

**Ю. М. Мостовой, О. В. Бугайчук**  
**АСТМА-СЕРЦЕ-СУДИНИ: КОМОРБІДНІ СТАНИ?**

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова*

Перебіг бронхіальної астми (БА) пов'язаний не лише з ураженням дихальних шляхів, а й з ураженням інших органів, зокрема серцево-судинної системи. Так, за даними Xu M. et al. (2017), що провели матаналіз 8 досліджень, в яких вивчався асоціативний зв'язок БА з ризиком виникнення кардіоваскулярних захворювань, в 6 з включених в огляд досліджень був встановлений позитивний зв'язок між БА та серцево-судинними захворюваннями.

В матаналізі 11 досліджень, що охоплювали 666 355 осіб показано, що БА була суттєво пов'язана із ІХС як для проспективних досліджень, так і для ретроспективних досліджень. При цьому встановлено, що жінки, які хворіють БА, мали достовірний зв'язок із ІХС (Wang L. et al., 2017).

Феномену високої розповсюженості захворювань серця у хворих БА є обґрунтування. Перебіг БА супроводжується підвищенням в крові біологічно активних речовин - серотоніну, простагландинів, катехоламінів, інтерлейкіну-5, 8 і фактору некрозу пухлини  $\alpha$ , більшість з яких володіє вираженою вазоконстрикторною дією, впливаючи на розвиток системної АГ, також вони посилюють атерогенез (Остроумова О. Д. та співавт., 2018).

Пацієнти з астмою мають посилену активацію згортання крові в дихальних шляхах, порушення функції антикоагулянтної системи, ослаблений фібриноліз та збільшення кількості тромбоцитів. Було чітко продемонстровано, що алергічна астма прискорює атеросклероз (Xu M. et al., 2017).

Зниження легеневої функції, незалежно від причини, пов'язане зі збільшенням частоти виникнення інфаркту міокарда, важких порушень ритму

Зниження об'єму форсованого видиху за одну секунду (ОФВ<sub>1</sub>) поряд з підвищенням артеріального тиску, високим рівнем холестерину та палінням є провісником ризику загальної та серцево-судинної смертності (Bellochia M. et al., 2013).

Вищенаведені дані свідчать, що перебіг БА формує низку патогенетичних механізмів, які призводять до виникнення у цих хворих захворювань серця.

Слід також вказати, що БА, як і більшість захворювань серцево-судинної системи є мультифакторіальним захворюванням, тобто в їх виникненні беруть участь як ендогенні, генетичні, так і екзогенні, зовнішнього середовища фактори. З метою пошуку механізмів коморбідності БА та артеріальної гіпертензії (АГ) проведено пошук спільних генів, що одночасно пов'язані з обома

захворюваннями. Визначено 330 спільних генів, виявлено сильний перехрест між генами, асоційованими з астмою та гіпертонією (Zolotareva O. та співавт., 2019). Виявлений поліморфізм, асоційований з раннім дебютом АГ у хворих на бронхіальну астму. Описаний поліморфізм певних алелів, який в 2,4 рази збільшує шанс розвитку коморбідних патологій БА і ГХ в порівнянні з ізольованою БА. Це вказує на існування єдиних патогенетичних механізмів при цих захворюваннях, що грають роль у формуванні коморбідної патології.

Аналізуючи роль екзогенних факторів, що здатні вплинути на розвиток захворювань серця у хворих на БА слід, в першу чергу, звернути увагу на значення  $\beta$ 2-агоністів короткої дії. Відомо, що вони володіють низкою несприятливих кардіологічних ефектів, а саме аритмогенна дія за рахунок збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), подовження інтервалу QT, призводять до гіпокаліємії, гіпомагніємії і посилення глікогенолізу, відповідно, підвищення рівня глюкози в плазмі (Остроумова О. Д. та співавт., 2018).

За даними Christiansen S. та співавт. (2016), супутня АГ достовірно частіше виникала у хворих БА, що більше 6 разів на день застосовували  $\beta$ 2-агоністи короткої дії.

Поєднання БА з захворюваннями серця, безумовно, призводить до модифікації перебігу обох захворювань. Рівень контролю БА в групі пацієнтів з коморбідною патологією БА та АГ в 1,5 рази гірший, аніж в групі з «ізольованою» БА, а число госпіталізацій та загострень вищі в 1,5 та 1,8 рази відповідно (Остроумова О. Д. та співавт., 2018).

У хворих БА з коморбідною АГ в порівнянні з пацієнтами з ізольованою БА, частіше діагностувався персистуючий середній та важкий перебіг захворювання. Пацієнти із сполученням БА та АГ мають більш високі показники як систолічного, так і діастолічного артеріального тиску.

У хворих на бронхіальну астму частіше (від 57,2 до 66,7%), ніж в загальній популяції (від 35 до 40%), спостерігаються малосимптомні, зокрема безбольові, форми ІХС (Остроумова О. Д. та співавт., 2018)..

За нашими спостереженнями, загострення БА часто призводить до підвищення артеріального тиску, аж до гіпертензивного кризу та погіршення коронарного кровообігу. І навпаки, гіпертензивні кризи провокують бронхоспазм у хворих БА, призводять до загострення захворювання.

Успішність терапії пацієнта з БА в поєднанні з захворюваннями серцево-судинної системи можлива лише при коректно підбраній базисній терапії обох патологій.

Сучасна концепція лікування БА проводиться за ступеневим принципом, з широким використанням інгаля-

ційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) в поєднанні з формотеролом. Саме цим лікам слід приділити особливу увагу з оцінки їх кардіобезпеки та взаємодії з препаратами, які широко застосовуються для лікування поширених захворювань серцево-судинної системи.

За даними низки міжнародних рандомізованих клінічних досліджень, ІГКС як в монотерапії, так і в комбінації з бронхолітиками не мали негативних впливів на серцево-судинну систему (Lofdahl C., et al., 2007; Wedzicha J., et al. 2008; Lee T., et al., 2008). Так, в дослідженні EURO COP було встановлено, що прийом будесоніду протягом 3-х років асоціювався зі зниженням ішемічних коронарних подій на 43%, а в дослідженні Lee TA продемонстровано, що застосування ІГКС асоціювалося з 20% зниженням ризику смерті від серцево-судинних захворювань. В дослідженні INSPIRE встановлено, що тривалий прийом ІКС/БАТД призводив до зниження кардіальних побічних дій на 31%, загальної смертності на 56 % в порівнянні з монотерапією тіотропієм. Таким чином, маємо вагомі аргументи щодо кардіопротективного впливу ІГКС на серцево-судинну систему у пацієнтів з БА та хронічним обструктивним захворюванням легень. Також не встановлено негативних впливів формотеролу на серцево-судинну систему. В добовій дозі 54 мкг (12 інгаляцій) не викликає збільшення частоти серцевих скорочень, підвищення АТ, подовження QT, не змінювалися рівні глюкози і калію (Ankerst J. et al., 2003). При цьому слід нагадати, що ефект формотеролу розвивається так само швидко, як і салбутамолу.

Комбінація ІГКС з формотеролом в Україні представлена препаратом Симбікорт Турбухалер, до складу якого входять будесонід в поєднанні з формотеролом.

Симбікорт Турбухалер 160/4,5 широко застосовується пацієнтами з БА в режимі SMART-терапії, коли препарат приймається 2 рази на добу, вранці та ввечері, та за потребою для полегшення симптомів.

Далі розглянемо як препарати, що застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, впливають на бронхолегеневу систему і як вони взаємодіють з комбінацією будесонід/формотерол.

Препаратами вибору при лікуванні артеріальної гіпертензії у хворих БА вважаються антагоністи кальцію. Вони володіють здатністю розширювати артерії великого кола кровообігу, виявляють дилатуючу дію на судини малого кола кровообігу, знижуючи тиск в системі легеневої артерії, мають властивості бронходилататорів, а

також знижують гіперреактивність бронхів. Негативних взаємодій з комбінацією будесонід/формотерол не встановлено (Карпов Ю., 2003).

Також не встановлено небажаних взаємовпливів між інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та комбінацією будесонід/формотерол. При цьому слід зауважити, що іАПФ не впливають на перфузію і вентиляцію легень, хоча в 12-15% випадків можуть викликати кашель. В таких випадках вони можуть бути замінені на сартани, які здатні крім основного фармакологічного ефекту, знижувати і гіперактивність бронхів (Карпов Ю., 2003).

При лікуванні хворих БА, що мають супутню АГ чи ІХС застосування  $\beta$ -адереноблокаторів протипоказано, окрім метопрололу сукцинату. Він добре поєднується з комбінацією будесонід/формотерол (Мелехов А., 2012).

Як відомо, при протипоказах або обмеженні до застосування  $\beta$ -адереноблокаторів, можна рекомендувати івабрадин. Він селективно та специфічно інгібує І<sub>f</sub>-канали синусного вузла, регулює частоту серцевих скорочень, не впливає на провідність, скоротливість міокарда та реполяризацію, володіє антиангінальним ефектом.

Використання комбінації будесонід/формотерол разом з івабрадином може збільшити ризик виникнення нерегулярного серцевого ритму, який може бути серйозним та потенційно небезпечним для життя.

Статини у пацієнтів з поєднанням БА та захворювань серця можуть бути рекомендовані, вони також добре поєднуються з комбінацією будесонід/формотерол. Статини володіють низкою протизапальних ефектів, зменшують оксидантний стрес, покращують функцію ендотелію, що може позитивно впливати на перебіг БА.

Призначення антиагрегантів, таких як ацетилсаліцилова кислота, тикагрелор можливе, а от будесонід може посилювати ефекти клопідогрелю через вплив на ферменту CYP3A4.9, тому таке поєднання потребує особливого контролю.

Таким чином, коморбідний пацієнт є існуючою реальністю сучасної внутрішньої медицини. Його курації буде успішною при умові дотримання існуючих міжнародних та національних рекомендацій щодо наявних захворювань пацієнта, індивідуального підходу при виборі медикаментозної терапії для мінімізації ризиків міжлікарських взаємодій, та, за можливості, потенціювання корисних ефектів лікування.