

# НАРУШЕНИЯ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ НЕБИЛЕТ

УДК 616—08: 616.127

Поступила 9.04.2009 г.

**И.В. Колюхова\***, ассистент кафедры скорой и неотложной медицинской помощи ФПКВ;**А.В. Суворов**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой и неотложной медицинской помощи ФПКВ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

**English**

## Disturbances of a rhythm and conduction in patients with a chronic pulmonary heart and their correction with a nebilet preparation

**I.V. Konyukhova**, assistant of the CQIF emergency chair;**A.V. Suvorov**, MD, professor, head of the CQIF emergency chair

Nizhny Novgorod state medical academy, N. Novgorod

The cardiac rhythm disturbances frequently attend a chronic pulmonary heart (ChPH) development. An insufficient effectiveness of a traditional antiarrhythmic therapy in patients with the chronic obstructive diseases of lungs necessitates a search of the new methods of treatment.

**The aim of investigation** is a study of the cardiac rhythm and conduction disturbance character and rate in patients with a ChPH depending on a clinicofunctional class (CFC), detection of the nebilet (nebivolol) superselective beta-blocker use effectiveness in patients with extrasystole and ciliary arrhythmia.

**Materials and methods.** 125 humans with a ChPH (average age is  $57,3 \pm 0,89$  years) are examined. All the patients were divided into two basic groups: the 1st one — with a pulmonary heart without an attendant ischemic heart disease (IHD) and the 2nd one — with a combination of a pulmonary heart and IHD. According to a ChPH flow the patients were divided into four CFC. The patients were undergoing a physical examination, a general analysis of blood investigation, investigation of the external respiration function (ERF), electrocardiography (ECG), a daily monitoring of ECG according to Holter, echocardiography (echoCG) with a systolic pressure registration in a pulmonary artery, detection of acidic and basic state of blood.

An «acute» experiment ( $n=25$ ) and a course treatment with a nebilet preparation in patients with a ChPH ( $n=17$ ) were conducted.

**Results and discussion.** The alterations of the ERF values, echoCG and acidic and basic state of blood depending on a CFC were compared.

The rhythm and conduction disturbances in patients of the 1st group at the Holter's monitoring were 95%. The supraventricular rhythm disturbances were diagnosed in 92.5%, the ventricular ones — in 65% of patients; a combination of the several types of arrhythmias and blockades was frequently registered. A tendency to the ventricular rhythm disturbance increase, an increase of the high gradation ventricular extrasystole per cent was observed in patients with attendant IHD (2nd group). A more significant intercommunication between the pathogenetic factors and their influence on arrhythmia development with a use of a correlation analysis with the Spierman's coefficient detection are determined.

An 'acute' medicinal experiment and a course treatment with nebilet were conducted. An effectiveness of the nebilet beta-adrenoblocker use at the extrasystole treatment without aggravation of the peak expiration rate is marked. A transition of the auricle fibrillation tachysystolic form to a normosystolic one is registered in several patients.

**Key words:** chronic pulmonary heart, disturbances of the rhythm.

\*Колюхова Ирина Владимировна, тел. 8-910-396-41-75; e-mail: azovi@mail.ru

За последние десятилетия в большинстве стран мира отмечается рост заболеваемости хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ), которые являются основной причиной развития хронического легочного сердца (ХЛС). В экономически развитых странах ХОБЛ прочно занимают 3—4-е место в ряду причин смерти, уступая только сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям [1—3]. Данные комитета экспертов Всемирной Организации Здравоохранения показывают, что более чем у половины больных ХОБЛ течение заболевания осложняется развитием ХЛС [4, 5]. В последнее время публикуется все больше данных, свидетельствующих о том, что ХЛС часто сопутствуют нарушения ритма сердца и во многих случаях определяют прогноз у таких больных [6—8]. В мировой литературе не существует единого мнения о частоте и структуре нарушений ритма и проводимости у больных ХЛС, в частности не изучена зависимость частоты аритмий от клинико-функционального класса (КФК) ХЛС.

Отдельно выделяется проблема лечения аритмий при ХЛС. Недостаточная эффективность традиционной антиаритмической терапии у больных ХОБЛ диктует необходимость поиска новых подходов к решению этих вопросов, так как многие антиаритмические препараты отрицательно влияют на бронхиальную проходимость, угнетают дыхательный центр [9—13].

**Цель исследования** — изучить характер и частоту нарушений сердечного ритма и проводимости у больных с хроническим легочным сердцем в зависимости от клинико-функционального класса заболевания, определить эффективность применения суперселективного бета-блокатора небилета (небивалола) у больных с экстрасистолией и мерцательной аритмией.

**Материалы и методы.** Обследовано 125 человек с ХЛС, мужчин — 94, женщин — 31, в возрасте от 36 до 76 лет (средний возраст  $57,3 \pm 0,89$  года). Хронический обструктивный бронхит был диагностирован у 92 больных, бронхиальная астма — у 31, бронхоэктатическая болезнь в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом — у 2. У 12 пациентов (5,6%) имело место сочетание различной легочной патологии. Длительность заболевания составила в среднем  $15,0 \pm 2,6$  года.

Пациенты по течению ХЛС были разделены на четыре КФК: I КФК — 10 больных, II КФК — 44, III КФК — 40, IV КФК — 31 человек. КФК определяли после комплексного обследования пациента (анамнез, физикальный осмотр, исследование функции внешнего дыхания (ФВД), эхокардиография (эхоКГ) для определения гипертрофии и дилатации правого желудочка). Были выделены две группы больных: 1-я — наличие легочного сердца без сопутствующей ишемической болезни сердца (ИБС) (80 человек) и 2-я — сочетание легочного сердца с ИБС (45 больных стенокардией напряжения II—III КФК). Контрольную группу составили 14

практически здоровых лиц без сопутствующей легочной патологии.

Всем пациентам выполняли стандартное клиническое обследование (жалобы, анамнез, физикальный осмотр, определение степени дыхательной недостаточности), проводили исследование общего анализа крови, рентгенографию грудной клетки, определение ФВД, электрокардиографию (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, эхоКГ с регистрацией систолического давления в легочной артерии, определяли кислотно-основное состояние крови. Исследование ФВД проводилось на аппарате «Спиротон» (Россия). Определяли жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и бронхиальную проходимость, которая оценивалась по результатам исследования форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), индекса Тиффно, мгновенной и средней скорости выдоха на уровне 25, 50, 75%. Пиковую скорость выдоха (ПСВ) определяли с помощью пикфлоуметра, показатели нормы — по специальным нормограммам в зависимости от массы тела, пола и возраста пациента. Эхокардиографическое исследование у всех пациентов проведено на эхокардиографе «SIM 5000+» (Италия) с акцентом на визуализацию правых отделов сердца: определяли размер правого желудочка, толщину миокарда его передней стенки, фракцию выброса левого желудочка, конечно-систолический и конечно-диастолический его размеры, толщину межжелудочковой перегородки. Гипертрофией правого желудочка считали, когда толщина его передней стенки превышала 5 мм. У 70 пациентов определяли систолическое давление в легочной артерии при использовании доплер-эхоКГ.

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проведено всем больным и здоровым из контрольной группы. Определяли показатели кислотно-основного состояния: активный рН, парциальное напряжение кислорода ( $pO_2$ ), парциальное напряжение углекислого газа ( $pCO_2$ ), содержание натрия и калия в сыворотке крови у 52 больных.

У части больных проводили «острый» опыт и курсовое лечение препаратом небилет. Все больные страдали хроническим обструктивным бронхитом. «Острый» опыт проводили у 25 пациентов, из них 19 мужчин (76%), 6 женщин (24%) в возрасте от 36 до 75 лет. После 6-часовой регистрации ЭКГ больным давали 5—10 мг небилета в зависимости от величины артериального давления и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Результаты лечения оценивали через 2 ч после приема препарата. Каждые два часа осуществляли регистрацию ПСВ. Курсовое лечение небилетом проводили у 17 пациентов из этой группы (11 мужчин и 6 женщин). Больные принимали препарат в дозе 5—10 мг в сутки однократно утром после завтрака. Доза составляла 8,3—13,3 мг/кг массы тела. Ежедневно фиксировалась ПСВ: в 9.00 и 19.00. До и после ле-

чения проводили суточное ЭКГ-мониторирование по Холтеру.

Для статистической обработки данных применяли лицензионные математические программы «Стадия» и «Статграфик». Исследовали корреляцию между патогенетическими факторами и различными видами аритмий.

**Результаты и обсуждение.** Для изучения особенностей ХЛС в зависимости от выраженности патологии больные были разделены на четыре группы в зависимости от КФК ХЛС. Деление было выполнено на основе принципов, предложенных В.П. Сильвестровым [14]. Критериями отнесения к определенному КФК явились: наличие дыхательной недостаточности I, II или III степени, изменение ФВД, появление признаков гипертрофии и дилатации правого желудочка, легочной гипертензии, наличие декомпенсации сердечной деятельности и ее обратимость.

Были сопоставлены изменения показателей ФВД, эхоКГ и кислотно-основного состояния крови в зависимости от КФК. Основным показателем бронхиальной обструкции в настоящее время является ОФВ1. У больных с I КФК он находился в пределах нормы ( $90,77 \pm 3,73\%$ ), при II КФК отмечалась умеренная бронхиальная обструкция ( $65,8 \pm 2,06\%$ ), а при III и IV КФК — значительные обструктивные нарушения ( $47,8 \pm 3,34$  и  $37,1 \pm 4,01\%$  соответственно). Этот показатель достоверно уменьшался от I к IV классу ( $p=0,00001$ ).

Одними из главных критериев отнесения больного к определенному функциональному классу были переднезадний размер правого желудочка и толщина его передней стенки. У пациентов с I, II КФК эти показатели находились в пределах нормы, но у больных со II КФК — на уровне ее верхней границы (переднезадний размер —  $24,78 \pm 0,51$  мм, толщина стенки —  $4,46 \pm 1,2$  мм). Гипертрофия и дилатация правого желудочка появились у больных с III КФК и существенно нарастали в группе с IV КФК. При III КФК переднезадний размер правого желудочка составил  $31,01 \pm 0,5$  мм, при IV —  $35,06 \pm 1,97$  мм ( $p=0,0002$ ). Отмечалось значимое уменьшение фракции выброса от I к IV классу: от 63,7 до 48,5% ( $p=0,00001$ ). Мы не выявили высокого систолического давления в легочной артерии у больных с ХЛС. У пациентов с I КФК этот показатель был в пределах нормы ( $14,37 \pm 0,789$  мм рт. ст.) и повышался у пациентов с IV классом до  $37,93 \pm 2,04$  мм рт. ст., значимость различий между III и IV классом была недостоверной ( $p=0,056$ ). Наши результаты согласуются с данными ряда исследователей, что этот показатель редко превышает 50 мм рт. ст, но ни у одного больного с III и IV КФК не было его нормальных значений [9, 15, 16].

При исследовании кислотно-основного состояния отмечался смешанный ацидоз у пациентов с III КФК ( $pH=7,33 \pm 0,01$ ;  $pO_2=38,75 \pm 1,52$  мм рт. ст.;  $pCO_2=49,23 \pm 1,42$  мм рт. ст.) и нарастание его при легочно-сердечной декомпенсации у больных с

IV КФК ( $pH=7,26 \pm 0,01$ ;  $pO_2=34,01 \pm 1,51$  мм рт. ст.;  $pCO_2=62,8 \pm 2,85$  мм рт. ст.).

Изучение нарушений ритма и проводимости у больных без сопутствующей ИБС (1-я группа) при холтеровском мониторировании показало их наличие у 95%, и только у 4 человек не зарегистрировано изменений на ЭКГ. В 98,2% случаев аритмии носили стабильный характер и наблюдались на протяжении более 12 ч мониторирования. В контрольной группе лишь в 7,1% случаев была выявлена редкая монотопная желудочковая экстрасистолия. Суправентрикулярные нарушения ритма диагностированы у 92,5%, а желудочковые — у 65% больных. В 68,75% случаев отмечалось сочетание нескольких видов аритмий и блокад. По мере увеличения КФК нарастала частота аритмий и блокад: у больных с I КФК — у 80%, со II — у 93,3%, с III и IV — у 100% пациентов.

При сопутствующей ИБС (2-я группа) отмечалась тенденция к нарастанию желудочковых нарушений ритма (табл. 1), увеличивался процент желудочковой экстрасистолии высоких градаций (64,4 и 32,5%). Суправентрикулярная аритмия примерно с одинаковой частотой регистрировалась в обеих группах но в 1-й группе преобладали редкие монотопные суправентрикулярные экстрасистолы, а во 2-й группе достоверно чаще отмечали групповые и парные экстрасистолы, чаще регистрировалась транзиторная суправентрикулярная тахикардия. Постоянная форма фибрилляции предсердий также чаще регистрировалась во 2-й группе (13,3 и 7,5%). Среди нарушений проводимости преобладала внутрисердечная монофасцикулярная блокада, в 1-й группе отмечали преимущественно нарушение проведения по правой ножке пучка Гиса, что многие авторы связывают с гипоксией, а у больных с сопутствующей ИБС чаще поражалась передняя ветвь левой ножки пучка Гиса, что свидетельствует о более серьезном органическом поражении миокарда [2, 4, 8].

При изучении нарушений ритма и проводимости мы определяли наиболее значимую взаимосвязь между патогенетическими факторами и их влияние на развитие аритмий при помощи корреляционного анализа с определением коэффициента Спирмена. Частые, а также политопные и групповые суправентрикулярные экстрасистолы имели значимую положительную корреляцию с толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=0,288$ ;  $p=0,039$ ), толщиной стенки правого желудочка ( $r=0,371$ ;  $p=0,007$ ) и отрицательную корреляцию с рядом показателей ФВД, такими как ЖЕЛ ( $r=-0,291$ ;  $p=0,037$ ), ФЖЕЛ ( $r=-0,297$ ;  $p=0,033$ ), ОФВ1 ( $r=-0,338$ ;  $p=0,014$ ), со значением pH ( $r=-0,336$ ;  $p=0,015$ ). Желудочковые экстрасистолы III—IV класса по Lown и Wolf имели отрицательную связь с показателями ФВД и pH ( $r=-0,426$ ;  $p=0,002$ ). При увеличении переднезаднего размера правого желудочка, толщины его стенки и систолического давления в легочной артерии нарастала частота желудочковых экстрасистол высо-

Т а б л и ц а 1

**Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных**

Вид аритмий	1-я группа (n=80)		2-я группа (n=45)	
	абс. число	%	абс. число	%
Суправентрикулярные аритмии:				
всего	74	92,5	41	91,1
редкие монотопные СЭ	30	37,5	9	20
частые монотопные СЭ	10	12,5	5	11,1
политопные СЭ	16	20	11	24,4
групповые и парные СЭ	11	13,75	10	22,2
суправентрикулярная тахикардия	15	18,75	16	35,6
фибрилляция предсердий постоянной формы	6	7,5	6	13,3
фибрилляция предсердий пароксизмальной формы	2	2,5	3	6,7
Желудочковые аритмии:				
всего	52	65	41	91,1
редкие монотопные ЖЭ	21	26,25	11	24,4
частые монотопные ЖЭ	5	6,25	2	4,4
политопные ЖЭ	16	20	17	37,8
групповые и парные ЖЭ	10	12,5	12	26,6
желудочковая тахикардия	5	6,25	4	8,9
Нарушения проводимости:				
всего	19	23,75	7	15,6
синаурикулярные блокады	—	—	1	2,2
атриовентрикулярные блокады	2	2,5	—	—
внутрижелудочковые блокады	17	21,25	6	13,3
миграция водителя ритма	2	2,5	3	6,7
Сочетанные нарушения	55	68,75	42	93,3

П р и м е ч а н и е: СЭ и ЖЭ — суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы.

ких градаций. Тахисистолическая форма фибрилляции предсердий имела тесную связь с толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=0,302$ ;  $p=0,03$ ), а пароксизмальная форма — значимую связь с показателями кислотно-основного состояния.

Исследовались нарушения ритма сердца и у больных, которым проводили «острый» лекарственный опыт (25 пациентов) и курсовое лечение небилетом (17 пациентов из этой группы). Изолированные частые политопные суправентрикулярные экстрасистолы регистрировали у 4 больных, частые желудочковые экстрасистолы в сочетании с редкими суправентрикулярными экстрасистолами — у 3, фибрилляция предсердий тахисистолической формы с частыми политопными желудочковыми экстрасистолами — у 7, а у 11 пациентов отмечали сочетание частой политопной суправентрикулярной экстрасистолии с частой желудочковой экстрасистолией высоких градаций (табл. 2).

Эффект противоритмического действия небилета считался «хорошим» при снижении абсолютного числа экстрасистол на 75% и более и «удовлет-

Т а б л и ц а 2

**Нарушения сердечного ритма у больных в «остром» опыте и при лечении небилетом**

Виды нарушения ритма	«Острый» опыт (n=25)	Лечение небилетом (n=17)
СЭ частые, политопные	16	12
ЖЭ частые, политопные	20	15
Фибрилляция предсердий тахисистолической формы	7	4

ворительным» — при снижении абсолютного числа экстрасистол на 50—74%. В ходе «острого» опыта «хороший» эффект наблюдали в отношении суправентрикулярной экстрасистолии у 43,75% больных, «удовлетворительный» — у 12,5%. В отношении желудочковой экстрасистолии «хороший» эффект

был отмечен у 35% пациентов, «удовлетворительный» — у 25%.

У больных с тахисистолической формой фибрилляции предсердий основной целью явилась регистрация ЧСС до и после приема препарата. Средняя ЧСС до лечения была  $112,0 \pm 2,1$  в минуту, а после приема препарата —  $93,0 \pm 1,2$  в минуту.

При регистрации ПСВ не отмечено ее снижения после приема препарата: до приема небилета она в среднем составляла  $57,0 \pm 2,5\%$ , через 2 ч после приема —  $55,2 \pm 2,1\%$ .

У больных с **IV КФК с частой политопной желудочковой экстрасистолией** на фоне фибрилляции предсердий не отмечено эффекта при приеме небилета в «остром» опыте. У этих пациентов определялись выраженный смешанный ацидоз, гипоксемия и гиперкапния, что подтверждает данные ряда исследователей о неэффективности противоритмической терапии, пока не устранены метаболические нарушения [9, 17, 18].

Курсовое лечение небилетом проводили у пациентов со **II и III КФК ХЛС. Больные с фибрилляцией предсердий**, кроме того, получали 0,125 мг дигоксина в сутки, при этом сохранялась тахисистолия. Все пациенты переносили небилет хорошо, ни у кого не было отмечено нарастания одышки, учащения приступов удушья. Однако у одного больного с **III КФК на 3-и сутки** лечение были вынуждены прекратить из-за развившейся гипотонии. Уменьшение дозы небилета до 2,5 мг в сутки не способствовало устранению гипотонии, что можно объяснить снижением фракции выброса на фоне выраженной дилатации полостей сердца. В процессе лечения 16 пациентов отметили субъективное уменьшение сердцебиения, перебоев в области сердца. Более выраженный эффект препарата наблюдался в отношении суправентрикулярной экстрасистолии: «хороший» — у 54,4%, «удовлетворительный» — у 27,2%. В отношении желудочковой экстрасистолии «хороший» эффект отмечался в меньшем числе случаев (35,7%), «удовлетворительный» — у 28,6%. У троих больных перестали регистрироваться экстрасистолы высоких градаций (групповые и парные), исчезли пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, что наблюдалось даже при уменьшении экстрасистол менее чем на 50%.

Среди 4 больных с тахисистолической формой фибрилляции предсердий у троих на фоне приема небилета отмечался переход ее в нормосистолическую форму. У одного больного эффект наступил только после увеличения дозы дигоксина до 0,25 мг и небилета до 10 мг в сутки, но на этом фоне у него увеличилось количество желудочковых экстрасистол и появились экстрасистолы высоких градаций.

Проведенное исследование показало, что далеко не у всех больных противоритмический эффект небилета наблюдался в 1-е сутки, но он нарастал при курсовой терапии препаратом. Можно сделать вывод о большей эффективности препарата в отно-

шении суправентрикулярных аритмий. При фибрилляции предсердий можно рекомендовать проводить нормализацию ЧСС за счет комбинации небольших доз дигоксина (0,125 мг) с небилетом, так как наряду с урежением ритма у пациентов отмечалось уменьшение регистрации экстрасистол высоких градаций. ПСВ в процессе лечения на фоне базисной терапии ХЛС увеличилась у 6 больных более чем на 20%, а у 10 — на 10%. Можно предположить, что улучшение ПСВ на фоне приема бета-адреноблокатора связано со способностью небилета модулировать оксид азота и появлением вследствие этого наряду с вазодилатирующим действием и бронходилатирующего эффекта.

**Заключение.** Нарушения ритма и проводимости сердца встречаются почти у всех пациентов с хроническим легочным сердцем, от **I к IV КФК нарастают** частота и тяжесть аритмии. При сочетании легочного сердца с ИБС преобладают желудочковые аритмии и нарушения проводимости по левой ножке пучка Гиса. Установлено, что наиболее значимым в генезе аритмий является совокупность взаимосвязанных факторов. При лечении экстрасистолии отмечена эффективность суперселективного бета-адреноблокатора небилета, без ухудшения пиковой скорости выдоха. У ряда больных отмечен переход тахисистолической формы фибрилляции предсердий в нормосистолическую.

## Литература

1. *Celli B.R., MacNee W. and committee members.* Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS-position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932—946.
2. Клинические рекомендации. Пульмонология. Под ред. А.Г. Чучалина. М: ГЭОТАР-Медиа; 2007; 240 с.
3. *Айсанов З.Р., Кокосов А.Н., Овчаренко С.И. и др.* Хронические обструктивные болезни легких. *Русский медицинский журнал* 2001; 9: 9—34.
4. *Lewis M.J., Short A.L., Lewis K.E.* Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 1688—1705.
5. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. В кн.: Хронические обструктивные болезни легких. М: Медицина; 2000; с. 11—25.
6. *Гросу А.А., Штырбул А.А., Шевченко Н.М.* Нарушения сердечного ритма у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (обзор). *Терапевтический архив* 1988; 12: 133—136.
7. *Добротворская Т.Е., Химочко Т.Г., Орлова О.П., Гордина О.В.* Хроническое легочное сердце: результаты суточного мониторирования ЭКГ. В кн.: Вопросы кардиологии. Тез. докл. I съезда кардиологов Казахстана. Алма-Ата; 1991; с. 81.
8. *Лысый Ю.С.* Нарушение сердечного ритма у больных с хроническим легочным сердцем. Дис. ... канд. мед. наук. Минск; 1999.
9. *Яковлев В.А., Куренкова И.Г.* Легочное сердце.

- СПб: Медицинское информационное агентство; 1996; 568 с.
10. *Фогорос Р.М.* Антиаритмические средства. Пер. с англ. СПб: Издательство Бином; 2000; 190 с.
  11. *Гиляревский С.Р.* Исследование по аритмии. Сердце. Журнал для практикующих врачей 2006; 5(1): 46—49.
  12. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. М: Атмосфера; 2007; 104 с.
  13. *Чазова И.Е.* Современные подходы к лечению хронического легочного сердца. Русский медицинский журнал 2001; 2: 83—86.
  14. *Сильвестров В.П., Суворов Ю.А., Семин С.Н. и др.* Хроническое легочное сердце: механизмы формирования и прогрессирования. Терапевтический архив 1991; 3: 103—108.
  15. *Задиоченко В.С., Погонченкова И.В., Гринева З.О. и др.* Хроническое легочное сердце. Российский кардиологический журнал 2003; 4: 57—65.
  16. *Дворжецкий Л.И.* Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2001; 1: 105—118.
  17. *Чучалин А.Г.* Клинические рекомендации по лечению больных хронической обструктивной болезнью легких. М; 2002; 66 с.
  18. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Небиволл — суперселективный  $\beta$ -блокатор и индуктор синтеза NO в эндотелии сосудов. Кардиология. 2001; 41(7): 96—103.