

## Ю. М. Мостовой, Н. С. Слепченко, К. Д. Дмитрієв АСТМА ТА СЕРЦЕ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

### АСТМА И СЕРДЦЕ

Ю. М. Мостовой, Н. С. Слепченко, К. Д. Дмитриев

Резюме

Бронхиальная астма – гетерогенное заболевание, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. Астма является глобальной проблемой — по данным GINA, астмой болеет около 300 миллионов человек. Бронхиальная астма поражает в среднем от 1 до 18 % населения (в Украине — 7,3 %).

**Материалы и методы.** Был проведен поиск литературы за период с 1987 по 2019 годы в базах данных PubMed, Medline, Embase, Scopus. Данные 45 источников были проанализированы, синтезированы и изложены в этой статье.

**Результаты анализа.** Тесная взаимная связь дыхательной и сердечно-сосудистой систем обуславливает увеличение распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов с бронхиальной астмой. Хронический воспалительный процесс в дыхательных путях является важным фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии у данной группы пациентов. Значимые сердечно-сосудистые события у пациентов с персистирующей бронхиальной астмой возникают в 1,6 раза чаще, чем в общей популяции. Также установлено, что такие риски у пациентов с интермиттирующей бронхиальной астмой не отличаются от популяции.

Бронхиальная астма характеризуется воспалительными системными изменениями. Системное воспаление играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Препараты, которые применяются в лечении бронхиальной астмы (формотерол, будесонид и другие, рекомендованные GINA) являются безопасными и не увеличивают уровень побочных сердечно-сосудистых эффектов.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, системное воспаление, будесонид, формотерол, буфомикс, изихейлер.

Укр. пульмонолог. журнал. 2019, № 3, С. 37–42.

Мостовой Юрій Михайлович  
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України  
Завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини  
Д. мед. н., професор  
96, Хмельницьке шосе, м. Вінниця, 21029  
Tel. +38-067-252-23-28, yura.mostovoy@gmail.com

### ASTHMA AND THE HEART

Y. M. Mostovoy, N. S. Slepchenko, K. D. Dmytriiev

Abstract

Asthma is heterogeneous disease, which is characterized by the chronic inflammation in the airways. Asthma is a global problem — 300 million people suffer from asthma according to GINA, with the prevalence from 1 to 18 % of population (7.3 % in Ukraine).

**Materials and methods.** Literature search was performed for the period from 1987 to 2019 years in PubMed, Medline, Embase, Scopus databases. Data from 45 sources were analyzed, synthesized and presented in this article.

**Results of analysis.** Close relations between respiratory and cardiovascular systems increases the prevalence of cardiovascular conditions in patients with asthma. Chronic inflammation in airways is the main risk factor of cardiovascular diseases in this group of patients. Significant cardiovascular events occur 1.6 times more often in patients with severe asthma than in the general population. It was also proved, that cardiovascular risk in intermittent asthma patients is about the same as in general population.

Asthma is characterized by systemic inflammation, which also plays an important role in development of cardio-vascular diseases. Asthma medications (formoterol, budesonide and others, recommended by GINA) are safe and do not increase the rate of cardiovascular adverse events.

**Key words:** asthma, cardiovascular disease, systemic inflammation, budesonide, formoterol, bufomix, easyhaler.

Ukr. Pulmonol. J. 2019; 3: 37–42.

Yurii M. Mostovoy  
Vinnytsya national medical university  
named after M. I. Pyrogov MOH of Ukraine  
Chief of internal diseases propaedeutics chair  
MD, PhD, Dr. Med. Sc., Professor  
96, Khmelnytske highway, Vinnytsya, 21029, Ukraine.  
Tel. +38-067-252-23-28, yura.mostovoy@gmail.com

Бронхіальна астма — гетерогенне захворювання, яке характеризується хронічним запаленням дихальних шляхів. Воно визначається за рахунок наявності таких симптомів, як свистячі хрипи, задишка, відчуття скутості в грудях та кашлю, які змінюються в часі та інтенсивності разом із мінливою обструкцією дихальних шляхів [5, 21]. Астма є глобальною проблемою — за даними GINA, на астму хворіє близько 300 мільйонів чоловік. За даними досліджень різних країн, вона вражає від 1 до 18 % населення (в Україні 7,3 %) [9]. На лікування астми припадає 1,8 % витрачених на лікування коштів у світі, вона спричинює 346 тисяч смертей щорічно [10, 30, 44]. Значна мінливість симптомів, їх сильна залежність від багатьох факторів оточуючого середовища, таких як контакт з

певними специфічними алергенами, призводять до пізнього звернення за медичною допомогою, а отже і пізньої діагностики.

Бронхіальна астма вражає дихальну систему, проте основною причиною смерті у більшості хворих на астму залишаються захворювання серцево-судинної системи. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВОЗ), вони є основною причиною смерті у світі, спричинюючи третину усіх смертей. Більша частина смертей пов'язаних із серцево-судинними захворюваннями спричинена гострим інфарктом міокарда та інсультом, а хронічна серцево-судинна патологія значно погіршує якість життя пацієнтів з астмою та тягне за собою значні економічні витрати [25, 36].

Нами було проведено пошук літератури за період 1987–2019 роки у базах даних PubMed, Medline, Embase, Scopus. Дані 45 джерел були проаналізовані, синтезовані та викладені у цій статті.

### Результати аналізу

Тісний взаємозв'язок дихальної та серцево-судинної системи зумовлює збільшення поширення захворювань серцево-судинної системи у пацієнтів із бронхіальною астмою. З огляду на визначення бронхіальної астми, яке наведено вище, стає зрозумілим, що хронічний запальний процес у дихальних шляхах є важливим фактором ризику розвитку серцево-судинної патології у даній групі пацієнтів. Запальний процес не обмежується дихальними шляхами, а поширюється на серцево-судинне русло не лише легенево, а і системне. Так, за даними різних джерел, у пацієнтів із бронхіальною астмою у системному кровообігу виявляється ціла низка прозапальних цитокінів, таких як:

- С-реактивний протеїн (СРБ) [40];
- інтерлейкін-6 (ІЛ-6) [45];
- інтерлейкін-8 (ІЛ-8) [45];
- фактор некрозу пухлин альфа (ФНП-α) [8];
- фібриноген [27];
- лейкоторієни [18,32].

Алергени потрапляють у дихальні шляхи, запускаючи каскад запальних реакцій у легенях, одночасно в організмі можуть бути присутні нозології, що посилюють прояви системного запалення, зокрема ожиріння [35].

За даними літератури, системне запалення відіграє ключову роль у розвитку атеросклерозу. Так, прозапальні цитокіни, впливаючи на ендотелій судин, збільшують його сприйнятливості до холестерину, промотуючи накопичення холестерину у судинних стінках. Такий процес спостерігається як у центральних, так і периферичних артеріях, що, зрозуміло, збільшує ризик цереброваскулярних ускладнень при ураженні судин головного мозку, ішемічної хвороби серця та захворювання периферичних судин.

Це було підтверджено у дослідженні із застосуванням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) з використанням FDG-18 (фтордезоксиглюкози). FDG-18 сильніше поглинається ділянками із підвищеними метаболічними потребами, що відповідає вогнищам запалення. Так, Vijayakumar J. та співав. [43] продемонстрували, що поглинання FDG-18 було вищим у пацієнтів основної групи (бронхіальна астма) в порівнянні із контрольною групою (пацієнти без бронхіальної астми та відомого атеросклеротичного враження судин), що вказувало на наявність запалення ендотелію у пацієнтів з бронхіальною астмою, навіть при відсутності атеросклеротичного враження судин. Ступінь запалення судинної стінки корелювала із показниками об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ<sub>1</sub>) та пікової швидкості видиху (ПШВ) [43].

Одним із методів дослідження ендотеліальної дисфункції є визначення швидкості поширення пульсової хвилі. Вона залежить від трьох факторів: пружності судинної стінки, радіусу судини та товщини судинної стінки. Для ендотеліальної дисфункції, яка у пацієнтів з бронхіальною астмою провокується системним запаленням, найбільш характерним є зменшення пружності судинної стінки, тобто її менші коливання при проходженні пульсової хвилі, що призводить до збільшення швидкості поширення пульсової хвилі.

Так, за даними дослідження було встановлено, що у пацієнтів з бронхіальною астмою швидкість поширення пульсової хвилі була вищою в порівнянні із контрольною групою, яку склали пацієнти без бронхіальної астми. Також було виявлено, що у пацієнтів із тяжкою персистуючою бронхіальною астмою швидкість поширення пульсової хвилі була достовірно вищою в порівнянні із пацієнтами з легкою та середньотяжкою бронхіальною астмою. Автори продемонстрували зв'язок між вищими рівнями ІgE та фібриногену, лейкоцитів, еозинофілів та нижчими рівнями лімфоцитів, ніж у контрольній групі. Також було виявлено, що у пацієнтів з бронхіальною астмою рівень тромбоцитів був вищим у порівнянні із пацієнтами контрольної групи. Цікавим є те, що рівні холестерину, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) статистично не відрізнялись між групами дослідження.

За даними ультразвукового дослідження атеросклеротичні бляшки виявлялись у 43,1 % пацієнтів із тяжкою персистуючою бронхіальною астмою, у 25 % пацієнтів із легкою та середньотяжкою персистуючою бронхіальною астмою і лише у 14,3 % пацієнтів контрольної групи [42]. Опираючись на дані цього дослідження можна стверджувати, що ризик розвитку атеросклерозу у пацієнтів із бронхіальною астмою є вищим незалежно від рівня холестерину та ліпопротеїдів, оскільки провідним фактором розвитку атеросклерозу є збільшення чутливості судинної стінки внаслідок системного запалення.

Є ціла низка досліджень, які вивчали зв'язок між прозапальними цитокінами та серцево-судинними захворюваннями. Так, зв'язок між рівнем фібриногену та серцево-судинними захворюваннями, такими як ішемічна хвороба серця та інсульт, був доведений ще у Фремінгемському дослідженні 1987 року. В цьому дослідженні стверджували, що ризик виникнення ішемічної хвороби серця та інсульту лінійно збільшувався зі збільшенням рівня фібриногену у чоловіків, та у дещо меншій мірі у жінок [28]. Такий взаємозв'язок був доведений у пізніших дослідженнях [17, 41]. Ризик виникнення ішемічної хвороби та інсульту був на 82 % вищим у пацієнтів із підвищеним рівнем фібриногену [17].

Збільшення співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів має прогностичне значення щодо майбутніх серцево-судинних подій [34]. Еозинофілія периферійної крові є прогностичним фактором щодо смерті від ішемічної хвороби серця та цереброваскулярної патології [22]. Факторами ризику виникнення серцево-судинної патології у пацієнтів з астмою також були:

- хронічне обструктивне захворювання легень;
- вік;
- індекс маси тіла (ІМТ);
- ОФВ<sub>1</sub> [11].

Була проведена значна кількість досліджень щодо поширеності серцево-судинної патології у пацієнтів із бронхіальною астмою [2]. В одному із цих досліджень було встановлено, що значимі серцево-судинні події у пацієнтів із персистуючою бронхіальною астмою виникають в 1,6 рази частіше, ніж у загальній популяції. Також було встановлено, що у пацієнтів із інтермітуючою бронхіальною астмою такі ризики не відрізняються від попу-

ляції [31]. В іншому дослідженні при аналізі враховувалась ціла низка патологій серцево-судинної системи. Було виявлено, що поширеність серцево-судинних захворювань, таких як стенокардія, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, аритмії, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цереброваскулярна патологія була вищою в 1,2–2 рази у пацієнтів з астмою, в порівнянні із пацієнтами без захворювань легень [13].

Інше дослідження вказувало на те, що у хворих на бронхіальну астму вищими є ризик не лише ішемічної хвороби серця (у 1,5 рази) та артеріальної гіпертензії (у 1,6 рази), а й цукрового діабету 2 типу (у 1,3 рази). У цьому дослідженні також повідомлялось про нижчу, ніж у загальній популяції, поширеність хронічної хвороби нирок, захворювання периферичних судин, цереброваскулярної патології, а також частоти ревазуляризації (черезшкірного коронарного втручання та аортокоронарного шунтування), що протирічить даним інших досліджень [12]. Був доведений більший ризик розвитку вазоспастичної стенокардії у пацієнтів із бронхіальною астмою [23]. За даними нещодавнього дослідження, при бронхіальній астмі збільшується ризик ішемічної хвороби серця, проте немає такого взаємозв'язку для серцевої недостатності та фібриляції передсердь, а також захворювання периферичних артерій. Проте доведений зв'язок цих патологій із хронічним обструктивним захворюванням легень [15].

Масштабне дослідження, що проведене у Фінляндії, визначало 4 найбільш поширені супутні патології у пацієнтів з астмою, починаючи від дитячого віку. У дитячому віці основною супутньою патологією у пацієнтів з астмою були психіатричні розлади (епілепсія, психози та інші) та цукровий діабет. Починаючи з 30-річного віку на перше місце серед супутньої патології виходить артеріальна гіпертензія, яка виявляється у близько 5 % хворих у віці 30–45 років та майже у третини хворих у віці 60–75 років. Другою найбільш поширеною патологією був цукровий діабет, який виявлявся приблизно у 16 % хворих у віці після 60 років. Ішемічна хвороба серця із дисліпідемією виявлялась у 26 % пацієнтів у віці після 75 років [29].

Відповідно до останніх узгоджувальних документів лікування бронхіальної астми носить ступеневий харак-

тер і починається з моменту діагностики бронхіальної астми. Відповідно до GINA, існує 5 сходинок терапії бронхіальної астми, які включають наступні препарати – інгальційні кортикостероїди (ІГКС), бета-2 агоністи короткої (БАКД) та тривалої дії (БАТД), модифікатори лейкотриєнів (МЛ), які складають основу лікування бронхіальної астми. На 5 сходинці у разі відсутності ефекту від попередньої терапії може додаватись М-холінолітик тривалої дії, анти-IgE та анти-ІЛ-6 препарати, та можуть розглядатись системні кортикостероїди (СКС) (табл.) [21].

Тривалий час з першої сходинки та до останньої пацієнти з бронхіальною астмою використовували та продовжують використовувати БАКД для швидкого зняття симптомів бронхіальної астми, проте сальбутамол негативно впливає на серцево-судинну систему, особливо при його постійному надмірному використанні. Так встановлено, що використання сальбутамолу більше 8 інгальцій на добу збільшує ризик серцево-судинних подій у пацієнтів із бронхообструктивною патологією. Вплив сальбутамолу на серцево-судинну систему також доведений у дослідженнях, де було продемонстровано збільшення периферичної резистентності судин та частоти серцевих скорочень на фоні його прийому [14]. У наших умовах дешевизна сальбутамолу, відшкодування коштів при його покупці у мережі аптек, а також швидкий ефект призводить до його надмірного, іноді до трьох балончиків на місяць, використання пацієнтами з бронхіальною астмою. Ця проблема має оцінюватись лікарями загальної практики та сімейної медицини, оскільки такий безконтрольний прийом значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних подій у даних пацієнтів, а також не має ніякого впливу на патологічний процес у дихальних шляхах.

Іншим базисним препаратом у лікуванні бронхіальної астми є інгальційні кортикостероїди, які є патогенетично обґрунтованими, оскільки у патогенезі бронхіальної астми переважає запалення у дихальних шляхах. ІГКС можуть використовуватись починаючи із першої сходинки лікування БА та використовуються до останньої. ІГКС є найбільш ефективними препаратами базисної терапії бронхіальної астми у пацієнтів будь-якого віку. Використання ІГКС знижує кількість загострень, госпіта-

Таблиця

Сходишковий підхід до контролю симптомів та мінімізації майбутніх ризиків

	Сходінка 4			Сходінка 5	
	Сходінка 1	Сходінка 2	Сходінка 3	Сходінка 4	
		Низькі дози ІКС	Низькі дози ІКС/БАТД**	Середні/високі дози ІКС/БАТД	
<b>Контролююча терапія, що має перевагу</b>					<b>Звернутись до додаткової терапії, наприклад, тіотропій<sup>§</sup>, анти-IgE, анти-ІЛ-5*</b>
<b>Інша контролююча терапія</b>	Розглянути низькі дози ІКС	Модифікатори лейкотриєнів (МЛ) Низькі дози теофіліну*	Середні/високі дози ІКС Низькі дози ІКС+ МЛ (або +теофілін*)	Додати тіотропій <sup>§</sup> Середні/високі дози ІКС+ МЛ (або +теофілін*)	Додати низькі дози СКС
<b>Терапія для «швидкої допомоги»</b>	БАКД за потребою		БАКД за потребою або низькі дози ІКС/формотерол <sup>#</sup>		за потребою

\*не призначається дітям до 12 років

\*\* для дітей 6-11 років, рекомендовано лікування на сходинці 3 із застосуванням середніх доз ІКС

<sup>#</sup>низькі дози ІКС/формотерол за потребою тільки для пацієнтів, які отримують **низькі** дози ІКС/формотерол в якості контролюючої терапії

<sup>§</sup> тіотропій через інгалятор м'якого туману (Respimat) в якості додаткової терапії пацієнтам із анамнезом загострень, не призначається дітям молодше 12 років

лізації та показники смертності.

Програми зі збільшення доступності лікування почалися ще у 2009 році з програми ОранджКард, де із незначною доплатою можна було придбати комбіновану інгаляційну терапію, на момент 2012 року до участі у цій програмі долучились приблизно 32 % пацієнтів хворих на бронхіальну астму [3]. Наразі ІГКС доступні за державною програмою “Доступні ліки”. «Доступні ліки» — це програма забезпечення кожного громадянина України необхідними лікарськими засобами, які покращать якість його життя, зможуть запобігти виникненню ускладнень та передчасної смертності. За програмою “Доступні ліки” в аптечній мережі за рецептом сімейного лікаря можна придбати з незначною доплатою або безкоштовно цілу низку препаратів від серцево-судинних захворювань, бронхіальної астми та цукрового діабету, оскільки ця патологія призводить до найбільшої смертності. До переліку препаратів, вартість яких відшкодовується, входять бекламетазон, будесонід та сальбутамол. Вартість Будесоніду Ізіхейлеру повністю відшкодовується у рамках даної програми. Збільшення доступності лікування призвело до покращення ефективності лікування серед населення, так за даними МОЗ України запровадження даної програми дозволило зменшити кількість викликів з приводу приступів бронхіальної астми на 6 %, а споживання препаратів для лікування бронхіальної астми зросло на 28 % [7].

Серед інгаляційних кортикостероїдів найбільшу популярність має будесонід та флутиказон. Обидві молекули доступні у окремому інгаляторі або у складі комбінацій, таких як будесонід/формотерол та флутиказон/сальметерол. З огляду безпеки, системні побічні дії частіше спостерігаються при прийомі флутиказону ніж будесоніду. Часто вважається, що призначення ІГКС може провокувати виникнення чи прогресування цукрового діабету, проте за даними досліджень не було доведено різниці у рівні глікозильованого гемоглобіну між досліджуваними групами [33]. Проводилась значна кількість досліджень щодо безпеки інгаляційних кортикостероїдів. При прийомі будесоніду описувались випадки адреналової кризи, проте вони спостерігались переважно при відміні високих доз будесоніду, і така побічна дія вважається рідкісною при прийомі терапевтичних доз будесоніду (до 1600 мкг на добу). Не було знайдено клінічно значимої різниці у зрості після довготривалих досліджень з прийомом будесоніду, проте деякі дослідження вказували на збільшення кількості переломів при довготривалому прийомі будесоніду, що вказує на можливий розвиток остеопорозу при тривалому прийомі інгаляційних кортикостероїдів. Використання інгаляційного будесоніду є безпечним при застосуванні у вагітних жінок та не несе ризиків для плода [16]. Данні щодо ризику розвитку пневмонії на фоні прийому інгаляційних кортикостероїдів суперечливі, і різні дослідження та мета-аналізи по різному висвітлюють дане питання [19, 39]. Деякі автори стверджують, що ризик розвитку пневмонії на фоні прийому кортикостероїдів не відрізняється у клінічних дослідженнях від ризику контрольної групи, проте ризику є вищими, ніж у популяції [38].

У квітні 2019 року оновились міжнародні рекоменда-

ції із діагностики та лікування бронхіальної астми GINA, в яких змінився підхід до лікування даного захворювання. В нових рекомендаціях відзначається, що “З огляду на безпеку, GINA більше не рекомендує лікування астми у підлітків та дорослих лише БАКД. Натомість, для зниження ризику важких загострень, всі дорослі та підлітки з астмою мають отримувати основу на симптомах (легка астма) чи щоденну терапію ІГКС”. Ця інформація підтверджується великою кількістю досліджень, в яких відзначалось, що прийом ІГКС при легкій астмі зменшував ризик загострень вдвічі в порівнянні з прийомом сальбутамолу за потребою. За даними багатьох досліджень прийом ІГКС-БАКД за потребою в різних інгаляторах покращує контроль бронхіальної астми та зменшує ризик загострень. Деякі дослідження розглядають можливість призначення комбінації ІГКС-формотерол за потребою починаючи вже із легкої астми. Проте спільним є визнання необхідності прийому ІГКС починаючи із самих ранніх щаблів лікування бронхіальної астми [21].

Це дозволяє встановити пріоритетні схеми лікування бронхіальної астми. Якщо це можливо, із самих ранніх щаблів лікування астми необхідно застосовувати комбінації ІГКС-формотерол, найбільш поширеним представником якої є комбінація будесонід/формотерол (Буфомікс Ізіхейлер). Альтернативою може слугувати комбінація ІГКС+сальбутамол за потребою в різних інгаляторах або щоденний прийом низьких доз ІГКС. Програма “Доступні ліки” дозволяє використовувати альтернативні схеми терапії у всіх пацієнтів, починаючи із перших щаблів у вигляді комбінації Будесонід Ізіхейлер+сальбутамол або Будесонід Ізіхейлер у монотерапії щоденно, що дозволить зменшити симптоми астми, покращити її контроль та зменшити кількість та важкість загострень у пацієнтів з бронхіальною астмою в порівнянні із лікуванням лише БАКД за потребою.

Ізіхейлер є надійним інгалятором у лікуванні хворих на бронхіальну астму. Це пов'язано із його зручністю у використанні, точністю дозування, стабільної доставки майже усієї дози діючої речовини до дихальних шляхів [8]. Доступна ціна та наявність різних молекул для лікування бронхіальної астми в одному доставковому пристрої, такому як Ізіхейлер, (Формотерол Ізіхейлер, Будесонід Ізіхейлер і їх комбінації – Буфомікс Ізіхейлер) — забезпечує легкість виконання ступінчастої терапії БА від першого до останнього ступеня. Це зменшує кількість помилок, які можуть спостерігатись при використанні різних доставкових пристроїв, а отже і позитивно впливає на контроль БА. Також варто відмітити, що навчити пацієнта користуватись інгалятором є доволі легко і можливо досягти більше 90 % правильного використання інгалятора впродовж першого візиту пацієнта до лікаря [8], що є беззаперечно важливим у підтриманні прихильності до лікування.

Конструкція пристрою Ізіхейлер забезпечує ефективну доставку лікарського засобу завдяки точності дозування і стабільності осадження в легенях та має ряд унікальних особливостей, що робить його кращим для багатьох пацієнтів:

- інгалятор легкий в управлінні, має компактний і зручний дизайн;



- використання пристрою досить просте, вимагає виконання лише трьох дій: струсити, натиснути, вдихнути;
- оптимальний внутрішній опір пристрою забезпечує точність дозування навіть при низькому інспіраторному потоку (до 28 л/хв);
- завдяки присмаку лактози пацієнт може відчувати, що застосування пройшло успішно;
- лічильник доз вказує точну кількість доз що залишилися.

Оскільки ІГКС мають добрий профіль безпечності у пацієнтів з іншою патологією, включаючи серцево-судинні та ендокринні порушення, та доступність в аптечній мережі, необхідно збільшувати ознайомленість лікарів з необхідністю і більшою безпечністю призначення ІГКС в порівнянні з часто безконтрольним призначенням БАКД [6]. Важливим у виборі інгалятора є не лише його безпечність, а й легкість у навчанні та зручність у користуванні, оскільки пацієнтам може бути важко запам'ятати та потім правильно відтворити складні багатокомпонентні маніпуляції [1].

За даними аналізу багатьох клінічних досліджень, ризик смерті з будь-якої причини не відрізнялась у пацієнтів які приймали формотерол чи сальметерол, як одного з компонентів терапії бронхіальної астми, у порівнянні із плацебо, що відображає серцево-судинну безпеку даного препарату. Також не було виявлено зміни ризику смерті при використанні даних препаратів у комбінації із інгаляційними кортикостероїдами [37]. Безпечність комбінації ІГКС та БАТД була також доведена в інших дослідженнях [24, 26]. У дослідженні, що вивчало ефективність та безпечність комбінації ІГКС та БАТД та високих доз ІГКС не було знайдено різниці між обома групами у ОФВ1, ЧСС

та АТ [20]. Хороший профіль безпечності може слугувати одним із важливих критеріїв підтримання прихильності до лікування, яка є необхідним фактором у підтриманні контролю бронхіальної астми [4, 8].

### Висновки

1. Бронхіальна астма є поширеним захворюванням дихальних шляхів, яке характеризується запальними системними змінами. Системне запалення відіграє важливу роль у патогенезі серцево-судинної патології.

2. Поширеність серцево-судинної патології у пацієнтів з бронхіальною астмою є вищою, ніж у популяції.

3. Лікування, що застосовується при лікуванні бронхіальної астми, є безпечним та не збільшує рівень побічних серцево-судинних ефектів, це стосується формотеролу, будесоніду, а також їх комбінації.

4. Доставка різних лікарських засобів (будесоніду, формотеролу, будесоніду-формотеролу) за допомогою інгалятора Ізіхейлер® забезпечує безпечний і ефективний контроль захворювання. Ефективність активних речовин еквівалентна ефективності дозуючих інгаляторів та інших ДПІ.

5. ІГКС, а саме Будесонід Ізіхейлер, є безкоштовним у аптечній мережі за програмою "Доступні ліки" та мають бути першим кроком у лікуванні пацієнтів із персистою бронхіальною астмою.

6. Ізіхейлер є легким у використанні, забезпечує точне дозування та достатню депозицію діючої речовини у легенях. Доступність усіх необхідних для лікування бронхіальної астми молекул в одному інгаляторі (Буфомікс Ізіхейлер) значно спрощує їх використання пацієнтами та зменшує кількість помилок при використанні інгалятора.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Конопкіна ЛІ. Доставочные устройства для ингаляционной терапии: важность и критерии выбора. Астма та алергія. 2017;4:52–53.
2. Мостовий ЮМ, Демчук ГВ, Слєпченко НС. Бронхіальна астма і серце. Астма та алергія. 2010;1(2):42–45.
3. Мостовий ЮМ, Демчук ГВ, Слєпченко НС, Распутіна ЛВ, Моцюк ОМ. Оцінка соціальних ініціатив у підвищенні ефективності лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та бронхіальну астму. Український пульмонологічний журнал. 2012;2:12–14.
4. Мостовий ЮМ, Слєпченко НС, Цимбалюк НВ, Дмитрієв КД. Вплив покращення прихильності до базисної терапії комбінацією будесоніду/формотеролу на частоту загострень бронхіальної астми. Український пульмонологічний журнал. 2018;3:78.
5. Мостовий ЮМ. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії. Аналізи: нормативні показники, трактування змін. Київ: Центр ДЗК; 2019.
6. Островський ММ. Як і навіщо читати інструкцію. Керівництво користувача. Український пульмонологічний журнал. 2017;2:60.
7. Перший рік програми «Доступні ліки»: Що зроблено і над чим працюємо. Доступно на: <https://www.kmu.gov.ua/news/pershij-rik-programi-dostupni-liki-sho-zrobeno-i-nad-chim-pracuyemo>
8. Слєпченко НС, Дмитрієв КД. Прихильність до лікування: методи її покращення при інгаляційній терапії бронхіальної астми. Український пульмонологічний журнал. 2018;2:53–60.
9. Слєпченко НС, Дмитрієв КД. Сучасні підходи до інгаляційної терапії бронхообструктивної патології легень. Астма та алергія. 2019;1:50–56.
10. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми сучасної пульмонології. Український пульмонологічний журнал. 2018;3:5–12.
11. Belocchia M, Masoero M, Ciuffreda A. Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Multidiscip Resour Med. 2013; 81(1):58.
12. Carter P, Laqan J, Fortune C, Bhatt DL, et al. Association of cardiovascular disease with respiratory disease. J Am Coll Cardiol. 2019;73(17):2166–2177 doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.063.
13. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. Respiratory Medicine. 2012;106: 249–256.
14. Cekici L, Valipour A, Kohansal R, Burghuber OC. Short-term effects of inhaled salbutamol on autonomic cardiovascular control in healthy subjects: a placebo-controlled study. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(4):394–402.

### REFERENCES

1. Konopkina LI. *Dostavochnyye ustroystva dlya ingalyatsionnoy terapii: vazhnost i kriterii vybora* (Delivery devices for inhalation therapy: importance and selection criteria). *Astma ta alergiya*. 2017;4:52–53.
2. Mostovyy YuM, Demchuk HV, Slepchenko NS. *Bronkhialna astma i sertse* (Bronchial asthma and heart). *Astma ta alergiya*. 2010;1(2):42–45.
3. Mostovoy YuM, Demchuk HV, Slepchenko NS, Rasputina LV, Motsyuk OM. *Otsinka sotsial'nykh initsiyativ u pidvyshchenni efektyvnosti likuvannya khvorykh na khronichne obstruktyvne zahvoryuvannya legen ta bronkhialnu astmu* (Evaluation of social initiatives in improving the effectiveness of treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma). *Ukrayn'skyi pulmonologichnyy zhurnal*. 2012;2:12–14.
4. Mostovoy YuM, Slepchenko NS, Tsybalyuk NV, Dmytriyev KD. *Vplyv pokrashchennya prykhyl'nosti do bazysnoyi terapiyi kombinatsiyeyu budesonidu/formoterolu na chastotu zagostren bronkhialnoyi astmy* (The effect of improving adherence to basic therapy with a combination of budesonide / formoterol on the incidence of asthma exacerbations). *Ukrayn'skyi pulmonologichnyy zhurnal*. 2018;3:78.
5. Mostovoy YuM. *Suchasni klasyfikatsiyi ta standarty likuvannya zahvoryuvan vnutrishnikh organiv. Nevidkladni stany v terapiyi. Analizy: normatyvni pokaznyky, traktuvannya zmin* (Modern classifications and standards of treatment of diseases of internal organs. Emergency conditions in therapy. Analyzes: regulatory indicators, interpretation of changes). Kyiv: Tsentr DZK; 2019.
6. Ostrovskyy MM. *Yak i navishcho chytaty instruktseyu. Kerivnytstvo korystuvacha* (How and why to read the instruction. User manual). *Ukrayn'skyi pulmonologichnyy zhurnal*. 2017; (2):60.
7. *Pershyy rik prohramy «Dostupni liky»: Shcho zrobeno i nad chym pratsuyemo* (The first year of the Affordable Care Program: What we have done and what we are working on). Available at: <https://www.kmu.gov.ua/news/pershij-rik-programi-dostupni-liki-sho-zrobeno-i-nad-chim-pracuyemo>
8. Slepchenko NS, Dmytriyev KD. *Prykhylnist do likuvannya: metody yiyi pokrashchennya pry inhalyatsiyiniy terapiyi bronkhialnoyi astmy* (Adherence to treatment: methods for its improvement in inhalation therapy for bronchial asthma). *Ukrayn'skyi pulmonologichnyy zhurnal*. 2018;(2):53–60.
9. Slepchenko NS, Dmytriyev KD. *Suchasni pidkhody do inhalyatsiyinoi terapiyi bronkhoostruktyvnoyi patolohiyi legen* (Current approaches to inhalation therapy of bronchial obstructive pulmonary pathology). *Astma ta alergiya*. 2019;1:50–56.
10. Feshchenko Yul. *Aktualni problemy suchasnoyi pulmonologiyi* (Actual problems of modern pulmonology). *Ukrayn'skyi pulmonologichnyy zhurnal*. 2018;3:5–12.

15. Certer P, Lagan J, Fortune C. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2166–2177.
16. Christensson C, Thoren A, Lindberg B. Safety of Inhaled Budesonide. Clinical Manifestations of Systemic Corticosteroid-Related Adverse Effects. *Drug Safety*. 2008;31(11):965–988.
17. Danesh J, Lewington S, Thompson SG. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;194(14):1799–1809.
18. De Caterina R, Zampolli A. From asthma to atherosclerosis-5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. *N Engl J Med*. 2004;350:4–7.
19. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2407–2416.
20. Gashynova K. Inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) combination vs. high doses of ICS: efficacy and safety in patients (PTS) with uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(61): PA3562.
21. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and prevention. Global Initiative for Asthma (updated 2019) 2019.
22. Hoppers JJ, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS, Weiss ST. Eosinophilia and positive skin tests predict cardiovascular mortality in a general population sample followed for 30 years. *Am J Epidemiol*. 1999;150(5):482–491.
23. Hung M, Mao C, Hung M, Chen T. Impact of Asthma on the Development of Coronary Vasospastic Angina A Population-Based Cohort Study.
24. Iftikhar IH, Imtiaz M, Brett AS, Amrol DJ. Cardiovascular Safety of Long Acting Beta Agonist-Inhaled Corticosteroid Combination Products in Adult Patients with Asthma: A Systematic Review. *Lung*. 2017: Published online.
25. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol*. 2004;33:743–748.
26. Jaeschke R, O'Byrne P, Mejza F, et al. The safety of Long-Acting b-agonists among patients with Asthma using Inhaled Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 1009–1016.
27. Jousilahti P, et al. The association of c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease-baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis*. 2001;156:451–456.
28. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1987;258(9):1183–1186.
29. Kauppi P, Linna M, Jantunen J. Chronic Comorbidities Contribute to the Burden and Costs of Persistent asthma. *Mediators Inflamm*. 2015;8:19194.
30. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;380:2095–2128.
31. Matthew C, Tattersall DO, Mengye G, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multiethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(6):1520–1525.
32. Nobili E, et al. Cysteinyl leukotriene signaling aggravates myocardial hypoxia in experimental atherosclerotic heart disease. *PLoS ONE*. 2012;7:e41786.
33. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. *Open Respir Med J*. 2014;8:59–65.
34. Paquissu FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive role of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:851–860.
35. Peters MC, Fahy JV. Metabolic consequences of obesity as and “outside in” mechanism of disease severity in asthma. *Eur Respir J*. 2016;48(2):291–293.
36. Schanen JG, et al. Asthma and incident cardiovascular disease: The atherosclerosis risk in communities study. *Thorax*. 2005;60:633–638.
37. Sears MR, Ottonson A, Radner F, Suissa S. Long-acting b-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J*. 2009; 33:21–32.
38. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2009;374:712–719.
39. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:219–229.
40. Takemura M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J*. 2006;27:908–912.
41. Tousoulis D1, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev*. 2011;25(6):239–245. doi: 10.1016/j.blre.2011.05.001.
42. Tuleta I, Skowasch D, Aurich F, et al. Asthma is associated with atherosclerotic artery changes. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186820.
43. Vijayakumar J, Subramanian S, Singh P, et al. Arterial inflammation in bronchial asthma. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013;20:285–295.
44. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012;380:2163–96.
45. Wu TL, et al. A panel of multiple markers associated with chronic systemic inflammation and the risk of atherogenesis is detectable in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal*. 2007;21:367–71.
11. Belocchia M, Masoero M, Ciuffreda A. Predictors of cardiovascular disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Multidiscip Resour Med*. 2013; 81(1):58.
12. Carter P, Laqan J, Fortune C, Bhatt DL, et al. Association of cardiovascular disease with respiratory disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2166–2177 doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.063.
13. Cazzola M, Calzetta L, Bettoncelli G, et al. Cardiovascular disease in asthma and COPD: A population-based retrospective cross-sectional study. *Respiratory Medicine*. 2012;106:249–256.
14. Kekici L, Valipour A, Kohansal R, Burghuber OC. Short-term effects of inhaled salbutamol on autonomic cardiovascular control in healthy subjects: a placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(4):394–402.
15. Certer P, Lagan J, Fortune C. Association of Cardiovascular Disease With Respiratory Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(17):2166–2177.
16. Christensson C, Thoren A, Lindberg B. Safety of Inhaled Budesonide. Clinical Manifestations of Systemic Corticosteroid-Related Adverse Effects. *Drug Safety*. 2008;31(11):965–988.
17. Danesh J, Lewington S, Thompson SG. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA*. 2005;194(14):1799–1809.
18. De Caterina R, Zampolli A. From asthma to atherosclerosis-5-lipoxygenase, leukotrienes, and inflammation. *N Engl J Med*. 2004;350:4–7.
19. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:2407–2416.
20. Gashynova K. Inhaled corticosteroid (ICS) and long-acting beta2-agonist (LABA) combination vs. high doses of ICS: efficacy and safety in patients (PTS) with uncontrolled asthma. *Eur Respir J*. 2017;50(61): PA3562.
21. Global Initiative for Asthma. Global strategy for the diagnosis and prevention. Global Initiative for Asthma (updated 2019) 2019.
22. Hoppers JJ, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS, Weiss ST. Eosinophilia and positive skin tests predict cardiovascular mortality in a general population sample followed for 30 years. *Am J Epidemiol*. 1999;150(5):482–491.
23. Hung M, Mao C, Hung M, Chen T. Impact of Asthma on the Development of Coronary Vasospastic Angina A Population-Based Cohort Study.
24. Iftikhar IH, Imtiaz M, Brett AS, Amrol DJ. Cardiovascular Safety of Long Acting Beta Agonist-Inhaled Corticosteroid Combination Products in Adult Patients with Asthma: A Systematic Review. *Lung*. 2017: Published online.
25. Iribarren C, Tolstykh IV, Eisner MD. Are patients with asthma at increased risk of coronary heart disease? *Int J Epidemiol*. 2004;33:743–748.
26. Jaeschke R, O'Byrne P, Mejza F, et al. The safety of Long-Acting b-agonists among patients with Asthma using Inhaled Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178: 1009–1016.
27. Jousilahti P, et al. The association of c-reactive protein, serum amyloid a and fibrinogen with prevalent coronary heart disease-baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis*. 2001;156:451–456.
28. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1987;258(9):1183–1186.
29. Kauppi P, Linna M, Jantunen J. Chronic Comorbidities Contribute to the Burden and Costs of Persistent asthma. *Mediators Inflamm*. 2015;8:19194.
30. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013;380:2095–2128.
31. Matthew C, Tattersall DO, Mengye G, et al. Asthma predicts cardiovascular disease events: the multiethnic study of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(6):1520–1525.
32. Nobili E, et al. Cysteinyl leukotriene signaling aggravates myocardial hypoxia in experimental atherosclerotic heart disease. *PLoS ONE*. 2012;7:e41786.
33. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic Effects of Inhaled Corticosteroids: An Overview. *Open Respir Med J*. 2014;8:59–65.
34. Paquissu FC. The role of inflammation in cardiovascular diseases: the predictive role of neutrophil-lymphocyte ratio as a marker in peripheral arterial disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:851–860.
35. Peters MC, Fahy JV. Metabolic consequences of obesity as and “outside in” mechanism of disease severity in asthma. *Eur Respir J*. 2016;48(2):291–293.
36. Schanen JG, et al. Asthma and incident cardiovascular disease: The atherosclerosis risk in communities study. *Thorax*. 2005;60:633–638.
37. Sears MR, Ottonson A, Radner F, Suissa S. Long-acting b-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J*. 2009; 33:21–32.
38. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2009;374:712–719.
39. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2009;169:219–229.
40. Takemura M, et al. High sensitivity C-reactive protein in asthma. *Eur Respir J*. 2006;27:908–912.
41. Tousoulis D1, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev*. 2011;25(6):239–245. doi: 10.1016/j.blre.2011.05.001.
42. Tuleta I, Skowasch D, Aurich F, et al. Asthma is associated with atherosclerotic artery changes. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186820.
43. Vijayakumar J, Subramanian S, Singh P, et al. Arterial inflammation in bronchial asthma. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2013;20:285–295.
44. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 2012;380:2163–96.
45. Wu TL, et al. A panel of multiple markers associated with chronic systemic inflammation and the risk of atherogenesis is detectable in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Lab Anal*. 2007;21:367–71.