

С.Н.Авдеев

Новые возможности противовоспалительной терапии хронической обструктивной болезни легких

ФБГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.N.Avdeev

Novel effects of antiinflammatory therapy of chronic obstructive pulmonary disease

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление, рофлумиласт, метаболический синдром.
Key words: chronic obstructive pulmonary disease, roflumilast, metabolic syndrome.

Значение воспаления в патогенезе хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — 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 (ДП) на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По данным глобальных эпидемиологических исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет $\approx 10\%$ (11,8% — у мужчин и 8,5% — у женщин) [3].

Курение и другие ингаляционные раздражители инициируют развитие воспалительного ответа в ДП и легочной паренхиме. Воспаление у здоровых курильщиков по составу клеточных элементов, медиаторов и протеаз очень похоже на воспаление у пациентов с ХОБЛ, но менее выражено [4, 5]. Поэтому считается, что воспаление в ДП и паренхиме при ХОБЛ представляет собой усиленный хронический воспалительный ответ на раздражители (табачный дым) [6]. Механизм такого усиления или амплификации воспалительного ответа пока остается не до конца изученным, он может детерминироваться генетическими факторами [7], латентными вирусными ин-

фекциями [8] и нарушением активности деацетилазы гистонов (HDAC) [9].

Основное место локализации характерной для ХОБЛ дыхательной обструкции — это малые ДП (диаметром < 2 мм) [10]. Но картина воспалительного инфильтрата в крупных и малых ДП, а также в легочной паренхиме и стенке легочных сосудов, в целом, довольно сходная [6]. Воспалительный инфильтрат состоит из нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов ($CD8^+$ и $CD4^+$) [6]. Данное воспаление может разрешаться или приводить к фиброзу, протеолизу и ремоделированию ДП. По мере возрастания тяжести ХОБЛ происходит прогрессирующее утолщение стенки бронха, вызванное аккумуляцией клеток воспаления, а также накопление избытка слизи в просвете бронха [11]. Анализ бронхиальных биопсий и индуцированной мокроты у пациентов, бросивших курить, демонстрирует схожий воспалительный процесс, что предполагает персистенцию воспаления даже после прекращения действия ингаляционных раздражителей (курения) [12].

С учетом такой важной роли воспаления ДП в патогенезе ХОБЛ неудивительно, что противовоспалительной терапии при данном заболевании сегодня

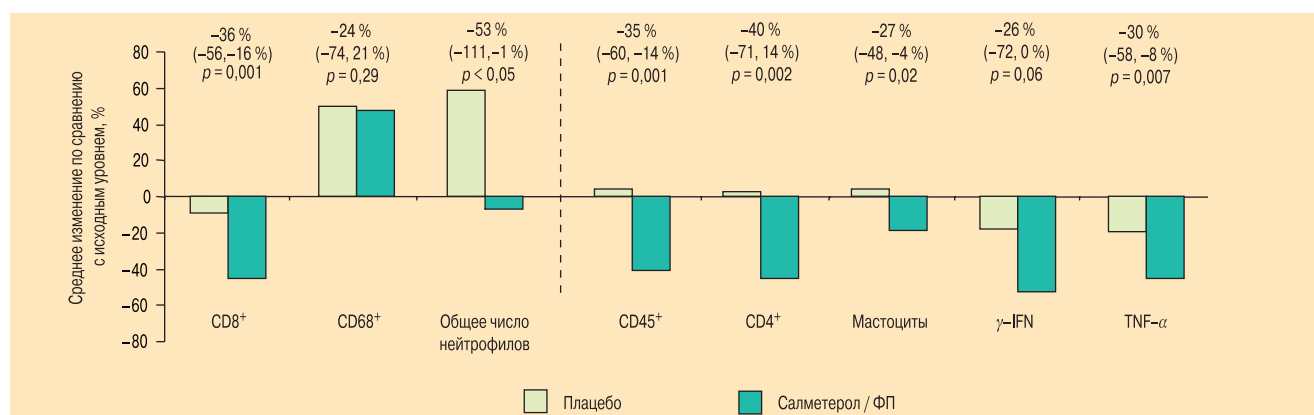


Рис. 1. Эффекты ИГКС / ДДБА на клетки и биомаркеры воспаления в биоптатах у больных ХОБЛ [53]

Примечание: ДДБА — длительно действующие β -агонисты; γ -IFN — интерферон- γ ; TNF- α — фактор некроза опухоли- α .

уделяется огромное внимание. К числу наиболее используемых противовоспалительных препаратов для терапии ХОБЛ относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) [1]. Согласно современным руководствам, терапия иГКС рекомендована больным с тяжелой и крайне тяжелой стадиями ХОБЛ при наличии частых обострений, терапия иГКС добавляется к терапии длительно действующими бронходилататорами [1]. Терапия иГКС не оказывает влияния на нейтрофильное воспаление ДП (рис. 1) [13]. Менее выраженная эффективность иГКС при ХОБЛ по сравнению с их активностью при бронхиальной астме объясняется различными механизмами, в т. ч. снижением экспрессии одного из ключевых ядерных ферментов — HDAC-2, который необходим для "выключения" активированных воспалительных генов с помощью иГКС [9].

Новым классом противовоспалительных препаратов, специально созданных для терапии ХОБЛ, являются ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4), которые пока представлены единственным препаратом — рофлумиластом (Даксас) [14, 15].

Эффективность рофлумиласта в клинических исследованиях

Рофлумиласт специфически влияет на основные механизмы воспаления при ХОБЛ, что связано с тем, что практически все клетки, участвующие в воспалении ДП при ХОБЛ, содержат изофермент ФДЭ-4 [14, 15].

D.C.Grootendorst *et al.* в перекрестном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании изучали эффекты рофлумиласта на цитологический профиль индуцированной мокроты у больных ХОБЛ [16]. На фоне терапии рофлумиластом в течение 4 нед. отмечено улучшение функциональных показателей, снижение количества воспалительных клеток (нейтрофилов и эозинофилов) в мокроте (рис. 2), уменьшение концентрации воспалительных маркеров — нейтрофильной эластазы, интерлейкина (IL)-8, эозинофильного катионного белка и α -2-макроглобулина — маркера микроваскулярной проницаемости [16].

Клиническая эффективность рофлумиласта у пациентов с ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения была продемонстрирована в серии крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Рофлумиласт не обладает прямыми бронхорас-

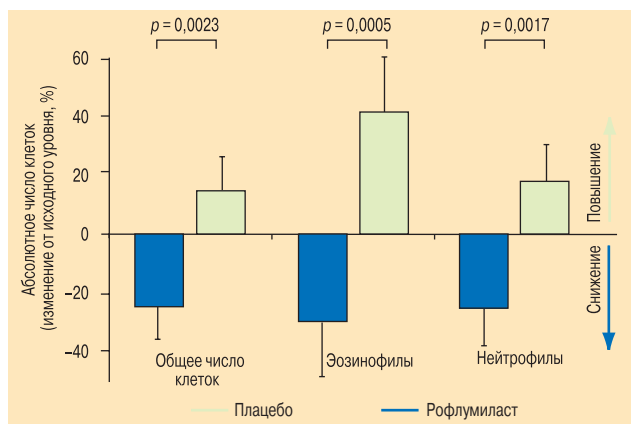


Рис. 2. Эффект 4-недельной терапии рофлумиластом на цитологические показатели мокроты у пациентов с ХОБЛ [16]

ширяющими свойствами, однако благодаря своим противовоспалительным эффектам препарат способен улучшить функциональные показатели у пациентов с ХОБЛ [15]. В исследовании K.F.Rabe *et al.* на фоне терапии рофлумиластом по сравнению с плацебо улучшен постбронходилатационный объем форсированного выдоха за 1-ю секунду: на 74 мл — в минимальной (250 мг в сутки) и на 97 мл — в максимальной (500 мг в сутки) дозировках [17].

В недавно завершенном исследовании DACOTA, проведенном в условиях реальной практики, на фоне терапии рофлумиластом в течение 6 мес. было отмечено достоверное улучшение качества жизни (КЖ) пациентов с ХОБЛ, которое оценивалось с помощью шкал COPD Clinical Questionnaire и COPD Assessment Test™ [18]. При этом наиболее выраженное улучшение КЖ наблюдалось у пациентов с частыми обострениями ХОБЛ (рис. 3).

Практически во всех проведенных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне терапии рофлумиластом была достоверно ниже, чем на фоне плацебо (на 14–17 %) [19, 20]. Эффект рофлумиласта был более выражен у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ (снижение частоты обострений на 26 % по сравнению с плацебо), с частыми обострениями (снижение частоты обострений на 22 % по сравнению с плацебо) и у получавших одновременно иГКС (снижение частоты обострений на 19 %) [19].

J.A.Wedzicha *et al.* продемонстрировали, что среди больных с частыми обострениями, принимавших

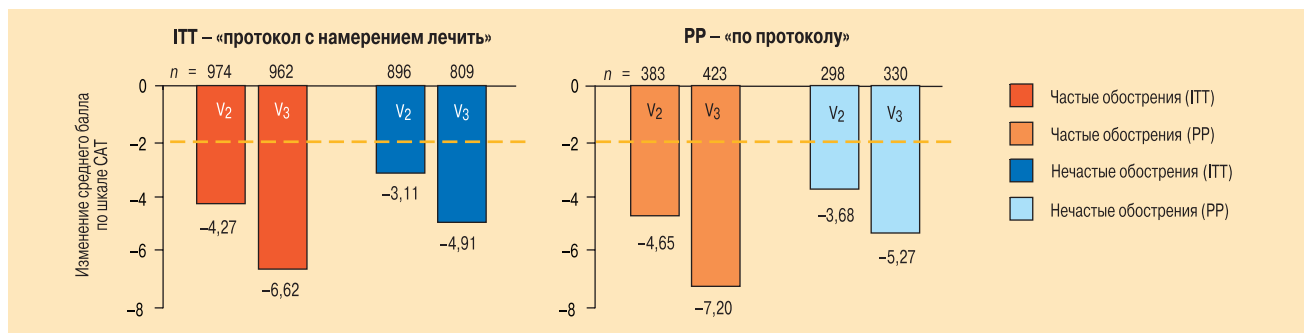


Рис. 3. Влияние терапии рофлумиластом на КЖ пациентов с ХОБЛ (оценка с помощью шкалы COPD Assessment Test™ [54])
Примечание: ITT – "протокол с намерением лечить"; PP – "по протоколу"; V₂ – 2-й визит (3 мес.), V₃ – 3-й визит (6 мес.).

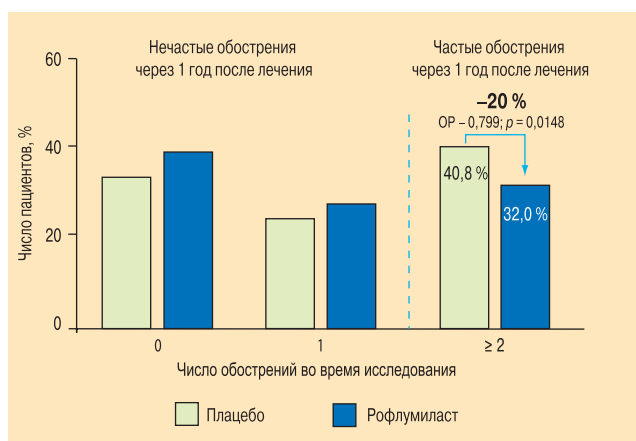


Рис. 4. Терапия рофлумиластом в течение 1-го года значительно уменьшает риск сохранения фенотипа с частыми обострениями [21]

рофлумиласт, через 1 год терапии частые обострения сохранялись у 32,0 % по сравнению с 40,8 % в группе плацебо (отношение рисков — ОР — 0,799, $p = 0,0148$) (рис. 4) [21]. Этот эффект не зависел от сопутствующего приема ДДБА или предшествующего лечения иГКС и наблюдался в отношении как умеренных и тяжелых обострений, так и только тяжелых обострений. Таким образом, впервые было показано, что противовоспалительная терапия рофлумиластом позволяет изменить фенотип больных ХОБЛ — перевести пациентов с ХОБЛ из фенотипа с частыми обострениями в более стабильную категорию с нечастыми обострениями.

Рофлумиласт хорошо сочетается со всеми известными препаратами, используемыми для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, при этом можно говорить о синергичном эффекте рофлумиласта с ДДБА, длительно действующим антихолинергическим препаратом и иГКС [22, 23]. Кроме того, в анализе проведенных исследований, недавно представленных на ежегодном конгрессе Европейского респираторного общества, было показано, что терапия рофлумиластом хорошо сочетается и с сердечно-сосудистыми препаратами — статинами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, причем при сочетании со статинами также можно говорить о синергизме препаратов по эффекту снижения частоты обострений ХОБЛ [24].

Безопасность рофлумиласта

Судить о безопасности терапии рофлумиластом сегодня можно на основе результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших довольно большую выборку больных ХОБЛ. Из наиболее частых нежелательных явлений (НЯ) терапии рофлумиластом можно отметить диарею, тошноту, головную боль, снижение аппетита и массы тела [25].

Агентством *Food and Drug Administration* (США) опубликованы данные совокупного анализа, основанного на 14 плацебо-контролируемых исследованиях 2 и 3 фаз, которые составили т. н. "пул безопасности ХОБЛ" [26]. В данный пул были включены

≈ 12 тыс. пациентов с ХОБЛ, из которых > 50 % получали рофлумиласт: 5 766 (88 %) пациентов принимали рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в сутки и 797 (12 %) — в дозе 250 мкг 1 раз в сутки. Среди больных, получавших 500 мкг рофлумиласта, 1 232 принимали препарат в течение как минимум 1 года, 1 081 — 6–12 мес., 2 081 — 3–6 мес. и 1 370 — < 3 мес. [26]. Наиболее частым побочным эффектом рофлумиласта была диарея (10,1 % в группе рофлумиласта 500 мкг в сутки vs 2,6 % — в группе плацебо).

Большинство НЯ носили легкий и умеренный характер. НЯ при приеме рофлумиласта появлялись чаще всего в первые недели приема препарата и разрешались в ходе его дальнейшего приема [27]. 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 в отношении ФДЭ-4D, чем к другим изоформам фермента ФДЭ-4D. Лучшая переносимость рофлумиласта объясняется отсутствием избирательности по отношению к ФДЭ-4D.

У пациентов с ХОБЛ, получавших терапию рофлумиластом, было отмечено более частое по сравнению с плацебо снижение массы тела. После отмены рофлумиласта масса тела у большинства больных восстановилась в течение 3 мес. У лиц с пониженным питательным статусом необходимо контролировать массу тела во время каждого визита.

Перспективы использования рофлумиласта при метаболическом синдроме

По данным недавно проведенного отечественного исследования, распространенность метаболического синдрома (МС) у больных ХОБЛ составляет ≈ 24 % [28]. Ассоциация МС и ХОБЛ обуславливает более тяжелое течение ХОБЛ, повышение числа сердечно-сосудистых осложнений в более раннем возрасте (в среднем на 30 %), повышение летальности больных (≈ в 2 раза) преимущественно от сердечно-сосудистых причин [28]. В основе прогрессирования ХОБЛ на фоне МС и формирования сердечно-сосудистых осложнений лежат инсулинорезистентность и дислипидемия, что приводит к эндотелиальной дисфункции, реологическим нарушениям, которые, в свою очередь, способствуют быстрому развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической ишемической болезни мозга [28–31].

Перспективы применения рофлумиласта при МС связаны с 2 благоприятными эффектами препарата: снижением избыточной массы тела у пациентов с ожирением и улучшением гликемического профиля у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа (СД2).

В 1-годичных РКИ было показано, что у пациентов с ХОБЛ, принимавших рофлумиласт, наблюдалось снижение массы тела в среднем на 2,09 кг (в группе плацебо была прибавка массы тела в среднем на 0,08 кг; $p < 0,0001$). Наибольшее снижение

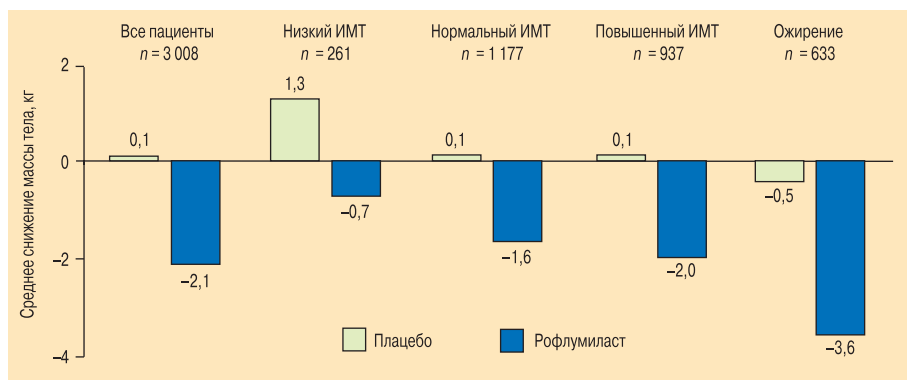


Рис. 5. При терапии рофлумиластом наибольшее снижение массы тела происходит у более полных пациентов [20]

массы тела на фоне терапии рофлумиластом наблюдалось у пациентов с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²) (рис. 5) [19, 32]. При этом биоимпедансным методом выявлены минимальные изменения индекса безжировой массы тела, т. е. снижение массы тела на фоне терапии рофлумиластом обусловлено преимущественным уменьшением жировой массы тела и не связано со снижением мышечной массы тела.

Также одной из неожиданных находок, выявленных в ходе клинических исследований, явилось благоприятное влияние рофлумиласта на гликемический профиль у пациентов с ХОБЛ с сопутствующим СД2: на фоне приема препарата отмечено отчетливое снижение уровня глюкозы крови натощак (рис. 6) и уменьшение концентрации гликолизированного

гемоглобина (HbA1c) [33]. Предположительно, гипогликемические эффекты рофлумиласта также опосредуются через влияние на внутриклеточные уровни циклического аденозинмонофосфата, т. к. небольшие изменения массы тела пациентов вряд ли могли бы оказать такое влияние на метаболизм глюкозы. Уровень глюкозы крови натощак не менялся у пациентов с ХОБЛ без СД (см. рис. 6). Эти данные указывают на возможность улучшения гликемического профиля при сочетании ХОБЛ и СД [33]. В другом исследовании на фоне приема рофлумиласта понизились уровень фруктозамина (маркер длительного контроля СД) и концентрация HbA1c у больных с впервые выявленным СД2 без сопутствующей ХОБЛ (см. таблицу) [34]. Необходимо проведение дальнейших исследований для определения роли рофлумиласта в достижении контроля СД и возможности препарата предотвращать его осложнения.

Снижение риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии рофлумиластом

Крупные эпидемиологические исследования продемонстрировали, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые заболевания – ИБС и сердечная недостаточность [35–37]. Согласно данным популяционных исследований, у больных ХОБЛ риск сердечно-сосудистой смерти повышен в 2–3 раза и составляет ≈ 50 % от общего числа смертельных случаев [38–40]. Причиной частой ассоциации ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний может быть общий фактор риска – курение [41], а также персистирующее системное воспаление, окислительный стресс, хронические инфекции, прием некоторых лекарственных средств и т. д. [42, 43]. Накапливается все больше данных о том, что хроническое персистирующее воспаление при ХОБЛ вносит весомый вклад в патогенез атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХОБЛ [43].

В настоящее время данных о благоприятном влиянии лекарственной терапии ХОБЛ на сердечно-сосудистые события (ССС) относительно немного. В исследовании UPLIFT было отмечено достоверное уменьшение риска развития серьезных ССС во время терапии тиотропием (ОР – 0,84; 95%-ный

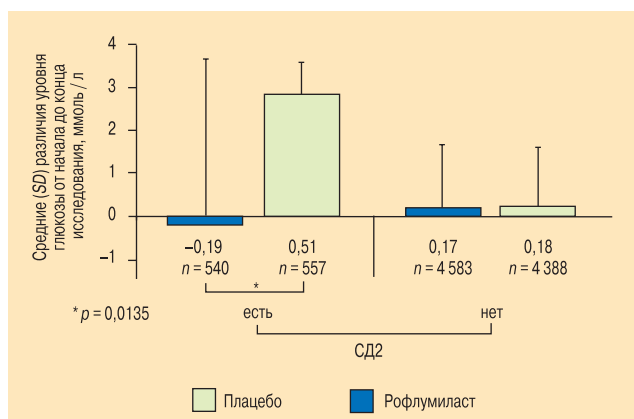


Рис. 6. При терапии рофлумиластом у больных ХОБЛ с СД2 наблюдается снижение уровня глюкозы крови [34]

Таблица
Изменение параметров гликемического профиля при терапии рофлумиластом у пациентов с впервые выявленным СД [32]

Показатель	Рофлумиласт	Плацебо	Различие	p
Глюкоза натощак, ммоль / л	-1,18	-0,14	1,04; 95%-ный ДИ -1,63, -0,45	0,0006
НbA1c, %	-0,79	-0,33	-0,45; 95%-ный ДИ -0,66, -0,24	< 0,0001
Фруктозамин, мкмоль / л	-21,7	0,7	-22,4; 95%-ный ДИ -35,5, -9,2	0,0010
Инсулин, мкЕд / мл	-0,01	-0,60	0,59	0,5206

Примечание: ДИ – доверительный интервал.

ДИ — 0,73–0,98), а ОР летального исхода к концу 4-го года от начала терапии (1 440-й день) снизился на 13 % ($p < 0,05$) [44]. По результатам крупного исследования TORCH, длительная поддерживающая терапия комбинацией иГКС и ДДБА не повышала риск развития ССС у больных ХОБЛ [45], кроме того, на фоне комбинированной терапии было отмечено почти достоверное уменьшение риска смерти от любых причин на 17,5 % ($p = 0,052$) [46]. Совсем недавно появились данные о влиянии терапии рофлумастилом на ССС у пациентов с ХОБЛ.

W.B.White et al. проанализировали все ССС, возникшие в РКИ, посвященных изучению эффективности терапии рофлумастилом у больных ХОБЛ [47]. В совокупный анализ были включены 10 РКИ длительностью от 12 до 52 нед. (всего 12 054 пациента, из них 6 563 принимали рофлумастил в суточной дозе 250–500 мг и 5 491 — плацебо). Все летальные исходы и серьезные нефатальные ССС были рассмотрены независимым арбитражным комитетом, не имеющим информации о связи событий с видом терапии. В качестве основной конечной точки были выбраны т. н. важные нежелательные ССС (ВНССС), включавшие сердечно-сосудистые летальные исходы, нефатальный острый инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный инсульт.

В общей сложности, в данном анализе было зарегистрировано 78 сердечно-сосудистых летальных исходов и 51 нефатальное ВНССС. Всего в анализе было подтверждено 128 ВНССС, при этом 52 события были отмечены у пациентов, принимавших рофлумастил, и 76 — у пациентов, принимавших плацебо. Таким образом, в группе рофлумастила риск развития ВНССС был на 35 % ниже, чем в группе плацебо (ОР — 0,65; 95%-ный ДИ — 0,45–0,93, $p = 0,019$). ОР были также < 1 для отдельно взятых ССС (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный острый ИМ и нефатальный инсульт), но ни для одного события различия между группами рофлумастила и плацебо не достигли статистической достоверности. С поправкой на длительность терапии частота событий на фоне терапии рофлумастилом составила 14,3 на 1 тыс. пациенто-лет, а на фоне терапии плацебо — 22,3 на 1 тыс. пациенто-лет. Кривые Каплана–Мейера, описывающие вероятность развития ВНССС,

представлены на рис. 7 (общая длительность наблюдений ограничена 372 днями). Различия по НЯ между группами появлялись приблизительно в сроки от 90 до 150 дней от начала проведения исследований.

ССС чаще всего развивались у пациентов с исходными сердечно-сосудистыми факторами риска. Однако и при учете данных факторов риска терапия рофлумастилом была ассоциирована со снижением общего числа ВНССС по сравнению с терапией плацебо. Другие характеристики больных (возраст, пол, стаж курения, прием иГКС или ДДБА) также не оказали существенного влияния на различия между пациентами 2 групп сравнения по числу ССС.

В недавних исследованиях продемонстрировано, что у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ имеется выраженная системная воспалительная реакция, которая характеризуется повышенными уровнями TNF, IL-6 и С-реактивного белка сыворотки крови по сравнению со здоровыми добровольцами [43, 48–50]. В работе D.D.Sin и S.F.Man продемонстрирована тесная взаимосвязь между выраженностью системного воспаления и поражением миокарда у больных ХОБЛ [43]. Хорошо известно, что терапия ингибиторами ФДЭ-4 ассоциирована со значимыми противовоспалительными эффектами, доказанными как *in vitro* [51], так и *in vivo* [52]. Терапия рофлумастилом приводит к уменьшению выраженности воспалительной реакции в ДП у пациентов с ХОБЛ [16], и, возможно, данный противовоспалительный эффект рофлумастила вносит наибольший вклад в снижение числа обострений ХОБЛ [20]. Предполагается, что показанное понижение числа ВНССС при терапии рофлумастилом также может быть связано с уменьшением сосудистого воспаления на фоне приема ингибитора ФДЭ-4.

Таким образом, данное исследование, посвященное анализу сердечно-сосудистой безопасности терапии рофлумастилом у пациентов с ХОБЛ, продемонстрировало снижение риска ССС на 35 % за счет уменьшения риска всех 3 компонентов ВНССС (сердечно-сосудистой летальности, нефатального ИМ и нефатального инсульта).

Заключение

Новый препарат рофлумастил (Даксас) является первым и пока единственным ингибитором ФДЭ-4, зарегистрированным в качестве дополнительной терапии пациентов с тяжелой ХОБЛ, симптомами кашля и продукцией мокроты, частыми обострениями, уже получающих терапию длительно действующими бронходилататорами.

Практически во всех проведенных плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что частота среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на фоне терапии рофлумастилом была достоверно ниже, чем на фоне плацебо. Получены первые данные о том, что рофлумастил позволяет изменить фенотип больных ХОБЛ: перевести пациентов с ХОБЛ из фенотипа с частыми обострениями в более стабильную категорию с нечастыми обострениями.

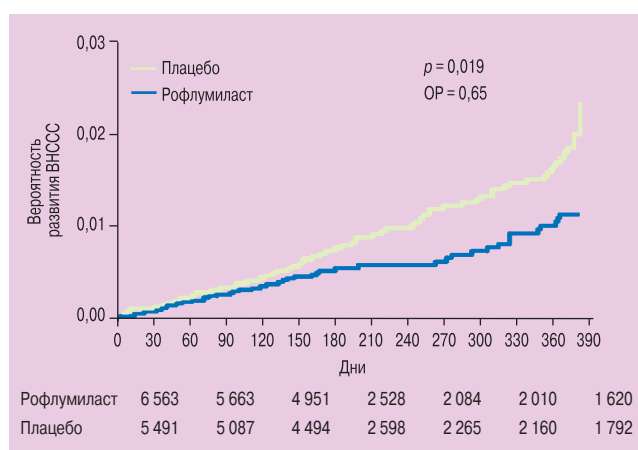


Рис. 7. Терапия рофлумастилом: влияние на ВНССС [47]

Рофлумиласт характеризуется хорошим уровнем безопасности. Из наиболее частых НЯ терапии рофлумиластом можно отметить диарею, тошноту, головную боль, снижение аппетита и массы тела. Большинство НЯ носят легкий и умеренный характер и обычно разрешаются самостоятельно.

Рофлумиласт является перспективным препаратом для лечения больных ХОБЛ с сопутствующим МС, что связано с его 2 благоприятными эффектами: снижением избыточной массы тела у пациентов с ожирением и улучшением гликемического профиля у больных СД2. Терапия рофлумиластом у пациентов с ХОБЛ приводит к снижению риска развития ССС (сердечно-сосудистой летальности, нефатального ИМ и нефатального инсульта) на 35 %.

Литература

1. 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 2013. www.goldcopd.org
2. Celli B.R., MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
3. Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
4. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 672–688.
5. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
6. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 269–280.
7. Barnes P.J. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 245–252.
8. Meshi B., Vitalis T.Z., Ionescu D. et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2002; 26: 52–57.
9. Ito K., Lim S., Caramori G. et al. Cigarette smoking reduces histone deacetylase 2 expression, enhances cytokine expression and inhibits glucocorticoid actions in alveolar macrophages. *FASEB J.* 2001; 15: 1100–1102.
10. Martin C., Frija J., Burgel P.-R. Dysfunctional lung anatomy and small airways degeneration in COPD. *Int. J. COPD* 2013; 8: 7–13.
11. Hogg J.C. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709–721.
12. Rutgers S.R., Postma D.S., ten Hacken N.H. et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55: 12–18.
13. Jen R., Rennard S.I., Sin D.D. Effects of inhaled corticosteroids on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. COPD* 2012; 7: 587–595.
14. Antoniu S.A. New therapeutic options in the management of COPD – focus on roflumilast. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 147–155.
15. Hatzelmann A., Morcillo E.J., Lungarella G. et al. The pre-clinical pharmacology of roflumilast – a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23: 235–256.
16. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M. et al. The PDE4 inhibitor roflumilast reduces sputum neutrophil and eosinophil numbers in patients with COPD. *Thorax* 2007; 62: 1081–1087.
17. Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D. et al. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 563–571.
18. Kardos P., Makros I., Vogelmeier C. Effect of roflumilast on quality of life in frequent and infrequent exacerbators. In: *ERS Annual congress*. 2013. P4150.
19. Calverley P.M., Sanchez-Toril F., McIvor A. et al. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 154–161.
20. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 685–694.
21. Wedzicha J.A., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Roflumilast for the frequent exacerbator phenotype. *Chest* 2013; 143: 1302–1311.
22. Fabbri L.M., Calverley P.M., Izquierdo-Alonso J.L. et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374: 695–703.
23. Rennard S.I., Calverley P.M.A., Goehring U.M. et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD. *Respir. Res.* 2011; 12: 18.
24. Calverley P., Fabbri L., Martinez F. et al. Efficacy of roflumilast with concomitant cardiovascular medication in patients with COPD. In: *ERS Annual congress*. 2013. P3034.
25. Oba Y., Lone N.A. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013; 7: 13–24.
26. FDA. Centre for Drug Evaluation and Research. Application number 022522Orig1s000. Medical Review(s). Available at http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022522Orig1s000MedRpdf.
27. Tenor H., Beume R., Lahu G. et al. Pharmacology, clinical efficacy and tolerability of phosphodiesterase-4 inhibitors: impact of human pharmacokinetics. In: Francis S.H. et al., eds. In: *Phosphodiesterases as drug targets. Handbook of experimental pharmacology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
28. Карпечкина Ю.Л. Распространенность, особенности клинического течения и лечения ХОБЛ на фоне метаболического синдрома: клинико-патогенетическое исследование: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2010.
29. Akpinar E.E., Akpinar S., Ertek S. et al. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. *Tuberk. Toraks.* 2012; 60: 230–237.
30. Visser M., Bouter L.M., McQuillan G.M. et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *J.A.M.A.* 1999; 282: 2131–2135.
31. Rexrode K.M., Pradhan A., Manson J.E. et al. Relationship of total and abdominal adiposity with CRP and IL-6 in women. *Ann. Epidemiol.* 2003; 13: 674–682.
32. Martinez F., Rabe K., Wouters E. et al. Time course and reversibility of weight decrease with roflumilast, a phospho-

- diesterase inhibitor. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4441.
33. *Wouters E.F., Bredenbroeker D., Teichmann P. et al.* Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naïve, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol.* 2012; 97: E1720–E1725.
 34. *Wouters E.F.M., Teichmann P., Brose M. et al.* Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on glucose homeostasis in patients with treatment-naïve diabetes (type 2). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4471.
 35. *Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B.* What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 809–814.
 36. *Janssens J.P., Herrmann F., MacGee W., Michel J.P.* Cause of death in older patients with anatomic-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2001; 49: 571–576.
 37. *Rutten F.H., Moons K.G., Cramer M.J. et al.* Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross-sectional diagnostic study. *Br. Med. J.* 2005; 331: 1379.
 38. *Engstrom G., Wollmer P., Hedblad B. et al.* Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914", Malmö, Sweden. *Circulation* 2001; 103: 3086–3091.
 39. *Huiart L., Ernst P., Suissa S.* Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest* 2005; 128: 26400–2646.
 40. *Rosengren A., Wilhelmsen L.* Respiratory symptoms and long-term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men. *Int. J. Epidemiol.* 1998; 27: 962–969.
 41. *Anthonisen N.R., Skeans M.A., Wise R.A. et al.* The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 2005; 142: 233–239.
 42. *Wieshammer S., Dreyhaupt J., Basler B.* A Link between impaired lung function and increased cardiac stress. *Respiration* 2010; 79: 355–362.
 43. *Sin D.D., Man S.F.* Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–1519.
 44. *Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al.* UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
 45. *Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al.* TORCH Investigators. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719–725.
 46. *Calverley P.M., Anderson J.A., Celli B. et al.* TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 775–789.
 47. *White W.B., Cooke G.E., Kowey P.R. et al.* Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2013; 144: 758–765.
 48. *Takabatake N., Nakamura H., Abe S. et al.* The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- α system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1179–1184.
 49. *Eid A.A., Ionescu A.A., Nixon L.S. et al.* Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1414–1418.
 50. *Schols A.M., Buurman W.A., Staal van den Brekel A.J. et al.* Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819–824.
 51. *Hatzelmann A., Schudt C.* Anti-inflammatory and immunomodulatory potential of the novel PDE4 inhibitor roflumilast in vitro. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 297: 267–279.
 52. *Bundschuh D.S., Eltze M., Barsig J. et al.* In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 297: 280–290.
 53. *Barnes N.C., Qiu Y.-S., Pavord I.D. et al.* Antiinflammatory effects of salmeterol / fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 736–743.
 54. *Kardos P., Makros I., Vogelmeier C.* Effect of roflumilast on quality of life in frequent and infrequent exacerbators. *ERS Annual Congress* 2013: P4150.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 14.10.13

© Авдеев С.Н., 2013

УДК 616.24-036.12-085.276