

Влияние комбинированной терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом на состояние респираторной и сердечно-сосудистой систем у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

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

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

Резюме

Респираторная и сердечно-сосудистая системы тесно взаимосвязаны, при этом в случае хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на их статус может оказать влияние терапия бронходилататорами. На примере 2 клинических наблюдений рассматривается возможность перехода от монотерапии индакатеролом к комбинированной терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом с анализом динамики изменений соответствующих респираторных и кардиоваскулярных показателей у пациентов с ХОБЛ тяжелой степени. Продемонстрирована тенденция к уменьшению бронхообструкции, улучшению субъективных ощущений, сократительной способности левого и правого желудочков и вариабельности ритма сердца.

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

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-747-752

Respiratory and cardiovascular effects of combined therapy with indacaterol and glycopyrronium bromide in chronic obstructive pulmonary disease

N.Sh.Zagidullin, R.Kh.Zulkarneev, Yu.F.Safina, Yu.G.Aznabaeva, Sh.Z.Zagidullin

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

Summary

The aim of this article was to investigate respiratory and cardiovascular effects of combined therapy with indacaterol and glycopyrronium bromide in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Methods.* Two clinical cases are reported in the article. Both patients were treatment with long-acting beta-2-agonist indacaterol for 3 months followed by 3-month treatment with combined therapy with indacaterol and glycopyrronium bromide. We assessed arterial stiffness, pulse wave velocity rate, the heart rhythm variability, used spirometry and echocardiography, CAT and MMRC scales. *Results.* Combined inhalation therapy resulted in significant increase in FEV₁ and FVC, reduction in dyspnea, improvement in arterial oxygen saturation. Arterial stiffness was not changed, but the heart rhythm autonomic regulation improved in both patients. A tendency to increase in the left heart ejection fraction was also found. *Conclusion.* Our data are consistent with results of other clinical trials of indacaterol and glycopyrronium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, Indacaterol, glycopyrronium bromide, arterial stiffness, right ventricle, heart rate variability.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой поддающееся лечению и профилактике заболевание и характеризуется стойким снижением объема воздушного потока, которое сопровождается патологической воспалительной реакцией в дыхательных путях и легких в ответ на воздействие газов и частиц [1]. В качестве терапии первой линии при ХОБЛ любой степени тяжести рекомендуется применение бронходилататоров. В настоящее время существуют бронходилататоры различных по механизму и действию типов — β -адреномиметики и М-холинолитики короткого и длительного действия [1]. Предпочтение отдается препаратам длительного и ультрадлительного действия, таким как индакатерол и гликопиррония бромид.

Молекула индакатерола была создана из модифицированной гидрофильной головной группы молекулы формотерола, обеспечивающего его высокую внут-

реннюю активность, и липофильного хвоста — более ригидного, компактного и короткого по сравнению с салметеролом [2]. Это позволяет отнести препарат к β_2 -агонистам ультрадлительного действия. Эффективность и безопасность препарата были доказаны в ряде рандомизированных клинических исследований INLIGHT-1 [3], INDORSE [4], INVOLVE [5], в т. ч. по сравнению с другими препаратами. 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 порошковый ингалятор Бризхалер.

Современный длительно действующий М-холинолитик гликопиррония бромид также ингалируется через устройство Бризхайлер. Препарат применяется 1 раз в сутки, обычно утром, что обеспечивает выраженный бронходилатационный эффект в течение всего дня [6, 7]. Клиническая эффективность и без-

опасность препарата была показана в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследованиях III фазы GLOW I-III (*GLycopyrroonium bromide in chronic Obstructive pulmonary disease air Ways*) у больных средней и тяжелой ХОБЛ [2, 8, 9].

ХОБЛ различной степени тяжести в более чем 50 % случаев сопутствуют взаимоотяжеляющие друг друга кардиоваскулярные заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия, аритмии и другая патология [10, 11]. Этому способствуют также средний и пожилой возраст пациентов, курение, плохой комплаенс и другие факторы. Показано, что многие препараты, которые используются в лечении ХОБЛ, оказывают негативное действие на сердечно-сосудистую систему, например β -агонисты и метилксантин, увеличивая частоту сердечных сокращений (ЧСС), потребность в кислороде, обладая проаритмогенным влиянием, могут послужить неблагоприятным фактором при ИБС [12, 13]. В связи с частым вовлечением в патологический процесс при хронических заболеваниях легких правых отделов сердца с развитием вторичной легочной гипертензии и легочного сердца при ХОБЛ особенно важным становится контроль над состоянием именно данных отделов сердца. Из-за весьма затруднительного определения фракции выброса правого желудочка (ПЖ) используются специальные эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры, одним из которых является показатель TAPSE (*Tricuspid Annulus Plain Systolic Excursion* – плоскостная экскурсия кольца трикуспидального клапана). Он отражает экскурсию фиброзного кольца аортального клапана и коррелирует со временем дожития пациентов [14].

В данной статье рассматривается влияние 3-месячной терапии пролонгированным β_2 -агонистом индакатеролом с последующей еще в течение 3 мес. его комбинации с гликопиррония бромидом на состояние респираторной и кардиоваскулярной систем: жесткость сосудистой стенки, скорость пульсовой волны (СПВ), вариабельность ритма сердца (ВРС), а также состояние различных отделов сердца на примере больных ($n = 2$) ХОБЛ тяжелой степени.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент А. 72 лет. Впервые диагноз ХОБЛ тяжелой степени; эмфизема легких; пневмосклероз; дыхательная недостаточность II степени был установлен 4 года назад. В анамнезе – 50 лет курения (индекс курения (ИК) – 50 пачко-лет). В настоящее время не курит в течение 5 лет. Жалобы на значительную одышку, слабость, ограничение физической активности. В последние 1,5 года принимал ингаляционно сальбутамол 400 мг или комбинированный скоромодеющий препарат из короткодействующих компонентов: ипратропия бромид / фенотерола гидробромид 0,02 / 0,05 мкг по потребности. В последний месяц потребность в сальбутамоле возросла до 3–5 ингаляций в день.

На 1-м визите проводилось тестирование с помощью модифицированной шкалы одышки (*Modified Medical Research Council – mMRC*) и оценочного теста ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*), спирометрия с бронходилатационным тестом (через 15 мин после приема сальбутамола 400 мкг через спейсер) по стандартам *American Thoracic Society* (2011) с определением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), форсированной жизнен-

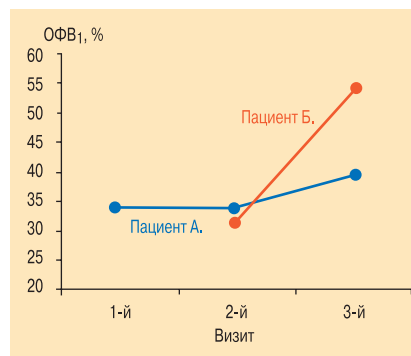


Рис. 1. Динамика $ОФВ_1$ у пациентов А. и Б. от визита 1 к визиту 3
Figure 1. Change in FEV_1 in patients A. and B. from the 1st visit to the 3rd visit

ной емкости легких (ФЖЕЛ) и индекса Тиффно ($ОФВ_1 / ФЖЕЛ$). С помощью апланационной тонометрии (*SphygmoCor*, Австралия) оценивалась артериальная жесткость и СПВ с оценкой следующих параметров: систолическое аортальное давление (S_p), диастолическое давление (D_p), пульсовое давление (P_p), амплификация, амплифицированное давление (AP). Далее измерялась ВРС в течение 10 мин в положении лежа с определением индекса триангуляции, частотных спектров *high frequency* (HF), *low frequency* (LF) – максимальное значение, нормализованный показатель, соотношение спектров LH / HF и общей мощности (*total power – TP*). После этого выполнялась ЭхоКГ с определением фракции выброса (ФВ) и укорочения (ФУ) левого желудочка (ЛЖ), среднего диастолического давления в легочной артерии (СДЛА), показателя TAPSE и размеров желудочков и предсердий. После обследования пациент начинал прием индакатерола 150 мкг 1 раз в сутки в течение 3 мес., затем состоялся визит 2, на котором после аналогичного обследования в связи с отсутствием значительной динамики одышки к терапии индакатеролом был добавлен гликопиррония бромид (доза однократной суточной ингаляции – 50 мкг). Еще через 90 дней состоялся визит 3. За данный период у пациента не отмечено серьезных нежелательных явлений: госпитализаций, обострений и вызовов скорой медицинской помощи.

В целом по анкетам CAT и mMRC от визита 1 к визиту 2 отмечена положительная динамика: по mMRC – снижение баллов на визите 2 до 1 балла, а по CAT на визитах 2 и 3 – снижение на 2–3 балла (табл. 1). Спирометрические тесты также показали позитивную динамику – если $ОФВ_1$ на визитах 1 и 2 составил 34 %, то на визите 3 данный показатель повысился до 39 % (рис. 1). ФЖЕЛ также значительно повысилась – с 59 до 65 %. Сатурация кислородом (SpO_2) с каждым визитом увеличивалась на 1 %.

Не отмечено определенной динамики ЧСС и уровня АД, в то же время была выявлена тенденция к снижению к визиту 3 показателей жесткости сосудистой стенки: P_p , амплификации P_p и AP (табл. 2). Показатель СПВ снизился через первые 3 мес. с 9,8 до 7,7 м / с. Значительная динамика отмечена при анализе ВРС: снижение спектра LF, повышение HF, смещение соотношения LF / HF в сторону HF и очень высокие показатели TP через 180 дней (увеличение со 103 до 27 861), рис. 2.

По результатам ЭхоКГ выявлена тенденция к снижению почти по всем систолическим и диастолическим размерам полостей сердца (табл. 3). Уровень СДЛА снизился на 3 мм к визитам 2 и 3, продемонстрирована тенденция к увеличению показателя TAPSE (рис. 3). В течение данного периода наблюдения достаточно неожиданно установлено увеличение ФВ и ФУ ЛЖ.

Таблица 1
Динамика респираторных показателей у пациента А.
Table 1
Change in respiratory parameters in patient A.

Параметр	Визит 1, 1-й день	Визит 2, 90-й день	Визит 3, 180-й день
mMRC, баллы	2	1	1
CAT, баллы	18	15	16
$ОФВ_1$, % _{долж.}	34	34	39
ФЖЕЛ, % _{долж.}	59	57	65
Индекс Тиффно, % _{долж.}	58	51	50
SpO_2 , %	95	96	97

Таблица 2
Динамика изменения показателей кардиоваскулярных параметров у пациента А.
Table 2
Change in cardiovascular parameters in patient A.

Параметр	Визит 1, 1-й день	Визит 2, 90-й день	Визит 3, 180-й день
ЧСС (среднее за 10 мин), в минуту	89	73	83
АД, мм рт. ст.:			
САД	120	152	120
ДАД	90	90	80
Артериальная жесткость, мм рт. ст.:			
S _p	112	140	110
D _p	91	91	81
P _p	21	49	29
Амплификация P _p , %	142	129	125
AP, мм рт. ст.	4	15	5
СПВ, м / с	9,8	7,7	8,2
ВРС			
HRV <i>Triangular Index</i>	3,3	6	7,2
LF _{norm}	83	9,4	34,2
HF _{norm}	17	90	65,8
LF / HF	4,88	0,1	0,52
TP	103	8 611	27 861

Примечание: САД – систолическое, ДАД – диастолическое АД; HRV *Triangular Index* – триангулярный индекс.

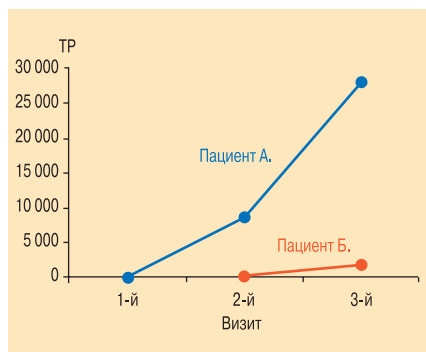


Рис. 2. Динамика показателя TP при анализе ВРС у пациентов А. и Б. от визита 1 к визиту 3
Figure 2. Change in TP as a part of the heart rhythm variability analysis in patients A. and B. from the 1st visit to the 3rd visit

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Б. 56 лет. Курил в течение 40 лет (ИК – 40 пачко-лет), но 1 годом ранее прекратил. Диагноз ХОБЛ тяжелой степени; эмфизема легких; пневмосклероз; дыхательная недостаточность II степени был выставлен 1 год назад. В течение 1 мес. до визита для купирования приступов принимал индакатерол 150 мг 1 раз в сутки и Вентолин 400 мг 1 раз в сутки. Как и у пациента А., в последние недели частота ингаляций салбутамола вследствие одышки возросла до 6–8 раз.

На момент 1-го обследования пациент Б. в течение 1 мес. уже принимал индакатерол в дозе 150 мкг 1 раз в сутки, однако должного контроля одышки и качества жизни достичь не удалось. В связи с этим терапия была начата сразу с визита 2 и индакатерол был дополнен М-холинолитиком гликопиррония бромидом (50 мкг 1 раз в сутки) и отслежена динамика состояния. На визите 3 через 3 мес. терапии индакатеролом и гликопиррония бромидом у пациента Б. отмечена значительная положительная динамика: уменьшилось количество баллов по шкалам mMRC и САТ, улучшилась SpO₂ с 95 до 96 % и показатели обструкции по спирометрии: ОФВ₁ – с 31 до 54 %, ФЖЕЛ – с 47 до 65 % (см. рис. 1; табл. 4).

Через 3 мес. на визите 3, как и у пациента А., не отмечено определенной динамики ЧСС и уровня АД так же, как и показателей артериальной жесткости (табл. 5). Как и у пациента А. в клиническом наблюдении 1, отмечена значительная позитивная дина-

Таблица 3
Динамика изменений показателей ЭхоКГ у пациента А.
Table 3
Change in echocardiography parameters in patient A.

Параметр	Визит 1, 1-й день	Визит 2, 90-й день	Визит 3, 180-й день
КДР ЛЖ, мм	44	41	45
КСР ЛЖ, мм	32	29	28
КДР ПЖ, мм	38	36	34
КСР ПЖ, мм	30	28	26
КДР ЛП, мм	43	42	43
КСР ЛП, мм	30	29	29
КДР ПП, мм	45	33	39
КСР ПП, мм	43	32	32
ФВ (Teicholz), %	53	55	68
ФУ, %	27	28	38
СДЛА, мм	30	27	27
TAPSE, мм	18	20	21

Примечание: КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие.

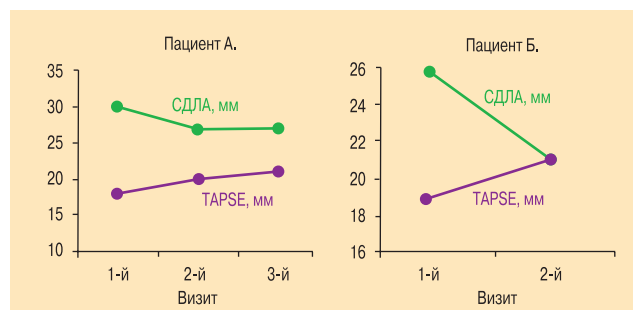


Рис. 3. Динамика показателей СДЛА и TAPSE у пациентов А. и Б.
Figure 3. Change in sPAP and TAPSE in patients A. and B.

мика ВРС: снижение спектра LF, увеличение HF, смещение соотношения LF / HF в сторону HF и рост показателя TP (см. рис. 2).

По основным систолическим и диастолическим размерам полостей сердца при выполнении ЭхоКГ определенной тенденции не отмечено, однако как и у пациента А., уровень СДЛА снижался до нормальных значений, а TAPSE имел тенденцию к увеличению (см. рис. 3; табл. 6). Так же, как и у пациента Б., определялось увеличение ФВ и ФУ ЛЖ.

Как известно, хронические респираторные заболевания, такие как ХОБЛ, могут сопровождаться

Таблица 4
Изменение респираторных показателей у больного Б. от визита 2 к визиту 3
Table 4
Change in respiratory parameters in patient B. from the 2nd visit to the 3rd visit

Показатель	Визит 2, 1-й день терапии	Визит 3, 90-й день терапии
mMRC, баллы	3	1
САТ, баллы	18	13
ОФВ ₁ , % _{долж.}	31	54
ФЖЕЛ, % _{долж.}	47	65
Индекс Тиффно, % _{долж.}	67	64,6
SpO ₂ , %	95	96

Таблица 5
Динамика изменения показателей
кардиоваскулярных параметров
Table 5
Change in cardiovascular parameters

Параметр	Визит 2, 1-й день терапии	Визит 3, 90-й день терапии
ЧСС, (среднее за 10 мин), в минуту	87	83
АД, мм рт. ст.:		
САД	132	128
ДАД	117	115
Артериальная жесткость, мм рт. ст.:		
S _p	117	115
D _p	87	91
P _p	30	24
Амплификация P _p , %	153	159
AP, мм рт. ст.	4	2
СПВ, м / с	6,1	6,3
ВРС		
HRV <i>Triangular Index</i>	6,5	7,9
LF _{norm}	71,6	39,7
HF _{norm}	28,4	60,3
LF / HF	2,52	0,66
TP	270	1 904

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, артериальной гипертензии и ИБС, при которых ухудшается течение заболевания [12, 15, 16]. 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 [13].

Таблица 6
Динамика изменений показателей ЭхоКГ
Table 6
Change in echocardiography parameters

Параметр	Визит 2, 1-й день терапии	Визит 3, 90-й день терапии
КДР ЛЖ, мм	35	32
КСР ЛЖ, мм	49	49
КДР ПЖ, мм	27	26
КСР ПЖ, мм	33	34
КДР ЛП, мм	39	31
КСР ЛП, мм	31	29
КДР ПП, мм	38	32
КСР ПП, мм	42	31
ФВ (по Teicholz), %	52	65
ФУ, %	27	36
СДЛА, мм	26	21
TAPSE, мм	19	21

В представленном анализе 2 клинических случаев больных ХОБЛ тяжелой степени (ОФВ₁ – 34 % и 31 %_{доп.}) продемонстрирован недостаточный эффект монотерапии индакатеролом. В 1-м случае (пациент А.) с терапии только β -агонистами короткого действия был осуществлен переход на постоянную терапию β -агонистом ультрадлительного действия индакатеролом 150 мг с добавлением через 3 мес. М-холинолитика гликопиррония бромидом 50 мкг 1 раз в сутки. Во 2-м случае (пациент Б.) больной уже получал индакатерол 150 мкг в течение 1 мес. и к ингаляционной терапии был добавлен гликопиррония бромид 50 мкг 1 раз в сутки. При комбинированной ингаляционной терапии отмечены значительный прирост показателей спирометрии – ОФВ₁ и ФЖЕЛ, уменьшение количества баллов по шкалам mMRC и САТ, а также субъективного ощущения одышки. Более того, в обоих случаях на 1–2 % увеличилась SpO₂ в периферической крови. При анализе кардиоваскулярных параметров выявлены следующие тенденции: АД и артериальная жесткость оставались на стабильном уровне, у обоих пациентов существенно улучшились показатели вегетативной регуляции сердечного ритма, увеличилась исходно сниженная общая ВРС, возросла парасимпатическая модуляция сердечного ритма, что считается важным положительным кардиоваскулярным эффектом при ХОБЛ [17]. У обоих пациентов при выполнении ЭхоКГ отмечена тенденция к увеличению ФВ и ФУ ЛЖ, что требует дальнейшего исследования и вызывает вопросы.

Разработано несколько методик оценки сократительной способности ПЖ, одним из самых информативных способов является выявление показателя TAPSE, который по движению фиброзного кольца в М-режиме определяет контрактильную способность ПЖ [14]. Увеличение данного параметра свидетельствует об улучшении сократительной способности ПЖ, а уменьшение – о его снижении [18]. В обоих случаях отмечена динамика показателей TAPSE, свидетельствующая о возрастании сократительной способности ПЖ, и снижение СДЛА. Позитивные данные динамики состояния респираторной и сердечно-сосудистой систем хорошо соотносятся с данными литературы. По данным мета-анализа, у 4 635 пациентов [19], принимающих индакатерол дольше 6 мес., по сравнению с плацебо не увеличился риск сердечно-сосудистых событий. Более того, при приеме индакатерола наблюдался тренд к снижению риска смерти ($p = 0,054$). Возможно, данные закономерности обусловлены инотропным эффектом при взаимодействии β_2 -агониста индакатерола с β_1 -рецепторами, а также нормализацией вегетативного статуса. Безопасность терапии гликопиррония бромидом оценивались в исследованиях GLOW I, II и III [2, 8, 9]. Препарат хорошо переносился больными ХОБЛ, а частота серьезных и нежелательных явлений была сопоставима с компараторами (тиотропия бромидом и плацебо).

Согласно рекомендациям GOLD [1], начиная со среднетяжелой степени ХОБЛ, требуется ком-

бинированная терапия (длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) + длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП); ДДБА + ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС); длительно действующие холинолитические препараты + иГКС). Данным рекомендациям соответствуют ингаляции как свободной комбинации β_2 -агониста индакатерола и М-холинолитика гликопиррония бромида, так и их фиксированной комбинации, которые используются 1 раз в сутки и обеспечивают эффективный, безопасный и длительный контроль над заболеванием. В настоящее время при наличии данных препаратов как по отдельности, так и в составе комбинированной терапии облегчается индивидуальный подбор терапии, в особенности при средней и тяжелой степени заболевания. В исследовании SHINE показано, что двухкомпонентная терапия более эффективна по влиянию на респираторную функцию, чем гликопирроний, индакатерол или тиотропия бромид в качестве монотерапии [20]. При фиксированной комбинированной терапии отмечено ограничение одышки, реже встречались обострения ХОБЛ, уменьшилось число серьезных нежелательных явлений [21, 22]. Данная комбинация была более эффективна в отношении снижения бронхообструкции, чем некоторые комбинации с ГКС (сальбутамол + флутиказон) [23].

Приведенные клинические наблюдения в целом соответствуют данным клинических исследований в отношении как респираторных, так и кардиоваскулярных параметров.

Исследование было выполнено при поддержке гранта Президента РФ для молодых докторов наук (Н.Ш.Загидуллин). The study was supported by a grant for young Doctors of science (N.Sh.Zagidullin) approved by President of Russian Federation.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за ее содержание и любые возможные договоренности, относящиеся к данной статье, либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора статьи и редакции.

510003/ GENMED/A4/02.15/2000

Литература / References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2013) Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 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. Feldman G., Siler T, Prasad N. et al. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double-blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm. Med*. 2010; 10: 11.
4. Chapman K.R., Rennard S.I., Dogra A. et al. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest*. 2011; 140 (1): 68–75.
5. Dahl R., Chung K.F., Buhl R. et al. Efficacy of a new once daily long-acting inhaled β_2 -agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax*. 2010; 65: 473–479.
6. Buhl R., Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 729–741.
7. Ulrik C.S. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int. J. COPD*. 2012; 7: 673–678.
8. Barnes P.J. Anticholinergic Therapy in Obstructive Airway Disease. Ed. by N.Gross. London; 1993: 88–104.
9. Brown J.H., Taylor P. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Ed. by J.G. Hardman et al. New York; 1996: 141.
10. Lange P., Mogelvang R., Marott J.L. et al. Cardiovascular morbidity in COPD: a study of the general population. *COPD*. 2010; 7: 5–10.
11. 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; 15: 114 (2): 272–277.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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: 253–260.
17. Roque A.L., Valenti V.E., Massetti T. et al. Chronic obstructive pulmonary disease and heart rate variability: a literature update. *Int. Arch. Med*. 2014; 3 (7): 43.
18. 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.
19. 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.
20. Bateman E., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J*. 2013; 42: 1484–1494.
21. Mahler D., 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: 1599–1609.
22. Wedzicha J., Decramer M., Ficker J.H. et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *The Lancet. Lancet Respir. Med*. 2013; 1 (3): 199–209.

23. Zhong N., Wang C., Zhou W. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol / fluticasone combination in patients with COPD. *Int. J. COPD*. 2015; 10: 1015–1026.

Поступила 18.12.15

УДК 616.24-036.12-085.23-092

Received December 18, 2015

UDC 616.24-036.12-085.23-092

Информация об авторах

Загидуллин Науфаль Шамильевич – д. м. н., доцент, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: znaufal@mail.ru

Сафина Юлиана Фадисовна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: y.f.safina@mail.ru

Зулкарнеев Рустем Халитович – д. м. н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: zrustem@ufanet.ru

Азнабаева Юлия Геннадьевна – к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный меди-

цинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: albert3574@rambler.ru

Загидуллин Шамиль Зарифович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (347) 246-53-97; e-mail: zshamil@inbox.ru

Author information

Zagidullin Naufal' Shamilevich, MD, Assistant Professor, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: znaufal@mail.ru

Safina Yuliana Fadisovna, PhD student at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: y.f.safina@mail.ru

Zulkarneev Rustem Khalitovich, MD, Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: zrustem@ufanet.ru

Aznabaeva Yuliya Gennad'evna, PhD, Associate Professor at Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: albert3574@rambler.ru

Zagidullin Shamil' Zarifovich, MD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bashkir State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (347) 246-53-97; e-mail: zshamil@inbox.ru