

## Эффективность 6-месячной терапии хронической обструктивной болезни легких Серетидом

Иркутский институт усовершенствования врачей

В.А.Черняк, И.Н.Трофименко

## Efficacy of 6-month therapy with Seretid of chronic obstructive lung disease

### Summary

The efficacy of salmeterol/fluticasone propionate (S / FP) (Seretid, GlaxoSmithKline) was studied in a randomized open comparative trial in parallel groups. The study involved 36 patients with severe COPD (GOLD, 2003). The 1st group patients ( $n = 18$ ) received S / FP 50 / 500 mcg daily using dose-metered aerosol inhaler 25 / 250 mcg and salbutamol (Ventolin, GlaxoSmithKline) if needed for 6 months. The 2nd group patients ( $n = 18$ ) kept receiving short-acting beta-2-agonists alone (salbutamol, Berotec, Berodual, or Atrovent) in the mode as before the study. The efficacy of the treatment was evaluated with regards to severity of dyspnea and cough, sputum production, FEV<sub>1</sub>, physical tolerability (6-minute walk test — 6MWT), quality of life (QoL). The QoL was assessed using a Russian version of the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). The study showed a high efficacy of S / FP for treatment in severe COPD resulted in significant reduction in the COPD signs and symptoms, bronchial obstruction, exacerbation rate, improvement of the physical tolerability and the QoL when compared both to the baseline parameters and to the control group.

### Резюме

В открытом рандомизированном сравнительном в параллельных группах исследовании изучена эффективность сальметерола / флутиказона пропионата (С / ФП) (Серетид, "GlaxoSmithKline") у 36 больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) тяжелого течения (GOLD, 2003). В 1-й группе ( $n = 18$ ) пациенты получали С / ФП в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сут. с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (25 / 250 мкг) и сальбутамол (Вентолин, "GlaxoSmithKline") по требованию в течение 6 мес., во 2-й группе ( $n = 18$ ) больные продолжали прием только короткодействующих бронходилататоров (сальбутамол, беротека, беродуала, атровента) в том же режиме, что и перед исследованием. Эффективность лечения в сравниваемых группах оценивалась с учетом выраженности одышки, кашля и продукции мокроты, динамики объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ<sub>1</sub>), толерантности к физической нагрузке (6-минутный шаговый тест — 6-МШТ), показателей качества жизни (КЖ), определяемых с помощью русскоязычной версии "Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия" (St. George's Respiratory Questionnaire). Результаты исследования, проведенного в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, продемонстрировали высокую эффективность С / ФП в терапии тяжелой ХОБЛ. Критериями эффективности лечения явились достоверное уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ и бронхиальной обструкции, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение количества обострений заболевания и улучшение КЖ больных по сравнению не только с исходными показателями, но и с таковыми в контрольной группе.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — широко распространенное заболевание, характеризующееся прогрессирующим течением и обуславливающее низкое качество жизни, инвалидность, преждевременную смертность больных [1, 2]. В настоящее время одним из основных направлений в лечении ХОБЛ является длительная бронходилатирующая терапия, позволяющая уменьшить выраженность симптомов заболевания, снизить частоту и тяжесть обострений, улучшить толерантность к физической нагрузке и показатели качества жизни больных [1, 3–5]. Однако, несмотря на определенные успехи, возможности бронхолитической терапии ХОБЛ, в т. ч. и длительно действующими препаратами, остаются достаточно ограниченными, существенно не влияющими на естественную эволюцию заболевания. Это объясняется неуклонным прогрессированием бронхиальной обструкции и хронической дыхательной недостаточности, ключевым звеном патогенеза которых является персистирующее воспаление и ремоделирование бронхоле-

гочного аппарата, на которые современные бронхорасширяющие средства оказывают недостаточное влияние [1].

В связи со сказанным представляются обоснованными и заслуживающими серьезного внимания исследования, в которых изучается эффективность лечения ХОБЛ противовоспалительными лекарственными средствами и, в частности, ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС). С этой точки зрения, обнадеживающие результаты получены K.L.Hattotuwa et al. [6], показавшими снижение числа нейтрофилов, эозинофилов, тучных и CD8+ Т клеток, уменьшение соотношения лимфоцитов CD8+ / CD4+ в биоптатах бронхов и мокроте больных ХОБЛ, получающих флутиказона пропионат (ФП). Результаты 36-недельных многоцентровых контролируемых исследований (Isolde study) подтвердили клиническую эффективность ФП в суточной дозе 1 000 мкг у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [7]. В частности, у больных, лечившихся иГКС, были достоверно более высокими

постбронходилатационные показатели  $ОФВ_1$ , лучше качество жизни, а частота обострений — ниже на 25 % по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

С учетом доказанного синергизма между длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами и ИГКС изучалась эффективность 52-недельной терапии ХОБЛ фиксированной комбинацией сальметерола и ФП по сравнению с монотерапией каждым из этих препаратов (*Tristan study*) [8]. Результаты этого исследования показали, что при ХОБЛ эффективность сальметерола / ФП в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в день значительно превосходит монотерапию сальметеролом и ФП в тех же дозах. Так, через 52 нед. лечения разница между показателями  $ОФВ_1$  у больных, получавших сальметерол / ФП, плацебо, сальметерол или ФП составила соответственно 133, 73 и 95 мл ( $p < 0,001$ ). В группе комбинированной терапии число дней было достоверно большим, когда больные не нуждались в  $\beta_2$ -агонистах короткого действия ( $\beta_2$ -аг. к. д.), а количество обострений ХОБЛ, требующих назначения системных кортикостероидов, — существенно меньшим по сравнению с пациентами, получающими монотерапию сальметеролом или ФП. Наконец, комбинация сальметерол / ФП способствовала большему повышению КЖ по сравнению с ФП. Важно подчеркнуть, что частота нежелательных явлений была сопоставима во всех исследуемых группах [8].

Научные факты, полученные за последние годы в широкомасштабных контролируемых исследованиях, послужили основанием для одного из ключевых положений, сформулированных экспертами GOLD, согласно которому добавление к бронхолитической терапии планового лечения ИГКС может применяться для больных ХОБЛ со значимой клинической симптоматикой при  $ОФВ_1 < 50\%$  долж. (тяжелая и крайне тяжелая ХОБЛ) и при повторяющихся обострениях (уровень доказательности А) [1].

Несмотря на то, что клиническая эффективность и безопасность сальметерола и ФП при лечении ХОБЛ продемонстрирована в ряде исследований и имеет высокий уровень доказательности, опыт их комбинированного применения в реальной клинической практике при данном заболевании в нашей стране остается до настоящего времени недостаточным. В связи с этим целью настоящей работы явилось изучение эффективности 6-месячной терапии сальметеролом / ФП больных с тяжелой ХОБЛ в условиях пульмонологического кабинета городской поликлиники.

## Материал и методы исследования

В открытое рандомизированное сравнительное в параллельных группах исследование были включены 36 амбулаторных больных ХОБЛ тяжелого течения (GOLD, 2003) в соответствии со следующими критериями: возраст  $\geq 40$  лет; индекс курения  $\geq 10$  пачко-

лет;  $ОФВ_1$  — в диапазоне 30–49 % долж. и увеличивающийся в пробе с сальбутамолом не более чем на 12 %;  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$  (форсированная жизненная емкость легких)  $< 70\%$ ; отсутствие обострений в течение последних 4 нед. Исключающими критериями являлись: аллергические заболевания дыхательных путей, бронхоэктатическая болезнь, туберкулез легких, онкологические заболевания, признаки декомпенсации легочного сердца, сопутствующие хронические заболевания (декомпенсированные на момент исследования), лечение ингаляционными или системными кортикостероидами в течение последнего месяца. Больные были рандомизированы в 2 равные группы ( $n = 18$ ): в 1-й — пациенты получали сальметерол / ФП (Серетид, "GlaxoSmithKline") в дозе 50 / 500 мкг 2 раза в сут. с помощью дозирующего аэрозольного ингалятора (25 / 250 мкг) и  $\beta_2$ -аг. к. д. по требованию в течение 6 мес.; во 2-й группе больные продолжали прием только короткодействующих бронходилататоров (сальбутамола, беротека, беродуала, атровента) в том же режиме, что и перед исследованием.

Клинико-функциональные показатели и параметры КЖ оценивались в обеих группах исходно, через 3 и 6 мес. терапии. Выраженность одышки измерялась по 5-балльной шкале Медицинского исследовательского центра (MRC) [9]: 0 — отсутствие одышки (за исключением интенсивных нагрузок); 1 — одышка при ходьбе ускоренным шагом по ровной местности, при подъеме на небольшую возвышенность; 2 — одышка обуславливает медленную ходьбу или заставляет останавливаться при ходьбе в обычном темпе по ровной местности; 3 — одышка, заставляет останавливаться при ходьбе в пределах 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной местности; 4 — одышка делает невозможным выход за пределы квартиры или возникает при одевании (и раздевании). Кашель и продукция мокроты характеризовались по 4-балльной шкале [9]: 0 — отсутствие симптомов; 1 — легкий кашель, малая продукция мокроты; 2 — умеренный кашель, умеренная продукция мокроты; 3 — выраженный кашель, большая продукция мокроты. Кроме того, учитывалась ежедневная потребность в короткодействующих бронходилататорах в течение недели, предшествующей каждому визиту. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) ( $ОФВ_1$ ,  $ФЖЕЛ$  и  $ОФВ_1 / ФЖЕЛ$ ) определялись с помощью спирометрии до и через 20 мин после ингаляции вентолина (400 мкг через спейсер). Толерантность к физической нагрузке анализировалась в 6-минутном шаговом тесте (6-МШТ), в конце которого оценивались пройденная дистанция в метрах и выраженность одышки по 10-балльной визуально-аналоговой шкале Borg.

Исследование КЖ проводилось с использованием русскоязычной версии "Респираторного вопросника госпиталя Святого Георгия" (*St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*), согласно которому оценивали следующие домены: "симптомы", "активность",

Таблица 1  
Исходная характеристика больных ( $M \pm m$ )

Признак	1-я группа	2-я группа	p
Возраст, лет	59,8 ± 1,3	62,4 ± 1,5	0,11
Длительность заболевания, лет	17,6 ± 1,7	13,9 ± 1,6	0,87
Курение, пачко-лет	23,1 ± 8,0	24,5 ± 4,0	0,12
Одышка, баллы	3,00 ± 0,20	3,17 ± 0,13	0,48
Кашель, баллы	2,17 ± 0,15	2,11 ± 0,13	0,76
Мокрота, баллы	1,67 ± 0,11	1,41 ± 0,12	0,07
ОФВ <sub>1</sub> , л	1,27 ± 0,08	1,14 ± 0,05	0,19
ΔОФВ <sub>1</sub> в тесте с β <sub>2</sub> -аг. к. д., %	5,2 ± 2,3	8,5 ± 1,7	0,25
6-МШТ: дистанция, м	401,8 ± 20,1	398,1 ± 19,3	0,90
6-МШТ: одышка, баллы	3,83 ± 0,26	3,77 ± 0,27	0,87

"влияние" и "общее КЖ". Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы *Statistica* 6.0. Определяли средние значения, стандартные отклонения. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли по t-критерию Стьюдента, различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

Возраст, длительность ХОБЛ, стаж курения и выраженность симптомов у больных в сравниваемых группах исходно существенно не различались (табл. 1).

Больные отмечали одышку при небольшой физической нагрузке, что по шкале MRC соответствует в среднем 3 баллам, в большинстве случаев имелся умеренный кашель (2 балла) с продукцией мокроты от малой до умеренной (1–2 балла). Потребность в короткодействующих бронхолитиках варьировалась от 2 до 6 раз в день, составляя в среднем около 3 раз. Показатели ОФВ<sub>1</sub> свидетельствовали о значительной бронхиальной обструкции, а проба с сальбутамолом — о низкой ее обратимости. Толерантность к физической нагрузке по данным 6-МШТ и показатели КЖ также были близкими в обеих группах больных.

Таблица 2  
Клинические и функциональные показатели у больных в процессе 6-месячной терапии ( $M \pm m$ )

Показатели	Исходно	3 мес.	6 мес.
Одышка, баллы			
1-я группа	3,00 ± 0,20	2,67 ± 0,18**	2,44 ± 0,15***
p	0,48	0,016	0,002
2-я группа	3,17 ± 0,13	3,28 ± 0,16	3,31 ± 0,16
Кашель, баллы			
1-я группа	2,17 ± 0,15	1,89 ± 0,14	1,44 ± 0,12***
p	0,76	0,53	0,001
2-я группа	2,11 ± 0,13	2,00 ± 0,02	2,00 ± 0,02
Мокрота, баллы			
1-я группа	1,67 ± 0,11	1,22 ± 0,13**	0,94 ± 0,06 ***
p	0,07	0,29	0,013
2-я группа	1,41 ± 0,12	1,06 ± 0,07	1,27 ± 0,11
Потребность в β <sub>2</sub> -аг. к. д.			
1-я группа	2,86 ± 0,58	2,77 ± 0,59	2,43 ± 0,49
p	0,80	0,57	0,05
2-я группа	3,08 ± 0,63	3,25 ± 0,60	3,30 ± 0,40
ОФВ <sub>1</sub> <sup>^</sup> , л			
1-я группа	1,27 ± 0,08	1,42 ± 0,09**	1,43 ± 0,09*
p	0,19	0,006	0,004
2-я группа	1,14 ± 0,05	1,12 ± 0,05	1,11 ± 0,05
Дистанция, м			
1-я группа	401,8 ± 20,1	414,9 ± 23,6	434,9 ± 24,3*
p	0,90	0,79	0,44
2-я группа	398,1 ± 19,3	406,4 ± 20,6	409,3 ± 22,6
Одышка, шкала Борга			
1-я группа	3,83 ± 0,26	3,28 ± 0,21**	3,38 ± 0,23*
p	0,87	0,09	0,22
2-я группа	3,77 ± 0,27	3,77 ± 0,19	3,77 ± 0,22

Примечание: <sup>^</sup> — постбронходилатационные показатели; \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ , по сравнению с исходными значениями.

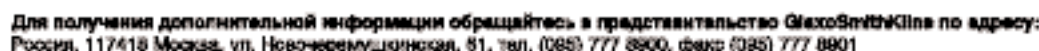




**СЕРЕТИД**  
сальметерол/флутиказон

**Жизнь с астмой без симптомов астмы.**

### Die geschlechtliche Differenzierung





Дальнейшее наблюдение за больными в процессе разных программ лечения выявило существенные различия клинко-функциональных параметров в сравниваемых группах. Так, в 1-й группе больных, терапия которых проводилась сальметеролом / ФП, через 3 мес. зафиксированы достоверное уменьшение одышки и продукции мокроты, увеличение ОФВ<sub>1</sub> и снижение одышки после 6-МШТ (табл. 2). Отмечена отчетливая тенденция к уменьшению кашля и увеличению пройденной дистанции при 6-МШТ. Продолжающееся лечение сопровождалось дальнейшим улучшением в состоянии больных. Через 6 мес. от начала лечения еще в большей степени снизились одышка, кашель и продукция мокроты. Положительной динамике симптомов и снижению бронхиальной обструкции соответствовало и возрастание толерантности к физической нагрузке. В 6-МШТ пройденная дистанция увеличилась по сравнению с исходным значением в среднем на 33,8 м ( $p < 0,05$ ), тогда как выраженность одышки после теста значительно снизилась ( $p < 0,05$ ).

Совершенно иная картина имела место во 2-й группе больных, получающих только короткодействующие бронхолитики. Ни по одному из анализируемых параметров не получено достоверной разницы между показателями не только через 3 мес., но и через 6 мес. по сравнению с их исходными значениями. При этом определялась тенденция, хотя и не достигающая уровня статистически значимой, к увеличению одышки и снижению ОФВ<sub>1</sub>.

Еще более наглядными являются различия между анализируемыми клинко-функциональными показателями при их межгрупповом сравнении. Так, одышка, кашель, продукция мокроты, потребность в  $\beta_2$ -аг. к. д. у больных 1-й группы достоверно снижаются не только по сравнению с исходными показателями, но и относительно таковых во 2-й группе (табл. 2). При этом выраженность одышки и продукция мокроты становятся достоверно меньшими в процессе лечения сальметеролом / ФП по сравнению с контрольной группой уже через 3 мес. Аналогичным образом изменяется и ОФВ<sub>1</sub>, показатели которого у больных в 1-й группе были существенно выше, чем во 2-й через 3 и 6 мес. лечения.

Принципиально важным признаком, по которому также были выявлены достоверные различия между сравниваемыми группами, является количество обострений ХОБЛ. Обострения, потребовавшие назначений антибиотиков и / или системных кортикостероидов, в 1-й группе зафиксированы у 4 человек, тогда как во 2-й — у 12. При этом у пациентов, получающих сальметерол / ФП, во всех отмеченных случаях имело место только 1 обострение, тогда как в контрольной группе выявлены 2 обострения у 3 человек. В целом же количество обострений ХОБЛ в 1-й группе больных оказалось почти в 4 раза меньше, чем во 2-й, — 4 и 15 соответственно ( $p < 0,05$ ).

Результаты анкетирования больных с помощью вопросника *SGRQ* в исходном состоянии через 3 и 6 мес.

лечения представлены в табл. 3. Показатели КЖ при использовании данного вопросника оцениваются по 4 шкалам. Шкала "симптомы" характеризует влияние симптомов ХОБЛ на состояние больного, "активность" отражает ограничение физической активности, "влияние" определяет воздействие болезни на психологический статус пациента, и, наконец, "общее КЖ" является суммарной оценкой, показывающей интегральное влияние заболевания на КЖ больных ХОБЛ. Интерпретация количественных параметров КЖ проводится с учетом того, что, чем больше выражен тот или иной признак, тем выше число баллов, и, наоборот, уменьшение количества баллов свидетельствует о меньшем влиянии болезни. Другими словами, чем ниже значения параметров анализируемых шкал, тем выше КЖ, значимым улучшением показателей которого считается снижение каждой шкалы как минимум на 4 балла.

Результаты анкетирования больных в нашем исследовании еще раз продемонстрировали, что КЖ при ХОБЛ в значительной степени зависит от характера проводимого лечения. Как видно из табл. 3, положительный эффект сальметерола / ФП регистрируется уже через 3 мес. и еще в большей степени показатели КЖ возрастают через 6 мес. лечения. Важно, что это касается не только домена "симптомы", но и отрицательного влияния болезни на физическую активность, улучшения психологического состояния больного и в целом, суммарно оцениваемого общего КЖ. У больных, использующих в лечении только коротко действующие бронхолитики, показатели КЖ под их влиянием достоверно не изменились и были существенно ниже по сравнению с пациентами, получающими сальметерол / ФП.

Таким образом, результаты исследования, проведенного в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике, продемонстрировали высокую эффективность сальметерола / ФП

**Таблица 3**  
**Показатели качества жизни в процессе 6-месячного лечения, баллы ( $M \pm m$ )**

Показатели КЖ	Исходно	3 мес.	6 мес.
<b>"Симптомы"</b>			
1-я группа	72,6 ± 3,9	65,7 ± 4,8	56,5 ± 4,7**
<i>p</i>	0,55	0,84	0,003
2-я группа	69,6 ± 2,8	66,7 ± 2,2	74,5 ± 3,2
<b>"Активность"</b>			
1-я группа	64,6 ± 4,0	57,4 ± 4,2*	55,40 ± 3,5*
<i>p</i>	0,2	0,04	0,015
2-я группа	71,9 ± 4,4	68,8 ± 3,6	70,5 ± 4,8
<b>"Влияние"</b>			
1-я группа	49,3 ± 3,7	43,7 ± 3,9*	40,1 ± 3,9*
<i>p</i>	0,14	0,86	0,18
2-я группа	40,6 ± 3,2	44,6 ± 2,8	45,7 ± 3,8
<b>"Общее КЖ"</b>			
1-я группа	57,8 ± 3,4	51,5 ± 3,7*	47,4 ± 3,3**
<i>p</i>	0,86	0,36	0,013
2-я группа	56,9 ± 3,4	55,6 ± 2,4	59,9 ± 3,4

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ , по сравнению с исходными значениями.

в терапии тяжелой ХОБЛ. Критериями эффективности лечения явились уменьшение выраженности симптомов ХОБЛ и бронхиальной обструкции, повышение толерантности к физической нагрузке, снижение количества обострений заболевания и улучшение КЖ больных.

## Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни лёгких. Пересмотр 2003: Пер. с англ. М.; 2003.
2. Чучалин А.Г. Белая книга. Пульмонология. Пульмонология 2004; 1: 7–36.
3. Jarvis B., Markham A. Inhaled salmeterol: a review of its efficacy in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs Aging* 2001; 6: 441–472.
4. Jones P.W., Bosh T.K. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 17: 1283–1289.
5. Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 22: 209–216.
6. Hattotuwa K.L., Gizycki M.J., Ansari T.W. et al. The effect of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind placebo-controlled biopsy study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 22: 1592–1596.
7. Burge P.S., Calverley P.M., Jones P.W. et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br. Med. J.* 2000; 320: 1297–1303.
8. Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
9. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581–586.
10. Paggiaro P.L., Dahle R., Bakran I. et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. International COPD Study Group. *Lancet* 1998; 357: 773–780.

Поступила 05.07.05  
© Черняк Б.А., Трофименко И.Н., 2005  
**УДК 616.24-036.12-08**