

Влияние индакатерола на состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

Н.Ш.Загидуллин, Ю.Ф.Сафина, Р.Х.Зулкарнеев, Ю.Г.Азнабаева, Г.М.Нуртдинова, Ш.З.Загидуллин

ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России: 450000, Уфа, ул. Ленина, 3

Резюме

Респираторная и сердечно-сосудистая системы тесно взаимосвязаны, при этом терапия бронходилататорами при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) может оказывать влияние и на состояние сердечно-сосудистой системы. *Цель.* Изучение влияния ингаляционного β -агониста индакатерола на состояние сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ, в т. ч. в зависимости от приверженности лечению. *Материалы и методы.* В проспективном нерандомизированном исследовании у пациентов ($n = 25$) с ХОБЛ среднетяжелой степени, принимавших индакатерол, в течение 3 мес. до и после терапии проведено эхокардиографическое обследование, определены артериальная жесткость, скорость пульсовой волны, вариабельность ритма сердца и комплаентность терапии. *Результаты.* Через 3 мес. отмечена тенденция к уменьшению размеров полостей сердца, снижению давления в легочной артерии, улучшению сократительной способности сердца и улучшению вегетативного статуса. При этом достоверных изменений функции внешнего дыхания не отмечено, а наиболее выраженные изменения наблюдались у 18 комплаентных пациентов. *Заключение.* Показано позитивное влияние индакатерола в дозе 150 мг в сутки на статус сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, индакатерол, артериальная жесткость, сократимость правого желудочка, вариабельность ритма сердца.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-5-570-577

Cardiovascular effects of indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease

N.Sh.Zagidullin, Y.F.Safina, R.H.Zulkarneev, Y.G.Aznabaeva, Sh.Z.Zagidullin

Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 3, Lenina str., Ufa, 450000, Bashkortostan Republic

Summary

The aim of this study was to investigate cardiovascular effects of the inhaled beta-agonist indacaterol in COPD patients. *Methods.* In this prospective real-life nonrandomized study, 25 patients with moderate COPD were treated with indacaterol for 3 months. Lung function testing, echocardiography, measurements of arterial stiffness, pulse wave velocity, heart rate variability and compliance were done. *Results.* Tendencies to the heart size reduction, decrease in the pulmonary artery pressure, improvement in the heart contractility and autonomous functions were seen after 3 months of the therapy. The lung function parameters did not change reliably. These changes were more significant in compliant patients (18 of 25). *Conclusions.* Therapy of COPD patients with indacaterol 150 mg daily improved the cardiovascular status.

Key words: COPD, indacaterol, arterial stiffness, right heart contractility, heart rate variability.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой поддающееся лечению и профилактике заболевание, которое характеризуется стойким снижением объема воздушного потока и сопровождается патологической воспалительной реакцией в дыхательных путях и легких в ответ на воздействие газов и частиц [1]. В качестве терапии первой линии при ХОБЛ легкой или средней степени тяжести рекомендуется применение бронходилататоров. В настоящее время существуют бронходилататоры различного механизма действия и типов — β -адреномиметики короткого действия, М-холинолитики короткого действия, длительно действующие β -адреномиметики (ДДБА) и М-холиномиметики (ДДХМ) [1]. В настоящее время предпочтение отдается препаратам длительного и ультрадлительного действия.

Молекула индакатерола создана из модифицированной гидрофильной головной группы молекулы формотерола, что обеспечивает его высокую внут-

реннюю активность, и липофильного хвоста — более ригидного, компактного и короткого по сравнению с салметеролом [2]. Это позволяет отнести данный препарат к β -агонистам ультрадлительного действия. Рекомендуемая доза индакатерола для пациентов с ХОБЛ составляет 150 или 300 мкг 1 раз в сутки, для доставки препарата в дыхательные пути используется капсульный дозированный порошок ингалятор Бризхалер.

ХОБЛ различной степени тяжести в более чем в 50 % случаев сопутствуют взаимоотяжеляющие кардиоваскулярные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), аритмии и другая патология [3, 4], развитию которых способствуют средний и пожилой возраст пациентов, курение, низкий комплаенс и т. п. Показано, что многие препараты, которые используются в лечении ХОБЛ, оказывают негативное действие на сердечно-сосудистую систему, например, при использовании β -агонистов и метилксан-

тинов, обладающих проаритмогенным влиянием (что может быть неблагоприятным фактором при ИБС), увеличиваются частота сердечных сокращений (ЧСС) и потребность в кислороде [5, 6]. Кроме того, остается неясным и влияние бронхолитических препаратов на артериальную жесткость, вариабельность ритма сердца (ВРС) и состояние правых отделов сердца, в частности размеры правых полостей сердца, среднее диастолическое давление левого желудочка (ЛЖ) и т. п. При хронических заболеваниях легких в связи с частым вовлечением в патологический процесс правых отделов сердца, например развитием вторичной легочной гипертензии и легочного сердца, в случае ХОБЛ особенно важным становится контроль состояния именно данных отделов сердца. Из-за весьма затруднительного определения фракции выброса правого желудочка (ПЖ) используются другие эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры. Одним из таких параметров является показатель TAPSE (*Tricuspid Annulus Plane Systolic Exertion* – плоскостная экскурсия кольца трикуспидального клапана), который коррелирует со временем дожития [7]. Уменьшение данного параметра на < 15 мм свидетельствует о нарушении сократительной способности ПЖ, декомпенсации его систолической функции, снижении продолжительности жизни, а его повышение – об улучшении его сократительной способности и прогноза жизни больных соответственно [8].

Целью последовательного проспективного *open-label* нерандомизированного без группы сравнения (рис. 1) исследования КРОС (Кардиоваскулярные и Респираторные эффекты Онбрез и Сибри) явилось изучение влияния 3-месячной терапии пролонгированным β_2 -агонистом индакатеролом (Онбрез) 150 мг 1 раз в сутки на состояние кардиоваскулярной системы – жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны (СПВ), ВРС и различных отделов сердца больных ХОБЛ среднетяжелой степени.

В данной статье приводятся результаты исследования кардиоваскулярных эффектов индакатерола.

Материалы и методы

Обследованы лица с клиническим диагнозом ХОБЛ среднетяжелой степени ($n = 25$: 21 мужчина, 4 женщины; средний возраст – $63,19 \pm 2,60$ года) [1], получавшие индакатерол 150 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес. Все больные являлись курильщиками. В 68 % случаев у пациентов отмечены сердечно-сосудистые заболевания (АГ и / или ИБС). Больные наносили



Рис. 1. Дизайн исследования

Примечание: * – отмывочный период увеличивался с 2 до 7 дней, если пациент до этого принимал индакатерол ≤ 1 мес.

Figure 1. The study design

3 визита: визит скрининга; визит 1 – перед терапией препаратом Онбрез; визит 2 – спустя 90 ± 7 дней по окончании лечения. Кроме оценки клинической эффективности и безопасности терапии, в рамках данного проекта на визитах 1 и 2 проведено также исследование состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем (жесткость сосудистой стенки, СПВ, ВРС и ЭхоКГ).

Характеристика пациентов в группе исследования представлена в табл. 1.

Критерии включения в исследование:

- наличие информированного согласия, подписанного пациентом на визите скрининга;
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) 30–70 %; индекс Тиффно (соотношение показателей $ОФВ_1$ и форсированной жизненной емкости легких – ФЖЕЛ) < 0,7;
- возраст не моложе 40 лет;
- курение ≥ 10 пачко-лет;
- выраженность одышки с оценкой по шкале mMRC ≥ 1 балла на визите 1;
- способность активно участвовать в выполнении процедур исследования и самостоятельно принимать препарат.

Критерии исключения:

- значительные нарушения ритма сердца (мерцательная аритмия, трепетание предсердий, экстрасистолия, АВ-блокада, синдром слабости синусового узла, имплантированный электрокардиостимулятор);
- прием индакатерола > 1 мес. до скрининга;
- постоянный прием таблетированных глюкокортикоидов (ГКС);
- обострение ХОБЛ с госпитализацией / приемом курса антибактериальных препаратов за 30 дней до скрининга;
- тяжелое течение / обострение сопутствующих заболеваний;
- ИМТ > 30 кг / м²;
- наличие бронхиальной астмы в анамнезе;

Таблица 1
Характеристика пациентов
Table 1
Characteristics of patients

| Параметр | Значение |
|-----------------------------------|--------------|
| Возраст, годы | 63,19 ± 2,60 |
| Пол, n (%): | |
| мужской | 21 (84) |
| женский | 4 (16) |
| Стаж курения, пачко-лет | 48,3 ± 7,2 |
| Степень ХОБЛ, n (%): | |
| средняя | 14 (56) |
| тяжелая | 11 (40) |
| Рост, см | 171,3 ± 1,9 |
| Масса тела, кг | 73,7 ± 2,7 |
| ИМТ, кг / м ² | 25,3 ± 1,1 |
| Сопутствующие заболевания, n (%): | |
| АГ | 11 (44) |
| ИБС | 6 (24) |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

- пероральный, внутримышечный, внутривенный прием ГКС, в т. ч. в течение 1 мес. до скрининга;
- значительная деформация грудной клетки;
- резекция легких;
- туберкулез (активная форма или в процессе лечения);
- пневмония, в т. ч. в течение 1 мес. до скрининга;
- постоянная кислородотерапия.

Разрешенные в ходе исследования респираторные препараты:

- короткодействующие β -агонисты (сальбутамол) в качестве терапии неотложной помощи;
- при неэффективности индакатерола дополнительно разрешен прием М-холинолитика короткого или длительного действия (ипратропий или тиотропия бромид);
- метилксантины;
- прием антибактериальных препаратов в случае обострения при условии продолжения терапии препаратом Онбрез после обострения.

Запрещенные в ходе исследования препараты:

- ингибиторы фосфодиэстеразы-4;
- фенотерол + ипратропий (Беродуал);
- ГКС для парентерального, внутримышечного или перорального применения;
- ингаляционные ГКС (иГКС);
- небулайзерная терапия бронхолитическими препаратами и / или иГКС.

У пациентов оценивались объективный статус, ЧСС, артериальное давление (АД), прием препаратов до скрининга для лечения ХОБЛ, сопутствующие заболевания; проводились физикальное обследование и спирометрия с бронходилатационным тестом, а также повторная спирометрия через 15 мин после приема 400 мг сальбутамола через спейсер по стандартам *American Thoracic Society* (2011). Затем с помощью аппланационной тонометрии с программой внутреннего контроля качества (Сфигмакор, Австралия) проводилось определение жесткости сосудистой стенки и СПВ с оценкой следующих параметров: систолическое аортальное (Sp), диастолическое (Dp), пульсовое давление (Pp), амплификация Pp, амплифицированное давление (AP), соотношение пиков P_2 / P_1 кривой и давления амплификации к пульсовому давлению в аорте (AP / PP). Затем проводилось определение ВРС в течение 10 мин в лежащем положении (Сфигмакор, Австралия) с определением индекса триангуляции, RMSSD (стандартное отклонение величин усредненных интервалов NN, полученных за все 5-минутные участки), SDANN (стандартное отклонение всех NN-интервалов, отражающее все периодические составляющие ВРС), максимальные значения частотных спектров – HF (*high frequency* – высокая частота спектра) и LF (*low frequency* – низкая частота спектра), нормализованные показатели спектров, соотношение спектров LH / HF. После этого выполнялась ЭхоКГ с определением следующих показателей:

- фракции выброса (ФВ) и укорочения (ФУ) ЛЖ;
- среднее диастолическое давление в легочной артерии (СДЛА);

- TAPSE;
- конечный систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры желудочков и предсердий.

После обследования пациенты 1 раз принимали 1 ингаляцию Онбрезом 150 мг с помощью ингалятора Бризхайлер под контролем исследователей. В последующем им было рекомендовано принимать данный препарат ежедневно 1 раз в сутки утром.

Через 90 ± 7 дней на визите 2 все указанные процедуры визита 1 повторялись, при этом учитывались безопасность терапии, наличие обострений, количество использованных циклов антибактериальной терапии, побочные эффекты, число вызовов скорой медицинской помощи, госпитализаций. Кроме того, оценивалась комплаентность пациентов, в зависимости от которой пациенты были разделены на 2 группы: комплаентные (прием препарата 80–120 %_{долж.}) и некомплаентные (прием препарата < 80 %). Комплаентность определялась по пустым упаковкам препарата, принесенным пациентами на визит 2, а в случае отсутствия последних – со слов больного.

При наличии обострения с необходимостью приема парентеральных или оральных ГКС и антибактериальных препаратов исследование не прерывалось, а фиксировалось как конечная точка на визите 2.

Исследование одобрено этическим комитетом при ГБУЗ Республики Башкортостан «Городская клиническая больница № 21 города Уфа». Результаты в группах представлены в виде средних значений (M) и среднего квадратичного отклонения (m). Статистический анализ проводился с помощью непараметрического критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

До начала исследования 2 (8 %) больных не принимали ингаляционную терапию; 2 (8 %) – использовали только сальбутамол по требованию; 7 (28 %) – Беродуал; 20 (80 %) – ДДБА (форадил, индакатерол); 9 (36 %) пациентов постоянно принимали длительно действующие холинолитические препараты (ДДХЛ) (тиотропия бромид, гликопирроний). Ни один из пациентов не принимал только иГКС; 7 (28 %) больных получали комбинацию ДДБА + ДДХЛ; 1 (4 %) – ДДБА + иГКС (Серетид).

Через 3 мес. терапии индакатеролом все пациенты нанесли визит 2 (табл. 2). За данный период серьезных нежелательных явлений, госпитализаций

Таблица 2
Безопасность исследования на визите 2, n (%)
Table 2
Safety of the therapy at the visit 2, n (%)

| Параметр | Число пациентов |
|-----------------------------------|-----------------|
| Несерьезное нежелательное явление | 1 (4) |
| Серьезное нежелательное явление | 0 |
| Вызовы скорой медицинской помощи | 0 |
| Госпитализации | 0 |
| Циклы антибактериальной терапии | 1 (4) |
| Смерть | 0 |

и смертей не отмечено. В 1 случае у пациента развился острый фарингит предположительно вирусной этиологии, по поводу которого проведено амбулаторное лечение с приемом антибактериального препарата ципрофлоксацина в течение 6 дней. Изменений терапии сопутствующих заболеваний на момент визита не выявлено.

На визите 2 по сравнению с визитом 1 достоверных ($p > 0,05$) изменений ОФВ₁, ФЖЕЛ, индекса Тиффно и сатурации кислородом (табл. 3) не отмечено. По анкетным данным шкалы mMRC выявлена тенденция ($p = 0,067$), а по САТ – достоверное снижение количества баллов ($p = 0,027$; рис. 2).

В соответствии с протоколом исследования через 3 мес. на визите 2 пациенты были обследованы повторно. Отмечена тенденция к снижению как периферического, так и аортального (центрального) систолического (Sp) и диастолического (Dp) давления ($p > 0,05$). С другой стороны, наблюдалась тенденция к амплификации пульсовой волны (увеличение параметров AP; P₂ / P₁; AP / PP). СПВ снизилась на 0,74 м / с, однако достоверности достичь не удалось ($p = 0,71$). При анализе ВРС установлен тренд к увеличению высокочастотного ($p = 0,45$) и снижению –

Таблица 3
Изменение респираторных показателей между визитами

Table 3
Change in respiratory parameters during the study

| Параметр | Визит 1 | Визит 2 |
|---------------------------|--------------|---------------|
| Анкета mMRC, баллы | 1,52 ± 0,2 | 1,29 ± 0,12 |
| Анкета САТ, баллы | 13,7 ± 1,3 | 11,42 ± 1,13* |
| ОФВ ₁ , %долж. | 54,1 ± 3,65 | 54,2 ± 3,2 |
| ФЖЕЛ, %долж. | 68,7 ± 2,48 | 71,6 ± 2,8 |
| Индекс Тиффно, %долж. | 59,56 ± 2,7 | 59,1 ± 2,7 |
| SpO ₂ , % | 96,75 ± 1,25 | 97,1 ± 0,3 |

Примечание: * – $p < 0,05$ между визитами.
Note: *, $p < 0,05$.

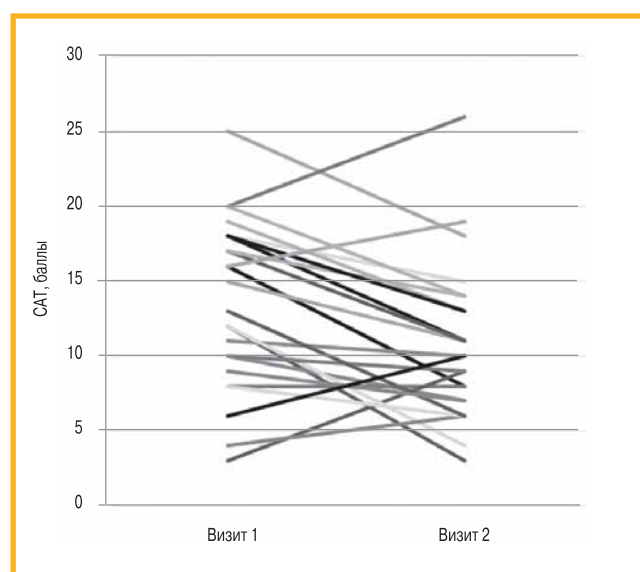


Рис. 2. Достоверное уменьшение количества баллов по шкале САТ в динамике
Figure 2. A significant reduction in CAT score

Таблица 4
Динамика изменения показателей кардиоваскулярных параметров

Table 4
Change in cardiovascular parameters during the study

| Параметр | Визит 1; n = 25 | Визит 2; n = 25 |
|---|-------------------|-------------------|
| ЧСС (среднее по 10 мин записи) в минуту | 71,62 ± 2,20 | 70,95 ± 2,60 |
| САД, мм рт. ст. | 132,38 ± 3,50 | 129,43 ± 3,66 |
| ДАД мм рт. ст. | 81,33 ± 2,25 | 77,33 ± 2,32 |
| Артериальная жесткость: | | |
| Sp | 121,19 ± 2,95 | 118,42 ± 3,35 |
| Dp | 82,33 ± 2,21 | 78,12 ± 2,30 |
| Pp | 38,86 ± 2,67 | 40,29 ± 2,93 |
| Амплификация Pp, % | 131,95 ± 2,93 | 131,90 ± 3,52 |
| AP, мм рт. ст. | 9,62 ± 0,92 | 11,57 ± 1,80 |
| P ₂ / P ₁ , % | 24,62 ± 1,88 | 26,9 ± 2,9 |
| AP / PP, % | 24,86 ± 1,37 | 27,10 ± 2,29 |
| ВРС: | | |
| RMSSD | 37,70 ± 8,31 | 38,7 ± 8,6 |
| HRV Triangular Index | 6,38 ± 0,62 | 6,10 ± 0,45 |
| SDNN Index | 32,51 ± 3,3 | 33,88 ± 3,30 |
| SDANN | 7,7 ± 2,5 | 8,95 ± 1,88 |
| LF, норма | 59,10 ± 4,72 | 48,61 ± 5,30 |
| HF, норма | 40,90 ± 4,72 | 51,39 ± 5,30 |
| LF / HF ratio | 2,48 ± 0,65 | 1,38 ± 0,23* |
| TP | 1 119,81 ± 395,40 | 1 416,25 ± 495,00 |
| СПВ, м / с | 8,92 ± 0,63 | 8,18 ± 0,58 |
| SPO ₂ , % | 96,75 ± 1,25 | 97,10 ± 0,27 |

Примечание: * – $p < 0,05$ между визитами.
Note: *, $p < 0,05$.

низкочастотного ($p = 0,17$) спектров, показано значимое смещение соотношения между спектрами в сторону высокочастотного спектра ($с 2,48 ± 0,65$ до $1,38 ± 0,23$; $p = 0,029$). Отмечена тенденция к увеличению сатурации кислородом ($с 96,75 ± 1,25$ до $97,1 ± 0,27$; $p = 0,21$) (табл. 4).

Почти по всем систолическим и диастолическим размерам полостей сердца при ЭхоКГ установлена

Таблица 5
Динамика изменений показателей ЭхоКГ

Table 5
Change in echocardiographic parameters during the study

| Параметр | Визит 1 | Визит 2 |
|------------------|--------------|----------------|
| КДР ЛЖ, мм | 43,80 ± 1,99 | 44,14 ± 1,55 |
| КСР ЛЖ, мм | 32,40 ± 2,06 | 29,29 ± 1,60 |
| КДР ПЖ, мм | 25,80 ± 0,96 | 25,62 ± 0,94 |
| КСР ПЖ, мм | 18,55 ± 0,94 | 18,57 ± 0,89 |
| КДР ЛП, мм | 46,93 ± 1,60 | 41,00 ± 2,03* |
| КСР ЛП, мм | 35,13 ± 1,59 | 31,90 ± 1,60 |
| КДР ПП, мм | 41,47 ± 1,40 | 36,90 ± 1,74* |
| КСР ПП, мм | 36,00 ± 1,82 | 31,90 ± 1,72 |
| ФВ (Teicholz), % | 64,90 ± 2,24 | 66,60 ± 1,64 |
| ФУ, % | 35,70 ± 1,80 | 37,29 ± 1,15 |
| СДЛА, мм | 28,52 ± 1,82 | 26,57 ± 1,34* |
| TAPSE, мм | 18,57 ± 0,74 | 22,10 ± 0,64** |

Примечание: * – $p < 0,05$ между визитами; ** – $p < 0,001$ между визитами.
Note: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,001$.

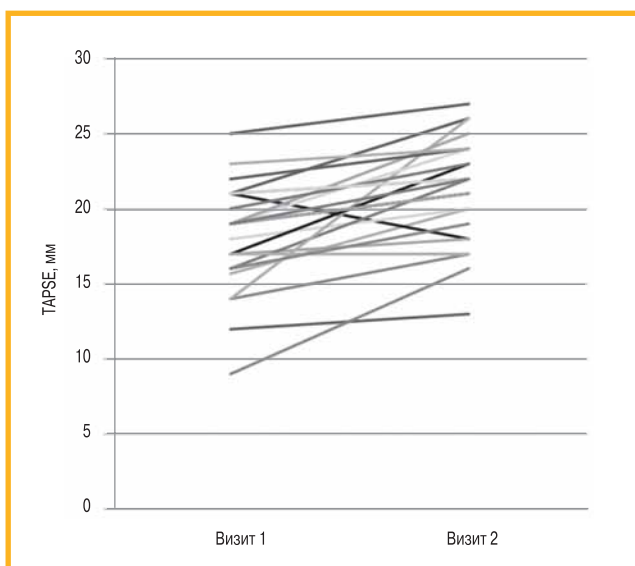


Рис. 3. Достоверное увеличение параметра TAPSE на фоне терапии индакатеролом
 Figure 3. A significant improvement in TAPSE value (mm) under the treatment with indacaterol

тенденция к их снижению (кроме КДР ЛЖ), при этом диастолические размеры обоих предсердий – достоверно ($p = 0,045$ для КДР левого предсердия (ЛП) и $p = 0,041$ – для КДР правого предсердия (ПП)). Выявлено также снижение СДЛА с $30,08 \pm 2,52$ до $27,46 \pm 2,01$ мм ($p = 0,033$). При использовании индакатерола 150 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес. с высокой степенью достоверности увеличился показатель TAPSE – с $18,57 \pm 0,74$ до $22,10 \pm 0,64$ мм ($p = 0,0004$). Помимо указанных эффектов для ПЖ, отмечена тенденция к увеличению ФВ и ФУ ЛЖ (табл. 5, рис. 3).

У 3 (33,3 %) пациентов на визите 2 установлен очень низкий комплаенс – они прекратили принимать препарат через 1 мес. после начала исследования. В 5 случаях комплаенс составил 50–75 %. Пациенты, досрочно прекратившие прием индакатерола, в дальнейшем или не принимали ингаляционные препараты, или ограничивались короткодействующими β -агонистами типа сальбутамола или комбинированным препаратом Беродуал. Пациенты были распределены на 2 группы: 1-я ($n = 17$) – высокого ($99,00 \pm 0,53$ %); 2-я ($n = 8$) – низкого ($44,5 \pm 18,1$ %)

комплаенса. При анализе респираторных параметров (табл. 6) в группе комплаентных больных отмечено достоверное снижение показателей анкеты САТ ($p = 0,01$) в отличие от группы некомплаентных пациентов, в которой средние значения баллов не изменились ($p = 0,97$).

У больных, которые в течение 3 мес. не прекращали прием индакатерола, при анализе кардиоваскулярных параметров (табл. 7) выявлены более позитивные изменения: в 1-й группе достоверно сократилось КСР ЛП ($p = 0,031$), увеличился показатель TAPSE ($p = 0,0005$ в 1-й группе и $p = 0,0061$ – во 2-й) и снизилось Dp ($p = 0,041$). Во 2-й группе достоверно повысился только показатель TAPSE ($p = 0,039$). Кроме того, в 1-й группе при воздействии препарата недостоверно уменьшилась активность высокочастотного (*Abs HF Power*) и низкочастотного (*Abs LF Power*) спектра ВРС и общая мощность (*Total Power*; для всех $p < 0,05$), а во 2-й группе все эти параметры снизились достоверно ($p = 0,0013$; $p = 0,034$; $p = 0,028$ соответственно).

Как известно, хронические респираторные заболевания, такие как ХОБЛ, могут сопровождаться значительными изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы с развитием легочного сердца, вторичной легочной гипертензии, нарушений нервной регуляции ритма сердца [1]. Кроме того, весьма часто встречается сочетание ХОБЛ и АГ и ИБС, которое ухудшает течение заболевания [5, 9, 10]. Имеются данные о том, что используемые в лечении ХОБЛ бронходилататоры способны воздействовать не только на респираторные показатели, такие как ОФВ₁, но и на параметры состояния сердечно-сосудистой системы [6]. Кроме того, при снижении комплаенса приема препаратов может нивелироваться их позитивный эффект [11].

В исследование КРОС были включены пациенты с установленным диагнозом ХОБЛ среднетяжелой степени с анамнезом курения ≥ 10 пачко-лет, которые до этого не получали или получали индакатерол < 1 мес. Онбрез назначался на 3 мес. в дозировке 150 мг 1 раз в сутки через устройство Бризхайлер. До назначения и через 3 мес. пациентам проводились спирометрия с бронходилатационным тестом, пульсоксиметрия, оценка артериальной жесткости, СПВ и ВРС, ЭхоКГ с определением параметров разных

Таблица 6
 Динамика изменения показателей на визите 2 в зависимости от комплаенса пациентов
 Table 6
 Change in the parameters measured at the visit 2 according to patients' compliance

| Параметр | Высокий комплаенс; n = 17 | | Низкий комплаенс; n = 8 | |
|------------------|---------------------------|---------------|-------------------------|--------------|
| | визит 1 | визит 2 | визит 1 | визит 2 |
| САТ | 14,92 ± 1,50 | 11,30 ± 0,95* | 11,63 ± 2,30 | 11,63 ± 2,70 |
| mMRC | 1,69 ± 0,26 | 1,30 ± 0,13 | 1,25 ± 0,31 | 1,25 ± 0,25 |
| ОФВ ₁ | 52,50 ± 4,58 | 51,30 ± 3,96 | 56,56 ± 6,40 | 59,0 ± 5,3 |
| ФЖЕЛ | 67,60 ± 3,39 | 69,50 ± 3,76 | 70,50 ± 3,64 | 75,0 ± 4,0 |
| Индекс Тиффно | 59,10 ± 3,01 | 58,27 ± 3,80 | 60,40 ± 5,40 | 60,6 ± 3,9 |

Примечание: * – $p < 0,05$.
 Note. *, $p < 0,05$.

Таблица 7
Динамика изменений показателей между визитами 1 и 2 в зависимости от комплаентности пациентов
Table 7
Change in the parameters measured at the visits 1 and 2 according to patients' compliance

| Параметр | Высокий комплаенс; n = 17 | | Низкий комплаенс; n = 8 | |
|-------------------------------------|---------------------------|-------------------|-------------------------|------------------|
| | визит 1 | визит 2 | визит 1 | визит 2 |
| КСР ЛП, мм | 44,00 ± 2,18 | 37,69 ± 2,14* | 42,00 ± 4,39 | 38,50 ± 3,12 |
| КДР ЛП, мм | 35,50 ± 2,18 | 31,83 ± 1,54 | 34,4 ± 2,2 | 32,00 ± 3,72 |
| КСР ПП, мм | 40,08 ± 1,35 | 39,23 ± 1,84 | 40,63 ± 2,14 | 38,13 ± 2,04 |
| КДР ПП, мм | 35,40 ± 2,37 | 33,29 ± 2,34 | 37,20 ± 2,99 | 29,50 ± 2,22 |
| СДЛА, мм | 30,08 ± 2,53 | 27,46 ± 2,01 | 26,00 ± 2,35 | 25,13 ± 1,29 |
| TAPSE, мм | 19,00 ± 0,78 | 21,92 ± 0,80** | 17,88 ± 1,51 | 22,38 ± 1,13* |
| ФВ, % | 64,85 ± 3,57 | 65,23 ± 2,49 | 65,00 ± 1,45 | 68,75 ± 1,36 |
| ФУ, % | 36,00 ± 2,96 | 36,00 ± 1,65 | 35,25 ± 1,01 | 39,38 ± 1,19 |
| Dr, мм рт. ст. | 83,85 ± 3,17 | 76,23 ± 3,33* | 79,88 ± 2,75 | 81,25 ± 2,61 |
| Mr, мм рт. ст. | 99,92 ± 3,25 | 93,85 ± 3,67 | 96,13 ± 1,78 | 96,50 ± 2,20 |
| Pp, мм рт. ст. | 39,08 ± 3,38 | 42,46 ± 4,03 | 38,50 ± 4,64 | 36,75 ± 4,03 |
| Амплификация Pp, % | 128,77 ± 3,22 | 127,77 ± 3,62 | 137,13 ± 5,41 | 138,63 ± 6,80 |
| AP, мм рт. ст. | 10,54 ± 1,20 | 13,38 ± 2,38 | 8,13 ± 1,37 | 8,63 ± 2,44 |
| P ₂ / P ₁ , % | 26,85 ± 2,28 | 29,54 ± 3,18 | 21,00 ± 2,97 | 22,63 ± 5,35 |
| AP / PP, % | 26,38 ± 1,96 | 29,00 ± 2,89 | 22,38 ± 1,39 | 24,00 ± 3,70 |
| СПВ, м / с | 9,27 ± 0,87 | 7,59 ± 0,69 | 8,68 ± 0,92 | 8,68 ± 0,92 |
| ЧСС в минуту | 70,54 ± 2,52 | 69,92 ± 3,07 | 73,88 ± 3,92 | 73,88 ± 3,92 |
| RMSSD | 39,26 ± 12,85 | 44,62 ± 13,50 | 37,99 ± 7,88 | 37,99 ± 7,88 |
| BPC Triangular Index | 5,47 ± 0,40 | 5,85 ± 0,66 | 7,74 ± 1,37 | 7,74 ± 1,37 |
| SDANN | 5,35 ± 0,68 | 7,51 ± 1,86 | 14,58 ± 6,47 | 14,58 ± 6,47 |
| LF, норма | 55,42 ± 6,24 | 46,55 ± 7,12 | 66,18 ± 6,62 | 51,19 ± 7,93 |
| HF, норма | 44,58 ± 6,24 | 53,45 ± 7,12 | 33,83 ± 6,62 | 48,81 ± 7,93 |
| LF / HF | 1,92 ± 0,46 | 1,33 ± 0,30 | 3,43 ± 1,32 | 1,41 ± 0,40 |
| Abs LF Power | 206,46 ± 61,30 | 261,85 ± 87,21 | 811,13 ± 329,18 | 148,0 ± 48,3** |
| Abs HF Power | 547,62 ± 383,05 | 650,54 ± 401,60 | 603,00 ± 341,01 | 168,29 ± 62,24* |
| Total Power | 1 121,46 ± 599,92 | 1 508,69 ± 645,48 | 1 751,38 ± 742,97 | 519,71 ± 140,14* |

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.
Note. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

отделов сердца, прежде всего ПЖ с последующим анализом в зависимости от комплаенса приема препаратов. При этом исследуемые показатели анализировались в зависимости от комплаентности (прием препарата 80–100 и < 80 % соответственно в течение периода исследования). Известно, что при приеме индакатерола снижается легочная гиперинфляция, возрастает ОФВ₁, улучшается переносимость физической нагрузки и ежедневной физической активности [12, 13]. По данным показателям отмечено превосходство индакатерола перед тиотропия бромидом, формотеролом и сальметеролом [14–17]. В отличие от указанных крупных рандомизированных исследований, в исследовании КРОС достоверного снижения основных спирометрических показателей — ОФВ₁, ФЖЕЛ и индекса Тиффно — достичь не удалось, что, возможно, связано с разной степенью тяжести заболевания, небольшой продолжительностью исследования и ограниченной выборкой пациентов. Единственным респираторным параметром, показавшим достоверное снижение, было количество баллов по шкале САТ. Также по результатам исследования показана высокая безопасность терапии — не отмечено летальных исходов, госпитализаций и неблагоприятных кардиоваскулярных конеч-

ных точек. В 1 (3,33 %) случае пациент принимал 1 цикл антибактериальной терапии вследствие фарингита.

По данным метаанализа, у пациентов ($n = 4\ 635$) [18], принимавших индакатерол > 6 мес., при воздействии препарата риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с плацебо не увеличился. В частности частота сердечно-сосудистых конечных точек (инфаркт миокарда, инсульт, смерть) по сравнению с плацебо не увеличивалась, удлинения интервала QT > 60 мс не отмечено; частота появления аритмий, по данным электрокардиографии по Холтеру, также не увеличилась. Более того, при приеме индакатерола наблюдалась тенденция к снижению риска смерти ($p = 0,054$). В данном исследовании практически по всем параметрам ЭхоКГ отмечена тенденция к уменьшению размеров всех 4 полостей сердца, а систолический размер левого и правого предсердий достоверно уменьшился. В соответствии с уменьшением размеров ЛП снизилось и СДЛА ($p = 0,033$). Разработано несколько методик оценки сократительной способности ПЖ, при этом одним из самых информативных способов является выявление показателя TAPSE, который по движению фиброзного кольца в M-режиме определяет contrac-

тельную способность ПЖ [7]. Увеличение данного параметра свидетельствует об улучшении сократительной способности ПЖ, а уменьшение — о его снижении [8]. В данном исследовании при приеме индакатерола в течение 3 мес. с высокой степенью достоверности увеличилась TAPSE с $18,57 \pm 0,74$ до $22,1 \pm 0,64$ мм ($p = 0,0004$). Помимо ПЖ, показана тенденция к увеличению ФВ и ФУ ЛЖ, а также к снижению Sp и Dp. Хотя достоверных изменений СПВ и SpO₂ не выявлено, отмечена тенденция к снижению первого и повышению второго параметра соответственно. При исследовании ВРС наблюдалась тенденция к увеличению высокочастотного спектра ВРС, который отражает активность симпатической системы и уменьшению — низкочастотного, в большей степени свидетельствующего о статусе парасимпатической нервной системы; баланс между высокочастотным / низкочастотным спектрами (параметр HF / LF) достоверно сдвинулся в сторону высокочастотного спектра или парасимпатической нервной системы ($p = 0,029$). В целом эффект индакатерола на сердечно-сосудистую систему у больных ХОБЛ можно охарактеризовать как снижение объемной нагрузки на предсердия, улучшение сократительной способности ПЖ и параметров ВРС, что подтверждает данные о безопасности и позитивных тенденциях на фоне приема препарата в ранее проведенных исследованиях [12, 18]. Возможно, данная закономерность обусловлена инотропным эффектом при взаимодействии β_2 -агониста индакатерола с β_1 -рецепторами.

Изменения показателей на визите 2 были изучены в зависимости от комплаенса терапии индакатеролом (группы с комплаенсом > 80 и < 80 %). При анализе данных (см. табл. 6, 7), позитивные изменения в группе комплаентных больных были более выражены, чем у некомплаентных. В частности, по шкале САТ отмечено более достоверное снижение у комплаентных больных ($p = 0,029$). Более выраженные изменения были отмечены со стороны сердечно-сосудистой системы — 1-й группе по сравнению со 2-й достоверно изменились размеры КДР ЛП, в большей степени увеличилась TAPSE и снизилось Dp. Кроме того, при нерегулярном приеме β -агониста уменьшились симпатический, парасимпатический спектры и общая мощность, что в 1-й группе не отмечено.

Заключение

Таким образом, в исследовании КРОС у больных ХОБЛ среднетяжелой степени терапия β -агонистом индакатеролом 150 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес. положительно влияла на некоторые кардиоваскулярные показатели: уменьшились размеры полостей сердца, повысились показатели сократительной способности ПЖ, улучшилась ВРС при отсутствии достоверной динамики респираторных показателей. Указанные позитивные изменения были более выражены при высокой комплаентности к терапии и снижались — при низкой.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президента РФ для молодых докторов наук (Загидуллин Н.Ш.).

There is no conflict of interest.

The study was supported by RF President's grant for young scientists (N.Sh.Zagidullin).

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2013) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available from www.goldcopd.com
2. Beeh K.M., Beier J. Indacaterol: a new once daily long-acting beta2-adrenoceptor agonist. *Core Evidence*. 2009; 4: 37–41.
3. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD*. 2010; 7: 5–10.
4. Konecny T., Park J.Y., Somers K.R. et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol*. 2014; 114 (2): 272–277.
5. Zulkarneev R., Zagidullin N., Abdrahmanova G. et al. Ivabradine prevents heart rate acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease after salbutamol inhalation. *Pharmaceuticals*. 2012; 5 (4): 398–404.
6. Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87 (6): 319–328.
7. Karvandi M., Piranfar M.A., Ghaffaripour M. et al. An alternative method for perioperative estimation of pulmonary artery systolic pressure by echocardiography. *Shiraz E-Med. J*. 2007; 8 (4): 174–182.
8. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (9): 1034–1041.
9. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol*. 2006; 16: 63–70.
10. Schneider C., Bothner U, Jick S.S., Meier C.R. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur. J. Epidemiol*. 2010; 25 (4): 253–260.
11. Sanduzzi A., Balbo P., Candoli P. et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip. Respir. Med*. 2014; 9: 60.
12. Rossi A., Polese G. Indecaterol: a comprehensive review. *Intern. J. COPD*. 2013; 8: 353–363.
13. Авдеев С.Н. Онбрез Бризхалер: актуальные вопросы. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (3): 79–86.
14. Buhl R., Dunn L.J., Disdier C. et al. Intensity study investigators Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur. Respir. J*. 2011; 38: 797–803.
15. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J*. 2012; 40: 1106–1014.
16. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65: 473–479.

17. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 273–279.
18. Worth H., Fan Chung K., Felser K. et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 571–579.

Поступила 30.01.16
УДК 616.24-036.12-085.23

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2013) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Available from www.goldcopd.com
2. Beeh K.M., Beier J. Indacaterol: a new once daily long-acting beta2-adrenoceptor agonist. *Core Evidence.* 2009; 4: 37–41.
3. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD.* 2010; 7: 5–10.
4. Konecny T., Park J.Y., Somers K.R. et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.* 2014; 114 (2): 272–277.
5. Zulkarneev R., Zagidullin N., Abdrahmanova G. et al. Ivabradine prevents heart rate acceleration in patients with chronic obstructive pulmonary disease and coronary heart disease after salbutamol inhalation. *Pharmaceuticals.* 2012; 5 (4): 398–404.
6. Hanrahan J.P., Grogan D.R., Baumgartner R.A. et al. Arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): occurrence frequency and the effect of treatment with the inhaled long-acting beta2-agonists arformoterol and salmeterol. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87 (6): 319–328.
7. Karvandi M., Piranfar M.A., Ghaffaripour M. et al. An alternative method for perioperative estimation of pulmonary artery systolic pressure by echocardiography. *Shiraz E-Med. J.* 2007; 8 (4): 174–182.
8. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–1041.
9. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann. Epidemiol.* 2006; 16: 63–70.
10. Schneider C., Bothner U, Jick S.S., Meier C.R. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk of cardiovascular diseases. *Eur. J. Epidemiol.* 2010; 25 (4): 253–260.
11. Sanduzzi A., Balbo P., Candoli P. et al. COPD: adherence to therapy. *Multidiscip. Respir. Med.* 2014; 9: 60.
12. Rossi A., Polese G. Indecaterol: a comprehensive review. *Intern. J. COPD.* 2013; 8: 353–363.
13. Avdeev S.N. Onbrez Breezhaler: actual issues. *Consilium Medicum* 2012; 14 (3): 79–86 (in Russian).

14. Buhl R., Dunn L.J., Disdier C. et al. Intensity study investigators Blinded 12-week comparison of once-daily indacaterol and tiotropium in COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 797–803.
15. Kerwin E., Hébert J., Gallagher N. et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 1106–1014.
16. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax.* 2010; 65: 473–479.
17. Kornmann O., Dahl R., Centanni S. et al. INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 273–279.
18. Worth H., Fan Chung K., Felser K. et al. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 571–579.

Received January 30, 2016
UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторах

Загидуллин Науфаль Шамилович – д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru
Сафина Юлиана Фадисовна – клинический ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: y.f.safina@mail.ru
Зулкарнеев Рустем Халитович – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru
Азнабаева Юлия Геннадьевна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: albert3574@rambler.ru
Нуртдинова Гузель Масхутовна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: guzel-doc@mail.ru
Загидуллин Шамиль Зарифович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru

Author information

Zagidullin Naufal' Shamilevich, MD, Professor at Department of Propae-
deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare
Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru
Safina Yuliana Fadisovna, Resident Physician at Department of Propae-
deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare
Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: y.f.safina@mail.ru
Zulkarneev Rustem Khalitovich, MD, Professor at Department of Propae-
deutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare
Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: zrustem@mail.ru
Aznabaeva Yuliya Gennad'evna, PhD, Associate Professor at Department of
Propaeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University,
Healthcare Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: albert3574
@rambler.ru
Nurtdinova Guzel' Maskhutovna, PhD, Associate Professor at Department
of Propaeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University,
Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: guzel-doc
@mail.ru
Zagidullin Shamil' Zarifovich, MD, Professor, Head of Department of Pro-
paeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Health-
care Ministry of Russia; tel.: (962) 546-76-22; e-mail: znaufal@mail.ru