

Возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких с применением ингибитора фосфодиэстеразы-4 рофлумиласта (Даксас)

Е.И. Шмелёв

В работе анализируются современные возможности противовоспалительной терапии больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Подчеркивается, что противовоспалительная терапия направлена на ключевой элемент патогенеза ХОБЛ. Проведен критический анализ результатов применения основных противовоспалительных средств и методов в лечении ХОБЛ. Представлены результаты использования нового противовоспалительного препарата рофлумиласта в лечении ХОБЛ.

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

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из наиболее распространенных хронических патологий органов дыхания, отличительной особенностью которой является неуклонно прогрессирующее течение; в последние годы количество больных ХОБЛ постоянно увеличивается. Современная формулировка понятия ХОБЛ представлена в версии GOLD 2011 (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease): “Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания могут влиять на общую тяжесть ХОБЛ”.

Патогенез и прогноз течения заболевания

Главным патогенетическим механизмом в сложной иерархии причинно-следственных отношений при ХОБЛ служит воспаление. Важной чертой воспаления при ХОБЛ является системный характер – оно захватывает не только все легочные структуры, под влиянием провоспалительных цитокинов возникают поражения сердечно-сосудистой системы, скелетной мускулатуры (апоптоз миоцитов), анемический синдром, остеопения, депрессивные состояния, нарушения питания. Прогрессирование болезни ведет к нарастанию главного признака заболевания – хрониче-

ской дыхательной недостаточности. И всё это следствие воспаления, являющегося ключевым элементом патогенеза ХОБЛ.

Реализация всех компонентов патогенеза в дебюте заболевания осуществляется под влиянием факторов риска ХОБЛ, а при сформировавшейся болезни принимает характер самоподдерживающегося процесса. Действие основных клеток-эффекторов воспаления – нейтрофилов усиливается другими элементами респираторной системы: лимфоцитами, макрофагами, эозинофилами, тучными и эпителиальными клетками, а также клетками сосудистого эндотелия. Выделяемые ими под воздействием факторов риска провоспалительные и противовоспалительные медиаторы вступают в сложные многоуровневые взаимоотношения со всеми структурами респираторной системы и за ее пределами, обуславливая так называемый системный эффект.

Прогноз течения ХОБЛ определяют два основных клинических показателя – частота обострений и активность хронического воспаления. Эти показатели тесно взаимосвязаны, и в современной пульмонологии предлагается выделять особый, прогностически неблагоприятный фенотип – “ХОБЛ с частыми обострениями”.

Средства противовоспалительной терапии ХОБЛ

Список средств и методов воздействия на воспаление при ХОБЛ весьма скромный: борьба с курением, назначение глюкокортикостероидов (ГКС), вакцинация, использование фенспирида, статинов; возлагаются надежды на появление новых эффективных средств.

Важнейший элемент, без которого лечение ХОБЛ теряет свою эффективность и смысл, – это ограничение и прекращение (если это достижимо) действия факторов риска,

Евгений Иванович Шмелёв – профессор, зав. отделом гранулематозных заболеваний легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН, Москва.

Экспрессия ФДЭ-4 в ключевых воспалительных клетках, участвующих в патогенезе ХОБЛ

Лейкоциты	Изоформа ФДЭ	Структурные клетки	Изоформа ФДЭ
Тучные клетки	4, 7	Гладкие мышцы дыхательных путей	1, 2, 3, 4, 5, 7
Эозинофилы	4, 7	Эпителиальные клетки	1, 2, 3, 4, 5, 7, 8
Нейтрофилы	4, 7	Эндотелиальные клетки	2, 3, 4, 5
Моноциты	1, 3, 4, 7	Сенсорные нервы	1, 3, 4
Макрофаги	1, 3, 4, 5, 7	Холинергические нервы	1, 3, 4
Т-клетки (CD4 ⁺ и CD8 ⁺)	3, 4, 7		

из которых ведущим является курение табака. Прекращение курения – единственный наиболее эффективный и экономически оправданный метод ограничения воздействия факторов риска на развитие ХОБЛ и торможения прогрессирования заболевания.

Из всех применяемых в пульмонологической практике противовоспалительных препаратов наиболее мощным потенциалом обладают ГКС, однако именно при ХОБЛ они не могут проявлять его в полной мере, что связано с нарушением деацетилирования гистонов под влиянием факторов риска. Это способствует формированию резистентности к противовоспалительному действию ГКС при сохранении всего набора их нежелательных проявлений. Эффективность ингаляционных ГКС (ИГКС) повышается при их комбинации с пролонгированными β_2 -агонистами. И всё же лечебный эффект ГКС при ХОБЛ менее выражен, чем при бронхиальной астме.

Гриппозная **вакцина** способна на 50% уменьшить тяжесть течения ХОБЛ и смертность. Пневмококковая вакцинация рекомендована пациентам старше 65 лет, а для более молодых лиц показана при сопутствующих заболеваниях сердца и при объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) <40% от должного. Вакцинация, с одной стороны, является профилактической мерой для предотвращения обострений ХОБЛ, а с другой – оказывает противовоспалительное действие в период ремиссии вследствие подавления колонизации микроорганизмов и каскада воспалительных реакций респираторной системы в виде хронического воспаления.

В последние годы получена информация о противовоспалительном потенциале **статинов**. Эффективность статинов при ХОБЛ изучена более чем в 10 крупных исследованиях, в которых было установлено, что при назначении статинов течение ХОБЛ приобретает более благоприятный характер [1].

При использовании **фенспирида** у больных ХОБЛ был продемонстрирован определенный противовоспалительный потенциал препарата, который, к сожалению, уступает ГКС.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Большие надежды возлагаются на новое поколение **ингибиторов провоспалительных медиаторов или рецепторов к ним** как средств противовоспалительной терапии для длительного применения у больных ХОБЛ. Блокаторы провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6 – находятся в стадии

клинических испытаний. В поиске эффективной противовоспалительной терапии при ХОБЛ среди множества подходов внимание привлекла возможность использования **ингибиторов фосфодиэстеразы (ФДЭ)**.

Аминофиллин и теофиллин, давно и широко применяемые в пульмонологии, являются неселективными ингибиторами ФДЭ. Но их применение ограничивается множеством лекарственных взаимодействий препаратов, узким терапевтическим диапазоном и большим числом сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных побочных эффектов. В последние десятилетия интерес к ингибиторам ФДЭ возрос в связи с идентификацией 11 изoenзимов ФДЭ. Фосфодиэстераза-4 – это цАМФ-специфическая (цАМФ – циклический аденозинмонофосфат) преобладающая изоформа, экспрессируемая иммунными и воспалительными клетками. Фосфодиэстераза-4 – основной регулятор метаболизма цАМФ практически во всех провоспалительных и структурных клетках, вовлеченных в хроническое воспаление, лежащее в основе ХОБЛ. Много лет назад ФДЭ-4 рассматривалась как потенциальная терапевтическая мишень для снижения активности специфического при ХОБЛ воспаления (таблица).

Фосфодиэстеразы катализируют разрушение циклических пуриновых нуклеотидов – цАМФ и циклического гуанозинмонофосфата с образованием соответствующих 5'-монофосфатов нуклеотидов. Путем подавления активности фермента ФДЭ-4 ингибиторы ФДЭ-4 уменьшают распад цАМФ, что способствует поддержанию высокого внутриклеточного уровня цАМФ и снижению активности провоспалительных функций клеток. Наряду с подавлением всех фаз воспаления (синтез и продукция провоспалительных цитокинов, выделение свободных радикалов, пролиферация фибробластов, выделение протеолитических ферментов) ингибирование ФДЭ-4 ведет к нарастанию глюкокортикозависимой секреции инсулина и усилению липолиза.

Сегодня для широкого клинического применения доступен ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт (РМ) (препарат зарегистрирован в Европе под названием Даксас, в США – Далиресп).

После однократного приема стандартной дозы РМ – 500 мкг препарат быстро всасывается, максимальная концентрация в плазме крови достигается обычно через 1 ч. Затем РМ метаболизируется цитохромом Р450 в его активный метаболит – N-оксид РМ. Этот метаболит обладает активностью, аналогичной таковой у РМ, и определяет 90% эффективности принятого per os препарата. Рофлумиласт после однократного приема сохраняется в циркуляции 3–4 дня, а N-оксид РМ – в течение 6 сут.

Противовоспалительные эффекты РМ у больных ХОБЛ изучали в 4-недельном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом перекрестном исследовании [2]. Пациенты получали РМ в дозе 500 мкг или плацебо 1 раз в сутки в течение 4 нед. Затем в периоде вымывания всем пациентам давали плацебо, а в следующие 4 нед больным, получавшим ранее РМ, назначали плацебо, и наоборот. Изучение образцов индуцированной мокроты и анализ функции легких у пациентов проводили исходно и через 2 и 4 нед лечения. В образцах мокроты определяли уровни маркеров воспаления. У пациентов группы РМ в образцах мокроты было обнаружено достоверно меньше лейкоцитов, в том числе эозинофилов ($p = 0,0005$) и нейтрофилов ($p = 0,0017$), чем у пациентов группы плацебо. К тому же в мокроте у пациентов, получавших РМ, наблюдались достоверно более низкие уровни медиаторов воспаления, в том числе ИЛ-8 и эластазы нейтрофилов, чем у больных группы плацебо. При лечении РМ уменьшение активности специфического для ХОБЛ воспаления сочеталось с досто-

верным улучшением функции легких: до приема бронходилататора ОФВ₁ увеличился на 79,5 мл ($p < 0,0001$ в сравнении с показателем группы плацебо), после его приема – на 68,7 мл ($p = 0,018$), что подтверждает направленное воздействие РМ на воспаление, лежащее в основе ХОБЛ.

В 2005 г. были опубликованы результаты исследования RECORD – двойного слепого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования с участием 1411 больных ХОБЛ разной степени тяжести (ОФВ₁ в пределах 30–80% от должных величин), продолжавшегося 24 нед [3]. Больные были рандомизированы в три группы: принимавшие 250 мкг РМ, 500 мкг РМ и плацебо. В результате у больных наблюдалось увеличение ОФВ₁: на 74 мл – в группе РМ 250 мкг и на 97 мл – в группе РМ 500 мкг ($p < 0,0001$). В этом исследовании были получены первые данные о влиянии РМ на частоту обострений ХОБЛ. Среднее число обострений (легких, умеренных и тяжелых) на 1 пациента было достоверно меньше в группах РМ, чем в группе плацебо ($p = 0,0029$), причем при приеме препарата в более высокой дозе (500 мкг) – меньше на 34%.

Позднее были опубликованы результаты двух одинаковых по дизайну рандомизированных плацебоконтролируемых двойных слепых исследований. В параллельные группы (прием РМ или плацебо 1 раз в сутки в течение 12 мес) было включено 2686 пациентов (1173 – в исследовании M2-111 и 1513 – в исследовании M2-112) с ХОБЛ (ОФВ₁ после применения бронходилататора было $\leq 50\%$ от должного; ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) $\leq 0,7$). Отметим, что в отличие от основных 12-месячных исследований III фазы (M2-124 и M2-125) для включения в это исследование не требовалось наличия у пациента симптомов хронического бронхита или обострений в анамнезе [4]. При этом приблизительно 60% больных получали ИГКС. Как и в предыдущем исследовании, было отмечено значимое ($p = 0,001$) нарастание ОФВ₁ у обследованных с малообратимой бронхиальной обструкцией. При раздельном анализе результатов ранних клинических исследований III фазы статистически значимых различий между группами РМ и плацебо по частоте обострений (умеренных или тяжелых) не было обнаружено. Однако при объединенном анализе было выявлено статистически значимое снижение частоты обострений – на 14,3% ($p = 0,00257$). Ретроспективный анализ объединенных данных двух клинических исследований III фазы, имевший целью выявление подгрупп пациентов с наибольшим эффектом от лечения РМ, позволил установить, что бронхитический фенотип ХОБЛ (симптомы хронического кашля с мокротой) коррелирует с более выраженным снижением частоты обострений. В целом у пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ частота обострений снизилась на 26,2%, тогда как у пациентов с эмфизематозным типом – на 1,1% [5]. Наиболее выраженным эффект РМ оказался у пациентов с двумя или более обострениями за предыдущий год (1,51 обострения на 1 пациента за 12 мес – для группы РМ и 1,95 обострения – для группы плацебо; различие – 22,3%) [6]. Эти данные подтверждают, что клиническая польза РМ является наиболее выраженной у пациентов с частыми обострениями в анамнезе; таких больных было меньше в группе РМ. Время до начала любого обострения было достоверно больше у пациентов, получавших РМ, чем в группе плацебо.

В серии исследований изучалась возможность сочетанного применения РМ со стандартными средствами лечения больных ХОБЛ. Установлено, что частота обострений у пациентов, получавших РМ в сочетании с длительнодействующими β_2 -агонистами, была на 21% меньше, чем при применении плацебо ($p = 0,0011$) [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что благоприятное действие РМ на функ-

цию легких является аддитивным (добавочным) к такому же действию бронходилататоров [7]. В другом исследовании (M2-128) РМ при добавлении к тiotропия бромиду достоверно улучшил показатели ОФВ₁ до и после применения бронходилататора по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Благоприятные эффекты РМ и длительнодействующих бронходилататоров являются аддитивными вследствие разных механизмов действия препаратов, т.е. добавление РМ позволяет получить дополнительные благоприятные эффекты помимо уже достигнутых с помощью препаратов первого ряда для поддерживающей терапии ХОБЛ. Улучшение показателей функции легких становилось очевидным уже через 4–8 нед лечения РМ и сохранялось на протяжении всего исследования [8].

По данным объединенного анализа исследований (M2-111 и M2-112), у пациентов, получавших ИГКС, назначение РМ способствовало снижению частоты умеренных или тяжелых обострений на 18,8%. У больных с бронхитическим фенотипом, которые получали ИГКС, добавление РМ позволило снизить (по сравнению с показателем группы плацебо) частоту умеренных или тяжелых обострений на 30,2% [5].

Таким образом, в сериях разнообразных клинических исследований РМ был установлен ряд основных закономерностей лечебного действия препарата:

- РМ обладает выраженным противовоспалительным эффектом;
- в результате противовоспалительного действия РМ снижается частота обострений ХОБЛ и удлиняются периоды ремиссий;
- РМ успешно сочетается со стандартными средствами лечения ХОБЛ: пролонгированными β_2 -агонистами и антихолинергическими препаратами, а также с ИГКС, усиливая их действие;
- под влиянием РМ происходит увеличение ОФВ₁ на 39–80 мл (в среднем примерно на 50 мл, или 3–5% ОФВ₁);
- РМ наиболее эффективен у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями при назначении не в качестве монотерапии, а **только в сочетании с основными препаратами базисной терапии.**

Клинический пример

В качестве примера успешного применения РМ предлагаем собственное клиническое наблюдение. Больной К., 53 лет, автослесарь, курит с 18 лет по 1–1,5 пачки в день (≈ 40 пачек-лет). Алкоголем не злоупотребляет. В течение последних 10 лет появились и стали нарастать признаки ХОБЛ. Вначале это был утренний кашель со скудной мокротой. Через 3 года больной стал отмечать одышку при привычной физической нагрузке. С этого же времени по 3–4 раза в год стали возникать эпизоды усиления кашля с выделением гнойной мокроты, усиления одышки и повышения температуры тела. Участковым терапевтом эти эпизоды вначале расценивались как острые респираторные заболевания. Больной принимал отхаркивающие препараты, сальбутамол, эуфиллин и антибиотики, и состояние в течение 2–3 нед улучшалось, но кашель и одышка сохранялись. Причем одышка после каждого болезненного эпизода становилась более выраженной. Больной был проконсультирован пульмонологом, проведено стандартное пульмонологическое обследование, включавшее физикальное обследование, компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, анализы мокроты, крови, электрокардиографию (ЭКГ). При физикальном обследовании обращали на себя внимание избыточная масса тела – 100 кг при росте 178 см (индекс массы тела (ИМТ) 32 кг/м²), аускультативно – рассеянные сухие хрипы над симметричными отделами грудной клетки. Выдох удлинен. Данные пульсоксиметрии: 91% в покое и десатурация до 87% после умеренной нагрузки. При функциональном исследовании легких были выявлены выраженная бронхиальная обструкция и явления гиперинфляции (ОФВ₁/ФЖЕЛ 0,6, ОФВ₁ 42% от должного). На КТ органов грудной клетки – признаки гиперинфляции

(“воздушные ловушки”) и хронического бронхита. В общем анализе крови – лейкоцитоз ($9,0 \times 10^9$ /л), увеличение СОЭ до 18 мм/ч, повышенное содержание фибриногена и С-реактивного белка (15 мг/л). В мокроте большое количество лейкоцитов и кокковой флоры. На ЭКГ – признаки перегрузки правого желудочка.

У больного констатирована ХОБЛ, бронхитический вариант с частыми обострениями, по классификации GOLD 2011 относящийся к группе С. Больному назначена стандартная терапия: симбиокорт (320/9 мкг) 1 доза 2 раза в день, тиотропия бромид 18 мкг 1 раз в сутки, при обострениях антибиотики. Проведена гриппозная вакцинация. Состояние больного улучшилось в основном за счет снижения выраженности одышки, однако эпизоды обострений повторялись 3–4 раза ежегодно. При этом некоторые обострения сопровождались гипоксемией со снижением сатурации O_2 менее 90%, что требовало оксигенотерапии в стационарных условиях. При каждом из обострений ХОБЛ больной получал системные ГКС, бронхолитики с помощью небулайзерного введения, респираторные фторхинолоны. Но количество ежегодных обострений оставалось прежним. При одном из обострений больному наряду со стандартной терапией был назначен РМ 500 мкг/сут (1 таблетка). Прием препарата был продолжен и после достижения ремиссии в течение 4 мес с последующим контролем за состоянием пациента в течение года. Переносимость РМ была удовлетворительной. Побочных эффектов не отмечалось. За период наблюдения состояние больного было стабильным в течение полугода, затем произошло обострение, успешно купированное в амбулаторных условиях в течение 10 дней. Больше обострений за период наблюдения не возникало. Приведенный клинический пример демонстрирует возможность успешного применения РМ у больного ХОБЛ группы С, что позволило добиться уменьшения у него числа обострений с 4 до 1 в год. Наблюдение продолжается.

Клиническое применение любого препарата, особенно нового, предполагает оценку риска возникновения нежелательных побочных явлений. В клинических исследованиях нежелательные явления отмечались приблизительно у 16% пациентов, получавших РМ, и у 5% пациентов, получавших плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея, снижение массы тела, тошнота, боль в животе и головная боль. Большинство из них были легкими или умеренными, возникали в основном в первые несколько

недель лечения и проходили при его продолжении. Наибольшее абсолютное снижение массы тела наблюдалось у пациентов с ожирением (ИМТ >30 кг/м²), получавших РМ [7, 9]. У этих пациентов ИМТ постепенно снижался, пока не достигал плато примерно через 18 мес лечения (среднее снижение составило 0,73 кг/м²).

Заключение

Таким образом, можно констатировать появление нового направления противовоспалительной терапии больных ХОБЛ. Установлены контингенты лиц, у которых РМ наиболее эффективен: это пациенты с бронхитическим фенотипом ХОБЛ с частыми обострениями, т.е. с большей скоростью прогрессирования заболевания и наименее благоприятным прогнозом. Успешное применение РМ может способствовать изменению фенотипа больного ХОБЛ.

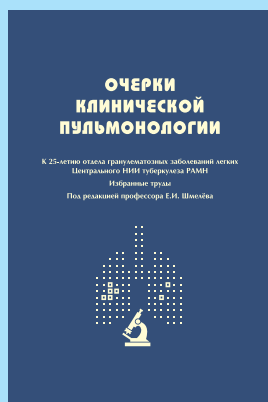
Использование РМ в повседневной пульмонологической практике существенно расширит диапазон терапевтических возможностей у больных ХОБЛ, тем более что РМ в международных стандартах (GOLD 2011) включен в число препаратов, рекомендуемых для лечения больных ХОБЛ групп С и D.

Список литературы

1. Blamoun A. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2008. V. 62. № 9. P. 1373.
2. Grootendorst D. et al. // Thorax. 2007. V. 62. № 12. P. 1081.
3. Rabe K. et al. // Lancet. 2005. V. 366. № 9485. P. 563.
4. Calverley P.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. V. 176. № 2. P. 154.
5. Martinez F. et al. Defining patient populations in COPD: experience with roflumilast. COPD7. 2010. Poster 12 // <http://www.copdconferences.org>
6. Bateman E. et al. // Eur. Respir. J. 2010. V. 36. Abstr. P4003.
7. Calverley P.M. et al. // Lancet. 2009. V. 374. № 9691. P. 685.
8. Fabbri L.M. et al. // Lancet. 2009. V. 374. № 9691. P. 695.
9. Martinez F. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. V. 181. P. A4441.



Книги издательства “Атмосфера”



Очерки клинической пульмонологии (К 25-летию отдела гранулематозных заболеваний легких Центрального НИИ туберкулеза РАМН): Избранные труды / Под ред. Е.И. Шмелёва

Сборник подготовлен коллективом сотрудников отдела гранулематозных заболеваний легких Центрального научно-исследовательского института туберкулеза РАМН и посвящен 25-летию отдела. На протяжении 25 лет сотрудниками отдела разрабатывались наиболее актуальные проблемы клинической пульмонологии. В издание включены результаты основных исследований, проводимых в настоящее время в отделе, по темам: гранулематозные болезни легких (саркоидоз, фиброзирующие альвеолиты); сочетание туберкулеза легких с нетуберкулезными заболеваниями легких; экологически опосредованные заболевания легких (термоингаляционная травма, ХОБЛ, бронхиальная астма); поражения легких при заболеваниях желудочно-кишечного тракта; амбулаторная пульмонология. В оригинальных статьях описываются особенности патогенеза, диагностики и лечения основных заболеваний органов дыхания. 192 с., ил.

Для пульмонологов, терапевтов и врачей других специальностей, интересующихся болезнями органов дыхания.

**Эту и другие книги издательства вы можете купить на сайте <http://atm-press.ru>
или по телефону: (495) 730-63-51**