

УДК 616.23/24-002.2.-092.615.835.56
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63652>
Научная статья



ДЕЙСТВИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ИНГИБИТОРА ФДЭ-4 CHF6001 НА НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

В.В. Салухов, М.А. Харитонов, А.В. Пивович, Н.И. Волошин

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. CHF6001 — это новый ингаляционный ингибитор фосфодиэстеразы-4, безопасен и хорошо переносится как здоровыми людьми, так и пациентами, страдающими бронхиальной астмой. Оценивалось влияние CHF6001 в дополнение к стандартной тройной терапии хронической обструктивной болезни легких на некоторые маркеры воспаления в индуцированной мокроте и в крови у 61 пациента (54 завершили исследование), страдающих хронической обструктивной болезнью легких и хроническим бронхитом. С октября 2016 по ноябрь 2017 г. в Великобритании и Германии было проведено многоцентровое, трехпериодное (каждые 32 дня), трехстороннее, плацебо-контролируемое, двойное слепое, полное блочное перекрестное исследование. Пациенты получали CHF6001 в дозах 800 или 1600 мкг, или соответствующее плацебо с помощью сухого порошкового ингалятора NEXThaler. Индуцированную мокроту собирали в 1-й день до введения дозы и через 20, 26 и 32 дня после введения дозы. Кровь также отбирали в 1-й день до введения дозы, а также через 32 дня до и после введения дозы. При анализе результатов принимались во внимание биомаркеры воспаления в индуцированной мокроте и в крови, функция внешнего дыхания, а также симптомы и наличие побочных эффектов. Установлено, что CHF6001, дополняющий тройную терапию у больных, страдающих хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени и хроническим бронхитом, хорошо переносится и значительно снижает количество ключевых биомаркеров воспаления дыхательных путей в мокроте и крови после 32 дней лечения. CHF6001, введенный ингаляционно, создает высокую терапевтическую концентрацию действующего вещества в легких в сравнении с другими ингибиторами фосфодиэстеразы-4 системного действия, улучшает терапевтический индекс за счет противовоспалительных эффектов при минимизации возможных побочных эффектов, типичных для последних.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких; хронический бронхит; индуцированная мокрота; воспаление; фармакотерапия; ингибитор фосфодиэстеразы-4; патогенез; маркеры воспаления.

Как цитировать:

Салухов В.В., Харитонов М.А., Пивович А.В., Волошин Н.И. Действие ингаляционного ингибитора ФДЭ-4 CHF6001 на некоторые патогенетические звенья развития хронической обструктивной болезни легких // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 235–246.
DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63652>

DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63652>

Scientific article

EFFECT OF THE INHALATION INHIBITOR PDE-4 CHF6001 ON SOME PATHOGENETIC LINKS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DEVELOPMENT

V.V. Salukhov, M.A. Kharitonov, A.V. Pivovich, N.I. Voloshin

Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT: CHF6001 is a new inhaled phosphodiesterase-4 inhibitor that is safe and well tolerated by both healthy people and patients with bronchial asthma. The effect of CHF6001, in addition to standard triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease, was evaluated on some inflammatory markers in induced sputum and blood in 61 patients (54 completed the study) with chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis. From October 2016 to November 2017, a multicenter, three-period (every 32 days), tripartite, placebo-controlled, double-blind, complete block cross-sectional study was conducted in Great Britain and Germany. Patients were treated by CHF6001 at doses of 800 or 1600 µg, or the corresponding placebo using the dry powder inhaler NEXThaler. The induced sputum was collected on day 1 before the treatment and days 20, 26, and 32 after the treatment. Blood was also collected on day 1 before the treatment and day 32 before and after the treatment. Result analyses took into account the inflammatory biomarkers in induced sputum and blood, respiratory function, and symptoms and side effects. CHF6001, which supplements triple therapy in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis, was well tolerated and significantly reduces the number of key biomarkers of airway inflammation in sputum and blood after 32 days of treatment. CHF6001, administered by inhalation, creates a high therapeutic concentration in the lungs compared with other systemic phosphodiesterase-4 inhibitors and improves the therapeutic index due to anti-inflammatory effects while minimizing the possible side effects typical of the latter.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease; chronic bronchitis; induced sputum; inflammation; pharmacotherapy; phosphodiesterase-4 inhibitors; pathogenesis; inflammation markers.

To cite this article:

Salukhov VV, Kharitonov MA, Pivovich AV, Voloshin NI. Effect of the inhalation inhibitor PDE-4 CHF6001 on some pathogenetic links in chronic obstructive pulmonary disease development. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):235–246. DOI: <https://doi.org/10.17816/brmma63652>

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, паренхимы легких и легочных кровеносных сосудов, для которого характерно частично необратимое ограничение воздушного потока в дыхательных путях, вызванное определенной воспалительной реакцией ткани легких на раздражение различными патогенными частицами и газами.

Для ХОБЛ характерно неуклонно прогрессирующее снижение функции внешнего дыхания (ФВД), и это, пожалуй, самый специфичный функциональный и прогностический признак заболевания. Изменения ФВД легли в основу общепринятой классификации ХОБЛ и стали главной терапевтической мишенью в крупных клинических исследованиях — их первичной или одной из главных конечных точек [1, 2]. Чаще всего ХОБЛ диагностируется у мужчин старше 40–45 лет. При отсутствии своевременной адекватной терапии заболевание быстро приводит к инвалидности и летальному исходу.

Среди причин, вызывающих развитие ХОБЛ, 90–95% отводится табакокурению. Среди прочих факторов (около 5%) выделяют производственные вредности (вдыхание вредных газов и частиц), респираторные инфекции детского возраста, сопутствующую бронхолегочную патологию, состояние экологии. У менее чем 1% пациентов, в основе ХОБЛ лежит генетическая предрасположенность, выражающаяся в дефиците альфа-1-антитрипсина, образующегося в тканях печени и защищающего легкие от повреждений ферментом эластазой.

Факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность вызывают хроническое воспалительное поражение внутренней оболочки бронхов, ведущее к нарушению местного бронхиального иммунитета. При этом увеличивается выработка бронхиальной слизи, повышается ее вязкость, создавая тем самым благоприятные условия для размножения бактерий, нарушения проходимости бронхов, изменения легочной ткани и альвеол. Прогрессирование ХОБЛ ведет к утрате обратимого компонента (отека слизистой бронхов, спазма гладкой мускулатуры, секреции слизи) и увеличению необратимых изменений, приводящих к развитию перибронхиального фиброза и эмфиземы. К прогрессирующей дыхательной недостаточности при ХОБЛ могут присоединяться бактериальные осложнения, приводящие к рецидивам легочных инфекций.

Течение ХОБЛ усугубляется расстройством газообмена, проявляющимся снижением концентрации O_2 и задержкой CO_2 в артериальной крови, повышением давления в русле легочной артерии, ведущим к формированию легочного сердца. Хроническое легочное сердце вызывает недостаточность кровообращения и летальный исход у 30% пациентов, страдающих ХОБЛ.

Патогенез и прогрессирование ХОБЛ частично обусловлено хроническим воспалением. Однако характер и тяжесть воспаления при этом заболевании

варьируется, причем одинаковая противовоспалительная терапия вряд ли будет эффективна у всех пациентов. С целью достижения наилучших успехов в лечении необходимо избирательный подход в отношении каждого отдельного пациента [3–5].

Фосфодиэстераза-4 (ФДЭ-4) — это фермент, который является медиатором распада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) до его неактивной формы — АМФ. Он экспрессируется в ключевых воспалительных клетках, участвующих в патогенезе ХОБЛ. Воспаление при ХОБЛ специфично, что послужило отправной точкой для разработки препаратов — ингибиторов ФДЭ-4.

Способность ингибировать ФДЭ нашли в свое время у применяемого с 1930-х гг. теofilлина. Применение неселективных ингибиторов, подобных теofilлину, было ограничено большим числом лекарственных взаимодействий и узким диапазоном терапевтических доз, что приводило к частым нежелательным явлениям со стороны системы кровообращения и желудочно-кишечного тракта. Кроме того, теofilлин, будучи слабым и неселективным ингибитором фосфодиэстеразы, не способен оказывать влияние на ФДЭ-4 в своих терапевтических концентрациях. Первым высокоселективным ингибитором ФДЭ 4-го типа, появившемся на мировом фармацевтическом рынке, является препарат «Даксас» (действующее вещество — рофлумиласт) [1]. Рофлумиласт является пероральным препаратом. Его прием предотвращает развитие обострений у больных, страдающих ХОБЛ, однако он эффективен только в отношении ограниченной подгруппы больных: пациентов, страдающих хроническим бронхитом и с наличием обострений в анамнезе. При этом пероральный прием рофлумиласта также приводит к системному воздействию на организм, что может послужить причиной развития нежелательных побочных эффектов, таких как тошнота, снижение массы тела и желудочно-кишечные расстройства, что может ограничивать его использование в клинической практике [6].

Инновационный ингибитор ФДЭ-4 — CHF6001 — [(S)-3,5-дихлор-4-(2-(3-(циклопропилметокси)-4-(дифторметокси) фенил)-2-(3-(циклопропилметокси)-4-(метилсульфонамидо) бензоилокси) этил) пиридин 1-оксид] предназначен для лечения легочных заболеваний путем ингаляционного введения. В настоящее время препарат проходит клинические испытания. Данный препарат имеет ультратонкую структуру (т. е. массовый средний аэродинамический диаметр ≤ 2 мкм), что позволяет использовать его для ингаляционного введения. Это позволяет CHF6001 в высоких терапевтических концентрациях накапливаться в легких, тем самым снизить его поступление в кровоток и, как следствие, ограничивать внутрисистемные воздействия на организм.

N. Moretto et al. [7] представили обширный профиль эффективности и безопасности *in vivo* CHF6001, нового, чрезвычайно мощного ингибитора ФДЭ-4, специально

разработанного для местного введения в дыхательные пути.

CHF6001 был испытан при интратрахеальном или интраназальном введении в различных животных моделях легочного воспаления и показал мощную противовоспалительную активность, очень похожую на чрезвычайно мощный, местноактивный ингибитор ФДЭ-4 GSK-256066. После интратрахеального введения концентрация CHF6001 в легких была более чем в 1000 раз выше, чем в плазме. Высокие концентрации соединения наблюдались до 48–72 ч после введения, при этом поддерживая наблюдаемую продолжительность действия до 24 ч, когда GSK-256066, был уже неактивен [8].

Наряду с эффективностью в моделях респираторных заболеваний, важное значение для определения терапевтического индекса ингибитора ФДЭ-4 имеет низкое системное воздействие на другие органы и системы, поскольку рвота и желудочно-кишечные расстройства непосредственно связаны с механизмом его действия. Пероральное введение CHF6001 коричневым норвежским крысам не вызывало образования биологически активных метаболитов и привело к очень ограниченной биодоступности ($\leq 4\%$), причем плазматические концентрации были на порядки ниже, чем у рофлумапта или его биоактивного метаболита N-оксида рофлумапта при введении аналогичных доз. Таким образом ограничивалось потенциальное системное воздействие, связанное с проглатыванием препарата, депонированного в полости рта в процессе ингаляции, и улучшалась легочная селективность соединения.

Наконец, CHF6001 очень хорошо переносился на биологических моделях крыс и хорьков в дозах, значительно превышающих максимально эффективную дозу 1 ммоль/кг. Полученный препарат представляет собой чрезвычайно мощный, селективный, местноактивный ингибитор ФДЭ-4 с превосходной желудочно-кишечной переносимостью и низкой сенсibilизацией.

В соответствии с этими наблюдениями, в недавнем исследовании безопасности и переносимости у здоровых добровольцев CHF6001, вводимый в течение 7 дней в виде ингаляционного сухого порошкового препарата, оказался хорошо переносимым до доз 1,6 мг/сут [9]. Вместе взятые, мощная активность CHF6001 в ряде доклинических моделей легочного воспаления и отсутствие рвоты при интратрахеальном введении указывают на улучшение терапевтического индекса для этого нового, местноактивного ингибитора ФДЭ-4.

Известно, что GSK-256066 является более мощным, чем все другие ингибиторы ФДЭ-4, описанные на сегодняшний день, он имеет более высокий терапевтический индекс по сравнению с перорально вводимыми соединениями. Прямое сравнение CHF6001 с GSK-256066 с точки зрения противовоспалительной активности, рвоты и острой токсичности позволяет предположить, что CHF6001 может превышать терапевтический индекс

компаратора, что в конечном итоге позволяет оценить полный потенциал ингибиторов ФДЭ-4 в качестве противовоспалительных средств при легочных заболеваниях. Учитывая его превосходную фармакологическую эффективность и эффективность в качестве местного противовоспалительного средства в сочетании с низкой рвотной активностью у хорьков и отличным токсикологическим профилем у крыс, CHF6001 обещает стать новым ингаляционным ингибитором ФДЭ для лечения воспалительных заболеваний легких, таких как астма и ХОБЛ [7].

Одно из последних исследований данного препарата проводилось с октября 2016 по декабрь 2017 г. на 6 объектах в Великобритании и Германии [10]. Это было многоцентровое, трехпериодное, трехстороннее, плацебо-контролируемое, двойное слепое, полное блочное перекрестное исследование. Не позднее 21-го дня после скринингового посещения отобранные пациенты (61 человек) приняли участие в рандомизированном посещении, продолжающемся тремя 32-дневными периодами терапии, каждый из которых разделялся 28–42 днями очищения, с последующим посещением на 12-й день после окончания третьего периода терапии (рис. 1).

В течение каждого периода терапии пациенты осматривались в 1-й, 20-й, 26-й и 32-й дни. Продуцируемую мокроту собирали до приема дозы в 1-й день каждого периода терапии (во время первого периода терапии образец мокроты собирали заблаговременно, на 10-й день до его начала) и через 2 ч после дозы в 20, 26 и 32 дни. Анализ крови был взят до дозы в 1-й день и до дозы за 30 мин, 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8 и 12 ч после дозы на 32-й день. Так же в 1-й и 32-й дни до дозы оценивалась спирометрия (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), импульсная осциллометрия и оценочный тест ХОБЛ (САТ) с исходным уровнем одышки, зарегистрированным в 1-й день и транзитным уровнем одышки на 32-й день.

Механику центральных и периферических дыхательных путей оценивали с помощью импульсной осциллометрии, при этом были определены следующие значения сопротивления вдоха и выдоха (5 и 19 Гц), реактивное сопротивление вдоха и выдоха, ограничение приливного потока выдоха и процентное содержание ограниченных вдохов.

Пациентов проинструктировали не вдыхать сальбутамол (препарат спасения) не менее чем за 6 ч до каждого посещения и не применять сопутствующую поддерживающую терапию ХОБЛ за 12 ч до посещения при двукратном приеме лекарств в день и не менее чем за 24 ч при однократном приеме лекарств. Пациенты не принимали пищу не менее чем за 10 ч до посещения на 32 день, при этом алкоголь, ксантинсодержащие напитки или продукты питания и грейпфрут не разрешались за 48 ч до посещения.

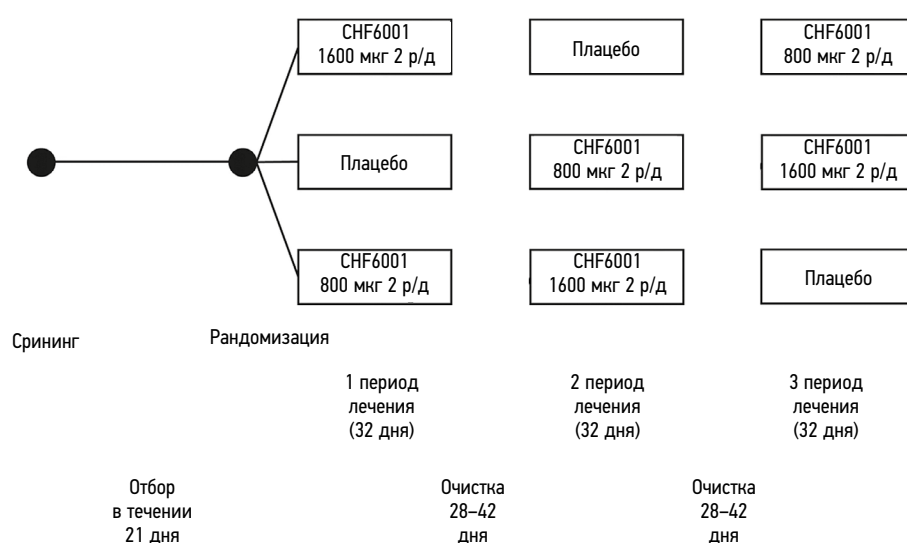


Рис. 1. Схема дизайна исследования, посвященного изучению фармакодинамики, фармакокинетики и безопасности двух доз CHF6001 у пациентов, страдающих умеренной и тяжелой ХОБЛ

Fig. 1. Study design to investigate pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of two doses of CHF6001 in patients with moderate to severe COPD

В соответствии с критериями включения в исследование пациентами были мужчины и женщины в возрасте старше 40 лет, курящие в настоящее время или бывшие курильщики с историей курения не менее 10 лет, с диагностированной ХОБЛ, постбронхолитический коэффициент ОФВ1/ЖЕЛ менее 70%, прогнозируемым ОФВ1 30–70%, оценочный тест ХОБЛ (CAT) не менее 10 усл. ед. и история хронического бронхита (определяется как хронический кашель и выделение мокроты более 3 месяцев в году в течение не менее 2 лет).

Все подходящие пациенты должны были получать тройную ингаляционную терапию ежедневно в течение не менее 2 мес. Ключевыми критериями исключения пациентов были умеренные или тяжелые обострения ХОБЛ в течении 6 нед до начала скрининга или между скринингом и рандомизацией, а также использование ингибитора ФДЭ-4 в течение 2 мес до начала исследования.

Достоверных различий между количеством клеток мокроты или абсолютным количеством нейтрофилов, эозинофилов или лимфоцитов для CHF6001 к плацебо не было (рис. 2). CHF6001 в дозе 800 мкг значительно уменьшил абсолютное число макрофагов по сравнению с плацебо; однако не было никакой разницы по сравнению с плацебо для дозы 1600 мкг. Аналогично не было обнаружено последовательного влияния CHF6001 на процентное содержание нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов или макрофагов, хотя доза 800 мкг значительно увеличивала процентное содержание нейтрофилов и снижала процентное содержание макрофагов по сравнению с плацебо.

По сравнению с плацебо обе дозы CHF6001 значительно снижали уровень лейкотриена В₄ (LTB₄), α-хемокина мотив-лиганда 8 (CXCL8), макрофагального белка воспаления-1β (MIP-1β; он также известен

как С-С хемокин мотив-лиганд CCL4), матричной металлопротеиназы 9 (MMP9), и фактора некроза опухоли α (TNFα) (рис. 3). Не было никакой четкой тенденции, связанной с дозой CHF6001 для любого из этих воспалительных биомаркеров. CHF6001 в дозе 1600 мкг значительно повышал уровень интерлейкина 6 (IL-6) по сравнению с плацебо, тогда как CHF6001 в дозе 800 мкг значительно снижал уровень моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP1; также известный как CCL2) по сравнению с плацебо, причем более высокая доза действовала менее значимо (рис. 4).

В целом в любом биомаркере воспаления крови изменений было немного. Обе дозы CHF6001 значительно снижали уровень сывороточного сурфактантного белка D (SP-D) по сравнению с плацебо. CHF6001 в дозе 1600 мкг достоверно снижал TNFα *ex vivo* (т. е. оценивался после инкубации цельной крови с липополисахаридом); снижение с CHF6001 в дозе 800 мкг было почти достоверным ($p = 0,057$). Напротив, CHF6001 не оказывал влияния на уровень TNFα в сыворотке крови.

Ни одна доза CHF6001 не отличалась от плацебо в отношении функции легких (ОФВ1 и ФЖЕЛ) или симптомов, а также не было никаких последовательных различий по любому из параметров осциллограммы.

На 32-й день системное воздействие CHF6001 было в значительной степени пропорционально дозе; $T_{\max}$ и клиренс были одинаковыми для обеих доз (табл. 1). Несмотря на высокую вариабельность концентрации CHF6001 в мокроте, пропорциональность дозы наблюдалась через 2 ч после введения дозы в стационарных условиях (после 20-го дня), причем концентрация в мокроте примерно в 2000 раз превышала концентрацию в плазме.

В целом аналогичная доля нежелательных явлений отмечалась при каждом варианте лечения (табл. 2).

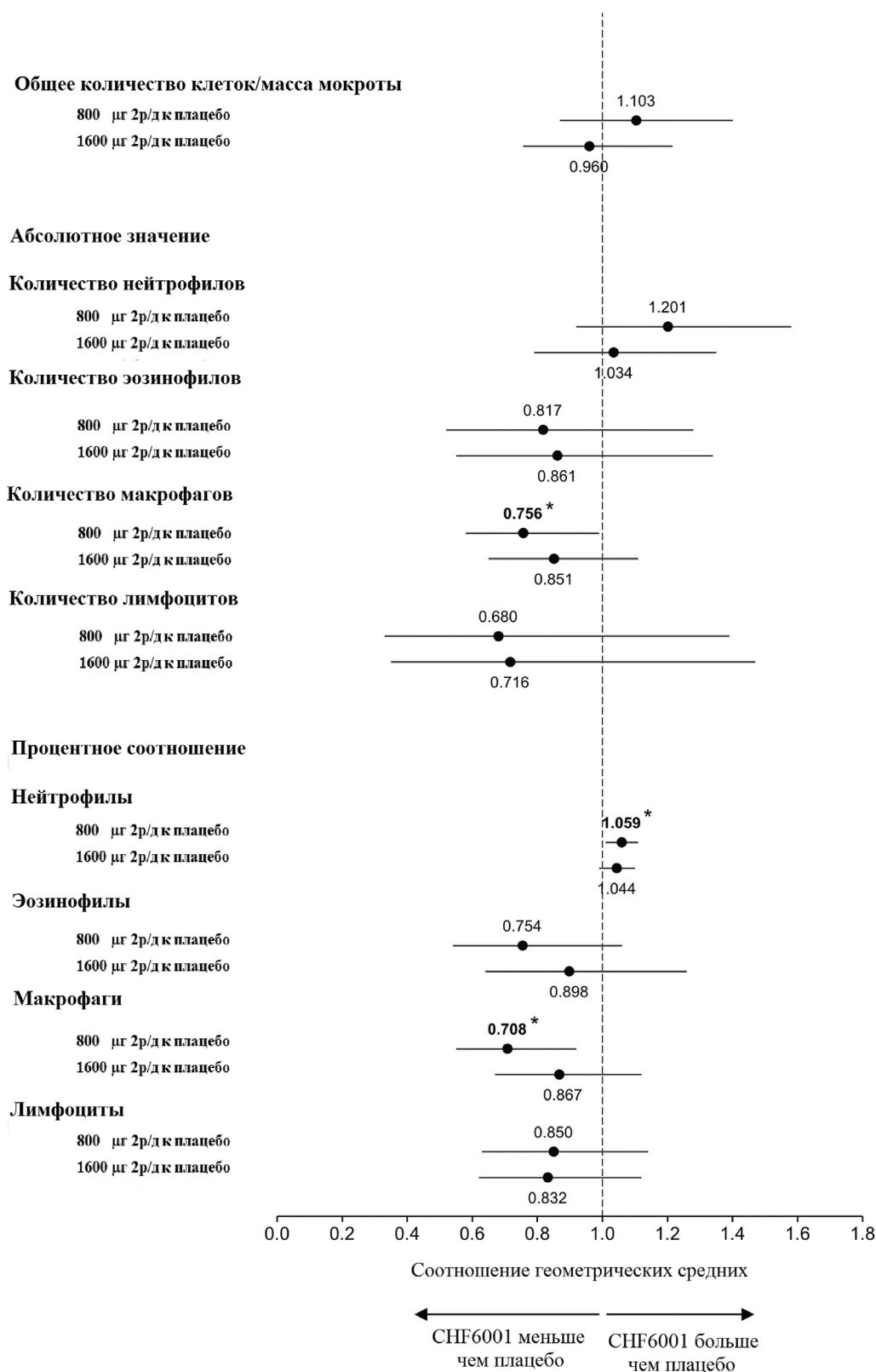


Рис. 2. Соотношение геометрических средних для CHF6001 к плацебо для общего количества клеток, а также абсолютного и относительного дифференциального количества клеток в мокроте. Данные представляют собой соотношения геометрических средних и 95%. * — $p < 0.05$. 56 пациентов включены в фармакодинамическую популяцию CHF6001 800 мкг, 57 — в популяцию CHF6001 1600 мкг и 57 — в популяцию плацебо

Fig. 2. Ratio of geometric means for CHF6001 to placebo for total cell count, as well as absolute and relative differential cell count, in sputum. Data represent ratios of geometric means and 95%. * — $p < 0.05$. The pharmacodynamic population CHF6001 at 800 mcg included 56 patients, whereas 57 in the CHF6001 at 1600 mcg population and 57 in the placebo population.

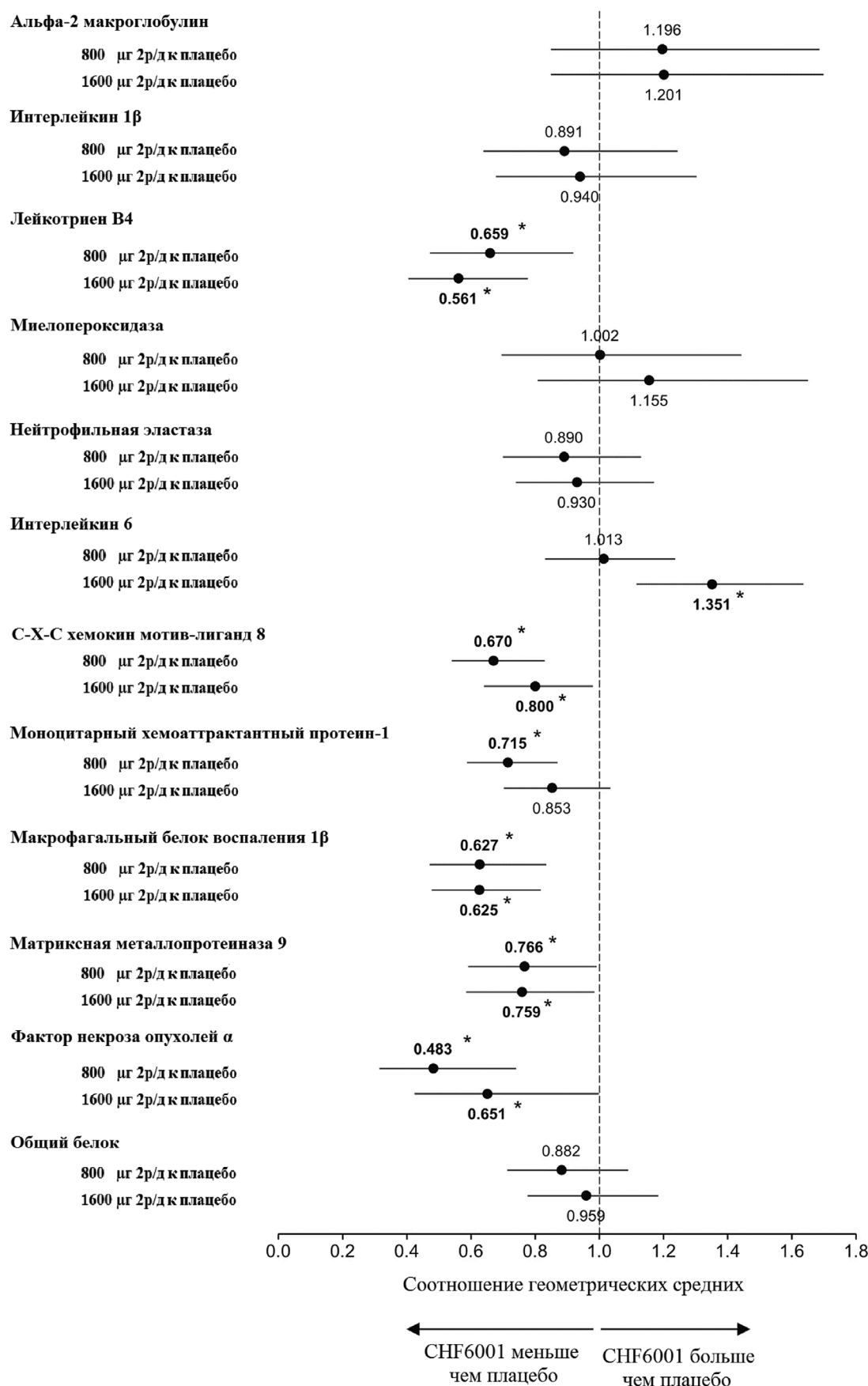


Рис. 3. Соотношение геометрических средних для CHF6001 к плацебо для маркеров воспаления в мокроте
Fig. 3. The ratio of geometric averages for CHF6001 to placebo for inflammatory markers in sputum

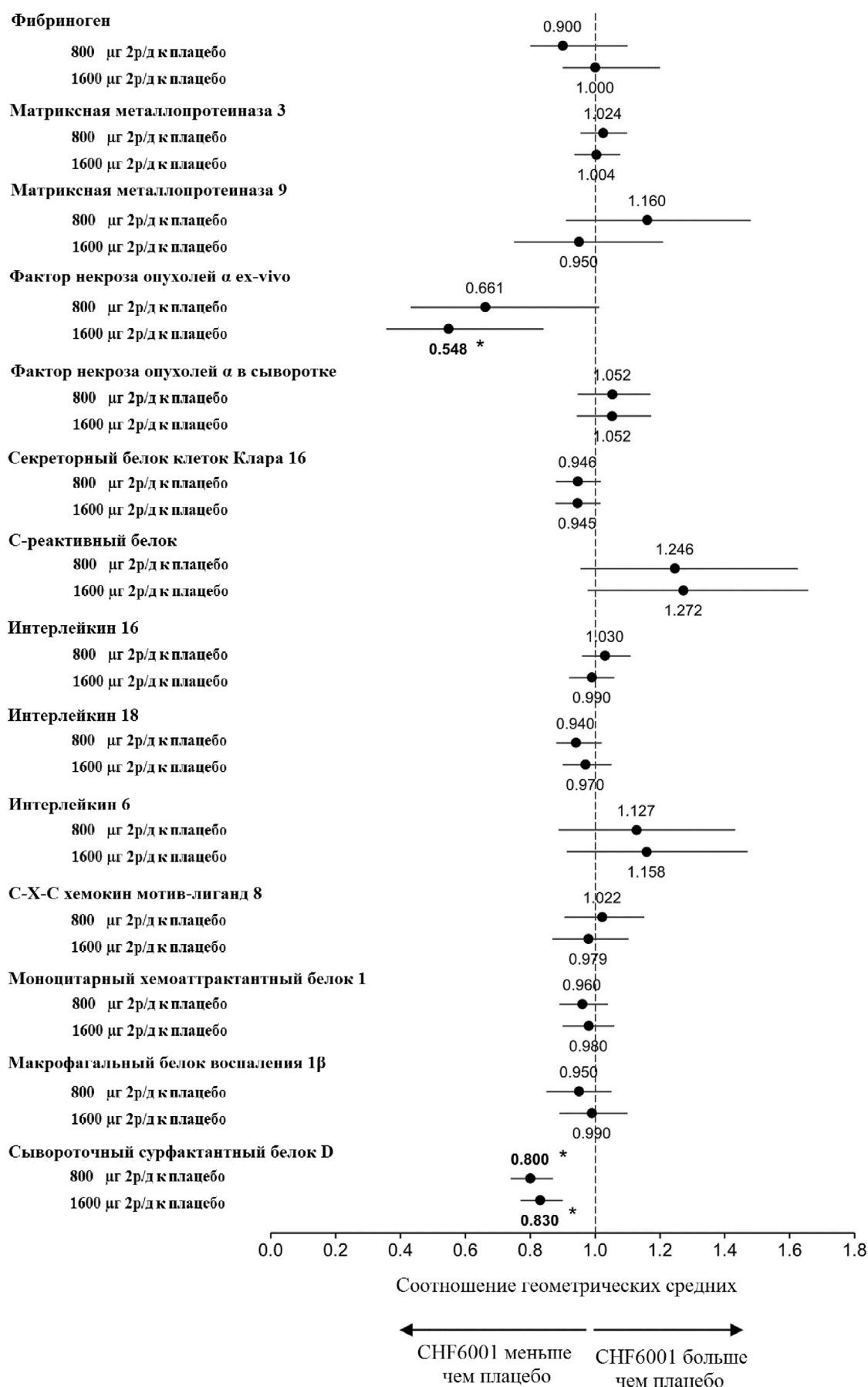


Рис. 4. Соотношение геометрических средних для CHF6001 и плацебо для маркеров воспаления в крови
Fig. 4. The ratio of geometric averages for CHF6001 to placebo for inflammatory markers in sputum

Наиболее часто регистрируемым побочным эффектом во всех трех группах был назофарингит, о котором сообщало больше пациентов, принимавших плацебо, чем в любой из доз СНФ6001. Что еще более важно, только два побочных эффекта считались связанными с лечением, ни одно из которых не было серьезным и ни одно не имело летального исхода. Желудочно-кишечные нежелательные явления были зарегистрированы у 7 (12,1%), 6 (10,2%) и 6 (10,3%) пациентов во время лечения СНФ6001 в дозе 800 мкг, СНФ6001 в дозе 1600 мкг

и плацебо соответственно. Только один из этих побочных эффектов считался связанным с исследуемым препаратом (легкая сухость во рту во время лечения СНФ6001 в дозе 1600 мкг), которая разрешилась к концу исследования и не требовала изменения исследуемого препарата. У 2 пациентов наблюдались тяжелые явления, оба из которых привели к отмене исследуемого препарата. Один из них произошел во время лечения СНФ6001 1600 мкг — стафилококковая раневая инфекция (не считается связанной с исследуемым препаратом). Ни одно

Таблица 1. Фармакокинетические параметры плазмы и мокроты при СНФ6001 в стационарном состоянии (фармакокинетическая популяция)

Table 1. Pharmacokinetic parameters of plasma and sputum in СНФ6001 at steady state (pharmacokinetic population)

Показатель	СНФ6001 800 µg 2 раза в день, n = 58	СНФ6001 1600 µg 2 раза в день, n = 59
Плазма на 32-й день		
$C_{\max}$, пг/мл	2439 (50,0)a	4502 (50,8)b
$T_{\max}^*$, ч	2,00 (0,50; 4,08)a	2,00 (0,48; 4,05)b
AUC 0–12, пг.ч/мл	22,116 (51,4)c	40,814 (53,2)b
CL/F, л/ч	36,2 (51,4)c	39,2 (53,2)b
Мокрота, среднее значение, измеренное на 20-е, 26-е и 32-е сутки		
Концентрация через 2 ч после приема дозы, пг/мл	4 900 000 (121,9)	10 200 000 (127,1)

Примечание: $C_{\max}$ — максимальная концентрация, $T_{\max}$ — время достижения максимальной концентрации AUC 0–12, область концентрации в плазме в диапазоне от 0 до 12 ч, CL/F — общий клиренс. Данные представляют собой среднее геометрическое значение (процентный коэффициент вариации), за исключением*, которое является медианой (диапазон); a n = 56; b n = 58; c n = 55.

Таблица 2. Пациенты, сообщившие о побочных эффектах, абс. (%)

Table 2. Patients reported side effects, abs. (%)

Показатель	СНФ6001 800 мкг 2 раза в день, n = 58	СНФ6001 1600 мкг 2 раза в день, n = 59	Плацебо, n = 58
Побочные эффекты	30 (51,7)	33 (55,9)	26 (44,8)
Назофарингит	5 (8,6)	6 (10,2)	8 (13,8)
Кашель	1 (1,7)	3 (5,1)	1 (1,7)
Боль в ротоглотке	3 (5,2)	2 (3,4)	0
Боль в спине	4 (6,9)	1 (1,7)	2 (3,4)
Зубная боль	3 (5,2)	1 (1,7)	2 (3,4)
Диарея	3 (5,2)	1 (1,7)	0
Головная боль	1 (1,7)	7 (11,9)	1 (1,7)
Усталость	1 (1,7)	3 (5,1)	0
Побочные эффекты, связанные с приемом препарата	1 (1,7)	1 (1,7)	0
Сухость во рту	0	1 (1,7)	0
Нарушения сна	1 (1,7)	0	0
Серьезные побочные эффекты	2 (3,4)	2 (3,4)	2 (3,4)
Серьезные побочные эффекты, связанные с приемом препарата	0	0	0
Тяжелые побочные эффекты	0	1 (1,7)	1 (1,7)
Побочные эффекты, повлекшие за собой отмену препарата	3 (5,2)	2 (3,4)	1 (1,7)
Побочные эффекты с летальным исходом	0	0	0

из других нежелательных явлений, приведших к отмене исследуемого препарата, не рассматривалось как связанное с исследуемым препаратом. Ни в одном из гематологических или биохимических исследований не было обнаружено существенных различий между способами лечения. Также не было выявлено различий между дозой CHF6001 и плацебо по систолическому или диастолическому артериальному давлению, частоте сердечных сокращений или скорректированному интервалу Q-T Фридерика.

Таким образом, ингибитор ФДЭ-4 CHF6001, вводимый дважды в день ингаляционно, значительно снижал уровни различных воспалительных биомаркеров в мокроте, таких как LTB₄, CXCL8, MIP-1 β , MMP9 и TNF α , но не оказывал последовательного влияния на количество воспалительных клеток мокроты. CHF6001 также значительно снижал уровень SP-D в крови. Эти противовоспалительные эффекты были достигнуты с помощью обеих доз, протестированных в дополнение к фоновой трехкомпонентной терапии с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС). Известно, что цитокины мокроты и хемокины, сниженные с помощью CHF6001, имеют отношение к патофизиологическим особенностям ХОБЛ. LTB₄, CXCL8, MMP9 и TNF α играют важную роль в воспалении ХОБЛ [11], причем CXCL8 и LTB₄ действуют как хемоаттрактанты нейтрофилов, TNF α вызывает усиление воспаления, а MMP9 является протеазой, которая может нацеливаться на эластин легких [12]. Исследования с использованием изолированных альвеолярных макрофагов человека показали, что ингибирование ФДЭ-4 снижает секрецию TNF α и хемокина [13]. Уровень MIP-1 β повышается в легких больных ХОБЛ, что приводит к активации CCR5 (C-C-рецептор хемокина 5) и последующему увеличению Т-клеток, эозинофилов и макрофагов в период обострений ХОБЛ [10].

Среди воспалительных клеток уровень макрофагов снижается в мокроте при введении CHF6001 в дозе 800 мкг. Существуют многочисленные исследования, показывающие роль и значение макрофагов в патофизиологических особенностях течения ХОБЛ. Количество легочных макрофагов увеличивается у больных ХОБЛ по сравнению с контролем, причем большее их количество ассоциируется с более тяжелым течением заболевания [14]. Кроме того, у больных ХОБЛ макрофаги становятся дисфункциональными, со сниженной способностью осуществлять фагоцитоз и эффероцитоз, а также могут высвобождать широкий спектр медиаторов воспаления, в том числе при обострениях ХОБЛ [4, 9]. Известно, что медиаторы воспаления, подавляемые CHF6001, секретируются макрофагами [12], и это может быть ключевой клеткой-мишенью для ингибиторов ФДЭ-4 при ХОБЛ. Учитывая, что CHF6001 не оказывает последовательного статистически значимого влияния на количество или процентное содержание макрофагов в мокроте (при этом статистическая значимость достигается

для более низкой дозы CHF6001), результаты данного исследования позволяют предположить, что CHF6001 может действовать главным образом на уменьшение секреции медиаторов воспаления, а не на перемещение клеток через ткани.

Повышенный уровень IL-6 при более высокой дозе CHF6001 является неожиданным открытием, но, скорее всего, представляет собой возможный ложноположительный результат, так как во время лечения плацебо произошло значительное снижение этого биомаркера от исходного уровня. При этом кортикостероиды оказывают ограниченное влияние на секрецию многих из этих медиаторов. При обеих дозах CHF6001 наблюдалась тенденция к снижению уровня эозинофилов мокроты, что согласуется с результатами других исследований, нацеленных на ФДЭ-4 [15]. Поскольку в настоящем исследовании все пациенты также получали ИГКС, небольшое влияние на уровень эозинофилов мокроты с CHF6001 могло быть завуалировано фоновой терапией. В крови *ex vivo* продукция TNF α LPS (модель, которая имитирует типичное системное воспаление, происходящее во время обострения) была значительно снижена с более высокой дозой CHF6001. Эти данные позволяют предположить, что CHF6001 может обладать некоторой системной противовоспалительной активностью при взаимодействии с патогенным материалом (несмотря на низкую системную экспозицию). Эта противовоспалительная активность может трансформироваться в клиническую эффективность при обострениях, что требует дальнейшего изучения. Единственным биомаркером воспаления крови *in vivo*, который был последовательно снижен, был SP-D, который оказывает антимикробное действие и гасит воспаление в ряде тканей, включая легкие [10]. Циркулирующий SP-D является биомаркером повреждения легких, причем его снижение ассоциируется с улучшением состояния здоровья у пациентов, страдающих ХОБЛ. SP-D является секреторным продуктом нереснитчатых бронхиолярных клеток, что предполагает его активное участие в метаболизме сурфактанта и/или защите хозяина в нижних дыхательных путях. Это особенно важно с учетом ультратонкой формулы CHF6001, которая может иметь потенциал для уменьшения утечки SP-D из нижних дыхательных путей в системный кровоток и, как следствие, улучшения их целостности.

Так как настоящее исследование не было проведено или разработано для оценки влияния на функцию легких или симптомы (все пациенты получали ингаляционную тройную терапию), CHF6001, как и ожидалось, не оказал на них никакого влияния. При этом даже в более крупных исследованиях с использованием перорального ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта обычно наблюдаются лишь незначительные улучшения функции легких [6]. Отсутствие влияния на симптомы ХОБЛ и на функцию легких также было отмечено при исследовании двух других ингаляционных ингибиторов ФДЭ-4, таких как GSK256066

и UK-500,001 [13, 16]. Фармакокинетические данные ясно демонстрируют дозо-пропорциональность CHF6001 как с точки зрения системного воздействия, так и для концентрации в мокроте. Важно отметить, что концентрация CHF6001 в мокроте была примерно в 2000 раз выше, чем в системном кровотоке. Эти данные согласуются с положительными биологическими эффектами CHF6001 на медиаторы воспаления в мокроте и объясняют отсутствие типичных системных побочных эффектов ингибитора ФДЭ-4. Следовательно, ингаляционный путь введения является способом как преодоления проблем переносимости, так и предотвращения системного воздействия.

В целом CHF6001 продемонстрировал хороший профиль безопасности, с небольшим количеством побочных явлений, связанных с исследуемым препаратом, и без существенных различий между способами лечения (включая плацебо) в жизненно важных показателях или лабораторных данных. Положительным моментом является то, что не было никакой связи дозы

с нежелательными явлениями, обычно наблюдаемыми при применении рофлумиласта, особенно с теми, которые связаны с желудочно-кишечным трактом.

Ключевыми преимуществами исследования являются детальный забор мокроты и крови, а также то, что все пациенты получали ингаляционную тройную терапию на протяжении всего исследования, что согласуется с тем, как часто используется ингибитор ФДЭ-4 (и в соответствии с рекомендациями Глобальной стратегии диагностики, лечения и предотвращения ХОБЛ) [17].

Показано, что ингаляционный CHF6001 обладает противовоспалительной активностью в легких при двукратном введении в дополнение к тройной терапии у пациентов, страдающих ХОБЛ и хроническим бронхитом. Высокая концентрация препарата в легких по сравнению с системным воздействием, обеспечиваемая ингаляционной доставкой, улучшает терапевтический индекс CHF6001 за счет противовоспалительных эффектов при минимизации возможных побочных эффектов, типичных для ингибитора ФДЭ-4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практическая пульмонология: руководство для врачей / под ред. Салухова В.В., Харитоновой М.А. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 416 с.
2. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В., и др. Желудочно-кишечные кровотечения при использовании новых пероральных антикоагулянтов: эпидемиология, факторы риска, лечение и профилактика // Научно-практическая ревматология. 2017. Т. 55, № 6. С. 675–684. DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
3. Савушкина О.И., Черняк А.В., Каменева М.Ю., и др. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике обструкции дыхательных путей легкой степени выраженности // Пульмонология. 2018. Т. 28, № 4. С. 391–398. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398
4. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., и др. Импульсная осциллометрия в диагностике обструкции дыхательных путей среднетяжелой степени выраженности // Клиническая практика. 2018. Т. 9, № 4. С. 33–39. DOI: 10.17816/clinpract9433-39
5. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель: практическое пособие для врачей. Москва: Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, 2015. 59 с.
6. 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 // The Lancet. 2009. Vol. 374, No. 9691. P. 695–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61252-6
7. Moretto N., Caruso P., Bosco R., et al. CHF6001 I: A Novel Highly Potent and Selective Phosphodiesterase 4 Inhibitor with Robust Anti-Inflammatory Activity and Suitable for Topical Pulmonary Administration // J Pharmacol Exp Ther. 2015. Vol. 352, No. 3. P. 559–567. DOI: 10.1124/jpet.114.220541
8. Rabe K., Watz H., Baraldo S., et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial // The Lancet Respiratory Medicine. 2018. Vol. 6, No. 11. P. 827–836. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30331-X
9. Villetti G., Carnini C., Battipaglia L., et al. CHF6001 II: A novel phosphodiesterase 4 inhibitor, suitable for topical pulmonary administration – *in vivo* preclinical pharmacology profile defines a potent anti-inflammatory compound with a wide therapeutic window // J Pharmacol Exp Ther. 2015. Vol. 352, No. 3. P. 568–578. DOI: 10.1124/jpet.114.220558
10. Singh D., Roche N., Halpin D., et al. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease // Am J Respir Crit Care Med. 2016. Vol. 194, No. 5. P. 541–549. DOI: 10.1164/rccm.201606-1179PP
11. Шмелев Е.И., Шмелева Н.В. Современные возможности противовоспалительной терапии в пульмонологии // Врач. 2012. № 2. С. 19–23.
12. Watz H., Mistry S.J., Lazaar A.L. Safety and tolerability of the inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor GSK256066 in moderate COPD // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2013. Vol. 26, No. 5. P. 588–595.
13. Calverley P.M., Rabe F.K., Goehring U., et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials // The Lancet. 2009. Vol. 374, No. 9691. P. 685–694. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1
14. Vestbo J., Tan L., Atkinson G., et al. Controlled trial of 6-weeks' treatment with a novel inhaled phosphodiesterase type-4 inhibitor in COPD // European Respiratory Journal. 2009. Vol. 33, No. 5. P. 1039–1044.
15. Hodge S., Hodge G., Scicchitano R., et al. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells // Immunol Cell Biol. 2003. Vol. 81, No. 4. P. 289–296.

16. Higham A., Booth G., Lea S., et al. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis // *Respir Res.* 2015. Vol. 16. P. 98.

17. Singh D., Beeh K.M., Colgan B., et al. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD // *Respiratory Research.* 2019. Vol. 20, No. 1. P. 180.

REFERENCES

1. *Practical Pulmonology: guide for doctors.* Salukhov VV, Kharitonov MA, editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 416 p. (In Russ.).
2. Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV. Gastrointestinal bleeding with the use of new oral anticoagulants: epidemiology, risk factors, treatment, and prevention. *Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(6): 827–836. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2017-675-684
3. Savushkina OI, Chernyak AV, Kameneva MY, et al. Possibilities of pulse oscillometry in the diagnosis of mild airway obstruction. *Pulmonology.* 2018;28(4):391–398. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-4-391-398
4. Savushkina OI, Chernyak AV, Kryukov EV, et al. Impulse oscillometry in the diagnosis of moderate airway obstruction. *Journal of Clinical Practice.* 2018;9(4):33–39 (In Russ.). DOI: 10.17816/clinpract9433-39
5. Zaitsev AA, Okovity SV, Kryukov EV. Cough: a practical guide for doctors. Moscow: The Main Military Clinical Hospital named after NN. Burdenko; 2015. 59 p.
6. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *The Lancet.* 2009;374(9691):695–703. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61252-6
7. Moretto N, Caruso P, Bosco R, et al. CHF6001 I: A Novel Highly Potent and Selective Phosphodiesterase 4 Inhibitor with Robust Anti-Inflammatory Activity and Suitable for Topical Pulmonary Administration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(3):559–567. DOI: 10.1124/jpet.114.220541
8. Rabe K, Watz H, Baraldo S, et al. Anti-inflammatory effects of roflumilast in chronic obstructive pulmonary disease (ROBERT): a 16-week, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2018;6(11):827–836. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30331-X
9. Villetti G, Carnini C, Battipaglia L, et al. CHF6001 II: A novel phosphodiesterase 4 inhibitor, suitable for topical pulmonary administration – *in vivo* preclinical pharmacology profile defines a potent anti-inflammatory compound with a wide therapeutic window. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(3):568–578. DOI: 10.1124/jpet.114.220558
10. Singh D, Roche N, Halpin D, et al. Current Controversies in the Pharmacological Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):541–549.
11. Shmelev EI, Shmeleva NV. Sovremennyye vozmozhnosti protivovospalitel'noy terapii v pul'monologii. *Vrach.* 2012;(2):19–23.
12. Watz H, Mistry SJ, Lazaar AL. Safety and tolerability of the inhaled phosphodiesterase 4 inhibitor GSK256066 in moderate COPD. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics.* 2013;26(5): 588–595.
13. Calverley PM, Rabe FK, Goehring U., et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *The Lancet.* 2009;374(9691):685–694. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1
14. Vestbo J, Tan L, Atkinson G, et al. Controlled trial of 6-weeks' treatment with a novel inhaled phosphodiesterase type-4 inhibitor in COPD. *European Respiratory Journal.* 2009;33(5):1039–1044.
15. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R, et al. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunol Cell Biol.* 2003;81(4):289–296.
16. Higham A, Booth G, Lea S, et al. The effects of corticosteroids on COPD lung macrophages: a pooled analysis. *Respir Res.* 2015;16:98.
17. Singh D, Beeh KM, Colgan B, et al. Effect of the inhaled PDE4 inhibitor CHF6001 on biomarkers of inflammation in COPD. *Respiratory Research.* 2019;20(1):180.

ОБ АВТОРАХ

*Андрей Викторович Пивович,
e-mail: pivovich.andrey@gmail.com

Владимир Владимирович Салухов, доктор медицинских наук; e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1851-0941; SPIN-код: 4531-6011

Михаил Анатольевич Харитонов, доктор медицинских наук; e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986; SPIN-код: 7678-2278

Никита Игоревич Волошин, адъюнкт;
e-mail: Nikitavoloshin1990@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3880-9548; SPIN-код: 6061-4342

AUTHORS INFO

*Andrey B. Pivovich, e-mail: pivovich.andrey@gmail.com

Vladimir V. Salukhov, doctor of medical sciences;
e-mail: vlasaluk@yandex.ru; ORCID:0000-0003-1851-0941;
SPIN code: 4531-6011

Mikhail A. Kharitonov, doctor of medical sciences;
e-mail: micjul11@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6521-7986;
SPIN code: 7678-2278

Nikita I. Voloshin, adjunct;
e-mail: Nikitavoloshin1990@gmail.com;
ORCID: 0000-0002-3880-9548; SPIN code: 6061-4342

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author