

А.Н.Цой, Е.Б.Кепанова, В.В.Архинов

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СЕРЕТИДА У БОЛЬНЫХ ХОБЛ ПО МАТЕРИАЛАМ ИССЛЕДОВАНИЯ *TRISTAN*

ММА им. И.М.Сеченова

Серетид (в США адваир) — новый комбинированный препарат, разработанный компанией "Glaxo Smith Kline" в 1999 г. (был одобрен *US Food Drug Administration* в августе 2000 г.). В состав препарата входят флутиказона пропионат (ФП) и сальметерола ксинафоат (СЛМ). В качестве средства доставки при лечении серетидом используется порошковый ингалятор — мультидиск.

Первоначально серетид был предназначен для больных бронхиальной астмой (БА), у которых он оказался более эффективным, чем его компоненты (ФП и СЛМ), назначаемые по отдельности. Результаты метаанализа, включающего 9 рандомизированных исследований с общим числом больных 2055 [3], показали, что при лечении БА применение СЛМ в сочетании со средними и высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) позволяет улучшить контроль над симптомами БА и не вызывает увеличения частоты обострений по сравнению с назначением в 2 раза более высоких доз иГКС. Эти данные позволили в 2002 г. назвать комбинацию иГКС с β_2 -адреностимуляторами (Б2АС) длительного действия стандартом в лечении средней степени и тяжелой БА [6].

Эффективность иГКС при лечении хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) до сих пор является предметом дискуссий [1,4]. По-видимому, преимущества терапии иГКС распространяются только на небольшую часть (около 10%) популяции больных [8] и/или носят кратковременный (1–1,5 года) характер [4]. В то же время эффективность Б2АС длительного действия у больных ХОБЛ представляется доказанной [8] и эти средства рекомендованы международными руководствами по клинической практике — *GOLD* [5].

В 2000 г. были опубликованы результаты 3-месячного сравнительного исследования СЛМ 100 мкг/сут vs комбинация СЛМ 100 мкг/сут и ФП 500 мкг/сут [7]. Полученные данные показали, что применение у больных ХОБЛ комбинированной терапии иГКС и Б2АС длительного действия имеет целый

ряд преимуществ по сравнению с лечением только Б2АС длительного действия (в том числе по влиянию на показатели функции дыхания). В прошлом году было завершено еще одно, на этот раз более крупное и в 4 раза более продолжительное исследование комбинированной терапии у больных ХОБЛ — *TRISTAN* [2]. В фокусе этого исследования находился новый комбинированный препарат серетид (СЛМ 50 мкг + ФП 500 мкг 2 раза в день). Настоящая публикация посвящена результатам применения серетиды у больных ХОБЛ, полученным в ходе этого исследования.

Материалы и методы

Исследование *TRISTAN* проводили в 196 центрах 25 стран Европы и Северной Америки. В России в исследовании принимало участие 3 центра: НИИ пульмонологии МЗ РФ — акад. А.Г.Чучалин (32 больных); ЦКБ — проф. В.Е.Ноников (16 больных); ММА им. И.М.Сеченова — проф. А.Н.Цой (16 больных). В целом по числу больных, включенных в исследование, Россия заняла 5-е место среди стран, участвовавших в исследовании.

Продолжительность исследования составляла 52 нед, которым предшествовал 2-недельный вводный период, необходимый для оценки состояния пациентов и исключения из исследования больных с обострением ХОБЛ. Для выполнения двойного слепого исследования больные были рандомизированы на 4 лечебные группы: 1-я — получающие лечение серетидом 50/500 мкг дважды в день; 2-я — терапия ФП 500 мкг дважды в день; 3-я — терапия СЛМ 50 мкг дважды в день; наконец, 4-я группа получала плацебо.

Включение больных в исследование осуществлялось согласно следующим критериям: наличие у больного ХОБЛ, отвечающей критериям Европейского респираторного общества; наличие обострений ХОБЛ в последние 3 года; отсутствие обратимости при проведении пробы с Б2АС (<10% от исходного уровня объ-

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика пациентов

Демографические параметры	Лечебные группы			
	PL	SAL	FP	SFC
Число больных	361	372	374	358
Средний возраст, годы	63,4	63,2	63,5	62,7
Пол (% мужчин)	75	70	70	75
Курение, пачка/лет	43	44	42	42
ОФВ ₁ , % к должному	44,2	44,3	45,0	44,8
Обратимость бронхообструкции, %	4,0	3,7	3,7	4,0

Примечание. Здесь и в табл.2: PL — плацебо; SAL — сальметерол; FP — флутиказон; SFC — серетид.

ема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)); исходный уровень ОФВ₁ при включении больного в исследование должен составлять 25–70% от должного значения, а также величина индекса Тифно <70%. Из исследования были исключены больные с наличием БА и других аллергических заболеваний (экзема, ринит), а также те пациенты, которые за 4 нед до включения в исследование получали внутрь ГКС, антибиотики или имели другие существенные изменения в медикаментозной терапии ХОБЛ.

В течение всего исследования допускался прием сальбутамола в качестве средства для купирования отдельных симптомов ХОБЛ, в то же время больные не должны были получать другие ингаляционные бронхолитики, теофиллин и иГКС.

Индикаторами эффективности/безопасности лечения являлись:

- показатели функции дыхания больных (ОФВ₁, пиковая скорость выдоха — ПСВ);
- частота обострений ХОБЛ;
- оценка качества жизни (по опроснику SGRQ);
- оценка симптомов ХОБЛ и частота использования сальбутамола для купирования этих проявлений заболевания;
- безопасность лечения (нежелательные лекарственные реакции на основании опроса больного, клинического и биохимического исследования крови, ЭКГ и контроля за возможными симптомами грибкового поражения орофарингеальной зоны).

Демографическая и клиническая характеристика пациентов

В исследование были включены 1974 больных, из которых было рандомизировано 1465 пациентов (лечебные группы включали от 358 до 374 пациентов). Основные демографические характеристики пациентов представлены в табл.1.

Часть больных была исключена из исследования после рандомизации. Всего завершили исследование 1009 больных. Основными причинами исключения больных являлись нежелательные явления в ходе лечения (госпитализации, инвалидность), неэффективность терапии и смерть больных. Максимальное число исключенных из исследования — 140 (или 39%) отмечалась среди больных, получавших плацебо, минимальная — 89 (25%) в группе, получавший серетид (различия между группами по этому признаку оказались статистически значимыми; $p < 0,001$) — см. табл.2. Также были выявлены различия по этому признаку между группами ФП vs плацебо ($p = 0,007$) и СЛМ vs серетид ($p = 0,033$).

Результаты

Уже через 2 нед у больных, получавших серетид, был отмечен прирост уровня ОФВ₁ (vs плацебо $p < 0,001$), который сохранялся весь период лечения. У больных, получавших СЛМ и ФП, было отмечено

Таблица 2

Больные, исключенные из исследования после рандомизации

Причина исключения	Лечебные группы			
	PL	SAL	FP	SFC
Общее число больных, исключенных из исследования после рандомизации	140 (39)	119 (32)	108 (29)	89 (25)
больные с тяжелыми нежелательными явлениями	68 (19)	61 (16)	55 (15)	46 (13)
больные, у которых лечение оказалось неэффективным	18 (5)	5 (1)	7 (2)	2 (<1)
другие причины исключения из исследования	54 (15)	53 (15)	46 (12)	41 (11)
Общее число умерших	10 (3)	5 (1)	5 (1)	4 (1)

Примечание. В скобках — процент.

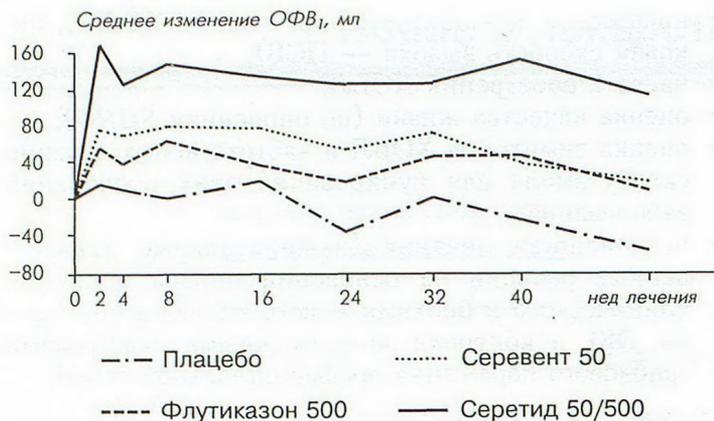


Рис. Динамика ОФВ₁ у больных на фоне лечения.

примерно одинаковое и статистически значимое увеличение уровня ОФВ₁, однако менее выраженное, чем при лечении серетидом, — см. рисунок. Аналогичная тенденция была выявлена при исследовании динамики ПСВ.

За период исследования часть больных выбыла из исследования из-за нежелательных эффектов, неэффективности терапии или смерти. Следует отметить, что минимальное число умерших (1%) было в группах больных, получавших серетид и его компоненты (СЛМ и ФП), по сравнению с больными, получавшими плацебо (3%). Снижение риска тяжелых обострений ХОБЛ, требующих применения пероральных ГКС отмечено во всех лечебных группах (*vs* плацебо), однако у пациентов, принимавших серетид, этот показатель был максимальным (на 39%; $p < 0,001$) по сравнению с СЛМ (на 29%) и ФП (на 34%).

Число дней, в течение которых больным не требовалось применять Б2АС короткого действия, также значительно отличалось у пациентов, получавших серетид (14% от общего времени лечения), ФП (2%; *vs* серетид $p = 0,001$), СЛМ (2%; *vs* серетид $p = 0,004$) и плацебо (0%; *vs* серетид $p < 0,001$).

У больных, получавших серетид, было отмечено уменьшение числа симптомов и улучшение показателей качества жизни (*vs* плацебо $p = 0,008$; *vs* ФП $p = 0,039$).

Общее число нежелательных эффектов при терапии серетидом не отличалось от плацебо, а частота развития у больных орофарингеального кандидоза и инфекции дыхательных путей у больных, получав-

ших серетид, была несколько ниже, чем при терапии ФП (частота инфекций верхних/нижних дыхательных путей 5 и 6%, а частота орофарингеального кандидоза 6 и 8% соответственно).

Выводы

У больных ХОБЛ применение серетидом вызывает значительно более выраженное улучшение бронхиальной проходимости как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с компонентами этого препарата, назначаемыми по отдельности. Кроме того, серетид имеет преимущества перед ФП и СЛМ по влиянию на самочувствие больных, качество жизни и выраженность симптомов ХОБЛ. По способности уменьшать число умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ серетид превосходит СЛМ, но не отличается от ФП. Из числа исследуемых лекарственных средств только серетид обладает способностью снижать объем симптоматической терапии Б2АС короткого действия. Таким образом, серетид имеет хорошие перспективы для применения у больных ХОБЛ в качестве одного из наиболее эффективных лекарственных средств для долговременной терапии этого заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: s51-s53.
2. Barnes P.J. Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ibid.* 1999; 160 (5): S72-S79.
3. Cazzola M., Lorenzo G.D., Perna F.D. et al. Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. *Chest* 2000; 118: 1576-1581.
4. Global initiative for chronic obstructive lung disease. National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH and World Health Organization. Executive summary. Bethesda; 2000.
5. NHLBI/WHO Workshop report: Global strategy for asthma management and prevention. NIH publication № 02-3659. Bethesda; 2002. 1-177.
6. Postma D.S., Kerstjens H.A.M. Are inhaled glucocorticosteroids effective in chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: S66-S71.
7. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *Br. Med. J.* 2000; 320: 1368-1379.
8. TRISTAN COPD study. TRISTAN COPD Newsletter 09.10.2001; 1-21.

Поступила 16.05.03