

М. М. Островський, М. О. Кулинич-Міський, У. І. Шевчук-Будз ЗНИЖЕННЯ РИЗИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ: ДОСЯГНУТІ МОЖЛИВОСТІ ТА НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

ЗНИЖЕННЯ РИЗИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ: ДОСЯГНУТІ МОЖЛИВОСТІ ТА НОВІ ПЕРСПЕКТИВИ

М. М. Островський, М. О. Кулинич-Міський, У. І. Шевчук-Будз

Резюме

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — проблема, яка стрімко та глобально зростає в усьому світі, у зв'язку з чим поглиблення знань патогенезу аспектів становлення, прогресування та лікування даної недуги є вкрай актуальним.

Основним завданням терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є зменшення ризику загострень, що є одним із ключових факторів прогресування цієї недуги та зменшення ризику передчасної смерті від ХОЗЛ (GOLD — Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease).

Кожне загострення ХОЗЛ підвищує як ризик, так і частоту наступних загострень та розвиток локальних чи системних змін та ускладнень, як з боку респіраторної системи, так і інших систем організму.

Трикомпонентна терапія на сьогоднішній час є єдиною фармакотерапевтичною опцією, що знижує показники смертності від ХОЗЛ.

Запобігання загостренням та зниження ризику передчасної смерті було і є гострою потребою при ХОЗЛ. Рання діагностика пацієнтів з підвищеним ризиком та своєчасне ефективне лікування є ключовим для запобігання прогресування ХОЗЛ та зменшення ризиків. Трикомпонентна терапія є фармакологічною терапією, що реально знижує смертність при ХОЗЛ та визнана GOLD. Потрійна терапія ІКС+БАТД+МХТД в одному доставковому пристрої є ефективним рішенням для пацієнтів на ХОЗЛ з групи високого ризику.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, трикомпонентна терапія.

Укр. пульмонолог. журнал. 2025;33(1):53–56.

Островський Микола Миколайович

Івано-Франківський національний медичний університет

Завідувач кафедри фізіотерапії і пульмонології з курсом професійних хвороб

Д.мед.н., професор

76005 Україна Івано-Франківськ, вул. Чорновола 117а, кв.1

Тел.: +380679796690, mykola.m.ostrovskyy@gmail.com

RISK REDUCTION IN PATIENTS WITH COPD: ACHIEVED OPPORTUNITIES AND NEW PERSPECTIVES

M. M. Ostrovsky, M. O., Kulynych-Miskiv, U. I. Shevchuk-Budz

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a rapidly and globally growing problem worldwide, and therefore, deepening knowledge of the pathogenesis of the aspects of the formation, progression and treatment of this disease is extremely relevant.

The main task of the therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease by GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) specialists is to reduce the risk of exacerbations, which is one of the key factors in the progression of this disease and reducing the risk of premature death from COPD.

Each exacerbation of COPD contributes to the risk of developing subsequent exacerbations, as well as local or systemic changes and complications arising out of respiratory system and other body systems.

Triple therapy in a single delivery device is currently the only pharmacotherapeutic option that really reduces mortality rates from COPD.

Prevention of exacerbations and reduction of the risk of premature death was and is an urgent need in COPD. Early diagnosis of patients at increased risk and timely effective treatment are key to preventing the progression of COPD and reducing risks. Triple therapy is the only pharmacological therapy that reduces mortality in COPD and is recognized by GOLD. Triple therapy with ICS+LABA+LAMA in a single delivery device is an effective solution for high-risk COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy.

Ukr. Pulmonol. J. 2025;33(1):53–56.

Mikola M. Ostrovsky

Ivano-Frankivsk National Medical University

Head of the Department of Phthiology and Pulmonology with a course of occupational diseases

Doctor of Medical Sciences, Professor

76005, Ukraine, Ivano-Frankivsk, st. Chornovol 117a, apt. 1

Tel.: +380679796690, mykola.m.ostrovskyy@gmail.com

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) — одне з найобтяжливіших захворювань із поглядом інвалідності та економічних витрат, посідає третє місце в структурі смертності й характеризується стійкою тенденцією до збільшення поширеності в майбутньому в зв'язку з розповсюдженням шкідливих звичок з однієї та наростанням тривалості життя з іншої сторони [1–3].

Основним завданням терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень згідно з рекомендаціями GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) є зменшення ризику загострень — одного із ключових факторів прогресування цієї недуги та зменшення ризику передчасної смерті від ХОЗЛ [3].

У дослідженні Thorax — канадське когортне довготривале дослідження — було оцінено дані 73 106 пацієнтів, госпіталізованих вперше з приводу заго-

стрення ХОЗЛ [4]. За результатами дослідження встановлено, що ймовірність виживання протягом 5 років після першої госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ, становила лише близько 40 %. Ризик наступного важкого загострення збільшувався втричі після другого тяжкого загострення і в 24 рази після 10-го порівняно з першим [4]. Ці дані співставні з показником при інфаркті міокарда, серцевій недостатності та певними видами раку (до прикладу — рак сечового міхура) [5, 6, 7].

Кожне загострення ХОЗЛ сприяє ризику розвитку наступних загострень, а також локальних чи системних змін та ускладнень з боку дихальної системи та інших систем організму [8, 9, 10].

За даними довготривалого канадського дослідження проміжок часу між першим та другим тяжким загостренням становить приблизно 5 років, а поява кожного нового тяжкого загострення, яке потребує госпіталізації, погіршує перебіг захворювання та підвищує ризик наступного загострення, при цьому у пацієнтів у 25 разів

більше шансів бути госпіталізованими після 10-ї госпіталізації з ХОЗЛ, ніж після першої госпіталізації [4].

Отже, стратегічними цілями для лікування ХОЗЛ мають бути відтермінування другого важкого загострення та покращення лікування тяжких загострень для зниження надмірної ранньої смертності.

Але не лише тяжкі загострення ХОЗЛ призводять до погіршення прогнозу пацієнтів із цією недугою. За даними 10-річного дослідження, в якому взяли участь 99 574 хворих на ХОЗЛ отримано дані, що помірні загострення ХОЗЛ (які не потребували госпіталізації) теж сприяли розвитку наступних загострень та ризику смерті [11]. При цьому ступінь підвищення ризику була пропорційна кількості загострень на рік. Так, два помірних загострення на рік підвищували ризик смерті на 80 % (відношення ризиків (ВР) — 1.80 (95 % довірчий інтервал: 1.19–2.70)), в той час, як підвищення частоти загострень до 5 збільшувало ВР до 2.33 (95 % ДІ: 1.45–3.76). Тяжкі загострення ХОЗЛ збільшують цей ризик значно більше.

Враховуючи наведені дані, експертами в лікуванні ХОЗЛ зроблено висновки, що одне тяжке або два і більше помірних загострень ХОЗЛ протягом одного року може свідчити про підвищений ризик загострень у майбутньому та ризиком передчасної смерті. Таким чином, пацієнт із групи підвищеного ризику потребує значної уваги при виборі плану лікування. Це звісно відображено і у міжнародних консенсусних документах [3], та в Уніфікованому клінічному протоколі первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень», який був затверджений наказом МОЗ України 20.09.2024 №1610 [12].

Значною проблемою є те, що хворі на ХОЗЛ не завжди повідомляють про загострення ХОЗЛ. Так, згідно даних щоденникових досліджень, у 50–70 % випадків загострень ХОЗЛ пацієнти не звертаються за медичною допомогою, а саме загальна частота загострень становила 2,7 випадків на людину на рік, але рапортувалося лише про 0,8 випадків на пацієнта на рік [13, 14]. Але ж ми розуміємо, що на стан здоров'я впливають як ті загострення, про які повідомляється, так і ті, про які пацієнти не повідомляють.

Також є інша проблема — вчасне призначення ефективної підтримуючої терапії звісно ж з урахуванням анамнезу загострень ХОЗЛ. За даними дослідження реальної клінічної практики, яке налічувало 250723 пацієнтів на ХОЗЛ і тривало 8 років, результати були опубліковані в 2024 році [15], виявлено наявність такої проблеми. Кумулятивний ризик смерті через 8 років був найвищим у пацієнтів з більш ніж одним помірним або тяжким загостренням в анамнезі. Серед усіх померлих хворих на ХОЗЛ 17,2 % перенесли тяжке, а 34,8 % помірне загострення протягом 3 місяців перед смертю. Незважаючи на збільшення частоти загострень у бік смерті, більше половини пацієнтів не отримували жодної рекомендованої фармакологічної терапії ХОЗЛ за рік до смерті. Це є свідченням критичної необхідності при виборі тактики лікування пацієнтів із ХОЗЛ приділяти особливу увагу збору анамнезу загострень та корекції підтримуючої терапії в залежності від даних такої оцінки.

Зміни, що були висунуті фахівцями GOLD в алгоритмі початкової оцінки симптомів та ризику загострень за системою оцінки АВЕ, запропоновані для визначення значущості загострень ХОЗЛ незалежно від рівня симптомів [3]. Дані оновлення знайшли своє відображення також і у національних галузевих стандартах щодо ведення пацієнтів із ХОЗЛ [12, 16].

Згідно цих документів, пацієнти, які належать до групи Е це ті, які мали одне тяжке (з госпіталізацією) або два і більше помірних загострень (не потребували госпіталізації). Цим пацієнтам рекомендована базова терапія подвійним бронходилататором пролонгованої дії. Якщо у пацієнта кількість еозинофілів у крові складає ≥ 300 клітин/мкл слід призначити мускариновий антагоніст тривалої дії + бета-агоніст тривалої дії + інгалаційний кортикостероїд (МХТД+БАТД+ІКС).

Стосовно подальшої терапії пацієнтів із загостреннями, використовується алгоритм незалежно від групи за системою оцінки АВЕ [12]:

- Пацієнтам із частими загостреннями, що приймають монотерапію бронхолітиком пролонгованої дії, рекомендовано збільшити терапію до БАТД+МХТД.
- Пацієнтам з монотерапією бронхолітиком пролонгованої дії, у яких розвивається загострення та рівень еозинофілів в крові становить ≥ 300 клітин/мкл, рекомендовано збільшити об'єм терапії до БАТД+МХТД+ІКС.
- Для пацієнтів із додатковим загостренням на фоні прийому БАТД+МХТД, пропонуються два альтернативні шляхи:

а) Обсяг терапії збільшується до БАТД+МХТД+ІКС. Позитивна відповідь на додавання ІКС зазвичай спостерігається при рівні еозинофілів у крові ≥ 100 кл./мкл, при цьому хороша реакція ймовірніша при вищих показниках еозинофілів.

б) Якщо рівень еозинофілів у крові < 100 кл./мкл, це, ймовірно, є свідченням низької ефективності на лікуванні ІКС.

У даному випадку доцільним є призначення рофлуміласту (пацієнтам з ОФВ₁ < 50 % та хронічним бронхітом) чи азитроміцину (не курцям).

- Якщо пацієнт з діагнозом ХОЗЛ та без симптомів бронхіальної астми приймав з тієї чи іншої причини БАТД+ІКС і у нього добре корегуються симптоми та загострення, доцільно продовжувати терапію БАТД+ІКС. Але якщо у пацієнта є:

а) повторні загострення, рекомендовано збільшити терапію до БАТД+МХТД+ІКС;

б) основні симптоми, рекомендовано розглянути можливість переходу на БАТД+МХТД;

ІКС-складова має бути присутньою у терапії пацієнтів з ХОЗЛ з високим ризиком.

Фактори, які потрібно враховувати при додаванні ІКС до бронходилататорів тривалої дії наведені у таблиці 1.

Доцільно відмінити ІКС при розвитку пневмонії чи інших клінічно значимих побічних явищ. Але кількість еозинофілів в крові ≥ 300 клітин/мкл свідчить про пацієнтів з найвірогіднішим розвитком загострення у разі відміни ІКС.

Таблиця 1

Фактори які потрібно враховувати при додаванні ІКС до бронходилататорів тривалої дії (зверніть увагу, що сценарій відрізняється при розгляді питання про відміну ІКС)

Рекомендовано призначення	В анамнезі госпіталізації з приводу ХОЗЛ
	≥ 2 загострення ХОЗЛ середньої тяжкості на рік*
	Кількість еозинофілів у крові > 300 клітин/мкл.
	БА в анамнезі або супутнє захворювання
Розгляньте можливість призначення	1 загострення ХОЗЛ середньої тяжкості на рік*
	Кількість еозинофілів у крові 100–300 клітин/мкл.
Проти призначення	Повторні епізоди пневмонії
	Кількість еозинофілів у крові <100 клітин/мкл.
	Мікобактеріальна інфекція в анамнезі

Примітки: * — незважаючи на відповідну підтримуючу терапію бронходилататорами тривалої дії; зверніть увагу, що рівень еозинофілів в крові слід розглядати, як континуум; вказані значення є приблизними пороговими значеннями; рівень еозинофілів в крові може коливатися.

Трикомпонентна терапія в одному доставковому пристрої на сьогоднішній час є єдиною фармакотерапевтичною опцією, що реально знижує показник смертності від ХОЗЛ [8, 14, 17].

Наймасштабніше дослідження UPLIFT [18] із застосуванням МХТД при аналізі всіх включених пацієнтів, а саме через 30 днів після закінчення періоду дослідження, також не продемонструвало зменшення частоти смертності порівняно з групою плацебо.

І лише нещодавно під час проведення найбільших рандомізованих клінічних досліджень IMPACT [19] та ETHOS [20] отримано переконливі результати того, що комбінації БАТД+МХТД+ІКС з фіксованими дозами (в одному доставковому пристрої) знижують смертність практично від усіх причин на противагу терапії БАТД+МХТД. Для участі у даних дослідженнях включалися пацієнти із вираженими симптомами (CAT ≥ 10) та частими (≥ 2 помірні загострення) та/або тяжкими загостреннями (≥ 1 загострення із госпіталізацією) в анамнезі.

Наприклад, у дослідженні ETHOS, яке тривало 52 тижні було включено 8 588 пацієнтів з ХОЗЛ — GOLD II–IV в анамнезі із загостреннями використання фіксованої комбінації будесоніду/глікопіронію/формотеролу (в Україні зареєстрований під торгівельною маркою Триксео Аеросфера, AstraZeneca) призводило до статистично значного зниження ризику смерті у порівнянні з комбінацією МХТД+БАТД на 49 % (відносний ризик: 0,51; 95 % ДІ: 0,33–0,8; $p = 0,0035$). Такий ефект може реалізовуватись через наступні потенційні механізми [11, 17, 21, 22–26]:

- Вплив на гіперінфляцію. ІКС + бронходилататори зменшують гіперінфляцію, а через покращення механіки дихання та позитивний вплив на структуру та функцію серця та легеневи судин потенційно покращують функцію серця.
- Вплив на загострення. Терапія ІКС зменшує кількість загострень, також може призводити до зменшення госпіталізацій, кардіоваскулярних подій та передчасної смерті.
- Вплив на запалення. ІКС-вмісна терапія ймовірно зменшує різні маркери системного запалення,

потенційно покращує функцію серця. Також зменшує легеневі специфічні маркери запалення, що призводить до покращення легеневої функції та якості життя пацієнтів з ХОЗЛ.

Щодо немедикаментозних методів терапії, які ефективно знижують смертність у пацієнтів з ХОЗЛ: легенева реабілітація, відмова від куріння, неінвазивна вентиляція з постійним позитивним тиском, довготривала киснева терапія та хірургічні втручання зі зменшення об'єму легень [10, 16].

Неодмінно слід зазначити, що найкращі результати інгаляційна трикомпонентна терапія демонструє у пацієнтів у перші 30 днів після загострення ХОЗЛ. Згідно даних ретроспективного дослідження бази даних страхових випадків (США, $n = 24\,770$), до якого були включені пацієнти з ≥ 2 помірних або ≥ 1 тяжкого загострення в анамнезі за попередній рік [24], прийом потрібної терапії курсом 30 днів від загострення достовірно знижувало ризик загострень на 39 % у порівнянні з призначенням через 6–12 міс. Також кожні 30 днів затримки призначення потрібної терапії збільшувало ймовірність повторного загострення ХОЗЛ на 11 % протягом 12-місячного періоду спостереження.

Якщо поставити за мету покращити лікування пацієнтів на ХОЗЛ з високим ризиком передчасної смерті та ризиками загострень, потрібна терапія ІКС+БАТД+МХТД в одному доставковому пристрої є стандартним підходом до лікування таких пацієнтів згідно до міжнародних та національних керівних документів. Успішного результату вдалося досягти у 96,5 % випадків через 90 днів терапії та у 91,8 % випадках через 180 днів лікування за даними Реальної клінічної практики [27].

Отже, запобігання загостренню та зниження ризику передчасної смерті було і є гострою потребою при ХОЗЛ. Рання діагностика пацієнтів з підвищеним ризиком та своєчасне ефективне лікування є ключовим для запобігання прогресуванню ХОЗЛ та зменшення ризиків. Трикомпонентна терапія є єдиною фармакологічною терапією, що знижує смертність при ХОЗЛ та визнана GOLD. Потрібна терапія ІКС+БАТД+МХТД в одному доставковому пристрої є ефективним рішенням для пацієнтів на ХОЗЛ з групи високого ризику.

ЛІТЕРАТУРА

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):585–596.
2. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2021. Accessed September 14, 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-(copd)).
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (2025 Report). <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
4. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957–963. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
5. Cancer research UK. Survival for all stages of bladder cancer. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/survival>
6. Simpson CR, et al. Five-year prognosis in an incident cohort of people presenting with acute myocardial infarction. *PLoS ONE* 2011.6:e26573.
7. Taylor CJ, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:1223.
8. Ostrovskyy MM, Kupnovytska IH, Dron LA, et al. Features of the Influence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Structural and Functional Parameters of the Heart and Vessels: Possibilities for Correction. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;3:11–19. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-11>.
9. Shevchuk-Budz UI. Characteristics of the Acute Phase Inflammatory Marker — C-Reactive Protein in Patients with Chronic Bronchial Affections. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;4:5–9. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-4-5>. Ukrainian.
10. Shevchuk-Budz UI, Ostrovskyy MM, Makoida IYa, et al. The effectiveness of erdosteine in patients with COPD in combination with secondary bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2024;64(suppl.68):PA1152; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA1152>
11. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, et al. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):464–471. doi: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
12. Уніфікований клінічний протокол первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень», затверджений наказом МОЗ України 20.09.2024 №1610. https://moz.gov.ua/storage/uploads/20b6a528-e940-4ca5-96fe-e99db7f1a59e/dn_1610_20092024_dod.pdf.
13. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(4):396–401. doi: 10.1164/rccm.200708-1290OC.
14. 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(3):316–325. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-305OC.
15. Vogelmeier CF et al. Impact of COPD on mortality: An 8-year observational retrospective healthcare claims database cohort study. *Respir Med*. 2024;222:107506. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107506.
16. Клінічна настанова, заснована на доказах Хронічне обструктивне захворювання легень», затверджена наказом МОЗ України 20.09.2024 №1610.
17. Aisanov Z, et al. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2020;12:2791–2802.
18. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
19. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378(18):1671–1680.
20. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35–48.
21. Divo MJ, et al. Metabolic and cardiorespiratory effects of decreasing lung hyperinflation with budesonide/formoterol in COPD: a randomized, double-crossover, placebo-controlled, multicenter trial. *Respir Res*. 2020;21:26. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1288-3>;
22. Lipson DA, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1508–1516.
23. Rabe KF, et al. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 2018;27:180057.
24. Rabe KF, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35–48.
25. Sin DD, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:760–765.
26. Sin DD, et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1207–1214.
27. Müllerová H, et al. Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for the Management of COPD in a UK Primary Care Population: Real-World Use and Early Medication Success. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:1153–1166. <https://doi.org/10.2147/COPD.S452624>

REFERENCES

1. GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):585–596.
2. World Health Organization (WHO). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2021. Accessed September 14, 2021. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructivepulmonary-disease-(copd)).
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD (2025 Report). <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>.
4. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957–963. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
5. Cancer research UK. Survival for all stages of bladder cancer. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/survival>
6. Simpson CR, et al. Five-year prognosis in an incident cohort of people presenting with acute myocardial infarction. *PLoS ONE* 2011.6:e26573.
7. Taylor CJ, et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study. *BMJ* 2019;364:1223.
8. Ostrovskyy MM, Kupnovytska IH, Dron LA, et al. Features of the Influence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease on the Structural and Functional Parameters of the Heart and Vessels: Possibilities for Correction. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;3:11–19. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-3-11>.
9. Shevchuk-Budz UI. Characteristics of the Acute Phase Inflammatory Marker — C-Reactive Protein in Patients with Chronic Bronchial Affections. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection (Ukraine)*. 2023;4:5–9. <http://doi.org/10.30978/TB-2023-4-5>. Ukrainian.
10. Shevchuk-Budz UI, Ostrovskyy MM, Makoida IYa, et al. The effectiveness of erdosteine in patients with COPD in combination with secondary bronchiectasis. *European Respiratory Journal*. 2024;64(suppl.68):PA1152; DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2024.PA1152>
11. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, et al. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):464–471. doi: 10.1164/rccm.201710-2029OC.
12. Уніфікований клінічний протокол первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень», затверджений наказом МОЗ України 20.09.2024 №1610 (Unified clinical protocol for primary, specialized and emergency medical care „Chronic obstructive pulmonary disease“, approved by order of the Ministry of Health of Ukraine dated 20.09.2024 No. 1610.). https://moz.gov.ua/storage/uploads/20b6a528-e940-4ca5-96fe-e99db7f1a59e/dn_1610_20092024_dod.pdf.
13. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(4):396–401. doi: 10.1164/rccm.200708-1290OC.
14. 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(3):316–325. doi: 10.1513/AnnalsATS.201309-305OC.
15. Vogelmeier CF et al. Impact of COPD on mortality: An 8-year observational retrospective healthcare claims database cohort study. *Respir Med*. 2024;222:107506. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107506.
16. Клінічна настанова, заснована на доказах Хронічне обструктивне захворювання легень», затверджена наказом МОЗ України 20.09.2024 №1610 (Evidence-based clinical guideline „Chronic obstructive pulmonary disease“, approved by order of the Ministry of Health of Ukraine dated 20.09.2024 No. 1610).
17. Aisanov Z, et al. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis*. 2020;12:2791–2802.
18. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
19. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378(18):1671–1680.
20. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383(1):35–48.
21. Divo MJ, et al. Metabolic and cardiorespiratory effects of decreasing lung hyperinflation with budesonide/formoterol in COPD: a randomized, double-crossover, placebo-controlled, multicenter trial. *Respir Res*. 2020;21:26. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1288-3>;
22. Lipson DA, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1508–1516.
23. Rabe KF, et al. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 2018;27:180057.
24. Rabe KF, et al. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020;383:35–48.
25. Sin DD, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:760–765.
26. Sin DD, et al. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1207–1214.
27. Müllerová H, et al. Budesonide/Glycopyrrolate/Formoterol for the Management of COPD in a UK Primary Care Population: Real-World Use and Early Medication Success. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024;19:1153–1166. <https://doi.org/10.2147/COPD.S452624>