



European Respiratory  
Society

# Рофлумиласт может кардинально

По материалам пресс-конференции компании Nuscamed, посвященной препарату

**Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – собирательный термин, используемый для описания хронических легочных заболеваний, характеризующихся выраженным нарушением дыхательной функции вследствие повреждения и воспаления легких; хронический бронхит и эмфизема легких являются формами ХОБЛ [11]. Несмотря на то что ХОБЛ, по определению GOLD, относится к заболеваниям, которые можно предотвратить и успешно лечить, во всех странах мира эта патология продолжает занимать лидирующие места по заболеваемости, смертности и экономическим затратам [11]. Эксперты ВОЗ подсчитали, что сегодня умеренно-тяжелую ХОБЛ имеют 80 млн людей [4]. В 2005 г. от ХОБЛ умерли 3 млн человек, что составило 5% всех смертей в мире [5]. Каждый час ХОБЛ убивает более 250 людей – то есть каждые 15 секунд где-то на Земле от ХОБЛ умирает человек [4]. Финансовые затраты, связанные с ХОБЛ, только в Евросоюзе составляют более 10 млрд евро в год.**

## Этиология и патогенез

Главной причиной ХОБЛ является воспаление, инициируемое действием различных вредных веществ. В развитых странах ведущим фактором развития ХОБЛ выступает курение, однако в некоторых регионах на первый план выходит загрязнение окружающей среды. Курение одновременно является и самым изученным фактором риска, однако далеко не единственным. На сегодня доказано, что ХОБЛ может развиваться у никогда не куривших людей и у бывших курильщиков, отказавшихся от этой пагубной привычки много лет назад.

Хроническое воспаление при ХОБЛ вызывает структурные изменения и прогрессирующее сужение дыхательных путей. Как правило, воспалительные и структурные изменения коррелируют с тяжестью заболевания и не разрешаются даже после того, как пациент бросил курить. При этом воспаление развивается не только в легких, но и за их пределами, на что указывает повышение содержания клеток и медиаторов воспаления в периферической крови.

**В настоящее время появляется все больше доказательств того, что ХОБЛ является комплексным системным заболеванием, поражающим весь организм пациента. Пациенты с ХОБЛ значительно чаще по сравнению с общей популяцией страдают от сопутствующих заболеваний, прежде всего кардиоваскулярных и метаболических, которые связаны с системным компонентом воспалительного процесса при ХОБЛ.**

Наиболее частыми симптомами ХОБЛ являются одышка, избыточная продукция мокроты и хронический кашель. Выраженность этих проявлений может существенно варьировать в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и степени тяжести заболевания. В легких случаях симптомы могут появляться только в холодное время года и после перенесенной простуды, в то время как у пациентов с тяжелой ХОБЛ одышка в покое становится постоянной.

Значительный вклад в заболеваемость и смертность пациентов с ХОБЛ вносят обострения – эпизоды ухудшения обычных симптомов. Обострения ХОБЛ сопровождаются повышением уровня системного воспаления и физиологическими изменениями в легких. При этом увеличивается выраженность

одышки и кашля, продукции слизи; резко снижается толерантность к физическим нагрузкам; ухудшается самочувствие. Как правило, провоцирующим фактором служат респираторные вирусы и бактерии, инфицирующие нижние дыхательные пути и усугубляющие их воспаление.

**Каждый эпизод обострения приводит к ухудшению здоровья, ускорению прогрессирования заболевания, включая ухудшение легочной функции, и повышает риск смерти [6, 8]. Само ожидание обострения является для пациента мощным стрессовым фактором и не позволяет ему выйти из постоянного состояния тревоги. Пациенты с частыми обострениями имеют значительно более низкое качество жизни по сравнению с больными, у которых они не развиваются или происходят не так часто. Летальность в первые 12 мес после госпитализации по поводу обострения ХОБЛ выше, чем летальность в первые 12 мес после госпитализации по поводу острого инфаркта миокарда! [9]**

Клинические наблюдения говорят о том, что для пациента с ХОБЛ обострения могут быть во всех отношениях такими же пугающими и ошеломляющими, как и приступы за грудиной боли [7, 8], при этом пациенты часто испытывают чувство, словно они тонут и задыхаются вследствие тяжелейшего нарушения дыхания. В недавно проведенном исследовании было установлено, что многие пациенты с ХОБЛ признаются, что уже оставили надежды на то, они когда-либо смогут вернуться к нормальной жизни [8].

## Лечение

Международные консенсусы, в частности руководство Глобальной инициативы по борьбе с ХОБЛ (GOLD), подчеркивают, что успешные стратегии клинического ведения ХОБЛ должны включать мероприятия по оценке и мониторингу заболевания, коррекцию факторов риска, а также разработку плана лечения, состоящего из ведения стабильной ХОБЛ и купирования обострений [10]. В свою очередь, неотъемлемыми компонентами эффективного терапевтического плана являются отказ от курения; назначение лекарственных препаратов, позволяющих контролировать симптомы ХОБЛ, связанные с ХОБЛ осложнения и сопутствующие заболевания; консультирование пациента и легочная реабилитация.

Центральное место в симптоматической терапии ХОБЛ принадлежит бронхолитикам. Роль ингаляционных кортикостероидов (ИКС) остается противоречивой, что связано с неоднозначными результатами



«Рофлумиласт может кардинальным образом изменить подход к лечению пациентов с ХОБЛ. Уже давно назрела необходимость в появлении нового эффективного препарата для лечения ХОБЛ, и с учетом положительных результатов наших исследований рофлумиласт уже в ближайшее время может пополнить арсенал врачей, занимающихся терапией этого грозного заболевания. У пациентов с тяжелыми стадиями ХОБЛ рофлумиласт снижает частоту обострений и значительно улучшает легочную функцию».

*Ведущий автор 12-месячных исследований, профессор Фернандо Мартинез (Университет штата Мичиган, США)*

соответствующих клинических исследований. Руководство GOLD рекомендует добавлять ИКС к бронхолитикам при лечении пациентов с тяжелой ХОБЛ, испытывающих частые обострения [11].

## Необходимость появления новых препаратов для лечения ХОБЛ

На современном этапе ХОБЛ является патологией, эффективность лечения которой не удовлетворяет ни пациентов, ни врачей. В частности, пока ни один лекарственный препарат не доказал свою способность модифицировать течение заболевания. Большинство препаратов используются одновременно при бронхиальной астме и при ХОБЛ, то есть не были специально разработаны для лечения ХОБЛ. В то же время воспалительный процесс при ХОБЛ в значительной степени отличается от воспаления при астме, что, вероятно, и объясняет различный ответ на фармакотерапию при этих двух заболеваниях.

Таким образом, на сегодня сформировалась насущная потребность в появлении нового препарата, который бы удовлетворял следующим требованиям:

- простота и удобство лечения – принимается внутрь 1 раз в день;
- патогенетический эффект – действует непосредственно на причину ХОБЛ;
- безопасность – редко вызывает побочные эффекты и не проявляет значимого межлекарственного взаимодействия;
- целевое воздействие на заболевание – создан специально для лечения ХОБЛ.

Всем этим требованиям соответствует совершенно новый пероральный препарат – ингибитор фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4) рофлумиласт, первый в своем классе.

## Инновационный препарат для лечения ХОБЛ

Рофлумиласт – пероральный ингибитор ФДЭ-4, проявляющий многостороннее противовоспалительное действие и доказанно подавляющий воспаление при ХОБЛ. Как и другие представители семейства ФДЭ, фермент ФДЭ-4 присутствует в различных воспалительных медиаторах и клетках (включая нейтрофилы и другие лейкоциты), ассоциированных с ХОБЛ.

Структурные изменения при ХОБЛ включают повреждение стенок дыхательных путей. При этом рубцовая ткань формирует сужения бронхов, вызывающие обструкцию. Эпителиальные клетки, выстилающие дыхательные пути, начинают размножаться, что еще более усугубляет ситуацию. Данный воспалительный процесс опосредуется высвобождением ферментов, таких как эластаза, из нейтрофилов и макрофагов. Хроническое воспаление является главным повреждающим фактором при ХОБЛ, и ФДЭ-4 присутствует в клетках, ассоциированных с воспалением при данном заболевании. Это наблюдение стало предпосылкой к созданию рофлумиласта – препарата, терапевтической мишенью которого является ФДЭ-4.

**В отличие от бронхолитиков рофлумиласт действует не на симптомы, а на причину воспалительного процесса, лежащего в основе ХОБЛ. Поэтому благоприятный эффект развивается не сразу; по мере продолжения лечения его выраженность постепенно увеличивается.**

## Как работает рофлумиласт?

Попавшая в мелкие бронхи, частички табачного дыма и другие раздражающие агенты активируют клетки эпителиального слоя и гистиоциты, которые начинают высвобождать медиаторы воспаления. Последние выступают в качестве хемоаттрактантов для нейтрофилов, циркулирующих в периферической крови. В итоге

в патологический воспалительный ответ вовлекаются макрофаги, нейтрофилы и CD8+ Т-лимфоциты.

Важная роль в регуляции активности клеток воспаления принадлежит циклическому аденозинмонофосфату (цАМФ). Фермент ФДЭ-4 расщепляет цАМФ до неактивных соединений, в результате чего уровень цАМФ в клетках воспаления снижается и они переходят в активное состояние. Ингибиторы ФДЭ-4, такие как рофлумиласт, связываются с ФДЭ-4 и таким образом предотвращают разрушение цАМФ. С повышением внутриклеточного содержания цАМФ активность клеток воспаления снижается.

## Рофлумиласт в программе клинических испытаний

На конгрессе ERS-2009 были представлены результаты четырех плацебо контролируемых исследований III фазы, в которых было убедительно продемонстрировано, что рофлумиласт обеспечивает статистически значимое снижение частоты обострений у пациентов с умеренно-тяжелой ХОБЛ. Благоприятный эффект препарата наблюдался независимо от сопутствующего лечения: добавление рофлумиласта к стандартной

# Изменить подход к лечению пациентов с ХОБЛ

рофлумиласт, 19-й конгресс Европейского респираторного общества, 13 сентября, г. Вена, Австрия



«Обладая уникальным механизмом действия, рофлумиласт имеет все шансы стать основателем нового класса препаратов, а также единственным действительно инновационным методом лечения ХОБЛ, разработанным за последнее десятилетие. Результаты проведенных исследований показали, что рофлумиласт не только обеспечивает продолжительное и статистически значимое улучшение легочной функции, он также снижает выраженность симптомов заболевания, в частности при назначении на фоне лечения длительно действующим ингаляционным бронхолитиком тиотропием. Результаты двух 6-месячных исследований, изучавших аддитивный эффект рофлумиласта при назначении с сальметеролом или тиотропием, подтверждают и дополняют данные, полученные в ходе 12-месячных исследований, о том, что рофлумиласт способен клинически значимо улучшать респираторные параметры у пациентов, легочная функция которых остается значительно сниженной на фоне максимальной бронходилатации».

*Ведущий автор 6-месячных исследований, профессор Леонардо Фабри (Университет г. Модена и Реджио Эмилия, Италия)*

бронхолитической терапии привело к снижению частоты обострений на 15-37% и улучшению показателей, характеризующих функцию внешнего дыхания.

## 12-месячные исследования [1]

Два 12-месячных исследования по дизайну были рандомизированными, плацебо контролирурованными и двойными слепыми. В одном исследовании участвовали 246 клинических центров 10 стран мира, в другом – 221 центр 8 стран.

В исследовании включали пациентов в возрасте 40 лет и старше, куривших на момент включения, и бывших курильщиков со стажем курения не менее 20 пачко-лет. У всех пациентов был хронический кашель с повышенным отделением мокроты; объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>) составлял ≤50% от должного, и за прошлый год было зарегистрировано минимум 1 умеренно-тяжелое обострение заболевания. Для купирования симптомов пациенты могли использовать короткодействующие бронхолитики по потребности.

По сравнению с плацебо рофлумиласт значительно снизил частоту обострений и улучшил легочную функцию. Частота умеренно-тяжелых обострений за период лечения (суммарный результат для двух исследований) была 1,14 в год у пациентов, получавших рофлумиласт, по сравнению с 1,37 в год у больных группы плацебо, что соответствовало снижению риска на 17% (относительный риск – ОР – 0,83; p<0,001). Число пациентов, которым было необходимо назначить рофлумиласт для предотвращения 1 обострения в год, варьировало от 3,64 до 5,29.

Кроме того, у пациентов группы рофлумиласта наблюдалось значительное снижение частоты обострений, требовавших назначения антибактериальных препаратов или системных кортикостероидов (кроме тяжелых обострений), в обоих исследованиях и в суммарном анализе на 16% (ОР 0,84; p=0,0003). Тяжелые обострения, требовавшие госпитализации, встречались на 18% реже у пациентов, получавших рофлумиласт, однако это различие не достигло статистической значимости (p=0,1334).

Лечение рофлумиластом позволяло отсрочить время до первого обострения и время до последующего обострения. Средний период времени до развития первого обострения составил 80 дней для рофлумиласта по сравнению с 71 днем для плацебо (p=0,0185), до второго обострения – 177 и 148 дней соответственно (p=0,0014).

Оценка легочной функции выявила значительное ее улучшение у пациентов, рандомизированных для получения рофлумиласта. Так, в конце исследований показатель ОФВ<sub>1</sub>, измеряемый до и после ингаляции бронхолитика, был в среднем на 48 мл (p<0,0001) и на 55 мл (p<0,0001) соответственно выше в группе рофлумиласта по сравнению с группой плацебо. Форсированная жизненная емкость легких до ингаляции бронхолитика была в среднем на 98 мл (p<0,0001) выше у пациентов, получавших рофлумиласт, а после ингаляции бронхолитика – на 101 мл (p<0,0001) выше в этой же группе.

Лечение рофлумиластом хорошо переносилось. Досрочно вышли из исследования примерно одинаковое количество пациентов, принимавших рофлумиласт или плацебо (14 и 12% соответственно). Наиболее частыми побочными эффектами, которые регистрировали в исследованиях, были тошнота, диарея и снижение массы

тела. Тошнота и диарея в большинстве случаев были легкой и средней степени тяжести и проявлялись в основном в первые недели лечения, а после нескольких недель терапии исчезали. Практически у всех пациентов, у которых наблюдалось снижение веса (в среднем на 2 кг), после прекращения лечения масса тела восстанавливалась до изначальной. Вследствие снижения веса из исследования выбыли только 4 пациента из 1547.

## 6-месячные исследования [2]

В ходе 6-месячных исследований рофлумиласт или плацебо назначали в комбинации с наиболее часто используемыми длительно действующими бронхолитиками. В первом исследовании пациенты получали β<sub>2</sub>-агонист сальметерол, во втором – антихолинергический препарат тиотропия бромид, который, помимо



«Мы с большим оптимизмом восприняли новые клинические данные по рофлумиласту. В четырех исследованиях III фазы: двух 6-месячных и двух продолжительностью 12 месяцев – рофлумиласт показал выраженный терапевтический потенциал, проявляющийся в снижении частоты обострений и улучшении легочной функции. Тот факт, что во всех четырех исследованиях были получены одинаковые результаты, является очень убедительным и дает право надеяться на скорейшее одобрение препарата регуляторными органами. В настоящее время заявки на регистрацию рофлумиласта уже поданы в соответствующие инстанции Европейского Союза и США».

*Исполнительный вице-президент по научным исследованиям Nuscamed, доктор Андерс Ульман*

оказания бронхолитического действия, снижает продукцию мокроты. При необходимости пациенты могли использовать скорпомощные препараты – короткодействующие β<sub>2</sub>-агонисты.

В исследовании с сальметеролом приняли участие 933 пациента, в исследовании с тиотропием – 743. Пациенты имели умеренно-тяжелую ХОБЛ, были в возрасте старше 40 лет, курили на момент включения или были бывшими курильщиками со стажем курения не менее 10 пачко-лет. В отличие от 12-месячных исследований наличие обострений за последний год не было обязательным. В исследовании с тиотропием пациенты имели более выраженные симптомы по сравнению с исследованием с сальметеролом, в частности все из них отмечали хронический ежедневный кашель с выделением мокроты и использовали скорпомощные препараты.

В течение первых 3 мес пациенты посещали клинику для обследования 1 раз в месяц, затем – каждые 6 нед. В исследовании с сальметеролом в группе сальметерол + рофлумиласт средняя частота умеренно-тяжелых обострений в год снизилась на 36% (p=0,03150) по сравнению с группой сальметерол + плацебо. Добавление рофлумиласта к сальметеролу сопровождалось снижением количества пациентов с умеренно-тяжелыми обострениями по сравнению с монотерапией сальметеролом (сальметерол + рофлумиласт, n=51 (11%); сальметерол + плацебо, n=83 (18%); ОР 0,60; p=0,0015). Кроме того, лечение рофлумиластом позволило отсрочить развитие первого обострения; среднее время до первого обострения составило 83 дня в группе комбинированной терапии по сравнению с 71 днем в группе монотерапии сальметеролом.

Не менее впечатляющие результаты были получены в исследовании с тиотропия бромидом. По сравнению с группой монотерапии тиотропием в группе комбинации тиотропий + рофлумиласт количество пациентов

с умеренно-тяжелыми обострениями снизилось на 27% (тиотропий + рофлумиласт, n=42 (11%); тиотропий + плацебо, n=58 (16%); ОР 0,73; p=0,0867), а количество пациентов с обострениями любой тяжести – на 25% (тиотропий + рофлумиласт, n=82 (22%); тиотропий + плацебо, n=112 (30%); ОР 0,75; p=0,00169). Среднее время до развития обострения любой тяжести составило 50 дней у пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с 37 днями у больных, которые получали только тиотропий (p=0,0264). Наконец, в группе тиотропий + рофлумиласт наблюдалось значительное снижение потребности в использовании скорпомощных препаратов по сравнению с группой монотерапии тиотропием (p=0,0004).

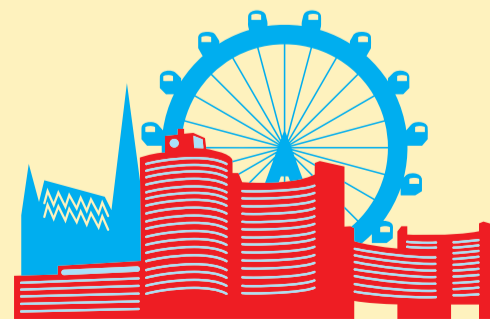
Добавление рофлумиласта к сальметеролу обеспечило увеличение ОФВ<sub>1</sub> до ингаляции бронхолитика на 49 мл (p<0,001), после ингаляции – на 60 мл (p<0,0001) по сравнению с плацебо. Увеличение соответствующих показателей ОФВ<sub>1</sub> в исследовании с тиотропием было еще более выраженным и составило 80 (p<0,0001) и 81 мл (p<0,001).

Переносимость рофлумиласта в обоих исследованиях была отмечена как хорошая. Лечение прервали 13% пациентов, получавших рофлумиласт, и 8% больных, которые были рандомизированы на прием плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами были диарея, тошнота и головная боль.

## Литература

- Calverley P.M.A., et al. Roflumilast treatment in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 2009; 374, 685-94.
- Fabrizi L.M. et al. Roflumilast improves lung function in patients with moderately severe chronic obstructive pulmonary disease treated with long acting bronchodilators. Lancet 2009; 374, 695-703.
- Izquierdo J.L. et al. The PDE4 inhibitor roflumilast provides additional clinical benefit in COPD patients receiving salmeterol. Abstract 1627, presented at the European Respiratory Society Annual Congress 2009.
- WHO. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Geneva: World Health Organization. URL (accessed 22/06/09): <http://www.who.int/respiratory/copd/en>.
- WHO. World health statistics: 2008. 2008. Geneva: World Health Organization.
- Soler-Cataluna J.J. et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2005; 60: 925-931.
- Wedzicha J.A. and Seemungal TAR. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. Lancet 2007; 370: 786-96.
- British Lung Foundation (BLF) Breathing Fear: The COPD Effect. 2003. Download at <http://www.lunguk.org>.
- Halpin D. Mortality in COPD: Inevitable or Preventable? Insights from the Cardiovascular Arena. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2008. 5:3, 187-200.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2008. Available from <http://www.goldcopd.com>.

Подготовил Алексей Гладкий



ANNUAL CONGRESS VIENNA 2009