

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЕТА2-АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

DOI: 10.17691/stm2017.9.1.20

УДК 616.12-005.4+616.24-002.3:615.015

Поступила 17.10.2015 г.



Н.Ю. Григорьева, д.м.н., профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии;

М.В. Майорова, аспирант кафедры факультетской и поликлинической терапии;

А.Н. Кузнецов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — изучение клинической эффективности и кардиобезопасности бета2-агониста длительного действия индакатерола у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения с сопутствующей хронической ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов с ХОБЛ и сопутствующей ишемической болезнью сердца в возрасте от 46 до 66 лет (в среднем — 57,2±7,9 года), женщин и мужчин по 10 человек. Все больные с целью лечения ХОБЛ получали бета2-агонист индакатерол в дозе 150 мкг/сут в течение всего периода наблюдения. До и через 3 нед после лечения проведено комплексное обследование, включающее исследование функции внешнего дыхания, тест с 6-минутной ходьбой и суточное ЭКГ-мониторирование.

Результаты. К 3-й неделе лечения все больные отмечали уменьшение основных респираторных симптомов. Объем форсированного выдоха за 1 с до лечения составил 57,64±9,67%, после лечения — 64,72±5,45%. Увеличилась переносимость физических нагрузок, что подтверждает тест с 6-минутной ходьбой (исходно — 345,4±59,2 м, после лечения — 412,8±11,1 м). По результатам повторного (на 3-й неделе) суточного ЭКГ-мониторирования у больных не выявлено новых случаев аритмии, а также усугубления ишемии миокарда.

Заключение. Индакатерол в дозе 150 мкг/сут у больных ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией не влияет на кардиобезопасность.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; хроническая обструктивная болезнь легких; индакатерол.

Как цитировать: Grigor'eva N.Y., Mayorova M.V., Kuznetsov A.N. Application of long-acting β 2-agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant ischemic heart disease. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 156–161, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.20>

English

Application of Long-Acting β 2-Agonists in the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Patients with Concomitant Ischemic Heart Disease

N.Y. Grigor'eva, MD, DSc, Professor, Department of Faculty and Polyclinic Therapy;

M.V. Mayorova, PhD Student, Department of Faculty and Polyclinic Therapy;

A.N. Kuznetsov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

The aim of the investigation was to study clinical efficacy and cardio safety of long-acting β 2-agonist indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) I–II grade in the stage of moderate exacerbation with concomitant ischemic heart disease.

Material and Methods. Twenty patients (10 men and 10 women) with COPD and associated ischemic heart disease aged from 46 to

Для контактов: Майорова Мария Викторовна, e-mail: kapustinamariya@yandex.ru

66 years (average age 57.2±7.9 years) have been examined. All patients received 150 µg/day of β2-agonist indacaterol for the treatment COPD during the entire period of observation. Prior to and 3 weeks after the treatment, a complex examination was carried out, including external respiratory function examination 6-min walk test, and daily ECG monitoring.

Results. By week 3 all patients noted decrease of the main respiratory symptoms. Forced expiratory volume in 1 s before the treatment was 57.64±9.67%, after it reached 64.72±5.45%. Physical load tolerance increased, which is confirmed by 6-min walk test (initially 345.4±59.2 m, after treatment 412.8±11.1 m). The results of repeated daily ECG monitoring (at week 3) did not show any new cases of arrhythmia or aggravation of myocardium ischemia.

Conclusion. 150 µg/day of indacaterol in patients with I–II grade COPD in the stage of moderate exacerbation with concomitant cardiovascular pathology does not affect cardio safety.

Key words: ischemic heart disease; chronic obstructive pulmonary disease; indacaterol.

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) во всем мире. По прогнозам, к 2020 г. это заболевание может занять 5-е место среди двенадцати наиболее распространенных болезней в мире, а также третье место (сейчас шестое) среди причин смертности [1, 2]. По данным некоторых авторов, ведущей причиной смертности больных ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения является не дыхательная недостаточность, а ишемическая болезнь сердца (ИБС) [3]. Крупные эпидемиологические исследования [4, 5] показали, что риск сердечно-сосудистой смертности у больных ХОБЛ повышен в 2–3 раза и составляет около 50% от общего количества смертельных исходов.

Частота сочетания ИБС и ХОБЛ — 18,7–58,3% [6]. В период обострения ХОБЛ стабильная стенокардия наблюдается у 63% больных, прогрессирующая стенокардия — у 57% [7]. Высокая распространенность коморбидной сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии диктует необходимость проведения исследований о влиянии лекарственных средств на содружественную патологию.

При выборе бронхолитических препаратов для лечения больных ХОБЛ с ИБС необходимо учитывать их негативное влияние на сердечно-сосудистую систему. Бесспорными лидерами по отсутствию воздействия на сердце среди базисных лекарственных средств для лечения ХОБЛ являются м-холинолитики. Например, применение тиотропия бромида у больных ХОБЛ с ИБС не сопровождается возникновением аритмий, нарушений гемодинамики и изменением вегетативного статуса пациента [6, 8]. Однако далеко не быстрое наступление лечебного эффекта по сравнению с бета2-агонистами нередко заставляет и врача, и пациента отказываться от использования этого класса лекарственных препаратов, особенно у пациентов с нетяжелыми формами ХОБЛ. В то же время есть доказательства, что применение метилксантинов и короткодействующих агонистов адренергических рецепторов с целью коррекции бронхообструкции и уменьшения вентиляционной гипоксии при сочетании ИБС и ХОБЛ приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, усилению проявлений безболе-

вой ишемии миокарда, сердечным аритмиям [9, 10]. Другие авторы не исключают возможности их применения в случае сочетания кардиальной и легочной патологии при условии тщательного контроля за гемодинамическими и биохимическими показателями [11]. Есть свидетельства о безопасности длительного использования комбинированного препарата Беродуал в терапии подобных больных [12, 13].

В настоящее время лечение пациента с ИБС и хронической сердечной недостаточностью трудно представить без бета-адреноблокаторов. Конечно, при выборе антиангинальных препаратов у таких больных с ХОБЛ должно учитываться их влияние на бронхиальную проходимость и легочную гемодинамику. Долгое время препаратами первого ряда у пациентов с ИБС, имеющих бронхолегочную патологию, считались антагонисты кальция. Проведенные исследования показали, что кроме антиангинального, антиишемического и антигипертензивного эффектов эти препараты обладают еще целым рядом положительных свойств, а именно: антиоксидантным, антиагрегантным, бронхолитическим, снижают давление в легочной артерии и улучшают функцию эндотелия [14]. Однако многочисленными исследованиями (DAVIT, MDPIT и др.) подтверждено, что антагонисты кальция у больных ИБС и сердечной недостаточностью, оказывая хороший антиангинальный эффект, увеличивают сердечно-сосудистую летальность и таким образом ухудшают прогноз [15, 16]. Бесспорно, в этой ситуации предпочтительны бета-адреноблокаторы. Эти препараты (так называемой стартовой линии) оказывают антиангинальное, противоишемическое, антигипертензивное, антиаритмическое действие при острых и хронических формах ИБС, снижают риск и частоту осложнений и смертности, а также улучшают продолжительность и качество жизни (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [14, 17]. У больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ применение бета-адреноблокаторов традиционно рассматривалось как нежелательное из-за возможного появления или усиления бронхиальной обструкции и ухудшения течения легочного заболевания. Проведенное в 1998 г. в США исследование The Cooperative Cardiovascular Project показало, что риск смерти у больных ХОБЛ и бронхиальной аст-

мой, перенесших инфаркт миокарда, в течение 2 лет без терапии бета-адреноблокаторами составляет 27,8 и 19,7%, а при их применении — 16,8 и 11,9% соответственно. Таким образом, у данной категории больных применение бета-адреноблокаторов суммарно снижает риск смерти на 40%. Данные зарубежных обзоров [18–20] свидетельствуют, что селективные бета-адреноблокаторы небиволол и бисопролол не вызывают статистически значимого снижения объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и ухудшения клинического течения бронхообструктивных заболеваний [21–23]. Следовательно, ХОБЛ не является противопоказанием к использованию высокоселективных бета-адреноблокаторов.

В условиях реальной клинической практики перед врачом стоит задача назначить пациенту с ХОБЛ и ИБС своевременное лечение с быстрым наступлением клинического эффекта и положительно влияющее на прогноз жизни пациента. При этом нередко возникают ситуации, когда использование бета2-агониста с одной стороны и бета-адреноблокатора — с другой просто необходимо. Выбор эффективных и безопасных лекарственных препаратов среди представителей этих групп должен быть обоснованным.

С появлением на мировом рынке бета2-агониста длительного действия индакатерола (Онбрез Бризхалер, Novartis, Швейцария) открываются новые возможности в лечении больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Уже существуют исследования, показавшие отсутствие влияния этого препарата на показатели гемодинамики у больных ХОБЛ и хроническими формами ИБС [21–24]. Представляет практический интерес изучение эффективности и безопасности индакатерола при дестабилизации обоих заболеваний у коморбидных пациентов: умеренного обострения ХОБЛ и декомпенсации сердечной деятельности (нестабильность гемодинамических показателей, нарастание хронической сердечной недостаточности в условиях наличия у больного различного рода аритмий). Такие состояния нередко приводят пациентов к госпитализации и требуют быстрого эффекта от лечения. В противном случае возникает опасность развития острого коронарного синдрома, жизнеугрожающих аритмий, с одной стороны, и нарастания дыхательной недостаточности — с другой.

Цель исследования — изучение клинической эффективности и кардиобезопасности бета2-агониста длительного действия индакатерола у больных хронической обструктивной болезнью легких I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения, имеющих сопутствующую хроническую ишемическую болезнь сердца.

Материалы и методы. Обследовано 20 пациентов с ХОБЛ I–II степени тяжести с сопутствующей ИБС в возрасте от 46 до 66 лет (в среднем — $57,2 \pm 7,9$ года), женщин и мужчин было по 10 человек. Стабильная стенокардия II ФК отмечена у 5, III ФК — у 15 чело-

век, у всех больных наблюдалась артериальная гипертензия I–II степени. У 5 больных в анамнезе имелись пароксизмы фибрилляции предсердий, у 3 — пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, у 2 — пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии.

Диагноз ХОБЛ определяли в соответствии с признаками, изложенными в международной программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2014) [2]. Для ИБС использована классификация по ВОЗ (1979) с дополнениями Всероссийского научного общества кардиологов (2007). Диагноз стабильной стенокардии устанавливали на основании общепринятых критериев [13, 17], сердечную недостаточность оценивали по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964).

Критериями включения в исследование были: ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения; сопутствующая стабильная стенокардия не выше III ФК с недостигнутыми целевыми показателями гемодинамики и наличием различного рода аритмий, выявленных при суточном ЭКГ-мониторировании; хроническая сердечная недостаточность II–III ФК.

В исследование не включались больные дыхательной недостаточностью более II степени тяжести, другими легочными заболеваниями, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 мес, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше III ФК.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом НижГМА. Все пациенты дали письменное информированное согласие для научного анализа их данных.

С целью лечения сердечно-сосудистой патологии больным были назначены антиагреганты, статины, антиаритмики, диуретики, сартаны с постепенным титрованием дозы до поддерживающей. В качестве антиангинального и ритмурежающего (у всех пациентов была синусовая тахикардия) препарата был выбран высокоселективный бета-адреноблокатор бисопролол как препарат, доказавший свою эффективность и безопасность у больных ИБС с ХОБЛ по сравнению с антагонистом кальция верапамилом [17].

У всех больных ХОБЛ не была выше средней степени тяжести в стадии умеренного обострения, не требующего назначения антибактериальных препаратов, но, согласно рекомендациям по ведению больных ХОБЛ [2], требующего курсового (при обострении ХОБЛ I стадии) или постоянного (начиная со II стадии ХОБЛ) приема бронхолитиков. Все пациенты с целью лечения ХОБЛ получали бета2-агонист индакатерол в дозе 150 мкг/сут в течение всего периода наблюдения.

Больным проведено полное клинико-инструментальное обследование. Эффективность лечения ХОБЛ оценивали сами пациенты (субъективная оцен-

ка выраженности симптомов, прежде всего кашля), а также путем заполнения специально разработанного протокола исследования. Кашель — один из клинических симптомов ХОБЛ — оценивали по балльной шкале его интенсивности на основании тяжести проявлений: кашель отсутствует — 0 баллов; кашель в течение одного короткого периода — 1 балл; кашель более двух периодов — 2 балла; частый кашель, мешающий повседневной активности, — 3 балла; частый кашель, мешающий повседневной активности, — 4 балла; изматывающий кашель — 5 баллов. Офисное измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводили ежедневно. Суточное ЭКГ-мониторирование («Миокард-Холтер»; «НИМП ЕСН», Россия), исследование функции внешнего дыхания (Spirosift 3000; Fukuda, Япония) и тест с 6-минутной ходьбой выполняли до начала терапии и на 3-й неделе лечения.

Статистическую обработку осуществляли в программе Statistica 8.0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение; SD — среднее квадратичное отклонение. Распределения вариантов изучаемых параметров были нормальными или близкими к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80% шанс обнаружения достоверной разности средних всех изучаемых параметров при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение. Детальный анализ одного из основных клинических проявлений ХОБЛ — кашля — на фоне терапии индакатеролом показал следующее. До начала терапии интенсивность кашля составляла $3,6 \pm 0,5$ балла. После 1-й недели лечения отмечалось статистически значимое снижение интенсивности кашля до $2,2 \pm 0,6$ балла ($p < 0,05$). К 3-й неделе лечения показатель снизился до $0,5 \pm 0,2$ балла ($p < 0,05$ по сравнению с исходным), причем 15 пациентов (75%) отмечали полное исчезновение кашля.

Основной показатель, характеризующий степень бронхиальной обструкции при исследовании функции внешнего дыхания, — ОФВ1 — через 3 нед лечения увеличился на 6% от исходного ($p < 0,05$).

Как упоминалось ранее, применение агонистов адренергических рецепторов с целью коррекции бронхообструкции при сочетании ИБС и ХОБЛ может способствовать развитию сердечных аритмий и усугубить ишемию миокарда [9]. Селективный бета2-агонист длительного действия индакатерол оказывает выраженное быстрое бронхолитическое действие с одновременной стимуляцией секреции слизи и активности реснитчатого эпителия, причем концентрация препарата в крови остается постоянной при однократном приеме. Однако одновременная стимуляция бета-адренорецепторов сердца может не только привести к аритмиям, увеличению ЧСС, но и ослабить действие бета-адреноблокаторов. В связи с этим нами проведена оценка показателей сердечной деятельности, полу-

ченных в ходе суточного ЭКГ-мониторирования: исходно и через 3 нед лечения. Предположить неизменность этих показателей не представлялось возможным, так как дизайн исследования предусматривал активное лечение сердечно-сосудистой патологии у изучаемых пациентов. В нашу задачу входило выявление побочных эффектов индакатерола у больных ХОБЛ при активном лечении ИБС, в том числе при титровании дозы бета-адреноблокатора.

По данным суточного ЭКГ-мониторирования через 3 нед наблюдения зарегистрирована статистически значимая положительная динамика в виде уменьшения ЧСС, а также различного рода аритмий, что прежде всего связано с влиянием назначенного бета-адреноблокатора бисопролола (см. таблицу). Ни

Динамика показателей суточного ЭКГ-мониторирования у пациентов с ХОБЛ и ИБС на фоне лечения индакатеролом ($M \pm SD$)

Показатель	До лечения	Через 3 нед
Средняя ЧСС за сутки, в минуту	78,14±7,44	64,15±6,29*
Средняя дневная ЧСС, в минуту	81,09±11,97	70,18±10,19*
Средняя ночная ЧСС, в минуту	61,11±17,31	54,56±11,12*
Эпизоды синусовой брадикардии	0	У 1 человека
Эпизоды синусовой тахикардии	У 15 человек	У 9 человек
Эпизоды синусовой аритмии	У 17 человек	У 10 человек
Пароксизмы фибрилляции предсердий	У 5 человек	0
Пароксизмы суправентрикулярной тахикардии	У 3 человек	0
Пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии	У 2 человек	0
Единичные НЖЭ	120,41±18,37	78,56±3,42*
Парные НЖЭ	20,41±0,59	12,23±0,91*
Групповые НЖЭ	8,32±4,29	5,93±1,91
НЖЭ по типу бигеминии	4,34±0,56	0,71±0,14
НЖЭ по типу тригеминии	2,05±0,52	0,71±0,42
Общее количество НЖЭ	154,26±17,22	95,21±14,92*
Единичные ЖЭ	212,23±23,03	72,31±16,21*
Парные ЖЭ	8,25±3,12	3,31±1,13
Групповые ЖЭ	5,06±0,42	0,91±0,11
ЖЭ по типу бигеминии	0,38±0,17	0,19±0,07
ЖЭ по типу тригеминии	0,25±0,13	0,51±0,19
ЖЭ по типу R-T	0,13±0,05	0,18±0,02
Общее количество ЖЭ	225,24±8,06	75,32±5,13*
Количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST за сутки	8,02±0,18	1,11±0,34*

Примечание. НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭ — желудочковая экстрасистолия; * — статистически значимая разница значений с данными до лечения; $p < 0,05$.

у одного пациента не произошло усугубления ишемии миокарда. Следует отметить, что ни у одного из 5 включенных в исследование пациентов, имеющих в анамнезе пароксизмы фибрилляции предсердий, ни у одного из 3, имеющих пароксизмы суправентрикулярной тахикардии, и ни у одного из 2 с пароксизмами неустойчивой желудочковой тахикардии в анамнезе не произошло возобновления этих видов аритмий, что подтверждено результатами суточного ЭКГ-мониторирования.

К 3-й неделе лечения все пациенты отмечали выраженное клиническое улучшение, причем регресс касался симптомов как ХОБЛ, так и ИБС. По результатам теста с 6-минутной ходьбой — надежного способа оценки толерантности больных к нагрузкам — у больных увеличилась переносимость физических нагрузок (исходно — 345,4±59,2 м, после лечения — 412,8±11,1 м) ($p < 0,05$). Сказать точно, за счет какого компонента — сердечного или легочного — пациенты стали лучше справляться с нагрузками, не представляется возможным. Ведь и в том, и в другом случае основным клиническим симптомом является одышка, а она у коморбидных пациентов имеет смешанный характер, так как может быть проявлением дыхательной недостаточности, хронической сердечной недостаточности и даже эквивалентом стенокардии. У больных, включенных в исследование, безусловно, имело место улучшение показателей сердечной деятельности, что подтверждают как результаты суточного ЭКГ-мониторирования, так и уменьшение симптомов ХОБЛ. Совместное лечение сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологии привело к значимым положительным результатам.

Заключение. Индакатерол в дозе 150 мкг/сут у больных ХОБЛ I–II степени тяжести в стадии умеренного обострения с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией не влияет на кардиобезопасность.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Adeloye D., Chua S., Lee C., Basquill C., Papan A., Theodoratou E., Nair H., Gasevic D., Sridhar D., Campbell H., Chan K.Y., Sheikh A., Rudan I.; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health* 2015; 5(2), <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases. *Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2014)*.
3. Celli B.R. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med* 2010; 104(6): 773–779, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.12.017>.
4. Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. Стратегия ведения кардиологического пациента, страдающего ХОБЛ. Кардио-пульмонологические взаимоотношения. Сердце

2007; 6(6): 305–309. Avdeev S.N., Baymakanova G.E. Strategy of managing cardiologic patient with COPD. *Cardiopulmonological interrelations. Serdtse* 2007; 6(6): 305–309.

5. Cavaillès A., Brinchault-Rabin G., Dixmier A., Goupil F., Gut-Gobert C., Marchand-Adam S., Meurice J.C., Morel H., Person-Tacnet C., Leroyer C., Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013; 22(130): 454–475, <https://doi.org/10.1183/09059180.00008612>.

6. Краснова Ю.Н., Петухова Е.А., Дзизинский А.А. Безопасность тиотропиум бромида у больных ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Пульмонология 2006; 1: 94–96. Krasnova Yu.N., Petukhova E.A., Dzizinskiy A.A. Safety of tiotropium bromide in COPD patients with associated ischemic heart disease. *Pul'monologiya* 2006; 1: 94–96.

7. Бова А.А., Лапицкий Д.В. Современные подходы к диагностике и лечению ишемической болезни сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Медицинские новости 2007; 9: 7–14. Bova A.A., Lapitskiy D.V. Current approaches to diagnosis and treatment of ischemic heart disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskie novosti* 2007; 9: 7–14.

8. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D., Dahl R., Devins T., Disse B., Dusser D., Joseph E., Kattenbeck S., Koenen-Bergmann M., Pledger G., Calverley P.; TIOSPIR Investigators. Tiotropium respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491–1501, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1303342>.

9. Павленко В.И., Нарышкина С.В. Особенности проявления безболевого ишемии миокарда у больных хронической обструктивной болезнью легких. Кардиология 2012; 52(2): 36–40. Pavlenko V.I., Naryshkina S.V. Manifestations of painless myocardial ischemia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologiya* 2012; 52(2): 36–40.

10. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС. Русский медицинский журнал 2014; 5: 389–392. Kutsenko M.A., Chuchalin A.G. Comorbidity paradigm: COPD and IHD syntropy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2014; 5: 389–392.

11. Явелов И.С. О безопасности длительнодействующих β₂-агонистов. Взгляд кардиолога. Пульмонология 2007; 1: 112–116. Yavelov I.S. About safety of long-acting β₂-agonists. A cardiologist's point of view. *Pul'monologiya* 2007; 1: 112–116.

12. Дворецкий Л.И., Сергеева Е.В. Пожилой больной хронической обструктивной болезнью легких и ассоциированная сердечно-сосудистая патология. Справочник поликлинического врача 2006; 9: 27–35. Dvoretzkiy L.I., Sergeeva E.V. Elderly patient with chronic obstructive pulmonary disease, and associated cardiovascular pathology. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha* 2006; 9: 27–35.

13. Зыков К.А., Агапова О.Ю. Комбинированная бронхолитическая терапия у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и сочетанной сердечно-сосудистой патологией. Практическая пульмонология 2012; 4: 24–30. Zykov K.A., Agarova O.Yu. Combined broncholytic therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant cardiovascular pathology. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2012; 4: 24–30.

14. Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. Кардиоваскулярная терапия

- и профилактика 2008; 7(S4): 1–37. Russian Society of Cardiology. National recommendations about diagnostics and treatment of stable stenocardia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2008; 7(S4): 1–37.
15. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trial II — DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66(10): 779–785, [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(90\)90351-z](https://doi.org/10.1016/0002-9149(90)90351-z).
16. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988; 319(7): 385–392, <https://doi.org/10.1056/nejm198808183190701>.
17. Григорьева Н.Ю., Кузнецов А.Н., Некрасов А.А., Королева Т.В. Сравнительная оценка клинической эффективности и безопасности бета-адреноблокатора бисопролола и антагониста кальция верапамила у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (результаты двухлетнего наблюдения). Системные гипертензии 2011; 1: 31–34. Grigor'eva N.Yu., Kuznetsov A.N., Nekrasov A.A., Koroleva T.V. Comparative assessment of clinical efficacy and safety of β -adrenoblocker bisoprolol and calcium antagonist verapamil in patients with stable angina in combination with chronic obstructive pulmonary disease (results of 2-year observation). *Sistemnye gipertenzii* 2011; 1: 31–34.
18. Jabbour A., Macdonald P.S., Keogh A.M., Kotlyar E., Mellekjaer S., Coleman C.F., Elsik M., Krum H., Hayward C.S. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(17): 1780–1787, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.024>.
19. Etminan M., Jafari S., Carleton B., FitzGerald J.M. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2012; 12(1): 48, <https://doi.org/10.1186/1471-2466-12-48>.
20. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3(4): 329–334, <https://doi.org/10.1177/1753944709339968>.
21. Авдеев С.Н. Онбрез Бризхалер: актуальные вопросы. *Consilium Medicum* 2012; 14(3): 79–86. Avdeev S.N. Onbrez Breezhaler: actual issues. *Consilium Medicum* 2012; 14(3): 79–86.
22. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A., Bugiardini R., Crea F., Cuisset T., Di Mario C., Ferreira J.R., Gersh B.J., Gitt A.K., Hulot J.S., Marx N., Opie L.H., Pfisterer M., Prescott E., Ruschitzka F., Sabaté M., Senior R., Taggart D.P., van der Wall E.E., Vrints C.J.; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S.; Document Reviewers, Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H., Claeys M.J., Donner-Banzhoff N., Erol C., Frank H., Funck-Brentano C., Gaemperli O., Gonzalez-Juanatey J.R., Hamilos M., Hasdai D., Husted S., James S.K., Kervinen K., Kolh P., Kristensen S.D., Lancellotti P., Maggioni A.P., Piepoli M.F., Pries A.R., Romeo F., Rydén L., Simoons M.L., Sirnes P.A., Steg P.G., Timmis A., Wijns W., Windecker S., Yildirim A., Zamorano J.L. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013; 34(38): 2949–3003, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz296>.
23. Worth H., Chung K.F., Felser J.M., Hu H., Rueegg P. Cardio- and cerebrovascular safety of indacaterol vs formoterol, salmeterol, tiotropium and placebo in COPD. *Respir Med* 2011; 105(4): 571–579, <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2010.11.027>.
24. Yorgancioglu A. Indacaterol in chronic obstructive pulmonary disease: an update for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis* 2011; 3(1): 25–36, <https://doi.org/10.1177/2040622311426204>.