

Клинический пример назначения индакатерола / гликопиррония бромида пациенту с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей патологией

Г.Л. Игнатова, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>, igln@mail.ru

В.Н. Антонов[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, ant-vn@yandex.ru

И.А. Захарова, <https://orcid.org/0009-0000-1139-1818>, zaharowa.inna2012@yandex.ru

Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Резюме

В течение последних двух десятилетий комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих бронходилататоров (ДДБА) широко использовались для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Их назначение было основано на крупных исследованиях, показывающих, что эта терапевтическая схема была более эффективной по сравнению с плацебо и монотерапией. В статье представлен клинический случай пациента с тяжелым течением ХОБЛ и ишемической болезнью сердца (ИБС). Обсуждается актуальность применения двойной бронходилатационной терапии, при переходе с комбинации ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего бронходилататора (ИГКС / ДДБА). У пациента с ХОБЛ и ИБС, фибрилляцией предсердий на фоне использования ИГКС / ДДБА имелись прогрессирующая дыхательная недостаточность, частые обострения, выраженная симптоматика. Поскольку существуют данные, что применение ИГКС / ДДБА имеет ряд ограничений при сочетанном течении ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего при ИБС и нарушениях ритма было рекомендовано заменить терапию на комбинацию двойных бронходилататоров – β2-агонисты длительного действия и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия. Результатами явились стабилизация состояния, уменьшение клинических проявлений, отсутствие сердечно-сосудистых осложнений. Были сделаны выводы: двойная бронходилатационная терапия комбинацией гликопиррония бромида и индакатерола у пациентов с ХОБЛ является приоритетной, в том числе при сочетанном течении с сердечно-сосудистой патологией; не наблюдается увеличения сердечно-сосудистых событий у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС; применяемый ингалятор Бризхалер интуитивно понятен пациенту и имеет преимущества перед другими средствами доставки.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, двойная бронходилатация, гликопиррония бромид + индакатерол

Для цитирования: Игнатова ГЛ, Антонов ВН, Захарова ИА. Клинический пример назначения индакатерола / гликопиррония бромида пациенту с тяжелой хронической обструктивной болезнью легких и сопутствующей патологией. *Медицинский совет.* 2024;18(9):27–30. <https://doi.org/10.21518/ms2024-207>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of indacaterol / glycopyrronium bromide prescription in a patient with severe copd and concomitant pathology

Galina L. Ignatova, <https://orcid.org/0000-0002-0877-6554>, igln@mail.ru

Vladimir N. Antonov[✉], <https://orcid.org/0000-0002-3531-3491>, ant-vn@yandex.ru

Inna A. Zakharova, <https://orcid.org/0009-0000-1139-1818>, zaharowa.inna2012@yandex.ru

South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia

Abstract

Combinations of inhaled glucocorticosteroids (IHGC) and long-acting bronchodilator inhalers (LABA inhalers) have been widely used to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD) over the past two decades. Prescription of these drugs was based on large studies showing that this therapeutic regimen was more effective compared to placebo and monotherapy. The article presents a clinical case report of a patient with severe course of COPD and coronary heart disease (CHD). Up-to-date concepts of using dual bronchodilator therapy when switching from combinations of inhaled glucocorticosteroids and long-acting bronchodilator inhalers (IHGC/LABA) is discussed. A patient with COPD and coronary artery disease, atrial fibrillation while using IHGC/LABA had progressive respiratory failure, frequent exacerbations, and acute symptomatology. As there is evidence that the use of IHGC/LABA has a number of limitations in the combined course of COPD and cardiovascular diseases, first of all in coronary artery disease and arrhythmias, it was recommended to replace therapy with a combination of dual bronchodilators –

a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and a long-acting β agonist (LABA). The therapy resulted in stabilization of the condition, reduction of clinical symptoms, and absence of cardiovascular complications. It has been concluded that the dual bronchodilator therapy with a combination of glycopyrronium bromide and indacaterol is prioritized in COPD, including COPD combined with cardiovascular pathology; no increase in cardiovascular events in patients with COPD combined with coronary artery disease is observed; Breezhaler inhaler is user-friendly for the patients and has advantages over other delivery devices.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, coronary heart disease, double bronchodilation, glycopyrronium bromide + indacaterol

For citation: Ignatova GL, Antonov VN, Zakharova IA. Clinical case of indacaterol / glycopyrronium bromide prescription in a patient with severe copd and concomitant pathology. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(9):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-207>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире, с растущим бременем, связанным со старением населения мира и продолжающимся воздействием факторов риска¹. В течение последних двух десятилетий количество доступных ингаляционных препаратов, используемых для лечения пациентов с ХОБЛ, значительно увеличилось. Бронходилататоры длительного действия были признаны основой лечения ХОБЛ, а β_2 -агонисты длительного действия (ДДБА) и антагонисты мускариновых рецепторов длительного действия (ДДАХ) в настоящее время являются основным методом лечения стабильной хронической обструктивной болезни легких [1]. ДДБА и ДДАХ достигают бронходилатации с помощью различных, но взаимодополняющих механизмов. И предыдущие исследования показали, что их комбинация улучшает функцию легких, что выражается в увеличении уровня объема выдоха за 1 секунду (ОФВ1), снижении одышки и улучшении качества жизни, а также снижении частоты обострений ХОБЛ [2].

В последнее время комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и ДДБА широко использовались для лечения ХОБЛ. Их назначение было основано на крупных исследованиях, показывающих, что эта терапевтическая схема была более эффективной по сравнению с плацебо и монотерапией ДДБА по снижению обострений ХОБЛ и улучшению функции легких и качества жизни. Тем не менее, эффективность комбинации ИГКС / ДДБА оказалась ниже по сравнению с комбинацией двух бронходилататоров (ДДБА / ДДАХ) в отношении улучшения функции легких, состояния здоровья и снижения обострений. Кроме того, применение ИГКС / ДДБА имеет ряд ограничений при сочетанном течении ХОБЛ и сердечно-сосудистых заболеваниях, прежде всего при ишемической болезни сердца (ИБС) и нарушениях ритма [3].

Целью данного клинического случая является демонстрация преимуществ выбора комбинации ДДБА / ДДАХ по сравнению с ИГКС / ДДБА у пациента с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А.Н.Н., 1952 г.р., обратился в Областной пульмонологический центр Челябинска 10.11.2023. Жалобы при обращении: усиление одышки в течение недели (одышка беспокоит при минимальной физической нагрузке и в покое), кашель с отхождением большого количества густой мокроты, общая слабость, ограничение физической активности, перебои в работе сердца (*табл. 1*).

Из анамнеза: ухудшение состояния в течение последних 7–8 дней, когда появились вышеперечисленные жалобы. Диагноз ХОБЛ был выставлен более 10 лет назад. Кашлевой анамнез более 10 лет, обострения 2–3 раза в год. Курит, ИК – 30 пачка/лет. Профессиональный анамнез: рабочий металлургического комбината.

Сопутствующие заболевания: ИБС, стенокардия напряжения III ФК, нарушения ритма по типу пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма. НК IIБ ст., III ФК.

Объективные данные: рост 172 см, вес 72 кг, ИМТ 24,3 кг/м². Грудная клетка нормостеническая. Перкуторный звук – коробочный. При аускультации дыхание ослабленное, проводится во все отделы, в средних и нижних отделах сухие хрипы, ЧДД 22 в мин. Тоны сердца глухие, неритмичные, ЧСС 90–110 в мин, АД 110/72 мм рт. ст.

После проведенного обследования пациенту поставлен окончательный диагноз: «ХОБЛ тяжелой степени тяжести, с частыми обострениями, выраженными симптомами. ДН1».

Сопутствующий диагноз: «ИБС – стенокардия напряжения III ФК. Постоянная тахиформа фибрилляции предсердий. Желудочковая экстрасистолия II градации по Лауну. ХСН IIБ ст., III ФК по NYHA, с низкой ФВ (38%). ХБП СЗБ (СКФ 30 мл/мин/1,73 м²)».

До обращения пациент получал терапию: будесонид / формотерол 160/4,5 мкг 2 вд. 2 раза в день; ацетилцистеин 600 мг 1 раз в день; апиксабан 2,5 мг 2 раза в день; дапаглифлозин 10 мг в первую половину дня; торасемид 20 мг в сут.; валсартан + сакубитрил 50 мг 1 т. 2 раза в день; метопролола сукцинат 25–50 мг под контролем ЧСС.

С учетом наличия дыхательной недостаточности, наличия сопутствующей патологии, фибрилляции предсердий с желудочковой экстрасистолией, отсутствия в общем анализе крови эозинофилии, было решено отменить будесонид / формотерол 160/4,5 мкг и назначить индакатерол / гликопиррония

¹ Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2024 report. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>.

бромид 110/50 мкг 1 раз в сут. ингаляционно. Контрольный осмотр через 14 дней (табл. 2).

На повторном визите пациент отметил уменьшение одышки, улучшение общего самочувствия, увеличение толерантности физической нагрузки, нет ощущений перебоев ритма сердца при поддержании нормосистолии. Пациент отметил хорошую переносимость препарата и легкость использования ингалятора Бризхалер. Принято решение продолжить проводимую терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Входящие в состав препарата Ультибро гликопирония бромид и индакатерол вызывают расслабление гладкой мускулатуры бронхов, взаимно усиливая

бронходилатирующий эффект друг друга за счет различного механизма действия, направленного на различные виды рецепторов [4]. Поскольку плотность расположения М-холинорецепторов и β_2 -адренорецепторов в центральных и периферических дыхательных путях различается, β_2 -адреномиметики более эффективны для бронхорелаксации периферических дыхательных путей, в то время как М-холиноблокаторы оказывают более выраженный эффект в отношении центральных дыхательных путей. Таким образом, комбинация М-холиноблокатора и β_2 -адреномиметика способствует оптимальной бронходилатации на всем протяжении нижних дыхательных путей человека [5, 6].

Двойные комбинации антихолинэргиков с β_2 -агонистами длительного действия (ДДБА / ДДАХ) по-прежнему занимают центральное место в международных

● **Таблица 1.** Данные инструментальных и лабораторных методов исследования при первичном обращении 10.11.2023

● **Table 1.** Findings of instrumental and laboratory tests during initial presentation on November 10, 2023

Показатель	Результат	Единицы	Референсный интервал
SpO ₂	91	%	>95
mMRC	3	баллы	0
Объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1): исходно / после пробы с бронходилататором	42/44	%	>80
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): исходно / после пробы с бронходилататором	66/68	%	>80
ОФВ1 / ФЖЕЛ: исходно / после пробы с бронходилататором	50/50	%	>70
Общий анализ крови	Лейкоциты: $8,7 \times 10^9$ /л. Эритроциты: $6,2 \times 10^9$ /л. Гемоглобин: 162 г/л. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 51,7%, лимфоциты – 37%, моноциты – 9,5%, базофилы – 0,3%, эозинофилы – 1,5% (130 кл/мкл)		Лейкоциты: $4,0-9,0 \times 10^9$ /л. Эритроциты: $4,3-6,2 \times 10^9$ /л. Гемоглобин: 130–160 г/л. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 47–72%, лимфоциты – 25–40%, моноциты – 4–10%, базофилы – 0–1%, эозинофилы – 1–5%
Скорость клубочковой фильтрации (СКФ)	30/1,73	мл/мин/м ²	70 ± 14
ЭКГ	Фибрилляция предсердий, со средней ЧСС 101 в 1 мин. Желудочковая экстрасистолия II градации по Лауну		
Фракция выброса (ФВ), по данным ЭХОКГ	38	%	>50

● **Таблица 2.** Данные инструментальных и лабораторных методов исследования в динамике 30.11.2023

● **Table 2.** Changes in findings of instrumental and laboratory tests dated November 30, 2023

Показатель	Результат	Единицы	Референсный интервал
SpO ₂	93	%	>95
mMRC	2	баллы	0
Объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1): исходно / после пробы с бронходилататором	45/47	%	>80
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ): исходно / после пробы с бронходилататором	66/68	%	>80
ОФВ1 / ФЖЕЛ: исходно / после пробы с бронходилататором	50/50	%	>70
Общий анализ крови	Лейкоциты: $8,5 \times 10^9$ /л. Эритроциты: $5,6 \times 10^9$ /л. Гемоглобин: 152 г/л. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 53,1%, лимфоциты – 35,7%, моноциты – 9,2%, базофилы – 0,4%, эозинофилы – 1,6% (136 кл/мкл)		Лейкоциты: $4,0-9,0 \times 10^9$ /л. Эритроциты: $4,3-6,2 \times 10^{12}$ /л. Гемоглобин: 130–160 г/л. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы – 47–72%, лимфоциты – 25–40%, моноциты – 4–10%, базофилы – 0–1%, эозинофилы – 1–5%
ЭКГ	Фибрилляция предсердий, со средней ЧСС 85 в 1 мин. Желудочковая экстрасистолия не регистрируется		
Фракция выброса (ФВ), по данным ЭХОКГ	38	%	>50

и российских рекомендациях [7]. В настоящее время часть больных продолжает использовать комбинации ИГКС / ДДБА, несмотря на то, что такая терапия не является приоритетной.

Также остаются пациенты, у которых при выраженных симптомах стартовая терапия включает один бронхолитик в целях экономии финансовых средств. В проекте отечественных обновленных клинических рекомендаций больше нет комбинации ИГКС / ДДБА, а результаты исследования FLAME были столь убедительны, что послужили основанием для отказа от ИГКС / ДДБА при ХОБЛ во всем мире [8]. Кроме того, в данном исследовании продемонстрирована безопасность комбинации гликопиррония бромид и индакатерола, прежде всего в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Двойная бронходилатационная терапия комбинацией гликопиррония бромид и индакатерола у пациентов с ХОБЛ является приоритетной, в том числе при сочетанном течении с сердечно-сосудистой патологией.

2. При данной терапии не наблюдается увеличения сердечно-сосудистых событий у пациентов с коморбидным течением ХОБЛ и ИБС.

3. Применяемый ингалятор Бризхалер интуитивно понятен пациенту и имеет преимущества перед другими средствами доставки.



Поступила / Received 01.04.2024

Поступила после рецензирования / Revised 15.04.2024

Принята в печать / Accepted 20.04.2024

Список литературы / References

1. Papaioannou AI, Loukides S, Bakakos P, Kosmas EN, Rovina N, Steiropoulos P et al. Dual Bronchodilator in the Era of Triple Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2695–2705. <https://doi.org/10.2147/COPD.S273987>.
2. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Fabbri LM, Rennard S, Feldman GJ et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD. *Chest.* 2017;151(2):340–357. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.028>.
3. Hanania NA, Tashkin DP, Kerwin EM, Donohue JF, Denenberg M, O'Donnell DE et al. Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2017;126:105–115. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.03.015>.
4. Banerji D, Fogel R, Patalano F. Indacaterol/glycopyrronium: a dual bronchodilator for COPD. *Drug Discov Today.* 2018;23(1):196–203. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.015>.
5. Rossi A, Zanardi E, Poletti V, Cazzola M. Clinical role of dual bronchodilation with an indacaterol-glycopyrronium combination in the management of COPD: its impact on patient-related outcomes and quality of life. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1383–1392. <https://doi.org/10.2147/COPD.S55488>.
6. Singh D, Wild JM, Saralaya D, Lawson R, Marshall H, Goldin J et al. Effect of indacaterol/glycopyrronium on ventilation and perfusion in COPD: a randomized trial. *Respir Res.* 2022;23(1):26. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-01949-3>.
7. Чучалин АГ, Авдеев СН, Айсанов ЗР, Белевский АС, Лещенко ИВ, Овчаренко СИ, Шмелев ЕИ. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология.* 2022;32(3):356–392. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
8. Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, Belevskiy AS, Leshchenko IV, Ovcharenko SI, Shmelev EI. Federal guidelines on diagnosis and treatment of Chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya.* 2022;32(3):356–392. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392>.
9. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016;374(23):2222–2234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516385>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

Написание текста – В.Н. Антонов

Сбор и обработка материала – Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

Обзор литературы – И.А. Захарова

Редактирование – Г.Л. Игнатова

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов

Contribution of authors:

Concept of the article – Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

Text development – Vladimir N. Antonov

Collection and processing of material – Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

Literature review – Inna A. Zakharova

Editing – Galina L. Ignatova

Approval of the final version of the article – Galina L. Ignatova, Vladimir N. Antonov

Информация об авторах:

Игнатова Галина Львовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; igln@mail.ru

Антонов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ant-vn@yandex.ru

Захарова Инна Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии института дополнительного профессионального образования, Южно-Уральский государственный медицинский университет; 454092, Россия, Челябинск, ул. Воровского, д. 64; zaharowa.inna2012@yandex.ru

Information about the authors:

Galina L. Ignatova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; igln@mail.ru

Vladimir N. Antonov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; ant-vn@yandex.ru

Inna A. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy St., Chelyabinsk, 454092, Russia; zaharowa.inna2012@yandex.ru