



Обзор

Научно-исследовательский институт пульмонологии ФМБА России

# Пациенты, склонные к частым обострениям ХОБЛ, и возможности противовоспалительной терапии

З.Р. Айсанов, Е.Н. Калманова, О.Ю. Стулова

Адрес для переписки: Заурбек Рамазанович Айсанов, aisanov@mail.ru

*В настоящее время пациентом с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), склонным к частым обострениям, принято считать больного, количество эпизодов обострений у которого регистрируется 2 раза и более в течение календарного года. Больные ХОБЛ с частыми обострениями представляют особую группу пациентов с высоким риском заболеваемости и смертности и требуют повышенного внимания и более интенсивного терапевтического подхода. Новый противовоспалительный препарат рофлумиласт снижает частоту обострений у больных с бронхитическим типом ХОБЛ и частыми обострениями. Результаты исследований подтверждают способность рофлумиласта коренным образом изменять фенотип пациентов. Течение заболевания у больных ХОБЛ с частыми обострениями приобретает более стабильный характер. Под влиянием терапии происходит модификация индивидуальных фенотипов пациентов, и они становятся менее склонными к частым эпизодам обострений.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, тяжесть обострения, рофлумиласт

**В** настоящее время хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одной из основных причин заболеваемости (около 210 млн больных) и смертности в мире (3 млн

смертей ежегодно). Тенденция к росту летальности от ХОБЛ продолжается. По некоторым прогнозам, к 2030 г. ХОБЛ займет 3-е место среди всех причин смерти в общей популяции [1–3].

В течении ХОБЛ часто отмечают эпизоды клинической нестабильности, определяемые как обострения. С ними в значительной степени связано прогрессирование заболевания. Согласно GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких) обострения определяются как «события при естественном течении заболевания, которые характеризуются изменением базального уровня одышки, кашля и/или выделения мокроты, выходя за рамки межсуточных колебаний, возникают остро и могут потребовать изменения плановых назначений» [1].

Основные симптомы обострений: появление или усиление одышки, кашля и/или отделения мокроты, изменение цвета и/или вязкости мокроты [4]. Тяжесть обострений можно классифицировать на основании изменения симптомов или препарата, обычно применяемого при обострениях [5]. Как правило, обострения связаны с бактериальными и/или вирусными инфекциями дыхательных

путей и повышением уровня загрязненности воздуха [1] и сопровождаются увеличением уровней маркеров воспаления в дыхательных путях и системном кровотоке, а также повышением скорости снижения легочной функции, которая наиболее выражена у пациентов с частыми обострениями. Процесс восстановления больного после тяжелого обострения может затянуться на несколько недель [6–9].

### Фенотип ХОБЛ с частыми обострениями

Считается, что пациент, страдающий ХОБЛ, переносит в среднем от 1 до 4 обострений в год [10]. При этом у одних больных ХОБЛ обострений не бывает, у других они возникают достаточно часто. В исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) [11] с участием 2138 пациентов у 23% больных не отмечалось каких-либо обострений в течение 3 лет, в то время как 12% участников исследования демонстрировали  $\geq 2$  обострений в год в течение 3 лет. Склонность к обострениям в течение всего периода исследования оставалась стабильной. Почти у 60% пациентов, перенесших  $\geq 2$  обострения в первый год, наблюдались частые обострения в течение 2-го года наблюдения. Из этих 60% больных ХОБЛ около 70% пациентов имели частые обострения после 2-летнего наблюдения (рис. 1).

Учитывая стабильность количества перенесенных обострений в исследуемой популяции, можно предположить, что она обусловлена индивидуальной склонностью (или восприимчивостью) к частым обострениям пациентов, формирующим эту популяцию [12, 13]. Эта особенность, а также то, что в данном случае речь идет о группе пациентов с высоким риском заболеваемости и смертности [14–21], позволяют выделить так называемый часто обостряющийся фенотип (frequent exacerbator phenotype), или пациентов с ХОБЛ, склонных к частым

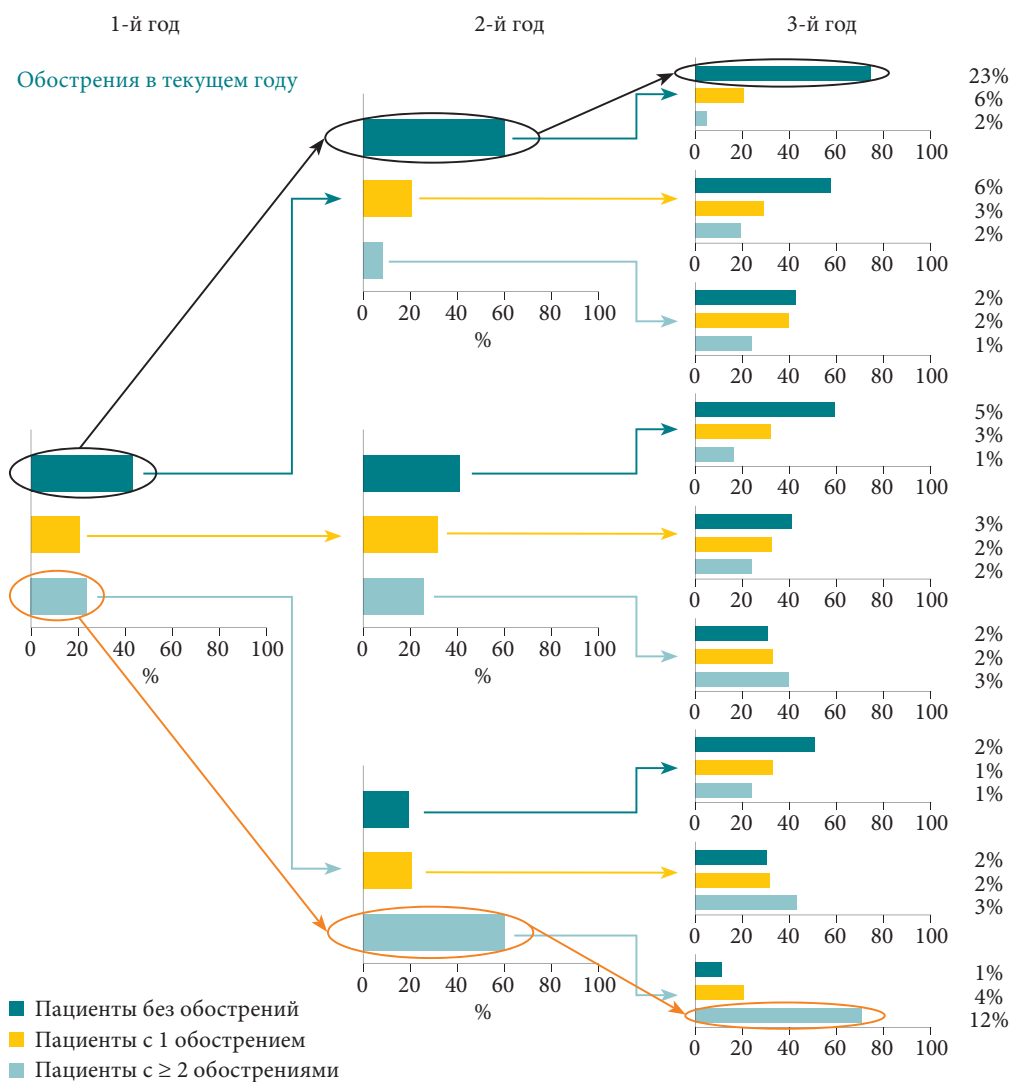


Рис. 1. История предыдущих обострений [11]

обострениям. Предлагаемый условный пороговый уровень числа обострений, перенесенных в течение календарного года, который позволил бы рассматривать больного как пациента с частыми обострениями, в разное время варьировал. В настоящее время пациентом с ХОБЛ, склонным к частым обострениям, принято считать больного с количеством зарегистрированных эпизодов обострений  $\geq 2$  раз в течение календарного года [1, 11]. Важен и другой критерий. Выявляемые обострения должны быть разделены во времени не менее чем 4 неделями по окон-

чании лечения предыдущего обострения или 6 неделями от начала предыдущего обострения в тех случаях, когда лечение не проводилось. Этот критерий используется для того, чтобы разграничить предыдущее обострение, лечение которого не принесло успеха, с новым эпизодом ухудшения течения заболевания [12].

После окончательного выявления пациента с фенотипом частых повторных обострений необходим поиск дополнительных факторов, влияющих на частоту эпизодов, таких как присутствие хронической бронхо-легочной

инфекции и/или наличие бронхоэктазов. Современная противовоспалительная терапия наряду с антибактериальной представляется крайне важной для такой категории пациентов.

### Факторы риска частых обострений

Основными факторами риска, предрасполагающими к частым обострениям у больных ХОБЛ, являются [14–19]:

- возраст;
- тяжесть ХОБЛ (выраженная одышка, низкие показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) и парциальное давление кислорода в альвеолах (РаО<sub>2</sub>));
- история предыдущих обострений;
- выраженность воспаления (дыхательных путей и системного);
- бактериальная нагрузка (вне обострения);
- хроническая гиперсекреция;
- коморбидность и внелегочные проявления (сердечно-сосудистые заболевания, тревожные и депрессивные состояния, миопатии, рефлюксная болезнь).

Степень тяжести обструктивных нарушений (или их физиологического эквивалента – ограничения воздушного потока) несомненно является одним из основных факторов [14, 16, 22–24]. Связь между ОФВ<sub>1</sub> и количеством обострений в течение года хотя и существует, но характеризуется низким уровнем и отсутствием достоверности. Установлено, что около

40% пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (3-я и 4-я стадии) вовсе не имеют обострений, которые регистрировались бы за период наблюдений. В то же время около 20% больных со среднетяжелым течением ХОБЛ (2-я стадия) склонны к частым обострениям [14, 22]. Это косвенно подтверждает важную роль других факторов в возникновении частых эпизодов обострений ХОБЛ. В перечне этих факторов история предыдущих обострений доминирует и косвенно подтверждает формирование индивидуальной склонности к обострениям, определяющей в будущем специфику течения заболевания у конкретного пациента [14, 16, 19, 25–29].

### Хроническая гиперсекреция

Продуктивный кашель с выделением мокроты в наибольшей степени связан с высоким риском повторных обострений [25, 30]. Показано, что отношение рисков (ОР) развития обострения возрастало в 3,7 раза у пациентов с хроническим кашлем, сопровождающимся выделением мокроты. Это значительно выше, чем ОР развития обострения для таких факторов, как табакокурение (ОР 1,01 на 1 единицу пачколет) и ОФВ<sub>1</sub> (ОР 0,98). Кроме того, установлена тесная связь между хронической гиперсекрецией и наличием 2 обострений и более в предшествующий год (ОР 1,54) [10]. Среди пациентов с частыми обострениями в 55% случаев

отмечался хронический кашель с мокротой и только в 22% случаев не наблюдалось клинических проявлений гиперсекреции [25]. При этом риск госпитализаций был достоверно выше у пациентов с проявлениями хронической гиперсекреции. Связь между хронической гиперсекрецией и частыми обострениями была стабильной и не зависела от других факторов риска повторных обострений – ОФВ<sub>1</sub>, возраста, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний или активного табакокурения. Это еще раз подтверждает роль гиперсекреции – важнейшего маркера обострения.

Одной из главных характеристик, с которыми связана гиперсекреция, является риск респираторной инфекции, и эта связь во многом объясняет возникновение частых обострений при гиперсекреции. То же можно сказать и о бронхоэктазах, которые часто встречаются при различной степени тяжести течения ХОБЛ и связаны с гиперпродукцией мокроты, хронической инфекцией дыхательных путей и повторными обострениями [31, 32].

### Частые повторные обострения

Долгое время обострения ХОБЛ рассматривались как эпизоды клинической декомпенсации заболевания большей или меньшей продолжительности. Сегодня известно, что значительная часть пациентов не восстанавливается после обострения полностью, что является причиной последствий как легочного, так и системного характера. При частых повторных обострениях эти последствия могут накапливаться и оказывать взаимный кумулятивный эффект.

Показана тесная взаимосвязь между частотой обострений и снижением качества жизни, связанной со здоровьем (health-related quality of life – HRQL) [14, 16, 33–35], а также внелегочными проявлениями – депрессией, миопатией, инфарктом миокарда и гастроэзофагеальной рефлюкс-



Рис. 2. Связь между количеством перенесенных обострений и риском возникновения последующих эпизодов [38]



ной болезнью [15, 29, 36]. Скорость снижения легочной функции у больных с частыми обострениями была выше, чем у лиц с отсутствием повторных обострений, в среднем на 8 мл в год [37]. И наконец, по мере возрастания частоты обострений увеличивается риск летального исхода независимо от исходной тяжести заболевания [16, 18].

В ходе ширококомасштабного когортного исследования в канадской провинции Квебек (Quebec) изучали влияние частоты обострений ХОБЛ на течение заболевания и судьбу больного [38]. Исходно в исследование были включены 1 410 211 человек, которым в период с 1990 по 2005 г. назначали какие-либо респираторные препараты. Исследуемую когорту (течение заболевания анализировали в течение 17 лет) окончательно сформировали 73 106 пациентов, перенесших перед включением в исследование по меньшей мере 1 обострение ХОБЛ, потребовавшее госпитализации.

Во время наблюдения было показано, что риск последующего обострения возрастает по мере увеличения количества обострений в анамнезе (рис. 2). Например, после 2-го тяжелого обострения риск возникновения следующего в 3 раза выше, чем после 1-го, а после 10-го более чем в 25 раз выше по сравнению с риском после 1-го обострения.

Вместе с тем время между следующими друг за другом тяжелыми обострениями стремительно сокращается с каждым новым эпизодом обострения (рис. 3). После 1-го обострения медиана времени до следующего составляет в среднем 5,4 года, а после 9-го временной показатель сокращается менее чем до 4 месяцев (то есть приблизительно в 16 раз).

Риск летальности также возрастает по мере увеличения количества перенесенных обострений (рис. 4). Так, смертность после 2-го тяжелого обострения в 1,9 раза выше, чем после 1-го. В то же время после 10-го эпизода показатель смертности превышает таковой

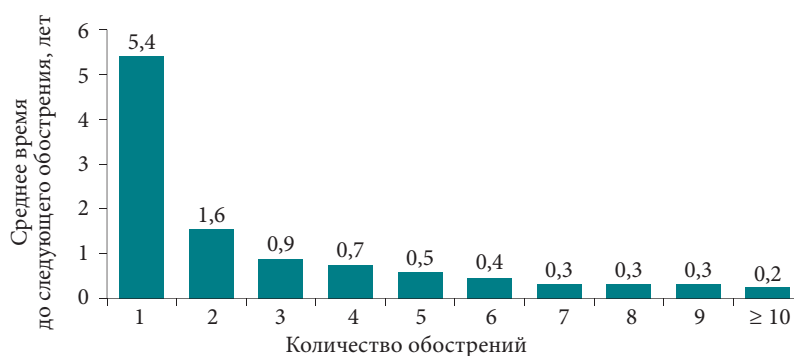


Рис. 3. Взаимосвязь сокращения периода между обострениями и количеством ранее перенесенных эпизодов обострения [38]

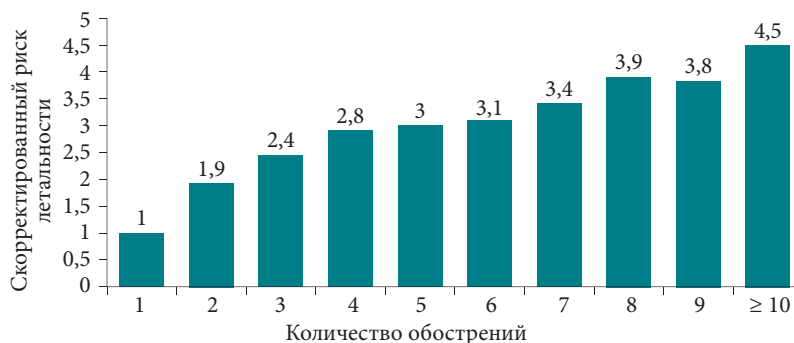


Рис. 4. Зависимость риска летальности больных ХОБЛ от количества перенесенных обострений [38]

после 1-го тяжелого обострения в 4,5 раза. Эта тенденция четко прослеживалась, и представленные данные не зависели от других факторов, которые могли бы на них повлиять (возраст, пол, время года, сопутствующие заболевания).

Таким образом, больные ХОБЛ с частыми обострениями представляют особую группу пациентов с высоким риском заболеваемости и смертности и требуют повышенного внимания и более интенсивного терапевтического подхода.

#### Терапия пациентов с частыми обострениями

Снизить частоту и выраженность обострений позволяют такие меры, как вакцинация против гриппа, прекращение табакокурения, фармакотерапия с использованием базисного применения бета-2-агонистов длительного

действия (ДДБА), антихолинергических препаратов длительного действия (ДДАХ) и ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) [1].

#### Влияние рофлумиласта на склонность к обострениям

Рофлумиласт (ингибитор фосфодиэстеразы 4-го типа) является первым представителем принципиально нового класса препаратов, применяемых в терапии специфичного для ХОБЛ воспаления. Анализ ранее проведенных исследований показал, что наибольшая эффективность рофлумиласта отмечалась у пациентов с ХОБЛ с клиническими проявлениями хронического бронхита и частыми обострениями. Рофлумиласт клинически значимо снижал частоту обострений и достоверно улучшал показатели респираторной функции [39, 40]. Эффективность препарата

проявлялась в большей степени у пациентов, получавших сопутствующую терапию ДДБА, ДДАХ и ИГКС [41, 42].

Основной механизм действия рофлумиласта состоит в подавлении воспаления в дыхательных путях, а также системного воспаления, что было показано как у животных, так и у пациентов с ХОБЛ и представляется очень важным в лечении больных с частыми обострениями [43].

### Объединенный анализ результатов исследований рофлумиласта (M2-124 и M2-125)

Результаты недавно опубликованного объединенного анализа 52-недельных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований M2-124 и M2-125 с включением пациентов с ХОБЛ 3-й и 4-й стадий с клиническими проявлениями хронического бронхита изменили представления об эффективности рофлумиласта у больных ХОБЛ с фенотипом частых обострений [44]. Данные, полученные в ходе этих двух по-

хожих по дизайну исследований, были подробно изложены в более ранних публикациях [39]. Критерии включения основывались на данных предыдущих исследований, в которых было показано, что пациенты с тяжелым и крайне тяжелым течением ХОБЛ, симптомами хронического бронхита и обострениями в анамнезе лучше всего отвечают на терапию рофлумиластом.

### Общая характеристика пациентов

Суммарные данные пациентов, включенных в настоящий анализ, представлены в табл. 1. Из 3091 рандомизированного пациента на основании записей в картах пациентов 2261 (73%) больной был расценен как пациент с нечастыми обострениями, 830 (27%) – как пациенты с частыми обострениями ХОБЛ. Популяция характеризовалась тем, что большинство больных в возрасте от 40 до 92 лет (средний возраст 63,8 года) составляли мужчины (76%). Средние показатели легочной функции в группах рофлумиласта и плацебо были со-

поставимы – в среднем 1,01 л (33%) и 1,02 л (33,4%) соответственно. Большинство участников исследования (61% в группе рофлумиласта и 64% в группе плацебо) – больные ХОБЛ тяжелого течения (GOLD 3). Сопутствующую терапию ДДБА после начала лечения получали в группах рофлумиласта (49%) и плацебо (51%), то есть приблизительно половина больных, антихолинергические препараты короткого действия (КДАХ) – 38 и 40% соответственно. Прием ИГКС во время исследования не разрешался, но 42% больных каждой группы принимали их до включения в исследование. Следует отметить, что для пациентов с частыми обострениями в анамнезе была более характерна сопутствующая терапия ДДБА и прием ИГКС до включения в исследование (табл. 1).

### Рофлумиласт и частота обострений

При 52-недельной терапии рофлумиластом у 32% пациентов с частыми обострениями в анамнезе обострения сохранялись. В то же

Таблица 1. Объединенный анализ данных исследований M2-124 и M2-125 (общая характеристика пациентов)

Показатели	Объединенная популяция		Частые обострения		Нечастые обострения	
	рофлумиласт (n = 1537)	плацебо (n = 1554)	рофлумиласт (n = 1124)	плацебо (n = 1137)	рофлумиласт (n = 413)	плацебо (n = 417)
Возраст, лет	63,0 ± 9,3	63,9 ± 9,1	63,7 ± 9,2	64,0 ± 9,1	63,8 ± 9,8	63,4 ± 9,3
Мужчины, абс. (% курильщиков)	1150 (74,8)	1186 (76,3)	853 (75,9)	877 (77,1)	297 (71,9)	309 (74,1)
Курение, пачко-лет	48,4 ± 25,2	46,9 ± 23,3	49,0 ± 25,0	47,0 ± 23,4	46,6 ± 25,8	46,6 ± 23,1
Пред-бронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , л	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,4	1,0 ± 0,3
Пост-бронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , л	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,4
Пред-бронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> , % должн.	33,0 ± 10,3	33,4 ± 10,6	32,7 ± 10,3	33,8 ± 10,3	33,9 ± 10,4	32,1 ± 11,1
Пост-бронходилатационный ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ, %	42,3 ± 11,2	42,0 ± 10,9	41,8 ± 11,0	42,1 ± 10,8	43,5 ± 11,6	41,6 ± 11,2
Тяжелая степень ХОБЛ, абс. (%)	943 (61,4)	989 (63,6)	697 (62,0)	750 (66,0)	246 (59,6)	239 (57,3)
Очень тяжелая степень ХОБЛ, абс. (%)	463 (30,1)	440 (28,3)	336 (29,9)	289 (25,4)	127 (30,8)	151 (36,2)
Сопутствующая терапия ДДБА*, абс. (%)	749 (48,7)	793 (51,0)	523 (46,5)	546 (48,0)	226 (54,7)	247 (59,2)
Сопутствующая терапия КДАХ**, абс. (%)	588 (38,3)	616 (39,6)	443 (39,4)	448 (39,4)	145 (35,1)	168 (40,3)
Предшествующая терапия ИГКС***, абс. (%)	650 (42,3)	657 (42,3)	460 (40,9)	462 (40,6)	190 (46,0)	195 (46,8)

\* Включая терапию ДДБА и их комбинацию с ИГКС.

\*\* Включая терапию КДАХ и их комбинацию с бета-2-агонистами короткого действия (КДБА).

\*\*\* Включая терапию ИГКС и их комбинации с ДДБА и КДБА.

время в группе плацебо пациентов с частыми обострениями было значительно больше – 40,8%. Риск сохранения частых обострений в группе рофлумапта по сравнению с плацебо был достоверно ниже (ОР 0,799; 95% ДИ 0,67–0,96;  $p = 0,0148$ ) (рис. 5). Среди пациентов с нечастыми обострениями в предшествующем году 17,5 и 22,9% в группах рофлумапта и плацебо соответственно перешли в группу с частыми обострениями (ОР 0,768; 95% ДИ 0,65–0,91;  $p = 0,018$ ). То есть риск перехода в группу пациентов с частыми обострениями был достоверно ниже при лечении рофлумаптом.

Важно, что среди пациентов с исходно частыми обострениями при терапии рофлумаптом только у 3,4% отмечалось  $\geq 2$  тяжелых обострений (приводящих либо к госпитализации, либо к смерти) в первый год, в то время как в группе плацебо таких пациентов было почти вдвое больше – 6,5% (ОР 0,534; 95% ДИ 0,28–1,00;  $p = 0,0516$ ).

Кроме того, снижение числа пациентов с частыми обострениями в группе рофлумапта не зависело от того, проводилась ли сопутствующая терапия ДДБА и предшествующее лечение ИГКС (табл. 2).

Дополнительный анализ исходя из степени тяжести в группе пациентов с частыми обострениями и тяжелой обструкцией (GOLD 3, 246 пациентов в группе рофлумапта, 239 – в группе плацебо) показал следующее. Значительно

меньшее число пациентов, принимавших рофлумапт, – 65 (26,4%) по-прежнему демонстрировало частые обострения в 1-й год лечения по сравнению с группой плацебо – 93 (38,9%) больных (ОР 0,683; 95% ДИ 0,53–0,89;  $p = 0,0042$ ) (рис. 3). Среди больных с крайне тяжелой ХОБЛ (GOLD 4) и частыми обострениями в предшествующий год (127 пациентов в группе рофлумапта и 151 – в группе плацебо) количество пациентов с частыми обострениями после года лечения рофлумаптом – 54

(42,5%) – незначительно отличалось от тех, кто в качестве терапии получал плацебо – 64 (42,4%) пациентов (ОР 1,012; 95% ДИ 0,77–1,33;  $p = 0,931$ ) (рис. 4).

### Обсуждение результатов объединенного анализа

В новых классификациях GOLD 2011 и 2013 гг., где впервые был реализован интегральный многоинструментальный подход к оценке ХОБЛ, история предыдущих обострений показывает, насколько высок риск развития

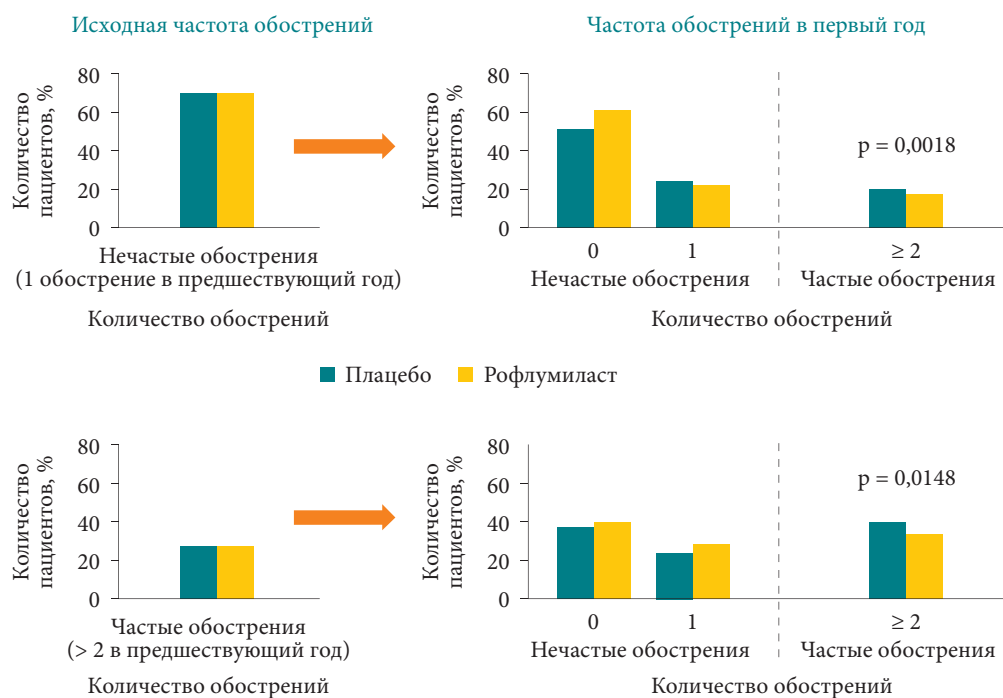


Рис. 5. Изменение частоты обострений при назначении рофлумапта в общей популяции больных ХОБЛ независимо от стадии

Таблица 2. Частота обострений ХОБЛ в первый год у пациентов с частыми обострениями в анамнезе (стратификация по использованию сопутствующей терапии ИГКС и ДДБА)

Наличие или отсутствие сопутствующей терапии	Частота обострений в первый год, % пациентов					
	нечастые обострения (0–1)			частые обострения (> 2)		
	рофлумапт	плацебо	р	рофлумапт	плацебо	р
Сопутствующая терапия ДДБА	66,8	58,7	0,0073*	33,2	41,3	0,0764
Без сопутствующей терапии ДДБА	69,6	60,0	0,0891	30,5	40,0	0,0998
Сопутствующая терапия ИГКС	61,1	55,9	0,0046*	38,9	44,1	0,2950
Без сопутствующей терапии ИГКС	74,0	62,2	0,1032	26,0	37,8	0,0191*

\* Значения статистически достоверны.

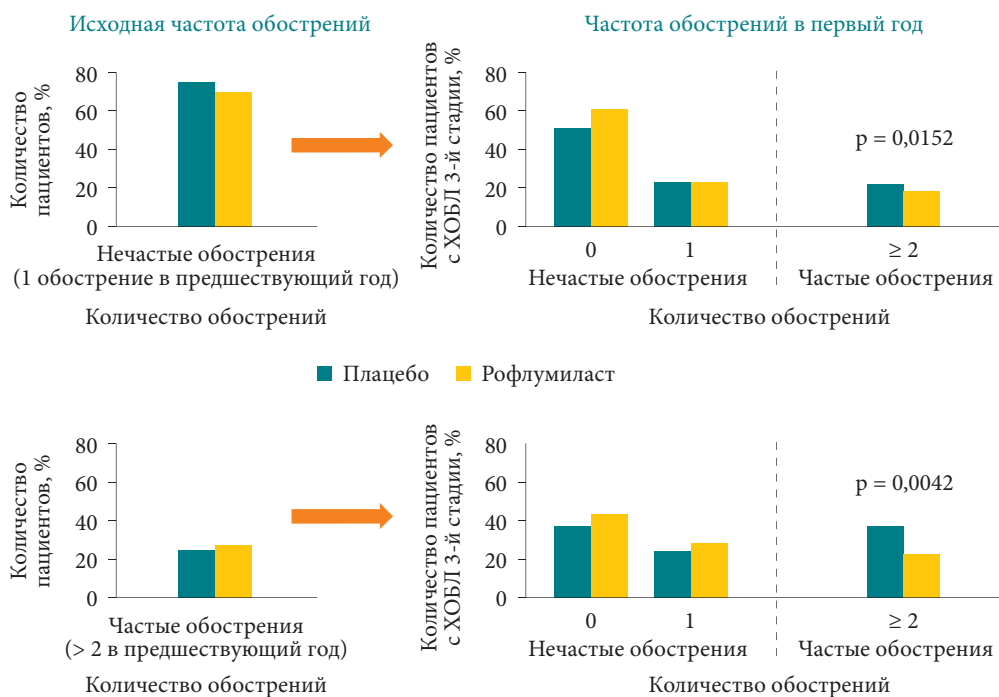


Рис. 6. Изменение частоты обострений при назначении рофлумиласта у больных ХОБЛ (3-я стадия)

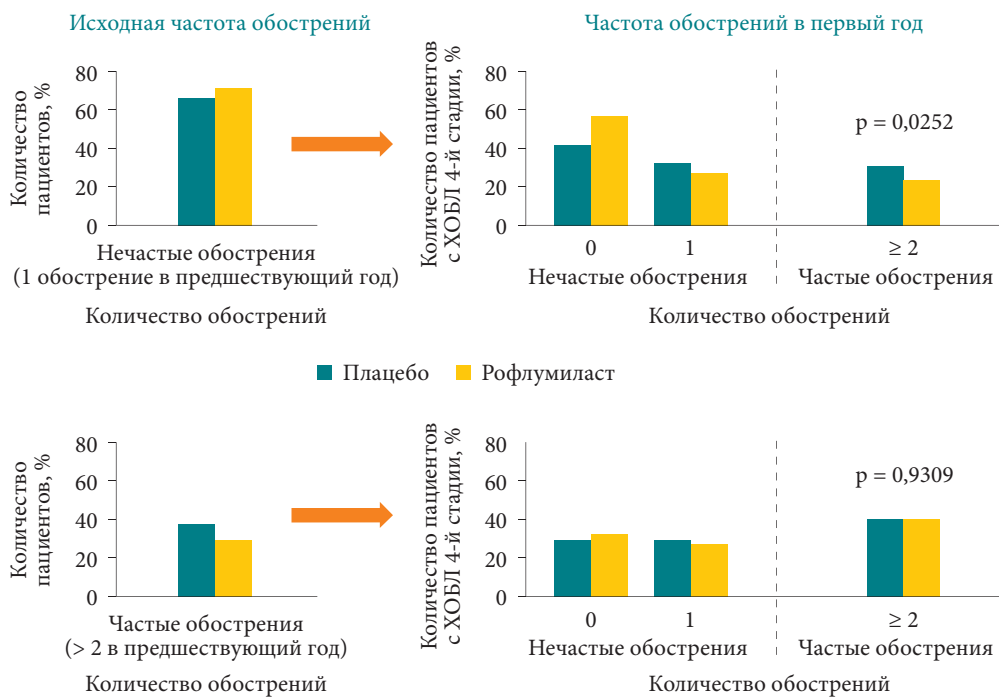


Рис. 7. Изменение частоты обострений при назначении рофлумиласта у больных ХОБЛ (4-я стадия)

новых обострений [1]. В соответствии с этой классификацией больные ХОБЛ с выраженной симптоматикой, тяжелой и крайне тяжелой обструкцией,  $\geq 2$  обострениями в анамнезе в течение предшествующего года классифицируются как пациенты с высоким риском развития обострений (группа D). Именно эта категория больных требует лечения, направленного на снижение частоты обострений. Рофлумиласт ранее продемонстрировал способность снижать частоту обострений у больных с бронхитическим типом ХОБЛ и частыми обострениями [39]. Однако результаты настоящего исследования показывают способность препарата коренным образом изменять фенотип пациентов. Течение заболевания у больных ХОБЛ с частыми обострениями приобретает более стабильный характер. Под влиянием терапии изменяются индивидуальные фенотипы пациентов, в результате чего они становятся менее склонными к частым обострениям. Проведенный анализ в целом показал, что рофлумиласт, применяемый у больных с клиническими проявлениями хронического бронхита и тяжелой обструкцией, снижал показатель частоты обострений. Кроме того, рофлумиласт по сравнению с плацебо продемонстрировал способность снижать риск сохранения склонности к частым среднетяжелым и тяжелым обострениям в 1-й год на 20% по сравнению с плацебо (ОР 0,799;  $p = 0,0148$ ) независимо от сопутствующей терапии ДДБА и предшествующего приема ИГКС.

### Различия с результатами исследования ECLIPSE

Большинство пациентов с нечастыми обострениями, принимавших плацебо (77,1%), оставались несклонными к частым обострениям во время лечебного периода. Однако большинство больных с частыми обострениями (59,2%), принимавших плацебо, не демонстрировали склоннос-



ти к частым эпизодам, несмотря на отсутствие активной терапии (рис. 2). Эти данные в некоторой степени схожи с результатами, полученными в ходе исследования ECLIPSE. Более 80% пациентов с нечастыми обострениями и около 60% с частыми не меняли исходную склонность к обострениям в течение 1-го года, подтверждая концепцию стабильности фенотипов (особенно фенотипа больных ХОБЛ с нечастыми обострениями).

Тем не менее в исследовании ECLIPSE около 40% пациентов с частыми обострениями перешли в группу с нечастыми обострениями в течение года, что в принципе соответствует результатам, полученным в ходе рассматриваемого исследования. Это свидетельствует о том, что на склонность к обострениям способен повлиять такой фактор, как регулярное ведение и тщательное наблюдение за пациентами в условиях клинического исследования. Важность этого фактора неоднократно подтверждалась, но по-прежнему недооценивается.

Некоторые различия в результатах, полученных в ходе исследований рофлумиласта (M2-124 и M2-125) и исследования ECLIPSE, могут объясняться разным дизайном:

- ✓ наличие групп активного вмешательства и плацебо в исследованиях M2-124 и M2-125 и отсутствие таковых в исследовании ECLIPSE;
- ✓ частое мониторирование пациентов в настоящем плацебо-контролируемом исследовании (каждые 4–8 недель) и визиты пациентов каждые 3–6 месяцев в исследовании ECLIPSE;
- ✓ участие в исследованиях рофлумиласта только больных ХОБЛ, перенесших  $\geq 1$  обострения в год, предшествующий исследованию.

### Перспективы рофлумиласта в лечении ХОБЛ

Противовоспалительный эффект рофлумиласта, влияя на частоту обострений, стабилизирует тече-

Лечение больных ХОБЛ в обозримом будущем должно базироваться на достижении двух основных целей – скорейшем воздействии на симптомы заболевания и одновременном снижении будущих рисков. Рофлумиласт, влияющий на частоту обострений, способен снижать будущие риски. Это не зависит от способности препарата влиять на текущую симптоматику

ние заболевания. Это клинически значимо с точки зрения как пациентов, так и врачей.

Лечение больных ХОБЛ в обозримом будущем должно базироваться на достижении двух основных целей – скорейшем воздействии на симптомы заболевания и одновременном снижении будущих рисков [1, 45]. Рофлумиласт, влияющий на частоту обострений, способен снижать будущие риски. Причем это не зависит от способности препарата влиять на текущую симптоматику.

Количество больных ХОБЛ 4-й стадии и с частыми обострениями, включенных в настоящее исследование, было относительно небольшим (группа рофлумиласта – 127 пациентов, группа плацебо – 151). Поэтому к недостаточной эффективности рофлумиласта в отношении влияния на частоту обострений у больных этой подгруппы следует подходить с осторожностью. Тем не менее полученные результаты в какой-то степени подтверждают тезис о необходимости вмешательства на более ранних стадиях заболевания с целью снижения будущих рисков [46].

В настоящее время установлено, что больные ХОБЛ с легкой и среднетяжелой степенью бронхиальной обструкции могут переносить частые обострения. И эти пациенты интерпретируются как больные с активной, но нетяжелой формой ХОБЛ [47]. Пациенты с частыми обострениями выделяются как особый фенотип [11] с высоким уровнем активности

заболевания, независимый от тяжести, базирующейся на показателе ОФВ<sub>1</sub>. В исследовании ECLIPSE было показано, что 22% больных ХОБЛ 2-й стадии страдали частыми обострениями [11]. Это означает, что необходимо проводить исследования с участием пациентов с ранними стадиями заболевания, чтобы изучить эффективность раннего вмешательства для предотвращения обострений.

Что касается побочных эффектов, которые ранее были описаны в литературе [39, 41], частота встречаемости пневмоний не отличалась в обеих группах. С учетом повышенного риска развития пневмоний при использовании другой противовоспалительной терапии – ИГКС [48] эти данные представляются значимыми при выборе противовоспалительных препаратов, особенно у больных ХОБЛ, склонных к частым обострениям.

Некоторым ограничением настоящего анализа можно считать данные по количеству обострений, перенесенных в предшествующий исследованию год, поскольку они базируются на записях в амбулаторных картах и опросах больных. В связи с этим ряд обострений может быть не зарегистрирован и не принят во внимание, особенно если подобные обострения не приводили к госпитализации. Однако такая недооценка истории обострений если и имела место, то была одинаковой в сравниваемых группах. Кроме того, настоящий анализ показал, что история предшест-

пульмонология



вующих исследованию обострений позволяет точно прогнозировать количество обострений в исследуемый период и подтверждает, что данный метод сбора информации достаточно надежен [11, 49].

В заключение отметим, что результаты объединенного анализа двух исследований продемонстрировали, что противовоспалительная терапия рофлумиластом способна коренным образом модифицировать течение заболе-

вания (или фенотип) больных ХОБЛ в отношении обострений. Благодаря такой терапии пациенты, склонные к частым обострениям, переходят в категорию пациентов с более стабильным течением заболевания. ☺

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD, 2013.
2. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fact Sheet, 2012.
3. *Celli B.R., MacNee W.* ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 6. P. 932–946.
4. *Donaldson G.C., Wedzicha J.A.* COPD exacerbations. 1: Epidemiology // *Thorax*. 2006. Vol. 61. № 2. P. 164–168.
5. *Pauwels R., Calverley P., Buist A.S. et al.* COPD exacerbations: the importance of a standard definition // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98. № 2. P. 99–107.
6. *Seemungal T.A., Donaldson G.C., Bhowmik A. et al.* Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 161. № 5. P. 1608–1613.
7. *Hurst J.R., Perera W.R., Wilkinson T.M. et al.* Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol. 173. № 1. P. 71–78.
8. *Wedzicha J.A., Seemungal T.A.* COPD exacerbations: defining their cause and prevention // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9589. P. 786–796.
9. *Perera W.R., Hurst J.R., Wilkinson T.M. et al.* Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 3. P. 527–534.
10. *Miravittles M., Guerrero T., Mayordomo C. et al.* Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group // *Respiration*. 2000. Vol. 67. № 5. P. 495–501.
11. *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.
12. *Soler-Cataluna J.J., Rodriguez-Roisin R.* Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? // *COPD*. 2010. Vol. 7. № 4. P. 276–284.
13. *Tashkin D.P.* Frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease – a distinct phenotype? // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 12. P. 1183–1184.
14. *Seemungal T.A., Donaldson G.C., Paul E.A. et al.* Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 157. № 5. Pt. 1. P. 1418–1422.
15. *Quint J.K., Baghai-Ravary R., Donaldson G.C., Wedzicha J.A.* Relationship between depression and exacerbations in COPD // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. № 1. P. 53–60.
16. *Soler J.J., Sanchez L., Roman P. et al.* Risk factors of emergency care and admissions in COPD patients with high consumption of health resources // *Respir. Med.* 2004. Vol. 98. № 4. P. 318–329.
17. *Soler J., Sanchez L., Latorre M. et al.* The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization // *Arch. Bronconeumol.* 2001. Vol. 37. № 9. P. 375–381.
18. *Soler-Cataluna J.J., Martínez-García M.A., Roman Sanchez P. et al.* Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 2005. Vol. 60. № 11. P. 925–931.
19. *Esteban C., Quintana J.M., Aburto M. et al.* Predictors of mortality in patients with stable COPD // *J. Gen. Intern. Med.* 2008. Vol. 23. № 11. P. 1829–1834.
20. *Soler-Cataluna J.J., Martínez-García M.A., Sanchez L.S. et al.* Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients // *Respir. Med.* 2009. Vol. 103. № 5. P. 692–699.
21. *Alfageme I., Reyes N., Merino M. et al.* The effect of airflow limitation on the cause of death in patients with COPD // *Chron. Respir. Dis.* 2010. Vol. 7. № 3. P. 135–145.
22. *Dewan N.A., Rafique S., Kanwar B. et al.* Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 3. P. 662–671.
23. *Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J., Wedzicha J.A.* Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations // *Thorax*. 2000. Vol. 55. № 2. P. 114–120.
24. *Miravittles M., Marin A., Monso E. et al.* Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease // *Respir. Res.* 2010. Vol. 11. № 58.
25. *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.
26. *Patel I.S., Seemungal T.A., Wilks M. et al.* Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations // *Thorax*. 2002. Vol. 57. № 9. P. 559–564.
27. *Tumkaya M., Atis S., Ozge C. et al.* Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. № 4. P. 729–737.
28. *Wan E.S., DeMeo D.L., Hersh C.P. et al.* Clinical predictors of frequent exacerbations in subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 4. P. 588–594.

29. Decramer M., Gosselink R., Troosters T. *et al.* Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. № 2. P. 417–423.
30. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. *et al.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Chest*. 2010. Vol. 137. № 5. P. 1091–1097.
31. Miravittles M. Cough and sputum production as risk factors for poor outcomes in patients with COPD // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 8. P. 1118–1128.
32. Martínez-García M.A., Soler-Cataluna J.J., Donat Sanz Y. *et al.* Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD // *Chest*. 2011. Vol. 140. № 5. P. 1130–1137.
33. Patel I.S., Vlahos I., Wilkinson T.M. *et al.* Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004. Vol. 170. № 4. P. 400–407.
34. Bourbeau J., Ford G., Zackon H. *et al.* Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. № 5. P. 907–913.
35. Doll H., Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature // *Pharmacoeconomics*. 2005. Vol. 23. № 4. P. 345–363.
36. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. *et al.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // *Chest*. 2010. Vol. 137. № 5. P. 1091–1097.
37. Bhowmik A., Seemungal T.A., Sapsford R.J., Wedzicha J.A. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations // *Thorax*. 2000. Vol. 55. № 2. P. 114–120.
38. Suissa S., Dell'aniello S., Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality // *Thorax*. 2012. Vol. 67. № 11. P. 957–963.
39. 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.
40. 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.
41. Bateman E.D., Rabe K.F., Calverley P.M. *et al.* Roflumilast with long-acting  $\beta_2$  agonists for COPD: influence of exacerbation history // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 38. № 3. P. 553–560.
42. Rennard S.I., Calverley P.M., Goehring U.M. *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. № 18.
43. 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.
44. Wedzicha J.A., Rabe K.F., Martinez. F.J. *et al.* Efficacy of roflumilast in the chronic obstructive pulmonary disease frequent exacerbator phenotype // e-publication on <http://journal.publications.chestnet.org>.
45. Postma D., Anzueto A., Calverley P. *et al.* A new perspective on optimal care for patients with COPD // *Prim. Care Respir. J.* 2011. Vol. 20. № 2. P. 205–209.
46. Rabe K.F., Wedzicha J.A. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease // *Lancet*. 2011. Vol. 378. № 9795. P. 1038–1047.
47. Agustí A., Vestbo J. Current controversies and future perspectives in chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 184. № 5. P. 507–513.
48. Singh S., Amin A.V., Loke Y.K. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2009. Vol. 169. № 3. P. 219–229.
49. Quint J.K., Donaldson G.C., Hurst J.R. *et al.* Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 3. P. 501–507.

### Relapse prone COPD patients and opportunities of anti-inflammatory therapy

Z.R. Aisanov, E.N. Kalmanova, O.Yu. Stulova

*Pulmonology Research Institute of the Federal Medical-Biological Agency of Russia*

Contact person: Zaurbek Ramazanovich Aisanov, aisanov@mail.ru

*Currently, a patient with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) maybe considered prone to frequent relapses if there are two or more episodes of disease during a calendar year. COPD patients with frequent relapses comprise a special group of patients with high risk of morbidity and mortality who must be carefully managed by using more active therapeutic measures. A new anti-inflammatory drug roflumilast reduces frequency of relapses in COPD patients with bronchitis and frequent relapses. Study results show that roflumilast can dramatically modify patient's phenotype. COPD patients with frequent relapses acquire a more stable course of disease. Individual patient phenotypes get modified under therapy so that patients become less prone to frequent relapses of COPD.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, severity of relapse, roflumilast