

# Клиническая фармакология Серетиды и его место в терапии бронхиальной астмы и хроническими обструктивными заболеваниями легких

*А.Н.Цой<sup>1</sup>, В.В.Архинов<sup>1</sup>, М.В.Беда<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ММА им. И.М.Сеченова, Москва

<sup>2</sup>Медицинский отдел ГлаксоСмитКляйн

Серетид (в США торговая марка Адваир) - новый комбинированный препарат, разработанный компанией GlaxoSmithKline в 1999 г. для лечения больных бронхиальной астмой (БА) и хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ). Серетид был одобрен FDA (US Food Drug Administration) в августе 2000 г. и вскоре зарегистрирован в Российской Федерации.

Компоненты, входящие в состав серетиды, применяются сравнительно давно: флутиказона пропионат (ФП) с 1993 г., сальметерола ксинафоат (СЛМ) с 1990 г. и прочно вошли в практику терапии БА во всем мире. Однако оказалось, что даже широкое применение ФП и других ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) не обеспечивает полного контроля за течением БА. Например, по данным крупного (включено 2509 пациентов) американского исследования (Asthma in America study) [3] у 36% больных БА ограничена повседневная физическая активность, 48% испытывают ограничения при занятиях спортом и физическом труде, четверть опрошенных больных в течение последнего года пропускали работу или учебу из-за обострений БА, необходимость госпитализации или контактов со скорой медицинской помощью возникали в течение года у 9 и 23% опрошенных соответственно.

Европейские данные исследования AIRE [4] демонстрируют аналогичную картину: несмотря на широкое применение иГКС около 70% обследуемых еженедельно отмечают симптомы БА и более 10% в течение года

нуждаются в госпитализации. Самооценка больными своего состояния [3] также показывает, что большая часть их не удовлетворена результатами лечения (см. табл. 1). Таким образом, существуют предпосылки для дальнейшей работы по оптимизации лечения больных БА, в рамках которой применение серетиды может оказать положительное влияние на увеличение качества жизни больных, профилактику ночных симптомов БА и приступов, связанных с физической нагрузкой, одновременно обеспечивая лучшую приверженность больных к лечению [6].

Настоящий обзор ставит цель представить дополнительные преимущества, которые обеспечивает применение серетиды для увеличения степени контроля за течением БА и улучшения качества жизни больных. Кроме того, в последнее время появились данные об эффективности серетиды у больных ХОБЛ, которые также освещены в данном обзоре [7]. При выборе материала авторы использовали результаты многоцентровых контролируемых исследований, доступных в системе MedLine, выполненных с учетом требований ICH GCP [5].

## Теоретические основания для комбинированной терапии иГКС и $\beta_2$ -адреностимуляторами (Б2АС) длительного действия

Первоначально  $\beta_2$ -агонистам короткого действия (в том числе и неселективным) отводилась центральная

Оценка пациентами с БА уровня контроля за течением заболевания [3]

Таблица 1

Уровень контроля за симптомами БА	Общее, %	Тяжесть течения БА (по EPR-2) [2]			
		тяжелое, %	умеренное, %	легкое персистир., %	легкое интермиттир., %
Полный	28	7	13	19	50
Хороший	43	25	47	54	42
Удовлетворительный	25	52	36	25	7
Плохой контроль	3	12	2	1	<0,5
Нет контроля	1	4	2	<0,5	<0,5
Затрудняюсь определить	<0,5	<0,5	<0,5	0	<0,5

роль в лечении БА, так как это заболевание рассматривалось почти исключительно с позиций бронхоспазма. В дальнейшем, с появлением новых знаний о патофизиологии данного заболевания, на передний план стала выходить противовоспалительная терапия, и в первую очередь иГКС. Окончательно эта точка зрения закрепились к началу 1990-х гг. с появлением первого международного руководства по лечению БА – GINA [13, 43]. В указанном документе терапия иГКС получила статус базовой, в то время как Б2АС была отведена роль препаратов для купирования симптомов. Место ингаляционных Б2АС длительного действия в нем не было четко определено из-за того, что имевшиеся исследования не могли дать достаточного количества информации.

Когда к 1995-1997 гг. подобные исследования появились [14], оказалось, что применение Б2АС длительного действия позволяет не только предупредить астму физического усилия или ночные симптомы, но и уменьшить дозу иГКС, необходимую для достижения адекватного контроля за течением БА [17], что было отражено в клинических руководствах нового поколения, изданных в Великобритании в 1997 г. [15] и в Канаде в 1999 г. [16], а также в России. Положительный клинический опыт применения Б2АС длительного действия стимулировал появление новых исследований, ставивших целью выявить у этих препаратов противовоспалительные эффекты, что значительно расширило наши представления о фармакодинамике данных лекарственных средств [11].

Оказалось, что Б2АС оказывают стабилизирующее влияние на тучные клетки [18], ингибируют IgE-опосредованное высвобождение ими гистамина, что приводит к уменьшению местной и системной концентрации гистамина у больных с астмией [11]. При этом действие

препарата определяется увеличением концентрации цАМФ и рядом других, не опосредованных через  $\beta$ -адренорецепторы механизмов [19]. Сальметерол уменьшает проницаемость легочных капилляров [20], причем в значительно большей степени, чем иГКС [11]. К другим противовоспалительным эффектам Б2АС длительного действия можно отнести снижение продукции цитокинов Т-лимфоцитами [11], ингибирование IgE-зависимого синтеза TNF- $\alpha$  [21] и высвобождения лейкотриена C<sub>4</sub> и простагландина D [22]. Сальметерол обладает и несколькими неожиданными свойствами, в частности, этот препарат вызывает снижение патогенности *P. aeruginosae* [23] и протективный эффект в отношении *H. influenzae* [24] в культурах эпителия респираторного тракта.

Важно отметить, что противовоспалительные эффекты Б2АС длительного действия не могут играть определяющей роли у больных с БА, так как снижение чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов (десенситизация) и «down»-регуляция (уменьшение количества рецепторов) в клетках воспаления возникает быстрее, чем в миоцитах бронхов [8]. Поэтому при систематическом приеме стимуляторов  $\beta_2$ -адренорецепторов толерантность к их противовоспалительным эффектам развивается достаточно быстро. Однако благодаря тому, что иГКС способны увеличивать число  $\beta$ -адренорецепторов, повышая их транскрипцию *in vivo* [30], и препятствовать развитию десенситизации [8, 10, 12] и «down»-регуляции *in vivo* [31], при совместном назначении Б2АС и иГКС, по мнению Barnes P.J. [11], противовоспалительная активность Б2АС длительного действия может проявляться клинически.

Б2АС и иГКС воздействуют на разные звенья каскада воспалительных реакций при БА (табл. 2). Вместе

Таблица 2

Местные бронхолегочные эффекты иГКС и Б2АС у больных БА

Эффекты препаратов	иГКС	Б2АС
Уменьшение транскрипции цитокинов (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-11, IL-12, IL-13, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, MIP-1, SCF); NO-синтазы, цикло-оксигеназы, фосфолипазы A <sub>2</sub> , эндотелина-1, NK <sub>1</sub> -рецепторов, молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1) [9]	++	
Увеличение транскрипции $\beta_2$ -адренорецепторов [1, 8, 10]	+	-
Увеличение транскрипции антагонистов IL-1 рецепторов и эндопептидазы [9]	+	-
Апоптоз эозинофилов (и снижение их количества) [1, 8]	+++	+(?)
Снижение количества тучных клеток [8]	+	-
Уменьшение проницаемости эндотелия сосудов [8]	+	++
Уменьшение секреции бронхиальных желез [1]	+	-
Уменьшение гиперреактивности бронхов [1]	++	-
Бронходилатация [11]	-	+++
Стабилизация тучных клеток, снижение продукции гистамина, уменьшение тканевой и плазменной концентраций гистамина [11]	-	++
Уменьшение высвобождения цитокинов Т-лимфоцитами [11]	-	+
Увеличение мукоцилиарного клиренса [11]	-	+
Уменьшение ионного транспорта и (возможно) синтеза медиаторов и секреция ингибирующих факторов в клетках эпителия бронхов [11]	-	+
Уменьшение синтеза нейропептидов в афферентных нервных окончаниях [11]	-	+

с тем эти препараты способны к взаимодействию на фармакодинамическом уровне. Как уже отмечалось, ГКС увеличивают количество  $\beta_2$ -адренорецепторов [25] и, кроме того, опосредованная Б2АС активация протеинкиназы А приводит к инактивации части ранее активизированных ГКС-рецепторов путем их связывания с фактором транскрипции CREB [11], что теоретически может привести к снижению эффективности иГКС. С другой стороны, как было установлено в 1999 г., Б2АС способны активизировать ГКС-рецепторы по лиганднезависимому механизму [26].

В исследовании Pang L. et al. [27] было установлено, что ГКС и Б2АС могут выступать в качестве синергистов, ингибируя синтез IL-8 (в гладкомышечных клетках IL-8 синтезируется под воздействием TNF- $\alpha$ ) и эотоксина [28]. Anenden V. et al. в 1998 г. обнаружили другой пример взаимодействия между иГКС и Б2АС: оказалось, что сальметерол *in vivo* облегчает апоптоз эозинофилов, индуцированный флутиказоном.

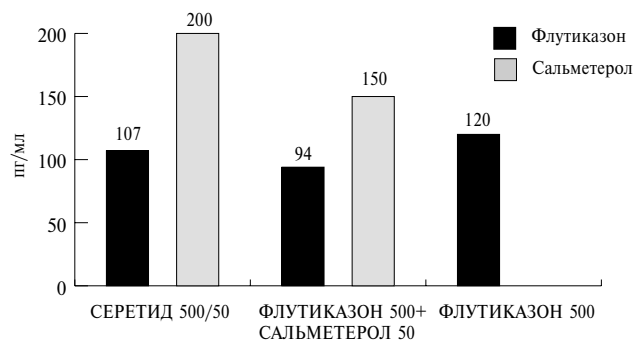
Таким образом, комбинированная терапия иГКС и Б2АС длительного действия позволяет усилить бронхорасширяющее действие последних благодаря устранению явлений десенситизации [41]. Кроме того, хотя эти препараты обладают разнонаправленным противовоспалительным действием, они могут выступать и в качестве синергистов.

#### Фармакокинетика серетиды

Серетид выпускается в виде порошкового ингалятора (мультидиск). Дозы флутиказона и сальметерола в одной ингаляции составляют соответственно 100/50 мкг, 250/50 мкг и 500/50 мкг (последняя форма пока не разрешена Фармакологическим комитетом к применению в России). После ингаляции серетиды пиковая системная концентрация сальметерола достигается спустя 5 мин (150-200 пг/мл), а период полувыведения составляет 5,5 ч благодаря высокой (96% *in vitro*) степени связи с белками. От 25 до 60% дозы сальметерола, поступившей в системный кровоток, выделяется с мочой. Клиническая эффективность сальметерола не зависит от его концентрации в плазме [32].

Флутиказон (при назначении в виде серетиды) обладает системной биодоступностью менее 1% при пероральном приеме и 18% при ингаляции. Для сравнения: легочная биодоступность флутиказона при применении в виде дозированного аэрозоля составляет от 26 до 31%, при назначении через дискхалер – 12-16%; в то время как биодоступность других ингаляционных стероидов может оказаться еще выше: будесонид через дискхалер до 38%, триамцинолон в виде дозированного аэрозоля - от 22 до 39% [33]. Пиковая концентрация флутиказона в плазме достигается через 1-2 ч. При

Рис. 1.  
Концентрация флутиказона и сальметерола в плазме крови после приема серетиды 500/50 мкг (мультидиск), комбинации флутиказон 500 мкг + сальметерол 50 мкг и флутиказона 500 мкг (порошок д/инг. в ротадисках) [32]



многократном приеме (1000 мкг/сут) препарат присутствует в плазме в равновесной концентрации на уровне 110 пг/мл. Флутиказон в плазме на 91% связан с белками, период его полувыведения составляет 7,8 ч. Метаболизм этого препарата происходит в печени при участии цитохрома P450 2A4.

При сравнении системных концентраций флутиказона и сальметерола у здоровых добровольцев ( $n = 14$ ) отсутствовали статистически значимые различия между серетидом, флутиказоном и комбинацией флутиказон+сальметерол [32] (см. рис. 1). В аналогичном исследовании у больных БА ( $n = 45$ ) не было выявлено различий в плазменной концентрации флутиказона при приеме серетиды 500/50 (уровень флутиказона в плазме - 57 пг/мл), флутиказона 500 мкг в сочетании с сальметеролом 50 мкг (73 пг/мл) и только одного флутиказона 500 мкг (70 пг/мл) [32].

Теоретически на концентрацию флутиказона в плазме могут влиять индукторы и ингибиторы цитохрома P450 2A4. Например, при совместном назначении с кетоназолом (200 мг 1 раз в день) отмечается увеличение концентрации флутиказона в плазме и уменьшается величина AUC для кортизола. Некоторые другие ингибиторы P450 2A4 (ритонавир) также способны увеличивать концентрации флутиказона в плазме. Напротив, при одновременном назначении эритромицина (333 мг 3 раза в день) концентрация препарата значительно не изменилась [32].

#### Системные эффекты серетиды

В целом ряде исследований не было выявлено различий системных фармакодинамических эффектов сальметерола (влияние на число сердечных сокращений, величину артериального давления, интервал QTc, уровень глюкозы и калия плазмы) в зависимости от того, назначался препарат отдельно или в комбинации с флутиказоном. Серетид, в свою очередь, не оказывает дополнительного влияния на уровень

кортизола суточной мочи и концентрацию кортизола в плазме при совместном назначении с флутиказоном [32].

Сальметерол (в концентрации 84 мкг) способен увеличивать число сердечных сокращений на 3-16 ударов в минуту (для сравнения сальбутамол в дозе 180 мкг увеличивает частоту сердечных сокращений на 4-10 ударов в минуту). При проведении у больных со стабильным течением БА, принимающих сальметерол по 50 мкг 2 раза в сутки, холтеровского ЭКГ-мониторирования после приема первой дозы и через 1 месяц лечения не было выявлено различий с контрольной группой [32]. Возможно, это связано с тем, что процессы десенситизации  $\beta_2$ -рецепторов в миокарде при постоянном приеме  $\beta_2$ -агонистов развиваются в несколько раз быстрее, чем в  $\beta_2$ -рецепторах легких [47, 48].

Наиболее существенным неблагоприятным системным эффектом флутиказона является угнетение коры надпочечников. Это явление не наблюдалось при приеме препарата в суточной дозе 750 мкг и лишь у 9% больных, получавших 1500 мкг флутиказона в сутки [32].

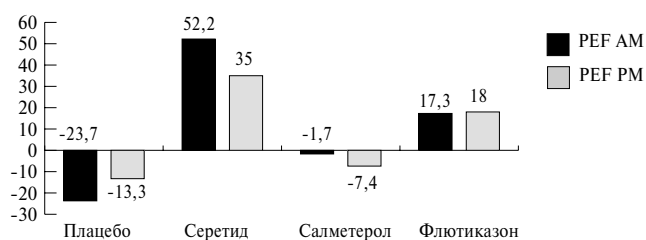
**Фармакодинамика и данные клинических исследований. Низкие дозы: флутиказон 100 мкг / сальметерол 50 мкг.**

М. Kavuru et al. [34] (1999-2000) исследовали эффективность низких доз серетид у 356 больных БА (средняя исходная величина ОФВ<sub>1</sub> составляла 64% должной) в течение 12 нед. Средняя потребность в Б2АС короткого действия на момент включения в исследование составляла 3 ингаляции в день, большую часть времени (75-87% дней) у больных отмечался один из симптомов заболевания.

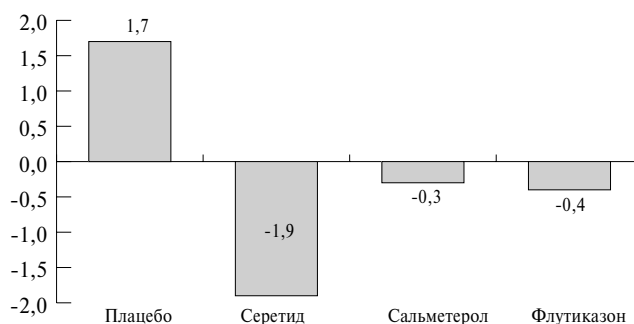
Больные были рандомизированы на группы: 1-я группа – больные, получавшие серетид 100/50 мкг 2 раза в день; 2-я группа – больные, получавшие сальметерол (серевент) по 50 мкг 2 раза в день; 3-я группа – больные, получавшие флутиказон 100 мкг 2 раза в день; 4-я группа – больные, получавшие плацебо.

Больные, у которых в ходе исследования развивалось обострение БА, исключались из исследования. Доля исключенных больных в группах, получавших серетид, флутиказон, сальметерол и плацебо, составила

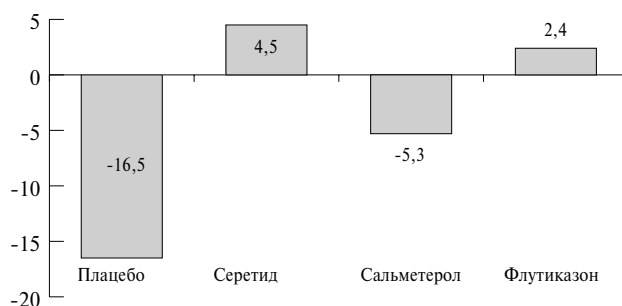
**Рис. 2.** Изменение уровня пиковой скорости выдоха (PEF) на фоне лечения (по сравнению с исходной величиной). PEF AM – утренняя величина ПСВ, PEF PM – вечерняя величина ПСВ [34]



**Рис. 3.** Изменение потребности в ингаляциях сальбутамола (число ингаляций в сутки) на фоне лечения (по сравнению с исходной величиной) [34]



**Рис. 4.** Число ночей (%), «свободных» от симптомов БА по сравнению с исходной величиной [34]



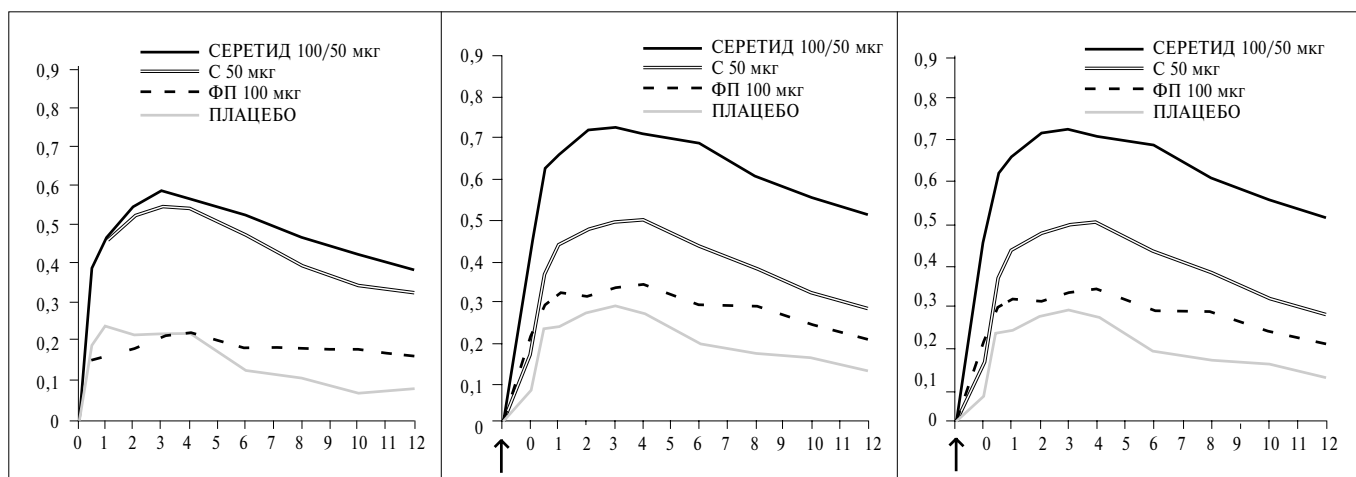
соответственно 3, 11, 35 и 49%. У больных, принимавших серевент и флутиказон, отмечалось достоверное увеличение пиковой скорости выдоха (ПСВ) за время лечения, величина ПСВ в группах, получавших плацебо или сальметерол, снизилась (рис. 2). Примечательно, что степень увеличения ПСВ при приеме серетиды (52,5±5,3 и 35,0±4,7) была значимо выше, чем у больных, получавших флутиказон (17,3±4,4 и 18,0±4,6);  $p \leq 0,025$ .

При оценке изменения потребности в ингаляциях Б2АС короткого действия оказалось, что все исследуемые препараты позволяли уменьшить прием сальбутамола ( $vs$  плацебо  $p \leq 0,013$ ), при этом лучшие результаты (снижение потребности на 1,9±0,26) достигались при применении серетиды ( $vs$  флутиказон  $p \leq 0,25$ ;  $vs$  сальметерол  $p \leq 0,023$ ) (рис. 3). У больных, получавших серетид, увеличилось число ночей, в течение которых они не просыпались от симптомов астмы ( $vs$  плацебо и  $vs$  сальметерол) и самооценка по 6-бальной шкале симптомов (от 0 до 5) (рис. 4).

Как и следовало ожидать, в первые сутки лечения (рис. 5) серетид и сальметерол не отличались по выраженности бронхорасширяющего эффекта ( $p = 0,001$  серетид  $vs$  плацебо и флутиказон). Однако уже через 7 дней были заметны различия между динамикой ОФВ<sub>1</sub> у больных, принимавших серетид и сальметерол или флутиказон ( $p < 0,007$ ). Через 12 нед. эти различия со-

Рис. 5.

Двенадцатичасовая динамика ОФВ<sub>1</sub> после приема исследуемых препаратов (С – сальметерол 50 мкг, ФП – флутиказон 100 мкг) в первый день лечения (слева), через 7 дней (средний график) и через 12 недель (справа) [34]



хранились ( $p < 0,039$  серетид vs флутиказон; и  $p < 0,047$  серетид vs сальметерол).

**Средние дозы:**

**флутиказон 250 мкг / сальметерол 50 мкг.**

О результатах исследования серетиды у больных с БА в средних дозах было сообщено в 2000 г. G. Shapiro et al. [35]. В это исследование принимали участие 349 больных (средний возраст - 38-40 лет). При включении в исследование ежедневная потребность в приеме ингаляционных бронхолитиков для купирования симптомов составляла 3-4 раза в день, средняя величина ПСВ составляла 69% должной величины, а обратимость бронхообструкции - 28-29%.

Больные были рандомизированы на группы: 1-я группа – больные, получавшие серетид 250/50 мкг 2 раза в день; 2-я группа – больные, получавшие сальметерол по 50 мкг 2 раза в день; 3-я группа – больные, получавшие флутиказон 250 мкг 2 раза в день; 4-я группа – больные, получавшие плацебо. Лечение продолжалось 12 нед.

Больные, у которых в ходе исследования развивалось обострение БА, исключались из исследования. Доля исключенных больных в группах, получавших серетид, флутиказон, сальметерол и плацебо, составила соответственно 4, 22, 38 и 62%.

У больных, принимавших серетид и флутиказон, отмечалось достоверное увеличение пиковой скорости выдоха (ПСВ) за время лечения, величина ПСВ в группе больных, получавших сальметерол, достоверно не изменилась по сравнению с плацебо (рис. 6). При этом увеличение ПСВ при приеме серетиды (на  $53,5 \pm 5,6\%$ ) было в три раза более высокой, чем при лечении флутиказоном ( $15,2 \pm 4,6\%$ ;  $p \leq 0,015$ ).

В этом исследовании только при применении серетиды и фликсотиды у больных отмечалось уменьшение

Рис. 6.

Изменение уровня пиковой скорости выдоха (PEF) на фоне лечения (по сравнению с исходной величиной). PEF AM – утренняя величина ПСВ, PEF PM – вечерняя величина ПСВ [35]

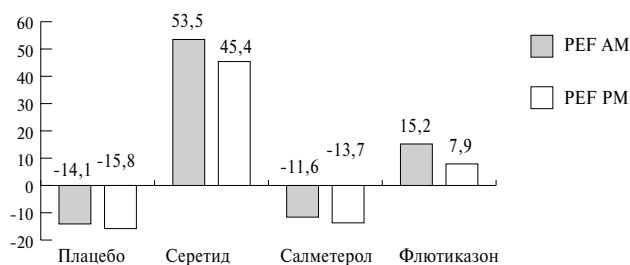


Рис. 7.

Изменение потребности в ингаляциях сальбутамола (число ингаляций в сутки) на фоне лечения (по сравнению с исходной величиной) [35]

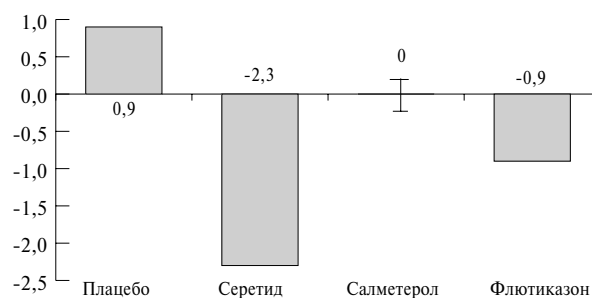
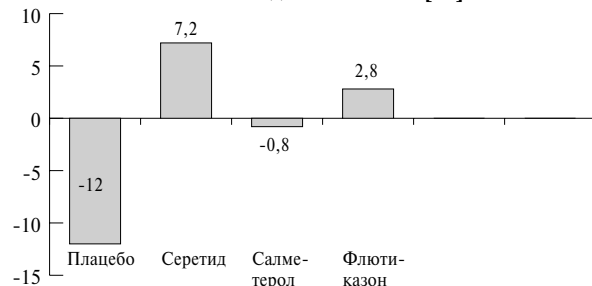


Рис. 8.

Число ночей (%), «свободных» от симптомов БА по сравнению с исходной величиной [35]



потребности в ингаляциях бронхолитиков (рис. 7) и числа симптомов в ночные часы (рис. 8), причем в обоих случаях эффективность серетид достоверно превосходила эффективность флутиказона.

**Высокие дозы:**

**флутиказон 500 мкг / сальметерол 50 мкг**

Высокие дозы серетид оценивались в исследовании M. Aubier et al. 1999 [36]. Исследование проводилось у больных с тяжелым течением БА, получавших ранее флутиказон (750-1000 мкг/сут), будесонид (1500-2000 мкг/сут) или беклометазон (1260-1680 мкг/сут). Средняя величина ОФВ<sub>1</sub> при включении больных в исследование составляла 73% должной величины.

Продолжительность этого исследования составила 28 нед, в течение которых 503 пациента, рандомизированные на три группы, принимали: 1-я группа - серетид 500/50 мкг 2 раза в день; 2-я группа - флутиказон 500 мкг + сальметерол по 50 мкг – 2 раза в день; 3-я группа - флутиказон 500 мкг 2 раза в день.

Больные, у которых в ходе исследования развивалось обострение БА, исключались из исследования. Доля исключенных больных в группах, получавших серетид, флутиказон в сочетании с сальметеролом и только один флутиказон составила соответственно 19, 16 и 25%. В ходе этого исследования не было выявлено различий между назначением серетид и комбинации флутиказона с сальметеролом. В целом комбинированная терапия превосходила терапию флутиказоном по целому ряду показателей: увеличение ПСВ (p<0,001), улучшение самооценки по шкале симптомов, уменьшение частоты ночных симптомов и потребность в сальбутамоле.

**Серетид в сравнении с комбинированной терапией флутиказоном и монтелукастом**

В сравнительном исследовании серетид (100/50 мкг 2 раза в день) и флутиказона (100 мкг 2 раза в день) в комбинации с монтелукастом (10 мг/сут) принимали участие 447 пациентов, у которых, несмотря на прием низких доз иГКС, не удавалось достичь адекватного контроля за течением БА [37]. Исходно средняя исходная величина ПСВ составляла 70%, а средняя потребность в Б2АС короткого действия на момент включения в исследование - 3,7 ингаляции в день.

Улучшение состояния отмечалась в обеих лечебных группах, однако и по степени увеличения ПСВ и ОФВ<sub>1</sub>, и по степени уменьшения потребности в ингаляционных бронхолитиках серетид оказался более эффективным (табл. 3).

**Применение средних и высоких доз иГКС в сочетании с сальметеролом по сравнению с дальнейшим увеличением доз иГКС**

В последнее время появились основания для заключения о том, что комбинированная терапия иГКС и сальметеролом (в том числе назначение серевента [37, 40]) более оправдана при отсутствии полного контроля за БА, чем дальнейшее увеличение доз иГКС [15, 16, 38]. В частности, в пользу данного положения свидетельствуют результаты мета-анализа S. Shrewsbury et al., опубликованного в 2000 г. [17]. Для него было выбрано 9 рандомизированных исследований сальметерола в параллельных группах (из 2055) продолжительностью >12 нед, отвечавших критериям качества. Общее число больных, включенных в эти исследования, составило 3685, все пациенты получали иГКС более 12 лет.

У пациентов, принимавших сальметерол (по сравнению с пациентами, у которых были увеличены дозы иГКС), величина утреннего значения ПСВ через 3 мес лечения была достоверно выше (p < 0,001), а различия между приростом ПСВ в этих группах составили 22,4 л/мин (95% доверительный интервал от 15,0 до 30,0). Спустя 6 мес различия в уровне ПСВ составляли 27,7 л/мин (95% доверительный интервал - от 19,0 до 36,4; p < 0,001). Величина ОФВ<sub>1</sub> также была выше в группе, получавшей сальметерол - на 0,10 л через 3 мес. (от 0,04 до 0,16, p < 0,001) и на 0,08 л через 6 мес (от 0,02 до 0,14, p < 0,01).

Среднее число ночей, в течение которых отсутствовали симптомы БА, в группе получавшей сальметерол, была выше на 12% (через 3 мес) и на 15% (через 6 мес); p<0,001. Существенно (на 16-19%) отличалось и число дней, в течение которых не требовалось проведения дополнительных ингаляций сальбутамола (p < 0,001).

Больные, получавшие сальметерол, отмечали обострения БА не чаще, чем больные, у которых были увеличены дозы иГКС (разница между группами состави-

Таблица 3

Эффективность лечения серетидом vs флутиказон + монтелукаст [37]

Исследуемый параметр	Серетид 100/50 мкг 2 раза в день	Флутиказон 100 мкг 2 раза в день + монтелукаст 10 мг 1 раз в сутки	p
Увеличение утренней величины ПСВ по сравнению с исходной, л/мин	+24,9±5,9	+13,0±2,1	<0,001
Увеличение вечерней величины ПСВ по сравнению с исходной, л/мин.	+18,9±1,9	+9,6±1,9	<0,001
Увеличение величины ОФВ <sub>1</sub> по сравнению с исходным, л.	+0,34±0,03	+0,20±0,02	<0,001
Изменение потребности в сальбутамоле (ингаляции/сут).	-1,55±0,14	-1,14±0,12	0,014

ла 2,73 % (от 0,43 % до 5,04%;  $p = 0,02$ ), в том числе тяжелые обострения на 2,42 % ( $p = 0,03$ ).

Таким образом, применение сальметерола в сочетании со средними и высокими дозами иГКС позволяет улучшить контроль над симптомами БА и не вызывает увеличение частоты обострений по сравнению с назначением более высоких доз иГКС.

#### Применение серетиды при ХОБЛ

Эффективность иГКС при лечении ХОБЛ до сих пор является предметом дискуссий. По-видимому, преимущества терапии иГКС распространяются только на часть популяции больных и/или носят кратковременный (1-1,5 года) характер [45]. В то же время эффективность Б2АС длительного действия у больных ХОБЛ представляется доказанной, и эти средства рекомендованы международными руководствами по клинической практике – GOLD [46].

Первое крупное исследование серетиды в дозе 500/500 мкг 2 раза в день (vs плацебо, флутиказон (фликсотид) 500 мкг 2 раза в день и сальметерол 50 мкг 2 раза в день) - TRISTAN было завершено в 2001 г. [7]. В исследование было включено 1465 больных (средний возраст - 62,7-63,5 лет; 70-75% - мужчины) с диагнозом ХОБЛ, отсутствием обратимости бронхообструкции и исходным уровнем  $ОФВ_1$  от 25 до 70% должного (в среднем 44,2-45,0%). Продолжительность терапии составила 52 нед.

Уже через 2 недели у больных, получавших серетид, был отмечен прирост уровня  $ОФВ_1$  (vs плацебо  $p < 0,001$ ), который сохранялся весь период лечения. У больных, получавших сальметерол и фликсотид, было отмечено примерно одинаковое и статистически значимое увеличение уровня  $ОФВ_1$ , однако менее выраженное, чем при лечении серетидом (рис. 9). 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

Рис. 9. Исследование TRISTAN: уровень  $ОФВ_1$  на фоне лечения [7] (С-серевент, ФП-флутиказон)

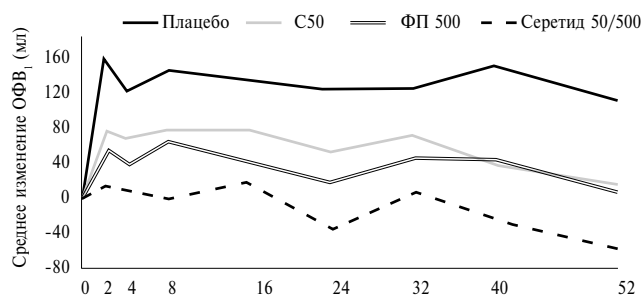


Таблица 4. Частота НЛР (%) при приеме серетиды (100/50 и 250/50) vs плацебо [34, 35]

НЛР	Серетид, мкг		Плацебо
	100/50	250/50	
Инфекции верхних дыхательных путей	27	21	14
Фарингит	13	10	6
Синусит	4	5	4
Дисфония	5	2	<1
Кандидоз полости рта	1	4	0
Острые вирусные инфекции	4	4	3
Бронхит	2	8	2
Кашель	3	6	2
Головная боль	12	13	7
Тошнота, рвота	4	6	1
Дискомфорт и боли в кишечнике	4	1	1
Диарея	4	2	1
Вирусные кишечные инфекции	3	0	2
Кандидоз неспецифической локализации	3	0	1
Боли в костях и мышцах	4	2	3

минимальное число умерших (1%) было в группах больных, получавших серевент и его компоненты по сравнению с больными, получавшими плацебо (3%). Снижение риска тяжелых обострений ХОБЛ, требующих применения пероральных ГКС (vs плацебо), отмечено во всех лечебных группах, однако у пациентов, принимавших серетид, этот показатель был максимальным (39%;  $p < 0,001$ ) по сравнению с сальметеролом (29%) и флутиказоном (34%). Число дней, в течение которых больным не требовалось применять Б2АС короткого действия, также значительно отличалось у пациентов, получавших серетид (14% общего времени лечения), флутиказон (2%; vs серетид  $p = 0,001$ ), сальметерол (2%; vs серетид  $p = 0,004$ ) и плацебо (0%; vs серетид  $p < 0,001$ ). В целом, применение серетиды привело к значительно более выраженному улучшению бронхиальной проходимости (по сравнению с компонентами этого препарата, назначаемыми отдельно). Кроме того, серетид имел преимущества по влиянию на самочувствие больных и выраженность симптомов. По предупреждению тяжелых обострений ХОБЛ серетид не отличался от флутиказона.

#### Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) и некоторые ограничения при использовании серетиды

К наиболее частым НЛР, зарегистрированным в ходе клинических исследований серетиды (табл. 4), следует отнести увеличение риска респираторных инфекций, кандидоза полости рта, дисфонию и головную боль [34, 35]. Интенсивность этих явлений, как правило, не высока [39].

Таблица 5

Эквивалентные дозы иГКС и серетид [32]

ЛС	Суточная доза иГКС, мкг	Рекомендуемая доза серетид, мкг 2 раза в день
Беклометазон	420 462-840	100/50 250/50
Будесонид	400 800-1200 1600	100/50 250/50 500/50
Флунизолид	1000 1250-2000	100/50 250/50
Флутиказон (аэрозоль)	176 440 660-880	100/50 250/50 500/50
Флутиказон (порошок)	200 500 1000	100/50 250/50 500/50
Триамцинолон	1000 1100-1600	100/50 250/50

Основными ограничениями для применения серетид являются [32]: тяжелое, угрожающее жизни обострение бронхиальной астмы, гиперчувствительность к компонентам препарата. Не следует назначать серетид больным, у которых в анамнезе имели место интубация, угрожающие жизни эпизоды бронхообструкции, частые госпитализации. Применение серетид несколько ограничено у больных с ГКС-резистентной БА [19]. Не рекомендуется принимать серетид больным с парадоксальным бронхоспазмом и ларингоспазмом, так как после приема сальметерола, хотя и очень редко, отмечалась парадоксальная бронхоспатическая реакция [42]. Не назначают серетид лицам с иммунодефицитом.

С осторожностью серетид рекомендуют больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, аритмии).

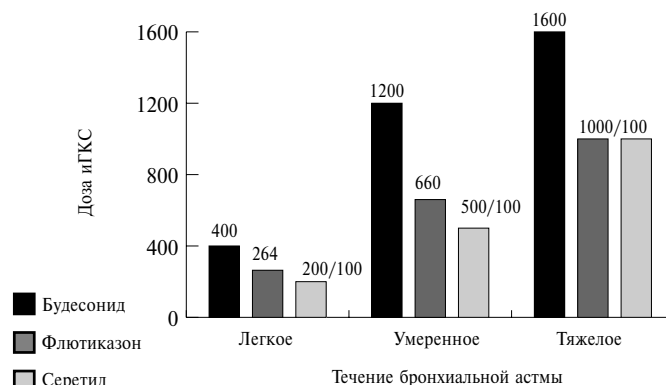
Серетид не назначают для купирования симптомов БА, в этом случае более предпочтительны Б2АС короткого действия. Прием Б2АС короткого действия на фоне лечения серетидом должен быть продолжен в отличие от Б2АС длительного действия, применение которых категорически противопоказано.

При необходимости увеличить у больного, принимающего серетид, дозу иГКС, не следует увеличивать кратность применения серетид, так как при этом доза сальметерола будет превышать необходимую. В этом случае лучше назначить больному серетид с более высоким содержанием флутиказона или дополнительно назначить флутиказон [44].

Системные концентрации флутиказона при его приеме через мультидиск почти в 2 раза меньше, чем при назначении в виде аэрозоля. Теоретически это может увеличивать риск развития надпочечниковой недостаточности у больных при переходе от лечения системными ГКС к приему серетид [32].

Рис. 10.

Место серетид при ступенчатом подходе [2] к лечению БА [32]



**Режим дозирования**

При назначении серетид больным, ранее получавшим другие иГКС, можно ориентироваться на эквивалентные дозы серетид и некоторых иГКС, представленных в табл. 5 [32].

**Закключение.** Имеющиеся данные клинических исследований показали, что серетид при лечении БА и ХОБЛ оказался эффективнее, чем его компоненты, назначаемые по отдельности. Были представлены доказательства того, что у больных БА, не достигших полного контроля над заболеванием, комбинированная терапия иГКС в сочетании с сальметеролом оказалась наиболее эффективна, как и дальнейшее увеличение дозы иГКС. Таким образом, применение серетид позволяет снизить у больных БА дозы иГКС или достичь контроля за течением заболевания, не прибегая к дальнейшему увеличению дозы иГКС (рис. 10) [15, 16].

Серетид оказался первым комбинированным препаратом (иГКС+Б2АС длительного действия), эффективность которого доказана при лечении ХОБЛ [7].

Серетид имеет преимущества в плане повышения приверженности больных к лечению и представляется достаточно безопасным препаратом.

**Abstract**

Seretide is a new combined drug developed by GlaxoSmithKline in 1999 for treatment of the patients with asthma and chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). The present review puts the purpose to show benefits, which are provided with seretide application to control asthma symptoms and improve quality of life. Besides the data on seretide efficiency at the asthma patients, there is recent evidence it is also effective in patients with COPD. At a choice of a material the authors used results multicenter controlled clinical trials accessible in system MedLine, executed in view of the requirements ICH GCP.



ЛИТЕРАТУРА

1. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: s 51-s 53.
2. Guidelines for the Diagnosis and Management of asthma. Expert panel report, No.2. National institutes of health, Bethesda, MD. (NIP Publication No. 97-4051).
3. Asthma in America web site: www.asthmainamerica.com
4. Asthma Insights & Reality in Europe web site: www.asthmaineurope.com
5. Code of federal regulation & ICH guidelines. Parexel / Barnett International Rose Tree Corporate Center. 2000.
6. Nelson H.S. Advair: Combination treatment with fluticasone propionate/salmeterol in the treatment of asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; # 2; Vol. 107:397-416.
7. TRISTAN COPD study. TRISTAN COPD Newsletter; 09.10.2001; p. 1-21.
8. Barnes P.J. Effects of  $\beta_2$ -agonists and steroids on  $\beta_2$ -adrenoreceptor. Eur Respir Rev 1998; 8: 55; 210-215.
9. Barnes P.J., Chung K.F., Page C.P. Inflammatory Mediators of Asthma: An Update. PHARM. REV. 1998; Vol. 50, No. 4; 515-96.
10. Kia Soong Tan, McFarlane L.C., Lipworth B.J. Concomitant Administration of Low-Dose Prednisolone Protects Against In Vivo  $\beta_2$ -Adrenoreceptor Subsensitization Induced by Regular Formoterol. Chest 1998; Vol. 113: # 1; 34-41.
11. Barnes P.J. Effects of  $\beta_2$ -agonists on inflammatory cells. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1999; Vol. 104: # 2: 10-17.
12. Imran Aziz, Hall I.P., McFarlane L.C. et al.  $\beta_2$ -Adrenoreceptor regulation and bronchodilator sensitivity after regular treatment with formoterol in subjects with stable asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1998; Vol. 101: # 3: 337-341.
13. Бронхиальная астма, глобальная стратегия. Основные направления лечения профилактики астмы: Всемирная организация здравоохранения, Национальный институт сердца, легкие и кровь. Март 1993. Пульмонология, 1996; Приложение 1. - 165 с.
14. Woolcock A., Lundback B., Ringdal N., Jacques L.A. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1481-8.
15. British Guidelines on Asthma Management. 1995 review and position statement. Thorax 1997;52(suppl 1):.1-21.
16. Canadian asthma consensus report, 1999. CMAJ 1999; 161 [11 Suppl].
17. Shrewsbury S., Pyke S., Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). BMJ, 20 MAY 2000: Vol 320; 1368-1379.
18. Nials A.T., Ball D.I., Butchers P.R. et al. Formoterol on airway smooth muscle and human lung mast cells: a comparison with salbutamol and salmeterol. Eur J Pharmacol 1994;251:127-35.
19. Chong L.K., Cooper E., Vardey C.J., Peachell P.T. Salmeterol inhibition of mediator release from human lung mast cells by  $\beta$ -adrenoreceptor-dependent and independent mechanisms. Br J Pharmacol 1998;123:1009-15.
20. Proud D., Reynolds C.J., Lichtenstein L.M., Kagey-Sobotka A., Togias A. Intranasal salmeterol inhibits allergen-induced vascular permeability but not mast cell activation or cellular infiltration. Clin Exp Allergy 1998;28:868-75.
21. Bissonnette E.Y., Befus D. Anti-inflammatory effect of  $\beta_2$ -agonists: inhibition of TNF- $\alpha$  release from human mast cells. J Allergy Clin Immunol 1997;100:825-31.
22. Butchers P.R., Vardey C.J., Johnson M. Salmeterol: a potent and long-acting inhibitor of inflammatory mediator release from human lung. Br J Pharmacol 1991;104:672-6.
23. Dowling R.B., Rayner C.F.J., Rutman A., Jackson A.D., Kanthakumar K., Dewar A. et al. Effect of salmeterol on *Pseudomonas aeruginosa* infection of respiratory mucosa. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:327-36.
24. Dowling R.B., Johnson M., Cole P.J., Wilson R. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa *in vitro*. Eur Respir J 1998;11:86-90.
25. Baraniuk J., Ali M., Brody D., Maniscalco J., Gaumond E., Fitzgerald T. et al. Glucocorticoids induce beta2-adrenergic receptor function in human nasal mucosa. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:704-10.
26. Eickelberg O., Roth M., Lox R., Bruce V., Rudiger J., Johnson M. et al. Ligand-independent activation of glucocorticoid receptor by beta2-adrenergic receptor agonists in primary human lung fibroblasts and vascular smooth muscle cells. J Biol Chem 1999;274:1005-10.
27. Pang L., Knox A.J. Synergistic inhibition by  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists and corticosteroids on tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-8 release from cultured human airway smooth-muscle cells. Am J Respir Cell Mol Biol 2000;23:79-85.
28. Pang L.H., Knox A.J. Inhibition by  $\beta_2$ -adrenoreceptor agonists and dexamethasone on TNF $\alpha$  stimulated cotaxin release from human airway smooth muscle cells. Respir Med 1999;54(Suppl 3):A6.
29. Mak J.C.W., Nishikawa M., Shirasaki H., Miyayasu K., Barnes P.J. Protective effects of a glucocorticoid on downregulation of pulmonary  $\beta_2$ -adrenergic receptors *in vivo*. J Clin Invest 1995;96:99-106.
30. Mak J.C.W., Nishikawa M., Barnes P.J. Glucocorticosteroids increase  $\beta_2$ -adrenergic receptor transcription in human lung. Am J Physiol 1995;268:L41-6.
31. Anenden V., Egemba G., Kessel B., Johnson M., Costello J. Salmeterol facilitation of fluticasone-induced apoptosis in eosinophils of asthmatics pre- and post-antigen challenge [abstract]. Eur Respir J 1998;12(Suppl 28):157 s.
32. Mosby's Drug Consult. Mosby's GenRx®, 2002, 12th ed. Версия для Internet. Web site: www.mdconsult.com
33. Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee. Food and Drug Administration. 1995. Questions for the PADAC Meeting, September 25, 1995. U.S. Government Printing Office, Washington, DC.
34. Kavuru M., Melamed J., Gross G., LaForce C., House K., Prillaman B. et al. Salmeterol and fluticasone propionate combined in a new powder inhalation device for the treatment of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1108-16.
35. Shapiro G., Lumry W., Wolfe J., Given J., White M.V., Woodring A. et al. Combined salmeterol 50 mcg and fluticasone propionate 250 mcg in the Diskus device for the treatment of asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:S27-34.
36. Aubier M., Pieters W.R., Schlosser N.J., Steinmetz K-O. Salmeterol/fluticasone propionate (50/500 mcg) in combination in a Diskus® inhaler (Seretide®) is effective and safe in the treatment of steroid-dependent asthma. Respir Med 1999;93:876-84.
37. Nelson H.S., Busse W.W., Kerwin E., Church N., Emmett A., Rickard K. et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1088-95.
38. Цой А.Н., Арханов В.В. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы // Русский медицинский журнал, 2001, № 1 (том 9), с. 4-8.
39. Finkelstein F.N. Risks of salmeterol [letter]. N Engl J Med, 1994; p. 331-1314.
40. Greening A.P., Wind P.W., Northfield M., Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet, 1994; #344; p.219-224.
41. Grove A., Lipworth B.J. Bronchodilator subsensitivity to salbutamol after twice daily salmeterol in asthmatic patients. Lancet, 1995; #346; p. 201-6.
42. Wilkinson J.R.W., Roberts J.A., Bradding P., Holgate S.T., Howarth P.H. Paradoxical bronchoconstriction in asthmatic patients after salmeterol by metered dose inhaler. BMJ, 1992; #305; p. 931-932.
43. Чучуани А.Ф. Бронхиальная астма. М., 1997.
44. British National Formulary. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. # 38.
45. 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.
46. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH and World Health Organization. Executive summary. 2000.
47. Johnson M.  $\beta$ -Adrenoreceptor. Am. J. Respir. Crit. Care Med., Volume 158, Number 5, November 1998, S.146-153.
48. Newnham D.M., Grove A., McDevitt D.G., Lipworth B.J. Subsensitization of bronchodilator and systemic  $\beta_2$ -adrenoreceptor responses after regular twice daily treatment with formoterol dry powder in asthmatic patients. Thorax 1995;50:497-504.
49. Barnes P.J., Woolcock A.J. Difficult asthma. Eur Respir J 1998; 12: 1209-1218.