

ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАННЯМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА

ВПЛИВ НЕБІВОЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ В СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ ЕКГ У ПАЦІЄНТІВ З ПОЄДНАННЯМ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ЗІ ЗБЕРЕЖЕНОЮ СИСТОЛІЧНОЮ ФУНКЦІЄЮ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА – Встановлено вплив комплексної терапії з включенням β -адреноблокатора та інгібітора І_f-каналів на показники холтеровського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) у хворих з поєднаним перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічного обструктивного захворювання легень (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. Івабрадин не має антиаритмічних властивостей і, відповідно, не впливав на серцеві аритмії. Зареєстроване зменшення кількості епізодів ішемічної депресії сегмента ST та безбольової ішемії міокарда в групі небівололу й івабрадину 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. Аналогічні, але менш виразні зміни, реєструвались у хворих, які приймали івабрадин – наприкінці терапії зареєстровано підвищення rMSSD та pNN50. Через 6 місяців лікування не зареєстровано погіршення показників бронхіальної прохідності у всіх хворих. Встановлено зменшення ектопічної активності при використанні небівололу в складі комплексної терапії та відсутність впливу івабрадину на серцеві аритмії у пацієнтів з поєднаною патологією. Призначення небівололу та івабрадину забезпечує належний протиішемічний ефект. Тривала терапія небівололом в складі комплексної терапії призводила до зниження активності симпатичного відділу ВНС, на фоні івабрадину аналіз ВСР вказував на переважне підвищення парасимпатичної активності. Включення небівололу та івабрадину до складу комплексної терапії пацієнтам з поєднанням ІХС та ХОЗЛ не погіршує показників бронхіальної прохідності та є безпечним у даній категорії хворих.

ВЛИЯНИЕ НЕБИВОЛОЛА И ИВАБРАДИНА В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭКГ У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ХРОНИЧЕСКОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ С СОХРАНЁННОЙ СИСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА – Установлено влияние комплексной терапии с назначением β -адреноблокатора и ингибитора І_f-каналов на показатели холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ ЭКГ) у больных с сочетанным течением ишемической болезни сердца (ИБС) и хронического обструктивного заболевания лёгких (ХОЗЛ). Виявлено уменьшение количества частых и отсутствие парных желудочковых экстрасистол (ЖЭ), тенденция к снижению одиночных и полиморфных ЖЭ на фоне назначения β -АБ небиволлола в составе комплексной терапии. Ивабрадин не имеет антиаритмических свойств и, соответственно, не влиял на сердечные аритмии. Зарегистрировано уменьшение количества эпизодов ишемической депрессии сегмента ST и безболевого ишемии миокарда в группе небиволлола и ивабрадина через 6 месяцев лечения. В конце

периода наблюдения у больных группы небиволлола отмечается повышение показателей, характеризующих общую вариабельность сердечного ритма (ВСР) – SDNN и SDNNi, а также повышение rMSSD и pNN50, что свидетельствует о снижении симпатического тонуса и повышении активности парасимпатического отдела автономной нервной системы (АНС). Аналогичные, но менее выраженные изменения, отмечались у больных, принимавших ивабрадин – зарегистрировано повышение rMSSD и pNN50. Через 6 месяцев лечения не зарегистрировано ухудшения показателей бронхиальной проходимости у обследованных больных. Установлено уменьшение эктопической активности при назначении небиволлола в составе комплексной терапии и отсутствие влияния ивабрадина на сердечные аритмии у пациентов с сочетанной патологией. Назначение небиволлола и ивабрадина обеспечивает должный антиишемический эффект. Длительная терапия небивололом в составе комплексной терапии приводит к снижению активности симпатического отдела АНС, на фоне приёма ивабрадина анализ ВСР указывал на преимущественное повышение парасимпатической активности. Включение небиволлола и ивабрадина в состав комплексной терапии пациентам с сочетанием ИБС и ХОЗЛ не ухудшает показатели бронхиальной проходимости и является безопасным у данной категории больных.

EFFECTS OF NEBIVOLOL AND IVABRADINE ON 24-H HOLTHER ECG MONITORING DATA IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND CONCOMITANT CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION – The study of influence of complex treatment including β -blocker and І_f-channel inhibitor on the data of the 24-h Holter ECG monitoring in patients with ischemic heart disease (IHD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was carried out. 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 was shown. Ivabradine has no antiarrhythmic activity and, accordingly, did not influence on cardiac arrhythmias. The decrease in the amount of ischemic depression of ST-segment and silent myocardial ischemia was registered in the group of nebivolol and ivabradine after 6 months of treatment. 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 increase of rMSSD and pNN50 was revealed, suggesting the decrease of sympathetic and increase of parasympathetic activity of the autonomic nervous system (ANS). For the patients of ivabradine group the increase of parasympathetic activity of ANS was established. In the course of treatment, worsening of the respiratory status was not registered. The decrease of premature ventricular beats for nebivolol and no influence of ivabradine on cardiac arrhythmias in complex treatment was shown in patients with IHD and COPD. Administering of nebivolol and ivabradine provides a due antiischemic effect. The use of nebivolol in the complex treatment results in the decline of sympathetic activity, ivabradine administration provides the increase of parasympathetic activity. The administration of nebivolol and ivabradine in the complex therapy in patients with IHD and concomitant COPD does not worsen respiratory status and is safe at this category of patients.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, холтерівське моніторування ЕКГ, варіабельність серцевого ритму, небіволол, івабрадин.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническое обструктивное заболевание лёгких, холтеровское мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, небиволлол, ивабрадин.

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

ВСТУП Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) розвивається переважно у пацієнтів після 40 років. З віком також підвищується ризик розвитку серцево-судинних захворювань, а саме ішемічної хвороби серця (ІХС) та артеріальної гіпертензії (АГ). Тому практичні лікарі частіше мають справу з пацієнтами із поєднаною патологією [2].

На сьогодні відомо, що поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ асоціюється з високою частотою порушень ритму серця [46, 49].

Серед факторів, що провокують розвиток аритмій, виділяють лікарські засоби, які призначають пацієнтам із ХОЗЛ, активацію нейрогуморальної регуляції, дисбаланс вегетативної нервової системи (ВНС), дисфункцію лівого та правого шлуночка, розвиток гіпокаліємії, гіпоміємії та респіраторного ацидозу [1, 2, 14, 30, 47, 48].

Отже, поєднаний перебіг ІХС та ХОЗЛ зумовлюють необхідність визначення вегетативного тону та виявлення порушень серцевого ритму за допомогою холтерівського моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) з оцінкою варіабельності серцевого ритму (ВСР).

У пацієнтів із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ гостро стоїть питання вибору терапії. В більшості випадків існує необхідність використання комбінації різних препаратів у схемі лікування, оскільки багато препаратів кардіологічної групи несприятливо впливають на функцію легень, а бронходилататори у відповідних дозах мають несприятливий вплив на перебіг захворювань серця [3].

На даний час показано, що різні медикаменти також по-різному впливають і на ВСР. Так, β -адреноміметики, що часто призначаються хворим із ХОЗЛ, зменшують ВСР за рахунок модуляції впливів симпатичної нервової системи [5]. Присутність в міокарді β_2 -рецепторів [38], не абсолютна селективність β_2 -агоністів, зумовлюють виникнення позитивного хроно- та інотропного ефектів, сприяють розвитку фібриляції передсердь (ФП) та інфаркту міокарда (ІМ) [3]. Призначення β_2 -агоністів може призводити до тремору, гіпокаліємії та тахікардії. Проведені дослідження [31, 40, 44] свідчать про відсутність вагомих побічних кардіальних ефектів при використанні антихолінергічних препаратів у пацієнтів із ХОЗЛ, враховуючи вік хворих цієї групи та тривалий анамнез куріння. Отже, вибір цієї групи є найоптимальнішим у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ та серцево-судинної патології [3, 33].

Разом з тим, призначення β -адреноблокаторів (β -АБ) хворим з ІХС призводить до значного збільшення ВСР за рахунок посилення впливу парасимпатичної нервової системи, попереджує збільшення симпатичних впливів у ранковій годині, нормалізують вегета-

тивну регуляцію ритму серця [5]. У терапії ІХС широко застосовують β -АБ, завдяки їх антиангінальному, антигіпертензивному та антиаритмічному ефектам, можливості контролю частоти скорочень серця (ЧСС) у хворих з ФП та позитивному впливу на прогноз пацієнтів, які перенесли ІМ, та хворих із серцевою недостатністю (СН) [19, 43].

В більшості досліджень β -АБ не спричиняли погіршення бронхіальної прохідності [17, 20–25, 28, 29, 37, 51]. Систематизовані огляди [35, 36], які включали 48 контрольованих досліджень, показали, що кардіо-селективні β -АБ не призводять до статистично значущого зниження ОФВ₁ та клінічного погіршення бронхообструктивних захворювань.

Згідно з іншими дослідженнями, призначення β -АБ таким хворим недоцільно у зв'язку з високим ризиком небажаних побічних явищ [10, 12, 13, 18, 39].

Тим не менш, нерідко потенційна користь від призначення β -АБ може суттєво переважити ризик погіршення бронхіальної прохідності, що підтверджується результатами дослідження Cooperative Cardiovascular Project, яке показало, що використання кардіоселективних і некардіоселективних β -АБ при ХОЗЛ та бронхіальній астмі (БА) дозволяє знизити вірогідність смерті на 40 % [18, 42].

Негативний вплив на бронхіальну прохідність властивий переважно препаратам I покоління, або кардіо-селективним препаратам, у випадку призначення у великих дозах, при використанні яких вибірковість тільки до β_1 -адренорецепторів знижується [18, 41]. Певні переваги також мають препарати, які мають високу клінічну ефективність у більш низьких дозах [18].

Принципово новим представником III-го покоління β -АБ є суперселективний небіволлол. Результати порівняльних досліджень щодо клінічної ефективності небіволлолу з метопрололу сукцинатом [17, 20–22] або бісопрололом [4, 11] у хворих із поєднанням ІХС та ХОЗЛ вказують на відсутність впливу вискоселективних β -АБ на бронхіальну прохідність за даними спірографії та бодіплетизмографії. Разом з тим, відмічається зниження частоти та виразності нападів стенокардії, потреби в препаратах нітрогліцерину та корекції аритмічних епізодів, достовірне зниження середньодобової, нічної та денної ЧСС, підвищення толерантності до фізичного навантаження та зменшення задишки за шкалою Borg на тлі зростання показників сатурації кисню в крові [17, 20–21, 37].

Разом з тим, застосування при ІХС таких базисних препаратів, як β -АБ, направлених на зниження ЧСС, може обмежуватися гіпотензією, погіршенням показників бронхіальної прохідності та іншими протипоказаннями. В ряді проведених великих контрольованих та експериментальних досліджень позитивна дія івабрадину при лікуванні пацієнтів з ІХС різного ступеню тяжкості [8, 32, 45].

При дослідженні клінічної ефективності івабрадину в пацієнтів з ІХС II та III функціонального класу (ФК) в поєднанні з ХОЗЛ середнього та тяжкого перебігу встановлено достовірне зменшення кількості нападів стенокардії на тиждень, часу безбольової ішемії міокарда (БІМ), зниження середньої ЧСС за добу та під час фізичних навантажень, збільшення дистанції 6-ти хвилинної ходи, збільшення фракції викиду (ФВ) ліво-

го шлуночка (ЛШ). Негативної динаміки показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) до та після лікування івабрадином не відмічалось [8, 15].

Дослідження впливу терапії біспрололом у комбінації з івабрадином на показники ХМ ЕКГ у пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ показало позитивний вплив на динаміку ЧСС та тривалість ішемічної депресії сегмента ST [6].

Отримані результати досліджень не дають остаточної відповіді відносно використання β -АБ або івабрадину в пацієнтів з ІХС і супутнім ХОЗЛ. Отже, в кожному конкретному випадку необхідно враховувати співвідношення ризику та користі, оскільки навіть наявність в анамнезі будь-якої схильності до бронхоконстрикції може призвести до раптового погіршення бронхіальної прохідності, яке буде потребувати тривалого лікування.

Таким чином, метою нашого дослідження було встановити вплив комплексної терапії з включенням β -адреноблокатора та інгібітора Іf-каналів на показники ХМ ЕКГ у хворих з поєднанням перебігом ІХС та ХОЗЛ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідженні брали участь 44 пацієнти, усі чоловіки, які знаходились на стаціонарному лікуванні в пульмонологічному та кардіологічному відділенні КЗ "Криворізька міська клінічна лікарня № 2" ДОР. Пацієнтів розподілили на 2 групи: перша група – пацієнти з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ і порушеннями серцевого ритму (22 чоловіки), друга група – пацієнти з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ за відсутності значних аритмій (22 чоловіки). Середній вік пацієнтів першої групи становив (59,3±6,2) року, другої групи – (57,5±5,9) року.

Діагноз ІХС було підтверджено у всіх пацієнтів при проведенні комплексного клініко-інструментального

обстеження з використанням ХМ ЕКГ. Хворі страждали від стабільної стенокардії напруження I–III функціональних класів (ФК). Для діагностики ХОЗЛ, крім клінічних даних (задуха, кашель), враховували дані спірографії.

Ступінь тяжкості ХОЗЛ визначали згідно з класифікацією, затвердженою МОЗ України наказом № 128 від 19.03.2007 р. [26].

Критерії виключення: ХОЗЛ у фазі загострення, хворі із ФВ ЛШ менше 50 %, наявність супутньої АГ, цукрового діабету, набутих клапанних вад серця.

Клінічну характеристику пацієнтів з ІХС в поєднанні з ХОЗЛ наведено в таблиці 1.

Усім хворим здійснювали загальноклінічне обстеження з оцінкою ЧСС, АТ. Суб'єктивний рівень диспное у пацієнтів із поєднаною патологією та ХОЗЛ оцінювали за п'ятибальною шкалою Medical Research Council (MRC) [50]. Тяжкість симптомів стенокардії оцінювали за класифікацією Канадського серцево-судинного товариства [34]. Нутритивний статус пацієнтів оцінювали за показником індексу маси тіла за формулою $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. Для оцінки стажу куріння визначали показник "пачко/років" за формулою $\text{Пачко/років} = \text{кіль-ть цигарок на день} \times \text{стаж куріння (роки)} / 20$. Реєстрували ЕКГ у 12 відведеннях, функцію зовнішнього дихання (ФЗД), проводили ХМ ЕКГ.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів [43], всім хворим призначено базисну терапію для лікування ІХС: аспірин 75–100 мг на добу, ІАПФ раміприл (Амприл, "КРКА", Словенія), починаючи з 1,25 мг на добу з поступовим підвищенням дози до 2,5 мг на добу. Всім хворим призначали статин (Аторіс, "КРКА", Словенія) під контролем ліпідограми і печінкових трансаміназ.

Таблиця 1. Характеристика хворих, включених у дослідження

	Перша група, n=22	Друга група, n=22	p
Вік, років	59,3±6,2	57,5±5,9	0,348
Індекс Кеттле, кг/м ²	28,5±4,6	27,4±3,3	0,372
Кількість цигарок на день	20,0 (20,0;25,0)	20,0 (20,0;25,0)	0,601
Тривалість куріння, роки	40,6±6,2	39,5±5,4	0,538
Стаж куріння, п/років	46,2±10,5	44,0±10,0	0,487
Індекс людини, яка курить	240,0 (240,0;300,0)	240,0 (240,0;300,0)	0,601
ЧСС, уд./хв	78,2±6,3	78,8±3,6	0,704
АТсис., 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 роки	7,7±4,0	7,8±3,3	0,935
MRC, бал			
1	8 (36,36 %)	6 (27,27 %)	0,655
2	6 (27,27 %)	10 (45,45 %)	
3	7 (31,82 %)	5 (22,73 %)	
4	1 (4,55 %)	1 (4,55 %)	
Функціональний клас стенокардії			
I	0 (0,00 %)	3 (13,64 %)	0,134
II	19 (86,36 %)	18 (81,82 %)	
III	3 (13,64 %)	1 (4,55 %)	
Стадія ХОЗЛ			
I	1 (4,55 %)	0 (0,00 %)	0,789
II	9 (40,91 %)	10 (45,45 %)	
III	11 (50,00 %)	11 (50,00 %)	
IV	1 (4,55 %)	1 (4,55 %)	
Стадія ЛН			
0	1 (4,55 %)	0 (0,00 %)	0,650
I	7 (31,82 %)	5 (22,73 %)	
II	13 (59,09 %)	16 (72,73 %)	
III	1 (4,55 %)	1 (4,55 %)	

Хворим першої групи до складу комплексної терапії включали β -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 другої групи отримували інгібітор І_f-каналів івабрадин (Кораксан®, "Servier", Франція), починаючи з 10 мг/добу з підвищенням дози до 15 мг/добу під контролем ЧСС.

З метою лікування ХОЗЛ II стадії хворі отримували 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 при III–IV стадії ХОЗЛ отримували комбінований препарат флютиказону пропіонат та сальметеролу (Серетид™ Дискус™, "GlaxoSmithKline", Великобританія) у дозі 500/50 мкг/доза двічі на день. Тривалість спостереження хворих – 6 міс. Протягом періоду спостереження дози препаратів суттєво не змінювалися.

ХМ ЕКГ проводилось на апараті "КАРДИОТЕХНИКА-04-8 (М)" (ЗАТ "ІНКАРТ", Росія) у 12 відведеннях. Аналізували ЧСС, циркадний індекс ЧСС (ЦІ ЧСС), наявність порушень серцевого ритму та провідності, добову кількість епізодів ішемічних змін сегмента ST та епізодів БІМ. Ішемічними змінами ЕКГ вважали горизонтальну або косовисхідну депресію сегмента ST не менше 1 мм або елевацію сегмента ST на 2 мм на відстані 60 мс від точки J тривалістю не менше 60 с, тривалістю між послідовними епізодами депресії ST – не менше 1 хв [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, %; VLF – потужність хвиль дуже низької частоти (0,0033-0,04 Гц); LF – потужність низькочастотного компонента спектра (0,04-0,15 Гц); HF – потужність високочастотного компонента спектра (0,04-0,15 Гц); pHF – відносний внесок високочастотного компонента в пропорції до середньої потужності за винятком VLF.

Дослідження ФЗД проводили на спірометричній системі "Монітор дихання пацієнта" № 01-38 (ТОВ "Сенсорні системи", Україна) з визначенням форсо-

ваної життєвої ємності легень (ФЖЄЛ), об'єму форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁), відношення ОФВ₁/ФЖЄЛ. На підставі оцінки даних робили висновок про наявність та виразність змін функції легень, стадію ХОЗЛ.

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. Поділ показників визначали за критерієм нормальності Колмогорова-Смірнова. За умови нормального розподілу використовували t -критерій Стьюдента для залежних груп. В інших випадках відмінності оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона. Якісні відмінності між групами визначали за допомогою χ^2 -критерію Пірсона. Відмінності вважалися достовірними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Обстежені групи не відрізнялись за віком, стадією та тривалістю ХОЗЛ, стадією ЛН, суб'єктивним рівнем задишки за шкалою MRC, функціональним класом стенокардії та факторам ризику. Хворі першої групи мали достовірно ($p=0,019$) вищий рівень систолічного АТ, що пов'язано з переважним призначенням небівололу пацієнтам з нормальним та високим нормальним рівнем АТ (табл. 1).

Аналіз впливу комплексної терапії з включенням небівололу та івабрадину на суб'єктивний рівень диспное у хворих із поєднаним перебігом ІХС та ХОЗЛ встановив тенденцію до зменшення ступеня задишки у першій та другій групі (табл. 2). Отримані результати, можливо, пов'язані з лише частковою оборотністю бронхіальної обструкції при ХОЗЛ на тлі бронхолітичної терапії.

При повторному обстеженні аналізували вплив комплексної терапії на динаміку порушень серцевого ритму, кількість епізодів ішемічних змін сегмента ST та БІМ, зміни часових та спектральних показників ВСР.

Призначення β -АБ небівололу в складі комплексної терапії хворим із ІХС в поєднанні з ХОЗЛ призводить до достовірного зменшення частоти та градації шлуночкових екстрасистол (табл. 3). Відмічають достовірне зменшення кількості частих ($p=0,011$) та зникнення парних ($p=0,031$) шлуночкових екстрасистол, тенденція до зменшення кількості поодиноких та поліморфних екстрасистол. Недостовірне ($p=0,692$) зменшення кількості поодиноких мономорфних шлуночкових екстрасистол може бути пов'язано зі зменшенням їх градації. Також відмічають достовірне ($p=0,034$) зменшення кількості надшлуночкових екстрасистол.

При первинному обстеженні у 4 хворих (18,18 %) першої групи реєстрували пароксизмальну форму ФП.

Таблиця 2. Динаміка суб'єктивної оцінки рівня задишки при поєднаній патології на тлі комплексної терапії

MRC, бали	Небіволол			Івабрадин		
	до лікування, n=22, %	через 6 місяців, n=22, %	p	до лікування, n=22, %	через 6 місяців, n=22, %	p
1	36,36 (8)	45,45 (10)	0,550	27,27 (6)	54,55 (12)	0,282
2	27,27 (6)	36,36 (8)		45,45 (10)	31,82 (7)	
3	31,82 (7)	13,64 (3)		22,73 (5)	9,09 (2)	
4	4,55 (1)	4,55 (1)		4,55 (1)	4,55 (1)	

Таблиця 3. Динаміка порушень серцевого ритму на тлі комплексної терапії з включенням небівололу

	До лікування, n=22	Через 6 місяців, n=22	p
Шлуночкова екстрасистолія (I клас за Ryan)			
0	13,64 % (3)	31,82 % (7)	0,692
До 50/добу	45,45 % (10)	31,82 % (7)	
51-100/добу	22,73 % (5)	18,18 % (4)	
101-150/ добу	4,55 % (1)	4,55 % (1)	
>150/добу	13,64 % (3)	13,64 % (3)	
Шлуночкова екстрасистолія (II клас за Ryan)			
0	40,91 % (9)	90,91 % (20)	0,011
До 50/добу	9,09 % (2)	4,55 % (1)	
51-100/добу	18,18 % (4)	0,00 % (0)	
101-150/ добу	4,55 % (1)	0,00 % (0)	
>150/добу	27,27 % (6)	4,55 % (1)	
Шлуночкова екстрасистолія (III клас за Ryan)			
0	59,09 % (13)	86,36 % (19)	0,075
До 50/добу	31,82 % (7)	9,09 % (2)	
101-150/ добу	0,00 % (0)	4,55 % (1)	
>150/добу	9,09 % (2)	0,00 % (0)	
Шлуночкова екстрасистолія (IV Клас за Ryan)			
0	72,73 % (16)	100,00 % (22)	0,031
До 50/добу	22,73 % (5)	0,00 % (0)	
51-100/добу	4,55 % (1)	0,00 % (0)	
Надшлуночкова екстрасистолія			
0	0,00 % (0)	4,55 % (1)	0,034
До 50/добу	27,27 % (6)	68,18 % (15)	
51-100/добу	18,18 % (4)	9,09 % (2)	
101-150/добу	13,64 % (3)	13,64 % (3)	
151-200/добу	13,64 % (3)	0,00 % (0)	
>200/добу	27,27 % (6)	4,55 % (1)	
Епізоди фібриляції передсердь	18,18 % (4)	0,00 % (0)	0,036

На тлі лікування небівололом при повторному ХМ ЕКГ епізоди ФП не зафіксовані.

Івабрадин спричиняє специфічну дію на активність клітин синусового вузла, що призводить до зниження ЧСС, та не впливає на силу скорочення міокарда та загальний периферичний судинний опір. Зниження ЧСС та збільшення тривалості діастолі збільшує перфузію міокарда. Поліпшення кровопостачання міокарда сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження та попередження нападів стенокардії у хворих із ІХС [9]. Однак саме завдяки специфічній дії на Іf- канали, івабрадин не має антиаритмічних властивостей і, відповідно, не впливав на серцеву аритмію. Тенденція до зменшення кількості шлуночкових та надшлуночкових екстрасистол, найвірогідніше, зумовлена антиішемічною дією івабрадину, а також адекватною бронхолітичною терапією (табл. 4).

При первинному обстеженні хворі першої та другої груп були співставимі за кількістю епізодів ішемічних змін сегмента ST та кількістю епізодів БІМ (див. табл. 5). Повторне обстеження встановило, що через 6 місяців лікування достовірно ($p < 0,001$) зменшилась

кількість епізодів ішемічної депресії сегмента ST в групі небівололу і у 14 хворих (63,64 %) ішемічні зміни при ХМ ЕКГ не реєстрували. Достовірне ($p < 0,001$) зменшення кількості ішемічних епізодів відмічено і в другій групі: у 15 хворих (68,18 %) при повторному обстеженні ішемічні зміни ST не зафіксовані.

На тлі комплексної терапії відмічають достовірне ($p < 0,001$) зменшення кількості епізодів БІМ у хворих першої та другої групи. Так, включення в терапію небівололу сприяло зникненню епізодів БІМ у 21 хворого (95,45 %). Призначення івабрадину хворим другої групи призвело до зникнення епізодів БІМ у 19 хворих (86,36 %).

Позитивні зміни виявлені також при проведенні аналізу часових та спектральних показників ВСР на лі комплексної терапії з включенням небівололу та івабрадину. Отримані дані представлені у таблиці 6.

Включення в схему терапії небівололу та івабрадину призвело до достовірного ($p < 0,001$) зменшення середньої денної та нічної ЧСС з тенденцією до підвищення Ці ЧСС з $1,24 \pm 0,09$ до $1,26 \pm 0,07$ у групі небівололу та з $1,23 \pm 0,10$ до $1,25 \pm 0,06$ у групі івабрадину.

Таблиця 4. Динаміка порушень серцевого ритму на тлі комплексної терапії з включенням івабрадину

	До лікування, n=22	Через 6 місяців, n=22	p
Шлуночкова екстрасистолія (клас за Ryan)			
I	95,45 % (21)	100,00 % (22)	0,312
II	9,09 % (2)	0,00 % (0)	0,148
III	4,55 % (1)	0,00 % (0)	0,312
Надшлуночкова екстрасистолія			
<500/добу	72,73 % (16)	86,36 % (19)	0,262
>500/добу	27,27 % (6)	13,64 % (3)	

Таблиця 5. Епізоди больової та безбольової ішемії міокарда на тлі комплексної терапії з включенням небівололу та івабрадину

Епізоди	Небіволол			Івабрадин		
	до лікування, n=22	через 6 місяців, n=22	p	до лікування, n=22	через 6 місяців, n=22	p
Ішемічні зміни сегменту ST						
0	0,00 % (0)	63,64 % (14)	<0,001	0,00 % (0)	68,18 % (15)	<0,001
1-5	72,73 % (16)	31,82 % (7)		86,36 % (19)	31,82 % (7)	
6-10	18,18 % (4)	4,55 % (1)		9,09 % (2)	0,00 % (0)	
16-20	4,55 % (1)	0,00 % (0)		0,00 % (0)	0,00 % (0)	
>20	4,55 % (1)	0,00 % (0)		4,55 % (1)	0,00 % (0)	
Кількість епізодів БІМ						
0	0,00 % (0)	95,45 % (21)	<0,001	9,09 % (2)	86,36 % (19)	<0,001
1-5	90,91 % (20)	4,55 % (1)		86,36 % (19)	13,64 % (3)	
6-10	4,55 % (1)	0,00 % (0)		4,55 % (1)	0,00 % (0)	
16-20	4,55 % (1)	0,00 % (0)		0,00 % (0)	0,00 % (0)	

Примітка. БІМ – безбольова ішемія міокарда.

Таблиця 6. Часові та спектральні показники ВСР на тлі комплексної терапії

	Небіволол			Івабрадин		
	до лікування	через 6 місяців	p	до лікування	через 6 місяців	p
ЧССсер. денна	78,0±6,1	67,8±3,8	<0,001	80,4±6,4	66,5±3,2	<0,001
ЧССсер. нічна	63,2±7,2	53,8±3,3	<0,001	65,4±5,7	53,5±3,4	<0,001
Ці ЧСС	1,24±0,09	1,26±0,07	0,211	1,23±0,10	1,25±0,06	0,280
avNN, ms	849,1±87,3	896,4±78,2	0,013	828,3±109,8	895,0±68,0	0,009
SDNN, ms	132,9±34,7	145,2±27,5	<0,001	128,5±36,4	132,0±27,2	0,443
pNN50, %	3,5 (1,0;7,0)	10,5 (8,0;16,0)	<0,001*	1,50 (0,00;5,00)	8,00 (5,00;12,00)	<0,001
rMSSD, ms	23,0 (19,0;27,0)	35,0 (29,0;41,0)	<0,001*	21,8±13,9	32,6±13,2	<0,001
SDNNidx, ms	45,5±16,1	55,4±15,7	<0,001	43,2±17,0	48,8±15,9	<0,001
SDANN, ms	119,5±33,9	142,2±72,5	0,124	114,5±38,2	113,9±32,0	0,904
VLF, мс ²	1346,2±742,2	1373,9±616,9	0,516	1324,0±774,3	1374,4±635,9	0,395
LF, мс ²	489,1±302,4	408,9±226,1	<0,001	510,7±422,1	432,1±340,4	0,003
HF, мс ²	120,5±84,8	149,2±90,3	0,001	161,9±203,8	221,5±238,3	0,001
pHF, %	21,8±13,4	27,4±11,3	<0,001	22,9±9,7	28,4±8,8	<0,001

Наприкінці періоду обстеження у хворих першої групи відмічають 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 $132,9 \pm 34,7$ мс до $145,2 \pm 27,5$ мс та SDNNi з $45,5 \pm 16,1$ до $55,4 \pm 15,7$ мс. Про підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС свідчить достовірно ($p < 0,001$) підвищення rMSSD до $35 (29,0;41,0)$ мс та pNN50 до $10,5 (8,0;16,0)\%$. Аналогічні, але менш виразні зміни, реєстрували у хворих другої групи, які приймали івабрадин. Наприкінці терапії у цих хворих зареєстровано достовірно підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС – достовірно ($p < 0,001$) підвищився rMSSD до $(32,6 \pm 13,2)$ мс та pNN50 до $8,0 (5,0;12,0)\%$. Відсутність достовірного підвищення загального показника варіабельності (SDNN) може бути пов'язано з відсутністю прямого впливу івабрадину на активність симпатичного відділу ВНС, водночас зміни SDNNi (з $43,2 \pm 17,0$ до $48,8 \pm 15,9$) були достовірними. Показник SDANN до-

стовірно не змінювався наприкінці шестимісячної терапії.

Отримані результати щодо зменшення активності симпатичного та підвищення активності парасимпатичного відділу ВНС також підтверджуються при проведенні спектрального аналізу ВСР. При обстеженні хворих першої та другої груп відбувається зменшення потужності LF, підвищення потужності HF, і відповідне збільшення pHF. Потужність VLF під впливом комплексної терапії у хворих першої та другої груп не змінювалась, що також підтверджується відсутністю змін інтегрального показника ВСР – SDANN. Відсутність динаміки зазначених показників можливо відображає відсутність підвищеної активації гуморальних механізмів регуляції серцевого ритму, що може бути пов'язано з призначенням ІАПФ у складі комплексної терапії.

У дослідженні також визначали вплив комплексної терапії з включенням небівололу та івабрадину на ФЗД для виключення можливого негативного впливу на перебіг бронхообструктивного синдрому. Отримані результати наведено у таблиці 7.

Таблиця 7. Показники ФЗД на тлі комплексної терапії

	Небіволол			Івабрадин		
	до лікування, n=22	через 6 місяців, n=22	p	через 6 місяців, n=22	до лікування, n=22	p
ОФВ ₁ , %	54,9±16,5	55,7±16,9*	0,046	52,5±15,5	52,7±15,7	0,710
ФЖЄЛ, %	69,3±17,7	69,6±17,6	0,583	66,0±15,5	66,8±16,1*	0,021
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ	62,1±11,6	63,4±10,6*	0,024	62,8±11,5	62,5±11,1	0,574

Через 6 місяців лікування у хворих першої та другої груп не зареєстровані негативні зміни показників ФЗД. Достовірне збільшення $ОФВ_1$ з $(54,9 \pm 16,5) \%$ до $(55,7 \pm 16,9) \%$ та відношення $ОФВ_1/ФЖЄЛ$ з $(62,1 \pm 11,6)$ до $(63,4 \pm 10,6)$ в групі лікування небівололом, а також достовірне збільшення ФЖЄЛ з $(66,0 \pm 15,5) \%$ до $(66,8 \pm 16,1 \pm 11,1) \%$ в групі лікування івабрадином найвірогідніше є наслідком позитивного впливу регулярного застосування бронхолітичної терапії та свідчить про відсутність негативного впливу небівололу та івабрадину на показники бронхіальної прохідності.

ВИСНОВКИ 1. Використання β -адреноблокатора небівололу в складі комплексної терапії сприяє зменшенню кількості надшлуночкових екстрасистол, зниженню кількості та градації шлуночкових екстрасистол та профілактиці пароксизмальної форми фібриляції передсердь, івабрадин не впливає на серцеві аритмії у пацієнтів з поєднаною патологією.

2. Призначення небівололу та івабрадину забезпечує належний протиішемічний ефект: зменшення кількості ішемічних змін сегмента ST та епізодів безбольової ішемії міокарда за даними добового моніторингу ЕКГ за Холтером.

3. Тривала терапія небівололом в складі комплексної терапії призводила до зниження активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, на тлі івабрадину аналіз варіабельності серцевого ритму вказував на переважне підвищення парасимпатичної активності.

4. Включення небівололу та івабрадину у склад комплексної терапії пацієнтам з поєднанням ІХС та ХОЗЛ не погіршує показників бронхіальної прохідності та є безпечним у даній категорії хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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. Григорьева Н. Ю. Эффективность терапии бисопрололом и ивабрадином у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: оценка показателей суточного мониторирования ЭКГ / Н. Ю. Григорьева // Кардиология. – 2009. – № 7. – С. 38–41.
7. Дабровски А. Суточное мониторирование ЭКГ / А. Дабровски, Б. Дабровски, Р. Пиотрович. – М.: Медпрактика, 2000. – 208 с.
8. Дзяк Г. В. Эффективность ивабрадина у пациентов с кардиореспираторной патологией / Г. В. Дзяк // Укр. пульмон. журнал. – 2008. – № 3, додаток. – С. 55.
9. Елисеев О. М. Ивабрадин (кораксан) инновационный подход к борьбе с ишемией миокарда / О. М. Елисеев // Терапевтический архив. – 2008. – № 9. – С. 75–86.

10. Ивашкин В. Т. Кардиоселективный в1-адреноблокатор метопролол и бронхиальная астма / В. Т. Ивашкин, А. И. Синопальников // Клини. фармакол. и терапия – 1993. – №1. – С. 41–42.

11. Кадаева Д. А. Оценка эффективности и безопасности применения селективных β -адреноблокаторов небиволола и бисопролола при нарушениях ритма сердца у больных ХОБЛ пожилого и старческого возраста / Д. А. Кадаева, К. А. Масуев, М. И. Ибрагимов // Пульмонология. – 2009. – № 5. – С. 68–72.

12. Козлова Л. И. В чем опасность длительного применения в-блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / Л. И. Козлова, З. Р. Айсанов, А. Г. Чучалин // Тер. Архив. – 2005. – № 3. – С. 8–23.

13. Козлова Л. И. Хроническая обструктивная болезнь легкого у больных с ишемической болезнью сердца: 15-летнее исследование / Л. И. Козлова, Р. В. Бузунов, А. Г. Чучалин // Тер. Архив. – 2001. – № 73, приложение 10. – С. 11–21.

14. Козлова Л. И. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца: некоторые аспекты функциональной диагностики // Пульмонология. – 2001. – № 2. – С. 9–12.

15. Кошля В. І. Застосування івабрадину в лікуванні хворих на стенокардію напруження / В.І. Кошля, В. О. Черняк // Укр.кардіол.журнал. – 2011. – Додаток 1. – С. 138 (матеріали XII Національного конгресу кардіологів України).

16. Кушаковский М. С. Аритмии сердца / М. С. Кушаковский. – СПб.: ИКФ "Фолиант", 1998. – 640 с.

17. Маколкин В. И. Возможно ли применение в-адреноблокаторов при бронхообструктивной патологии? / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова // Врач. – 2006. – № 12. – С. 27–30.

18. Маколкин В. И. Возможность применения адреноблокаторов при сердечно-сосудистых заболеваниях, сочетающихся с болезнями лёгких / В. И. Маколкин, С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова // Терапевтический архив. – 2008. – № 8. – С. 86–89.

19. Мостовий Ю. М. Частота скорочень серця як предиктор серцево-судинних ускладнень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Ю. М. Мостовий // Здоров'я України. – 2006. – № 2 (159). – С. 12–13.

20. Овчаренко С. И. Использование кардиоселективного в-адреноблокатора метопролола сукцината у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Клини. фармакол. и терапия. – 2006. – № 4 (15). – С. 43–46.

21. Овчаренко С. И. Использование кардиоселективных в-адреноблокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и/или ИБС с сопутствующим бронхообструктивным синдромом / С. И. Овчаренко, И. В. Литвинова, В. И. Маколкин // Тер. Архив. – 2007. – № 9. – С. 12–17.

22. Овчаренко С. И. Применение суперселективного в-адреноблокатора 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.

23. Остроумова О. Д. Выбор безопасного в-блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола / О. Д. Остроумова, А. М. Ватутина // Рус. мед. журнал. – 2003. – № 11 (9). – С. 548–550.

24. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность кардиоселективного в-адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом / С. С. Якушин, В. Г. Окороков, Р. А. Лиферов [и др.] // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 36–39.

25. Применение селективного в-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим

- шим хроническим обструктивным бронхитом / С. И. Терещенко, Е. П. Павликова, В. И. Сивков, В. С. Моисеев // Кардиология. – 2000. – № 9. – С. 42–44.
26. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія” : наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. / Міністерство охорони здоров'я України. – Київ, 2007. – 146 с.
27. Рябыкина Г. В., Соболев А. В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев – М. : “Медпрактика”, 2005. – 222 с.
28. 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.
29. Цветкова О. А. Безопасность лечения в-блокатором — метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких / О. А. Цветкова // Кардиоваск. тер. и профилактика – 2003. – № 2 (6). – С. 58–61.
30. Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь лёгких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Пульмонология. – 2008. – № 2. – С. 5–14.
31. 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, № 6. – P. 1810–1816.
32. Antianginal efficacy and safety of ivabradine compared with amlodipine in patients with stable effort angina pectoris: a 3-month randomized, double-blind, multicentre, noninferiority trial / W. Ruzyllo, M. Tendera, I. Ford, K.M. Fox // Drugs. – 2007. – Vol. 67. – P. 393–405.
33. 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. – № 121 (3). – P. 846–851.
34. Campeau L. Letter: grading of angina pectoris / L. Campeau // Circulation. – 1976. – Vol. 54. – P. 522–523.
35. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease / S. S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – Vol. 1: CD003566.
36. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease / S. Salpeter, T. Ormiston, E. Salpeter, R. Wood-Baker // Cochrane Database Syst. Rev. – 2002. – Vol. 4: CD002992.
37. Cazzola M. Comparison of the effects of single oral doses of nebulol and celiprolol on airways in patients with mild asthma / M. Cazzola, P. Noschese, M. D'Amato, G. D'Amato // Chest 2000. – № 118. – P. 1322–1326.
38. Coexistence and localization of beta 1- and beta 2- adrenoceptors in the human heart / R. J. Summers, P. Molnar, F. Russell [et al.] // Eur. Heart J. 1989. – Vol. 10, Suppl. B. – P. 11–21.
39. Detrimental effects of v-blockers in COPD: A concern for nonselective v-blockers / H. J. Van der Woude, J. Zaagsma, D. S. Postma [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127. – P. 818–824.
40. 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. – № 7. – P. 94.
41. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics / H. Formgren // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1976 – № 3(6). – P. 1007–1014.
42. 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.
43. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology / K. Fox, M. Angeles, A. Garcia, D. Ardissino [et al.] // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, № 11. – P. 1341–1381.
44. 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. – № 8. – P. 592.
45. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / K. Fox, I. Ford, P. G. Steg, [et al.] // The Lancet. – 2008. – Vol. 372. – P. 807–816.
46. 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.
47. 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.
48. Newton G.E. Inotropic and sympathetic responses to the intracoronary infusion of a beta2receptor agonist: a human in vivo study / G. E. Newton, E. R. Azevedo, J. D. Parker // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2402–2407.
49. 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.
50. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population / C. M. Fletcher, P. C. Elmes, M. B. Fairbairn [et al.] // Br. Med. J. – 1959. – Vol. 2. – P. 257–266.
51. Zuber M.j Changes in peak respiratory flow and quality of life during nebulol therapy / M.j Zuber, P. Erne // Heart Drug. – 2004. – № 4. – P. 103–108.

Отримано 11.07.12