

Kvėpavimo ir kraujotakos parametrų, fizinio krūvio tolerancijos bei širdies ir kraujagyslių sistemos saugumo įvertinimas, skiriant dviejų ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų derinius lėtine obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams

EFFECT OF DUAL BRONCHODILATOR THERAPY ON RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR PARAMETERS, EXERCISE ENDURANCE AND CARDIOVASCULAR SAFETY IN PEOPLE WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

IEVA DIMIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) yra viena iš dažniausiai mirtį sąlygojančių ligų, pasižyminti progresuojančia eiga ir palaipsniui atimanti galimybę gyventi įprastą gyvenimą. LOPL neretai nustatoma vėlai, jau esant ryškiems simptomams, todėl tokiais atvejais turi būti skiriamas ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) ir ilgo veikimo $\beta 2$ agonisto (IVBA) derinys. Šios grupės medikamentai ne tik žymiai pagerina plaučių funkcijos rodiklius ir fizinį pajėgumą, tačiau pastaruoju metu atsiranda vis daugiau duomenų apie jų teigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, įvertinimui pasitelkiant radiologinius tyrimus (širdies magnetinio rezonanso tomografiją, dvimatę širdies echoskopiją). Daug dėmesio skiriama ir IVMB / IVBA derinių širdies ir kraujagyslių sistemos saugumui, tačiau šis klausimas vis dar išlieka diskusinis. Apžvalgoje pateikiami apibendrinti prieinamų mokslinių publikacijų duomenys apie IVMB / IVBA derinių vartojimo įtaką kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemoms bei fiziniam pajėgumui.

Reikšminiai žodžiai: ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai, kvėpavimo funkcija, širdies ir kraujagyslių sistema, kardiovaskulinis saugumas, fizinis pajėgumas, lėtine obstrukcine plaučių liga.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive and potentially fatal disease that significantly impacts a patient's daily life. COPD diagnosis is often late and might be accompanied by severe symptoms. In this case, the combination of a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and long-acting beta-agonist (LABA) should be considered as an option for the initial treatment. It is known that dual bronchodilator therapy significantly improves lung function and exercise endurance. Moreover, some authors have announced that it may also have a positive effect on the cardiac function when using cardiac magnetic resonance imaging or two-dimensional cardioechoscopy for the assessments. Recently, close attention has been paid to evaluating the cardiovascular safety of COPD treatment with combinations of LAMA / LABAs. However, the cardiovascular safety profile still remains an object for discussion. This review provides the summarized data from the scientific publications on the impact of dual bronchodilator therapy in terms of respiratory and cardiovascular systems, as well as exercise endurance.

Keywords: long-acting bronchodilators, respiratory function, cardiovascular system, cardiovascular safety, exercise endurance, chronic obstructive pulmonary disease.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.968>

IVADAS

Lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) yra nuolat progresuojanti liga, kuriai būdingi lėtiniai respiraciniai simptomai bei nuolatinė bronchų obstrukcija, atsirandanti dėl kvėpavimo takų ir (arba) alveolių pažeidimo, kurį įprastai sukelia įkvepiamos kenksmingos dalelės arba dujos. Dažniausiai ši liga susijusi su ilgalaikiu

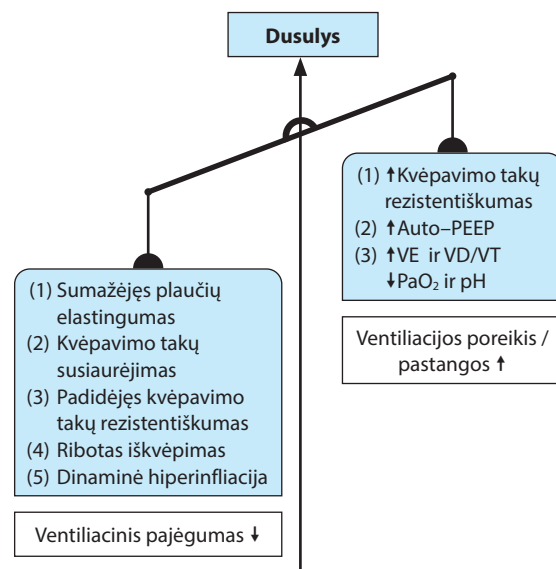
tabako rūkymu [1, 2]. Atskirose šalyse ir pasauliniu mastu atliktų tyrimų duomenimis, sergamumas LOPL didėja maždaug 11 proc. per pastaruosius 25 metus, o tarp dažniausiai mirtį sukeliančių ligų pasaulyje ji užima trečiąją vietą [1, 3, 4].

Esminis veiksnys, lemiantis dusulį, sergant LOPL, yra plaučių hiperinfliacija, kuri gali būti statinė (dėl

parenchimos destrukcijos ir plaučių elastingumo praradimo) ir dinaminė (dėl įkvėpimo, neatlikus pilno iškvėpimo) [4]. Plaučių hiperinflacija kartu su padažnėjusiu kvėpavimu sukelia kvėpavimo raumenų disfunkciją – jie pavargsta, pradeda silpniau susitraukinėti, todėl blogėja plaučių ventilacija [2, 4–6]. Kiti svarbūs patofiziologiniai dusulio, sergant LOPL, mechanizmai yra padidėjęs ventilacijos poreikis dėl sumažėjusio ventilacinio pajėgumo, hipoksemija, hiperkapnija bei neuromechaninė disociacija, kaip manoma, atsirandanti dėl kvėpavimo pastangų ir realaus kvėpavimo neatitikimo, dalyvaujant eferentiniais motoneuronams bei aferentinėms nervų skaiduloms [7].

Pacientai, kurie serga LOPL, jaučia ypač stiprų dusulį fizinio krūvio metu. Taip yra todėl, kad dėl sumažėjusio ventilacinio pajėgumo ir padidėjusio ventilacijos poreikio kvėpavimas tampa nepakankamai efektyvus (1 pav.) [8]. Dėl šios priežasties sutrinka dujų apykaita: atsiranda hipoksija ir hiperkapnija, pablogėja deguonies įsisavinimas visame organizme [9, 10]. Svarbią rolę turi ir skeleto raumenų disfunkcija, kurią lemia daug veiksnių: sisteminis uždegimas, oksidacinis stresas ir ląstelių apoptozė, sutrikusi pusiausvyra tarp baltymų sintezės ir katabolizmo, sutrikęs aerobinis metabolizmas, pablogėjusi raumenų ląstelių kontrakcija bei regeneracija, hiperkapnijos sąlygojama respiracinė acidozė [10].

Žinoma, kad LOPL sukelia ryškius širdies ir kraujagyslių sistemos pakitimus: plaučių kraujagyslių pasipriešinimo padidėjimą, dešinėsios širdies nepakankamumą, širdies ertmių sumažėjimą ir kairiojo skilvelio disfunkciją. Sergantieji LOPL turi didesnę riziką hospitalizacijai dėl širdies nepakankamumo, išeminės širdies ligos (IŠL) ir kitų širdies ir kraujagyslių sistemos ligų [11]. Mechanizmai, kuriais LOPL susijusi su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, yra sudėtingi. Kai kurie autoriai nurodo, kad širdies ir kraujagyslių sistemos ligų atsiradimui, sergant LOPL, svarbiausi yra šie reiškiniai: bendri šioms ligoms rizikos veiksniai, sisteminis uždegimas bei paciento senėjimas [5, 12]. Svarbiausias iš rizikos veiksnių yra rūkymas, tačiau egzistuoja ir kiti: aplinkos užterštumas, netinkama mityba ir fizinio aktyvumo sumažėjimas. Žinoma, kad rūkymas ir hipoksija sukelia uždegimą, kuris ne tik blogina plaučių audinio regeneraciją, kvėpavimo takų gynybinius mechanizmus, lemia parenchimos destrukciją (susidaro emfizema) ir smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimą, tačiau skatina ir aterosklerotinių plokštelių formavimąsi bei jų plyšimą. Be to, lėtinės hipoksijos sąlygojama endotelio disfunkcija ir plaučių kraujagyslių remodeliacija sąlygoja plautinės hipertenzijos atsiradimą [12]. Plaučių emfizema ir hiperinflacija lemia spaudimo širdies ir kraujagyslių sistemos struktūrose padidėjimą, taip prisideda prie plautinės hipertenzijos progresavimo, lemia dešiniojo skilvelio



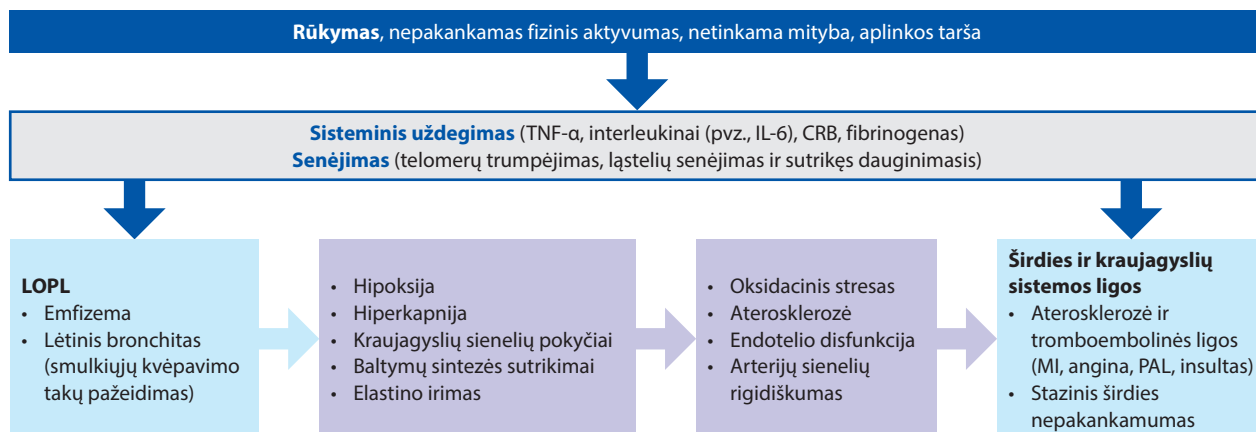
1 pav. Plaučių ventilacijos sutrikimas, lemiantis sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją, sergant LOPL. Modifikuota pagal [8]

auto-PEEP – teigiamas slėgis iškvėpimo pabaigoje, esantis dėl nepilno iškvėpimo; VE – minutinė ventilacija; VD/VT – negyvojo tarpo ir kvėpuojamojo tūrio santykis. PaO₂ – arterinio kraujo parcialinis deguonies slėgis.

disfunkciją, pablogėjusį kairiojo skilvelio prisipildymą ir mažėjančią širdies išstūmimo frakciją [13–17]. Kai kuriuose literatūros šaltiniuose teigiama, kad LOPL sergančių pacientų senėjimas (chromosomų telomerų trumpėjimas, endotelio ląstelių senėjimas ir sumažėjęs ląstelių dauginimasis) taip pat turi įtakos aterosklerozės atsiradimui ir progresavimui [18]. Patogenetinis ryšys tarp LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligų pavaizduotas 2 paveiksle.

Dėl tokio ligos daugialypiškumo itin svarbu kuo anksčiau diagnozuoti LOPL ir skirti tinkamą gydymą. Pasaulinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) rekomenduoja pradinį gydymą skirti vertinant simptomus ir paūmėjimų dažnį. Esant lengvesnei LOPL eigai, gydymo pradžia rekomenduojama skirti trumpo arba ilgo veikimo bronchus plečiamąjį vaistą. Vis dėlto LOPL diagnozė neretai nustatoma vėlai, jau esant sunkių, pacientą varginančių ligos simptomų, todėl tokiais atvejais netgi pradiniam gydymui turi būti skiriamas ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) ir ilgo veikimo β₂ agonisto (IVBA) derinys [2, 19]. Atliekant klinikinius tyrimus bei įgyvendinant jų programas, įrodyta, kad IVMB / IVBA deriniai turi teigiamą poveikį plaučių funkcijos rodikliams, mažina paūmėjimų skaičių, gerina fizinio krūvio toleranciją ir gyvenimo kokybę [20–22]. Tačiau pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama šių vaistų poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai vertinimui – tiek kalbant apie jų saugumą [23–25], tiek apie galimą teigiamą poveikį [26, 27].

Moksliniai darbai ir apžvalgos



2 pav. Patofiziologinis LOPL bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligų ryšio mechanizmas. Modifikuota pagal [12]

CRB – C reaktyvusis baltymas; IL-6 – interleukinas 6; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MI – miokardo infarktas; PAL – periferinių arterijų liga; TNF- α – tumoro nekrozės veiksnys a.

Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti prieinamų mokslinių publikacijų duomenys apie dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų derinių vartojimo įtaką kvėpavimo ir širdies ir kraujagyslių sistemoms, fizinio krūvio tolerancijai.

METODAI

Mokslinėje apžvalgoje pateikiama informacija, kuri buvo surinkta naudojant laisvai prieinamas Nacionalinio biotechnologijų informacijos centro (angl. *National Center for Biotechnology Information*, NCBI) „PubMed“ ir „PubMed Central“ (PMC) bei „Google Scholar“ paieškos sistemas bei *BMJ Journals* ir *ScienceDirect* elektroninius žurnalus. Informacijos paieškai buvo parinkti šie raktiniai žodžiai: ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai, IVMB, ilgo veikimo β_2 agonistai, IVBA, kvėpavimo funkcija, fizinio krūvio tolerancija, širdies ir kraujagyslių sistema, kardiovaskulinis saugumas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, LOPL.

DVIEJŲ ILGO VEIKIMO BRONCHUS PLEČIAMŪJŲ VAISTŲ VARTOJIMO ĮTAKA KVĖPAVIMO FUNKCINIŲ TYRIMŲ RODIKLIAMS

Žinoma, kad muskarino receptorių aktyvacija sąlygoja kvėpavimo takų lygiųjų raumenų kontrakciją, o β_2 adrenoreceptorių aktyvacija – atsipalaidavimą. Tam, kad būtų galima užtikrinti optimalią bronchų dilataciją, reikalingas vienmomentis poveikis abiem nervų sistemoms – tiek simpatinei, tiek parasimpatinei. Tokį poveikį padeda pasiekti gydymas IVMB / IVBA deriniais: IVMB slopina muskarino receptorius (kartu ir parasimpatinę nervų sistemą), o IVBA aktyvina β_2 adrenoreceptorius ir stimuliuoja simpatinę nervų sistemą [28].

Skirtingų IVMB / IVBA derinių poveikis kvėpavimo sistemai, gydant LOPL, įrodytas didelių imčių klinikiniais tyrimais, apimančiais visų keturių šiandien

skiriamų IVMB (tiotropio, aklidinio, umeklidino ir glikopironio) derinius su IVBA bei atliktomis šių tyrimų analizėmis ir metaanalizėmis. Šių metų pradžioje Gong ir kolegos paskelbė kiekybinę IVMB / IVBA derinių veiksmingumo ir saugumo analizę, gydant stabilią LOPL. Į ją buvo įtraukti 22 atlikti tyrimai (bendra tiriamųjų imtis – N = 16 486). Nustatyta, kad, skiriant IVMB / IVBA derinius, maksimalus forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) pokytis nuo pradinės reikšmės (angl. *theoretical maximal change from baseline in predose (trough)* FEV₁, E_{max}) siekė daugiau nei 100 ml. Daugiausia FEV₁ padidėjo vartojant umeklidino / vilanterolio derinius (185 ml; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 173–197 ml), o mažiausiai – aklidinio / formoterolio derinius (119 ml; 95 proc. PI: 103–135 ml). Skiriant kitus IVMB / IVBA derinius, FEV₁ padidėjimas svyravo tarp 150 ir 177 ml (1 lentelė). Be to, nustatyta, kad daugumos IVMB / IVBA derinių veiksmingumas buvo linkęs mažėti ir 24 savaitę siekė 75–81 proc., lyginant su poveikiu antrą vaisto vartojimo dieną. Išimtis – umeklidinas / vilanterolis – vienintelis IVMB / IVBA derinys, kurio veiksmingumas laikui bėgant reikšmingai nekito [20].

Dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų derinių poveikis gali būti vertinamas ir atliekant techniškai sudėtingesnę kūno pletizmografijos tyrimą – tai įrodyta III–IV fazių klinikiniais tyrimais. Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto VIVACITO tyrimo (N = 143) metu buvo įvertintas tiotropio / olodaterolio poveikis kūno pletizmografijos rodikliams, gydant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus. Po šešių savaičių gydymo tiotropio / olodaterolio deriniu stebėtas kliniškai reikšmingas funkcinės liekamosios talpos (angl. *functional residual capacity*, FRC) pokytis nuo pradinės reikšmės (Δ FRC), lyginant su placebo (p < 0,0001) bei monoterapija IVMB arba IVBA (nuo p < 0,0001 iki p = 0,044). Skiriant placebo,

Δ FRC buvo -52 ml, monoterapiją IVMB (tiotropiu) arba IVBA (olodateroliu) – nuo -279 iki -435 ml, o vartojant skirtingų dozių tiotropio / olodaterolio ($2,5/5$ μ g ir $5/5$ μ g) derinius, Δ FRC atitinkamai buvo -587 ml ir -547 ml. Be to, nustatytas ir kliniškai reikšmingas liekamojo tūrio (angl. *residual volume*, RV) pokytis, skiriant tiotropio / olodaterolio derinį, lyginant su placebo ($p < 0,0001$) ir monoterapija IVMB arba IVBA ($p < 0,05$) [29]. Salomon ir kolegos paskelbė daugiacentrio, atsitiktinių imčių, sukeičiamo, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto glikopironio / indakaterolio bei monoterapijos indakateroliu poveikio kūno pletizmografijos rodikliams tyrimo ($N = 78$) rezultatus. Nustatytas statistiškai reikšmingas kvėpavimo takų pasipriešinimo (angl. *airway resistance*, Raw) sumažėjimas po vienos indakaterolio / glikopironio dozės ($p < 0,001$) visais laiko tarpais, kai buvo atliekama kūno pletizmografija (po 30, 60, 120, 180, 240 min.). Didžiausias Raw pokytis (Δ Raw = $-0,667$ cm H₂O / l / s; 95 proc. PI: nuo $-0,928$ iki $-0,406$ cm H₂O / l / s) nustatytas praėjus 240 min. po vaisto įkvėpimo ($p \leq 0,001$) [30]. Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto ACTIVATE tyrimo ($N = 267$) metu nustatyta, kad gydymas aklidinio / formoterolio deriniu taip pat pagerina plaučių hiperinfliacijos parametrus. Po keturių savaičių gydymo Δ FRC buvo -366 ml, Δ RV $-0,465$ ml, o įkvėpimo talpos (angl. *inspiratory capacity*, IC) bei specifinio kvėpavimo takų pralaidumo (angl. *specific airway conductance*, sGaw) pokyčiai atitinkamai – 293 ml ir $0,341$ s⁻¹ kPa⁻¹ [31]. Maltais ir bendra autorių publikuotų dviejų to paties modelio, bet skirtingose šalyse atliktų didelės imties (bendra imtis $N = 655$) tyrimų duomenimis, umeklidino / vilanterolio skirtingų dozių deriniai ($62,5 / 25$ μ g ir $125 / 25$ μ g) pagerina FRC, RV ir IC rodiklius (atsakas vertintas po 12 savaičių); vieno iš šių tyrimų rezultatai įvardyti kaip statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$), kito tyrimo rezultatų, autorių teigimu, laikyti kliniškai reikšmingais negalima dėl pasirinktų skaičiavimo sprendimų [32].

Atliktos duomenų paieškos metu publikacijų apie IVMB / IVBA derinių įtaką plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksidui (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide*, DLCO) reikšmės pokyčiams nerasta. Remiantis 2017 m. Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) ir Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) dujų difuzijos tyrimo standartais, anksčiau atlikti tyrimai parodė, kad DLCO dydis, skyrus bronchus plečiamąjį medikamentą, kliniškai reikšmingai nekinta [33]. Tačiau yra duomenų, kad DLCO

1 lentelė. Maksimalaus forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę pokytis nuo pradinės vertės, skiriant ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų derinius ir placebo (apibendrinti 22 tyrimų rezultatai). Modifikuota pagal [20]

	Reikšmė (95 proc. PI)	Savirankos mediana (95 proc. PI)*
E _{max} (formoterolis / aklidinis) (ml)	119 (103–135)	119 (101–137)
E _{max} (formoterolis / glikopironis) (ml)	150 (133–167)	150 (132–163)
E _{max} (indakaterolis / glikopironis) (ml)	177 (126–228)	180 (120–236)
E _{max} (vilanterolis / umeklidinas) (ml)	185 (173–197)	185 (172–199)
E _{max} (olodaterolis / tiotropis) (ml)	170 (154–186)	171 (148–182)
E _{max} (placebas) (ml)	-12,1 (nuo -21,6 iki -2,6)	-10,6 (nuo -20,5 iki -1,3)

*Savirankos medianos reikšmės (2 stulpelis) buvo palygintos su apskaičiuotomis pagal tyrimo modelį reikšmėmis (1 stulpelis). Kuo reikšmės panašesnės, tuo mažiau rezultatams įtakos turėjo individualios atskirų tyrimų savybės. E_{max} – maksimalaus forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę pokytis nuo pradinės vertės; PI – pasikliautinis intervalas.

sumažėjimas, sergant LOPL, susijęs su ryškesniais ligos simptomais, blogesne fizinio krūvio tolerancija, didesne paūmėjimų rizika ir emfizema [34].

Remiantis pateiktais užsienio publikacijų duomenimis, IVMB / IVBA deriniai reikšmingai pagerina plaučių funkcijos rodiklius, vertinant ne tik spirometrijos, tačiau ir techniškai sudėtingesnę kūno pletizmografijos tyrimą. O dujų difuzijos tyrimas neturėtų būti naudojamas LOPL gydymo veiksmingumui vertinti, tačiau DLCO reikšmė gali būti informatyvi kaip prognostinis veiksnys.

DVIEJŲ ILGO VEIKIMO BRONCHUS PLEČIAMŲJŲ VAISTŲ POVEIKIS FIZINIO KRŪVIO TOLERANCIJAI

Sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, lydima dusulio, yra svarbus LOPL klinikinis požymis, kuris ryškiai riboja pacientų kasdienį gyvenimą ir lemia blogą gyvenimo kokybę. Todėl fizinio krūvio tolerancijos tyrimai užima svarbią vietą, vertinant LOPL sunkumą, prognozę ir gydymo eigą [35, 21]. Vienas paprasčiausių metodų fizinio krūvio tolerancijai įvertinti yra 6 min. ėjimo testas, kuris naudojamas įvairiuose klinikiniuose tyrimuose, siekiant įvertinti gydymo veiksmingumą. Sudėtingesni mėginiai yra tie, kurių metu pacientui nurodoma eiti tam tikru greičiu arba tam tikrą laiką, taip pat tredmilo bei veloergometrijos testai [35]. Toliau apžvelgiami šaltiniai apie IVMB / IVBA derinių poveikį fizinio krūvio tolerancijos mėginiais, sergant LOPL.

Visų šiandien naudojamų IVMB / IVBA derinių poveikis fizinio krūvio tolerancijai yra patvirtintas atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais. Pavyzdžiui, skyrus gydymą indakaterolio / glikopironio deriniu,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

po trijų savaičių stebėtas dusulio krūvio metu sumažėjimas pagal BORG CR-10 skalę – vidutiniškai per 0,66 balo, lyginant su pradine reikšme (95 proc. PI: nuo –1,21 iki –0,10). Dusulys buvo vertintas 3 min. pastovaus greičio maršrutinio ėjimo testo pabaigoje. Be to, statistiškai reikšmingas BORG CR-10 skalės balo sumažėjimas (vidurkis –1,00; 95 proc. PI: nuo –1,49 iki –0,50, $p < 0,05$) pastebėtas netgi atliekant minėtą testą po pirmos vaisto dozės [36]. Skiriant aklidinio / formoterolio derinį, nustatyta, kad kliniškai reikšmingai pagerėjo fizinės ištvermės laikas, atliekant veloergometrijos tyrimą tiek po keturių savaičių (58,9 sek., $p = 0,0089$), tiek po aštuonių savaičių (55,2 sek., $p = 0,0292$) gydymo. Be to, abiejuose tyrimo taškuose nustatytas ir IC rodiklio pagerėjimas krūvio pradžioje (atitinkamai – 246 ml ir 226 ml) ir pabaigoje (atitinkamai – 218 ml ir 194 ml) – visais atvejais $p < 0,0001$ [31]. Skiriant umeklidiną / vilanterolį, statistiškai reikšmingas fizinės ištvermės laiko

pokytis (procentinis ir išreikštas sekundėmis) pastebėtas antrą gydymo dieną ir po 12 savaičių, atliekant maršrutinio ėjimo tyrimus (ištvermės ir inkrementinį), lyginant su placebo grupe ($p \leq 0,005$) (2 lentelė) [37]. Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo placebo kontroliuoto TORRACTO tyrimo metu nustatyta, kad po 12 savaičių gydymo tiotropio / olodaterolio 5 / 5 μg deriniu statistiškai reikšmingai prailgėjo ištvermės laikas, atliekant veloergometrijos tyrimą, lyginant su pradine reikšme (13,8 proc., $p = 0,02$). Taip pat stebėtos ištvermės laiko, atliekant maršrutinio ėjimo testą, ilgėjimo tendencijos ($p = 0,055$ – $0,056$) [38]. Be to, ištyrus anksčiau neįgydytus LOPL pacientus, nustatyta, kad, skiriant tiotropio / olodaterolio derinį, statistiškai reikšmingai sutrumpėja fizinis aktyvumas 1,0–1,5 metabolinio ekvivalento (MET) ($p = 0,04$). Rezultatai gauti remiantis 12 val. per parą, dviejų savaičių trukmės fizinio aktyvumo duomenimis, užfiksuotais triašio akselerometro [39]. Calzetta ir bendraautorijų atliktoje aštuonių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalizėje ($N = 1632$) skelbiama, kad gydymas IVMB / IVBA deriniais, jų neišskiriant į konkrečias grupes, statistiškai reikšmingai prailgino ištvermės laiką tiek atliekant veloergometrijos mėginį (vidutinis pokytis – 36,23 sek., 95 proc. PI: 6,52–65,94; $p < 0,05$), tiek maršrutinio ėjimo testą (vidutinis pokytis – 26,59 sek.; 95 proc. PI: 11,21–41,97, $p < 0,001$), lyginant su monoterapija. Be to, dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų deriniai statistiškai reikšmingai pagerino IC rodiklį veloergometrijos (vidutinis pokytis – 93,80 ml; 95 proc. PI: 68,62–118,98,

2 lentelė. Fizinės ištvermės laiko procentiniai pokyčiai antrą umeklidino / vilanterolio vartojimo dieną ir po 12 savaičių, lyginant su pradine reikšme. Modifikuota pagal [37]

Parametras	UMEK / VI 62,5 / 25 μg (N = 282)	PBO (N = 321)
2 diena		
N ^a	280	315
MKM vidurkis nuo bazinio fizinės ištvermės laiko, proc. (SN)	26,5 (3,3)	8,1 (3,1)
Palyginimas su placebo, proc.	18,4	–
95 proc. PI	10,1–26,8	–
p reikšmė	< 0,001	–
12 savaitė		
N ^a	246	262
MKM vidurkis nuo bazinio fizinės ištvermės laiko, proc. (SN)	27,3 (4,4)	10,9 (4,2)
Palyginimas su placebo, proc.	16,4	–
95 proc. PI	4,8–27,9	–
p reikšmė	0,005	–

MKM – mažiausių kvadratų metodas; PBO – placebo; PI – pasikliautinis intervalas; SN – standartinis nuokrypis; UMEK / VI – umeklidinas / vilanterolis. N^a – tiriamųjų, kurių duomenis buvo galima analizuoti einamuoju laiku, skaičius.

$p < 0,001$) ir maršrutinio ėjimo (vidutinis pokytis – 89,85 ml; 95 proc. PI: 51,46–128,25, $p < 0,001$) metu. Dėl duomenų stygiaus IC pokytis, atliekant tredmilo mėginį, nebuvo įvertintas [21].

Apibendrinus šiuos duomenis, galima teigti, kad IVMB / IVBA derinių poveikis fiziniam LOPL sergančių pacientų pajėgumui yra statistiškai patikimai pagrįstas, taikant standartizuotus tyrimo metodus, o kai kuriais atvejais pasitelkiant ir aukštesias technologijas. Teigiamas dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų derinių poveikis fizinio krūvio tolerancijai yra itin svarbus, siekiant pagerinti LOPL pacientų gyvenimo kokybę ir atitolinti neįgalumą.

DVIEJŲ ILGO VEIKIMO BRONCHUS PLEČIAMŪJŲ VAISTŲ SAUGUMAS ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMAI

Prancūzijos tyrėjai 2006 m. atliko didelės imties ($N = 7828$) mirčių nuo LOPL analizę, kurios metu išsiaiškinta, kad 32 proc. ligonių, kurių mirtys buvo siejamos su LOPL, turėjo gretutinę širdies ir kraujagyslių sistemos patologiją, o 13,6 proc. atvejų tai buvo IŠL [40]. Gavus tokius rezultatus, buvo susirūpinta dėl ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų saugumo, ypač, kai jie skiriami pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis. Nuo to laiko atliktas reikšmingas skaičius tyrimų, siekiant išsiaiškinti, ar abejonės dėl ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų saugumo yra pagrįstos [23]. Toliau apžvelgiami duomenys apie IVMB / IVBA derinių saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai.

3 lentelė. Skirtingi širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiai, vartojant IVMB / IVBA, pagal grupes. Modifikuota pagal [27]

IVMB / IVBA	Visi išeminiai NP	Sunkūs, mirtini išeminiai NP	Aritmija	Arterinė hipertenzija	MI	ŠN	Išeminis insultas	IŠL
	RS (95proc. PI), p							
Aklidinis / formoterolis	0,78 (0,41–1,48), 0,000	–	–	0,87 (0,44–1,71), 0,408	–	–	–	–
Glikopironis / formoterolis	1,19 (0,23–6,06), 0,005	0,82 (0,14–4,75), 0,845	–	–	–	1,37 (0,54–3,48), 0,314	–	–
Indakaterolis / glikopironis	1,63 (0,85–3,15), 0,626	–	–	–	–	–	–	–
Umeklidinas / vilanterolis	1,12 (0,61–2,06)	0,68 (0,07–6,53)	–	–	–	–	–	–

IVMB / IVBA – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus ir ilgo veikimo β_2 agonisto derinys; IŠL – išeminė širdies liga; MI – miokardo infarktas; NP – nepageidaujami poveikiai; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; ŠN – širdies nepakankamumas.

Li ir kolegų publikuotoje 43 atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų metaanalizėje vertintas ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų (tarp jų – IVMB / IVBA derinio) vartojimo ryšys su širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiais. Autorių duomenimis, ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų vartojimas (apimant IVMB ir IVBA bei jų derinius) nėra susijęs su mirtiniais širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamais poveikiais bei nedidina aritmijų rizikos. Gydytas IVMB / IVBA deriniais taip pat nedidina arterinės hipertenzijos bei širdies nepakankamumo (ŠN) rizikos. Tačiau IŠL, miokardo infarkto (MI) bei išeminio insulto rizikos ryšys su IVMB / IVBA derinių vartojimu dėl tyrimų stygiaus autorių neįvertintas (3 lentelė) [27]. Kalbant apie konkrečių IVMB / IVBA derinių kardiovaskulinę saugumą, prienamose duomenų bazėse taip pat rasta didelių imčių tyrimų ir jų apžvalgų publikacijų. Zhang ir kolegų atliktoje 23 publikacijų metaanalizėje (bendra imtis $N = 21238$), kurioje įvertintas indakaterolio / glikopironio derinio saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai, prieita išvadų, kad indakaterolio / glikopironio derinys, skiriamas pacientams, sergantiems LOPL, reikšmingai nedidina MI, prieširdžių virpėjimo (PV) ir ŠN rizikos [41]. Ferguson ir bendraautoriai paskelbė trijų klinikinių tyrimų – TONADO 1, TONADO 2 bei DYNAGITO – imties ($N = 9942$) analizę, kurios metu buvo įvertintas tiotropio bei tiotropio / olodaterolio derinio saugumas, gydant LOPL. Nustatyta, kad tarp tiotropio / olodaterolio deriniu gydomų ir tiotropiu gydomų pacientų širdies aritmijų dažnis atitinkamai buvo 1,82 ir 1,88 per 100 paciento metų (rizikos santykis (RS) 0,97; 95 proc. PI: 0,72–1,31), ŠN – atitinkamai 1,41 ir 1,43 per 100 paciento metų (RS 0,98; 95 proc. PI: 0,70–1,38), o IŠL – atitinkamai 1,80 ir 2,37 per 100 paciento metų (RS 0,76; 95 proc. PI: 0,57–1,01). Be to, skiriant tiotropio / olodaterolio derinį buvo stebėta mažiau širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių (neapimant MI), lyginant su tiotropiu – atitinkamai 0,99 ir 1,67 per 100 paciento metų (RS 0,60; 95 proc. PI: 0,42–0,85). Todėl prieita prie išvados, jog gydymas tiotropio / olodaterolio deriniu nedidina širdies ir

kraujagyslių sistemos įvykių rizikos, lyginant su monoterapija tiotropiu [42]. Jungtinėje Karalystėje buvo atliktas didelės imties kohortinis tyrimas ($N = 38\ 908$), kurio metu nustatyta, jog naujų širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių (MI, naujai diagnozuoto ŠN, išeminio insulto) pasireiškimas tarp umeklidino / vilanterolio deriniu gydytų ir umeklidinu gydytų pacientų reikšmingai nesiskyrė [43]. Donohue ir kolegų atliko dvigubai aklą, placebo kontroliuotą tyrimą, kurio metu umeklidino / vilanterolio derinio bei monoterapijos umeklidinu kardiovaskulinę saugumą įvertino pagal elektrokardiogramos (EKG) ir Holterio monitoravimo parametrus. Bent vieną kartą per gydymo laikotarpį stebėtų kliniškai reikšmingų EKG pokyčių dažnis tarp visų trijų grupių (umeklidinas / vilanterolis, umeklidinas, placebo) buvo panašus – nuo 23 iki 26 proc. Tačiau umeklidino / vilanterolio bei monoterapijos umeklidinu grupėse ≥ 2 proc. dažniau pasireiškė dažna skilvelių depoliarizacija, ektopiniai supraventrikuliniai kompleksai, dešinėsios Hiso kojų blokada bei pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada, lyginant su placebo. Bent vieną kartą stebėtų kliniškai reikšmingų pokyčių, monitoruojant Holteriu, pasireiškimas gydymo metu tarp visų trijų grupių taip pat buvo panašus – nuo 52 iki 55 proc. Pastebėta, kad prieširdinių aritmijų dažnis umeklidino / vilanterolio grupėje buvo panašus kaip ir placebo grupėje. Vis dėlto, ektopiniai supraventrikuliniai kompleksai, supraventrikulinė tachikardija ir ektopinis supraventrikulinis ritmas ≥ 2 proc. dažniau nustatyti monoterapijos umeklidinu grupėje, lyginant su placebo [44]. Aklidinio / formoterolio kardiovaskulinis saugumas įvertintas didelės imties ($N = 1692$), dvigubai aklame, placebo kontroliuotame AUGMENT tyrime. Nustatyta, kad didelių nepageidaujamų išeminių įvykių (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), tarp kurių – mirtys nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, neletalūs MI ir insultai, skaičius tarp tyrimo grupių reikšmingai nesiskyrė. Iš viso nustatyta 12 didelių nepageidaujamų išeminių įvykių 12 pacientų (vartojant aklidinį / formoterolį 400 / 12 μg – 2 atvejai, aklidinį / formoterolį 400 / 6 μg – 4 atvejai,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

aklidinį 400 µg – 1 atvejis, formoterolį 12 µg – 3 atvejai, placebo – 2 atvejai). Visi šie reiškiniai kartu buvo ir sunkūs nepageidaujami poveikiai (angl. *serious adverse event*, SAE), išskyrus vieną atvejį, kai buvo nustatytas nemirtinas insultas, skiriant placebo. Be to, nė vienoje grupėje gydymo metu kliniškai reikšmingų EKG pokyčių nenustatyta [45]. Vis dėlto Parkin ir kolegų 2021 m. pabaigoje publikuotas Naujojoje Zelandijoje atliktas didelės imties tyrimas (N = 29 993), kurio metu nustatyta, jog pacientams, kuriems buvo skirti IVMB / IVBA deriniai, žymiai dažniau (koreguotas šansų santykis (ŠSp) – 1,72; 95 proc. PI: 1,28–2,31) nei gydytiems monoterapija IVMB pasireiškė ūminis koronarinis sindromas [46].

Nors daugelio aukščiau minėtų tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad IVMB / IVBA deriniai papildomos rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai nekelti, pastarojo tyrimo duomenys šią temą paverčia diskusine ir atkreipia dėmesį į tai, kad gydymas IVMB / IVBA turėtų būti parinktas įvertinant naudos ir rizikos santykį.

TEIGIAMAS ILGO VEIKIMO BRONCHUS PLEČIAMŪJŲ VAISTŲ POVEIKIS ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMOS FUNKCIJAI, NUSTATOMAI INSTRUMENTINIAIS TYRIMAIS

Duomenų apie dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų poveikį instrumentinių širdies ir kraujagyslių sistemos tyrimų rodikliams vis dar nėra daug. Pirmas tyrimas, kurio metu įvertintas IVMB / IVBA derinio poveikis širdies ir kraujagyslių sistemos funk-

cijos rodikliams (tiriamieji – LOPL sergantys pacientai su plaučių hiperinflacijos požymiais), yra 2018 m. publikuotas CLAIM tyrimas [26]. Iki tol buvo atlikti vos du klinikiniai tyrimai, vertinę kardiovaskulinius parametrus, skiriant LOPL gydymą, tačiau vieno iš šių tyrimų metu buvo vertintas monoterapijos indakaterolio, o kito – flutikazono / vilanterolio derinio poveikis širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijai [47, 48]. Minėtame CLAIM tyrime skelbiama, kad po 14 dienų gydymo indakaterolio / glikopironio deriniu, kairiojo skilvelio (KS) galinio diastolinio tūrio indeksas, vertinant širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą (MRT), padidėjo maždaug 10 proc. – nuo pradinio 55,46 ml/m² iki 61,76 ml/m² – tai buvo kliniškai reikšmingas pokytis, lyginant su placebo grupe. Nustatyta ir kitų kliniškai reikšmingų teigiamų širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčių: širdies indekso, kairiojo skilvelio sistolinio tūrio indekso, kairiojo ir dešiniojo skilvelių sistolinio tūrio indekso bei dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indekso (4 lentelė). Šio tyrimo duomenys – pirmieji įrodymai, kad IVMB / IVBA derinys gali pagerinti širdies ir kraujagyslių sistemos funkciją, sergant LOPL [26]. Herth ir kolegų nustatė, kad po šešių savaičių gydymo tiotropio / olodaterolio deriniu KS galinio diastolinio tūrio indeksas nuo bazinio (66,644 ml/m²) padidėjo per 2,317 ml/m², vertinant širdies MRT tyrimą. Kitų kliniškai reikšmingų pokyčių širdies MRT nestebėta [49]. Kellerer ir kolegų publikuotame stebėsenos tyrime (N = 846) nustatyta, kad, skiriant IVMB / IVBA derinius LOPL gydymui,

4 lentelė. Širdies ir kraujagyslių sistemos struktūrų pokyčiai širdies MRT tyrime po 14 dienų gydymo indakaterolio ir glikopironio deriniu, palyginus su placebo. Modifikuota pagal [26]

	N	Pradinė reikšmė (SN)	Mažiausių kvadratų reikšmės (95 proc. PI) gydymo metu	Reikšmės pokytis gydymo metu, lyginant su placebo (mažiausių kvadratų reikšmės [95 proc. PI])	p vertė
KSGDTi (ml/m²)					
Indakaterolis / glikopironis	56	56,46 (15,89)	61,76 (57,68–65,84)	5,23 (3,22–7,25)	< 0,0001
Placebas	54	56,42 (13,53)	56,53 (52,43–60,62)		
DSGDTi (ml/m²)					
Indakaterolis / glikopironis	56	56,16 (13,82)	62,52 (58,75–66,30)	4,61 (2,33–6,89)	0,0002
Placebas	54	57,13 (13,21)	57,91 (54,11–61,71)		
KSGSTi (ml/m²)					
Indakaterolis / glikopironis	56	21,57 (9,14)	22,63 (20,39–24,88)	1,17 (0,034–2,30)	0,04
Placebas	54	21,96 (8,06)	21,47 (19,21–23,72)		
Širdies indeksas (l/min./m²)					
Indakaterolis / glikopironis	56	2,32 (0,58)	2,59 (2,43–2,75)	0,18 (0,06–0,29)	0,0034
Placebas	54	2,36 (0,55)	2,42 (2,26–2,58)		
KSSTi (ml/m²)					
Indakaterolis / glikopironis	56	33,89 (9,06)	39,11 (36,49–41,73)	4,04 (2,40–5,69)	< 0,0001
Placebas	54	34,46 (8,34)	35,07 (32,43–37,70)		
DSSTi (ml/m²)					
Indakaterolis / glikopironis	56	33,63 (8,92)	38,92 (36,37–41,46)	3,63 (1,97–5,30)	< 0,0001
Placebas	54	34,59 (8,40)	35,28 (32,72–37,84)		

DSGDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DSSTi – dešiniojo skilvelio sistolinio tūrio indeksas; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KSSTi – kairiojo skilvelio sistolinio tūrio indeksas; N – tiriamųjų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; SN – standartinis nuokrypis.

statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo kairysis prieširdis (per 0,5–0,8 mm), lyginant su pradine reikšme, vertinant kontrolinę širdies echoskopiją po 18 mėn. gydymo. Tokių rezultatų autoriai laiko reikšmingu gydymo poveikiu, nes, progresuojant LOPL, kairiosios širdies ertmės mažėja [50].

Taigi, nors dar nėra atlikta daug tyrimų apie teigiamą IVMB / IVBA derinių poveikį širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliams, iki šiol publikuoti duomenys leidžia tikėtis daugiau pozityvių rezultatų, atliekant išsamesnius tyrimus ateityje. Be to, remiantis registruotų klinikinių tyrimų duomenų baze „ClinicalTrials.gov“, šiuo metu aktyvūs dar du klinikiniai tyrimai, vertinantys tiotropio / olodaterolio bei umeklidino / vilanterolio poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai [51, 52].

IŠVADOS

Apibendrinant, šios mokslinės apžvalgos duomenis, pastebima, kad IVMB / IVBA deriniai turi didelį teigiamą poveikį plaučių funkcijos rodikliams, vertinant spirometrijos ir kūno pletizmografijos tyrimus, bei reikšmingai pagerina LOPL pacientų fizinio krūvio toleranciją. Nėgana to, atsiranda vis daugiau duomenų, kad dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų deriniai gali pagerinti širdies ir kraujagyslių sistemos funkciją, vertinant ją radiologiniais tyrimais, o tai dar kartą įrodo, kaip svarbu yra laiku pradėti ir tinkamai parinkti gydymą sergantiesiems LOPL. Vis dėlto, negalint visiškai paneigti IVMB / IVBA derinių sąlygotos rizikos sergančiųjų LOPL širdies ir kraujagyslių sistemai, prieš skiriant šiuos vaistus, svarbu įvertinti gydymo naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui.

Gauta 2022 03 16

Priimta 2022 04 22

LITERATŪRA

1. Danila E, Bieksienė K, et al. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas (Lietuvos pulmonologų sutarimas). Ketvirtasis papildytas leidimas. Vilnius, 2019.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Management, Diagnosis and Prevention. A Guide for Health Care Professionals (2021 Edition). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-2021-POCKET-GUIDE-v1.0-16Nov20_WM.V.pdf. Date last accessed: March 12 2022.
3. WHO. The 10 Top Causes of Death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Date last updated: December 9 2020. Date last accessed: March 1 2022.
4. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner FC, Izquierdo JL, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med.* 2015;109(7):785–802.
5. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? [published correction appears in *Eur Respir Rev.* 2018;27(150)]. *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057.
6. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(9):1222–34.
7. Antoniu SA. Descriptors of dyspnea in obstructive lung diseases. *Multidiscip Respir Med.* 2010;5(3):216–9.
8. Vogiatzis I, Zakynthinos G, Andrianopoulos V. Mechanisms of physical activity limitation in chronic lung diseases. *Pulm Med.* 2012;2012:634761.
9. Maekura R, Hiraga T, Miki K, Kitada S, Yoshimura K, Miki M, et al. Differences in physiological response to exercise in patients with different COPD severity. *Respir Care.* 2014;59(2):252–62.
10. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):E418–38.
11. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16(1):63–70.
12. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753465817750524.
13. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010;138(1):32–8.
14. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr J, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362(3):217–27.
15. Cazzola M, Mantero A, Santus P, Carlucci P, Mondoni M, Bosotti L, et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(3):258–64.
16. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation.* 2013;127(14):1503–1511e15116.
17. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu CY, Rabinowitz D, 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):1143–51.
18. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:517–539.
19. Larsson K, Janson C, Stållberg B, Lisspers K, Olsson P, Kostikas K, et al. Impact of COPD diagnosis timing on clinical and economic outcomes: the ARCTIC observational cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:995–1008.
20. Gong Y, Lv Y, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative analysis of efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations in the treatment of stable COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666211066068.
21. Calzetta L, Ora J, Cavalli F, Rogliani P, O'Donnell DE, Cazzola M. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: a pair-wise and network meta-analysis. *Respir Med.* 2017;129:189–98.
22. Calzetta L, Ciapri C, Puxeddu E, Cazzola M. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(4):379–86.
23. Andreas S. Effects of LAMA/LABA Alone and in Combination on Cardiac Safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1931–33.
24. Roche N, Olsson P, Vestbo J, Fowler-Taylor A, Ayers T, Thach Ch, et al. Cardiovascular (CV) safety of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) compared with salmeterol/fluticasone combination (SFC) in moderate-to-very severe COPD patients with prior exacerbations: The FLAME study. *European Respiratory Journal* 2016 48: PA311.
25. Andreas S, McGarvey L, Bothner U, Trampisch M, De la Hoz A, Fležar M, et al. Absence of adverse effects of tiotropium/olodaterol compared with the monocomponents on long-term heart rate and blood pressure in patients with moderate-to-very-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1935–44.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

26. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, 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):368–38.
27. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:799–808.
28. Cazzola M, Matera MG. POINT: Should LAMA/LABA combination therapy be used as initial maintenance treatment for COPD? *Yes. Chest.* 2018;154(4):746–8.
29. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hébert J, Grönke L, Hamilton A, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:53–9.
30. Salomon J, Stolz D, Domenighetti G, Frey JG, Turk AJ, Azzola A, et al. Indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol on body plethysmography measurements in COPD—a randomised controlled study. *Respir Res.* 2017;18(1):13.
31. Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, et al. ACTIVATE: the effect of aclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2545–58.
32. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, et al. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Ther Adv Respir Dis.* 2014;8(6):169–81.
33. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016.
34. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest.* 2019;156(6):1111–9.
35. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31(2):416–69.
36. Beaulieu J, Jensen D, O'Donnell DE, Brouillard C, Tracey L, Vincent S, et al. Relieving exertional dyspnea during the 3-min constant speed shuttle test in patients with COPD with indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium: the RED trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620939507.
37. Singh S, Maltais F, Tombs L, Fahy WA, Vahdati-Bolouri M, Locantore N, et al. Relationship between exercise endurance and static hyperinflation in a post hoc analysis of two clinical trials in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:203–15.
38. Maltais F, O'Donnell D, Gáldiz Iturri JB, Kirsten AM, Singh D, Hamilton A, et al. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753465818755091.
39. Takahashi K, Uchida M, Kato G, Takamori A, Kinoshita T, Yoshida M, et al. First-line treatment with tiotropium/olodaterol improves physical activity in patients with treatment-naive chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2115–26.
40. Fuhrman C, Jouglu E, Nicolau J, Eilstein D, Delmas MC. Deaths from chronic obstructive pulmonary disease in France, 1979–2002: a multiple cause analysis. *Thorax.* 2006;61(11):930–4.
41. Zhang Q, Zhang H, Wang J, Ruan Z, Dai Y, Xia Z, et al. Indacaterol/glycopyrronium affects lung function and cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary diseases: A meta-analysis. *Heart Lung.* 2021;50(4):532–41.
42. Ferguson GT, Buhl R, Bothner U, Hoz A, Voß F, Anzueto A, et al. Safety of tiotropium/olodaterol in chronic obstructive pulmonary disease: pooled analysis of three large, 52-week, randomized clinical trials. *Respir Med.* 2018;143:67–73.
43. Requena G, Dedman D, Quint JK, Ghosh RE, Williams R, Pimenta JM. The Utilization and safety of umeclidinium and umeclidinium/vilanterol in UK primary care: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:629–42.
44. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res.* 2014;15(1):78.
45. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res.* 2014;15(1):123.
46. Parkin L, Williams S, Sharples K, Barson D, Horsburgh S, Jackson R, et al. Dual versus single long-acting bronchodilator use could raise acute coronary syndrome risk by over 50%: A population-based nested case-control study. *J Intern Med.* 2021;290(5):1028–38.
47. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, Valenti V, Raccanelli R, Blasi F, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1917–23.
48. Stone IS, Barnes NC, James WY, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):717–26.
49. Herth F, Hohlfeld JM, Haas J, de la Hoz A, Jin X, Kreitner KF, et al. The effect of tiotropium/olodaterol versus fluticasone propionate/salmeterol on left ventricular filling and lung hyperinflation in patients with COPD. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000741.
50. Kellerer C, Kahnert K, Trudzinski FC, Lutter J, Berschneider K, Speicher T, et al. COPD maintenance medication is linked to left atrial size: results from the COSYCONET cohort. *Respir Med.* 2021;185:106461.
51. ClinicalTrials.gov. Effect of Dual Bronchodilation With Umeclidinium/Vilanterol on Patients With COPD, Hyperinflation and Heart Failure (CHHEF): <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04522596?term=umeclidinium%2Fvilanterol&draw=2&rank=1>. Date last updated: February 18 2021. Date last accessed: March 12 2022.
52. ClinicalTrials.gov. Effects of Spiolto® Respimat® (Tiotropium/Olodaterol) on Cardiac Function in Hyperinflated COPD Subjects. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04231214?term=tiotropium+olodaterol&draw=2&rank=2>. Date last updated: August 19 2021. Date last accessed: March 12 2022.