

Оптимизация лечения больных хронической сердечной недостаточностью с кардиопульмональной патологией

А. Г. ЕВДОКИМОВА¹, А. Э. РАДЗЕВИЧ¹, Е. В. КОВАЛЕНКО¹, Н. Ю. КЛЕВЦОВА², Е. В. ЗОЛОТАРЕВА², В. В. ЕВДОКИМОВ¹

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии № 1 ФПДО, Городская клиническая больница № 52, Москва

² Районная больница, Балашиха Московской области

Optimization of the Treatment of Patients with Chronic Cardiac Insufficiency and Cardiopulmonary Pathology

A. G. EVDOKIMOVA, A. E. RADZEVICH, E. V. KOVALENKO, N. YU. KLEVTSOVA, E. V. ZOLOTAREVA, V. V. EVDOKIMOV

Chair of Therapy No.1 of the Moscow State Medical Stomatological University

Municipal Clinical Hospital No.52, Moscow

Regional Hospital, Moscow Region, Balashikha

Введение

Распространённость заболеваний сердечно-сосудистой системы среди населения чрезвычайно велика. Конечным этапом этих заболеваний является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). По результатам Фремингемского исследования частота ХСН удваивается каждое десятилетие, а её развитие в 4 раза увеличивает риск летальных исходов, составляя ежегодно от 15 до 50%.

Неблагоприятная экологическая ситуация, рост распространённости табакокурения в сочетании со старением популяции приводят к увеличению заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Согласно эпидемиологическим исследованиям сочетание ИБС и ХОБЛ в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет 62,5% и число таких больных продолжает расти [1, 2].

По мнению ряда авторов, сочетание ИБС и ХОБЛ приводит к синдрому взаимного отягощения и требует особых подходов в лечении данной кардиопульмональной патологии, так как конечным этапом является развитие ХСН, которая встречается не менее чем у 5% населения, и уровень смертности при ней составляет более 50% [3–6].

Международные рекомендации по ведению больных чаще всего посвящаются отдельно взятой проблеме, так как они основываются на обследовании больных, отобранных по принципу «отсутствие клинически значимой сопутствующей патологии». Поэтому ведение больных с кардиопульмональной патологией и ХСН до

настоящего времени является предметом дискуссий [7, 8].

Поводом для госпитализации таких больных часто является обострение ХОБЛ.

Лечение больных с ХОБЛ включает 2 этапа: 1-й этап — лечение обострения ХОБЛ; 2-й этап — лечение при стабильном течении ХОБЛ.

Всем больным, поступающим в стационар с кардиопульмональной патологией, осложнённой ХСН и имеющим ХОБЛ в стадии обострения, обусловленной бактериальной инфекцией, назначаются антибактериальные препараты, выбор которых осуществлялся нами эмпирически. Согласно стандартам ведения больных с обострением ХОБЛ назначались антибиотики широкого спектра действия: амоксициллин, в т. ч. с клавулановой кислотой (аугментин, амоксиклав), макролиды (кларитромицин, азитромицин). При недостаточной эффективности через 2–3 дня назначались «респираторные» фторхинолоны (левофлоксацин, спарфлоксацин). В случае неэффективности эмпирической терапии проводилась смена антибиотиков после микробиологического исследования мокроты и определения чувствительности к антибиотикам. Следует отметить, что за последние 5 лет сформировался определённый интерес к «респираторным» фторхинолонам при обострении ХОБЛ, которое характеризуется острым эпизодическим усилением одышки, изменением объёма и характера мокроты, повышением температуры тела, воспалительными изменениями клинического анализа крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ).

У больных с кардиопульмональной патологией при обострении ХОБЛ критериям «идеально-го» препарата соответствует левофлоксацин, при применении которого стабилизируется состояние больных за 5–7 дней в суточной дозе 500 мг,

© Коллектив авторов, 2009

Адрес для корреспонденции: 117105 Москва, ул. Нагатинская, д. За. ГНЦА

что подтверждается результатами ряда исследований [9].

Однако в прогностическом плане судьбу больных с этими взаимоотношающимися заболеваниями определяет скорость прогрессирования легочной гипертензии и сердечной недостаточности. Лечение ИБС и ХОБЛ в отдельности рассматривалось в международных клинических исследованиях и у практикующих врачей имеется довольно четкое представление о принципах терапии данных состояний (CONSENSUS, CEISIS-3, ISSIS-4, SOLVD, CIBIS-2,3, MERIT-HF, COMET, SENIORS и др.)

Кроме того, лечение взаимоотношающихся заболеваний ИБС и ХОБЛ представляет определенные трудности, так как лекарственные препараты, применяемые для терапии ХОБЛ, могут оказывать неблагоприятное действие на течение ИБС и наоборот.

Известно, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и бета-адреноблокатора (БАБ) являются базисной терапией ХСН (степень доказанности А) [7]. Однако существует мнение, что блокада разрушения брадикинина при применении иАПФ и накопление его в тканях в ряде случаев может приводить к усилению степени бронхообструкции. Применение БАБ при ХОБЛ также ограничено из-за возможности развития бронхоспазма.

Результаты многочисленных зарубежных и отечественных исследований весьма противоречивы. Так, по данным одних авторов, применение кардиоселективных БАБ существенно не ухудшает функцию внешнего дыхания и кратность приёма короткодействующих β_2 -адреномиметиков при отсутствии бронхиальной бронхореактивности [4, 8, 10]. По мнению других авторов [11, 12], применение этой группы препаратов небезопасно у больных с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и ХОБЛ.

Появление в клинической практике небиволола — высокоселективного БАБ, разрешённого к применению при ХОБЛ, открывает новые перспективы в лечении больных с кардиопульмональной патологией, осложнённой ХСН.

Препарат является БАБом третьего поколения, состоящим из рацематного соединения энантиомеров d-/l-небиволола. С энантиомером d-небиволола связана уникально высокая кардиоселективность ($\beta_1/\beta_2=1:258$), которая проявляется при отсутствии негативного влияния на показатели бронхиальной проходимости [13]. L-небиволол обладает способностью модулировать синтез оксида азота (NO) эндотелием сосудов, нивелирует выраженность дисфункции эндотелия и вызывает физиологическую вазодилатацию [14].

Кроме того, препарат обладает высокой липофильностью, характеризуется отсутствием внут-

ренней симпатомиметической активности и отличается превосходной переносимостью по сравнению с другими БАБ. Согласно международному исследованию SENIORS небиволол оказывает кардиопротективный эффект и благоприятное влияние на течение и исход ХСН у больных с дисфункцией левого желудочка (ЛЖ).

Данные литературы по применению эналаприла и небиволола в комплексной терапии ХСН у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ единичны и ограничены малым количеством наблюдений [10—13].

Цель настоящего исследования — комплексное изучение клинической эффективности применения эналаприла и небиволола в составе комбинированной терапии, оценка их влияния на качество жизни, показатели внутрисердечной гемодинамики, функцию внешнего дыхания и легочную гипертензию у больных ХСН II–III ФК с ИБС в сочетании с ХОБЛ.

Материал и методы

В исследование были включены 80 больных (53 мужчины и 27 женщин) в возрасте от 45 до 75 лет, средний возраст $65,1 \pm 2,7$ лет, страдающих ХСН II–III ФК (по NYHA) ишемического генеза (постинфарктный кардиосклероз) и ХОБЛ среднетяжёлого и тяжёлого течения (GOLD, 2006) с дыхательной недостаточностью I–II степени. Легочный процесс был вне обострения. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ, по данным ЭХОКГ, у всех больных была менее 45%.

На первом этапе, проходившем в условиях стационара, проводили терапию, направленную на прекращение приступов сердечной астмы, уменьшение одышки и отёков, достижение положительного диуреза, стабилизацию клинического состояния и появление возможности эффективной пероральной терапии.

Затем, после подписания информированного согласия, больные были распределены методом случайной выборки в две группы.

Все больные получали диуретическую терапию, нитраты (при наличии стенокардии), дезагреганты и базисную терапию ХОБЛ тiotропиумом бромидом по 18 мкг в сутки через ингалятор Handihaler и ингаляционными глюкокортикоидами в стабильно малых дозах по меньшей мере в течение последних трёх месяцев.

Первую группу составили 38 больных (25 мужчин и 13 женщин), средний возраст $61,3 \pm 4,5$ лет, из них 30 (73%) — курильщики. Пациенты этой группы в дополнение к указанной выше терапии получали эналаприл (Берлиприл, BerlinChemie AG/Menarini Group) в средней дозе $8,4 \pm 2,1$ мг в сутки. Сердечные гликозиды назначались 13 (34,2%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия напряжения II–III ФК имела у 12 (31,6%) больных. Ингаляционные кортикостероиды получали 8 (21%) больных с тяжёлым течением ХОБЛ.

Вторая группа состояла из 42 больных (28 мужчин и 14 женщин), средний возраст $61,6 \pm 4,7$ лет, из них 34 (82%) были курильщиками. Все пациенты этой группы получали дополнительно к проводимой терапии эналаприл в средней дозе $7,4 \pm 1,3$ мг в сутки и небиволол (Небилет, BerlinChemie AG/Menarini Group) в средней дозе $4,5 \pm 1,2$ мг/сутки. Сердечные гликозиды назначались 17 (40%) больным с тахисистолической формой мерцательной аритмии. Стенокардия напряжения II–III ФК имела у 15 (35,4%) больных. Ингаляционные глюкокортикоиды применяли у 8 (19%) пациентов. Основные клинические характеристики больных представлены в табл. 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ИБС и ХОБЛ с развитием ХСН II—III ФК ($M \pm m$)

Признаки	1 группа (38 больных)	2 группа (42 больных)
Мужчины/женщины	25/13	28/14
Средний возраст, лет	61,3±4,5	61,6±4,7
Курильщики, чел. (%)	30 (79)	34 (81)
Индекс курящего человека, пачко-лет	16,7±6,3	17,5±0,7
II ФК ХСН, чел. (%)	28 (73,6)	29 (69)
III ФК ХСН, чел. (%)	10 (26,4)	13 (31)
Средняя величина, ФК ХСН	2,6±0,1	2,5±0,3
Одышка I степени, чел. (%)	11 (29)	16 (38)
Одышка II степени, чел. (%)	24 (63,2)	24 (57,2)
Одышка III степени, чел. (%)	3 (7,8)	2 (4,8)
Средняя величина одышки (MRC)	2,4±0,3	2,2±0,6
Стенокардия II ФК, чел. (%)	7 (18,4)	9 (21,4)
Стенокардия III ФК, чел. (%)	5 (13,2)	6 (14,3)
Мерцательная аритмия, чел. (%)	13 (34,2)	17 (40,5)
Прием ИГКС, чел. (%)	8 (21)	8 (19)
Проба с 6-минутной ходьбой, м	310,5±38,5	321±34,3
ШОКС, баллы	6,5±1,2	6,6±1,1
Средний балл качества жизни MLHFQ	55,7±7,8	52,9±7,6
Средний балл качества жизни по SGRQ (%):	59,1±6,8	56,2±5,1
— «симптомы»	74,2±4,7	79,4±5,6
— «активность»	77,4±3,5	76,8±4,6
— «влияние»	60,2±4,1	64,1±6,7
ХОБЛ II стадии (50%<ОФВ ₁ <80%), чел (%)	21 (55,3)	24 (57)
ХОБЛ III стадии (30%<ОФВ ₁ <50%), чел (%)	17 (44,7)	18 (43)

Группы наблюдения исходно не отличались по основным клиническим характеристикам, что позволило нам сравнивать их в дальнейшем.

Подбор дозы препаратов проводился методом титрования. Начальная доза эналаприла составила 2,5 мг, в случае исходной артериальной гипотонии — 1,25 мг в сутки. Начальная доза небиволола составила 1,25 мг в сутки. Этапы титрования составляли не менее двух недель. При этом оценивалось клиническое состояние больного, выраженность одышки, отеков, слабость, утомляемость, суточный диурез, краткость приёма диуретиков, вес больного, контроль АД и ЧСС, показатели ФВД. Целевая доза эналаприла — 10–20 мг в сутки, небиволола — 5 мг в сутки. Период наблюдения за больными составлял 6 месяцев.

В качестве интегрального показателя клинической эффективности различных схем терапии рассматривалась динамика ФК ХСН (по NYHA). Оценка дискриминации диспноэ производилась с помощью шкалы одышки Medical Research Council (MRC). Толерантность к физической нагрузке оценивалась в пробе с 6-минутной ходьбой, перед началом и в конце теста оценивалась одышка по шкале Борга, частота сердечных сокращений и частота дыханий. Качество жизни пациентов анализировалось с помощью опросника Миннесотского Университета (MLHFQ), шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В. Ю. Мареева и опросника госпиталя Св. Георгия (SGRQ) с оценкой трёх разделов: «симптомы», отражающие симптомы со стороны дыхательной системы, их частоту и тяжесть; «активность», относящаяся к физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой; «влияние», — показатель, освещающий широкий диапазон вопросов, относящихся к социальным, функциональным и психогенным нарушениям, возникающим из-за заболевания.

Исследование параметров центральной гемодинамики и ремоделирования сердца, давления в лёгочной артерии осуществлялось эхокардиографическими методом на аппарате VOLUSON 730 Expert (США) с использованием двухфазной (В-режим), одномерной (М-режим) эхокардиографии и доплерографии.

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) проводилась на спирометре открытого типа SpiroUSB, работающим с ком-

пьютерной программой Spida5 по стандартной методике. Бронходилатационный тест считался обратимым при приросте ОФВ₁ более 15% или более 200 мл.

Для оценки эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) проводилось суточное мониторирование ЭКГ с использованием портативного регистратора ЭКГ и АД (осциллометрическим методом) и CardioTens (Meditech, Венгрия). Определялись количество и продолжительность эпизодов ББИМ. В качестве признаков ББИМ использовали депрессию или подъём сегмента ST ишемического типа на 1 мм и более через 0,08 с после точки J продолжительностью не менее 1 мин.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ «Statistica 6,0» (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Проводимая терапия эналаприлом и небивололом хорошо переносилась больными, не вызывая побочных реакций. Отказов от приёма препаратов за время наблюдения не было.

В обеих группах к концу 6-месячного наблюдения отмечалась положительная динамика показателей ФК ХСН, качества жизни, повышалась толерантность к физической нагрузке (табл. 2).

Так, среднее значение ФК ХСН в первой группе уменьшилось с исходных 2,6±0,1 до 2,04±0,1, т. е. на 21,5% ($p < 0,05$), во второй группе с 2,5±0,3 до 1,9±0,2, т. е. на 28% ($p < 0,01$). Различия между значениями в обеих группах были статистически достоверными ($p < 0,05$).

Также отмечалось уменьшение выраженности одышки в первой и второй группах на 13,0 и 18,4% соответственно ($p < 0,05$). Причём, степень уменьшения выраженности класса ХСН и одышки была наиболее значимой в группе больных, получавших комбинированную терапию эналаприлом и небивололом (вторая группа наблюдения).

Таблица 2. Динамика показателей клинического состояния на фоне терапии при ХСН II–III ФК на фоне ИБС в сочетании с ХОБЛ

Показатель	Первая группа, Δ (в %)	Вторая группа, Δ (в %)
Средняя величина ФК	–21,5*	–28**
Средняя величина одышки (MRC)	–13,0*	–18,4*
Проба с 6-минутной ходьбой, м	+27,5*	+35,1**
Средний балл качества жизни MLHFQ	–28,9*	–38,9*
ШОКС, баллы	–40,3*	–47,1**
Средний балл качества жизни SGRQ:		
– «симптомы»	–11,2	–8,5
– «активность»	–9,3	–6,2
– «влияние»	–22,6*	–22,1*
	–8,2	–4,5

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – достоверность различий относительно исходных значений.

Таблица 3. Изменение показателей гемодинамики и ремоделирования у больных через 6 месяцев лечения

Признак	Первая группа, Δ (в %)	Вторая группа, Δ (в %)
ЛП, см	–4,8	–6,1
КДР, см	–9,8	–9,2
КСР, см	–7,7*	–8,2
ИКДО, мл/м ²	–9,5*	–15,2*
ИКСО, мл/м ²	–13,1*	–19,8**
ФВ, %	+14,1*	+22,9**
ИММЛЖ, г/м ²	–9,1*	–10,4*
ПЖ, см	–7,2*	–7,3*
СрДЛА, мм рт. ст.	–9,2*	–18,3*
ОПСС, дин·с·см ⁵	–12,1*	–14,2*

В результате проведённых исследований на основании пробы с 6-минутной ходьбой нами получено увеличение толерантности к физической нагрузке в первой группе на 27,5% ($p < 0,05$), во второй — на 31,5% ($p < 0,01$). Через 6 месяцев наблюдения отмечено достоверное снижение количества приступов стенокардии и потребности в сублингвальном нитроглицерине. Так, в первой группе эти показатели снизились на 18,0 и 16,5%, а во второй — на 43 и 38% соответственно.

Субъективно все больные отмечали улучшение качества жизни, что отразилось на динамике баллов по опросникам MLHFQ, ШОКС и SGRQ: для первой группы уменьшение составило 28,9, 40,3 и 11,2%, для второй — 38,9, 47,1 и 8,5%.

Характер изменения качества жизни в обеих группах согласно опроснику MLHFQ и ШОКС был достоверным ($p < 0,05$). Качество жизни на основании опросника SGRQ как в первой, так и во второй группах достоверно улучшился только в разделе «активность» ($p < 0,05$), относящейся к физической активности, которая вызывает одышку или ограничивается таковой. Что касается оценки разделов «симптомы» и «влияние», то они имели только тенденцию к улучшению.

Таким образом, в обеих группах наблюдения отмечалось улучшение клинического состояния, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни.

Исходно у всех больных выявлялись выраженная систолическая дисфункция ЛЖ, дезадаптивное ремоделирование обоих желудочков и лёгоч-

ная гипертензия. К концу периода наблюдения отмечалось уменьшение размеров левого предсердия на 4,8 и 6,1% соответственно в первой и второй группах наблюдения; уменьшились размеры левого и правого желудочков: ИКДО и ИКСО ЛЖ достоверно уменьшилось в обеих группах на 9,5% ($p < 0,05$) и 13,1% ($p < 0,05$) — в первой группе, и на 19,8 ($p < 0,05$) и 15,2% ($p < 0,01$) — во второй группе, отмечалось улучшение систолической функции ЛЖ, уменьшение систолической функции ЛЖ, уменьшение степени лёгочной гипертензии, причём динамика положительных сдвигов была более значимой во второй группе наблюдения, т. е. на фоне дополнительного приёма небиволола.

Так, ФВЛЖ, как интегральный показатель сократительной способности миокарда, увеличилась на 14,1% в первой группе и на 22,9% во второй группе. Межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости ($p < 0,05$). Уменьшение среднего давления в лёгочной артерии (СрДЛА) в первой и второй группах составило 9,2 и 18,3%, что указывает на уменьшение степени лёгочной гипертензии, более выраженной при сочетанной терапии эналаприлом и небивололом. Данный эффект эналаприла и небиволола связан с вазодилатацией и вазопротективными эффектами в результате снижения дисфункции эндотелия.

Таким образом, включение эналаприла с небивололом в состав комплексной терапии приводит к существенному уменьшению выраженности систолической дисфункции миокарда ЛЖ,

Таблица 4. Изменения показателей ФВД у больных ИБС и ХОБЛ с ХСН II—III ФК на фоне проводимой терапии

Показатели (% от должного)	Первая группа, Δ (в %)	Вторая группа, Δ (в %)
ФЖЭЛ	+8,2*	+6,8*
ОФВ ₁	+12,3*	+9,5**
МОС25	+9,2*	+12,5*
МОС50	+8,7	+17,4*
МОС75	+34,1*	+34,4*
ОФВ ₁ /ФЖЭЛ	+8,1*	+10,1**

препятствует прогрессированию процессов ремоделирования как левого, так и правого желудочков (табл. 3).

ХОБЛ характеризуется нарушением бронхиальной проводимости, изменением дыхательных объемов, в связи с чем нами исследовалась динамика скоростных и объемных показателей ФВД на фоне проводимой терапии.

Исходно в изучаемых группах больных были резко снижены следующие показатели функции внешнего дыхания: форсированная жизненная ёмкость лёгких (ФЖЭЛ), объём форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), индекс Генслера, максимальные объёмные скорости выдоха (МОС), в большей степени на уровне мелких бронхов, что в целом свидетельствует об обструкции как центральных, так и периферических дыхательных путей. Уменьшение жизненной ёмкости лёгких (ЖЭЛ), по-видимому, обусловлено рестриктивными изменениями в лёгких на фоне пневмосклероза и застойных явлений в малом круге кровообращения.

Следует отметить, что на этапах титрования изучаемых препаратов проводилось мониторирование ФВД. Согласно полученным данным нарастания бронхиальной обструкции не было выявлено ни в одном случае наблюдения как в группе эналаприла, так и при комбинированной терапии эналаприлом и небивололом.

Через 6 месяцев лечения в обеих группах изучаемые параметры ФВД носили однонаправленный положительный характер (табл. 4).

Прирост ОФВ₁ на фоне терапии эналаприлом (первая группа) составил 12,3% ($p < 0,05$), а на фоне лечения эналаприлом и небивололом — 9,5% ($p < 0,01$). Отмечался прирост ЖЭЛ на 8,2 и 6,8% соответственно, что привело к увеличению индекса Генслера на 8,1 и 10,1%. Причём, во второй группе прирост ОФВ₁ и индекса Генслера носил достоверный характер ($p < 0,01$). Мгновенные объёмные скорости в точках 25, 50, 75% ЖЭЛ, характеризующие состояние крупных, средних и мелких бронхов также увеличились (МОС25/МОС50/МОС75), на 9,2, 8,7 и 34,1% — в первой группе и на 12,5, 17,4 и 34,4% — во второй группе.

Однако следует подчеркнуть, что ни в одной из групп наблюдения величины ФЖЭЛ и ОФВ₁ не достигли нормальных значений, что свидетельствует о необратимых изменениях бронхиальной стенки и паренхимы лёгких у больных ХОБЛ II—III стадии.

Таким образом, включение эналаприла и небиволола в состав комплексной терапии ХСН у больных кардиопульмональной патологией позволяет осуществлять патогенетическое лечение без негативного влияния на степень бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ. Применение небиволола, обладающего дополнительным вазодилатирующим действием, оказывает не только благоприятные эффекты на состояние сосудистого русла, но и положительно влияет на состояние бронхолёгочной системы за счёт способности активировать синтез оксида, азота, обладающего прямой бронходилатацией, и нейтрализует бронхоконстрикцию ацетилхолина [4].

Выводы

1. Включение эналаприла и небиволола в состав комплексной терапии ХСН II—III ФК на фоне ИБС и ХОБЛ II—III стадии повышает эффективность лечения, улучшает клиническое состояние больных, достоверно уменьшает ФК ХСН и степень выраженности одышки, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает количество приступов стенокардии и улучшает качество жизни больных.

2. Сочетанное применение эналаприла и небиволола у больных с кардиопульмональной патологией и ХСН в составе комплексной терапии уменьшает длительность и частоту безболевых эпизодов ишемии миокарда.

3. Назначение эналаприла и небиволола у больных ХСН с ИБС в сочетании с ХОБЛ способствует улучшению параметров центральной гемодинамики, структурно-функционального состояния сердца, уменьшает проявления лёгочной гипертензии и, на фоне базисной терапии ХОБЛ, положительно влияет на состояние бронхолёгочной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карпов Р. С., Дудко В. А., Кляшев С. М. Сердце-лёгкие. Томск, 2004; 605.
2. Чучалин А. Г. Руководство по респираторной медицине. М.: 2007; 2: 814.
3. Симонова Ж. Г., Тарловская Е. И., Тарловский А. К. Оценка безопасности применения кардиоселективного β -адреноблокатора небиволола в комплексной терапии больных с ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюллетень СО РАМН. 2003; 3: 109.
4. Овчеренко С. И., Литвинова И. В., Моколкин В. И. Применение суперселективного β -адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом. Росс кардиол журн 2006; 2: 78—82.
5. Авдеев С. Н., Баймаканова Г. Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмональные взаимоотношения. Сердце 2007; 6: 308—309.
6. Huiart L., Emst P., Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest 2005; 128: 4: 2640—2646.
7. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). Сердеч недостаточ 2009; 2: 64.
8. Федотов П. А., Ситникова М. Ю., Шапорова Н. Л. и соавт. Особенности течения сердечной недостаточности при сочетании с ХОБЛ. Возможности комбинированной терапии, включающей кардиоселективный β -адреноблокатор небиволол. Кардиология СНГ; 2006: 4: 62—67
9. Гучев И. А., Мелехина Е. В. Левофлоксацин. Возможности и перспективы применения при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей. Гастроэнтерология 2009; 19: 356: 1277—1282.
10. Salpeter S., Omiston T., Salpeter E. et al. Cardioselective betablockers for chronic obstructive pulmonary disease: metaanalysis. Risp med 2003; 97: 10: 1094—1101.
11. Козлова Л. И., Айсанов З. Р., Чучалин А. Г. В чем опасность длительного применения β -блокаторов у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ. Тер архив 2005; 3:18—23.
12. Hanneke J. W., Zaagsma J., Dirkye S. et al. Detrimental effects of β -blockers in COPD: a concern for nonselective β -blockers. Chest 2005; 127: 818—824.
13. Bundkirchen A., Brixius K., Bolck B. et al. β_1 -Adrenoreceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. Eur J Pharmacol 2003; 460: 19—26.
14. McLay J. S. et al. Clinical pharmacology of nebivolol. Drug Invest 2001; Suppl 1: 31—32.