

# Терапия ХОЗЛ: все ли мы делаем для оптимального контроля заболевания?

**Симпозиум с таким названием привлек большое внимание участников XXII Российского национального конгресса по болезням органов дыхания, проходившего в октябре прошлого года в г. Москве. В рамках симпозиума были рассмотрены возможные пути улучшения контроля хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), представляющего собой одну из наиболее серьезных проблем современной пульмонологии. В частности, обсуждался вопрос о необходимости фенотипирования пациентов с ХОЗЛ и персонализации терапии в зависимости от преобладающего фенотипа заболевания. Подробному разбору подверглись фенотипы ХОЗЛ с частыми обострениями в анамнезе и с хроническим бронхитом как наиболее приоритетные на сегодняшний день в плане определения прогноза заболевания и выбора максимально эффективной терапии. Уверены, что представленная на этом мероприятии информация окажется интересной и полезной и для наших читателей.**

## Фенотипирование пациентов с ХОЗЛ: ключ к успешной терапии



Вопросу фенотипирования пациентов с ХОЗЛ посвятил доклад заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии ФМБА России, доктор медицинских наук, профессор Сергей Николаевич Авдеев.

— Как представления об этиологии, патогенезе и естественном течении ХОЗЛ, так и подходы к лечению этого заболевания постоянно дополняются, дорабатываются, совершенствуются. Серьезные изменения, произошедшие за последнее время, нашли свое отражение в новой редакции международного клинического руководства GOLD, опубликованной в конце 2011 года. Группой экспертов были пересмотрены и определены, и классификация, и подходы к ведению больных ХОЗЛ.

Важным нововведением в GOLD-2011 стало то, что в основу разделения пациентов на группы и, следовательно, выбора для них схемы терапии в новых рекомендациях была положена не только степень нарушения функции легких по данным спирометрии (показатель  $ОФВ_1$ ), как это было ранее, но и другие важные параметры — выраженность симптомов болезни и частота обострений в анамнезе. Было доказано, что пациенты с одинаковой степенью нарушения функции внешнего дыхания могут существенно отличаться по выраженности симптомов, частоте обострений, прогнозу (будущим рискам) и, соответственно, требуют разного подхода к лечению. Таким образом, комплексная оценка состояния больного, предложенная в новой редакции руководства GOLD, позволяет подобрать максимально эффективную терапию для каждой категории больных.

Понимание того, что популяция больных ХОЗЛ является весьма разнородной по разным параметрам, стало основанием для появления такого понятия, как фенотип ХОЗЛ. Первая попытка разделить пациентов с хроническим бронхитом на разные группы в зависимости от особенностей течения заболевания и клинической картины была предпринята еще полвека назад, когда были выделены два типа болезни — бронхитический и эмфизематозный. Сегодня же гетерогенность ХОЗЛ просто поражает — начиная от морфологической картины и заканчивая прогнозом заболевания. Патоморфолог при изучении гистологического материала, взятого у больных ХОЗЛ, может увидеть совершенно разную картину — центриацинарную эмфизему, панацинарную эмфизему, бронхоэктазы, бронхиолит. Не меньше отличий увидит на компьютерных томограммах рентгенолог, а в клинической картине — терапевт (пульмонолог). То есть, речь идет о многообразии фенотипов ХОЗЛ.

Согласно современному определению клиническим фенотипом называют признак заболевания или комбинацию таких признаков, которые описывают различия между больными ХОЗЛ и связаны с клинически значимыми исходами. Соответственно, фенотип ХОЗЛ — это характерная черта или комбинация таких черт, которые описывают различия между пациентами с ХОЗЛ, связанные с клинически значимыми исходами, такими как симптомы, обострения, ответ на терапию, скорость прогрессирования заболевания, смерть.

В настоящее время предложен ряд клинических фенотипов ХОЗЛ, то есть таких черт, которые присущи не всем больным, но при этом могут влиять на исход заболевания:

- эмфизема;
- хронический бронхит;

- частые обострения;
- сочетание с астмой;
- быстрое прогрессирование;
- первичная эмфизема (генетически обусловленная);
- колонизация нижних дыхательных путей;
- бронхоэктазы;
- коморбидные состояния;
- раннее начало симптомов;
- системное воспаление.

Некоторые из них уже имеют веские доказательства, другие еще изучаются. Кроме того, важно понимать, что у одного пациента может быть одновременно несколько фенотипов ХОЗЛ (перекрест фенотипов).

В руководстве GOLD пока нет раздела, посвященного фенотипам ХОЗЛ. По всей видимости, это удел будущего. Для того чтобы те или иные положения были включены в это руководство, они должны иметь убедительную доказательную базу и пройти проверку временем.

В то же время некоторые национальные руководства смелее идут вперед. Например, в испанском клиническом руководстве (2012) подходы к терапии ХОЗЛ уже определяются фенотипом ХОЗЛ. Эксперты выделили так называемые прагматические фенотипы, то есть такие, что могут быть определены в реальной клинической практике, действительно влияют на прогноз и характеризуются особым ответом на ту или иную терапию. Тремя основными прагматическими фенотипами являются: смешанный фенотип ХОЗЛ в сочетании с астмой, фенотип с частыми обострениями и фенотип с эмфиземой и гиперинфляцией. Согласно мнению испанских экспертов, хронический бронхит может сопровождать каждый из этих трех основных фенотипов, поэтому его предложено описывать как модифицирующий фактор трех основных фенотипов. Кроме того, основные фенотипы также могут сочетаться друг с другом (M. Miravittles et al., 2012).

Рассмотрим подробнее основные клинические фенотипы ХОЗЛ.

**Бронхитический фенотип** давно известен клиницистам. Традиционно его определяют клинически при наличии кашля с продукцией мокроты на протяжении как минимум трех месяцев в течение двух последующих лет. Кроме того, помощь в идентификации пациентов с бронхитическим фенотипом оказывает такой метод диагностики, как компьютерная томография высокого разрешения, которая показывает существенное утолщение стенки бронха относительно площади его просвета. Клиническая значимость бронхитического фенотипа показана в ряде исследований. Например, в исследовании COPDGene с участием 1071 пациента с ХОЗЛ (Kim et al., 2011) было установлено, что наличие хронического бронхита существенно повышает риск обострений. Так, в когорте больных ХОЗЛ без хронического бронхита частота обострений составила 0,63 эпизода на одного пациента, а с таковым — 1,21 ( $p=0,024$ ), на долю тяжелых обострений пришлось 20 и 26,6% соответственно ( $p=0,027$ ).

**Эмфизематозный фенотип** определяется морфологически как наличие постоянного расширения дыхательных путей дистальнее терминальных бронхиол, ассоциированное с деструкцией стенок альвеол, не связанное с фиброзом. Диагностировать прижизненно эмфизематозный фенотип позволяет компьютерная томография. Этот фенотип также имеет большое клиническое значение. Недавно было показано, что у больных с выраженной эмфиземой достоверно больше скорость прогрессирования заболевания (снижения  $ОФВ_1$ ) по сравнению с больными ХОЗЛ без эмфиземы или с умеренной эмфиземой.

Фенотип с частыми обострениями клинически определяется очень просто — при наличии двух и более обострений за прошедший год. Известно и вполне закономерно, что частота обострений прямо коррелирует с тяжестью бронхообструкции, что было в очередной раз подтверждено в исследовании ECLIPSE. Однако это исследование открыло и новые грани проблемы обострений ХОЗЛ. В частности, было продемонстрировано, что даже при умеренно выраженном нарушении функции легких, то есть на ранней стадии заболевания (GOLD II), у значительной части больных (22%) также отмечаются частые обострения (рис. 1). Стало понятно, что частые обострения — это проблема не только пациентов с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ. Еще один важный вывод исследования ECLIPSE заключается в том, что фенотип с частыми обострениями является устойчивым фенотипом. Другими словами, если у пациента в текущем году наблюдаются частые обострения, то их вероятность высока в последующем.

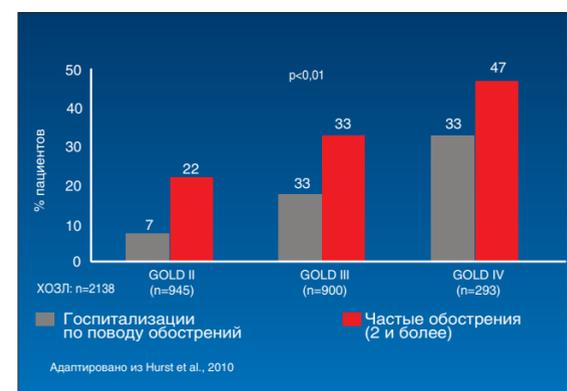


Рис. 1. Частота обострений ХОЗЛ в зависимости от стадии заболевания

Практическое значение имеет и фенотип ХОЗЛ в сочетании с астмой. Он часто бывает у курильщиков с бронхиальной астмой. По данным Soriano et al. (2003), примерно четверть больных ХОЗЛ в возрасте 50-59 лет страдают астмой, половина — в возрасте 70-79 лет. Другие исследования подтверждают, что примерно для 20-40% больных ХОЗЛ характерны те или иные признаки астмы: эозинофилия мокроты, достаточно хороший ответ на кортикостероиды, высокая концентрация оксида азота в выдыхаемом воздухе, положительный тест на обратимость бронхообструкции.

Что же дает идентификация пациентов с указанными клиническими фенотипами ХОЗЛ? Знание фенотипа помогает, во-первых, точнее определить прогноз и, во-вторых, выбрать наилучшую тактику лечения.

Проведено немало исследований, показавших, что больные с разными фенотипами ХОЗЛ могут по-разному отвечать на ту или иную терапию.

Ярким примером высокой эффективности фенотип-ориентированной терапии является рофлумиласт — инновационный противовоспалительный препарат, созданный специально для лечения ХОЗЛ. В общей популяции больных ХОЗЛ он показал способность дополнительно снижать частоту обострений на 14% по сравнению с группой плацебо (по данным объединенного анализа результатов исследований OPUS (M2-111) и RATIO (M2-112)). Если же подойти к назначению терапии более целенаправленно, с учетом фенотипа, то мы увидим еще более впечатляющие результаты. Напомним, что в настоящее время рофлумиласт показан прежде всего пациентам с тяжелым и очень тяжелым ХОЗЛ, наличием хронического бронхита (то есть, кашля с отделением мокроты) и с частыми обострениями в анамнезе. После того как из общей популяции больных ХОЗЛ выделили подгруппу пациентов с хроническим бронхитом, оказалось, что у них рофлумиласт обеспечивает снижение частоты обострений уже на 26,2%, то есть почти в 2 раза выше, чем в общей когорте больных ХОЗЛ. Анализ исследований AURA (M2-124) и HERMES (M2-125) показал, что частота обострений ХОЗЛ снижается при применении рофлумиласта на 16,9%, при этом в подгруппе с нечастыми обострениями (менее двух за прошедший год) — на 16,5%, а частыми (два и более обострений за год) — на 22,3%.

Ранее уже было отмечено, что фенотип с частыми обострениями является устойчивым. Однако эффективность рофлумиласта у этой категории больных настолько высока, что он может перевести определенную часть пациентов из подгруппы с частыми в подгруппу с нечастыми обострениями, то есть модифицировать фенотип.

► По данным Wedzicha et al. (2011), к концу первого года терапии среди пациентов с частыми обострениями ХОЗЛ в анамнезе этот фенотип сохранился у 40,8% больных группы плацебо и только у 32% – рофлумиласта. Таким образом, 68% пациентов с ХОЗЛ, исходно имевших фенотип с частыми обострениями, перешли в группу нечастых обострений после года терапии рофлумиластом.

Когда рофлумиласт только появился на фармацевтическом рынке и были представлены результаты первых исследований, говорилось о том, что одним из его побочных эффектов является снижение массы тела. Это вызывало некоторые опасения, поскольку известно, что тяжелые стадии этого заболевания нередко сопровождаются кахексией. Однако дальнейшие исследования и анализы позволили установить, что рофлумиласт способствует снижению массы тела в зависимости от исходного веса, то есть преимущественно у лиц с его избытком или ожирением. Более того, снижение массы тела происходит главным образом за счет жировой ткани. Таким образом, то, что раньше казалось недостатком, сегодня представляется преимуществом препарата и позволяет выделить еще одну группу пациентов, в которой применение этого ингибитора фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ-4) может принести дополнительную пользу. Речь идет о лицах с ХОЗЛ и избыточной массой тела/ожирением.

Эта способность рофлумиласта позволила предположить наличие и других благоприятных метаболических эффектов у этого препарата и продолжить его изучение в этом направлении. В исследованиях с участием пациентов с ХОЗЛ было случайно обнаружено, что он может способствовать нормализации показателей гликемии при наличии сопутствующих нарушений углеводного обмена. Позже в исследовании Wouters et al. (2010) была показана способность рофлумиласта достоверно снижать уровень глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина у лиц с впервые выявленным сахарным диабетом 2 типа.

Приведенные выше данные позволяют сегодня очертить группу больных с ХОЗЛ, у которых терапия рофлумиластом может быть наиболее успешной:

- ХОЗЛ III–IV стадии (пациенты групп C–D) (ОФВ<sub>1</sub> менее 50%);
- частые обострения (два и более в год);
- бронхитический вариант/фенотип (наличие кашля и мокроты);
- лица с ХОЗЛ и метаболическим синдромом (ожирение, диабет).

**В завершение хотелось бы подчеркнуть, что определение фенотипа ХОЗЛ не преследует цель повесить на больного тот или иной ярлык. У фенотипирования есть четкая прагматическая задача – выбор наилучшего лечения для пациента. Смело можно сказать, что лечение больных ХОЗЛ в зависимости от фенотипа отвечает наилучшим традициям медицинской практики, а именно предусматривает индивидуальный подход к каждому пациенту.**

#### Противовоспалительные препараты в лечении ХОЗЛ: что, кому, когда?



На эти вопросы ответил заведующий кафедрой пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ, доктор медицинских наук, профессор Александр Игоревич Синальников.

– Давно и хорошо известно, что в основе ХОЗЛ лежит воспаление. Причинами или пусковыми механизмами, способствующими развитию хронического воспалительного процесса в легких, являются курение и в несколько меньшей степени – воздействие других аэрополлютантов. Хроническое воспаление обуславливает повреждение и структурное изменение воздухоносных путей, что способствует развитию бронхообструкции. Кроме того, местное воспаление в легких может запускать и системный воспалительный ответ. Ключевыми клетками воспаления при ХОЗЛ являются нейтрофилы, CD8+ Т-лимфоциты, макрофаги.

Поскольку основой ХОЗЛ является воспаление, патогенетическая терапия должна быть направлена на его купирование. Еще недавно с целью противовоспалительной терапии ХОЗЛ применяли в основном только кортикостероиды – системные и ингаляционные. Насколько эффективны они при ХОЗЛ?

В 2012 году был опубликован метаанализ исследований, посвященных изучению влияния ИКС на воспаление в легких при ХОЗЛ (Jen et al.). Анализ показал достаточно переменное действие ИКС на разные клетки воспаления. Эти препараты способствовали уменьшению количества лимфоцитов в бронхоальвеолярном лаваже и биоптате бронхов. В то же время на уровень нейтрофилов в биоптате они не влияли, а содержание макрофагов даже повышали. Это позволило авторам предположить, что ИКС могут быть наиболее эффективны у больных ХОЗЛ с преимущественно лимфоцитарным типом воспаления в легких. Однако следует напомнить, что для большинства пациентов с ХОЗЛ характерно нейтрофильное воспаление.

Что касается клинических эффектов ИКС, то в большинстве продолжительных контролируемых клинических исследованиях не удалось показать достоверное влияние этих препаратов на показатель ОФВ<sub>1</sub> (ISOLDE, EUROSCOP, Copenhagen City Lung Study, Lung Health Study). Кроме того, не все исследования смогли продемонстрировать влияние ИКС на такие конечные точки, как частота обострений и качество жизни. При этом существуют достаточно веские доказательства повышения риска серьезных нежелательных явлений, прежде всего пневмонии.

Таким образом, кортикостероиды сегодня по-прежнему остаются в арсенале врачей для лечения пациентов с ХОЗЛ, особенно с тяжелым и очень тяжелым течением ХОЗЛ, но врач всегда должен быть готов к тому, что не во всех случаях будет получен хороший клинический эффект и при этом будет повышен риск развития пневмонии.

Именно поэтому пристальное внимание клиницистов сегодня обращено на новые противовоспалительные препараты для лечения ХОЗЛ, как внедренные в клиническую практику, так и те, что еще находятся на этапе разработки и изучения. Одним из таких препаратов является селективный ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт (Даксас).

Подавляя активность ФДЭ-4, рофлумиласт тем самым обеспечивает повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата в клетках-мишенях и снижает их провоспалительную активность. Мишенями для рофлумиласта являются все ключевые клетки воспаления, принимающие участие в патогенезе ХОЗЛ (макрофаги, нейтрофилы, CD8+ Т-лимфоциты, эозинофилы), а также гладкомышечные, эпителиальные, эндотелиальные, нервные клетки, фибробласты, что обеспечивает многофакторный механизм действия препарата.

Эффективность и безопасность рофлумиласта хорошо изучена в многочисленных контролируемых клинических исследованиях продолжительностью от 24 до 52 недель. В этих исследованиях была убедительно показана способность препарата улучшать показатели функции легких (ОФВ<sub>1</sub>), причем выраженный эффект наблюдался также при добавлении препарата к бронхолитикам. Хотя сам препарат не является бронхолитиком, его мощный противовоспалительный эффект опосредованно приводит к уменьшению выраженности бронхообструкции (рис. 2).

Еще больший интерес вызвала способность рофлумиласта снижать частоту обострений ХОЗЛ, поскольку доказано, что они оказывают выраженное негативное влияние на течение заболевания и его исходы. Снижение частоты обострений достигается не только при

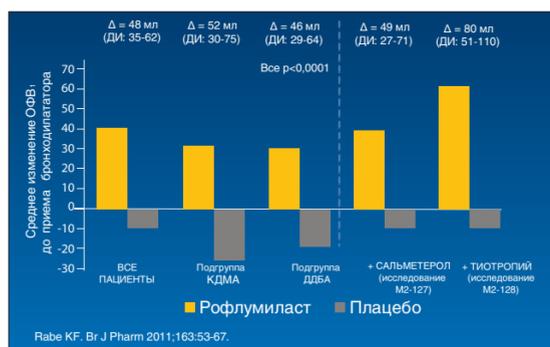


Рис. 2. Улучшение функции легких (показатель ОФВ<sub>1</sub>) при добавлении рофлумиласта к бронходилататорам

\*СХД – холинолитики короткого действия.  
\*\*ДДА – β<sub>2</sub>-агонисты длительного действия.

добавлении рофлумиласта к бронхолитикам, но и к ИКС, что обусловлено совершенно разным механизмом противовоспалительного действия этих препаратов.

Как показал недавний обзор Кокрановского сотрудничества (Chong et al., 2011), включивший 23 исследования по изучению эффективности ингибиторов ФДЭ-4 рофлумиласта (n=9211) и циломиласта (n=6457), эти препараты обеспечивают улучшение показателя ОФВ<sub>1</sub> в среднем на 45,59 мл, а снижение риска обострений ХОЗЛ – на 22% (отношение риска 0,78) по сравнению с плацебо. Поскольку циломиласт в связи с неблагоприятным профилем безопасности не был в итоге одобрен для клинического применения, в настоящее время единственным представителем класса, разрешенным для применения, является рофлумиласт.

Важным преимуществом рофлумиласта является его благоприятный кардиоваскулярный профиль безопасности. Было показано, что по сравнению с плацебо он на 35% сокращает риск серьезных кардиоваскулярных событий, таких как нефатальный инфаркт миокарда, инсульт и сердечно-сосудистая смерть (p=0,019; White et al., 2011). Возможным объяснением этого положительного эффекта рофлумиласта считают его потенциальное влияние на системное воспаление, которое сегодня рассматривается как основное связующее звено между ХОЗЛ и коморбидной кардиоваскулярной патологией.

Суммируя представленную выше информацию, место рофлумиласта в лечении ХОЗЛ можно определить следующим образом. Поскольку в настоящее время препарат показан в качестве дополнительного средства к стандартной базисной терапии, важно понимать, с какими именно препаратами он работает максимально эффективно. На сегодняшний день в ряде исследований убедительно показано, что рофлумиласт высокоэффективен в комбинации с β<sub>2</sub>-агонистами длительного действия, тиотропием, ИКС. В настоящее время мы ожидаем результаты исследования REACT, задачей которого является оценка эффективности добавления рофлумиласта к фиксированным комбинациям β<sub>2</sub>-агонистов длительного действия и ИКС.

**Таким образом, в выделенной категории пациентов с ХОЗЛ, а именно у больных с частыми обострениями в анамнезе (два и более эпизода за последний год), с бронхитическим фенотипом заболевания (наличием хронического кашля с отделением мокроты) совместное назначение рофлумиласта с любой поддерживающей терапией ХОЗЛ будет способствовать дополнительному снижению частоты обострений и улучшению функции легких.**

#### Обращая науку в реальную жизнь: рофлумиласт в клинической практике



С таким докладом выступил гость конгресса, председатель группы семейных врачей Канады по лечению заболеваний дыхательных путей Аллан Каплан.

– В настоящее время основными препаратами для лечения ХОЗЛ являются бронхолитики, помогающие уменьшить ключевой симптом заболевания – одышку. Однако согласно рекомендациям GOLD терапия ХОЗЛ должна быть направлена не только на уменьшение симптомов, но и на предупреждение будущих рисков. Этому необходимо уделять как можно больше внимания при выборе схемы лечения.

Одним из таких рисков являются обострения ХОЗЛ, которые, как известно, оказывают значительное негативное влияние на течение болезни и прогноз. По данным исследования «Скрытые глубины ХОЗЛ» как минимум одно обострение за год переносит примерно 70% больных ХОЗЛ, а у половины пациентов обострения развиваются два и более раз в год. Убедительно показано, что обострения, особенно частые, приводят к усугублению симптомов болезни и ухудшению функции легких, к более быстрому снижению показателя ОФВ<sub>1</sub>, то есть к более быстрому прогрессированию болезни, к снижению качества жизни, к увеличению затрат на лечение и, наконец, повышению смертности у больных. Что касается прогноза, то обострение ХОЗЛ ничем не лучше инфаркта миокарда – как госпитальная летальность (8-10%), так и годовичная смертность после этих острых состояний сопоставима (25-40%). В течение пяти лет после госпитализации по поводу

Продолжение на стр. 18.

## Терапия ХОЗЛ: все ли мы делаем для оптимального контроля заболевания?

Продолжение. Начало на стр. 16.

ХОЗЛ умирает примерно половина больных. Поэтому профилактика обострений рассматривается сегодня как одна из важнейших задач в лечении ХОЗЛ.

С практической точки зрения важен вопрос о том, у каких категорий пациентов наиболее высок риск обострений и поэтому особенно важна профилактика обострений.

Проведенное недавно исследование ECLIPSE позволило установить, что самым мощным предиктором развития обострений в будущем является наличие частых обострений в анамнезе. Так был выделен фенотип ХОЗЛ с частыми обострениями. Именно для пациентов с частыми обострениями в анамнезе (два и более эпизода за год) наиболее актуальны мероприятия по их профилактике.

Казалось бы, простой способ идентификации больных с высоким риском обострений — спросить, сколько обострений он перенес за прошедший год. Однако в действительности все не так просто. Установлено, что примерно о половине обострений ХОЗЛ пациенты не сообщают врачу, так как не распознают их как обострения. Поэтому важно, с одной стороны, более тщательно опрашивать больных на предмет эпизодов «простуды» и ухудшения самочувствия, а с другой — использовать дополнительно и другие критерии, указывающие на повышенный риск обострений ХОЗЛ. Одним из таких критериев является наличие хронического бронхита, то есть хронического кашля с отделением мокроты, — бронхитический фенотип ХОЗЛ, для которого убедительно показана связь с частыми обострениями.

Как осуществлять профилактику обострений ХОЗЛ? Эффективными методами профилактики обострений ХОЗЛ являются:

- отказ от курения;
- вакцинация;
- обучение;
- легочная реабилитация;
- составление плана самостоятельного управления болезнью;
- фармакотерапия — как базисная, так и адекватное лечение уже развившихся обострений с помощью антибиотиков и кортикостероидов.

Что касается базисной терапии, то способность снижать риск обострений показана для холинолитиков длительного действия (UPLIFT),  $\beta_2$ -агонистов длительного действия, ИКС, а также комбинации БАДД/ИКС (TORCH). Но следует отметить, что снижение частоты обострений в этих исследованиях являлось достаточно скромным. Частота обострений даже на фоне активного лечения сохранялась на высоком уровне — 0,73 эпизода на одного пациента в год в группе тиотропия в исследовании UPLIFT и 0,85-0,97 эпизода в группах активного лечения (ИКС, БАДД, БАДД/ИКС) в исследовании TORCH.

Можно ли улучшить результат с помощью усиления терапии? Увы, тройная комбинация (тиотропий + БАДД + ИКС) в исследовании OPTIMAL не показала способности сокращать общую частоту обострений по сравнению с монотерапией холинолитиком или комбинацией БАДД/ИКС. В этом исследовании 60% пациентов, получавших тройную терапию, продолжали испытывать обострения ХОЗЛ. Можно ли еще что-то предпринять?

Как уже было отмечено предыдущим докладчиком, в основе ХОЗЛ лежит хроническое воспаление, поэтому логично было бы предположить, что его подавление могло бы привести к сокращению риска обострений. Также было сказано о том, что ответ на кортикостероиды, успешно применяющиеся при других воспалительных заболеваниях, при ХОЗЛ существенно снижен. К счастью, для купирования специфического для ХОЗЛ воспаления был разработан и внедрен в клиническую практику инновационный противовоспалительный препарат из группы ингибиторов ФДЭ-4 рофлумиласт. Он убедительно продемонстрировал способность снижать количество не только эозинофилов, но и нейтрофилов в мокроте, что оказалось не под силу кортикостероидам. А ведь воспаление в большинстве случаев ХОЗЛ носит именно нейтрофильный характер. Противовоспалительное действие рофлумиласта нашло четкое отражение в клинических эффектах. По данным многочисленных исследований, препарат улучшал

функцию легких (хотя и не является бронхолитиком) и, что наиболее важно, существенно сокращал частоту обострений у больных ХОЗЛ, в том числе у лиц, уже получающих другую базисную терапию. Так, при добавлении рофлумиласта к сальметеролу риск обострений снизился на 36,8%, к тиотропию — на 23,2% (рис. 3), ИКС — на 18,8%. Таким образом, рофлумиласт является ответом на озвученный выше вопрос: что мы еще можем сделать для наших пациентов, чтобы снизить риск обострений?

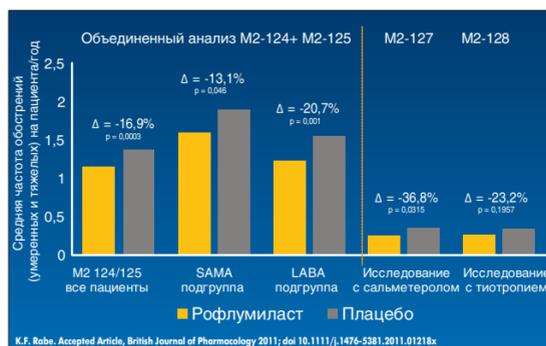


Рис. 3. Снижение частоты обострений при добавлении рофлумиласта к бронходилататорам

Приведенные выше показатели эффективности рофлумиласта в отношении сокращения частоты обострений весьма внушительны, но какова цена такого результата? Иными словами, каково соотношение «польза-риск» для этого препарата? Как показывает анализ профиля безопасности, только частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, таких как диарея или тошнота, несколько выше в группе рофлумиласта, чем в группе плацебо. Частота других нежелательных явлений сопоставима с плацебо. Может ли повышенный риск гастроинтестинальных побочных эффектов влиять на принятие клинического решения? Необходимо напомнить о том, что рофлумиласт — это не симптоматический препарат, который назначается для уменьшения отдельных симптомов болезни. Он влияет на прогноз заболевания. Уместно провести сравнение со статинами, которые являются жизненно важными препаратами, сокращающими риск развития инфаркта миокарда, а также с метформином, который высокоэффективен в отношении сокращения риска серьезных диабетических осложнений и является препаратом первой линии в лечении диабета 2 типа, хотя у многих больных вызывает диарею. Так же и в случае рофлумиласта — польза, то есть существенное снижение риска обострений ХОЗЛ, значительно перевешивает риск развития гастроинтестинальных нежелательных явлений, не являющихся жизнеугрожающими. Более того, у большинства больных и диарея, и тошнота исчезают по мере продолжения терапии, как правило, в течение 1-4 недель, у остальных они существенно уменьшаются. Перед назначением рофлумиласта пациентам стоит предупредить о возможности развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и при этом акцентировать внимание на той пользе, которую может принести им такое лечение. В ряде случаев уместно применение противодиарейных лекарственных средств в начале терапии рофлумиластом или его назначение через день в так называемом every other day режиме.

Уже в первых исследованиях было отмечено некоторое снижение массы тела в группах рофлумиласта по сравнению с плацебо. Вначале это насторожило исследователей, однако после было обнаружено, что наибольшее уменьшение массы тела происходит у лиц с избыточным весом, что, по сути, не является проблемой. Некоторое уменьшение возможно и у лиц со сниженным весом, но при этом важно понимать, что оно происходит за счет жировой ткани, а не мышечной. И как показало проспективное наблюдение за пациентами, завершившими лечение рофлумиластом, вес восстанавливается в течение нескольких недель после окончания исследования.

Что касается более серьезных нежелательных явлений, то риск кардиоваскулярных событий, таких как инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть, не только не увеличивается при применении рофлумиласта, но и уменьшается по сравнению с плацебо (исследование MACE). Скорее всего, это происходит за счет уменьшения системного воспаления.

Немаловажным является и тот факт, что рофлумиласт — простой и удобный в применении препарат, что положительно сказывается на комплаенсе. Он принимается перорально всего один раз в день, в любое время суток (но всегда в одно и то же, чтобы соблюдать интервал между дозами). Нет привязки к приему пищи. Рекомендуемая доза — 500 мкг/сут, при этом не требуется коррекции дозы ни у пожилых людей, ни у курильщиков, ни у лиц с почечной недостаточностью.

Важно понимать, что рофлумиласт не является бронхолитиком и что его эффективность для пациента не может проявиться немедленно. Это противовоспалительная терапия, призванная в первую очередь сократить будущие риски. На этом стоит акцентировать внимание больных, чтобы у них не было ложных ожиданий относительно быстрого облегчения состояния и в результате — необоснованного отказа от терапии.

Что касается лекарственных взаимодействий, то единственным препаратом, который нежелательно применять вместе с рофлумиластом, является рифампицин, редко применяющийся в клинической практике.

Представленную выше информацию можно проиллюстрировать следующим клиническим примером.

Пациент 79 лет с тяжелым ХОЗЛ (ОФВ<sub>1</sub> 45% от должного) предъявлял жалобы на ежедневный кашель с отделением мокроты. Переносит 4-5 эпизодов «простуды» в год, преимущественно в зимний период. Во время таких эпизодов предпочитает не беспокоить врача и лечиться дома.

Лечение пациента было начато с назначения тиотропия и сальбутамола по потребности. Однако одышка нарастала, что потребовало добавления формотерола и теофиллина. Позже к терапии был добавлен ИКС, но это привело к появлению синяков и кандидоза, в связи с чем больной отказался от этих препаратов.

На фоне комбинированной терапии бронхолитиками длительного действия у пациента сохранялись частые обострения (3-4 раза в год). Это подтолкнуло к решению о назначении рофлумиласта (Даксаса). Препарат не покрывался страховкой, однако пациент был готов оплатить лечение самостоятельно, поскольку каждое обострение серьезно выматывало его, надолго лишая сил и вызывая депрессию, длившуюся от нескольких недель до нескольких месяцев.

При назначении Даксаса был отменен теофиллин в связи с возможностью повышения риска развития побочных эффектов при их комбинации (теофиллин является неселективным ингибитором ФДЭ, что объясняет большое количество побочных эффектов). Отмена теофиллина вызвала опасения у лечащего врача, так как, по его мнению, это могло стать причиной усиления одышки. Но этого не произошло.

В начале лечения пациент отмечал легкую диарею, в связи с чем ему был назначен антидиарейный препарат. Уже через две недели этот побочный эффект не наблюдался.

Через девять месяцев лечения рофлумиластом ОФВ<sub>1</sub> увеличился на 50 мл. За год было отмечено только одно обострение. Значительно улучшилось настроение и активность пациента, исчезло чувство бесполезности, ранее отягощавшее его. Больной пожелал и дальше продолжать лечение рофлумиластом.

Улучшение отметили также все члены семьи пациента. Вместе с семьей он стал часто выходить из дома — в кино, на бинго, в театр, чего не делал уже несколько лет из-за депрессии и страха сильного кашля. Пациент стал чаще заниматься внуками, а раньше он избегал этого из-за страха заразить их (по причине кашля) или же заразиться от них.

Как видно из этого клинического примера, оценить эффективность рофлумиласта на практике мы можем сразу по нескольким критериям. Прежде всего, это сокращение частоты обострений. Также может быть отмечено улучшение функции легких, хотя с этим не стоит связывать большие ожидания, ведь рофлумиласт — не бронхолитик. И наконец, это повышение качества жизни, которое отметят и сами пациенты, и члены их семей.

### Итак, что нам дает рофлумиласт?

Это инновационный пероральный противовоспалительный препарат, разработанный специально для лечения воспаления, связанного с ХОЗЛ.

Он может быть безопасно добавлен в арсенал средств для базисной терапии ХОЗЛ.

Рофлумиласт дает дополнительные преимущества при назначении пациентам, уже принимающим другие препараты для базисной терапии ХОЗЛ, а именно позволяет сократить частоту обострений и улучшить функцию легких.

Рофлумиласт позволяет решить очень важную задачу в лечении ХОЗЛ — снизить будущие риски в дополнение к уменьшению симптомов.

Подготовила Наталья Мищенко