

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

**БЕЗОПАСНОСТЬ КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ  
С ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ**

Трапезникова Б.В.<sup>1\*</sup>, Ильина Э.А.<sup>2</sup>, Ушаков В.Ф.<sup>2</sup>

БУ ХМАО- Югры Сургутская окружная клиническая больница<sup>1</sup>, Медицинский институт Сургутского государственного университета ХМАО-Югры<sup>2</sup>, Сургут

**Резюме**

*Обзор посвящен проблеме использования кардиоселективных β-адреноблокаторов у пациентов с кардиоваскулярной патологией, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Приводятся данные мета-анализов, клинических исследований, обзоров, показавших безопасность назначения кардиоселективных β-адреноблокаторов у пациентов с ХОБЛ. Также затронуты проблемы общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХОБЛ и влияние на нее использования кардиоселективных β-адреноблокаторов.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, астма, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, кардиоселективные бета-адреноблокаторы, безопасность.

В клинической практике бета – адреноблокаторы (БАБ) используются уже около 40 лет. Нобелевский комитет в 1988 году отнес открытие БАБ для фармакотерапии кардиоваскулярной патологии к величайшему событию за последние 200 лет после открытия дигиталиса. БАБ являются препаратами выбора при лечении гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС).

За последние годы появились убедительные доказательства, что использование или добавление БАБ улучшает прогноз и у больных с сердечно-сосудистой патологией (CIBIS-2, 1999; MERIT-HF, 2001; SENIORS, 2001 и др).

Но назначение этой группы препаратов пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями при сопутствующих обструктивных заболеваниях легких – хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме (БА) – традиционно ограничено из-за потенциального риска ухудшения бронхиальной проходимости.

В последние годы накопилось достаточное количество клинических исследований, показывающих не только безопасность использования БАБ у пациентов с кардиоваскулярной патологией и сопутствующей ХОБЛ, но и необходимость их назначения таким пациентам, так как накоплены данные об их прямом влиянии на снижение смертности от этого заболевания.

Данный обзор посвящен поиску доказательств возможности и целесообразности более широкого использования кардиоселективных БАБ для лечения кардиоваскулярной патологии у пациентов с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Поиск проводился в High Wire (с 1976 г. по ноябрь 2009 г.), Medline (с 1986 г. по ноябрь 2009 г.), Medscape (ноябрь 2009 г.) и других доступных электронных

базах данных с использованием следующих ключевых слов: safety cardioselective β-blockers COPD, mortality COPD, cardiovascular diseases and COPD.

В обзор включались клинические исследования, освещающие вопросы структуры смертности у пациентов с ХОБЛ, целесообразности и безопасности назначения кардиоселективных β – адреноблокаторов пациентам с кардиоваскулярной патологией и ХОБЛ.

В результате поиска найдено 148 источников. Из них рандомизированных клинических исследований – 18, мета-анализов – 4, систематизированных обзоров – 2, когортных исследований – 6, эпидемиологических исследований – 2. Из упомянутых 148 источников в данный обзор включены только 27 из них: рандомизированных клинических исследований – 16, мета-анализов – 4, систематизированных обзоров – 1, когортных исследований – 4, эпидемиологических исследований – 2.

С 2006 года ХОБЛ начали рассматривать не только как патологию исключительно респираторного тракта, но и как заболевание дыхательных путей и легких с системными последствиями. К основному системному последствию относят сердечно-сосудистые эффекты и осложнения [19].

Зачастую тяжесть течения и прогноз ХОБЛ определяются экстрапульмональной патологией, а адекватные лечебные программы при ХОБЛ в значительной степени зависят от сопутствующих заболеваний, на фоне которых она протекает.

Табакокурение, относящееся к факторам риска развития и прогрессирования ХОБЛ, также провоцирует возникновение патологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Важную роль в этом играют такие изменения при ХОБЛ как системный окислительный

стресс, дисфункция эндотелия сосудов, возрастание активности прокоагулянтных факторов, повышение уровня С-реактивного белка [4]. ИБС, ГБ, суправентрикулярные и вентрикулярные формы нарушения ритма сердца являются достаточно частой клинической проблемой у больных ХОБЛ.

Патогенез развития аритмий у больных ХОБЛ носит мультифакторный характер. Среди факторов, провоцирующих развитие аритмии, выделяют лекарственные средства, которые назначаются таким пациентам, дисфункцию автономной проводниковой системы сердца, ИБС, артериальную гипертензию, дисфункцию левого и правого желудочка, повышение уровня катехоламинов в крови при развитии гипоксемии. Среди прочих аритмогенных факторов также указываются гипокалиемия, гипомagneзиемия, респираторный ацидоз. Многообразие условий возникновения аритмий у больных ХОБЛ затрудняет в настоящий момент дать полную и точную характеристику данной клинической проблемы.

Количество эпидемиологических исследований по вопросу аритмий у больных ХОБЛ недостаточно. Эпидемиология аритмий у больных ХОБЛ и их связь со смертельными исходами была изучена в исследовании датских ученых— Copenhagen City Heart Study [38]. В этом уникальном эпидемиологическом исследовании было показано, что ХОБЛ ассоциируется с высокой частотой нарушения ритма сердца. Частота фибрилляции предсердий находится в зависимости от показателей нарушения вентиляционной функции легких. Так, у больных ХОБЛ, у которых в анамнезе не было указаний на перенесенный инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий возникала в 2 раза чаще при  $FEV_1 < 60\%$ . Контрольную группу составили больные ХОБЛ с показателями  $FEV_1 > 60\%$ .

В последние годы проблема аритмий у больных ХОБЛ при различных стадиях заболевания и периода обострения привлекает все большее внимание. Так, в исследовании R.E.Kleiger et al. аритмия встречалась в 84 % случаев, суправентрикулярная тахикардия— в 52 %; преобладали желудочковые формы нарушения (74 %) [23]. Авторы также пришли к заключению, что снижение показателей  $FEV_1$  является фактором, влияющим на частоту регистрируемых аритмических эпизодов.

Ряд крупных исследований продемонстрировал, что ведущей причиной смертности больных с ХОБЛ являются как раз сердечно-сосудистые заболевания, а не дыхательная недостаточность [32,13,20].

Наиболее крупным исследованием, посвященным изучению структуры сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХОБЛ, является Kaiser Permanente Medical Care Program. Исследование многоцентровое ретроспективное когортное. Анализу подверглась когорта из 45 966 человек, результаты опубликованы в 2005 году. Основной кардиоваску-

лярной патологией у пациентов с ХОБЛ были: нарушения ритма, ИБС, инфаркт миокарда, ХСН, инсульт, ТЭЛА. Получена прямая зависимость между наличием у пациента ХОБЛ и смертностью: относительный риск (RR)—1,68; 95%-й доверительный интервал — от 1,5 до 1,88 [31].

В другом исследовании показана ассоциация между снижением показателя  $ОФВ_1$  и повышенным риском сердечно-сосудистых событий. В исследовании D. J. Hole et al., наблюдавших за когортой больных (более 15 тыс. человек) в течение 15 лет, показатели  $ОФВ_1$  ниже 73–75% были ассоциированы с повышением риска от ИБС на 26% у мужчин и на 24%— у женщин, причем низкий показатель  $ОФВ_1$  влиял на сердечно-сосудистую летальность независимо от статуса курения [21].

В другом крупном исследовании— Lung Health Study, в котором проводилось наблюдение за 5887 больными ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения в течение 5 лет, доля сердечно-сосудистых событий в общей структуре летальности составила 25% (до 30% — в другом исследовании [25]), среди причин первой госпитализации— 42%, второй госпитализации— 48% [6]. При снижении  $ОФВ_1$  на каждые 10% риск сердечно-сосудистой летальности возрастал на 28%, риск нефатальных коронарных событий— на 20% (с учетом поправок на пол, возраст, курение и терапию). Все приведенные данные достаточно убедительно свидетельствуют о важной роли ХОБЛ в сердечно-сосудистой заболеваемости и летальности.

Больные, страдающие ХОБЛ, относятся и к группе высокого риска внезапной смерти. L.Fuso et al. исследовали группу из 590 пациентов в период обострения ХОБЛ, поступивших в университетскую клинику [18]. Исход заболевания оценивался ретроспективно. Смертность составила свыше 14 %; логистический регрессионный анализ установил 4 независимых фактора риска летального исхода: возраст, значение альвеоляр-arterиального градиента  $> 41$  мм рт. ст., желудочковую тахикардию, фибрилляцию предсердий. Авторы пришли к выводу, что различная степень дисфункции миокарда является ведущей причиной внезапной смерти у больных ХОБЛ в период обострения.

Одной из причин, приводящей к развитию внезапной смерти, является нарушение ритма, инфаркт миокарда. Сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) составляет около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп [4].

В настоящее время ХОБЛ находится на пятом месте среди всех причин смерти (2,2–6,8%). Как причина смертельного исхода уже на сегодняшний день ХОБЛ составляет до 85% среди всех заболеваний органов дыхания [2] и, по прогнозу ВОЗ, смертность от ХОБЛ будет только расти.

Тем не менее, использование даже кардиоселективных БАБ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией при сопутствующих обструктивных заболеваниях легких продолжает быть ограниченным среди практикующих врачей из-за боязни ухудшить бронхиальную проходимость.

Исследования, показавшие увеличение риска развития бронхоспазма при использовании БАБ и ставшие позднее причиной закрепившегося мнения о вреде БАБ при сопутствующей бронхообструктивной патологии легких, имеют ряд важных особенностей. Во-первых, это одни из наиболее ранних исследований (70-80 годы) и, во-вторых, БАБ, изучавшиеся в них, относятся к неселективным. Чаще всех других препаратов в этих исследованиях изучался пропранолол [27, 5, 9, 22, 16].

Проведенные позже исследования показали, что использование кардиоселективных БАБ, обладающих высоким сродством к  $\beta_1$  — рецепторам, не вызывают подобных побочных реакций. Рассмотрим наиболее крупные и известные из этих исследований.

Один из первых крупных мета-анализов [28], посвященный вопросу безопасности применения некоторых кардиоселективных БАБ (S.R. Salpeter et al.), проведен в 2002 году. Его выводы, основанные на данных 29 рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований (381 человек), показал, что у больных ХОБЛ (19 исследований, включивших 240 пациентов) одна доза любого из кардиоселективных БАБ (атенолол, метопролол, бисопролол, проктолол, целипролол, ацебуталол или ксамтерол) приводила к снижению ОФВ на 7,46 % по сравнению с плацебо и не вызывала развитие клиники дыхательной недостаточности. После ингаляции  $\beta$ -агониста ОФВ1 увеличивалась на 4,63 %. При длительном приеме БАБ (10 исследований, включивших 141 пациента) сроком от 3 дней до 4 недель не выявлено влияния на ОФВ1 и увеличения кратности использования бронходилататоров по сравнению с плацебо. Кроме того, длительное использование кардиоселективных БАБ привело к увеличению ОФВ на 8,74 % после ингаляции  $\beta$ -агониста. При более подробном анализе по подгруппам отмечено, что именно препараты без внутренней симпатомиметической активности (атенолол, метопролол, бисопролол, проктолол) приводили дополнительно к повышению чувствительности к ингаляционным  $\beta$ -агонистам в среднем на 12,6 % по сравнению с препаратами с внутренней симпатомиметической активностью. Анализируя результаты проведенного мета-анализа, авторы пришли к заключению, что первая доза кардиоселективного БАБ кратковременно и незначительно снижает ОФВ1 (на 7,46 %), но дальнейший прием препаратов уже не оказывает влияния на реактивность дыхательных путей (сравнимо с плацебо) и, к тому же, увеличивает чувствительность к ингаляционным  $\beta$ -агонистам.

Дополнительно анализируя свое и другие исследования, авторы заключают, что пациентам с ХОБЛ и БА необходимо обязательное использование в лечении кардиоселективных БАБ, особенно в той группе, в которой в качестве сопутствующей патологии фигурируют ИБС и/или гипертоническая болезнь, так как использование кардиоселективных БАБ у таких пациентов достоверно снижает общую смертность.

Второй мета-анализ, выполненный этими же авторами спустя год на базе Стэнфордского университета, включал анализ 19 рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований (267 больных) и был посвящен безопасности применения кардиоселективных БАБ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (ИБС, ХСН, гипертоническая болезнь) и сопутствующей ХОБЛ. Результаты повторного мета — анализа подтвердили, что применение кардиоселективных БАБ у пациентов с сопутствующей ХОБЛ не приводило к достоверному влиянию на ОФВ, не провоцировало обострение ХОБЛ и не требовало увеличения кратности использования ингаляционных  $\beta$ -агонистов [29].

Более поздний мета-анализ, проведенный S.R. Salpeter et al., опубликован в 2005 году. Последний представляет собой подробное изучение результатов 11 рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований, посвященных влиянию на легочную проходимость однократной дозы кардиоселективных БАБ, и 9 рандомизированных, слепых, плацебо-контролируемых исследований, освещающих результаты более длительного назначения кардиоселективных БАБ (от 2 дней до 12 недель) пациентам с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующей ХОБЛ. Результаты мета — анализа 2005 года показали, что влияние кардиоселективных БАБ (назначаемых как однократно, так и более длительно) у пациентов с кардиоваскулярной патологией и сопутствующей ХОБЛ не приводило к достоверному влиянию на ОФВ, не провоцировало обострение ХОБЛ и было сопоставимо с плацебо. Их использование также не требовало увеличения кратности и дозы ингаляционных  $\beta$ -агонистов и дополнительно улучшало прогноз по ХСН, ИБС и ГБ. На основании данных этого и предыдущих мета-анализов (2002 и 2003 гг.), S.R. Salpeter рекомендует не бояться и шире использовать кардиоселективные БАБ у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и сопутствующей ХОБЛ [30]. Однако следует подчеркнуть, что во всех трех мета-анализах речь шла о больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции. Препараты использовались при лечении ИБС, артериальной гипертонии (без нарушений ритма).

Рандомизированное клиническое исследование, закончившееся в Великобритании в 2005 году [22] также показало, что использование кардиоселектив-

ных БАБ не только безопасно в отношении влияния на легочную реактивность, но и снижает смертность от ХОБЛ. На основе этого РКИ позже были сформулированы Рекомендации по назначению БАБ пациентам с кардиоваскулярной патологией, сочетанной с хронической обструктивной ХОБЛ и астмой.

По результатам слепого рандомизированного исследования R. Fogari et al. [16], изучавших эффекты 1-недельной терапии пропранололом, атенололом, окспренололом и целипрололом в средних терапевтических дозах, отмечено, что только на фоне лечения некардиоселективным БАБ — пропранололом ОФВ снижался на 16,4 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с плацебо. Примерно подобные результаты по пропранололу и его влиянию на ОФВ были получены и в другом слепом рандомизированном исследовании, выполненном D.S. Lawrens, изучавшим влияние пропранолола, атенолола и метопролола на легочную реактивность. Только пропранолол достоверно снижал ОФВ [24].

Одна из современных работ, посвященная влиянию неселективных и кардиоселективных БАБ на легочную функцию у пациентов с ХОБЛ, выполнена J. Hanneke et al. в 2004 году. Исследование рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое. Под наблюдением находились 15 человек с ХОБЛ средней степени тяжести, получавшие в течение 4 дней один из следующих препаратов: пропранолол 80 мг/сут, целипролол 200 мг/сут или метопролол 100 мг/сут. ОФВ статистически достоверно ( $p < 0,01$ ) снижалось у пациентов, принимавших пропранолол ( $2,08 \pm 0,31$  л) в сравнении с плацебо ( $2,24 \pm 0,37$  л). У пациентов, принимавших целипролол, ОФВ даже статистически достоверно повысилось ( $p < 0,01$ ) в сравнении с плацебо ( $2,32 \pm 0,29$ ). Авторы сделали вывод, что БАБ у пациентов с ХОБЛ могут использоваться, но подход к выбору препарата должен быть дифференцированным, так как даже кардиоселективные БАБ неравнозначно влияют на легочную функцию [26].

Таким образом, еще раз оговоримся, что ряд исследований, выявивших снижение ОФВ1 на фоне терапии БАБ, относились к случаям применения неселективных БАБ и их результаты не могут быть экстраполированы на кардиоселективные БАБ.

Два рандомизированных, плацебо-контролируемых исследования, изучавших влияние на легочную функцию двух кардиоселективных БАБ — атенолола и бисопролола — показали, что назначение в первом исследовании атенолола однократно в дозе 100 мг не снижало ОФВ [14], а во втором снижало, но эффект был статистически незначим [12]. Влияние на легочную функцию бисопролола в дозе от 10 до 20 мг в обоих исследованиях было одинаково и полностью сравнимо с плацебо.

Исследование, оценивающее влияние различных доз метопролола на легочную функцию и одно из пер-

вых показавшее потерю кардиоселективности у  $\beta_1$ -адреноблокаторов при повышении дозы выше терапевтической выполнил Н. Formgren (1976 г.). Он изучал влияние метопролола в дозе 100 мг/сут в течение 17 дней у пациентов с БА на бронхиальную проходимость. В дозе 100 мг/сут метопролол не влиял на легочную функцию, а при увеличении дозы до 200 мг/сут достоверно снижалось ОФВ, что и было связано автором с потерей кардиоселективности БАБ [17]. Подобные выводы делают и авторы другой работы (2008 г.), изучившие результаты 16 клинических исследований, посвященных безопасности кардиоселективных БАБ (метопролол, атенолол) и их прогностически благоприятному влиянию в плане снижения кардиальной смертности у пациентов с обструктивными заболеваниями легких [11]. Оба исследования показали, что кардиоселективные БАБ в средних терапевтических дозах достоверно не влияют на легочную функцию у пациентов с обструктивными заболеваниями легких. Риск снижения ОФВ1 при назначении кардиоселективных БАБ повышается только при увеличении дозы препарата больше средней терапевтической.

Но нельзя не упомянуть о длительном исследовании, проведенном в России и заключавшемся в клиническом наблюдении за пациентами с сочетанной патологией сердечной и легочной систем, лечившихся атенололом по поводу ИБС [3]. У всех пациентов перед началом исследования были диагностированы минимальные проявления обструктивных нарушений легочной вентиляции (на основании критериев Европейского респираторного общества). При анализе данных 15-летнего наблюдения за 1552 больными, получавшими атенолол, констатированы существенные изменения паттерна дыхания: расстройство вентиляционной функции по обструктивному типу, а у ряда пациентов — формирование смешанных вентиляционных нарушений. Тем не менее, авторы не рекомендуют отказываться от использования БАБ у пациентов с сочетанной патологией сердечной (в частности, ИБС) и легочной систем (ХОБЛ). Оптимизацию терапии таких пациентов видят в ранней диагностике как ИБС, так и хронических обструктивных болезней легких и адекватной сочетанной терапии бронхорасширяющими препаратами и БАБ.

Из исследований последних лет (2008 год) интерес представляет многоцентровое исследование, включавшее 3 371 пациента (из них с ХОБЛ — 1265 человек), перенесших кардиохирургическое вмешательство и получавших в послеоперационном периоде один из кардиоселективных БАБ (всего получали 462 пациента: метопролол от минимальных терапевтических доз до 400 мг или бисопролол от 2,5 до 5 мг или атенолол от 25 до 100 мг). У пациентов с ХОБЛ оценивали 30-дневную летальность после перенесенного кардиохирургического вмешательства

на фоне приема разных доз кардиоселективных БАБ (от минимальных до максимальных терапевтических). Отмечено достоверное снижение смертности среди пациентов с ХОБЛ, получавших в послеоперационном периоде один из кардиоселективных БАБ, с 8% до 4% ( $p=0,001$ ), которое прямо коррелировало с увеличением дозы препарата (для всех препаратов примерно одинаковое влияние). Переносимость была хорошая, признаков ухудшения легочной проходимости не зафиксировано, что позволило авторам рекомендовать шире использовать любой из изучавшихся кардиоселективных БАБ у пациентов с ХОБЛ, перенесших кардиохирургическое вмешательство [33].

Европейское общество кардиологов в 2004 году опубликовало Экспертное соглашение по использованию БАБ. К абсолютным противопоказаниям назначения БАБ отнесены: бронхиальная астма при явлениях некупируемой бронхообструкции (исключение составляют пациенты, которым БАБ абсолютно показаны по тяжести сопутствующей сердечно-сосудистой патологии), симптоматическая гипотензия и брадикардия, тяжелая ХСН. К слову, с 2009 года тяжелая ХСН не является абсолютным противопоказанием к назначению БАБ, так как появились ряд РКИ, доказавших, что назначение БАБ у таких пациентов улучшает выживаемость и качество жизни. ХОБЛ и сахарный диабет без поражения периферических сосудов не являются противопоказанием к назначению БАБ [7, 15].

В Департаменте кардиологии Великобритании (2005 г.) составили свои Рекомендации по назначению БАБ у пациентов с кардиоваскулярной патологией, сочетанной с хронической обструктивной ХОБЛ и астмой [22]: 1) ХОБЛ и БА в момент назначения и подбора дозы кардиоселективных БАБ должны быть легкой или средней степени тяжести вне обострения (этого же мнения придерживаются и эксперты Британского торакального общества (BTS) [10]; 2) необходим адекватный контроль ХОБЛ и БА ингаляционными кортикостероидами или пролонгированными  $\beta_2$ -агонистами; 3) доза кардиоселективного БАБ не должна превышать среднюю терапевтическую; 4) необходим параллельный контроль функции внешнего дыхания.

На основе приведенных данных можно сделать вывод о безопасности использования кардиоселективных БАБ (в частности, бисопролола — до 20 мг, метопролола — до 100 мг, атенолола — до 50 мг) у пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями и сопутствующей ХОБЛ или БА при условии использовании средних терапевтических доз БАБ. Кроме того, назначение БАБ оказывает самостоятельное положительное влияние на течение ХОБЛ, снижая общую смертность от этого заболевания.

Эти выводы могут представлять интерес для врачей-терапевтов и кардиологов в плане снятия традиционных ограничений в использовании кардиоселективных БАБ для лечения кардиоваскулярной патологии при сопутствующей ХОБЛ и БА.

## Литература

1. Авдеева Е.В., Ковальская Е.А., Вострикова О.Г. Факторы риска ИБС и показатели липидного обмена при кардиореспираторных заболеваниях //Клиническая медицина. — 2000. — № 3. — с. 25-28.
2. Долинская М.Г. Клинико-патогенетическая характеристика и лечение больных хроническим обструктивным бронхитом с сопутствующей ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Луганск, 1999.
3. Козлова Л.И., Бузунов Р.В., Чучалин А.Г. Пятнадцатилетний анализ особенностей ХОБЛ у больных ИБС //Терапевтический архив. — 2001. — № 3. — с. 33-37.
4. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания //Пульмонология. — 2008. — N. 2. — с. 5-14.
5. Ablad B., Carlsson E., Dahlof C. Some aspects of the pharmacology of beta-adrenoreceptor blockers //Drugs. — 1976. — V.11(1). — pp. 100-111.
6. Anthonisen N. R., Connett J. E., Enright P. L. et al. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2002. — V.166. — pp. 333-339.
7. Andrus M.R., Holloway K.P., Clark D. B. //Ann. Pharmacotherapy. — 2004. — V. 38. — pp. 142-145.
8. Buch P., Friberg J., Scharling H. et al. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study //Eur. Respir. J. — 2003. — V.21(6). — pp. 1012-1016.
9. Beumer H. M. Adverse effects of beta-adrenergic receptor blocker blocking drugs on respiratory function //Drugs. — 1974. — V.7 — pp. 130-138.
10. British guideline on the management of asthma //Thorax. — 2003. — V.58(1). — pp. 1-94.
11. Cazzola M., Matera M.G. Beta- blockers are safe in patients with chronic obstructive pulmonary disease, but only with caution //Am. J. Respir. Crit. Care. Med. — 2008; V.178. — pp. 661-662.
12. Chatterjee S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics //J. Cardiovasc. Pharmacology. — 1986. — V.8. — pp. 74-77.
13. Donald B.H. Cardiovascular diseases in chronic obstructive pulmonary disease //Proceedings Am. Thoracic Society. — 2005. — V.2. — pp. 44-49.
14. Dorow P., Bethge H., Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in non-asthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris //Eur. J. Clin. Pharmacology. — 1986. — V.31. — pp. 143-147.
15. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta- blockers of the European Society of Cardiology //Eur. Heart. J. — 2004. — V.25. — pp. 1341-1362.
16. Fogari R., Zoppi A., Tettamati F. et al. Comparative effects of celiprolol, propranolol, oxprenolol and atenolol on respiratory function in hypertensive patients with chronic obstructive lung disease //Cardiovasc. Drugs Ther. — 1990. — V.4. — pp. 1145-1150.
17. Formgren H. The effect of metoprolol and practolol on lung function and blood pressure in hypertensive asthmatics //Br. J. Clin. Pharmacology. — 1976. — V.3. — pp. 1007-1014.
18. Fuso L., Incalzi R.A., Pistelli R. et al. Predicting mortality of patients for acutely exacerbated COPD //Am. J. Med. — 1995. — V. 98(3). — pp. 272-277.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. NHLBI/WHO workshop report. Last update 2006. www.goldcopd.org.
20. Hansell A. L., Walk J. A., Soriano J. B. What do COPD patients die from? A multiple cause coding analysis //Eur. Respir. J. — 2003. — V.22(5). — pp. 809-814.

21. Hole D. J., Watt G. C., Davey-Smith G. et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study //BMJ.— 1996. — V.313. — pp. 711–775.
22. Houtman A., Andonis G. Beta- blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma or COPD: the pro viewpoint //Prim. Care Respir. J. — 2005. — V.14(5). — pp. 236–241.
23. Kleiger R.E., Senior R.M. Long term electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with COPD //Chest. — 1974. — V. 65. — pp. 483.
24. Lawrence D.S., Sahay J.N., Chatterjee S.S. et al.  $\beta$ -blockers in asthma //Drugs. — 1983. — V.25 — pp. 232–236.
25. McGarvey L.P., John M., Anderson J.A. et al. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee //Thorax. — 2007. — V.62. — pp. 411–415.
26. Menneke J., Johan Z., Dirkje S. et al. Detrimental effects of beta-blockers in COPD. A concern for nonselective beta- blockers //CHEST. — 2005. — V.127. — pp. 818–824.
27. Prichard B.N., Gillam P.M. Treatment of hypertension with propranolol //Br. Med. J. — 1969. — V.1(5635). — pp. 7–16.
28. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective  $\beta$ -blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis //Ann. Inter. Med. — 2002. — V.137 — pp. 715–725.
29. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. et al. Cardioselective  $\beta$ -blockers for chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis //Respir. Med. — 2003. — V.97(10). — pp. 1094–1101.
30. Salpeter S.R., Ormiston T.M., Salpeter E.E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease //Cochrane Database Syst. Rev. — 2005. — V.19(14). — CD003566.
31. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C. et al. COPD and incident cardiovascular diseases hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program //CHEST. — 2005. — V. 128(4). — pp. 2068–2075.
32. Stephen I.R. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular diseases //Proceedings Am. Thoracic Society. — 2005. — V.2 — pp. 94–100.
33. Yvette R.B.M. van Gestel, Sanne E. Hoeks, Don de Sin et al. Impact of cardioselective beta- blockers on mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis //Am. J. Respir. Crit. Care. Med.— 2008. — V.178. — pp. 698–700.

#### Abstract

*The review is focused on the use of cardio-selective beta-adrenoblockers (BAB) in patients with cardiovascular disease combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The data of meta-analyses, clinical trials and reviews are presented, which demonstrate cardio-selective BAB safety in COPD patients. In addition, all-cause and cardiovascular mortality in COPD patients, as well as cardio-selective BAB effects on these mortality parameters, are discussed.*

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, cardiovascular morbidity and mortality, cardio-selective beta-adrenoblockers, safety, FEV1.

Поступила 12/01-2010

© Коллектив авторов, 2010

E-mail: slavulya80@mail.ru

[Трапезникова Б.В. (\*контактное лицо) — врач-клинический фармаколог, Ильина Э.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, Ушаков В.Ф. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии].

### CARDIO.MEDI.RU — Интернет-сайт для врачей-кардиологов

