

УДК 616.24–007.272–036.12+616.895.4–085

Ю. І. Фещенко, Л. О. Яшина, В. І. Ігнат'єва, О. В. Поточняк, І. В. Зволь, С. М. Москаленко, Л. А. Савельєва, Н. І. Юхно

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ АНТИДЕПРЕСАНТА АГОМЕЛАТИНУ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЗОВНІШНЬОГО ДИХАННЯ, ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ТА ЯКІСТЬ СНУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ У ПОЄДНАННІ З ДЕПРЕСИВНИМ ЕПІЗОДОМ

ДУ «Національний інститут фізіології та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТИДЕПРЕСАНТА АГОМЕЛАТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, ТОЛЕРАНТНОСТЬ К ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ И КАЧЕСТВО СНА У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ В СОЧЕТАНИИ С ДЕПРЕССИВНЫМ ЭПИЗОДОМ

Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, В. И. Игнат'єва, О. В. Поточняк, И. В. Зволь, С. М. Москаленко, Л. А. Савельєва, Н. И. Юхно

Резюме

Цель исследования — изучение влияния комплексной терапии с применением антидепрессанта агомелатина на показатели функции внешнего дыхания (ФВД), толерантность к физической нагрузке и качество сна больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с депрессивным эпизодом (ДЭ).

Материал и методы. Обследовано 30 больных ХОЗЛ в сочетании с ДЭ (20 мужчин и 10 женщин, средний возраст — $61,7 \pm 1,9$ лет, с длительностью ХОЗЛ — $14,8 \pm 1,1$ лет и продолжительностью курения — $14,6 \pm 2,7$ пачко-лет. FEV_1 — $(55,3 \pm 3,6) \%$ к должн., FEV_1/FVC — $(53,9 \pm 3,7) \%$. Последовательно проводилось два режима терапии — базисное лечение ХОЗЛ в соответствии с действующими стандартами на протяжении 3 мес и базисная терапия с дополнительным применением агомелатина в дозе 25 мг 1 раз в сутки (за 1 час до сна) в течение 3 мес. Использовали анкетирование, анализ клинических симптомов ХОЗЛ и ДЭ, показателей ФВД, тест с 6-минутной ходьбой, определение силы дыхательных мышц и нейрореспираторного драйва, полисомнографическое исследование.

Результаты. Применение агомелатина в базисной терапии способствовало: уменьшению значения шкалы mMRC и CAT, что свидетельствовало о стабилизации клинических симптомов ХОЗЛ; снижению уровня депрессии по данным опросника PHQ-9 с $(16,8 \pm 0,3)$ баллов до $(5,9 \pm 0,6)$ баллов ($p < 0,0001$); увеличению силы дыхательных мышц на вдохе с $(46,7 \pm 2,6) \%$ до $(56,6 \pm 2,1) \%$ ($p < 0,05$); увеличению FEV_1 с $(53,1 \pm 2,8) \%$ до $(59,6 \pm 5,0) \%$ ($p < 0,05$) и FEV_1/FVC с $(57,1 \pm 2,0) \%$ до $(68,2 \pm 2,2) \%$ ($p < 0,05$), улучшению результатов 6MWT; повышению эффективности сна по данным полисомнографии с $(67,9 \pm 5,1) \%$ до $(77,3 \pm 3,2) \%$ ($p < 0,05$); нормализация NREM фазы сна, за счет удлинения 3 и 4 стадий сна, сокращение REM фазы сна, увеличение общего времени сна с $(4,9 \pm 0,4)$ ч до $(5,8 \pm 0,3)$ ч ($p < 0,05$), что свидетельствовало о нормализации общей архитектуры сна.

Вывод. Применение антидепрессанта агомелатина в базисной терапии больных ХОЗЛ в сочетании с ДЭ способствует положительной динамике клинических симптомов как ХОЗЛ, так и ДЭ, улучшению показателей ФВД, толерантности к физической нагрузке, а также нормализации архитектуры и эффективности сна по данным ПСГ исследования.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, депрессивный эпизод, агомелатин, комплексное лечение.

Укр. пульмонолог. журнал. 2015, № 2, С. 39–45.

Фещенко Юрій Іванович
Директор ДУ «Національний інститут фізіології та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського
Національної академії медичних наук України
Академік НАМН України, професор
10, вул. М. Амосова, 03680, Київ,
Tel.: 380 44 275-04-02, fax: 380 44 275-21-18,
admin@ifp.kiev.ua

INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT WITH ANTIDEPRESSANT AGOMELATINE ON PULMONARY FUNCTION, EXERCISE TOLERANCE AND SLEEP QUALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND DEPRESSION

Yu. I. Feshchenko, L. O. Iashyna, V. I. Ignatieva, O. V. Potochniak, I. V. Zvol, S. M. Moskalenko, L. A. Savelieva, N. I. Yuhno

Abstract

The aim: to study the effects of combined therapy with antidepressant agomelatine on pulmonary function, exercise tolerance and quality of sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in combination with a depressive episode (DE).

Materials and methods. There was enrolled 30 patients with COPD/DE (20 men and 10 women, mean age $(61,7 \pm 1,9)$ years, history of COPD $(14,8 \pm 1,1)$ years and smoking history $(14,6 \pm 2,7)$ a pack-years), FEV_1 — $(55,3 \pm 3,6) \%$, FEV_1/FVC — $(53,9 \pm 3,7)$. Two treatment options were compared: standard maintenance therapy of COPD for 3 months alone and maintenance treatment in combination with agomelatine 25 mg once daily (1 hour before bedtime) for 3 months. The following methods were used: questionnaires, physical examination, pulmonary function test, 6-minute walk test (6MWT), neural respiratory drive measurement and polysomnography.

Results. The use of agomelatine in addition to maintenance treatment caused several statistically significant effects: a decrease of mMRC dyspnea score from $(2,4 \pm 0,2)$ to $(1,9 \pm 0,2)$ points ($p < 0,05$); CAT score from $(20,8 \pm 1,3)$ to $(11,9 \pm 1,4)$ points ($p < 0,0001$); reduction of depression according to the PHQ-9 score from $(16,8 \pm 0,3)$ to $(5,9 \pm 0,6)$ points ($p < 0,0001$); increase in forced vital capacity (FVC) from $(75,8 \pm 2,8) \%$ to $(83,6 \pm 2,8) \%$ ($p < 0,05$); increase of 6MWT distance from $(277,0 \pm 11,5)$ to $(302,0 \pm 11,7)$ meters ($p < 0,0001$); increase in sleep efficiency according to polysomnography index from $(67,9 \pm 5,1)$ to $(77,3 \pm 3,2) \%$ ($p < 0,05$); normalization of NREM sleep phase, by extension of sleep stages 3 and 4, reduced REM phase of sleep, increase in total sleep time from $(4,9 \pm 0,4)$ to $(5,8 \pm 0,3)$ h ($p < 0,05$), indicating the overall normalization of sleep architectonics.

Conclusion. Use of agomelatine in maintenance treatment of patients with COPD combined with DE improves clinical symptoms, pulmonary function, exercise tolerance, and normalizes sleep architectonics and sleep efficiency according to the polysomnography test results.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, depressive episode, agomelatine, complex treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2015; 2:39–45.

Yurii I. Feshchenko
Director of National Institute of physiology
and pulmonology named after F. G. Yanovskii
National Academy of medical sciences of Ukraine
Academician of NAMS of Ukraine, professor
03680, Kyiv, 10, M. Amosova str.
Tel.: 380 44 275 0402, fax: 380 44 275 2118;
admin@ifp.kiev.ua

Незважаючи на впровадження в практику сучасних принципів діагностики та лікування хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), досягти повного контролю над цією хворобою не вдається. В більшості випадків це пов'язано з наявністю супутньої патології при ХОЗЛ, яка не завжди буває своєчасно діагностована, в результаті чого пацієнти не отримують адекватної медичної допомоги [6, 7]. Недостатньо уваги приділяється психосоматичним порушенням, у зв'язку з чим методи їх корекції не розробляються належним чином [1, 21].

За епідеміологічними даними депресія у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) діагностується у 37,0–71,0 % хворих, що значно вище, ніж у загальній популяції, і найбільш часто проявляється як депресивний епізод (ДЕ). ДЕ — афективний розлад, що характеризується емоційними, когнітивними і соматичними порушеннями, що супроводжуються зниженням настрою, втратою інтересів і задоволення, зниженням енергійності та підвищенням стомлюваності [4].

Імовірність виникнення депресії підвищується у хворих з тяжким перебігом ХОЗЛ, а також при супутніх хронічних соматичних захворюваннях, включаючи серцево-судинну патологію, онкологічні, постінсультні стани, хворобу Паркінсона, діабет, тощо [4].

ДЕ негативно впливає на якість сну, погіршує перебіг основного захворювання, знижує ефективність реабілітаційних програм та якість життя хворих [8]. Доведено, що депресія є більш точним предиктором зниження денної активності у хворих на ХОЗЛ, ніж показник FEV_1 [20]. Спостерігається висока поширеність синдрому стомлення дихальних м'язів, що посилює бронхообструкцію. Спостерігаються розлади апетиту й зміни маси тіла, порушення статевої функції [8]. Тому своєчасне виявлення та лікування супутньої депресії у хворих на ХОЗЛ є актуальним [16–18].

Проте на сьогодні відсутні схеми ефективного лікування хворих з цією поєднаною патологією.

Відомі трициклічні антидепресанти (ТЦА), селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС) та норадреналіну (СІЗЗСін) для досягнення клінічного ефекту потребують тривалого їх застосування, викликають психомоторне збудження, кардіотоксичний та бронхоспастичний ефекти, що не дозволяє широко застосовувати їх у хворих на ХОЗЛ з ДЕ [4, 8].

До найбільш суттєвих факторів, що обмежують можливість застосування відомих антидепресантів у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ слід віднести наступні [9, 11–14]:

- застосування відомих антидепресантів часто супроводжується психомоторним збудженням, що потребує додаткового застосування снодійних засобів;
- здатність відомих антидепресантів у поєднанні із снодійними препаратами підвищувати опір в дихальних шляхах та знижувати респіраторний драйв;
- при застосуванні відомих антидепресантів можливе виникнення побічних ефектів: кардіотоксичних, гастроінтестинальних, статевих та метаболічних, зокрема збільшення ваги, порушення сексуальної функції, психомоторного збудження тощо;
- можливі взаємодії відомих антидепресантів з інгаляційними і пероральними препаратами різних фарма-

кологічних груп, які входять до базисної терапії ХОЗЛ.

Дослідження останніх років довели, що таких небажаних ефектів позбавлен антидепресант нового покоління — агомелатин, який є агоністом мелатонінових MT_1 і MT_2 рецепторів, 5-НТ2с-антагоністом серотонінових рецепторів, завдяки чому він забезпечує антидепресивний ефект, але без підвищення рівня амінів в плазмі крові, яке веде до добре відомих серотонінергічних або норадреналінергічних побічних явищ, які пов'язані зі вживанням СІЗЗС та СІЗЗСін [2, 15]. Препарат не має лікарської взаємодії, що дозволяє ефективно застосовувати його в комплексній терапії соматичних захворювань.

Відомо, що у пацієнтів з депресією відмічається зниження тривалості сну, скорочується тривалість REM-стадії сну. Але в літературних джерелах відсутні роботи, які б вивчали характеристики сну хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ.

При проведенні дослідження ми спробували проаналізувати вплив антидепресанта агомелатину не тільки на динаміку клінічних симптомів ХОЗЛ і ДЕ, але й на показники функції зовнішнього дихання, силу дихальних м'язів і якість сну у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ.

Мета дослідження — вивчити вплив комплексної терапії із застосуванням антидепресанта агомелатину на показники функції зовнішнього дихання, толерантність до фізичного навантаження та якість сну хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з депресивним епізодом.

Об'єкт дослідження

Під спостереженням знаходилось 30 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (20 чоловіків і 10 жінок, середній вік $(61,7 \pm 1,9)$ років, з тривалістю ХОЗЛ $(14, 8 \pm 1,1)$ років та тривалістю куріння $(14,6 \pm 2,7)$ пачко-років), після проби з бронхолітиком FEV_1 складав $(55,3 \pm 3,6)$ %, FEV_1/FVC — $(53,9 \pm 3,7)$. Всі хворі на ХОЗЛ отримували базисну терапію відповідно до ступеня тяжкості захворювання згідно діючих стандартів лікування [5], яка проводилася протягом 4-х тижнів до включення в дослідження і мали стабільний перебіг ХОЗЛ (загострень за останні 4 тижні не спостерігалось).

Методи дослідження

Для лікування досліджуваних хворих послідовно проводилось два режими терапії. На 1 візиті призначалась базисна терапія ХОЗЛ у добових дозах відповідно до діючих стандартів лікування, яку пацієнти отримували протягом 4-х тижнів до включення в дослідження. Через 12 тижнів проводилось повторне обстеження та оцінювалась ефективність базисної терапії. Після цього до базисної терапії додатково призначали антидепресант агомелатин у дозі 25 мг 1 раз на добу (за 1 годину до сну) протягом 3 місяців.

Дизайн дослідження хворих складався з 6 візитів. Пацієнти проходили обстеження в ДУ "Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України" до початку дослідження — візит 1, через 12 тижнів спостереження на базисній терапії ХОЗЛ та призначення комплексного лікування із застосуванням

агомелатину — візит 2, через 2 тижні комплексного лікування — візит 3, через 4 тижні — візит 4, через 8 тижнів — візит 5 та через 12 тижнів від початку комплексного лікування — візит 6.

Усім пацієнтам проводилось анкетування, дослідження клінічних симптомів ХОЗЛ і ДЕ, дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД), тест із 6-хвилинною ходою, визначення сили дихальних м'язів та нейрореспіраторного драйву, полісомнографічне дослідження.

Для визначення тяжкості перебігу захворювання та оцінки якості життя хворих на ХОЗЛ протягом лікування пропонувалось заповнювати: шкалу задишки Медичної дослідницької ради (Modified Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Scale) та тест оцінки ХОЗЛ (COPD Assessment Test (CAT)) [5–7].

Для оцінки динаміки симптомів депресивного епізоду в процесі лікування пропонувалось заповнювати шкалу депресії PHQ-9. До початку терапії та протягом лікування проводилась консультація лікаря-психіатра, яким остаточно встановлювалась наявність або відсутність ДЕ.

За результатами анкети PHQ-9 виявляли депресивний епізод та оцінювали ступінь його вираженості [19]. При значенні PHQ-9 < 5 балів — ДЕ вважався відсутнім, 5–9 балів — легким, 10–14 — середнім, 15–19 — середньотяжким, а при значенні 20–27 балів — тяжким.

Для визначення наявності денної сонливості хворим пропонувалось заповнити шкалу сонливості Епворта [13]. Оцінка сонливості за шкалою Епворта проводилась наступним чином: 0–5 балів — норма; 6–8 балів — початкова ступінь сонливості, 9–12 балів — помірна, 13–18 — балів — виражена, 19 і більше — крайня ступінь сонливості.

Вивчення вентиляційної функції легень проводилось усім хворим за даними спірограми з аналізом кривої "потік-об'єм" форсованого видиху та загальної плетизмографії тіла на апараті "Master Screen PFT" фірми "Cardinal Health" (Німеччина). Вивчались: життєва ємність легень (VC), форсована життєва ємність легень (FVC), об'єм форсованого видиху за 1 сек (FEV₁), максимальна об'ємна швидкість видиху при 25, 50, 75 % життєвої ємності легень (MEF_{25%}, MEF_{50%}, MEF_{75%}), пікова об'ємна швидкість видиху (PEF), загальний бронхіальний опір (R_{tot}), загальний об'єм легень (TLC), залишковий об'єм легень (RV), резервний об'єм видиху (ERV), ємність вдиху (IC). Дослідження проводилось зранку, після 12–14 годинної перерви в прийманні ліків. Для визначення наявності та оцінки зворотності бронхообструкції дослідження функції зовнішнього дихання проводилось до та після 15–30 хвилин після 2-х інгаляцій (200 мкг) β₂-агоніста короткої дії (сальбутамолу).

Для визначення сили дихальної мускулатури та нейрореспіраторного драйву проводилось дослідження опору перекриття (перетинка). Дослідження проводилось на апараті "Master Screen PFT" фірми «Cardinal Health» (Німеччина). Вивчались наступні показники: максимальний тиск під час вдиху (P_{lmax}), максимальний тиск під час видиху (P_{Emax}) і нейрореспіраторний драйв (P_{O,1}) — тиск під час вдиху через 0,1 сек. після закриття заглишки. Дослідження проводилось за методикою фір-

ми-розробника апаратури.

Тест із 6-хвилинною ходою (6MWT) проводився у відповідності зі стандартним протоколом [10]. Перед дослідженням пацієнти були проінструктовані про мету тесту, їм пропонувалось пройти по розміреному коридору у своєму власному темпі, намагаючись пройти максимальну відстань протягом 6 хв. Пацієнтам дозволялося зупинитися і відпочивати під час тесту, але потім відновлювати ходьбу, якщо вони вважають це можливим. Перед початком і наприкінці тесту оцінювалася задишка за шкалою Borg, насичення крові киснем (SpO₂). Пацієнти повинні були припинити ходьбу при виникненні наступних симптомів: дуже важка задишка, біль у грудній клітці, запаморочення, біль у ногах, а також при зниженні SpO₂ до 80–86 %. Дистанція, пройдена протягом 6 хв (6MWD), вимірювалася в метрах.

Полісомнографічне (ПСГ) дослідження (електроенцефалограма — ЕЕГ, електроокулограма — ЕОГ, електроміограма — ЕМГ, електрокардіограма — ЕКГ, електроміограма, яка реєструється з кінцівок пацієнта — ЕМГК, черевне дихальне посилення — ЧДП, грудне дихальне посилення — ГДП, повітряний дихальний потік — ПДП, пульсоксиметрія) проводилось на апараті «SomnoStar Pro» фірми «Cardinal Health» (Німеччина), за методикою фірми-розробника. Аналізувались наступні показники: індекс апное-гіпноное (ІАГ) — (кількість епізодів апное + гіпноное на годину), індекс десатурацій (кількість епізодів десатурацій на годину), середній рівень SpO₂ за ніч %, мінімальний рівень SpO₂ за ніч %, загальна тривалість сну (TST), тривалість REM фази сну (% від загального часу сну), тривалість 1, 2, 3, 4 стадій NREM фази сну (% від загального часу сну), латентність REM фази, хв., ефективність сну, %.

Накопичення даних та їх математична обробка проводились за допомогою ліцензійних програмних продуктів, що входять в пакет Microsoft Office Professional 2000, ліцензія Russian Academic OPEN No Level № 17016297. Статистична обробка виконувалась за допомогою математичних і статистичних можливостей MS Excel і полягала у визначенні часток (відсотків) та їх середньої похибки з подальшим порівнянням, з метою визначення достовірності відмінностей часток, з використанням t-критерію Ст'юдента. Кореляційний аналіз проводився за методом параметричної кореляції Пірсона з наступною перевіркою достовірності результату за допомогою критерія Ст'юдента [3].

Результати дослідження та їх обговорення

До початку лікування оцінка клінічних симптомів ХОЗЛ у досліджуваних хворих за шкалою mMRC складала (2,3 ± 0,2) балів і за CAT — (20,1 ± 1,5) балів, що відповідало наявності значних симптомів захворювання і прогнозувало високий ризик виникнення ускладнень.

Визначення клінічних груп ХОЗЛ — А, В, С і D проводилося на підставі інтегральної оцінки клінічних симптомів, даних шкали mMRC та CAT, даних спірометрії та оцінки ризику загострень за кількістю загострень ХОЗЛ (за рік) в анамнезі [5].

За складом клінічних груп хворі розподілилися наступним чином. До клінічної групи А відносилось 2

хворих (6,7%), до В — 11 (36,7%), до D — 17 (56,6%). При цьому були відсутні пацієнти клінічної групи С. Це свідчило про те, що хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ відносяться переважно до клінічних груп В або D і характеризуються важкими клінічними симптомами ХОЗЛ.

За результатами статистичного аналізу було встановлено, що за період 12 тижнів спостереження з 1 по 2 візит, коли хворі отримували тільки базисну терапію, змін клінічних симптомів ХОЗЛ та ДЕ за шкалами mMRC, CAT, Епворта та анкети РНQ-9 не відбувалося.

Додаткове призначення до базисної терапії ХОЗЛ антидепресанта агомелатину призводило до позитивної динаміки відповідних показників. Так, ступінь вираженості задишки за шкалою mMRC на початку лікування (2 візит) становив ($2,4 \pm 0,2$) балів, а через 12 тижнів від початку комплексного лікування (6 візит) відмічалось зниження ступеня вираженості задишки до ($1,9 \pm 0,2$) балів ($p < 0,05$). Рахунок CAT до початку комплексного лікування складав ($20,8 \pm 1,3$) балів, а через 12 тижнів відмічено статистично достовірне зниження рахунку до ($11,9 \pm 1,4$) балів ($p < 0,0001$). До початку комплексного лікування показник денної сонливості Епворта складав ($5,2 \pm 0,6$) балів, а після лікування знизився до ($2,7 \pm 0,5$) балів ($p < 0,0001$). На 2 візиті у всіх хворих дані анкети РНQ-9 були підвищеними і відповідали середньому ступеню тяжкості ДЕ, що підтверджу-

валось остаточною діагнозом, який встановлювався лікарем-психіатром. Але через 12 тижнів від початку комплексного лікування (візит 6) на фоні прийому агомелатину цей показник знизився — з ($16,8 \pm 0,3$) балів до ($5,9 \pm 0,6$) балів ($p < 0,0001$), що відповідало легкому ступеню вираженості депресії (табл. 1).

Базисна терапія ХОЗЛ (з 1 по 2 візит) не впливала на показники ФЗД у цього контингенту хворих. Проте додаткове призначення до базисної терапії ХОЗЛ агомелатину призводило до покращення показників ФВД у досліджуваних хворих.

Так, до початку комплексного лікування (візит 2) FEV₁ складав ($53,1 \pm 2,8$)%, а через 12 тижнів комплексної терапії (візит 6) — ($59,6 \pm 5,0$)%, $p < 0,05$; FVC з ($75,8 \pm 2,8$)% збільшилась до ($83,6 \pm 2,8$)%, $p < 0,05$, а, відповідно, й зріс індекс FEV₁/FVC з ($57,1 \pm 2,0$) до ($68,2 \pm 2,2$), $p < 0,05$ (табл. 2).

Протягом 12 тижнів спостереження на базисній терапії (з 1 по 2 візит) у хворих не відбувалось статистично значимої динаміки показників сили дихальних м'язів і нейрореспіраторного драйву. Але при додатковому призначенні до базисної терапії ХОЗЛ агомелатину у пацієнтів відбулося статистично достовірне покращення сили дихальних м'язів на вдосі: до початку лікування P_{1max} становив ($46,7 \pm 2,6$)%, а через 12 тижнів комплексної терапії — ($56,6 \pm 2,1$)%, $p < 0,05$ (табл. 3).

Таблиця 1

Динаміка результатів за шкалами mMRC, CAT, Епворта та анкети РНQ-9 у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ, (M ± m)

Шкали	Візити					
	Візит 1 (початок дослідження)	Візит 2 (початок комплексного лікування)	Візит 3 (через 2 тижні)	Візит 4 (через 4 тижні)	Візит 5 (через 8 тижнів)	Візит 6 (через 12 тижнів)
mMRC, бали	$2,3 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	$2,0 \pm 0,1$	$1,9 \pm 0,2^*$
CAT, бали	$20,1 \pm 1,5$	$20,8 \pm 1,3$	$17,7 \pm 1,1$	$16,2 \pm 1,2$	$14,0 \pm 1,5$	$11,9 \pm 1,4^\#$
Шкала Епворта, бали	–	$5,2 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,6$	$4,4 \pm 0,6$	$3,9 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,5^\#$
Анкета РНQ-9, бали	$15,68 \pm 0,3$	$16,8 \pm 0,3$	$12,9 \pm 0,8$	$10,5 \pm 0,5$	$7,2 \pm 0,8$	$5,9 \pm 0,6^\#$

Примітки: * — статистично достовірною відмінністю показників між 2 та 6 візитами ($p < 0,05$); # — статистично достовірною відмінністю показників між 2 та 6 візитами ($p < 0,0001$).

Таблиця 2

Динаміка показників функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ, (M ± m)

Показники	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (n = 30)				
	Візит 1 (початок дослідження)	Візит 2 (початок комплексного лікування)	Візит 4 (через 4 тижні)	Візит 5 (через 8 тижнів)	Візит 6 (через 12 тижнів)
R tot, %	$229,5 \pm 50,8$	$249,1 \pm 37,8$	$226,8 \pm 27,6$	$195,7 \pm 22,6$	$188,5 \pm 11,1$
VC MAX, %	$79,2 \pm 3,2$	$76,1 \pm 2,8$	$76,7 \pm 3,1$	$77,0 \pm 3,4$	$78,3 \pm 2,9$
IC, %	$79,2 \pm 3,2$	$84,4 \pm 4,4$	$85,2 \pm 4,0$	$86,9 \pm 5,1$	$87,0 \pm 4,1$
RV, %	$162,3 \pm 12,0$	$160,5 \pm 15,5$	$158,3 \pm 14,2$	$153,2 \pm 13,1$	$151,1 \pm 11,4$
ITGV, %	$140,2 \pm 9,2$	$149,0 \pm 16,1$	$133,3 \pm 9,2$	$132,7 \pm 10,1$	$131,4 \pm 9,2$
TLC, %	$111,8 \pm 5,0$	$114,1 \pm 5,5$	$116,2 \pm 5,0$	$115,4 \pm 7,0$	$115,0 \pm 5,5$
FEV ₁ , %	$55,3 \pm 3,6$	$53,1 \pm 2,8$	$55,4 \pm 3,0$	$56,8 \pm 3,2$	$59,6 \pm 5,0^*$
FVC, %	$79,6 \pm 3,3$	$75,8 \pm 2,8$	$79,0 \pm 2,9$	$81,9 \pm 3,6$	$83,6 \pm 2,8^*$
FEV ₁ /FVC _{MAX}	$53,9 \pm 3,7$	$57,1 \pm 2,0$	$56,9 \pm 2,3$	$56,7 \pm 2,5$	$68,2 \pm 2,2^*$
MEF ₇₅ , %	$35,4 \pm 5,6$	$31,9 \pm 3,0$	$32,3 \pm 2,9$	$35,7 \pm 3,6$	$41,4 \pm 0,3$
MEF ₅₀ , %	$29,0 \pm 3,3$	$25,6 \pm 2,2$	$27,0 \pm 2,3$	$28,4 \pm 2,3$	$30,9 \pm 2,6$
MEF ₂₅ , %	$26,8 \pm 3,1$	$25,5 \pm 2,1$	$25,9 \pm 1,8$	$26,1 \pm 1,3$	$28,2 \pm 2,0$
PEF, %	$56,4 \pm 4,5$	$51,7 \pm 3,7$	$53,9 \pm 3,7$	$59,9 \pm 3,6$	$63,8 \pm 4,2$

Примітка: * — статистично достовірною відмінністю показників між 2 та 6 візитами ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Динаміка показників сили дихальних м'язів та нейрореспіраторного драйву у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ, (M ± m)

Показник	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (n = 30)				
	Візит 1 (початок дослідження)	Візит 2 (початок комплексно-го лікування)	Візит 4 (через 4 тижні)	Візит 5 (через 8 тижнів)	Візит 6 (через 12 тижнів)
Plmax	52,8 ± 2,6	46,7 ± 2,6	50,3 ± 3,2	50,7 ± 3,0	56,6 ± 2,1 *
PEmax	58,4 ± 3,2	54,2 ± 3,5	58,6 ± 4,1	59,0 ± 3,9	60,2 ± 2,4
PO,1max	170,2 ± 9,7	186,8 ± 10,9	182,6 ± 7,4	179,1 ± 10,7	178,6 ± 8,7

Примітка. * — статистично достовірна відмінність показників між 2 та 6 візитами (p < 0,05).

Таблиця 4

Динаміка показників 6MWT у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ, (M ± m)

Показник	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (n = 30)					
	Візит 1 (початок дослідження)	Візит 2 (початок лікування)	Візит 3 (через 2 тижні)	Візит 4 (через 4 тижні)	Візит 5 (через 8 тижнів)	Візит 6 (через 12 тижнів)
Задишка за шкалою Борга перед тестом, бали	2,2 ± 0,1	2,2 ± 0,1	1,9 ± 0,1	2,1 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,0 ± 0,1
SpO ₂ , % перед тестом	94,5 ± 0,4	94,0 ± 0,3	94,2 ± 0,3	94,5 ± 0,3	94,8 ± 0,3	95,0 ± 0,4
Кількість пройдених метрів	264,8 ± 12,3	277,0 ± 11,5	294,0 ± 11,3	286,0 ± 10,7	288,0 ± 11,9	302,0 ± 11,7*
Задишка за шкалою Борга після тесту, бали	3,1 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1	2,9 ± 0,1	2,8 ± 0,1	2,7 ± 0,1
SpO ₂ , % після тесту	93,3 ± 0,3	93,3 ± 0,3	93,9 ± 0,3	93,9 ± 0,3	94,0 ± 0,3	94,0 ± 0,3

Примітка. * — статистично достовірна відмінність показників між 2 та 6 візитами (p < 0,0001).

Таблиця 5

Динаміка показників нічної полісомнографії у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ, (M ± m)

Показник	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (n = 30)			
	Візит 1 (початок дослідження)	Візит 2 (початок лікування)	Візит 3 (через 2 тижні)	Візит 6 (через 12 тижнів)
NREM фаза				
1 стадія сну, %	21,5 ± 4,1	24,0 ± 3,3	26,8 ± 2,9	28,8 ± 2,8
2 стадія сну, %	30,4 ± 3,0	30,5 ± 2,9	30,4 ± 2,8	30,3 ± 2,7
3 стадія сну, %	7,9 ± 2,9	7,9 ± 2,3	8,8 ± 2,1	12,9 ± 2,0 *
4 стадія сну, %	0,4 ± 0,5	0,3 ± 0,2	0,1 ± 1,2	4,7 ± 1,5 #
REM фаза, %	35,3 ± 4,3	37,6 ± 3,6	27,2 ± 2,9	23,3 ± 2,7 #
Латентність REM фази, хв.	52,4 ± 15,8	52,9 ± 6,9	53,2 ± 7,4	54,6 ± 7,1
TST (загальний час сну), год	6,2 ± 0,4	4,9 ± 0,4	5,3 ± 0,3	5,8 ± 0,3 *
Ефективність сну, %	74,5 ± 4,1	67,9 ± 5,1	72,2 ± 2,8	77,3 ± 3,2 *
Середній рівень SpO ₂ за ніч, %	92,0 ± 1,4	91,3 ± 0,6	91,4 ± 0,6	91,5 ± 0,6
Мінімальний рівень SpO ₂ за ніч, %	85,4 ± 2,0	85,3 ± 1,2	86,2 ± 1,1	87,6 ± 1,2
Індекс десатурацій, / год	6,5 ± 2,7	6,6 ± 2,0	4,6 ± 1,3	4,7 ± 1,9
IAГ, /год	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,3	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,8

Примітки: * — статистично достовірна відмінність показників між 1 та 5 візитами (p < 0,05); # — статистично достовірна відмінність показників між 1 та 6 візитами (p < 0,001).

Аналіз результатів тесту з 6-хвилинною ходою (6MWT) також не виявив покращення фізичної активності хворих протягом 12 тижнів спостереження, коли хворі отримували лише базисну терапію. Але додаткове призначення агоніста до базисної терапії ХОЗЛ позитивно впливало на фізичну активність і підвищувало толерантність до фізичного навантаження у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ, про що свідчило збільшення кількості пройдених метрів 6MWT з (277,0 ± 11,5) м на 2 візиті до (302,0 ± 11,7) м (p < 0,0001) на 6 візиті (табл. 4).

До початку дослідження в усіх хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ були наявні значні порушення макроархітектури сну, а саме — скорочення часу глибокого сну — 3, 4 стадій NREM фази сну (в нормі 20 % від загального часу сну) з майже повною відсутністю 4 стадії, подовження REM фази сну, скорочення загального часу сну та зниження ефективності сну. За 12 тижневий період (з 1 по 2 візит), коли хворі отримували тільки базисну терапію ХОЗЛ, показники полісомнографічного дослідження достовірно не змінювались. Після проведення 12-ти тиж-

невого курсу комплексного лікування із застосуванням агомелатину (з 2 по 6 візит) відзначена значна позитивна динаміка показників нічної полісомнографії.

Так, через 3 місяці прийому агомелатину значно подовжився глибокий сон, про що свідчило збільшення 3 стадії сну з $(7,9 \pm 2,3) \%$ до $(12,9 \pm 2,0) \%$ ($p < 0,05$) та 4 стадії сну з $(0,3 \pm 0,2) \%$ до $(4,7 \pm 1,5) \%$ ($p < 0,001$). Подовжена до початку прийому препарату REM фаза суттєво скоротилась з $(37,6 \pm 3,6) \%$ до $(23,3 \pm 2,7) \%$ ($p < 0,001$). Загальний час сну у пацієнтів з ХОЗЛ та супутнім ДЕ на фоні курсового лікування агомелатином виріс з $(4,9 \pm 0,4)$ годин до $(5,8 \pm 0,3)$ години ($p < 0,05$). При цьому підвищилась і ефективність сну з $(67,9 \pm 5,1) \%$ до $(77,3 \pm 3,2) \%$ ($p < 0,05$) (табл. 5).

При проведенні кореляційного аналізу виявлений статистично достовірний зв'язок між показниками полісомнографії та показником клінічних симптомів депресії за шкалою PHQ-9 і функціональним показником бронхообструкції FEV₁, за яким визначають ступінь тяжкості бронхообструкції (табл. 6).

Таблиця 6

Коефіцієнт кореляції r між показником симптомів депресії за шкалою PHQ-9, функціональним показником бронхообструкції FEV₁ та показниками полісомнографічного дослідження у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ

Показники симптомів депресії і бронхообструкції	Показники ПСГ	Коефіцієнт кореляції r
PHQ-9	REM фаза	0,51
PHQ-9	I стадія сну	- 0,50
FEV ₁	III стадія сну	0,18

Так, виявлено статистично достовірний кореляційний прямий зв'язок середньої сили між показником симптомів депресії за шкалою PHQ-9 та REM фазою сну ($r = 0,51$, $p < 0,05$). При цьому спостерігалася наступна залежність. Чим більшим було значення симптомів депресії за шкалою PHQ-9, тим більшою була тривалість REM фази сну. Також виявлений статистично достовірний кореляційний зворотній зв'язок середньої сили між показником симптомів депресії за шкалою PHQ-9 та I стадією сну ($r = - 0,50$, $p < 0,05$). Чим більшим було значення симптомів депресії за шкалою PHQ-9, тим з більшою вірогідністю спостерігалось скорочення тривалості I стадії сну.

Таким чином, отримані результати кореляційного аналізу свідчать про взаємозв'язок між вираженістю симптомів депресії та бронхообструкції і порушеннями архітекtonіки сну за даними ПСГ у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ.

В результаті проведених досліджень встановлено, що застосування тільки базисної медикаментозної терапії ХОЗЛ не впливало на динаміку клінічних симптомів ХОЗЛ та ДЕ, не відбувалось покращення ФЗД та якості сну за даними ПСГ дослідження, тобто лікування виявилось неефективним, що було відмічено як лікарем, так і пацієнтами. При цьому порушень комплаєнсу не відбувалось.

Додаткове призначення до базисної терапії ХОЗЛ антидепресанта агомелатину призводило до позитивної динаміки клінічних симптомів ХОЗЛ та ДЕ, покращення показників ФЗД, толерантності до фізичного навантаження, а також нормалізації архітекtonіки та ефективності сну за даними ПСГ дослідження, в результаті чого підвищувалась ефективність лікування даної категорії хворих.

При оцінці результатів ефективності комплексного лікування визначено, що лише 4 (13,3 %) пацієнта не відмітили підвищення ефективності від проведеного лікування. При цьому лікарем-дослідником не було виявлено у цих хворих позитивної динаміки клінічних симптомів ХОЗЛ і ДЕ, а також функціональних показників за обраними методами досліджень.

У 26 (86,7 %) хворих лікування вважалось ефективним — оцінювалось позитивно як лікарем, так і пацієнтом, при цьому, відбувалася позитивна динаміка як клінічних симптомів ХОЗЛ і ДЕ, так і функціональних показників.

В процесі проведення комплексного лікування порушень комплаєнсу не відмічено. Переносимість лікування була оцінена позитивно як пацієнтами, так і лікарем. При аналізі біохімічних показників крові як до, так і після проведеного лікування, не було виявлено відхилень від референтних значень, що свідчило про відсутність токсичної дії агомелатину. Динаміка біохімічних показників крові до і після лікування представлена в таблиці 7.

Висновки

Встановлено, що хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ відносяться переважно до клінічних груп В або D, які характеризуються тяжкими клінічними симптомами ХОЗЛ.

Таблиця 7

Динаміка біохімічних показників крові у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ, (M ± m)

Показник	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ (n = 30)		
	Референтні значення показників	Візит 2 (початок лікування)	Візит 6 (через 12 тижнів)
Білірубін загальний, мкмоль/л	9,5 — 20,5	12,4±0,7	14,6±0,8
Білірубін прямий, мкмоль/л	0,9 — 5,12	3,1±0,3	3,8±0,3
Білірубін непрямої, мкмоль/л	6,4 — 15,4	9,4±0,6	10,6±0,6
АсАТ, од/л	0 — 40	19,1±1,1	19,0±2,7
АлАТ, од/л	0 — 40	26,4±1,4	25,5±3,3
Глюкоза, ммоль/л	3,6 — 6,4	6,6±1,2	5,5±0,2
Сечовина, ммоль/л	2,5 — 8,3	6,3±0,3	5,8±0,3
Креатинін, мкмоль/л	53 0 — 115	88,4±2,2	68,4±7,5
Загальний білок, г/л	65 — 85	70,9±1,5	74,9±1,1

Додаткове призначення антидепресанта агомелатину до базисної терапії ХОЗЛ сприяло позитивній динаміці клінічних симптомів як ХОЗЛ, так і ДЕ, покращенню показників функції зовнішнього дихання, сили дихальних м'язів, толерантності до фізичного навантаження та якості сну, в результаті чого ефективність лікування хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ склала 86,7 %.

Методом кореляційного аналізу встановлено достовірний кореляційний прямий зв'язок середньої сили між тяжкістю симптомів депресії за шкалою PHQ-9 та REM фазою сну ($r = 0,51$, $p < 0,05$), статистично достовірний кореляційний зворотній зв'язок середньої

сили між тяжкістю симптомів депресії за шкалою PHQ-9 та I стадією сну ($r = -0,50$, $p < 0,05$), що свідчило про безпосередній вплив симптомів депресії на порушення архітекτονіки сну за даними ПСГ у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ДЕ.

Комплексна терапія із застосуванням агомелатину сприяла нормалізації загальної архітекτονіки сну та підвищенню ефективності сну за даними полісомнографії з $(67,9 \pm 5,1) \%$ до $(77,3 \pm 3,2) \%$, $p < 0,05$.

Досліджуваний курс комплексної терапії добре переносився хворими і не чинив негативного впливу на біохімічні показники крові.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабак, С. Л. Дыхательные расстройства и нарушения сна. [Текст] / С. Л. Бабак, М. В. Голубев, М. В. Горбунова. — Москва: Атмосфера, 2010. — 166 с.
2. Вплив антидепресивної терапії на якість сну в пацієнтів з ХОЗЛ та супутнім депресивним епізодом [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал — 2013. — № 3. Додаток — С. 231.
3. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — Київ: Морион, 2000. — 320 с.
4. Маляров, С. О. Депресія у загальносоматичній практиці [Текст]: рекомендації з виявлення та лікування (інформація для професійної діяльності фахівців охорони здоров'я) / С. О. Маляров; Центр психосоматики та депресії універсальної клініки «Оберіг». — Київ: ЦПДУК «Оберіг», 2011. — 19 с.
5. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 "уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації, "Хронічне обструктивне захворювання легень". — Київ: МОЗ України, 2013. - 92 с.
6. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія [Текст]: метод. посібник / Ю. І. Феценко [та ін.] // Державна установа: «Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Академії медичних наук України». — К.: ДУ НІОП НАМНУ, 2013. — 52 с.
7. Хронічне обструктивне захворювання легень: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, терапія (Національна угода) [Текст] / Ю. І. Феценко [та ін.] // Український пульмонологічний журнал — 2013. — № 3. — С. 7-12.
8. Феценко, Ю. І. Хронічне обструктивне захворювання легень та супутня депресія — важлива медико-соціальна проблема [Текст] / Ю. І. Феценко, Л. О. Яшина, О. В. Поточник // Український пульмонологічний журнал — 2013. — № 3. Додаток — С. 56-58.
9. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control [Text] / S. Kasper [et al.] // J. Clin. Psychopharmacol. — 2013. — Vol. 28. — P. 12-19.
10. ATS Statement: Guidelines for the Six—Minute Walk Test [Text] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 166. — P. 111-117.
11. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs [Text] / J. Maurer [et al.] // CHEST. — 2008. — Vol. 134, Suppl. 4. — P. 43-56.
12. Chokroverty, S. Sleep disorders medicine. Basic science, technical considerations, and clinical aspects [Text] / S. Chokroverty // Elsevier Inc. — 2009. — 676 p.
13. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults [Text] / James Mickman [et al.] ; Institute for Clinical System Improvement. — G. — 2008. — 55 p.
14. Effect of antidepressive treatment on sleep in patients with COPD and concomitant depressive episode [Text] / Y. Feshchenko [et al.] // Sleep and Breathing: Abstracts. — Berlin, 2013. — P.22.
15. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline [Text] / S. Kasper [et al.] // J. Clin. Psychiatry. — 2010. — Vol. 71. — P. 109-120.
16. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease // National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. — Updated 2013. — 80 p.
17. Hickie, I. B. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression [Text] / I. B. Hickie, Rogers N. L. // Lancet. — 2011. — Vol. 378. — P. 621-631.
18. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study [Electronic resource] / Tzung-Yi Tsai [et al.] // BMC Public Health. — 2013. — Vol. 13. — Regime of access: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/976>.
19. Kroenke, K. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure [Text] / K. Kroenke, R. L. Spitzer, J. B. Williams // Gen. Intern. Med. — 2001. — Vol. 16. — P. 606-613.
20. Relationship Between Depression in Patients With COPD and the Percent of Predicted FEV1, BODE Index and Health-Related Quality of Life [Text] / Asuka Iguchi [et al.] // Respir. Care. — 2013. — Vol. 58 (2). — P. 334-339.
21. Wilson, S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature [Text] / S. Wilson, S. Argyropoulos // Drugs. — 2005. — Vol. 65. — P. 927-947.

REFERENCES

1. Babak S.L. Dykhatelnyye rasstroystva i narusheniya sna (Respiratory disorders and sleep violations). Moscow: Atmosfera. 2010;166 p.
2. Feshchenko Yul, et al. Vplyv antydepressyvnoyi terapiyi na yakist snu v patsiyentiv z KHOZL ta suputnim depressyvnyim epizodom (The influence of antidepressant therapy on quality of sleep in patients with COPD and concomitant depressive episode). Ukr.Pulmonol.Zhurnal. 2013;No 3(suppl.):231.
3. Lapach SN, Gubenko AV, Babich PN. Statisticheskiye metody v medico-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniyem Excel (Statistical methods in biomedical research using Excel). Kiev: Morion. 2000;320 p.
4. Malyarov SO. Depressiya u zagalnosomatychniy praktitsi: rekomendatsiyi z vyvaylennya ta likuvannya (informatsiya dlya profesiynoyi diyalnosti fakhivtsiv okhorony zdorovya) (Depression in general practice: guidelines for the detection and treatment (information for professional activities of health professionals)). Kyiv: TSPDUK "Oberig". 2011;19 p.
5. Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Nakaz MOZ Ukrainy vid 27.06.2013 № 555 "Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovannoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovannoyi) medychnoyi dopomogy ta medychnoyi reabilitatsiyi, "Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen'". Kyiv: MOZ Ukrainy. 2013;92 p. (Ministry of Health of Ukraine. Decree of MOH of Ukraine from 27.06.2013 № 555 "Unified clinical protocols of primary, secondary (specialized), tertiary (highlyspecialized) medical care and rehabilitation," Chronic obstructive pulmonary disease" Kyiv: MOH of Ukraine. 2013;92 p.).
6. Feshchenko Yul, et al. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, terapiya (National Agreement)). Kyiv: DU NIFP NAMNU. 2013;52 p.
7. Feshchenko Yul, et al. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen: etiologiya, patogenez, klasyfikatsiya, diagnostyka, terapiya (Natsionalna ugoda) (Chronic obstructive pulmonary disease: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, therapy (National Agreement)). Ukr. Pulmonol.Zhurnal. 2013;No 3:7-12.
8. Feshchenko Yul, Yashina LO, Potochnyk OV. Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen ta suputnya depressiya — vazhlyva medyko-sotsialna problema (Chronic obstructive pulmonary disease and concomitant depression — significant medical and social problem). Ukr.Pulmonol. Zhurnal. 2013;No 3(suppl.):56-58.
9. Kasper S, et al. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. J. Clin. Psychopharmacol. 2013;28:12-19.
10. ATS Statement: Guidelines for the Six—Minute Walk Test. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;166:111-117.
11. Maurer J, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. CHEST. 2008;134(4):43-56.
12. Chokroverty S. Sleep disorders medicine. Basic science, technical considerations, and clinical aspects. Elsevier Inc. 2009;676 p.
13. Mickman J, et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. Institute for Clinical System Improvement. G. 2008;55 p.
14. Feshchenko Y, et al. Effect of antidepressive treatment on sleep in patients with COPD and concomitant depressive episode. Sleep and Breathing: Abstracts. Berlin. 2013;22.
15. Kasper S, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. J. Clin. Psychiatry. 2010;71:109-120.
16. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. National Institutes of Health National Heart & Lung and Blood Institute. Updated 2013;80 p.
17. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. Lancet. 2011;378:621-631.
18. Tzung-Yi Tsai, et al. Increased risk and related factors of depression among patients with COPD: a population-based cohort study. BMC Public Health. 2013;13. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/13/976>.
19. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. Gen. Intern. Med. 2001;16:606-613.
20. Asuka Iguchi, et al. Relationship Between Depression in Patients With COPD and the Percent of Predicted FEV1, BODE Index and Health-Related Quality of Life. Respir. Care. 2013;58(2): 334-339.
21. Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep: a qualitative review of the literature. Drugs. 2005;65:927-947.