

ния заболевания // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: тез. 68-й открытой науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов с междунар. участием, посвящ. 75-летию ВолгГМУ. — Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2010. — С. 252—253.

2. Кабаева Т. И., Осипов Г. А. Роль состава кожного сала в патогенезе акне // Вестник дерматологии и венерологии. — 2004. — № 2. — С. 28—30.

3. Майорова А. В., Шаповалов В. С., Ахтямов С. Н. Угревая болезнь в практике врача дерматокосметолога. — М., 2005.

4. Мордовцев В. Н., Новикова Н. Ф., Алчанян Л. В. Обыкновенные угри // Медицина для всех. — 2000. — № 2 (19). — С. 18—19.

5. Родин А. Ю., Заклякова Т. Н. Антиоксидантный потенциал плазмы больных акне и методы его коррекции // Материалы IV Всероссийского конгресса дерматовене-

рологов. Санкт-Петербург, 6—9 июля 2011 г. — СПб., 2011. — С. 226—227.

6. Самгин М. А., Монахов С. А. Акне // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2005. — № 3. — С. 55—64.

7. Способ лечения угревой болезни: пат. № 2495675 Российская Федерация / Родин А. Ю., Заклякова Т. Н.; патентообладатель ВолгГМУ. Оpubл. 20.10.2013.

Контактная информация

Заклякова Татьяна Николаевна — врач-дерматовенеролог ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кожно-венерологический диспансер», e-mail: Zakljakova@mail.ru

УДК 616.12-008.46+616.24:615.224

ВЛИЯНИЕ МЕЛЬДОНИЯ В СОСТАВЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ И ФУНКЦИЮ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Ю. Е. Лопушкова, Н. Н. Шилина

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

В исследовании показано благоприятное влияние мельдония в составе базисной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких на состояние микроциркуляторно-го русла и функцию внешнего дыхания.

Ключевые слова: мельдоний, микроциркуляция, функция внешнего дыхания, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких.

THE EFFECTS OF MELDONIUM BASELINE THERAPY ON MICROCIRCULATORY PARAMETERS AND RESPIRATORY FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

M. E. Statsenko, S. V. Turkina, Yu. E. Lopushkova, N. N. Shilina

The present study shows that meldonium baseline therapy has a beneficial effect on the microvasculature and respiratory function in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: meldonium, microcirculation, respiratory function, chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease.

Сочетание хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) представляет собой часто встречаемую коморбидную ситуацию, достигая 20—30 % в популяции больных [12], что как представляет собой серьезную проблему формирования сердечно-сосудистого прогноза у этой категории больных, так и усложняет проведение базисной терапии обоих заболеваний [14]. Кроме того, сочетание ХСН ишемической этиологии и ХОБЛ сопровождается взаимоотягощающим пораже-

нием органов-мишеней: сердца, легких, сосудов. Прогрессирование ХОБЛ способно обусловить развитие легочной гипертензии, что, по данным Sunil K. Chhabra с соавт. (2010) [14] определяет высокую частоту развития обострения течения ХСН, развития пульмоногенного отека легких у этих больных, повторных эпизодов ишемии/повреждения миокарда. С другой стороны, присутствие ХСН ишемического генеза может способствовать прогрессированию симптомов дыхательной недостаточности [8].

Результатом реализации общих патогенетических механизмов прогрессирования ХСН и ХОБЛ является активация симпато-адреналовой системы, хронического системного воспаления, перекисного окисления липидов, эндотелиальной дисфункции, что приводит к ремоделированию микрососудистого русла [1].

Лечение больных с ХСН ишемической этиологии и ХОБЛ представляет немалые сложности для общепрактикующих врачей. Это связано с тем, что базисная терапия ХСН, имеющая нейро-гуморальную направленность, с одной стороны, может быть недостаточно эффективна у пациентов с ХОБЛ. С другой — используемые при ХОБЛ бета-адренергические агонисты короткого и длительного действия, за счет стимуляции β_1 -рецепторов миокарда, могут способствовать увеличению частоты аритмий, повышению потребности миокарда в кислороде [11], а также повышению риска нефатальных ишемических событий [13]. Поэтому использование препаратов антигипоксического действия в составе комбинированной терапии как ХСН, так и ХОБЛ безусловно целесообразно.

Высокая антиишемическая эффективность *мельдония* (3-(2,2,2-триметилгидразин) пропионата) продемонстрирована при многих сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе при ХСН [9]. Установлено его положительное влияние на тяжесть проявлений ХСН: препарат увеличивает сократимость миокарда, фракцию выброса и систолический объем, повышает толерантность к физической нагрузке, улучшает самочувствие и качество жизни больных [4]. Мельдоний хорошо зарекомендовал себя в фармакотерапии у больных ХСН и ХОБЛ за счет благоприятного влияния на перекисное окисление липидов [7]. Однако в литературе нам не встретились работы, посвященные комплексному изучению влияния мельдония на микроциркуляцию (МЦ) и функцию внешнего дыхания (ФВД) у пациентов с ХСН и ХОБЛ.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние терапии мельдонием в составе базисной терапии у больных ХСН и ХОБЛ на клинические проявления сердечной недостаточности, показатели МЦ и ФВД.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 60 пациентов обоего пола в возрасте 45—65 лет с ХСН I—III функционального класса (ФК) по классификации ОССН 2002 г. [6] и диагностированной ХОБЛ I—III стадии по классификации GOLD 2011 г. [2]. Все исследуемые пациенты перенесли инфаркт миокарда (ИМ) давностью от 0,5 до 3 лет. Длительность ХОБЛ составила в среднем $(4,9 \pm 0,3)$ лет.

Критериями исключения больных являлись: гемодинамически значимые нарушения ритма сердца, неконтролируемая артериальная гипертензия, отказ от участия или отсутствие достаточной готовности к сотрудничеству, тяжелые психические расстройства, а также

наличие тяжелых сопутствующих заболеваний с неблагоприятным краткосрочным прогнозом или состояния, требующие интенсивного системного лечения. Дизайн исследования одобрен Региональным этическим комитетом (протокол № 1 от 12.02.2014). Все пациенты, включенные в исследование, получали базисную терапию ХСН (эналаприл, бисопролол, при необходимости назначались диуретики, антагонисты альдостерона, антагонисты кальция, нитраты) и ХОБЛ (бета-адреномиметики короткого или длительного действия, М-холинолитики, при необходимости применялись ингаляционные кортикостероиды). В связи с наличием инфаркта миокарда в анамнезе больные, включенные в исследование, принимали антиагреганты — ацетилсалициловую кислоту и/или клопидогрел. Методом простой рандомизации были сформированы 2 группы. Пациенты **1-й группы** — основной ($n = 30$), с ХСН и ХОБЛ, в дополнение к базисной терапии ХСН и ХОБЛ принимали мельдоний (Кардионат, ОАО «STADA CIS») в суточной дозе 1000 мг перорально. Пациенты **2-й группы** — контрольной ($n = 30$), с ХСН и ХОБЛ, использовали только препараты базисной терапии ХСН и ХОБЛ. Длительность наблюдения за больными составила 12 недель. Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы между собой по клинико-демографическим показателям, тяжести течения ХСН и ХОБЛ, дозам препаратов, используемых в качестве базисной терапии обоих заболеваний. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в табл. 1.

Исходно и через 12 недель терапии пациентам проводилась оценка ФК ХСН пациента по тесту 6-минутной ходьбы (ТШХ). Исследование уровня мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP) проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Biomedica (Словакия) на биохимическом анализаторе Liasys (AMS, Италия). Результаты измерений выражались в фмоль/мл. Верхней границей нормы NT-proBNP при использовании данных иммуноферментных наборов считалась концентрация 150 фмоль/мл.

Состояние микроциркуляторного русла исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (Россия). Основные параметры микроциркуляторного русла изучали с учетом общепринятых рекомендаций [5]. На основании показателя микроциркуляции на исходной ЛДФ-грамме и резервного капиллярного кровотока (РКК) при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции (ГТМ). Были выделены следующие ГТМ: нормоциркуляторный, гиперемический, спастический. В тех случаях, когда указать конкретный ГТМ было затруднительно, решающим являлся показатель РКК, отражающий функциональные возможности сосудов МЦ.

Исследование функции внешнего дыхания проводили по общепринятой методике на аппарате SPIROSIFT FUKUDA 3000 (Япония). Определяли объем

Клинико-демографическая характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких

Параметры	1-я группа, основная	2-я группа, контрольная
Число больных, человек	30	30
Возраст, лет	63,7 ± 0,7	64,4 ± 0,5
Мужчины, абс. числа, %	24 (80)	25 (83,3)
Женщины, абс. числа, %	6 (20)	5 (16,7)
ИМТ >25 кг/м ² , человек, %	18 (60)	16 (53,3)
ИМТ >30 кг/м ² , человек, %	10 (33,3)	9 (30)
Курение, человек, %	20 (66,6)	19 (63,3)
ИМ с з. Q/без з. Q, человек, %	20 (66,7) / 10 (33,3)	23 (76,7) / 7 (23,3)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе, %	28 (93,3) / 2 (6,7)	29 (96,7) / 1 (3,3)
ФК ХСН	2,30 ± 0,09	2,50 ± 0,68
Nt-proBNP (фмоль/мл)	298,5 ± 49,3	296,2 ± 42,5
САД, мм рт. ст.	127,2 ± 2,0	129,2 ± 2,1
ДАД, мм рт. ст.	80,3 ± 0,7	82,3 ± 0,5
ЧСС, уд. в мин	66,5 ± 2,0	67,7 ± 1,0
Средняя доза бисопролола, мг/сутки	7,4 ± 2,6	7,8 ± 2,4
Средняя доза эналаприла, мг/сутки	17,3 ± 4,5	16,8 ± 4,9
Средняя доза аторвастатина, мг/сутки	10,0	10,0
Средняя доза ацетилсалициловой кислоты, мг/сутки	100,5 ± 2,2	100,7 ± 2,3
Средняя доза клопидогрела, мг/сутки	75,0	75,0
Средняя доза спиронолактона, мг/сутки	35,4 ± 2,3	35,6 ± 2,4
Средняя доза фуросемида, мг/сутки	26,8 ± 1,7	27,2 ± 1,4
Средняя доза индапамида, мг/сутки	2,5	2,5
Средняя доза атрорента, мкг/сутки	96,5 ± 3,7	97,0 ± 3,9
Средняя доза беродуала, фенотерол гидробромид/ипратропия бромид, мкг/сутки	1115,5 ± 4,3 / 46,2 ± 1,7	1 116,0 ± 4,0 / 46,5 ± 1,2
Средняя доза беклометазона, мг/сутки	625,0 ± 41,5	624,0 ± 2,0

Примечание: ИМ с з. Q — инфаркт миокарда с зубцами Q; ИМ без з. Q — инфаркт миокарда без зубцов Q; АГ — артериальная гипертензия; Nt-proBNP — мозговой натрийуретический пропептид.

форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), индекс Генслера (ОФВ1/ФЖЕЛ), мгновенную объемную скорость в момент выдоха 25 % ФЖЕЛ (МОС25), 50 % ФЖЕЛ (МОС50), 75 % ФЖЕЛ (МОС75). Степень выраженности одышки у больного ХОБЛ оценивали по модифицированной шкале Borg, модифицированной шкале MRC (Medical Research Council Dyspnoea Scale) и CAT — теста (COPD Assessment Test) [2]. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2007. Для определения достоверности различий между данными, полученными в обеих группах, использовался коэффициент Стьюдента, а также точный метод Фишера. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Добавление цитопротектора мельдония к базисной терапии пациентов с ХСН и ХОБЛ сопровождалось улучшением клинического состояния пациентов и результатов теста шестиминутной ходьбы: в 1-й группе пациентов показатели ТШХ улучшились на 10,3 % vs 1,3 % в контрольной. Различия между группами досто-

верны. ФК ХСН снизился на 13,0 % в 1-й группе и на 5,4 % — во 2-й. В конце исследования в 1-й группе пациентов выявлено снижение уровня Nt-proBNP на -5,4 % vs -1,9 % в группе сравнения ($p > 0,05$)

На фоне применения мельдония в составе базисной терапии у пациентов 1-й группы отмечено улучшение клинического течения ХОБЛ по данным шкалы MRC, CAT — теста и шкалы Borg. По данным шкалы MRC, достоверно увеличилась толерантность к физической нагрузке за счет снижения выраженности одышки (в 1-й группе Δ % -25 vs -6,25 во 2-й группе). Также выявлено достоверно положительное влияние терапии мельдонием на качество жизни пациентов, определяемого с помощью CAT-теста (COPD Assessment Test): Δ % -33,1 в 1-й группе vs -3,6 % — во 2-й) и шкалы Borg: Δ % -49,1 в 1-й группе vs -7,7 % — во 2-й).

Исследование исходного состояния микроциркуляторного русла показало, что большинство пациентов ХСН и ХОБЛ имели патологический — гиперемический тип МЦ (табл. 2). В конце 12 недель терапии ХСН и ХОБЛ в основной группе отмечено достоверное уменьшение числа больных с гиперемическим типом микроциркуляции (Δ % -61). В контрольной группе в конце срока лечения благоприятных изменений в микроциркуляторном русле не произошло.

Динамика показателей микроциркуляции у пациентов с ХСН и ХОБЛ

ГТМ	Показатель	1-я группа — основная (n = 30)			2-я группа — контрольная (n = 30)			
		исходно	12 недель	Δ, %	исходно	12 недель	Δ, %	p'
Гиперемический тип МЦ	ПМ, перф. ед.	25,5 ± 1,0	19,1 ± 1,4	-25,0	26,3 ± 0,5	22,8 ± 1,5	-13,3*	НД
	РКК	112,8 ± 3,4	129,4 ± 6,0	14,7*	111,7 ± 1,0	128,5 ± 5,3	15,0*	НД
	Количество человек, %	44,8	17,2	-61,6	50	51	2,0	Д
Спастический тип МЦ	ПМ, перф. ед.	15,4 ± 0,9	18,06 ± 6,30	17,2	5,28 ± 0,90	7,83 ± 3,30	48,2	Д
	РКК	199,7 ± 10,4	150,80 ± 5,33	-24,4*	183,3 ± 7,0	193,4 ± 7,1	5,51	Д
	Количество человек, %	27,5	20,8	-24,3	21,4	22	2,8	Д
Нормоциркуляторный тип МЦ	ПМ, перф. ед.	22,4 ± 1,4	18,8 ± 2,4	-16,0	18,9 ± 0,4	19,0 ± 0,6	0,5	Д
	РКК	130,9 ± 8,3	164,5 ± 7,7	25,6*	138,4 ± 5,7	139,3 ± 5,6	0,65	Д
	Количество человек, %	27,5	62	125,4*	28,6	27	-5,6	Д

*Достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); p' — достоверность различий между процентными долями показателей 1-й и 2-й групп; НД — не достоверно, Д — достоверно.

Также, через 12 недель лечения в 1-й группе уменьшилось количество пациентов со спастическим типом микроциркуляции на 24,3 % ($p < 0,05$) vs 2,8 % ($p > 0,05$) во 2-й. В основной группе больных через 12 недель терапии с включением мельдония прирост пациентов с нормоциркуляторным типом составил 125,4 %. В группе контроля частота встречаемости нормоциркуляторного типа микроциркуляции снизилась на 5,6 %. Разница между группами статистически значима.

Благоприятное влияние базисной терапии с включением мельдония у больных ХСН и ХОБЛ на микроциркуляторное русло, по-видимому, обусловлено способностью мельдония уменьшать вазоспазм и, таким образом, нормализовать тонус кровеносных сосудов [10].

При исследовании ФВД (табл. 3) у пациентов с ХСН и ХОБЛ основной группы было отмечено увеличение ФЖЕЛ (Δ % = 8,4, $p < 0,1$ vs 0,8 % в группе контроля) и достоверное увеличение индекса Генслера

(Δ % = 5,8 vs 0,3 % в группе контроля). Различия между группами были достоверными.

Положительная динамика показателей ФВД при терапии в основной группе пациентов может быть связана с влиянием мельдония на эндотелиальную функцию, а также повышением биодоступности оксида азота [3], что может способствовать уменьшению спастических изменений бронхиального дерева при ХОБЛ. Помимо этого, мельдоний уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином [10], что также может благоприятно влиять на функциональные показатели внешнего дыхания.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что мельдоний в составе базисной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ улучшает клиническое состояние пациентов, показатели микроциркуляторного русла и функцию внешнего дыхания.

Таблица 3

Динамика показателей спирографии и респираторных шкал у пациентов с ХСН и ХОБЛ

Показатель	1-я группа — основная			2-я группа — контрольная			
	исходно	12 недель	Δ %	исходно	12 недель	Δ %	p'
ФЖЕЛ, %	56,8 ± 3,1	61,6 ± 0,7	8,4 [#]	56,5 ± 2,6	57,00 ± 2,64	0,8	Д
ОФВ1, % от должного	52,0 ± 2,7	53,2 ± 0,9	2,3	59,8 ± 2,4	60,1 ± 2,3	0,5	НД
Индекс Генслера, %	61,4 ± 1,6	65,0 ± 0,7	5,8*	63,8 ± 1,4	64,0 ± 1,3	0,3	Д
МОС25, % от должного	50,4 ± 4,7	51,3 ± 4,0	1,7	51,6 ± 2,4	51,8 ± 1,3	0,3	НД
МОС50, % от должного	35,8 ± 2,9	36,3 ± 1,0	1,4	43,8 ± 4,0	44,2 ± 4,0	1,0	НД
МОС75, % от должного	38,8 ± 3,3	39,2 ± 1,0	1,0	43,6 ± 3,9	43,9 ± 4,0	0,6	НД

*Достоверность различий в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$); [#]различия на уровне тенденции по сравнению с исходными значениями ($p < 0,1$). ФЖЕЛ — функциональная жизненная емкость легких; ОФВ1 — объем форсированного вдоха за 1 с; ОФВ1/ФЖЕЛ — отношение ОФВ1 к ФЖЕЛ; МОС25 — мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % ФЖЕЛ; МОС50 — мгновенная объемная скорость после выдоха 50 % ФЖЕЛ; МОС75 — мгновенная объемная скорость после выдоха 75 % ФЖЕЛ; p' — достоверность различий между процентными долями показателей 1-й и 2-й групп; НД — не достоверно, Д — достоверно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ХСН и ХОБЛ добавление к базисной терапии мельдония способствует уменьшению ФК ХСН, достоверно повышает толерантность к физической нагрузке, способствует снижению уровня Nt-proBNP. Отмечено достоверное улучшение клинического течения ХОБЛ по данным шкалы MRC и Borg, CAT-теста.

Применение мельдония в составе базисной 12-недельной терапии у пациентов с ХСН и ХОБЛ сопровождается статистически значимым увеличением количества пациентов с нормоциркуляторным типом микроциркуляции и снижением частоты встречаемости патологических типов микроциркуляции.

Комбинированная терапия с включением мельдония в состав базисной терапии ХСН и ХОБЛ улучшает функцию внешнего дыхания, что проявляется достоверным повышением индекса Генслера и увеличением функциональной жизненной емкости легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бездырев Е. Д., Каличенко Н. А.* Особенности ведения пациентов с ХОБЛ в сочетании сердечно-сосудистыми заболеваниями: метод. рекомендации для врачей. — Кемерово, 2012. — С. 28—34.
2. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / Пер. с англ.; под ред. А.С. Белевского. — М.: Российское респираторное общество, 2012. — 80 с.
3. *Гордеев И. Г., Лучинкина Е. Е., Люсов В. А.* Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации // Российский кардиологический журнал. — 2009. — № 1 (75). — С. 31—37.
4. *Карпов Р. С., Кошельская О. А., Врублевский А. В.* Клиническая эффективность и безопасность милдроната при лечении хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. — 2000. — № 6. — С. 69—74.
5. *Крулаткин А. И., Сидоров В. В.* Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. — М., 2005. — 256 с.
6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность. — 2013. — Т. 14, № 7 (81). — С. 1—94.

7. *Савичева С. В.* Милдронат в фармакотерапии хронической сердечной недостаточности у больных с сочетанием ИБС и хронической обструктивной болезни легких // Сборник материалов III Нац. конгресса терапевтов. — М., 2008. — С. 219.

8. *Стаценко М. Е.* Особенности клинической картины структурно-функциональных параметров сердца и кардиопульмональных взаимоотношений у больных хронической сердечной недостаточностью с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких / М. Е. Стаценко, Д. А. Иванова, О. Е. Спорова, С. В. Фабрицкая // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2011. — № 37. — С. 46—49.

9. *Стаценко М. Е., Туркина С. В.* Использование метаболических средств в комплексной терапии ишемической болезни сердца // Лечащий врач. — 2012. — № 3. — С. 77—82.

10. *Стаценко М. Е., Туркина С. В.* Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы // Лечащий врач. — 2012. — № 7. — С. 62—65.

11. *Cazzola M., Imperatore F., Salzillo A., et al.* Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia // Chest. — 1998. — № 114. — P. 411—415.

12. *Le Jemtel T. H., Padeletti M., Jelic S.* Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. — 2007. — № 49. — P. 171—180.

13. *Martin R. M., Dunn N. R., Freemantle S. N., et al.* Risk of nonfatal cardiac failure and ischaemic heart disease with long acting beta 2 agonists // Thorax. — 1998. — № 53 — P. 558—562.

14. *Sunil K. Chhabra and Mansi Gupta.* Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure: Mechanisms, Diagnostic and Therapeutic Dilemmas // The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences. — 2010. — Vol. 52. — P. 225—238.

Контактная информация

Лопушкова Юлия Евгеньевна — аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: yulija.89@bk.ru