

ВЛИЯНИЕ СИМПАТОМИМЕТИКОВ НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

И.Г. Фомина, Г.К. Махнач, Д.А. Затейщикова, А.И. Тарзиманова

Кафедра факультетской терапии №2, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Влияние симпатомиметиков на электрокардиографические показатели у больных бронхиальной астмой

И.Г. Фомина, Г.К. Махнач, Д.А. Затейщикова, А.И. Тарзиманова

Кафедра факультетской терапии № 2, Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова

Цель. Изучить влияние симпатомиметиков на электрокардиографические показатели у больных бронхиальной астмой (БА) в период обострения заболевания, осложненного дыхательной недостаточностью и передозировкой симпатомиметиков.

Материал и методы. В исследование было включено 40 больных персистирующей формой БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, осложненного дыхательной недостаточностью и передозировкой симпатомиметиков. Всем больным проводилось электрокардиографическое исследование с последующим анализом зубца Р, интервалов QRS, QT, расчетом продолжительности и дисперсии скорректированного интервала QT (dQTc).

Результаты. Величина dQTc коррелировала со степенью тяжести БА и составила $76,8 \pm 5,9$ мс^{1/2}, $87,9 \pm 5,1$ мс^{1/2}, $87,8 \pm 3,1$ мс^{1/2} при БА легкого, среднетяжелого и тяжелого течения, соответственно. Была выявлена положительная корреляция между dQTc и длительностью БА. Величина dQTc зависела от длительности приема β-агонистов и наличия их передозировки. В группе больных с частотой приема симпатомиметиков более 20 доз в сутки средняя продолжительность dQTc составила $89,0 \pm 5,8$ мс^{1/2}.

Заключение. dQTc возрастает с увеличением продолжительности БА и зависит от степени тяжести БА. Передозировка β-агонистов приводит к увеличению dQTc, что прогностически неблагоприятно в отношении нарушений ритма.

Ключевые слова: бронхиальная астма, передозировка симпатомиметиков, нарушения ритма, дисперсия интервала QT.

РФК 2007; 1: 15-20

Effects of sympathomimetic agents on electrocardiogram indexes in patients with bronchial asthma

I.G. Fomina, G.K. Makchnach, D.A. Zateyschikova, A.I. Tarzimanova

Chair of Faculty Therapy N2, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov

Aim. To study effects of sympathomimetic agents on electrocardiogram (ECG) indexes in patients with bronchial asthma (BA) in exacerbation stage complicated by respiratory insufficiency and sympathomimetic agents overdose.

Material and methods. 40 patients with persistent BA of various severities with respiratory insufficiency and sympathomimetic agents overdose were investigated. ECG was performed and P wave, QRS, duration and dispersion of corrected QT interval (QTc) were analyzed.

Results. Mean QTc dispersion correlated with asthma severity and was $76,8 \pm 5,9$ ms^{1/2}, $87,9 \pm 5,1$ ms^{1/2}, $87,8 \pm 3,1$ ms^{1/2} in patients with mild, moderate and severe BA, respectively. Significant correlation between QTc dispersion and BA duration was found. QTc dispersion level was directly connected with duration of use of β-agonists and their overdose. Average QTc dispersion in patients who used more than 20 daily doses of inhaled β-agonists was $89,0 \pm 5,8$ ms^{1/2}.

Conclusion. Increase in QTc dispersion directly depends on BA duration and severity. β-agonist overdose results in growth of QTc dispersion, which has arrhythmogenic potential.

Key words: bronchial asthma, sympathomimetic agent overdose, rhythm disorders, dispersion of QT interval

Rational Pharmacother. Card. 2007; 1: 15-20

Бронхиальная астма (БА) относится к числу наиболее распространенных заболеваний. В общей популяции БА встречается более чем в 5% случаев. В России БА болеют приблизительно 7 млн человек [2].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в диагностике и лечении БА, во многих странах отмечается рост смертности от этого заболевания — ежегодно от него умирают более 2 млн человек, при этом среди них возросло число лиц молодого возраста. Нередко у значительного числа больных смерть наступает внезапно [5].

Высокая летальность у данной категории больных, в том числе и внезапная смерть, могут быть обусловлены внелёгочными причинами — нарушениями сердечного ритма, инфарктом миокарда, острой сердечной недостаточностью, нарушением мозгового кровообращения [21].

У больных БА могут отмечаться практически все виды нарушений сердечного ритма, а нередко и их сочетания [6]. При тяжёлой дыхательной недостаточности частота и характер жизнеугрожающих аритмий у этих больных составляет 47%, т.е. приближается к таковой

при инфаркте миокарда [3]. Они являются относительно частой причиной ухудшения состояния больных БА и определяют прогноз заболевания [5]. Эти нарушения сердечного ритма являются предвестниками внезапной смерти [3].

Патогенез нарушений сердечного ритма у больных БА недостаточно изучен. Несмотря на многочисленные попытки выяснения и систематизации этиологических причин, не полностью изучена роль каждого фактора в генезе аритмий при БА [5,22].

Существует 3 потенциальных механизма, объясняющих способность β_2 -агонистов приводить к развитию тяжёлых жизнеугрожающих состояний. Это ухудшение контроля астмы за счёт повышения бронхиальной гиперреактивности, развития частичной толерантности и потери бронхопротективных свойств; повышение аллергенной нагрузки и маскировка симптомов ухудшения БА; внелегочные побочные эффекты, потенцируемые гипоксией, а также отсроченная медицинская помощь при тяжелых приступах, вызванная выраженным бронхорасширяющим эффектом препаратов. Все эти механизмы взаимосвязаны. Так, несвоевременно оказанная медицинская помощь при тяжёлых приступах БА вызванных высоким бронхорасширяющим эффектом и поздним обращением больного к врачу, часто приводит к необходимости многократного повторного применения препарата, что в свою очередь ведёт к развитию серьёзных внелегочных побочных эффектов. При этом степень гипоксии значительно повышает активность симпатoadреналовой системы, повышает ЧСС и сократимость миокарда, повышает АД. Гипоксия усиливает хронотропные, инотропные, электрофизиологические эффекты β -агонистов, приводя к повышению потребности миокарда в кислороде и нарушениям реполяризации сердечной мышцы [3,10]. Предполагается, что именно это вызывает ишемию миокарда и аритмии, ассоциированные с применением высоких доз β -агонистов [3,6].

Эти механизмы зависят от внутренней симпатомиметической активности и селективности (отношение β_2/β_1 активности) β -агониста. Чем выше внутренняя симпатомиметическая активность и ниже селективность, тем больше бронходилатирующие свойства, а также выше вероятность развития внелегочных побочных эффектов. Это очень важная проблема, так как существует мнение о том, что орципреналин, изопреналин – полные β -агонисты – обладают большим бронхолитическим эффектом по сравнению с селективными β -агонистами (сальбутамолом, салметеролом и т.д.) [8].

Представления о высокой селективности фенотерола в отношении β_2 -адренорецепторов не являются верными. Исследования *in vitro* показали, что фенотерол и изопреналин являются полными агонистами как

β_1 -, так и β_2 -рецепторов, с чем связывают высокую бронхолитическую активность и выраженные внелегочные эффекты, что, видимо, является следствием высокой внутренней симпатомиметической активности этих препаратов [10]. Сальбутамол и тербуталин, с другой стороны, являются частичными β -агонистами, имеющими эффект меньше, чем ответ, на который способны ткани [10]. Существуют свидетельства того, что фенотерол не превосходит в селективности орципреналин, имеющий несколько большее сродство к β_2 -адренорецепторам, чем изопреналин, но традиционно считающийся неселективным β -агонистом [10].

В исследованиях фенотерола и сальбутамола, проведённых у здоровых добровольцев, сальбутамол не приводил к таким сердечным и гипокалиемическим эффектам, как фенотерол, вне зависимости от величины ингалированной дозы [10]. Клиническая значимость данного исследования заключается в том, что фенотерол при повторных ингаляциях, особенно при тяжёлых приступах астмы, приводит к большему внелегочным эффектам, чем сальбутамол в эквивалентной дозе. Максимальные внелегочные эффекты фенотерола и сальбутамола наблюдаются при 20–40 ингаляциях дозы 100 мкг, т.е. в суммарной дозе, равной той, которую обычно применяет пациент в случае тяжёлого приступа перед обращением за медицинской помощью. Ингаляцию 20–40 доз препарата сложно назвать передозировкой, поскольку именно такая кратность применения рекомендуется Британским торакальным обществом в случае тяжёлых жизнеугрожающих обострений [2]. Таким образом, развитие тяжёлых жизнеугрожающих побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы возможно при применении любых β_2 -агонистов и чаще всего связано с передозировкой. Все β_2 -агонисты в той или иной степени могут оказывать клинически значимые сердечно-сосудистые эффекты, включая изменение ЧСС, развитие аритмий и т.д. При этом β_2 -агонисты вызывают изменения на ЭКГ: уплощение зубца Т, удлинение интервала dQT_c, депрессию сегмента ST.

Одним из основных классов препаратов, используемых для лечения БА, являются β -агонисты. Возможность прогнозирования возникновения аритмий до их клинической манифестации оказалась практически неизученной проблемой.

Целью исследования была оценка влияния симпатомиметиков на электрокардиографические показатели у больных БА в период обострения заболевания, осложнённого дыхательной недостаточностью и передозировкой симпатомиметиков.

Материалы и методы

В исследование включено 40 больных персистирующей формой БА (23 мужчины, 17 женщин), посту-

пивших в пульмонологическое отделение ГКБ №61 Москвы в связи с обострением заболевания, осложнённого ДН I–III ст. Средний возраст пациентов составил $36,7 \pm 10,9$ лет, средняя длительность заболевания – $8,6 \pm 8,5$ лет. Бронхиальную астму лёгкой степени тяжести диагностировали у 9 (22,5%) больных, средней – у 15 (37,5%), тяжёлой – у 16 (40%) больных. Астматическое состояние I ст. было выявлено у 8 (20%) больных. Диагноз был верифицирован в соответствии с общепринятыми клинико-лабораторными и функциональными критериями [2]. Пациенты со среднетяжёлой и тяжёлой формой заболевания получали ингаляционные глюкокортикостероиды в дозах 500-1000 мкг и 1000-1500 мкг в сутки соответственно (в пересчёте на бекламетазона дипропионат) [2].

В зависимости от проводимой бронхолитической терапии больных распределяли следующим образом: 6 (15%) больных никогда не получали β -адреномиметики, 19 (47,5%) – получали селективные β -агонисты, 15 (37,5%) – комбинированные препараты (беродуал).

Критериями исключения было наличие фибрилляции предсердий, ИБС, в том числе перенесённого инфаркта миокарда, блокады ножек пучка Гиса, пороков сердца, артериальной гипертензии. Клиническая характеристика больных приведена в табл. 1.

Таким образом, достоверных отличий по полу, возрасту и длительности заболевания выявлено не было.

Всем больным для определения степени бронхообструкции проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД). Дыхательная недостаточность оценивалась по показателям парциального давления O_2 и CO_2 в сыворотке крови. Электрокардиографическое исследование и суточное мониторирование ЭКГ выполнялось в первые 2 суток после поступления пациента в стационар. Нами изучены продолжительность зубца P, интервалов PQ, QRS, dQT_c.

Для коррекции интервала dQT_c по частоте сердечных сокращений использовался модифицированный вариант формулы Базетта. Значения dQT_c выражались в $мс^{1/2}$. Дисперсию скорректированного интервала dQT_c определяли как разницу между максимальным и минимальным его значениями в 12 общепринятых отведениях ЭКГ, записанных одновременно.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена средними M и среднеквадратическими отклонениями у (в случае нормального распределения), медианами Me и квартилями (в случае других распределений). Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами их значений. Анализ вида распределения количественных признаков проводился с

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

Показатель	Степень тяжести БА		
	лёгкая	средняя	тяжёлая
Больные, n	9	15	16
Мужчины, n(%)	4 (44)	10 (67)	9 (56)
Женщины, n(%)	5 (56)	5 (33)	7 (44)
Средний возраст, лет	$34,7 \pm 11,0$	$38,4 \pm 11,2$	$36,1 \pm 11,0$
Длительность заболевания, лет			
0–1	5	1	1
2–5	2	3	6
6–9	2	5	3
>10	-	6	6
Длительность приёма β -агонистов, лет			
0–1	5	1	1
2–5	2	4	6
6–9	2	7	3
>10	-	3	6
Передозировка β -агонистов, n(%)			
	3 (33)	10 (67)	10 (63)

использованием метода Шапиро-Уилка. Сравнение групп по количественным признакам осуществлялось методом Манна-Уитни, по качественным признакам – с использованием метода χ^2 . Во всех видах статистического анализа проверялись двусторонние гипотезы и нулевые гипотезы отклонялись при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные электрокардиографические показатели у больных БА представлены в табл. 2.

Таким образом, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) у больных БА лёгкой степени составляла $84,5 \pm 14,6$ уд/мин, среднетяжёлой степени – $81,9 \pm 8,5$ уд/мин, тяжёлой степени – $87,1 \pm 13,1$ уд/мин. Достоверных отличий при сравнении продолжительности зубца P у больных БА лёгкой, средней и тяжёлой степени выявлено не было. Средняя продолжительность зубца P составила $86 \pm 28,4$, $98 \pm 11,2$ и $109,3 \pm 6,9$ мс соответственно. Было выявлено достоверное увеличение продолжительности интервалов PQ и dQT_c в группе больных БА средней степени тяжести.

В группе больных с лёгкой формой БА dQT_c составила $76,8 \pm 5,9$ $мс^{1/2}$, средней степенью тяжести – $87,9 \pm 5,1$ $мс^{1/2}$, тяжёлой степенью – $87,8 \pm 3,1$ $мс^{1/2}$. Динамика этого показателя при различной степени тяжести БА представлена на рис. 1.

Как видно на рис. 1, у больных БА тяжёлой и среднетяжёлой степенью величина этого параметра была значимо больше, чем у больных с лёгкой степенью тяжести (p для БА лёгкой степени составляла 0,0002 по сравнению с БА средней степени и 0,003 по сравнению

Таблица 2. Электрокардиографические показатели у больных с лёгкой, средней и тяжёлой степенью БА

Показатель	Степень тяжести БА		
	лёгкая	средняя	тяжёлая
Ср.ЧСС, уд./мин	84,5±14,6	81,9±8,5	87,1±13,1
P, мс	86±28,4	98±11,2	109,3±6,9
PQ, мс	130±11,1	156,3±17*	141±3,5
QRS, мс	87,3±5	86,7±5,5	86±8,8
QT, мс	343,3±3,2	371,8±11,3*	344,5±12,3
dQT _c , мс ^{1/2}	76,8±5,9	87,9±5,1*	87,8±3,1*

* p<0,05 по сравнению с группой больных с лёгкой степенью БА

с БА тяжёлой степени при анализе ранговым методом). При этом наблюдалась сильная корреляция между этими показателями (коэффициент Пирсона r=0,41; p=0,008).

Таким образом, dQT_c увеличивается с увеличением степени тяжести БА.

В результате проведения корреляционно-регрессионного анализа была выявлена положительная корреляция между dQT_c и длительностью бронхиальной астмы (коэффициент r=0,44; p=0,002) (рис.2).

Величина dQT_c более 80 мс^{1/2}, являющаяся по данным литературы пограничным значением, повышение которого позволяет с высокой вероятностью прогнозировать развитие у больного жизнеугрожающих нару-

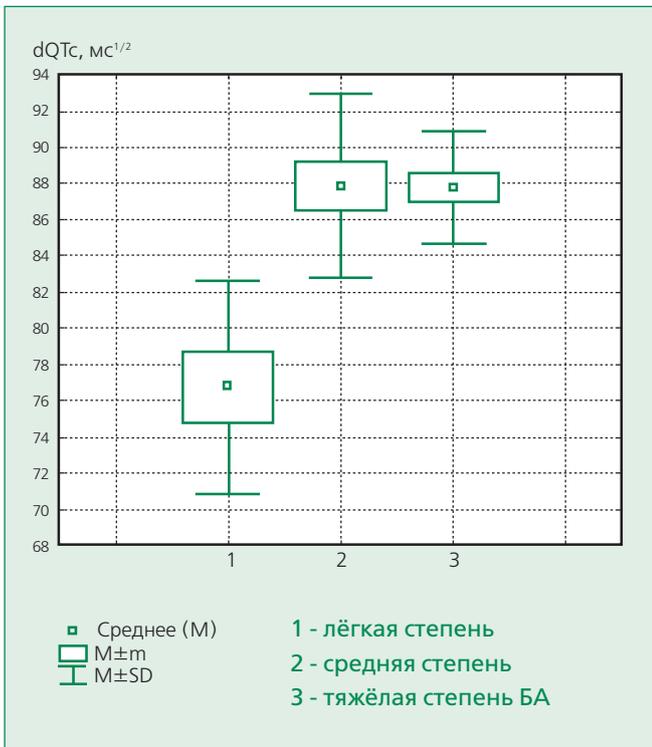


Рис. 1. Показатели дисперсии скорректированного интервала QT (dQT_c) у больных БА.

Таблица 3. Количество больных (n(%)) с различной величиной dQT_c в зависимости от длительности БА

dQT _c , мс ^{1/2}	Длительность БА, лет			
	0-1	2-5	6-9	>10
55-79	5 (71%)	4 (36%)	-	-
80-99	2 (29%)	7 (64%)	10 (100%)	12 (100%)

шений ритма сердца, в 5 раза чаще определялась у больных с длительностью БА более 6 лет (табл. 3).

Таким образом, dQT_c увеличивается с увеличением длительности существования БА, что может быть связано с прогрессирующим процессом ремоделирования миокарда и развитием хронического лёгочного сердца [3,5].

Величина dQT_c зависела также от длительности приёма β-агонистов и наличия их передозировки. Умеренная корреляция определялась между dQT_c и наличием передозировки β-агонистов (коэффициент r=0,29; p=0,01). В группе больных с частотой приёма β-агонистов более 20 доз в сутки средняя продолжительность dQT_c составила 89,0±5,8 мс^{1/2}. Показатели dQT_c у больных БА при наличии или отсутствии передозировки ингаляционных β-агонистов представлены на рис. 3.

У больных, страдающих БА, длительный и бесконтрольный приём β-агонистов вызывает кардиотоксические изменения, проявляющиеся различными аритмиями. Кроме того, известно их анаболическое действие на миокард желудочков, приводящее к его гипертрофии, дистрофическим изменениям, развитию мелкоочагового фиброза [3,5].

Таким образом, у больных БА по мере увеличения продолжительности и прогрессирования степени тяжести заболевания, а также при передозировке β-агонистов развивается увеличение dQT_c. Этот факт следует учитывать при назначении терапии и определении прогноза БА у молодых пациентов.

Удлинение интервала dQT_c и увеличение его дисперсии – один из неинвазивных маркёров нестабильности электрофизиологических свойств миокарда, предиктор неблагоприятных событий, связанных с повышенным риском развития аритмий [13, 22].

Общепризнано, что дисперсия времени желудочкового восстановления (время активации + время релаксации) может являться основой для re-entry и возникновения таких серьёзных аритмий, как желудочковая тахикардия, тахиаритмии типа «torsades de pointes», фибрилляции желудочков [7, 11, 15–17]. Начиная с работ E.Lepeshkin и B.Surawicz, известно также о вариабельности интервала dQT_c в разных отведениях ЭКГ [18]. D.Mirvis впервые высказал предпо-

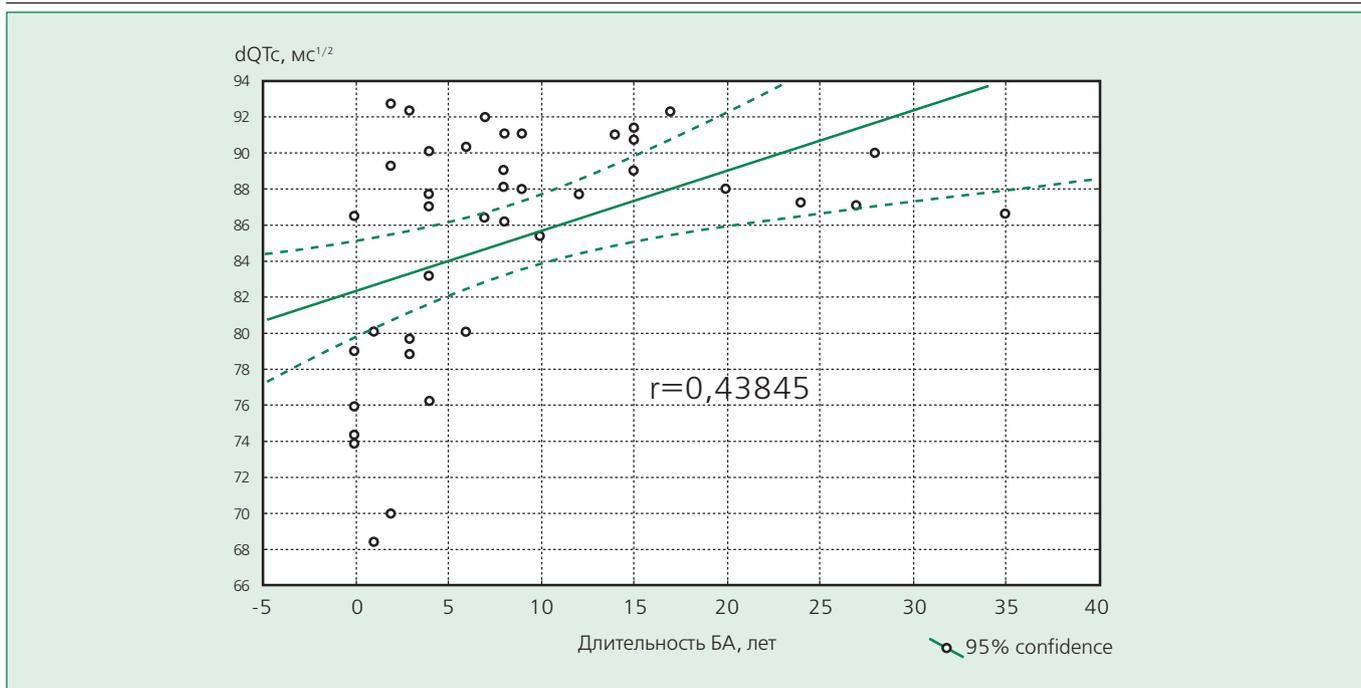


Рис. 2. Корреляция между длительностью dQT_c и длительностью БА

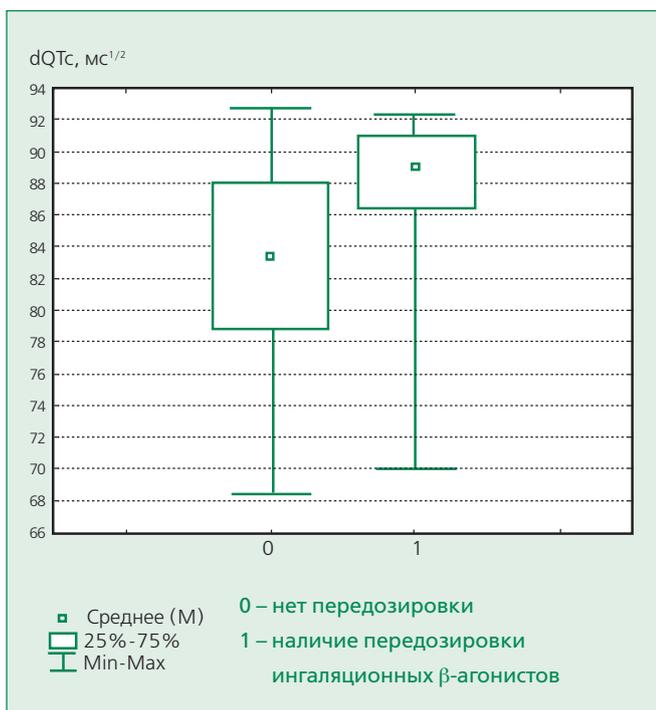


Рис. 3. Показатели dQT_c у пациентов с БА

ложение о перспективности научных направлений по изучению пространственной вариабельности интервала dQT_c [19]. С. Day и соавт. в 1990 г. предложили оценивать дисперсию интервала dQT_c. Позднее были получены подтверждения взаимосвязи вариабельности интервала dQT_c и дисперсии времени желудочкового восстановления при одновременной регистрации ЭКГ и монофазного потенциала действия на открытом сердце [14]. Это исследование показало взаимосвязь увеличения дисперсии интервала dQT_c и возникновения желудочковых аритмий [4, 5], что практически не изучено у больных БА с высоким риском развития жизнеугрожающих аритмий.

Выводы

1. dQT_c возрастает с увеличением продолжительности БА.
2. dQT_c возрастает с увеличением степени тяжести БА.
3. Передозировка β-агонистов приводит к увеличению dQT_c как одного из прогностически неблагоприятных факторов развития аритмий.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Универсум Паблишинг; 1996.
2. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. Пер. с англ. Под ред. А.Г. Чучалина. М., 2002
3. Кучмин А.Н. Нарушения сердечного ритма у больных с бронхиальной астмой: структура и особенности аритмогенеза. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб, 2002. 24 с.
4. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Брыль Ж.В. и др. Увеличение дисперсии интервала dQTc электрокардиограммы у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология 2000; 8:24-29.
5. Симоненко Б., Бойцов С., Кучмин А. и др. Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилтиаземом у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 2001; 3:22-26
6. Синопальников А.И., Печатников Л.М., Алексеев В.Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Клини. мед. 1987; 65 (3):58-63.
7. Abildskov J.A., Burgess M.J., Urie P.M. et al. The unidentified content of the ECG. Circ Res 1977;40:3-7.
8. Barnes P.J. Effects of β_2 -agonists and steroids on β_2 -adrenoceptors. Eur. Resp. Rev. 1998; 8: 210-215.
9. Beasley R., Pearce N., Crane I., Burgess C. Beta agonists: What is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? J. Allergy Clin. Immunol. 1999; 104 (2): 197-202.
10. Beta2-agonists. From pharmacological properties to everyday clinical practice: International workshop report.— London; 2000.
11. Bonatti V., Rolli A., Botti G. Recording of monophasic action potentials of the right ventricle in long dQTc syndromes complicated by severe ventricular arrhythmias. Eur Heart J 1983;4:168-179
12. Cowan J.C., Hilton C.J., Griffiths C.J. et al. Sequence of epicardial repolarization and configuration of the T wave. Br Heart J 1988; 60: 424-433.
13. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.F. dQTc dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long dQTc intervals. Br Heart J 1990;63:342-344.
14. Franz M.R., Bargheer K., Rafflenbeul W. et al. Monophasic action potential mapping in human subjects with normal ECGs: direct evidence for the genesis of the T wave. Circulation 1987;75:379 – 386.
15. Han J., Moe G.K. Nonuniform recovery of excitability in ventricular muscle. Circulation 1964; 14:44-60.
16. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischaemia and infarction. Physiol Rev 1989;69:1049-1169.
17. Kuo C.S., Munakata K., Reddy C.P., Surawicz B. Characteristics and possible mechanism of ventricular arrhythmia dependent on the dispersion of action potential durations. Circulation 1983;67:1356-1367.
18. Lepeshkin E., Surawicz B. The measurement of the dQTc interval of the electrocardiogram. Circulation 1952;6:378-388.
19. Mirvis D.M. Spatial variation of dQTc intervals in normal persons and patients with acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1985; 5: 625-631.
20. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health publ. no 97-4051. Bethesda, MD; 1997.
21. Rudolph W, Bierner M. Sudden heart death. Herz. 1984 Feb; 9(1): 1-5.
22. Sarubbi B., Ducceschi V., Esposito V. et al. Assessment of dispersion of ventricular recovery in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cardiologia 1995;40:247-251.