

**Ю.М. Мостовий, Г.В. Демчук, Н.С. Слєпченко, М.В. Овчарук,
Т.В. Константинович, Л.В. Блажевська**
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Бронхіальна астма і серце

Ключові слова: бронхіальна астма, серце, лікування.

Бронхіальна астма (БА) традиційно розглядається як одна з найскладніших проблем внутрішньої медицини. Незважаючи на суттєві досягнення в діагностиці та лікуванні цього захворювання, існують серйозні труднощі в курації даного контингенту хворих. Підґрунтям для покращення ситуації стали державні узгоджувальні документи з БА, що видавалися вже тричі, починаючи з 1999 року. Нині лікарі терапевтичного профілю, пульмонологи в своїй діяльності користуються наказом Міністерства охорони здоров'я України від 19.03.2007 №128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»», який за багатьма своїми положеннями відповідає міжнародним узгоджувальним документам з БА.

Запровадження у практичну діяльність сучасних лікарів узгоджувальних документів привело до того, що кількість хворих із тяжким перебігом БА, а також із тяжкими загостреннями значно зменшилася. Поступово зростає число пацієнтів, що регулярно використовують базисну терапію.

Більшість досліджень, публікацій, виступів фахівців присвячено безпосередньо проблемі діагностики та лікування БА. Водночас БА як хронічне запальне захворювання не може не впливати негативно на функціонування інших органів, насамперед — на серцево-судинну систему. Крім цього, з віком у людини часто розвиваються такі захворювання, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, які нашаровуються на існуючу БА. Таким чином, з одного боку, зміни серцево-судинної системи (ССС) при БА можуть виникати в результаті негативних впливів хронічного запального процесу, з іншого — внаслідок супутньої серцево-судинної патології.

Про це свідчать як наші власні дослідження, так і дослідження інших авторів (табл.1).

Вагомим доказом того, що у хворих на БА виникають суттєві негативні зміни у ССС, є те, що більшість із них помирає від ішемічної хвороби серця або гострого порушення мозкового кровообігу (табл. 2).

Згідно з представленими даними, вірогідно, що у хворих на БА ішемічна хвороба серця та артеріальна гіпертензія адекватно та своєчасно не лікувалися. Це може бути пояснено тим, що лікарі фокусуються саме на БА, а проблемам діагностики та лікування змін ССС належна увага не приділяється. Разом з цим при БА розвивається ряд суттєвих процесів, які негативно впливають на функціонування серця. Насамперед слід пам'ятати, що при БА має місце хронічне системне запалення, яке негативно впливає на функцію міокарда. Встановлено, що збільшення концентрації TNF- α корелює з товщиною стінки правого шлуночка, його діастолічним розміром, систолічною функцією шлуночків, а як відомо, концентрація TNF- α збільшується по мірі посилення тяжкості БА, особливо зростає при її загостренні [3, 8, 9].

Таким чином, є підстави вважати, що по мірі прогресування БА або при її неконтрольованому перебігу розвиваються ремодулюючі процеси в міокарді. Доведено, що рівень С-реактивного білка (СРБ), що є обов'язковим компонентом запалення, корелює з частотою екстрасистолією, гіпертрофією правого шлуночка, варіабельністю серцевого ритму. При неконтрольованому перебігу БА рівень СРБ суттєво перевищує нормативні показники. Отже, має місце ще один чинник негативного впливу БА на серце [3].

При БА, особливо при тяжкому її перебігу, тяжких загостреннях, а також нерідко при середньому ступені тяжкості, має місце хронічна гіпоксемія. Вона є про-

Автори досліджень	Патологія ССС, поєднана з БА та ХОЗЛ	Процент, %
Гаврисюк В. К. (2000) [1]	Системна артеріальна гіпертензія	12
Мостовий Ю. М., Бабійчук Ю. В., 2000	Артеріальна гіпертензія Ішемічна хвороба серця	20,4–23,2 9,9
Мостовий Ю. М., Колошко О. Н. (2002) [2]	Порушення ритму Ознаки безболівової ішемії міокарда	20,8 — за даними ЕКГ, 75,4 — за даними Холтерівського моніторингу 6,4
Мостовий Ю. М., Распутіна Л. В. (2002)	Артеріальна гіпертензія Ішемічна хвороба серця	22,8 25,3
Казаков Ю. М., Денисюк В. І. (2002)	Артеріальна гіпертензія Ішемічна хвороба серця	4–27 61,7
Twiss M., Harman E. (2002)	Артеріальна гіпертензія	32,8
Зодіонченко В. С. (2003)	Артеріальна гіпертензія	6,8–76,3
Soriano J. V. (2005)	Серцево-судинні захворювання Стенокардія	22,6–27,9 0,67–4,0

Перелік причин смерті хворих на БА у м. Вінниця (за звітами головного позаштатного пульмонолога м. Вінниця 2000–2009 рр.)		
Причина смерті	Кількість померлих	
	абс.	%
Ішемічна хвороба серця	43	52,0
Гостре порушення мозкового кровообігу	21	25,6
Цироз печінки	6	7,3
Цукровий діабет	5	6,1
Онкологічні захворювання	4	4,8

відним фактором, що зумовлює порушення функції серця. Гіпоксемія індукує синтез протизапальних медіаторів, виступає потужним стимулом активації синтезу тромбоксану A_2 — індуктора тромбоцитів, що у поєднанні з підвищенням показників гематокриту призводить до мікроциркуляторних порушень у міокарді, сприяє його дистрофії, розвитку коронарспазму, які часто при хронічних обструктивних захворюваннях легень (ХОЗЛ) перебігають безсимптомно [1].

Таким чином, очевидно, що при БА, особливо при неконтрольованому її перебігу, мають місце потужні чинники, здатні призвести до суттєвих змін діяльності ССС. Взагалі, на сучасному етапі розвитку медицини доведено, що бронхіальна обструкція та гіпоксія, що виникають в перші роки життя людини, визначають розвиток ризику виникнення ішемічної хвороби серця. Вони є біомаркерами майбутнього кардіоваскулярного ризику, повною мірою визначають рівень популяційного здоров'я. За даними багатьох дослідників (Anthionisen N.R. et al., 2002; Sin D.D., Man S.F., 2004), зменшення обсягу форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁) на 10% при ХОЗЛ збільшує приріст усіх смертей на 14%, кардіоваскулярних смертей — на 28%, нефатальних коронарних подій — на 20% [4, 7].

Звичайно, ці дані не можуть повною мірою бути екстрапольовані на хворих з БА. Однак вони досить красномовно відображають роль та значення обструкцій для прогнозу у пацієнтів з тривалим хронічним порушенням функції зовнішнього дихання.

При розгляді проблеми «бронхіальна астма та серце» окрему увагу слід приділити ролі такого мікроелементу, як калій (K^+).

Калій спричиняє посилене виведення води з організму — полегшує функціонування ССС при його недостатності, бере участь у формуванні електричних імпульсів у серці та скороченні міокарда. Нормальний рівень K^+ попереджає розвиток аритмій, покращує забезпечення клітин мозку киснем, знижує артеріальний тиск, попереджає стомлення, підвищує фізичну витривалість.

При БА існує ряд ситуацій, за яких рівень калію у крові може суттєво знижуватися. Насамперед це пов'язано із застосуванням інгаляційних β_2 -агоністів, їх часте використання сприяє надходженню калію всередину клітин, тому його концентрація у плазмі крові знижується на 0,5–1,0 мекв/л [11].

У ряді досліджень показано, що застосування β_2 -агоністів, у першу чергу короткої дії, призводить до зменшення концентрації калію у плазмі крові (рис. 1).

Слід враховувати, що глюкокортикостероїди також здатні підвищувати екскрецію калію з сечею. Отож, безсистемний прийом β_2 -агоністів, невиправдане підвищення доз глюкокортикостероїдів можуть зумовлювати появу негативних ефектів, пов'язаних із порушенням метаболізму калію.

Ця ситуація дуже актуальна для нашої країни, оскільки в структурі продажу антиастматичних препаратів провідне місце продовжують займати β_2 -агоністи короткої дії (рис. 2).

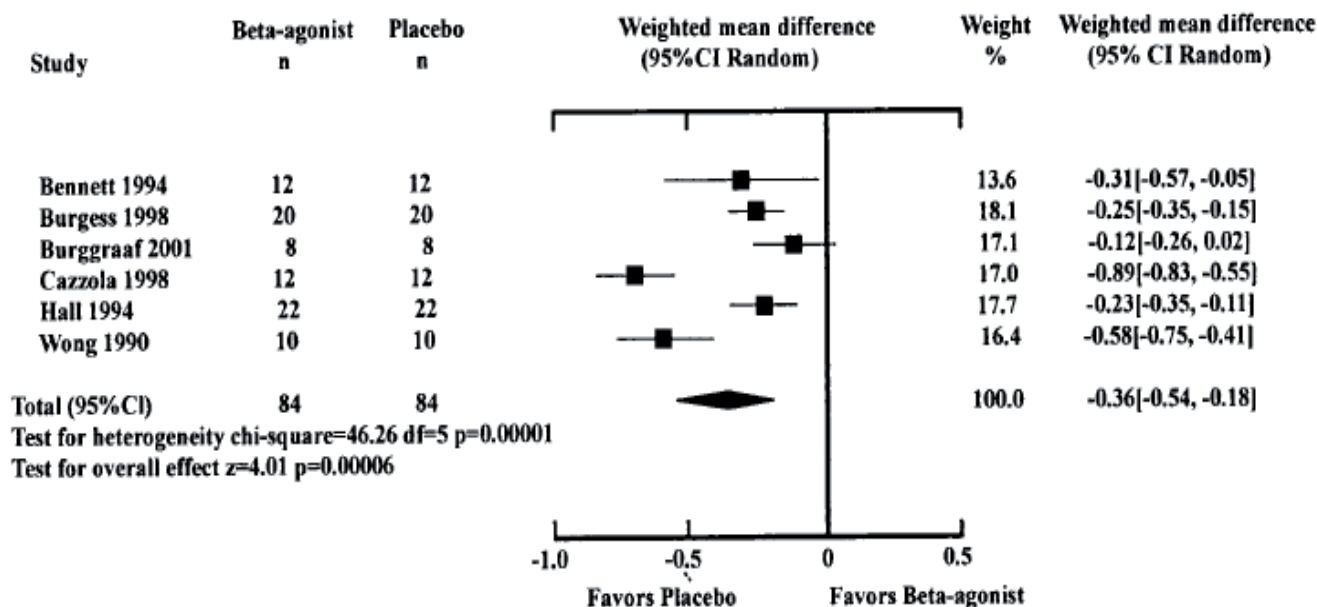


Рис. 1. Вплив однієї дози β_2 -агоніста на рівень калію у плазмі крові [11]

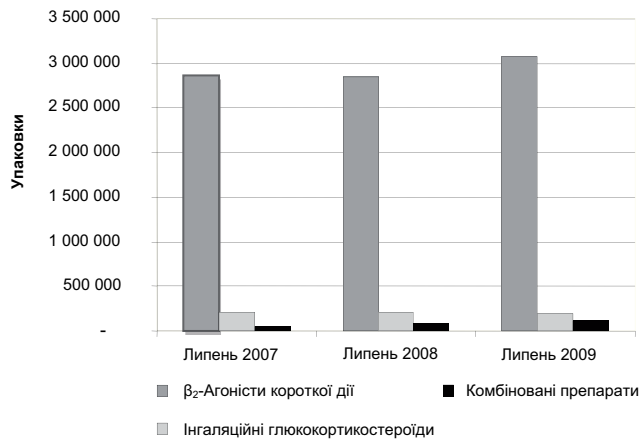


Рис. 2. Структура продажу антиастматичних препаратів за 2007–2009 рр. (дані кампанії SMD, 2009)

β₂-Агоністи короткої та тривалої дії, безумовно, відіграють ключову роль у лікуванні хворих на БА та ХОЗЛ. Саме з ними та з інгаляційними глюкокортикостероїдами пов'язані досягнення в лікуванні цього контингенту хворих. Проте слід пам'ятати, що передозування β₂-агоністів короткої дії, безсистемне використання β₂-агоністів тривалої дії, особливо у вигляді монотерапії, здатне призвести до ряду серйозних ускладнень, насамперед з боку кардіореспіраторної системи.

У ряді досліджень (рис. 3) було показано, що одна доза β₂-агоніста здатна збільшити частоту серцевих скорочень в середньому на 9,12 удара, а відносний ризик виникнення синусової тахікардії при тривалому прийомі β₂-агоністів зростає у 3,06 раза (рис. 4).

Ці клінічні факти мають братися до уваги, оскільки тахікардія, подовження інтервалу Q-T значно підвищують ризик виникнення як фатальних, так і нефатальних кардіальних подій.

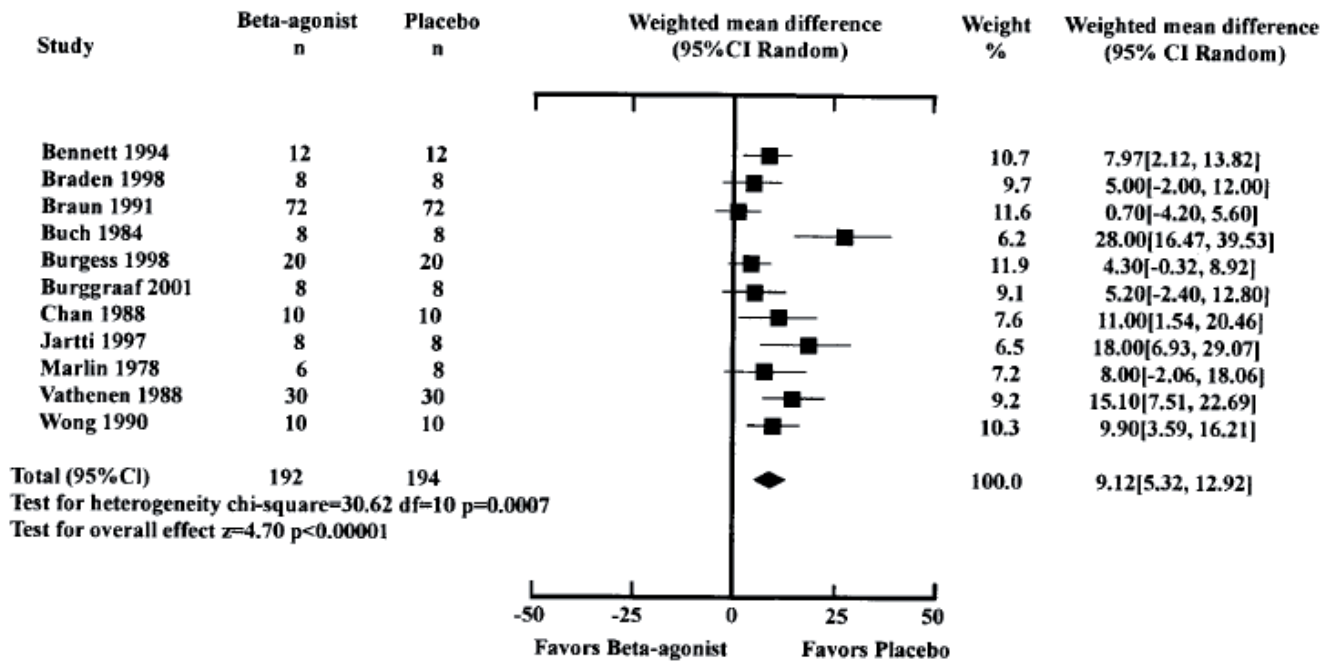


Рис. 3. Вплив однієї дози β₂-агоніста на частоту серцевих скорочень [11]

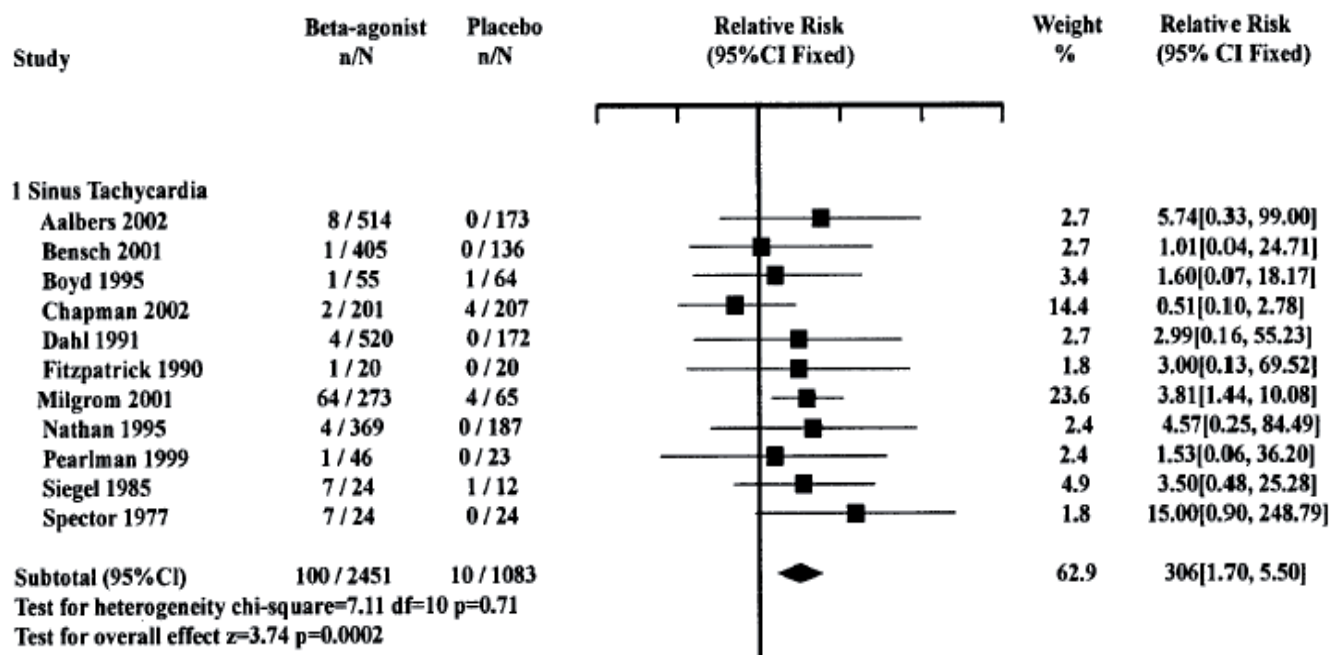


Рис. 4. Вплив тривалого прийому β₂-агоністів на виникнення синусової тахікардії [11]

Зважаючи на вищенаведені дані, стає зрозумілим, що лікарські препарати, які застосовуються для лікування хворих на БА, повинні мати високу кардіобезпечність. У зв'язку з цим звернімо увагу на комбінований препарат сальметерол/флутиказон (Серетид), який серед комбінованих ліків, що застосовуються у світі та в Україні для лікування БА та ХОЗЛ, посідає, безумовно, лідерські позиції.

За даними SMD (2009) частка Серетиду серед фіксованих комбінацій у нашій країні становила 83%. Такий високий показник продажу пояснюється, насамперед, високою ефективністю препарату. Хворі, що регулярно приймають Серетид 321 день протягом року, не користувалися швидкодіючими бронхолітичними ліками, тобто 88% днів на рік почували себе добре. Подальше застосування препарату у 80% пацієнтів забезпечувало повний контроль перебігу захворювання [5, 12].

Другим після клінічної ефективності аргументом, що забезпечує «популярність» препарату, є доступність. Завдяки ініціативі компанії ГлаксоСмітКляйн за програмою «Оранж Кард» ціна на препарат суттєво знижена, він став досяжним для більшості хворих на БА та ХОЗЛ.

Безумовно, високоефективний у лікуванні БА Серетид є одним із найбільш безпечних препаратів щодо впливу на ССС.

Завдяки наявності у складі препарату потужного інгаляційного кортикостероїду флутиказону та його синергічній взаємодії з сальметеролом пригнічуються запальний процес у дихальних шляхах, його системні прояви — знижуються рівні СРБ і TNF- α [6, 7, 10]. Це сприяє зменшенню негативного впливу БА на серце.

За даними численних контрольованих досліджень в результаті застосування Серетиду у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та БА рівень калію у крові не знижувався, тривалість інтервалу Q-T не подовжувалася. Саме тому у таких хворих рівень небажаних явищ з боку кардіальної системи був мінімальним і не відрізнявся від відповідних показників у групі плацебо.

Слід зауважити, що більшість існуючих фіксованих комбінацій, які застосовуються для лікування БА та ХОЗЛ, також мають досить високу кардіобезпечність, однак деякі з них при збільшенні дози зумовлюють подовження інтервалу Q-T та зниження рівня калію в клітині.

Висновки

У хворих на БА та ХОЗЛ є ряд обтяжуючих факторів, що здатні призвести до суттєвих патологічних змін ССС.

Кардіоваскулярна патологія є основною причиною смерті хворих на БА та ХОЗЛ, вірогідно — через відсутність контролю перебігу захворювання та часто неадекватного застосування лікарських засобів.

Комбінація сальметерол/флутиказон не тільки безпечна щодо впливу на ССС, а й має певний кардіопротекторний ефект внаслідок пригнічення хронічного запального процесу.

Література

1. Гаврисюк, В. К. Нарушения сердечно-сосудистой системы у больных бронхиальной астмой [Текст] / В. К. Гаврисюк // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2, дополнение. — С. 31–32.
2. Мостовий, Ю. М. Розповсюдження артеріальної гіптензії та порушень ритму серця у хворих з бронхіальною астмою [Текст] / Ю. М. Мостовий, О. М. Колошко // Матеріали об'єднаного пленуму правління українського наукового товариства кардіологів та асоціації лікарів-інтерністів: тези доп. — К., 2001. — С. 144–145.

3. Цитокины и структурно-функциональная перестройка сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / Т. А. Уклистая [и др.] // 15-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: тезисы докл. — М., 2005. — С. 142.

4. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study [Text] / N. R. Anthonisen [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 333–339.

5. Can Guideline-defined Asthma Control be Achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study [Text] / E. D. Bateman [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 170. — P. 344–354.

6. Calverley P. Are Inhaled Corticosteroids Systemic Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease? [Text] / P. Calverley // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 170. — P. 721–724.

7. Effects of Fluticasone on Systemic Markers of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease [Text] / D. D. Sin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 170. — P. 760–766.

8. Fabbri, L. M. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine [Text] / L. M. Fabbri, R. Ferrari // Breathe. — 2006. — Vol. 3, № 1. — P. 41–49.

9. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. M. Mannino [et al.] // Eur. Respir. J. — 2006. — Vol. 27. — P. 627–643.

10. Pang, L. Regulation of TNF-alpha induced eotaxin release from cultured human airway smooth muscle cells by β_2 -agonists and corticosteroids [Text] / L. Pang, A. J. Knox // The FASEB Journal. — 2001. — Vol. 15. — P. 261–269.

11. Salpeter, S. R. Cardiovascular effects of β -agonists in patients with asthma and COPD [Text] / S. R. Salpeter, M. Thomas, T. M. Ormiston, E. E. Salpeter // CHEST. — 2004. — Vol. 125. — P. 2309–2321.

12. Woodcock, A. A. Improvement in asthma endpoints when aiming for total control: salmeterol/fluticasone propionate versus fluticasone propionate alone [Text] / A. A. Woodcock, A. Bagdonas, W. Boonsawat // Prim. Care Respir. J. — 2007. — Vol. 16. — P. 155–161.

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА И СЕРДЦЕ

Ю.М. Мостовой, А.В. Демчук, Н.С. Слепченко,
М.В. Овчарук, Т.В. Константинович, Л.В. Блажевская

Резюме. Сочетание бронхиальной астмы (БА) и заболеваний сердечно-сосудистой системы является взаимотягущим и достаточно распространенным явлением. Хронический воспалительный процесс, эпизоды гипоксемии, применение ингаляционных бронхолитических препаратов негативно влияют на функционирование системы кровообращения, способствуют прогрессированию ишемической болезни сердца, процессов ремоделирования миокарда, возникновению нарушений ритма. В статье приведены современные данные о негативных влияниях БА, применения β_2 -агонистов на сердечно-сосудистую систему, обоснованы преимущества и кардиоваскулярная безопасность комбинированного препарата для базисной терапии БА — серетиды.

Ключевые слова: бронхиальная астма, сердце, лечение.

BRONCHIAL ASTHMA AND HEART

Y.M. Mostovoy, A.V. Demchuk, N.S. Slepchenko,
M.V. Ovcharuk, T.V. Konstantinovich, L.V. Blazhevskaya

Summary. Combination of bronchial asthma (BA) and diseases of the cardiovascular system is mutually overburdened and prevalent challenge. Chronic inflammatory process, episodes of hypoxemia, broncholytic inhaler's use have negative influence on the systemic blood circulation, contribute to progressing ischemic heart disease, remodeling myocardium, arising arrhythmias. In article the recent data about negative effects of BA, use of β_2 -agonists at the cardio-vascular system are given, advantages and of cardiovascular safety of the combination medicine for basic treatment of the BA — seretide are well founded.

Key words: bronchial asthma, heart, treatment.