



Новые горизонты терапии ХОБЛ: место ингибиторов фосфодиэстеразы-4

В сентябре 2011 г. компания «Никомед» зарегистрировала в России первый пероральный противовоспалительный препарат, целенаправленно воздействующий на хроническое специфическое воспаление дыхательных путей при ХОБЛ, – Даксас (рофлумиласт). В ходе симпозиума «Новые горизонты в терапии хронической обструктивной болезни легких: место ингибиторов фосфодиэстеразы-4», состоявшегося в рамках Национального конгресса по болезням органов дыхания, ведущие специалисты нашей страны обсудили нерешенные проблемы терапии ХОБЛ, роль ингибиторов фосфодиэстеразы-4 в лечении этого заболевания, а также представили данные клинических испытаний препарата Даксас, первого перорального селективного ингибитора фосфодиэстеразы-4.

Нерешенные вопросы в современной терапии ХОБЛ. Новые рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ

Академик РАН, директор НИИ пульмонологии ФМБА А.Г. ЧУЧАЛИН представил в своем докладе современное определение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). На сегодняшний день ХОБЛ – это заболевание, «развитие которого можно предотвратить, а при своевременном диагностировании успешно лечить». Патогномичным признаком ХОБЛ является ограничение воздушного потока, проходящего через дыхательные пути, которое может считаться лишь частично обратимым. Ограничение воздушного потока носит прогрессирующий характер, оно ассоциировано с абнормальным воспалительным процессом в дыхательных путях, возникающим в ответ на проникновение токсических или газообразующих субстанций ингаляционным путем. Возможности контроля этого воспаления открывают новые перспективы в терапии ХОБЛ.

Развитие ХОБЛ начинается с биохимических и клеточных нарушений, затем появляются морфологические изменения, далее идут патофизиологические проявления, в том числе снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1). За ними следуют клинические проявления (одышка, кашель, мокрота), на этой стадии появляются обострения, которые в дальнейшем повторяются чаще и чаще, в итоге приводя к инвалидности и, далее, к летальному исходу.

Существенное влияние на тяжесть и исход ХОБЛ оказывают сопутствующие заболевания. Это могут быть легочные заболевания (туберкулез, рак легкого, бронхиальная астма, бронхоэктазия, пневмония, буллезная болезнь легких, адгезивный плеврит, аномалии развития и редкие болезни) и нелегочные (сердечно-сосудистые, эндокринологические или метаболические заболевания, болезни опорно-двигательного аппарата, психоэмоциональной сферы, желудочно-кишечного тракта).



Академик А.Г. Чучалин



Сателлитный симпозиум компании «Никомед»



Профессор З.Р. Айсанов

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4: обоснование для клинического применения

Профессор З.Р. АЙСАНОВ (руководитель отдела клинической физиологии и клинических исследований ФГУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, д.м.н.) отметил, что воспаление играет центральную роль в патогенезе ХОБЛ. Дым и загрязняющие вещества вызывают первичное воспаление, которое переходит в хроническое и приводит к развитию системного воспаления, бронхоконстрикции, отеку, гиперпродукции слизи, формированию эмфиземы и, как следствие, ограничению проходимости дыхательных путей (рис. 1). Воспаление дыхательных путей возникает в самом начале развития ХОБЛ и прогрессирует по мере нарастания его тяжести (рис. 2). Важную роль в развитии воспаления в дыхательных путях играет фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ-4) – фермент, который экспрессируется в ключевых воспалительных клетках, участвующих в патогенезе ХОБЛ. Воспаление при ХОБЛ специфично, что послужило отправной точкой для разработки препаратов – ингибиторов ФДЭ-4. Первый высокоселективный ингибитор ФДЭ 4-го типа, появившийся на мировом фармацевтическом рынке, – препарат Даксас (действующее вещество – рофлумиласт). Рофлумиласт путем подавления фермента ФДЭ-4 уменьшает активность разрушения цАМФ, что способствует поддержанию высоких внутриклеточных уровней цАМФ и снижению активности провоспалительных функций клеток. Благодаря длительному конечному периоду полувыведения активного метаболита препарата – N-оксида рофлумиласта – его можно принимать один раз в сутки. Противовоспалительные эффекты рофлумиласта изучали в четырехнедельном перекрестном исследовании 2007 г. D.C. Grootendorst и соавт., которые выявили, что рофлумиласт снижает уровни маркеров воспаления (лейкоцитов, нейтрофилов) в образцах мокроты (рис. 3).

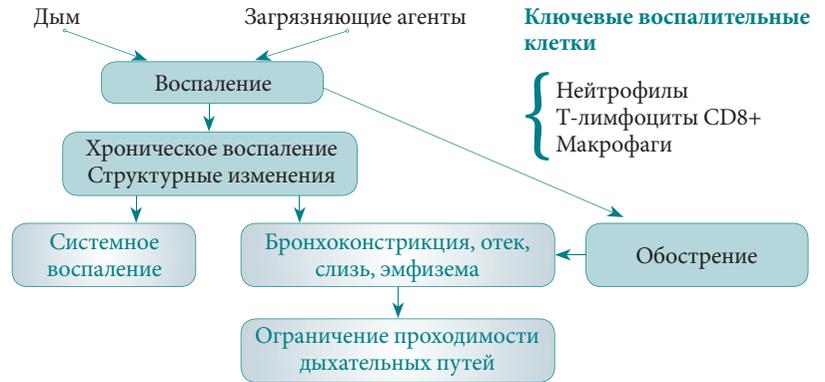


Рис. 1. Роль хронического воспаления в патогенезе ХОБЛ*

* Barnes P.J. Chemokines in COPD // Chronic Obstructive Pulmonary Disease / R.A. Stockley, S.I. Rennard, K. Rabe, B. Celli, eds. England: Blackwell Publishing, 2007. P. 860.

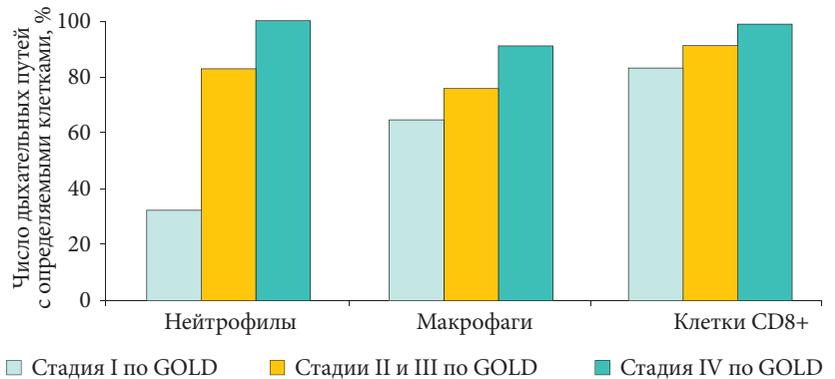


Рис. 2. Динамика воспаления по мере нарастания тяжести заболевания ХОБЛ*

* Hogg J.C. Why does airway inflammation persist after the smoking stops? // Thorax. 2006. Vol. 61. № 2. P. 96–97.

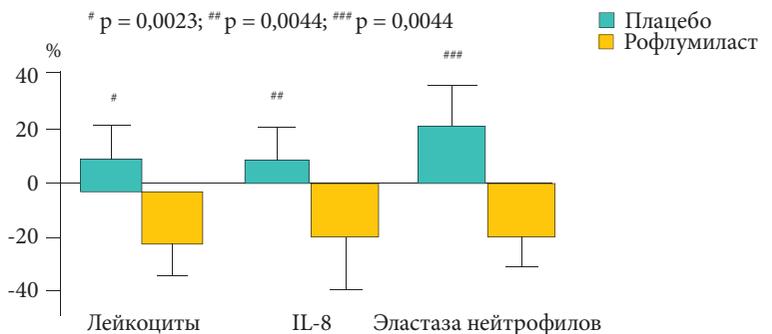


Рис. 3. Снижение уровня маркеров воспаления в образцах мокроты*

* 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.



Тактика назначения Даксаса больному ХОБЛ

Профессор Е.И. ШМЕЛЕВ (руководитель отдела пульмонологии Центрального НИИ туберкулеза РАМН, д.м.н.) отметил, что в настоящее время фенотипы ХОБЛ выделяют по следующим признакам: частота обострений, показатели ОФВ1, выраженность и обратимость бронхиальной обструкции, ответ на терапию, комплаенс, наличие сопутствующих заболеваний и др. Учитывая сложность и взаимообусловленность механизмов развития ХОБЛ, максимальный эффект при использовании противовоспалительной терапии можно ожидать у пациентов с фенотипом ХОБЛ, характеризующимся наличием выраженного воспалительного компонента. Основными клиническими маркерами воспаления при ХОБЛ являются частота обострений и продуктивный кашель (рис. 4).

Обострение – это изменение естественного течения болезни, проявляющееся усилением одышки, кашля и/или увеличением выделяемой мокроты, выходящих за пределы обычных ежедневных колебаний. Обострение характеризуется острым началом и может требовать коррекции терапии. Докладчик предложил слушателям представить влияние обострения на жизнь больного в виде спирали (рис. 5). Частые обострения способствуют прогрессированию заболевания и ухудшают качество жизни пациентов, повышают риск госпитализации, повторных обострений и летального исхода. У пациентов с частыми обострениями уровни воспалительных маркеров в фазе ремиссии более высокие. На повышенный риск обострения у пациента указывает наличие хронического продуктивного кашля.



Профессор Е.И. Шмелев

В ходе программы клинических испытаний рофлумиласта анализ объединенных данных выявил более низкую частоту обострений при лечении препаратом. Влияние рофлумиласта на частоту обострений было наибольшим у лиц с хроническим кашлем, сопровождающимся образованием мокроты.

В заключение профессор Е.И. Шмелев еще раз отметил, что рофлумиласт достоверно снижает частоту умеренных и тяжелых обострений. Наибольшая польза рофлумиласта была отмечена именно у пациентов с частыми обострениями в анамнезе. Прием рофлумиласта ассоциировался с меньшей частотой обострений и большим периодом времени между обострениями.

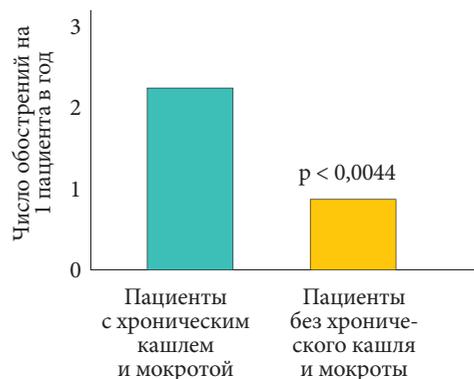


Рис. 4. Риск обострения у пациентов с хроническим кашлем и мокротой*

* Burgel P.R., Nesme-Meyer P., Chanez P. et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects // Chest. 2009. Vol. 135. № 4. P. 975–982.

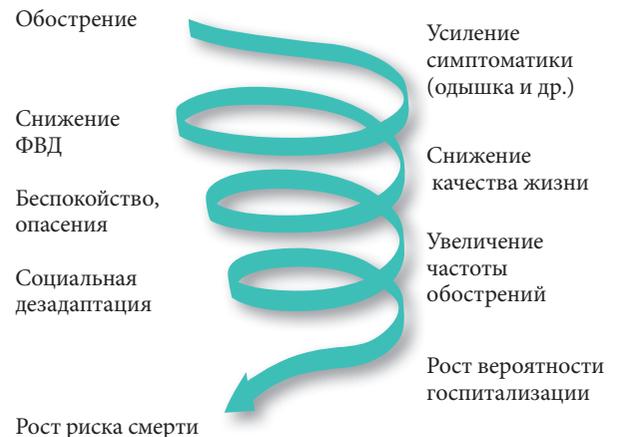
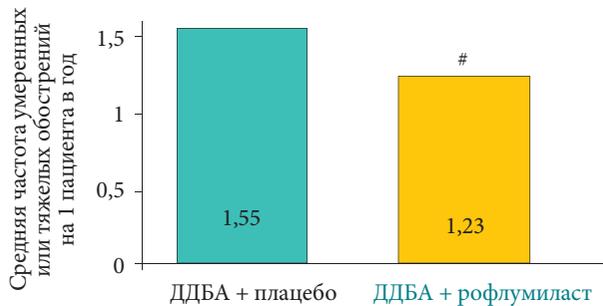


Рис. 5. Влияние обострений на течение ХОБЛ



Сателлитный симпозиум компании «Никомед»



* Снижение показателя на 21% (98% ДИ (-31)-(-9); p = 0,0011)

Рис. 6. Динамика снижения частоты обострений при терапии рофлумиластом*

* Hanania N.A, Brose M., Larsson T. et al. Efficacy of roflumilast in patients receiving concomitant treatments for chronic obstructive pulmonary disease over 12 months // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2010. Vol. 181. P. A4435.



К.м.н. Н.П. Княжеская

Применение препарата Даксас в клинической практике

Одной из важнейших задач врача при выборе терапии ХОБЛ является сокращение частоты обострений заболевания, уменьшение прогрессирования воспалительного процесса и обеспечение максимально возможного при данном заболевании качества и продолжительности жизни пациента, подчеркнула к.м.н., доцент кафедры пульмонологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Н.П. КНЯЖЕСКАЯ. К сожалению, к врачам чаще всего обращаются больные на III–IV стадии ХОБЛ. Пациенты на I и II стадии предпочитают вести привычный образ жизни, а появившиеся симптомы ХОБЛ объясняют разными причинами – возрастом, перепадом, усталостью, недостатком физической активности.

На всех стадиях заболевания необходимо исключить факторы риска, проводить вакцинацию против гриппа, назначать короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) по потребности. Самым эффективным мероприятием, позволяющим снизить риск развития и прогрессирования ХОБЛ, является прекращение курения. По мере прогрессирования ХОБЛ (стадия II, «умеренная») рекомендуется добавление регулярного лечения бронходилататором длительного действия. На более поздних стадиях ХОБЛ (III и IV стадии, «тяжелая» и «крайне тяжелая») у пациентов с ОФВ1 после ингаляции бронходилататора < 50% от должной и наличием повторных обострений в анамнезе рекомендуется регулярное комбинированное лечение бронходилататором длительного действия, а также добавление ингаляционного кортикостероида. Отличительной чертой ХОБЛ является резистентность к стероидам. При выборе ингаляционных кортико-

стероидов следует помнить, что их комбинация с пролонгированными бета-2-агонистами эффективнее, чем отдельный прием каждого препарата. На этих же стадиях можно рекомендовать и препарат со специфическим противовоспалительным действием – Даксас (рофлумиласт).

Благодаря воздействию на специфическое воспаление при длительной терапии Даксас улучшает функцию внешнего дыхания, что было показано в исследовании L.M. Fabri и соавт. У пациентов основной группы, которым были назначены тиотропий и Даксас, ФВД достоверно увеличилась на 80 мл по сравнению с больными контрольной группы, принимавшими тиотропий и плацебо. Совместный прием Даксаса с бронходилататорами длительного действия достоверно снижает частоту обострений (рис. 6).

Н.П. Княжеская подчеркнула хорошую переносимость Даксаса, доказанную в клинических исследованиях. Побочные эффекты препарата были чаще всего легкими или умеренными, возникали в основном в первые недели приема и обычно прекращались при продолжении приема препарата. Наиболее частыми нежелательными реакциями на Даксас были диарея (5,9%), снижение массы тела (3,4%) и тошнота (2,9%).

В заключение Н.П. Княжеская еще раз подчеркнула, что клинические исследования свидетельствуют о несомненно высоком потенциале Даксаса в лечении ХОБЛ. Наибольшую клиническую пользу от применения Даксаса можно ожидать у пациентов с частыми обострениями в анамнезе, то есть с высокой активностью воспалительного процесса. У пациентов этой группы Даксас улучшает функцию легких и значительно уменьшает частоту обострений при добавлении к терапии бронходилататорами. 🌀

Подготовил И. Смирнов