

## Существует ли проблема применения $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с ишемической болезнью сердца и / или артериальной гипертонией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом?

Кафедра факультетской терапии № 1 Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова: 119992, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

S.I.Ovcharenko, I.V.Litvinova

## Is there limitations for administration of $\beta$ -blockers in patients with IHD and / or essential hypertension and co-existing bronchoobstructive syndrome?

**Key words:** chronic obstructive lung disease, ischaemic heart disease, essential hypertension, asthma, bronchoobstructive syndrome,  $\beta$ -blockers, nebivolol, metoprolol succinate.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, бронхиальная астма, бронхообструктивный синдром,  $\beta$ -адреноблокаторы, небиволол, метопролола сукцинат.

Среди заболеваний, сопровождающихся бронхообструктивным синдромом, наиболее значимыми являются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). То, что сегодня понимается под ХОБЛ, ранее в литературе описывали как сочетание хронического обструктивного бронхита (ХОБ) и эмфиземы.

ХОБЛ развивается во 2-й половине жизни и может сочетаться с другими заболеваниями, существенно изменяющими клиническую картину основного заболевания и требующими изменений не только диагностического, но и лечебного подхода. Наиболее часто ее течению сопутствует сердечно-сосудистая патология.

К настоящему времени отмечен неуклонный рост числа пациентов, страдающих ХОБЛ. Высокий уровень смертности от этого заболевания. Так, за период с 1960 по 1996 гг. во всем мире она возросла в 3,3 раза у мужчин и в 15 раз у женщин. В США в период с 1965 по 1998 гг. смертность по причине ХОБЛ увеличилась на 163 %, в то время как летальность от всех сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС) и артериальную гипертонию (АГ), уменьшилась соответственно на 59 % и 64 %.

В экономически развитых странах ХОБЛ и ИБС наиболее распространены. Уровень смертности от этих заболеваний составляет > 50 % [1].

При сочетании ХОБЛ и ИБС возникает взаимотягущее влияние этих заболеваний друг на друга, ведущее к их ускоренному прогрессированию, ранней инвалидизации и преждевременной смерти больных. Легочная гипертензия, сопровождающая хроническую бронхиальную обструкцию, усиливает ишемию миокарда, повышая постнагрузку на пра-

вый желудочек. С другой стороны, снижение общей сократительной способности миокарда при обострении ИБС ухудшает легочную гемодинамику, усиливает нарушения альвеолярного газообмена и утяжеляет течение ХОБЛ. Вместе с тем при легочном сердце часто поражается и левый желудочек: так, почти у  $1/2$  больных ХОБЛ, умерших от легочного сердца, при аутопсии обнаруживают гипертрофию левого желудочка [2–4].

Высокая частота сочетания ХОБЛ и сердечно-сосудистой патологии (ИБС и АГ) объясняется, помимо генетической предрасположенности, общими факторами риска: табакокурением, пожилым возрастом, мужским полом [5–7]. Заболеваемость и ХОБЛ и ИБС в равной степени повышается в зависимости от возраста, и у пациентов старше 40 лет в клинической практике они часто сочетаются, составляя ~62 % в структуре заболеваемости среди лиц старшего возраста [8–12].

По данным ряда исследователей, у больных ХОБЛ при длительной электрокардиографии выявляется высокая частота нарушений ритма сердца (от 89 до 92 %), а при выполнении нагрузочного теста (тредмил) она достигает 100 %. Наиболее часто встречаются синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) > 100 мин<sup>-1</sup>), предсердная и желудочковая экстрасистолия, предсердная тахикардия (преимущественно политопная предсердная тахикардия), мерцание и трепетание предсердий. У больных ХОБЛ усиливается функция автоматизма синусового узла, частота сердечных сокращений в ночные часы не становится реже [10, 13–17].

Этиологическими факторами возникновения нарушений ритма сердца у больных ХОБЛ являются как кардиальные, так и экстракардиальные причины.

Наиболее часто аритмию при ХОБЛ вызывают гипоксия и гипоксемия [10]. Кроме того, возникновение аритмии может быть связано с гиперкатехоламинемией, которая развивается у пациентов с бронхообструктивным синдромом [15, 18].

Такая высокая частота нарушений ритма сердца может зависеть от нередкого сочетания ХОБЛ с ИБС у пожилых больных. Происходит комплексное воздействие ряда факторов, таких как гипоксемия, ишемия миокарда, легочная гипертензия, ремоделирование и нарушение функции желудочков сердца. Нарушения ритма связаны не только с поражением миокарда левого желудочка и левого предсердия, но и с гипертрофией и дилатацией правого предсердия [17].

Второй сердечно-сосудистой патологией, сопровождающей ХОБЛ, является АГ. Частота системной АГ у больных, страдающих легочной патологией, по данным различных исследователей, колеблется в довольно широких пределах – от 4 до 50 % [7, 19–21]. *В.С.Задюченко и соавт.* приводят более высокие показатели подобного сочетания – от 6,8 до 76,3 %, в среднем 34,3 % [22]. Вероятно, такие результаты обусловлены включением в статистические данные пульмогенной гипертензии.

Известно, что существует 2 точки зрения на сочетание АГ и ХОБЛ: 1) это сочетание 2 независимых заболеваний; 2) АГ развивается вследствие ХОБЛ (симптоматическая, пульмогенная АГ) [20, 22–25]. В любом случае, наличие гипоксии при ХОБЛ усугубляет тяжесть и способствует прогрессированию уже существующей АГ либо содействует становлению системной АГ.

Известно, что при бронхиальной обструкции любой степени выраженности вследствие гипоксии происходит активация симпатико-адреналовой системы и в результате повышается уровень норадреналина (НА). Другим важным механизмом развития и прогрессирования АГ, наряду с активацией симпатико-адреналовой системы, является активация функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая происходит как при непосредственном воздействии гипоксии на почки, так и опосредованно – через активацию симпатико-адреналовой системы. Кроме того, гипоксия у больных ХОБЛ может повышать артериальное давление (АД) путем ухудшения работы эндотелий-зависимых вазодилатирующих механизмов: повышается выработка эндотелина, тромбоксана, снижается секреция оксида азота (NO) [22, 26–28].

Помимо ХОБЛ, большой распространенностью характеризуется и бронхиальная астма (БА) [29]. Распространенность ее среди пожилых людей – та же, что и в молодых возрастных группах, но в пожилом возрасте БА часто сочетается с АГ и ИБС. Социальная значимость этой проблемы и наносимый ею материальный ущерб значительны как для органов здравоохранения, так и для государства в целом.

У 19 % больных БА имеется сопутствующая АГ или ИБС, у пожилых больных эта цифра увеличивается до 32 % [30–32]. По данным некоторых исследо-

вателей, сочетание БА и ИБС в старших возрастных группах выявляется в 48–61,7 % случаев. Течение ИБС на фоне ХОБЛ / ХОБ и БА характеризуется высокой частотой безболевого ишемии миокарда, составляя 48–84 % [12, 33, 34]. Одной из основных групп лекарственных препаратов, применяемых для лечения больных, страдающих АГ и ИБС, являются  $\beta$ -адреноблокаторы.

### Место $\beta$ -адреноблокаторов в терапии сердечно-сосудистой патологии

В структуре базисной терапии больных с сердечно-сосудистой патологией  $\beta$ -адреноблокаторы занимают одно из главных мест. Их эффективность установлена много лет назад и сомнений не вызывает. Известно, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов не только эффективно контролирует уровень АД, ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, но и предупреждает развитие осложнений АГ и ИБС, сокращает смертность [35–39].

Основные механизмы действия  $\beta$ -адреноблокаторов связаны с профилактикой кардиотоксического действия катехоламинов (КА). Механизмы действия  $\beta$ -адреноблокаторов разнообразны, еще не до конца изучены и значительно различаются у отдельных препаратов вследствие наличия или отсутствия у них дополнительных свойств ( $\beta_1$ -селективность, липофильность, вазодилатирующий эффект).

Благодаря выраженному антиангинальному / антиишемическому действию  $\beta$ -адреноблокаторы применяются в лечении больных стабильной стенокардией всех функциональных классов, особенно в тех случаях, когда приступы стенокардии напряжения развиваются на фоне тахикардии и гипертензии, а также при острых формах ИБС – нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда (ИМ) [40]. После перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда  $\beta$ -адреноблокаторы являются важнейшим средством вторичной профилактики ИБС с целью достижения антиишемического эффекта, а в комбинации с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) позволяют замедлить ремоделирование сердечной мышцы [41–45].

Применение  $\beta$ -адреноблокаторов позволяет уменьшить количество приступов стенокардии и потребность в приеме нитратов, улучшить переносимость физической нагрузки и снизить выраженность ишемии миокарда при ней. Антиангинальное / антиишемическое действие  $\beta$ -адреноблокаторов в целом сопоставимо с подобным эффектом нитратов и антагонистов кальция. Вместе с этими группами препаратов  $\beta$ -адреноблокаторы входят в группу основных антиангинальных / антиишемических средств.

Несмотря на то, что в настоящее время существуют несколько групп антигипертензивных препаратов, включая более новые – антагонисты кальция, ингибиторы АПФ и др.,  $\beta$ -адреноблокаторы (наряду с диуретиками) по-прежнему занимают лидирующее положение среди антигипертензивных лекарственных средств в лечении больных АГ. В рекомендациях

Всемирной организации здравоохранения и Международного общества гипертонии (*The 1999 WHO–ISH Guidelines for the Management of Hypertension*) этот класс лекарственных средств входит в группу препаратов первого выбора в терапии гипертонической болезни [36, 38, 46, 47]. К основным достоинствам  $\beta$ -адреноблокаторов относятся постепенно нарастающий антигипертензивный эффект, отсутствие ортостатической гипотонии, предотвращение подъема АД, индуцированного стрессом, физической нагрузкой и другими ситуациями, протекающими с активацией симпатического тонуса [44, 46, 48].

Составляя самостоятельный класс антиаритмических препаратов (II класс),  $\beta$ -адреноблокаторы применяются для лечения разнообразных нарушений ритма сердца желудочкового и наджелудочкового происхождения, а также для контроля ЧСС у больных с мерцательной аритмией (фибрилляцией предсердий) [44, 49].

В последнее время они стали с успехом использоваться для лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Присоединение  $\beta$ -адреноблокаторов к стандартной терапии ингибиторами АПФ и диуретиками не только вполне безопасно, но и значительно улучшает состояние больных. В ряде исследований было показано, что  $\beta$ -адреноблокаторы у таких пациентов уменьшают выраженность ХСН и существенно улучшают сократимость миокарда [49–51].

Наиболее широко в терапии хронических сердечно-сосудистых заболеваний применяются  $\beta$ -адреноблокаторы, имеющие продолжительный период полувыведения и высокую кардиоселективность: метопролол, суксинат, небиволол, бетаксол, бисопролол. При острых и нестабильных состояниях в практике анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, когда принципиально важным становится достижение управляемой блокады  $\beta$ -адренорецепторов, используются кардиоселективные препараты короткого (метопролол тартрат, атенолол) и ультракороткого (эсмолол) действия [44].

Согласно современному подходу к оценке результатов лечения, основанному на принципах доказательной медицины [52], эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов в терапии больных сердечно-сосудистой патологией доказана результатами многочисленных международных контролируемых рандомизированных исследований, в которых изучалось влияние лечения на клинические исходы или критерии оценки (так называемые конечные точки), под которыми понимают смертность и частоту развития тяжелых осложнений – ИМ, инсульта и пр. В таких исследованиях получены многочисленные и убедительные данные об эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов (*The beta-blockers pooling project, The Cooperative Cardiovascular Project, APSIS, IMAGE, GMT, HAPPHY, MAPHY, STOP-Hypertension, MERIT-HF, ENECA, NEBIS, SENIORS* и др.) [53, 54].

По результатам исследования, объединяющим данные по всем группам данных препаратов (*The  $\beta$ -blockers pooling project*), у пролеченных  $\beta$ -адрено-

блокаторами больных отмечено высоко достоверное снижение смертности. На основании этих сведений принято считать, что  $\beta$ -адреноблокаторы способны снижать уровень летальности, особенно внезапно наступающей сердечной смерти, и заболеваемость ИМ среди больных, никогда не переносивших острый ИМ [53, 54].

При ретроспективном анализе исследования с включением > 200 тыс. больных ИМ (*The Cooperative Cardiovascular Project*) применение  $\beta$ -адреноблокаторов ассоциировалось со снижением смертности, независимым от пола, возраста, наличия патологии легких, сахарного диабета, величины АД, фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), ЧСС, функции почек и характера лечения на госпитальном этапе (включая реваскуляризацию миокарда) [53, 54].

Эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов при стабильной стенокардии без предшествующего ИМ или АГ изучалась в исследовании APSIS (*The Angina Prognosis Study in Stockholm*): не было обнаружено никакого различия между метопрололом-CR и верапамилом-SR. В исследовании IMAGE (*The International Multicenter Angina Exercise Trial*) метопролол-CR оказался более эффективным, чем нифедипин [53, 54].

В исследовании GMT (*Goteborg Metoprolol Trial*) применение метопролола у больных, перенесших 2 сут. назад ИМ, сокращало общую смертность на 36 %, а также снижало частоту развития фибрилляции желудочков и способствовало уменьшению зоны инфаркта [45]. В исследовании HAPPHY (*Heart Attack Primary Prevention in Hypertension trial*) было показано, что на фоне лечения  $\beta$ -адреноблокаторами (метопролол, атенолол), по сравнению с диуретиками, снижается общая заболеваемость ИБС на 21 %, смертность от ИБС – на 27 % и общая смертность – на 18 %. Также было отмечено, что  $\beta$ -адреноблокаторы достоверно снижают риск развития инсульта на 30–40 % во всех возрастных группах больных АГ [45]. Следует отметить, что данные по  $\beta$ -адреноблокаторам (метопролол, атенолол) – суммарные.

В исследовании MAPHY (*Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertensives*) у мужчин с гипертонической болезнью метопролол более эффективно предупреждал сердечно-сосудистые осложнения, чем тиазидный диуретик, причем особенно эффективным этот  $\beta$ -адреноблокатор был в подгруппе курящих мужчин [55].

В исследовании STOP-Hypertension, в котором изучали эффективность метопролола-CR/XL (ZOC) и атенолола по сравнению с плацебо, было показано, что антигипертензивная терапия у пациентов в возрасте 70–84 лет достоверно снижает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [53, 54]. В исследовании MERIT-HF (*The Metoprolol Randomised Intervention Trial*) применение метопролола-CR/XL у больных с ХСН II–III функциональных классов (ФК) позволило снизить общую смертность на 34 %, смертность от сердечно-сосудистых причин – на 38 %. Снижение частоты ВСС составило 41 %, смертности от прогрессирования сердечной

недостаточности – 49 % [44, 45, 53, 54]. В исследовании ENECA (*Efficacy of Nebivolol in the treatment of Elderly patients with Chronic heart failure as Add-on therapy*) небиволол показал достоверную эффективность у пациентов с ХСН II–IV ФК (ФВ < 35 %) по сравнению с группой плацебо (повышение ФВ ЛЖ – 6,51 % vs 3,97 %) [56].

По результатам исследования NEBIS (*Nebivolol Bisoprolol multicenter study*), не было обнаружено различия между небивололом и бисопрололом у пациентов с мягкой и умеренной эссенциальной артериальной гипертензией [57]. По данным исследования SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure*), в котором изучалось влияние небиволола на прогноз жизни и течение заболевания у больных с ХСН старше 70 лет, уровень общей смертности и госпитализаций в связи с ухудшением течения сердечно-сосудистых заболеваний за период наблюдения составил 31,1 % в группе небиволола и 35,3 % в группе плацебо. Положительное влияние препарата на течение заболевания и исходы проявилось уже после 6 мес. лечения. С увеличением продолжительности лечения наблюдалось дальнейшее снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности в группе небиволола [45, 58, 59].

Несмотря на несомненные достоинства  $\beta$ -адреноблокаторов, подтвержденные многочисленными международными исследованиями, применение этой группы препаратов в клинической практике имеет ряд ограничений. Это связано с укоренившимися представлениями о некоторых негативных эффектах  $\beta$ -адреноблокаторов. К наиболее частым противопоказаниям относятся пожилой возраст, обструктивные заболевания легких, тяжелая сердечная недостаточность, сахарный диабет, стенозирующие заболевания периферических сосудов (или развитие синдрома Рейно, возникающего в результате использования  $\beta$ -адреноблокаторов или вследствие других заболеваний), возможность развития импотенции, брадикардии и атриовентрикулярной блокады (AV-блокады) [60, 61].

Абсолютными противопоказаниями к применению  $\beta$ -адреноблокаторов являются брадикардия с ЧСС < 50 мин<sup>-1</sup>, AV-блокада II–III степени, нестабильная ХСН и АГ с систолическим АД < 100 мм рт. ст. [44].

Наиболее серьезным препятствием к назначению  $\beta$ -адреноблокаторов считается наличие бронхообструктивного синдрома, сопутствующего ХОБЛ и БА, т. к. одним из побочных эффектов препаратов данной группы принято считать возможность появления (или усиления) бронхиальной обструкции. Следует помнить, что вероятность развития данного эффекта в основном касается неселективных или больших доз кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, т. к. селективность является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении в больших дозах.

Полученные положительные результаты многочисленных исследований, свидетельствующие об

эффективности применения  $\beta$ -адреноблокаторов по основному показателю – снижению смертности и улучшению качества жизни больных с ИБС, ИМ, АГ и сердечной недостаточностью – заставили исследователей продолжить изучение возможности расширения показаний для назначения  $\beta$ -адреноблокаторов, в первую очередь у больных с бронхообструктивным синдромом.

### Применение $\beta$ -адреноблокаторов у больных с бронхообструктивным синдромом в сочетании с сердечно-сосудистой патологией

Терапия пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом заслуживает особого внимания. Зачастую их лечение приобретает противоречивый характер: препараты (ингибиторы АПФ,  $\beta$ -адреноблокаторы), применяемые по поводу ИБС и / или АГ, могут ухудшать течение заболеваний с бронхообструктивным синдромом (риск развития кашля, одышки, появление или усиление бронхообструкции), а препараты, назначаемые по поводу бронхообструктивных заболеваний (бронходилататоры, глюкокортикостероиды) могут отрицательно влиять на течение сердечно-сосудистой патологии (риск развития сердечной аритмии, повышения АД).

В связи с этим возникает терапевтическая дилемма между очевидной клинической пользой применения  $\beta$ -адреноблокаторов и риском развития бронхообструкции у пациентов, страдающих сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным заболеванием. В определенных ситуациях потенциальная польза назначения  $\beta$ -адреноблокаторов может превысить риск ухудшения бронхиальной проходимости, что подтверждается проведенным в США исследованием *The Cooperative Cardiovascular Project*: риск смерти у больных ХОБЛ и БА, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без терапии  $\beta$ -адреноблокаторами составил 27,8 % и 19,7 %, а при использовании этих препаратов – 16,8 % и 11,9 % соответственно. Следовательно, у данной категории пациентов применение  $\beta$ -адреноблокаторов суммарно снижает риск смерти на 40 %. В этом исследовании применялись как селективные, так и неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы [62].

В ретроспективном анализе *J. Chen et al.*, основанном на данных *The Cooperative Cardiovascular Project*, было изучено лечение 54 962 больных ИМ, среди которых доля пациентов с ХОБЛ и БА составила 20 %. Назначение  $\beta$ -адреноблокаторов привело к уменьшению смертности в течение года у больных с легочной патологией, не получавших лечения  $\beta$ -адреномиметиками, в той же мере, что и у пациентов без патологии легких. Не отмечено снижение смертности только у пожилых больных ИМ с более тяжелой патологией легких, получавших лечение  $\beta$ -адреномиметиками [28, 44, 63].

С самого начала использования в клинической практике  $\beta$ -адреноблокаторов ведется изучение их применения при бронхообструктивных заболеваниях.

Еще в 1964 г. *McNeill* исследовал влияние пропранолола на бронхиальную проходимость у пациентов с БА (у 4 пациентов из 10 через 1 ч после назначения препарата было отмечено быстрое и выраженное снижение ОФВ<sub>1</sub>). В 1975 г. *H.Astrom* изучал в течение 1 дня действие пропранолола и первого селективного  $\beta$ -адреноблокатора атенолола также у пациентов с БА: у 5 из них на фоне приема пропранолола снизилась бронхиальная проходимость [7].

В современной литературе имеется ряд работ по изучению действия селективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующим бронхообструктивным синдромом, но их результаты весьма противоречивы. По данным некоторых авторов, применение этих препаратов нецелесообразно и даже небезопасно у данной категории больных [7, 19, 64–74].

Так, в исследовании *Л.И.Козловой* [65] у пациентов с ХОБЛ, длительно получавших атенолол (5,7 ± 4,1 года) по поводу ИБС, по сравнению с больными, не принимавшими этот препарат, расстройства дыхания были более выраженными и прогрессировали быстрее. Более существенным оказалось среднегодичное снижение основных респираторных параметров – ОФВ<sub>1</sub> и жизненной емкости легких (ЖЕЛ). У этих больных раньше выявлялись прогностически неблагоприятные признаки поражения мелких дыхательных путей: экспираторный периферический коллапс и раннее экспираторное закрытие дыхательных путей. Регистрировалось снижение диффузионной способности легочной ткани. Указанные респираторные расстройства проявлялись в течение различных периодов – от нескольких дней до нескольких лет после начала применения препарата.

По результатам других, более многочисленных, работ, применение  $\beta$ -адреноблокаторов не привело к ухудшению показателей бронхиальной проходимости [1, 64, 66, 68–70, 73–103]. Особого внимания заслуживают 2 систематических обзора [104, 105], в которых на основании анализа 48 рандомизированных слепых контролируемых исследований было установлено, что кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы не вызывают статистически значимого снижения ОФВ<sub>1</sub> и клинического ухудшения течения бронхообструктивных заболеваний. В этих исследованиях изучалось действие следующих кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов: атенолола, метопролола, целипролола, бисопролола, ацебуталола, практолола. Продолжительность наблюдения колебалась от 2 дней до 12 нед. в 1-м систематическом обзоре и от 3 до 28 дней – во 2-м. Авторы отмечают, что данные исследования были небольшими и краткосрочными, и существует необходимость в больших и более длительных наблюдениях с определением соотношения риск–польза у таких пациентов.

При интерпретации данных различных исследований необходимо принимать во внимание, что эффекты лекарственных средств зависят как от фармакодинамических (селективность) и фармакокинетических свойств препарата, так и от индивидуальной чувствительности к нему конкретного пациента.

В связи с этим, получая результаты (как отрицательные, так и положительные) применения определенного препарата, нельзя переносить эти данные на весь класс лекарственных средств, т. к. соотношение пользы и риска лечения в значительной мере зависит от выбора препарата.

В последние годы происходит непрерывное совершенствование свойств  $\beta$ -адреноблокаторов. Появление новых, более эффективных и безопасных блокаторов  $\beta$ -адренорецепторов, отличающихся высокой селективностью к  $\beta_1$ -рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития побочных реакций, может быть перспективным направлением лечения этой категории больных. Определенным преимуществом обладают препараты, имеющие высокую клиническую эффективность в низких дозах.

По совокупности свойств одними из наиболее предпочтительных препаратов для пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом являются небиволол и метопролола сукцинат. Небиволол является суперселективным  $\beta_1$ -адреноблокатором III поколения. Индекс кардиоселективности, т. е. отношения блокады  $\beta_1$ -адренорецепторов к блокаде  $\beta_2$ -адренорецепторов, составляет 293. Для сравнения индекс кардиоселективности атенолола равен 15, метопролола – 25, бисопролола – 26 [1]. Терапевтическая доза для небиволола – 5 мг в сутки. Препарат действует длительно (> 24 ч) и принимается 1 раз в сутки. Небиволол модулирует синтез NO в эндотелии сосудов, что приводит к физиологической вазодилатации [106–108].

В последние 10-летия интенсивно исследуется роль NO в патогенезе заболеваний легких. NO синтезируется из L-аргинина под влиянием NO-синтазы (NOS) при участии кальция и калмодулина. Известны 3 формы NOS – эндотелиальная, макрофагальная и нейрональная, которые ведут к локальному синтезу NO и определяют его влияние на респираторную систему [21, 109, 110]. NO, выделяемый эндотелиальными клетками, обладает сосудорасширяющим действием на уровне мелких артерий и артериол, регулируя сосудистое сопротивление. При этом установлено, что гипоксия и курение снижают синтез NO.

NO предотвращает адгезию, активацию и агрегацию тромбоцитов, препятствуя внутрисосудистому тромбообразованию [111], обладает прямым бронходилатирующим действием, а также нейтрализует бронхоконстрикторное влияние ацетилхолина. Макрофагальный NO участвует в противоинфекционной защите путем усиления внутриклеточного разрушения микобактерий туберкулеза и других микроорганизмов. NO усиливает функцию реснитчатого аппарата и способствует стерилизации респираторного тракта. Способность альвеолярных макрофагов продуцировать NO играет важную роль в поддержании местного иммунного гомеостаза респираторного тракта [112, 113]. Однако в настоящее время данные о непосредственном влиянии высвобождения в легких NO, индуцированного небивололом, отсутствуют

(необходимы дальнейшие исследования для лучшей оценки воздействия этого препарата на пациентов с хронической бронхиальной обструкцией) [86, 114].

Таким образом, небиволол может быть одним из препаратов выбора в лечении пациентов, страдающих сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией.

В зарубежной и отечественной литературе имеется несколько работ, посвященных исследованию влияния небиволола на показатели функции легких у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией. В 2 отечественных работах [1, 82] действие препарата исследовалось у больных ХОБЛ легкой и средней степени тяжести. Длительность наблюдения не превышала 30 дней. В обоих исследованиях не отмечено ухудшения показателей функции внешнего дыхания (ФВД). Больные БА в исследование не включались.

*M.Cazzola, P.Noschese et al.* [114], оценивали 1-кратное применение небиволола у больных БА легкого течения. Назначение препарата вызывало небольшое (на 8,4%), но достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение  $ОФВ_1$  через несколько часов (спирометрия проводилась через 2 и 5 ч после приема препарата). *M.Cazzola, M.G.Matera et al.* [85] сравнивали эффективность и безопасность использования небиволола и нифедипина в течение 2 нед. у пациентов с АГ и ХОБЛ. Была показана достоверная эффективность небиволола в снижении уровня АД, а также безопасность его применения у больных стабильной ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения. *H.Matthys, V.Giebelhaus et al.* [98] изучали применение небиволола (5 мг) у 13 пациентов с ХОБЛ или БА, оценивали  $ОФВ_1$  и бронхиальное сопротивление. Достоверных изменений изучаемых показателей на фоне приема небиволола не было. *R.W.Dal Negro, S.Tognella et al.* [87, 88] в 2 исследованиях изучали эффективность и безопасность применения небиволола в течение 1 сут. (через 1, 3, 6, 12 и 24 ч после приема препарата) у пациентов со стабильными БА (12 человек) и ХОБЛ (12 человек) в сочетании с АГ. По данным 2 исследований препарат показал свою эффективность в снижении уровня систолического и диастолического АД, а также безопасность применения, которая оценивалась по изменению ЖЕЛ,  $ОФВ_1$ , форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), пиковой скорости выдоха (ПСВ) и бронхиального сопротивления (достоверных изменений изучаемых показателей отмечено не было). *M.Zuber и P.Erne* оценивали эффекты небиволола (в качестве монотерапии или в составе комбинированной терапии) на функцию легких по показателям ПСВ и качество жизни пациентов, страдающих АГ при отсутствии патологии бронхолегочной системы. Исследование длилось 12 нед. Отмечено достоверное повышение ПСВ у пациентов, получавших небиволол в качестве монотерапии. Также было отмечено улучшение качества жизни [115].

Метопролола сукцинат является кардиоселективным  $\beta_1$ -адреноблокатором II поколения, без внутренней симпатомиметической активности. Индекс кар-

диоселективности составляет 25. Режим дозирования колеблется от начальной дозы – 12,5 до максимальной дозы – 200 мг в сутки. Благодаря особенностям лекарственной формы поддерживается постоянная концентрация метопролола в плазме и обеспечивается устойчивый клинический эффект препарата в течение 24 ч [116].

В зарубежной и отечественной литературе имеется несколько работ, посвященных исследованию влияния метопролола на показатели функции легких у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией. В работе *О.А.Цветковой* (2003 г.) действие препарата (метопролола тартрат) изучалось у больных ХОБЛ 0 и I стадий, ведущей патологией у которых была ИБС. Длительность наблюдения составляла 8 нед. Автор отмечает, что на фоне терапии данным  $\beta$ -адреноблокатором течение ХОБЛ оставалось стабильным и не зависело от дозы препарата. Больные БА в исследование не включались [81]. В более ранней работе *В.Т.Ивашкин и А.И.Синопальников* оценивали влияние метопролола тартрата на ФВД у больных с БА и сопутствующей ИБС. У 7 пациентов из 19 наблюдавшихся больных отсутствовала значимая динамика показателей бронхиальной проходимости на протяжении 4 мес. непрерывного приема препарата, у остальных пациентов на 9–12-й день было отмечено достоверное ухудшение бронхиальной проходимости [64]. *И.А.Либов* [28] приводит данные исследования *Z.Golbasi et al.*, которые применяли метопролола сукцинат у 50 больных с ИБС и ХОБЛ и не выявили изменений  $ОФВ_1$  и клинических признаков усиления бронхообструкции. Препарат использовался в высоких дозах. *A.Camsari et al.* [117] изучали влияние метопролола сукцината (средняя доза –  $92,5 \pm 18,0$  мг) и метопролола тартрата ( $189,0 \pm 36,7$  мг) у 50 пациентов с ИБС и ХОБЛ в течение 3 мес. Ни в одной из групп не произошло достоверного уменьшения  $ОФВ_1$ .

Таким образом, результаты исследований указывают на очевидность существования проблемы применения  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с бронхообструктивным синдромом и сердечно-сосудистой патологией, требующей их назначения, и наличие нерешенных и дискуссионных вопросов по использованию  $\beta$ -адреноблокаторов у этой категории больных. Однако исследования последних лет показали возможность безопасного применения кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у больных, страдающих ИБС и / или АГ с сопутствующим бронхообструктивным синдромом, в первую очередь с ХОБЛ.

Было проведено исследование безопасности и эффективности селективных  $\beta$ -адреноблокаторов (небиволола и метопролола сукцината) у 50 больных с АГ и / или ИБС в сочетании с бронхообструктивным синдромом, обусловленным ХОБЛ (17 пациентов), БА (23 больных) и ХОБЛ в сочетании с БА (10 пациентов) [118–132]. Небиволол назначался в дозе от 2,5 до 5 мг в сутки (в средней суточной дозе  $4,23 \pm 1,18$  мг), а метопролол сукцинат – от 25 до 150 мг в сутки (в средней суточной дозе  $62,50 \pm 33,58$  мг).

Наблюдение проводилось в течение 4 мес. Состояние пациентов оценивалось во время ежемесячных визитов. Кроме того, они отмечали изменения состояния в дневниках самонаблюдения, регистрируя ЧСС, АД и ПСВ. Оценка безопасности применения  $\beta$ -адреноблокаторов проводилась по динамике респираторных симптомов и изменению бронхиальной проходимости с учетом результатов аускультации, изменений ПСВ и значений ОФВ<sub>1</sub>, ФЖЕЛ, средней объемной скорости в интервале между 25 и 75 % ФЖЕЛ, максимальных объемных скоростей при выдохе 25, 50 и 75 % ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ и сопротивления дыхательных путей.

Полученные результаты опубликованы в ряде медицинских журналов [118–127] и позволили сделать следующие выводы:

1. Применение небиволола и метопролола сукцината у пациентов с ХОБЛ и БА в сочетании с АГ и / или ИБС безопасно и при наличии показаний для их назначения со стороны сердечно-сосудистой системы вполне оправдано.
2. У пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми стадиями ХОБЛ и БА применение данных препаратов возможно при условии динамического наблюдения за клиническим состоянием и показателями ФВД, а также контроля со стороны врача за соблюдением пациентом адекватного лечения ХОБЛ и БА, профилактики и своевременной терапии обострений данных заболеваний.
3. На фоне приема небиволола и метопролола сукцината не происходило ухудшения бронхиальной проходимости, связанных с применением данных препаратов.

## Литература

1. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного  $\beta$ -блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Бюллетень СО РАМН 2003; 3 (109): 36–41.
2. Маев И.В., Филиппова Е.В. Функция внешнего дыхания и газовый состав крови при нарушении сердечного ритма и проводимости. Пульмонология 1994; 2: 86–88.
3. Цветкова О.А. Диагностика, фармакотерапия и профилактика легочной гипертензии у больных с сочетанной патологией: хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
4. Цветкова О.А. Лечение легочного сердца у больных ХОБЛ в сочетании с ИБС. Рус. мед. журн. 2005; 13 [7 (231)]: 425–427.
5. Гасилин В.С. Особенности лечения хронической ишемической болезни сердца у лиц пожилого и старческого возраста. Рус. мед. журн. 2001; 9 [1 (120)]: 44–47.
6. Дворецкий Л.И. Пожилой больной с хроническим обструктивным заболеванием легких в практике интерниста. Рус. мед. журн. 1999; 7 [16 (98)]: 788–795.
7. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease: COPD and asthma. Chest 2003; 123: 222–243.
8. Борисенко А.П., Аксенова Т.Н., Лазарева Н.М. и др. Влияние обострения хронических неспецифических заболеваний легких на особенности течения и обострения ишемической болезни сердца. Пульмонология 1992; 2: 19–22.
9. Голицын С.П., Савельева И.В., Бакалов С.А. Лечение больных с желудочковыми нарушениями ритма сердца: возможности и ограничения. Кардиология 1998; 10: 67–76.
10. Гринева З.О. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких и методы их коррекции: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2001.
11. Козлова Л.И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики. Пульмонология 2001; 2: 9–12.
12. Чичерина Е.Н., Шипицына В.В., Малых С.В. Сравнительная характеристика клинико-функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой. Пульмонология 2003; 6: 97–102.
13. Задионченко В.С., Гринева З.О., Погонченкова И.В., Свиридов А.А. Нарушения ритма сердца у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Пульмонология 2003; 6: 88–92.
14. Свиридов А.А. Кардиологические проявления хронической обструктивной болезни легких и методы их лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2000.
15. Симоненко В.Б., Бойцов С.А., Кучмин А.Н., Недошвин К.Ю. Особенности нарушений сердечного ритма и их лечение дилтиаземом у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 2001; 3: 22–26.
16. Синопальников А.И., Печатников А.М., Алексеев В.Г. Нарушения сердечного ритма у больных бронхиальной астмой. Клин. мед. 1987; 65 (3): 58–63.
17. Шабанова Т.М. Функция внешнего дыхания у больных ишемической болезнью сердца и хроническим обструктивным бронхитом на фоне антиангинальной терапии: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
18. Козырев А.Г., Доценко Е.К., Гончарова В.А., Жданов В.Ф. Экскреция легкими катехоламинов у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью. Пульмонология 2004; 2 (14): 31–34.
19. Иванов С.Н. Функциональная диагностика и лечение артериальной гипертензии у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
20. Палеев Н.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. Существует ли "пульмоногенная гипертензия"? Кардиология 2002; 6: 51–54.
21. Шилова Е.В. Особенности течения и лечения артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких: Дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
22. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертензии у больных хроническими обструктивными болезнями легких. Рус. мед. журн. 2003; 9: 535–538.
23. Дворецкий Л.И. Артериальная гипертензия у больных ХОБЛ. Рус. мед. журн. 2003; 11 (28): 1576–1579.
24. Задионченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. Рус. мед. журн. 1996; 4 (12): 12–17.

25. *Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленков Ф.В.* Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при сочетании с артериальной гипертензией. Рос. кардиол. журн. 2000; 2 (22): 20–25.
26. Артериальная гипертензия проблемы и решения. Симпатическая нервная система и патология почек. Возможности медикаментозной коррекции. Научный обзор. Рус. мед. журн. 2002; 10 [15 (159)]: 646–648.
27. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Влияние курения на развитие эндотелиальной дисфункции у больных хронической обструктивной болезнью легких. Пульмонология 2004; 2 (14): 70–78.
28. *Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И.* Использование  $\beta$ -блокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими обструктивными заболеваниями легких. Кардиология 2004; 3: 102–105.
29. *Чучалин А.Г.* Белая книга. Пульмонология: Россия 2003. М.; 2003.
30. *Каперко М.А.* Кардиоваскулярные и бронхолегочные эффекты при кумулятивном ингаляционном бронхоспазмолитизе у больных бронхиальной астмой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2002.
31. *Кароли Н.А., Ребров А.П.* Системная артериальная гипертензия у больных бронхиальной астмой. В кн.: Тезисы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб.; 2003.
32. *Козырев А.Г., Жданов В.Ф.* Дневные колебания артериального давления и пиковой объемной скорости выдоха у больных бронхиальной астмой в сочетании с гипертонической болезнью. Пульмонология 2003; 2: 52–56.
33. *Козырев О.А., Борохов А.И.* Роль чреспищеводной электрической стимуляции левого предсердия в выявлении потенциальных аритмий и скрытой ишемии миокарда у больных ХНЗЛ с учетом влияния нитратов и сальбутамола. Пульмонология 1993; 1: 49–53.
34. *Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Афанасьева И.А., Федорова С.И.* Ранняя диагностика ишемической болезни сердца у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких. Тер. арх. 1999; 9: 52–56.
35. Артериальная гипертензия VII доклад Объединенной комиссии по выявлению и лечению артериальной гипертензии при поддержке Национального института патологии сердца, легких и крови. Май 2003 г. Стандарты мировой мед. 2004; 1: 2–14.
36. *Беленков Ю.Н., Сидоренко Б.А., Коц Я.И. и др.*  $\beta$ -адреноблокаторы. Клин. фармакол. тер. 1999; 1: 91–95.
37. *Лупанов В.П.* Лечение артериальной гипертензии у больных ишемической болезнью сердца. Рус. мед. журн. 2002; 10 [1 (145)]: 26–32.
38. *Марцевич С.Ю.*  $\beta$ -адреноблокаторы в лечении гипертонической болезни — роль бисопролола (Конкора). Рус. мед. журн. 2002; 10 [15 (159)]: 664–667.
39. *Подзолков В.И., Булатов В.А., Можарова Л.Г., Хомицкая Ю.В.* Лечение артериальной гипертензии и ИБС: две болезни — единый подход. Рус. мед. журн. 2003; 11 (28): 1568–1572.
40. *Сыркин А.Л., Добровольский А.В.* Место  $\beta$ -блокаторов в лечении острого коронарного синдрома: какие препараты, у каких пациентов и когда следует применять? Рус. мед. журн. 2002; 10 [4 (148)]: 181–185.
41. *Аронов Д.М., Лупанов В.П.* Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Качество жизни. Медицина. Бол. серд.-сосуд. сист. 2003; 2: 16–24.
42. *Арутюнов Г.П.* Принципы первичной профилактики коронарной болезни сердца. Рус. мед. журн. 2002; 10 [17 (161)]: 758–760.
43. *Михайлов А.А.* Ведение больных, перенесших инфаркт миокарда. Рус. мед. журн. 2003; 11 [2 (174)]: 75–78.
44. *Перепах Н.Б., Михайлова И.Е.* Современные  $\beta$ -блокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений. Сердце 2004; 3 (3): 130–136.
45. *Подзолков В., Напалков Д.*  $\beta$ -адреноблокаторы: современный спектр клинического применения. Врач 2005; 8: 56–60.
46. *Подзолков В.И., Можарова Л.Г.* Применение селективного пролонгированного  $\beta$ -блокатора с вазодилатирующими свойствами целипролола у больных с эссенциальной гипертензией. Кардиология 2002; 10: 22–26.
47. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Фармакотерапия гипертонической болезни. Рус. мед. журн. 1998; 6 [19 (79)]: 1228–1237.
48. *Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В.* Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Часть II: Диуретики и  $\beta$ -адреноблокаторы. М.; 2000.
49. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Руководство для практикующих врачей. Бета-адреноблокаторы. / Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др.; под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. М.: Литтерра; 2004.
50. *Либов И.А., Немировская А.И.* Место  $\beta$ -блокаторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Лечащий врач 2004; 2: 12–14.
51. *Маколкин В.И.* Особенности лечения хронической сердечной недостаточности в различных клинических ситуациях. Рус. мед. журн. 2003; 11 [2 (174)]: 72–74.
52. *Гринхальх Т.* Основы доказательной медицины: Пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004.
53. Документ о соглашении экспертов по блокаторам  $\beta$ -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по  $\beta$ -блокаторам. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2005; 4 (1): 99–124.
54. Expert consensus document on  $\beta$ -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2004; 25: 1341.
55. *Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Романова Н.Е., Шатунова И.М.* Клиническая фармакология основных классов антигипертензивных препаратов. Consilium medicum 2000; 2 (3): 99–104.
56. *Edes I., Gasior Z., Wita K.* Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur. J. Heart Fail. 2005; 7: 631–639.
57. *Czuriga I., Rieicansky I., Vodnar J. et al.* Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). Cardiovasc. Drugs Ther. 2003; 17: 257–263.
58. *Карпов Ю.А.*  $\beta$ -блокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности. Фармацевт. вестник 2005; 15 (37): 4–5.
59. *Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur. Heart J. 2005; 26: 215–225.

60. Агеев Ф.Т. Применение  $\beta$ -блокаторов после инфаркта миокарда. Рус. мед. журн. 1999; 5: 733–736.
61. Маколкин В.И. Особенности лечения артериальной гипертензии в различных клинических ситуациях. Рус. мед. журн. 2002; 10 [17 (161)]: 778–783.
62. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 489–497.
63. Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. J. Am. Coll. Cardiol. 2001; 37: 1950–1956.
64. Ивашкин В.Т., Синопальников А.И. Кардиоселективный  $\beta_1$ -адреноблокатор метопролол и бронхиальная астма. Клини. фармакол. и тер. 1993; 1: 41–42.
65. Козлова Л.И., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения  $\beta$ -блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких. Тер. арх. 2005; 3: 18–23.
66. Decalmer P.B., Chatterjee S.S., Cruickshank J.M. et al. Beta-blockers and asthma. Br. Heart J. 1978; 40 (2): 184–189.
67. Dorow P., Thalhofer S., Bethge H. et al. Long-term treatment of angina pectoris with bisoprolol or atenolol in patients with chronic obstructive bronchitis: a randomized, double-blind crossover study. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990; 16 (suppl. 5): 36–44.
68. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics. Brit. J. Clin. Pharmacol. 1976; 3 (6): 1007–1014.
69. Greefhorst A.P., van Herwaarden C.L. Comparative study of the ventilatory effects of three beta 1-selective blocking agents in asthmatic patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1981; 20 (6): 417–421.
70. Lammers J.W., Folgering H.T., van Herwaarden C.L. Ventilatory effects of beta 1-receptor-selective blockade with bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1984; 27 (2): 141–145.
71. Peel E.T., Anderson G. Slow-release metoprolol in chronic bronchitis. Postgrad. Med. J. 1983; 59 (suppl. 3): 73.
72. Tantucci C., Bruni B., Dottorini M.L. et al. Comparative evaluation of cardioselectivity of metoprolol OROS and atenolol: a double-blind, placebo-controlled crossover study. Am. Heart J. 1990; 120 (2): 467–472.
73. van der Woude H.J., Zaagsma J., Postma D.S. et al. Detrimental effects of beta-blockers in COPD: a concern for nonselective beta-blockers. Chest 2005; 127 (3): 818–824.
74. van Zyl A.I., Jennings A.A., Bateman E.D., Opie L.H. Comparison of respiratory effects of two cardioselective beta-blockers, celiprolol and atenolol, in asthmatics with mild to moderate hypertension. Chest 1989; 95 (1): 209–213.
75. Богацкая Е.Е., Киреева Т.В. Влияние целипролола на функцию внешнего дыхания у больных ХОБ. В кн.: Тезисы 13-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. СПб; 2003. 19.
76. Карнов Ю.А., Сорокин Е.В. Особенности лечения артериальной гипертензии при хронических обструктивных заболеваниях легких. Рус. мед. журн. 2003; 11 [19 (191)]: 1048–1051.
77. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных  $\beta$ -блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. Тер. арх. 2003; 75 (8): 43–47.
78. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П. и др. Изменение показателей функции внешнего дыхания при лечении  $\beta$ -блокаторами у курящих и некурящих больных со стабильной стенокардией напряжения. Рос. кардиол. журн. 2004; 2: 41–44.
79. Остроумова О.Д., Батутина А.М. Выбор безопасного  $\beta$ -блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. Рус. мед. журн. 2003; 11 (9): 548–550.
80. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И., Моисеев В.С. Применение селективного  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2000; 9: 42–44.
81. Цветкова О.А. Безопасность лечения селективным  $\beta$ -блокатором — метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. Кардиоваск. тер. и профилактика. 2003; 2 (6): 58–61.
82. Якушин С.С., Окорочков В.Г., Лицеров Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность применения  $\beta_1$ -кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом. Кардиология 2002; 11: 36–39.
83. Bauer K., Kaik G., Kaik B. Osmotic release oral drug delivery system of metoprolol in hypertensive asthmatic patients. Pharmacodynamic effects on beta-2-adrenergic receptors. Hypertension 1994; 24 (3): 339–346.
84. Carlson C., Jarvinen K.A. Comparison of the effect of the beta1-blocking drugs atenolol and metoprolol on bronchial asthma. Allergy 1978; 33 (3): 147–151.
85. Cazzola M., Matera M.G., Ruggeri P. et al. Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD. Respiration 2004; 71 (2): 159–164.
86. Cazzola M., Noschese P., D'Amato G., Matera M.G. The Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction // Chest. 2002; 121: 230–241.
87. Dal Negro R.W., Tognella S., Micheletto C. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension: A randomized, placebo-controlled study. Clin. Drug Investigation. 2002; 22 (3): 197–204.
88. Dal Negro R.W., Tognella S., Pomari C. Once-daily nebivolol 5 mg does not reduce airway patency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension: A placebo-controlled crossover study. Clin. Drug Investig. 2002; 22 (6): 361–367.
89. Dunn C., Spenser C. Celiprolol: an evaluation of its pharmacological properties and clinical efficiency in the management of hypertension and angina pectoris. Drugs and Aging 1995; 7 (5): 394–411.
90. Fogari R., Zoppi A., Tettamanti F. et al. Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol, and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. Cardiovasc. Drugs Therapy 1990; 4 (4): 1145–1149.
91. Greefhorst A.P., van Herwaarden C.L. Ventilatory and haemodynamic effects of terbutaline infusion during beta-1-selective blockade with metoprolol and acebutolol in

- asthmatic patients. *Eur. J. Clin. Pharm.* 1982; 23 (3): 203–208.
92. *Hua A.S., Assaykeen T.A., Nyberg G., Kincaid Smith P.S.* Results from a multicentre trial of metoprolol and a study of hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Med. J. Austral.* 1978; 1 (5): 281–286.
  93. *Johansson G., Svedmyr N., Thiringer G.* Effects of intravenous propranolol and metoprolol and their interaction with isoprenaline on pulmonary function, heart rate and blood pressure in asthmatics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1975; 8 (3–4): 175–180.
  94. *Brian K.* Beta-blockers in airway disease? *Drugs and Therapy* 2003; 17 (6): 3.
  95. *Lammers J.W., Folgering H.T., Van Herwaarden C.L.* Respiratory tolerance of bisoprolol and metoprolol in asthmatic patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8 (suppl. 11): 69–73.
  96. *Lammers J.W., Folgering H.T., van Herwaarden C.L.* Ventilatory effects of long-term treatment with pindolol and metoprolol in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 20 (3): 205–210.
  97. *Löfdahl C.G., Dahlöf C., Westergren G. et al.* Controlled-release metoprolol compared with atenolol in asthmatic patients: interaction with terbutaline. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 33 (suppl.): s25–s32.
  98. *Matthys H., Giebelhaus V., von Fallois J.* Nebivolol (nebilet) a beta blocker of the third generation-also for patients with obstructive lung diseases? *Kardiol.* 2001; 90 (10): 760–765.
  99. *Mue S., Sasaki T., Shibahara S. et al.* Influence of metoprolol on hemodynamics and respiratory function in asthmatic patients. *Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm.* 1979; 17 (8): 346–350.
  100. *Ruffin R.E., Frith P.A., Anderton R.C. et al.* Selectivity of beta adrenoreceptor antagonist drugs assessed by histamine bronchial provocation. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1979; 25 (5): 536–540.
  101. *Sorbini C.A., Grassi V., Tantucci C. et al.* Acute effects of oral metoprolol on ventilatory function in patients with chronic obstructive lung disease. Comparison of four increasing doses. *Acta Ther.* 1981; 8 (1): 5–16.
  102. *van den Bergh J.H., van Herwaarden C.L.* Ventilatory effects of ordinary and slow-release tablets of metoprolol in asthmatic patients. *Eur. J. Respir. Dis.* 1981; 62 (3): 168–172.
  103. *Wilcox P.G., Ahmad D., Darke A.C. et al.* Respiratory and cardiac effects of metoprolol and bevantolol in patients with asthma. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1986; 39 (1): 29–34.
  104. *Salpeter S., Ormiston T., Salpeter E., Wood-Baker R.* Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 4: Art. No.: CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.
  105. *Salpeter S.S., Ormiston T., Salpeter E. et al.* Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002; 1: Art. No.: CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.
  106. Небилет (небиволол): клиническая фармакология и международный опыт применения / Под науч. ред. проф. Н.А. Мазура. М.; 2000.
  107. *Ignarro L.J.* Experimental evidences of nitric oxide-dependent vasodilatory activity of nebigolol, a third-generation  $\beta$ -blocker. *Blood Press.* 2004; 13 (suppl. 1): 2–16.
  108. *Zanchetti A.* Clinical pharmacodynamics of nebigolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press.* 2004; 13 (suppl. 1): 17–32.
  109. *Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др.* Применение ингаляций оксида азота при первичной легочной гипертензии. *Рус. мед. журн.* 2001; 9 [1 (120)]: 35–37.
  110. *Govers R., Rabelink T.J.* Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2001; 280 (2): 193–206.
  111. *Новикова Н.* Дисфункция эндотелия – новая мишень медикаментозного воздействия при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Врач* 2005; 8: 51–53.
  112. *Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П.* Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия: терапевтические возможности. *Рус. мед. журн.* 2002; 10 [1 (145)]: 11–15.
  113. *Чучалин А.Г.* Хронические обструктивные болезни легких. М.; СПб.; 1998.
  114. *Cazzola M., Noschese P., D'Amato M., D'Amato G.* Comparison of the effects of single oral doses of nebigolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest* 2000; 118 (5): 1322–1326.
  115. *Zuber M., Erne P.* Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebigolol therapy. *Heart Drug* 2004; 4: 103–108.
  116. *Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф.* Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух пролонгированных лекарственных форм метопролола. *Клин. фармакокинет.* 2004; 1: 27–33.
  117. *Camsari A., Arikan S., Avan C. et al.* Metoprolol, a beta-1 selective blocker, can be used safely in coronary artery disease patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart & Vessels* 2003; 18 (4): 188–192.
  118. *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.* Использование кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора метопролола сукцината у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом. *Клин. фармакол. и тер.* 2006; 15 (4): 43–46.
  119. *Овчаренко С.И.; Литвинова И.В.; Маколкин В.И.* Применение суперселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2006; 2: 78–82.
  120. *Маколкин В., Овчаренко С., Литвинова И.* Возможно ли применение  $\beta$ -адреноблокаторов при бронхообструктивной патологии? *Врач* 2006; 12: 27–30.
  121. *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.* Использование кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и / или ИБС и сопутствующим бронхообструктивным синдромом. *Тер. арх.* 2007; 9: 12–18.
  122. *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.* Успешное применение кардиоселективного  $\beta$ -адреноблокатора небиволола у пациентов с артериальной гипертензией и / или ИБС и бронхообструктивным синдромом. *Рос. кардиол. журн.* 2007; 4: 57–63.
  123. *Маколкин В.И., Овчаренко С.И., Литвинова И.В.* Возможность применения  $\beta$ -адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях, сочетающихся с болезнями легких. *Тер. арх.* 2008; 8: 86–89.
  124. *Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.* Селективные  $\beta$ -адреноблокаторы (небиволол и метопролола сукцинат) в терапии больных артериальной гипертензией и / или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом:

- оценка эффективности и безопасности. Пульмонология 2008; 3: 28–34.
125. Литвинова И.В. Изучение безопасности и эффективности применения селективных  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с артериальной гипертонией и / или ишемической болезнью сердца в сочетании с бронхообструктивным синдромом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2006.
126. Litvinova I.V., Gavrilov Ju.V., Ovcharenko S.I. et al. Using cardioselective beta-blockers in patients with cardiovascular diseases and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: 15<sup>th</sup> ERS Annual Congress: European Respiratory Journal (vol. 26; suppl. 49) Abstracts. Copenhagen; 2005. 294s–295s.
127. Litvinova I.V., Ovcharenko S.I., Sulimov V.A., Makolkin V.I. Use of metoprolol succinate in patients with cardiovascular diseases associated with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In: 16<sup>th</sup> ERS Annual Congress: European Respiratory Journal (vol. 28; suppl. 50): Abstracts. Munich; 2006. 502s (E 2898).

**Информация об авторах**

Овчаренко Светлана Ивановна – д. м. н., проф. кафедры факультетской терапии № 1 ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-56-67; e-mail: svetftk@mail.ru

Литвинова Ирина Владимировна – аспирант кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета ММА им. И.М.Сеченова; тел.: (499) 248-45-23

Поступила 22.01.09

© Овчаренко С.И., Литвинова И.В., 2009

УДК [616.127-005.4-06:616.233-007.272]-085.217.24