

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РОФЛУМИЛАСТА И ЛЕГОЧНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© А.В. Будневский, Ю.Н. Мальцева, Е.С. Овсянников, А.В. Перцев, Н.В. Полякова, Я.С. Шкатова

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко,  
Воронеж, Российская Федерация

**Обоснование.** Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) продолжает занимать лидирующую позицию среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности. У пациентов с ХОБЛ метаболический синдром (МС) выявляется в среднем в два раза чаще, чем в популяции. Согласно некоторым данным, рофлумиласт повышает чувствительность к инсулину, уровень глюкагоноподобного пептида-1, оказывает влияние на уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), что немаловажно для пациентов с ХОБЛ и МС.

**Цель.** Оценить клиническую эффективность лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ и МС с применением рофлумиласта и программы легочной реабилитации (ПЛР).

**Материалы и методы.** В исследование приняли участие 49 человек с диагнозом ХОБЛ и МС (26 мужчин, 23 женщины; средний возраст  $47,06 \pm 0,34$  года). Всем пациентам проводились: спирометрия, измерения уровней интерлейкина (ИЛ)-6, ИЛ-8, фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), HbA1c, оценка выраженности одышки, мокроты и кашля по визуально-аналоговым шкалам (ВАШ), оценка качества жизни (КЖ) по опроснику SF-36 в начале исследования и спустя 12 месяцев. ПЛР включала в себя рекомендации по отказу от курения, дозированную физическую нагрузку, диетические рекомендации. Пациенты получали рофлумиласт в дозе 500 мкг 1 раз в день в течение 2 месяцев 2 раза в год, в осенне-весенний период.

**Результаты.** У пациентов с ХОБЛ и МС на фоне приема рофлумиласта и проведения ПЛР отмечалась значимая положительная динамика субъективной оценки степени выраженности основных клинических симптомов – одышки, кашля, мокроты. Улучшение спирометрических показателей через 12 месяцев не было статистически значимым ( $p=0,0688$ ). Была выявлена динамика уровня HbA1c – уменьшение с  $7,51 \pm 0,08$  до  $7,36 \pm 0,05\%$ . На фоне приема рофлумиласта и проведения ПЛР наблюдалось значимое снижение уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  – их значения составили  $10,08 \pm 0,08$ ;  $11,54 \pm 0,18$  и  $23,79 \pm 0,45$ , соответственно. Отмечалась достоверная положительная динамика всех показателей опросника SF-36.

**Вывод.** Включение в стандартную схему лечения больных ХОБЛ рофлумиласта и ПЛР способствует положительной динамике степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ, снижению активности системного воспалительного ответа, повышению КЖ пациентов с ХОБЛ и МС.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких; метаболический синдром; рофлумиласт; программа легочной реабилитации.

## CLINICAL EFFICIENCY OF ROFLUMILAST AND OF PULMONARY REHABILITATION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE AND METABOLIC SYNDROME

A.V. Budnevsky, Yu.N. Maltseva, E.S. Ovsyannikov, A.V. Pertsev, N.V. Polyakova, Ya.S. Shkatova

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

**Background.** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a leading position among the causes of morbidity, disability and mortality. In patients with COPD, metabolic syndrome (MS) is detected on average twice as often as in the population. According to some reports, roflumilast increases insulin sensitivity, the level of glucagon-like peptide-1 influences the level of glycated hemoglobin (HbA1c), which is important for patients with COPD and MS.

**Aim.** To evaluate the clinical efficacy of treatment and of preventive measures in patients with COPD and MS using roflumilast and a pulmonary rehabilitation program (PRP).

**Materials and Methods.** The study included 49 people diagnosed with COPD and MS (26 men, 23 women; average age  $47.06 \pm 0.34$  years). All patients underwent: spirometry, measurements of interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), HbA1c, assessment of the severity of dyspnea, sputum and cough according to visual-analogue scales (VAS), assessment of quality of life (QOL) according to the SF-36 questionnaire at the beginning of the study and after 12 months. Pulmonary rehabilitation program (PRP) included smoking cessation recommendations, physical activity, and dietary recommendations. Patients received roflumilast at a dose of 500  $\mu$ g once a day for 2 months, 2 times a year, in the autumn-spring period.

**Results.** Patients with COPD and MS with intake of roflumilast and use of PRP showed significant positive dynamics in the subjective assessment of the severity of the main clinical symptoms - dyspnea, cough, sputum. Improvement in spirometric parameters after 12 months was not statistically significant ( $p=0.0688$ ). The dynamics of the level of HbA1c was revealed - a decrease from  $7.51 \pm 0.08$  to  $7.36 \pm 0.05\%$ . There was also a significant decrease in the levels of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  observed - their values were  $10.08 \pm 0.08$ ;  $11.54 \pm 0.18$  and  $23.79 \pm 0.45$ , respectively. Reliable positive dynamics of all parameters of the SF-36 questionnaire was noted.

**Conclusion.** The inclusion of roflumilast and PRP in the standard treatment protocol for COPD patients contributes to a positive dynamics in the severity of the main clinical symptoms of COPD, to a decrease in the activity of the systemic inflammatory response, and to an increase in the QOL of patients with COPD and MS.

**Keywords:** *chronic obstructive pulmonary disease; metabolic syndrome; roflumilast; pulmonary rehabilitation program.*

В последнее время постоянно прогнозируется увеличение заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в результате сохраняющегося влияния факторов риска и старения популяции. Согласно данным, опубликованным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), предполагается, что в 2020 г. ХОБЛ

займет 5-е место по ущербу, наносимому болезнями в глобальном масштабе, и 3-е место среди всех причин смерти [1-3]. Среди основных причин прогрессирования ХОБЛ ведущую роль играют повторные тяжелые обострения заболевания, которые способствуют увеличению числа госпитализаций, ускоряют снижение объема

форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), значительно снижают качество жизни (КЖ) пациентов, увеличивают затраты на лечение, повышают смертность. Огромное значение имеют также сопутствующие заболевания, в том числе метаболический синдром (МС), который утяжеляет течение ХОБЛ, влияет на характер ее прогрессирования и прогноз [4,5]. В настоящее время сочетанию ХОБЛ и МС отводится особое место, так как оба заболевания относятся ко второй половине жизни [5]. Метаболический синдром выявляется у больных ХОБЛ в среднем в два раза чаще по сравнению с контрольными группами [6]. Воспалительная природа как МС, так и ХОБЛ привлекла большой интерес к нейтрализации цитокинов как перспективному варианту возможного лечения этих заболеваний. При лечении ХОБЛ терапия с нейтрализацией ФНО- $\alpha$  инфликсимабом не смогла улучшить исходы заболевания, а также выраженность симптомов, включая одышку, легочную функцию, переносимость физической нагрузки, качество жизни, связанное со здоровьем и частоту обострений ХОБЛ [7]. Более того, терапия с нейтрализацией ФНО- $\alpha$  оказалась неэффективной и в снижении местного и системного воспаления у пациентов с ХОБЛ [8] с клинически невыраженными эффектами в отношении функции лёгких [7]. Предполагается, что ФНО- $\alpha$  не может быть подходящей мишенью для лечения ХОБЛ. Большой интерес на данный момент представляют ингибиторы фосфодиэстеразы-4, так как применение рофлумиласта было также связано со значительно более низким риском сердечно-сосудистых событий ( $p=0,019$ ) [9], повышением чувствительности к инсулину и значительно большими изменениями гликированного гемоглобина, чем плацебо ( $p<0,0001$ ) [10], а также повышением уровня глюкагоноподобного пептида-1 [11], что может иметь особое значение для пациентов с ХОБЛ и МС.

В рекомендациях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по

хронической обструктивной болезни легких) пересмотра 2018 г. акцентируется внимание на нефармакологических методах лечения – программах легочной реабилитации (ПЛР), которые включают индивидуальное или групповое обучение пациентов, рекомендации по прекращению курения и соблюдению диеты, физические тренировки [1].

*Цель* – оценить клиническую эффективность лечебно-профилактических мероприятий у больных ХОБЛ и МС с применением ингибитора фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласта) и ПЛР.

### **Материалы и методы**

В исследование приняли участие 49 человек с диагнозом ХОБЛ и МС (26 мужчин, 23 женщины; средний возраст  $47,06\pm 0,34$  года). Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко. Диагноз ХОБЛ был поставлен на основании интегральной оценки симптомов, анамнеза, объективного статуса, данных спирометрии в соответствии с рекомендациями GOLD 2018. Диагноз МС устанавливался в соответствии с клиническими рекомендациями «Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом» (Москва, 2013), на основании клиничко-лабораторного обследования. Все пациенты получали помимо стандартного медикаментозного лечения (в частности, тиотропия бромид 18 мкг однократно + будесонид/формотерол 320/9 мкг дважды в день) рофлумиласт и ПЛР. Рофлумиласт (Даксас, «Такеда ГмбХ», Германия) назначали перорально в дозе 500 мкг независимо от приема пищи 1 раз в день, запивая достаточным количеством воды, в течение 2 месяцев 2 раза в год, в осенне-весенний период. Программа легочной реабилитации, разработанная с учетом международного и отечественного опыта, включала групповое обучение больных ХОБЛ и МС с рекомендациями по отказу от курения,

дозированную физическую нагрузку, диетические рекомендации. В течение 1 недели проводили обучение пациентов в группах по 4-5 человек – семинарские занятия продолжительностью 1,5 ч с перерывом на 10 мин. На семинарских занятиях обсуждались следующие темы: ХОБЛ – определение, факторы развития и прогрессирования заболевания, патоморфология, патогенез и патофизиология, диагностика: симптомы, физикальное обследование, спирометрия, мониторинг течения заболевания; лекарственное лечение ХОБЛ вне обострения – цели и задачи, группы лекарственных средств, способы применения и дозы, побочные действия, индивидуальные схемы фармакотерапии; обострение ХОБЛ – определение, диагностика, оценка тяжести; профилактика обострений; нефармакологическое лечение ХОБЛ – ПЛР (обучение, физические тренировки, отказ от курения, консультации по питанию); МС – определение, классификация, факторы риска развития заболевания; лечение МС – группы лекарственных средств, способы применения и дозы, побочные действия, индивидуальные схемы фармакотерапии; осложнения МС – гипергликемия, гипогликемия; самоконтроль при МС – определение уровня глюкозы крови, глюкометры; основные принципы диетотерапии: понятия «энергетический баланс пациента с МС», «калорийность пищи», углеводы как основной источник энергии, классификация углеводов, система хлебных единиц. После обучения под контролем исследователя в течение 8 недель проводился курс физических тренировок с акцентом на дыхательные упражнения с методическими рекомендациями по их выполнению, затем пациентам рекомендовалось продолжить занятия дома. Лабораторно-инструментальное обследование, оценочные тесты у больных ХОБЛ проводили при включении в исследование и через 12 месяцев: 1) тяжесть течения ХОБЛ оценивали по таким показателям, как число обострений и число госпитализаций в последние 12 месяцев; 2) степень

выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы; 3) параметры функции внешнего дыхания оценивали по таким показателям спирометрии, как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ОФВ1, индекс Тиффно – ОФВ1/ЖЕЛ, пиковая объемная скорость (ПОС), максимальная объемная скорость выдоха на уровне 75, 50 и 25% ФЖЕЛ (МОС75, МОС50, МОС25 соответственно), прирост ОФВ1 после проведения бронхолитической пробы; 4) уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) оценивали с помощью биохимического анализа венозной крови по стандартной методике; 5) уровни провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-8, фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) определяли с помощью «сэндвич»-варианта твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА); 6) общее КЖ пациентов оценивали с помощью валидизированного неспецифического общего краткого опросника оценки статуса здоровья (36-Item Short Form Health Survey, SF-36). Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием стандартных статистических методов и пакета программ Stat Graphics Plus 5.1.

### Результаты и обсуждение

Через 12 месяцев наблюдения у пациентов с ХОБЛ и МС, которым на фоне стандартной медикаментозной терапии заболеваний были назначены рофлумиласт и ПЛР, была выявлена статистически значимая динамика ряда клинических, лабораторных и инструментальных показателей, выраженные положительные изменения соматического статуса и КЖ. Достоверно снизилось число обострений, вызовов бригад скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализаций – в 1,8; 1,5 и 1,2 раза ( $p=0,0000$ ;  $p=0,0000$ ;  $p=0,0016$ , соответственно) (табл. 1).

В таблице 1 также представлена динамика степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ у больных. У пациентов с ХОБЛ и МС на фоне приема

Таблица 1

**Клинические параметры в сравниваемых группах**

Показатели, раз в год	Исходно	Через 12 месяцев
Обострения ХОБЛ, в год	2,60±0,11	1,43±0,08*
Вызовы бригад СМП по причине обострения или ухудшения течения ХОБЛ, в год	3,15±0,11	1,99±0,10*
Госпитализации по причине обострения или ухудшения течения ХОБЛ, в год	2,08±0,09	1,65±0,08*
Одышка, ВАШ в см	5,80±0,09	3,09±0,08*
Кашель, ВАШ в см	5,94±0,21	3,83±0,22*
Мокрота, ВАШ в см	3,86±0,18	2,54±0,09*

*Примечание:* количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $m$  – стандартная ошибка средней, \*  $p < 0,05$  – различия являются достоверными

рофлумиласта и проведения ПЛР отмечалась значимая положительная динамика субъективной оценки степени выраженности основных клинических симптомов – одышки, кашля, мокроты в 1,9; 1,5 и 1,5 раза ( $p=0,0000$ ;  $p=0,0000$ ;  $p=0,0000$ , соответственно). Улучшение спирометрических показателей через 12 месяцев не было статистически значимым ( $p=0,0688$ ). На фоне приема рофлумиласта и проведения ПЛР также была выявлена динамика

уровня  $\text{HbA1c}$  с тенденцией к статистической значимости – уменьшение с  $7,51 \pm 0,08$  до  $7,36 \pm 0,05\%$ , т.е. на  $0,15\%$  ( $p=0,0575$ ). В таблице 2 представлена динамика изменений показателей провоспалительного профиля цитокинов. На фоне приема рофлумиласта и проведения ПЛР наблюдалось значимое снижение уровня ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$  – в 1,3; 1,15 и 1,2 раза ( $p=0,0000$ ;  $p=0,0000$ ;  $p=0,0000$ , соответственно).

Таблица 2

**Показатели провоспалительного профиля цитокинов**

Показатели	исходно	через 12 месяцев
Интерлейкин-6, пг/мл	12,95±0,20	10,08±0,08*
Интерлейкин-8, пг/мл	13,26±0,54	11,54±0,18*
ФНО- $\alpha$ , пг/мл	28,61±0,21	23,79±0,45*

*Примечание:* ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ , \*  $p < 0,05$  – различия являются достоверными

Через 12 месяцев на фоне приема рофлумиласта и проведения ПЛР у пациентов статистически значимо улучшились следующие показатели опросника SF-36: показатели физического и психосоциального статуса: на 14,81 балла по шкале «физическая активность» ( $p=0,0000$ ), на 11,62 балла по шкале «роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности» ( $p=0,0001$ ), на 16,81 балла по шкале «боль» ( $p=0,0000$ ), на 17,21 балла по шкале

«общее восприятие здоровья» ( $p=0,0020$ ), на 17,81 балла по шкале «жизнеспособность» ( $p=0,0004$ ), на 12,41 балла по шкале «социальная активность» ( $p=0,0003$ ), на 12,99 балла по шкале «роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности» ( $p=0,0000$ ), на 11,71 балла по шкале «психическое здоровье» ( $p=0,0000$ ).

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии приема рофлумиласта на фоне

использования тиотропия бромидом 18 мкг однократно + будесонида/формотерола 320/9 мкг дважды в день и проведения ПЛР, разработанной с учетом наличия МС, на течение ХОБЛ. Включение рофлумиласта и ПЛР в схему лечения привело к достоверному снижению числа обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций, уменьшению выраженности клинических симптомов ХОБЛ и снижению их влияния на физическое и эмоциональное самочувствие пациентов, повседневную и трудовую деятельность, а также к улучшению эмоционального восприятия болезни, психосоциальной адаптации пациентов, улучшению показателей цитокинового профиля, повышению КЖ. В большинстве клинических исследований, касающихся вопросов влияния на частоту и степень тяжести обострений ХОБЛ и МС, акцентируется внимание на патогенетических механизмах развития заболевания. Несмотря на сложность и многогранность воспалительного процесса при ХОБЛ, в его патогенезе выделяют ряд ключевых звеньев, одним из которых является фосфодиэстераза 4-го типа (ФДЭ-4) [12]. В настоящее время известны препараты, способные ингибировать ФДЭ-4, к которым, в частности, относится рофлумиласт. Рофлумиласт обладает доказанной способностью уменьшать активность клеток, участвующих в развитии воспаления при ХОБЛ, снижать уровень нейтрофилов в мокроте, уменьшать миграцию эозинофилов, нейтрофилов в дыхательных путях [13]. Таким образом, применение рофлумиласта на фоне использования тиотропия бромидом 18 мкг однократно + будесонида/формотерола 320/9 мкг дважды в день показано пациентам с респираторными заболеваниями, в том числе при ХОБЛ в сочетании с МС. Для пациентов с

ХОБЛ и МС целесообразно разрабатывать программы реабилитации, включающие обучение, в ходе которого раскрываются актуальные вопросы и проблемы, связанные с ХОБЛ и МС, – факторы риска, механизмы развития, критерии диагностики, подходы к лечению и профилактике, а также меры, направленные на отказ от курения или снижение его интенсивности, комплексы физических тренировок, сочетающие общие физические и дыхательные упражнения, диетические рекомендации. Таким образом, ПЛР может быть показана всем пациентам с ХОБЛ и МС в комплексном лечении заболевания.

### **Вывод**

Включение в стандартную схему лечения больных ХОБЛ рофлумиласта и ПЛР способствует достоверному снижению частоты обострений, вызовов бригад СМП, госпитализаций, положительной динамике степени выраженности основных клинических симптомов ХОБЛ, а также уменьшению их влияния на состояние здоровья пациентов, снижению активности системного воспалительного ответа, повышению КЖ пациентов с ХОБЛ и МС

### **Дополнительная информация**

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

**Этика.** В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

### **Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста – Овсянников Е.С., Перцев А.В.

Концепция исследования, написание текста, редактирование – Будневский А.В.

Сбор и обработка материала, написание текста, редактирование – Мальцева Ю.С., Полякова Н.В., Шкатова Я.С.

### **Литература**

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report). Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf). Accessed: 2019 December 16.
2. Quaderi S.A., Hurst J.R. The unmet global burden of COPD // Global Health, Epidemiology and Genomics. 2018. Vol. 3. P. e4. doi:10.1017/ghg.2018.1

3. Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B., et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study // *Respiratory Research*. 2010. Vol. 11. P. 63. doi:10.1186/1465-9921-11-63
  4. Овсянников Е.С., Будневский А.В., Шкатова Я.С. Оценка эффективности тренировки дыхательной мускулатуры у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2019. Т. 27, №3. С. 367-374. doi:10.23888/PAVLOVJ2019273367-374
  5. Фалетрова С.В., Коршунова Л.В., Бельских Э.С. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких у пациентов с ожирением // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2018. Т. 6, №3. С. 439-447. doi:10.23888/HMJ201863439-447
  6. Díez-Manglano J., Barquero-Romero J., Almagro P., et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences // *Internal and Emergency Medicine*. 2014. №9. P. 419-425. doi:10.1007/s11739-013-0945-7
  7. Rennard S.I., Fogarty C.F., Kelsen S.G., et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007. Vol. 175, №9. P. 926-934. doi:10.1164/rccm.200607-995oc
  8. Loza M.J., Watt R., Baribaud F., et al. Systemic inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in chronic obstructive pulmonary disease // *Respiratory Research*. 2012. Vol. 13, №1. P. 12. doi:10.1186/1465-9921-13-12
  9. 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. doi:10.1378/chest.12-2332
  10. Wouters E.F.M., Bredenbröker D., Teichmann P., et al. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naïve, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. Vol. 97, №9. P. E1720-5. doi:10.1210/jc.2011-2886
  11. Ong W.K., Gribble F.M., Reimann F., et al. The role of the PDE4D cAMP phosphodiesterase in the regulation of glucagon-like peptide-1 release // *British Journal of Pharmacology*. 2009. Vol. 157, №4. P. 633-644. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00194.x
  12. Agrawal R., Moghtader S., Ayyala U., et al. Update on management of stable chronic obstructive pulmonary disease // *Journal of Thoracic Disease*. 2019. Vol. 11, Suppl. 14. P. 1800-1809. doi:10.21037/jtd.2019.06.12
  13. Chong J., Leung B., Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017. Vol. 9, №9. P. CD002309. doi:10.1002/14651858.CD002309.pub5
- References**
1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2018 Report). Available at: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov\\_WMS.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf). Accessed: 2019 December 16.
  2. Quaderi SA, Hurst JR. The unmet global burden of COPD. *Global Health, Epidemiology and Genomics*. 2018;3:e4. doi:10.1017/ghg.2018.1
  3. Garcia-Rio F, Miravittles M, Soriano JB, et al. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respiratory Research*. 2010;11:63. doi:10.1186/1465-9921-11-63
  4. Ovsyannikov ES, Budnevsky AV, Shkatova YaS. Evaluation of respiratory muscle training effectiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2019;27(3):367-74. (In Russ). doi:10.23888/PAVLOVJ2019273367-374
  5. Faletrova SV, Korshunova LV, Belskikh ES. Clinical and functional features of chronic obstructive lung disease in patients with obesity. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2018; 6(3):439-47. doi:10.23888/HMJ201863439-447
  6. Díez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Internal and Emergency Medicine*. 2014;(9):419-25. doi:10.1007/s11739-013-0945-7
  7. Rennard SI, Fogarty CF, Kelsen SG, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(9):926-34. doi:10.1164/rccm.200607-995oc
  8. Loza MJ, Watt R, Baribaud F, et al. Systemic inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*. 2012; 13(1):12. doi:10.1186/1465-9921-13-12
  9. White WB, Cooke GE, Kowey PR, et al. Cardiovascular safety in patients receiving roflumilast for the treatment of COPD. *Chest*. 2013;144(3):758-65. doi:10.1378/chest.12-2332
  10. Wouters EFM, Bredenbröker D, Teichmann P, et al. Effect of the phosphodiesterase 4 inhibitor roflumilast on glucose metabolism in patients with treatment-naïve, newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):E1720-5. doi:10.1210/jc.2011-2886
  11. Ong WK, Gribble FM, Reimann F, et al. The role of the PDE4D cAMP phosphodiesterase in the regulation of glucagon-like peptide-1 release. *British Journal of Pharmacology*. 2009;157(4):633-44. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00194.x

12. Agrawal R, Moghtader S, Ayyala U, et al. Update on management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2019; 11(Suppl 14):S1800-09. doi:10.21037/jtd.2019.06.12

13. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;9 (9): CD002309. doi:10.1002/14651858.CD002309.pub5

---

#### Информация об авторах [Authors Info]

**Будневский Андрей Валериевич** – д.м.н., проф., проректор по научно-инновационной деятельности, зав. кафедрой факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

SPIN: 7381-0612, ORCID ID: 0000-0002-1171-2746.

**Andrey V. Budnevsky** – MD, PhD, Professor, Vice-rector for Scientific and Innovative Activities, Head of the Department of Faculty Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

SPIN: 7381-0612, ORCID ID: 0000-0002-1171-2746.

**Мальцева Юлия Сергеевна** – аспирант кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

SPIN: 6188-9008, ORCID ID: 0000-0002-5179-0028.

**Yuliya N. Maltseva** – PhD-Student of the Department of Faculty Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

SPIN: 6188-9008, ORCID ID: 0000-0002-5179-0028.

**\*Овсянников Евгений Сергеевич** – к.м.н., доц., доцент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация. E-mail: ovses@yandex.ru

SPIN: 7999-0433, ORCID ID: 0000-0002-8545-6255.

**Evgeniy S. Ovsyannikov** – MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation. E-mail: ovses@yandex.ru

SPIN: 7999-0433, ORCID ID: 0000-0002-8545-6255.

**Перцев Александр Владимирович** – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

SPIN: 1432-9076, ORCID ID: 0000-0001-8984-1831.

**Alexander V. Pertsev** – MD, PhD, Assistant of the Department of Faculty Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

SPIN: 1432-9076, ORCID ID: 0000-0001-8984-1831.

**Полякова Наталья Викторовна** – аспирант кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

**Natalya V. Polyakova** – PhD-Student of the Department of Faculty Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

**Шкатова Янина Сергеевна** – аспирант кафедры факультетской терапии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Российская Федерация.

SPIN: 9581-3537, ORCID ID: 0000-0001-5869-2888.

**Yanina S. Shkatova** – PhD-Student of the Department of Faculty Therapy, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation.

SPIN: 9581-3537, ORCID ID: 0000-0001-5869-2888.

---

**Цитировать:** Будневский А.В., Мальцева Ю.Н., Овсянников Е.С., Перцев А.В., Полякова Н.В., Шкатова Я.С. Клиническая эффективность рофлумиласта и легочной реабилитации у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №2. С. 181-188. doi:10.23888/HMJ202082181-188

**To cite this article:** Budnevsky AV, Maltseva YuN, Ovsyannikov ES, Pertsev AV, Polyakova NV, Shkatova YaS. Clinical efficiency of roflumilast and of pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive lung disease and metabolic syndrome. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):181-8. doi:10.23888/HMJ202082181-188

**Поступила / Received:** 24.12.2019  
**Принята в печать / Accepted:** 02.06.2020