

Влияние фармакотерапии хронического обструктивного заболевания легких на сопутствующую кардиоваскулярную патологию

В статье освещены вопросы кардиобезопасности применения ингаляционной терапии (согласно рекомендациям GOLD и приказу № 555 МЗ Украины) у больных ХОЗЛ с сочетанной кардиоваскулярной патологией.

Ключевые слова:

хроническое обструктивное заболевание легких, кардиобезопасность лекарственной терапии.

Хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) является одной из основных причин заболеваемости и смертности в Европе и во всем мире. Это заболевание чаще всего наблюдается в возрасте после 40 лет, и, как правило, к этому же времени велик риск наличия сопутствующей кардиоваскулярной патологии. Ишемическая болезнь сердца как сопутствующая патология при ХОЗЛ встречается довольно часто. Можно предположить, что ассоциация этих заболеваний связана с общими факторами риска (курение, низкий уровень социально-экономического положения), а также аналогичными патогенетическими механизмами, например такими, как системное воспаление [1].

В соответствии с современными представлениями о взаимосвязи ХОЗЛ с кардиоваскулярной патологией можно сделать вывод о том, что риск сердечно-сосудистых осложнений при наличии ХОЗЛ значительно выше, чем без него. Современные исследователи [2] считают, что риск сердечно-сосудистых осложнений ишемического характера взаимосвязан с частотой осложнений ХОЗЛ (воспаление является одной из причин образования, развития и разрыва атеросклеротической бляшки). На учащение проявлений острого коронарного синдрома влияет систематическое воспаление (обнаружено, что уровень белка PARS/CCL18, выделяемого моноцитами/макрофагами и дендритными клетками и секретиремого преимущественно в легких, выше у пациентов с ХОЗЛ, чем у курящих или некурящих лиц, не страдающих данным заболеванием; и сывороточный уровень этого же белка повышается при остром коронарном синдроме) [2]. Так же авторы предполагают, что на развитие сердечно-сосудистой патологии оказывают влияние факторы оксидативного стресса, гипоксии, влекущей за собой гемодинамический стресс, которые отмечаются при ХОЗЛ. Также обнаружено, что у пациентов с ХОЗЛ отмечается повышенная артериальная жесткость по сравнению с контрольной группой, подобранной по половому и возрастному признаку [6]. Известно, что возрастная эмфизема, увеличение жесткости артериальной стенки, кальцификация сосудов являются признаками нормального старения. Установлено, что ХОЗЛ сопровождается ускоренным старением.



**Е.О. Крахмалова,
Ю.Е. Харченко,
Е.Н. Колесникова**

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Крахмалова Олена Олегівна
д. мед. н., ст. наук. співр.,
зав. відділу кардіопульмонології

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел./факс (057) 373-90-17
E-mail: womanl@bigmir.net

Стаття надійшла до редакції
31 січня 2014 р.

Сосудистое старение выражается развитием эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Таким образом, механизмы, ведущие к ускоренному старению в легких и в сосудистой системе, могут быть рассмотрены как патогенетическая взаимосвязь между ХОЗЛ и васкулярной дисфункцией [2].

В связи с этим современные подходы к лечению ХОЗЛ должны быть направлены не только на терапию хронической обструкции легких у больного, но также необходимо учитывать риск со стороны сердечно-сосудистой системы конкретного пациента.

В настоящее время для лечения ХОЗЛ основными фармакологическими препаратами являются бронхолитики (занимают главное место в симптоматической терапии ХОЗЛ) и глюкокортикостероиды. Существует 3 класса доступных бронхолитиков для лечения ХОЗЛ: агонисты β_2 -адренорецепторов, антихолинэргетики и метилксантины (теофиллин). Из них ингаляционные β_2 -агонисты и антихолинэргетики предпочтительнее оральных теофиллинов, которые имеют узкое терапевтическое окно и характеризуются токсичностью и частыми побочными эффектами, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы. β_2 -Агонисты короткого действия, которые имеют относительно быстрое начало действия и короткую продолжительность эффекта (4–6 ч), используются в основном для облегчения симптомов. Гораздо более эффективно систематическое использование β_2 -агонистов длительного действия, регулярный прием которых значительно улучшает состояние здоровья и качество жизни таких пациентов, уменьшает количество обострений заболевания и число госпитализаций. Однако на сегодняшний день многочисленные проведенные исследования позволяют предположить повышенный риск развития инфаркта миокарда и нарушений ритма у больных, принимающих β_2 -агонисты. Фармакологическое действие β_2 -агонистов на β -адренорецепторы в сердце заключается в увеличении частоты сердечных сокращений, и, как следствие, эти препараты могут усугублять нарушения сердечного ритма и течение ишемической болезни сердца [1].

В целях изучения препаратов данной группы учеными во главе с Sammy C. Campbell было проведено проспективное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование с целью определения сердечной безопасности формотерола по сравнению с плацебо у пациентов с ХОЗЛ. В ходе исследования только у небольшого количества пациентов данные при холтеровском монитори-

ровании были определены как проаритмические (4 в группе формотерола и 2 пациента в группе плацебо). Эти события включали увеличение частоты желудочковой экстрасистолии по сравнению с исходным и/или увеличение эпизодов недлительной желудочковой тахикардии. Ни у одного из пациентов не наблюдалось эпизодов устойчивой желудочковой тахикардии или других критериев проаритмии, например, пробежек желудочковой тахикардии, связанных с соответствующими симптомами (гипотония или обморок), или эпизодов трепетания или фибрилляции желудочков [13].

Авторы утверждают, что результаты этого исследования подтверждают хороший профиль безопасности приема формотерола в виде сухого порошка для ингаляции в дозе 12 мг 2 раза в день у больных ХОЗЛ. У пациентов, получавших формотерол, как и в группе, получавшей плацебо, не было отмечено клинически значимого учащения сердечного ритма. В начале исследования были исключены пациенты со значимыми сердечно-сосудистыми заболеваниями и аритмией, которые являются общими сопутствующими заболеваниями у больных ХОЗЛ. Жизненно важные функции и данные ЭКГ, включая QTc-интервал, были одинаковы для контрольной группы и группы плацебо.

Известно, что β_2 -агонисты, как и другие адренергические соединения, могут удлинять QT-интервал. Изменение интервала QT считается замещающим биомаркером проаритмического риска не антиаритмических препаратов. Было проведено исследование QT/QTc (в соответствии с руководством ICH E14) с целью оценки влияния индакатерола на интервал QT у здоровых людей.

Это было рандомизированное двойное слепое плацебо- и положительно контролируемое (открытый прием моксифлоксацина) исследование с привлечением более 400 здоровых добровольцев [8]. Исследуемая популяция состояла из здоровых некурящих мужчин и женщин в возрасте от 18 до 55 лет (включительно) с индексом массы тела в пределах 18,5–32,0 кг/м² и весом ≥ 50 кг при скрининге. В начале периода рандомизации подходящие субъекты были рандомизированы в одну из следующих пяти групп лечения в соотношении 4 : 4 : 2 : 4 : 1 индакатерол 150 и 300 мкг (терапевтические дозы), индакатерол 600 мкг (сверхтерапевтическая доза), плацебо и плацебо/моксифлоксацин. Моксифлоксацин, антимикробный препарат фторхинолонового ряда, использовали в качестве положительного калибратора для определения чувствительности анализа в данном исследовании.

Доза 400 мг представляет суточную терапевтическую дозу моксифлоксацина, при однократном приеме которой отмечается удлинение интервала QT относительно плацебо сверх 5 мс у здоровых добровольцев. Первичной конечной точкой было изменение QTcF (корректированный интервал QT по формуле Фридерика) от исходного уровня на 14-й день (QT интервала с поправкой на частоту пульса, используя формулу Фридерика).

Результаты этого тщательного изучения QT, осуществленного с привлечением более чем 400 здоровых испытуемых, показали, что индакатерол в дозе до 600 мкг 1 раз в день (в 2–4-х разовой терапевтической дозе) не имеет клинически значимого влияния на интервал QT.

Таким образом, можно сделать вывод о безопасности приема современных пролонгированных ингаляционных β_2 -агонистов в отношении сердечно-сосудистой системы.

Европейским респираторным обществом по хронической обструктивной болезни легких (EUROSCOP) была изучена возможная защита ингаляционным будесонидом от ишемических сердечно-сосудистых осложнений у лиц с легкой степенью ХОЗЛ.

Было проведено 3-летнее плацебоконтролируемое исследование ингаляционного кортикостероида будесонид 800 мкг/сут у курильщиков (средний возраст 52 года) с легкой степенью ХОЗЛ. Данное исследование оценивало, может ли длительное лечение будесонидом снижать частоту ишемических сердечно-сосудистых осложнений, включая стенокардию, инфаркт миокарда, нарушения коронарного кровотока и ишемию миокарда.

Среди 1175 пациентов у 49 (4,2 %) наблюдались 60 ишемических сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов, получавших будесонид, частота ишемических сердечных событий была значительно меньшей (18 из 593 (3,0 %)), чем у тех, кто получал плацебо (31 из 582 (5,3 %)).

Результаты данного исследования подтвердили гипотезу о том, что лечение ингаляционными кортикостероидами (ИГКС) снижает частоту ишемических сердечно-сосудистых осложнений у больных с легкой степенью ХОЗЛ [12]. Механизм снижения частоты осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне приема ИГКС можно объяснить уменьшением частоты обострений ХОЗЛ. Как было рассмотрено выше, при обострении ХОЗЛ повышаются маркеры воспаления, что, в свою очередь, ведет к повышению атерогенеза и, следовательно, к повышенному риску таких осложнений, как

острый инфаркт миокарда или острый коронарный синдром.

Этой же проблеме было посвящено крупное канадское исследование с участием 5648 больных ХОЗЛ, получающих низкие дозы (50–200 мкг) ИГКС. В результате было выявлено снижение риска инфаркта миокарда на 32 % [1]. Однако положительное влияние ИГКС на риск острого инфаркта миокарда прослеживается не во всех рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). Так, обобщенные результаты более 20 РКИ не выявили значимого влияния ИГКС на риск развития инфаркта миокарда [1].

Наиболее изученным на сегодня бронходилататором длительного действия у пациентов с ХОЗЛ является антихолинергический препарат (АХП) тиотропия бромид («Спирива») [11]. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 ч, что делает возможным его назначение 1 раз в сутки. Многочисленные хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования подтвердили, что длительная поддерживающая терапия тиотропием у больных ХОЗЛ приводит к улучшению функциональных легочных показателей, уменьшению легочной гиперинфляции, уменьшению одышки, повышению переносимости физических нагрузок, улучшению качества жизни больных, снижению числа обострений и госпитализаций пациентов с ХОЗЛ, снижению летальности, а также у некоторых пациентов — к замедлению прогрессирования заболевания.

Достоинством тиотропия бромида является его селективность по отношению к М1- и М3-холинорецепторам; препарат относится к четвертичным аммониевым соединениям и, как следствие, не абсорбируется со слизистых дыхательных путей, поэтому практически не вызывает системных (атропиноподобных) побочных эффектов [11]. Безопасность тиотропия, как и всего класса АХП, обычно упоминается как важное преимущество препарата [11, 15].

Несмотря на это, в течение последних лет стали активно обсуждаться вопросы сердечно-сосудистой безопасности терапии АХП, в т. ч. и тиотропием.

Наиболее надежными данными о связи между приемом тиотропия и сердечно-сосудистыми событиями являются результаты крупнейшего на сегодня исследования, посвященного эффективности медикаментозной терапии у больных ХОЗЛ, — исследования UPLIFT (Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium — Понимание потенциального долгосрочного воздействия на функцию тиотро-

пия) [16]. Исследование имело рандомизированный контролируемый двойной слепой дизайн, продолжалось 4 года, в нем участвовали 490 исследовательских центров из 37 стран мира, и в общей сложности в него было включено 5993 больных ХОЗЛ. Все пациенты с ХОЗЛ в течение 4 лет получали либо тиотропий 18 мкг 1 раз в сутки (2 986 больных), либо плацебо (3006 больных). Дизайн исследования был максимально приближен к условиям «реальной жизни», т. е. пациентам, участвовавшим в исследовании, разрешался прием любых препаратов (включая ИГКС, ДДБА и теофиллины, за исключением АХП).

В исследовании UPLIFT было отмечено достоверное уменьшение риска развития сердечно-сосудистых событий во время терапии тиотропием. Общее число серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений было достоверно меньше на фоне приема тиотропия — ОР 0,84 [95 % ДИ 0,73–0,98]. Острый инфаркт миокарда развился у 67 больных, принимавших тиотропий, и у 85 пациентов, принимавших плацебо (ОР 0,73 [95 % ДИ 0,53–1,00]), инсульт был отмечен у 82 больных группы тиотропия и у 80 пациентов группы плацебо (ОР 0,95 [95 % ДИ 0,70–1,29]). Необходимо также отметить, что прием тиотропия позволил достоверно уменьшить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР 0,69 [95 % ДИ 0,52–0,92]).

Исследование UPLIFT продемонстрировало, что длительная терапия тиотропием не только не повышала риск летальности от сердечно-сосудистых событий, а даже уменьшала этот риск (ОР 0,73 [95 % ДИ 0,56–0,95]). Во время исследования фатальные эпизоды были отмечены у 381 (12,8 %) пациента в группе тиотропия и у 411 (13,7 %) больных в группе плацебо (снижение риска летальности на 16 %, ОР 0,84 [95 % ДИ 0,73–0,97], $p < 0,05$). При изучении всех включенных в исследование пациентов (intent-to-treat analysis), т. е. получивших хотя бы одну дозу препарата, вне зависимости от выбывания из исследования, было установлено, что во время периода исследования (на 1440-й день) ОР летального исхода составило 0,87 ([95 % ДИ 0,72–0,99], $p < 0,05$).

Относительно недавно эксперты FDA опубликовали заключение, основанное на комплексном анализе всех исследований, изучавших эффективность тиотропия у больных ХОЗЛ. Согласно данному заключению, в настоящее время нет оснований считать, что терапия тиотропием в виде ингалятора «Хэндиалер» приводит к повышенному риску инсульта, сердечных событий или летальному исходу [9].

Р.М. Short и соавт. представили данные о влиянии терапии тиотропием на выживаемость пациентов с ХОЗЛ, полученные в ретроспективном анализе базы данных Национальной службы здоровья Шотландии [14]. Авторы сравнивали исходы больных, получавших терапию ИГКС/ДДБА ($n = 996$) и терапию тиотропием и ИГКС/ДДБА ($n = 1857$), средний период наблюдения составил 4,65 года. Оказалось, что добавление тиотропия к терапии ИГКС/ДДБА сопровождалось снижением летальности пациентов с ХОЗЛ на 35 % (ОР 0,65 [95 % ДИ 0,57–0,75], $p < 0,001$). Кроме того, субгрупповой анализ, учитывавший причины летальности пациентов, показал, что терапия тиотропием приводила к снижению летальности от респираторных причин на 30 % (ОР 0,70 [95 % ДИ 0,57–0,84]) и от сердечно-сосудистых причин на 51 % (ОР 0,49 [95 % ДИ 0,33–0,73]).

Потенциальные механизмы снижения риска сердечно-сосудистых событий при приеме тиотропия

В настоящее время получены надежные доказательства взаимосвязи между уровнем легочной гиперинфляции и дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) у больных ХОЗЛ. Так, Н. Watz и соавт. показали, что по мере утяжеления ХОЗЛ наблюдается уменьшение размеров камер сердца [18]. В целом выявлены умеренные корреляционные связи между размерами камер сердца и функциональными легочными показателями, однако наиболее сильные корреляционные связи обнаружены между индексами легочной гиперинфляции и размерами камер ЛЖ. Так, коэффициент корреляции между одним из наиболее значимых параметров легочной гиперинфляции отношением емкости вдоха к общей емкости легких (ЕВД/ОЕЛ) и конечно-диастолическим диаметром ЛЖ составил 0,56 ($p < 0,001$). ЕВД/ОЕЛ являлся независимым предиктором размеров камер сердца после поправок на площадь поверхности тела. У больных с $ЕВД/ОЕЛ \leq 0,25$ (т. е. с более выраженной легочной гиперинфляцией) наблюдалось значительное нарушение диастолического наполнения ЛЖ и выраженное нарушение индекса Tei по сравнению с пациентами с $ЕВД/ОЕЛ > 0,25$. Кроме того, авторы показали, что нарушение диастолической функции ЛЖ являлось независимым предиктором физической выносливости больных (по результатам теста 6-минутной ходьбы).

С. Vassaux и соавт. продемонстрировали у пациентов с ХОЗЛ значительную корреляцию между ЕВД/ОЕЛ и кислородным пульсом в покое ($r = 0,46$; $p < 0,001$) (кислородный пульс

является неинвазивным и надежным методом оценки ударного объема и функции ЛЖ [17]. У больных ХОЗЛ с ЕВД/ОЕЛ $\leq 0,25$ было отмечено значительное уменьшение кислородного пульса и снижение переносимости физических нагрузок по сравнению с пациентами с ЕВД/ОЕЛ $> 0,25$ или со здоровыми добровольцами, т. е. легочная гиперинфляция приводит к ухудшению функции ЛЖ.

В то же время в нескольких работах продемонстрировано, что уменьшение легочной гиперинфляции, например в результате хирургической редукции легочного объема, позволяет уменьшить повышенное диастолическое давление в полости ЛЖ и давление заклинивания легочной артерии, т. е. улучшить диастолическую функцию ЛЖ [3, 7]. Терапия эффективными длительно действующими бронхолитиками (тиотропиум), приводя к уменьшению легочной гиперинфляции [10], т. е. к фармакологической редукции легочного объема, также позволяет улучшить диастолическую функцию ЛЖ и, таким образом, уменьшить риск развития сердечно-сосудистых событий.

Кроме того, возможно и не прямое влияние терапии тиотропиумом на сердечно-сосудистые осложнения. Например, хорошо известно, что обострения ХОЗЛ приводят к декомпенсации сопутствующих хронических заболеваний, а также повышают риск сердечно-сосудистых событий (острый инфаркт миокарда и инсульт) более чем в 2 раза, особенно в первые 5 дней обострения [4]. Так как длительная поддерживающая терапия тиотропиумом приводит к достоверному снижению числа обострений ХОЗЛ (на 14–52 %) [16], то, соответственно, может привести и к уменьшению риска сердечно-сосудистых событий.

Таким образом, в настоящее время есть все основания полагать, что длительная терапия АХП, в частности тиотропиумом, у больных ХОЗЛ не только не повышает риск развития сердечно-сосудистых событий, но и приводит к снижению этого риска, общей и сердечно-сосудистой летальности. Потенциальные механизмы снижения риска сердечно-сосудистых событий на фоне терапии тиотропиумом могут быть связаны с уменьшением легочной гиперинфляции, что, в свою очередь, приводит к улучшению диастолической функции ЛЖ, а также со снижением риска развития обострений ХОЗЛ, что также опосредованно может вести к снижению сердечно-сосудистой летальности больных ХОЗЛ.

В настоящее время проводится немало исследований, посвященных изучению нового агониста мускариновых рецепторов длительного дей-

ствия (ЛАМА) — гликопиррония. NVA237 (гликопиррония бромид; фирменное наименование «Seebri® Breezhaler®» (ЕС), «Seebri® Капсулы для ингаляции» (Япония)). Гликопирроний является новым ингаляционным пролонгированным антагонистом мускариновых рецепторов, показан в качестве поддерживающей бронхолитической терапии для облегчения симптомов у взрослых пациентов с ХОЗЛ [5]. Гликопирроний был лицензирован исключительно в «Novartis» в апреле 2005 года «Sosei» и ее партнером совместного развития «Vectura». В исследованиях III фазы (GLOW 1, 2 и 3) гликопирроний продемонстрировал быстрое улучшение функции легких после приема первой дозы на 1-й день, которое поддерживалось 24 ч и сохранялось в течение 52-недельного периода исследования по сравнению с плацебо. При приеме гликопиррония в дозе 50 мкг также значительно уменьшалась одышка, возрастала физическая выносливость, снижалось количество обострений и, в целом, улучшалось качество жизни пациентов по сравнению с принимающими плацебо. Гликопирроний одобрен в ЕС, Японии, Швейцарии, Канаде, Австралии и ряде других стран.

Однако наиболее эффективным действием гликопирроний обладает в комбинации с индакатеролом. В настоящее время в этом направлении активно ведутся исследования.

В последнее время подтверждена информация, опубликованная «Novartis», что Комитет Европейского медицинского агентства по лекарственным препаратам для человека (СНМР) одобрил «Ultibro® Breezhaler®» (комбинированный препарат гликопиррония и индакатерола, где доставляемая доза индакатерола 85 мкг/гликопиррония 43 мкг, что эквивалентно 110 мкг/50 мкг в капсуле). «Ultibro Breezhaler» был разработан под названием QVA149.

QVA149 значительно улучшили показатели всех обострений по сравнению с открытым приемом (ОЛ) тиотропия 18 мкг, гликопиррония 50 мкг. Уровень умеренных или тяжелых обострений был значительно ниже по сравнению с гликопирронием в дозе 50 мкг и численно ниже по сравнению с открытым приемом тиотропия 18 мкг.

В клинических исследованиях QVA149 продемонстрировал приемлемый профиль безопасности без каких-либо значимых различий между группами лечения (плацебо, индакатерол в дозе 150 мкг, гликопирроний в дозе 50 мкг, ОЛ тиотропия 18 мкг, SFC 50 мкг/500 мкг) в частоте побочных и серьезных нежелательных явлений [5].

Резюмируя сказанное, можно утверждать, что вопросы оптимизации лечения пациентов, стра-

даючих ХОЗЛ, являються одними из актуальних на сьогоднішній день. Наявність супутньої патології при ХОЗЛ, і прежде всего, кардіо-васкулярних захворювань (ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, хронічної серцевої недостаточності), вік пацієнтів, страждаючих ХОЗЛ (40 років і старше),

диктують необхідність строгого контролю над вибором терапії з урахування мінімізації «кардіологічних» побічних ефектів і ускладнень. В наші часи в арсеналі терапевта і пульмонолога є достатнє кількість високоєфективних препаратів вибору для лікування пацієнта з коморбідною патологією.

Список литературы

1. Провоторов В.М., Коточигова Т.В. Фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких и хронической сердечной недостаточности // Молодой ученый.— 2011.— Т. 2, № 6.— С. 187—189.
2. Cardiovascular Disease in COPD: Mechanisms. John D. Maclay, MBChB, MD; William MacNee, MBChB, MD // Chest.— 2013.— Vol. 143 (3).— P. 798—807.
3. Criner G.J., Scharf S.M., Falk J.A. National Emphysema Treatment Trial Research Group, et al. Effect of lung volume reduction surgery on resting pulmonary hemodynamics in severe emphysema // Am. J. Respir. Crit. Care Med.— 2007.— Vol. 176.— P. 253—260.
4. Donaldson G.C., Hurst J.R., Smith C.J. et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD // Chest.— 2010.— 137.— P. 1091—1097.
5. First in Class Once-Daily Dual Bronchodilator Ultibro® Breezhaler® (QVA149) Gains Positive CHMP Opinion for the Treatment of COPD <http://www.prnewswire.com>.
6. John D. Maclay, David A. McAllister, Nicholas L. Mills et al. Vascular Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.— 2009.— Vol. 180, N 6.— P. 513—520.
7. Jørgensen K., Houlitz E., Westfelt U. et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema // Chest.— 2003.— Vol. 124.— P. 1863—1870.
8. Khindri S., Sabo R., Harris S. et al. Cardiac safety of indacaterol in healthy subjects: a randomized, multidose, placebo- and positive-controlled, parallel-group thorough QT study // BMC Pulm. Med.— 2011 May.— Vol. 26 (11).— P. 31.
9. Michele T.M., Pinheiro S., Iyasu S. The safety of tiotropium the FDA's conclusions // N. Engl. J. Med.— 2010.— Vol. 363.— P. 1097—1099.
10. O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnea and exercise tolerance in COPD // Eur.— 2004.— Vol. 23.— P. 832—840.
11. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacotherapy.— 2003.— Vol. 23.— P. 183—189.
12. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. C-G. Löfdahl, D.S. Postma, N.B. Pride, J. Boe and A. Thorén.
13. Sammy C. Campbell et al. Cardiac safety of formoterol 12 mg twice daily in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.— 2007.— N 20.— P. 571—579.
14. Short P.M., Williamson P.A., Elder D.H.J. et al. The impact of tiotropium on mortality and exacerbations when added to inhaled corticosteroids and long-acting β -agonist therapy in COPD // Chest.— 2012.— Vol. 141.— P. 81—86.
15. Tashkin D.P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety // Curr. Opin. Pulm. Med.— 2010.— Vol. 16.— P. 97—105.
16. Tashkin D.P., Celli B., Senn S.D.B. et al. A 4-year trial of tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // N. Engl. J. Med.— 2008.— Vol. 359.— P. 1543—1554.
17. Vassaux C., Torre-Bouscoulet L., Zeineldine S. et al. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD // Eur. Respir. J.— 2008.— Vol. 32.— P. 1275—1282.
18. Watz H., Waschki B., Meyer T. et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD. Role of hyperinflation // Chest.— 2010.— Vol. 138.— P. 32—38.

О.О. Крахмалова, Ю.Є. Харченко, О.М. Колеснікова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

Вплив фармакотерапії хронічного обструктивного захворювання легень на супутню кардіоваскулярну патологію

У статті висвітлено питання кардіобезпеки застосування інгаляційної терапії (згідно з рекомендаціями GOLD і наказом № 555 МОЗ України) у хворих на ХОЗЛ з поєднаною кардіоваскулярною патологією.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, кардіобезпека лікарських засобів.

E.O. Krakhmalova, Yu.E. Kharchenko, E.N. Kolesnikova

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The effect of pharmacotherapy of chronic obstructive pulmonary disease on concomitant cardiovascular pathology

The article highlights the issue of cardiac safety of inhalation therapy (according to GOLD guidelines and the order number 555 of the Ministry of Health of Ukraine) in COPD patients with concomitant cardiovascular pathology.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, cardiac safety of the medicinal products.