

УДК (616.24-036.12+616.12-005.4)-085:615.22/.23

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ НЕБИВОЛОЛА**В.И.Павленко, С.В.Нарышкина***ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95***РЕЗЮМЕ**

В статье представлены результаты длительного проспективного исследования клинико-функционального течения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с ишемической болезнью сердца у 44 пациентов, из них у 24 человек стандартизированная терапия была дополнена кардиоселективным β_1 -адреноблокатором III поколения небивололом, и у 20 пациентов схема терапии прием небиволола исключала. Длительность наблюдения составила 1 год. Установлено, что сочетание небиволола со стандартной терапией хронической обструктивной болезни легких и ишемической болезни сердца способствует лучшему контролю над симптомами сочетанной патологии (уменьшает выраженность одышки, кашля, частоту приступов стенокардии, частоту сердечных сокращений), в 1,9 раза снижает частоту обострений и тяжесть коморбидной патологии. Сочетанное со стандартной терапией применение небиволола приводит к увеличению в течение года параметров ОВФ₁ на 15,2%, ОВФ₁/ФЖЕЛ – на 10,8%, ЖЕЛ – на 8,2%, а также более значимо улучшает внутрисердечную и легочную гемодинамику, снижает артериальную ригидность и повышает толерантность к физической нагрузке.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, β_1 -адреноблокаторы, бронхиальная проходимость, легочная и внутрисердечная гемодинамика, артериальная ригидность, физическая выносливость.

SUMMARY**CLINICAL AND FUNCTIONAL COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ASSOCIATED WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AGAINST THE COMPLEX THERAPY WITH NEBIVOLOL****V.I.Pavlenko, S.V.Naryshkina***Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The article deals with the results of long-term prospective research of clinical and functional course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with ischemic heart disease (IHD). 44 patients were involved in the study, 24 of them had a standardized therapy with nebivolol, cardio-selective β_1 -adrenoreceptor blocking agent of the third generation, and 20 of the patients were treated without nebivolol. The

observation lasted for about one year. It was found out that the combination of nebivolol with the standard therapy of COPD and IHD contributes to better control symptoms of comorbidity. It reduces the severity of dyspnea, cough, frequency of anginal attacks, heart rate and decreases the frequency of exacerbations and the severity of comorbid disease by 1.9 times. Standard therapy combined with nebivolol also during the year leads to the increase of FEV₁ by 15.2%, of FEV₁/FVC by 10.8%, of VC by 8.2% and it improves intracardiac and pulmonary hemodynamics more significantly, reduces arterial rigidity and raises physical activity tolerance.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, β_1 -adrenoblockers, airway conductance, intracardiac and pulmonary haemodynamics, arterial rigidity, physical endurance.

По данным отечественных и зарубежных авторов коморбидное течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и ишемической болезни сердца (ИБС) достигает 60% [2, 9, 11].

Медикаментозная терапия при сочетанной ИБС и ХОБЛ относится к числу наиболее актуальных задач медицины и является одной из ведущих тем, как для пульмонологов, так и кардиологов. Как подчеркивают многие исследователи, важной проблемой при ведении больных с данной микст-патологией, с одной стороны, является рациональный выбор оптимальных препаратов для лечения ХОБЛ с учетом не только их эффективности и риска побочных эффектов, но и возможного негативного влияния на сердечно-сосудистую систему и, с другой стороны, выбор оптимального препарата для лечения ИБС с учетом возможного его отрицательного воздействия на органы дыхания [1, 4, 11]. Следует отметить, что программа ведения больных ХОБЛ, выполняемая в лечебно-профилактических учреждениях согласно GOLD (2010 г.) и федеральных стандартов, нередко не приносит желаемого успеха. Современную кардиологию невозможно представить без β -адреноблокаторов (β -АБ), при отсутствии индивидуальных противопоказаний препараты данной группы применяются у большинства больных ИБС. Возможность назначения β -АБ при ХОБЛ остается предметом дискуссии. В ранних исследованиях неселективные β -адреноблокаторы применяли для лечения кардиальной патологии в очень высоких дозах, в результате чего отмечались такие побочные действия, как бронхоспазм, утомляемость, депрессия [3, 10, 11], в связи с этим врачи стали избегать назначения β -АБ при малейшем упоминании о наличии у пациента об-

структивных нарушений. В настоящее время проведено много исследований, посвященных вопросу эффективности и безопасности β -блокаторов в лечении больных бронхиальной астмой и ХОБЛ с коморбидной патологией [5, 6, 13]. Однако работы, в которых рассматриваются вопросы пролонгированного контроля за состоянием бронхолегочной системы в процессе терапии больных ХОБЛ, ассоциированной с ИБС, современными поколениями β -АБ, немногочисленны [7, 8]

Цель исследования – изучить клиничко-функциональное течение ХОБЛ, сочетанной с ИБС, на фоне стандартной терапии и дополненной кардиоселективным β_1 -АБ III поколения небивололом для выяснения возможности и безопасности применения небиволола у данной категории пациентов.

Материалы и методы исследования

В открытом проспективном контролируемом исследовании участвовали 44 больных ХОБЛ II стадии, сочетанной со стабильной стенокардией II функционального класса. В 1 группе находилось 24 пациента (20 мужчин, 4 женщины, средний возраст – $55,8 \pm 2,2$ лет, продолжительность ХОБЛ – $13,2 \pm 2,1$ лет, продолжительность ИБС – $7,2 \pm 3,9$ лет, анамнез курения – $21,2 \pm 2,5$ пачки/лет) в дополнение к традиционной стандартизированной терапии ХОБЛ и ИБС получавших β_1 -АБ III небиволол («Небилет®», Берлин-Хеми/Менарини) в дозе 5 мг в сутки (средняя доза, достигнутая в ходе титрования, что составило 50% целевой дозы). Группу 2 составили 20 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, анамнезу курения, длительности ХОБЛ и ИБС, терапия которых исключала применение небиволола. Диагностику ХОБЛ, выделение её стадии и степени тяжести проводили в соответствии с GOLD (2010), Национальным Руководством по пульмонологии (2009). Диагноз ИБС устанавливали согласно Национальных рекомендаций ВНОК (2010).

Все исследования были проведены с учетом требований Хельсинской декларации «Рекомендации для врачей по биомедицинским исследованиям на людях» и международных согласительных документов по проблеме диагностики и лечения ХОБЛ. На проведение обследования от каждого пациента было получено информированное согласие. Общий протокол исследования одобрен Комитетом по биомедицинской этике Амурской государственной медицинской академии.

Базовая терапия ХОБЛ предусматривала прием симбикурта, тиотропия бромид, небулайзерной терапии с раствором беродуала и лазолвана, ИБС – антиагрегантов, препаратов нитроглицерина.

Критериями исключения явились непереносимость β -адреноблокаторов, артериальная гипертензия свыше 140/90 мм рт. ст. на фоне терапии, декомпенсированное легочное сердце, сахарный диабет, уровень гемоглобина менее 120 г/л.

Комплексное клиничко-инструментальное исследование больных проводили в период рандомизации: исходные данные через 6 и 12 месяцев наблюдения. Контроль и коррекция лечения проводились 1 раз в месяц.

Протокол исследования включал: оценку основных респираторных (кашель, мокрота, одышка) и кардиальных (частота приступов стенокардии) жалоб, потребность в дополнительном приеме короткодействующих нитратов, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) методом спирографии с оценкой жизненной емкости легких (ЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), индекса Тиффно (ОФВ₁/ФЖЕЛ), эхокардиографии (ЭХО-КГ) с оценкой конечно-диастолического и конечно-диастолического объема (КДО и КСО) правого и левого желудочка (ПЖ и ЛЖ), среднего диастолического давления в легочной артерии (СрДЛА), минутной скорости кровотока в легочной артерии (МСК ЛА), общего легочного сосудистого сопротивления (ОЛСС), фракции выброса (ФВ) ЛЖ и ПЖ, трансмитрального и транстрикуспидального кровотока, частоты сердечных сокращений в минуту (ЧСС в мин.). Также оценивали показатели артериальной ригидности – каротидно-фemorальную скорость пульсовой волны (СПВ) – (PWV-аорта), правый сердечно-лодыжечно сосудистый индекс жесткости (R-SAVI), индекс аугментации правой плечевой артерии (R-AI) методом объемной сфигмографии, определяли толерантность к физической нагрузке по тесту с 6-минутной ходьбой. Анализировали конечную точку исследования – частоту обострений ХОБЛ или ИБС, госпитализацию и летальные исходы от любых причин в течение 12-месячного наблюдения.

Выраженность клинических симптомов (кашель, мокрота, одышка, приступы стенокардии) оценивали по суммарному значению объективных критериев по разработанной балльной шкале оценки клинических симптомов следующим способом: мокрота отсутствует – 0 баллов; скудная, непостоянная, откашливается хорошо – 1 балл; скудная, постоянная, откашливается хорошо – 2 балла; скудная, непостоянная, откашливается плохо – 3 балла; скудная, непостоянная, откашливается плохо – 4 балла; кашель отсутствует – 0 баллов; редкий – 1 балл; умеренный – 2 балла; выраженный – 3 балла; каждый приступ стенокардии – 1 балл. Количественная оценка одышки проводилась с помощью шкалы диспноэ MRC.

Статистический анализ осуществлялся с использованием программного пакета Statistica 6.0. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Следует отметить, что до включения в обследование часть больных (38,6%) постоянной бронхолитической и антиангинальной терапии не получала. Исходно по клиничко-инструментальным показателям группы были сопоставимы.

Динамика основных клинических симптомов в анализируемых группах на фоне лечения представлена в таблице 1.

Отмечено, что как стандартизированная терапия, так и терапия, дополненная небивололом, позитивно влияла на клиничко-течение ХОБЛ и ИБС, что нашло свое отражение в регрессии клинических симптомов, однако динамика клинических показателей

была более заметной в 1 группе. К завершению этапа исследования выраженность кашля, одышки, продукции мокроты и частота приступов стенокардии, потребность в дополнительном приеме короткодействующих нитратов у пациентов в 1 группе

были достоверно ниже, чем у больных 2 группы. Достоверное снижение ЧСС у пациентов 1 группы по сравнению с больными 2 группы было достигнуто к 6 месяцу приема небиволола ($p < 0,001$).

Таблица 1

Динамика основных клинических показателей в группах больных в ходе 12-ти месячного наблюдения в зависимости от проведенной терапии (M±m)

Показатели	1-я группа			2-я группа		
	исходно	6-й месяц	12-й месяц	исходно	6-й месяц	12-й месяц
Кашель, баллы	2,38±0,10	2,2±0,10	1,42±0,18***#	2,46±0,17	2,32±0,12	2,18±0,12
Мокрота, баллы	2,54±0,14	2,14±0,12	1,25±0,14***#	2,62±0,12	2,43±0,08	2,25±0,14
Одышка, баллы	2,68±0,18	2,28±0,16	1,52±0,14*#	2,62±0,12	2,40±0,10	2,25±0,14
Прист. стенокард. в нед., баллы	8,52±1,14	2,52±0,28***#	0,76±0,10***#	8,48±1,10	4,75±0,37*	4,82±0,29*
Потребность в доп. приеме нитратов, %	9,60±1,12	2,08±1,10***#	0,76±0,04***#	9,64±1,10	4,14±0,15*	4,76±0,34*
ЧСС, в мин.	88,8±3,6	68,48±4,4***#	66,2±3,2***#	90,4±4,8	86,4±3,9	88,2±4,1

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – уровень значимости различий по сравнению с исходными показателями; # – $p < 0,01$; ## – $p < 0,001$ – уровень значимости различий между 1 и 2 группами.

Улучшение клинической симптоматики сопровождалось повышением бронхиальной проходимости, более значимым у пациентов, дополнительно получающих небиволол. Как следует из таблицы 2, к 12 мес. лечения у больных 1 группы произошло достоверное повышение ОФВ1 на 15,2% ($p < 0,01$), индекса Тиффно на 10,8% ($p < 0,01$) и близкое к достоверному

увеличение ЖЕЛ на 8,2% ($p > 0,05$), хотя все показатели и оставались ниже таковых у здоровых лиц. Наряду с этим у больных, получавших стандартизированное лечение в процессе 1 года терапии показатели ФВД имели лишь тенденцию к повышению, и значения ОВФ1 и индекса Тиффно оставались достоверно ниже, чем в 1 группе.

Таблица 2

Динамика некоторых спирографических показателей в группах больных в зависимости от проведенной терапии в ходе 12-ти месячного наблюдения (M±m)

Показатели	1-я группа			2-я группа		
	исходно	6-й месяц	12-й месяц	исходно	6-й месяц	12-й месяц
ЖЕЛ, % долж.	65,8±2,0	67,9±2,0	71,2±3,1	65,4±2,2	66,7±2,4	67,8±2,1
ОФВ1, % долж.	60,1±1,3	64,6±1,1	69,2±1,0***#	61,0±1,2	62,8±1,4	64,7±1,8
Индекс Тиффно, %	56,8±2,1	60,2±1,8	66,7±2,3***#	56,5±1,1	58,4±1,1	60,2±2,3

Примечание: * – $p < 0,01$ – уровень значимости различий по сравнению с исходными показателями; # – $p < 0,05$ – уровень значимости различий между 1 и 2 группами.

Проанализировав результаты показателей функции ФВД мы пришли к выводу, что длительное применение небиволола не ухудшает вентиляционные показатели. Наоборот, сочетание небиволола с высокоэффективными противовоспалительными препаратами, бронхолитиками сопровождалось более значи-

мым приростом показателей ФВД, что позволяет рекомендовать его использование в комплексном лечении больных ХОБЛ, сочетанной с ИБС, при условии индивидуального подхода и тщательного мониторинга показателей ФВД.

Результаты ЭХО-КГ исследования показали (табл.

3), что включение небиволола в базовую терапию у пациентов 1 группы к 12 месяцу исследования сопровождалось статистически достоверным уменьшением средних значений параметров КДО и КСО ЛЖ, КСО и КДО ПЖ, СрДЛА, МСК ЛА и достоверным увеличением ФВ ЛЖ на 9,6%, Е/Амк и Е/Атк за счет увеличения пика Е (максимальная скорость кровотока в фазу раннего наполнения ПЖ и ЛЖ) и снижения пика А

(максимальная скорость кровотока в позднюю диастолу ПЖ и ЛЖ), хотя все показатели и не достигали уровня здоровых лиц. Во 2 группе динамика аналогичных показателей была несущественной. При этом к завершению этапа исследования во 2 группе показатели КДО и КСО ЛЖ, СрДЛА, МСК ЛА, ОЛСС, Е/Атк и Е/Амк были достоверно ниже, чем в 1-й группе.

Таблица 3

Динамика некоторых показателей ЭХО-КГ и артериальной ригидности в группах больных в зависимости от проведенной терапии в ходе 12-ти месячного наблюдения (M±m)

Показатели	1-я группа			2-я группа		
	исходно	12 мес.	% изм.	исходно	12 мес.	% изм.
СрДЛА мм рт.ст	23,88±1,16	19,44±0,9*#	-8,6	23,60±1,1	23,32±1,1	-2,1
МСК ЛА, м/с	0,98±0,03	0,87±0,03*#	-11,3	0,97±0,05	0,95±0,02	-2,1
ОЛСС, дин•сек•см ⁻⁵	338,4±19,3	272,8±14,3*#	-19,4	340,4±12,4	326,6±18,9	-4,1
Е/Атк	1,14±0,04	1,30±0,06*#	+12,3	1,13±0,06	1,16±0,04	+2,7
Е/А мк	1,18±0,06	1,38±0,04*##	+16,9	1,22±0,03	1,25±0,02	+2,5
КДО ЛЖ, мл	137,2±2,5	122,8±2,3*#	-10,5	135,2±2,9	133,1±3,0	+2,5
КСО ЛЖ, мл	63,8±2,20	55,8±2,1*#	-12,9	63,4±3,0	61,3±2,1	+3,2
КДО ПЖ,мл	134,8±2,1	126,3±2,1*	-7,5	132,3±3,0	130,4±2,3	-2,4
КСО ПЖ, мл	69,9±2,4	60,1±2,1*	-13,9	68,7±2,5	65,3±2,1	-4,1
ФВ ЛЖ, %	56,8±2,1	62,2±2,1	+9,6	57,4±2,1	59,1±2,3	+2,9
ФВ ПЖ, %	58,3±2,2	61,4±2,1	+5,3	59,8±2,1	60,8±2,2	+1,6
PWV аорты, м/с	12,4±0,8	9,7±0,6*#	-21,8	12,5±1,0	12,0±0,8	-3,7
R-CAVI, ед.	13,4±0,7	10,4±0,8*#	-20,1	13,4±0,82	12,0±0,7	-3,6
R-AI, ед.	0,96±0,03	1,16±0,04*##	+22,1	0,98±0,04	1,02±0,02	+4,1

Примечание: * – p<0,05, ** – p<0,01 – уровень значимости различий по сравнению с исходными показателями; # – p<0,05, ## – p<0,01 – уровень значимости различий между 1 и 2 группами.

Более заметное снижение СрДЛА, МСК ЛА, ОЛСС у пациентов, получавших в комплексном лечении небиволол, скорее всего, было связано с улучшением систолической функции ЛЖ, обусловленной действием небиволола вследствие вазодилатации и уменьшения пред- и постнагрузки на миокард ЛЖ, а также снижением жесткости миокарда и крупных артерий. Разгрузка малого круга кровообращения оказывала благоприятное влияние на сократительную функцию ПЖ, средние значения которой увеличились в 1 группе на 5,3% против 1,6% во 2 группе.

К завершению этапа исследования у пациентов, дополнительно получавших небиволол, было зарегистрировано более значимое снижение показателей

артериальной ригидности, чем у больных, в лечении которых данный препарат не был включен. Так, по данным объемной сфигмографии (табл. 3), у пациентов в 1 группе отмечено достоверное снижение каротидно-фemorальной СПВ (PWV-аорта) и параметров R-CAVI, а также достоверное повышение значений R-AI, хотя данные показатели и не достигали уровня здоровых лиц. Во 2 группе динамика указанных показателей была не существенной, при этом значения PWV-аорта и R-CAVI оставались достоверно выше, а R-AI был достоверно ниже, чем в 1 группе.

Более заметное улучшение состояния сосудистого русла у пациентов в 1 группе было обусловлено, прежде всего, положительным влиянием препаратов

различных фармакологических групп на функциональное состояние сосудистого эндотелия. Известно, что небиволол модулирует синтез эндогенной окиси азота клетками эндотелия, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и, тем самым, замедляет сосудистое ремоделирование [13]. Уменьшение СПВ аорты в ответ на препараты нитроглицерина связано с эндотелийнезависимым расслаблением миоцитов мелких артерий мышечного типа, приводящим к снижению периферического и общего сосудистого сопротивления [12]. В исследовании S.Sharma et al. [14] показано, что в результате 12-недель терапии флутиказоном/сальметеролом у больных ХОБЛ уменьшалась СПВ в аорте в сравнении с группой пациентов, принимавших плацебо.

По истечении 1 года наблюдения в группе пациентов, дополнительно принимающих небиволол, увеличение толерантности к физической нагрузке было более значимым, чем у больных, получающих только стандартизированное лечение. Так, прирост дистанции по 6-минутному тесту в 1 группе составил $93,2 \pm 16,7$ м (исходно $318,6 \pm 27,3$ м) против $46,6$ м во 2 группе (исходно $314,8 \pm 22,5$) ($p < 0,01$). Улучшение самочувствия отмечали 87,5% пациентов 1 группы против 55% во 2 группе ($\chi^2 = 4,286$; $p = 0,038$).

При анализе конечной точки исследования отмечено, что у пациентов 1 группы частота обострений ХОБЛ и ИБС снизилась по сравнению с исходной в 1,9 раза, при этом оставаясь на высоком уровне у лиц 2 группы. При этом среднетяжелое обострение ХОБЛ определялось как состояние, при котором было необходимо увеличение частоты приема симбикорта, спиривы, небулайзерной терапии, препаратов нитроглицерина и др. Обострение, требовавшее госпитализации, расценивали как тяжелое. Следует отметить, что в процессе амбулаторного наблюдения больные 1 группы в 66,7% случаях лечились по поводу обострения ХОБЛ и ИБС только амбулаторно. При этом число пациентов (75,0%), получавших лечение в стационаре, во 2 группе оставалось на более высоком уровне ($\chi^2 = 6,013$; $p = 0,014$). Летальный исход был зарегистрирован у 1 (5%) больного из 2 группы.

Выводы

1. Длительное применение небиволола у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС на фоне стандартной терапии противовоспалительными и бронхолитическими препаратами не приводит к ухудшению показателей вентиляционной функции легких, что позволяет рекомендовать его использование в комплексном лечении больных ХОБЛ в сочетании с ИБС при условии индивидуального подхода и тщательного мониторинга параметров функции внешнего дыхания.

2. Комплексная терапия, включающая небиволол, значительно оптимизирует клинко-функциональное течение ХОБЛ, ассоциированной с ИБС, что подтверждается улучшением параметров бронхиальной проходимости, систоло-диастолической функции левого и правого желудочков, легочной гемодинамики, снижением артериальной ригидности, повышением физиче-

ской выносливости больных и уменьшением частоты и тяжести обострений ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Сердечно-сосудистые заболевания у больных ХОБЛ: проблемы выбора лекарственных препаратов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2008. №2. С.3–7.
2. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009. №4. С.9–16.
3. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения β -блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Тер. арх. 2005. №3. С.18–23.
4. Рациональная фармакотерапия хронической обструктивной болезни легких у лиц пожилого возраста в сочетании с нарушениями ритма сердца: место β -адреноблокатора биспролола / Д.А.Кадаева [и др.] // Кардиоваск. тер. и профил. 2010. № 5. С.41–46.
5. Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И. Использование кардиоселективных β -адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом // Тер. арх. 2007. №9. С.12–18.
6. Применение бета-адреноблокаторов у больных с хронической сердечной недостаточностью и сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / М.Е.Стаценко [и др.] // Кардиоваск. тер. и профил. 2008. №8. С.58–63.
7. Течение хронической обструктивной болезни легких в сочетании с хронической сердечной недостаточностью на фоне лечения с применением небиволола / П.А.Федотов [и др.] // Пульмонология. 2011. №5. С.53–56.
8. Цветкова О.А., Веселовская М.В. Эффективность применения «кардиоселективного» бета-1-адреноблокатора биспролола у больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с ишемической болезнью сердца // Тер. арх. 2007. №3. С.25–29.
9. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы // Рус. мед. журн. 2008. №16. С.58–64.
10. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease / D.H.Au [et al.] // Am. J. Med. 2004. Vol.117, №12. P.925–931.
11. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD // Chest. 2005. Vol.128, №4. P.2640–2646.
12. Pauca A.L., Kon N.D., O'Rourke M.F. Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries // Heart. 2005. Vol.91, №11. P.1428–1432.
13. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis / S.R.Salpeter [et al.] // Respir. Med. 2003. Vol.97, №10. P.1094–1101.

14. Severity of arterial stiffness clinically differentiates moderate COPD patients / S.Sharma [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011. Vol.183. P.A2612.

REFERENCES

1. Avdeev S.N., Baymakanova G.E. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2008; 2:3–7.
2. Karoli N.A., Rebrov A.P. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii* 2009; 4:9–16.
3. Kozlova L.I., Aysanov Z.R., Chuchalin A.G. *Terapevticheskii arkhiv* 2005; 3:18–23.
4. Kadaeva D.A., Masuev K.A., Datsieva S.M., Ibragimova M.I. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2010; 5: 41–46.
5. Ovcharenko S.I., Litvinova I.V., Makolkin V.I. *Terapevticheskii arkhiv* 2007; 9:12–18.
6. Statsenko M.E., Ivanova D.A., Sporova O.E., Belenkova S.V. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 8:58–63.
7. Fedotov P.A., Sitnikova M.Yu., Shaporova N.L., Marchenko V.N. *Pul'monologiya* 2011; 5:53–56.
8. Tsvetkova O.A., Veselovskaya M.V. *Terapevticheskii arkhiv* 2007; 3:25–29.
9. Chuchalin A. G. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2008; 16:58–64.
10. Au D.H, Bryson C.L, Fan V.S, Udris E.M., Curtis J.R., McDonell M.B., Fihn S.D. Beta-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 2004; 117(12):925–931.
11. Huiart L., Ernst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD *Chest* 2005; 128(4):2640–2646.
12. Pauca A.L. Kon N.D., O'Rourke M.F. Benefit of glyceryl trinitrate on arterial stiffness is directly due to effects on peripheral arteries. *Heart* 2005; 91(11):1428–1432.
13. Salpeter S.R, Ormiston T.M, Salpeter E.E., Poole P.J, Cates C.J. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respir. Med.* 2003; 97(10):1094–1101.
14. Sharma S., Dransfield M.T., Cockcroft J., Townsend R., Coxson H. O., Rubin D., Emmett A., Crater G., Martinez F.J. Severity of arterial stiffness clinically differentiates moderate COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183:A2612.

Поступила 18.01.2012

Контактная информация

Валентина Ивановна Павленко,
канд. мед. наук, доц. кафедры факультетской терапии,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurvip@front.ru

Correspondence should be addressed to

Valentina I. Pavlenko,

Assistant professor of Department of Faculty Therapy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurvip@front.ru