



Рофлумиласт: истина рождается в споре

А.А. Визель, И.Ю. Визель

Адрес для переписки: Александр Андреевич Визель, lordara@inbox.ru

В 2010 г. в странах Евросоюза и Канады был зарегистрирован первый пероральный ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа – рофлумиласт. В марте 2011 г. его применение для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) одобрило Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США. В августе того же года рофлумиласт был зарегистрирован в России. За это время появились новые данные об эффективности и безопасности препарата, его способности снижать частоту обострений ХОБЛ, нежелательных явлениях, возникающих на фоне его применения. В данной статье проанализированы последние публикации, посвященные результатам экспериментальных и клинических исследований механизма действия рофлумиласта, обсуждению данных о его эффективности и профиле безопасности.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхолитики, ингибиторы фосфодиэстеразы, рофлумиласт

Подходы к терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) постоянно совершенствуются. Однако достижения в этой области достаточно скромные, поскольку реальных способов модифицировать течение заболевания пока не найдено [1].

На протяжении последних 30 лет перспективы развития терапии ХОБЛ связывали прежде всего с бронхолитиками и ингаляционными стероидами. Отказ в регистрации первых ингибиторов фос-

фодиэстеразы 4-го типа (ФДЭ-4), в частности циломиласта [2, 3], снизил к ним интерес ряда фармацевтических компаний. Сегодня ситуация иная: в 61 стране мира одобрили первый клинически значимый ингибитор ФДЭ-4 – рофлумиласт. Вновь возросший интерес к ингибиторам ФДЭ-4 привел не только к появлению на медицинском рынке рофлумиласта, но и к разработке новых молекул и способов доставки, различных комбинаций с ингибиторами ФДЭ-4 [4].

Некоторые специалисты называют рофлумиласт селективным теофиллином. Между тем теофиллин был внедрен в практику в качестве бронхолитика, слабого и неселективного ингибитора ФДЭ изоферментов 1–11-й групп, ведущим механизмом которого являлся антагонизм с аденозином [5, 6]. Теофиллин имеет низкий терапевтический индекс и по эффективности уступает ингаляционным бронхолитикам длительного действия [6].

Рофлумиласт изначально рассматривался не как бронхолитик, а как противовоспалительный препарат принципиально нового класса, избирательно влияющий на ФДЭ-4.

ФДЭ – большая группа ферментов, которые катализируют расщепление циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и/или циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) до неактивной формы. ФДЭ-4 имеет высокий уровень экспрессии в лейкоцитах и других воспалительных клетках, вовлеченных в патогенез таких воспалительных заболеваний легких, как бронхиальная астма и ХОБЛ. Это и определило прогноз практического применения ингибиторов ФДЭ-4 как противовоспалительных средств со значимым терапевтическим эффектом.



Рофлумиласт оказался единственным ингибитором ФДЭ-4, которому удалось достичь фармацевтического рынка благодаря хорошему соотношению «эффективность/переносимость». Препарат был рекомендован для лечения больных ХОБЛ с тяжелой обструкцией, симптомами хронического бронхита и обострениями в анамнезе, то есть для тех пациентов, у которых заболевание не поддается адекватному контролю при терапии длительно действующими бронходилататорами.

Результаты клинических исследований рофлумиласта создают предпосылки для расширения показаний к его применению при ХОБЛ и других респираторных (например, при бронхиальной астме) и нереспираторных воспалительных и метаболических заболеваниях (в частности, при сахарном диабете) [7].

Механизм действия рофлумиласта остается предметом тщательного изучения. Показано, что препарат повышал высвобождение сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) как при взаимодействии с E-простаноидными 2-рецепторами, так и с их агонистами, увеличивал уровень индуцированного простагландином E2 цАМФ в цитоплазме и высвобождение VEGF под действием других агентов, которые используют сигнальный путь с участием цАМФ. Стимулирующее действие рофлумиласта на высвобождение VEGF воспроизводилось на фибробластах как здоровых людей, так и больных ХОБЛ [8].

Внедрение рофлумиласта в комплексную терапию ХОБЛ направлено на решение проблемы, связанной с прогрессированием болезни. Именно обострения ХОБЛ сопровождаются увеличением тяжести заболевания и смертности и способны ускорять прогрессирование болезни. Лучшим предиктором последующих обострений является наличие обострений в анамнезе. Это позволяет определить фенотип больного с частыми обострениями.

Группа английских ученых провела ретроспективный анализ эффективности рофлумиласта – препарата, способного снижать частоту обострений ХОБЛ, – в дозе 500 мкг 1 раз в день у пациентов с симптомным течением ХОБЛ и тяжелой обструкцией дыхательных путей. При этом использовались результаты двух годичных плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) (M2-124 и M2-125, идентификаторы ClinicalTrials.gov – NCT00297102 и NCT00297115) с продолжительностью периода наблюдения 1 год. Среди 3091 больного, включенного в анализ, у 62,5% диагностирована ХОБЛ III стадии и у 29,2% – IV стадии по классификации GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, Глобальная инициатива по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких). На основании данных о частоте обострений в анамнезе пациенты были распределены в соответствии с фенотипом заболевания: с частыми (≥ 2 в год) и редкими (< 2 в год) обострениями. Среди пациентов с частыми обострениями в группе рофлумиласта через 1 год частые обострения отмечены в 32% случаев, в группе плацебо – в 40,8% случаев (ОР (отношение рисков) 0,799; $p = 0,0148$). Среди больных с редкими обострениями на фоне терапии рофлумиластом увеличение частоты обострений отмечено у 17,5%, на фоне плацебо – у 22,9% больных (ОР 0,768; $p = 0,0018$). Снижение частоты тяжелых обострений, приводивших к госпитализации или смерти, было сходным в обеих группах и не зависело от сопутствующей терапии бета-2-агонистами длительного действия (ДДБА) или предшествующей терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). При анализе с учетом тяжести бронхиальной обструкции показано, что высокая частота обострений ХОБЛ сохранилась у 26,4% больных с III стадией ХОБЛ в группе рофлумиласта и у 38,9% в группе

плацебо ($p = 0,0042$). Это позволило сделать вывод, что на фоне приема рофлумиласта больные ХОБЛ переходят в более стабильное состояние с меньшей частотой обострений [9].

После того как основные клинические исследования были завершены и рофлумиласт стали применять в повседневной практике лечения ХОБЛ, появилось несколько публикаций, посвященных нежелательным явлениям на фоне приема препарата [10, 11, 12] и положивших начало оживленной дискуссии [13].

В одной из работ [10] сообщалось, что система фармакобезопасности Испании получила несколько сообщений о развитии на фоне приема рофлумиласта нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и психических нарушений. В связи с этим было отмечено, что больные, получающие этот препарат, должны находиться под тщательным наблюдением. Авторы публикации описали единичный случай развития тяжелой диареи и выраженной потери веса вскоре после начала применения рофлумиласта. Возможные реакции со стороны ЖКТ в начале терапии отмечены и в инструкции по применению рофлумиласта. Однако следует признать, что для оценки эффективности и безопасности препарата экспертам Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (United States Food and Drug Administration, FDA) были представлены не только отдельные публикации, но и выборки более чем по 12 000 больных с анализом потенциальной значимости редких, но существенных явлений, которые трудно проанализировать в отдельных исследованиях. На основании этих данных регулирующие агентства 61 страны, включая США и Евросоюз, сделали заключение о том, что рофлумиласт имеет благоприятное соотношение «риск/польза» в случае применения по показаниям [14]. В отчете экспертов FDA сказано, что около

пульмонология



90% нежелательных явлений со стороны ЖКТ в клинических исследованиях были легкой и умеренной степени выраженности и купировались самостоятельно. Другая критическая статья была представлена сотрудниками университета Миссури (США) [11]. На основании результатов восьми РКИ, отобранных по соответствующим критериям включения, авторы отметили, что рофлумиласт достоверно снижал частоту среднетяжелых обострений (ОР 0,85; 95% ДИ (доверительный интервал) 0,80–0,91) по сравнению с плацебо, но не влиял на тяжелые обострения (ОР 0,83; 95% ДИ 0,68–1,01). Тем не менее это не противоречит выводам публикации экспертов в области ХОБЛ, которые на основании результатов двух РКИ, включавших больных с тяжелым течением ХОБЛ, заключили, что рофлумиласт продемонстрировал эффективность в отношении снижения риска обострений у пациентов с тяжелым течением ХОБЛ, симптомами бронхита и обострениями в анамнезе [15].

В противовес выводам о рисках, связанных с назначением рофлумиласта, в статье S. Siddiqui [13] отмечено, что метаанализ Y. Oba, N.A. Lone (2013) не вполне объективен, поскольку сравнения и обобщения по рофлумиласту проведены за пределами целевой популяции пациентов, которой показан препарат, то есть популяции не были ориентированы на выявление нежелательных реакций. В то же время ученые из Миссури подтвердили, что рофлумиласт достоверно улучшал функцию легких по сравнению с плацебо.

Особое внимание в публикациях оппонентов уделено вопросам безопасности применения рофлумиласта – нарушениям со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой (ССС) и центральной нервной системы. Отмечено, что нежелательные явления (ОР 1,11; 95% ДИ 1,03–1,19) и прекращение лечения вследствие возникновения нежелательных явлений (ОР 1,63; 95% ДИ 1,45–1,84) были

более частыми в группе рофлумиласта, чем в группе плацебо. Вместе с тем в популяции больных ХОБЛ для оценки безопасности (12 054 пациента) в целом не было различий по частоте серьезных нежелательных событий между группами [11].

Заметим, что любое сильное лекарственное средство характеризуется рядом установленных нежелательных явлений. Самые эффективные и необходимые препараты не раз становились объектом дискуссий. Как известно, диарея возникает на фоне приема многих антибиотиков. Даже у детей со средним отитом диарея встречалась в 17,5% случаев при применении амоксициллина и в 8,2% – при использовании азитромицина [16]. Тем не менее оба препарата считаются «золотым стандартом» в лечении бактериальных респираторных инфекций. Амоксицилин/клавуланат в 2008 г. стал лидером по гепатотоксическим реакциям среди пенициллинов (12,8–14% случаев) и наиболее частой причиной госпитализаций, связанных с поражением печени, вызванным лекарственными средствами [17]. Но это не повлияло на клиническую значимость препарата. Были созданы его дженерики и появились более совершенные формы бренда.

Эпидемиологические исследования показывают, что значительная доля смертей от ХОБЛ связана с нарушениями со стороны ССС [18]. Фибрилляция предсердий (0,4% против 0,2%; $p=0,02$) чаще отмечалась в группе рофлумиласта, чем в группе плацебо [11]. Однако обратные данные о сердечно-сосудистом риске были получены в 2013 г. исследователями из США и Швейцарии: они провели метаанализ 14 плацебоконтролируемых РКИ продолжительностью 12 и 52 недели, чтобы оценить риск серьезных нежелательных явлений со стороны ССС при приеме рофлумиласта. Из 12 054 больных ХОБЛ среднетяжелого, тяжелого и очень тяжелого течения 6563 получили рофлумиласт, 5491 – пла-

цебо. Все смерти и значимые не- смертельные явления со стороны ССС оценивались независимым комитетом, не информированным о характере проводимой терапии. Среди получавших рофлумиласт было 52 больных с тяжелыми нежелательными явлениями со стороны ССС (14,3 на 1000 пациенто-лет), среди получавших плацебо количество таких пациентов составило 76 (22,3 на 1000 пациенто-лет). То есть общая частота тяжелых нежелательных явлений со стороны ССС была достоверно ниже в группе рофлумиласта по сравнению с группой плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,93; $p=0,019$). Возможность положительного влияния рофлумиласта на ССС требует дальнейшей оценки в ходе РКИ [19]. Положительное влияние рофлумиласта на ССС может быть связано с уменьшением сосудистого воспаления.

Эти противоречивые данные также стали предметом обсуждения. Критикующие рофлумиласт отметили, что частота нефатального инсульта была единственным компонентом тяжелых явлений со стороны ССС, имевшим достоверную динамику. Таким образом, справедливо утверждать, что рофлумиласт уменьшает частоту цереброваскулярных, но не сердечно-сосудистых событий или смертности, поскольку частота последних не отличалась от частоты в группе плацебо. Было высказано предположение, что профиль безопасности рофлумиласта по влиянию на ССС может измениться, если в последующие исследования включить пациентов с высоким кардиальным риском [12].

В ответной статье [13] было сказано следующее. Несмотря на то что серьезные нежелательные события, такие как фибрилляция предсердий, чаще встречались в группе рофлумиласта, чем в группе плацебо, тщательное исследование больных ХОБЛ в популяции для оценки безопасности в отношении фибрилляции предсердий показало, что все случаи фибрилляции (плацебо ($n=9$); рофлумиласт ($n=24$)) были расценены



исследователями как маловероятно связанные или не связанные с препаратом. Более того, результаты суточного холтеровского ЭКГ-мониторирования у 55 больных (РКИ М2-124) показали отсутствие различий между группами по частоте сердечных сокращений или возникновению аритмий [14]. FDA заключило, что рофлумиласт имеет приемлемое соотношение «риск/польза» для регистрации. В инструкции по применению препарата имеются все необходимые предупреждения [20]. Результаты холтеровского мониторинга подтверждают мнение ряда авторов о том, что эпизоды фибрилляции предсердий на фоне приема рофлумиласта, скорее всего, были случайным совпадением. Все смерти и значимые несмертельные реакции со стороны ССС в популяции для оценки безопасности рофлумиласта при ХОБЛ оценивались независимым комитетом экспертов, не информированным о проводимой терапии [19]. Этот анализ показал, что серьезные нежелательные явления со стороны ССС (смерть, несмертельные инфаркты миокарда и инсульты) встречались достоверно реже при лечении рофлумиластом по сравнению с плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,45–0,93; $p=0,019$). Это свидетельствует не только об отсутствии опасности со стороны применения рофлумиласта, но и о потенциальной пользе данного лечения в отношении ССС, что целесообразно учесть в будущих РКИ.

Исследования кардиотропного действия ингибиторов ФДЭ-4 продолжаются на экспериментальном уровне. ФДЭ ограничивает положительный инотропный эффект стимуляции бета-адренорецепторов посредством разрушения цАМФ. Следовательно, ингибиторы ФДЭ повышают чувствительность к катехоламинам и могут использоваться как положительные инотропные средства. При этом положительный инотропный эффект сопровождается повышением расхода энергии, риска гибели клеток и аритмиями.

На протяжении многих лет ФДЭ-3 считалась основным изоферментом, ответственным за контроль силы сердечного сокращения и ритма. Однако в недавно проведенных исследованиях у грызунов было показано, что в этих процессах участвует и ФДЭ-4. При этом необходимо учитывать, что в кардиомиоцитах мышей цАМФ гидролитическая активность ФДЭ-4 составляет порядка 30–50%, а в кардиомиоцитах человека – не более 10%, что связано с высокой активностью других ФДЭ (1, 2 и 3-го типов) [21].

В исследовании у здоровых добровольцев было показано, что рофлумиласт (500 мкг внутрь) и сальбутамол (200 мкг 3 раза в день с помощью дозированных аэрозольных ингаляторов) в течение 7 дней не оказывали взаимного влияния на фармакокинетику и хорошо переносились. Увеличения частоты серьезных нежелательных явлений не отмечено [22]. Экспериментальные и клинические данные подтверждают хорошую сердечно-сосудистую безопасность ингибиторов ФДЭ-4.

Анализ частоты случаев госпитализации позволяет судить об изменении расходов на терапию больных ХОБЛ в случае применения рофлумиласта. В модели воздействия на бюджет оценка влияния включения рофлумиласта в проводимую терапию ХОБЛ показала сокращение медицинских затрат, что в значительной степени обусловлено снижением числа госпитализаций [23]. Ретроспективный анализ ключевых РКИ (М2-124/125) продемонстрировал, что рофлумиласт по сравнению с плацебо значительно снижает частоту тяжелых обострений, приводящих к госпитализации [24]. В настоящее время проводится дополнительный анализ медицинских исследований в реальной практике для оценки влияния рофлумиласта на снижение частоты госпитализаций и повторных госпитализаций [13]. Публикации 2013 г. свидетельствуют о рентабельности приме-

нения рофлумиласта у больных с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ с обострениями в анамнезе. Когортный анализ, проведенный в Швейцарии, с моделированием по Маркову показал, что включение рофлумиласта в комплексную терапию снижает затраты системы здравоохранения и является экономически эффективным методом терапии больных ХОБЛ с частыми обострениями [25]. В Германии была доказана рентабельность сочетания рофлумиласта с ДДБА при лечении ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения [26]. Аналогичный анализ рентабельности применения рофлумиласта в качестве дополнения к ДДБА при лечении ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения с клиническими признаками бронхита и частыми обостре-

Даксас (рофлумиласт): противопоказания

- ✓ Повышенная чувствительность к рофлумиласту или любому другому компоненту препарата
- ✓ Среднетяжелая или тяжелая форма печеночной недостаточности (класс В и С по классификации Чайлда – Пью)
- ✓ Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- ✓ Беременность и лактация
- ✓ Из-за отсутствия достаточного опыта применения: серьезные иммунодефицитные и острые инфекционные заболевания, рак, хроническая сердечная недостаточность функционального класса 3 и 4
- ✓ Из-за отсутствия достаточного опыта применения: лечение иммунодепрессивными препаратами
- ✓ Редкие наследственные заболевания, такие как непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция
- ✓ Депрессия, ассоциированная с появлением суицидального мышления и поведения



ниями в анамнезе был проведен в Великобритании. Исходя из экономических установок страны, это сочетание было также признано рентабельным [25]. Ретроспективный анализ двух РКИ III фазы показал, что рофлумиласт уменьшает частоту обострений у больных ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения, которые одновременно получали ИГКС, тогда как среди не получавших ИГКС этого влияния на частоту обострений не было выявлено [24]. В двух других РКИ с участием больных ХОБЛ тяжелого течения рофлумиласт снижал частоту обострений у пациентов, не получавших ИГКС [23]. То есть угнетения ФДЭ-4 было достаточно для реализации терапевтического эффекта. Исходя из того что рофлумиласт рекомендуется в качестве дополнительного средства при лечении ХОБЛ тяжелого течения, большинство таких больных должны будут получать комбинацию ДДБА/ИГКС. Канадские исследователи проверяли, способен ли рофлумиласт увеличивать действие ГКС посредством индукции генов с противовоспалительной активностью. С помощью элемента ГКС-ответа (GRE) репортера люциферазы, трансфицированного в эпителиальные клетки дыхательных путей человека (в гиб-

ридную культуру «бронхиальный эпителий + аденовирус 12-SV40» (BEAS-2B) и в первичную культуру), было показано, что рофлумиласт усиливал вызванную флутиказона пропионатом GRE-зависимую транскрипцию. Рофлумиласт также вызывал смещение влево кривой «концентрация – ответ», что было описано как усиление GRE-зависимой транскрипции генов под действием ДДБА формотерола. В клетках BEAS-2B и первичной культуре эпителия рофлумиласт при взаимодействии с формотеролом улучшал экспрессию нескольких ГКС-индуцибельных генов, имеющих противовоспалительный потенциал. Авторы сделали вывод, что комбинация рофлумиласта и формотерола обладает преимуществами по сравнению с монотерапией ИГКС, или только с ингибитором ФДЭ-4, или с ИГКС/ДДБА. Поэтому рофлумиласт может быть особенно эффективным у больных с ХОБЛ тяжелого течения [27]. Новый класс бронхолитиков с двойным фармакологическим действием, нацеленным на бета-2-адренорецепторы и ФДЭ-4, был разработан и синтезирован посредством комбинирования фармакофоров салметерола и рофлумиласта или фталазинона. Все компоненты характеризовались высокой активностью в отноше-

нии бета-2-адренорецепторов (pEC₅₀) = 8,47–9,20) по сравнению с референтным веществом салметерола (pEC₅₀) = 8,3) и хорошей подавляющей активностью в отношении ФДЭ-4B2 (IC₅₀) = 0,235–1,093 μM) [28].

Еще одним механизмом снижения частоты обострений ХОБЛ при лечении рофлумиластом может быть его влияние на респираторно-синцитиальный вирус. Испанские исследователи опубликовали результаты экспериментальной работы, в которой показали, что N-оксид рофлумиласта подавляет этот вирус в культуре клеток бронхиального эпителия и уменьшает связанные с ним цитопатологические изменения [29].

Таким образом, на основании большого количества проведенных исследований можно заключить, что появившийся недавно в клинической практике первый пероральный ингибитор ФДЭ-4 рофлумиласт обладает обнадеживающим профилем эффективности и безопасности. Последние публикации свидетельствуют как о позитивном эффекте включения рофлумиласта в комбинированную терапию ХОБЛ, так и о потенциальной пользе препарата в отношении ССС у больных ХОБЛ тяжелого и очень тяжелого течения с частыми обострениями. ☺

Литература

1. Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease. Updated 2013. 76 p.
2. Rennard S., Knobil K., Rabe K.F. et al. The efficacy and safety of cilomilast in COPD // *Drugs*. 2008. Vol. 68. № 2. P. 3–57.
3. USFDA (2003) Ariflo (cilomilast) in chronic obstructive pulmonary disease [Pulmonary-Allergy Drug Products Advisory Committee meeting transcript]. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/03/transcripts/3976T1.htm>.
4. Gavalda A., Roberts R.S. Phosphodiesterase-4 inhibitors: a review of current developments (2010–2012) // *Expert Opin. Ther. Pat.* 2013. Vol. 23. № 8. P. 997–1016.
5. Barnes P.J. Theophylline: new perspectives for an old drug // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003. Vol. 167. № 6. P. 813–818.
6. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 187. № 4. P. 347–365.
7. Beghe B., Rabe K.F., Fabbri L.M. Phosphodiesterase-4 inhibitor therapy for lung diseases // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 188. № 3. P. 271–278.
8. Ikari J., Michalski J.M., Iwasawa S. et al. Phosphodiesterase 4 Inhibition Augments Human Lung Fibroblast VEGF Production Induced by PGE2 // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2013. May 8 [Epub ahead of print].
9. Wedzicha J.A., Rabe K.F., Martinez F.J. et al. Efficacy of roflumilast in the COPD frequent exacerbator phenotype // *Chest*. 2013. Vol. 143. № 5. P. 1302–1311.
10. Horna O., Toyas C. Intractable diarrhoea and severe weight loss by roflumilast // *Med. Clin. (Barc.)*. 2013. Vol. 141. № 3. P. 116–118.
11. Oba Y., Lone N.A. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease:



- a systematic review and meta-analysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013. Vol. 7. № 1. P. 13–24.
12. Lone N., Oba Y. Roflumilast: a green signal is yet to come // *J. Thorac. Dis.* 2013. Vol. 5. № 3. P. 213–215.
 13. Siddiqui S. Response to: Oba Y., Lone N.A. Efficacy and safety of roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis // *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2013. Vol. 7. № 1. P. 13–24.
 14. Forest Laboratories, Inc. (2010) DAXAS® (roflumilast) in chronic obstructive pulmonary disease // <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM207379.pdf>.
 15. 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.
 16. Arguedas A., Empanaza P., Schwartz R.H. et al. A randomized, multicenter, double blind, double dummy trial of single dose azithromycin versus high dose amoxicillin for treatment of uncomplicated acute otitis media // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005. Vol. 24. № 2. P. 153–161.
 17. Robles M., Andrade R.J. Hepatotoxicity by antibiotics: update in 2008 // *Rev. Esp. Quimioter.* 2008. Vol. 21. № 4. P. 224–233.
 18. Feary J.R., Rodrigues L.C., Smith C.J. et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care // *Thorax.* 2010. Vol. 65. № 11. P. 956–962.
 19. White W.B., Cooke G.E., Kowey P.R. et al. Cardiovascular Safety in Patients Receiving Roflumilast for the Treatment of COPD // *Chest.* 2013. Vol. 144. № 3. P. 758–765.
 20. Forest Laboratories, Inc. (2011) Daliresp prescribing information. Available at: http://www.frx.com/pi/Daliresp_pi.pdf.
 21. Richter W., Xie M., Scheitrum C. et al. Conserved expression and functions of PDE4 in rodent and human heart // *Basic. Res. Cardiol.* 2011. Vol. 106. № 2. P. 249–262.
 22. Bethke T.D., Giessmann T., Westphal K. et al. Roflumilast, a once-daily oral phosphodiesterase 4 inhibitor, lacks relevant pharmacokinetic interactions with inhaled salbutamol when co-administered in healthy subjects // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2006. Vol. 44. № 11. P. 572–579.
 23. Sun S., Zah V., Blum S. Budgetary impact of adding roflumilast to managed care formulary in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease [abstract] // *Med. Decis. Making.* 2012. № 32. P. E124–E125.
 24. Bateman E., Jardim J., Goehring U. et al. Effect of roflumilast on hospitalizations in COPD patients [abstract] // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 40. № 56. P. 374s.
 25. Samyshkin Y., Kotchie R.W., Mork A.C. et al. Cost-effectiveness of roflumilast as an add-on treatment to long-acting bronchodilators in the treatment of COPD associated with chronic bronchitis in the United Kingdom // *Eur. J. Health Econ.* 2013. Feb. 8 [Epub ahead of print].
 26. Nowak D., Ehlken B., Kotchie R. et al. Roflumilast in combination with long-acting bronchodilators in the management of patients with severe and very severe COPD. A cost-effectiveness analysis for Germany // *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2013. Vol. 138. № 4. P. 119–125.
 27. Moodley T., Wilson S.M., Joshi T. et al. Phosphodiesterase 4 inhibitors augment the ability of formoterol to enhance glucocorticoid-dependent gene transcription in human airway epithelial cells: a novel mechanism for the clinical efficacy of roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease // *Mol. Pharmacol.* 2013. Vol. 83. № 4. P. 894–906.
 28. Liu A., Huang L., Wang Z. et al. Hybrids consisting of the pharmacophores of salmeterol and roflumilast or phthalazinone: dual β_2 -adrenoceptor agonists-PDE4 inhibitors for the treatment of COPD // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23. № 5. P. 1548–1552.
 29. Mata M., Martinez I., Melero J.A. et al. Roflumilast inhibits respiratory syncytial virus infection in human differentiated bronchial epithelial cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 7. P. e69670.

Roflumilast: truth is sprout in discussion

A.A. Vizel, I.Yu. Vizel

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Kazan State Medical University', Phthisiopulmonology Department

Contact person: Aleksandr Andreyevich Vizel, lordara@inbox.ru

In 2010, European and Canadian marketing authorization was granted to the first orally active, phosphodiesterase-4 inhibitor roflumilast. In March 2011, roflumilast was approved by United States Food and Drug Administration for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In August 2011, roflumilast was licensed in Russia. During this period, new data emerged on the positive effects of roflumilast on COPD exacerbations frequency as well as on the new concerns related to adverse effects. The article reviews recent literature data on the results of experimental and clinical studies of roflumilast, its mechanism of action, efficacy and safety profile.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, phosphodiesterase inhibitors, roflumilast

пульмонология