

MEDICINE AND PHARMACY

 DOI 10.51582/interconf.19-20.10.2022.032

Кардіоваскулярна безпека комбінації інгаляційного кортикостероїда та бета 2-агоніста пролонгованої дії з похідним метилксантину тривалої дії при лікуванні неконтрольованої бронхіальної астми у дітей

**Герасимова Олена Вікторівна¹, Процюк Тетяна Леонідівна²,
Пугач Марина Миколаївна³, Процюк Людмила Олександрівна⁴**

¹ кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії 1;
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; Україна

² доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії 1;
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; Україна

³ кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії 1;
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; Україна

⁴ кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри загальної гігієни та екології;
Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова; Україна

Анотація.

У статті описаний вплив фармакотерапії інгаляційним глюкокортикостероїдом та бета 2-агоністом пролонгованої дії з похідним метилксантину тривалої дії на функціональний стан серцево-судинної системи при лікуванні неконтрольованої бронхіальної астми у дітей шкільного віку. Доведена кардіоваскулярна безпека будесоніду з формотеролу фумаратом в комплексі з доксофіліном та виявлений негативний вплив флютиказону пропіонату з сальметеролом в комплексі з доксофіліном на регуляцію ритму серця у даної категорії дітей.

Ключові слова:

бронхіальна астма
серцево-судинна система
діти
лікування

MEDICINE AND PHARMACY

Актуальність. Бронхіальна астма (БА) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань дитячого віку. Так, за останні 25 років в Україні спостерігається зростання на 69,3 % поширеності та на 22,9 % рівня захворюваності на бронхіальну астму [1].

На даний час доведено, що найбільш ефективними препаратами для контролю БА є інгалаційні глюкокортикостероїди (ІГКС). Але, попри досягнуті успіхи в лікуванні БА, рівень контролю над перебігом захворювання не можна вважати задовільним [2]. 5-10 % пацієнтів мають погану відповідь на інгалаційні кортикостероїди і продовжують приймати високі дози системних кортикостероїдів [3].

Не вирішеним залишається питання: що робити при малій ефективності проведеного лікування – підвищувати дозу ІГКС чи змінювати препарат [4]. У багатьох дослідженнях показано більш високу ефективність комбінованої терапії – бета 2-агоніста подовженої дії та ІКС порівняно з підвищенням дози інгалаційного кортикостероїда у пацієнтів з неконтрольованою БА [5]. Комбінації інгалаційного кортикостероїда з теофілінами, не дають змоги повністю контролювати прояви БА на відміну від комбінації глюкокортикостероїда з бета 2-гоністом пролонгованої дії [6].

Побічна дія бета 2-агоністів, теофілінів на міокард трактують як кардіотоксичність, що характеризується збільшенням гіпоксемії, порушенням обміну калію та кальцію, стимуляцією функції міокарда та розвитком аритмій [7, 8]. Між тим сучасні консенсуси лікування хворих на БА спрямовані виключно на збереження контролю, що досягається переважно збільшенням доз препаратів без урахування наслідків для міокарда, особливо за тривалого застосування, яке здебільшого характерне для даного захворювання [9].

Мета дослідження. Визначити вплив фармакотерапії інгалаційним глюкокортикостероїдом та бета 2-агоністом пролонгованої дії з похідним метилксантину тривалої дії на функціональний стан серцево-судинної системи при лікуванні неконтрольованої бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення мети проведено комплексне обстеження 124 дітей з неконтрольованою БА (НК БА) віком від 6 до 17 років, що знаходились на стаціонарному лікуванні в педіатричному відділенні 2 ВОДКЛ.

MEDICINE AND PHARMACY

Усі діти, залежно від виду терапевтичного лікування, були поділені на чотири терапевтичні групи: I а група (n=31) отримували лікування: будесонід з формотеролу fumaratom в комплексі з доксофіліном, I б група (n=30) – будесонід з формотеролу fumaratom, II а група (n=30) флютиказон пропіонат з сальметеролом в комплексі з доксофіліном, II б група (n=33) – флютиказон пропіонат з сальметеролом. Доксофілін призначався в середній терапевтичній дозі – 15 мг/кг на добу дітям старше 6 років. Дані схеми лікування пацієнти отримували протягом 3 місяців. Для оцінки кардіоваскулярної безпеки у дітей з НК БА комбінації бета 2-агоніста пролонгованої дії та ІГКС з похідним метилксантину тривалої дії нами проведене порівняння частоти скарг з боку серцево-судинної системи та даних ЕКГ на 7 добу лікування. Статистична обробка отриманих результатів проводилась за допомогою методів варіаційної статистики із використанням стандартного пакета прикладних програм багатомірного варіаційно-статистичного аналізу «STATISTICA 8.0»

Результати досліджень та їх обговорення. Детально проаналізувавши відібрані нами клінічні симптоми (серцебиття, відчуття перебою в роботі серця, головний біль, слабкість), у дітей з НК БА в терапевтичних групах, було встановлено, що такий симптом, як серцебиття на 7 добу лікування мав місце у $32,25 \pm 8,39$ % дітей I а групи та $50,00 \pm 5,47$ % дітей I б, при цьому він був достовірно нижче в порівнянні з його рівнем при поступленні – в I а групі – $61,29 \pm 8,74$ % ($p < 0,05$) та не відрізнявся в I б групі – $60,00 \pm 5,47$ % ($p > 0,05$) (табл.1).

Таблиця 1

Динаміка клінічних симптомів зі сторони серцево-судинної системи на 7 добу лікування будесонідом з формотеролу fumaratom в комплексі з доксофіліном

Симптоми	Терапевтичні групи							
	I а (n=31)				I б (n=30)			
	при поступленні		7 доба		при поступленні		7 доба	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Серцебиття	19	$61,29 \pm 8,74$	10	$32,25 \pm 8,39$ *	18	$60,00 \pm 5,47$	15	$50,00 \pm 5,47$
Відчуття перебою в роботі серця	12	$38,70 \pm 8,74$	6	$19,35 \pm 7,09$ *	11	$36,66 \pm 8,79$	9	$30,00 \pm 8,36$

MEDICINE AND PHARMACY

Продовження табл. 1

Головний біль	20	64,51±8,59	10	32,25±8,53 #	19	63,33±8,79	16	53,33±9,10
Слабкість	20	64,51±8,59	11	35,48±8,59 *	20	66,66±8,60	16	53,33±9,10

Примітки: 1. * – достовірна різниця ($p<0,05$) в порівнянні при поступленні;
2. # – достовірна різниця ($p<0,01$) в порівнянні при поступленні.

Необхідно відмітити, що відчуття перебою в роботі серця, головний біль, слабкість, також мали достовірну різницю на 7 добу лікування в I а групі, в той час як в I б, достовірної різниці встановлено не було в порівнянні з їх рівнем при поступленні ($p>0,05$).

Проаналізувавши вище перераховані симптоми в II а та II б групах встановили, що на 7 добу лікування достовірної різниці між цими симптомами, в вказаних групах, встановлено не було в порівнянні з їх рівнем при поступленні ($p>0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка клінічних симптомів зі сторони серцево-судинної системи на 7 добу лікування флютиказон пропіонатом з сальметеролом в комплексі з доксофіліном

Симптоми	Терапевтичні групи							
	II а (n=30)				II б (n=33)			
	при поступленні		7 доба		при поступленні		7 доба	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Серцебиття	19	63,33±8,79	15	50,00±9,1	20	60,60±8,50	16	48,48±8,69
Відчуття перебою в роботі серця	12	40,00±8,94	9	30,00±8,36	13	39,39±8,50	10	30,30±7,99
Головний біль	20	66,66±8,60	15	50,00±9,12	21	63,63±8,37	16	48,48±8,69
Слабкість	19	63,33±8,79	17	56,6±9,04	21	63,33±8,37	18	54,54±8,66

Отримані дані свідчать про те, що в I а групі вдалося досягнути більш клінічного ефекту в порівнянні з іншими групами в яких кількість симптомів зі сторони ССС на 7 добу мали тенденцію до зниження, але достовірно не відрізнялась від рівня при поступленні.

Окремо слід відзначити результати аналізу рівня ЧСС згідно даних ЕКГ у дітей з НК БА залежно від призначених схем

MEDICINE AND PHARMACY

лікування: ЧСС у дітей I а групи склала $90,1 \pm 2,0$ уд/хв. та I б – $97,3 \pm 2,7$ уд/хв., що було достовірно нижче порівняно з рівнем ЧСС при поступленні – $105,1 \pm 1,2$ уд/хв. та $104,2 \pm 1,7$ уд/хв., ($p < 0,05$). У дітей, II а рівень ЧСС на 7 добу лікування складав $98,2 \pm 2,8$ уд/хв. та у дітей II б – $97,3 \pm 2,7$ уд/хв., що також було достовірно нижче порівняно з рівнем ЧСС при поступленні – $105,3 \pm 1,2$ уд/хв. та $105,2 \pm 1,8$ уд/хв. ($p < 0,05$) (рис. 1).

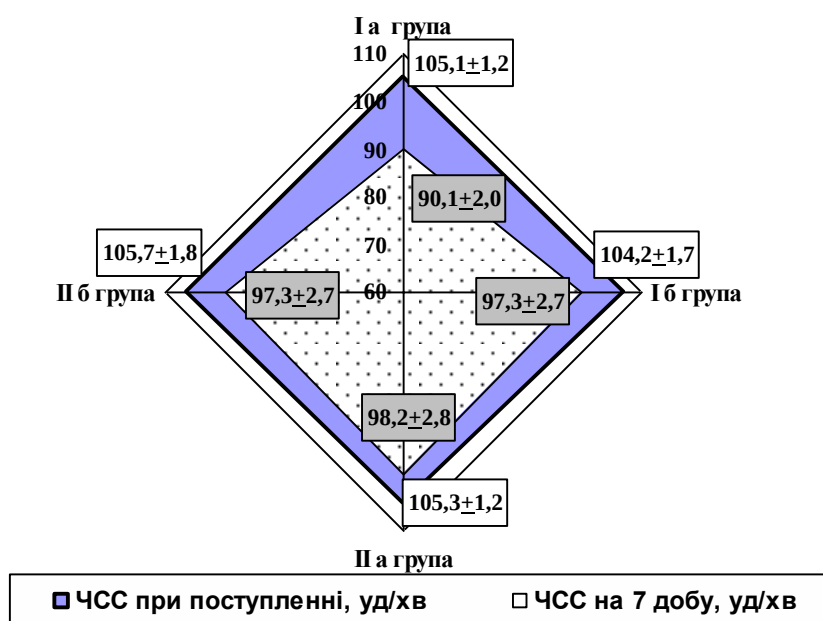


Рисунок 1

**Рівень частоти серцевих скорочень у дітей з неконтрольованою
бронхіальною астмою при поступленні в стаціонар та на 7 добу
комплексного лікування в терапевтичних групах**

При порівнянні ЧСС в усіх чотирьох терапевтичних групах між собою на 7 добу комплексного лікування мало місце достовірно зменшення ЧСС в I а групі, порівняно з іншими терапевтичними групами ($p < 0,05$), але її рівень не досягнув рівня контрольної групи.

Враховуючи наявність порушень ритму та провідності серця у дітей з НК БА на момент госпіталізації, ми провели аналіз біоелектричної активності серця в усіх чотирьох терапевтичних групах на 7 добу лікування. Встановили, що синусова тахікардія

MEDICINE AND PHARMACY

мала місце у $12,90\pm6,02\%$ дітей І а групи та у $23,33\pm7,72\%$ дітей І б групи, та була достовірно меншою в І а групі, порівняно з її кількістю при поступленні – $32,25\pm8,39\%$ ($p<0,05$) (табл. 3). В той час, як в І б групі достовірної різниці встановлено не було – $30,00\pm8,36\%$ ($p>0,05$).

Таблиця 3

Динаміка даних електрокардіографії на 7 добу лікування будесонідом з
формотеролу фумаратом в комплексі з доксофіліном

Зміни на ЕКГ	Терапевтичні групи							
	І а (n=31)				І б (n=30)			
	при поступленні		7 доба		при поступленні		7 доба	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Синусова тахікардія	10	$32,25\pm8,39$	4	$12,90\pm6,02 *$	9	$30,00\pm8,36$	7	$3,33\pm7,72$
Синусова брадикардія	6	$19,35\pm7,09$	5	$16,12\pm6,60$	6	$20,00\pm7,30$	5	$6,66\pm6,08$
Надшлуночкові екстрасистолі	10	$32,25\pm8,39$	4	$12,90\pm6,02 *$	8	$26,66\pm8,07$	6	$0,00\pm7,30$
Синдром подовження інтервалу QT	9	$29,03\pm8,15$	7	$22,58\pm7,50$	8	$26,66\pm8,07$	7	$3,33\pm7,72$

Примітка. * – достовірна різниця ($p<0,05$) в порівнянні при поступленні;

Аналіз кількості синусової брадикардії та синдрому подовження інтервалу QT в І а та І б групах, підтвердив тенденцію до зниження їх на 7 добу лікування в обох групах, але достовірної різниці порівняно з їх кількістю при поступленні встановлено не було ($p>0,05$).

Кількість надшлуночкових екстрасистол у дітей І а групі склала $12,90\pm6,02\%$ на 7 добу і була достовірно меншою порівняно з їх кількістю при госпіталізації $32,25\pm8,39\%$ ($p<0,05$), в той час, як в І б групі також спостерігалася тенденція до їх зниження, але достовірної різниці порівняно з їх кількістю при поступленні не було встановлено ($p>0,05$). Дослідивши кількість синусової тахікардії, брадикардії, надшлуночкової екстрасистолії та синдрому подовження інтервалу QT в ІІ а та ІІ б групах, мало місце зменшення їх кількості на 7 добу комплексного лікування, але достовірної різниці порівняно з їх рівнем при поступленні виявлено не було ($p>0,05$) (табл. 4).

MEDICINE AND PHARMACY

Таблиця 4

Динаміка даних електрокардіографії на 7 добу лікування флютиказон
пропіонатом з сальметеролом в комплексі з доксофіліном

Зміни на ЕКГ	Терапевтичні групи							
	II а (n=30)				II б (n=33)			
	при поступленні		7 доба		при поступленні		7 доба	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Синусова тахікардія	9	30,00±8,39	7	23,33±7,72	10	30,30±7,99	8	24,24±8,07
Синусова брадикардія	6	20,00±7,30	5	16,66±6,80	6	18,18±6,71	6	18,18±6,71
Надшлуночкові екстрасистолі	9	30,00±8,39	6	20,00±7,30	9	27,27±7,57	7	21,21±7,11
Синдром подовження інтервалу QT	9	30,00±8,39	7	23,33±7,72	8	24,24±8,07	8	24,24±8,07

Необхідно відмітити, що у дітей, які приймали флютиказон пропіонат з сальметерол в комбінації з доксофіліном на 7 добу лікування достовірно збільшилась кількість монотопних шлуночкових екстрасистол до 33,33±8,60 %, порівняно з 13,33±6,20 % при поступленні (p<0,05).

Висновки. При проведенні оцінки кардіоваскулярної безпеки комбінації бета 2- агоніста пролонгованої дії та інгалаційного кортикостероїда з похідним метилксантину тривалої дії встановлено, що в терапевтичній групі, в якій діти приймали будесонід з формотероле фумаратом в комбінації з доксофіліном, протягом 7 діб, достовірно менше, зустрічались такі клінічні симптоми, як серцебиття, відчуття перебою в роботі серця, головний біль, слабкість, окрім того в даній групі достовірно знизилась кількість синусових тахікардій, надшлуночкових екстрасистолій, достовірно зменшилась ЧСС.

У терапевтичній групі, де діти отримували флютиказон пропіонат із сальметеролом в комбінації з доксофіліном, достовірно збільшилась кількість монотопних шлуночкових екстрасистол на 7 добу лікування до 33,33±8,60 %, порівняно з 13,33±6,20 % при поступленні (p<0,05).

References:

[1] Volosovets OP, Bolbot YK, Kryvopustov SP, et al. Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. *Medicni perspektivi*. 2020;25(3):184-191.

MEDICINE AND PHARMACY

- doi:10.26641/2307-0404.2020.3.214861.
- [2] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021. Available from: www.ginasthma.org.
 - [3] Zaikov SV, Bogomolov FT, Gumeniuk GL. Evolution of GINA guidelines. Practical aspects of asthma management through the prism of clinical trials. Ukr Pulmonol J. 2022;(1):6-14. doi:10.31215/2306-4927-2022-30-1-6-14.
 - [4] Yang CL, et al. Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? Paediatr Respir Rev. 2019;29:25-30.
 - [5] Papi A., Brighling C., Pedersen S.E., Reddel H.K. Asthma. Lancet. 2018; 391(10122):783-800. 6.Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2022. Fontana, WI: GINA; 2022. 223 p.
 - [6] Cazzola M, Matera MG. Molecular aspects of asthma. Mol Aspects Med. 2022 Jun;85:101087. doi:10.1016/j.mam.2022.101087.
 - [7] Herasymova O. V., Protsiuk T. L., Protsiuk L. O., Kotsur L. D. Structural and functional changes of cardiovascular system in children with asthma. Zaporozhye medical journal 2018; 20 (5), 646-650. doi: 10.14739/2310-1210. 2018.5.141510.
 - [8] Herasymova O.V., Protsiuk T.L, Protsiuk L.O., Dudarenko O.B., Kuleshov O.V. Metabolic myocardial disorders in children with bronchial asthma. Pathologia. 2018; 15 (3), 296-301. doi: 10.14739/2310-1237. 2018.3.151707.