

УДК 616.24-007.272-036.1-003.6:616.12-073.7-083

О.В. Фесенко, О.В. Мироненко

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства

охорони здоров'я України»

Кафедра внутрішньої медицини 1

(в.о. зав. – к.мед.н., доц. О.В. Мироненко)

**Вплив небівололу в складі комплексної терапії на показники
добового моніторингу ЕКГ у хворих з хронічним обструктивним
захворюванням легень пилової етіології.**

Анотація

**ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА
ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ У ХВОРИХ З
ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ
ПИЛОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ**

Т.О. Перцева, О.В. Фесенко, О.В. Мироненко

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства

охорони здоров'я України»

Кафедра внутрішньої медицини 1

49074 Україна, м. Дніпро, вул. Батумська 13

AFesenko@hotmail.com

Встановлено вплив комплексної терапії з включенням β -адреноблокатора (β -АБ) на показники добового моніторингу ЕКГ (ДМ ЕКГ) у хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) пилової етіології. Встановлено зменшення ектопічної активності при використанні небівололу в складі комплексної терапії у пацієнтів з ХОЗЛ. Виявлено зменшення кількості частих та зникнення парних шлуночкових екстрасистол (ШЕ), тенденція до зменшення кількості

поодиноких та поліморфних ШЕ на фоні призначення β -АБ небівололу в складі комплексної терапії через 6 місяців лікування. Наприкінці періоду обстеження у хворих групи небівололу відмічається підвищення показників, які характеризують загальну ВСР – SDNN та SDNNi, а також підвищення rMSSD та pNN50, що свідчить про зниження симпатичного тону та підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС. Через 6 місяців лікування не зареєстровано погіршення показників вентиляційної функції у всіх хворих. Включення небівололу до складу комплексної терапії пацієнтам з ХОЗЛ пилової етіології та порушеннями серцевого ритму протягом 6 місяців не погіршує показників бронхіальної прохідності та є безпечним у даній категорії хворих.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень пилової етіології, добове моніторування ЕКГ, варіабельність серцевого ритму, небіволол.

Резюме. ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЁГКИХ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ В УСЛОВИЯХ ПРОМЫШЛЕННОГО РЕГИОНА - Установлено влияние комплексной терапии с назначением β -адреноблокатора (β -АБ) на показатели суточного мониторирования ЭКГ (СМ ЭКГ) у больных с хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОЗЛ) пылевой этиологии. Установлено уменьшение эктопической активности при назначении небиволола в составе комплексной терапии у больных с ХОЗЛ. Выявлено уменьшение количества частых и отсутствие парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), тенденция к снижению одиночных и полиморфных ЖЭ на фоне назначения β -АБ небиволола в составе

комплексной терапии через 6 месяцев лечения. В конце периода наблюдения у больных группы небиволола отмечается повышение показателей, характеризующих общую вариабельность сердечного ритма (BCP) – SDNN и SDNNi, а также повышение rMSSD и pNN50, что свидетельствует о снижении симпатического тонуса и повышении активности парасимпатического отдела автономной нервной системы (АНС). Через 6 месяцев лечения не зарегистрировано ухудшения показателей вентиляционной функции у всех больных. Включение небиволола в состав комплексной терапии пациентам с ХОЗЛ пылевой этиологии и нарушениями сердечного ритма не ухудшает показатели бронхиальной проходимости и является безопасным у данной категории больных.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание лёгких пылевой этиологии, суточное мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, небиволол.

Summary. EFFECTS OF NEBIVOLOL ON 24-H HOLTER ECG MONITORING DATA IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE CAUSED BY OCCUPATIONAL DUSTS IN INDUSTRIAL REGION – The study of influence of complex treatment including β -blocker on the data of the 24-h Holter ECG monitoring in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) caused by occupational dusts had been carried out. The decrease of premature ventricular beats for nebivolol in complex treatment has been shown in patients with COPD. The decrease of frequent monomorphic and absence of coupled repetitive ventricular extrasystoles (VE), as well as tendency to the decline of monomorphic occasional and polymorphic VE with the administration of nebivolol in complex therapy had been shown after 6 months of treatment. The use of nebivolol in the complex

treatment results in the decline of sympathetic activity. At the end of supervision period in patients of the nebivolol group the increase of time domain measures of heart rate variability (HRV) – SDNN and SDNNi, as well as the increment of rMSSD and pNN50 was established, suggesting the decrease of sympathetic and increase of parasympathetic activity of the autonomic nervous system (ANS). During the course of treatment, worsening of the respiratory function was not registered. The administration of nebivolol in the complex therapy in patients with occupational COPD does not worsen respiratory status and is safe at this category of patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, 24-hour Holter ECG monitoring, heart rate variability, nebivolol.

ВСТУП. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) розвивається переважно у пацієнтів після 40 років. На теперішній час відомо, що перебіг ХОЗЛ асоціюється з високою частотою порушень ритму серця [23, 25].

Серед факторів, що провокують розвиток аритмій, виділяють лікарські засоби, що призначаються хворим ХОЗЛ, активацію нейрогуморальної регуляції, дисбаланс вегетативної нервової системи (ВНС), дисфункцію лівого та правого шлуночка, розвиток гіпокаліємії, гіпомагніємії та респіраторного ацидозу [1, 2, 12, 24].

Отже, наявність ХОЗЛ обумовлює необхідність визначення вегетативного тону та виявлення порушень серцевого ритму за допомогою добового моніторингу ЕКГ (ДМ ЕКГ) з оцінкою варіабельності серцевого ритму (ВСР).

У пацієнтів з ХОЗЛ пилової етіології гостро стоїть питання вибору терапії. В більшості випадків існує необхідність використання комбінації різних препаратів в схемі лікування, оскільки багато препаратів кардіологічної групи несприятливо впливають на функцію

легень, а бронходилататори у відповідних дозах мають несприятливий вплив на міокард [3].

На даний час показано, що різні медикаменти також по-різному впливають і на ВСР. Так, β -адреноміметики, що часто призначаються хворим ХОЗЛ, зменшують ВСР за рахунок модуляції впливів симпатичної нервової системи [5]. Присутність в міокарді β_2 -рецепторів [18], не абсолютна селективність β_2 -агоністів, обумовлюють виникнення позитивного хроно- та інотропного ефектів, сприяють розвитку фібриляції передсердь (ФП) [3]. Проведені дослідження [13, 20, 22] свідчать про відсутність вагомих побічних кардіальних ефектів при використанні антихолінергічних препаратів у пацієнтів з ХОЗЛ. Отже, вибір цієї групи є найбільш оптимальним у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та серцево-судинної патології [3].

Водночас, призначення β -адреноблокаторів (β -АБ) призводить до значного збільшення ВСР за рахунок посилення впливу парасимпатичної нервової системи, попереджує збільшення симпатичних впливів в ранкові години, нормалізують вегетативну регуляцію ритму серця [4, 5].

В більшості досліджень β -АБ не спричиняли погіршення бронхіальної прохідності [6, 8, 9, 11, 17, 26]. Систематизовані огляди [15, 16], які включали 48 контрольованих досліджень показали, що кардіоселективні β -АБ не призводять до статистично значущого зниження ОФВ₁ та клінічного погіршення бронхообструктивних захворювань. Дослідження Cooperative Cardiovascular Project, показало, що використання кардіоселективних і некардіоселективних β -АБ при ХОЗЛ дозволяє знизити вірогідність смерті на 40% [7, 21].

Згідно з іншими дослідженнями, призначення β -АБ таким хворим недоцільно у зв'язку з високим ризиком небажаних побічних явищ [7, 19].

Таким чином, метою нашого дослідження було встановити вплив комплексної терапії з включенням високоселективного β_1 -адреноблокатора на показники ДМ ЕКГ у хворих на ХОЗЛ пилової етіології.

Матеріали та методи

У дослідженні обстежено 65 хворих чоловіків, які знаходились на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному відділенні КЗ «Криворізька міська клінічна лікарня №2» ДОР. Пацієнти були розподілені на 2 групи: група 1 – 32 хворих на ХОЗЛ і порушеннями серцевого ритму (середній вік – $59,5 \pm 6,4$ років), група 2 – 33 хворих на ХОЗЛ за відсутності значних аритмій (середній вік – $57,9 \pm 5,5$ років). Для діагностики ХОЗЛ, крім клінічних даних (задуха, кашель), враховували дані спірографії.

Клінічну групу хворого на ХОЗЛ визначали згідно з класифікацією, затвердженою наказом № 555 МОЗ України від 27.06.2013 р. [12].

Критерії виключення: ХОЗЛ у фазі загострення, наявність супутньої артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду, цукрового діабету, набутих клапанних вад серця.

Клінічна характеристика пацієнтів з ХОЗЛ наведена в таблиці 1.

Таблиця 1.

Характеристика хворих включених в дослідження

	Група 1 (n=32)	Група 2 (n=33)	p
Вік (років)	$59,5 \pm 6,4$	$57,9 \pm 5,5$	0,348
Стаж паління (п/років)	$46,2 \pm 10,5$	$44,0 \pm 10,0$	0,487
ЧСС (уд/хв)	$79,2 \pm 7,3$	$78,6 \pm 4,6$	0,704

АТсист (мм рт.ст.)	135,1±7,5	129,2±8,4	0,019
АТдіаст (мм рт.ст.)	82,2±6,5	80,0±6,3	0,264
Тривалість ХОЗЛ (років)	8,7±3,8	8,3±4,3	0,894
mMRC (балл)			
1	10 (31,25%)	8 (24,24%)	0,581
2	9 (28,13%)	15 (45,46%)	
3	12 (37,50%)	9 (27,27%)	
4	1 (3,13%)	1 (3,03%)	
Ступінь вентиляційних порушень			
I	1 (3,13%)	0 (0,00%)	0,841
II	14 (43,74%)	15 (45,46%)	
III	16 (50,00%)	17 (51,51%)	
IV	1 (3,13%)	1 (3,03%)	

Усім хворим здійснювали загальноклінічне обстеження з оцінкою ЧСС, АТ. Суб'єктивний рівень диспное у пацієнтів з ХОЗЛ оцінювали за п'ятибальною шкалою modified Medical Research Council (mMRC) [50]. Для оцінки стажу паління визначали показник «пачко/років» за формулою $\text{Пачко/років} = \text{кіль-ть сигарет на день} * \text{стаж паління (роки)} / 20$. Реєстрували ЕКГ у 12 відведеннях, функцію зовнішнього дихання (ФЗД), проводили ДМ ЕКГ.

Базисна терапія ХОЗЛ групи В включала пролонгований бронхолітик тіотропіуму бромід (Спірива®, «Boehringer Ingelheim International GmbH», Німеччина) в дозі 18 мкг/добу або іпратропію бромід та фенотеролу гідробромід (Беродуал® Н «Boehringer Ingelheim International GmbH», Німеччина) 2 дози 2-3 рази на добу. Всі хворі груп С та D отримували комбінований препарат флютиказону пропіонат та сальметеролу (Серетид™ Дискус™, «GlaxoSmithKline», Великобританія) у дозі 50/500 мкг/доза двічі на добу.

Хворим групи 1 до складу терапії включали високоселективний β_1 -адреноблокатор небіволол (Небілет®, «Berlin-Chemie» Menarini Group, Німеччина), починаючи з 2,5 мг на добу з поступовим підвищенням дози з урахуванням впливу на симптоми ХОЗЛ, АТ та ЧСС. Хворі групи 2 отримували базисну терапію ХОЗЛ.

Тривалість спостереження хворих – 6 міс. Протягом періоду спостереження дози препаратів суттєво не змінювалися.

ДМ ЕКГ проводилось на апараті «КАРДИОТЕХНИКА-04-8 (М)» (ЗАТ «ІНКАРТ», Росія) у 12 відведеннях. Аналізувались ЧСС, циркадний індекс ЧСС (ЦІ ЧСС), наявність порушень серцевого ритму та провідності. [7, 16, 27].

При оцінці добової ВСР проводили часовий та спектральний аналіз. Оцінювали наступні показники: SDNN – стандартне відхилення середньої тривалості всіх інтервалів R-R, мс; SDNNi – середнє з стандартних відхилень середніх значень тривалості інтервалів R-R протягом 5-ти хвилинних інтервалів, мс; SDANN – стандартне відхилення середніх тривалостей інтервалів R-R протягом 5-ти хвилинних інтервалів; rMSSD – корінь квадратний із суми квадратів різниць величин послідовних пар інтервалів R-R, мс; pNN50 – відсоток сусідніх синусових інтервалів R-R, які відрізняються більше ніж на 50 мс, %.

Дослідження ФЗД проводили на спірометричній системі «Монітор дихання пацієнта» № 01-38 (ТОВ «Сенсорні системи», Україна) з визначенням форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ₁), відношення ОФВ₁/ФЖЄЛ.

Обстеження хворих проводили двічі – перед включенням у дослідження та через 6 місяців лікування.

Статистичну обробку даних дослідження проводили з використанням ліцензійної програми STATISTICA, версія 6.1 («StatSoft, Inc.» США). Результати представлені у вигляді $M \pm SD$, де M – середнє

арифметичне, SD - стандартне відхилення. Розподіл показників визначали за критерієм нормальності Колмогорова-Смірнова. За умови нормального розподілу використовували t- критерій Ст'юдента для залежних груп. В інших випадках відмінності оцінювались за допомогою критерію Вілкоксона. Якісні відмінності між групами визначали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення.

Обстежені групи не відрізнялись за віком, ступенем вентиляційних порушень та тривалістю ХОЗЛ, суб'єктивним рівнем задишки за шкалою mMRC.

При повторному обстеженні аналізували вплив комплексної терапії на динаміку порушень серцевого ритму, зміни часових показників ВСР та показники вентиляційної функції.

Включення в схему терапії небівололу призводило до достовірного ($p < 0,001$) зменшення середньої денної та нічної ЧСС з тенденцією до підвищення Ці ЧСС з $1,23 \pm 0,11$ до $1,24 \pm 0,05$ у групі 1.

Згідно з результатами дослідження, призначення β -АБ в складі комплексної терапії хворим на ХОЗЛ призводить до достовірного зменшення частоти та градації шлуночкових екстрасистол (ШЕ) (табл. 2). Відмічається достовірне зменшення кількості частих ($p = 0,026$) та зникнення парних ($p = 0,028$) ШЕ, тенденція до зменшення кількості поодиноких та поліморфних екстрасистол. Недостовірне ($p = 0,771$) зменшення кількості поодиноких мономорфних ШЕ, можливо, пов'язано зі зменшенням їх градації. Також відмічається достовірне ($p = 0,031$) зменшення кількості надшлуночкових екстрасистол.

При первинному обстеженні у 2 хворих (6,25%) групи 1 реєструвалась пароксизмальна форма ФП. На фоні прийому небівололу при повторному ДМ ЕКГ епізоди ФП не зафіксовані.

Таблиця 2.

**Динаміка порушень серцевого ритму на фоні комплексної терапії з
включенням небівололу**

	До лікування (n=32)	Через 6 місяців (n=32)	p
Шлуночкова екстрасистолія (I клас за Ryan)			
0	12,50% (4)	25,00% (8)	0,771
До 50/добу	53,13% (17)	34,38% (11)	
51-100/добу	18,75% (6)	31,25% (10)	
101-150/ добу	3,13% (1)	3,13% (1)	
>150/добу	20,50% (4)	6,25% (2)	
Шлуночкова екстрасистолія (II клас за Ryan)			
0	53,13% (17)	84,38% (27)	0,026
До 50/добу	12,50% (4)	6,25% (2)	
51-100/добу	15,63% (5)	3,13% (1)	
101-150/ добу	3,13% (1)	3,13% (1)	
>150/добу	15,63% (5)	3,13% (1)	
Шлуночкова екстрасистолія (III клас за Ryan)			
0	59,38% (19)	87,50% (28)	0,083
До 50/добу	28,13% (9)	9,38% (3)	
101-150/ добу	3,13% (1)	3,13% (1)	
>150/добу	9,38% (3)	0,00% (0)	
Шлуночкова екстрасистолія (IV Клас за Ryan)			
0	71,88% (23)	100,00% (32)	0,028
До 50/добу	21,88% (7)	0,00% (0)	
51-100/добу	6,25% (2)	0,00% (0)	
Надшлуночкова екстрасистолія			
0	0,00% (0)	0,00% (0)	0,031

До 50/добу	9,38% (3)	37,50% (12)	
51-100/добу	15,63% (5)	34,38% (11)	
101-150/добу	21,88% (7)	18,75% (6)	
151-200/добу	21,88% (7)	3,13% (1)	
>200/добу	31,25% (10)	6,25% (2)	
Пароксизмальна форма фібриляції передсердь	6,25% (2)	0,00% (0)	0,256

У нашому дослідженні зареєстрована тенденція до зменшення кількості надшлуночкових екстрасистол у хворих групи 2, найбільш вірогідно, обумовлена постійним прийомом базисних препаратів (див. табл. 3).

Таблиця 3.

**Динаміка порушень серцевого ритму на фоні базисної
бронхолітичної терапії ХОЗЛ**

	До лікування (n=33)	Через 6 місяців (n=33)	p
Шлуночкова екстрасистолія (Клас за Ryan)			
I	96,97% (31)	100,00% (33)	0,736
II	3,03% (2)	0,00% (0)	
III	0,00% (0)	0,00% (0)	
Надшлуночкова екстрасистолія			
0	0,00% (0)	0,00% (0)	0,065
До 50/добу	81,82% (27)	97,96% (32)	
51-100/добу	15,15% (5)	0,00% (0)	
101-150/добу	3,03% (1)	3,03% (1)	
151-200/добу	0,00% (0)	0,00% (0)	
>200/добу	0,00% (0)	0,00% (0)	

Позитивні зміни виявлені також при проведенні аналізу часових показників ВСР на фоні базисної терапії в комбінації з небівололом. Отримані дані представлені у таблиці 4.

Таблиця 4.

Часові показники ВСР а фоні медикаментозної терапії.

	Група 1			Група 2		
	До лікування	Через 6 місяців	p	До лікування	Через 6 місяців	p
SDNN (ms)	122,8±37,3	142,3±19,5	<0,001	136,3±31,4	131,7±47,1	0,347
SDNNi (ms)	46,3±18,1	54,6±15,6	<0,001	42,2±14,0	43,5±15,7	0,159
SDANN (ms)	121,8±51,5	143,3±62,9	<0,001	116,7±39,1	114,2±35,8	0,823
pNN50 (%)	2,5 (1,0;8,0)	11,5 (7,0;18,0)	<0,001	1,50 (0,00;5,00)	2,00 (0,00;6,00)	0,874
rMSSD (ms)	21,0 (18,0;26,0)	39,0 (25,0;46,0)	<0,001	21,7±14,4	22,6±13,1	0,620

Наприкінці періоду обстеження у хворих групи 1 відмічаються зміни показників ВСР, що вказують на послаблення симпатичного впливу на серцевий ритм. Так, достовірно ($p<0,001$) підвищуються показники, що характеризують загальну ВСР – SDNN з 122,8±37,3 мс до 142,3±19,5 мс, SDNNi з 46,3±18,1 до 54,6±15,6, і, відповідно SDANN. Про підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС свідчить достовірне ($p<0,001$) підвищення rMSSD до 39 (25,0;46,0) мс та pNN50 до 11,5 (7,0;18,0)%. У хворих групи 2, які приймали базисну інгаляційну

терапію ХОЗЛ відповідно до клінічної групи, достовірні зміни часових показників ВСР наприкінці шестимісячної терапії не зареєстровані.

У дослідженні також визначали вплив небівололу на ФЗД для виключення можливого негативного впливу на перебіг бронхообструктивного синдрому. Отримані результати наведені у таблиці 5.

Таблиця 5.

Показники вентиляційної функції легень на фоні комплексної терапії

	Група 1			Група 2		
	До лікування (n=32)	Через 6 місяців (n=32)	Р	До лікування (n=33)	Через 6 місяців (n=33)	р
ОФВ ₁ (%)	55,9±14,7	56,5±17,1	0,074	54,7±16,5	53,7±18,7	0,633
ФЖЄЛ (%)	71,4±19,6	70,8±17,2	0,583	66,3±17,2	67,0±15,7	0,149
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	61,5±9,2	62,7±8,0	0,132	62,2±10,7	62,6±9,8	0,574

Погіршення вентиляційної функції через 6 місяців лікування у хворих 1 та 2 груп не зареєстроване. Тенденція до підвищення ОФВ₁ з 55,9±14,7% до 56,5±17,1% та індексу Тіффно з 61,5±9,2 до 62,7±8,0 в групі лікування β-адреноблокатором небівололом найбільш імовірно є наслідком регулярного прийому бронхолітичної терапії, та вказує на відсутність негативного впливу високоселективного небівололу на показники бронхіальної прохідності.

Висновки

1. β-адреноблокатор небіволол в складі комплексної терапії хворих на ХОЗЛ пилової етіології з порушеннями серцевого ритму є

ефективним антиаритмічним препаратом, сприяє зниженню кількості та градації шлуночкових екстрасистол, а також зменшенню кількості надшлуночкових екстрасистол.

2. Використання небівололу протягом 6 місяців в складі комплексної терапії ХОЗЛ пилової етіології у хворих з порушеннями серцевого ритму призводило до зниження активності симпатичного відділу автономної нервової системи.
3. Включення високоселективного β_1 -адреноблокатора небівололу до складу комплексної терапії хворим на ХОЗЛ пилової етіології не призводить до зниження показників вентиляційної функції та є безпечним у даній категорії хворих.

Література

1. Авдеев С.Н. ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания: механизмы ассоциации / С. Н. Авдеев, Г. Е. Баймаканова // Пульмонология. – 2008. – № 1. – С. 5 – 13.
2. Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь лёгких как системное заболевание / С. Н. Авдеев // Пульмонология. – 2007. - №2. – с. 104 – 116.
3. Айсанов З. Р. Хроническая обструктивная болезнь лёгких в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями: лечение ингаляционными холинолитическими препаратами / З. Р. Айсанов, Е. Н. Калманова, А. Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2004. - № 12. – С. 81-82.
4. Ваулин Н. А. Десять лет изучения Небилета в России / Н. А. Ваулин // Consilium Medicum. – 2010. - № 1. – С. 76-82.
5. Вікторов А. П. Побочные реакции при применении сердечно-сосудистых ЛС / А. П. Вікторов // Здоров'я України. – 2007. – № 21/1. – С. 56-58.
6. Кадаева Д. А. Оценка эффективности и безопасности применения селективных b-адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста / Д. А. Кадаева, К. А. Масуев, М. И. Ибрагимова // Пульмонология. – 2009. - №5. – С. 68-72.

7. Маколкин В.И. Возможность применения адrenoблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях, сочетающихся с болезнями лёгких / В.И. Маколкин, С.И. Овчаренко, И.В. Литвинова // Терапевтический архив. – 2008. - № 8. – С. 86 - 89.
8. Овчаренко С. И. Применение суперселективного β -адrenoблокатора небиволола у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Рос. кардиол. журнал. – 2006. - № 2. – С. 78 – 82.
9. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность кардиоселективного β -адrenoблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / С. С. Якушин, В. Г. Огороков, Р. А. Лиферов [и др.] // Кардиология. – 2002. - № 11. – С. 36 - 39.
10. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».
11. Тривала терапія метопрололом хворих на хронічну ішемічну хворобу серця із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень: вплив на кардіогемодинаміку та бронхіальну прохідність / К. М.

Амосова, Л. Ф. Конопльова, Д. Ш. Січінава, І. А. Сусак // Укр. кардіологічний журнал. – 2007. – №3. – С. 27-30.

12. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания / А.Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5 – 14.

13. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD / T. Oga, K. Nishimura, M. Tsukino [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 123. – N 6. – P. 1810 - 1816.

14. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction / D. H. Au, J. R. Curtis, N. R. Every [et al.] // Chest. – 2002. - N 121 (3). – P. 846 - 851.

15. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease / S. S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 1: CD003566.

16. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease / S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter, R. Wood-Baker // Cochrane Database Syst. Rev. 2002; 4: CD002992.

17. Cazzola M. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma / M. Cazzola, P. Noschese, M. D'Amato, G. D'Amato // Chest 2000. – N 118. – P. 1322 – 1326.

18. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2-adrenoreceptors in the human heart / R. J. Summers, P. Molnaar, F. Russell [et al.] // *Eur. Heart J.* 1989. – Vol. 10. - Suppl. B. – P. 11 – 21.
19. Detrimental effects of β -blockers in COPD: A concern for nonselective β -blockers / H. J. Van der Woude, J. Zaagsma, D. S. Postma [et al.] // *Chest.* – 2005. – Vol. 127. – P. 818 – 824.
20. Electrocardiographic evaluations in COPD patients treated with tiotropium in 1-year clinical trials / R. ZuWallack, J. Morganroth, S. Lanes, S. Kesten // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 167. – N 7. – P. 94.
21. Gottlieb S. S. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction / S. S. Gottlieb, R. L. McCarter, R. A. Vogel // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 489 – 497.
22. Heart rate and rhythm analysis from Holter monitoring in COPD patients receiving tiotropium / S. J. Langley, L. Towse, S. Kesten, P. M. Calverley // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 165. - N 8. – P. 592.
23. Kleiger R.E. Longterm Electrocardiographic Monitoring of Ambulatory Patients with Chronic Airway Obstruction / R. E. Kleiger, R. M. Senior // *Chest.* – 1974. – Vol. 65. – P. 483-487.
24. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease / S. Andreas, S. D. Anker, P. D. Scanlon [et al.] // *Chest.* – 2005. – № 128. – P. 3618–3624.

25. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study / P. Buch, J. Friberg, H. Scharling, [et al.]// Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 21(6). – P. 1012-1016.
26. Zuber M.j Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy / M.j Zuber, P. Erne // Heart Drug. – 2004. - N 4. – P. 103 – 108.

REFERENCES

1. Avdeev SN, Baymakanova GE. [COPD and cardiovascular diseases: mechanisms of association]. Pulmonologiya. 2008; 1: 5–13. Russian.
2. Avdeev SN. [Chronic obstructive pulmonary disease as systemic disorder]. Pulmonologiya. 2007; 2: 104–116. Russian.
3. Aysanov ZR, Kalmanova YeN, Chuchalin AG. [Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases: treatment with inhaled anticholinergics]. Terapevticheskiy arkhiv. 2004; 12: 81-82. Russian.
4. Vaulin NF. [Ten years of Nebilet investigation]. Consilium Medicum. 2010; 1: 76-82. Russian.
5. Viktorov AP. [Side effects of cardiovascular medications` use]. Zdorovya Ukrainy. 2007; 21/1: 56-58. Russian.
6. Kadaeva DA, Masuev KA, Ibragimova MI. [Efficacy and safety assessment of cardioselective b-blockers nebivolol and bisoprolol for heart rhythm disturbances in elderly COPD patients]. Pulmonologiya. 2009; 5: 68-72. Russian.
7. Makolkin VI, Ovchrenko SI, Litvinova IV. [Possibilities of beta-blocker use in cardiovascular diseases with concomitant pulmonary diseases]. Terapevticheskiy arhiv. 2008; 8: 86-89. Russian.
8. Ovcharenko SI, Litvinova IV, Makolkin VI. [Adminastration of superselective β -blocker nebivolol in patients with cardiovascular diseases and bronchial obstruction]. Rossiyskiy Kardiologicheskiy Journal 2006;2:78–82. Russian.

9. Yakushin SS, Okorokov VG, Liferov RA. [Assessment of safety and antihypertensive efficacy of cardioselective β -blocker nebivolol in patients with arterial hypertension and chronic obstructive bronchitis]. *Cardiologiya*. 2002; 11:36-9. Russian.
10. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень».
11. Amosova KM, Konoplyova LF, Sichinava DSh, Susak IA. [Long-term treatment with metoprolol of patients with ischemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease: influence on myocardial circulation and airflow limitation]. *Ukrainskiy kardiologichnyi Journal*. 2007; 3:27-30. Ukrainian.
12. Chuchalin AG. [Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant disorders]. *Pulmonologiya*. 2008;2:5–14. Russian.
13. Oga T, Nishimura K, Tsukino M. A comparison of the effects of salbutamol and ipratropium bromide on exercise endurance in patients with COPD. *Chest*. 2003;123(6):1810-1816.
14. Au DH, Curtis JR, Every NR. Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest*. 2002;121(3):846-851.

15. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 1: CD003566.
16. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E, Wood-Baker R. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002992.
17. Cazzola M, Noschese P, D'Amato M, D'Amato G. Comparison of the effects of single oral doses of nebivolol and celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest*. 2000;118:1322–1326.
18. Summers RJ, Molnaar P, Russell F. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2-adrenoreceptors in the human heart. *Eur Heart J*. 1989;10(Suppl. B):11–21.
19. Van der Woude HJ, Zaagsma J, Postma DS. Detrimental effects of β -blockers in COPD: A concern for nonselective β -blockers. *Chest*. 2005;127:818–824.
20. ZuWallack R, Morganroth J, Lanes S, Kesten S. Electrocardiographic evaluations in COPD patients treated with tiotropium in 1-year clinical trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167(7):94.
21. Gottlieb SS, McCarter RL, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998;339:489–497.

22. Langley SJ, Towse L, Kesten S, Calverley PM. Heart rate and rhythm analysis from Holter monitoring in COPD patients receiving tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(8):592.
23. Kleiger RE, Senior RM. Longterm Electrocardiographic Monitoring of Ambulatory Patients with Chronic Airway Obstruction. *Chest*. 1974;65:483-487.
24. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest*. 2005;128:3618–3624.
25. Buch P, Friberg J, Scharling H. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in The Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1012-1016.
26. Zuber Mj, Erne P. Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebivolol therapy. *Heart Drug*. 2004;4:103–108.

Інформація про авторів:

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна.

Поштова адреса: Україна, 49044, м. Дніпро, вул. Дзержинського, 9.

1. **Фесенко Олександр Володимирович**, доцент кафедри внутрішньої медицини 1 Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

Домашня адреса:

52005, Дніпропетровська область,

смт. Ювілейне, вул. Совхозна буд. 50, кв.52.

телефон: мобільний (067) 913 – 76 – 78

e-mail: AFesenko@hotmail.com

2. **Мироненко Олена Валеріївна**, доцент кафедри внутрішньої медицини 1 Державний заклад «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України».

телефон: мобільний (097) 928 – 51 – 49

e-mail: drolenamyronenko@gmail.com