155. P. 449.
- Peleman R.A. et al. // *Eur. Respir. J.* 1999. V. 13. P. 839.
- Finkelstein R. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 152. P. 1666.
- O'Shaughnessy T.C. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 155. P. 852.
- Saetta M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 156. P. 1633.
- O'Shaughnessy T.C. et al. // *Eur. Respir. J.* 1996. V. 9. Suppl. 23. P. 14s.
- Stanescu D. et al. // *Thorax.* 1996. V. 51. P. 267.
- Turato G. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 152. P. 1262.
- Rutgers S.R. et al. // *Thorax.* 2000. V. 55. P. 12.
- Stockley R.A. // *Chest.* 2002. V. 121. Suppl. 5. P. 151S.
- Barnes P.J. // *Pharmacol. Rev.* 2004. V. 56. P. 515.
- Di Stefano A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. V. 149. P. 803.
- Keatings V.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 155. P. 542.
- Culpiatt S.V. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. V. 160. P. 1635.
- Loppow D. et al. // *Respir. Med.* 2001. V. 95. P. 115.
- Gan W.Q. et al. // *BMC Pulm. Med.* 2005. V. 5. P. 3.
- Hattotuwa K.L. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. V. 165. P. 1592.
- Bourbeau J. et al. // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 938.
- Lapperre T.S. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2009. V. 151. P. 517.
- Barnes N.C. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. V. 173. P. 736.
- Barnes P.J. et al. // *Eur. Respir. J.* 2005. V. 25. P. 552.
- Ito K. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 352. P. 1967.
- Antoniou S.A. // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011. V. 6. P. 147.
- Tenor H. et al. // *Phosphodiesterases as Drug Targets / Ed. by S.H. Francis et al. Handbook of Experimental Pharmacology.* V. 204. Berlin; Heidelberg, 2011.
- Weidenbach A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. V. 177. P. A651.
- Weidenbach A. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. P. 177. P. A652.
- Bethke T.D. et al. // *J. Clin. Pharmacol.* 2007. V. 47. P. 26.
- Bethke T.D., Lahu G. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2011. V. 49. P. 51.
- Grootendorst D.C. et al. // *Thorax.* 2007. V. 62. P. 1081.
- Rabe K.F. et al. // *Lancet.* 2005. V. 366. P. 563.
- Calverley P.M. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. V. 176. P. 154.
- Fabbri L.M. et al. // *Lancet.* 2009. V. 374. P. 695.
- Calverley P.M. et al. // *Lancet.* 2009. V. 374. P. 685.
- Rennard S.I. et al. // *Respir. Res.* 2011. V. 12. P. 18.
- Bateman E.D. et al. // *Eur. Respir. J.* 2011. V. 38. P. 553.
- Rice J.P. et al. // *Adv. Genet.* 2001. V. 42. P. 69.
- Han M.K. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. V. 182. P. 598.
- Mills E.J. et al. // *Clin. Epidemiol.* 2011. V. 28. P. 107.
- Rabe K.F. // *Br. J. Pharmacol.* 2011. V. 163. P. 53.
- FDA. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 022522Orig1s000 // http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022522Orig1s000Appov.pdf
- Gamble E. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. V. 168. P. 976.
- Wouters E.F. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 97. P. E1720.
- Wouters E.F. et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010. V. 181. P. A4471.
- Hatzelmann A. et al. // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010. V. 23. P. 235.
- Daliresp®. Full prescribing information, revised September 2011. Forest Pharmaceuticals. St. Louis, 2011.
- Gauvreau G.M. et al. // *Respir. Res.* 2011. V. 12. P. 140. ●