

О. Я. Дзюблик, Я. О. Дзюблик СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ХОЗЛ: НА ЩО ЗВЕРНУТИ УВАГУ?

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

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ХОЗЛ: НА ЩО ЗВЕРНУТИ УВАГУ?

О. Я. Дзюблик, Я. О. Дзюблик

Резюме

Остання декада ознаменувалася погіршенням епідеміологічних показників ХОЗЛ, зокрема за рахунок зростання поширеності та смертності. За останніми даними ХОЗЛ є причиною 3 млн, або 6 %, всіх смертей щороку. Серед причин високої смертності експерти вказують на виникнення загострень ХОЗЛ. Загострення визначається як подія, що характеризується задишкою та/або кашлем з мокротою, які посились в межах останніх 14 днів. Загострення часто асоційоване із посиленням місцевого та системного запалення внаслідок інфекції респіраторного тракту, забруднення повітря або інших пошкоджень легень. Попередження виникнення загострень, як основної рушійної сили прогресування ХОЗЛ, є сьогодні пріоритетною задачею респіраторної медицини. Особливо вразливою когортою із високим ризиком смертності є пацієнти з поєднаною кардіо-респіраторною патологією. Одним із методів зниження смертності цих пацієнтів є своєчасне призначення потрібної інгаляційної терапії комбінацією ТДМА/ТДБА/ІКС, яка у клінічних дослідженнях статистично достовірно продемонструвала свою ефективність. Сучасні вимоги до лікування потребують застосування індивідуалізованого підходу, підтримання тісного контакту з пацієнтом, контролю наявності та доступності препаратів, техніки інгаляції, прихильності до лікування, забезпечення психологічної та інформаційної підтримки пацієнта.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, GOLD-2024, зміни та доповнення.

Укр. пульмонол. журнал. 2024;32(1):18–23.

Дзюблик Олександр Ярославович

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

завідуючий відділенням технологій лікування НЗЛ

Доктор мед. наук, професор

10, вул. М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна

Тел.: 38044 270-35-50, факс: 38044 270-35-50, treat@ifp.kiev.ua

TODAY'S VIEW ON COPD: WHAT IS WORTH FOCUSING ON?

O. Y. Dziublyk, Y. O. Dziublyk

Abstract

Last decade has been marked by the worsening of COPD epidemiology, particularly due to increase of its prevalence and mortality. According to recent data COPD is a cause of more than 3 million or 6 % of all deaths annually. Among the causes of high mortality rate the experts mention the exacerbations of the disease. An exacerbation of COPD is defined as an event, characterized by dyspnea and/or cough and sputum, that worsen over last 14 days. Exacerbations are frequently associated with the increased local and systemic inflammation caused of respiratory tract infection, air pollution or other insults to the lungs. Prevention of exacerbations as a major factor of COPD progression is one of the prerogatives of respiratory medicine. Patients with COPD and cardio-vascular comorbidity is the most vulnerable cohort due to high risk of mortality. Timely initiation of triple inhalation therapy with LAMA/LABA/ICS combination for patients with high risk of unfavorable outcomes is one of effective tools to reduce mortality. Clinical trials proved its statistically significant efficacy. Current understanding of the problem requires individualized approach to management of COPD, based on close contact with the patients, monitoring of availability and accessibility of medications, control of inhalation technique and treatment compliance, psychological and information support of the patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, GOLD-2024, changes and additions.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(1):18–23.

Oleksandr Y. Dziublyk

SO "National institute of phthisiology and pulmonology named after F. G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine"

Chief of non-specific lung diseases treatment technology department

Doctor of medicine, professor

10, M. Amosova str., 03038, Kyiv, Ukraine

Tel.: 38044 270 35 50, treat@ifp.kiev.ua

Останнє десятиліття ознаменувалася погіршенням епідеміологічних показників хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ). Значна поширеність хвороби (в усьому Світі зареєстровано понад 384 млн пацієнтів), прогресуючий перебіг, висока частота поєднання із хронічними захворюваннями інших органів і систем призводять до збільшення смертності пацієнтів. За останніми даними ХОЗЛ є причиною 3 млн, або 6 %, всіх смертей щороку [1]. На конгресі Європейського респіраторного товариства, який відбувся у вересні 2023 р у Мілані, серед причин високої смертності від ХОЗЛ експерти вказували на виникнення загострень даної патології. Саме загострення ХОЗЛ, яке згідно клінічної настанови GOLD (Global Obstructive Lung Disease initiative) у редакції 2024 року визначається як подія, що характеризується задишкою та/або кашлем з мокротою, які посилились в межах останніх

14 днів, є одним із ключових факторів прогресування захворювання [1, 2]. Загострення часто асоційоване із посиленням місцевого та системного запалення внаслідок інфекції респіраторного тракту, забруднення повітря або інших пошкоджень легень. Його слід вважати якісно новим станом пацієнта, що вимагає призначення додаткової терапії. Виділяють загострення легкого, середнього та важкого ступеню. Раніше ступінь тяжкості прийнято було визначати за об'ємом лікування, а саме: легкий ступінь — амбулаторне лікування із збільшенням частоти застосування інгаляційних бронхолітиків короткої дії, середній ступінь — амбулаторне лікування з призначенням системних кортикостероїдів та або антибіотиків, важкий ступінь — стаціонарне лікування з використанням респіраторної підтримки та переважно парентеральних засобів фармакотерапії. Дискусія у фаховому середовищі з приводу невідповідності подібного підходу до причинно-наслідкового зв'язку призвела до зміни критеріїв оцінки ступеню тяжкості загострення ХОЗЛ, яка тепер враховує клініко-лабораторні показники пацієнта (табл. 1).

© Дзюблик О. Я., Дзюблик Я. О., 2024

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2024-32-1-18-23

Таблиця 1

Класифікація тяжкості загострення ХОЗЛ

Ступінь тяжкості	Порогові значення показників
Легкий	BAC < 5, ЧД < 24, ЧСС < 95, SpO ₂ ≥ 92, С-РБ < 10
Середньої тяжкості	BAC > 5, ЧД > 24, ЧСС > 95, SpO ₂ ≤ 92, С-РБ ≥ 10
Тяжкий	BAC > 5, ЧД > 24, ЧСС > 95, SpO ₂ ≤ 92, С-РБ ≥ 10 + порушення газового складу крові — гіперкапінія та ацидоз (PaCO ₂ > 45, pH < 7,35)

Примітка: BAC — візуальна аналогова шкала, бали; ЧД — частота дихання, хв⁻¹; ЧСС — частота серцевих скорочень, хв⁻¹; PaCO₂ — парціальний тиск CO₂ у артеріальній крові, мм рт.ст.; SpO₂ — сатурація кисню крові, %; С-РБ — С-реактивний білок, мг/л.

Під час загострення та, принаймні, протягом 90 днів після його закінчення, існує підвищений ризик виникнення серцево-судинних подій (раптова смерть, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, нестабільна стенокардія та транзиторна ішемічна атака) у пацієнтів із супутньою ішемічною хворобою серця (ІХС) [3]. Госпіталізація з приводу загострення ХОЗЛ була пов'язана із збільшенням смертності впродовж 90 днів від гострого ІМ, ішемічного інсульту та внутрішньочерепного крововиливу [4]. Пацієнти, із підвищеним рівнем серцевих тропонінів у крові мають високий ризик виникнення несприятливих наслідків (включно із смертю) як у короткостроковій, так і у довгостроковій перспективі [3]. У класичному дослідженні J. Soler-Cataluna було продемонстровано, що п'ятирічна виживаність пацієнтів із трьома та більше загостреннями впродовж 1 року не перевищує 30 % [5]. S. Suiza із співавторами довели, що 50 % пацієнтів із ХОЗЛ гине впродовж 4 років після госпіталізації з причини загострення ХОЗЛ [6]. Також, аналіз даних популяційних епідеміологічних досліджень встановив збільшення смертності до 80 % серед пацієнтів із ХОЗЛ, у яких впродовж року реєстрували щонайменше 2 загострення середньої тяжкості без госпіталізації [7] (рис. 1).

Крім того, переконливо доведено наявність зв'язку між загостреннями ХОЗЛ та зниженням показників легеневої функції, погіршенням якості життя, збільшенням потреби у ресурсах системи охорони здоров'я, погіршенням перебігу супутніх захворювань, темпом інвалідації, тощо [1].

Більше того, визначення кількості та якості загострень впродовж 1 року спостереження сьогодні використовується для визначення клінічної групи пацієнта і слугує одним із визначальних факторів при виборі засобів як стартової, так і подальшої фармакологічної базисної терапії.

Однак, як свідчать практичні спостереження, лікарі загальної практики приділяють недостатньо уваги виявленню та реєстрації загострень у медичній документації, особливо нетяжких подій. До того ж спостерігається тенденція щодо зниження критичного ставлення пацієнтів до своїх симптомів, що часто є причиною пізнього звертання за медичною допомогою. Значна кількість випадків загострення ХОЗЛ не реєструється, незважаючи на відповідність критеріям визначення такого стану на основі симптомів. Невтішними є узагальнені глобальні дані: частота незареєстрованих випадків загострення ХОЗЛ сягає 80 % у Китаї, 78 % у Європі, 68 % у Канаді, 50 % у США та 40 % у Великій Британії [7]. Результат є очевидним — зниження ефективності діагностики і лікування, а значить, відповідне зростання показника смертності.

То ж на що повинен звернути увагу практикуючий лікар у процесі диспансерного спостереження за своїм пацієнтом із діагнозом ХОЗЛ?

Виявлення пацієнтів із ризиком загострень є ключем до оптимізації тактики їх лікування. Цікавими виявилися результати дослідження R. Hughes із співавторами, опубліковані у 2022 р. у журналі Respiratory Medicine [8]. Виявляється, що наявність у пацієнта частого продуктивного кашлю є предиктором більш частих загострень, звернень за медичною допомогою та викликів карети швидкої допомоги, а також призначення антибіотиків та системних кортикостероїдів.

Дослідження, проведене у Великій Британії у 2009–2012 рр. за участю 58589 пацієнтів (середній вік — 69 років; жінки — 47 %; середнє значення ОФВ₁ — 60 % належного) виявило, що посилення задишки та/або продуктивного кашлю було пов'язано з підвищенням ризику виникнення загострення [9]. Впродовж 12 місяців спостереження встановлено, що частота загострень чітко корелювала із інтенсивністю задишки за шкалою Medical

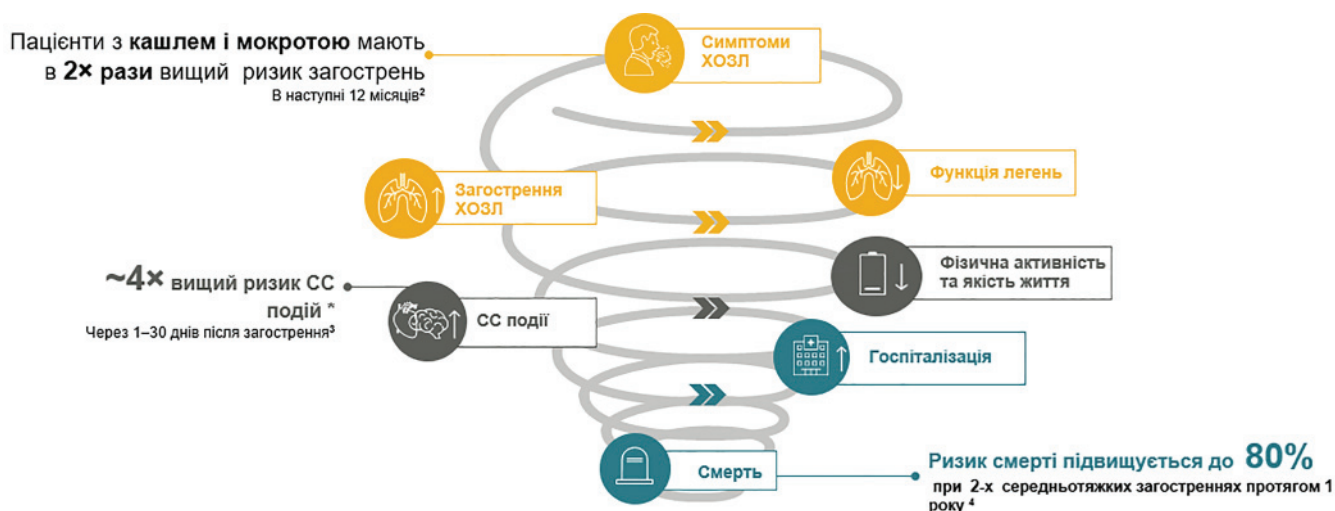


Рис. 1. Клінічний перебіг ХОЗЛ у пацієнтів із частими загостреннями

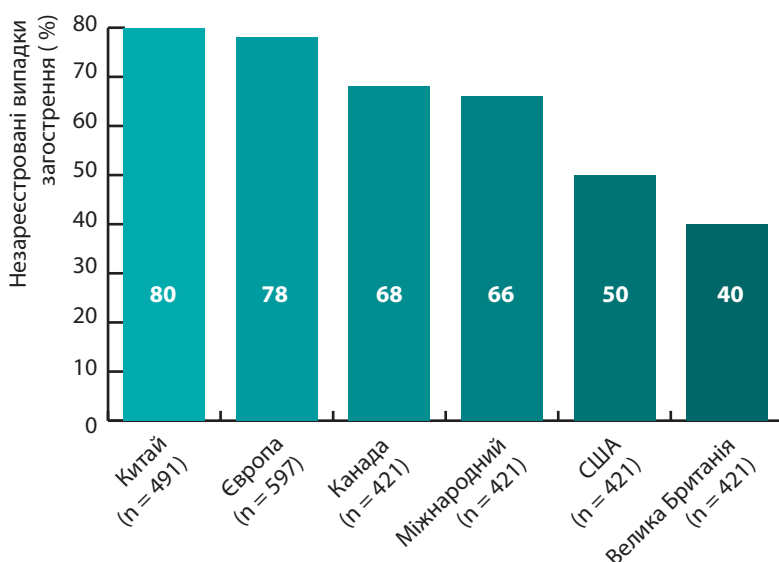


Рис. 2. Частота незареєстрованих випадків загострень ХОЗЛ у різних регіонах Світу

Research Council (MRC): питома частка пацієнтів із 2 або більше загостреннями впродовж року була вищою у обстежених із вищим балом оцінки задишки. Додатково було доведено, що загострення ХОЗЛ в анамнезі є надійним прогностичним параметром майбутніх загострень даного захворювання. Подібна закономірність підтверджується багатьма масштабними проспективними та ретроспективними дослідженнями за участю великих груп пацієнтів із ХОЗЛ, такими як UPLIFT (тривалість спостереження — 4 роки, кількість учасників — 5993), ECLIPSE (тривалість спостереження — 3 роки, кількість учасників — 1679), AvoidEx (тривалість спостереження — 3 роки, кількість учасників — 277901), SPIROMIX (тривалість спостереження — 3 роки, кількість учасників — 1105) та іншими [10–12] (рис. 2).

Зважаючи на середній вік пацієнтів із ХОЗЛ серед яких переважають особи старше за 60 років та суттєву поширеність супутніх захворювань, необхідно звернути увагу на небезпечний «дует» поєднання ХОЗЛ із серцево-судинною патологією [13]. Насправді, існує чимало спільних патофізіологічних механізмів взаємообтяжуючого впливу цієї коморбідності [14]. Легені і серце тісно пов'язані між собою і працюють як єдиний механізм. Ураження, пов'язані з ХОЗЛ, спричиняють нестабільність стану і підвищують ризик серцево-легеневих порушень [15–16]. До потенційних механізмів, що спричиняють підвищений ризик розвитку серцево-легеневої недостатності можна віднести:

1) наявність місцевого та системного запалення в організмі пацієнта, яке є причиною порушення обміну речовин, виникнення дистрофічних змін у міокарді, ендотеліальної дисфункції та, як результат, прогресування серцево-судинної недостатності;

2) гіперінфляцію легень внаслідок формування так званих «повітряних пасток» та емфіземи, які спричиняють підвищення внутрішньогрудного тиску та збільшення постнавантаження на правий шлуночок серця. Разом із гіпоксичним вазоспастичним рефлексом, що призводить до появи легеневої гіпертензії, та гіперкапнічною

вазодилатацією периферичних вен створюються передумови до формування хронічного легеневого серця;

3) прогресуючу гіпоксемію, руйнівне значення якої не потребує роз'яснення.

Більш тяжкий перебіг загострення ХОЗЛ пов'язаний з більшим ризиком виникнення гострих серцево-судинних подій. Так, *Donaldson* із колегами проаналізували дані історій хвороби 25 857 пацієнтів із ХОЗЛ у Англії та Уельсі із глибиною спостереження 2 роки [4]. Дослідники вивчили ризик виникнення ІМ та інсульту у період після загострення ХОЗЛ. Всього виявлено 524 випадки ІМ та 633 інсульту, що становило, відповідно, 1,1 та 1,4 випадки на 100 пацієнто-років. При цьому у перші 5 днів після загострення ХОЗЛ ризик виникнення ІМ складав 2,27, із подальшим зниженням у подальші 6–10 днів до значення 1,74. Протилежна закономірність спостерігалась із показником ризику інсульту: від 0,55 у перші 5 днів до 1,40 у період 6–10 днів. Такі результати дослідження, на думку вчених, зумовлюють необхідність посилення базисної терапії, так і лікування загострень ХОЗЛ.

Post-hoc аналіз даних 5 великих досліджень вказує на збільшення частоти смертельних випадків у когорті пацієнтів із супутніми захворюваннями серця та судин (рис. 3) [17].

З метою зменшення частоти загострень експерти GOLD сьогодні у якості стартової фармакологічної терапії рекомендують пацієнтам клінічної групи Е призначати комбінацію бета-2 агоністу тривалої дії (ТДБА) із мускариновим антагоністом тривалої дії (ТДМА), а за рівню еозинофілів у периферичній крові понад 300 клітин у мікролітрі — потрібну комбінацію інгаляційних препаратів: ТДБА, ТДМА та інгаляційний кортикостероїд (ІКС). Комітет експертів визнає ключове значення загострень ХОЗЛ, запропонувавши оновлену класифікацію категорій пацієнтів, яка є адаптованою від класифікації ABCD шляхом об'єднання груп С і D в єдину групу Е (від англійського *Exacerbations*, тобто *Загострення*). До того ж, введено оновлене визначення захворювання, яке враховує гетерогенність патології, включає концепцію

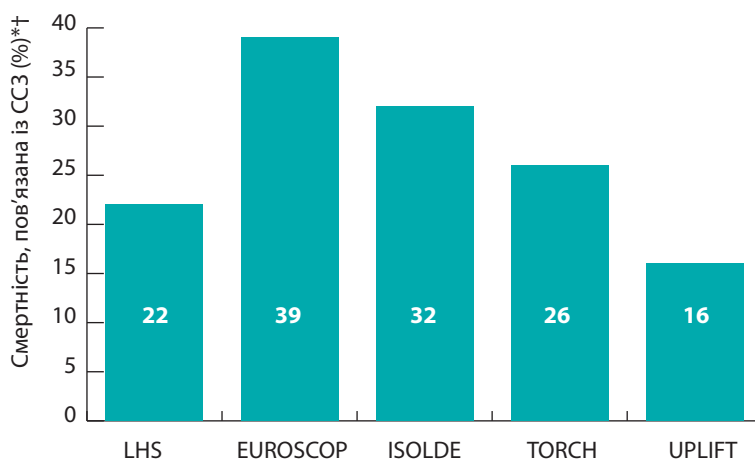


Рис. 3. Смертність від серцево-судинних захворювань серед учасників міжнародних багатоцентрових досліджень

пре-ХОЗЛ та рекомендує брати до уваги підрахунок рівня еозинофілів разом з кількістю загострень для прийняття рішення про призначення терапії, що містить ІКС. У випадку, коли стартова фармакотерапія не дозволяє значущо зменшити частоту загострень, необхідно застосувати алгоритм корекції лікування. Пацієнтам і у яких загострення повторюються на монотерапії бронходилататорами тривалої дії, рекомендується посилення терапії до ТДБА+ТДМА, якщо кількість еозинофілів у крові складає < 300 клітин у мікролітрі. Для пацієнтів, які отримували бронходилататорами тривалої дії у монотерапії за вмісту еозинофілів \geq 300 клітин у мікролітрі, розглядають ескалацію терапії до потрійної: ІКС+ТДБА+ТДМА.

Втім, деякі автори вважають, що запропонований підхід до лікування із ступінчастим застосуванням алгоритмів стартової та подальшої терапії, або поетапне посилення лікування з урахуванням певної кількості загострень за період часу (як правило від 1 року), може мати негативні наслідки для пацієнта [18–19]. Вони слушно зауважують, що потрійна комбінація використовується занадто пізно, а це сприяє прогресуванню захворювання. Передусім, одним із найважливіших ефектів при застосуванні потрійної терапії є статистично достовірний вплив на показник смертності. Зокрема з 2023 року у настанові GOLD зазначається: «Нещодавно два великих рандомізованих клінічних дослідження IMPACT та ETHOS надали докази того, що потрійна комбінація із фіксованою дозою знижувала смертність від усіх причин у порівнянні із подвійною бронхолітичною терапією. Названі дослідження включали симптоматичних пацієнтів з частими та/або тяжкими загостреннями» [1]. Значення цього відкриття неможливо переоцінити, оскільки за здатністю статистично достовірно продовжити життя пацієнтів, воно вперше поставило фармакологічну терапію в один ряд з такими інтервенціями, як припинення паління, легенева реабілітація, довготривала оксигенотерапія, неінвазивна вентиляція легень та хірургічні втручання для зменшення об'єму легень.

У ретроспективному спостережному дослідженні, проведеному у США серед пацієнтів віком від 40 років, які розпочали прийом потрійної комбінації після \geq 2 загострень середньої тяжкості або \geq 1 тяжкого заго-

стрення у продовж попереднього року, реєстрували частоту та ступінь тяжкості наступних загострень захворювання [20]. Стратифікацію пацієнтів проводили за часом після виникнення показань для призначення потрійної терапії, а саме: швидкий початок (\leq 30 днів), пізній (31–180 днів), дуже пізній (181–365 днів). У продовж 1 року окрім загострень аналізували смертність від усіх причин, використання ресурсів системи охорони здоров'я та фінансові витрати. Методом мультиваріантної регресії оцінювали ефект кожної 30-денної затримки призначення потрійної терапії на перераховані вище показники. Всього включено 24770 пацієнтів: у 7577 призначення потрійної комбінації було швидким, у 9676 — пізнім, а у 7517 — дуже пізнім. Кожні наступні 30 днів затримки із призначенням досліджуваної комбінації призводили до збільшення на 11 % ризику виникнення всіх загострень та на 7 % ризику тяжкого загострення, відповідно. Кількість всіх загострень зростала на 4,3 %, об'єм усіх витрат — на 1,8 %, а об'єм витрат, пов'язаних із ХОЗЛ — на 2,1 %. Таким чином, швидкий початок трикомпонентної терапії знижує ймовірність виникнення загострень та зменшує економічний тягар від ХОЗЛ. Автори закликають медичну спільноту до проактивного менеджменту ХОЗЛ з метою мінімізації ризику загострень та фінансових витрат, пов'язаних із наданням медичної допомоги таким пацієнтам (рис. 4).

На жаль, у порівнянні із економічно розвиненими країнами, сьогодні в Україні вибір препаратів для потрійної терапії є доволі обмеженим. Хоча й включення у програму «Доступні ліки» тіотропію та ТДБА/ІКС наприкінці 2022 року стало справжнім проривом, для повноцінної пульмонологічної практики бракує фіксованих ТДМА/ТДБА/ІКС комбінацій в одному доставковому пристрої. Пульмонологи нашої країни в очікуванні, та вітатимуть реєстрацію провідними фармакологічними компаніями таких лікарських засобів в Україні, бажано найближчим часом.

У підсумку, необхідно наголосити на тому, що попередження виникнення загострень, як основної рушійної сили прогресування ХОЗЛ, є сьогодні пріоритетною задачею респіраторної медицини. Клініцисту потрібно посилити виявлення симптоматичних пацієнтів з груп високо-

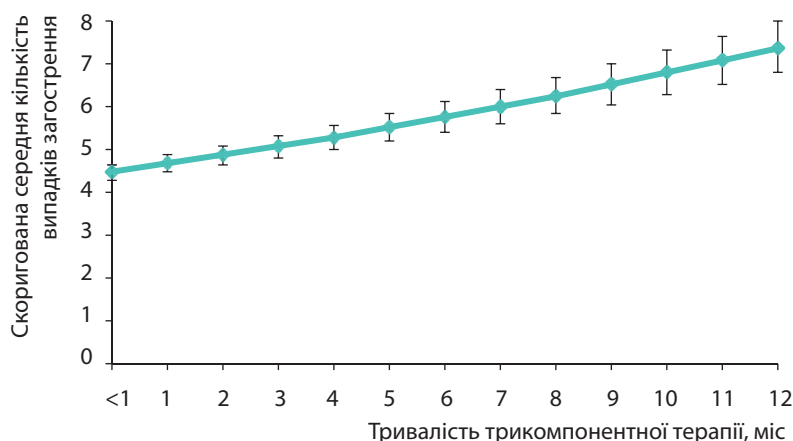


Рис 4. Вплив своєчасності початку трикомпонентної терапії на ризик виникнення загострень

го ризику, звертаючи особливу увагу на пацієнтів із частим продуктивним кашлем, посиленням задишки, частими епізодами загострень в анамнезі та зниженою функцією легень. Особливо вразливою когортою із високим ризиком смертності є пацієнти з поєднаною кардіо-респіраторною патологією, оскільки як прогресування ХОЗЛ негативно впливає на перебіг серцево-судинних захворювань, збільшуючи частоту несприятливих подій, так і розвиток кардіологічних захворювань вичерпує компенсаторні можливості та погіршує функціональний стан та прогноз в цілому для пацієнта із ХОЗЛ. Після ідентифікації

таких пацієнтів слід провести негайне втручання (ескалацію фармакологічної терапії та оптимізацію усіх можливих методів немедикаментозного лікування) для запобігання потенційно фатальним наслідкам хвороби. Зважаючи на реалії сьогодення, тримаючи «руку на пульсі» останніх досягнень медичної науки, потрібно застосувати індивідуальний підхід до терапії, зберігаючи тісний контакт з пацієнтом, контролюючи наявність та доступність препаратів, техніку інгаляції, прихильність до лікування та не забувати про психологічну та інформаційну підтримку людини, яка живе з діагнозом ХОЗЛ!

ЛІТЕРАТУРА

- GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: report 2024. Available at: <https://goldcopd.org>
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(1):51–57.
- Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, et al. Incidence of acute cardiovascular event after acute exacerbation of COPD. *Journal of general internal medicine*. 2018;33:1461–1468.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091–1097.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925–31. doi: 10.1136/thx.2005.040527. Epub 2005 Jul 29. PMID: 16055622; PMCID: PMC1747235.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957–693.
- Leidy NK, Murray LT, Jones P, et al. Performance of the EXacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Patient-Reported Outcome Measure in Three Clinical Trials of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: 316–325.
- Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, et al. NOVELTY study investigators. Frequent productive cough: Symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med*. 2022;200:106921. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106921.
- Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, et al. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ open*. 2014;4(12):e006171.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–1138. doi: 10.1056/NEJMoa0909883. PMID: 20843247.
- Vogelmeier C, et al. Risk of future exacerbations among COPD patients — a real-world register-based cohort study (AvoidEx). *Eur Resp J*. 2020;56(Suppl. 64):4189 (Abstract).
- Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. SPIROMICS investigators. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):619–626. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
- Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2791–2802. doi: 10.21037/jtd.2020.03.60.
- Forfia PR, Vaidya A, Wieggers SE. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ*. 2013;3(1):5–19. doi: 10.4103/2045-8932.109910.
- García-Río F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, Galera R, Villasante C. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 2012;142(2):338–346. doi: 10.1378/chest.11-2014.

REFERENCES

- GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: report 2024. Available at: <https://goldcopd.org>
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018;198(1):51–57.
- Goto T, Shimada YJ, Faridi MK, et al. Incidence of acute cardiovascular event after acute exacerbation of COPD. *Journal of general internal medicine*. 2018;33:1461–1468.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, et al. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*. 2010;137(5):1091–1097.
- Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005 Nov;60(11):925–31. doi: 10.1136/thx.2005.040527. Epub 2005 Jul 29. PMID: 16055622; PMCID: PMC1747235.
- Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957–693.
- Leidy NK, Murray LT, Jones P, et al. Performance of the EXacerbations of Chronic Pulmonary Disease Tool Patient-Reported Outcome Measure in Three Clinical Trials of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014; 11: 316–325.
- Hughes R, Rapsomaniki E, Janson C, et al. NOVELTY study investigators. Frequent productive cough: Symptom burden and future exacerbation risk among patients with asthma and/or COPD in the NOVELTY study. *Respir Med*. 2022;200:106921. doi: 10.1016/j.rmed.2022.106921.
- Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, et al. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ open*. 2014;4(12):e006171.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–1138. doi: 10.1056/NEJMoa0909883. PMID: 20843247.
- Vogelmeier C, et al. Risk of future exacerbations among COPD patients — a real-world register-based cohort study (AvoidEx). *Eur Resp J*. 2020;56(Suppl. 64):4189 (Abstract).
- Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. SPIROMICS investigators. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med*. 2017;5(8):619–626. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30207-2.
- Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2791–2802. doi: 10.21037/jtd.2020.03.60.
- Forfia PR, Vaidya A, Wieggers SE. Pulmonary heart disease: The heart-lung interaction and its impact on patient phenotypes. *Pulm Circ*. 2013;3(1):5–19. doi: 10.4103/2045-8932.109910.
- García-Río F, Rojo B, Casitas R, Lores V, Madero R, Romero D, Galera R, Villasante C. Prognostic value of the objective measurement of daily physical activity in patients with COPD. *Chest*. 2012;142(2):338–346. doi: 10.1378/chest.11-2014.

17. Solidoro P, Albera C, Ribolla F, et al. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:816843. doi: 10.3389/fmed.2022.816843.
18. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543–1554. doi: 10.1056/NEJMoa0805800.
19. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, et al. COPDGene Investigators. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):324–330. doi: 10.1164/rccm.201605-1014OC.
20. Watz H, Tetzlaff K, Magnussen H, et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir Res*. 2018;19(1):251. doi: 10.1186/s12931-018-0944-3. PMID: 30545350; PMCID: PMC6293570.
21. Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, et al. PRIMUS - Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: A Real-World Analysis of Clinical and Economic Outcomes Among Patients Initiating Triple Therapy Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:329–342. doi: 10.2147/COPD.S347735.
17. Solidoro P, Albera C, Ribolla F, et al. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:816843. doi: 10.3389/fmed.2022.816843.
18. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543–1554. doi: 10.1056/NEJMoa0805800.
19. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, et al. COPDGene Investigators. Acute Exacerbations and Lung Function Loss in Smokers with and without Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):324–330. doi: 10.1164/rccm.201605-1014OC.
20. Watz H, Tetzlaff K, Magnussen H, et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir Res*. 2018;19(1):251. doi: 10.1186/s12931-018-0944-3. PMID: 30545350; PMCID: PMC6293570.
21. Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, et al. PRIMUS - Prompt Initiation of Maintenance Therapy in the US: A Real-World Analysis of Clinical and Economic Outcomes Among Patients Initiating Triple Therapy Following a COPD Exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:329–342. doi: 10.2147/COPD.S347735.