СРАВНЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА БИСОПРОЛОЛА И ЕГО ДЖЕНЕРИКА У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Н.Ю. Григорьева*, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов

Нижегородская государственная медицинская академия. 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких

Н.Ю. Григорьева*, Е.Г. Шарабрин, А.Н. Кузнецов

Нижегородская государственная медицинская академия. 603005, Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1

Цель. Сравнить клиническую эффективность и влияние на функцию эндотелия оригинального бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы. В исследование включены 72 пациента: группа 1 – 36 больных, которым назначен оригинальный бисопролол конкор, группа 2 – 36 больных, которым назначен дженерик бисопролола бипрол. Исходно и через 12 нед лечения проведены проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией; офисное измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) утром в покое через 2 ч после приема бета-адреноблокатора; суточное ЭКГ-мониторирование; исследование функции внешнего дыхания (ФВД), а также изучены концентрации метаболитов оксида азота.

Результаты. Через 12 нед лечения в обеих группах достигнут гипотензивный и антиишемический эффекты, однако значимые данные об улучшении эндотелиальной функции ($p<0,001$) получены только у больных группы 1. При суточном ЭКГ-мониторировании в группе 1 отмечено снижение ЧСС через 12 нед с 98,6±2,5 до 58,6±3,5 уд/мин ($p<0,001$); в группе 2 – с 96,9±4,9 до 66,3±5,6 уд/мин ($p<0,001$). Достигнутая ЧСС в группе 1 была статистически значимо меньше, чем в группе 2 ($p<0,001$). Отрицательные изменения ФВД через 4 нед лечения отсутствовали в обеих группах, однако через 12 нед лечения в группе 2 зарегистрировано статистически значимое снижение показателей ФВД.

Заключение. Проведенное сравнение двух препаратов бисопролола – оригинального и дженерика – у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ выявило большую клиническую эффективность и лучшую переносимость оригинального лекарственного средства.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, хроническая обструктивная болезнь легких, дисфункция эндотелия, бисопролол.

РФК 2010;6(4):497–501

Comparison of clinical efficacy of original bisoprolol and its generic drug in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease

N.Yu. Grigorieva*, E.G. Sharabrin, A.N. Kuznetsov

Nizhny Novgorod State Medical Academy. Minina pl. 10/1, Nizhny Novgorod, 603005 Russia

Aim. To compare clinical efficacy and effect on endothelium function of original bisoprolol and its generic in patients with stable angina and concomitant chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. Patients with the stable angina and COPD (n=72) were included into the study. Patients were randomized for treatment with the original bisoprolol (1st group; n=36) and the generic bisoprolol (2nd group; n=36). Endothelium-dependent vasodilation test, office measurement of heart rate in 2 hours after bisoprolol taking, 24-hour electrocardiogram-monitoring, evaluation of respiratory function, level of nitrogen oxide metabolites were are performed initially and in 12 weeks.

Results. Antihypertensive and antiischemic effects were observed in both groups in 12 weeks of treatment. However significant improvements of endothelial function were detected only in patients of the 1st group. Heart rate reduction from 98.6±2.5 to 58.6±3.5 bt/min ($p<0.001$) was found with the 24 hour electrocardiogram-monitoring after 12 weeks of therapy in the 1st group and from 96.9±4.9 to 66.3±5.6 bt/min ($p<0.001$) in the 2nd group. Reached heart rate level in the 1st group was less than this in the 2nd group ($p<0.001$). Negative changes of respiratory function were absent in the both groups in 4 weeks of treatment, however significant reduction of respiratory indices was registered in the 2nd group after 12 weeks of treatment.

Conclusion. Original bisoprolol is more effective and tolerable than generic bisoprolol in patients with the stable angina and concomitant COPD.

Key words: stable angina, chronic obstructive pulmonary disease, endothelium dysfunction, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2010;6(4):497–501

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): grigoreva28@mail.ru

Согласно Европейским рекомендациям по лечению ишемической болезни сердца (ИБС), бета–адреноблокаторы (БАБ) являются главным средством лечения, то есть препаратами так называемой «стартовой линии» [1,2]. Их применение нормализует и контролирует уровень АД, предупреждает развитие ишемии миокарда и нарушений сердечного ритма, а также значительно уменьшает частоту осложнений и улучшает прогноз жизни кардиологических пациентов (исследования CIBIS-III, MERIT-HF, SENIORS и др.) [3,4,5].

Несмотря на то, что для всех БАБ, в принципе, свойственны одни и те же эффекты (так называемые «класс-эффекты»), в настоящее время нет оснований полагать, что все эти препараты, оригинальные или дженерические, произведенные различными фирмами, будут обладать одинаковой клинической эффективностью [6]. В последнее время даже появился термин "И мы такие же" ("Me too drugs"), отражающий вольную интерпре-

Сведения об авторах:

Григорьева Наталья Юрьевна, *к.м.н., ассистент кафедры факультетской и поликлинической терапии НижГМА*

Шарабрин Евгений Георгиевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии НижГМА*

Кузнецов Александр Николаевич, *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической терапии НижГМА*

тацию данных доказательной медицины и ничем не обоснованное перенесение свойств одного препарата (убедительно доказанных) на другой препарат той же группы, который мог вообще не изучаться в этом качестве [6].

Цель исследования – сравнить клиническую эффективность и влияние на функцию эндотелия оригинального бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией напряжения в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Материал и методы

Диагноз стабильная стенокардия устанавливался на основании общепринятых критериев [1,7]. Использована классификация ИБС по ВОЗ (1979 г.) с поправками ВКНЦ АМН СССР (1984). Сердечная недостаточность оценена по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1964). Диагноз ХОБЛ определялся в соответствии с признаками, изложенными в Международной Программе «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2009) [8]. Степень дыхательной недостаточности (ДН) определялась по выраженности одышки (А.Г. Дембо, 1957).

Критериями включения были:

• стабильная стенокардия не выше III функционального класса (ФК);

• ХОБЛ с дыхательной недостаточностью не более II степени вне обострения.

В исследование не включались больные нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда, перенесенным в течение последних 5 месяцев, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью выше III ФК, ДН более II степени, ХОБЛ в стадии обострения, а также острыми воспалительными и онкологическими заболеваниями.

Обследованы 72 пациента стабильной стенокардией с сопутствующей ХОБЛ в возрасте от 45 до 66 лет (в среднем 56,7±6,9 года), в том числе женщин.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом Нижегородской региональной медицинской ассоциации (протокол № 41/2 от 24.03.2008).

Больным проведены полное клинико-инструментальное обследование, в том числе офисное измерение ЧСС утром в покое через 2 часа после приема БАБ, суточное ЭКГ-мониторирование («Brendwood 8800», Россия), исследование функции внешнего дыхания (ФВД; «Spirosift 3000», Япония), а также изучена функция эндотелия инструментальными и лабораторными методами.

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) оценивали с помощью пробы с реактивной гиперемией, возникающей в плечевой артерии после ее кратковременного пережатия, по методике D.S. Celermajer et al. [9]. Основной характеристикой была степень (в процентах) увеличения диаметра плечевой артерии по сравнению с исходным. Визуализацию плечевой артерии осуществляли с помощью линейного датчика 7 МГц на ультразвуковом аппарате «Acuson 128 XP/10» (США). Эндотелиальную дисфункцию диагностировали при увеличении диаметра плечевой артерии менее чем на 10% от исходного.

Концентрацию нитрат-(NO_3) и нитрит-(NO_2) ионов – метаболитов оксида азота, биохимических маркеров состояния эндотелиальной функции, определяли в сыворотке крови колориметрическим методом с помощью реакции Грисса [10]. Нормальными концентрациями считали NO_2 29,2±0,1 мкмоль/л; NO_3 23,4±0,2 мкмоль/л [11]. При их уменьшении констатировали эндотелиальную дисфункцию.

Исходно все пациенты получали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), диуретики, антиагреганты, а также препараты группы нитратов. С целью исключения влияния последних на результаты диагностических тестов за сутки до их проведения нитраты были отменены, а также исключены другие возможные внешние источники этих химических соединений.

Методом закрытых конвертов больные разделены на две группы, которые были сопоставимы по изучаемым показателям (табл. 1).

Таблица 1. Исходная характеристика изучаемых групп

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
Число больных, n	36	36	-
Женщины, n (%)	10 (28)	11 (31)	0,3
Мужчины, n (%)	26 (72)	25 (69)	0,4
Средний возраст, лет	56,0±6,3	57,2±5,8	0,8
Стабильная стенокардия II ФК, n (%)	20 (56)	22 (61)	0,6
Стабильная стенокардия III ФК, n (%)	16 (44)	14 (39)	0,5
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (28)	14 (38)	0,3
Систолическое АД, мм рт.ст.	166,4±15,9	167,1±13,2	0,8
Диастолическое АД, мм рт.ст.	99,3±8,1	95,8±8,4	0,9
ЧСС, уд/мин	98,6±2,5	96,9±4,9	0,8
Депрессия сегмента ST при суточном ЭКГ-мониторировании, n (%)	25 (69)	29 (80)	0,5
ЭЗВД, %	3,22±1,51	3,21±1,23	0,9
Концентрация NO_2, мкмоль/л	15,73±2,54	15,56±2,84	0,9
Концентрация NO_3, мкмоль/л	17,19±3,51	16,91±2,89	0,8

Отсутствие значимых различий между группами по демографическим характеристикам и исходным значениям АД, ЧСС, а также показателям, характеризующим функцию эндотелия, позволило провести корректный

сравнительный анализ.

Пациентам группы 1 назначен оригинальный бисопролол (Конкор, «Мерк», Германия), группы 2 – его дженерик (Бипрол, ЗАО «Макиз-фарма», Россия). Целевая доза (обеспечение 24-часовой защиты от ишемии при ЧСС 58-62 ударов в минуту при ее офисном измерении) [1,7] была подобрана методом титрования и составила у всех больных 10 мг/сутки. Больные продолжали прием антиагрегантов, иАПФ, диуретиков.

Через 12 недель после указанного лечения всем пациентам повторно проведены клиническое обследование, суточное ЭКГ-мониторирование (СМЭКГ), у всех изучена функция эндотелия. Для воспроизведения исходного уровня физической активности больным согласно дневнику самоконтроля давались рекомендации при повторном СМЭКГ выполнить такой же уровень физической активности. Принимая во внимание наличие сопутствующей ХОБЛ у всех больных, ФВД исследовали через 4 и 12 недель.

Исследование оценено как первичное, проспективное; тип дизайна – «сравнение результатов у одного и того же пациента» и «сравнение результатов в параллельных группах» [12].

Статистическая обработка выполнена при помощи лицензионной программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены в виде M±SD, где M – среднее значение; SD – среднее квадратичное отклонение. Распределение вариант изучаемых параметров было нормальным или близким к таковому, что позволило применить параметрические критерии для статистического анализа. Выборка пациентов была достаточной, чтобы иметь 80%-ный шанс обнаружения статистически значимой разности средних всех изучаемых параметров при 5%-ном уровне значимости ($p < 0,05$). Значения показателя p менее 0,001 приведены как $p<0,001$.

Результаты

Стабильная стенокардия II ФК была у 42 (58%), III ФК – у 30 (42%). Инфаркт миокарда перенесли 24 (33%) пациента. Длительность ИБС составила в среднем 5,3±2,4 года (от 3 до 10 лет), ХОБЛ – 8,9±5,4 лет (от 3 до 15 лет). Все больные имели артериальную гипертонию 1-2-й степени. При поступлении в клинику целевой уровень артериального давления (АД) <130/80 мм рт.ст. наблюдали в группе 1 – у 8 (22%) больных, в группе 2 – у 6 (17%).

На основании результатов пробы с реактивной гиперемией и исследования концентрации метаболитов азота эндотелиальная дисфункция была диагностирована у всех обследованных (см. табл. 1).

В табл. 2 представлены изучаемые показатели на фоне терапии. В группе 1 (принимавшие оригинальный препарат) через 12 недель лечения целевые цифры АД < 130/80 мм рт.ст. достигнуты у всех больных. В результате лечения среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с 7,7±1,2 до 2,3±0,5 в неделю (на 72%; p=0,013), потребность в нитроглицерине (НГ) – с 6,2±1,4 до 2,1±0,5 таблеток в неделю (на 67%; p=0,006). При суточном ЭКГ-мониторировании ишемические изменения миокарда (депрессия сегмента ST более 1 мм) не регистрировались. Отмечено значимое снижение ЧСС с 98,6±2,5 уд/мин (исходно) до 58,6±3,5 (через 12 недель) ($p<0,001$). Целевая ЧСС 58-62 уд/мин при офисном измерении зарегистрирована у всех обследованных. Показатель ЭЗВД увеличился с 3,22±1,51% до 4,92±1,51% ($p<0,001$). Возросли сывороточные концентрации метаболитов оксида азота: NO_2 – с 15,73±2,54 мкмоль/л до 18,53±1,97 мкмоль/л (p=0,002); NO_3 – с 17,19±3,51 мкмоль/л до 20,92±1,82 мкмоль/л ($p<0,001$).

Таблица 2. Изучаемые показатели через 12 недель лечения

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
ЧСС, уд/мин	58,6±3,5	66,3±5,6	0,002
Систолическое АД, мм рт.ст.	125,5±7,9	123,2±9,8	0,3
Диастолическое АД, мм рт.ст.	67,3±7,5	69,8±5,3	0,8
Достижение целевых цифр ЧСС, n (%)	36 (100)	9 (25)	0,002
Достижение целевых цифр АД, n (%)	36 (100)	36 (100)	–
Депрессия сегмента ST при суточном ЭКГ-мониторировании, n (%)	36 (100)	36 (100)	–
ЭЗВД, %	4,92±1,51	3,99±1,12	<0,001
Концентрация NO_2, мкмоль/л	18,53±1,97	15,83±2,19	<0,001
Концентрация NO_3, мкмоль/л	20,92±1,82	17,29±2,87	<0,001

Динамика объёма форсированного выдоха за 1с ($ОФВ_1$) – основного показателя, характеризующего степень бронхиальной обструкции, была следующая: исходно – 69,01±4,61% от должной величины (д.в.); через 4 недели – 68,65±4,78 % от д.в. (p=0,678); через 12 недель – 68,76±2,09 % от д.в. (p=0,592 по сравнению с исходной) (рис. 1).

В группе 2 (принимавшие дженерик) через 12 недель лечения целевые цифры АД отмечены у всех пациентов. В результате лечения среднее количество приступов стенокардии уменьшилось с 8,1±1,5 до 2,1±1,5 в неделю (на 74%; p=0,008), как и потребность в НГ – с 5,4±1,8 до 2,4±0,5 таблеток в неделю (на 56%; p=0,037). По данным суточного ЭКГ-мониторирования, ишемическая депрессия сегмента ST не регистрировалась ни у одного больного. Наблюдалось

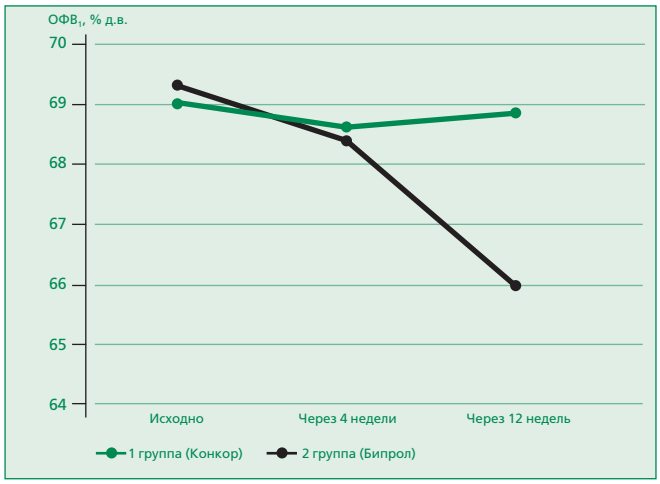

Рисунок 1. $ОФВ_1$ на фоне терапии (% от должного выдоха)

значимое снижение ЧСС с 96,9±4,9 уд/мин до 66,3±5,6 (p<0,001). При офисном измерении целевой диапазон ЧСС достигнут у 9 (25%) пациентов. Степень увеличения диаметра плечевой артерии при изучении ЭЗВД возросла с 3,21±1,23% до 3,99±1,12% (p=0,1), однако статистически значимой динамики показателя не выявлено. Содержание в сыворотке крови метаболита оксида азота NO_2 существенно не изменилось: исходно – 15,56±2,84 мкмоль/л; через 12 недель – 15,83±2,19 мкмоль/л (p=0,7). Концентрация NO_3 также не претерпела изменений: исходно – 16,91±2,89 мкмоль/л; через 12 недель – 17,29±2,87мкмоль/л (p=0,2).

Динамика $ОФВ_1$ была следующая: исходно – 69,21±5,11% от д.в.; через 4 недели – 68,45±3,98 % от д.в. (p=0,711); через 12 недель – 66,01±4,23 % от д.в. (p=0,038 по сравнению с исходной) (см. рис. 1).

По уровню АД уменьшена доза иАПФ эналаприла с 5 до 2,5 мг у 3-х пациентов (8%) группы 1 и у 4-х (11%) – группы 2; уменьшена доза гипотиазида с 25 до 12,5 мг у 4-х пациентов (11%) группы 1 и у 3-х (8%) – группы 2.

Обсуждение

Оригинальный бета-адреноблокатор бисопролол производства компании «Мерк» (Германия) является оригинальным лекарственным средством, свойства и эффекты которого хорошо изучены и были доказаны в рандомизированных исследованиях [5,13,14]. Российский дженерический препарат бисопролола (бипрол) появился сравнительно недавно на отечественном фармацевтическом рынке. Эффективность последнего у больных ИБС и сопутствующей ХОБЛ требует доказательств.

У больных группы 1 и группы 2 наблюдалось статистически значимое снижение ЧСС по сравнению с исходными цифрами, что однозначно свидетельствует о хорошей клинической эффективности как оригинального, так и дженерического препаратов у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ. Однако между группами имелось значимое различие по ЧСС в пользу оригинального препарата конкор.

Мы разделяем суждение Е.Г. Зарубиной с соавт. [15] и В.С. Задионченко с соавт. [16] о важности оценки функции эндотелия для определения риска сердечно-сосудистых осложнений. У больных ИБС в сочетании с ХОБЛ эндотелий находится под воздействием множественных повреждающих факторов, таких как длительно существующая гипоксия, персистирующее воспаление, гемодинамическая перегрузка, курение, которые значительно повышают активность симпатического отдела вегетативной нервной системы и выброс катехоламинов, в частности норадреналина [17]. Увеличивается выработка ангиотензина II, оказывающего мощный вазоконстрикторный эффект. В противовес ему снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простациклин (PGI_2), простагландин E_2 (PGE_2) и оксид азота (NO).

После 12 недель применения оригинального бисопролола наблюдались статистически значимое увеличение ЭЗВД, а также концентрации метаболитов оксида азота по сравнению с исходными величинами. Однако ни один из показателей не достиг нормальных значений: ЭЗВД была ниже нормы в 2,4±0,8 раза, концентрация NO_2 – в 1,6±0,2, NO_3 – в 1,2±0,1 раза, т.е. наблюдалось улучшение функции эндотелия, но не ее нормализация. Повышение концентрации NO_2 и NO_3 однозначно свидетельствовало об увеличении синтеза NO в крови, что в свою очередь определило уменьшение вазоконстрикторных и усиление вазодилатационных реакций.

Дженерический препарат не оказал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения ЭЗВД, а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота.

Мы полагаем, что у больных ИБС с сопутствующей ХОБЛ только оригинальный бисопролол способен улучшить функциональное состояние эндотелия. Механизм такого действия объяснить непросто. Основным эффектом β_1-адреноблокатора бисопролола (как и любого БАБ) является блокада действия катехоламинов на адренергические рецепторы, поэтому улучшение функции эндотелия, по всей видимости, связано с уменьшением активности симпатоадреналовой системы и снижением уровня оксидативного стресса. Одним из возможных механизмов является достижение целевых значений ЧСС и АД, что способствует уменьшению жесткости артериальной стенки. В этом случае пульсовый кровоток вызывает большее механическое растяжение артерий, более выраженную их деформацию, что сопровождается усилением процессов ак-

тивизации ионных каналов, накоплением ионов кальция в цитоплазме и, в конечном итоге, увеличением синтеза оксида азота [18].

Исходно у всех больных имелись нарушения бронхиальной проходимости. Через 12 недель у пациентов группы 1 (принимавших оригинальный препарат) показатели ФВД не изменились. По всей видимости, это обусловлено доказанной высокой кардиоселективностью (1:75) бисопролола.

У обследованных группы 2 (принимавших дженерический препарат) через 4 недели лечения не отмечалось значимой динамики показателей ФВД, однако через 12 недель зарегистрировано статистически значимое уменьшение показателей ФВД, что, однако, не сопровождалось клиническими проявлениями. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме дженерического бисопролола, вероятнее всего, обусловлено качеством его основной молекулы и находящихся в нем вспомогательных веществ, которые могли повлиять на бронхиальную проходимость.

Заключение

Оригинальный препарат бисопролола и изучаемый дженерик у больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ обладают антиишемическим и антигипертензивным эффектами.

Только при назначении оригинального препарата достигаются целевой диапазон ЧСС и улучшение функции эндотелия, что позволяет реализовать долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты и говорить о его большей клинической эффективности.

С целью предупреждения развития нарушений бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующую ХОБЛ, следует назначать оригинальный бисопролол.

Литература

1. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27(11):1341-81.
2. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis. BMJ 1999;318(7200):1730-7.
3. MERIT-HF Study Group. Effects of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized International Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;353(9169):2001-7.
4. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J 2005;26(3):215-25.
5. Willenheimer R., van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. Circulation 2005;112(16):2426-35.
6. Furberg C., Herrington D., Psaty B.M. Class effect. Are drugs within a class interchangeable? Lancet 1999;354:1202-4.
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии: Российские рекомендации (второй пересмотр). Всероссийское научное общество кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6 Приложение 4):1-32.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. Available on http://www.goldcopd.com/download.asp?intId=552
9. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction on children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet 1992;340(8828):1111-5.
10. Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Скрининг метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови человека. Клиническая лабораторная диагностика 2005;(6):15-8.
11. Голиков П.П., Николаева Н.Ю., Гавриленко И.А. и др. Оксид азота и перекисное окисление липидов как факторы эндогенной интоксикации при неотложных состояниях. Патологическая физиология и экспериментальна терапия 2000;(2): 6-8.
12. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины. М: «Геотар-Мед»; 2004.
13. Chatterjee S.S. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8 Suppl 11:S74-7.
14. Harting J., Becker K.H., Bergmann R. et al. Pharmacodynamic profile of the selective beta 1-adrenoceptor antagonist bisoprolol. Arzneimittelforschung. 1986;36(2):200-8.
15. Зарубина Е.Г., Мишина Е.А., Осадчук М.А. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе сочетанных сердечно-легочных заболеваний. Клиническая медицина 2006;84(5):31-4.
16. Задионченко В.С., Нестеренко О.И., Погонченкова И.В. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции у больных хроническим легочным сердцем ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Российский кардиологический журнал 2006;(S):53-9.
17. Sin D.D., Man S.F. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 2003;107(11):1514-9.
18. Шумилина М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. Учебно-методическое руководство. М.: НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН; 2007.

Поступила 30.06.2010
Принята в печать 20.07.2010