



ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИХ БРОНХОДИЛАТАТОРОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ: БЕЗОПАСНОСТЬ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

¹Рузибоева Дурдона Шухрат кизи,

²Рузибоева Дилдора Гайрат кизи,

³Баходиров Сардор Баходир угли,

⁴Рузибоева Мохинур Гайрат кизи,

Термезский филиал Ташкентской медицинской академии.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.7306416>

ARTICLE INFO

Received: 27th October 2022

Accepted: 05th November 2022

Online: 08th November 2022

KEY WORDS

Длительно действующие бронходилататоры, сердечно-сосудистая система, безопасность, эффективность.

ABSTRACT

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.

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. 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) $\geq 50\%$ от должной величины [3]. Наибольшее число больных ХОБЛ оказалось в группах В (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 А и С (симптомы по CAT < 10 баллов, обострения < 2 в 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]. 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 [11]. Позднее было показано, что частота смертельных исходов от ССЗ среди больных с выраженными симптомами и/или частыми обострениями (группы больных ХОБЛ по GOLD В и D) составила 6,9% и была выше, чем смерть от респираторных заболеваний и рака, 4,7 и 5,6% [12]. Установлено, каждое снижение ОФВ1 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 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 нежелательных явлений у пациентов с ХОБЛ по сравнению с соответствующими монокомпонентами [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], I2 9% и ФК vs. ДДАХП: ОР 0,90, [95% ДИ 0,71–1,13], I2 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 (МАСЕ), 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. 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 МАСЕ не различалась. 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 Glycopyrronium bromide clinical studies» (IGNITE), состоящая из 12 исследований с более чем 15 000 пациентов в 52 странах [18–19]. 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 [10]. 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]. 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 (МАСЕ) ОШ 1,04 [95% ДИ: 0,45–2,42];

■ фибрилляция/трепетание предсердий 1,03 [95% ДИ: 0,49–2,18] [11].

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 [12]. 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 [13]. Большинство β₂-агонистов представляют собой рацемические смеси, состоящие из R- и S-изомеров в равном соотношении [11, 12]. S-изомеры не имеют клинической ценности, однако при этом ассоциированы с нежелательными побочными эффектами β-агонистов [2]. 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 слепленным плацебо-контролируемым исследованием, оценивающим конечный диастолический объем желудочков, а также механизмы корреляции между легочной гиперинфляцией и функцией сердца [14]. Известно, что маркерами гиперинфляции и независимыми предикторами смертности при ХОБЛ являются увеличение остаточного объема и сниженная инспираторная/общая емкость легких [15]. Гиперинфляция и эмфизема ведут к падению сердечной фракции выброса, хотя клинически симптомы со стороны сердца могут длительное время не проявляться [16]. Исходя из представленных статистических данных, очевидна обратная пропорциональная зависимость между выраженностью эмфиземы и падением сердечной функции, что в конечном итоге может быть причиной сердечной недостаточности у больных ХОБЛ. 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). 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 [14]. Разница изучаемых показателей в результате лечения ГЛИ/ИНД у больных ХОБЛ по сравнению с плацебо была статистически значимой. Изменения легочных функциональных параметров и насосной функции сердца в количественном выражении, показывающие достоверное позитивное влияние ГЛИ/ИНД на изучаемые показатели [13]. 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 ожидалось. 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 ($\geq 2\%$) 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 [17]. 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 $\geq 2\%$ чаще, чем в группе плацебо [18]. Объединенный анализ 8 исследований не показал увеличения риска развития МАСЕ при назначении УМЕК/ВИЛ 125/25 мкг по сравнению с

плацебо [18]. Показатели смертности от сердечнососудистых заболеваний, инфаркта миокарда, нефаталь ного инсульта и нефатальной ИБС составляли $\leq 1\%$ [18]. 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) [20]. 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 (МАСЕ), связанные с сердечно-сосудистыми причинами смерти, нефатальным инфарктом миокарда и нефатальным инсультом. Были также оценены сердечно-сосудистые и цереброваскулярные НЯ. Частота МАСЕ 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 сердечнососудистую 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 ОФВ1 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.

References:

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, Criege 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 Epidemiol*, 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, Anzueto A, 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.