

*Скворцов В.В.,*

*доктор медицинских наук,  
профессор кафедры внутренних болезней*

*Файзиева В.Р.*

*Студентка  
3 курс, лечебный факультет*

*Тайкинова А.С.*

*Студентка  
3 курс, лечебный факультет*

*Волгоградский государственный медицинский университет*

*Россия, г. Волгоград*

## **РОФЛУМИЛАСТ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)**

**Резюме:** В данной статье рассматривается применение нестероидного противовоспалительного средства рофлумиласт. Он применяется для профилактики обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

**Ключевые слова:** Рофлумиласт, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), противовоспалительный препарат, профилактика обострений.

**Summary:** The presented article describes the usage of unsteroided anti-inflammation remedy – roflumalast. It is applied to prevent escalation of chronic obstructive lung disease.

**Keywords:** Roflumilast, COPD, anti-inflammatory drug, prevention of exacerbations.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это самостоятельное хроническое воспалительное заболевание, возникающее под воздействием длительного раздражения воздухоносных путей летучими поллютантами бытового или производственного характера (чаще всего табачного дыма), вирусно-бактериальной инфекции или других факторов риска [1].

Патогенез ХОБЛ заключается в развитии хронического воспалительного процесса в результате воздействия провоцирующих факторов на генетически предрасположенный организм: выделяемые эпителием бронхов биологически активные вещества вызывают приток нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов. Запускается каскад биохимических реакций, выброс свободных радикалов, приводящий к развитию оксидативного стресса, а также формирование дисбаланса в системе «антипротеазы-протеазы». Происходит разрушение эпителия трахеобронхиального дерева и альвеолярно-капиллярной мембраны, влекущее за собой сужение просвета дыхательных путей и разрушение терминальных бронхиол – развивается центрилобулярная или панацинарная эмфизема.

Для больных ХОБЛ характерны три основных клинических симптома: кашель, отделение мокроты и одышка. Выраженность их зависит от степени воздействия поражающих факторов.

Применение фенотипассоциированной терапии при лечении пациентов с частыми обострениями ХОБЛ до недавнего времени было ограничено в связи с отсутствием лекарственных средств, воздействующих на патогенетические механизмы специфического воспаления при ХОБЛ. Однако на данный момент появился препарат рофлумиласт, ингибитор ФДЭ 4.

Рофлумиласт – нестероидный противовоспалительный препарат, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4) – изоформы фермента, ответственной за специфическое воспаление при ХОБЛ. Действие рофлумиласта направлено на 3 подтипа ФДЭ 4 – А, В и D. Каждый из них участвует в регуляции

метаболизма циклического аденозинмонофосфата и перехода его в неактивную форму – АМФ в провоспалительных и иммунных клетках, что, в свою очередь, приводит к снижению активности клеточной протеинкиназы, осуществляющей фосфорилирование эффекторных белков.

В результате происходит снижение выработки провоспалительных медиаторов и провоспалительной активности нейтрофилов, Т-лимфоцитов (CD8+) и макрофагов. Специфичность ФДЭ 4 в отношении цАМФ и преобладание содержания именно этой изоформы фермента в структурных и провоспалительных клетках позволяет рассматривать фермент как основную мишень терапевтического воздействия на хроническое воспаление при ХОБЛ [2].

Применение рофлумиласта приводит к торможению специфического воспалительного процесса в легких за счет снижения дисфункции лейкоцитов, эндотелиальных клеток, фибробластов. Рофлумиласт положительно воздействует на мукоцилиарный аппарат, препятствует фиброзированию и развитию эмфиземы легочной ткани, тормозит ремоделирование легочных сосудов [3].

Улучшение функции внешнего дыхания при применении рофлумиласта связано с его воздействием на уровень нейтрофилов. Согласно исследованиям, скорость снижения параметров функции внешнего дыхания прямо пропорциональна содержанию нейтрофилов в мокроте. При этом больше нейтрофилов было обнаружено у пациентов с обструкцией дыхательных путей и хроническим выделением мокроты [4].

Применение рофлумиласта приводит к сокращению выделения с мокротой нейтрофилов на 35,5% и эозинофилов на 50% по сравнению с плацебо. В результате выраженность воспаления снижается на 40% [4].

Попадая в организм, рофлумиласт образует фармакологически активный метаболит - N-оксид рофлумиласта, играющий главную роль в ингибировании активности ФДЭ 4. Препарат почти полностью связывается с

белками крови, легко распределяется по органам и тканям, слабо проникает через гематоэнцефалический барьер [2].

Клинические исследования показали, что препарат обладает прямым липолитическим действием, в связи с чем в течение первых 6 месяцев применения среди пациентов наблюдается снижение массы тела [5]. Согласно данным исследования прием препарата приводит к снижению риска инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с плацебо [6].

Одним из фармакологических эффектов рофлумиласта является снижение уровня глюкозы крови натощак и концентрации гликозилированного гемоглобина у пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Согласно исследованиям, применение рофлумиласта снижает уровень фруктозамина у больных с впервые выявленным СД без ХОБЛ. Перспективным является изучение роли рофлумиласта в лечении СД и предотвращении его осложнений [2, 5, 7].

Передозировка рофлумиласта, сопровождающаяся головной болью, тахикардией, артериальной гипотензией, головокружением, помутнением сознания, потливостью в ходе клинических исследований вызвана превышением рекомендованной дозы в 10 раз.

Противопоказаниями являются цирроз печени классов В и С по классификации Чайлд-Пью, детский возраст, беременность и грудное вскармливание, а также индивидуальная непереносимость компонентов препарата [2].

Согласно данным, полученным при проведении рандомизированных плацебоконтролируемых исследований, применение рофлумиласта пациентами с частыми обострениями, как тяжелыми, так и средней тяжести, на 20% снижало риск обострений в течение года, по сравнению с группой плацебо [8, 9].

При этом наиболее выражен данный эффект среди пациентов с преобладанием симптомов хронического бронхита – среди них частоту

обострений удалось снизить на 26,2%. Эффективность препарата также была выше при применении с другими препаратами: среди пациентов, принимавших ингаляционные глюкокортикостероиды, применение рофлумапта позволило снизить частоту обострений на 18,8%, в отличие от пациентов без ИГКС, среди которых частота обострений снизилась только на 7,7%.

Одновременное назначение рофлумапта с сальметеролом приводит к снижению частоты обострений на 36,8%, с  $\beta_2$ -агонистами длительного действия – на 20,7%, с тиотропием – на 23,2%. [8, 9, 10]. У пациентов с низкой частотой обострений применение рофлумапта уменьшило вероятность перехода в группу с частыми обострениями на 23% [13].

Данные, полученные при исследовании рофлумапта, свидетельствуют об увеличении времени до первого обострения ХОБЛ при применении препарата по сравнению с контрольной группой, получающей в качестве терапии  $\beta_2$ -агонисты длительного действия, М-холиноблокаторы короткого действия,  $\beta_2$ -агонисты короткого действия по потребности.

Использование препарата рофлумапт не только уменьшает количество обострений, но и предотвращает развитие у пациентов состояний, требующих госпитализации, что является важной целью лечения ХОБЛ, а также снижает затраты системы здравоохранения.

#### **Использованные источники:**

1. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Система органов дыхания. - М.: «Издательство БИНОМ», 2005. - 464 с.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Даксас // [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_48536.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_48536.htm).

3. Княжеская Н.П., Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 в терапии хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология и оториноларингология. N 3. 2012.
4. Grootendorst D.C., Gauw S.A., Verhoosel R.M. et al. Reduction in sputum neutrophil and eosinophil numbers by the PDE4 inhibitor roflumilast in patients with COPD // *Thorax*. 2007. Vol. 62. № 12. P. 1081–1087.
5. Авдеев С.Н. Ингибиторы фосфодиэстеразы-4: новые перспективы противовоспалительной терапии ХОБЛ // *Фарматека*. № 4. 2013.
6. White W.B. et al. Major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of 14 pooled roflumilast studies // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011. Vol. 183. P. A3092.
7. Wouters EFM, Teichmann P, Brose M, et al. Effects of roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor, on glucose homeostasis in patients with treatment-naive diabetes (type 2). *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:4471.
8. Calverley P.M. et al. // *Lancet*. 2009. V. 374. P. 685.
9. Cazzola M. et al. // *Eur. Respir. J*. 2008. V. 31. P. 416.
10. Rennard SI, Calverley PM, Goehring UM, et al. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir Res*. 2011. Vol. 12. P. 18.
11. 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. Vol. 374. P. 695–703.
12. Rabe K.F. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Br. J. Pharmacol*. 2011. Vol. 163. № 1. P. 53–67.
13. Martinez F. et al. // *Chest*. 2011. V. 140. № 4. Meeting Abstracts. P. 555A.