

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

Савохина М.В.,¹ Киреев И.В.,¹ Бакуменко М.Г.,² Прокопович Е.Е.,²
Кравченко Е.Ю.²

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков¹
КУОЗ «Харьковская городская студенческая больница» г. Харьков²

Ведение пациентов, страдающих артериальной гипертонией (АГ) в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ), является весьма актуальной проблемой в связи с широкой распространенностью этих заболеваний во взрослой популяции.

По данным ВОЗ, повышенное артериального давления (АД) на сегодня имеют 1,5 млрд людей, в частности 30-45% европейского населения [35], а в Украине в 2012 году зарегистрировано около 12 млн человек с АГ [1, 3].

Как показывают результаты многочисленных международных эпидемиологических исследований, повышенное АД является одним из важнейших среди факторов сердечно-сосудистого риска [8, 39, 41].

АГ как одна из наиболее распространенных патологий человека очень часто сочетается с различными заболеваниями внутренних органов. Почти 90% больных АГ имеют сопутствующие заболевания внутренних органов [9, 12, 13, 20, 25, 40].

ХОЗЛ – проблема, которая стремительно растет во всем мире. В 1990 году ХОЗЛ было на 12-м месте среди ведущих причин инвалидности, а к 2020 году ожидается его перемещение в первую пятерку: после ИБС, депрессий, травмы в результате дорожно-транспортных причин, заболеваний сосудов головного мозга. По прогнозам специалистов, к 2020 году ХОЗЛ займет третье место в структуре причин смертности.

Рост заболеваемости ХОЗЛ вследствие старения населения и влияния факторов риска, в частности курения, наблюдается в большинстве развитых стран мира [26, 30, 47]. Распространенность ХОЗЛ у мужчин и женщин составляет 9,3 и 7,3%, у курильщиков – 26,2 и 2,7% соответственно, а в возрасте 40 лет и старше страдает от этого недуга до 22% взрослого населения [14, 25]. Прогнозы специалистов свидетельствуют о росте доли ХОЗЛ в структуре смертности [34]. Так, если в 1990г. ХОЗЛ было на 6-м месте среди причин смерти, то к 2020 году ожидается его перемещение на 3-ю позицию. Концепция ХОЗЛ, разработанная экспертами ВОЗ, основана на предотвращении этого заболевания (первичная профилактика) и успешном лечении (вторичная профилактика). Однако часто тяжесть и прогноз при ХОЗЛ определяют экстрапульмональные проявления болезни. Поскольку ХОЗЛ болеют пациенты старшего возраста, для его течения характерна высокая коморбидность бронхолегочной и сердечно-сосудистой патологии [11, 23]. Именно сочетание ХОЗЛ с АГ, которое колеблется в пределах от 6,8 до 72,3%, по данным разных авторов, порождает ряд проблем по лечению таких пациентов как в пульмонологии, так и в кардиологии [24, 37]. Анализ литературных источников свидетельствует, что коморбид-

ность ХОЗЛ и АГ наблюдается в 35% случаев [27, 44]. Ведение больных ХОЗЛ в сочетании с АГ, как и другой патологией, представляет собой немалые трудности как для врача общей практики и семейной медицины, так и для узкого специалиста.

Актуальность проблемы сочетанной патологии определяется единичными факторами риска (курение); возрастными морфофункциональными изменениями органов дыхания и сердечно-сосудистой системы; сложностью доказательства «одна болезнь или две», «конкурирующее или сопутствующее заболевание»; трудностями при выборе рациональной терапии; нередким развитием осложнений как вследствие болезней, так и вследствие лечебных мероприятий.

Проблема сочетания ХОЗЛ с патологией сердечно-сосудистой системы связана с тем, что ряд препаратов, которые применяются при ХОЗЛ, могут ухудшить течение ИБС и АГ и наоборот.

Задачи терапии ХОЗЛ в сочетании с АГ: улучшение легочной функции; уменьшение симптомов (одышка, кашель, гипертензии); повышение толерантности к физическим нагрузкам; минимизация побочных эффектов терапии; снижение частоты осложнений (инфаркт миокарда, мозговой инсульт); увеличение продолжительности жизни и снижение смертности.

Лекарственная терапия ХОЗЛ складывается в основном из применения бронхолитиков различного типа и глюкокортикостероидов (ГКС).

Бронхолитики занимают одно из центральных мест в фармакотерапии ХОЗЛ. В целом для лечения ХОЗЛ могут использоваться бронхолитики всех фармакологических групп: β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол), длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), М-холиноблокаторы (ипратропия и тиотропия бромид), теофиллины, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы [12,13, 36, 46]. Выбор между бронхолитиками разных фармакологических групп должен проводиться индивидуально, с учетом доступности этих лекарственных средств, индивидуальных особенностей ответа на лечение и риска нежелательных лекарственных реакций.

Пролонгированные β_2 -агонисты (формотерол и салметерол) не только характеризуются значительной продолжительностью действия, но и высокоселективны в отношении β_2 -адренорецепторов. Наиболее часто в клинической практике применяется препарат формотерол. Салметерол в нашей стране в основном представлен как компонент комбинированного препарата Серетид.

Несмотря на то, что β_2 -агонисты являются высокоселективными препаратами и их активность в основном связана со стимуляцией β_2 -рецепторов бронхов, превышение дозы может вызывать отрицательные реакции со стороны других органов и систем.

Пациенты с ХОЗЛ – как правило, люди среднего и пожилого возраста, в связи с чем особое значение приобретает высокая кардиоваскулярная безопасность формотерола [32].

Поскольку β_2 -рецепторы можно обнаружить в различных тканях, например в левом желудочке, правом предсердии, где они составляют 26 % всех рецепторов, их повышенная стимуляция может вызывать тахикардию, ишемию миокарда и даже нарушение ритма вплоть до трепетания предсердий. Стимуля-

ция β_2 -рецепторов в сосудах также вызывает тахикардию в ответ на снижение диастолического давления. Метаболические изменения, такие как гипокалиемия, могут приводить к увеличению интервала QT, что в свою очередь располагает к развитию сердечной аритмии. Эти побочные эффекты характерны для всех β_2 -агонистов, как пролонгированных, так и короткодействующих (сальбутамол, фенотерол), но они встречаются достаточно редко.

Увеличение ЧСС у больных ХОЗЛ на фоне терапии β_2 -агонистами не только способствуют повышению АД, но и является предиктором увеличения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [32].

При лечении ХОЗЛ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС и АГ) необходимо исключение высоких доз бета-агонистов [16, 36, 46]. Контроль безопасности β_2 -агонистов должен включать анализ данных электрокардиографии, в первую очередь интервала QT, а также уровень калия и глюкозы в сыворотке крови. Это особенно важно учитывать пациентам ХОЗЛ, которые превышают рекомендованные дозы и используют β_2 -агонисты бесконтрольно.

При действии м-холиноблокаторов на сердечно-сосудистую систему возникают тахикардия, усиление сердечных сокращений, увеличение минутного объема сердца, улучшение проводимости и автоматизма, незначительное повышение артериального давления.

Наиболее узкий терапевтический коридор, то есть разница между терапевтической и токсической дозами препарата, имеют метилксантины – теofilлин и его производные. Известны неблагоприятные эффекты действия теofilлина: аритмогенное действие (трепетание предсердий), его свойство повышать систолическое АД, а также увеличивать силу сопротивления и потребность миокарда в кислороде, повышать уровень общего холестерина и коэффициента атерогенности. В настоящее время в международных документах по лечению ХОЗЛ условием применения метилксантинов необходимость контроля их уровня в крови [36, 46].

Теofilлин и его производные не должен быть препаратом первой линии при лечении ХОЗЛ в сочетании с АГ.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС) у больных ХОЗЛ могут улучшить клинические симптомы заболевания и качество жизни, уменьшают число обострений ХОЗЛ. Все ингаляционные ГКС проявляют дозозависимый системный побочный эффект, хотя этот эффект менее выражен, чем у аналогичной дозы оральных ГКС [29, 43, 45]. Однако у больных ХОЗЛ в сочетании с АГ лечение системными ГКС также может сопровождаться нарушением электролитного состава крови – гипокалиемией и гипокальциемией, что оказывает негативное влияние на сократительную функцию миокарда и способствует возникновению аритмий, а также снижается эффективность контроля АД. Глюкокортикостероидная терапия также нередко сопровождается АГ [22].

Основные классы препаратов для лечения АГ являются: бета-адреноблокаторы (БАБ); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ); блокаторы кальциевых каналов (БКК); антагонисты рецепторов ангиотензина

(АРА); диуретики. Антигипертензивная терапия при сопутствующем ХОЗЛ требует комбинированного подхода [37].

БАБ у больных АГ в сочетании с ХОЗЛ должны применяться только высокоселективные (метопролол сукцинат, бисопролол, карведилол, небивалол). Важно помнить, что кардиоселективность уменьшается с увеличением дозы. Чтобы не вызвать ухудшения течения ХОЗЛ, назначать БАБ следует при стабилизации ХОЗЛ с минимальных доз под контролем $ОФВ_1$ и самочувствия больного [16, 36, 46].

Ряд исследований, проведенных у ограниченного числа больных, показали, что применение небольших доз высокоселективных БАБ (бисопролол, небиволол) не ухудшает, и может несколько улучшать бронхиальную проходимость [48].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – эффективные гипотензивные препараты. Назначение ИАПФ у пациентов с ХОЗЛ ограничено возможностью развития бронхоспазма из-за накопления бронхоирритантов (брадикинина и субстанции Р) и возникновения кашля у 10-20% пациентов, что существенно снижает приверженность больных лечению. При этом, не установлено взаимосвязи между дозой ИАПФ и развитием кашля, но необходимо титровать дозу ИАПФ с минимальной до оптимальной под контролем функции внешнего дыхания [28, 42]. Это необходимо учитывать при сочетании АГ и ХОЗЛ.

Однако, согласно данным многоцентровых рандомизированных исследований, нет никаких доказательств о том, что побочные эффекты ИАПФ в виде кашля и бронхоспазма встречаются чаще у больных с ХОЗЛ [15, 33]. ИАПФ в терапевтических дозах не влияют на легочные перфузию и вентиляцию, несмотря на доказанное участие легких в синтезе АПФ. Поэтому, при необходимости назначения гипотензивного препарата больному ХОЗЛ, ингибиторы АПФ являются одними из средств первого выбора [2, 6, 10].

В настоящее время нет данных о неблагоприятном влиянии на дыхательную функцию блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) (лозартан, валсартан, ирбесартан, эпросартан, кандесартан). Поэтому их можно применять как альтернативу ингибиторам АПФ у пациентов ХОЗЛ. Этим препаратам не требуется тщательное титрование дозы и они назначаются один раз в сутки.

Учитывая особенности патофизиологии формирования АГ у пациентов с ХОЗЛ, одной из наиболее перспективных групп препаратов являются антагонисты кальция (АК), которые имеют антигипертензивный, антиангинальный и антиаритмический эффекты, и их применяют в кардиологии более 30 лет [4, 19]. АК являются препаратами выбора при АГ на фоне ХОЗЛ, поскольку не только способны расширять артерии большого круга кровообращения, но и обладают свойствами бронходилататоров, тем самым улучшая вентиляционную функцию легких. Особенностью гипотензивного эффекта АК является его дозозависимость: чем выше доза, тем сильнее эффект. Все без исключения АК снижают давление в системе легочной артерии [7].

АК хорошо зарекомендовали себя в лечении больных с бронхиальной обструкцией и легочной гипертензией. Однако, слишком большие дозы АК спо-

способны подавлять компенсаторную вазоконстрикцию мелких бронхиальных артериол и в этих случаях могут нарушать вентиляционно-перфузионное соотношение и усиливать гипоксемию [7]. Поэтому, при необходимости усиления гипотензивного эффекта АК у больного ХОЗЛ целесообразнее не увеличение дозы, а добавить гипотензивный препарат иного класса (диуретик, блокатор рецепторов ангиотензина, ингибитор АПФ) [17].

У больных с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, осложненными застойной сердечной недостаточностью, у больных с АГ важное место в лечении занимают диуретики. Следует помнить, что применение тиазидных и петлевых диуретиков в качестве антигипертензивной терапии углубляет риск гипокалиемии, особенно при совместном их применении с β 2-агонистами и, особенно, системными стероидами. В результате такой терапии происходит негативное влияние на работу дыхательных мышц, что приводит к прогрессированию дыхательной недостаточности при ХОЗЛ [49]. Применение диуретиков у этой категории больных может вызвать еще большее сгущение крови и повышение риска микротромбообразования.

Внедрение в клиническую практику суточного мониторинга артериального давления (СМАД) значительно расширило возможности диагностики АГ и оценки эффективности антигипертензивной терапии [21].

У больных с бронхообструктивным синдромом при СМАД выявлены нарушения циркадного ритма АД – недостаточная степень ночного снижения АД, что свидетельствует о преимущественном повышении АД в ночное и утреннее время, когда бронхиальная обструкция, а следовательно, и гипоксия наиболее выражены. Также выявлена высокая вариабельность АД в течение суток, что, очевидно, отражает связь АГ у больных с нарушениями функции внешнего дыхания – приступами удушья и использованием бронхолитиков [5, 18, 20].

При лечении больных АГ с ХОЗЛ необходимо учитывать взаимодействие лекарственных препаратов, высокую вероятность развития побочных эффектов, связанных с гипертензивным действием бета-агонистов, и ухудшение бронхиальной проходимости при применении бета-адреноблокаторов.

Перечисленные предостережения входят в современные рекомендации по лечению АГ. Однако исчерпывающей информации о влиянии на функцию внешнего дыхания антигипертензивных препаратов других классов не приводится.

Таким образом, выбор антигипертензивного препарата для лечения больных ХОЗЛ должен основываться на фармакодинамических и фармакокинетических свойствах его, а также конкретной клинической ситуации (возраст, степень АГ, осложнения, сопутствующая патология) с учетом влияния нежелательных эффектов гипотензивной терапии на течение ХОЗЛ.

Литература

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 рік): практичні рекомендації [Текст] / Робоча група з артеріальної гіпертензії Укр. асоц. кардіологів // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – №1. – С. 96-152.

2. Белялов Ф.И. Лечение сочетанных расстройств – 3-е изд. – М.: Медицинская книга; Иркутск; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2007. – 342 с.
3. Богатирьова Р.В. Проблема №1: Про національну стратегію профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні [Текст] / Р.В. Богатирьова // День. – 2013. – №64 (9 квіт.). – С. 10.
4. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Шилова Е.В. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных хроническими обструктивными болезнями легких // Рос. мед. ж. – Т. 11, № 9. – 2003. – С. 55-64.
5. Задионченко В.С., Кузьмичева Н.В., Свиридов А.А. и др. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии при хроническом бронхообструктивном синдроме // Тер. архив. – 2000. – № 1. – С. 51-55.
6. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Некоторые особенности лечения артериальной гипертонии у пожилых больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // РМЖ. – 2004. – Т. 12, № 15. – С. 43-48.
7. Кізуб І.В., Павлова О.О., Сагач В.Ф., Соловійов А.В. Сучасні уявлення про механізм впливу гіпоксії на тонус кровоносних судин // Фізіол. ж. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 112-122.
8. Кваша О.О. Популяційна оцінка внеску факторів ризику серцево-судинних захворювань в смертність за даними 20-річного проспективного дослідження: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – К., 2008. – 40 с.
9. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Яковенко А.Ю. Проблемы диагностики и ведения больных с метаболическим синдромом // Укр. кард. журн. – 2006. – № 4. – С. 98-105.
10. Колесник Т.В. Влияние Диротона на суточный профиль и вариабельность артериального давления у больных с артериальной гипертонией // Укр. мед. часопис. – 2002. – № 5. – С. 107-110.
11. Корж А.Н. Сердечнососудистая патология у больных хроническим обструктивным заболеванием легких / А.Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 41-46.
12. Кочуева М.Н., Савохина М.В., Рубан Л.А. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и гипертоническая болезнь: возможности физической реабилитации у больных с сочетанной патологией // Семейна медицина. – 2013. – №3 (47) – С. 123-128.
13. Кочуева М.Н., Савохина М.В. Хроническое обструктивное заболевание легких: современный взгляд на фармакотерапию // Семейна медицина. – 2013. – №3 (47) – С. 38-42.
14. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Concilium medicum. – 2005. – Т. 7, № 12. – С. 993-996.
15. Матова Е.А. Артериальная гипертония и хронические обструктивные заболевания легких // Здоровье Украины. — 2006. — № 159. — С. 2-3.
16. Наказ Міністерства охорони здоров'я від 27 червня 2013 року № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації хворим на хронічне обструктивне захворювання легені»
17. Ольбинская Л.И., Андрущишина Т.Б., Белов А.А. Эффективность и безопасность антигипертензивной терапии Диротонем у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких // Рос. мед. ж. – 2002. – Т. 10 (10). – С. 53-57.
18. Ольбинская Л.И., Белов А.А., Опаленов Ф.В. Суточный профиль артериального давления при хронических обструктивных заболеваниях легких и при их со-

четании с артериальной гипертензией // Российский кардиологический журнал. – 2000. – № 2. – С. 5.

19. Палеев П.Р., Распопина Н.А., Федорова С.И. и др. Существует ли «пульмоногенная гипертензия»? // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 51-54.

20. Палеев Н.Р., Черейская Н.К., Распопина Н.А. и др. Лечение артериальной гипертензии у больных бронхиальной астмой // Клин. медицина. – 1999. – № 12. – С. 12-15.

21. Сіренко Ю.М. Значення добового моніторингу артеріального тиску для діагностики і лікування артеріальної гіпертензії: Методичні рекомендації. – К., 2002. – 19 с.

22. Стероиды: руководство по применению, побочные эффекты, начало и завершение приема.- Июнь 27, 2014 – <http://www.journal.airmed.com.ua/?p=1828>.

23. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики та терапії ХОЗЛ з супутньою патологією серцево-судинної системи // Укр. пульмон. журн. – 2007. – № 1. – С. 6.

24. Фуштей А.И. Эндотелиальная дисфункция и некоторые прессорные нейрогуморальные субстанции у больных гипертонической болезнью в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких / А.И. Фуштей // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2007. – № 1. – С. 113-116.

25. Чазов Е.И., Чазова И.Е. Руководство по артериальной гипертонии. – Москва: Media Medica, 2005. – 784 с.

26. Христюк Т.М., Федів О.І., Ілюшина А.А. та ін. ХОЗЛ: гетерогенність перебігу // БМВ. – 2012. – № 1. – С. 67– 71.

27. Ambrosino N., Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD // *Respir. Med.* – 2007. – N 10. – P. 1613-1624.

28. Armayer G.M., Lopez L.M. Lisinopril: a new angiotensin-converting-enzyme inhibitor// *Drug. InFtell. Clin. Pharm.* 1988;22:365-372.

29. Barnes PJ, Pedersen S, Busse W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-S53.

30. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs // *PLoS Med.* – 2010. – Vol. 7 (3). – P. 103-107.

31. Celli B.R., Barnes P.J. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 1224-1238.

32. Cazzola M, et al. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998; 114(2): 411-15.

33. Dart R.A., Gollub S., Lazar J. et al. Treatment of systemic hypertension in patients with pulmonary disease – a review // *Chest.* – 2003. – Vol. 123. – P. 222-243.

34. Dewson G., Cohen G.M., Wardlaw A. J. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol / fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Ann. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2008. – N 177. – P. 19 -26.

35. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) [Text] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2159-2219.

36. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, revised 2011.

37. Hainsworth R. Cardiovascular control from cardiac and pulmonary vascular receptors / R. Hainsworth // *Exp. Physiol.* – 2013. – Vol. 20, № 9. – P. 167-172.
38. Huiart L. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD / L. Huiart, P. Ernst, S. Suissa // *Chest.* – 2005. – Vol. 4, № 128. – P. 2640-2646.
39. Jankowski P., Kawecka -Jaszcz K., Czarnecka D. et al. Pulsatile but not coronary patients // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 51. – P. 848-855.
40. Jordan J., Engeli S., Redon J. et al. European Society of Hypertension Working Group on Obesity: background, aims and perspectives // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 897-900.
41. Kokubo Y., Kamide K., Okamura T. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease in a Japanese urban cohort. The Suita Study // *Hypertension.* – 2008. – Vol. 52. – P. 652-659.
42. Lee SC, Park SW, Kim DK. et. al. Iron supplementation inhibits cough associated with ACE inhibitors // *Hypertension.* – 2001; 38(2):166 -170.
43. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-55.
44. Magliano D.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. How to best define the metabolic syndrome // *Ann Med.* – 2006. – Vol. 38. – P. 34-41.
45. Mapp CE. Inhaled glucocorticoids in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1890-1.
46. NICE Clinical Guideline No 12. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care (partial update) (CG 101). NICE (GB) – National Institute for Health and Clinical Excellence, Jun 01, 2010.
47. Peters M.M., Webb K.A., O'Donnell D.E. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD // *Thorax.* – 2006. – N 61. – P. 559-567.
48. Rutten FH, Zuithoff NP, Halk F, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2010; 170:880-887
49. Welte T. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in COPD Patients // *Am. J. respire. Crit. Care med.* – 2009. – Vol. 180. – P. 741-750.