

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФОРМОТЕРОЛА И ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОСТЬЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е. О. Крахмалова, А. Ю. Токарева, Ю. Е. Харченко, Е. В. Измайлова

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»

Резюме. Цель: оценить клиническую эффективность и безопасность применения формотерола (препарат Зафирон фармацевтическая компания «Адамед Фарма С.А.») и флутиказона пропионата (препарат Флутиксон, фармацевтическая компания «Адамед Фарма С.А.») с учетом клинической симптоматики БА и функциональных параметров сердца у пациентов с коморбидными БА и ИБС.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 72 пациента: 34 мужчины и 38 женщин в возрасте от 39 до 72 лет: 13 человек (18,0 %) не принимали ИКС в течение минимум 3 месяца, 14 человек (19,4 %) принимали ИКС нерегулярно, 45 человек (62,5 %) принимали ИКС в монотерапии в связи с наличием противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от дозы ИКС: группа А, 25 человек, получавших низкую дозу ИКС — флутиказона пропионат 125 мкг 2 раза в сутки, группа В, 57 человек, которые получали высокую дозу ИКС — флутиказона пропионат 250 мкг 2 раза в сутки. Все пациенты получали формотерол по 12 мкг 2 раза в сутки и при необходимости (дополнительно не более 2 капсул в сутки). Длительность терапии составила 3 месяца. Для оценки состояния пациентов проводили: Астма контроль тест (*Asthma Control Test* — АСТ), оценку качества жизни по опроснику госпиталя Святого Георгия (SGRQ), спирометрия, оценку показателей электрокардиографии (ЭКГ), включая суточное мониторирование, доплерэхокардиографию. **Результаты и их обсуждение.** Через 3 месяца терапии у большинства больных БА отмечалось достоверное уменьшение ночных, утренних и дневных симптомы, уменьшилась потребность в скорпомощной терапии, улучшилось качество жизни, в обеих группах отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости. Анализ данных ЭКГ у пациентов обеих групп не показал достоверного изменения ЧСС, интервалов QT и QTc. Результаты исследования показали отсутствие влияния формотерола на сократительную способность миокарда, инотропное функцию сердца, фракцию выброса левого желудочка у пациентов с коморбидность БА и ИБС. **Выводы.** Применение флутиказона пропионата (Флутиксон, «Адамед Фарма С.А.») в дозе 125 мкг / 250 мкг и формотерола (Зафирона «Адамед Фарма С.А.») 12 мкг 2 раза в сутки с эпизодическим применением формотерола по необходимости у пациентов с коморбидность БА и ИБС способствовало достоверному улучшению контроля за симптомами астмы, улучшению бронхиальной проходимости, повышению качества жизни и отсутствия развития проаритмогенное эффекта и негативного влияет на структурно-функциональные параметры правых и левых отделов сердца.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ИБС, формотерол, кардиобезопасность, коморбидность.

Е. О. Крахмалова

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины»

Доктор мед. наук, ст. научный сотрудник, зав. отделом кардиопульмонологии

Пр-т Любви Малой, 2-А, 61039, Харьков, Украина, womanl@bigmir.net; www.chh.com.ua

Астма и Аллергия, 2019, № 2, С. 72–79.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ФОРМОТЕРОЛУ ТА ФЛУТИКАЗОНУ ПРОПІОНАТУ В ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНІСТЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

О. О. Крахмалова, А. Ю. Токарева, Ю. Є. Харченко, О. В. Ізмайлова

Резюме. *Ціль:* оцінити клінічну ефективність і безпеку застосування формотеролу (препарат Зафірон, фармацевтична компанія «Адамед Фарма С.А.») і флутиказону пропіонату (препарат Флутіксон, фармацевтична компанія «Адамед Фарма С.А.») з урахуванням клінічної симптоматики БА і функціональних параметрів серця у пацієнтів з коморбідних БА і ІХС. *Матеріали та методи.* У дослідженні брали участь 72 пацієнта: 34 чоловіки і 38 жінок у віці від 39 до 72 років: 13 осіб (18,0 %) не приймали ІКС протягом мінімум 3 місяці, 14 осіб (19,4 %) приймали ІКС нерегулярно, 45 осіб (62,5 %) приймали ІКС в монотерапії в зв'язку з наявністю протипоказань з боку серцево-судинної системи. Всі пацієнти були розділені на дві групи в залежності від дози ІКС: група А, 25 осіб, які отримували нижчу дозу ІКС — флутиказону пропіонат 125 мкг 2 рази на добу, група В, 57 осіб, які отримували вищу дозу ІКС — флутиказону пропіонат 250 мкг 2 рази на добу. Всі пацієнти отримували формотерол по 12мкг 2 рази на добу та за потребою (додатково не більше 2 капсул на добу). Тривалість терапії становила 3 місяці. Для оцінки стану пацієнтів проводили: Астма контроль тест (Asthma Control Test — АСТ), оцінку якості життя за опитувальником госпіталю Святого Георгія (SGRQ), спірометрію, оцінку показників електрокардіографії (ЕКГ), включаючи добове моніторування, доплерехокардіографію. *Результати та їх обговорення.* Через 3 місяці терапії у більшості хворих БА відзначалося достовірне зменшення нічних, ранкових і денних симптомів, зменшилася потреба в швидкодіючій терапії, покращилась якість життя, в обох групах відзначено достовірне поліпшення бронхіальної прохідності. Аналіз даних ЕКГ у пацієнтів обох груп не показав достовірного зміни ЧСС, інтервалів QT і QTc. Результати дослідження показали відсутність впливу формотеролу на скоротливу здатність міокарда, іотропну функцію серця, фракцію викиду лівого шлуночка у пацієнтів з коморбідністю БА і ІХС. *Висновки.* Застосування флутиказону пропіонату (Флутіксон, «Адамед Фарма С.А.») в дозі 125 мкг / 250 мкг і формотеролу (Зафірон, «Адамед Фарма С.А.») 12 мкг 2 рази на добу з епізодичним застосуванням формотеролу за потребою у пацієнтів з коморбідністю БА та ІХС сприяло достовірному поліпшенню контролю за симптомами астми, поліпшенню бронхіальної прохідності, підвищенню якості життя та відсутності розвитку проаритмогенного ефекту і негативного впливає на структурно-функціональні параметри правих і лівих відділів серця.

Ключові слова: бронхіальна астма, ІХС, формотерол, кардіобезопасність, коморбідність.

О. О. Крахмалова

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

*Доктор мед. наук, ст. науковий співробітник, зав. відділом кардіопульмонології
Пр-т Любоми Малої, 2-А, 61039, Харків, Україна, woman@bigmir.net; www.chh.com.ua*

Астма та Алергія, 2019, № 2, С. 72–79.

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF COMBINED USE OF FORMOTEROL AND FLUTICASON PROPIONATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND COMORBID CORONARY HEART DISEASE

О. О. Krakhmalova, A. Yu. Tokarieva, Yu. Ye. Kharchenko, O. V. Izmailova

Abstract. *TAIM:* to evaluate the clinical efficacy and safety of the use of formoterol (Zafiron medicine, «Adamed Pharma S.A» pharmaceutical company) and fluticasone propionate (Flutixon medicine, «Adamed Pharma S.A» pharmaceutical company) taking into account the clinical symptoms of asthma and functional parameters of the heart in patients with asthma and comorbid coronary heart disease. *Materials and methods.* The study involved 72 patients: 34 men and 38 women aged 39 to 72 years: 13 (18.0 %) persons had not received inhaled corticosteroids (ICS) for at least 3 months, 14 persons (19.4 %) had ICS irregularly, 45 persons (62.5 %) received ICS as monotherapy due to the presence of cardiovascular contraindications. All patients were divided into two groups, depending on the dose of ICS: Group A, 25 subjects receiving a lower dose of ICS — Fluticasone propionate 125 µg 2 times a day; Group B, 57 persons, receiving the highest dose of ICS — Fluticasone propionate 250 µg 2 times day. All patients received formoterol 12 µg twice a day and on demand (additionally no more than 2 capsules per day). The duration of the therapy was 3 months. Patients were assessed for Asthma Control Test (ACT), quality of life assessment by the St. George Hospital Questionnaire (SGRQ), spirometry, electrocardiography (ECG), including daily monitoring, Doppler echocardiography. *Results and discussion.* After 3 months of therapy in most patients with asthma, there was a significant decrease in nocturnal, morning and

daytime symptoms, decreased need for fast-acting therapy, improved quality of life, and both groups showed a significant improvement in bronchial patency. ECG data in both groups did not show a significant change in heart rate, QT and QTc intervals. The results of the study showed lack of influence of formoterol on the myocardial contractility, inotropic function of the heart, left ventricular ejection fraction in patients with asthma and comorbid coronary artery disease. *Conclusions.* The use of fluticasone propionate (Flutixon, «Adamed Pharma S.A») in a dose of 125 µg/250 µg and formoterol (Zafiron, «Adamed Pharma S.A») 12 µg 2 times a day with episodic use of formoterol in patients with asthma and comorbid IHD significantly improved the control of asthma symptoms, bronchial patency and quality of life without development of proarrhythmogenic effect and negative influence on the structural and functional parameters of the right and left heart.

Key words: bronchial asthma, coronary heart disease, formoterol, cardiac safety, comorbidity.

Olena O. Krakhmalova

Government Institution «L.T.Mala Therapy National Institute of the

National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Head of Cardiopulmonology department MD, Professor

2-A, Lubov Mala Av., Kharkiv, 61039, Ukraine, womanl@bigmir.net; www.chh.com.ua

Asthma and Allergy, 2019, 2, P. 72–79.

Бронхиальная астма (БА) относится к одному из самых распространенных заболеваний во всех возрастных группах. По данным ВОЗ, от астмы страдают около 300 млн человек по всему миру, или от 4 % до 18 % населения Земли.

Довольно часто бронхиальная астма у пациентов старшей возрастной группы сопровождается наличием кардиоваскулярной патологии, такой как артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Так, большинство эпидемиологических исследований показали, что ведущей причиной летальности больных бронхиальной астмой является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые события [1–3]. Наличие неконтролируемой БА у больного повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 2–3 раза [3]. Основными препаратами для лечения бронхиальной астмы являются ингаляционные кортикостероиды (ИКС) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) [1, 4]. 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 [5–7]. 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 [4, 12].

Таким образом, у больных с коморбидностью БА и ИБС не всегда можно использовать длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), а монотерапия ИКС не всегда позволяет достичь контроля над БА. В свою очередь, неконтролируемая БА приводит к усугублению течения ИБС и гипертонической болезни. В связи с этим, вопрос выбора эффективного и

безопасного бронходилататора остается открытым у таких пациентов.

Длительно действующий β_2 -агонист формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором: его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда затем постепенно выделяется для взаимодействия с активным участком рецептора. Благодаря этому продолжительность действия формотерола достигает 12 часов.

Формотерол проявляет свойства полного агониста β_2 -рецепторов, т.е. способен вызывать более полное расслабление спазмированной гладкой мускулатуры бронхов (эффект более 80 %), обладает более сравнительно высокой аффинностью к β_2 -рецептору и большей внутренней активностью. Это свойство формотерола объясняет, почему некоторые больные недостаточно отвечают на терапию сальметеролом, но сохраняют ответ на формотерол.

Кроме того, у формотерола отмечен дозозависимый эффект: при увеличении дозы происходит более выраженная бронходилатация. Сочетание быстрого эффекта и возможности многократного применения позволило провести соответствующие клинические исследования и рекомендовать формотерол в качестве бронходилататора по потребности (для купирования приступов) [4, 10, 11].

Таким образом, для формотерола характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- высокая эффективность в сочетании с высокой селективностью к β_2 -рецепторам, что обеспечивает уникальный профиль безопасности препарата;
- быстрое начало действия (в течение 1–3 минут);
- большая продолжительность эффекта (12 часов);
- отсутствие отрицательного влияния на эффекты β_2 -агонистов короткого действия при сочетанном приеме;
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах, что дает возможность использовать формотерол

в качестве препарата для облегчения симптомов БА по потребности.

Но длительное время безопасность применения формотерола для облегчения симптомов астмы вызывала определенные сомнения, что потребовало проведения дополнительных исследований. Tattersfield A.E. et al., 2001 [4, 12] были опубликованы данные 3-месячного двойного слепого рандомизированного исследования тербуталина и формотерола у 362 пациентов с БА, получающих терапию ИКС. Были продемонстрированы сравнимые эффективность и безопасность тербуталина и формотерола в качестве препарата для облегчения симптомов. При этом терапия формотеролом была связана с меньшим числом обострений и большим периодом времени до первого обострения. Авторы пришли к заключению, что формотерол может заменить β_2 -агонисты короткого действия в качестве препарата для облегчения симптомов. Для подтверждения безопасности применения формотерола по потребности в условиях реальной жизни Pauwels R.A. et al., 2003 [4, 12], было проведено широкомасштабное международное 6-месячное открытое рандомизированное сравнительное исследование формотерола и сальбутамола в реальных условиях. В результате исследования были сделаны выводы, что в условиях реальной жизни использование формотерола в качестве препарата для облегчения симптомов улучшает контроль симптомов и уменьшает число обострений БА, не увеличивая риск нежелательных эффектов. Хороший профиль безопасности и быстрое начало действия допускают применение формотерола при БА по потребности для облегчения симптомов.

Цель исследования — оценить клиническую эффективность и безопасность применения формотерола (препарат Зафирон, «Адамед Фарма С.А.») и флутиказона пропионата (препарат Флутиксон, «Адамед Фарма С.А.») с учетом клинической симптоматики БА и функциональных параметров сердца у пациентов с коморбидностью БА и ИБС.

Критерии включения в исследование:

- БА в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения I-III функциональных классов (ф.к.), с симптомами сердечной недостаточности (СН) I-II ф.к. по классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA);
- объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 60 % от должного, обратимость бронхообструкции в пробе с 400 мкг сальбутамола ≥ 12 % и ≥ 200 мл;
- частичный контроль БА или отсутствие контроля БА по АСТ-тесту (Asthma Control Test) (< 20 баллов);
- предыдущая базовая терапия: стероиднаивные пациенты или использование низких / средних доз ИКС в монотерапии.

Критерии исключения из исследования:

- тяжелая неконтролируемая БА;
- жизнеугрожающая БА;

- другие клинически значимые заболевания легких;
- стабильная стенокардия напряжения IV ф.к., постинфарктный кардиосклероз, нестабильная стенокардия, СН III-IV ф.к. по NYHA;
- другая тяжелая сопутствующая патология.

Материалы и методы исследования

В исследовании принимали участие 72 пациента: 34 мужчины и 38 женщин в возрасте от 39 до 72 лет (средний возраст $(56,3 \pm 3,6)$ лет); продолжительность заболевания астмой составила от 1,5 года до 25 лет (в среднем $(12,5 \pm 3,2)$ лет), уровень $ОФВ_1$ — $(75,1 \pm 10,1)$ % от должного (от 60 до 85 %); обратимость $ОФВ_1$ — $(22,5 \pm 8,6)$ %. К моменту включения в исследование 13 человек (18,0 %) не принимали ИКС на протяжении минимум 3 месяца, 14 человек (19,4 %) принимали ИКС нерегулярно, остальные 45 человек (62,5 %) принимали ИКС в монотерапии в связи с наличием противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. При включении в исследование ранее применяемые ИКС отменялись.

В зависимости от исходной дозы ИКС, которую принимали пациенты, им был назначен флутиказона пропионат в дозе 125 мкг по 1 капсуле для ингаляций 2 раза в сутки и формотерола фумарат 12 мкг по 1 капсуле для ингаляций 2 раза в сутки (группа А, 25 человек, получавшие более низкую дозу ИКС) или флутиказона пропионат 250 мкг по 1 капсуле для ингаляций 2 раза в сутки и формотерола фумарат 12 мкг по 1 капсуле для ингаляции 2 раза в сутки (группа В, 57 человек, получавшие более высокую дозу ИКС). В качестве скоромощной терапии всем пациентам был так же рекомендован формотерола фумарат 12 мкг по 1 капсуле для ингаляций (но дополнительно не более 2 капсул в сутки). Продолжительность терапии составляла 3 месяца. По степени выраженности симптомов БА, показателям ФВД, количеству ежегодных обострений группы А и В статистически не различались. Все пациенты продолжали принимать ранее назначенную терапию по поводу ИБС, согласно рекомендациям по лечению стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 [7, 9].

Для оценки состояния пациентов проводили:

- оценку степени контролируемости БА проводили по Астма контроль тесту (АКТ) (*Asthma Control Test*), состоящему из 5 вопросов, ответы на которые оценивались в баллах от 1 до 5 и затем суммировались; астма-счет не должен превышать 20 баллов;
- оценку качества жизни по опроснику госпиталя Святого Георгия (SGRQ), который состоит из 76 вопросов. Оценка каждого показателя производилась по 100 балльной шкале, при этом чем выше балл, тем более негативное влияние оказывает болезнь на качество жизни пациента;
- спирометрию;
- оценку показателей электрокардиограммы (ЭКГ), включая суточное мониторирование;

- неинвазивная оценка гемодинамики проводилась с помощью доплерэхокардиографии на ультразвуковом анализаторе «Philips IU 22» (USA), № 02XL6Q с помощью фазированного датчика 2,5-5,0 МГц. Двухмерную эхокардиографию проводили согласно современным стандартам и международным рекомендациям Американского эхокардиографического общества [9, 14]. Определяли следующие показатели: конечно-диастолический объем левого желудочка сердца (КДО ЛЖ), параметры систолической функции ЛЖ: фракцию выброса (ФВ, %), минутный объем сердца (МОС, мл/мин), ЧСС — частота сердечных сокращений (ударов в 1 мин). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали методами импульсно-волновой и цветовой доплерографии по параметрам: E/Атмк — отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (в условных единицах, усл. ед.).

Из парастернальной позиции по длинной оси определяли переднезадний размер правого желудочка сердца (ПЖ) (в сантиметрах), толщину его свободной стенки. Среднее давление в легочной артерии (ЛА) ДЛАСр. (в миллиметрах ртутного столба) определяли по спектру кровотока в ЛА, измеренного на уровне ее клапанов в режиме импульсно-волнового доплера по методу Китабатаке: с использованием номограммы рассчитывали ДЛАСр.

Диастолическую функцию правого желудочка оценивали по соотношению спектров скоростей раннего и позднего наполнения его полости (показатели транстрикуспидального кровотока, E/Атк), измеряли площадь правого предсердия (ПП) (в квадратных сантиметрах) из 4-камерной верхушечной позиции, которая коррелирует с величиной давления в правых отделах сердца.

Оценку эффективности и переносимости лечения по изменению результатов анкетного тестирования больных и динамике структурно-функциональных параметров проводили исходно на момент включения пациентов в исследование, через 1 месяц лечения и по окончании 3 месяцев терапии.

На электрокардиограмме оценивали показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС), интервалов QT и QTc (QTc – скорректированная относительно частоты сердечных сокращений величина интервала QT) в миллисекундах (мс), которые являются наиболее значимыми при оценке кардиобезопасности, до начала лечения, через 1 месяц и через 3 месяца лечения.

Статистическую обработку проводили с применением стандартного пакета анализа программы Statistica 6.0 for Windows Microsoft, с применением методов параметрической (одно- и двусторонний t-тест Стьюдента) и непараметрической (одно- и двух-выборочный критерий Уилкоксона) статистики. Результаты представляли в виде n — количества обследованных больных в группе, среднеарифметического значения (M), и среднеквадратического

отклонения (SD). Вычисления критериальных значений проводилось при заданном уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В начале исследования БА была частично контролируемой у 42 пациентов (58,3 %), неконтролируемой — у 30 пациентов (41,7 %).

За время исследования в обеих группах больных обострений БА, внеплановых визитов к врачу, обращений за неотложной помощью не было. Орофарингеального кандидоза, осиплости голоса, других возможных побочных эффектов терапии не наблюдалось. Все пациенты отмечали хорошую переносимость препаратов. В качестве скорпомощной терапии 30 человек (41,7 %) применяли формотерол добавочно в первую неделю лечения не более 2 капсул в сутки.

У больных обеих групп через 1 месяц лечения отмечалось статистически достоверное уменьшение потребности в скорпомощной терапии (ингаляции формотерола) с $(1,5 \pm 0,5)$ раз / день до $(0,7 \pm 0,6)$ раз / день, $p \leq 0,05$. Через 3 месяца терапии потребность в применении формотерола по потребности осталась у 2 пациентов (8 %) группы А и у 5 пациентов (8,7 %) группы В.

Через 3 месяца проводимой терапии у большинства больных БА отмечалось достоверное уменьшение ночных, утренних и дневных симптомы, уменьшилась потребность в скорпомощной терапии. Количество баллов по результатам АКТ увеличилось, в среднем, с $(14,1 \pm 3,6)$ баллов (частичный контроль) до $(22,2 \pm 2,5)$ баллов (хороший контроль), $p \leq 0,05$.

Уменьшение симптомов БА привело к улучшению качества жизни пациентов в обеих группах по шкале госпиталя Св. Георгия: раздел «Симптомы» до лечения соответствовал $(65,0 \pm 10,8)$ баллов, после лечения — $(23,5 \pm 6,3)$ баллов $p < 0,01$, раздел «Активность» до лечения — $(84,2 \pm 16,6)$ баллов, после лечения — $23,4 \pm 11,5$ баллов $p < 0,01$, раздел «Влияние» до лечения — $(81,8 \pm 9,4)$ баллов, после лечения — $(10,3 \pm 4,9)$ баллов $p < 0,01$, раздел «Общее качество жизни» до лечения — $(79,8 \pm 9,8)$ баллов, после лечения — $(23,3 \pm 6,2)$, $p < 0,01$.

В результате проведенного лечения в обеих группах отмечено достоверное улучшение бронхиальной проходимости — прирост ОФВ₁ через 3 месяца лечения составил $(0,173 \pm 0,034)$ л, $p = 0,012$.

Оценка результатов суточного мониторинга ЭКГ

Средняя ЧСС за время наблюдения больных в группе А через 1 месяц лечения увеличилась с $(78,3 \pm 7,6)$ уд/мин до $(82,4 \pm 6,9)$ уд/мин ($p < 0,1$), в группе В — с $(81,1 \pm 7,2)$ уд/мин до $(88,7 \pm 6,7)$ уд/мин ($p > 0,05$). Через 3 месяца ЧСС практически вернулась к исходному значению: до $(79,0 \pm 5,9)$ уд/мин в группе А ($p > 0,05$) и до $(83,6 \pm 5,8)$ уд/мин в группе В ($p > 0,05$).

Таблиця 1. Динамика гемодинамічних і доплерокардіографічних параметрів у пацієнтів групи А під впливом провідимої комплексної терапії формотеролом і флутиказоном пропіонатом

| Параметр | Исходно М (SD) (n = 25) | Через 1 місяць терапії М (SD) (n = 25) | Через 3 місяця терапії М (SD) (n = 25) | Р 1-2 | Р 1-3 |
|-----------------------------|----------------------------|---|---|--------|--------|
| КДО ЛЖ, мл | 109,35 (32,59) | 112,24 (37,47) | 110,23 (33,56) | > 0,05 | > 0,05 |
| ФВ ЛЖ, % | 56,30 (10,12) | 62,36 (8,17) | 58,34 (9,13) | > 0,05 | > 0,05 |
| МОС, л/мин | 4,96 (3,75) | 5,01 (3,65) | 4,98 (3,63) | > 0,05 | > 0,05 |
| Е/Атмк, усл. ед. | 2,01 (0,33) | 2,0 (0,64) | 1,9 (0,32) | > 0,05 | > 0,05 |
| Размер ПЖ, см | 2,8 (0,24) | 2,64 (0,41) | 2,71 (0,32) | > 0,05 | > 0,05 |
| Толщина стінки ПЖ, см | 0,51 (0,08) | 0,49 (0,03) | 0,50 (0,04) | > 0,05 | > 0,05 |
| ДЛАСр., мм рт. ст. | 22,50 (7,27) | 21,42 (9,64) | 22,86 (8,34) | > 0,05 | > 0,05 |
| Е/Аттк, усл. ед. | 1,12 (0,33) | 0,97 (0,46) | 1,10 (0,37) | > 0,05 | > 0,05 |
| Площадь ПП, см ² | 14,72 (3,49) | 13,15 (3,76) | 13,78 (3,56) | > 0,05 | > 0,05 |
| ЧСС, уд/мин | 78,3 ± 7,6 | 82,4 ± 6,9 | 79,4 ± 6,3 | > 0,05 | > 0,05 |

У пацієнтів групи А інтервал QT через 1 місяць достовірно не змінився, склав (412,0 ± 8,3) мс і (422,0 ± 6,2) мс, (p > 0,05); в групі В інтервал QT аналогічно — (414,0 ± 7,2) мс і (419,0 ± 6,8) мс, (p > 0,05). Через 3 місяця довжина інтервала QT практично співпадала із початковим значенням: (417,0 ± 7,1) мс в групі А (p > 0,05) і (418,6 ± 6,2) мс в групі В (p > 0,05).

Інтервал QTc у пацієнтів групи А через 1 місяць також не змінився, склав (434,3 ± 11,8) мс і (439,6 ± 7,2) мс, p > 0,05; в групі В відповідно — (433,8 ± 6,9) мс і (436,1 ± 7,0) мс, p > 0,05. Через 3 місяця довжина інтервала QT практично співпадала із початковим значенням: (437,0 ± 5,4) мс в групі А (p > 0,05) і (434,1 ± 4,2) мс в групі В (p > 0,05).

Таким чином, аналіз даних ЕКГ (www.chh.com.ua) у пацієнтів обох груп не показав достовірного змінення ЧСС, інтервалів QT і QTc. Слідовательно, провідима терапія з використанням формотерола в терапевтичній дозі паралельно з флутиказоном не мала негативного клінічного впливу на показники ЕКГ (ЧСС, інтервал QT і QTc).

Оцінка показників внутрішньосерцевої гемодинаміки

Середні значення основних ультразвукових параметрів при дослідженні серця в групах

досліджуваних пацієнтів представлені в таблицях 1 і 2, із яких випливає, що на фоні терапії флутиказоном пропіонатом і формотеролом у пацієнтів із обох груп не було виявлено негативної динаміки жодних із показників диастолічної і систолічної функції шлуночків серця.

Цей факт має важливе значення в оцінці кардіобезпеки використовуваних нами препаратів із групи бета-агоністів довготривалого дії, оскільки в деяких випадках вони можуть проявляти проаритмогенний ефект, з подовженням електричної систоли (інтервалу QT і QT корригованого на ЕКГ). Подовження електричної систоли і тим самим, подкорочення електричної диастолі, призводить до погіршення умов для повноцінної доставки крові до кардіоцитів і погіршення клінічної симптоматики ІБС.

У хворих групи В, отримуваних більш високі дози флутиказоном пропіонатом, визначалася аналогічна динаміка досліджуваних показників внутрішньосерцевої гемодинаміки (таблиця 2).

Таким чином, результати дослідження показали відсутність негативного впливу формотерола на скоротальну здатність міокарда, інотропну функцію серця, фракцію викиду лівого шлуночка у хворих з коморбідністю БА і ІБС на фоні прийому флутиказоном пропіонатом.

Таблиця 2. Динамика гемодинамічних і доплерокардіографічних параметрів у пацієнтів групи В під впливом провідимої комплексної терапії формотеролом і флутиказоном пропіонатом

| Параметр | До лікування М (SD) (n = 57) | Через 1 місяць терапії М (SD) (n = 57) | Через 3 місяця терапії М (SD) (n = 57) | Р 1-2 | Р 1-3 |
|-----------------------------|---------------------------------|---|---|--------|--------|
| КДО ЛЖ, мл | 107,11 (39,96) | 111,23 (41,40) | 109,13 (37,56) | > 0,05 | > 0,05 |
| ФВ ЛЖ, % | 56,26 (7,37) | 60,12 (9,28) | 58,23 (6,53) | > 0,05 | > 0,05 |
| МОС, л/мин | 4,88 (1,54) | 5,03 (1,99) | 4,92 (1,52) | > 0,05 | > 0,05 |
| Е/Атмк, усл. ед. | 0,81 (0,12) | 0,98 (0,09) | 0,86 (0,08) | > 0,05 | > 0,05 |
| Размер ПЖ, см | 2,93 (0,21) | 2,70 (0,19) | 2,86 (0,20) | > 0,05 | > 0,05 |
| Толщина стінки ПЖ, см | 0,53 (0,04) | 0,51 (0,07) | 0,52 (0,05) | > 0,05 | > 0,05 |
| ДЛАСр., мм рт. ст. | 23,47 (9,80) | 23,11 (8,23) | 23,38 (8,21) | > 0,05 | > 0,05 |
| Е/Аттк, усл. ед. | 0,86 (0,41) | 0,75 (0,22) | 0,82 (0,36) | > 0,05 | > 0,05 |
| Площадь ПП, см ² | 15,23 (3,11) | 14,18 (2,55) | 15,68 (2,65) | > 0,05 | > 0,05 |
| ЧСС, уд/мин | 81,1 ± 7,2 | 88,7 ± 6,7 | 83,5 ± 6,3 | > 0,05 | > 0,05 |

Выводы

1. Применение флутиказона пропионата (Флутиксон, «Адамед Фарма С.А.») в дозе 125 мкг / 250 мкг по 1 капсуле для ингаляций 2 раза в сутки) и формотерола (Зафирон, «Адамед Фарма С.А.») в дозе 12 мкг по 1 капсуле для ингаляций 2 раза в сутки) с эпизодическим применением формотерола 12 мкг по 1 капсуле для ингаляций в качестве скоромощной терапии (но дополнительно не более 2 раз в сутки) у пациентов с коморбидностью бронхиальной астмы и ишемической болезни сердца способствует достоверному улучшению контроля симптомов БА, улучшению бронхиальной проходимости, повышению качества жизни.

2. Применение препаратов Флутиксон и Зафирон с дополнительным эпизодическим использованием препарата Зафирон в качестве препарата для облегчения симптомов можно рекомендовать пациентам с бронхиальной астмой в сочетании с ишемической болезнью сердца стабильной стенокардией I-III функционального классов в качестве базисной терапии, поскольку она не приводит к развитию проаритмогенного эффекта и не влияет отрицательным образом на структурно-функциональные параметры правых и левых отделов сердца.

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко Ю. І. Бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень: перспективна глобальна стратегія ведення, новітні методи діагностики, сучасні підходи до терапії. Астма та алергія. 2015. № 4. С. 38–42.
2. Ячник А., Свінцицький А., Шупер С. Хронічне обструктивне захворювання легень та ішемічна хвороба серця: паралелі і перехрестя коморбідності. Укр. пульмонолог. журнал. 2014. № 4. С. 38–42.
3. Мостовой Ю. М. Бронхіальна астма, ХОЗЛ та серцево-судинні захворювання. Здоров'я України. 2011. № 3 (256). С. 30–31.
4. Княжеская Н. П., Потапова М. О. Эффективность и безопасность формотерола в лечении бронхиальной астмы. Пульмонология и аллергология. 2005. № 3. С. 49–51.
5. Крахмалова Е. О., Харченко Ю. Е., Токарева А. Ю. Бронходилатационная терапия у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с ишемической болезнью сердца: Материалы научно-практической конференции «Наука XXI столетия: Харьков медицинский» 14 травня 2018 року. Харків, 2018.
6. Крахмалова Е. О., Токарева А. Ю., Харченко Ю. С. Вивчення впливу різних груп бронходилататорів у пацієнтів з ХОЗЛ в поєднанні з ІХС: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів», присвяченої 25-річчю ювілею НАМН України та Дню науки 24 травня 2018 року. Харків, 2018. С. 58.
7. Крахмалова Е. О., Харченко Ю. Е., Токарева А. Ю. Оптимизация патогенетической терапии у пациентов с ХОЗЛ в совокупности с ИБС. Рациональная фармакотерапия. 2018. № 1(46). С. 45–51. DOI 10.32471/umj.1680-3051.127.130381.
8. Крахмалова Е. О., Харченко Ю. Е., Токарева А. Ю. Особенности патогенетической терапии у пациентов с коморбидностью ХОЗЛ и ИБС: Материалы научно-практической конференции з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань — пріоритет сучасної науки та практики» 20 квітня 2018 року. 2018. С. 122.
9. Крахмалова Е. О., Калашник Д. Н., Колесникова Е. Н., Харченко Ю. Е. Сравнительная оценка клинико-anamnestических, функциональных и эхокардиографических параметров у пациентов с изолированным ХОЗЛ и в сочетании с ИБС, а также корреляция данных параметров с уровнем NT-proBNP, как маркером сердечной недостаточности. Український терапевтичний журнал. 2016. № 1. С. 5–11.
10. Просветов Ю. В., Баринов С. С., Яценко О. В., Боев С. С. Бронхиальная астма и табакокурение: трудности лечения и перспективы решения проблемы. Укр. пульмонолог. журнал. 2019. № 1. С. 3–5. DOI: 10.312.15/2306-4927-2019-103-1-63-67.
11. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015. Vol. 10. P. 95–109. doi: 10.2147/COPD.S54473.
12. Xu M., Xu J., Yang X. Asthma and Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. Annals of Saudi Medicine. 2017. Vol. 37, Issue 2. P. 99–105. doi: 10.5144/0256-4947.2017.99.
13. Wang L., Gao S., Yu M., Sheng Z., Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. PLOS One. 2017. Vol. 12, Issue 6. P. e0179335. doi: 10.1371/journal.pone.0179335.

REFERENCES

1. Feshchenko YuI. Bronkhialna astma, khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen: perspektyvna hlobalna stratehiya vedennya, novitni metody diahnostryky, suchasni pidkhody do terapiyi (Bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease: promising global strategy of management, advanced diagnostic methods, modern approaches to therapy). Astma ta alerhiya. 2015;4:38–42.
2. Yachnyk A., Svintsitskyi A., Shuper S. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen ta ishemichna khvoroba sertsya: paraleli i perekhrestya komorbidnosti (Chronic obstructive pulmonary disease and ischemic heart disease: parallels and comorbidity crossings). Ukr Pulmonol Zhurnal. 2014;4:38–42.
3. Mostovoy YuM. Bronkhialna astma, KHOZL ta sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya (Bronchial asthma, COPD and cardiovascular disease). Zdorovya Ukrainy. 2011;3(256):30–31.
4. Knyazheskaya NP, Potapova MO. Effektivnost y bezopasnost formoterola v lecheny bronkhialnoy astmy (Efficacy and safety of formoterol in the treatment of bronchial asthma). Pulmonologiya y allerholohiya. 2005;3:49–51.
5. Krakhmalova EO, Kharchenko YuE, Tokareva AYU. Bronkhodilyatatsionnaya terapiya u patsyentov s khronicheskym obstruktyvnym zabolevanyem lehkykh v sochetany s yshemicheskoy boleznuy serdtsa (Bronchodilator therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease combined with ischemic heart disease): Materialy naukovopraktychnoy konferentsiyi "Nauka XXI stolitya: Kharkiv medychnyy" 14 travnya 2018 roku. Kharkiv, 2018.
6. Krakhmalova OO, Tokaryeva AYU, Kharchenko YuYe. Vyvchennya vplyvu riznykh hrup bronkhodilyatoriv u patsiyentiv z KHOZL v poeydnanni z IKHS (Study of the effects of various bronchodilator groups in patients with COPD in combination with CHD): Materialy naukovopraktychnoy konferentsiyi molodykh vchenykh z mizhnarodnoy uchastyu "Profilaktychna medytsyna sohodni: vnesok molodykh spetsialistiv", prysvyachenoy 25-richnomu yuvileyu NAMN Ukrainy ta Dnyu nauky 24 travnya 2018 roku. Kharkiv, 2018:58.
7. Krakhmalova EO, Kharchenko YuE, Tokareva AYU. Optymyzatsiya patohenyeticheskoy terapiyu u patsyentov s KHOZL v sovokupnosti s YBS (Optimization of pathogenetic therapy in patients with COPD in combination with coronary artery disease). Ratsionalna farmakoterapiya. 2018;1(46):45–51. DOI 10.32471/umj.1680-3051.127.130381.
8. Krakhmalova EO, Kharchenko YuE, Tokareva AYU. Osobennosti patohenyeticheskoy terapiyu u patsyentov s komorbiditynosty KHOZL y YBS (Features of pathogenetic therapy in patients with comorbidity of COPD and IHD): Materialy naukovopraktychnoy konferentsiyi z mizhnarodnoy uchastyu "Shchorichni terapeutichni chytannya. Profilaktyka neinfektsiynykh zakhvoryuvan — priorytet suchasnoy nauky ta praktyky" 20 kvitnya 2018 roku. 2018:122.
9. Krakhmalova EO, Kalashnyk DN, Kolesnykova EN, Kharchenko YuE. Sravnnytel'naya otsenka klynyko-anamnestycheskykh, funktsyonalnykh y ekhokardiyohrafycheskykh parametrov u patsyentov s yzolyrovannym KHOZL y v sochetany s YBS, a takzhe korrelyatsyya dannykh parametrov s urovnem NT-proBNP, kak markerom serdechnoy nedostatochnosti (Comparative assessment of clinical-anamnestic, functional and echocardiographic parameters in patients with isolated COPD and in combination with coronary artery disease, as well as the correlation of these parameters with the level of NT-proBNP as a marker of heart failure). Ukrayinskyy terapevtychnyy zhurnal. 2016;1:5–11.
10. Prosvetov YuV, Barynov SS, Yatsenko OV, Boev SS. Bronkhialnaya astma y tabakokurennye: trudnosti lechenyya y perspektyvy reshenyya problema (Bronchial asthma and smoking: the difficulties of treatment and the prospects for solving the problem). Ukr Pulmonol Zhurnal. 2019;1:3–5. DOI: 10.312.15/2306-4927-2019-103-1-63-67.

14. Yeh J. J., Wei Y. F., Lin C. L., Hsu W. H. Association of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017. Vol. 7, Issue 10. P. e017657. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017657 2017.
11. Hillas G., Perlikos F., Tsiligianni I., Tzanakis N. Managing comorbidities in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2015;1:95–109. doi: 10.2147/COPD.S54473.
12. Xu M, Xu J, Yang X. Asthma and Risk of Cardiovascular Disease or All-Cause Mortality: A Meta-Analysis. *Annals of Saudi Medicine*. 2017;3(2):99–105. doi: 10.5144/0256-4947.2017.99.
13. Wang L, Gao S, Yu M, Sheng Z, Tan W. Association of asthma with coronary heart disease: A meta analysis of 11 trials. *PLOS One*. 2017;12(6):e0179335. doi: 10.1371/journal.pone.0179335.
14. Yeh JJ, Wei YF, Lin CL, Hsu WH. Association of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome with coronary artery disease, cardiac dysrhythmia and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017657. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017657.

Стаття надійшла до редакції: 06.05.2019

Після рецензування: 07.06.2019

Крахмалова Е. О.

ORCID iD

orcid.org/0000-0001-8677-4805

Токарева А. Ю.

ORCID iD

orcid.org/0000-0003-0203-0660

Харченко Ю. Е.

ORCID iD

orcid.org/0000-0003-3525-4134

Измайлова Е. В.

ORCID iD

orcid.org/0000-0002-4222-5828