



Проникновенный

По материалам симпозиума компании Nyscomed, прошедшего в рамках конгресса

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Ежегодно только в Европе от ХОЗЛ умирает более чем 300 тыс. больных. Более того, смертность от ХОЗЛ неуклонно растет и, по прогнозам ВОЗ, в ближайшие 10 лет увеличится практически на 30%. Это обуславливает высокий интерес специалистов всего мира к изучению причин возникновения и поиску новых подходов в терапии этого жизнеугрожающего заболевания. На сегодняшний день доказаны роль хронического воспаления в патогенезе ХОЗЛ и его вклад в развитие сопутствующих заболеваний. Это привело к открытию нового класса препаратов, уменьшающих воспаление посредством блокады фермента фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4). Первым представителем нового терапевтического класса стал препарат Даксас® (рофлумиласт), разработанный компанией Nyscomed для пациентов с тяжелыми формами ХОЗЛ, ассоциированными с хроническим бронхитом.

19 сентября в г. Барселоне (Испания) в рамках XX Международного конгресса Европейского респираторного общества (ERS) состоялся симпозиум компании Nyscomed «Проникновенный взгляд в глубины ХОЗЛ», в ходе которого ведущие специалисты в области пульмонологии еще раз обратили внимание практических врачей на значение воспаления в патогенезе ХОЗЛ и роль противовоспалительной терапии, в частности препарата Даксас® (рофлумиласт), в улучшении течения этого заболевания.



Во вступительном докладе председатель симпозиума **Хосе-Луис Изквьердо-Алонсо (Jose-Luis Izquierdo-Alonso)**, больницы Медицинского университета, г. Гвадалахара (Испания) отметил, что в настоящее время заболеваемость ХОЗЛ во всем мире приобретает угрожающие масштабы и остается серьезной глобальной проблемой здравоохранения, требующей новых терапевтических подходов.

— Существующие виды терапии ХОЗЛ направлены на уменьшение симптомов заболевания, снижение частоты и длительности обострений, что в конечном итоге должно повысить выживаемость пациентов. Несмотря на это, ХОЗЛ все еще остается ведущей причиной смертности в США и странах Европы.

Значительный вклад в прогрессирование заболевания и смертность пациентов с ХОЗЛ вносят обострения. По определению GOLD, «обострение ХОЗЛ — это эпизод в естественном течении заболевания, характеризующийся усилением одышки, кашля и/или отделения мокроты, которое выходит за пределы нормальной суточной вариабельности симптомов, имеет острое начало и может потребовать изменения схемы обычной терапии пациентов с ХОЗЛ». Причиной обострений могут быть как инфекционные, так и неинфекционные факторы. Доказано, что чем чаще у пациентов с ХОЗЛ возникают обострения, тем ниже выживаемость таких больных (рис. 1). В связи с этим одной из первоочередных задач, стоящей перед клиницистом, является как предотвращение развития обострений, так и уменьшение их частоты и длительности.

Таким образом, в настоящее время возникла острая необходимость в оптимизации терапии ХОЗЛ и проведении дальнейших исследований, которые помогут глубже изучить механизмы развития и прогрессирования этой патологии.



Профессор кафедры пульмонологии Национального института сердца и легких **Питер Барнс (Peter Barnes)**, г. Лондон (Великобритания), посвятил свой доклад патогенетическим особенностям ХОЗЛ и рассказал об инновационных подходах в противовоспалительной терапии данного заболевания.

— Факторами риска развития ХОЗЛ являются курение и вдыхание других патогенных ингаляционных

частиц или газов, вызывающих воспалительный процесс в тканях легкого. ХОЗЛ характеризуется увеличением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов, в частности CD8+ клеток, в различных участках легких. У некоторых пациентов может наблюдаться увеличение числа эозинофилов, особенно во время обострения заболевания. Клетки воспаления способны высвобождать различные цитокины и медиаторы, среди которых следует отметить лейкотриен В4, интерлейкин-8 (ИЛ-8) и фактор некроза опухоли α (TNFα). Патогенные ингаляционные раздражители также способны вызывать окислительный стресс, который, в свою очередь, способствует активному выделению протеаз макрофагами и нейтрофилами. Основными протеазами, вовлеченными в патогенез ХОЗЛ, являются нейтрофильная эластаза, катепсины G, B, L, S и различные матриксные металлопротеиназы. Именно с влиянием этих протеаз связывают развитие деструкции в ткани легкого и стенках альвеол.

В настоящее время ученые уже создали и продолжают разрабатывать большое количество препаратов для противовоспалительной терапии ХОЗЛ. Однако на сегодняшний день среди множества таких препаратов только рофлумиласт доказал высокую эффективность в лечении ХОЗЛ (табл. 1).

Рофлумиласт является селективным ингибитором фермента ФДЭ-4 и обладает новым уникальным механизмом действия, направленным на главные звенья воспалительного процесса, являющегося основой ХОЗЛ (рис. 2).

Основное действие препарата обусловлено его активным метаболитом — рофлумиласт-N-оксидом. Максимальная концентрация рофлумиласта в плазме крови достигается в среднем через 1 ч (0,5-2 ч), а его активного метаболита — через 8 ч (4-13 ч) после приема. Период полувыведения рофлумиласта составляет 10-20 ч,

а рофлумиласт-N-оксида — 27 ч, что и обеспечивает длительное действие препарата.

Рофлумиласт обладает сбалансированной активностью против всех 4 подтипов ФДЭ-4 (A-D). Следствием блокирования этого фермента является повышение уровня цАМФ — основного медиатора, уменьшающего воспаление при ХОЗЛ. В отличие от теофиллинов рофлумиласт, а именно его активный метаболит, более выражено блокирует ФДЭ-4 и не

Таблица 1. Эффективность противовоспалительной терапии ХОЗЛ

Антагонисты/ингибиторы специфических медиаторов	Эффективность в лечении ХОЗЛ	Препараты с широким противовоспалительным диапазоном действия	Эффективность в лечении ХОЗЛ
Ингибиторы TNF	Неэффективны	Ингибиторы ФДЭ-4 (рофлумиласт)	Эффективны
Ингибиторы ИЛ-8	Неэффективны	Ингибиторы NFκB	Неэффективны
Антагонисты лейкотриена В4	Неэффективны	Ингибиторы p38 MAP-киназ	На стадии разработки
Блокаторы рецепторов CXCR2	На стадии разработки	Ингибиторы тирозинкиназы JAK	На стадии разработки

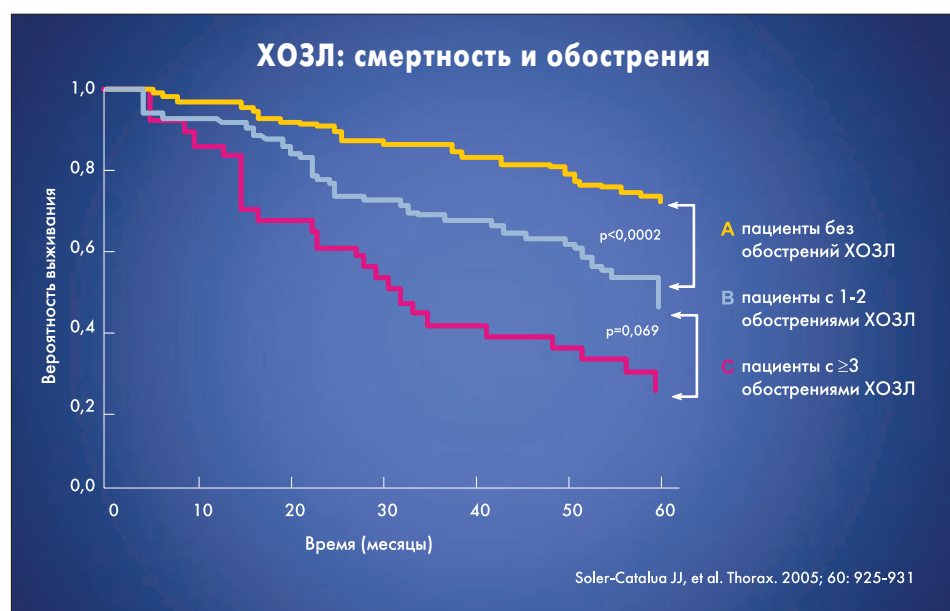


Рис. 1. Влияние частоты обострений на выживаемость пациентов с ХОЗЛ

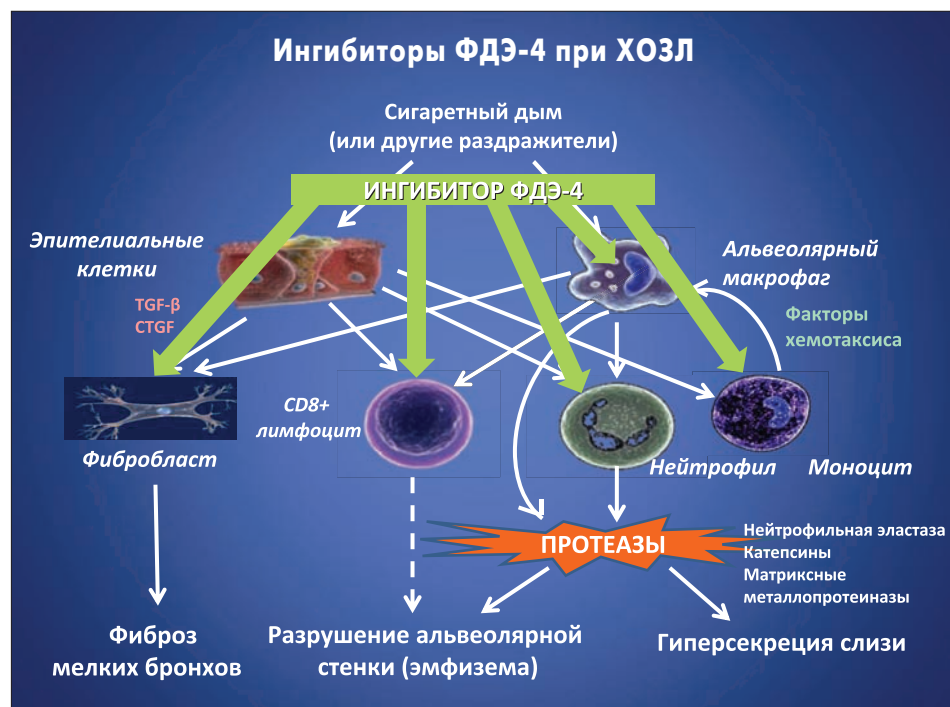


Рис. 2. Уровни влияния ингибиторов ФДЭ-4

Взгляд в глубины ХОЗЛ

Европейского респираторного общества (ERS), 19 сентября, г. Барселона, Испания

влияет на ФДЭ-3, которая отвечает за бронходилатацию (Lungarella et al., 2010).

Мощное противовоспалительное действие рофлумиласта также объясняется подавлением хемотаксиса и активации лейкоцитов, снижением продукции цитокинов *in vitro* и в экспериментальных моделях, а также уменьшением содержания нейтрофилов и эозинофилов в мокроте у больных ХОЗЛ. Было доказано, что рофлумиласт снижает накопление гидропероксидов жиров в бронхоальвеолярном лаваже и в отличие от кортикостероидов уменьшает высвобождение реактивных соединений кислорода, которые появляются в результате активации окислительного стресса.

В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании (Hohlfield et al., 2008) с участием 37 здоровых добровольцев изучалось влияние рофлумиласта на воспаление в легких, вызываемое введением эндотоксина. Эндотоксин способствовал повышению количества клеток воспаления в бронхиальном лаваже, тогда как добавление к нему рофлумиласта снижало их общее количество на 36% (нейтрофилов на 39%, эозинофилов на 74%) по сравнению с плацебо.

В другом исследовании (Grootendorst et al., 2007) изучались противовоспалительные свойства рофлумиласта у 38 пациентов с ХОЗЛ (ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора – 61% от должного). Пациенты принимали 500 мкг/сут рофлумиласта или плацебо в течение 4 нед. Рофлумиласт достоверно снижал количество нейтрофилов и эозинофилов в мокроте по сравнению с плацебо на 35,5 и 50% соответственно. Уровни ИЛ-8, нейтрофильной эластазы, α_2 -макроглобулина и катионного белка эозинофилов, а также высвобождение TNF α клетками воспаления достоверно снижались в группе терапии рофлумиластом по сравнению с плацебо ($p < 0,05$ во всех случаях).

Длительное течение ХОЗЛ неизбежно приводит к ремоделированию легких. В данный процесс вовлечены многие клетки, такие как фибробласты, эндотелиоциты и клетки эпителия. Поскольку ФДЭ-4 содержится во всех клетках воспаления, ее блокада рофлумиластом предотвращает ремоделирование легких, замедляя появление эмфиземы.

Важнейшим компонентом нормального функционирования дыхательных путей является адекватный мукоцилиарный транспорт, который зависит от скоординированности действия ресниччатого аппарата мерцательного эпителия, а также качественных и количественных характеристик бронхиального секрета. Курение и другие факторы риска нарушают движение ресничек (вплоть до полной их остановки) и повышают продукцию муцина (MUC5AC). Гиперсекреция слизи является характерной чертой ХОЗЛ, которая не поддается терапии ингаляционными кортикостероидами. Рофлумиласт дозозависимо снижает гиперэкспрессию гена MUC5AC и увеличивает частоту биения ресничек мерцательного эпителия, тем самым способствуя улучшению мукоцилиарного клиренса.



Таким образом, рофлумиласт:

- является сильным и селективным блокатором фермента ФДЭ-4, длительное действие которого реализуется благодаря наличию активного метаболита рофлумиласта-N-оксида;
- является эффективным ингибитором клеток воспаления (нейтрофилов, моноцитов, CD4+, CD8+) и основных структурных клеток *in vitro* (эпителиальных клеток, фибробластов);
- доказанно снижает воспаление, уменьшая количество нейтрофилов *in vivo*;
- не имеет прямого бронхорасширяющего действия.



Профессор Фернандо Мартинес (Fernando Martinez), отделение пульмонологии и медицины неотложных состояний Университета штата Мичиган (США), представил результаты клинических исследований, в которых изучалась эффективность противовоспалительной терапии ХОЗЛ.

– В 2003 г. специалисты Лейденского университета (Gamble et al.) изучили эффекты, возникающие при блокаде фермента ФДЭ-4 у пациентов с ХОЗЛ. В исследовании с применением циломиласта впервые было обнаружено уменьшение количества клеток воспаления (CD8+, макрофагов, нейтрофилов) в ткани легкого у пациентов с ХОЗЛ при использовании ингибитора ФДЭ-4.

Доказательства противовоспалительного действия рофлумиласта были получены несколько позже. Результаты многих исследований показали, что этот препарат снижает количество лейкоцитов (в т. ч. эозинофилов и нейтрофилов) в мокроте у пациентов с ХОЗЛ (Grootendorst, 2007).

В прошлом году были опубликованы результаты двух базовых 12-месячных плацебо контролируемых исследований (M2-124; M2-125), конечными точками которых являлись изучение влияния рофлумиласта на показатели функции легких и количество умеренных и тяжелых обострений у пациентов с ХОЗЛ (Calverley et al., 2009). Критериями включения были:

- возраст старше 40 лет;
- тяжелые и очень тяжелые формы ХОЗЛ, ассоциированные с хроническим бронхитом;
- ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора $\leq 50\%$ от должного;
- отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ $\leq 70\%$ (после ингаляции бронходилататора);
- одно и более умеренное и/или тяжелое обострение ХОЗЛ в течение последнего года до момента включения в исследование;
- отсутствие сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на проведение исследования или на оценку его результатов;
- бывшие или активные курильщики со стажем курения не менее 20 пачко-лет.

Участники были рандомизированы в группы терапии рофлумиластом (500 мкг 1 р/сут внутрь) и плацебо. Наблюдение проводилось в течение 52 нед. В ходе исследований пациентам разрешалось использовать β_2 -агонисты длительного или короткого действия, а также короткодействующие антихолинергические препараты. Запрещалось применение ингаляционных

кортикостероидов (ИКС) и антихолинергических препаратов пролонгированного действия.

В обоих исследованиях рофлумиласт значительно снизил частоту обострений. Так, частота умеренных и тяжелых обострений за период лечения составила 1,14 в год у пациентов, получавших рофлумиласт, по сравнению с 1,37 в год у больных в группе плацебо, что соответствует снижению риска на 17%. Следует отметить, что эффективность рофлумиласта была выше в подгруппе пациентов с частыми обострениями (2 и более в год): у них риск умеренных и тяжелых обострений в течение года снижался на 22,3% (частота обострений 1,51 в год у пациентов в группе рофлумиласта против 1,95 в группе плацебо; $p = 0,002$).

Терапия рофлумиластом приводила к улучшению функции легких, а именно к увеличению ОФВ₁. К концу исследований разница ОФВ₁ в группах рофлумиласта и плацебо, измеряемого до и после ингаляции бронходилататоров, составила 48 и 55 мл в пользу рофлумиласта (в обоих случаях $p < 0,0001$). Следует отметить, что эффекты рофлумиласта не зависели от сопутствующего применения β_2 -агонистов длительного действия.

В двух других плацебо контролируемых исследованиях, в которых рофлумиласт использовался вместе с широко известными бронходилататорами длительного действия (сальметеролом в исследовании M2-127; тиотропия бромидом в исследовании M2-128), изучались преимущества таких комбинаций у пациентов с умеренной и тяжелой ХОЗЛ (Fabbri et al., 2009).

В первом исследовании (M2-127) приняли участие 933 пациента в возрасте старше 40 лет с умеренными или тяжелыми формами ХОЗЛ и стажем курения не менее 10 пачко-лет. Критериями включения также служили показатели ОФВ₁/ФЖЕЛ после ингаляции бронходилататора $\leq 70\%$, ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора $\geq 40\%$ и $\leq 70\%$ от должного и снижение ОФВ₁ после назначения сальбутамола в дозе 400 мкг $\leq 12\%$ (≤ 200 мл). Наличие за последний год обострений не являлось критерием включения в исследование. После 4-недельного вводного периода пациентов рандомизировали в группу терапии рофлумиластом в дозе 500 мкг/сут или группу плацебо. Участники обеих групп принимали сальметерол в дозе 50 мкг 2 р/сут в качестве поддерживающей терапии.

Во второе исследование (M2-128) было включено 743 пациента, которые в качестве поддерживающей терапии принимали тиотропий в дозе 18 мкг 1 р/сут. Дополнительным критерием включения являлось применение этого препарата как минимум 3 мес до момента начала исследования. Отличие исследования с использованием тиотропия заключалось в том, что его участники имели более выраженные симптомы заболевания

по сравнению с пациентами, принявшими участие в исследовании с сальметеролом, а именно: все они принимали скорпомощные препараты и отмечали хронический кашель с выделением мокроты.

Результаты обоих исследований показали, что добавление рофлумиласта к поддерживающей бронходилатационной терапии улучшает функцию легких, повышая ОФВ₁ до ингаляции бронходилататора в исследовании M2-127 на 49 мл ($p < 0,0001$), в исследовании M2-128 – на 80 мл ($p < 0,0001$) (рис. 3).

Было также доказано положительное влияние

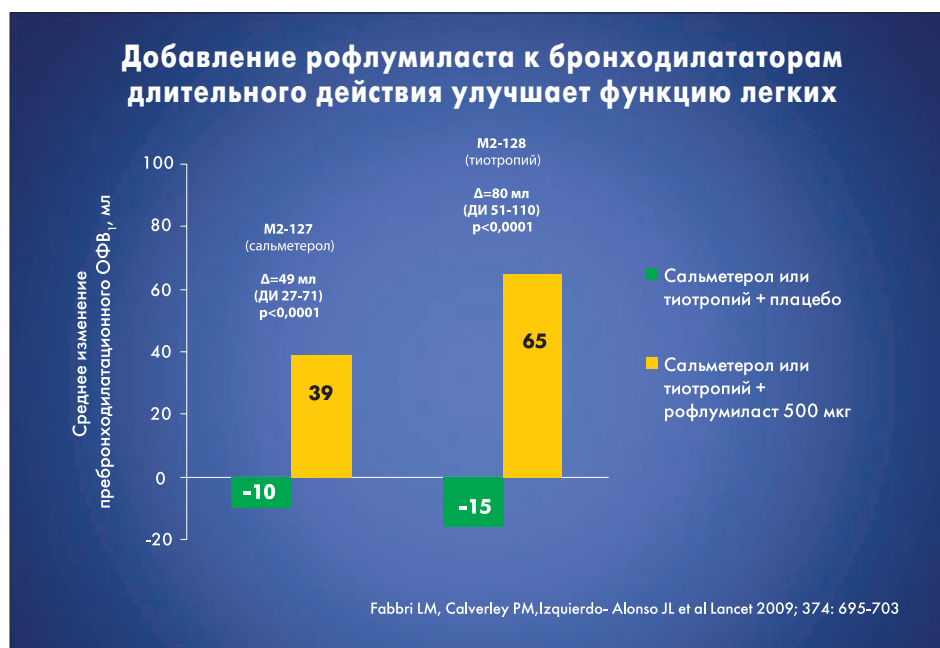


Рис. 3. Изменение показателей ОФВ₁ при добавлении рофлумиласта к бронходилатационной терапии

Продолжение на стр. 26.

Проникновенный взгляд в глубины ХОЗЛ

По материалам симпозиума компании Nycomed, прошедшего в рамках конгресса Европейского респираторного общества (ERS), 19 сентября, г. Барселона, Испания

Продолжение. Начало на стр. 24.

рофлумиласта на снижение количества умеренных и тяжелых обострений: в исследовании с сальметеролом в группе пациентов, принимающих рофлумиласт, обострения зафиксированы в 11% случаев, в то время как в группе монотерапии сальметеролом — в 18% случаев (ОР 0,60; $p=0,0015$). Аналогичные результаты были получены в исследовании с тиотропием (11% пациентов в группе рофлумиласт + тиотропий, 16% в группе монотерапии тиотропием, ОР 0,73; $p=0,0867$).

Кроме того, прием рофлумиласта позволил отсрочить наступление первого обострения. В исследовании M2-127 среднее время до первого умеренного или тяжелого обострения у пациентов группы терапии сальметерол + рофлумиласт составило 83 дня по сравнению с 71 днем в группе монотерапии сальметеролом (ОР 0,6; $p=0,0067$). В исследовании M2-128 у пациентов в группе комбинированной терапии (рофлумиласт + тиотропий) среднее время до развития легкого, умеренного или тяжелого обострения было 50 дней, а в группе монотерапии тиотропием — 37 дней (ОР 0,8; $p=0,1959$). Также добавление рофлумиласта к терапии тиотропием значительно снизило потребность в использовании скорпомощных препаратов по сравнению с группой монотерапии тиотропием ($p=0,0004$).

Таким образом, использование рофлумиласта в качестве дополнительной терапии к бронходилатационному лечению улучшает функцию легких и, что еще важнее, уменьшает частоту развития умеренных (требующих терапии системными кортикостероидами) и тяжелых (приводящих к госпитализации или смерти) обострений у пациентов с ХОЗЛ.



Профессор Стефан И. Реннард (Stephen I. Rennard), Университет штата Небраска (США), представил данные о безопасности рофлумиласта, полученные на основании клинических исследований.

— Объединенные данные по безопасности рофлумиласта

при ХОЗЛ включают результаты 14 плацебо контролируемых исследований II и III фазы с участием более 12 тыс. пациентов. Наиболее частые нежелательные явления, связанные с приемом препарата, представлены в таблице 2.

Прекращение терапии по причине нежелательных явлений в группе приема рофлумиласта 500 мкг/сут наблюдалось у 14,3% пациентов, в группе плацебо — у 9,2% больных. Наиболее часто пациенты отказывались от лечения из-за побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (5,1 и 0,8% соответственно), в частности диареи (2,5 против <0,1%) и тошноты (1,6 против 0,2%).

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные явления, выявленные у пациентов в клинических исследованиях

Нежелательные явления	Плацебо (n=5491), %	Рофлумиласт 500 мкг (n=5766), %
Все нежелательные явления	62,8	67,2
Обострения ХОЗЛ	23,1	19,8
Диарея	2,6	10,1
Потеря веса	1,8	6,8
Назофарингит	6,3	6,3
Тошнота	1,4	5,2
Головная боль	2,0	4,6
Инфекции нижних отделов дыхательных путей	4,3	3,8
Бронхит	3,5	3,1
Боль в спине	2,1	3,1
Бессонница	0,9	2,6
Грипп	2,4	2,5
Головокружение	1,2	2,4
Снижение аппетита	0,4	2,2
Пневмония	2,0	1,8

Серьезные нежелательные явления у пациентов в группе рофлумиласта возникали в 13,5% случаев по сравнению с 14,2% в группе плацебо.

Всего в группе рофлумиласта за период наблюдения умерли 84 пациента (1,5%), в группе плацебо — 86 пациентов (1,6%). Частота нежелательных явлений, связанных с летальным исходом, была сопоставима в группе рофлумиласта 500 мкг/сут и плацебо: смерть по причине ХОЗЛ — 0,3 против 0,4%; пневмония — 0,2 против 0,2%; инфаркт миокарда — 0,1 против <0,1%; острая дыхательная недостаточность — 0,1 против <0,1% и внезапная смерть — <0,1 против <0,1% соответственно.

Таким образом, анализ результатов безопасности рофлумиласта в исследованиях продемонстрировал отсутствие различий в частоте серьезных нежелательных явлений и показателях смертности. При этом частота прекращения терапии по причине развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в группе рофлумиласта была на 5% выше таковой в группе плацебо.

Отдельно следует остановиться на таком нежелательном явлении, как потеря веса, которое отслеживалось в исследованиях M2-124 и M2-125. Объединенный анализ результатов этих исследований показал, что в группе плацебо (1545 пациентов) за 52 нед терапии масса тела пациентов увеличилась на 0,1 кг (+0,3%), тогда как в группе рофлумиласта в дозе 500 мкг/сут (1547 пациентов) снизилась на 2,1 кг (-2,7%). Было отмечено, что наиболее выраженное уменьшение массы тела в период терапии рофлумиластом наблюдалось у больных с избыточным весом: чем выше был исходный индекс массы тела у пациентов в начале исследования, тем больше снижался вес в ходе терапии рофлумиластом. Не было обнаружено повышения риска смерти по причине потери веса на терапии рофлумиластом по сравнению с плацебо. Практически у всех больных, у которых наблюдалось снижение веса, после прекращения терапии масса тела восстанавливалась.

В исследованиях детально изучались все психоневрологические нарушения, возникающие в ходе наблюдения. Так, в группе плацебо нарушения психики и поведения отмечались у 3,0% пациентов, в группе рофлумиласта в дозе 500 мкг/сут — у 6,0%; из них: бессонница/нарушения сна — 1,1 против 3,0%, тревожные расстройства — 0,8 против 1,4%, депрессия/изменение настроения — 0,8 против 1,4% соответственно. Нарушения со стороны нервной системы выявили у 5,5% участников в группе плацебо и у 10,7% больных в группе рофлумиласта. Из более чем 12 тыс. наблюдаемых пациентов было зарегистрировано 5 случаев суицидального поведения в группе терапии рофлумиластом, включая 3 завершенные попытки суицида, против 1 случая в группе плацебо. Анализ всех случаев суицидального поведения показал, что 2 завершенных суицида были осуществлены через 20 дней после отмены

препарата, 1 — во время терапии рофлумиластом. Незавершенные попытки суицида зарегистрированы у 2 пациентов с депрессией и суицидальными попытками в анамнезе.

Применение рофлумиласта в дозе до 1000 мкг не приводило к изменениям проводимости и сократимости миокарда. Кроме того, не было показано повышения сердечно-сосудистой смертности у больных, принимающих данный препарат.

В целом на основании анализа большой базы данных можно сделать вывод о приемлемом профиле безопасности рофлумиласта у пациентов с ХОЗЛ. Наиболее частые нежелательные явления, такие как тошнота, диарея и снижение массы тела, в основном были умеренно выражены и не требовали отмены терапии. Кроме того, не было доказано связи терапии рофлумиластом с повышением общей смертности, риска развития пневмонии, сердечно-сосудистой смертности и онкозаболеваемости.



Итоги заседания подвел профессор Леонардо М. Фаббри (Leonardo M. Fabbri), Университет г. Модена и г. Реджио Эмилия (Италия), рассказав о популяции пациентов, которым необходима терапия рофлумиластом.

— Одной из целей терапии ХОЗЛ является предотвращение развития обострений.

Большая часть пациентов с ХОЗЛ отмечают 2-3 обострения в год, при этом частота обострений зависит от тяжести заболевания. Опасность частых обострений объясняется риском снижения функции легких, повышением числа госпитализаций и увеличением уровня смертности.

Доказано, что добавление рофлумиласта к бронходилатационной терапии у пациентов с тяжелыми стадиями ХОЗЛ (ОФВ₁ после ингаляции бронходилататора <50% от должного), ассоциированными с хроническим бронхитом и частыми обострениями в анамнезе, улучшает функцию легких и снижает количество обострений.

При добавлении рофлумиласта к поддерживающей терапии первой линии эффективность такой комбинации в снижении частоты обострений у пациентов с тяжелыми формами ХОЗЛ превышает таковую большинства препаратов, применяемых для лечения данного заболевания. Так, например, в исследовании TRISTAN (Trial of Inhaled STeroid ANd long-acting β_2 -agonist) изучалась популяция пациентов, подобная таковой в исследованиях M2-124/125. В данном исследовании 1465 больным ХОЗЛ назначали сальметерол и/или флутиказон. Было показано снижение относительного риска обострений на 9% у пациентов в группе комбинации флутиказона и сальметерола по сравнению с монотерапией сальметеролом. В объединенном анализе результатов исследований M2-124/125 частота обострений при использовании рофлумиласта в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия по сравнению с монотерапией бронходилататорами снизилась на 21%.

При комбинации рофлумиласта практически со всеми препаратами, используемыми в терапии ХОЗЛ (β_2 -агонистами длительного действия, тиотропием, ИКС), отмечается аддитивный эффект. Исключение составляют теofilлины, которые в сочетании с рофлумиластом можно назначать только короткими курсами при обострениях ХОЗЛ.

Основные преимущества использования рофлумиласта в клинической практике можно сформулировать следующим образом:

- рофлумиласт обеспечивает блокаду специфического воспалительного процесса при ХОЗЛ;
- у пациентов с тяжелыми и очень тяжелыми формами ХОЗЛ, ассоциированными с хроническим бронхитом и частыми обострениями в анамнезе, рофлумиласт улучшает функцию легких и предотвращает развитие обострений;
- имеет аддитивный эффект с бронходилататорами;
- комбинируется практически со всеми препаратами для терапии ХОЗЛ;
- обладает хорошим профилем безопасности.

Подготовила **Ольга Татаренко**

