10.21518/2079-701X-2018-15-18-26

И.В. ЛЕЩЕНКО, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ООО «Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург

ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ:

БЕЗОПАСНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

В настоящее время длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) представляют основной класс лекарственных средств (ЛС) для базисной терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). ХОБЛ сопровождается не только падением легочных функциональных параметров, но и снижением сердечной сократительной функции. В статье представлены результаты исследований 4 зарегистрированных в РФ фиксированных длительно действующих антихолинергических препаратов/длительно действующих бета2-агонистов (ДДАХП/ДДБА), отражающих их влияние на сердечно-сосудистую систему. Доказана не только безопасность фиксированных ДДАХП/ДДБА в отношении сердечно-сосудистой системы, но и положительное влияние препаратов на насосную функцию сердца у больных ХОБЛ, что подтверждает их незаменимое значение для лечения ХОБЛ.

Ключевые слова: *длительно действующие бронходилататоры, сердечно-сосудистая система, безопасность, эффективность.*

I.V. LESHCHENKO, Ural State Medical University, Healthcare Ministry of Russia, LLC Medical Association New Hospital, Ekaterinburg

FIXED DOSE LONG-ACTING BRONCHODILATOR COMBINATIONS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: SAFETY, EFFECTIVENESS AND CARDIOVASCULAR SYSTEM

At present time, long-acting bronchodilators are the main class of drugs for basis therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). COPD is characterized not only by a decrease in pulmonary function parameters, but also by a decline in cardiac contractility. The article presents the results of studies of four approved fixed long-acting anticholinergic drugs/long-acting beta$_2$-agonists in the Russian Federation, according their effect on the cardiovascular system. The safety of LAMA/ LABA was proved in terms of relation to the cardiovascular system, additionally the positive effect on the pumping function of the heart was shown in patients with COPD, which confirms the value of dual bronchodilators for COPD treatment.

Keywords: *long-acting bronchodilators, cardiovascular system, safety, efficiency.*

В соответствии с программой «Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease» (GOLD-2018) и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), длительно действующие бронходилататоры (ДДБД) являются основным классом медикаментозной терапии для базисной терапии заболевания, начиная со среднетяжелого течения (GOLD II) [1].

Оценивая клиническое значение ДДБД, в частности фиксированных комбинаций длительно действующих β2-агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергических препаратов (ДДАХП), для больных ХОБЛ, заслуживает внимания их способность уменьшать выраженность одышки как основного симптома заболевания, улучшать качество жизни (КЖ), предотвращать обострения заболевания при минимальных побочных эффектах от лечения [1, 2].

ХОБЛ не протекает, как правило, как одно заболевание, а нередко диагностируется и развивается в сочетании с сопутствующей патологией. Распространенность сопутствующих кардиоваскулярных и метаболических заболеваний у пациентов с ХОБЛ с учетом классификации оценки тяжести ХОБЛ по GOLD (от A до D), зафиксированная в Европейских исследованиях, показана в *таблице 1* [3].

В цитируемом исследовании был включен 1041 больной ХОБЛ со средним возрастом 64,9 года. У 32,9% пациентов установлены ≥ 2 обострений в предыдущем году; 79,5% больных имели объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) ≥ 50% от должной величины [3]. Наибольшее число больных ХОБЛ оказалось в группах B (с выраженными симптомами (COPD Assessment Test – CAT ≥ 10 баллов)) и D (CAT ≥ 10 баллов, частые (≥2) обострения в анамнезе) по сравнению с больными в группах A и C (симптомы по CAT < 10 баллов, обострения < 2 в

Таблица 1. Распространенность сопутствующих кардиоваскулярных и метаболических заболеваний у пациентов с ХОБЛ с учетом классификации оценки тяжести ХОБЛ по GOLD, n = 1041 [3]

Группы ХОБЛ	Процент от всей популяции	Диабет	Гипертензия	Гипер-липидемия	ИБС
A	9,3	4.1	38.1	13,4	3.1
B	48,5	15,8	55,4	29,5	5,5
C	0,7	0	14,3	14,3	0
D	41.5	28,5	65,3	37,3	9,0

Примечание. ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Таблица 2. 3-летняя смертность в группах больных с ХОБЛ

	GOLD A n = 5 126	GOLD B n = 936	GOLD C n = 271	GOLD D n = 292
Все случаи смерти	173 (3,8%)	91 (10,6%)	20 (8,2%)	56 (20,1%)
Смерть от респираторных причин	2 (0,1%)	2 (0,3%)	1 (0,4%)	10 (4,4%)
Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний	27 (0,6)	22 (2,9%)	1 (0,1%)	10 (4,0%)
Смерть от рака	25 (0,6%)	16 (2,1%)	1 (0,1%)	9 (3,5%)

предыдущем году). Установлена значительная разница распространенной коморбидной патологии, которая, за исключением ишемической болезни сердца (ИБС), встречалась достоверно чаще у пациентов с более выраженными симптомами и частыми обострениями.

Показано, что риск различных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) повышается при ХОБЛ, и связано это может быть с такими общими факторами риска, как курение, хроническое системное воспаление, нарушения газообменной функции, хронические инфекции [4–7]. Канадское исследование продемонстрировало, что ССЗ достоверно чаще диагностируются у больных ХОБЛ по сравнению с контрольной группой не имеющих ХОБЛ [8]. На *рисунке 1* представлена зависимость частоты ССЗ от ХОБЛ.

Помимо того, что ССЗ являются довольно частым коморбидным фоном у больных с ХОБЛ, среди причин смертельных исходов сердечно-сосудистая патология может составлять до 50% от общего числа смертельных случаев у больных ХОБЛ [9, 10]. В широкомасштабном исследовании TOwards a Revolution in COPD Health (TORCH) было продемонстрировано, что независимо от объема терапии ХОБЛ сердечно-сосудистая патология заняла 2-е место среди всех причин смерти, уступая только легочным причинам (*рис. 2*) [11].

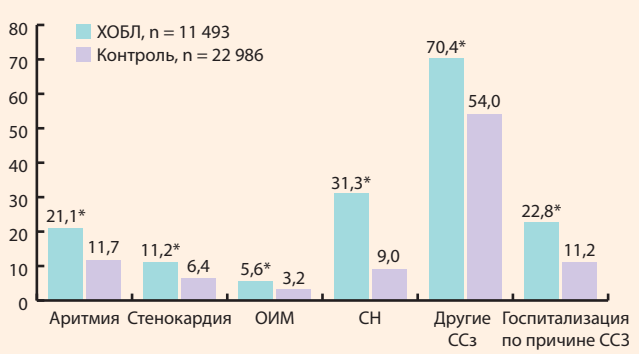
Позднее было показано, что частота смертельных исходов от ССЗ среди больных с выраженными симптомами и/или частыми обострениями (группы больных ХОБЛ по GOLD B и D) составила 6,9% и была выше, чем смерть от респираторных заболеваний и рака, 4,7 и 5,6% соответственно (*табл. 2*) [12].

Установлено, каждое снижение $ОФВ_1$ на 10% повышает риск смерти от сердечно-сосудистых расстройств на 28% вне зависимости от пола, возраста, курения и характера терапии [13].

Таким образом, высокая частота ССЗ у больных с ХОБЛ оказывает взаимосвязанное влияние на прогноз для жизни пациента. В этой связи применение ДДАХП и ДДБА, в частности их фиксированных комбинаций как наиболее значимых лекарственных средств (ЛС) при ХОБЛ, представляет реальный интерес для практикующего врача, учитывая их потенциал, с одной стороны, как препаратов, предупреждающих обострения ХОБЛ, а с другой – их воздействие на сердечно-сосудистую систему. В *таблице 3* представлены фиксированные комбинации двойных бронходилататоров (ДДБА/ДДАХП), зарегистрированных в России.

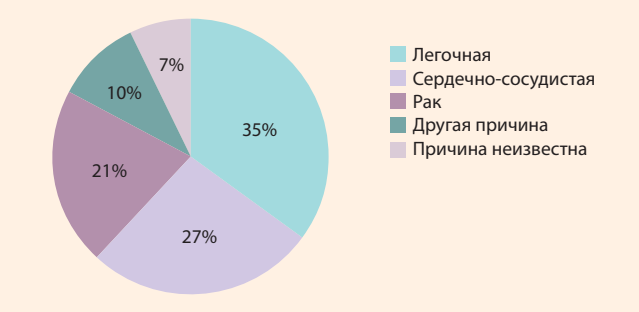
Заслуживают внимания результаты двух крупных метаанализов, опубликованных в 2016 и 2017 гг., посвященных влиянию фиксированных комбинаций (ФК) длительно действующих бронхолитиков в сравнении с каждым из бронхолитиков (ДДБА и ДДАХП) на развитие сердечно-сосудистых осложнений. В одном из них обобщены результаты 33 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), включавших 27 172 больных. В нем не показано достоверных различий в моделировании риска развития серьезных сердечно-сосудистых

Рисунок 1. Частота ССЗ в зависимости от ХОБЛ



P < 0,05 для различия между группами
ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

Рисунок 2. Причины смерти больных ХОБЛ (n = 6112) [11]



нежелательных явлений у пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими монокомпонентами (*рис. 3*) [14].

Последний метаанализ фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХП, состоящий из 29 РКИ с участием 26 650 больных ХОБЛ, также не выявил достоверных различий в развитии серьезных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХОБЛ по сравнению с ДДБА и ДДАХП (ФК vs. ДДБА: относительный риск (ОР) 0,98 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–1,34], I^2 9% и ФК vs. ДДАХП: ОР 0,90, [95% ДИ 0,71–1,13], I^2 0%) [15]. Сравнительных РКИ, направленных на изучение сердечно-сосудистых рисков между фиксированными ДДБД, до настоящего времени не проводилось. Безусловно, при оценке сердечно-сосудистых рисков у больных ХОБЛ следует учитывать и различия в ингаляционных системах доставки фиксированных двойных комбинаций ДДБД, которые могут по-разному влиять на развитие потенциальных нежелательных явлений.

Тиотропий/олодатерол (ТИО/ОЛО) – фиксированная комбинация ДДБА/ДДАХП для лечения больных ХОБЛ, рекомендуемая в качестве стартовой терапии при выраженных симптомах и/или повторных обострениях на фоне монотерапии ДДБД [2]. Вопрос о безопасности этой комбинации возник во II фазе клинических исследований ANHELTO 1, где было установлено небольшое увеличение случаев серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в группе ОЛО 5 мкг (Респимат) + ТИО 18 мкг (ХандиХалер) в сравнении с ТИО 18 мкг (ХандиХалер) и увеличение смертности (7,1% против 4,6% соответственно). Для определения долгосрочных эффектов комбинации ТИО/ОЛО 5/5 мкг и 2,5/5 мкг в отношении СНЯ со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) проведено сравнение данной ФК с ТИО 2,5 и 5 мкг и ОЛО 5 мкг в двух 52-недельных исследованиях (TONADO 1 + 2) среди 3 100 больных старше 40 лет с ХОБЛ средней и тяжелой тяжести [16]. Все СНЯ были рассмотрены независимым комитетом по рассмотрению жалоб, который оценивал, являются ли смертельные случаи госпитализации или интубации респираторными, сердечно-сосудистыми, цереброваскулярными или другими заболеваниями. Подгрупповые анализы исследовали безопасность ССС, включая основные сердечные события у пациентов с сердечно-сосудистыми сопутствующими заболеваниями. Частота развития Major Adverse Cardiac Event (MACE), регистрируемая как большие сердечно-сосудистые НЯ при лечении ТИО/ОЛО 5/5 мкг, была сопоставимой по сравнению с ТИО 5 мкг и ОЛО 5 мкг у пациентов с ХОБЛ (*табл. 4*).

Эти данные подтверждаются в недавно опубликованном исследовании DYNAGITO, в котором рандомизировано 9009 больных ХОБЛ из 51 страны [17]. Одной из особенностей данного исследования являются расширенные критерии включения больных с кардиологической патологией (исключались из исследования только больные с жизнеугрожающими аритмиями и перенесшие инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев). При сравнительной оценке комбинации ТИО/ОЛО и ТИО доля пациентов с MACE не различалась (*табл. 5*).

Гликопирроний/индакатерол (ГЛИ/ИНД) – еще одна двойная фиксированная комбинация ДДБД, которая применяется в качестве базисной терапии для лечения больных ХОБЛ в качестве стартовой терапии аналогично ТИО/ОЛО. Комбинации ГЛИ/ИНД посвящена одна из крупнейших международных клинических программ по ХОБЛ под названием *«Indacaterol and Glycopyronium bromide clinical*

Таблица 3. Фиксированные комбинации двойных бронходилататоров, зарегистрированных в России

ДДАХП	ДДБА	Торговое название	Дозы и кратность применения в сутки
Олодатерол	Тиотропий	Спиолто	5 мкг/5 мкг 1 раз
Индакатерол	Гликопирроний	Ультибро	110 мкг/50 мкг 1 раз
Вилантерол	Умеклидиний	Аноро	62,5 мкг/25 мкг 1 раз
Формотерол	Аклидиний	Дуаклир	400 мкг/12 мкг 2 раза

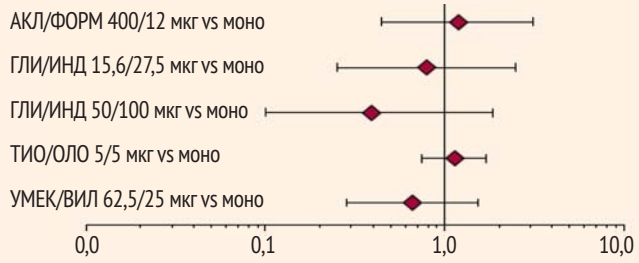
Примечание. ДДАХП – длительно действующие антихолинергические препараты; ДДБА – длительно действующие бета2-агонисты.

Таблица 4. Частота сердечно-сосудистых нежелательных событий при лечении ТИО/ОЛО 5/5 мкг по сравнению с ТИО 5 мкг и ОЛО 5 мкг у пациентов с ХОБЛ

	ОЛО 5 мкг, n = 1038	ТИО 5 мкг, n = 1033	ТИО/ОЛО 5/5 мкг, n = 1029
MACE, n (%)	25 (2.4)	19 (1,8)	24 (2,3)
Кардиологические нарушения (фатальные)	4 (0,4)	3 (0,3)	3 (0,3)
Сосудистые нарушения (фатальные)	1 (0,1)	1 (0,1)	2 (0,2)
Инфаркт миокарда (любой)	10 (0,1)	8 (0,8)	11 (1,1)
Инсульт (любой)	10 (0,1)	7 (0,7)	7 (0,7)
Внезапная смерть	0 (0)	1 (0,1)	1 (0,1)
Кардиологическая смерть	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Внезапная кардиологическая смерть	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Примечание. ОЛО – олодатерол; ТИО – тиотропий.

Рисунок 3. Влияние комбинаций ДДБА/ДДАХ на частоту нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы в сравнении с монокомпонентами



АКЛ/ФОРМ – аклидиний/формотерол; ГЛИ/ИНД – гликопирроний/индакатерол; ТИО/ОЛО – тиотропий/олодатерол; УМЕК/ВИЛ – умеклидиний/вилантерол

Таблица 5. Серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления (MACE) у пациентов с ранее диагностированной сердечно-сосудистой патологией

MACE	ТИО 5 мкг, n (%)	ТИО/ОЛО 5/5 мкг, n (%)	ОР ТИО/ОЛО vs ТИО	95% ДИ
Инсульт, инфаркт, СС-смерть • инсульт, инфаркт, СС-смерть у пациентов с ранее диагностированной СС-патологией	85 (2,2) 54 (4,8)	78 (2,0) 38 (3,2)	0,89 0,65	0,65–1,21 0,43–0,98
Фатальные MACE • фатальные MACE у пациентов с СС-патологией	27 (0,7) 14 (1,2)	33 (0,8) 16 (1,4)	1,18 1,06	0,71–1,97 0,52–2,17
Фатальные MACE, включая смерть с неустановленной причиной • фатальные MACE, включая смерть с неустановленной причиной у пациентов с ранее диагностированной СС-патологией	41 (1,0) 21 (1,9)	36 (0,9) 17 (1,4)	0,85 0,75	0,54–1,33 0,39–1,42

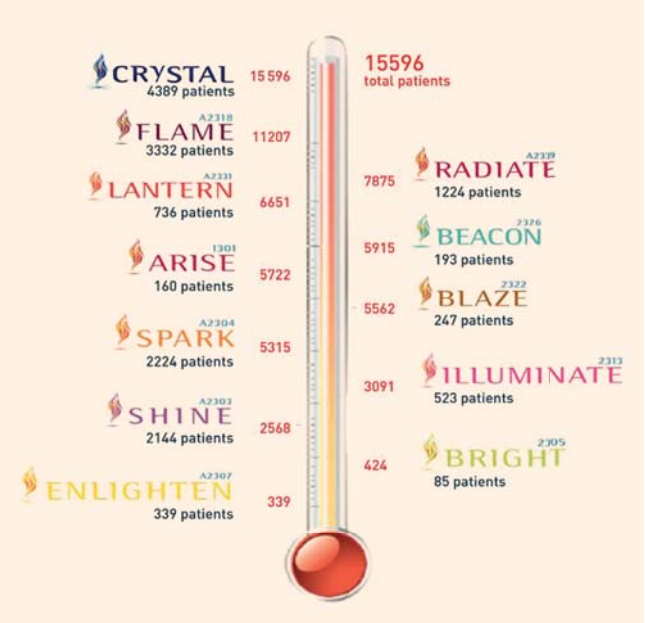
Примечание. MACE – большие серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления; СС-смерть – сердечно-сосудистая смерть; ТИО – тиотропий; ТИО/ОЛО – тиотропий/олодатерол; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

studies» (IGNITE), состоящая из 12 исследований с более чем 15 000 пациентов в 52 странах (*рис. 4*) [18–29].

Благодаря выполнению программы IGNITE, фиксированная комбинация «гликопирроний/индакатерол (ГЛИ/ИНД)» показала себя одной из наиболее изученных среди фиксированных ДДБД. Большинство нежелательных явлений (НЯ) при лечении ГЛИ/ИНД были легкими или средними, и не было ни одного случая смерти, связанного с лечением [30]. В систематическом обзоре, посвященном безопасности комбинированного препарата ГЛИ/ИНД (4842 пациента, 5 исследований), были показаны следующие различия:

- в отношении любых НЯ 78% vs. 81,1% ГЛИ/ИНД vs. ГЛИ;
- выход из исследований вследствие любых причин 17,3% ГЛИ/ИНД vs. 21,2% ГЛИ;
- из-за НЯ 5,4% ГЛИ/ИНД vs. 6,6% ГЛИ [31].

Рисунок 4. Перечень РКИ в международной клинической программе IGNITE по ХОБЛ



Общее отношение шансов (ОШ) для ГЛИ/ИНД по сравнению с плацебо было следующим:

- в отношении смертности ОШ 0,93 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–2,54];
- кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий ОШ 0,60 [95% ДИ: 0,29–1,24];
- больших сердечно-сосудистых событий (MACE) ОШ 1,04 [95% ДИ: 0,45–2,42];
- фибрилляция/трепетание предсердий 1,03 [95% ДИ: 0,49–2,18] [31].

Если говорить о здоровых добровольцах, принимавших участие в исследовании, то 4-кратное превышение дозы комбинации ГЛИ/ИНД на короткий срок показало хороший профиль переносимости и кардиоваскулярной безопасности [32]. В частности, не было очевидной фармакокинетической/фармакодинамической взаимосвязи влияния ГЛИ/ИНД на частоту сердечных сокращений и интервал QT. Кроме того, не было влияния комбинации ГЛИ/ИНД на содержание K+ в сыворотке крови и глюкозы в крови. Даже у пациентов с ХОБЛ, принимающих в высокой дозе ИНД 600 мкг и ГЛИ 100 мкг один раз в день в течение 2 недель, препарат хорошо переносился, при этом профиль кардиобезопасности и общие показатели НЯ были сопоставимы с плацебо [33]. Большинство β2-агонистов представляют собой рацемические смеси, состоящие из R- и S-изомеров в равном соотношении [41, 42]. S-изомеры не имеют клинической ценности, однако при этом ассоциированы с нежелательными побочными эффектами β-агонистов [42]. Индакатерол, входящий в состав Ультибро®, был конкретно разработан как активный R-изомер, а S-изомер был удален во время химического синтеза. Отсюда следует ожидать уменьшение уровня побочных адренергических эффектов при применении индакатерола.

Особый интерес представляет исследование CLAIM по изучению эффекта комбинации ГЛИ/ИНД на гиперинфляцию и функцию сердца у пациентов с ХОБЛ и легочной гиперинфляцией, являющееся первым рандомизированным заслепленным плацебо-контролируемым исследованием, оценивающим конечный диастолический

Таблица 6. Соотношение выраженности эмфиземы и сердечной функции

Процент эмфиземы на КТ	3,5	9,1	15	22,5	34,5	p
КДО ЛЖ (мл/м^2)	124,9	121,8	118,8	115,8	111,2	<0,001
КСО ЛЖ (мл/м^2)	37,8	36,7	35,4	34,3	32,9	<0,001
УО ЛЖ (мл)	87	85	83	82	78	<0,001
СВ л/мин	5,9	5,7	5,6	5,4	5,2	<0,001
mЛЖ (г)	138	135	134	132	129	<0,001

Примечание. КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка; УО ЛЖ – ударный объем левого желудочка; СВ – сердечный выброс; mЛЖ – масса левого желудочка; p – достоверные различия.

Таблица 7. Механизмы влияния ХОБЛ на кардиальную функцию

Легкие	Сердце
Увеличение гипервоздушности	Снижение диастолической функции сердца
Увеличение работы дыхательных мышц	Увеличение потребности в сердечном выбросе
Увеличение внутригрудного давления	Снижение венозного возврата к сердцу
Увеличение легочной гипертензии	Увеличение потребности в работе миокарда

объем желудочков, а также механизмы корреляции между легочной гиперинфляцией и функцией сердца [34]. Известно, что маркерами гиперинфляции и независимыми предикторами смертности при ХОБЛ являются увеличение остаточного объема и сниженная инспираторная/общая емкость легких [35]. Гиперинфляция и эмфизема ведут к падению сердечной фракции выброса, хотя клинически симптомы со стороны сердца могут длительное время не проявляться [36]. Соотношение выраженности эмфиземы, определяемой по компьютерной томографии (КТ), и сердечной функции представлено в *таблице 6*.

Исходя из представленных статистических данных, очевидна обратно пропорциональная зависимость между выраженностью эмфиземы и падением сердечной функции, что в конечном итоге может быть причиной сердечной недостаточности у больных ХОБЛ. Механизмы влияния ХОБЛ на кардиальную функцию продемонстрированы в *таблице 7* [36].

Приведенные сведения о взаимосвязях ХОБЛ и сердечной функции подтверждают интерес к исследованию CLAIM.

В непродолжительном исследовании CLAIM рандомизированы 62 пациента с ХОБЛ в возрасте ≥ 40 лет со степенью обструкции по GOLD II–IV, легочной гиперинфляцией (остаточный объем > 135% от должного) и сердечно-сосудистой патологией стабильного течения (исключались пациенты с аритмиями, сердечной недостаточностью, нестабильной ИБС, неконтролируемой гипертонической болезнью). Дизайн рандомизированного заслепленного плацебо-контролируемого исследования CLAIM представлен на *рисунке 5*.

Это первое исследование, в котором у пациентов с ХОБЛ изучалось влияние комбинированной терапии ДДБА/ДДАХП на сердечную функцию и гиперинфляцию легких. Назначение ГЛИ/ИНД даже на непродолжительный период (14 дней) у больных ХОБЛ привело к достоверному улучшению сократительной функции левого желудочка и уменьшению остаточного объема легких (эффект дефляции) по сравнению с плацебо [34]. Разница изучаемых показателей в результате лечения ГЛИ/ИНД у больных ХОБЛ по сравнению с плацебо была статистически значимой (*рис. 6–8*).

Изменения легочных функциональных параметров и насосной функции сердца в количественном выражении, показывающие достоверное позитивное влияние ГЛИ/ИНД на изучаемые показатели, представлены на *рисунке 9* [33].

Таким образом, результаты исследования CLAIM свидетельствовали, что индуцированная ГЛИ/ИНД дефляция легких нормализует бивентрикулярные конечные диастолические объемы и приводит к улучшению сердечной деятельности у пациентов с ХОБЛ и легочной гиперинфляцией. Авторы подчеркивают, что сердечный и легочный положительные эффекты оказались лучше, чем ожи-

Рисунок 5. Дизайн исследования CLAIM

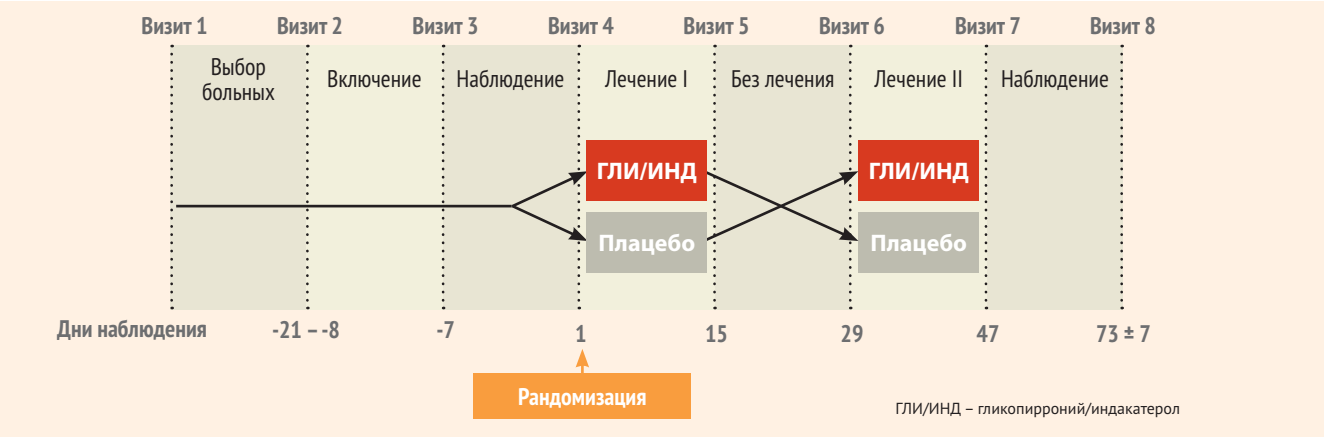
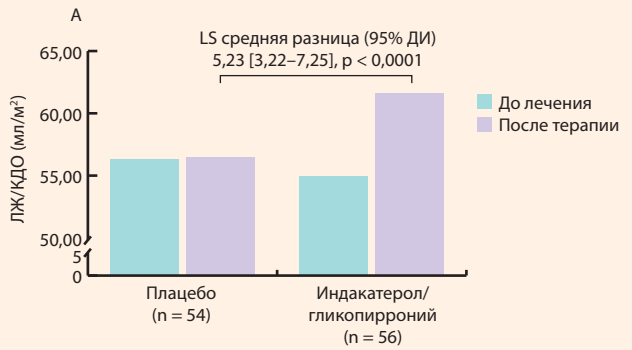
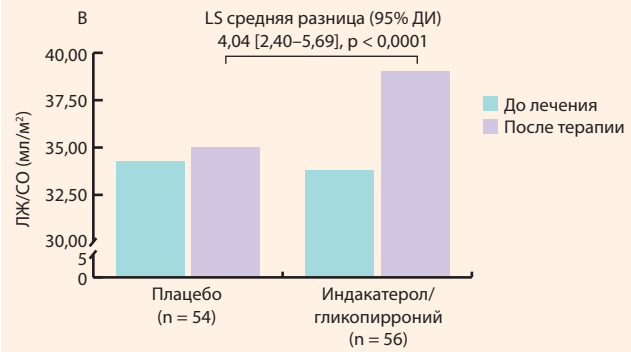


Рисунок 6. **Анализ среднего (A) конечного диастолического объема левого желудочка, индексированного в соответствии с площадью поверхности тела (мл/м²)**



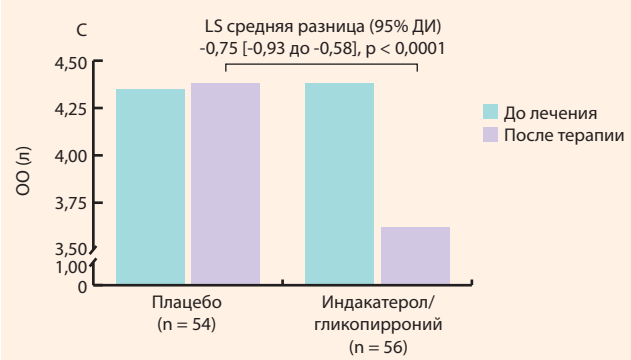
LS – метод наименьших квадратов;
ЛЖ КДО – левожелудочковый конечный диастолический объем

Рисунок 7. **Анализ среднего (B) систолического объема левого желудочка, индексированного в соответствии с площадью поверхности тела (мл/м²)**



LS – метод наименьших квадратов;
ЛЖ СО – левожелудочковый систолический объем

Рисунок 8. **Анализ (C) остаточного объема (л)**

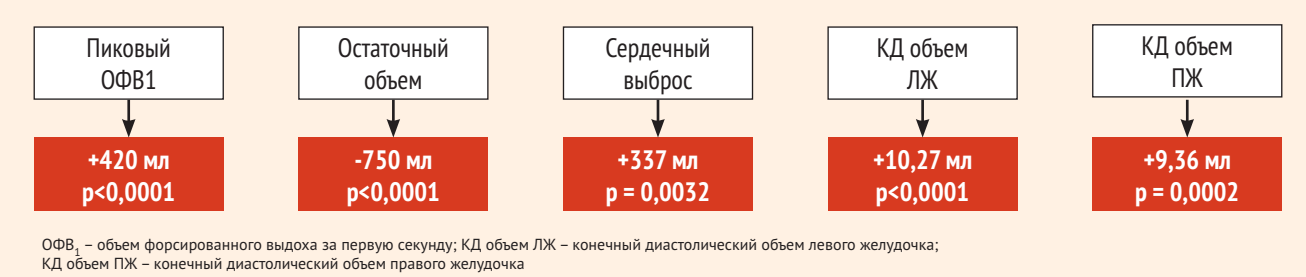


LS – метод наименьших квадратов;
ОО – остаточный объем

далось. Полученные данные позволяют утверждать, что дефляция легких сопровождается увеличением конечного диастолического объема левого и правого желудочков и улучшением сердечной деятельности. Достигнутые результаты на примере ГЛИ/ИНД улучшают наше понимание эффектов ДДБА/ДДАХП на функцию легких у пациентов с гиперинфляцией, а также сердечно-сосудистые параметры, которые нарушаются при ХОБЛ. Результаты CLAIM подчеркивают, что раннее применение двойной бронходилатации у пациентов с ХОБЛ не только вызывает эффект дефляции, но и позволяет из-за известной ассоциации гиперинфляции с сердечно-сосудистыми нарушениями профилактировать развитие сердечной недостаточности. Дефляция легочных объемов и улучшение сердечной функции имеют клиническое значение, т. к. позволяют уменьшить одышку и снизить бремя болезни.

Умеклидиний/вилантерол (УМЕК/ВИЛ) – следующая фиксированная комбинация ДДБД, применяемая в качестве базисной терапии для лечения больных ХОБЛ. В исследованиях с участием 8 138 больных наиболее частыми НЯ (≥2%) были фарингит и диарея, а также боль в конечностях. Фибрилляция предсердий, желудочковые и наджелудочковые экстрасистолы, инфаркт миокарда наблюдались в менее чем 1% случаев, но тем не менее чаще, чем в группе плацебо [37]. Что касается других видов нарушений сердечного ритма, то отмечено, что частота предсердных аритмий на терапии УМЕК/ВИЛ 125/25 мкг была аналогична плацебо, а для монотерапии УМЕК 125 мкг частота эктопических суправентрикулярных ритмов, устойчивая суправентрикулярная тахикардия и эктопический суправентрикулярный ритм были на ≥ 2% чаще, чем в группе плацебо [38]. Объединенный анализ 8 исследований не показал увеличения риска развития МАСЕ при назначении УМЕК/ВИЛ 125/25 мкг по сравнению с плацебо [38]. Показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда, нефаталь-

Рисунок 9. **Изменения легочных функциональных параметров и насосной функции сердца под влиянием лечения ГЛИ/ИНД у больных ХОБЛ**



$ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за первую секунду; КД объем ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка;
КД объем ПЖ – конечный диастолический объем правого желудочка

Таблица 8. Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы в исследованиях с УМЕК/ВИЛ в сравнении с плацебо и ТИО

Нежелательные явления n (%)	Плацебо n = 555	УМЕК/ВИЛ n = 842	ТИО n = 423
Любое явление	40 (7%)	70 (8%)	27 (6%)
Сердечная ишемия	5 (<1%)	11 (1%)	4 (<1%)
Сердечные аритмии	18 (3%)	24 (3%)	9 (2%)
Гипертензия	11 (2%)	25 (3%)	11 (3%)
Сердечная недостаточность	6 (1%)	11 (1%)	5 (1%)
Приобретенное удлинение интервала QT	0	0	0
Внезапная смерть	0	0	0

Примечание. УМЕК/ВИЛ – умеклидиний/вилантерол; ТИО – тиотропий.

ного инсульта и нефатальной ИБС составляли ≤ 1% [38]. Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы в исследованиях с УМЕК/ВИЛ в сравнении с плацебо и ТИО представлены в *таблице 8* [39].

Аклидиний/формотерол (АКЛ/ФОРМ) – фиксированная комбинация ДДАХП/ДДБА, назначаемая двукратно в сутки в отличие от других фиксированных комбинаций двух ДДБД, рекомендуемых к применению один раз в сутки. В объединенном исследовании III фазы, состоящем из двух 24-недельных исследований ACLIFORM и AUGMENT, и 28-недельном расширенном исследовании AUGMENT проанализирован профиль кардиобезопасности двух доз АКЛ/ФОРМ 400/6 мкг и 400/12 мкг у пациентов с умеренной или тяжелой ХОБЛ в сравнении с плацебо и монокомпонентами (АКЛ и ФОРМ) [40]. Исследования были рандомизированы двойным слепым, плацебо- и активным контролем. Объединенная группа больных включала 3 398 пациентов (средний возраст 64 года, 61% мужчин, 24,8% больных имели расстройства ССС). Больные получали плацебо, аклидиний 400 мкг, формотерол 12 мкг, фиксированную комбинацию 400/6 мкг или 400/12 мкг дважды в день. Независимый экспертный комитет оценивал основные неблагоприятные кардиоваскулярные события (MACE), связанные с сердечно-сосудистыми причинами смерти, нефатальным инфарктом миокарда и нефатальным инсультом. Были также оценены сердечно-сосудистые и цереброваскулярные НЯ. Результаты исследований показаны в *таблице 9* [40].

Частота MACE была низкой во всех изучаемых дозах АКЛ/ФОРМ и не превышала таковую по сравнению с плацебо и АКЛ, ФОРМ, назначаемыми раздельно. Частота иных кардиологических и цереброваскулярных НЯ для АКЛ/ФОРМ 400/12 мкг оказалась ниже или сопоставима с плацебо и/или терапией монокомпонентами.

Таким образом, представленные результаты исследований фиксированных комбинаций ДДБД, являющихся основными ЛС в качестве базисной терапии ХОБЛ, не только безопасны в отношении влияния на сердечно-сосудистую систему, но и полезны. В этой связи заслуживает внимание исследование CLAIM, в котором доказано, что назначение ГЛИ/ИНД приводит у больных ХОБЛ на фоне увеличения $ОФВ_1$ и снижения остаточного объема к увеличению сердечного выброса и конечного диастолического объема левого и правого желудочков. Обладая патогенетическим действием на легочные функциональные показатели, уменьшая гиперинфляцию, благодаря уменьшению остаточного объема, назначение фиксированных комбинаций ДДБД сопровождается у больных ХОБЛ улучшением насосной функции сердца.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

Таблица 9. MACE, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные нежелательные явления

Нежелательные явления	Плацебо n = 526	ФОРМ 12 мкг, n = 716	АКЛ MACE400 мкг, n = 722	АКЛ/ФОРМ 400/6 мкг n = 714	АКЛ/ФОРМ 400/12 мкг, n = 720
MACE • СС-смерть • нефатальный ИМ • нефатальный инсульт	4 (0,8) 1 (0,2) 1 (0,2) 2 (0,4)	7 (1,0) 2 (0,3) 4 (0,6) 1 (0,1)	5 (0,7) 1 (0,1) 2 (0,3) 2 (0,3)	8 (1,1) 2 (0,3) 4 (0,6) 2 (0,3)	6 (0,8) 2 (0,3) 4 (0,6) 0
Другие кардиологические нарушения • ИБС • ИМ • Другая ИБС	29 (5,5) 10 (1,9) 2 (0,4) 8 (1,5)	34 (4,7) 7 (1,0) 4 (0,6) 4 (0,6)	42 (5,8) 10 (1,4) 5 (0,7) 6 (0,8)	49 (6,9) 11 (1,5) 5 (0,7) 8 (1,1)	31 (4,3) 5 (0,7) 4 (0,6) 2 (0,3)
Тахиаритмия	10 (1,9)	15 (2,1)	21 (2,9)	28 (3,9)	19 (2,6)
СН	2 (0,4)	4 (0,6)	5 (0,7)	4 (0,6)	1 (0,1)
Брадикардия	1 (0,1)	0	4 (0,6)	0	0
Нарушения проводимости	3 (0,6)	12 (1,7)	8 (1,1)	8 (1,1)	11 (1,5)
ЦВ события • Любые события	3 (0,6)	1 (0,1)	4 (0,6)	5 (0,7)	2 (0,3)

Примечание. MACE – большие серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления; СС-смерть – сердечно-сосудистая смерть; ИМ – инфаркт миокарда; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СН – сердечная недостаточность; ЦВ-события – цереброваскулярные события; ФОРМ – формотерол; АКЛ – аклидиниум.

ПРОСТАЯ АРИФМЕТИКА ТЕРАПИИ ХОБЛ

2+3=5 МИНУТ

КОМПОНЕНТА | **ДЕЙСТВИЯ** | **НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ[6]**

Индакатерол

Гликопиррония бромид

Улучшение функции легких[*, 1, 2]

Уменьшение симптомов[**, 2, 3]

Уменьшение обострений[#, 4, 5]

ultibro® breezhaler®

NOVARTIS

***** Увеличивает ОФВ1 на 200 мл по сравнению с плацебо[1], на 80 мл по сравнению с тиотропием[1], на 103 мл по сравнению с салметеролом/флутиказоном[2]. ****** Достоверное уменьшение одышки на 125% по сравнению с тиотропием (изменение по шкале TDI через 6 недель в группе Ультибро® составило 0,88 балла, в группе тиотропия – 0,39 балла. Различия между группами - 0,49 балла (p = 0,021), что составляет 125% по отношению к показателю TDI в группе тиотропия)[3], на 48% по сравнению с флутиказоном/салметеролом (изменение по шкале TDI через 26 недель терапии в группе Ультибро® составило 2,36 балла, в группе салметерола/флутиказона – 1,60 балла. Различия между группами – 0,76 балла (p < 0,0031), что составляет 48% по отношению к показателю TDI в группе салметерола/флутиказона)[3]. **#** Уменьшает частоту всех обострений ХОБЛ на 14% по сравнению с тиотропием*, на 11% по сравнению с салметеролом/флутиказоном[2].

1. Bateman ED et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. Eur Respir J 2013; 42: 1484–1494. **2**. Vogelmeier C., Bateman E., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily IND/GLY compared with twice-daily salmeterol–fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double–blind, parallel group study. Supplementary. Lancet Respir Med 2013;1:51–60. **3**. Адаптировано из Mahler D. A et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: BLAZE study. Eur Respir J 2014 Jun;43(6):1599–609. **4**. Wedzicha J. A et al., Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double–blind, Parallel–group Study. Lancet Respir Med. 2013 May;1(3):199–209. **5**. Wedzicha J. A. et al.,FLAME: Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. N Engl J Med 2016 Jun 9;374 (23):2222-34. **6**. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ультибро® Бризхалер® (капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг +110 мкг на дозу). Регистрационное удостоверение ЛП - 003386 (Изменение №1) от 30.03.2017.

ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ. УЛЬТИБРО® БРИЗХАЛЕР®. Гликопиррония бромид + индакатерол. Капсулы с порошком для ингаляций, 50 мкг + 110 мкг. Регистрационный номер: ЛП-003386. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Длительная поддерживающая терапия нарушений бронхиальной проходимости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, облегчающая симптомы и снижающая количество обострений. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к гликопиррония бромиду, индакатеролу или любым другим компонентам, входящим в состав препарата; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). Не рекомендуется одновременное применение с лекарственными препаратами, содержащими другие бета-2-адреномиметики длительного действия или М-холиноблокаторы длительного действия. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Рекомендуемая доза препарата Ультибро® Бризхалер® составляет 110 мкг + 50 мкг (содержимое 1 капсулы) 1 раз в сутки. Применение у пациентов с нарушением функции почек. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени. У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени или терминальной стадией ХБП, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если предполагаемая польза превышает потенциальный риск. Применение у пациентов с нарушениями функции печени. Не требуется коррекция дозы при применении препарата у пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени тяжести. Применение препарата у пациентов с нарушениями функций печени тяжелой степени не изучалось. Применение у пациентов старше 75 лет. Не требуется коррекция дозы препарата у пациентов в возрасте ≥75 лет. Способ применения. Ингаляцию препарата проводят ежедневно 1 раз в сутки в одно и то же время. В случае пропуска дозы ее необходимо принять как можно раньше. Следует проинформировать пациента о недопустимости применения более 1 дозы препарата в сутки. Перед началом применения препарата пациента следует обучить правильной технике использования устройства для ингаляций. При отсутствии улучшения функции дыхания следует удостовериться, правильно ли пациент применяет препарат. Препарат следует вдыхать, а не глотать. ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ. Препарат Ультибро® Бризхалер® не следует применять одновременно с другими длительно действующими агонистами бета-адренорецепторов или длительно действующими блокаторами М-холинорецепторов. Бронхиальная астма: не следует применять препарат при бронхиальной астме, поскольку длительно действующие агонисты бета-2-адренорецепторов при их применении для лечения данного заболевания могут повышать риск развития серьезных неблагоприятных явлений, включая случаи смерти, связанные с бронхиальной астмой. Препарат не предназначен для неотложной терапии: не следует применять в качестве средства неотложной терапии. Гиперчувствительность: в случае развития реакций гиперчувствительности препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Парадоксальный бронхоспазм: как и в случае с любой другой ингаляционной терапией, применение препарата может приводить к развитию парадоксального бронхоспазма, который может представлять угрозу для жизни. В случае развития парадоксального бронхоспазма препарат следует немедленно отменить и назначить альтернативную терапию. Антихолинергические эффекты, обусловленные гликопирронием: следует применять с осторожностью у пациентов с закрытоугольной глаукомой и задержкой мочи. Сердечно-сосудистые и системные эффекты бета-2-адреномиметиков: подобно другим бета-2-адреномиметикам, препарат может оказывать клинически значимое влияние на сердечно-сосудистую систему у некоторых пациентов, проявляющееся повышением частоты сердечных сокращений, повышением артериального давления и/или клинической симптоматикой, изменениями на ЭКГ. Следует соблюдать осторожность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемической болезнью сердца, острым инфарктом миокарда, нарушениями ритма сердца, артериальной гипертензией); у пациентов с судорожными расстройствами или тиреотоксикозом; у пациентов с повышенной реактивностью на применение бета-2-адреномиметиков. Пациенты с тяжелым нарушением функции почек: у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени или терминальной стадией, требующей проведения гемодиализа, препарат Ультибро® Бризхалер® следует применять только в случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Гипокалиемия при применении бета-2-адреномиметиков: бета-2-адреномиметики могут вызывать значимую гипокалиемию у некоторых пациентов, способную приводить к неблагоприятным сердечно-сосудистым эффектам. У пациентов с тяжелой ХОБЛ гипокалиемия может потенцироваться гипоксией и одновременным лечением препаратами, которые могут увеличивать склонность к развитию нарушений ритма сердца. Гипергликемия при применении бета-2-адреномиметиков: в клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Ультибро® Бризхалер®, чаще возникало клинически значимое изменение концентрации глюкозы в крови (4,9%) по сравнению с плацебо (2,7%). Препарат не изучался у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом. Пациентки с сохраненным репродуктивным потенциалом: отдельные рекомендации для пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом отсутствуют. Беременность и период грудного вскармливания: препарат следует применять во время беременности, только если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода; применение препарата в период грудного вскармливания возможно, только если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для ребенка. Влияние на фертильность: исследования репродуктивной токсичности и другие исследования у животных не дают оснований полагать, что препарат может влиять на фертильность у мужчин или женщин. Влияние на родовую деятельность: индакатерол может замедлять процесс родов вследствие релаксирующего действия на гладкую мускулатуру матки. ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ. Специальных исследований взаимодействия препарата Ультибро® Бризхалер® с другими лекарственными препаратами не проводили. Информация по потенциальным взаимодействиям препарата Ультибро® Бризхалер® основана на данных по возможным взаимодействиям каждого из его компонентов. Препарат Ультибро® Бризхалер® не рекомендуется применять одновременно с бета-адреноблокаторами (включая глазные капли) при отсутствии веских причин для их одновременного применения. Следует соблюдать осторожность при применении препарата Ультибро® Бризхалер® у пациентов, получающих ингибиторы моноаминооксидазы, трициклические антидепрессанты или другие препараты, способные удлинять интервал QT. Препараты с известной способностью вызывать удлинение интервала QT на ЭКГ могут повышать риск развития желудочковых аритмий. Одновременное применение препарата с симпатомиметиками может привести к потенцированию нежелательных явлений. Одновременное лечение производными метилксантина, глюкокортикостероидами или неблагосберегающими диуретиками может усиливать возможный гипокалиемический эффект бета-2-адреномиметиков. Ингибирование ключевых факторов клиренса индакатерола, CYP3A4 и P-гликопротеина не влияло на его безопасность при применении в терапевтических дозах. Одновременное применение с другими ингаляционными препаратами, содержащими антихолинергические средства, не изучено, в связи с чем не рекомендовано. Не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при одновременном применении гликопиррония с циметидином или другими ингибиторами переноса органических катионов. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ. Побочные реакции при применении препарата. Частые (≥ 1%, < 10%) и потенциально серьезные: гиперглликемия и сахарный диабет, гиперчувствительность. Нечастые (≥ 0,1, < 1%) и потенциально серьезные: глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия. Очень частые (≥ 10%): инфекция верхних дыхательных путей. Частые (≥ 1%, < 10%): назофарингит, инфекция мочевыводящих путей, синусит, ринит, головокружение, головная боль, кашель, боль в ротоглотке, першение в горле, дисперсия, кариес зубов, обструкция мочевого пузыря, задержка мочи, лихорадка, боль в грудной клетке. Нечастые (≥ 0,1%, < 1%): бессонница, глаукома, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, тахикардия, ощущение сердцебиения, носовое кровотечение, парадоксальный бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэнтерит, кожный зуд/сыпь, скелетно-мышечная боль, мышечный спазм, боль в конечностях, миалгия, периферические отеки, усталость. Редкие (≥ 0,01%, < 0,1%): парестезия. Частота неизвестна: ангионевротический отек, дисфония.

ООО «Новартис Фарма», 125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 72, корп. 3.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс: +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru

ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. ДЛЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ В МЕСТАХ ПРОВЕДЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЛИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ВЫСТАВОК, СЕМИНАРОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ И ИНЫХ ПОДОБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ. ИЗОБРАЖЕНИЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ИЗОБРАЖЕНИЕМ РЕАЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОВ.

РЕКЛАМА
1026577/ULT/ALL/09.18/0

NOVARTIS

ОДИН РАЗ В СУТКИ
ультибро® бризхалер®
гликопиррония бромид / индакатерол

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2018. www.goldcopd.org/.
2. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритмы принятия клинических решений. *Пульмонология,* 2017, 1: 13-20. /Avdeev SN, Aysanov ZR, Arkhipov VV, et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: clinical decision support algorithm. *Pulmonologiya*, 2017, 1: 13-20.
3. Jones PW, Nadeau G, Small M, Adamek L. Metabolic and cardiovascular comorbidity in COPD patients classified using the GOLD 2011 assessment framework. *Eur Resp J,* 2012, 40: P988.
4. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1: the Lung Health Study. *JAMA*, 1994, 272: 1497–1505.
5. Heindl S, Lehnert M, Criee CP et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med*, 2001, 164: 597–601.
6. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8 year follow up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 2003, 107: 391–397.
7. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 2003, 107: 1514–1519.
8. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Am J Epid*, 2006, 16: 63-70.
9. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from «men born in 1914», Malmo, Sweden. *Circulation*, 2001, 103: 3086–3091.
10. Rosengren A, Wilhelmsen L. Respiratory symptoms and long term risk of death from cardiovascular disease, cancer and other causes in Swedish men Int J Epidemiol, 1998, 27: 962–969.
11. Calverley PM, Anderson JA, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356: 775-789.
12. Lange P, Marrott JL, Vestbo J et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *AJRCCM*, 2012, 186(10): 975-981.
13. Wouters EFM, Cells MPM, Breyer MK, Rutten EPA, Graat-Verboom L, Spruit MA. Co-morbid manifestations in COPD. *Resp Med,* 2007: 3(4): 135–151.
14. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*, 2016, 149(5): 1181–1196.
15. Rogliani P, Matera MG, Ora J et al. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J COPD,* 2017, 12: 3469-3485.
16. Buhl R, Magder S, Bothner U et al. Long-term general and cardiovascular safety of tiotropium/olodaterol in patients with moderate to very severe chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Med,* 2017, 122: 58-66.
17. Calverly P, AnzuetoA, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Resp Med*, 2018, 6(5): 337-344.
18. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations with the Dual Bronchodilator QVA149 Compared with Glycopyrronium and Tiotropium (SPARK): a Randomized, Double-blind, Parallel-group Study. *Lancet Resp Med*, 2013, 1: 199–209.
19. Beeh K, Korn S, Beier J et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: The BRIGHT study. *Resp Med,* 2014, 108: 584-592.
20. Vogelmeier C, Bateman ED, Pallante J et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol/ fluticasone in patients with COPD (ILLUMINATE): a randomized, double-blind, parallel group study. *Lancet Resp Med,* 2013, 1(1): 51-60.
21. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Resp J*, 2013, 42: 1484–1494.
22. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. Resp. Med. J. 2013, 107: 1558-1567.
23. Mahler D., Decramer M, D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnea in COPD: BLAZE study. *Eur Resp J*, 2014, 43: 1599–1609.
24. Clinical Trials.gov, n.d. Long Term Safety and Tolerability of QVA149 versus Tiotropium in Japanese Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) (ARISE). [Online] Available at: http: //www.clinicaltrials.gov/.
25. Dahl R, Jadayel D, Alagappan VK et al. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. Int J COPD, 2013, 8: 501-508.
26. ClinicalTrials.gov, n.d. Comparison of Long-term Safety of the Combination Product QVA149A against Placebo and Standard of Care Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Moderate to Severe Airflow Limitation (RADIATE). [Online] www.clinicaltrials.gov/.
27. Zhong N, Wang C, X et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2015, 10: 1015–1026.
28. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. FLAME Investigators. .FLAME: Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med,* 2016, 374: 2222–2234.
29. Vogelmeier CF, Gaga M, Aalamian-Mattheis M et al. Efficacy and safety of direct switch to indacaterol/glycopyrronium in patients with moderate COPD: the CRYSTAL open-label randomised trial. *Resp Res*, 2017, 18(1): 140. Published online 2017 Jul 18. doi: 10.1186/s12931-017-0622-x
30. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother,* 2015, 16: 1079–1090.
31. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*, 2014, 146: 309–317.
32. Drollmann A, Brown M, Sechaud R et al. Effect of dual bronchodilation with QVA149 on cardiac safety in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther,* 2014, 52: 369–380.
33. van de Maele B, Fabbri LM, Martin C et al. Cardiovascular safety of QVA149, a combination of Indacaterol and NVA237, in COPD patients. *COPD*, 2010, 7: 418–427.
34. Hohlfeld JM, Claussen J V-C, Biller H et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM). *Lancet Resp Med*, 2018, 6: 368-378.
35. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS et al. Percent Emphysema, Airflow Obstruction, and Impaired Left Ventricular Filling. *New Engl J Med*, 2010, 362: 217-227.
36. Watz H, Waschki B, Magnussen H et al. Decreasing Cardiac Chamber Sizes and Associated Heart Dysfunction in COPD. *Chest*, 2010, 138: 32-38.
37. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J et al. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Resp Res,* 2014, 15(1): 78. doi: 10.1186/1465-9921-15-78.
38. Naccarelli G, Finkle J, Chopra B et al. Cardiovascular safety of umeclidinium/vilanterol in COPD: results from eight randomized clinical trials [abstract]. *Am J Resp Crit Care Med,* 2014, 189: A3766.
39. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S et al. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Resp Med,* 2013, 107: 1538-1546.
40. Donohue JF, Bateman ED, D'Urzo A et al. Cardiovascular (CV) safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed dose combination (FDC) in COPD: Pooled analyses of three Phase III studies [abstract]. Eur Resp J, 2014, 44(Suppl 58): P287.
41. Baur F, Beattie D, Beer D, et al. The identification of indacaterol as an ultralong-acting inhaled b2-adrenoceptor agonist. *J Med Chem,* 2010, 53(9): 3675–84,
42. Handley D. The asthma-like pharmacology and toxicology of (S)-isomers of beta agonists. *J Allergy Clin Immunol,* 1999, 104(2 Pt 2): S69–76.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Лещенко Игорь Викторович – д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, научный руководитель клиники ООО «Медицинское объединение «Новая больница», Екатеринбург