

А.А. ВИЗЕЛЬ, д.м.н., профессор, И.Ю. ВИЗЕЛЬ, к.м.н.,  
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

# ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ:

## В ПОИСКАХ ОПТИМАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ НАД БОЛЕЗНЬЮ

Хроническая обструктивная болезнь легких, по данным экспертов ВОЗ, с 2008 г. занимает 4-е место в общей структуре причин смерти в мире. За последние три года в понимании хронической обструктивной болезни легких и подходах к ее лечению произошли заметные изменения. До 2011 г. глобальная инициатива GOLD рекомендовала определять степени тяжести ХОБЛ согласно данным спирометрии форсированного выдоха после применения бронхолитика короткого действия [1]. В 2011 г. эксперты GOLD внесли ряд радикальных изменений в этот документ.

*Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, инициатива GOLD, ингибиторы фосфодиэстеразы-4, рофлумиласт*

В новом документе эксперты отказались от стадийности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а разделение по ОФВ<sub>1</sub> назвали степенями тяжести бронхиальной обструкции; разделили пациентов на четыре группы в зависимости от выраженности симптомов и прогноза обострений в будущем, предлагая медикаментозное лечение для каждой группы; симптомы рекомендовали оценивать по тесту САТ и шкале mMRC, а прогноз обострений делать на основании оценки предыдущих обострений и тяжести бронхиальной обструкции [2]. Для практического врача одной из

наиболее важных перемен стал интегральный подход к назначению лечения. Выделение трех рядов лечения для каждого типа ХОБЛ (ABCD) расширило возможности действий клинициста в рамках этого документа, допуская использование разных классов препаратов начиная с начальной стадии заболевания. Однако уже в начале 2013 г. инициатива GOLD внесла модификации и в эту, казалось бы стройную, систему [3]. Эксперты изменили наименование «рядов» препаратов (табл. 1 и 2), для типа А и В рекомендации по лечению остались прежними.

При ХОБЛ типа С и D изменения были выраженными (табл. 3 и 4). Изменения в таблицах 2013 г. помечены красным. Следует отметить, что в обеих версиях рекомендуется тройная терапия ХОБЛ типа D, когда, наряду с ингаляционным стероидом и адrenomиметиком длительного действия, рекомендуют либо антихолинергические бронхолитики длительного действия, либо ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ИФДЭ-4). В редакции 2013 г. у больных ХОБЛ типа С повышена роль ИФДЭ-4. Их рекомендовано применять в комбинации с бронходилататором длительного действия.

Если создание новых бронхолитиков длительного действия уже заметно улучшило терапию ХОБЛ и в ближайшее время можно ожидать появления нескольких аналогов и их сочетаний, то контроль над воспалением при ХОБЛ еще остается предметом клинических исследований.

Профессор Питер Барнес – один из ведущих мировых ученых, работающих с обструктивными заболеваниями легких, – в одном из своих обзоров детально проанализировал процессы воспаления, характерные для бронхиальной астмы и ХОБЛ [4]. На Европейском респираторном конгрессе 2012 г. в Вене он продолжил этот анализ в лекции «Изменения в противовоспалительной терапии ХОБЛ», в которой констатировал, что воспаление при ХОБЛ пропорционально тяжести течения болезни, а применение системных и ингаляционных глюкокортикостероидов далеко не всегда позволяет взять это воспаление под контроль. Профессор Барнес отметил, что больные ХОБЛ, у которых воспаление удается контролировать ингаляционными и системными глюкокор-

Таблица 1. Выбор препаратов для лечения ХОБЛ типа А и В стабильного течения согласно GOLD-2011

Группы	Препараты выбора		
	Первый ряд	Второй ряд	Альтернативный выбор
А	КДАХП или КДБА	ДДАХП, или ДДБА, или КДБА + КДАХП	Теofilлин
В	ДДАХП или ДДБА	ДДАХП + ДДБА	КДБА и/или КДАХП Теofilлин

Примечание. КДАХП – короткодействующие холинолитики. КДБА – короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты. ДДАХП – длительно действующие холинолитики. ДДБА – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты. ИГКС – ингаляционные кортикостероиды. ИФДЭ-4 – ингибиторы фосфодиэстеразы-4.

Таблица 2. Выбор препаратов для лечения ХОБЛ типа А и В стабильного течения согласно GOLD-2013

Группы	Препараты выбора		
	Рекомендуемый первый выбор	Альтернативный выбор	Другое возможное лечение
А	КДАХП или КДБА	ДДАХП, или ДДБА, или КДБА + КДАХП	Теofilлин
В	ДДАХП или ДДБА	ДДАХП + ДДБА	КДБА и/или КДАХП Теofilлин

тикоидами, имеют повышенную концентрацию NO в выдыхаемом воздухе, эозинофилию мокроты. Он подчеркнул, что в таких длительных (не менее 3 лет) рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (РКИ), как Copenhagen City, EUROSCOP, ISOLDE, Lung Health 2, была отмечена невысокая эффективность ИГКС, которые не влияли на снижение ОФВ<sub>1</sub> со временем. Эксперты Кокрейновского сообщества на основании анализа 47 РКИ, включавших 13 139 пациентов, очень сдержанно оценили влияние ИГКС, указав на необходимость балансирования между положительным влиянием на частоту обострений и качество жизни больных ХОБЛ и топоческими нежелательными явлениями, и отметили, что отдаленные нежелательные явления от их применения неизвестны [5]. Питер Барнес отметил такие потенциальные нежелательные явления, как повышение вероятности развития пневмонии, туберкулеза, а также отрицательное влияние на такие сопутствующие заболевания, как диабет, системная гипертензия, язва желудка и др. Возможно, неплохие результаты применения ИГКС при ХОБЛ можно связать с таким фенотипом, как ХОБЛ-астма, существование которого доказано консенсусом испанских экспертов [6]. Не исключено, что именно эта часть больных ХОБЛ и давала статистически значимую положительную динамику ряда показателей при применении ИГКС. Ранее этот фенотип не был предметом отдельного анализа, но именно он наиболее перспективен для последующей гормональной терапии.

Однако остается большая группа больных ХОБЛ, у которых применение стероидов неэффективно либо эффект недостаточен для контроля над заболеванием. Профессор Барнес отмечал, что в связи с этим разработка и изучение других средств, влияющих на воспаление, являются актуальной задачей нашего времени. По его мнению, одним из этих путей является применение существующих и разработка новых средств, влияющих на фосфодиэстеразу-4 (ФДЭ-4), а точнее – ее ингибиторов (ИФДЭ-4). Ученые подошли к селективным ингибиторам не сразу – через применение хорошо знакомого врачам теофиллина. В ряде исследований было доказано, что наряду с бронхолитическим эффектом в механизме действия этого препарата есть противовоспалительный компонент [7]. Однако селективность его влияния на ФДЭ-4 оказалась крайне мала в сравнении с новыми молекулами. Подавляющая ФДЭ-4 концентрация (IC<sub>50</sub> нмоль) у молекулы современного ИФДЭ-4 рофлумиласта составила 0,8, тогда как у теофиллина – более 10 тыс. [8]. Сегодня мы уже говорим о повседневном клиническом опыте применения рофлумиласта в России как аптечного препарата с торговым наименованием Даксас. Многие отечественные пульмонологи, включая авторов этой статьи, имели опыт работы с рофлумиластом на этапе международных клинических исследований.

Одним из самых опытных отечественных ученых-клиницистов в области терапии ХОБЛ является профессор Е.И. Шмелёв, прошедший путь в отечественной медицине от

**даксас**  
рофлумиласт

**ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТЫМИ ОБОСТРЕНИЯМИ В АНАМНЕЗЕ**

- ▶ Единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы-4
- ▶ Целенаправленно воздействует на воспаление в дыхательных путях при ХОБЛ
- ▶ Снижает частоту обострений<sup>1</sup>
- ▶ Улучшает функцию легких<sup>2</sup>
- ▶ Только 1 таблетка в день

Первый в новом классе

<sup>1</sup> Hanania N. A., Brose M., Larsson T. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: A4435.  
<sup>2</sup> Fabbri L. M., Calverley P. M. A., Izquierdo-Alonso J. L. et al. Lancet. 2009; 374: 695–703.  
ООО «Такэда Фармэсьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, 2, стр. 1. Тел.: (495) 933 5511, факс: (495) 502 1625, www.takeda.com.ru  
Сокращенная информация по применению. Регистрационный номер ЛП 000573-220811. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в 1 таблетке содержится рофлумиласт 0,5 мг. Показания к применению: в качестве поддерживающей терапии при лечении ХОБЛ тяжелого течения (ОФВ1 должен составлять менее 50% от рассчитанного должного показателя) у взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе. Противопоказания: повышенная чувствительность к рофлумиласту или к любому другому компоненту препарата, среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности, возраст до 18 лет, беременность и лактация. Вследствие отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные заболевания, серьезные острые инфекционные заболевания, рак, ХСН 3 и 4 класса по NYHA, лечение иммунодепрессивными препаратами, редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция, депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения. С осторожностью: психические расстройства в анамнезе, лечение ингибитором изофермента цитохрома CYP1A2 флувоксамин или двумя ингибиторами CYP3A4/1A2 эноксаином и циметидином. Легкая форма печеночной недостаточности. Побочные эффекты: диарея, снижение массы тела, тошнота, боли в животе, головная боль. Большинство этих неблагоприятных побочных реакций носят легкий или умеренный характер. Способ применения и дозы: препарат принимают внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в одно и то же время независимо от приема пищи. Для достижения терапевтического эффекта может потребоваться лечение в течение нескольких недель. Полная информация о применении препарата и противопоказаниях в инструкции по медицинскому применению.  
Дата выпуска рекламы: сентябрь 2013

**Таблица 3. Выбор препаратов для лечения ХОБЛ типа С и D стабильного течения согласно GOLD-2011**

Группы	Препараты выбора		
	Первый ряд	Второй ряд	Альтернативный выбор
С	ИГКС + ДДБА или ДДАХП	ДДАХП + ДДБА	ИФДЭ-4 КДБА и/или КДАХП Теофиллин
D	ИГКС + ДДБА или ДДАХП	ИГКС + ДДАХП или ИГКС + ДДБА + ДДАХП или ИГКС + ДДБА + ИФДЭ-4 или ДДАХП + ДДБА или ДДАХП + ИФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХП Теофиллин

классификации хронической пневмонии до современного понимания ХОБЛ. В одной из своих публикаций он отметил, что большие надежды возлагаются на новое поколение ингибиторов провоспалительных медиаторов или рецепторов к ним как средств противовоспалительной терапии для длительного применения у больных ХОБЛ, и среди множества подходов к поиску эффективной противовоспалительной терапии для больных ХОБЛ одним из вариантов является применение ИФДЭ-4. На основании анализа 11 международных РКИ он отметил, что рофлумиласт обладает выраженным противовоспалительным эффектом, результатом которого является снижение частоты обострений ХОБЛ и удлинение периодов ремиссий. Было показано, что рофлумиласт успешно сочетается со стандартными средствами лечения ХОБЛ: пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами и холиноблокаторами, а также с ИГКС, усиливая их действие, что приводит к достоверному увеличению ОФВ1. Наиболее эффективен рофлумиласт был при бронхитическом типе ХОБЛ с частыми обострениями [9]. Отечественный клинический фармаколог В.В. Архипов проанализировал 61 работу по рофлумиласту и ХОБЛ. Он отметил, что рофлумиласт (Даксас) лишен недостатков, присущих ингаляционным формам доставки, хорошо сочетается со всеми традиционными препаратами для терапии ХОБЛ и выступает в качестве их синергиста. По механизму действия рофлумиласт относится к средствам, подавляющим воспаление в дыхательных путях. При этом действие препарата направлено на подавление активности нейтрофилов, что отличает рофлумиласт от ИГКС и длительно действующих бронхолитиков. Отечественный эксперт отметил, что включение рофлумиласта в международные стандарты терапии ХОБЛ в качестве средства, снижающего риск обострений ХОБЛ и улучшающего функциональные показатели больных, основано на крупных международных исследованиях. РКИ показали, что препарат в целом хорошо переносится, а нежелательные явления со стороны ЖКТ компенсировались положительным влиянием на систему дыхания и отсутствием кардиоваскулярных рисков [10]. Другой федеральный эксперт в области пульмонологии и клинической физиологии дыхания З.Р. Айсанов совместно со своими коллегами также провел тщательный анализ 26 работ по рофлумиласту и отметил усиление влияния на ОФВ<sub>1</sub> при

сочетании рофлумиласта и тиотропия бромидом. Улучшение показателей спирометрии становилось очевидным уже через 4–8 нед. лечения рофлумиластом и сохранялось на всем протяжении исследования. Не менее важной была суммация эффектов рофлумиласта и ИГКС как препаратов с разными механизмами противовоспалительного действия при ХОБЛ. Авторы сделали акцент на том, что эффективность рофлумиласта подтверждалась улучшением легочной функции, а также уменьшением частоты обострений при добавлении рофлумиласта к поддерживающей терапии бронходилататорами длительного действия и ингаляционными глюкокортикостероидами [11]. Аналитический обзор группы московских фармакологов и фармацевтов показал эффективность и безопасность сочетания рофлумиласта с формотеролом. Авторы отметили, что общие затраты на ведение больных тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ в течение года при применении комбинированной терапии (рофлумиласт + формотерол) оказались ниже, чем затраты при монотерапии формотеролом, за счет меньшего числа осложнений и, соответственно, меньших расходов, связанных с их лечением: разница составила 1 138 руб. в год на 1 человека, при этом число обострений на фоне комбинированной терапии было на 20,7% ниже [12]. Рентабельность включения рофлумиласта в лечение больных ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения в сочетании с ингаляционными адреномиметиками длительного действия была доказана в условиях здравоохранения Великобритании [13]. Применение рофлумиласта в Швейцарии привело к снижению затрат системы здравоохранения при обострениях ХОБЛ и показало рентабельность такого лечения у больных с частыми обострениями [13].

Среди последних международных метаанализов следует отметить обобщение 14 РКИ, в которых 6 563 больных получали рофлумиласт, а 5 491 – плацебо, в котором оценили влияние этого ИФДЭ-4 на сердечно-сосудистую систему больных ХОБЛ (сердечная смерть, нефатальный инфаркт и инсульт). При применении рофлумиласта частота этих событий составила 14,3 на 1 тыс. пациенто-лет, а в контрольной – 22,3 на 1 тыс. пациенто-лет, т. е. отношение

**Таблица 4. Выбор препаратов для лечения ХОБЛ типа С и D стабильного течения согласно GOLD-2013**

Группы	Препараты выбора		
	Рекомендуемый первый выбор	Альтернативный выбор	Другое возможное лечение
С	ИГКС + ДДБА или ДДАХП	ДДАХП + ДДБА, или ДДАХП + ИФДЭ-4, или ДДБА + ИФДЭ-4	КДБА и/или КДАХП Теофиллин
D	ИГКС + ДДБА и/или ДДАХП	ИГКС + ДДБА + ДДАХП или ИГКС + ДДБА + ИФДЭ-4 или ДДАХП + ДДБА или ДДАХП + ИФДЭ-4	Карбоцистеин КДБА и/или КДАХП Теофиллин

риска составило 0,65 (95% ДИ: 0,45–0,93;  $p = 0,019$ ) [15]. Предметом обзора национального эксперта С.Н. Авдеева также была безопасность применения рофлумиласта при ХОБЛ. Он отметил, что в США FDA представило данные анализа 14 РКИ, включавших около 12 тыс. больных ХОБЛ («пул безопасности ХОБЛ»). Наиболее частым нежелательным явлением была диарея, однако большинство побочных реакций носили легкий и умеренный характер. Профессор С.Н. Авдеев отметил, что при приеме рофлумиласта происходило снижение избыточной массы тела у пациентов с ожирением и улучшение гликемического профиля у больных сахарным диабетом 2-го типа. Эти факты делают перспективным применение рофлумиласта у больных ХОБЛ с метаболическим синдромом [16].

Таким образом, десятки международных исследований, в которых приняли участие и российские научные центры, в сочетании с повседневным клиническим опытом лечения ХОБЛ позволяют говорить о новом эффективном оригиналь-

ном направлении в лечении ХОБЛ – применении ингибиторов ФДЭ-4, среди которых наиболее эффективным и безопасным стал рофлумиласт (Даккас).

Изучение свойств рофлумиласта продолжается, что открывает новые перспективы его применения. Так, в недавней работе ученых из США в эксперименте было доказано, что ИФДЭ-4 способны модулировать высвобождение фибробластами человека сосудистого эндотелиального фактора роста посредством действия простагландина E через сигнальный путь E-простаноида при участии рецепторов  $\alpha$ -AMF/протеинкиназы A. Благодаря этому действию такие ИФДЭ-4, как рофлумиласт, способствуют выживанию эндотелиальных клеток в легких [17]. Накопление клинического опыта и проведение более долгосрочных контролируемых исследований позволят получить новые данные об эффективности и безопасности рофлумиласта и, возможно, расширят области его применения.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2008 г.) / Пер. с англ. под ред. Белевского А.С. М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2009. 100 с., ил.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 80 с., ил.
3. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // Updated. 2013. 76 p.
4. Barnes P.J. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Nat. Rev. Immunol. 2008. №8(3). P. 183–192.
5. Yang I.A., Fong K.M., Sim E.H., Black P.N., Lasserson T.J. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. №2. CD002991.
6. Soler-Cataluña J.J., Cosío B., Izquierdo J.L., López-Campos J.L., Marín J.M., Agüero R., Baloira A., Carrizo S., Esteban C., Galdiz J.B., González M.C., Miravittles M., Monsó E., Montemayor T., Morera J., Ortega F., Peces-Barba G., Puente L., Rodríguez J.M., Sala E., Sauleda J., Soriano J.B., Viejo J.L. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD // Arch Bronconeumol. 2012. №48(9). P. 331–337.
7. Culpitt S.V., de Matos C., Russell R.E., Donnelly L.E., Rogers D.F., Barnes P.J. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 2002. №165(10). P. 1371–1376.
8. Wang D., Cui X. Evaluation of PDE4 inhibition for COPD // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2006. №1(4). P. 373–379.
9. Шмелев Е.И., Шмелева Н.М. Современные возможности противовоспалительной терапии в пульмонологии // Врач. 2012. №2. С. 1–8.
10. Архипов В.В. Клиническая фармакология рофлумиласта // Пульмонология. 2012. №2. С. 90–98.
11. 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.
12. Крысанов И.С., Маргиева А.В., Андреева Н.С., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения рофлумиласта в составе комплексной терапии при хронической обструктивной болезни легких // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. №2. С. 37–44.
13. Samyshkin Y., Kotchie R.W., M rk A.C., Briggs A.H., Bateman E.D. Cost-effectiveness of roflumilast as an add-on treatment to long-acting bronchodilators in the treatment of COPD associated with chronic bronchitis in the United Kingdom // Eur. J. Health. Econ. 2013. Feb 8. [Epub ahead of print].
14. Samyshkin Y., Schlunegger M., Haefliger S., Ledderhose S., Radford M. Cost-effectiveness of roflumilast in combination with bronchodilator therapies in patients with severe and very severe COPD in Switzerland // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. №8. P. 79–87. doi: 10.2147/COPD.S37486.
15. White W.B., Cooke G.E., Kowey P.R., Calverley P.M., Bredenkamp D., Goehring U.M., Zhu H., Lakkis H., Mosberg H., Rowe P., Rabe K.F. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // Chest. 2013. Feb 14. doi: 10.1378/chest.12-2332. [Epub ahead of print].
16. Авдеев С.Н. Вопросы безопасности терапии рофлумиластом у пациентов ХОБЛ // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013. №1(48). С. 2–8.
17. Ikari J., Michalski J.M., Iwasawa S. et al. Phosphodiesterase 4 inhibition augments human lung fibroblast VEGF production induced by PGE2 // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2013. May 8. [Epub ahead of print].