

## ПРИМЕНЕНИЕ СУПЕРСЕЛЕКТИВНОГО БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРА НЕБИВОЛОЛА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С БРОНХООБСТРУКТИВНЫМ СИНДРОМОМ

Овчаренко С.И., Литвинова И.В., Маколкин В.И.

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа пациентов, страдающих бронхолегочной патологией в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В первую очередь это относится к заболеваниям, проявляющимся бронхообструктивным синдромом — хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА). В экономически развитых странах ХОБЛ и ишемическая болезнь сердца (ИБС) относятся к числу наиболее распространенных заболеваний. В сочетании они составляют около 62% в структуре заболеваемости больных старших возрастных групп. Уровень смертности от данных заболеваний — более 50% [1]. Бронхиальная астма является второй по распространенности (после ХОБЛ) болезнью органов дыхания у человека [2].

Частота возникновения системной артериальной гипертензии (АГ) у больных, страдающих легочной патологией, по данным различных исследователей, колеблется от 4 до 27%. Высокая частота подобного сочетания объясняется, помимо генетической предрасположенности, общими факторами риска: табакокурением, пожилым возрастом, мужским полом.

В структуре базисной терапии больных сердечно-сосудистой патологией одно из ведущих мест занимают  $\beta$ -адреноблокаторы. Известно, что применение  $\beta$ -адреноблокаторов не только эффективно контролирует уровень артериального давления (АД), ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма, но и предупреждает развитие осложнений АГ и ИБС, уменьшает смертность. Согласно современному подходу к оценке результатов лечения, основанному на принципах доказательной медицины, эта эффективность подтверждена результатами многочисленных контролируемых рандомизированных исследований, в которых получены убедительные данные об эффективности  $\beta$ -адреноблокаторов (the beta-blockers pooling project: APSIS, ASIST, TIBBS, CIBIS-II, MERIT-HF, SENIORS, MAPHY и др.) [3].

Однако, если больные, страдающие сердечно-сосудистой патологией, имеют сопутствующий бронхообструктивный синдром, то применение  $\beta$ -адреноблокаторов традиционно рассматривается как нежелательное или даже противопоказанное, т.к. одним из побочных эффектов препаратов данной группы принято считать возможность появления (или усиления) бронхиальной обструкции. Развитие данного эффекта в основном относится к неселективным или к большим дозам кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, т.к. се-

лективность, как известно, является дозозависимой и значительно снижается или исчезает при назначении больших доз.

В связи с этим, возникает терапевтическая дилемма между очевидной клинической пользой применения  $\beta$ -адреноблокаторов и риском развития бронхообструкции. В определенных ситуациях потенциальная польза от назначения  $\beta$ -адреноблокаторов может превысить риск ухудшения бронхиальной проходимости, что подтверждается проведенным в США исследованием The Cooperative Cardiovascular Project. Результаты данного исследования показали, что риск смерти у больных ХОБЛ и БА, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без терапии  $\beta$ -адреноблокаторами составляет 27,8% и 19,7%, а при их применении — 16,8% и 11,9%, соответственно. Следовательно, у данной категории больных, как с ХОБЛ, так и с БА, применение  $\beta$ -адреноблокаторов суммарно снижает риск смерти на 40%. В данном исследовании применялись как селективные, так и неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы [4].

Основанный на данных The Cooperative Cardiovascular Project ретроспективный анализ (J.Chen et al.) лечения 54962 больных инфарктом миокарда, среди которых доля больных ХОБЛ и бронхиальной астмой составила 20%, показал, что назначение  $\beta$ -адреноблокаторов привело к уменьшению смертности в течение года у больных с легочной патологией, не получавших лечения  $\beta$ -адреномиметиками, в той же мере, что и у больных без патологии легких. Не привели к снижению смертности  $\beta$ -адреноблокаторы только у пожилых больных инфарктом миокарда с более тяжелой патологией легких, получавших лечение  $\beta$ -адреномиметиками [5, 6, 7].

Существует ряд работ по изучению действия селективных  $\beta$ -адреноблокаторов у больных с сочетанием сердечно-сосудистой патологии и бронхообструктивным синдромом, но их результаты весьма противоречивы. По данным одних авторов, применение этой группы препаратов нецелесообразно и даже небезопасно у этой категории больных [8, 9, 10]. Так, в работе Козловой Л.И., наблюдавшей пациентов с ХОБЛ, длительно получавших атенолол ( $5,7 \pm 4,1$  года), получены данные, свидетельствующие о том, что у этих пациентов, получавших атенолол по поводу ИБС, по сравнению с больными, не получавшими этот препарат, расстройства дыхания (среднегодовое снижение ОФВ<sub>1</sub> и ЖЕЛ, экспираторный периферический коллапс и раннее экспираторное закрытие дыхательных путей, сни-

жение диффузионной способности легочной ткани) были более выраженными и прогрессировали быстрее [10].

По данным работ других авторов, эта группа препаратов не продемонстрировала ухудшение показателей бронхиальной проходимости [1, 8, 9, 11-16].

Особого внимания заслуживают данные двух систематических обзоров The Cochrane Library (2005, Issue 3), которые выявили на основании анализа 48 рандомизированных, слепых, контролируемых исследований, что кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы не вызывают статистически значимого снижения ОФВ<sub>1</sub> и клинического ухудшения течения бронхообструктивных заболеваний [17,18]. В этих исследованиях изучалось действие следующих кардиоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов: атенолола, метопролола, целипролола, бисопролола, ацебуталола, практолола. Продолжительность наблюдения колебалась от 2 дней до 12 недель по данным первого систематического обзора и от 3 до 28 дней — второго. Авторы отмечают, что данные исследования были небольшими и краткосрочными, и существует необходимость в больших и более длительных наблюдениях с определением соотношения риска-польза у таких пациентов.

Интерпретируя данные различных исследований, не следует забывать, что эффекты лекарственных средств зависят как от фармакодинамических (селективность) и фармакокинетических свойств препарата, так и от индивидуальных особенностей пациента. В связи с этим, получая какие-либо результаты (как негативные, так и позитивные) по применению конкретного препарата, нельзя переносить полученную информацию на весь класс препаратов, так как соотношение пользы и риска лечения в значительной мере зависит от выбора препарата.

Назначение более совершенных  $\beta$ -адреноблокаторов, отличающихся высокой селективностью к  $\beta_1$ -рецепторам и, следовательно, меньшим риском развития побочных реакций, могло бы быть перспективным направлением лечения этой категории больных. Определенным преимуществом обладают препараты, имеющие высокую клиническую эффективность в низких дозах.

Обнадеживающим представителем данной группы препаратов является небиволол, обладающий уникальными свойствами. Небиволол (Небилет®, «Берлин-Хеми, группа Менарини») является суперселективным  $\beta_1$ -адреноблокатором III поколения. Индекс кардиоселективности, т.е. отношения блокады  $\beta_1$ -адренергических рецепторов к блокаде  $\beta_2$ -адренергических рецепторов, составляет 293. Для сравнения: индекс кардиоселективности атенолола равен 15, метопролола — 25, бисопролола — 26. Терапевтическая доза для небиволола — 5 мг в сутки. Препарат обладает длительной продолжительностью действия (более 24 часов), при-

нимается один раз в сутки. Другой особенностью является то, что небиволол модулирует синтез оксида азота (NO) в эндотелии сосудов, что приводит к физиологической вазодилатации.

В последние десятилетия интенсивно исследуется роль NO в патогенезе болезней легких. Известно, что NO обладает прямым бронходилатирующим действием [19].

Учитывая сказанное, небиволол может быть препаратом выбора в лечении пациентов, страдающих сочетанной бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологией.

В зарубежной и отечественной литературе имеется несколько работ, посвященных исследованию влияния небиволола на показатели функции легких у больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией. В двух отечественных работах [1, 11] действие препарата исследовалось у больных с хроническим обструктивным бронхитом легкой и средней степени тяжести. Длительность наблюдения не превышала 30 дней. В обоих исследованиях не отмечено ухудшения показателей ФВД. Больные бронхиальной астмой в исследование не включались.

Зарубежные исследователи M. Cazzola, P. Noschese et al, оценивали однократное применение небиволола у больных бронхиальной астмой легкого течения [20]. Назначение небиволола вызывало небольшое (8,4%), но достоверное ( $p < 0,05$ ) уменьшение ОФВ<sub>1</sub> через несколько часов (спирометрия проводилась через 2 и 5 часов после приема препарата).

Учитывая вышеизложенное, разработка рекомендаций по терапии больных с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией представляет особый интерес.

Целью данной работы является оценка безопасности и эффективности длительного применения небиволола у больных с сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхообструктивным синдромом.

#### Материал и методы

Наблюдались 17 пациентов (11 мужчин и 6 женщин; средний возраст —  $62 \pm 8$  лет). Длительность наблюдения составляла в среднем 4 месяца.

Критериями включения в исследование были: наличие у пациентов ХОБЛ и/или бронхиальной астмы любой степени тяжести в состоянии ремиссии в сочетании с АГ и/или ИБС с клиническими признаками стенокардии и/или нарушениями ритма сердца (тахикардии, экстрасистолии), постинфарктным кардиосклерозом (инфаркт миокарда в анамнезе).

В исследование не включались больные с брадикардией, АВ-блокадой (II-III степени), сердечной недостаточностью III-IV ф.к. по классификации NYHA.

Диагнозы ХОБЛ и БА базировались на данных опроса, физикального обследования, исследования

функции внешнего дыхания (ФВД). Диагноз и степень тяжести заболеваний оценивались в соответствии с международными критериями GOLD и GINA.

Диагноз ИБС был подтвержден инструментальными методами: пробой с физической нагрузкой под контролем ЭКГ, ЭКГ-мониторированием по Холтеру.

Артериальная гипертензия (эссенциальная) верифицировалась данными суточного мониторирования уровня артериального давления (СМАД) с учетом анамнеза и объективного обследования.

Из 17 больных, включенных в наблюдение, у 4 имеется ХОБЛ (II ст. — у 3, III ст. — у 1 больной), у 10 пациентов — бронхиальная астма (среднетяжелого и тяжелого течения, по 5 пациентов соответственно), у 3 пациентов — сочетание ХОБЛ и БА (ХОБЛ I ст. + БА среднетяжелого течения, ХОБЛ II ст. + БА тяжелого течения, ХОБЛ III ст. + БА среднетяжелого течения).

У 10 пациентов ИБС сочеталась с АГ, у 5 больных была только АГ, а у 2 больных — ИБС. Из 12 пациентов с ИБС у одного диагностирована безболевая ишемия миокарда, у 4 — стенокардия 2 ф.к., у одного — 3 ф.к., у 5 больных ИБС проявлялась нарушениями ритма сердца (предсердная и/или желудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий — у одного пациента). У одного пациента в анамнезе отмечен перенесенный инфаркт миокарда. Из 15 пациентов с АГ у одного имеется 1-я стадия АГ, у 3 — 2-я стадия, 11 больных имеют 3-ю стадию АГ. Первая степень повышения уровня АД отмечается у одного пациента, 2-я степень — у 4 и 3-я степень — у 10.

Все пациенты, страдающие бронхиальной астмой, получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами, а также при необходимости использовали бронхолитические препараты ( $\beta$ -адреномиметики и/или м-холинолитики).

Пациенты с ХОБЛ получали стандартную бронхолитическую терапию: атровент либо беродуал. При тяжелой и крайне тяжелой стадии ХОБЛ добавлялись ингаляционные глюкокортикостероиды (будесонид, флутиказон, беклометазон).

Всем пациентам назначался небиволол от 2,5 до 5 мг в сутки (в средней суточной дозе  $4,43 \pm 1,07$  мг). Доза препарата рассчитывалась с учетом степени выраженности симптомов сердечно-сосудистого заболевания и исходно получаемой терапии. Практически у всех пациентов препарат добавлялся к комплексной антиангинальной и/или антигипертензивной терапии, наряду с ингибиторами АПФ, диуретиками и нитратами. У 6 больных небиволол использовался в качестве монотерапии.

Состояние пациентов (оценка жалоб, физикальное обследование, измерение уровня АД, ЧСС) оценивалось врачом на ежемесячных визитах пациентов в клинику. Кроме того, свое состояние пациенты регистрировали ежедневно в дневниках самонаблюдения, в ко-

торые самостоятельно вносили результаты утреннего и вечернего измерений уровня АД, ЧСС, пиковой скорости выдоха. Пациенты также отмечали изменения в своем самочувствии.

Антиангинальный эффект оценивался по динамике клинических проявлений (частота и тяжесть ангинозных приступов) и толерантности к физической нагрузке (тест с 6-минутной ходьбой), у части больных — ЭКГ-мониторированием по Холтеру (по его результатам оценивался также антиаритмический эффект небиволола).

Антигипертензивный эффект небиволола оценивался на основании данных СМАД, которое проводилось исходно (до назначения препарата) и в конце периода наблюдения. Результаты СМАД также помогли оценивать влияние небиволола на ЧСС у пациентов с предшествующей склонностью к тахикардиям.

При проведении теста с 6-минутной ходьбой изучалась сатурация крови кислородом до и сразу после ходьбы, выраженность одышки в баллах по шкале Borg.

Оценка безопасности применения небиволола проводилась по изменению бронхиальной проходимости (данные аускультации, ФВД). При исследовании ФВД определялись следующие показатели: ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких, объем форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ<sub>1</sub>), отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, максимальные объемные скорости потоков на трех фиксированных уровнях ФЖЕЛ — 25, 50 и 75 % (МОС<sub>25%</sub>, МОС<sub>50%</sub>, МОС<sub>75%</sub>) исходно, через сутки, затем ежемесячно в течение 4 месяцев.

Статистическая обработка данных производилась с использованием компьютерной программы SPSS 11,5 (для оценки достоверности различий между группами до и на фоне лечения при нормальном распределении выборки использовался t-тест для зависимых выборок).

### Результаты и обсуждение

Как уже упоминалось, целью данного исследования была оценка безопасности применения небиволола у больных с наличием бронхообструкции, тогда как эффективность данного селективного  $\beta$ -адреноблокатора в лечении АГ и ИБС не вызывает сомнения.

На фоне приема небиволола не отмечено достоверных изменений показателей бронхиальной проходимости в сторону ухудшения. Напротив, имеется тенденция к увеличению ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub> и отношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ. Данные представлены в табл. 1. Увеличение данных показателей может быть связано с контролем со стороны врача за регулярностью применения терапии по поводу бронхиальной астмы и ХОБЛ.

При анализе данных исследования ФВД следует принимать во внимание, что наиболее убедительно о наличии бронхообструктивных нарушений свидетельствует снижение объемных показателей форсирован-

Таблица 1

Динамика показателей ФВД на фоне приема небиволола (n=17)

Показатель ФВД (в % от должных величин)	исходно (до лечения)	через сутки	через 1 месяц	через 2 месяца	через 3 месяца	через 4 месяца
ФЖЕЛ	90,47±15,35	93,06±18,71	94,53±18,29	93,47±20,86	92,53±16,61	98,79±22,54
ОФВ <sub>1</sub>	68,71±19,28	72,47±20,83*	70,82±21,84	72,65±23,79	69,35±18,82	75,18±25,29
ОФВ <sub>1</sub> /ФЖЕЛ	61,82±15,78	63,0±16,09	60,65±15,47	62,25±14,65	61,12±15,01	64,53±16,45
МОС 25%	58,36±29,42	55,79±24,27	60,21±32,14	65,29±31,56	56,64±27,12	68,14±32,14
МОС 50%	45,93±23,36	45,36±22,48	46,5±30,2	47,36±20,97	43,43±24,77	52,14±30,48
МОС 75%	37,93±13,94	44,21±23,49	37,29±14,32	38,64±18,56	35,0±12,69	41,14±17,05

**Примечание:** данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение; \* p<0,05.

ного выдоха – ОФВ<sub>1</sub> и ФЖЕЛ. Сниженный модифицированный индекс Тиффно, т.е. отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ с еще большей вероятностью, чем сниженный ОФВ<sub>1</sub>, указывает на наличие бронхиальной обструкции, что отражено в международных рекомендациях по ведению больных ХОБЛ (GOLD), тогда как показатели максимальных объемных скоростей потоков на трех фиксированных уровнях ФЖЕЛ (МОС25%, МОС50%, МОС75%) обладают средней воспроизводимостью, подвержены инструментальной ошибке, зависимы от ЖЕЛ и экспираторного усилия [21].

Весьма существенным является факт, что при клинической оценке безопасности и переносимости небиволола не отмечено ухудшения течения БА и ХОБЛ в связи с его применением. Имевшее место обострение ХОБЛ у одного больного было связано с присоединением бактериальной инфекции (что сопровождалось появлением гнойной мокроты и повышением температуры тела). Во время лечения обострения заболевания небиволол не отменялся.

Единичные эпизоды (у двух пациентов) ухудшения течения бронхиальной астмы, возникшие через достаточный промежуток времени, а именно — через три месяца после начала приема небиволола, не связывались с приемом последнего, так как имели четкую связь с воздействием аллергена и психо-эмоциональным стрессом. Обострение бронхиальной астмы у этих двух пациентов повлекло за собой статистически недостоверное снижение средних показателей ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, МОС 25%, МОС 50% и МОС 75% к концу третьего месяца терапии небивололом.

Анализ динамики клинических проявлений заболевания по результатам опроса, а также по данным дневников самонаблюдения показал, что на фоне приема небиволола существенно снизилась частота и выраженность приступов стенокардии, значительно снизилась потребность в приеме нитросорбида (с 4,7±2,3 до 3,0±1,7 таблеток в сутки, p<0,05).

На фоне приема небиволола в качестве монотерапии и в составе комплексной антигипертензивной терапии (ингибиторы АПФ, диуретики) уровни сред-

них систолического и диастолического АД в дневной период стабилизировались на цифрах 123,92 и 74,42 мм рт. ст. соответственно. В ночной период уровень среднего систолического АД составил 112,33 мм рт. ст., диастолического – 63,83 мм рт. ст. На фоне приема небиволола происходило снижение средней ЧСС в дневной период до 73,67 уд/мин, а в ночной – до 61,92 уд/мин.

По данным ЭКГ-мониторирования по Холтеру отмечено снижение количества наджелудочковых и желудочковых экстрасистол.

При анализе данных теста с 6-минутной ходьбой выявлено достоверное (p<0,05) увеличение пройденного расстояния на фоне терапии: исходно оно равнялось 403,47±81,61 м, в конце периода наблюдения оно составляло 432,23±85,61 м, что свидетельствует об увеличении толерантности к физической нагрузке. Также отмечено уменьшение выраженности одышки при ходьбе по шкале Borg – с 2,24 до 1,8 баллов (p>0,05). Не отмечено изменений в показателях сатурации крови кислородом в покое до проведения теста с 6-минутной ходьбой исходно (95,29%) и на фоне лечения небивололом (95,35%). Однако выявлено увеличение сатурации крови кислородом в конце ходьбы при проведении теста на фоне приема небиволола, показатель возрос с 95,82% до 96,41% (p=0,056).

**Выводы**

1. Небиволол в средних терапевтических дозах не вызывает ухудшения бронхиальной проходимости у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и бронхообструктивным синдромом в рамках ХОБЛ и БА.
2. Небиволол у пациентов с бронхообструктивным синдромом обладает антиангинальной и антигипертензивной эффективностью, не ухудшая при этом показатели ФВД.
3. Небиволол может быть рекомендован для лечения пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией при условии динамического наблюдения и тщательного контроля показателей ФВД.

Литература

1. Симонова Ж.Г., Тарловская Е.И., Тарловский А.К. Оценка безопасности применения кардиоселективного  $\beta$ -блокатора небиволола в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца с сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Бюллетень СО РАМН.- №3(109).- 2003.-С. 36-41.
2. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология: Россия.-2003.-67С.
3. Документ о соглашении экспертов по блокаторам  $\beta$ -адренергических рецепторов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2005.- 4(1).-С.99-124.
4. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 1998;339:489-497.
5. Chen J., Radford M.J., Wang Y. et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma// J. Am. Coll. Cardiol., 2001; 37:1950-1956.
6. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные  $\beta$ -блокаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений // Сердце.- том 3.- №3.-С.130-136.
7. Либов И.А., Мравян С.Р., Немировская А.И. Использование  $\beta$ -блокаторов у больных с артериальной гипертензией и хроническими обструктивными заболеваниями легких // Кардиология.-3.-2004.-С.102-105.
8. Ивашкин В.Т., Синопальников А.И. Кардиоселективный  $\beta$ 1-адреноблокатор метопролол и бронхиальная астма // Клиническая фармакология и терапия.- №1.-1993.-С.41-42.
9. Hanneke J. van der Woude, Johan Zaagsma,Dirkje S. Postma, Trea H. Winter, Marinus van Huht, Rene Aalbers Detrimental Effects of  $\beta$ -Blockers in COPD: A Concern for Nonselective  $\beta$ -Blockers // Chest 2005; 127; 818-824
10. Козлова Л.И., З.Р. Айсанов, Чучалин А.Г. В чем опасность длительного применения  $\beta$ -блокаторов у больных ишемической болезнью сердца с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких // Тер. архив.- №3.-2005.-С.18-23.
11. Якушин С.С., Огороков В.Г., Лиферов Р.А. и др. Оценка безопасности применения и антигипертензивная эффективность  $\beta$ 1-кардиоселективного адреноблокатора небиволола у больных с артериальной гипертензией в сочетании с хроническим обструктивным бронхитом // Кардиология.-11.-2002.-С.36-39.
12. Цветкова О.А. Безопасность лечения  $\beta$ -блокатором – метопрололом больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.-2(6).-2003.-С.58-61.
13. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И. и др. Применение селективного  $\beta$ -адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом // Кардиология.-9.-2000.-С.42-44.
14. Остроумова О.Д., Батутина А.М. Выбор безопасного  $\beta$ -блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола // РМЖ.-№9.-том 11.-2003.-С.548-550.
15. Mario Cazzola, MD, FCCP; Paolo Noschese, MD; Gennaro D'Amato, MD and Maria Gabriella Matera, MD, PhD The Pharmacologic Treatment of Uncomplicated Arterial Hypertension in Patients With Airway Dysfunction // Chest. 2002;121:230-241.
16. Christopher J. Dunn and Caroline M. Spencer Celiprolol An Evaluation of its Pharmacological Properties and Clinical Efficacy in the Management of Hypertension and Angina Pectoris // Drug and Aging 7 (5), 394-411, 1995
17. Salpeter SS, Ormiston T, Salpeter E et al. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD003566. DOI: 10.1002/14651858.CD003566.
18. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E et al. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. No.: CD002992. DOI: 10.1002/14651858.CD002992.
19. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни легких. М.:СПб., 1998.- 510 С.
20. Mario Cazzola, MD, FCCP; Paolo Noschese, MD; Maria D'Amato, MD and Gennaro D'Amato, MD Comparison of the Effects of Single Oral Doses of Nebivolol and Celiprolol on Airways in Patients With Mild Asthma// Chest.-2000.-118.-1322-1326.
21. Белов А.А., Лакшина Н.А. Оценка функции внешнего дыхания: Методические подходы и диагностическое значение.- М.:Русский врач, 2002.-67с.

Поступила 15/03-2006