

Сучасні міжнародні рекомендації щодо лікування хронічного обструктивного захворювання легень згідно із Глобальною ініціативою з діагностики та лікування ХОЗЛ (GOLD) 2011 з доповненнями GOLD 2012

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Коротченко Ольга Валеріївна

мол. наук. співр.
відділу кардіопульмонології

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел.: (057) 373-90-17
E-mail: doc-olga.76@mail.ru

Стаття надійшла до редакції
20 лютого 2014 р.

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — гетерогенна хвороба, яка в різних пацієнтів виявляється різними симптомами. Деякі пацієнти можуть бути стурбовані задишкою, інші частими госпіталізаціями. Тактика лікування хвороби пацієнта повинна залежати від вираженості симптомів і непрацездатності, до якої вони призводять [6].

При оцінці об'єктивного стану пацієнта необхідно брати до уваги наявність симптомів, клінічних ознак, результатів спірометрії, частоти загострень та класифікації, що ґрунтується на поєднанні цих даних [4, 6, 8].

Спостереження всіх пацієнтів з ХОЗЛ має передбачати:

- виділення діагнозу ХОЗЛ під час запису й використання спеціальних кодів при внесенні до комп'ютерної бази даних;
- запис показників спірометрії в діагнозі (як абсолютні величини, так і відсоток від норми);
- рекомендації про припинення куріння;
- запис вимірювання спірометричних показників (зменшення на 500 мл або більше за 5 років указує на швидкий розвиток хвороби в пацієнтів, яких необхідно додатково направити до фахівців і провести обстеження) (рівень рекомендованості D).

Припинення куріння:

Стимулювання пацієнтів з ХОЗЛ до припинення куріння — один із ключових і найбільш ефективних компонентів терапії (*куріння збільшує ризик розвитку ХОЗЛ на 85 %*). Усіх пацієнтів з ХОЗЛ, які продовжують курити, незалежно від віку, необхідно заохочувати до припинення куріння й надавати їм необхідну допомогу для цього за будь-якої слушної нагоди [3, 6].

Просування ефективної інгаляційної терапії [2, 6—10]:

- Пацієнтам зі стабільним ХОЗЛ, які мають ускладнене дихання або загострення, незважаючи на використання бронходилататорів короткої дії за потребою, необхідно запропонувати підтримувальну терапію:
 - якщо $ОФВ_1 \geq 50\%$ від розрахункового — або β_2 -агоніст тривалої дії, або антагоніст мускаринових рецепторів (холінолітик) тривалої дії;
 - якщо $ОФВ_1 < 50\%$ від розрахункового — або β_2 -агоніст тривалої дії в комбінації з інгаляційним кортикостероїдом (ІКС), або антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії.

- Варто запропонувати антагоніст мускаринових рецепторів тривалої дії додатково до комбінації β_2 -агоніста тривалої дії та ІКС пацієнтам із стабільним ХОЗЛ, у яких залишаються задишка або загострення, незважаючи на прийом комбінації β_2 -агоніста тривалої дії та ІКС, незалежно від ОФВ₁.

Легенева реабілітація для всіх, хто її потребує:

Легенева реабілітація має бути доступна всім пацієнтам з ХОЗЛ, зокрема тим, хто нещодавно був госпіталізований через загострення [8, 10, 11].

Використання неінвазивної вентиляції:

- Неінвазивну вентиляцію (НІВ) слід використовувати як лікування вибору в разі загострення ХОЗЛ із розвитком стійкої легеневої гіперкапічної недостатності та безуспішного застосування медикаментозної терапії. Її має здійснювати спеціально навчений персонал, який знає про її особливості [1, 9].
- На початку використання НІВ на випадок погіршення стану необхідно мати чіткий план дій і передбачити альтернативну терапію.

Ведення загострень:

- Частота загострень має бути скорочена шляхом адекватного застосування інгаляційних кортикостероїдів і бронходилататорів, а також вакцинопрофілактики.
- Пошкоджувальна дія загострень може бути мінімізована шляхом:
 - надання порад щодо самоспостереження та реагування на появу симптомів загострення;
 - відповідного лікування кортикостероїдами для перорального застосування і/або антибіотиками;
 - застосування за наявності показань НІВ;
 - застосування госпітально-амбулаторних схем або схем ранньої виписки [8, 9].

Забезпечення мультидисциплінарного лікування

Лікування ХОЗЛ має здійснюватися мультидисциплінарною командою фахівців [2, 6, 9].

Припинення куріння пацієнтів з ХОЗЛ — одне з найважливіших втручань. Припинення куріння уповільнює рівень зниження ОФВ₁, що приводить до уповільнення прогресування симптомів та підвищення виживаності. Під час збору анамнезу особливе значення має оцінка інтенсивності куріння (ступінь рекомендованості D). Ця оцінка обов'язково передбачає підрахунок значення загальної кількості пачко-років за формулою [3]:

$$(\text{кількість викурених за день сигарет} \times \text{кількість років куріння}) / 20.$$

У Копенгагському дослідженні захворювань серця (Copenhagen City Heart Study) розраховано,

що ОФВ₁ додатково знижується на 7,4 мл на кожний пачко-рік у жінок, які курять, та на 6,3 мл — у чоловіків, які курять [9].

Усіх пацієнтів з ХОЗЛ, які продовжують курити, незалежно від віку, необхідно заохочувати до припинення куріння, і вони мають отримувати необхідну допомогу для цього за будь-якої нагоди.

Фармакологічна терапія тютюнової залежності

Фармакотерапія — важливий компонент лікування тютюнової залежності. Рекомендується використовувати як терапію першої лінії нікотинозамісну терапію (НЗТ) і/або бупропіон з уповільненим вивільненням у сукупності із психологічними методами [3, 8, 9].

З урахуванням протипоказань ці препарати слід призначати майже всім хворим, які намагаються припинити куріння.

Нікотинозамісна терапія

Нікотинова залежність — важливий елемент тютюнової залежності. Таке лікування спрямоване на отримання дози нікотину, яка приймалася раніше при викурюванні сигарет, що дає змогу зменшити «синдром відміни» після припинення куріння. Якщо немає протипоказань, необхідно запропонувати НЗТ, бупропіон або варениклін пацієнтам, які планують припинити курити, при цьому забезпечуючи їх відповідною програмою підтримки, — це збільшить кількість пацієнтів з ХОЗЛ, які кинули курити [6, 11].

Різні форми НЗТ (жувальна гумка, трансдермальні пластирі, інгалятори, назальні спреї, сублінгвальні таблетки та ін.) ефективні й добре переносяться.

На сьогодні недостатньо доказів для висновку, що одна форма НЗТ ефективніша, ніж інша [6].

Бупропіон

Бупропіон — це антидепресант (амінокетон), який ефективно допомагає відмовитися від куріння за інтенсивності > 10 сигарет у день і за умови настрою пацієнта на припинення куріння. Бупропіон блокує зворотний нейрональний захват норадреналіну й допаміну при мінімальному впливі на зворотне захоплення серотоніну й відсутньої дії на моноамінооксидазу [6].

Згідно з метааналізом десяти рандомізованих клінічних досліджень (РКД) при утриманні від куріння в разі застосування бупропіону порівняно із плацебо протягом 6—12 міс був 2,16 (1,51—3,10). 9 % пацієнтів, які отримували плацебо, не курили протягом 12 міс, у групі бупропіону не курили 19 %. У зв'язку з цим бупропіон слід

Таблиця 1. Лікувальні форми нікотинозамісних препаратів

Лікарська форма	Продукт, що продається
Трансдермальний пластр з нікотинном	5 мг, 10 мг, 15 мг / 16 год («Нікоретте», Pfizer) 7 мг, 14 мг, 21 мг /24 год (Nicotell TTS 10, TTS 20, TTS 30, Novartis) 7 мг, 14 мг, 21 мг /24 год (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline)
Жувальна гумка з нікотинном	2 мг, 4 мг («Нікоретте», Pfizer; Nicotell, Novartis)
Таблетки з нікотинном*	Сублінгвальні таблетки 2 мг («Нікоретте мікротаб», Pfizer) Пастилки 1 мг (Nicotell, Novartis) Пастилки 2 мг та 4 мг (NiQuitin CQ, GlaxoSmithKline)
Інгалятор з нікотинном*	Катридж для інгаляцій 10 мг та мундштук (інгалятор «Нікоретте», Pfizer)
Назальний спрей з нікотинном*	0,5 мг в 1 дозі в кожну ніздрю (назальний спрей «Нікоретте», Pfizer)

Примітка. У дужках указані торгові назви лікарських препаратів та їх виробники; * лікарські форми станом на 01.11.2012 р. в Україні не зареєстровані.

Таблиця 2. Застосування бронхолітиків при стабільному ХОЗЛ

Бронхорозширювальні препарати — основні засоби для лікування симптомів ХОЗЛ.

Перевага надається інгаляційній терапії.

Вибір між β_2 -агоністами, антихолінергічними препаратами, теофіліном та комбінованою терапією залежить від доступності препарату й індивідуальної відповіді на лікування з погляду ослаблення симптомів і побічних ефектів.

Бронхолітики призначають за потреби або як регулярну терапію для попередження або зменшення симптомів ХОЗЛ.

Інгаляційні бронхолітики довготривалої дії зручніші й ефективніші, оскільки забезпечують тривале клінічне поліпшення.

Комбінування бронхолітиків різних фармакологічних класів може поліпшити ефективність і зменшити ризик побічних дій порівняно зі збільшенням дози окремого бронхолітика

використовувати в комплексі з відповідною психологічною підтримкою [8].

Комбінація бупропіону з НЗТ

В єдиному дослідженні, яке триває і зараз, результат свідчив на користь комбінації НЗТ і бупропіону порівняно із самим лише бупропіоном, але відмінність не була статистично значущою [6].

Нові препарати

Варениклін рекомендують у межах його показань у курців, які хочуть покинути куріння. Варениклін зазвичай призначають у складі програми поведінкової підтримки [6, 8].

Огляд засобів для лікування ХОЗЛ

Класи препаратів, що зазвичай застосовують для лікування ХОЗЛ, наведені в табл. 1. Вибір залежить від наявності препарату, його ціни й відповіді хворого на лікування. Режим лікування слід підбирати індивідуально, оскільки в кожного пацієнта є своєрідне поєднання вираженості симптомів, обмеження швидкості повітряного потоку й тяжкості загострень.

Оцінку ефективності здійснюють на підставі вираженості симптомів, оскільки зміни функції легень можуть бути малі або перебувати в межах помилки методу вимірювання.

Бронхолітики. Ліки, які підвищують ОФВ₁ або змінюють інші спірометричні показники, зазвичай за рахунок розслаблення гладенької мускулатури бронхів, позначаються як бронхо-

літики, оскільки поліпшення швидкості повітряного потоку на видиху пов'язано швидше з розширенням дихальних шляхів [6]. Ці ліки покращують виведення повітря з легень, сприяють зменшенню динамічної гіперінфляції у спокої і під час фізичного навантаження і поліпшують толерантність до фізичного навантаження. Рівень вираженості цих вимірювань, особливо при ХОЗЛ середнього й важкого ступеня тяжкості, передбачити за поліпшенням ОФВ₁ непросто [8].

Бронхолітики застосовують за потребою або регулярно для запобігання появі або зменшення вираженості симптомів (рівень доказовості А) (табл. 2) [8, 9].

β_2 -Агоністи. Принцип дії β_2 -агоністів полягає в розслабленні гладенької мускулатури бронхів шляхом стимуляції β_2 -адренергічних рецепторів. Регулярне застосування β_2 -агоністів короткої дії (сальбутамол і фенотерол) та використання їх за потребою покращують показник ОФВ₁ і зменшують вираженість симптомів (рівень доказовості В) [8–10]. Інгаляційні β_2 -агоністи тривалої дії салметерол та формотерол діють протягом 12 год і більше, тривалість дії індакатеролу становить 24 год. Застосування цієї групи препаратів значно покращує показники ОФВ₁, легеневиx об'ємів, вираженості задишки, якості життя й частоти загострень (рівень доказовості А) [7–9].

Антихолінергічні препарати. Найважливіший ефект антихолінергічних препаратів (таких як іпратропію бромід, окситропію бромід, тіотропію бромід) у хворих на ХОЗЛ — це блока-

да дії ацетилхоліну на рівні мускаринових рецепторів.

Індакатерол — новий пролонгований β_2 -агоніст, тривалість дії якого становить 24 год [6]. Він дає змогу значно збільшити ОФВ₁, зменшити вираженість задишки й підвищити якість життя пацієнта (рівень доказовості А). Бронхолітичний ефект антихолінергічних препаратів короткої дії триває довше, ніж β_2 -агоністів короткої дії, продовжуючись до 8 год. Тіотропій має тривалість терапевтичного ефекту більше 24 год. Застосування тіотропію дає змогу зменшити частоту загострень і пов'язану з ними частоту госпіталізацій, зменшити вираженість симптоматики, поліпшити загальний стан здоров'я (рівень доказовості А) і збільшити ефективність легеневої реабілітації (рівень доказовості В) [8, 7].

Метилксантини. Теофілін — найчастіше вживаний метилксантин. Він менш ефективний і гірше переноситься, ніж інгаляційні бронхолітики тривалої дії [4, 6–10]. Однак при ХОЗЛ стабільного перебігу застосування теофіліну виявляє помірний бронхолітичний ефект порівняно із плацебо [6, 8] (рівень доказовості А). Теофілін у низьких дозах зменшує кількість загострень у хворих на ХОЗЛ, але не збільшує постбронходилатаційну функцію легень [8, 10, 11] (рівень доказовості В).

Комбінована бронхолітична терапія. Комбінація бронхолітиків з різними механізмами і тривалістю дії може збільшувати ступінь бронходилатації з рівними або меншими побічними ефектами [6, 7–9]. Застосування β_2 -агоністів у комбінації з холінолітиками або одночасно з холінолітиками та метилксантинами зумовлює покращення функції легень, зменшення вираженості симптомів і поліпшення стану здоров'я пацієнтів (рівень доказовості В).

Глюкокортикостероїди. Планове лікування інгаляційними глюкокортикостероїдами (ГКС) позитивно впливає на симптоматику захворювання, функцію легень, якість життя і зменшує частоту загострень у пацієнтів з ХОЗЛ при ОФВ₁ < 60 % від належного (рівень доказовості А) [8]. Комбінація інгаляційного ГКС з β_2 -агоністом тривалої дії ефективніша, ніж окремі компоненти, щодо поліпшення легеневої функції, зниження частоти загострень і поліпшення стану здоров'я пацієнтів з ХОЗЛ від помірного (рівень доказовості В) до дуже важкого ступеня (рівень доказовості А) [8, 9]. Додавання комбінації β_2 -агоністів/інгаляційних ГКС тривалої дії до терапії тіотропієм покращує функцію легень і якість життя і знижує частоту загострень (рівень доказовості В) [7–10]. Застосовують

фіксовані комбінації салметерол/флутиказон у вигляді дозованого аерозольного інгалятора та сухопорошкового інгалятора і формотерол/будесонід у вигляді сухопорошкового інгалятора. Системні ГКС застосовують перорально або парентерально.

Інгібітори фосфодіестерази-4

Інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт використовується всередину 1 раз на день і не виявляє бронхолітичної активності, хоча виявлено, що він викликає збільшення ОФВ₁ у пацієнтів, що вживають салметерол або тіотропій, і дає змогу знизити частоту середніх і важких загострень [8, 9].

Інше медикаментозне лікування

Вакцини. Протигрипозна вакцинація здатна зменшити виникнення серйозних захворювань, наприклад інфекції верхніх дихальних шляхів, що вимагають госпіталізації [3, 5, 8], і знизити смертність у хворих на ХОЗЛ [7–9] (рівень доказовості А).

α_1 -Антитрипсинзамісна терапія. Молоді люди з важким спадковим дефіцитом α_1 -антитрипсину і встановленою емфіземою можуть бути кандидатами для замісної терапії α_1 -антитрипсином (рівень доказовості С). Однак цей метод лікування дуже дорогий, недоступний у більшості країн і не рекомендується тим хворим на ХОЗЛ, у яких захворювання не пов'язане з розглянутою патологією.

Антибіотики. На даний час немає доказів корисності застосування антибіотиків з іншою метою, ніж лікування інфекційних загострень ХОЗЛ та інших бактеріальних інфекцій [1, 6, 8] (рівень доказовості В).

Муколітичні (мукокінетичні, мукорегуляторні) та антиоксидантні засоби. Муколітики — засоби, які збільшують кількість харкотиння, зменшуючи його в'язкість. Деякі з цих препаратів, особливо ацетилцистеїн, має ефект антиоксиданту, який сприятливо впливає на клінічний результат. Поточні рекомендації декларують, що муколітики слід призначати в разі хронічного кашлю з виділенням харкотиння (рівень доказовості D) [2, 4, 6, 8]. Немає ніяких рекомендацій щодо використання муколітиків з метою запобігання загостренням. Муколітична терапія має продовжуватися, якщо є ознаки покращення клінічного стану (наприклад, зменшення частоти кашлю й виділення харкотиння) [8, 9].

Інші препарати. Застосування при ХОЗЛ недокромілу й антагоністів лейкотрієнів, а також альтернативних методів лікування (акупунктура, гомеопатія) не можуть бути рекомендовані для лікування ХОЗЛ [7–10].

Таблиця 3. Позитивні ефекти легеневої реабілітації при ХОЗЛ

Поліпшується здатність до фізичного навантаження (рівень доказовості А)
Знижується сприйняття задишки (рівень доказовості А)
Поліпшується зумовлена здоров'ям якість життя (рівень доказовості А)
Зменшується кількість і тривалість госпіталізацій (рівень доказовості А)
Зменшуються тривога й депресія, пов'язані з ХОЗЛ (рівень доказовості А)
Тренування сили й витривалості верхньої групи м'язів покращує функцію рук (рівень доказовості В)
Досягнуті позитивні ефекти довго зберігаються після курсу тренувань (рівень доказовості В)
Поліпшується виживаність (рівень доказовості В)
Тренування дихальних м'язів приносить користь, особливо якщо поєднується із загальним фізичним тренуванням (рівень доказовості С)
Поліпшується відновлення після госпіталізації з приводу загострення (рівень доказовості В)
Збільшується ефективність бронходилататорів тривалої дії (рівень доказовості В)

Нефармакологічне лікування ХОЗЛ

Реабілітація

Головні завдання легеневої реабілітації — зменшення симптомів, поліпшення якості життя й покращення фізичної та емоційної участі в повсякденному житті. Різні аспекти позитивної дії легеневої реабілітації наведені в табл. 3 [8].

Киснева терапія. Виявлено, що тривале призначення кисню (> 15 год у день) збільшує виживаність у хворих із хронічною дихальною недостатністю й вираженою гіпоксемією у спокої (рівень доказовості В) [6–8]. Тривала киснева терапія показана таким групам пацієнтів:

- $\text{PaO}_2 \leq 7,3$ кПа (55 мм рт. ст.) або $\text{SaO}_2 \leq 88$ % у поєднанні з гіперкапнією чи без неї (рівень доказовості В) або:
- $7,3$ кПа (55 мм рт. ст.) $\leq \text{PaO}_2 \leq 8,0$ кПа (60 мм рт. ст.) або $\text{SaO}_2 \sim 88$ % за наявності ознак легеневої гіпертензії, периферичних набряків, що свідчать про застійну серцеву недостатність, чи поліцитемії (гематокрит > 55 %) (рівень доказовості D). Рішення про застосування у стабільних пацієнтів тривалої кисневої терапії має базуватися на вимірюванні PaO_2 або сатурації у спокої двічі протягом 3 тиж. Перед початком кисневої терапії необхідно оптимізувати лікування пацієнтів, керуючись такими об'єктивними тестами, як ОФВ₁ і ЖЄЛ. Терапія має бути максимально спрямованою на зменшення обструкції [8, 10].

Неінвазивна вентиляція (НІВ) нині широко використовується в пацієнтів з украй важким ХОЗЛ стабільного перебігу. Комбінація НІВ із тривалою киснетерапією може бути ефективною в окремих групах хворих, особливо за наявності явної гіперкапнії в денний час [6]. Вона дає змогу збільшити виживаність, але не впливає на якість життя [8, 9]. Однак у пацієнтів з ХОЗЛ та обструктивним нічним апное використання вентиляції з постійним позитивним тиском збільшує показники виживаності і знижує ризик госпіталізації.

Хірургічне лікування. Для хірургічного лікування ХОЗЛ виконують операції зі зменшення об'єму

легені, бронхоскопічне зменшення об'єму легені, булектомію і трансплантацію легень [6, 8].

Завдання лікування ХОЗЛ зі стабільним перебігом полягають у зниженні вираженості симптомів, збільшенні переносимості фізичного навантаження та поліпшенні стану здоров'я пацієнта, а також у зниженні ризику, тобто запобігання прогресуванню захворювання, запобігання та подолання загострень і зниження смертності від ХОЗЛ.

У попередніх версіях доповіді GOLD рекомендації з лікування ХОЗЛ базувалися тільки на спірометричній класифікації захворювання, тобто ефективність лікування оцінювали в основному за ОФВ₁ у спокої. Однак лише за ОФВ₁ неможливо адекватно оцінити стан пацієнта, тому під час розробки плану лікування ХОЗЛ стабільного перебігу слід також розглядати індивідуальну клінічну картину захворювання і враховувати ризик розвитку загострень. Необхідний індивідуальний підхід до оцінки стану пацієнта [6, 8, 9].

Фармакотерапія при ХОЗЛ

Фармакотерапія при ХОЗЛ залежить в основному від ступеня тяжкості обмеження швидкості повітряного потоку (ОФВ₁, відсоток від належного). Майже немає доказів ефективності терапії в пацієнтів з ОФВ₁ > 70 % від належного (GOLD 1); немає також ніяких даних щодо всього, що стосується протизапальної терапії в пацієнтів з ОФВ₁ > 60 % від належного [6–11]. Негайна зворотність у відповідь на введення бронхолітиків — не достовірний показник, який загалом не дає можливості прогнозувати поліпшення ОФВ₁ у відповідь на лікування протягом року. Таким чином, цей поширений критерій залучення у клінічне дослідження має обмежений вплив на достовірність клінічних рекомендацій. Анамнез загострень у конкретного пацієнта виявився найбільш достовірною ознакою щодо прогнозу майбутніх загострень.

Вибір препарату всередині кожного класу залежить від наявності медикаменту й відповіді

Таблиця 4. Початкова тактика медикаментозного лікування при ХОЗЛ

Група пацієнтів	Терапія першої лінії	Терапія другої лінії*	Альтернатива**
A	Антихолінергічний препарат короткої дії за потребою або β_2 -агоніст короткої дії за потребою	Антихолінергічний препарат пролонгованої дії або β_2 -агоніст пролонгованої дії або антихолінергічний препарат короткої дії та β_2 -агоніст короткої дії	Теофілін
B	Антихолінергічний препарат тривалої дії або β_2 -агоніст пролонгованої дії	Антихолінергічний препарат тривалої дії та β_2 -агоніст пролонгованої дії	Антихолінергічний препарат короткої дії і/або β_2 -агоніст короткої дії Теофілін
C	Інгаляційний ГКС + β_2 -агоніст пролонгованої дії або антихолінергічний препарат тривалої дії	Антихолінергічний препарат тривалої дії та β_2 -агоніст пролонгованої дії	Інгібітор фосфодіестерази-4 β_2 -Агоніст короткої дії і/або антихолінергічний препарат короткої дії Теофілін
D	Інгаляційний ГКС + β_2 -агоніст пролонгованої дії або антихолінергічний препарат тривалої дії	Інгаляційний ГКС та антихолінергічний препарат тривалої дії або інгаляційний ГКС + β_2 -агоніст пролонгованої дії та антихолінергічний препарат тривалої дії або інгаляційний ГКС + β_2 -агоніст пролонгованої дії та інгібітор фосфодіестерази-4 або антихолінергічний препарат тривалої дії + β_2 -агоніст пролонгованої дії або антихолінергічний препарат тривалої дії + інгібітор фосфодіестерази-4	Карбоцистеїн β_2 -Агоніст короткої дії і/або антихолінергічний препарат короткої дії Теофілін

Примітка. *Препарати перераховані в алфавітному порядку, а не в порядку значущості, тому не вимагають упорядкування за перевагою призначення; **препарати в цьому стовпчику можуть бути використані самі по собі або в комбінації з іншими препаратами з першого і другого стовпчиків.

хворого на лікування. Запропонована модель для початку лікарського лікування ХОЗЛ згідно з індивідуалізованою оцінкою симптомів і ризику ускладнень представлена в табл. 4.

Рекомендації щодо застосування бронхолітиків

- Як для β_2 -агоністів, так і для антихолінергічних препаратів переважно варто використовувати препарати тривалої дії (рівень доказовості А).
- За відсутності поліпшення при застосуванні монотерапії слід призначити комбінацію β_2 -агоністів короткої дії і пролонгованого та антихолінергічного препарату (рівень доказовості В).
- Інгаляційні бронхолітики перевершують за ефективністю таблетовані форми й мають менше побічних ефектів (рівень доказовості А).
- Теофілін має порівняно низьку ефективність і викликає розвиток побічних ефектів, у зв'язку із чим його слід застосовувати тільки в ситуації, коли інші інгаляційні бронхолітики тривалої дії відсутні або надмірно дорогі (рівень доказовості В) [4, 6].

- Тривале лікування інгаляційними ГКС рекомендується пацієнтам із тяжким або вкрай тяжким ХОЗЛ та частими загостреннями, не контрольованими застосуванням бронхолітиків тривалої дії (рівень доказовості А) [6].
 - При ХОЗЛ не рекомендується тривала монотерапія пероральними ГКС (рівень доказовості А) [6–10].
 - При ХОЗЛ не рекомендується тривала монотерапія інгаляційними ГКС, оскільки вона менш ефективна, ніж комбінація інгаляційних ГКС і β_2 -агоністів тривалої дії (рівень доказовості А) [6–10].
 - Інгібітор фосфодіестерази-4 рофлуміласт може використовуватися для зниження частоти загострень у пацієнтів із хронічним бронхітом, важким або вкрай важким ХОЗЛ і частими загостреннями, що не піддаються адекватному контролю шляхом застосування бронхолітиків тривалої дії (рівень доказовості В) [6, 8].
- Моніторування прогресування захворювання та розвитку ускладнень здійснюють шляхом оцінки спірометричних показників (щонайменше 1 раз на рік), тест оцінки ХОЗЛ потрібно

Таблиця 5. Курація пацієнтів із ХОЗЛ

Перегіб захворювання	Легкий/помірний/важкий	Дуже важкий перебіг захворювання
Частота огляду	Принаймні 1 раз на рік	Принаймні двічі на рік
Клінічна оцінка	<p>Куріння і бажання кинути</p> <p>Контроль адекватності симптомів:</p> <ul style="list-style-type: none"> — порушення дихання (задишка) — витривалість при фізичних навантаженнях — частота загострень <p>Наявність ускладнень</p> <p>Ефект від застосування кожного препарату</p> <p>Техніка інгаляцій</p> <p>Потреба в терапевтичній допомозі і зверненні до фахівців</p> <p>Потреба в пульмонологічній реабілітації</p>	<p>Куріння і бажання кинути</p> <p>Контроль адекватності симптомів:</p> <ul style="list-style-type: none"> — порушення дихання (задишка) — витривалість при фізичних навантаженнях — частота загострень <p>Наявність <i>cor pulmonale</i></p> <p>Потреба у тривалій кисневій терапії</p> <p>Дієт-статус пацієнта</p> <p>Наявність депресії</p> <p>Ефект від застосування кожного препарату</p> <p>Техніка інгаляцій</p> <p>Потреба в соціальній допомозі і працетерапії</p> <p>Потреба в зверненні до терапевтичної допомоги й фахівців</p> <p>Потреба в пульмонологічній реабілітації</p>
Необхідні тести	<p>ОФВ₁ і ФЖЄЛ</p> <p>ІМТ</p> <p>Показник задишки за шкалою МДК</p>	<p>ОФВ₁ і ФЖЄЛ</p> <p>ІМТ</p> <p>Показник задишки за шкалою МДК</p> <p>SaO₂</p>

проводити кожні 2—3 міс. При кожному відвідуванні лікаря слід уточнити, чи є зміни в таких симптомах, як кашель, продукція мокротини, задишка, стомлюваність, обмеження активності й порушення сну, із часу останнього огляду. Під час кожного огляду слід уточнювати, чи курить пацієнт і чи піддається він дії сигаретного диму; потрібно активно спонукати пацієнта до участі у програмах зі зниження та усунення впливу чинників ризику ХОЗЛ [8, 9].

Моніторування загострень

Оцінюють частоту, тяжкість і ймовірні причини загострень. Слід відзначати збільшення продукції мокротиння, гостре наростання задишки й появу гнійної мокротини. Важливо зібрати відомості про незаплановане звернення по медичну допомогу, телефонні консультації та швидку медичну допомогу. Тяжкість загострень оцінюють за зростанням потреби у бронхолітиках або ГКС і необхідності застосування антибіотиків. Кожна госпіталізація має бути спеціально відзначена із зазначенням місця, тривалості та застосування інтенсивної терапії і дихальної підтримки [4, 6, 8].

Пацієнтів із ХОЗЛ легкого або помірного ступеня тяжкості слід оглядати принаймні один раз на рік або частіше за необхідності. Під час огляду потрібно з'ясувати питання, вказані в табл. 5.

Лікування загострень ХОЗЛ

Загострення — це стійке посилення інтенсивності симптомів порівняно із зазвичай стабільним станом, за якого мінливість симптоматики перевищує повсякденну й особливо гостра на

початку. Найчастіші симптоми: збільшення задишки, кашель, збільшення кількості харкотиння та зміна його кольору й характеру, наявність хрипів. Зміна інтенсивності цих симптомів часто вимагає корекції лікування [6, 8, 9].

Загострення — важливі епізоди в перебігу ХОЗЛ, тому що вони:

- погіршують якість життя хворих;
- погіршують симптоми та функцію легень, на видужування потрібно декілька тижнів;
- прискорюють погіршення функції легень;
- асоціюються зі значною смертністю, зокрема в тих пацієнтів, які потребують госпіталізації;
- мають високу соціоекономічну вартість [6, 9, 10].

Найчастішими причинами загострення виявляються респіраторні інфекції (вірусні або бактеріальні) та забруднення повітря. Приблизно в 30 % випадків причину тяжкого загострення ХОЗЛ встановити не вдається. Деякі пацієнти особливо схильні до розвитку загострень ХОЗЛ, а інші не схильні. Тих, хто повідомляє про два або більше загострень ХОЗЛ на рік, часто визначають як стійкий у часі фенотип «пацієнт із частими загостреннями» [6, 9].

На сьогодні діагноз загострення заснований винятково на клінічних виявах: пацієнт відмічає гострі зміни наявних симптомів (задишки, кашлю, і/або виділення харкотиння), що виходить за межі повсякденної варіабельності [8].

Загострення можуть виявлятися різними поєднаннями симптомів і мати різну тяжкість у різних пацієнтів. Не існує окремого симптому, який визначає загострення.

Таблиця 6. Оцінка важкості ХОЗЛ: анамнез

Тяжкість базується на ступені обмеження швидкості повітряного потоку
Тривалості погіршення або появи нових симптомів
Кількості попередніх загострень (загальна кількість/що потребували госпіталізації)
Наявності супутньої патології
Лікувальний режим на сьогодні
Анамнез попередніх випадків застосування механічної вентиляції

Таблиця 7. Оцінка важкості ХОЗЛ: ознаки важкості (рівень доказовості D)

Помітна задишка
Тахіпное
Дихання з витягнутими губами
Використання допоміжної мускулатури при диханні
Парадоксальні рухи грудної стінки
Критичне збудження або порушення ментального статусу
Погіршення або поява центрального ціанозу
Поява периферичних набряків
Скорочення повсякденної активності

Оцінка загострення заснована на анамнезі хворого, клінічних ознаках тяжкості, наведених у табл. 6 і 7, та деяких лабораторних аналізах (якщо вони доступні).

Тести можуть допомогти в оцінці тяжкості загострення:

- Пульсоксиметрія: корисна для визначення потреби та моніторингу киснетерапії. Вимірювання газів артеріальної крові необхідне за наявності ознак гострої або підгострої дихальної недостатності ($\text{PaO}_2 < 8,0 \text{ кПа}$ (60 мм рт. ст.) на тлі або без $\text{PaCO}_2 > 6,7 \text{ кПа}$ (50 мм рт. ст.) під час вдихання повітря. Оцінка кислотно-лужного статусу необхідна перед початком механічної вентиляції [6–11].
- Рентген органів грудної клітки — для заперечення альтернативних діагнозів.
- ЕКГ — для заперечення супутньої патології серцево-судинної системи.
- Загальний аналіз крові — для заперечення поліцитемії (гематокрит $> 55 \%$), анемії або лейкоцитозу.
- Наявність гнійного харкотиння під час загострення слугує достатнім аргументом для призначення емпіричної антибактеріальної терапії.

Hemophilus influenza, *Streptococcus pneumonia*, *Moraxella catarrhalis* — найпоширеніші бактеріальні чинники загострень ХОЗЛ, у хворих із $\text{ОФВ}_1 < 50 \%$ (згідно зі спірометричною класифікацією — 3, 4 ступінь) може визначатися *Pseudomonas aeruginosa* [6].

Спірометрію не рекомендується проводити в період загострення, тому що вона може бути складною для виконання, а вимірювання будуть недостатньо точними.

Більшість пацієнтів із загостренням ХОЗЛ можуть лікуватися вдома. Але дехто через тяжкість загострення або потребу в методах лікування, недоступних у домашніх умовах (кисень або небулізовані бронходилататори), чи необхідність спеціального втручання (НІВ) потребують госпіталізації [2, 6].

Рішення про направлення у стаціонар вимагає оцінки:

- тяжкості симптомів (особливо ступеня задишки, наявності ціанозу або периферичного набряку й рівня свідомості);
- наявності супутніх захворювань;
- чи отримує пацієнт тривалу кисневу терапію;
- рівень фізичної активності;
- можливість для пацієнта лікуватися в домашніх умовах.

Показання для лікування вдома та в умовах стаціонару наведені в табл. 8.

Усім пацієнтам із загостренням, які були направлені в лікарню, необхідно (рівень рекомендаційності D):

- зробити рентгенограму грудної клітки;
- проаналізувати газовий склад артеріальної крові й записати концентрацію поглинання кисню;
- записати ЕКГ (щоб заперечити супутні захворювання);
- зробити повний аналіз крові й сечі, а також визначити рівень електролітів крові;
- пацієнтам, які приймають теофіліни, під час госпіталізації необхідно виміряти рівень теофіліну в плазмі крові;
- якщо харкотиння гнійного характеру, воно має бути направлено для мікроскопії і посіву на бактерії та чутливість до антибіотиків;
- якщо пацієнта лихоманить, потрібно взяти кров для посіву на стерильність [6–11].

Фармакологічне лікування загострень ХОЗЛ

Для лікування загострень ХОЗЛ найчастіше використовують три класи препаратів: бронхолітики, ГКС і антибіотики [8].

Бронхолітики. Незважаючи на відсутність контрольованих досліджень, у лікуванні загострень надають перевагу β_2 -агоністам короткої дії в комбінації з холінолітиками короткої дії або без (рівень доказовості C). Однаково ефективні в досягненні бронходилатації як дозовані інгалятори (за умови використання спейсера і правильної інгаляційної техніки), так і небулайзери. Внутрішньовенне введення метилксантинів (тео-

Таблиця 8. Показання для лікування вдома та в умовах стаціонару

Чинник	Лікування вдома	Лікування в лікарні
Можливість справитися вдома	Так	Ні
Порушення дихання (задишка)	Помірна	Важка
Загальний стан	Задовільний	Поганий / погіршується
Рівень активності	Задовільний	Поганий / пацієнт прикутий до ліжка
Ціаноз	Ні	Так
Наростання периферичних набряків	Ні	Так
Рівень свідомості	Нормальна	Ослаблена
Чи отримувал довготривалу кисневу терапію	Ні	Так
Соціальні обставини	Хороші	Живе сам / не справляється
Гостра сплутаність свідомості	Ні	Так
Часте повторення нападів	Ні	Так
Значні супутні захворювання (особливо хвороби серця та інсулінозалежний діабет)	Ні	Так
$\text{SaO}_2 < 90 \%$	Ні	Так
Зміни на рентгенограмі грудної клітки	Ні	Так
Рівень рН артеріальної крові	$> 7,35$	$< 7,35$
Артеріальна PaO_2	> 7 кПа	< 7 кПа

філін, амінофлін) належить до терапії другої лінії і використовується в окремих випадках при недостатній відповіді на введення бронхолітиків короткої дії (рівень доказовості В) [8, 9].

ГКС (глюкокортикостероїди). Результати досліджень свідчать, що застосування системних кортикостероїдів при загостреннях ХОЗЛ скорочує термін одужання, покращує функцію легенів (ОФВ_1) та артеріальну гіпоксемію (PaO_2) (рівень доказовості А), зменшує ризик раннього повторення загострення, невдач лікування і тривалість лікування в стаціонарі. Рекомендується застосування преднізолону в дозі 30–40 мг на добу протягом 10–14 днів (рівень доказовості D). Перевагу має пероральне застосування преднізолону. Небулізований булесонід може бути альтернативою системним кортикостероїдам у лікуванні загострення ХОЗЛ. Значно коротша тривалість госпіталізації була продемонстрована в пацієнтів, які приймали стероїди, порівняно із плацебо (рівень доказовості В). Таким чином, за відсутності значних протипоказань усім госпіталізованим пацієнтам із загостренням ХОЗЛ можуть бути призначені кортикостероїди для перорального застосування разом з іншими видами терапії (ступінь рекомендованості А) [7–10].

Антибіотики. Доведено, що застосування антибіотиків при загостренні ХОЗЛ показано за наявності клінічних ознак бактеріальної інфекції, наприклад, збільшенні вірулентності харкотиння. Систематичний огляд обмеженої кількості плацебоконтрольованих досліджень показав, що антибіотики зменшують ризик ранньої смертності на 77 %, невдач лікування на 53 %, гнійність харкотиння на 44 % [8]. Цей

огляд підкріплював застосування антибіотиків у помірно-тяжких та в тяжких хворих із загостреннями ХОЗЛ при збільшенні кашлю та гнійній мокроті.

Призначення антибіотиків показано хворим із загостренням ХОЗЛ за наявності трьох кардинальних симптомів: збільшення задишки, збільшення обсягу харкотиння та гнійності харкотиння (рівень доказовості В) [6]; або за наявності двох кардинальних симптомів, якщо один з них — збільшення гнійності харкотиння (рівень доказовості С) [6]; або якщо пацієнти потребують механічної вентиляції (інвазивної або неінвазивної) (рівень доказовості В) [6]. Рекомендується тривалість антибіотикотерапії 5–10 днів (рівень доказовості D).

Вибір антибіотиків може бути визначений на основі місцевої бактеріальної резистентності (рівень рекомендованості С) [6].

Вибір антибіотиків може ґрунтуватися на частоті загострень протягом останніх 12 міс, тяжкості ХОЗЛ, наявності захворювання серця і недавнього (у межах 3 міс) прийому пацієнтом антибіотиків (рівень рекомендованості В) [8, 9].

Для неускладнених загострень ХОЗЛ слід розглянути застосування доксицикліну, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефалоспоринів другого покоління (рівень рекомендованості С).

Для ускладнених загострень ХОЗЛ слід розглянути β-лактамі інгібітори або фторхінолони (рівень рекомендованості С) (табл. 9.).

В Україні для початкового емпіричного лікування слід застосовувати амінопеніциліни, зокрема захищені, макроліди (азитроміцин або кларитроміцин), цефалоспорины II покоління. Під час емпіричного лікування антибіотиками лікар

Таблиця 9. Ускладнення в пацієнта й антибіотики

Характеристика хворих	Антибіотики
<i>Пацієнти без підвищеного ризику ускладнень</i>	
1. Мали менше 3-х загострень протягом останніх 12 міс	Доксициклін
2. Базове значення ОФВ ₁ > 50 % від належного	Триметоприм/сульфаметоксазол
3. Відсутні захворювання серця	Цефалоспорины II і III покоління
4. Не отримували антибіотики протягом останніх 3-х місяців	Макроліди широкого спектра дії
<i>Пацієнти з підвищеним ризиком ускладнень</i>	
1. Мали більше 3-х загострень протягом останніх 12 міс	β-Лактамні антибіотики
2. Базове значення ОФВ ₁ < 50 % від належного	Фторхінолони
3. Наявні захворювання серця	—
4. Отримували антибіотики протягом останніх 3-х місяців	—

повинен враховувати перелік можливих найпоширеніших збудників, кількість попередніх загострень (за рік), попередній прийом антибіотиків, показники функції зовнішнього дихання, супутні захворювання. Фторхінолони мають залишатися препаратами резерву в лікуванні загострень ХОЗЛ [6].

Інші лікувальні заходи

Залежно від стану пацієнта слід передбачати: підтримання належного водного балансу з наданням особливої уваги введенню діуретиків; застосування антикоагулянтів; лікування супутніх захворювань; корекцію харчування. Протягом усього лікування медичні працівники повинні максимально посилити обмежувальні заходи проти активного куріння тютюну.

Киснева терапія — ключовий компонент стаціонарного лікування загострення ХОЗЛ. Киснева підтримка має титруватися для того, щоб покращити гіпоксію хворого та досягти SaO₂ 88–92 %. Якщо починається киснева терапія, газу артеріальної крові необхідно перевіряти через 30–60 хв, щоб упевнитись, що оксигенація достатня й немає затримки CO₂ або ацидозу. Маски Вентури (високопотоккові) забезпечують більш акуратну та контрольовану доставку кисню, ніж носові канюлі, але їх гірше переносить хворі [8, 9].

Вентиляційна підтримка при загостренні ХОЗЛ може здійснюватися або методом неінвазивної (за допомогою носової чи лицьової маски) вентиляції, або методом штучної вентиляції легень (за допомогою оротрахеальної трубки чи через трахеостому). Застосування дихальних стимуляторів при гострій дихальній недостатності не рекомендується.

НІВ поліпшує респіраторний ацидоз (збільшує рН та зменшує PaCO₂) і зменшує частоту дихання, тяжкість задишки, загострення (вентилятор-асоційовану пневмонію), тривалість перебування в стаціонарі (рівень доказовості А). Най-

важливіше те, що вона зменшує смертність і частоту інтубації (рівень доказовості А).

Показання для НІВ

Хоча б одне з наступного:

- Респіраторний ацидоз (рН артеріальної крові ≤ 7,35 і/або PaCO₂ ≥ 6,0 кПа, 45 мм рт. ст.).
- Тяжка задишка з клінічними ознаками, які наводять на думку про недостатність дихальних м'язів, збільшення роботи дихання або їх обох, участь допоміжних дихальних м'язів, парадоксальні рухи черевом чи западання міжреберних проміжків [7–11].

Інвазивна вентиляція та інтенсивна терапія

Показання для інвазивної механічної вентиляції (ІВЛ):

- непереносимість НІВ або її невдача;
- зупинка дихання чи серця;
- респіраторні паузи із втратою свідомості або утруднене дихання;
- погіршення свідомості, психомоторне збудження, які неадекватно контролюються седативними засобами;
- масивна аспірація;
- персистентна неспроможність відкашлювати респіраторний секрет;
- ЧСС < 50 за 1 хв із втратою активності;
- тяжка гемодинамічна нестабільність за відсутності відповіді на введення рідини та вазоактивних препаратів;
- тяжка вентрикулярна аритмія;
- загрозна для життя гіпоксемія у хворих, які не переносять НІВ.

Пацієнти із загостренням ХОЗЛ повинні отримувати лікування у відділенні інтенсивної терапії, зокрема інвазивну вентиляцію, якщо це вважатиметься необхідним (рівень рекомендованості С) [7–11].

Для оцінки необхідності інтубації і вентиляції при загостренні ХОЗЛ необхідно визначити (рівень рекомендованості D):

- функціональний стан;

- ІМТ;
- потребу в кисні при стабільному стані;
- наявність супутніх захворювань;
- попередню госпіталізацію до відділення інтенсивної терапії;
- вік;
- ОФВ₁.

Для оцінки стану, який потребує інкубації, не слід використовувати ізолювано ні вік, ні ОФВ₁.

НІВ необхідно призначати пацієнтам, яким поступово відмінюють інвазивну вентиляцію (рівень рекомендованості А) [8, 9].

Респіраторна фізіотерапія при загостренні.

Фізіотерапію традиційно використовували для зменшення кількості харкотиння при загостренні ХОЗЛ. Фізіотерапевти також беруть участь у реабілітації пацієнтів до виписки.

Фізіотерапевтичні втручання передбачають постуральний дренаж, перкусію грудної клітки, вібрацію, направлений кашель, форсований видих та експірацію під позитивним тиском.

Виписка зі стаціонару

На сьогодні недостатньо даних, що встановлюють оптимальну тривалість перебування в стаціонарі у хворих із загостренням ХОЗЛ, хоча в установах, де більше консультантів-пульмонологів і краще організований догляд, летальність нижча, а тривалість перебування в лікарні після госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ менша. Ще в лікарні перед випискою пацієнт повинен почати приймати бронхолітики пролонгованої дії (β_2 -агоністи і/або антихолінергічні препарати) у комбінації з інгаляційними ГКС або без них [6].

Критерії виписки хворого із загостренням ХОЗЛ зі стаціонару:

- здатність приймати бронходилататори тривалої дії;
- потреба в інгаляційних β_2 -агоністах короткої дії не частіше ніж кожні 4 год;
- пацієнт може пересуватися по кімнаті;
- може їсти і спати без частих пробуджень унаслідок задишки;
- клінічно стабільний протягом 12–24 год;
- газів артеріальної крові стабільні протягом 12–24 год;
- пацієнт (або той, хто за ним доглядає) повністю усвідомлює, як правильно застосовувати препарати;
- можливість організувати нагляд в амбулаторних умовах (візити медсестри, подача кисню, харчування);

- пацієнт, члени його родини та лікар упевнені, що хворий може лікуватися надалі в амбулаторних умовах [8].

Заходи, які потребують оцінки під час візиту спостереження через 4–6 тиж після виписки:

- оцінити, як пацієнт справляється у звичайному середовищі;
- виміряти ОФВ₁;
- переглянути техніку інгаляції;
- оцінити, як пацієнт розуміє рекомендований режим лікування;
- повторно оцінити потребу у тривалій кисневій терапії і/або небулайзерній терапії в домашніх умовах;
- оцінити можливість фізичної та повсякденної активності;
- оцінити ТОХ або задишку за шкалою МКД;
- оцінити супутні захворювання [6, 8, 9].

Далі пацієнта слід вести так, як хворих зі стабільним ХОЗЛ:

- робота із припинення куріння;
- моніторинг ефективності кожного медикаменту;
- моніторинг змін спірометричних показників;
- визначити чинники-предиктори повторних госпіталізацій — попередні госпіталізації, прийом кортикостероїдів для перорального застосування, застосування довготривалої киснетерапії, погана, пов'язана зі здоров'ям якість життя, недостатня фізична активність у повсякденному житті.

Хворим із гіпоксемією під час загострень необхідно вимірювати газів артеріальної крові і/або проводити пульсоксиметрію перед випискою і протягом наступних 3-х місяців. Якщо гіпоксемія зберігається, потрібна довготривала киснева терапія.

Запобігання загостренням ХОЗЛ

Часто загостренням ХОЗЛ можна запобігти. Припинення куріння, протигрипозна і пневмокова вакцинація, знання терапії, що проводиться в даний час, зокрема техніки інгаляції, застосування бронходилататорів тривалої дії із або без ІКС, можливо, інгібітору фосфодіестерази-4 — це ті терапевтичні заходи, що зменшують частоту загострень і госпіталізацій. Ранній початок легеневої реабілітації після госпіталізації через загострення ХОЗЛ безпечний, і результати свідчать, що вона на 3 міс достовірно покращує переносимість фізичних навантажень і статус здоров'я [6]. Пацієнтів потрібно налаштовувати на підтримку фізичної активності, обговорювати з ними можливу тривожність, депресію, соціальні проблеми.

Список літератури

1. Мазитова Н.Н. Профессиональные факторы и хроническая обструктивная болезнь легких: метаанализ // Фундаментальные исследования.— 2011.— № 9 (Ч. 3).— С. 588—592.
2. Мостовий Ю.М. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів.— Вінниця: ДП ДКФ, 2012.— 576 с.
3. Наказ МОЗ України від 03.07.2006 № 433 Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
4. Наказ МОЗ України від 19.03.2007 № 128 Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія».
5. Перцева Т.А., Конопкіна Л.И. Основы изучения вентиляционной функции легких: клинко-диагностическое значение: Методическое пособие для врачей и студентов медицинских вузов.— Днепрпетровск: АРТ-ПРЕСС, 2008.— 66 с.
6. Феценко Ю.І. та співавт. Хронічне обструктивне захворювання легень. Адапована клінічна настанова, заснована на доказах.— 2013.
7. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lungs Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (updated 2010) Available from: <http://www.goldcopd.com/>.
8. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lungs Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (updated 2011) Available from: <http://www.goldcopd.com/>.
9. GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lungs Disease Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (updated 2012) Available from: <http://www.goldcopd.com/>.
10. NICE Clinical Guideline No 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care. Jun 2010. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49425/49425.pdf>.
11. Royal College of Physicians, British Thoracic Society, and British Lung Foundation. Report of the National Chronic Obstructive Pulmonary Disease Audit 2008: Clinical audit of COPD exacerbations admitted to acute NHS trusts across the UK. London: Royal College of Physicians, 2008.

Підготувала О.В. Коротченко