

Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония при терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных

С.Н.Авдеев^{1,2}, Н.В.Трушенко^{1,2}

- 1 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;
2 – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства: 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., член-корр. Российской академии наук, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, руководитель клинического отдела Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства; тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., научный сотрудник научно-методического центра мониторинга и контроля болезней органов дыхания Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт пульмонологии» Федерального медико-биологического агентства, ассистент кафедры пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 395-63-93; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Резюме

Основными лекарственными средствами для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) стабильного течения являются бронходилататоры длительного действия – длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и их комбинации. Комбинированный препарат индакатерол / гликопирроний (ИНД / ГЛИ) – первая в мире фиксированная комбинация ДДБА / ДДАХП, для которой накоплена весомая доказательная база, подтверждающая ее эффективность при улучшении функциональных параметров, симптомов болезни, качества жизни пациентов и снижении частоты обострений ХОБЛ. Целью настоящего обзора результатов новейших исследований явилось подтверждение высокой клинической эффективности применения ИНД / ГЛИ, определяющей дальнейшие перспективы применения указанной комбинации у больных ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, двойная бронходилатация, гиперинфляция легких, ремоделирование, сердечно-сосудистая система, индакатерол / гликопирроний.

Для цитирования: Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Возможности фиксированной комбинации индакатерола / гликопиррония при терапии хронической обструктивной болезни легких: обзор современных данных. *Пульмонология*. 2018; 28 (2): 224–233. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233

Effects of fixed combination of indacaterol/glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease: state-of-the art review

Sergey N. Avdeev^{1,2}, Natal'ya V. Trushenko^{1,2}

- 1 – I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia;
2 – Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russia

Author information

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Natal'ya V. Trushenko, Candidate of Medicine, Researcher, Research Center for Monitoring and Control of Respiratory Diseases, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; Assistant Lecturer, Department of Pulmonology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Healthcare Ministry of Russia (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: trushenko.natalia@yandex.ru

Abstract

Long-acting bronchodilators (long-acting β_2 -agonists (LABA), long-acting anticholinergics (LAMA) and their combinations) are the basic drugs for treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) is the first fixed LABA/LAMA combination acquired significant evidence of its efficacy for improvement lung function, symptoms, and quality of life, and decrease in the rate of acute exacerbations of COPD. The aim of this review was to reassess clinical efficacy of IND/GLY in treatment of COPD with regard to recent data and to outline the further role of this combination in therapy of COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, dual bronchodilation, lung hyperinflation, remodeling, cardiovascular system, indacaterol/glycopyrronium.

For citation: Avdeev S.N., Trushenko N.V. Effects of fixed combination of indacaterol / glycopyrronium in chronic obstructive pulmonary disease: state-of-the art review. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (2): 224–233 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-2-224-233

На сегодняшний день хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается в центре внимания российских и международных исследователей в связи с рядом нерешенных вопросов, самым важным из которых является выбор тактики лечения данного заболевания [1].

В рекомендациях *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2018) предлагается определять объем базисной терапии на основании частоты обострений ХОБЛ за предыдущий год и выраженности ее симптомов при использовании модифицированной шкалы одышки (*Modified British Medical Research Council questionnaire – mMRC*) и теста оценки ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*). Целью лечения ХОБЛ является не только облегчение текущей клинической симптоматики, но и снижение риска прогрессирования болезни и развития обострений [2].

Основными патофизиологическими проявлениями ХОБЛ являются экспираторное ограничение воздушного потока, в основе которого лежат как обратимые (сокращение гладкой мускулатуры бронхов, отек слизистой бронхов и т. п.), так и необратимые процессы (фиброз и ремоделирование стенки бронхов, альвеолярная деструкция и т. п.), а также легочная гиперинфляция [3, 4]. Таким образом, наиболее патогенетически обоснованным для терапии ХОБЛ является применение бронхолитических препаратов, способствующих уменьшению легочной гиперинфляции, при приеме которых за счет расслабления гладкой мускулатуры бронхов увеличивается скорость воздушного потока на выдохе.

Подтверждением этого могут служить и данные недавно завершеного метаанализа, охватившего результаты 23 рандомизированных клинических исследований ($n = 23\ 213$), по результатам которого установлено, что увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) у пациентов с ХОБЛ коррелирует со снижением частоты обострений, снижением потребности в препаратах неотложной помощи, облегчением выраженности одышки по эволютивной шкале TDI (*Transition Dyspnea Index – динамический индекс одышки*), а также улучшением качества жизни по данным респираторного опросника клиники Святого Георгия (*St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ*) (для всех корреляций – $p < 0,001$) [5].

Основными лекарственными средствами для лечения ХОБЛ стабильного течения являются бронходилататоры длительного действия – длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и их комбинации [2].

Актуальность двойной бронходилатации при хронической обструктивной болезни легких

Потенцирующее взаимодействие холинергической и адренергической системы дыхательных путей показано *ex vivo* на изолированных бронхах человека и *in vivo* – у пациентов с ХОБЛ [6, 7]. По результатам

исследований подтверждена более выраженная релаксация как средних, так и малых дыхательных путей под воздействием комбинации ДДБА и ДДАХП по сравнению с воздействием монокомпонентов. Комбинация ДДБА / ДДАХП оказывает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели легочной функции и качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХП [8–10]. Особый интерес представляют результаты исследований, подтверждающие преимущества комбинации ДДБА / ДДАХП в отношении снижения частоты обострений, по сравнению с монотерапией ДДАХП и ДДБА, а также комбинацией ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) и ДДБА [11].

На основании указанных преимуществ ДДБА / ДДАХП занимают ведущую позицию в современной стратегии лечения ХОБЛ по версии GOLD (2018) и рекомендуются в качестве препаратов 1-й линии терапии группы D (выраженные симптомы, высокий риск обострений) и предпочтительных препаратов выбора при недостаточном эффекте от монотерапии ДДБА или ДДАХП в группе В (выраженные симптомы, низкий риск обострений) и группе С (невыраженные симптомы, высокий риск обострений) [2].

В Федеральных клинических рекомендациях существенная роль в терапии ХОБЛ отводится комбинации ДДБА / ДДАХП, а также выделяются четкие показания для их назначения [12, 13]:

- наличие выраженных симптомов ХОБЛ ($mMRC \geq 2$ или $CAT \geq 10$ баллов) при первичном обращении;
- повторные обострения (≥ 2 среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, при котором потребовалась госпитализация) у пациентов без бронхиальной астмы (БА) и эозинофилии, получающих монотерапию ДДАХП или ДДБА;
- недостаточный контроль над симптомами на фоне монотерапии ДДАХП или ДДБА у пациентов без БА и эозинофилии;
- необходимость проведения тройной терапии (ДДБА / ДДАХП + иГКС как один из вариантов).

Индакатерол / гликопирроний (ИНД / ГЛИ) – первая разработанная в мире фиксированная комбинация ДДБА / ДДАХП. В Российской Федерации ИНД / ГЛИ зарегистрирован под торговым названием Ультибро® Бризхалер® и используется ингаляционно в дозе 110 / 50 мкг 1 раз в сутки. Данный препарат занимает одну из ведущих позиций в международных рекомендациях по лечению ХОБЛ, которая в перспективе, вероятно, будет расширена за счет получения новых данных [14, 15].

Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на основные клинические и функциональные показатели

По данным исследовательской программы III фазы IGNITE (52 страны; $n > 10\ 000$) и исследования QUANTIFY показано, что ИНД / ГЛИ 110 / 50 мг,

назначаемый однократно в сутки, вызывал более быстрое и более продолжительное увеличение $ОФВ_1$, чем терапия индакатеролом, гликопирронием, тиотропием, салметеролом / флутиказоном и комбинацией тиотропий + формотерол [16].

Пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, принимавшие участие в исследовании SHINE ($n = 2144$), были разделены на 5 групп терапии, сопоставимые на момент включения в исследование по функциональным показателям:

- ИНД / ГЛИ ($n = 475$);
- ИНД 150 мкг ($n = 477$);
- ГЛИ 50 мкг ($n = 475$);
- тиотропий 18 мкг ($n = 483$);
- плацебо ($n = 234$).

У больных, получавших ИНД / ГЛИ на 26-й неделе лечения, были достоверно выше показатели $ОФВ_1$ (1,45 л vs 1,38 л в группе ИНД; 1,36 л – в группе ГЛИ; 1,37 л – в группе тиотропия; 1,25 л – в группе плацебо; $p < 0,001$ для всех групп) [17].

Значимый прирост $ОФВ_1$ получен и в исследованиях FLIGHT-1 и FLIGHT-2 на 12-й неделе терапии ИНД / ГЛИ (разница (Δ) составила 246 мл по $ОФВ_1$ AUC_{0-12} (площадь под кривой – 0–12 ч) по сравнению с плацебо; $\Delta = 79-85$ мл – по сравнению с монотерапией ИНД) [18]. Достоверное увеличение $ОФВ_1$ на фоне лечения ИНД / ГЛИ по сравнению с тиотропием также подтверждено в исследованиях SPARK (средняя Δ составила +60–80 мл) на 64-й неделе лечения и в исследовании BLAZE (средняя Δ для $ОФВ_1$ составила +110 мл; AUC_{0-4}) – на 6-й неделе лечения [9, 11].

Согласно данным недавно проведенного метаанализа, при терапии ИНД / ГЛИ $ОФВ_1$ увеличивался на 89,4 мл (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 76,04–102,85) по сравнению с монокомпонентами ($p < 0,001$). Значимым было и влияние на выраженность одышки по шкале TDI (среднее отличие – 0,52; 95%-ный ДИ – 0,2–0,75), а также долю пациентов, удовлетворенных лечением (отношение шансов (ОШ) – 1,41; 95%-ный ДИ – 1,19–1,66). Средняя разница по влиянию на качество жизни по SGRQ между ИНД / ГЛИ и монокомпонентами составила –1,55 балла (95%-ный ДИ – от –2,08 до –1,02 балла) [19].

Существенное значение имеют и результаты проспективного мультицентрового 12-недельного рандомизированного открытого исследования CRYSTAL, дизайн которого был максимально приближен к реальной клинической практике, которое заключалось в прямом переключении на комбинацию ИНД / ГЛИ с предшествующей терапией ДДБА или ДДАХП, а также с ДДБА / иГКС. В рамках данной работы у пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести без частых обострений показано, что ИНД / ГЛИ превосходит по влиянию на $ОФВ_1$ ДДБА / иГКС ($\Delta = 71$ мл; $p < 0,0001$) и монотерапию ДДБА или ДДАХП ($\Delta = 101$ мл; $p < 0,0001$). Преимущества ИНД / ГЛИ выявлены также в отношении динамики одышки по шкале TDI: по сравнению с иГКС / ДДБА – $\Delta = 1,1$ единицы ($p < 0,0001$) по сравнению с ДДБА или ДДАХП – $\Delta = 1,26$ единиц ($p < 0,0001$) [20].

В исследовании QUANTIFY показано, что при терапии ИНД / ГЛИ в дозе 110 / 50 мкг однократно по сравнению с тиотропием 18 мкг однократно + формотерол 12 мкг двукратно в большей степени улучшались показатели функции легких: $ОФВ_1$ – $\Delta = 68$ мл (95%-ный ДИ – 37–100; $p < 0,001$); форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – $\Delta = 74$ мл (95%-ный ДИ – 24–125; $p = 0,004$). Значимые отличия получены и по числу пациентов с уменьшением одышки на > 1 балл по шкале TDI: 49,6 % – в группе пациентов, получавших ИНД / ГЛИ, и 42,4 % – в группе больных, принимавших тиотропий + формотерол ($p = 0,033$). По частоте разветвения обострений и времени до развития ближайшего обострения группы не различались. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что фиксированная комбинация ИНД / ГЛИ как минимум не уступает по эффективности свободной комбинации ДДБА + ДДАХП, но при этом существенно удобнее в использовании для пациентов, увеличивая их приверженность лечению [16].

При сравнении ИНД / ГЛИ с иГКС / ДДБА (салметерол / флутиказон) показано, что в случае терапии ИНД / ГЛИ $ОФВ_1$ увеличивается в большей степени: в среднем – на 75 мл в исследовании LANTERN, на 103 мл – в исследовании ILLUMINATE (26-я неделя терапии) и на 62 мл – в исследовании FLAME (52-я неделя) [11, 21, 22].

ИНД / ГЛИ обеспечивает значимое увеличение числа ночей и дней, свободных от симптомов болезни, а также число дней, когда пациенты могут выполнять привычный уровень физической нагрузки по сравнению как с плацебо, так и с монокомпонентами препарата, а также с тиотропием [7].

Через 3 нед. терапии ИНД / ГЛИ существенно увеличивалась толерантность к физической нагрузке ($\Delta = 59,5$ с – при субмаксимальной нагрузке), а также уменьшалась динамическая гиперинфляция (увеличение емкости вдоха) при велоэргометрии [23].

Влияние терапии комбинацией индакатерол / гликопирроний на гиперинфляцию легких и сердечно-сосудистую систему

Важнейшую роль в развитии клинической симптоматики ХОБЛ играет легочная гиперинфляция, которая вызывает целый ряд неблагоприятных последствий – нарушение функции дыхательных мышц, ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки и т. п. [3, 4]. Легочная гиперинфляция является независимым предиктором смерти у пациентов с ХОБЛ [24].

Гиперинфляция легких также ассоциирована с нарушением функции сердца. Так, показано, что тяжесть эмфиземы обратно коррелирует с показателем конечного диастолического объема (КДО), ударным объемом и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [25]. Доказана прямая связь между уменьшением КДО и следующим за ним уменьшением ФВ и гиперинфляцией легких [26, 27]. Хотя точный механизм указанной взаимосвязи до конца

не известен, предполагается, что легочная гиперинфляция приводит к уменьшению внутригрудного кровотока и уменьшению преднагрузки, что снижает наполнение ЛЖ [28]. Таким образом, уменьшение легочной гиперинфляции у больных ХОБЛ приводит не только к улучшению легочной вентиляции, но и оказывает непрямой эффект на функционирование сердечно-сосудистой системы.

Указанные взаимосвязи между легочной гиперинфляцией и функцией сердца послужили основанием для проведения исследования CLAIM, целью которого явилась оценка влияния комбинации ДДБА / ДДАХП (ИНД / ГЛИ) на легочную гиперинфляцию, сердечную преднагрузку и наполнение камер сердца [29]. CLAIM – двойное слепое рандомизированное двухфазное перекрестное плацебо-контролируемое исследование, выполненное на базе специализированной клиники в Германии. Критериями включения явились следующие: наличие ХОБЛ, возраст старше 40 лет, стаж курения > 10 пачко-лет, увеличение остаточного объема легких (ООЛ) > 135 %, постбронходилатационным значением ОФВ₁ < 80% и отношением ОФВ₁ / ФЖЕЛ < 0,7. Больные ХОБЛ со стабильным течением сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний также допускались в исследование. Однако наличие аритмии, сердечной недостаточности (< 40 %), нестабильного течения ишемической болезни сердца или неконтролируемой артериальной гипертензии являлись критериями исключения.

В исследование были включены больные ХОБЛ ($n = 62$), рандомизированные в 2 равные группы: пациенты 1-й получали в течение 14 дней ИНД / ГЛИ 110 / 50 мг 1 раз в день ингаляционно, затем – плацебо в течение 14 дней; 2-й – в первые 14 дней плацебо, а в последующие 14 дней – ИНД / ГЛИ в той же дозе. На протяжении исследования антигипертензивная терапия оставалась без изменений, все препараты, используемые до этого для базисной терапии ХОБЛ (кроме иГКС, если доза оставалась стабильной в течение по меньшей мере 30 дней), были исключены.

В качестве первичной конечной точки исследования был выбран КДО ЛЖ. Также оценивались КДО правого желудочка (ПЖ), конечный систолический объем ПЖ и ЛЖ, ФВ и ударный объем ПЖ и ЛЖ, толщина стенок и размер камер сердца, частота сердечных сокращений, величина артериального давления, параметры бодиплетизмографии.

После 14 дней терапии ИНД / ГЛИ уровень КДО ЛЖ, соотношенный с площадью поверхности тела, увеличился примерно на 10 % – с 55,46 мл / м² ($\pm 15,89$) исходно до 61,76 мл / м² (95%-ный ДИ – 57,68–65,84), что существенно отличалось от группы плацебо (изменение от 56,42 мл / м² ($\pm 13,54$) до 56,53 мл / м² (95%-ный ДИ – 52,43–60,62) через 14 дней; $p < 0,0001$) (рис. 1). Увеличение КДО ЛЖ на фоне терапии ИНД / ГЛИ сопровождалось также значимым увеличением сердечного индекса по сравнению с плацебо (с $2,32 \pm 0,58$ до $2,59$ л / мин на 1 м² (95%-ный ДИ – 2,43–2,75); $p = 0,0034$).

Статистически значимая положительная динамика на фоне терапии ИНД / ГЛИ была получена и для таких параметров, как КДО ПЖ, ударный объем ПЖ и ЛЖ.

На фоне лечения ИНД / ГЛИ значимо (на 750 мл) уменьшились ООЛ – с $4,39 \pm 0,98$ до $3,64$ л (95%-ный ДИ – 3,38–3,90; $p < 0,0001$) (рис. 2), функциональная остаточная емкость – с $5,39 \pm 1,16$ до $4,76$ л (95%-ный ДИ – 4,47–5,05; $p < 0,0001$), увеличился ОФВ₁ – с $1,37 \pm 0,47$ до $1,81$ л (95%-ный ДИ – 1,68–1,94), ФЖЕЛ – с $3,30 \pm 0,87$ до $3,99$ л (95%-ный ДИ – 3,76–4,22).

По данным корреляционного анализа показана значимая обратная взаимосвязь между гиперинфляцией легких, определяемой величиной ООЛ и динамикой КДО ЛЖ ($r = -0,34$; $p = 0,01$) и ПЖ ($r = -0,38$; $p = 0,01$).

В рамках исследования CLAIM получено и клинически значимое улучшение симптомов ХОБЛ по сравнению с плацебо: уменьшение баллов по САТ на 3,6 (95%-ный ДИ – от $-5,1$ до $-2,2$; $p < 0,0001$) и увеличение баллов по TDI на 3,7 (95%-ный ДИ – 2,5–4,8; $p < 0,0001$).

Следует подчеркнуть, что на фоне терапии ИНД / ГЛИ показатели частоты сердечных сокращений, артериального давления, а также частота аритмий, концентрация N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT proBNP) не отличались от плацебо [29].

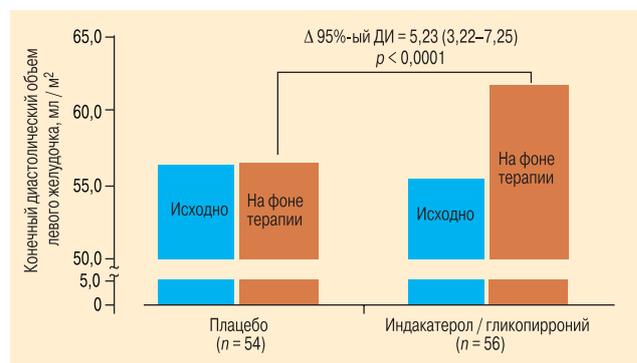


Рис. 1. Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на конечный диастолический объем левого желудочка [29]

Figure 1. An impact of indacaterol/glycopyrronium fixed combination on the left ventricular end diastolic volume [29]

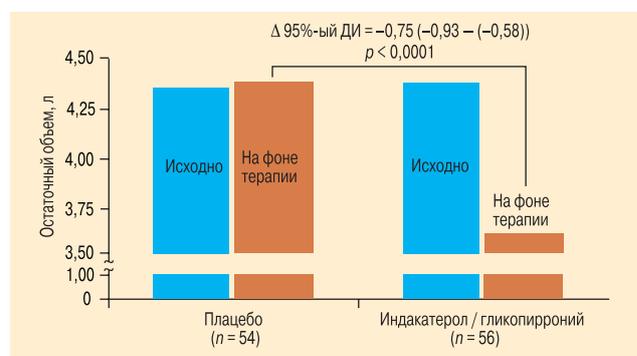


Рис. 2. Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на параметры легочной гиперинфляции [29]

Figure 2. An impact of indacaterol/glycopyrronium fixed combination on lung hyperinflation [29]

CLAIM – первое исследование, в котором оценивалось влияние терапии ДДБА / ДДАХП на сердечные параметры, включая КДО ЛЖ в качестве первичной конечной точки. Увеличение КДО ЛЖ, отражающее увеличение преднагрузки, ведет к увеличению ФВ. Увеличение преднагрузки основано, вероятно, на нескольких механизмах: механическое уменьшение легочных объемов и внутригрудного давления, а также вазодилатация за счет уменьшения гипоксической вазоконстрикции сосудов легких. Отличительной особенностью исследования CLAIM также был отбор пациентов с ХОБЛ и гиперинфляцией, среди которых продемонстрировано более выраженное уменьшение гиперинфляции легких при использовании ИНД / ГЛИ.

Уменьшение гиперинфляции легких и увеличение КДО ЛЖ на фоне использования двойной бронходилатации у больных ХОБЛ имеет важное практическое значение. Существенное уменьшение гиперинфляции легких под воздействием ДДБА / ДДАХП свидетельствует о том, что данное патофизиологическое нарушение может быть, по крайней мере, частично обратимым и его следует рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени.

Безусловно, в дальнейшем потребуются более масштабное исследование, охватывающее более гетерогенную группу больных, в т. ч. с наличием сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Однако уже сейчас следует признать, что результаты исследования CLAIM дают предпосылки для расширения показаний к использованию ИНД / ГЛИ у больных ХОБЛ.

Вызывают также интерес и данные метаанализа, согласно которым терапия ИНД / ГЛИ оказывала значимое ($p < 0,05$) по сравнению с монокомпонентами протективное действие в отношении серьезных сердечно-сосудистых событий (ОШ – 0,39; 95%-ный ДИ – 0,08–1,86) [19].

В объединенном анализе данных безопасности терапии ИНД / ГЛИ в течение 6 мес., основанных на исследованиях SHINE, ILLUMINATE, ENLIGHTEN и ARISE ($n = 3\ 153$), показано, что частота развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных событий у пациентов с ХОБЛ, получавших ИНД / ГЛИ, была сходной с таковой у получавших терапию тиаотропием (1,8 и 1,7 % соответственно) и ниже, чем в случае приема плацебо (2,6 %) [30, 31].

По результатам анализа 14 клинических исследований ($n = 11\ 404$) J.A. Wedzicha et al. [32] установлено, что частота сердечно-сосудистых событий и мерцательной аритмии на фоне терапии ИНД / ГЛИ не отличается от плацебо (ОШ – 0,60; 95%-ный ДИ – 0,29–1,24; ОШ – 1,03; 95%-ный ДИ – 0,49–2,18 соответственно).

Влияние терапии комбинацией индакатерол / гликопирроний на частоту обострений

Обострения ХОБЛ оказывают существенное влияние на течение заболевания и его прогноз, существенно снижая качество жизни пациентов и уве-

личивая смертность. Воздействие различных видов терапии на частоту обострений ХОБЛ требует отдельного рассмотрения не только в связи с высокой значимостью данного показателя, но и вследствие наличия когорты больных с высокой частотой обострений, не зависящей от степени тяжести ХОБЛ, т. е. параметров функции легких, и клинических проявлений болезни [33].

По результатам недавно проведенных исследований подтверждена высокая эффективность комбинации ИНД / ГЛИ для уменьшения риска обострений ХОБЛ.

В двойном слепом рандомизированном исследовании LANTERN в течение 26 нед. проводилось сравнение терапии ИНД / ГЛИ и салметеролом / флутиказоном по влиянию на число обострений у больных ХОБЛ ($n = 774$) с низким риском обострений. По сравнению с терапией салметеролом / флутиказоном на фоне приема ИНД / ГЛИ отмечено достоверное уменьшение числа среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31 % (ОШ – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,48–1,0; $p = 0,048$) [21]. При этом число нежелательных явлений было существенно ниже в группе ИНД / ГЛИ, особенно различалась частота развития внебольничных пневмоний (0,8 % в группе ИНД / ГЛИ vs 2,7 % в группе сравнения).

В исследовании FLAME ($n = 3\ 062$) сравнивалось влияние на частоту обострений ХОБЛ комбинации ИНД / ГЛИ и салметерола / флутиказона у больных ХОБЛ с выраженной одышкой (≥ 2 баллов по шкале mMRC) и анамнезом обострений в течение последнего года. При этом продемонстрировано более значимое снижение числа обострений среди больных, получавших ИНД / ГЛИ: различие по числу всех обострений составило 11 % ($p = 0,003$) (рис. 3), а по числу среднетяжелых и тяжелых обострений – 17 % ($p < 0,001$). В случае приема ИНД / ГЛИ время до первого обострения ХОБЛ достоверно ($p < 0,001$) увеличивалось на 16 %, а до первого тяжелого обострения – на 19 % ($p = 0,047$). Важно подчеркнуть, что в отличие от салметерола / флутиказона, эффективность ИНД / ГЛИ не зависела от уровня эозинофилии периферической крови [32, 33].

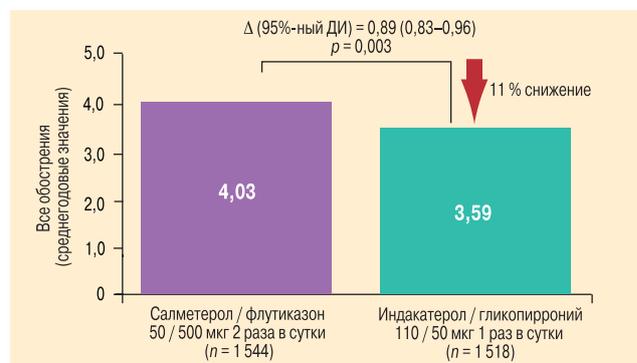


Рис. 3. Сравнение комбинации индакатерол / гликопирроний с комбинацией салметерол / флутиказон по снижению среднегодового уровня всех обострений хронической обструктивной болезни легких (легких, средней тяжести и тяжелых) [11]

Figure 3. A comparison of annual rate of total (mild, moderate and severe) COPD exacerbations using indacaterol/glycopyrronium vs salmeterol/fluticasone [11]

В исследовании *A.R.Anzueto et al.* [34] сравнивалось влияние ИНД / ГЛИ и тиотропия, а также салметерола / флутиказона на риск клинически значимого ухудшения ХОБЛ (падение ОФВ₁ на > 100 мл, или ухудшение качества жизни по SGRQ на ≥ 4 балла, или обострение заболевания средней степени тяжести / тяжелое) в течение 26 нед. наблюдения. При приеме ИНД / ГЛИ существенно уменьшался риск возникновения ухудшения ХОБЛ по сравнению как с тиотропием (ОР – 0,72; 95%-ный ДИ – 0,61–0,86; $p = 0,0003$), так и с терапией салметеролом / флутиказоном (ОР – 0,67; 95%-ный ДИ – 0,61– 0,88; $p < 0,0001$).

Согласно полученным результатам подтверждено, что использование комбинации ДДБА / ДДАХП, в частности ИНД / ГЛИ у больных ХОБЛ с высоким риском обострений, предпочтительнее, чем использование монокомпонентов и иГКС / ДДБА.

Точный механизм влияния ДДБА / ДДАХП на частоту обострений до конца не изучен, однако предполагается, что в основе лежит уменьшение гиперинфляции легких, улучшение вентиляции легких и мукоцилиарного клиренса, уменьшение продукции слизи и тяжести симптомов и их вариабельности, а также потенциальный противовоспалительный эффект (в т. ч. за счет уменьшения высвобождения ацетилхолина эпителиальными клетками) [35].

Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на ремоделирование дыхательных путей

Персистирующее воспаление дыхательных путей ведет к повреждению структуры стенок дыхательных путей, их ремоделированию, обнаруживаемому с ранних стадий БА и ХОБЛ. На падение ОФВ₁ в большей степени оказывает влияние фиброз малых дыхательных путей при ХОБЛ, чем эмфизема [36].

Наиболее известным профиброгенным медиатором является трансформирующий фактор роста-β (*Transforming growth factor TGF-β*) [37]. Однако недавно получены доказательства потенциальной роли ацетилхолина как паракринного / аутокринного медиатора, регулирующего развитие фиброза дыхательных путей [38]. Показано, что ацетилхолин может вырабатываться клетками респираторного эпителия и воспалительными клетками и стимулировать пролиферацию легочных фибробластов, продукцию ими коллагена, TGF-β, а также экспрессию α-актина гладких мышц [39, 40]. Эти данные указывают на новый аспект в патогенезе ХОБЛ, который следует учитывать при выборе терапевтической тактики.

В исследовании *Y.Namba et al.* на фибробластах, полученных из легочной ткани больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести, изучалось влияние ИНД / ГЛИ на сокращение коллагенового геля, отражающего продукцию α-актина гладких мышц активированными миофибробластами [41]. В рамках данной работы показано, что ИНД / ГЛИ уменьшает индуцированное ацетилхолином и TGF-β₁ сокращение коллагенового геля и экспрессию α-актина гладких мышц фибробластами легочной ткани. Стоит отметить, что культура фибробластов, полученная от пациентов с ХОБЛ, по сравнению с культурой клеток группы контроля характеризовались большей чувствительностью к воздействию ацетилхолина и TGF-β₁ [41]. Полученные данные созвучны с результатами другого исследования, согласно которым, уровень экспрессии мускариновых рецепторов на фибробластах у больных ХОБЛ выше, чем у здоровых лиц [42].

Синергичное действие ИНД / ГЛИ в отношении ремоделирования дыхательных путей обусловлено, с одной стороны, прямой блокадой ГЛИ связывания

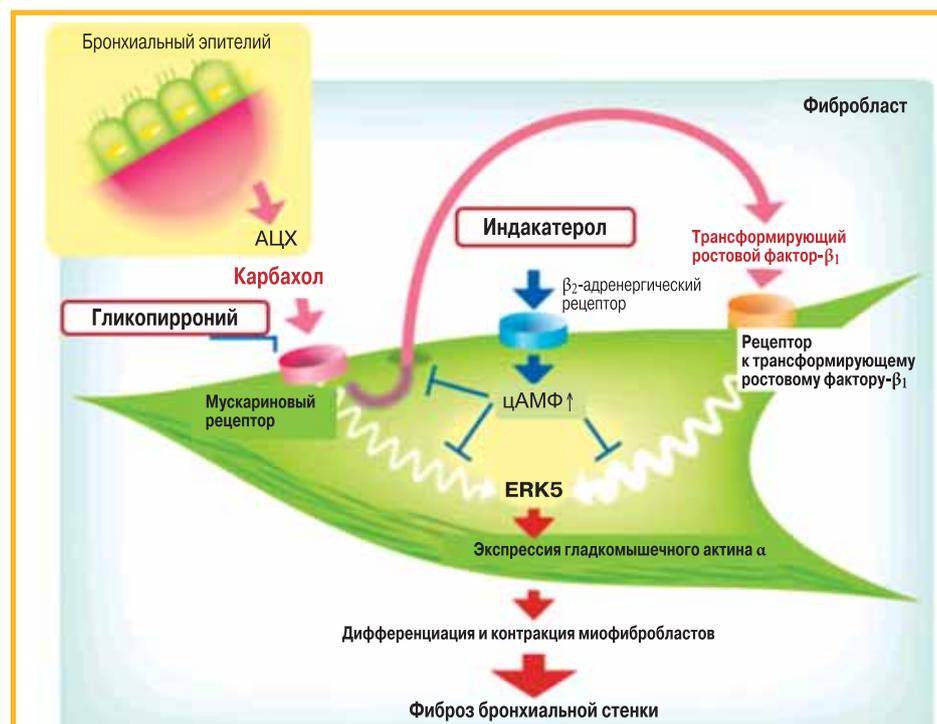


Рис. 4. Влияние комбинации индакатерол / гликопирроний на фиброз дыхательных путей [41]

Figure 4. An impact of indacaterol/glycopyrronium fixed combination on the airway fibrosis [41]

ацетилхолина с мускариновым рецептором, а с другой — нарушением ИНД сигнальных путей как от мускариновых рецепторов, так и от TGF- β_1 , активирующих ERK5 (*extracellular signal-regulated kinase-5* — киназа, регулируемая внеклеточными сигналами 5) (рис. 4). Полученные данные открывают новые перспективы в лечении ХОБЛ и позволяют рассматривать комбинацию ИНД / ГЛИ в качестве средства, предотвращающего развитие фиброза дыхательных путей на ранней стадии ХОБЛ.

Заключение

Современные требования к терапии ХОБЛ достаточно высоки: должны быть обеспечены круглосуточный контроль над симптомами заболевания, уменьшение частоты обострений, замедление прогрессирования заболевания, отсутствие негативного влияния на сопутствующие заболевания и минимальное число побочных эффектов. Существенным преимуществом при выборе препарата для лечения ХОБЛ является также возможность его использования однократно в течение суток в сочетании с быстрым началом действия, что способствует повышению приверженности терапии.

Расширение спектра фармакологических средств для лечения ХОБЛ предоставляет возможность индивидуального подбора терапии для каждого конкретного больного с учетом клинической симптоматики, респираторной патофизиологии, частоты и тяжести обострений ХОБЛ, сопутствующих заболеваний, а также предпочтений пациента по выбору средства доставки и доступности препаратов.

На сегодняшний день для препарата ИНД / ГЛИ (Ультибро® Бризхалер®) накоплена весомая доказательная база, подтверждающая его эффективность в улучшении функциональных параметров, симптомов болезни, качества жизни пациентов, снижении частоты обострений ХОБЛ и потребности в препаратах неотложной помощи. При этом результаты новых исследований свидетельствуют о том, что раннее назначение комбинации ИНД / ГЛИ вместо монотерапии ДДБА, ДДАХП или комбинации иГКС / ДДБА имеет ряд преимуществ у многих пациентов с ХОБЛ, в частности у больных с выраженной гиперинфляцией легких и ассоциированными с ней изменениями внутрисердечной гемодинамики, а также у лиц с частыми обострениями ХОБЛ в анамнезе.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Литература

1. Roche N. Stable COPD treatment: where are we? *COPD*. 2018, Apr. 2: 1–7. DOI: 10.1080/15412555.2018.1445214 [Epub ahead of print].
2. GOLD 2018. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated 2018. Available at: <http://www.goldcopd.org/> [Accessed 16 May, 2018].
3. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
4. Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2006; (5): 82–96.
5. Donohue J.F., Jones P.W., Bartels C. et al. Correlations between FEV₁ and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 49: 11–19. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.12.005.
6. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P. et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD*. 2014; 12 (2): 175–181. DOI: 10.3109/15412555.2014.922172.
7. Ficker J.H., Rabe K.F., Welte T. Role of dual bronchodilators in COPD: a review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 19–33. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.04.002.
8. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care. Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
9. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
10. Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (2): 130–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000450.
11. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
12. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
13. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
14. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Двойная бронходилатация новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2015; (3): 24–32.
15. Авдеев С.Н. Значение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов в терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2015; 25 (1): 93–100. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-93-100.
16. Cazzola M., Rogliani P. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Comp. Eff. Res.* 2017; 6 (7): 627–636. DOI: 10.2217/cer-2017-0037.
17. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy

- py: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
18. Mahler D.A., Kerwin E., Ayers T. et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrronate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1068–1079. DOI: 10.1164/rccm.201505-1048OC.
 19. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment stable COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
 20. Vogelmeier C.F., 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. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 140. DOI: 10.1186/s12931-017-0622-x.
 21. Zhong N., Wang C., Zhou N. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 5 (10): 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
 22. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
 23. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
 24. Martinez F.J., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (12): 1326–1334. DOI: 10.1164/rccm.200510-1677OC.
 25. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S. et al. Percent emphysema, airflow obstruction and impaired left ventricular filling. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (3): 217–227. DOI: 10.1056/NEJMoa0808836.
 26. Kawut S.M., Poor H.D., Parikh M.A. et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (19): 2000–2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.991.
 27. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010; 138 (1): 32–38. DOI: 10.1378/chest.09-2810.
 28. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest.* 2013; 144 (4): 1143–1151. DOI: 10.1378/chest.13-0183.
 29. Hohfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 368–378. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7.
 30. Ferguson G., Barnes N., Mehta R. et al. Cardio- and cerebro-vascular safety profile of QVA149 in patients with COPD: a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): P4139.
 31. Авдеев С.Н. Новая фиксированная комбинация длительнодействующих антихолинергика гликопиррония бромид и β_2 -агониста индакатерола: перспективы терапии ХОБЛ. *Медицинский совет.* 2016; (15): 11–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-11-16.
 32. Wedzicha J.A., Dahl R., Buhl R. et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir. Med.* 2014; 108 (10): 1498–1507. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.011.
 33. Авдеев С.Н. Стратегии профилактики обострений хронической обструктивной болезни легких. *Доктор.ру.* 2017; 10 (139): 40–48.
 34. Anzueto A.R., Vogelmeier C.F., Kostikas K. et al. The effect of indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or salmeterol/fluticasone on the prevention of clinically important deterioration in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 1325–1337. DOI: 10.2147/COPD.S133307.
 35. Beeh K.M., Burgel P.R., Franssen F.M.E. et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (2): 139–149. DOI: 10.1164/rccm.201609-1794CI.
 36. Bhatt S.P., Soler X., Wang X. et al. Association between functional small airway disease and FEV₁ decline in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (2): 178–84. DOI: 10.1164/rccm.201511-2219OC.
 37. Gohy S.T., Detry B.R., Lecocq M. et al. Polymeric immunoglobulin receptor down-regulation in chronic obstructive pulmonary disease. Persistence in the cultured epithelium and role of transforming growth factor- β . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (5): 509–521. DOI: 10.1164/rccm.201311-1971OC.
 38. Kistemaker L.E., Oenema T.A., Meurs H., Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012; 91 (21-22): 1126–1133. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.02.021.
 39. Haag S., Matthiesen S., Juergens U.R., Racke K. Muscarinic receptors mediate stimulation of collagen synthesis in human lung fibroblasts. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (3): 555–562. DOI: 10.1183/09031936.00129307.
 40. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154 (8): 1558–1571. DOI: 10.1038/bjp.2008.185.
 41. Namba Y., Togo S., Tulafu M. et al. Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 46. DOI: 10.1186/s12931-017-0529-6.
 42. Profita M., Bonanno A., Siena L. et al. Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329 (2): 753–63. DOI: 10.1124/jpet.108.145888.

Поступила 16.05.18

References

1. Roche N. Stable COPD treatment: where are we? *COPD.* 2018, Apr. 2: 1–7. DOI: 10.1080/15412555.2018.1445214 [Epub ahead of print].
2. GOLD 2018. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Updated 2018. Available at: <http://www.goldcopd.org/> [Accessed 16 May, 2018].
3. Rossi A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in

- COPD. *Respir. Med.* 2015; 109 (7): 785–802. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.03.010.
4. Avdeev S.N. Lung hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2006; (5): 82–96 (in Russian).
 5. Donohue J.F., Jones P.W., Bartels C. et al. Correlations between FEV₁ and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2018; 49: 11–19. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.12.005.
 6. Cazzola M., Calzetta L., Page C.P. et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD.* 2014; 12 (2): 175–181. DOI: 10.3109/15412555.2014.922172.
 7. Ficker J.H., Rabe K.F., Welte T. Role of dual bronchodilators in COPD: a review of the current evidence for indacaterol/glycopyrronium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2017; 45: 19–33. DOI: 10.1016/j.pupt.2017.04.002.
 8. Van der Molen T., Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim. Care. Respir. J.* 2012; 21 (1): 101–108. DOI: 10.4104/pcrj.2011.00102.
 9. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1599–1609. DOI: 10.1183/09031936.00124013.
 10. Deas S.D., Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24 (2): 130–137. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000450.
 11. Wedzicha J.A., Banerji D., Chapman K.R. et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (23): 2222–2234. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385.
 12. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; (13): 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
 13. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision-making algorithm. *Pul'monologiya.* 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
 14. Avdeev S.N., Trushenko N.V. Dual bronchodilation: a novel paradigm of continued therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2015; (3): 24–32 (in Russian).
 15. Avdeev S.N. A role of fixed combinations of long-acting anticholinergics and long-acting β_2 -agonists in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2015; 25 (1): 93–100. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-93-100 (in Russian).
 16. Cazzola M., Rogliani P. Comparative effectiveness of indacaterol/glycopyrronium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J. Comp. Eff. Res.* 2017; 6 (7): 627–636. DOI: 10.2217/cer-2017-0037.
 17. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494. DOI: 10.1183/09031936.00200212.
 18. Mahler D.A., Kerwin E., Ayers T. et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: efficacy and safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus its monocomponents and placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (9): 1068–1079. DOI: 10.1164/rccm.201505-1048OC.
 19. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment stable COPD. *Chest.* 2016; 149 (5): 1181–1196. DOI: 10.1016/j.chest.2016.02.646.
 20. Vogelmeier C.F., 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. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 140. DOI: 10.1186/s12931-017-0622-x.
 21. Zhong N., Wang C., Zhou N. et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2015; 5 (10): 1015–1026. DOI: 10.2147/COPD.S84436.
 22. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60. DOI: 10.1016/S2213-2600(12)70052-8.
 23. Beeh K.M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108 (4): 584–592. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.01.006.
 24. Martinez F.J., Foster G., Curtis J.L. et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (12): 1326–1334. DOI: 10.1164/rccm.200510-1677OC.
 25. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S. et al. Percent emphysema, airflow obstruction and impaired left ventricular filling. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (3): 217–227. DOI: 10.1056/NEJMoa0808836.
 26. Kawut S.M., Poor H.D., Parikh M.A. et al. Cor pulmonale parvus in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema: the MESA COPD study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (19): 2000–2009. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.07.991.
 27. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010; 138 (1): 32–38. DOI: 10.1378/chest.09-2810.
 28. Smith B.M., Prince M.R., Hoffman E.A. et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest.* 2013; 144 (4): 1143–1151. DOI: 10.1378/chest.13-0183.
 29. Hohfeld J.M., Vogel-Claussen J., Biller H. et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir. Med.* 2018; 6 (5): 368–378. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30054-7.
 30. Ferguson G., Barnes N., Mehta R. et al. Cardio- and cerebro-vascular safety profile of QVA149 in patients with COPD: a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): P4139.
 31. Avdeev S.N. A novel fixed combination of long-acting anticholinergic glycopyrronium bromide and long-acting β_2 -agonist indacaterol: perspectives of therapy for COPD. *Meditsinskiy sovet.* 2016; (15): 11–16. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-15-11-16 (in Russian).
 32. Wedzicha J.A., Dahl R., Buhl R. et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glyco-

- pyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir. Med.* 2014; 108 (10): 1498–1507. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.07.011.
33. Avdeev S.N. Preventive strategies for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Doktor.ru* 2017; 10 (139): 40–48 (in Russian).
34. Anzueto A.R., Vogelmeier C.F., Kostikas K. et al. The effect of indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium or salmeterol/fluticasone on the prevention of clinically important deterioration in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017; (12): 1325–1337. DOI: 10.2147/COPD.S133307.
35. Beeh K.M., Burgel P.R., Franssen F.M.E. et al. How do dual long-acting bronchodilators prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 196 (2): 139–149. DOI: 10.1164/rccm.201609-1794CI.
36. Bhatt S.P., Soler X., Wang X. et al. Association between functional small airway disease and FEV₁ decline in COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194 (2): 178–84. DOI: 10.1164/rccm.201511-2219OC.
37. Gohy S.T., Detry B.R., Lecocq M. et al. Polymeric immunoglobulin receptor down-regulation in chronic obstructive pulmonary disease. Persistence in the cultured epithelium and role of transforming growth factor- β . *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190 (5): 509–521. DOI: 10.1164/rccm.201311-1971OC.
38. Kistemaker L.E., Oenema T.A., Meurs H., Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1126–1133. DOI: 10.1016/j.lfs.2012.02.021.
39. Haag S., Matthiesen S., Juergens U.R., Racke K. Muscarinic receptors mediate stimulation of collagen synthesis in human lung fibroblasts. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (3): 555–562. DOI: 10.1183/09031936.00129307.
40. Wessler I., Kirkpatrick C.J. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br. J. Pharmacol.* 2008; 154 (8): 1558–1571. DOI: 10.1038/bjp.2008.185.
41. Namba Y., Togo S., Tulafu M. et al. Combination of glycopyrronium and indacaterol inhibits carbachol-induced ERK5 signal in fibrotic processes. *Respir. Res.* 2017; 18 (1): 46. DOI: 10.1186/s12931-017-0529-6.
42. Profita M., Bonanno A., Siena L. et al. Smoke, choline acetyltransferase, muscarinic receptors and fibroblast proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 329 (2): 753–63. DOI: 10.1124/jpet.108.145888.

Received May 16, 2018