



Новые подходы к ведению больных ХОБЛ

А.И. Синопальников, А.Г. Романовских

Адрес для переписки: Анна Геннадьевна Романовских, anngerom@gmail.com

Одним из ключевых принципов рекомендаций GOLD является персонализированный подход к лечению хронической обструктивной болезни легких. Он сводится к следующему: прежде чем назначить терапию, необходимо провести комбинированную оценку тяжести заболевания, учитывающую не только степень бронхиальной обструкции, но и влияние заболевания на качество жизни пациентов и прогноз. Самые большие трудности связаны с лечением пациентов, течение заболевания которых характеризуется частыми обострениями и/или тяжелой бронхиальной обструкцией. Именно у данной категории больных в качестве средства дополнительной терапии рекомендовано применение ингибиторов фосфодиэстеразы 4 типа – нового класса лекарственных средств, действие которых направлено на подавление специфического воспаления при ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фосфодиэстераза-4, рофлумастан

Наиболее авторитетным источником информации по вопросам ведения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) является Глобальная стратегия по диагностике, лечению и профилактике заболевания (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease – GOLD), подготовленная ведущими международными экспертами на основе доказательных данных. Новая версия документа была опубликована в феврале 2013 г. [1]. В основе рекомендаций лежит персонализированный подход

к лечению ХОБЛ, предусматривающий комбинированную оценку тяжести заболевания – степень бронхиальной обструкции, влияние заболевания на качество жизни и прогноз. Экспертами GOLD даны рекомендации по применению как традиционно используемых при ХОБЛ лекарственных препаратов, так и новых, недавно вошедших в клиническую практику. Среди новых классов лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ особый интерес вызывают ингибиторы фосфодиэстеразы 4 типа (ФДЭ4).

Рофлумастан: основные характеристики

Представителем ингибиторов фосфодиэстеразы 4 типа является рофлумастан, появившийся на отечественном фармацевтическом рынке в сентябре 2011 г. Механизм его действия связан с подавлением активности ФДЭ4 – фермента, регулирующего метаболизм циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Накопление в клетке цАМФ сопровождается активацией клеточной протеинкиназы, осуществляющей фосфорилирование эффекторных белков. Результатом модификации белковых молекул помимо прочего является снижение продукции провоспалительных медиаторов, замедление клеточной пролиферации и апоптоза и, как следствие, уменьшение выраженности воспаления. Действие циклического нуклеотида ограничено активностью фосфодиэстеразы (ФДЭ). В настоящее время известно 11 изоформ данного фермента, локализованных в различных органах и тканях. Преобладающей изоформой фермента, экспрессируемой провоспалительными и иммунными клетками, ответственными за развитие хронического воспаления при ХОБЛ, считается ФДЭ4. Данный тип фермента имеет несколько подтипов – А, В и D. Действие всех



подтипов фермента направлено на уменьшение концентрации цАМФ, что сопровождается повышением провоспалительного потенциала клеток, в том числе нейтрофилов, Т-лимфоцитов (CD8⁺) и макрофагов. Высвобождая различные медиаторы, эти клетки запускают каскад воспалительных реакций, приводящих к ограничению бронхиальной проходимости и развитию системного воспаления [2]. Подавление активности ФДЭ4, напротив, способствует накоплению в клетках циклического нуклеотида и повышению противовоспалительной клеточной активности. Существует ряд препаратов, способных блокировать действие ФДЭ. Неселективным ингибитором различных типов фермента является теофиллин. В то же время активность препарата в отношении ФДЭ4, а значит, и его противовоспалительный эффект выражены слабо. Кроме того, применение теофиллина сопряжено с развитием множества различных эффектов, среди которых влияние на сократительную активность гладкой мускулатуры, мукоцилиарный клиренс, тонус кровеносных сосудов, частоту и силу сердечных сокращений, кислотность желудочного содержимого и т.д. Применение препарата ассоциируется с высоким риском развития нежелательных реакций и клинически значимых лекарственных взаимодействий. Эффективность теофиллина снижается у курильщиков. Рофлумиласт, будучи селективным ингибитором ФДЭ4, обладает выраженной активностью в отношении всех подтипов данного фермента. Результатом действия препарата является уменьшение активности клеток, участвующих в развитии воспаления при ХОБЛ. Как показали результаты исследований, взаимодействие рофлумиласта с ФДЭ4 гладкомышечных клеток бронхов не сопровождается выраженной бронходилатацией, в связи с чем препарат не может использоваться для купирования бронхоспазма.

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики рофлумиласта и N-оксида рофлумиласта

Фармакокинетический параметр	Рофлумиласт	N-оксид рофлумиласта
Связь с белками, %	99	97
Максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}), мг/л	5,3–8,3	8,8–13,1
Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч	17	30
Время достижения максимальной сывороточной концентрации (T_{max}), ч	0,5–2	4–13
Площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» ($AUC_{0-\infty}$), мг·ч/л	31–61	350–646
Время достижения равновесной концентрации, дни	4	6

Таблица 2. Частота возникновения нежелательных явлений при приеме рофлумиласта в ходе плацебоконтролируемых исследований, %

Нежелательные явления	Рофлумиласт 500 мкг/сут (n = 5766)	Плацебо (n = 5491)
Нежелательные явления, связанные (по мнению исследователя) с приемом препарата	17,4	5,4
Выбывание из исследования в связи с нежелательными явлениями	14,3	9,2
Диарея	10,1	2,6
Снижение массы тела	6,8	1,8
Тошнота	5,2	1,4
Головная боль	4,6	2,0
Инфекции верхних дыхательных путей	3,8	4,3
Бронхит	3,1	3,5
Боль в спине	3,1	2,1
Бессонница	2,6	0,9
Головокружение	2,4	1,2
Грипп	2,5	2,4
Снижение аппетита	2,2	0,4
Пневмония	1,8	2

Ингибитор ФДЭ4 обладает благоприятными фармакокинетическими характеристиками. Он быстро и достаточно полно (биодоступность 80%) всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальная сывороточная концентрация достигается через 0,5–2 часа после приема препарата. Подвергаясь метаболизму фер-

ментами системы цитохрома P450 (CYP 3A4 и 1A2), ингибитор ФДЭ4 образует активный метаболит – N-оксид рофлумиласта, превосходящий по фармакокинетическим параметрам исходную молекулу (табл. 1) [3]. Длительный период полувыведения рофлумиласта и его активного метаболита позволяет принимать препарат один раз

пульмонология



Таблица 3. Рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования рофлумагиста при ХОБЛ

Исследование, год	Продолжительность	Количество пациентов	Среднее значение post-ОФВ ₁ , %	Группы сравнения	Первичные «конечные» точки	Эффективность
RECORD, M2-107, 2002–2003 [6]	6 месяцев	1411	54	Рофлумагист 250 мкг; рофлумагист 500 мкг; плацебо	post-ОФВ ₁ , качество жизни	Достоверное увеличение post-ОФВ ₁ (+74 и +97 мл) при приеме рофлумагиста
RATIO, M2-112, 2003–2004 [7]	12 месяцев	1513	41	Рофлумагист 500 мкг; плацебо	post-ОФВ ₁ , частота обострений	Достоверное увеличение post-ОФВ ₁ (+39 мл) при приеме рофлумагиста
OPUS, M2-111, 2003–2005 [8]	12 месяцев	1176	≤ 50	Рофлумагист 500 мкг; плацебо	pre-ОФВ ₁ , частота обострений	Достоверное увеличение pre-ОФВ ₁ (+36 мл) при приеме рофлумагиста
RATIO + OPUS, 2003–2005 [9]	12 месяцев	2686	≤ 50	Рофлумагист 500 мкг; плацебо		Достоверное уменьшение частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ при приеме рофлумагиста
AURA, M2-124, 2006–2008 [10]	12 месяцев	1523	38	Рофлумагист 500 мкг; плацебо	pre-ОФВ ₁ , частота обострений	Достоверное увеличение pre-ОФВ ₁ (+39 мл) и частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ при приеме рофлумагиста
HERMES, M2-125, 2006–2008 [10]	12 месяцев	1568	35	Рофлумагист 500 мкг; плацебо	pre-ОФВ ₁ , частота обострений	Достоверное увеличение pre-ОФВ ₁ (+58 мл) и частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ при приеме рофлумагиста
EOS, M2-127, 2006–2008 [11]	6 месяцев	933	55	Рофлумагист 500 мкг; плацебо плюс салметерол	pre-ОФВ ₁	Достоверное увеличение pre-ОФВ ₁ (+49 мл)
HELIOS, M2-128, 2006–2008 [11]	6 месяцев	743	56	Рофлумагист 500 мкг; плацебо плюс тиотропий	pre-ОФВ ₁	Достоверное увеличение pre-ОФВ ₁ (+80 мл)

post-ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду (после ингаляции бронходилататора).

pre-ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду (до ингаляции бронходилататора).

в сутки. Элиминация препарата осуществляется преимущественно почками (70%) в виде неактивных метаболитов [4].

Участие в метаболизме рофлумагиста ферментов системы цитохрома Р450 определяет вероятность возникновения клинически значимых лекарственных взаимодействий с такими выраженными индукторами печеночных ферментов, как рифампицин, фенобарбитал и карбамазепин, а также ингибиторами СYP 3A4 и 1A2 эноксацином и циметидином. В то же время не получено данных о взаимодействии препарата с варфарином, дигоксином, теофил-

лином, мидазоламом, антацидами. Наличие выраженной печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлда – Пью) сопровождается значимым увеличением максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) и площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» ($AUC_0^{-\infty}$) ингибитора ФДЭ4 и служит противопоказанием для его назначения. Одновременный прием пищи снижает максимальную сывороточную концентрацию рофлумагиста, не влияя на фармакокинетические характеристики его активного метаболита. Курение также не отражается на

фармакокинетическом профиле ингибитора ФДЭ4 и не снижает его эффективность [5].

Данные о переносимости рофлумагиста, полученные в ходе плацебоконтролируемых исследований, представлены в табл. 2. Наиболее часто прием ингибитора ФДЭ4 ассоциируется с возникновением диареи и тошноты (10,1 и 5,2% соответственно). Кроме того, применение препарата может быть связано с развитием таких нежелательных реакций, как головокружение, головная боль, бессонница, повышение риска психических расстройств. Не получено данных о влиянии рофлумагиста на частоту



ту возникновения инфекций дыхательных путей. Нежелательные явления (НЯ), связанные с использованием ингибитора ФДЭ4, обычно возникают в первые недели лечения и впоследствии разрешаются, не требуя отмены препарата [5].

При анализе данных клинических исследований был выявлен достаточно неожиданный эффект ингибитора ФДЭ4. У пациентов снижалась масса тела, как правило, в течение первых 6 месяцев лечения. Наиболее выраженным данный эффект оказался у пациентов, страдавших ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²). Прекращение приема препарата, согласно имеющимся данным, сопровождается восстановлением исходной массы тела [5].

Рофлумиласт назначается взрослым внутрь по 500 мкг один раз в сутки независимо от приема пищи. У пожилых пациентов, а также при наличии почечной недостаточности коррекция дозы препарата не требуется.

Эффективность при ХОБЛ

Доказательства эффективности рофлумиласта в лечении больных ХОБЛ получены в ходе многочисленных плацебоконтролируемых клинических исследований [6–11] (табл. 3). Анализ представленных данных свидетельствует о том, что применение препарата сопровождается достоверным увеличением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с плацебо. Пациенты, принимавшие ингибитор ФДЭ4 в рамках проведенных исследований, имели выраженные нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ₁ < 60% от должных значений). Достоверное улучшение вентиляционной функции легких отмечалось через четыре недели применения рофлумиласта и сохранялось на протяжении всего периода лечения. Согласно имеющимся данным, степень бронхиальной обструкции коррелирует с выраженностью воспаления в дыхательных путях, что позволяет объяснить увеличение

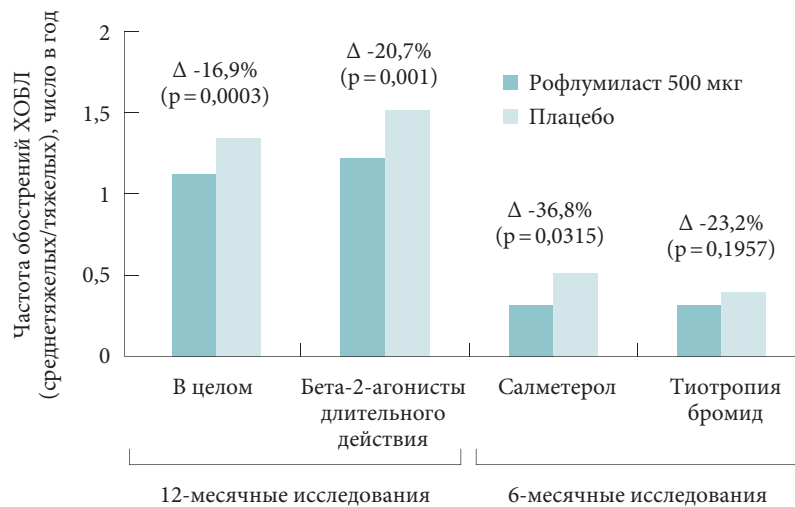


Рис. 1. Влияние комбинированной терапии (рофлумиласт и бронхолитики длительного действия) на частоту обострений ХОБЛ

ОФВ₁ на фоне приема препарата, не являющегося бронхолитиком.

Особого внимания заслуживает влияние ингибитора ФДЭ4 на частоту обострений заболевания. Как показали результаты недавно проведенных исследований, именно частота обострений – один из наиболее важных факторов, определяющих качество жизни больных ХОБЛ, темпы прогрессирования заболевания и связанные с ним экономические потери [12, 13]. По мнению международных экспертов, снижение частоты и тяжести обострений является одной из основных целей лечения заболевания [1].

Показано, что рофлумиласт достоверно снижает частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с плацебо. Наиболее выраженным данный эффект оказался у пациентов, клиническая картина заболевания которых характеризовалась наличием симптомов хронического бронхита. Применение ингибитора ФДЭ4 у данной категории пациентов позволило снизить частоту обострений заболевания на 26,2%. В то же время у пациентов с эмфиземой и без хронического бронхита этот показатель составил 1,1% [9]. Более выраженный эффект рофлумиласта отмечался у пациентов, принимавших ингаляционные глюкокортикостеро-

иды (ИГКС). Снижение частоты обострений среди пациентов, принимавших ИГКС (в дозе эквивалентной ≤ 2000 мкг беклометазона), и пациентов, не принимавших их, составило 18,8 и 7,7% соответственно [9]. Кроме того, была выявлена корреляция между снижением частоты обострений на фоне приема ингибитора ФДЭ4 и количеством обострений в анамнезе пациентов. Наличие частых обострений ХОБЛ (два и более в течение предшествовавших 12 месяцев) ассоциировалось с большей эффективностью препарата [14]. Использование ингибитора ФДЭ4 в комбинации с бронхолитиками повышает эффективность лечения заболевания. Так, добавление рофлумиласта (500 мкг один раз в сутки) к тиотропию позволило достоверно повысить пребронходилатационный ОФВ₁ по сравнению с плацебо [11]. Назначение препарата пациентам, принимавшим бета-2-агонисты длительного действия, также сопровождалось достоверным улучшением бронхиальной проходимости и снижением частоты тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ (рис. 1) [5].

Показания к применению

Одним из ключевых принципов современных рекомендаций по ведению пациентов с ХОБЛ стал персонализированный подход



GOLD 4	C	D	≥ 2	Обострения, число в год
GOLD 3	C	D		
GOLD 2	A	B	< 2	
GOLD 1	A	B		
	mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10		

Рис. 2. Комбинированная оценка ХОБЛ (характеристика групп пациентов)

По мнению экспертов GOLD, основой для определения объема необходимой терапии должна стать комбинированная оценка хронической обструктивной болезни легких, учитывающая, помимо степени бронхиальной обструкции, влияние заболевания на качество жизни пациента и прогноз.

к лечению заболевания. Так, по мнению экспертов GOLD, основой для определения объема необходимой терапии должна стать комбинированная оценка ХОБЛ, учитывающая, помимо степени бронхиальной обструкции, влияние заболевания на качество жизни пациента и прогноз. В зави-

симости от выраженности симптомов, нарушений вентиляционной функции легких и частоты возникновения обострений выделяют четыре группы пациентов.

Пациентов групп А и В характеризует легкая или средняя степень бронхиальной обструкции ($ОФВ_1 > 50\%$ от должного значения) и редкие обострения ХОБЛ (0–1 в течение предшествующих 12 месяцев). Пациенты группы В отмечают также значительное влияние заболевания на качество жизни. Так, при оценке выраженности симптомов ХОБЛ с помощью теста оценки ХОБЛ (COPD Assessment Test – CAT) количество баллов составляет ≥ 10 , а тяжесть одышки, определяемая по модифицированному вопросу Британского медицинского исследовательского совета (modified Medical Research Council – mMRC), оценивается в 2 балла и выше. Для пациентов групп С и D характерны тяжелые или крайне тяжелые нарушения бронхиальной проходимости и/или частые обострения ХОБЛ ($\geq 2/12$ мес.), что свидетельствует о высоком риске последующих обострений заболевания. Симптомы ХОБЛ в группе С выражены слабо, в то время как в группе D они значительно влияют на качество жизни пациентов (рис. 2) [2].

Результаты исследований, посвященные оценке эффективности рифлумиласта у пациентов с ХОБЛ, свидетельствуют о том, что назначение препарата наиболее оправданно у пациентов с симптомами хронического бронхита и высоким риском обострений заболевания. Полученные данные позволили международным экспертам рекомендовать применение препарата в качестве средства дополнительной терапии ХОБЛ у пациентов групп С и D [1]. Приведем клинические примеры использования ингибитора ФДЭ4.

Клинический случай 1

Пациент К., 1946 года рождения. Основные жалобы: одышка при умеренной физической нагрузке, кашель с отхождением слизистой мокроты. Количество баллов при оценке выраженности симптомов заболевания с помощью теста оценки ХОБЛ (CAT) – 9.

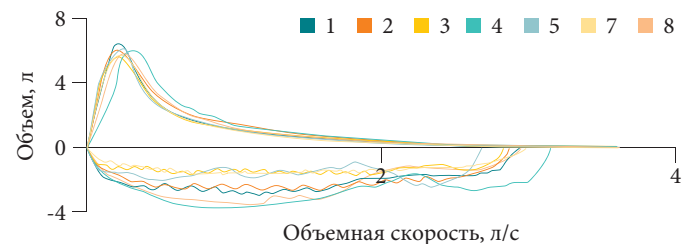
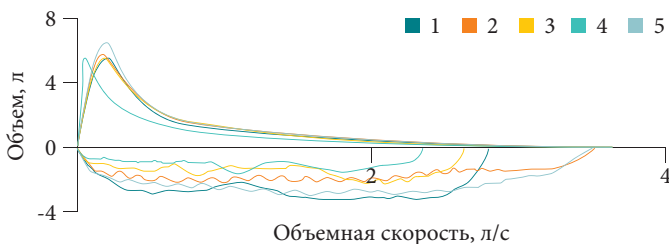
Более 30 лет назад установлен диагноз «хронический бронхит». В 2003 г. диагностирована ХОБЛ. С этого времени пациент регулярно использовал тиотропия бромид 18 мкг один раз в сутки. В течение предыдущих 12 месяцев наблюдалось три среднетяжелых обострения заболевания, характеризовавшихся усилением одышки, кашля и увеличением

Спирометрия до ингаляции бронходилататора

Параметр	ДЗ	Попытка					НР	% от ДЗ
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я		
ОФВ ₁	2,906	1,403	1,515	1,515	1,236	1,453	1,515	52
ФЖЕЛ	3,736	3,075	3,650	3,276	2,896	3,557	3,650	96
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ		0,46	0,42	0,46	0,43	0,41	0,42	

Спирометрия после ингаляции бронходилататора

Параметр	ДЗ	Попытка						НР	% от ДЗ
		1-я	2-я	4-я	5-я	7-я	8-я		
ОФВ ₁	2,906	1,480	1,652	1,678	1,475	1,546	1,490	1,678	58
ФЖЕЛ	3,736	3,354	3,543	3,431	3,264	3,285	3,545	3,545	95
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ		0,44	0,47	0,49	0,45	0,47	0,42	0,47	



ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких. ДЗ – должное значение. НР – наилучший результат.

Рис. 3. Результаты спирометрии (проба с бронхолитиком) пациента К. (возраст 66 лет, рост 170 см, пол мужской)



количества отделяемой мокроты. С целью лечения обострения ХОБЛ не госпитализировался. Пациент прекратил курить в течение года. До этого курил в течение 44 лет (по 20 сигарет в день). При выполнении пробы с 6-минутной ходьбой прошел 460 м. По данным пульсоксиметрии, степень насыщения гемоглобина кислородом до нагрузки составила 97%, после – 95%. Данные, полученные при исследовании функции внешнего дыхания до и после ингаляции бронхолитика (сальбутамол 400 мкг), представлены на рис. 3. Согласно полученным данным, у пациента наблюдались среднетяжелые нарушения бронхиальной проходимости ($50\% \leq \text{post-ОФВ}_1 < 80\%$ от должного значения). Проба с бронхолитиком отрицательная. Заболевание не оказывало выраженного влияния на качество жизни (САТ=9). Вместе с тем наличие частых обострений ХОБЛ (3/12 мес.) определило принадлежность пациента к группе С (рис. 4). В качестве средства дополнительной терапии пациенту был назначен рофлумиласт 500 мкг 1 раз в сутки. В течение последующего года на фоне комбинированного применения м-холинолитика длительного действия и ингибитора ФДЭ4 отмечалось уменьшение

частоты среднетяжелых обострений заболевания (1/12 мес.).

Клинический случай 2

Пациент А., 1938 года рождения. Предъявлял жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке, кашель с отхождением большого количества слизистой мокроты. Количество баллов при оценке выраженности симптомов заболевания с помощью теста оценки ХОБЛ – 19. Вышеуказанные жалобы беспокоили в течение многих лет. Диагноз ХОБЛ установлен в 2002 г. Пациент регулярно принимал салметерол/флутиказона пропионат 50/250 мкг два раза в сутки. В течение предыдущих 12 месяцев отмечалось три среднетяжелых обострения заболевания, характеризовавшихся усилением одышки, увеличением количества и изменением характера отделяемой мокроты, а также одно тяжелое обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации. На момент обследования пациент являлся курильщиком (курил в течение 57 лет по 20 сигарет в день). При выполнении пробы с 6-минутной ходьбой пациент прошел 320 м. По данным пульсоксиметрии, степень насыщения гемоглобина кислородом до нагрузки составила 95%, после – 92%. Данные, полученные при исследовании функции внешнего дыхания до и после при-

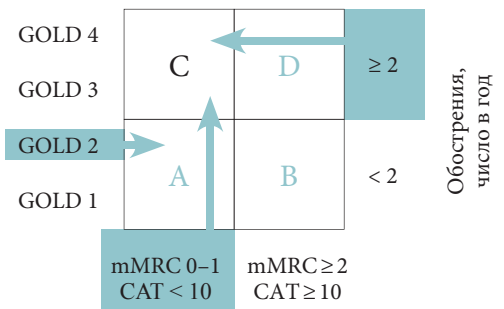


Рис. 4. Пример комбинированной оценки ХОБЛ у пациента К.

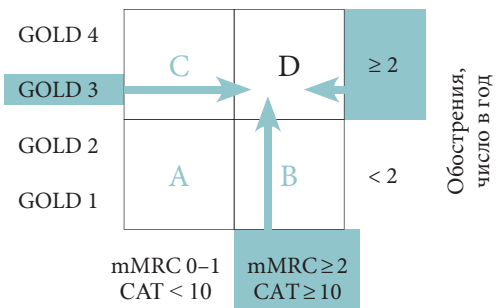


Рис. 6. Пример комбинированной оценки ХОБЛ у пациента А.

ема бронхолитика (сальбутамол 400 мкг), представлены на рис. 5. Полученные результаты свидетельствовали о тяжелой степени ограничения воздушного потока ($\text{post-ОФВ}_1 < 50\%$ от должного значения). Проба с бронхолитиком – отрицательная. Наличие выраженных симптомов ХОБЛ (САТ=19), частых обострений заболевания (4/12 мес.) и тяжелой бронхиаль-

Спирометрия до ингаляции бронходилататора

Параметр	ДЗ	Попытка			НР	% от ДЗ
		1-я	2-я	3-я		
ОФВ ₁	2,459	0,888	0,917	0,964	0,964	39
ФЖЕЛ	3,240	3,963	3,888	3,789	3,983	123
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,74	0,22	0,24	0,25	0,24	33

Спирометрия после ингаляции бронходилататора

Параметр	ДЗ	Попытка			НР	% от ДЗ
		1-я	2-я	4-я		
ОФВ ₁	2,459	1,038	1,065	1,038	0,065	43
ФЖЕЛ	3,240	4,021	3,908	3,433	4,021	124
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	0,74	0,26	0,27	0,30	0,26	36

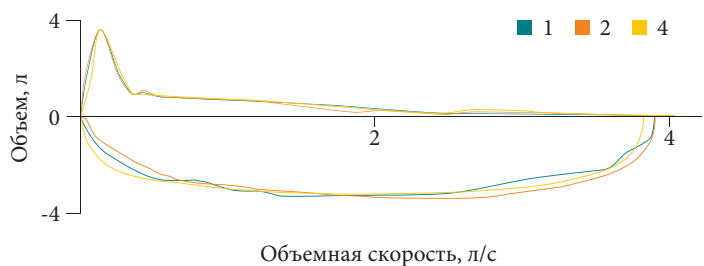
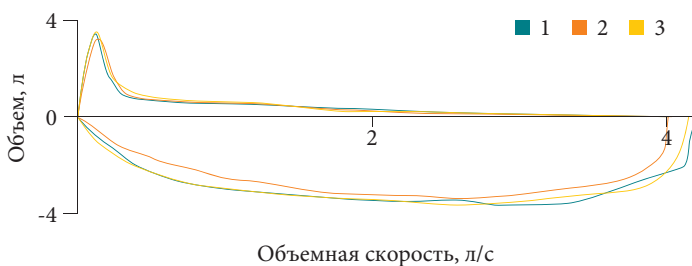


Рис. 5. Результаты спирометрии (проба с бронхолитиком) пациента А. (возраст 74 года, рост 165 см, пол мужской)



ной обструкции определили принадлежность пациента к группе D (рис. 6).

В качестве средства дополнительной терапии был назначен рофлумиласт 500 мкг один раз в сутки. В течение последующего года после назначения препарата у па-

циента регистрировалось только два среднетяжелых обострения ХОБЛ, госпитализаций не было.

Заключение

Персонализированный подход к лечению ХОБЛ, предложенный международными экспертами,

представляется эффективным средством оптимизации ведения больных ХОБЛ. Появление рофлумиласта в арсенале средств, используемых для лечения заболевания, позволяет расширить возможности фармакотерапии у пациентов с высоким риском обострений. ☼

Литература

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013 // <http://www.goldcopd.org/>
2. Barnes P.J., Hansel T.T. Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 985–996.
3. Taegtmeyer A.B., Leuppi J.D., Kullak-Ublick G.A. Roflumilast – a phosphodiesterase-4 inhibitor licensed for add-on therapy in severe COPD // *Swiss Med. Wkly*. 2012. Vol. 142. w13628.
4. Tenor H.H.A., Beume R., Lahu G. et al. Pharmacology, clinical efficacy and tolerability of phosphodiesterase-4 inhibitors: impact of human pharmacokinetics // Francis S.H. et al. *Phosphodiesterases as drug targets, handbook of experimental pharmacology* 204. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2011.
5. 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.
6. Rabe K.F., Bateman E.D., O'Donnell D. et al. Roflumilast – an oral anti-inflammatory treatment for chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial // *Lancet*. 2005. Vol. 366. № 9485. P. 563–571.
7. 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. Vol. 176. № 2. P. 154–161.
8. FDA. Centre for Drug Evaluation and Research. Application number 022522Orig1s000. Medical Review(s). Available at http://www.accessdatafda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/022522Orig1s000MedR.pdf.
9. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. Reduction of exacerbations by the PDE4 inhibitor roflumilast – the importance of defining different subsets of patients with COPD // *Respir. Res*. 2011. Vol. 12. № 18.
10. Calverley P.M., Rabe K.F., Goehring U.M. et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // *Lancet*. 2009. Vol. 374. № 9691. P. 685–694.
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. № 9691. P. 695–703.
12. Hurst J.R., Vestbo J., Anzueto A. et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 363. № 12. P. 1128–1138.
13. Soler-Cataluna J.J., Martínez-García M.A., Serra P.C. Frequent exacerbations contribute to the mortality of COPD // *Thorax*. 2005. Vol. 64. P. 925–931.
14. Bateman E., Calverley P.M., Fabbri L.M. et al. Efficacy of roflumilast in patients with a history of frequent exacerbations: Pooled data from pivotal 12-month studies. European Respiratory Society Annual Congress 2010. Barcelona, 2010. P. 4003.

Novel approaches to COPD management

A.I. Sinopalnikov, A.G. Romanovskikh

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Anna Gennadyevna Romanovskikh, anngerom@gmail.com

Tailoring of treatment is one of key principles in the management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) set out in Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Tailored therapy implies that treatment should be preceded by comprehensive disease severity assessment taking into consideration airway obstruction severity and effect of the disease on quality of life and prognosis. Difficult-to-treat COPD is characterized by frequent exacerbations and/or severe airway obstruction. In such patients, novel drugs phosphodiesterase 4 inhibitors affecting specific inflammation in COPD are recommended as add-on therapy.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, phosphodiesterase-4, roflumilast