

**Т.О. Перцева,
Л.І. Конопкіна,
Б.О. Басіна**

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕЧНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ХОЛІНОЛІТИКА ТРИВАЛОЇ ДІЇ НА ЕТАПАХ ДОВГОТРИВАЛОЇ МЕДИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

*Державний заклад «Дніпропетровська медична академія
Міністерства охорони здоров'я України»
кафедра факультетської терапії та ендокринології
(зав. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Т.О.Перцева)*

Ключові слова: *хронічне
обструктивне захворювання
легень, холінолітик тривалої дії,
медична реабілітація*
Key words: *chronic obstructive
pulmonary disease, long-term
anticholinergic, medical
rehabilitation*

Резюме. *В статті приведені результати довготривалої (в течение 9 місяців) терапії больних хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) II и III стадий с включением в программы лечения Спиривы®HandiHaler®. Доказано, что при условиях хорошего комплаенса пациентов комплексное длительное лечение приводит к улучшению клинической симптоматики и вентиляционной функции лёгких, повышения насыщенности кислородом артериальной крови и тканей, а в большинстве случаев – к стабилизации и концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе, хотя и на более высоком уровне, чем у практически здоровых людей. Все изложенное выше улучшает активность больных ХОЗЛ и характеризует высокую эффективность их длительной медицинской реабилитации при применении лечебных программ Спиривы®HandiHaler®.*

Summary. *The article presents results of long-term (9 months) treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) of II and III stages with inclusion of Spiriva®HandiHaler® in treatment programs. It is shown that under conditions of good compliance of patients' comprehensive long-term treatment leads to improvement of clinical symptoms and lung ventilation function, increases oxygen saturation of arterial blood, and tissues, and in most cases stabilizes concentration of nitric oxide in exhaled air, although at a higher level than in healthy persons. All mentioned above improves physical activity of patients with COPD and characterizes high efficiency of long-term rehabilitation in application of Spiriva®HandiHaler®.*

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності, оскільки асоціюється з неухильним зростанням захворюваності, розповсюдженості, інвалідності та смертності [3, 7, 10]. Незважаючи на те, що згідно з чинними європейськими та національними стандартами для лікування хворих на ХОЗЛ регламентовано застосування найсучасніших лікарських засобів [4, 11], і на сьогодні прийом найновітніших інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІГКС) не завжди викликає усунення запальної реакції у нижніх дихальних шляхах пацієнтів, а використання нових генерацій бронходилататорів не завжди призводить до стабільного бронходилататорного ефекту. І дотепер не розроблено однозначних рекомендацій щодо вибору бронходилататорів тієї чи іншої фармакологічної групи

згідно з їх вибіркоким найкращим впливом на клініко-функціональні й лабораторні показники, а вплив різних бронходилататорів при тривалому їх застосуванні на рівень фізичної активності хворих на ХОЗЛ у повсякденному житті (з використанням об'єктивних методів контролю) практично не вивчався.

Усе вищезазначене обґрунтовує необхідність розробки та впровадження методів ефективної довготривалої медичної реабілітації хворих на ХОЗЛ, починаючи з ранніх етапів формування патології.

Метою нашого дослідження було: визначити ефективність та ступінь безпечності застосування тіотропію броміду (Спірива®HandiHaler® «Boehringer Ingelheim Pharma GmbH», Німеччина, «Pfizer International Inc.», США) на етапах довготривалої медичної реабілітації хворих на

ХОЗЛ, оцінити вплив препарату на клініко-функціональний статус пацієнтів, ступінь насиченості киснем артеріальної крові й тканин, виразність локального запалення та фізичну активність.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було включено 14 хворих на ХОЗЛ II та III стадій. Усі хворі дали письмову згоду на проведення дослідження.

Формулювання клінічних діагнозів ХОЗЛ проводилось згідно з рекомендаціями Наказу МОЗ України № 128 від 19 березня 2007 року «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів». У дослідження не включалися хворі з тяжкою супутньою патологією інших органів та систем (серцево-судинної, шлунково-кишкового тракту, сечовивідних шляхів, органу зору тощо).

Усі хворі до включення у дослідження приймали комбінований препарат Беродуал-Н (по 4–8 інгаляційних доз на добу), до складу якого входять короткодійний β_2 -агоніст (фенотерол) та короткодійний холінолітик (іпратропіуму бромід), з або без ІГКС згідно зі стадією захворювання (табл. 1), а також сальбутамол (по 200 мкг на прийом) – за потребою. При рандомізації хворих Беродуал-Н був замінений на Спіриву®HandiHaler®.

Таблиця 1

Розподіл обстежених хворих залежно від стадії ХОЗЛ

Стадія ХОЗЛ	Попереднє лікування	Призначене лікування
II (n = 9)	Беродуал-Н®	Спірива®HandiHaler®
III (n = 5)	Беродуал-Н® + Беклазон-Еко	Спірива®HandiHaler® + Беклазон-Еко

На етапі рандомізації один пацієнт був включений із дослідження у зв'язку з непереносимістю лактулози, котра міститься у порошковому доставочному пристрої HandiHaler® як наповнювач. Непереносимість у хворого проявилась посиленням задишки зразу ж після інгалювання першої дози лікарського засобу. Після відміни препарату стан хворого протягом доби відновився.

Повний 9-місячний курс лікування Спіривою® у дозі 18 мкг один раз на добу пройшли 13 хворих. Протягом дослідження кожен хворий був обстежений 4 рази: до призначення препарату

(на візиті 1), а також через 3, 6 та 9 місяців лікування (на візитах 2, 3 та 4 відповідно).

Середній вік обстежених хворих становив $59,2 \pm 2,9$ року; чоловіків було 12 (92,9 %), жінок – 1 (7,1 %); середня тривалість захворювання становила $13,4 \pm 3,9$ року. Усі хворі були «активними курцями» у минулому або на теперішній час, індекс «пачка/рік» становив $32,3 \pm 3,2$.

Ефективність призначеної терапії оцінювалась через 3, 6 та 9 місяців лікування за зміною показників клінічної симптоматики (виразності задишки та кашлю, характеру й кількості мокротиння) та вентиляційної функції легень, показника сатурації кисню (SpO_2), рівня оксиду азоту у повітрі, що видихається (NO_{ex}) – для характеристики ступеня виразності локального запалення, пройденої протягом 6 хвилин дистанції (6-minute walk test – 6MWT) – для характеристики фізичної активності хворих, а також за рівнем комплаєнсу.

Виразність задишки оцінювалась за рекомендованою для хворих на ХОЗЛ шкалою Британської медичної ради (Medical Research Council (MRC)), котра має 5 градацій оцінки ступеня задишки [14]:

1 = я відчуваю задишку тільки при значному фізичному навантаженні;

2 = я задихаюсь, коли швидко йду по рівній місцевості або підіймаюсь на схил;

3 = через задишку я ходжу по рівній місцевості повільніше, ніж люди мого віку, або у мене зупиняється дихання, коли я йду по рівній місцевості у звичному для мене темпі;

4 = я задихаюсь після того, як пройду приблизно 100 м, або після декількох хвилин ходьби по рівній місцевості;

5 = я надто сильно задихаюсь, щоб виходити з дому, або я задихаюсь, коли одягаюсь чи роздягаюсь.

Виразність кашлю оцінювалась за 5-бальною шкалою [8]: 0 балів – кашель відсутній; 1 бал – кашель рідкий, не привертає уваги; 2 бали – кашель частий, але не знижує активності; 3 бали – кашель частий, знижує активність; 4 бали – кашель привертає увагу протягом більшої частини дня.

Характеристики мокротиння (характер та кількість) оцінювались за Савченком В.М. [6].

Оцінка вентиляційної функції легень (з вимірюванням рівня об'єму форсованого видиху за першу секунду ($ОФВ_1$) у відсотках до належних величин (% належн.) із урахуванням співвідношення $ОФВ_1$ /форсована життєва ємність легень ($ФЖЄЛ$) за абсолютними значеннями показників ($ОФВ_1/ФЖЄЛ$)) проводилась методом

комп'ютерної спірометрії на апараті Master Screen Body/Diff («Jager», Німеччина) вранці натще. Зворотність бронхообструкції оцінювалась за зміною абсолютного значення ОФВ₁ (мл) після інгалювання 400 мкг сальбутамолу. Аналіз даних спірографічного дослідження проводився згідно з вимогами міжнародних стандартів [11] та рекомендаціями вітчизняних вчених [1].

Оцінка показника SpO₂ (у відсотковій кількості гемоглобіну, насиченого киснем (%)), що характеризує насиченість киснем артеріальної крові та тканин, здійснювалась за допомогою пульсоксиметричного методу з використанням апарату Sat 816 (Bitmos, Німеччина).

Концентрація NOex визначалась за допомогою портативного NO-аналізатора NIOX MINO[®] (Aerocrine AB, Швеція) перед проведенням спірометричного дослідження під час кожного візиту пацієнта у клініку. Як одиниці вимірювання використовували 1 ppb (part per billion), що означає одну молекулу газу на 10⁹ молекул повітряної суміші, яку видихує пацієнт. Контрольну групу для дослідження концентрації NOex склали 10 практично здорових осіб аналогічного віку та статі.

Комплаєнс хворих на ХОЗЛ оцінювали за кількістю прийнятих капсул Спіриви[®]HandiHaler[®] за певний проміжок часу відносно до тієї кількості препарату, котра повинна була б бути прийнятою за цей період, та виражали у відсотках. Повним комплаєнсом вважався такий, що знаходився у межах від 80 до 120%, неповним – такий, що знаходився поза цими межами.

Безпечність застосування препарату оцінювали за виникненням у хворих побічних ефектів.

Статистична обробка матеріалів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані у пакетах програм EXCEL-2003 (№ 74017-641-9475201-57075) та STATISTICA 6.0 (№ 31415926535897) [2, 5].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На етапах спостереження хворих на ХОЗЛ на тлі прийому Спіриви[®] було відзначено поступове покращення клінічних проявів захворювання. Після завершення повного курсу лікування (через 9 місяців) симптоми покращились досить суттєво порівняно з вихідними даними на візиті 1 (табл. 2).

Щодо показників вентиляційної функції легень, співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ у всіх обстежених хворих на усіх етапах лікування було

нижчим за 0,7, що характеризувало наявність та/або превалювання у них бронхообструктивних змін.

Таблиця 2

Клінічні показники у хворих на ХОЗЛ до та після лікування холінолітиком пролонгованої дії

Показники	Рівні показників (М ± m)	
	до лікування	після лікування
Задихка (бали)	1,91 ± 0,16	1,00 ± 0,19**
Кашель (бали)	1,27 ± 0,14	0,64 ± 0,15*
Харкотиння (бали)	0,91 ± 0,21	0,36 ± 0,15*

Примітки: * – p < 0,01 для зміни рівня показника; ** – p < 0,001 для зміни рівня показника

Незважаючи на те, що через 3 місяці лікування Спіривою[®]HandiHaler[®] рівень ОФВ₁ у цілому по групі підвищився усього на 5,4 %, становив 65,4 ± 3,58 % належн. порівняно з 60,0 ± 2,80 % належн. на етапі до прийому препарату, що за критерієм Стьюдента було недостовірним (p > 0,05), втім рівні показника підвищились абсолютно у всіх обстежених, що за критерієм знаків та критерієм Вілкоксона для двох сполучених сукупностей було суттєвим з високим ступенем достовірності (табл. 3).

При подальшому спостереженні хворих на етапах їх лікування були виявлені певні індивідуальні коливання значень ОФВ₁.

Так, через 6 місяців лікування з включенням у лікувальні програми Спіриви[®]HandiHaler[®] (на візиті 3) у 2 (15,4 %) хворих рівні показника знизились до початкових значень, аналогічних тим, що були у них на візиті 1, що було пов'язано з вірусною інфекцією. Проте ще через 3 місяці (на візиті 4) рівні ОФВ₁ у них підвищились порівняно з вихідними даними на візиті 1 на 8,0 та 3,49 % відповідно, перевищивши також рівні показника і на візиті 2.

У 1 (7,7 %) хворого, незважаючи на те, що рівень ОФВ₁ через 3 місяці лікування (на візиті 2) підвищився більше ніж удвоє, через 6 місяців (на візиті 3) він досить суттєво знизився, хоча й залишався на дещо вищому рівні порівняно з вихідними даними, та через 9 місяців лікування повністю досяг початкового рівня. Індивідуальний аналіз показав, що нестабільність

вентиляційної функції у цьому випадку була пов'язана з неповним комплаєнсом хворого, яка становила менше 80 % вже після того, як його

стан значно покращився через 3 місяці регулярного лікування.

Таблиця 3

Зміни рівнів показників у хворих на ХОЗЛ на етапах їх лікування порівняно з вихідними значеннями на візиті 1

Показники	Через 3 місяці лікування – на візиті 2 (кількість хворих (абс./%))			Через 6 місяців лікування – на візиті 3 (кількість хворих (абс./%))			Через 9 місяців лікування – на візиті 4 (кількість хворих (абс./%))		
	підвищення	без змін	зниження	підвищення	без змін	зниження	підвищення	без змін	зниження
ОФВ ₁	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (84,6±10,0)	2 (15,4±10,0)	0 (0,0)	12 (92,3±7,4)	1 (7,7±7,4)	0 (0,0)
p	p ₂₋₁ < 0,001			p ₃₋₁ < 0,001			p ₄₋₁ < 0,001		
NOex	6 (46,2±13,8)	2 (15,4±10,0)	5 (38,5±13,5)	10 (76,9±11,7)	0 (0,0)	3 (23,1±11,7)	6 (46,2±13,8)	3 (23,1±11,7)	4 (30,8±12,8)
p	p ₂₋₁ > 0,05 (критерій знаків) p ₂₋₁ < 0,05 (критерій Вілкоксона)			p ₃₋₁ < 0,05			p ₄₋₁ > 0,05 (критерій знаків) p ₄₋₁ < 0,05 (критерій Вілкоксона)		
SpO ₂	6 (46,2±13,8)	7 (53,9±13,8)	0 (0,0)	9 (69,2±12,8)	4 (30,8±12,8)	0 (0,0)	9 (69,2±12,8)	4 (30,8±12,8)	0 (0,0)
p	p ₂₋₁ < 0,01			p ₃₋₁ < 0,01			p ₄₋₁ < 0,01		
6MWT	10 (76,9±11,7)	3 (23,1±11,7)	0 (0,0)	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
p	p ₂₋₁ < 0,01			p ₃₋₁ < 0,01			p ₄₋₁ < 0,01		

Примітки: p – достовірність змін рівнів показників (за критерієм знаків та/або критерієм Вілкоксона); 1, 2, 3, 4 – нумерація візитів хворих

Щодо сатурації кисню, рівень показника SpO₂ до призначення Спіриви®HandiHaler® в цілому по групі становив 97,0 ± 0,42 %, що й на цьому етапі характеризувало досить високий рівень насиченості киснем артеріальної крові та тканин обстежених нами хворих на ХОЗЛ II та III стадій. Проте навіть за цих умов через 3 місяці лікування з включенням Спіриви®HandiHaler® (на візиті 2) показник підвищився майже у половини хворих, залишившись практично на тому ж рівні у решти з них (у 46,2 та 53,8 % обстежених відповідно), що в цілому характеризувало достовірну значущість змін показника за критерієм знаків та критерієм Вілкоксона. Незважаючи на те, що через 6 місяців лікування (на візиті 3) рівень SpO₂ порівняно з вихідними даними за абсолютною величиною в цілому по групі змі-

нився незначучо (а рівень SpO₂ з фізіологічних основ не може змінюватись на велике значення), становив 97,8 ± 0,42 % (p > 0,05 за критерієм Ст'юдента), за направленістю змін він підвищився ще у більшій кількості хворих, що характеризувало достовірність цих змін (див табл. 3). Через 9 місяців лікування (на візиті 4) показник залишився на тому ж рівні, що й на візиті 3 (97,8 ± 0,42 %). Слід зазначити, що за увесь період лікування рівень SpO₂ не знизився у жодного хворого (табл. 3). Таким чином, простежена нами динаміка рівня показника SpO₂ свідчить про певне посилення насиченості киснем артеріальної крові та тканин хворих на ХОЗЛ при довготривалому лікуванні їх Спіривою®.

За даними кореляційного аналізу, через 3 місяці терапії хворих на ХОЗЛ з включенням у програми лікування Спіриви®HandiHaler® між змінами рівнів $ОФV_1$ та SpO_2 зв'язку відзначено не було ($r = 0,020$), проте через 6 та 9 місяців прийому препарату кореляційний зв'язок між змінами цих показників був позитивним середнього ступеня виразності ($r = 0,423$ та $r = 0,474$ відповідно). Це свідчить про позитивний взаємопов'язаний вплив лікарського засобу як на вентиляційну функцію легень хворих на ХОЗЛ, так і на насиченість киснем їх артеріальної крові та тканин за умов довготривалого використання сучасного бронходилататора – холінолітика подовженої дії.

Рівень NO_{ex} на візиті 1 в цілому по групі хворих на ХОЗЛ становив $19,6 \pm 2,23$ ppb, що перевищувало рівень у практично здорових осіб ($13,8 \pm 2,50$ ppb) на 42,0 % ($p < 0,05$). Це може відображати наявність великої концентрації NO у дихальних шляхах як за рахунок наявності цієї хімічної сполуки у газовій фазі тютюнового диму (при активному тютюнопалінні пацієнтів), так і через посилення синтезу її з амінокислоти L-аргініну під впливом NO -синтази (найбільш імовірно – макрофагальної). З одного боку, підвищена кількість NO у дихальних шляхах може зумовлювати негативний вплив його на респіраторну систему, оскільки оксиданти інактивують інгібітори протеаз, підвищуючи тим самим активність еластази, котра руйнує еластичний каркас легень [13]. З іншого боку, макрофагальний NO відіграє важливу роль у підтримці місцевого імунного гомеостазу респіраторного

тракту, беручи участь у протиінфекційному захисті шляхом посилення внутрішньоклітинного руйнування мікроорганізмів [9]. Гіпоксія ж може призводити до зниження синтезу NO [12]. Аналізуючи літературні дані, можна стверджувати, що для хворих на ХОЗЛ важливим з точки зору фізіологічних потреб є досягнення, з одного боку, певного рівня NO у дихальних шляхах (швидше за все, більш високого, аніж у здорових осіб), а, з другого, – досягнення певної стабільності щодо темпів синтезу цієї сполуки.

Через 3 місяці лікування з включенням у лікувальні програми Спіриви®HandiHaler® (на візиті 2) рівень NO_{ex} у цілому по групі хворих змінився незначучо, становив $22,5 \pm 4,21$ ppb ($p > 0,05$ порівняно з вихідними даними). Привернуло увагу те, що динаміка показника була різною: у 2 (15,4 %) хворих показник залишився на початковому рівні, у решти – практично в однаковому відсотку як підвищився (в одному випадку – надто значучо), так і знизився. Таким чином, за критерієм знаків показник змінився недостовірно, хоча за критерієм Вілкоксона він підвищився (табл. 3., рис. 2.).

Через 6 місяців лікування (на візиті 3) рівень NO_{ex} підвищився хоча й недостовірно, проте у переважній більшості хворих (рис. 3), становив в цілому по групі $24,0 \pm 3,97$ ppb ($p > 0,05$ порівняно з початковими значеннями), і лише у 3 (23,1 %) пацієнтів за індивідуальними показниками він дещо знизився порівняно з вихідними даними.

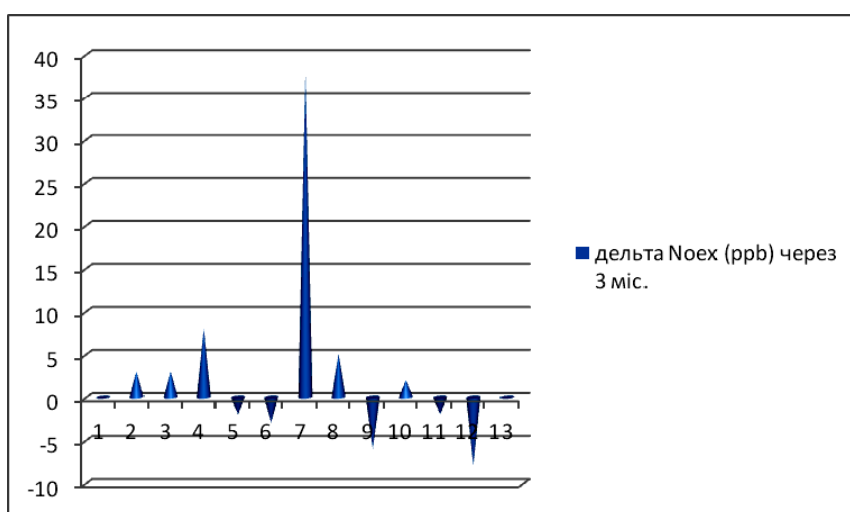


Рис. 2. Динаміка змін рівнів NO_{ex} у хворих на ХОЗЛ через 3 місяці лікування з включенням Спіриви® порівняно з вихідними даними

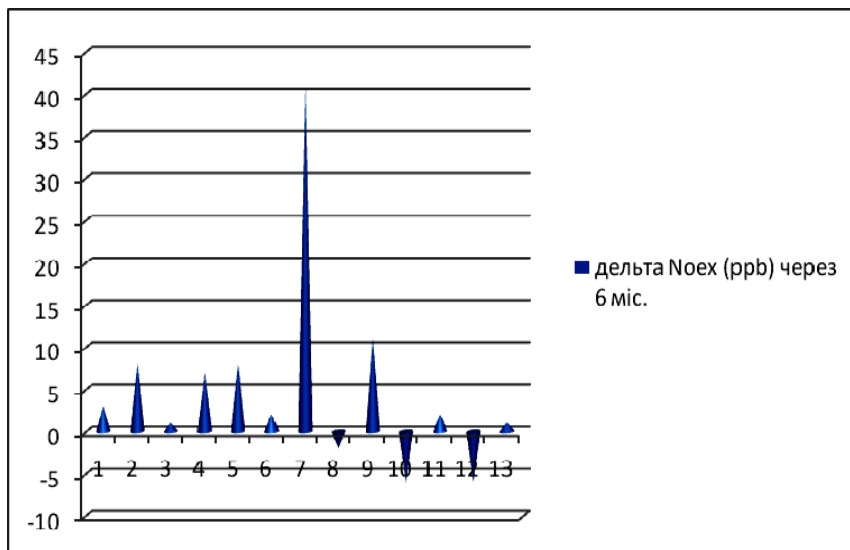


Рис. 3. Динаміка змін рівнів NOex у хворих на ХОЗЛ через 6 місяців лікування з включенням Спіриви® порівняно з вихідними даними

Через 9 місяців лікування (на візиті 4) рівень NOex становив у цілому по групі $20,9 \pm 3,88$ ppb ($p > 0,05$ порівняно з початковими значеннями). За критерієм знаків порівняно з вихідними

даними він мав лише тенденцію до підвищення ($p > 0,05$), за критерієм Вілкоксона – підвищився значущо ($p < 0,05$), на що суттєво вплинули дані одного хворого (табл. 3; рис. 4).

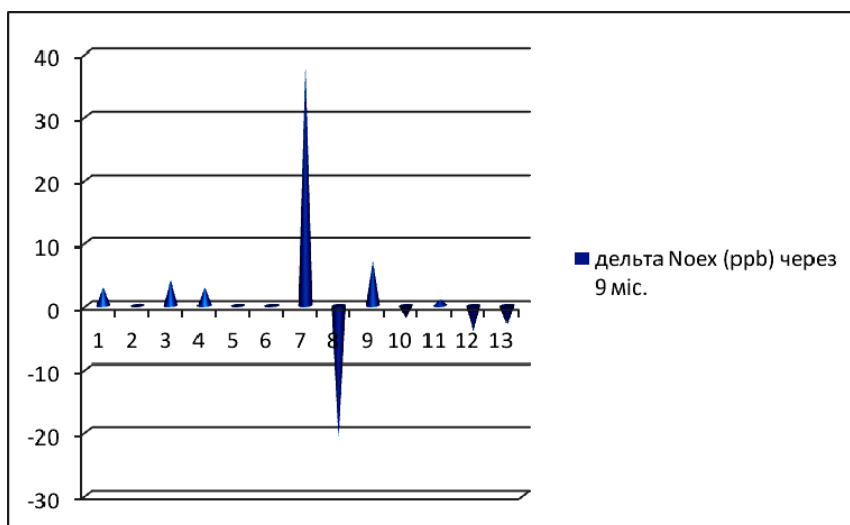


Рис. 4. Динаміка змін рівнів NOex у хворих на ХОЗЛ через 9 місяців лікування з включенням Спіриви® порівняно з вихідними даними

При проведенні індивідуального аналізу привернуло увагу те, що на візиті 1 у 3 (23,1%) хворих, у яких рівень NOex був найвищим (вищим за 20 ppb), у подальшому динаміка змін була досить різною. Так, у одного з них (хворий № 7) показник значущо підвищився через 3 місяці лікування й залишався таким на усіх етапах спостереження (рис. 2, 3, 4), становив 22, 60, 63 та 60 ppb відповідно на візитах 1, 2, 3 та 4. У одного хворого (хворий № 8) показник значно

знизився на останньому етапі спостереження (див. рис. 2, 3, 4), становив 32, 37, 30 та 11 ppb відповідно на візитах 1, 2, 3 та 4. Ще у одного хворого (хворий № 10) показник залишався стабільно високим протягом усього періоду лікування (40, 42, 34 та 38 ppb відповідно на візитах 1, 2, 3 та 4). Отримані результати обґрунтовують необхідність проведення подальших досліджень з метою визначення діагно-

стичної значущості такого показника, як NOex на етапах лікування хворих на ХОЗЛ.

Щодо результатів 6MWT, вже на візиті 2 (через 3 місяці лікування з включенням Спіриви®HandiHaler®) 10 хворих із 13 (76,9 %) пройшли більшу дистанцію, ніж на попередньому візиті (див. табл. 3). На етапі 6- та 9-місячного лікування усі обстежені (100 %) пройшли значно більші дистанції – на 25–50 м довші, аніж до включення у лікувальні програми Спіриви®. Отримані результати показали, що довготривала бронходилатуюча терапія з використанням тіотропію броміду призводить до покращення переносимості фізичного навантаження хворими на ХОЗЛ та у зв'язку з цим може бути використана для підвищення ефективності легеневої реабілітації хворих на ХОЗЛ.

При прийомі Спіриви®HandiHaler® протягом 9 місяців був відзначений у цілому повний комплаєнс хворих на ХОЗЛ (у межах 80–100 %), за винятком 1 випадку, про який йшлося вище (комплаєнс становив менше 80 %). У жодного хворого не було виявлено небажаних побічних явищ, котрі б потребували відміни препарату, що

характеризує високий рівень безпечності при тривалому застосуванні Спіриви®HandiHaler®.

ВИСНОВКИ

1. Комплексне довготривале (протягом 9 місяців) лікування хворих на ХОЗЛ II та III стадій з включенням у програми лікування холінолітика тривалої дії (Спірива®HandiHaler®) за умов хорошого комплаєнсу пацієнтів приводить до покращення клінічної симптоматики й вентиляційної функції легень, підвищення насиченості киснем артеріальної крові й тканин та забезпечує у більшості випадків певну стабільність складних процесів, пов'язаних з участю NOex, що, зрештою, покращує фізичну активність хворих, а, отже, й характеризує високу ефективність їх медичної реабілітації.

2. Довготривале (протягом 9 місяців) використання хворими на ХОЗЛ Спіриви®HandiHaler® добре переноситься та не викликає побічних явищ, котрі б потребували відміни препарату.

3. Препарат Спірива®HandiHaler® може бути рекомендований як препарат вибору при проведенні довготривалої медичної реабілітації хворих на ХОЗЛ.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Инструментальні методи дослідження функції зовнішнього дихання при захворюваннях бронхо-легеневої системи: метод. рекомендації / Ю.М.Мосговой, Т. В. Константинович-Чічерель, О.М. Колошко, Л. В. Распутіна. – Вінниця, 2000. – 36 с.

2. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

3. Порівняльні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пульмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2001–2005 рр. – К., 2006. – 45 с.

4. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»: наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. – К., 2007. – 146 с.

5. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

6. Савченко В. М. Формализованная система базовых клинических показателей для оценки состояния больных хроническими необструктивными и обструктивными болезнями легких / В. М. Савченко // Укр. пульмонолог. журнал. – 2001. – № 2. – С. 46–50.

7. Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання / Ю.І. Фещенко // Нова медицина. – 2005. – № 1. – С. 18–20.

8. Эффективность и безопасность доксофиллина в лечении больных ХОЗЛ / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, М. А. Полянская [и др.] // Укр. пульмонолог. журнал. – 2008. – № 3 (61). – С. 32–36.

9. Aoshiba K. Alveolar wall apoptosis causes lung destruction and emphysematous changes / K. Aoshiba, N. Yokohori // Am. J. Respiratory Cell Molecular Biology. – 2003. – Vol. 28. – P. 555–62.

10. Carverlet P. M. Chronic obstructive pulmonary disease / P. M. Carverlet, P. Walker // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 1053–1061.

11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. – Copyright, 2010. – MCR VISION, Inc.

12. Tudor RM. Cellular and molecular mechanisms of alveolar destruction in emphysema: an evolutionary perspective / R. M. Tudor, T. Yoshida // Am. Thoracic Society. – 2006. – Vol. 3. – P. 503–511.

13. Tudor RM. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade / R. M. Tudor, L. Zhen // Am. J. Respiratory Cell Molecular Biology. – 2003. – Vol. 29. – P. 88–97.

14. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease / J. C. Bestall, E. A. Paul, R. Garrod [et al.] // Thorax. – 1999. – Vol. 54, N 7. – P. 581–586.