

C.Z.U.: 616.233-007.272-036.12:6161.131.008

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.45>

BENEFICIILE UTILIZĂRII NEBIVOLOLULUI LA PACIENȚII CU BRONHOPNEUMOPATIE OBSTRUCTIVĂ CRONICĂ

Constantin MARTÎNIUC, dr. hab. în șt. med., conf. cercet.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: kim612003@mail.ru

Rezumat.

Pe lângă selectivitatea cardiacă și efectele vasodilatatoare mediate de NO, s-a demonstrat că nebivolol are efecte antiinflamatorii, îmbunătățește funcția endotelială și reduce rigiditatea arterială, sugerând că tratamentul cu nebivolol în BPOC este posibil să fie asociat cu beneficii clinice care nu se limitează la scăderea valorilor tensiunii arteriale. Până în prezent, studiile privind nebivololul la pacienții cu probleme respiratorii au fost doar studii pe termen scurt, restrânse. Beneficiile au fost independente de prezența bolilor cardio-vasculare (CV) manifeste și de utilizarea altor terapii CV și nu au fost asociate cu efecte adverse asupra funcției pulmonare. Interesant de remarcat este faptul că s-a demonstrat o reducere semnificativă a deceselor de orice cauză în rândul pacienților cu BPOC și hipertensiune arterială tratați cu β-blocante cardioselective.

Summary. Benefits of utilisation of nebivolol in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

In addition to cardiac selectivity and NO-mediated vasodilator effects, nebivolol has been demonstrated to have anti-inflammatory effects, improve endothelial function and reduce arterial stiffness, suggesting that nebivolol treatment in COPD is likely to be associated with clinical benefits beyond lowering BP values. To date, studies with nebivolol in patients with respiratory problems have only been conducted in short-term, small studies. Benefits were independent of the presence of overt CV diseases and the use of other CV therapies and were not associated with adverse effects on lung function. Interestingly, a significant reduction in deaths from any cause has been demonstrated among patients with COPD and hypertension treated with cardioselective β-blockers.

Резюме. Позитивные эффекты небивола у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких.

Помимо кардиоселективности и вазодилатирующих эффектов, обусловленных высвобождением оксида азота, было продемонстрировано что небиволол обладает противовоспалительным эффектом, существенно улучшает эндотелиальную функцию и уменьшает артериальную регидность, что позволяет полагать, что лечение небивололом у пациентов с легочной патологией, помимо снижения уровня артериального давления, обладает рядом преимуществ. До настоящего времени клинические исследования с небивололом были проведены в короткий период и у ограниченного количества пациентов. Польза от использования небивола не зависела от наличия конкретной сердечно-сосудистой патологии, от использования в лечении других кардиологических препаратов и не была связана с побочными эффектами в отношении легочной функции. Интересен тот факт, что было продемонстрировано существенное снижение смертности от любых причин у пациентов с ХОБЛ и артериальной гипертензией, получавших кардиоселективные бета-адреноблокаторы.

Introducere.

Prevalența bronhopneumopatiei obstructive cronice (BPOC) este în creștere rapidă la nivel mondial: dacă în anul 1990-2010 BPOC se plasa pe locul al doisprezecelea în structura morbidității [1,2,3], actualmente experții OMS estimează, că până în anul 2025 ea se va fi a treia cauză de deces pe plan mondial, după patologii, cum ar fi cardiopatie ischemică, depresie, leziuni cauzate de accidente rutiere și afecțiuni cerebrovasculare. BPOC este o afecțiune cronică heterogenă caracterizată prin restricționarea progresivă a fluxului de aer asupra căreia terapiile actuale nu au efecte curative. Se

estimează că prevalența globală a BPOC variază între 7,6% și 26,1% , vârsta și statusul de fumător fiind cei mai semnificativi factori de risc [4]. BPOC se asociază cu o serie de comorbidități, printre care se numără hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, cardiopatia ischemică(CPI), insuficiența cardiacă congestivă(IC) și bolile CV (BCV) [4,5].

S-a dovedit, că fumatul este factorul major de risc pentru instalarea BPOC și un factor dominant de risc pentru apariția BCV. Aportul fumatului în creșterea considerabilă a riscului CV la pacienții cu BPOC prezintă un aspect foarte actual și important pentru interniști.

Scopul.

Analiza datelor științifice privind beneficiile și siguranța utilizării beta-blocantului cardioselectiv de generația a treia nebivolol la pacienții cu bronhopneumopatie obstructivă cronică.

Materiale și metode.

În studiul recent a fost utilizată metoda analizei sistematice a literaturii științifice contemporane pentru evaluarea eficacității și siguranței a nebivololului asupra inflamației pulmonare, funcției endoteliale vasculare, rigidității arteriale și parametrilor mecanicii respirației pulmonare. Sursele științifice au inclus articole științifice recenzate, studii clinice randomizate, precum și recomandările oficiale ale organizațiilor internaționale, cum ar fi Organizația Mondială a Sănătății [WHO, 2021]. Principalii parametri ai analizei au inclus evaluarea beneficiilor și efectelor adverse posibile a tratamentului cu nebivolol la pacienții cu BPOC.

Rezultate și discuții.

Sin D.D. și Man S.F. [35] au analizat un număr suficient de mare de dovezi epidemiologice (4 studii cu 26 265 participanți înrolați în total [6-9]), care a relevat o corelație puternică, independentă de fumat, între dereglările respirației pulmonare și creșterea riscului BCV [6-9]. S-a investigat asocierea dintre riscul CV și rata regresiei volumului expirator forțat pe secundă (*forced expiratory volume in 1 second*, FEV), inclusiv un raport bazat pe *Baltimore Longitudinal Study of Aging* (N=883), care a demonstrat creșterea de 5-10 ori a mortalității CV la persoanele care n-au fumat niciodată și care au prezentat o regresie rapidă a FEV1 [10]. Prin urmare, rezultatele unui studiu amplu de cohortă, efectuat în SUA în 2009, care a înrolat 18 342 participanți (cu vârsta >40 ani) din *National Health Interview Survey* 2002, au demonstrat o corelație pozitivă puternică semnificativă între BPOC și riscul CV, chiar și după ajustarea simultană în funcție de comorbidități, factori socio-demografici și parametri ai stilului de viață, inclusiv fumatul. Paralel o analiză caz-control din cadrul aceluiași studiu a constatat un efect independent de fumat al BPOC asupra morbidității prin BCV [11]. Mecanismele fiziopatologice subiacente responsabile de creșterea riscului CV în BPOC rămân neelucidate și discutabile, însă ar putea include *rigiditatea arterială, inflamația și disfuncția endotelială*.

Inițial, utilizarea *β-adreno-blocantelor (BB)* a fost considerată contraindicată la pacienții cu BPOC, presupunându-se că antagonizarea β_2 , agravează bronhoconstricția și duce astfel la exacerbară simptomelor BPOC [12]. Cu toate acestea, o meta-analiză *Cochrane Collaboration*, efectuată în 2005, care a rezumat rezultatele provenite din 20 de studii

randomizate cu BB β_1 -selective (cardioselective) (acetobutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol și practolol; N=680) a concluzionat că acești agenți - indiferent dacă sunt utilizați o singură dată sau repetat pe durata a 2-84 de zile - nu au avut niciun impact asupra FEV₁ sau simptomelor respiratorii, comparativ cu placebo, și că nu au influențat răspunsul FEV1 la β_2 -agoniști [13].

Pe baza dovezilor că riscul CV crescut asociat BPOC ar putea fi cauzat de rigiditatea arterială crescută, de inflamație și disfuncția endotelială, dar și de interacțiunea potențială dintre acești parametri, s-a sugerat că un β -blocant cu efecte antiinflamatorii, dar și de creștere a sintezei de NO ar putea reduce rigiditatea arterială în BPOC și ar putea influența suficient de pozitiv rezultatele CV [14]. Există deja dovezi indirecte că agenți anti-inflamatori cum ar fi corticosteroizii pot reduce probabilitatea apariției evenimentelor CV la pacienții cu BPOC [15]. Mai mult, rezultatele unui studiu retrospectiv caz- control sugerează că intervențiile terapeutice care pot reduce rigiditatea arterială și îmbunătăți funcția endotelială, cum ar fi *statinele* [16], *inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei* [17] și *blocantele receptorilor a angiotensinei II* [17], se asociază de asemenea cu mai puține evenimente CV la persoanele cu BPOC, chiar și în cazul includerii celor care utilizează corticoterapie [18].

Pe lângă selectivitatea cardiacă și efectele vasodilatatorii mediate de NO [19], s-a demonstrat că *nebivolol* are efecte antiinflamatorii [20], îmbunătățește funcția endotelială vasculară [21,22] și reduce rigiditatea arterială [23], sugerând că este posibil ca tratamentul cu nebivolol în BPOC să se asocieze cu beneficii clinice care nu se limitează la scăderea valorilor TA [24]. Nebivolol este un beta-blocant ultraselectiv de generația a treia, indicele de cardioselectivitate (proportia blocadei β_1 -adrenoreceptorilor și blocada β_2 -adrenoreceptorilor) este egal cu 293. Pentru comparație: indicele cardioselectivității atenololului este 15, al metoprololului - 25, bisoprololului - 119 [36]. Doza terapeutică a preparatului NB - 5-10 mg/zi. Preparatul are acțiune prelungită (peste 24 ore, în unele cazuri atinge 30-32 ore).

Până în prezent, studiile efectuate cu nebivolol la pacienți cu probleme respiratorii au fost numai studii pe termen scurt, restrânse [25,26,27]. Astfel, într-un studiu simplu-orb, încrucișat, cu durata de 2 săptămâni care a înrolat pacienți cu BPOC (N=20), tratamentul cu nebivolol s-a asociat cu o reducere medie statistic semnificativă, însă probabil nerelevantă din punct de vedere clinic, de 9.4% a FEV₁ (sau -0,109 l, cu limite ale intervalului de încredere 95% între -0,043 l și -

0,175 l) [25]. În plus, un studiu deschis cu durată de 1 lună efectuat la 30 de pacienți cu bronșită cronică obstructivă stadiul 1 a demonstrat că *nebivolol* nu a provocat agravarea parametrilor spirometriei [25], iar într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, încrucișat, care a înrolat pacienți cu hiperreactivitate bronșică provocată de BPOC, astm bronșic sau de cauză necunoscută (N=24), *nebivolol* nu a avut efecte semnificative asupra restricției fluxului de aer [27].

Trebuie remarcat faptul că un β -blocant neselectiv cu activitate vasodilatatoare mediată de blocada α_1 -adrenergică [12], carvedilol, a fost studiat la pacienți cu IC cronică congestivă (ICC) asociată și BPOC, însă efectele asupra funcției pulmonare nu au fost concludente. Un studiu a constatat că asocierea carvedilolului la schema de tratament a pacienților cu ICC și BPOC nu a determinat restricția semnificativă a fluxului de aer, în timp ce un alt studiu a demonstrat că trecerea de la tratamentul cu un blocant β_1 -selectiv (metoprolol succinat) la carvedilol a provocat scăderea semnificativă a funcției pulmonare [29].

Interesant de remarcat este faptul că un studiu de cohörtă ale cărui rezultate au fost publicate în 2004 (N=1966) a demonstrat o reducere nesemnificativă a deceselor de orice cauză în rândul pacienților cu BPOC și hipertensiune arterială tratați cu β -blocante [30], iar un studiu de cohörtă, observațional, de dată recentă, efectuat la pacienți cu BPOC (N=2230), a evidențiat că la cei tratați cu BB (cardioselective sau neselective) supraviețuirea a fost semnificativ mai mare comparativ cu cei netratați [31]. În plus, studiul respectiv a arătat că utilizarea BB cardioselective la pacienții cu și fără comorbidități CV manifeste s-a asociat cu o probabilitate semnificativ mai mică de deces de orice cauză și de exacerbări ale BPOC, chiar și după ajustarea în funcție de prezența BCV și a hipertensiunii arteriale, și că efectul asupra exacerbărilor BPOC s-a menținut semnificativ chiar și la utilizatorii de β -blocante neselective [31]. În plus, un studiu de cohörtă efectuat recent bazat pe datele privind morbiditatea provenite din Scoția (N=5977) sugerează că utilizarea β -blocantelor la pacienți cu BPOC, în asociere cu terapia inhalatorie consacrată (inclusiv β -agoniști cu durată lungă de acțiune), duce la reducerea semnificativă a mortalității de orice cauză, respectiv de cauze cardiace și respiratorii, la scăderea prescrierii corticoterapiei orale de urgență și a internărilor din cauza BPOC [32]. În studiu randomizat, simplu-orb, observațional, efectuat în laboratorul „Boli nespecifice a aparatului respirator” (Institutul Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”) au fost monitorizați 22 de pacienți (bărbați) cu BPOC de gravitate moderată (indicele

Tiffneau <70%; 50% ≤ VEMS <80%) și HTA gr. 2, de vârstă medie 52,6 ± 2,54 ani și cu vechimea maladiei de fond 14,3 ± 7,7 ani) [36]. Toți pacienții au fost examinați inițial și după 5 săptămâni de tratament cu *nebivolol* (Nebilet, „Berlin-Chemie, Menarini Group”, Germania), în doză unică de 5 mg/zi. Analiza eficacității tratamentului cu *nebivolol* la pacienții cu BPOC și HTA n-a relevat agravarea evoluției BPOC și a sindromului bronhoobstructiv pe parcursul celor 5 săptămâni de tratament. Dinamica indicilor spirometrici ai pacienților observați nu a depistat modificări semnificative ale permeabilității bronșice. Au fost relevate unele tendințe spre creșterea volumului expirator maxim pe secundă (FEV₁), a debitului expirator mediu la jumătatea CV forțate (FEF₂₅₋₇₅) și a capacității vitale forțate (FVC). *Funcția endotelială* a fost estimată pe baza fotopletismografiei computerizate cu efectuarea probei de hiperemie reactivă: se consideră disfuncție endotelială atunci când indicele funcției endoteliale a fost sub 10%. Astfel, în urma tratamentului cu *nebivolol* s-a constatat o dinamică pozitivă a funcției endoteliale: indicii cumulativi ai disfuncției endoteliale (după proba cu hiperemie reactivă) au crescut considerabil de la 7-12 % până la 17-35% (p < 0,05), iar la unii pacienți acesta s-a majorat aproape dublu. Indicele de rigiditate a unei pulsatile s-a micșorat de la 7,91 ± 0,35 inițial până la 7,45 ± 0,33% (p < 0,05), în timp ce indicele de reflecție a rămas practic același: 48,1 ± 2,07 vs 47,7 ± 2,4 m/s. Tendințe similare s-au constatat și în proba cu hiperemie reactivă, în comparație cu statutul ante-curativ. S-a observat o dinamică pozitivă al valorilor presiunii arteriale și FCC: 156,33 ± 15,5 mmHg – inițial și 136,57 ± 18,12 mmHg – după tratament; 86,72 ± 7,4 bătă/min – inițial și 70,56 ± 3,88 bătă/min – postcurativ (p < 0,05). Ecocardiografia cu Doppler a relevat o dinamică semnificativă a presiunii în artera pulmonară (5-12%): PSAP – inițial 44,5 ± 5,5 mmHg și 32,8 ± 4,1 mmHg – după tratament (p < 0,05); PMAP – 26,3 ± 4,2 mmHg inițial și 21,1 ± 2,1 mmHg respectiv, paralel cu creșterea timpului de accelerare a fluxului sistolic pulmonar – 100,5 ± 11,4 msec inițial și 126,1 ± 10,5 msec după tratamentul cu *nebivolol* (p < 0,05). Supravegherea în dinamică a indicilor de rigiditate și reflecție la pacienți cu bronhopneumopatii obstructive cronice ne permite să estimăm eficacitatea tratamentului efectuat, starea proceselor de remodelare vasculară și prognosticul maladiei de bază. *Beneficiile* *nebivololului* au fost independente de prezența BCV manifeste și de utilizarea altor terapii CV și nu s-au asociat cu efecte adverse asupra funcției pulmonare [32]. Faptul că s-a observat o reducere similară a riscului atât pentru obiectivele cardiace cât și pentru cele respiratorii sugerează că

beneficiile exercitate de β -blocante în BPOC ar putea depăși într-adevăr sfera efectelor asupra TA [32]. Deși ipoteza că utilizarea nebivololului la pacienții cu BPOC este sigură și este posibil să se asocieze cu beneficii asupra obiectivelor „delicate” (cum ar fi supraviețuirea) este susținută de rezultatele a trei studii randomizate de dimensiuni mici [30,31,32], de o meta-analiză a studiilor efectuate cu alte β -blocante cardioselective și trei studii ample de cohortă privind utilizarea β -blocantelor în BPOC [25,26,27], este important subliniat că în acest moment o astfel de noțiune este doar o prezumție, fondată pe dovezi indirecte[33]. De exemplu, în studiile clinice, terapiile cu rol în BPOC datorită potențialului anti-inflamator au înregistrat atât succese[33], cât și eșecuri [34].

Concluzii.

Pe lângă selectivitatea cardiacă și efectele vasodilatatorii mediate de oxidul nitric, s-a demonstrat că *nebivolol* are efecte antiinflamatorii, îmbunătățește considerabil funcția endotelială vasculară și reduce rigiditatea arterială, sugerând că este posibil ca tratamentul cu *nebivolol* în BPOC să se asocieze cu beneficii clinice care nu se limitează la scăderea valorilor TA. Beneficiile *nebivololului* au fost independente de prezența BCV manifeste și de utilizarea altor terapii CV și nu s-au asociat cu efecte adverse asupra funcției pulmonare. Sunt necesare studii prospective, randomizate, pentru a oferi un răspuns satisfăcător la problema privind profilul risc-beneficiu asociat utilizării *nebivolol* la pacienții cu BPOC.

Bibliografie.

- Mannino D.M. *COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity*. Chest. 2002;121(suppl 5): 121S-126S.
- Buist A. S., McBurnie M.A. , Vollmer W.M., et al. *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population- based prevalence study*. Lancet. 2007;370:741-750.
- Halbert R. J. , Natoli J. L. , Gano A. , et al. *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J. 2006;28:523-532.
- Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M., et al. *Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data*. Lancet. 2006;367:1747-1757.
- Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. *Complex chronic comorbidities of COPD*. Eur Respir J. 2008;31:204-212.
- Hole D.J., Watt G.C., Davey-Smith G., et al. *Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study*. BMJ. 1996;313:711-715; discussion 715-716.
- Hospers J.J., Postma J.D.S., Rijcken B. et al. *Histamine airway hyperresponsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study*. Lancet. 2000;356:1313-1317.
- Schunemann H.J. Dorn J., Grant B.J., et al. *Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study*. Chest. 2000;118:656-664.
- Speizer F.E. Fay M.E., Dockery D.W., Ferris B.G. Jr. *Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities*. Am Rev Respir Dis. 1989;2:S49-S55.
- Tockman M.S., Pearson J.D., Fleg J.L., Fleg J.L. *Rapid decline in FEV1. A new risk factor for coronary heart disease mortality*. Am J Respir , Crit Care Med. 1995;1:390-398.
- Finkelstein J., Cha E., Scharf S.M. *Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:337-349.
- Ashrafian H., Violaris A.G. *Beta-blocker therapy of cardiovascular diseases in patients with bronchial asthma and COPD: the pro viewpoint*. Prim Care Respir J. 2005;14:236-241.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. *Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev. 2005;(4):CD003566.
- Mason RP, Cockcroft JR. *Targeting nitric oxide with drug therapy*. J Clin Hypertens. 2006;8(suppl 12):40-52.
- Lee TA, Pickard AS, Au DH, et al. *Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med. 2008; 149:380-390.
- Rizos EC, Agouridis AP, Elisaf MS. *The effect of statin therapy on arterial stiffness by measuring pulse wave velocity: a systematic review*. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8:638-644.
- Takami T, Shigemasa M. *Efficacy of various antihypertensive agents as evaluated by indices of vascular stiffness in elderly hypertensive patients*. Hypertens Res. 2003;26:609-614.
- Mancini GB, Ettner M, Zhang B, et al. *Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Am Coll Cardiol. 2006;47:2554-2560.
- Milnzel T, Gori T. *Nebivolol: the somewhat-different β -adrenergic receptor blocker*. J Am Coll. Cardiol. 2009;54:1491-1499.
- Wolf SC, Sauter G, Preyer M, et al. *Influence of nebivolol and metoprolol on inflammatory mediators in human coronary endothelial or smooth muscle cells. Effects on neointima formation after balloon denudation in carotid arteries of rats treated with nebivolol*. Cell Physiol Biochem. 2007;4:129-136.
- Mason RP, Kalinowski L, Jacob RE, et al. *Nebivolol reduces nitroxidative stress and restores nitric oxide bioavailability in endothelium of black Americans*. Circulation. 2005; 112:3795-3801.

22. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. *Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, doubleblind. crossover study*. Circulation. 2001;104:511-514.
23. McEniery CM, Schmitt M, Qasem A, et al. *Nebivolol increases arterial distensibility in vivo*. Hypertension. 2004;44:305-310.
24. Dal Negro R. *Pulmonary effects of nebivolol*. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2009;3:329-334.
25. Cazzola M, Matera MG, Ruggeri P, et al. *Comparative effects of a two-week treatment with nebivolol and nifedipine in hypertensive patients suffering from COPD*. Respiration. 2004;71:159-164.
26. Iakushin SS, Okorokov VG, Liferov RA, et al. *Assessment of safety and antihypertensive efficacy of a cardioselective beta-blocker nebivolol in patients with hypertension and concomitant chronic obstructive bronchitis*. Kardiologiya. 2002;42:36-39.
27. Murthys H, Giebelhaus V, Von Fallois J. *Nebivolol (nebilet) a β -blocker of the third generation - also for patients with obstructive lung diseases?*. Z Kardiol. 2001;90:760-765.
28. Kotlyar E, Keogh AM, Macdonald PS, et al. *Tolerability of carvedilol in patients with heart failure and concomitant chronic obstructive pulmonary disease or asthma*. J Heart Lung Transplant. 2002;21:1290-1295.
29. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. *Differences between β -blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial*. J Am Coll Cardiol. 2010;55:1780-1787.
30. Au DH, Bryson CL, Fan VS, et al. *B-blockers as single-agent therapy for hypertension and the risk of mortality among patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Med. 2004; 117:925-931.
31. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. *B-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Arch Intern Med. 2010;170:880-887.
32. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. *Effect of beta-blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study*. BMJ. 2011;342:d2549.
33. Rabe KF. *Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease*. Br J Pharmacol. 2011;163:53-67.
34. Rennard SI, Fogarty C, Keisen S, et al. *The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:926-934.
35. Sin D.D., Man S.F. *Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality*. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2:8-11.
36. Martiniuc C., Braniște T. *The use of beta-blocker Nebivolol in patients with chronic pulmonary disease in association with arterial hypertension*. Revistă medico-chirurgicală. Iasi, Romania. 2012, 116(1), 218-221.