

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

**ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ**

**КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,  
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ**

## Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови .....	3
Список скорочень .....	5
Передмова мультидисциплінарної робочої групи.....	7
Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень .....	8
Основні тези звіту GOLD за 2023 рік .....	8
Оновлення глобальної стратегії для діагностування, лікування та профілактики хронічного обструктивного захворювання легень 2023 .....	9
Методологія .....	9
Нові літературні джерела .....	11
Глобальна стратегія для діагностування, лікування та профілактики хронічного обструктивного захворювання легень .....	11
Вступ .....	11
Передумови .....	12
Рівні доказовості .....	13
Розділ 1: Визначення та огляд захворювання.....	14
Розділ 2: Діагностика та моніторингу перебігу хронічного обструктивного захворювання легень .....	35
Розділ 3: Докази на підтримку профілактичної та підтримуючої терапії.....	56
Розділ 4: Лікування стабільного хронічного обструктивного захворювання легень ...	110
Розділ 5: Лікування загострень .....	137
Розділ 6: Хронічне обструктивне захворювання легень та супутні захворювання.....	155
Розділ 7: COVID-19 та хронічне обструктивне захворювання легень .....	166
Використана література .....	188

### **Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови**

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Фещенко Юрій Іванович	директор державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України», заступник голови робочої групи з клінічних питань (за згодою);
Дзюблик Олександр Ярославович	завідувач відділення неспецифічних захворювань легень у хворих на туберкульоз державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Полянська Марина Олександрівна	в.о. завідувача відділення діагностики, терапії та клінічної фармакології захворювань легень державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Островський Микола Миколайович	завідувач кафедри фтизіатрії і пульмонології з курсом професійних хвороб Івано-Франківського національного медичного університету;
Конопкіна Людмила Іванівна	завідувачка кафедри внутрішньої медицини 1 Дніпровського державного медичного університету;
Побережець Віталій Леонідович	асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова;
Величко Валентина Іванівна	завідувач кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету;

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Управління стандартів у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	---

**Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України  
є членом**

Guidelines International Network

(Міжнародна мережа настанов)



**Рецензенти**

Басанець Анжела Володимирівна	Член-кореспондент Національної академії медичних наук України, професор, д.мед.н., заступник директора з науки Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України»;
Петренко Василь Іванович	завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Заслужений лікар України, д.мед.н., професор.

**Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік**

### Список скорочень

АКДП	адсорбована вакцина - кашлюк, правець та дифтерія
БА	бронхіальна астма
БАКД	b2-агоністи короткотривалої дії
БАТД	b2-агоністи тривалої дії
БДТД	бронходилататори тривалої дії
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВПНОТ	високопоточна назальна оксигенотерапія
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ГЕРХ	гастроезофагеальна рефлюксна хвороба
ЕКМО	екстракорпоральна мембранна оксигенація
ЕЗОЛ	ендоскопічне зменшення об'єму легень
ЗХОЗЛ	загострення ХОЗЛ
ІМТ	індекс маси тіла
ІКС	інгаляційні кортикостероїди
ІРАР	позитивний тиск у дихальних шляхах на вдиху
ІШВЛ	інвазивна штучна вентиляція легень
ІХС	ішемічна хвороба серця
КДАЗ	антимускаринові засоби короткої дії
КН	клінічна настанова
КТ	комп'ютерна томографія
ЛР	легенева реабілітація
МХТД	М холінолітики тривалої дії
НІВ	неінвазивна вентиляція легень
НІШВЛ	неінвазивна штучна вентиляція легень
НВПТ	неінвазивна вентиляція з позитивним тиском
НМН	нижньої межі норми
ОЗОЛ	операції зі зменшення об'єму легень
ОФВ1	об'єм форсованого видиху за першу секунду
ПШВ	пікова швидкість видиху
РКД	рандомізоване клінічне дослідження
СРБ	С – реактивний білок
ТБ	туберкульоз
ФДЕ-4	інгібітори фосфодіестерази-4
ФЖЄЛ	форсована життєва ємність легень
ХБ	хронічний бронхіт
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легень
ХЛКД	холінолітики короткої дії
ААТД	дефіцит альфа-1-антитрипсину
ВОДЕ	індекс маси тіла, обструкція, задишка, фізичне навантаження
САТ	опитувальник з оцінки ХОЗЛ
CDC	Центри США з контролю над захворюваннями,

CPAP	постійний позитивний тиск в дихальних шляхах
CRQ	опитувальник з хронічних респіраторних захворювань
DALY	рік життя, змінений або втрачений у зв'язку з непрацездатністю
DLco	дифузійної здатності легень для монооксиду вуглецю
EBV	ендобронхіальні односторонні клапани
FDA	Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США)
LTOT	довготривала киснева терапія
MUC5AC і MUC5B	полімери муцину, що секретуються та вистилають дихальні шляхи людини
PRISm	спірометрія зі збереженим співвідношенням
PM	тверді частинки
PaO <sub>2</sub>	парціальний тиск кисню
PCV20	20-валентна кон'югована пневмококова вакцина
PCV15	15-валентна кон'югована пневмококова вакцина
PPSV23	23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина
GOLD	Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень
GLI	Глобальна ініціатива з легеневих захворювань
SARS	тяжкий гострий респіраторний синдром
SGRQ	респіраторний опитувальник святого Георгія
TT	ознаки захворювання, що піддаються медикаментозній корекції

## ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ

Дана клінічна настанова (КН) розроблена відповідно до Методики розробки та впровадження медичних стандартів медичної допомоги на засадах доказової медицини, затвердженої наказом МОЗ України від 28.09.2012 № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрованим в Міністерстві юстиції України 29.11.2012 за № 2001/22313 (зі змінами). Дана КН є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією ***GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (2023 REPORT)***, що була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з Хронічним обструктивним захворюванням легень і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. КН була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Адаптація КН передбачала внесення до незмінного тексту оригінальної настанови коментарів робочої групи, у яких відображено можливість виконання тих чи інших положень КН в реальних умовах вітчизняної системи охорони здоров'я, доступність медичних втручань, наявність реєстрації в Україні лікарських засобів, що зазначені у КН, відповідність нормативній базі щодо організації надання медичної допомоги.

Дана КН – це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, не повинна розцінюватися як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку; її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи діагностики та лікування або виключає інші. Настанови не відмінюють індивідуальної відповідальності фахівців з охорони здоров'я за прийняття належних рішень відповідно до обставин та стану конкретного пацієнта. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил та положень, застосованих до лікарських засобів та медичних виробів, чинних на момент призначення таких медичних технологій.

Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення діагностики та лікування у конкретному закладі охорони здоров'я.

## ГЛОБАЛЬНА ІНІЦІАТИВА З ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

### РОЗРОБЛЕНО ВДПОВІДНО ДО ГЛОБАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ 2023 РІК

#### ОСНОВНІ ТЕЗИ ЗВІТУ GOLD ЗА 2023 РІК

Звіт GOLD щорічно переглядається та використовується спеціалістами охорони здоров'я у всьому світі як інструмент для реалізації ефективних програм управління, заснованих на місцевих системах охорони здоров'я.

До редакції звіту GOLD за 2023 р. включено кілька нових та важливих рекомендацій, а саме:

- i. Запропоновано **нове визначення ХОЗЛ**
- ii. **Глава 1 була переписана, щоб включити нову довідкову інформацію про ХОЗЛ та нові стратегії щодо термінології та таксономії**
- iii. Додано новий розділ про **хронічний бронхіт** (сторінка 13)
- iv. Додано додаткову інформацію про **скринінг та виявлення випадків захворювання** (сторінка 36)
- v. Інструмент оцінки ХОЗЛ за ABCD був замінений на **інструмент оцінки за ABE**, щоб визнати клінічну значущість загострень незалежно від рівня симптомів (сторінка 115)
- vi. Додано нову інформацію про **візуалізацію та комп'ютерну томографію (КТ)** (сторінка 43)
- vii. **Рекомендації щодо вакцинації** для осіб з ХОЗЛ були оновлені відповідно до поточних рекомендацій CDC (сторінка 54)
- viii. Додано додаткову інформацію про **терапевтичні втручання для зниження смертності від ХОЗЛ**, а також нову таблицю (сторінка 67)
- ix. Додано нове визначення **загострення ХОЗЛ**, а також новий набір параметрів для оцінки ступеня тяжкості загострення в місці надання медичної допомоги (сторінка 134)
- x. **Вирішено питання, що стосуються інгаляційного способу доставки** (сторінка 69)
- xi. Включено інформацію на тему **Прихильність до лікування інгаляційними препаратами від ХОЗЛ** (сторінка 71)
- xii. Додано розділ **Телереабілітація** (сторінка 76)
- xiii. Розширено розділ **Інтервенційні та хірургічні методи лікування ХОЗЛ** (сторінка 82)
- xiv. Додано нову інформацію про **Вибір інгалятора** та нову таблицю (сторінка 112)
- xv. Оновлено інформацію та рисунки, що висвітлюють **Початкове фармакологічне лікування та Подальше фармакологічне лікування. Зокрема, змінено позиціонування БАТД+МХТД та БАТД+ІКС** (сторінка 115)



xvi. **Главу 5 Лікування загострень** було розширено, щоб включити до неї відомості про можливі альтернативні причини симптомів та нову таблицю **Діагностика та моніторингу перебігу ХОЗЛ** (сторінка 136)

xvii. Розділи **ХОЗЛ та супутні захворювання (Глава 6)** та **COVID-19 і ХОЗЛ (Глава 7)** оновлені з урахуванням останніх фактичних даних.

GOLD пощастило мати низку міжнародних видатних фахівців у галузі охорони здоров'я в різних сферах. Багато з цих експертів ініціювали дослідження причин та поширеності ХОЗЛ у своїх країнах та розробили інноваційні підходи до поширення та реалізації стратегії лікування GOLD. Ініціатива GOLD продовжуватиме працювати з національними лідерами та іншими зацікавленими спеціалістами в галузі охорони здоров'я, щоб привернути увагу урядів, посадових осіб в галузі охорони здоров'я, медичних працівників та широкої громадськості до проблеми ХОЗЛ, підвищити поінформованість про тягар ХОЗЛ та розробити програми раннього виявлення, профілактики та підходів до лікування.

## ООНОВЛЕННЯ ГЛОБАЛЬНОЇ СТРАТЕГІЇ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ХОЗЛ) 2023†

### МЕТОДОЛОГІЯ

Коли у 1998 р. стартувала програма «Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD)», її метою була розробка рекомендацій з лікування ХОЗЛ, заснованих на кращій доступній науковій інформації. Перший звіт «Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ» був виданий у 2001 році у 2006 р. та знову у 2011 р. були підготовлені повні перегляди, засновані на даних опублікованих досліджень. Зазначені звіти та супровідні документи були широко поширені і перекладені багатьма мовами, вони представлені на веб-сайті GOLD ([www.goldxozl.org](http://www.goldxozl.org)).

Науковий комітет GOLD‡ був створений у 2002 р. для огляду опублікованих досліджень з лікування та профілактики ХОЗЛ, та оцінки вкладу цих досліджень до рекомендацій у документах GOLD щодо лікування та профілактики та для подання щорічних переглядів на веб-сайті GOLD. Члени Комітету є визнаними лідерами в галузі досліджень, присвячених ХОЗЛ, та у клінічній практиці, мають наукові повноваження для виконання завдань Комітету та запрошуються на добровільній основі.

Перегляд оновленого звіту 2011 р. було здійснено у січні 2013, 2014, 2015 та 2016 роках. Оновлення переглянутого звіту за 2017 рік було зроблено в 2018, 2019, 2020, 2021 і 2022 роках. Звіт GOLD за 2023 р. є 5-ю основною редакцією GOLD та включає оновлену інформацію, яку було розглянуто науковим комітетом з 2021 по 2022 р., а також перегляд рекомендацій з діагностики, оцінки та лікування ХОЗЛ.

*Процес:* Для створення Звіту GOLD виконувався пошук у базі даних PubMed (Національний центр біотехнологічної інформації, *Національна медична бібліотека США, Bethesda д.м.н, США*) з використанням критеріїв пошуку, заданих Комітетом: 1) ХОЗЛ або хронічне обструктивне захворювання легень (усі поля) ТА 2) клінічні дослідження або метааналіз (усі поля) АБО 3) статті в 20 найкращих медичних або респіраторних журналах (доступні на вимогу) або в Кохрейнівській базі даних систематичних оглядів.

Публікації в журналах, що рецензуються, не охоплені пошуком у базі даних PubMed, можуть бути представлені голові Наукового комітету GOLD за умови, що резюме і стаття в цілому, представлені англійською мовою (або перекладена на англійську мову).

Члени Комітету отримували зведення цитувань та усі резюме. Кожне резюме надсилалося двом членам Комітету, хоча всім членам Комітету пропонувалася можливість висловити свою думку щодо будь-якого резюме. Члени Комітету оцінювали отримані резюме або, якщо вважали за необхідне, статтю в цілому, письмово відповідаючи на 4 спеціальні питання короткого опитувальника, та вказуючи, чи вплинуть представлені наукові дані на рекомендації Звіту GOLD. У випадку позитивної відповіді, члена Комітету просили вказати, які саме зміни мають бути внесені до звіту.

Засідання Наукового комітету GOLD відбувалися двічі на рік. Під час цих засідань було обговорено кожен окрему публікацію, якщо хоча б один член Комітету зазначив, що вона може вплинути на рекомендації щодо лікування ХОЗЛ. Потім Комітет у повному складі досягав консенсусу з питання, чи включати результати цієї публікації до доповіді GOLD або як посилання, що підтверджує існуючі рекомендації, або як необхідні зміни у доповіді. У разі відсутності консенсусу для вирішення розбіжностей проводилося відкрите голосування Комітету у повному складі. У звіті GOLD цитуються лише високоякісні систематичні огляди та метааналізи, що надають переконливі докази змін клінічної практики, причому перевага надається посиланням на оригінальні рандомізовані контрольовані дослідження (РКД).

Рекомендації комітетів GOLD щодо застосування будь-якого лікарського препарату ґрунтуються на найкращих доказах, доступних в опублікованій літературі, а не на керівних директивах урядових регулюючих органів. Комітет не дає рекомендацій щодо методів лікування, які не були схвалені принаймні одним регулюючим органом.

† Глобальна стратегія діагностики, лікування та профілактики ХОЗЛ (оновлена у 2023 р.), Кишеньковий посібник (оновлення у 2023 р.) та повний список літератури, перевірений Науковим комітетом, доступні на веб-сайті GOLD: [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).

‡ Члени Комітету GOLD (2022-2023 pp.): C. Vogelmeier, Chair, A. Agustí, A. Anzueto, P. Barnes, J. Bourbeau, G. Criner, D. Halpin, M. Han, F. Martinez, M. Montes de Oca, A. Papi, I. Pavord, N. Roche, D. Sin, D. Singh, R. Stockley, M. Victorina Lopez Varela, J. Wedzicha.

## НОВІ ЛІТЕРАТУРНІ ДЖЕРЕЛА

Звіт GOLD за 2023 рік є основною версією звіту GOLD за 2022 рік. Після систематичного пошуку літературних джерел та подвійного сліпого огляду, проведеного Науковим комітетом GOLD, звіт GOLD було оновлено і наразі включає основні рецензовані дослідницькі публікації з січня 2021 року по липень 2022 року. Всього до звіту GOLD за 2023 рік було додано 387 нових літературних джерел.

## ГЛОБАЛЬНА СТРАТЕГІЯ ДЛЯ ДІАГНОСТУВАННЯ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

### ВСТУП

Метою звіту GOLD є надання неупередженого огляду поточних доказових даних щодо оцінки, діагностики та лікування пацієнтів із ХОЗЛ. Однією із сильних сторін звітів GOLD є цілі лікування. Вони витримали випробування часом і поділені на дві групи: цілі, спрямовані на полегшення симптомів та зниження їх впливу, та цілі, спрямовані на зниження ризику несприятливого впливу на здоров'я, які можуть вплинути на пацієнта у певний момент у майбутньому (загострення є прикладом таких подій). Це наголошує на необхідності для клініцистів зосередитися як на короткостроковому, так і на довгостроковому впливі ХОЗЛ на своїх пацієнтів.

Другою сильною стороною вихідної стратегії була проста, інтуїтивно зрозуміла система класифікації ступеня тяжкості ХОЗЛ. Вона базувалась на ОФВ1 і вважалась системою стадіювання, оскільки в той час вважалося, що більшість пацієнтів прямують шляхом прогресування захворювання, при якому ступінь тяжкості ХОЗЛ відстежує ступінь тяжкості обструкції дихальних шляхів. В даний час багато відомо щодо характеристики пацієнтів на різних стадіях GOLD, наприклад, щодо їх ризику загострень, госпіталізації та смерті. Однак на рівні окремого пацієнта ОФВ1 є ненадійним маркером тяжкості задишки, обмеження фізичного навантаження, погіршення стану здоров'я та ризику загострення.

Під час початкового звіту покращення як симптомів, так і загального стану здоров'я було метою лікування GOLD, але оцінка симптомів не мала прямого відношення до вибору тактики лікування, а оцінка стану здоров'я була складним процесом, переважно обмеженим клінічними дослідженнями. Наразі існують прості та надійні опитувальники, призначені для використання у повсякденній клінічній практиці. Вони викладені багатьма мовами. Ці розробки дозволили розробити систему оцінки, яка поєднує вплив симптомів пацієнта та оцінку ризику виникнення у пацієнта серйозного несприятливого впливу на здоров'я. Цей підхід до лікування може використовуватися в будь-яких клінічних умовах у будь-якій точці світу та наближає лікування ХОЗЛ до індивідуалізованої медицини, більш точно підбираючи метод терапії для кожного пацієнта до його потреб.

## ПЕРЕДУМОВИ

Наразі ХОЗЛ, як і прогнозували, уже є однією з трьох основних причин смерті в усьому світі, причому 90% цих смертей – у країнах із низьким і середнім рівнем доходу.<sup>(1,2)</sup> У 2012 році від ХОЗЛ померло понад 3 млн осіб світової популяції, що становить 6% усіх смертей у світі. ХОЗЛ є значною проблемою для охорони здоров'я, однак ця хвороба піддається лікуванню та профілактиці. ХОЗЛ є основною причиною хронічної захворюваності та смертності в усьому світі; багато людей хворіють роками і передчасно помирають через ХОЗЛ або його ускладнення. Тягар, зумовлений ХОЗЛ, за прогнозами, упродовж наступних десятиліть збільшуватиметься в усьому світі внаслідок тривалого впливу факторів ризику розвитку ХОЗЛ та старіння населення. (3)

У 1998 році за співпраці Національного інституту серця, легень та крові, Національних інститутів охорони здоров'я та Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) було сформовано Глобальну ініціативу з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD). Цілями GOLD є підвищення рівня знань щодо тягаря, обумовленого ХОЗЛ, та покращення профілактики та лікування ХОЗЛ шляхом об'єднання зусиль людей, що працюють у різних галузях охорони здоров'я та медичної політики. Важливим завданням, пов'язаним з цією метою, було підвищити широту дослідницького інтересу до цього поширеного захворювання.

У 2001 р. був опублікований перший звіт GOLD «Глобальна стратегія для діагностування, лікування та профілактики хронічного обструктивного захворювання легень». Дана публікація не мала на меті послужити підручником з ХОЗЛ, а була спрямована на об'єднання наявних на той час знань про це захворювання. Звіт був підготовлений фахівцями з великим досвідом наукових досліджень та лікування пацієнтів з ХОЗЛ на основі найбільш достовірних на даний момент концепцій патогенезу ХОЗЛ, а також даних щодо найуспішніших програм профілактики та лікування. Цей звіт містив сучасну інформацію щодо ХОЗЛ, призначену для пульмонологів та інших лікарів, які цікавляться цим захворюванням. На підставі звіту були підготовлені різні документи, призначені для інших аудиторій, у тому числі Короткий посібник, Кишеньковий посібник для медичних працівників та Посібник для пацієнтів.

Безпосередньо після видання першого Звіту GOLD у 2001 році Рада Директорів GOLD призначила Науковий комітет, якому було доручено підтримувати актуалізацію документів GOLD, шляхом розгляду опублікованих досліджень та оцінки впливу цих досліджень на рекомендації з управління документами GOLD та розміщення щорічних оновлень цих документів на веб-сайті GOLD.

У 2018 році GOLD провела одноденний саміт для розгляду інформації щодо епідеміології, клінічних особливостей, підходів до профілактики та контролю, а також щодо наявності ресурсів для лікування ХОЗЛ у країнах з низьким та середнім доходом<sup>3</sup>. Основні висновки саміту включали: дані щодо епідеміологічних та клінічних особливостей ХОЗЛ у країнах з низьким та середнім доходом обмежені, але знайдені дані вказують на наявність важливих

відмінностей у цих характеристиках по всьому світу; широко розповсюджені доступні тютюнові вироби, а також інші фактори ризику (наприклад, забруднення повітря в житлових приміщеннях), які, як вважається, підвищують ризик розвитку ХОЗЛ; послуги діагностичної спірометрії не є широко доступними, і існують серйозні проблеми з доступом до недорогих фармакологічних та немедикаментозних методів лікування гарантованої якості. Тому GOLD стурбований тим, що ХОЗЛ не сприймається досить серйозно на будь-якому рівні, від окремих осіб та спільнот до національних урядів та міжнародних агенцій<sup>(4)</sup>. Настав час це змінити, і Рада директорів GOLD закликає усі відповідні зацікавлені сторони працювати разом у коаліції з GOLD, щоб зменшити тягар, обумовлений ХОЗЛ в усьому світі. GOLD прагне покращувати здоров'я людей, що мають високий ризик розвитку і страждають на ХОЗЛ, де б вони не народилися, і хоче зробити свій внесок у досягнення *цілі сталого розвитку 3.4 ООН* для зниження передчасної смертності від неінфекційних захворювань, у т.ч. від ХОЗЛ - на третину до 2030 р.<sup>(5)</sup>

### РІВНІ ДОКАЗОВОСТІ

За можливості для кожної рекомендації вказується рівень доказовості (Таблиця А). Рівні доказовості наводяться після відповідного твердження жирним шрифтом у дужках, наприклад, (**Рівень доказовості А**). Були ретельно розглянуті методологічні аспекти щодо використання рівнів доказовості за даними метааналізів коли і) ефект лікування (або величина ефекту) був постійним від одного дослідження до іншого, і нам потрібно було визначити загальний ефект; ii) ефект варіювався від одного дослідження до іншого, і необхідно було визначити причину варіювання

**Таблиця А. Опис рівнів доказовості**

<b>Рівень доказовості</b>	<b>Джерела доказів</b>	<b>Визначення</b>
<b>А</b>	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД)	Докази за кінцевими точками добре-розробленого РКД, яке забезпечує послідовні висновки в популяції, для якої рекомендації даються без важливих обмежень.
	Більшість доказів високої якості без будь-яких суттєвих обмежень або упередженостей	Вимагає високої якості доказу; > 2 клінічних досліджень за участі значної кількості суб'єктів, або одне високої якості РКД за участі значної кількості пацієнтів без будь-якої упередженості.
<b>В</b>	Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) з	Докази з РКД, які включають лише обмежену кількість пацієнтів, постгоспітальний або аналіз підгруп РКД або мета аналіз РКД.

	важливими обмеженнями	
	Обмежена сукупність доказів	Так само відноситься, коли існує кілька РКД, або важливі обмеження очевидні (методологічні недоліки, невелика кількість, коротка тривалість, вибірки в популяції, яка відрізняється від цільової популяції та рекомендації, або результати дещо суперечливі).
<b>C</b>	Нерандомізовані контрольовані дослідження Обсерваційні дослідження	Докази від результатів неконтрольованого або нерандомізованих досліджень або з обсерваційних досліджень.
<b>D</b>	Панель судження консенсусу	Панель рішення консенсусом вважається надання методичної допомоги цінним, але клінічної літератури з даного питання є недостатньо. Панель консенсус ґрунтується на клінічному досвіді або знаннях, які не відповідають вищезазначеним критеріям.

## РОЗДІЛ 1: ВИЗНАЧЕННЯ ТА ОГЛЯД ЗАХВОРЮВАННЯ

### КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

#### Визначення

- Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) - гетерогенний стан легень, що характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, виділення мокротиння та (або) загострення) внаслідок патологічних змін дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та (або) альвеол (емфізема), які спричиняють персистуючу, часто прогресуючу обструкцію повітряного потоку.

#### Чинники та фактори ризику ХОЗЛ

- ХОЗЛ є результатом взаємодії генів (G) із середовищем (E), яка відбувається протягом життя (T) людини (GETomics) і може призводити до ушкодження легень та/або порушення їх нормального розвитку / процесу старіння.

- Основним фактором довкілля, що призводить до ХОЗЛ, є куріння тютюну та вдихання токсичних часточок, побутових газів, забрудненого атмосферного повітря. Зумовити захворювання також можуть інші екологічні та індивідуальні фактори організму людини (у тому числі аномалії розвитку легень, прискорені процеси їх старіння).

- Найважливішим (хоча й досить рідкісним) генетичним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, що його було виявлено на сьогодні, є мутації в гені SERPINA1, який призводить до дефіциту  $\alpha$ -1-антитрипсину. Є також низка інших генетичних факторів, асоційованих із порушенням функції легень та ризиком розвитку ХОЗЛ, але масштаб їх індивідуального впливу незначний.

### **Критерії діагностики**

- У відповідному клінічному контексті (див. «Визначення» та «Чинники та фактори ризику ХОЗЛ» вище) наявність неповністю оборотного обмеження повітряного потоку (а саме, ОФВ1/ФЖЄЛ  $< 0,7$  після застосування бронходилататора), виміряного методом спірометрії, підтверджує діагноз ХОЗЛ.

- У деяких людей можуть відмічатися респіраторні симптоми та (або) порушення структури легень (наприклад, емфізема) та (або) фізіологічні відхилення (включаючи низький/нормальний рівень ОФВ1, сорбцію газу, гіперінфляцію, знижену дифузійну здатність легень та (або) швидке зниження ОФВ1) без обструкції повітряного потоку (ОФВ1/ФЖЄЛ  $\geq 0,7$  після застосування бронходилататора). Ці суб'єкти позначені як «суб'єкти з ХОЗЛ в анамнезі». Термін «PRISm» (спірометрія зі збереженим співвідношенням) був запропонований для ідентифікації тих осіб, у яких зберігається нормальне співвідношення, але є відхилення при спірометрії. Суб'єкти з ХОЗЛ в анамнезі або PRISm мають ризик розвитку обструкції дихальних шляхів з плином часу, але не усі з них.

### **Клінічна картина**

- Пацієнти з ХОЗЛ, зазвичай, скаржаться на задишку, обмеження активності та (або) кашель з виділенням або без виділення мокротиння та можуть відчувати гострі респіраторні явища, що характеризуються посиленням респіраторних симптомів, які називаються загостреннями, що потребують спеціальних профілактичних і терапевтичних заходів.

- Пацієнти з ХОЗЛ часто мають інші супутні захворювання, які впливають на їх клінічний стан та прогноз і також потребують специфічного лікування. Ці супутні захворювання можуть імітувати та (або) посилювати симптоми загострення.

### **Нові можливості**

- ХОЗЛ є поширеною хворобою, якій можна запобігти та лікувати, але поширеність недостатньої та неправильної діагностики призводить до того, що пацієнти не отримують лікування або застосовують неправильне лікування. Належна та рання діагностика ХОЗЛ може мати дуже значний вплив на громадське здоров'я.

- Усвідомлення того, що інші чинники навколишнього середовища, окрім куріння, можуть сприяти ХОЗЛ, що захворювання може початися в ранньому віці та вражати молодих людей, а також що існують попередні стани (ХОЗЛ в анамнезі, PRISm), відкриває нові можливості для його профілактики, ранньої діагностики та швидкого та адекватного терапевтичного втручання.

## **ЩО ТАКЕ ХОЗЛ?**

### **Визначення**

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – це гетерогенний стан легень, що характеризується хронічними респіраторними симптомами (задишка, кашель, виділення мокротиння та (або) загострення) внаслідок патологічних змін дихальних шляхів (бронхіт, бронхіоліт) та (або) альвеол (емфізема), які спричиняють персистуючу, часто прогресуючу обструкцію повітряного потоку.<sup>(1)</sup>

### **Чинники та фактори ризику ХОЗЛ**

ХОЗЛ є результатом взаємодії генів (G) із середовищем (E), яка відбувається протягом життя (T) людини (GETomics) і може призводити до ушкодження легень і/або порушення їх нормального розвитку / процесу старіння.<sup>(2)</sup>

Основним фактором довкілля, що призводить до ХОЗЛ, є куріння тютюну та вдихання токсичних часточок, побутових газів, забрудненого атмосферного повітря, зумовити захворювання також можуть інші екологічні<sup>(3)</sup> та індивідуальні фактори з боку організму людини (у тому числі аномалії розвитку легень, прискорені процеси їх старіння).<sup>(2)</sup>

Найважливішим (хоча й досить рідкісним за даними епідеміологічних досліджень) генетичним фактором ризику розвитку ХОЗЛ, що його було виявлено на сьогодні, є мутації в гені SERPINA1, який призводить до дефіциту  $\alpha$ -1-антитрипсину, а також інші генетичні варіанти з низькою індивідуальною величиною ефекту також пов'язані зі зниженням функції легень та ризиком розвитку ХОЗЛ.<sup>(4)</sup>

### **Критерії діагностики**

У відповідному клінічному контексті (див. «Визначення» та «Чинники та фактори ризику ХОЗЛ» вище), наявність неповністю оборотного обмеження повітряного потоку ( $\text{ОФВ1/ФЖЄЛ} < 0,7$  після застосування бронходилататора), виміряного методом спірометрії, підтверджує діагноз ХОЗЛ.

Так, у деяких осіб можуть спостерігатися порушення структури легень (наприклад, емфізема) та (або) фізіологічні відхилення (включаючи низький/нормальний рівень ОФВ1, сорбцію газу, гіперінфляцію, знижену дифузійну здатність легень та (або) швидке зниження ОФВ1) без обструкції повітряного потоку ( $\text{ОФВ1/ФЖЄЛ} \geq 0,7$  після застосування бронходилататора). Такі суб'єкти позначені як «суб'єкти з ХОЗЛ в анамнезі». Термін «PRISm» (спірометрія зі збереженим співвідношенням) був запропонований для ідентифікації тих, у кого нормальне співвідношення, але відхилена спірометрія. Суб'єкти з ХОЗЛ в анамнезі або PRISm мають ризик розвитку обструкції дихальних шляхів з плином часу, але не усі з них.<sup>(5,6)</sup> Необхідні дослідження, щоб визначити, яке лікування найкраще підходить для цих людей (крім відмови від куріння).

### **Клінічна картина**

Пацієнти з ХОЗЛ, зазвичай, скаржаться на задишку, свистяче дихання, стиснення в грудях, втому, обмеження активності та (або) кашель з виділенням або без виділення мокротиння та можуть відчувати гострі явища, що



характеризуються посиленням респіраторних симптомів, які називаються загостреннями, що потребують спеціальних профілактичних і терапевтичних заходів.

Пацієнти з ХОЗЛ часто мають інші супутні захворювання, які впливають на їх клінічний стан і прогноз і також потребують специфічного лікування. Ці супутні захворювання можуть імітувати та (або) посилювати симптоми загострення.

### **Нові можливості**

ХОЗЛ є поширеною хворобою, яку можна запобігти та лікувати, але поширеність недостатньої та неправильної діагностики призводить до того, що пацієнти не отримують лікування або застосовують неправильне лікування. Усвідомлення того, що інші чинники навколишнього середовища, окрім куріння, можуть сприяти ХОЗЛ, що воно може початися в ранньому віці та вражати молодих людей, а також що існують попередні стани (ХОЗЛ в анамнезі, PRISm), відкриває нові можливості для його профілактики, ранньої діагностики та швидкого та адекватного терапевтичного втручання.<sup>(7)</sup>

### **ТЯГАР, ОБУМОВЛЕНИЙ ХОЗЛ**

ХОЗЛ є основною причиною хронічної захворюваності та смертності в усьому світі, що завдає значних економічних та соціальних збитків, які є істотними і зростаючими.<sup>(8,9)</sup> Поширеність, захворюваність та смертність від ХОЗЛ відрізняються у різних країнах.<sup>(10,11)</sup> Часто поширеність ХОЗЛ безпосередньо пов'язана з поширенням куріння тютюну, хоча в багатьох країнах зовнішнє, професійне забруднення та забруднення повітря всередині приміщень (в результаті спалювання деревини та інших видів біоорганічного палива) є основними факторами ризику ХОЗЛ.<sup>(12,13)</sup>

Згідно з прогнозами в найближчі десятиліття частка ХОЗЛ у світовому масштабі збільшиться через тривалий вплив факторів ризику розвитку ХОЗЛ і старіння населення світу.<sup>(14)</sup> Інформацію щодо тягаря, обумовленого ХОЗЛ, можна прочитати на міжнародних веб-сайтах, таких як ВООЗ<sup>(15)</sup> та Світовий банк/ Дослідження глобального тягаря хвороб за даними ВООЗ.<sup>(16)</sup>

### **Поширеність**

Наявні наразі дані щодо поширеності ХОЗЛ сильно різняться через відмінності у методах обстеження, діагностичних умовах та аналітичних підходах.<sup>(14)</sup> Слід зазначити, що в усіх цих епідеміологічних дослідженнях ХОЗЛ визначалося лише за допомогою спірометрії, а не за комбінацією симптомів та результатами спірометрії. Найнижчі оцінки поширеності зазвичай бувають отримані із опитувань пацієнтів щодо наявності у них встановленого лікарем діагнозу ХОЗЛ або еквівалентного стану. Так, у більшості країн виявлено, що менше 6% населення чули від лікаря, що страждають на ХОЗЛ.<sup>(17)</sup> Це, мабуть, обумовлено повсюдним непорозумінням та гіподіагностикою ХОЗЛ.<sup>(18)</sup>

З'являються дані, що дозволяють отримати більш точні оцінки поширеності ХОЗЛ. Дані систематичного огляду та метааналізу показали, що поширеність ХОЗЛ у курців та колишніх курців значно більша, ніж у некурців, у осіб старше

40 років значно більша, ніж в осіб віком до 40 років, у чоловіків значно більша, ніж у жінок.<sup>(19-21)</sup> У Латиноамериканському проекті з вивчення обструктивної хвороби легень (PLATINO)<sup>(22)</sup> оцінювали поширеність постбронходилатаційної обструкції дихальних шляхів у осіб віком > 40 років у п'яти великих містах різних країн Латинської Америки - Бразилії, Чилі, Мексики, Уругваю та Венесуели. У кожній країні поширеність ХОЗЛ поступово збільшувалася з віком і досягала максимуму у осіб старше 60 років. Поширеність у загальній популяції варіювала від 7,8% у Мехіко до 19,7% у Монтевідео, Уругвай. Поширеність ХОЗЛ була значно вищою серед чоловіків, ніж серед жінок,<sup>(22)</sup> на відміну від європейських міст, таких як Зальцбург, Австрія.<sup>(23)</sup> В рамках програми з оцінки збитків від ХОЗЛ (BOLD) використовувалась стандартна методологія, яка включала анкети та спірометрію до та після застосування бронходилататорів для оцінки поширеності та ризиків розвитку ХОЗЛ в усьому світі у осіб > 40 років.<sup>(23-25)</sup> BOLD повідомляє щодо загальної поширеності ХОЗЛ на рівні 11,8% (СП 7,9) у чоловіків та 8,5% (СП 5,8) у жінок<sup>(26)</sup>, а також про значну поширеність ХОЗЛ на рівні 3–11% серед тих, хто ніколи не курив.<sup>(26)</sup> BOLD вивчив поширеність ХОЗЛ у Північній Африці та країнах на південь від Сахари, а також у Саудівській Аравії та отримав аналогічні результати.<sup>(27-30)</sup> На підставі результатів BOLD та інших масштабних епідеміологічних досліджень вважається, що **світова поширеність ХОЗЛ становить 10,3%** (95% довірчий інтервал (ДІ) 8,2%, 12,8%).<sup>(19-31)</sup> Очікується, що зі зростанням поширеності куріння в країнах з низьким та середнім доходом та старінням населення в країнах з високим рівнем доходу поширеність ХОЗЛ зростатиме.

### **Захворюваність**

Оцінюючи захворюваність традиційно враховують такі показники, як візити до лікаря, звернення за невідкладною допомогою та госпіталізації. На сьогоднішній день дослідження показують, що захворюваність на ХОЗЛ збільшується з віком,<sup>(17,18,22)</sup> і у хворих на ХОЗЛ розвиток супутніх захворювань спостерігається у більш ранньому віці.<sup>(32-33)</sup> На показники захворюваності від ХОЗЛ можуть впливати супутні хронічні захворювання (наприклад, серцево-судинні захворювання, порушення з боку скелетно-м'язової системи, цукровий діабет)<sup>(34)</sup>, пов'язані з курінням, старінням та/або ХОЗЛ.<sup>(35)</sup>

### **Смертність**

ВООЗ щорічно оприлюднює відомості про смертність від окремих причин для усіх регіонів.<sup>(36)</sup> Однак при інтерпретації цих даних необхідна обережність у зв'язку з можливістю неправильного використання терміну «ХОЗЛ». У Міжнародній статистичній класифікації хвороб та проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10 ред, (МКХ-10), смерті від ХОЗЛ або хронічної бронхіальної обструкції віднесено до широкої категорії «ХОЗЛ та пов'язані стани» (МКХ-10, коди J42-46).

Недостатнє розпізнавання та гіподіагностика ХОЗЛ, як і раніше, впливають на точність даних щодо смертності.<sup>(37,38)</sup> Крім того, точність діагностичних кодів ХОЗЛ, зареєстрованих в адміністративних базах даних охорони здоров'я, також є сумнівною.<sup>(39,40)</sup> У деяких юрисдикціях покладатися на адміністративні медичні

дані, особливо на ті, в яких реєструються лише госпіталізації, може призвести до недооцінки тягара, обумовленого ХОЗЛ.<sup>(41)</sup> Крім того, проблематичною є достовірність даних щодо смертності, пов'язаної з ХОЗЛ. Незважаючи на те, що ХОЗЛ часто є основною причиною смерті, її частіше вказують як додаткову причину або взагалі не згадують у свідочстві про смерть.<sup>(42)</sup> Проте зрозуміло, що у більшості країн, ХОЗЛ є однією з основних причин смерті. Наприклад, у 2011 році ХОЗЛ була на 3-му місці серед основних причин смерті у США.<sup>(43)</sup> Таке збільшення смертності обумовлено епідемією куріння, що поширюється, зниженням смертності внаслідок інших причин (наприклад, від ішемічної хвороби серця (ІХС), інфекційних захворювань); старінням населення світу, особливо в країнах з високим рівнем доходу; та дефіцитом ефективної хворобомодифікуючої терапії. Згідно з даними Глобального дослідження тягара хвороб 2017 року, показник смертності, пов'язаний з ХОЗЛ, становить 42 випадки на 100 000 осіб (4,72% смертей від усіх причин)<sup>(14,44)</sup>

З огляду на ці застереження можна припустити, що в усьому світі щорічно реєструється близько трьох мільйонів смертей від ХОЗЛ.<sup>(45)</sup> За оцінками, зростання поширеності куріння в країнах з низьким та середнім доходом у поєднанні зі старінням населення в країнах з високим рівнем доходу призведе до більш ніж 5,4 мільйона щорічних смертей від ХОЗЛ та пов'язаних з ним станів до 2060 року.<sup>(46,47)</sup>

### **Економічний тягар**

ХОЗЛ асоціюється зі значними економічними збитками. За розрахунками, у Європейському союзі загальні прямі витрати на хвороби органів дихання становлять приблизно 6% всього бюджету охорони здоров'я, причому витрати на лікування ХОЗЛ досягають 56% від цих витрат (38,6 млрд. євро).<sup>(48)</sup> Очікується, що у Сполучених Штатах витрати, пов'язані з ХОЗЛ, збільшаться протягом наступних 20 років, при цьому прогнозовані витрати становитимуть 800,90 млрд. доларів або 40 млрд. доларів на рік.<sup>(49,50)</sup> Динамічне моделювання також передбачає, що жінки, як очікується, будуть нести вищі прямі витрати, ніж чоловіки, і втратять більше років життя з поправкою на якість.<sup>(50)</sup> Загострення ХОЗЛ становлять найбільшу частку загального тягара, зумовленого ХОЗЛ, на систему охорони здоров'я. Не дивно, що є виражений прямий взаємозв'язок між ступенем тяжкості ХОЗЛ та витратами на його лікування і що в міру прогресування захворювання відбувається перерозподіл витрат. Наприклад, збільшення ступеня тяжкості ХОЗЛ сприяє багаторазовому зростанню витрат, пов'язаних із госпіталізаціями та амбулаторною киснетерапією. Будь-яка оцінка величини прямих медичних витрат на допомогу вдома призведе до заниження справжньої вартості лікування для суспільства, тому що до цієї оцінки не буде включено економічну вартість догляду за хворим на ХОЗЛ із боку членів його сім'ї.

У країнах з низьким та середнім доходом як прямі, так і непрямі медичні витрати можуть бути менш істотними. Нещодавня робота ВООЗ та інших організацій показує, що інгаляційні препарати для лікування ХОЗЛ малодоступні та значною мірою недоступні у країнах з низьким та середнім

доходом.<sup>(51)</sup> Більшість інгаляційних препаратів, як і раніше, випускається під торговою маркою у даний час існують у кількох варіантах генеричних інгаляторів. Аналогічна ситуація з доступом до діагностичної спірометрії. Оскільки система охорони здоров'я не може забезпечити тривалий догляд за хворим з тяжкою інвалідністю, то в результаті робочий процес втратить двох учасників – самого пацієнта та члена його сім'ї, якому доведеться залишитися вдома, щоб доглядати безпорадного хворого родича.<sup>(52)</sup> Оскільки нерідко в країнах з низьким та середнім доходом найбільшу цінність представляють саме людські ресурси, пов'язані з ХОЗЛ непрямі витрати можуть становити серйозну загрозу для економіки.

### **Соціальний тягар**

Оскільки показник смертності не повною мірою відображає шкоду від хвороби для людства, необхідно знайти інші методи вимірювання шкоди, які відображатимуть гостроту проблеми та будуть однаковими для застосування у різних країнах. Автори «Дослідження глобальної шкоди від захворювань» представили метод оцінки вкладу смертності та інвалідності, пов'язаних з основними захворюваннями та травмами, на загальну шкоду за допомогою комплексної одиниці виміру шкоди від кожного розладу здоров'я – «Рік життя, змінений або втрачений у зв'язку з непрацездатністю» (DALY).<sup>(53)</sup> Кількість DALY для конкретного стану - сума років життя, втрачених у зв'язку з передчасною смертністю та життям у стані непрацездатності з урахуванням тяжкості інвалідизації. Дослідження глобальної шкоди від захворювань показало, що ХОЗЛ робить все більший внесок у інвалідність та смертність в усьому світі. У 2005 році ХОЗЛ була 8-ю основною причиною втрат DALY у світі, але до 2013 року ХОЗЛ зайняла п'яте місце серед основних причин втрати DALY. У Сполучених Штатах ХОЗЛ є другою провідною причиною зниження DALY, поступаючись лише . Дані дослідження глобальної шкоди від захворювань 2017 року показали, що показник DALY для ХОЗЛ становить 1068,02/100 000.<sup>(44)</sup>

### **ПАТОГЕНЕЗ**

ХОЗЛ є кінцевим результатом складних, кумулятивних та динамічних взаємодій генів із середовищем, які відбуваються протягом життя, і можуть призводити до ушкодження легень та/або порушення їх нормального розвитку або процесу старіння.<sup>(2)</sup> Розуміння відносин та взаємодій між генетичним (G) фоном господаря та різними факторами екологічного (E) ризику протягом життя (T) потребує подальшого вивчення. Нещодавно було запропоновано термін «GETomics», щоб проілюструвати складну та динамічну серію взаємодій між GETomics та середовищем з плином часу.<sup>(2)</sup> Відповідно до цієї пропозиції GETomics, кінцевий результат цієї взаємодії генів із середовищем залежить не тільки від G і E, але також і від T, що визначається як віком людини, в якій відбувається ця конкретна взаємодія (розвиток або старіння), так і попередньою історією взаємодій GxE, з якими людина стикалася раніше у своєму житті (біологічна пам'ять).<sup>(2)</sup>

## **Фактори екологічного ризику**

### ***Куріння цигарок***

Куріння цигарок є ключовим екологічним фактором ризику розвитку ХОЗЛ. Курці сигарет мають більш високу поширеність респіраторних симптомів та порушень функції легень, більш високу річну швидкість зниження ОФВ1 та більш високий рівень смертності від ХОЗЛ, ніж некурці.<sup>(56)</sup> Тим не менш, менш ніж у 50% затятих курців розвивається ХОЗЛ<sup>(57)</sup>, і, за оцінками, половина усіх випадків ХОЗЛ в усьому світі пов'язана з факторами ризику, відмінними від тютюну, тому необхідно враховувати інші патогенні фактори, крім куріння.<sup>(3)</sup>

Генетика впливає на ризик ХОЗЛ у курців, але можуть бути задіяні інші чинники ризику. Наприклад, гендерний та соціальний тиск можуть впливати на те, чи починає людина курити чи піддається вона певному негативному професійному чи екологічному впливу; Соціально-економічний статус може бути пов'язаний з масою тіла при народженні (що може вплинути на зростання та розвиток легень і, у свою чергу, на схильність до розвитку ХОЗЛ)<sup>(58)</sup>; а збільшення очікуваної тривалості життя дозволить збільшити вплив факторів ризику протягом усього життя.

Інші види споживання тютюну (наприклад, трубка, сигара, кальян)<sup>(59-61)</sup> а також марихуани<sup>(62)</sup> також є факторами ризику розвитку ХОЗЛ. Пасивна дія сигаретного диму, також відомого як тютюновий дим у навколишньому середовищі (ETS), також може сприяти респіраторним симптомам та ХОЗЛ<sup>(63)</sup>. Куріння під час вагітності становить ризик для плода, порушує ріст та розвиток легень *in utero* та, можливо, впливає на імунну систему, викликаючи специфічні епігенетичні зміни.<sup>(64)</sup> Це гарний приклад підходу GETomics, розглянутого вище. Плід, що зазнав «пасивного куріння», швидше за все, по-різному відреагує на другу дозу GxE у більш пізньому віці.<sup>(2)</sup>

### ***Вплив біоорганічного палива***

Куріння тютюну вважалось основним фактором ризику, пов'язаним з ХОЗЛ впродовж більше п'яти десятиліть, але в основному тому, що більшість досліджень проводилося у країнах з високим рівнем доходу. У міру проведення додаткових досліджень у країнах з низьким та середнім доходом<sup>(13)</sup> стало очевидним, що фактори ризику, пов'язані з некурінням, були важливішими у цих частинах світу. У той час як куріння тютюну залишається провідним фактором ризику ХОЗЛ у країнах з високим рівнем доходу, на який припадає понад 70% випадків, у країнах з низьким та середнім доходом куріння тютюну становить від 30% до 40% від загального тягаря.<sup>(3)</sup> Оскільки на країни з низьким та середнім доходом у сукупності припадає понад 85% загального тягаря, обумовленого ХОЗЛ, у світі, на фактори ризику, пов'язані з некурінням, нині припадає понад 50% глобального тягаря, обумовленого ХОЗЛ.<sup>(3)</sup>

Спалювання на відкритому вогні або в печі, що погано працює, деревини, гною, соломи і вугілля може призводити до надзвичайно сильного забруднення повітря в приміщенні.<sup>(65)</sup> Забруднення повітря всередині приміщень асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ХОЗЛ у країнах з низьким та середнім доходом<sup>(66)</sup>, хоча ступінь, у якій забруднення повітря всередині приміщень

порівняно з іншим впливом, що пов'язаний із бідністю, що пояснює цей взаємозв'язок, неясний. <sup>(67-70)</sup> Майже 3 млрд. людей у світі використовують біоорганічне паливо та вугілля, як основне джерело енергії для приготування їжі, обігріву та інших господарських цілей. Таким чином, група ризику в усьому світі є надзвичайно великою. <sup>(71,72)</sup> Проведена обмежена кількість досліджень ХОЗЛ, пов'язаних із забрудненням повітря всередині приміщень, або втручань, які могли б знизити ризик його розвитку. <sup>(70)</sup>

Високий ступінь негативного впливу навколишнього середовища у країнах з низьким та середнім доходом наразі не регулюються і в поєднанні з бідністю та поганим харчуванням збільшують ризик ураження дихальних шляхів та паренхіми легень. Зусилля захисту інтересів, спрямовані на мінімізацію впливу факторів ризику, повинні продовжуватися на основі переконливих даних епідеміологічних, трансляційних, клінічних та імплементаційних досліджень. <sup>(3)</sup> Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), в яких розглядалася б відповідна фармакотерапія ХОЗЛ у некурців, не проводились. Тому існує нагальна необхідність у проведенні переконливих РКД, щоб краще зрозуміти найбільш ефективне лікування, яке може бути запропоноване пацієнтам-некурцям з ХОЗЛ. Про фенотипічні відмінності між ХОЗЛ у курців і некурців повідомлялося лише в декількох дослідженнях. Коротко кажучи, у порівнянні з ХОЗЛ у курців, ХОЗЛ у некурців частіше зустрічається у жінок, у молодших вікових групах, має подібні (або легші) респіраторні симптоми та якість життя, меншу швидкість зниження функції легень з часом, нижчий рівень нейтрофілів та тенденцію до більш високої кількості еозинофілів у мокротинні дихальних шляхів, подібні спірометричні показники, більшу обструкцію малих дихальних шляхів (респіраторна осцилометрія та рентгенологія), менш виражену емфізему та аналогічний дефект макрофагального фагоцитозу хвороботворних бактерій. <sup>(74-76)</sup> Потенційні молекулярні механізми ХОЗЛ у некурців включають запалення, окислювальний стрес, ремоделювання дихальних шляхів та старіння легень. <sup>(3)</sup> Однак, досі існує низка прогалин у знаннях. Щоб заповнити ці прогалини, терміново необхідні дослідження, оскільки ХОЗЛ, пов'язана з впливом біоорганічного палива, курінням тютюну або різними іншими причинами (див. нижче), може мати різні клінічні ознаки та траєкторії, а також мати користь від застосування різних підходів як до медикаментозного, так і до немедикаментозного лікування. <sup>(3)</sup>

### ***Професійний вплив***

Професійний вплив, в т.ч. органічний та неорганічний пил, хімічні агенти та дим, є недооціненим фактором ризику ХОЗЛ. <sup>(12,77)</sup> У осіб, які вдихали високі дози пестицидів, спостерігалась більш висока частота респіраторних симптомів, обструкції дихальних шляхів та ХОЗЛ. <sup>(78,79)</sup> Дослідження учасників британського біобанку виявило професії, включаючи скульпторів, садівників та складських робітників, які були пов'язані з підвищеним ризиком ХОЗЛ серед осіб, які ніколи не курили, без бронхіальної астми. <sup>(80)</sup> Перехресне обсерваційне дослідження показало, що вплив пилу та диму на робочому місці, щодо якого повідомляють самі пацієнти, пов'язаний не тільки з посиленням обструкції

дихальних шляхів і респіраторних симптомів, але й також більш вираженою емфіземою та сорбцією газу за оцінкою результатів комп'ютерної томографії (КТ), як у чоловіків, і у жінок.<sup>(81)</sup> Аналіз великого опитування населення США, проведеного в рамках Національного дослідження здоров'я та харчування III, у якому взяли участь майже 10 000 дорослих віком від 30 до 75 років показав, що частка хворих на ХОЗЛ, обумовлену професійною діяльністю, становила 19,2% серед усіх обстежених і 31,1% серед осіб, які ніколи не курили.<sup>(82)</sup> Ці результати узгоджуються з опублікованим звітом Американського торакального товариства, в якому зроблено висновок, що професійний вплив є причиною 10–20% усіх випадків розвитку симптомів або порушень функції легень, характерних для ХОЗЛ.<sup>(80)</sup> Ризик професійного впливу у менш цивілізованих областях, ймовірно, набагато вищий, ніж виявлений за даними досліджень, проведених у Європі та Північній Америці.

### ***Забруднення повітря***

Джерелами забруднення повітря, зазвичай, є тверді частинки (PM), озон, оксиди азоту або сірки, важкі метали та інші парникові гази, які є основною причиною ХОЗЛ в всьому світі. Близько 50% випадків ХОЗЛ припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу.<sup>(84)</sup> У осіб, які ніколи не курили, забруднення повітря є основним відомим фактором ризику розвитку ХОЗЛ<sup>(85)</sup>. Респіраторний ризик забруднення повітря залежить від дози без очевидних «безпечних» порогових значень. Навіть у країнах з низьким рівнем забруднення атмосферного повітря хронічний вплив PM<sub>2,5</sub> та двоокису азоту значно погіршує ріст легень у дітей<sup>(86)</sup>, прискорює погіршення функції легень у дорослих та збільшує ризик розвитку ХОЗЛ, особливо серед осіб з додатковими факторами ризику розвитку ХОЗЛ.<sup>(87)</sup> Погана якість повітря через його забруднення також збільшує ризик загострень ХОЗЛ, госпіталізацій та смертності<sup>(88)</sup>. Таким чином, зниження забруднення повітря як усередині приміщень, так і зовні є основною метою профілактики та лікування ХОЗЛ.

### **Генетичні фактори**

Значний сімейний ризик обструкції дихальних шляхів спостерігався у курців, які є братами та сестрами пацієнтів з тяжкою ХОЗЛ,<sup>(89)</sup> що дозволяє припустити, що генетика (у поєднанні з факторами ризику навколишнього середовища) може впливати на цю схильність. Найбільш задокументованим генетичним фактором ризику ХОЗЛ є мутації в гені SERPINA1, які призводять до спадкового дефіциту  $\alpha$ -1-антитрипсину (AATD),<sup>(90)</sup> основного циркулюючого інгібітора серинових протеаз. Хоча дефіцит AATD характерний лише для невеликої частини населення світу, він ілюструє взаємодію між генами та впливом навколишнього середовища, які призводять до розвитку у людини ХОЗЛ. Систематичний огляд 20 досліджень серед європейських популяцій виявив генотипи AATD PiZZ у 0,12% пацієнтів з ХОЗЛ (діапазон 0,08–0,24%), а поширеність коливається від 1 на 408 у Північній Європі до 1 на 1274 у Східній Європі.<sup>(91)</sup>

Щодо ризику розвитку ХОЗЛ у гетерозигот (MZ та SZ) точаться давні суперечки. Це значною мірою відображає упередженість виявлення, але має вирішальне значення через велику кількість таких людей у всьому світі<sup>(92)</sup>, які потенційно можуть отримати вигоду від посилюючої терапії. Нещодавні ретельні дослідження<sup>(93,94)</sup> братів та сестер показали відсутність підвищеного ризику у цих гетерозигот за відсутності куріння, хоча функція легень у курців була знижена порівняно з братами та сестрами з ММ. Це, ймовірно, відображає наявність низьких концентрацій білка Z-ААТ, а не їх повну відсутність, і не є показанням до аугментаційної терапії (докладніше обговорюється у **Розділі 3**).

На сьогоднішній день ідентифіковано сотні генетичних варіантів, пов'язаних зі зниженням функції легень та ризиком розвитку ХОЗЛ, у тому числі гени, що кодують матриксну металопротеїназу 12 (ММР-12), глутатіон-S-трансферазу, альфа-нікотинівий ацетилхоліновий рецептор і білок (ННІР).<sup>(96,97)</sup> Тим не менш, розмір їх індивідуального ефекту невеликий<sup>(4)</sup>, і залишається незрозумілим, чи відповідають ці гени безпосередньо за ХОЗЛ або просто є маркерами інших причинно-наслідкових генів.<sup>(98-102)</sup>

### **Траєкторії функції легень: розвиток і старіння**

При народженні легені ще не повністю розвинені. Вони ростуть та дозрівають приблизно до 20-25 років (раніше у жінок), коли функція легень досягає свого піку (**Рис. 1.1**).<sup>(56)</sup> Після цього спстерігається не дуже чітко виражене, але відносно коротке плато та заключна фаза зниження функції легень легкого ступеня внаслідок фізіологічного старіння легень. Це траєкторії нормальної функції легень, позначені TR1 на **Рис. 1.1**.<sup>(103)</sup> Ця нормальна траєкторія функції легень може бути змінена процесами, що відбуваються під час вагітності, народження, дитинства та підліткового віку, які впливають на ріст легень (отже, пікова функція легень) та/або процеси, що вкорочують фазу плато та/або прискорюють фазу старіння (отже, прискорюють нормальну швидкість зниження функції легень з віком).<sup>(104)</sup>

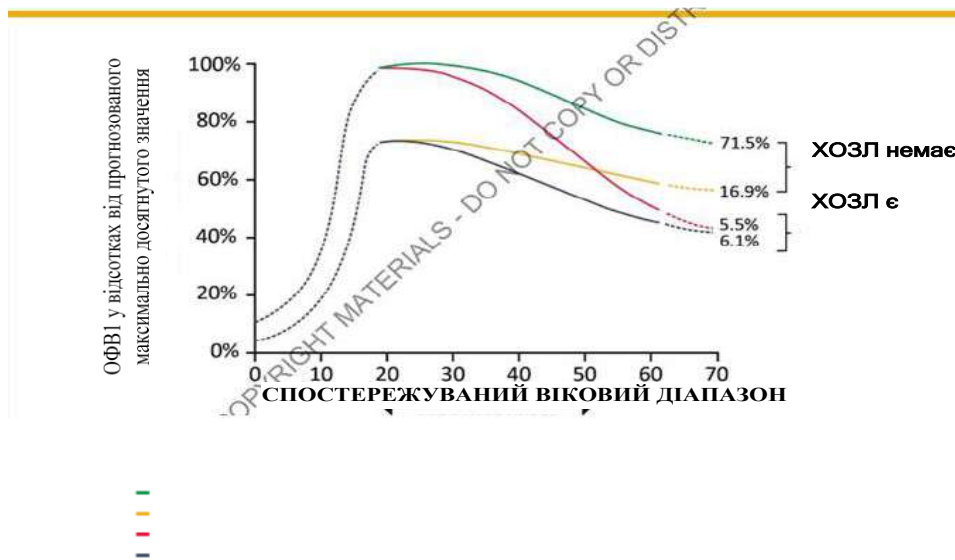
Спірометрично виміряна знижена максимально досягнута функція легень може виявити осіб із підвищеним ризиком розвитку ХОЗЛ.<sup>(10,105)</sup> Масштабне дослідження та метааналіз підтвердили позитивний взаємозв'язок між масою тіла при народженні та ОФВ1 у дорослому віці<sup>(106)</sup>. Фактори в ранньому віці, які називають «факторами несприятливого дитинства», є ключовими детермінантами функції легень у дорослому житті.<sup>(106-113)</sup> Одне дослідження у трьох незалежних когортах лонгітудинальних досліджень (Фрамінгем, Копенгаген та Лавлейс) показало, що приблизно у 50% пацієнтів ХОЗЛ розвинулося через прискорене зниження ОФВ1 з часом (традиційна модель Флетчера та Пето)<sup>(114)</sup>, тоді як у інших 50% ХОЗЛ розвинулося через аномальний ріст і розвиток легень (при нормальному зниженні функції легень з часом; **Рис. 1.1**).<sup>(103)</sup>

Вік часто називають фактором ризику розвитку ХОЗЛ, оскільки з віком спстерігається фізіологічне зниження функції легень. Проте, неясно, чи призводить здорове старіння, як таке, до ХОЗЛ та чи вік відображає суму



кумулятивного впливу протягом усього життя.<sup>(115)</sup> Однак, старіння дихальних шляхів та паренхіми імітує деякі структурні зміни, пов'язані з ХОЗЛ<sup>(115)</sup>, і є докази прискореного старіння у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(108)</sup> Проспективне дослідження показало взаємозв'язок між прискореним укороченням тіломерів (маркером прискореного старіння) та прогресуючим погіршенням газообміну в легенях, гіперінфляцією легень та позалегеновими ураженнями у пацієнтів з ХОЗЛ, що спостерігаються протягом 10 років.<sup>(116)</sup> Крім того, постійно коротші тіломери протягом цього часу спостереження збільшують ризик смертності від усіх причин.<sup>(113)</sup> Пов'язані із віком епігенетичні зміни ДНК в імунних клітинах також пов'язані з підвищеним ризиком загострень та смертності у хворих на ХОЗЛ.<sup>(117,118)</sup>

**Рис. 1.1. Траєкторії функції легень**



TR1: В межах норми

TR2: Маленькі легені, але немає ХОЗЛ

TR3: Початковий ОФВ1 в межах норми зі швидким зниженням, що призводить до ХОЗЛ

TR3: Маленькі легені, що призводять до ХОЗЛ

Примітка: Це спрощена діаграма прогресування ОФВ1 з плином часу. Насправді існує неоднорідність у темпах зниження ОФВ1 через складну взаємодію генів із негативним впливом навколишнього середовища та факторами ризику протягом життя людини [за даними Lange et al. NEJM 2015;373:111-22].

Це спостереження узгоджується з траєкторією низької пікової функції легень у ранньому дорослому віці з наступним зниженням функції легень в межах норми. 50% випадків ХОЗЛ діагностують у людей похилого віку<sup>(103)</sup>; (5) комп'ютерне дослідження динаміки рідини в дихальних шляхах та дослідження регіонарної вентиляції легень *in vivo* дозволяють припустити, що дисаналісис може сприяти патофізіології обструктивних захворювань легень та відкладенню аерозольних препаратів<sup>(123-125)</sup>; і (6) механізми, що сприяють розвитку

дисанапсису, недостатньо вивчені. Неясно, чи пов'язано це з генетичною схильністю, впливом *in utero* шкідливих частинок або патогенів, передчасними пологами, низькою вагою при народженні, неонатальним пошкодженням легень, повторними респіраторними інфекціями в ранньому віці або їх комбінацією, або факторами, що впливають на ріст бронхіального дерева у ранньому віці<sup>(107,109,111)</sup>, та факторами, що впливають на гомеостаз дерева дихальних шляхів у більш пізньому віці.<sup>(108,110)</sup> Слід зазначити, що вивчення етіології дисанапсису у ранньому віці вимагає застосування безрадіаційних (чи нижчих доз рентгенівського випромінювання) методів кількісної оцінки структури легень у дітей.

Той факт, що ХОЗЛ може бути результатом зниження пікової функції легень у ранньому дорослому віці та (або) прискорення зниження функції легень у пізнішому віці,<sup>(104,126)</sup> ХОЗЛ створює нові можливості для профілактики, ранньої діагностики та лікування цієї хвороби,<sup>(7)</sup> але водночас породжує кілька нозологічних термінів, що вимагають правильного визначення для уникнення плутанини та полегшення майбутніх досліджень:<sup>(127)</sup>

#### ***ХОЗЛ на ранніх стадіях***

Слова «на ранніх стадіях» означають «близько до початку процесу». Оскільки ХОЗЛ може початися в ранньому віці та клінічно проявитися через багато часу, виявити ХОЗЛ на ранніх стадіях складно. Крім того, з біологічної точки зору «на ранніх стадіях», пов'язане з початковими механізмами, які зрештою призводять до ХОЗЛ, слід диференціювати від клінічного терміну «на ранніх стадіях», що відображає початкове сприйняття симптомів, функціональних обмежень та (або) зазначених структурних аномалій. Таким чином, ми пропонуємо використовувати термін «ХОЗЛ на ранніх стадіях» лише для обговорення «біологічних» перших стадій захворювання в експериментальних умовах.

#### ***ХОЗЛ легкого ступеня***

У деяких дослідженнях обструкція дихальних шляхів легкого ступеня використовувалася як сурогат захворювання «на ранніх стадіях».<sup>(128)</sup> Це припущення є невірним, оскільки не усі пацієнти почали свій шлях з нормальної пікової функції легень у ранньому дорослому віці, тому деякі з них можуть ніколи не страждати на захворювання «легкого ступеня» з точки зору «ступеня тяжкості» обструкції дихальних шляхів.<sup>(104)</sup> Крім того, захворювання «легкого ступеня» може виникнути у будь-якому віці і може як прогресувати, так і не прогресувати з плином часу.<sup>(126)</sup> Відповідно, ми пропонуємо, щоб термін «легкого ступеня» не використовувався для визначення ХОЗЛ «на ранніх стадіях», а використовувався тільки для опису ступеня тяжкості обструкції дихальних шляхів, що вимірюється спірометрично.

#### ***ХОЗЛ у молодому віці***

Термін «ХОЗЛ у молодому віці» здається простим, оскільки він безпосередньо пов'язаний із хронологічним віком пацієнта. Враховуючи, що пік функції легень припадає на вік близько 20–25 років,<sup>(56)</sup> ми пропонуємо оперативно розглядати термін «ХОЗЛ у молодому віці» у пацієнтів віком від 20

до 50 років.<sup>(129)</sup> Слід зазначити, сюди можуть входити пацієнти, у яких ніколи не досягалася нормальна пікова функція легень у ранньому дорослому віці та (або) пацієнти з більш коротким *плато* та (або) раннім зниженням функції легень.<sup>(130,131)</sup> ХОЗЛ у молодому віці може бути пов'язаний зі значними структурними та функціональними аномаліями легень (наприклад, ХОЗЛ у молодому віці не обов'язково є синонімом ХОЗЛ «легкого ступеня»), що можуть істотно впливати на стан здоров'я і, що важливо, часто не діагностуються і, отже, не лікуються. Про респіраторні захворювання в сімейному анамнезі та (або) події у ранньому віці (включаючи госпіталізації у віці до 5 років) повідомляється у значній частині молодих пацієнтів із ХОЗЛ, що ще раз підтверджує можливість походження ХОЗЛ у ранньому віці.<sup>(127,131)</sup>

### ***ХОЗЛ в анамнезі***

Цей термін був нещодавно запропонований для виявлення осіб (що важливо, будь-якого віку), які відмічають респіраторні симптоми та/або інші структурні та/або функціональні порушення, що виявляються за відсутності обструкції дихальних шляхів при форсованій спірометрії. У цих пацієнтів може (або не може) розвинутихся персистуюча обструкція дихальних шляхів (наприклад, ХОЗЛ) з плином часу.<sup>(132)</sup> В останній публікації наголошується на необхідності проведення РКД як за участю пацієнтів з «ХОЗЛ в анамнезі», так і у молодих пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(133)</sup>

### ***PRISm***

Цей термін описує осіб із збереженим співвідношенням (ОФВ1/ФЖЄЛ > 0,7 після бронходилатації), але з порушеннями спірометрії (ОФВ1 < 80% від еталонного значення, після бронходилатації).<sup>(134)</sup> Поширеність PRISm у популяційних дослідженнях коливається від 7,1 до 20,3%,<sup>(134)</sup> і особливо висока у нинішніх та колишніх курців і пов'язана як з високими, так і з низькими значеннями індексу маси тіла (ІМТ).<sup>(134)</sup> PRISm асоціюється із підвищеною смертністю від усіх причин. PRISm не завжди є стабільним фенотипом і згодом може переходити як до нормальної, так і до обструктивної спірометрії.<sup>(134)</sup> Незважаючи на збільшення кількості літературних даних щодо PRISm, залишаються значні прогалини у знаннях щодо його патогенезу та лікування.<sup>(134)</sup>

Не в усіх пацієнтів з ХОЗЛ в анамнезі є PRISm або з часом розвинеться фіксована обструкція дихальних шляхів (і, отже, ХОЗЛ), але їх слід вважати «пацієнтами» (оскільки вони вже відмічають симптоми та (або) мають функціональні та (або) структурні аномалії). Таким чином, вони потребують догляду та лікування. Проблема полягає в тому, що доки немає даних про те, яке лікування найкраще підходить для цих пацієнтів.<sup>(135)</sup> Це важлива прогалина, яка вимагає проведення досліджень.

### **Бронхіальна астма та гіперреактивність дихальних шляхів**

Бронхіальна астма (БА) може бути фактором ризику розвитку хронічної обструкції дихальних шляхів та ХОЗЛ. У звіті лонгітудинальної когорти Тусонського епідеміологічного дослідження обструктивної хвороби дихальних шляхів у дорослих пацієнтів з БА ризик розвитку ХОЗЛ з часом був у 12 разів

вищим, ніж у осіб без БА (при аналізі даних враховували статус куріння).<sup>(136)</sup> У іншому лонгітудинальному дослідженні за участю осіб з БА приблизно у 20% обстежених спостерігалось незворотне обмеження повітряного потоку і знижений коефіцієнт дифузії.<sup>(137)</sup> Результати третього лонгітудинального дослідження показали, що астма, про яку повідомляли самі пацієнти, була пов'язана з надмірною втратою ОФВ1 у загальній популяції.<sup>(138)</sup> Дослідження, що вивчає характер зниження росту легень у дітей з астмою, показало, що у 11% у ранньому дорослому віці спостерігалось порушення функції легень, що відповідає спірометричній класифікації ХОЗЛ.<sup>(139)</sup> В Огляді респіраторного здоров'я Європейської спільноти гіперреактивність дихальних шляхів поступалася лише курінню цигарок, як провідного фактора ризику ХОЗЛ, відповідального за 15% атрибутивного ризику для населення (куріння мало атрибутивний ризик для населення на рівні 39%).<sup>(146)</sup> Патофізіологія хронічної обструкції дихальних шляхів у некурців, які страждають на БА, та у курців, які не страждають на БА, дуже різна, отже, зазначені стани належать до різних груп, хоча і викликають схоже зниження функції легень.<sup>(136,141,142)</sup> Однак, БА і ХОЗЛ іноді нелегко диференціювати клінічно. Крім того, аномальний розвиток легень у дитинстві та підлітковому віці може викликати симптоми, подібні до астми. Враховуючи, що поганий розвиток легень пов'язаний з ХОЗЛ у дорослому віці (Рис. 1.1), цим немовлятам та підліткам помилково могли діагностувати як БА.

З іншого боку, бронхіальна гіперреактивність може мати місце і без клінічно діагностованої БА, але є незалежним фактором ризику розвитку ХОЗЛ і смертності від респіраторних захворювань у популяційних дослідженнях<sup>(143,144)</sup>, а також служить показником ризику зниження легеневої функції у пацієнтів з ХОЗЛ легкого ступеня.<sup>(145)</sup>

### **Хронічний бронхіт**

Хронічний бронхіт (ХБ) є частим, але варіабельним станом у пацієнтів із ХОЗЛ. ХБ визначається наявністю кашлю з відхаркуванням мокротиння на регулярній основі протягом певного періоду часу. Варіабельність поширеності ХБ залежить від використовуваного визначення, яке відрізняється регулярністю чи тривалістю симптомів ХБ.<sup>(146)</sup> Класичний опис визначає ХБ як наявність хронічного кашлю та продукцію мокротиння протягом не менше 3 місяців на рік протягом двох років поспіль за відсутності інших станів, які можуть пояснити ці симптоми (важливе застереження, яке часто ігнорується). Використовуючи цей термін, поширеність ХБ коливається від 27% до 35% у масштабних обсерваційних дослідженнях у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(147-149)</sup> Інші фактори, пов'язані з підвищеною поширеністю ХБ при ХОЗЛ, включають чоловічу стать, молодший вік, більшу кількість пачко-років куріння, більш тяжку обструкцію дихальних шляхів, сільську місцевість та підвищений професійний вплив.<sup>(146-152)</sup> Хоча основним ризиком розвитку ХБ є куріння, 4-22% випадків ХБ виявляються в осіб, які ніколи не курили, що обумовлює наявність інших факторів.<sup>(153,154)</sup> Важливе значення може мати інгаляційний вплив пилу, біопалива хімічної пари

або палива для опалення та приготування їжі.<sup>(151,152,155)</sup> Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) також пов'язана з підвищеною частотою ХБ.<sup>(156,157)</sup>

Слиз дихальних шляхів у нормі являє собою гель, що складається на 97% з води і на 3% з твердих речовин (муцини, немудинові білки, клітинний дебрис, солі та ліпіди), який вловлює токсини, що вдихаються та згодом відхаркуються в процесі руху війок миготливого епітелію та кашлю.<sup>(158)</sup> Муцини являють собою великі глікопротеїни, два з полімерів муцину, що секретуються, MUC5AC і MUC5B та вистилають дихальні шляхи людини.<sup>(159,160)</sup> У здорових людей MUC5AC продукується келихоподібними клітинами проксимальної поверхні дихальних шляхів, у той час як MUC5B продукується поверхневими секреторними клітинами, виявленими в дихальних шляхах та підслизових залозах.<sup>(159-163)</sup> При ХОЗЛ рівні MUC5B помітно підвищуються через гіперплазію підслизових залоз та може мати місце оклюзія дихальних шляхів.<sup>(164-166)</sup> Віруси, акролеїн та більшість цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-13, ІЛ-17, ІЛ-23 та ІЛ-25) також можуть збільшувати продукцію MUC5AC.<sup>(167-172)</sup>

Здоров'я легень залежить від ефективного видалення слизу. Під час захворювань густий і в'язкий слиз може призвести до запалення дихальних шляхів та інфекції. Кашель та задишка є основними симптомами порушення кліренсу слизової оболонки.<sup>(173,174)</sup> Кашель і виділення мокротиння переважно пов'язані з утворенням слизу у великих дихальних шляхах. Однак підвищене виділення слизу також відбувається у малих провідних дихальних шляхах і пов'язане з оклюзією просвіту, що характеризується задишкою, але меншим кашлем та виділенням мокротиння.<sup>(175,176)</sup> Рентгенологічні прояви закупорки слизової оболонки можуть бути присутніми і зберігатися у пацієнтів з ХОЗЛ, незважаючи на відсутність симптомів ХБ, і пов'язані з більшою обструкцією дихальних шляхів, нижчою сатурацією кисню та погіршенням якості життя.<sup>(177,178)</sup> Високий індекс підозри на гіперсекрецію слизу слід підтримувати у всіх пацієнтів з ХОЗЛ через різноманітні клінічні проблеми, що супроводжують його наявність.<sup>(179)</sup> Як розрізняти пацієнтів за фенотипами, у яких на КТ визначається гіперсекреція слизу, але не проявляються симптоми і навпаки, до кінця не вивчено.

Взаємозв'язок між хронічним виділенням слизу та функцією легень, загостреннями та смертністю був предметом численних досліджень. У молодих людей без астми в анамнезі та з нормальною функцією легень наявність хронічного кашлю з мокротою виявила підгрупу з високим ризиком розвитку ХОЗЛ незалежно від звички куріння.<sup>(180)</sup> У дорослих віком молодше 50 років, ХБ без обмеження повітряного потоку є раннім маркером схильності до довгострокового ризику ХОЗЛ і смертності від усіх причин.<sup>(181)</sup> У курців у віці від 36 до 43 років з хронічним виділенням слизу відмічався значно вищий ризик обмеження повітряного потоку, проте після припинення куріння виділення слизу повернулося до рівнів, що спостерігаються в осіб, які ніколи не курили.<sup>(182)</sup> Важливо відмітити, що чим довше зберігається хронічна гіперсекреція слизу, тим більше одночасне зниження ОФВ1. У той час як MUC5AC, так і MUC5B асоціювались із симптомами ХБ, серед нинішніх курців саме MUC5AC у

мокротинні був більш конкретно пов'язаний зі збільшенням частоти загострень, посиленням симптомів та більш вираженим зниженням функції легень.<sup>(183,184)</sup> Масштабні епідеміологічні дослідження показали, що з поправкою на зріст, вік та стаж куріння у чоловіків з кашлем або мокротинням і жінок з кашлем спостерігається прискорена втрата функції легень.<sup>(185)</sup> Інші дослідження передбачають наявність взаємозв'язку між хронічним виділенням мокротиння та зниженням функції легень або більш вираженим зниженням ОФВ1 у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(185-189)</sup>

Взаємозв'язок між хронічною гіперсекрецією слизу та смертністю наразі не доведений. У кількох дослідженнях не повідомляється про прогностичну цінність продукції слизу щодо смертності при контролі респіраторних порушень та куріння<sup>(190-192)</sup>; інші дослідження стверджують, що продукція мокротиння відіграє незалежну роль у прогнозуванні як загальної, так і специфічної для ХОЗЛ смертності.<sup>(150,193-195)</sup> У дослідженні серця в Копенгагені хронічна гіперсекреція слизу була пов'язана з легеневою інфекцією, що спричинила 54% випадків смерті.<sup>(188)</sup> Крім того, хронічна гіперсекреція слизу була пов'язана з надмірним зниженням ОФВ1 та збільшенням кількості госпіталізацій з приводу ХОЗЛ.<sup>(188)</sup> У пацієнтів з прогресуючою емфіземою ХБ був пов'язаний зі збільшенням числа госпіталізацій та смертності.<sup>(107)</sup> У пацієнтів з необструктивним ХБ повідомлялося про зростання ризику смертності від усіх причин та респіраторних захворювань.<sup>(196,199)</sup>

### Інфекції

Перенесена в дитинстві тяжка респіраторна інфекція може привести до зниження функцій легень та більш частих респіраторних симптомів у дорослому віці.<sup>(140)</sup> У рамках національного дослідження здоров'я та розвитку Ради медичних досліджень задокументовано синергетичну взаємодію між курінням і респіраторними інфекціями у немовлят, а також надмірною кількістю пацієнтів з порушенням функції легень у помешканні, починаючи з раннього віку і до 43 років.<sup>(200)</sup> Хронічна бронхіальна інфекція, особливо *Pseudomonas aeruginosa*, асоціювалась із прискореним зниженням ОФВ1.<sup>(201)</sup> Туберкульоз (ТБ) є фактором ризику ХОЗЛ (23 дослідження; загальне відношення шансів 2,59 (95% ДІ 2,12,3,15); загальна поширеність ХОЗЛ у пацієнтів з раніше перенесеним туберкульозом становила 21% (95% ДІ: 16-25%)).<sup>(222,203)</sup> У той же час туберкульоз входить до кола диференціально-діагностичного пошуку для ХОЗЛ, а також може бути супутнім захворюванням.<sup>(204,205)</sup> Отже, пацієнти з ВІЛ мають підвищений ризик розвитку ХОЗЛ порівняно з ВІЛ-негативним контролем (11 досліджень; загальне відношення шансів – 1,14 (95% ДІ 1,05,1,25))<sup>(206)</sup>, ймовірно, через порушення метилювання в епітелії дихальних шляхів.<sup>(207)</sup> Дефіцит підкласу IgG також спостерігався у госпіталізованих пацієнтів з ХОЗЛ, і це було пов'язано із значно підвищеним ризиком смертності.<sup>(208)</sup>

## Стать

Пов'язані зі статтю відмінності в імунних шляхах та характері пошкодження дихальних шляхів можуть мати клінічне значення, хоча у цій сфері необхідні додаткові дослідження. Раніше у більшості досліджень було виявлено, що для чоловіків характерна більша поширеність ХОЗЛ і смертність від цього захворювання, ніж у жінок. Дані досліджень, проведених у розвинених країнах, вказують на те, що поширеність ХОЗЛ в даний час майже однакова як серед жінок, так і серед чоловіків, що, ймовірно, відображає зміни загальної картини куріння тютюну.<sup>(209)</sup> Незважаючи на суперечки, результати деяких досліджень дозволили припустити, що жінки чутливіші до дії тютюнового диму, ніж чоловіки,<sup>(20,210,212)</sup> що призводить до більш тяжкого захворювання за умови куріння однакової кількості сигарет.<sup>(213)</sup> Ця думка була підтверджена результатами досліджень на тваринах та зразками патологій у людини, які продемонстрували більший тягар захворювань малих дихальних шляхів у жінок у порівнянні з чоловіками з ХОЗЛ, незважаючи на аналогічний вплив тютюнового диму в анамнезі.<sup>(214,215)</sup> У систематичному огляді та метааналізі глобальної поширеності ХОЗЛ повідомляється щодо відмінностей у поширеності за ознакою статі у субрегіонах Глобального тягаря хвороб ВООЗ. У жінок найвища поширеність ХОЗЛ спостерігалася у Північній Америці (8,07% проти 7,30%) та у міській місцевості (13,03% проти 8,34%). При використанні категорій доходу Світового банку поширеність була найвищою в країнах з рівнем доходу вищим за середній серед чоловіків (9,00%) і в країнах з високим рівнем доходу серед жінок.

## Соціально-економічний статус

Бідність постійно асоціюється з обструкцією дихальних шляхів<sup>(216)</sup>, а низький соціально-економічний статус – з підвищеним ризиком розвитку ХОЗЛ.<sup>(217,218)</sup> Однак не ясно, чи пов'язано це з впливом забруднення повітря всередині приміщень та атмосферного повітря, скупченістю людей, поганим харчуванням, інфекційними захворюваннями або з іншими факторами, які визначаються низьким соціально економічним статусом.

## ПАТОБІОЛОГІЯ

Характерні для ХОЗЛ патологічні зміни знаходяться в дихальних шляхах, паренхімі та судинах легень.<sup>(219)</sup> До них відносяться запальні та структурні зміни, які посилюються у міру тяжкості обструкції дихальних шляхів та можуть зберігатися при відмові від куріння (**Рис. 1.1**).

### Запальні зміни

Запалення, яке спостерігається у легенях пацієнтів з ХОЗЛ, виглядає як змінена нормальна запальна відповідь на дію подразнюючих факторів, таких як сигаретний дим. Механізми цього посиленого запалення ще повністю не вивчені, але можуть принаймні частково бути генетично обумовленими.

ХОЗЛ характеризується збільшенням кількості макрофагів у периферичних дихальних шляхах, легеневій паренхімі та судинах легень, а також збільшенням

кількості активованих нейтрофілів та лімфоцитів. Ці запальні клітини разом з епітеліальними та іншими структурними клітинами вивільняють безліч медіаторів запалення<sup>(220)</sup>, які залучають запальні клітини з кровотоку (хемотаксичні фактори), посилюють запальний процес (через прозапальні цитокіни) та викликають структурні зміни (через фактори росту).<sup>(221)</sup> Запальні зміни у легенях можуть зберігатися після відмови від куріння, механізми цього ефекту наразі невідомі, але обговорюється роль аутоантигенів та порушення у мікріоомі легень.<sup>(222, 223)</sup> Також може мати місце системне запалення, яке може відігравати роль у супутніх захворюваннях, які часто зустрічаються у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(220)</sup> ХОЗЛ може розвинути у некурців, і природа запалення в таких випадках невідома.

Хоча як ХОЗЛ, так і БА пов'язані з хронічним запаленням дихальних шляхів, існують відмінності у запальних клітинах та медіаторах, які беруть участь у цих двох захворюваннях,<sup>(224)</sup> хоча у деяких пацієнтів з ХОЗЛ спостерігається запальний патерн з підвищеним вмістом еозинофілів та клітин ILC2, подібний до такого при БА.<sup>(225)</sup>

Оксидантний стрес може посилювати патологічні процеси при ХОЗЛ.<sup>(220,226)</sup> У пацієнтів із ХОЗЛ в конденсаті повітря, що видихається, харкотинні та системному кровообігу визначаються біологічні маркери оксидантного стресу (наприклад, перекисна оксидаза, 8-ізопростан). У випадку загострення оксидантний стрес посилюється. Під впливом дії сигаретного диму та інших часток, що вдихаються відбувається утворення оксидантів та їх вивільнення з активованих клітин запалення, зокрема макрофагів та нейтрофілів.<sup>(204,227)</sup>

### **Структурні зміни**

Є переконливі докази дисбалансу у легенях пацієнтів хворих на ХОЗЛ між протеазами, що походять із запальних та епітеліальних клітин, які руйнують компоненти сполучної тканини, та антипротеазами, які врівноважують цю дію.<sup>(228)</sup> Опосередкована протеазами деградація еластину, основного компонента сполучної тканини легеневої паренхіми, є важливою ознакою емфіземи, але його роль може бути складно встановити при змінах у дихальних шляхах.<sup>(229)</sup>

Повідомлялося про перибронхіальний фіброз та інтерстиціальні затемнення у пацієнтів з ХОЗЛ та у безсимптомних курців.<sup>(230-232)</sup> Надлишкова продукція факторів росту може бути виявлена у курців та хворих на ХОЗЛ.<sup>(233)</sup> Запалення може передувати розвитку фіброзу а повторне пошкодження самої стінки дихальних шляхів може призвести до надмірної продукції м'язової та фіброзної тканини.<sup>(234)</sup> Це може бути фактором, що сприятиме розвитку обструкції малих дихальних шляхів.<sup>(235)</sup>

Судини легень також можуть бути змінені у пацієнтів з ХОЗЛ, навіть за легкої форми захворювання.<sup>(236)</sup>



## ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

### Обструкція дихальних шляхів і сорбція газу

Обструкцію дихальних шляхів, зазвичай, вимірюють із використанням методу спірометрії, який є найдоступнішим та найпоширенішим тестом на визначення функції легень. При ХОЗЛ обструкція дихальних шляхів спричинена поєднанням захворювань малих дихальних шляхів (які збільшують опір дихальних шляхів) та руйнуванням паренхіми (емфіземою, яка знижує нормальну еластичну віддачу паренхіми легень), відносний вплив котрих відрізняється у різних людей. Крім того, ці зміни виникають не одночасно і різняться ступенем свого розвитку. Хронічне запалення викликає структурні зміни, звуження малих дихальних шляхів, люмінальний ексудат у малих дихальних шляхах та руйнування паренхіми легень, що призводить до втрати альвеолярних кріплень малих дихальних шляхів та зниження еластичної тяги легень. Ці зміни, у свою чергу, зменшують здатність дихальних шляхів бути відкритими під час видиху. Втрата малих дихальних шляхів може також призвести до обструкції дихальних шляхів, а також до мукоциліарної дисфункції<sup>(235)</sup>. Зменшення кількості малих дихальних шляхів, виявлене у пацієнтів з ХОЗЛ,<sup>(237)</sup> може бути пов'язана з посиленою втратою дихальних шляхів та (або) недостатнім розвитком легень (див. вище дисанапсис; **Рис. 1.1**).<sup>(126)</sup> У сукупності усі ці зміни обмежують спорожнення легень при форсованому видиху, знижують ОФВ1 та співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ, сприяють утриманню газу та гіперінфляції легень.<sup>(238)</sup>

Статична гіперінфляція легень, пов'язана з втратою еластичної тяги легень, зменшує обсяг максимального вдиху і часто асоціюється з додатковою (динамічною) гіперінфляцією під час фізичних навантажень, пов'язаною з обмеженням повітряного потоку, що призводить до посилення задишки та обмеження працездатності. Це може статися навіть у пацієнтів з обструкцією дихальних шляхів легкого ступеня.<sup>(239-241)</sup> Гіперінфляція легень сприяє порушенню скорочувальних властивостей дихальних м'язів, переважно діафрагми. Бронходилататори впливають на ці периферичні дихальні шляхи, знижують сорбцію газу та зменшують симптоми задишки і толерантність до фізичних навантажень.<sup>(242)</sup>

### Порушення легеневого газообміну

Структурні аномалії дихальних шляхів, альвеол та малого кола кровообігу у пацієнтів з ХОЗЛ змінюють оптимальне співвідношення альвеолярної вентиляції ( $V_a$ ) до кровообігу ( $Q$ ). Це основний механізм порушення газообміну в легенях, що призводить до різного ступеня артеріальної гіпоксемії без гіперкапнії.<sup>(243)</sup> У поодиноких випадках погіршення вентиляції легень також може бути пов'язане зі зниженням активності дихального центру (наприклад, прийомом седативних та снодійних препаратів), викликаючи гіперкапнічну дихальну недостатність та ацидоз.<sup>(240)</sup> Деструкція паренхіми внаслідок емфіземи

також призводить до зниження дифузійної здатності легень (DLco). Загалом газообмін у легенях погіршується у міру прогресування захворювання.

### **Легенева гіпертензія**

У курців з нормальними показниками спірометрії, а також у пацієнтів з ХОЗЛ та обструкцією дихальних шляхів легкого ступеня можуть спостерігатися аномалії малого кола кровообігу, які включають гіперплазію інтими та гіпертрофію/гіперплазію гладких м'язів.<sup>(244-247)</sup> Більше того, у цих осіб можна спостерігати запальну відповідь у судинах, аналогічну до тієї, що спостерігається в дихальних шляхах, поряд з ознаками дисфункції ендотеліальних клітин. Тим не менш, тяжка легенева гіпертензія при ХОЗЛ спостерігається рідко.<sup>(248,249)</sup> Вона може розвинути на пізніх стадіях ХОЗЛ і може бути обумовлена поєднанням втрати легеневого капілярного русла через емфізему та (або) гіпоксичну вазоконстрикцію малих легених артерій. Прогресуюча легенева гіпертензія може призвести до серцевої недостатності правого передсердя та і, зрештою, до правосторонньої серцевої недостатності (*легеневе серце*). Тяжка легенева гіпертензія погіршує рівень виживання.<sup>(250)</sup> Цікаво, що діаметр легеневої артерії, що вимірюється під час КТ, пов'язаний з ризиком виникнення наступного загострення, незалежно від наявності їх в анамнезі.<sup>(254)</sup>

### **Загострення**

Загострення респіраторних симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ може провокуватися низкою різних факторів (як окремо, так і в комбінації), включаючи респіраторні інфекції – бактеріальні чи вірусні інфекції (можуть співіснувати одночасно), забруднення довкілля або невідомими факторами. Під час загострення спостерігаються ознаки посилення запалення дихальних шляхів та системного запалення, збільшення сорбції газу і гіперінфляції зі зменшеним потоком видиху, що, у свою чергу, викликає задишку<sup>(252)</sup> та погіршення перебігу VA/Q-аномалій, які можуть призвести до артеріальної гіпоксемії з гіперкапнією або без неї.<sup>(253)</sup> Інші стани, такі як пневмонія, легенева та/або серцева недостатність можуть імітувати або посилювати загострення ХОЗЛ, і їх необхідно враховувати при клінічному веденні цих станів.<sup>(254)</sup> Детальне обговорення загострень див. у **Розділі 5**.

### **Мультиморбідність**

Більшість пацієнтів із ХОЗЛ страждають на супутні хронічні захворювання, пов'язані з такими факторами ризику, як куріння, старіння або гіподинамія і які найбільше впливають на стан здоров'я та виживання.<sup>(255)</sup> Обструкція дихальних шляхів та особливо гіперінфляція впливає на серцеву функцію.<sup>(252)</sup> Циркуючи, медіатори запалення у крові можуть сприяти втраті м'язової маси та кахексії, а також провокувати розвиток чи посилювати перебіг супутніх захворювань, таких як ІХС, серцева недостатність, остеопороз, нормоцитарна анемія, діабет і метаболічний синдром (див. **Розділ 6**).

## ТАКСОНОМІЯ

ХОЗЛ традиційно сприймається як окреме «захворювання», викликане курінням тютюну.<sup>(444)</sup> Відповідно, більшість зусиль було спрямовано на вивчення патогенетичних механізмів лише однієї основної причини ХОЗЛ (куріння цигарок), не сприяючи розширенню горизонту гетерогенності процесів, які, як ми знаємо, можуть сприяти остаточній клінічній картині.<sup>(2)</sup> Тому важливо розширити таксономію (класифікацію) ХОЗЛ, включивши до неї типи ХОЗЛ, пов'язані з некурінням, щоб можна було спланувати та провести спеціальні дослідження для цих різних типів ХОЗЛ або *etiominiv*.<sup>(256)</sup> У **Таблиці 1.1.** об'єднано дві недавні таксономічні пропозиції, розроблені незалежно одна від одної.<sup>(125)</sup> Ця пропозиція чинить відносно невеликий вплив на поточну клінічну практику, за винятком висвітлення цього досі ігнорованого аспекту ХОЗЛ, але надзвичайно важливо наголосити на необхідності вивчення існуючих та майбутніх методів лікування цих інших *etiominiv* ХОЗЛ.

**Таблиця 1.1. Запропонована таксономія (Етіотипи ХОЗЛ)**

Класифікація	Опис
Генетично обумовлене ХОЗЛ (COPD-G)	Дефіцит альфа-1-антитрипсину (ААТД) Інші генетичні варіанти з меншою дією в комбінації
ХОЗЛ внаслідок аномалії розвитку легень (COPD-D)	Постнатальні події, включно з передчасними пологами, низькою вагою новонародженого та інші
Екологічне ХОЗЛ Куріння цигарок ХОЗЛ (COPD-C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вплив тютюнового диму, в т.ч. <i>in utero</i> або через пасивне куріння</li> <li>• Вейпінг або використання електронних сигарет</li> <li>• Канабіс</li> </ul>
Вплив побутових та промислових полютантів (COPD-P)	Експозиція побутових полютантів, забруднення атмосферного повітря, дим від лісових пожеж, професійні шкідливості
ХОЗЛ внаслідок інфекції (COPD-I)	Інфекції в дитинстві, туберкульоз-асоційоване ХОЗЛ, ВІЛ-асоційоване ХОЗЛ
ХОЗЛ і бронхіальна астма (COPD-A)	Особливо астма в дитинстві
ХОЗЛ невідомої причини (COPD-U)	

\*За даними Celli et and Stolz et al. (2022)

## РОЗДІЛ 2: ДІАГНОСТИКА ТА МОНІТОРУВАННЯ ПЕРЕБІГУ ХОЗЛ

### КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ:

- Діагноз ХОЗЛ слід запідозрити в усіх пацієнтів з задишкою, хронічним кашлем або виділенням мокротиння, рецидивуючими інфекціями нижніх дихальних шляхів в анамнезі та (або) впливом характерних для цієї хвороби факторів ризику в анамнезі, але форсована спірометрія, що свідчить про наявність постбронходилатаційного показника ОФВ1/ФЖЄЛ < 0,7, є обов'язковою для підтвердження діагнозу ХОЗЛ.

- Метою обстеження при ХОЗЛ є оцінка ступеня тяжкості обструкції дихальних шляхів, впливу на стан здоров'я пацієнта та ризику наслідків (таких як загострення, госпіталізації або смерть) для підбору тактики лікування.

- Слід проводити додаткові клінічні обстеження, включаючи вимірювання легневих об'ємів, дифузійну здатність, тестування з фізичним навантаженням та (або) візуалізацію легень у пацієнтів з ХОЗЛ та персистуючими симптомами після початкового лікування.

- У пацієнтів з ХОЗЛ часто розвиваються супутні хронічні захворювання (мультиморбідність), включаючи серцево-судинні захворювання, порушення функції скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресія, тривожність та рак легень. Ці супутні захворювання необхідно активно виявляти та проводити відповідну терапію у разі їх наявності, оскільки вони впливають на стан здоров'я, частоту госпіталізацій та смертність незалежно від ступеня тяжкості обструкції дихальних шляхів внаслідок ХОЗЛ.

## ДІАГНОСТИКА

Діагноз ХОЗЛ слід запідозрити в усіх пацієнтів з задишкою, хронічним кашлем або виділенням харкотиння, та (або) впливом характерних для цієї хвороби факторів ризику в анамнезі (**Таблиця 2.1**), але **форсована спірометрія**, що свідчить про наявність постбронходилатаційного показника ОФВ1/ФЖЄЛ < 0,7, є **обов'язковою** для підтвердження діагнозу ХОЗЛ.<sup>(1)</sup>

## КЛІНІЧНА КАРТИНА

### Симптоми

Хронічна задишка є найхарактернішим симптомом ХОЗЛ. Кашель із виділенням харкотиння, зазвичай, спостерігають у 30% пацієнтів. Ці симптоми можуть варіювати щодня<sup>(1)</sup> і передувати розвитку обструкції дихальних шляхів за багато років. Особи з такими симптомами, зокрема за наявності факторів ризику ХОЗЛ, обов'язково мають бути обстежені щодо виявлення причин цих симптомів. Обструкція дихальних шляхів може розвиватися як без хронічної задишки та (або) кашлю і виділення мокротиння, так і навпаки.<sup>(3)</sup> Хоча ХОЗЛ переважно визначається як обструкція дихальних шляхів, у лікарській практиці зазвичай саме вплив симптомів на функціональні можливості пацієнта спонукає його звернутися за медичною допомогою. Особа може звернутися за медичною допомогою або через хронічні респіраторні симптоми, або через гострий транзиторний епізод загострення респіраторних симптомів.

## Таблиця 2.1. Основні критерії для припущення діагнозу ХОЗЛ

**Розглядати діагноз ХОЗЛ і проводити спірометрію за наявності будь-якого з цих критеріїв:**

(Ці критерії не є діагностичними, проте наявність кількох ключових критеріїв підвищує ймовірність діагнозу ХОЗЛ. Для підтвердження діагнозу ХОЗЛ необхідним є проведення спірометрії)

<b>Задишка</b>	Прогресує впродовж тривалого часу Посилюється під час фізичного навантаження Постійна
<b>Рецидивуючі хрипи</b>	
<b>Хронічний кашель</b>	Може бути інтермітуючим або непродуктивним
<b>Рецидивні інфекції нижніх дихальних шляхів</b>	
<b>Фактори ризику в анамнезі</b>	Куріння тютюну (в тому числі популярні місцеві форми споживання) Дим, що утворюється під час приготування їжі та опалення приміщень Промисловий пил, пари, дим, гази та інші хімічні речовини Індивідуальні фактори (наприклад, генетичні, вроджені аномалії, низька вага при народженні, недоношеність, дитячі респіраторні інфекції тощо)

### Задишка

Задишка є основним симптомом ХОЗЛ і однією з основних причин інвалідності і тривожності, пов'язаних із цим захворюванням.<sup>(4)</sup> Відчуття задишки складається сенсорного та афективного компоненту.<sup>(5)</sup> Зазвичай, пацієнти з ХОЗЛ описують свою задишку як відчуття збільшення дихальних зусиль, тяжкості у грудях, нестачі повітря чи ядухи.<sup>(6)</sup> Однак терміни, які використовуються для опису задишки, можуть відрізнятися як індивідуально, так і культурно.<sup>(6)</sup>

Задишка широко поширена на усіх стадіях обструкції дихальних шляхів.<sup>(7)</sup> Вона виникає, зокрема, під час навантаження чи фізичної активності. Про задишку від помірного до важкого ступеня повідомляють > 40% пацієнтів з діагнозом ХОЗЛ, які звертаються за первинною медико-санітарною допомогою.<sup>(8)</sup>

Задишка носить складний характер, і до її патогенезу можуть бути залучені численні механізми, у тому числі порушення дихальної механіки внаслідок обструкції дихальних шляхів та гіперінфляції легень, порушення газообміну, дисфункції периферичних м'язів, пов'язаної з погіршенням фізичного стану (і системним запаленням у деяких пацієнтів), психологічним дистресом, дисфункціональним диханням, наявністю серцево-судинних чи інших супутніх захворювань.<sup>(9,10)</sup>

Задишка, що вимірюється за 5-рівневою модифікованою шкалою Медичної Дослідницької Ради, інтегрована до схеми клінічної класифікації GOLD (див.

нижче), оскільки пацієнти з високими балами за шкалою оцінки задишки несуть більші витрати та використання ресурсів охорони здоров'я.<sup>(11)</sup> Задишку у повсякденному житті можна виміряти за допомогою низки докладних опитувальників, які є більш дискримінантними та чутливими до змін.<sup>(12,13)</sup>

### **Хронічний кашель**

Хронічний кашель часто є першим симптомом ХОЗЛ, але пацієнти, зазвичай, не вважають його очікуваним наслідком куріння та (або) негативного впливу навколишнього середовища. Спочатку кашель може бути періодичним, але згодом починає турбувати щодня і часто протягом дня. Хронічний кашель при ХОЗЛ може бути як продуктивним, так і непродуктивним.<sup>(14)</sup> У деяких випадках значна обструкція дихальних шляхів може розвиватися без симптому кашлю. Інші причини хронічного кашлю наведені в **Таблиці 2.2**. У пацієнтів із тяжким перебігом ХОЗЛ під час кашлю можуть виникати синкопальні стани через швидке підвищення внутрішньогрудного тиску у разі тривалих нападів кашлю. Останні навіть можуть спричиняти переломи ребер, які іноді є безсимптомними.

### **Виділення мокротиння**

У пацієнтів із ХОЗЛ під час кашлю, зазвичай, виділяється невелика кількість в'язкого харкотиння. Класичним визначенням хронічного бронхіту є регулярна продукція харкотиння упродовж  $\geq 3$  місяців протягом 2 років поспіль (за відсутності будь-яких інших чинників, які б могли пояснити цей симптом),<sup>(15)</sup> хоч це визначення є дещо довільним і таким, яке не відображає усіх нюансів виділення харкотиння у разі наявності ХОЗЛ (детальніше – у **Розділі 1**). Виділення харкотиння, зазвичай, важко оцінити об'єктивно, оскільки пацієнти можуть його радше ковтати, ніж відхаркувати, звичка, яка значно залежить від культурних і статевих відмінностей. Крім того, виділення мокротиння може бути інтермітуючим, з періодами загострення і ремісії.<sup>(16)</sup> Пацієнти, у яких виділяється велика кількість харкотиння, можуть страждати на бронхоектатичну хворобу.<sup>(17,18)</sup> Наявність гнійного харкотиння є результатом збільшення вмісту медіаторів запалення,<sup>(19,20)</sup> це може вказувати на початок бактеріального загострення, хоча зв'язок є досить слабким.<sup>(20,21)</sup>

**Таблиця 2.2. Інші причини хронічного кашлю**

<b>ВНУТРІШНЬОГРУДНІ</b>	<b>ПОЗАГРУДНІ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Бронхіальна астма</li> <li>• Рак легень</li> <li>• Туберкульоз</li> <li>• Бронхоектази</li> <li>• Лівошлуночкова серцева недостатність</li> <li>• Інтерстиціальні захворювання легень</li> <li>• Муковісцидоз</li> <li>• Ідіопатичний кашель</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронічний алергічний риніт</li> <li>• Синдром постназального затікання (СПНЗ)</li> <li>• Синдром кашлю верхніх дихальних шляхів (СКВДШ)</li> <li>• Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)</li> <li>• Медикаментозні чинники (зокрема, застосування препаратів іАПФ)</li> </ul>

### **Хрипи та стиснення в грудях**

Хрипи на вдиху та (або) на видиху та стиснення в грудях є симптомами, які можуть варіювати, як щоденно, так і впродовж дня. Крім того, під час аускультатії на вдиху або видиху вислуховують розсіяні хрипи. Відчуття стиснення в грудній клітці, як правило, розвивається внаслідок фізичного навантаження, не має чіткої локалізації, має м'язовий характер та може виникати внаслідок ізометричного скорочення міжреберних м'язів. Відсутність хрипів або стиснення в грудній клітці не виключає діагнозу ХОЗЛ, як і наявність цих симптомів не є підтвердженням астми.

### **Слабкість**

Слабкість – це суб'єктивне відчуття втоми або виснаження і є одним із найпоширеніших та тривожних симптомів, що їх відчувають пацієнти з ХОЗЛ.<sup>(22)</sup> Вони описують слабкість як відчуття «загальної втоми» або «вичерпаної енергії».<sup>(23,24)</sup> Слабкість впливає на повсякденну активність пацієнта та якість його життя.

### **Додаткові клінічні ознаки на тлі тяжкого перебігу ХОЗЛ**

Втрата ваги, втрата м'язової маси та анорексія – поширені ознаки у пацієнтів із тяжким і дуже тяжким перебігом ХОЗЛ.<sup>(25-27)</sup> Зазначені симптоми мають прогностичне значення,<sup>(28-29)</sup> а також можуть бути ознакою інших захворювань, таких як туберкульоз або рак легень, тому у таких осіб треба завжди проводити дообстеження. набряк щиколоток може вказувати на наявність у пацієнта *легеневого серця*. Симптоми депресії та (або) тривожність потребують особливої уваги під час збору анамнезу хвороби, оскільки вони є доволі поширеними в пацієнтів із ХОЗЛ,<sup>(30)</sup> і асоціюються з погіршенням стану здоров'я, підвищеним ризиком загострень та екстреною госпіталізацією і потребують лікування.<sup>(31)</sup>

### **ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ДІАГНОЗ ХОЗЛ**

У деяких пацієнтів дуже важко чітко відрізнити симптоми ХОЗЛ від таких же симптомів у разі БА навіть за допомогою сучасних методів візуалізації та низки функціональних тестів, оскільки обидва захворювання мають спільні риси та клінічні прояви.<sup>(82)</sup> Більшість інших потенційних симптомів і діагнозів, з якими необхідно проводити диференційну діагностику ХОЗЛ наведені у (Таблиці 2.3).

### **ІСТОРІЯ ХВОРОБИ**

Детальна історія хвороби нового пацієнта, у якого відома чи підозрюється наявність ХОЗЛ, повинна включати:

- ▶ *Вплив на пацієнта факторів ризику*, таких як куріння та негативний вплив навколишнього середовища (вдома/на вулиці).
- ▶ *Медичний анамнез*, включаючи події у ранньому віці (недоношеність, низька вага при народженні, куріння матері під час вагітності, пасивне куріння у дитинстві), астма, алергія, синусит або поліпи у носі; респіраторні інфекції у дитячому віці; ВІЛ; туберкульоз.

► *Сімейний анамнез ХОЗЛ або інших хронічних респіраторних захворювань.*

► *Модель розвитку симптомів:* ХОЗЛ зазвичай розвивається у дорослому віці, і більшість пацієнтів скаржаться на зростаючу задишку, більш часті або тривалі «зимові застуди» і деякі соціальні обмеження протягом кількох років до звернення за медичною допомогою.

► *Загострення або попередні госпіталізації з приводу респіраторних захворювань в анамнезі.* Пацієнти можуть розповісти про періодичне погіршення симптомів, не знаючи, що вони пов'язані із загостреннями ХОЗЛ.

► *Наявність супутніх захворювань,* таких як захворювання серця, остеопороз, порушення опорно-рухового апарату, тривожність та депресія, а також злякисні новоутворення, які можуть також обмежувати фізичну активність.

► *Вплив хвороби на життя пацієнта,* включаючи обмеження фізичної активності, пропуски роботи і економічний збиток, вплив на сімейні рутинні обов'язки, відчуття депресії або збудження, вплив на благополуччя і сексуальну активність.

► *Можливості соціальної і сімейної підтримки пацієнта.*

► *Можливості зменшення впливу факторів ризику, особливо відмова від куріння*

**Таблиця 2.3. Диференційний діагноз ХОЗЛ**

Діагноз	Клінічні ознаки
<b>ХОЗЛ</b>	Симптоми повільно прогресують Куріння тютюну або інші фактори ризику в анамнезі
<b>Бронхіальна астма (БА)</b>	Симптоми обструкції дихальних шляхів варіюють Симптоми значно варіюють з дня у день Симптоми погіршуються вночі/рано вранці Можуть спостерігатись алергія, риніт, та (або) екзема Часто в дитячому віці. БА в сімейному анамнезі
<b>Застійна серцева недостатність</b>	Збільшення розмірів серця на рентгенограмі, набряк легень Дослідження легеневої функції виявляє зменшення легеневих об'ємів, немає обмеження повітряного потоку
<b>Бронхоектатична хвороба</b>	Велика кількість гнійного харкотиння Зазвичай, асоційовані з бактеріальними інфекціями Рентгенограма та КТ з високою роздільною здатністю демонструють розширення бронхів
<b>Туберкульоз (ТБ)</b>	Початок у будь-якому віці На рентгенограмі виявляють інфільтрати Мікробіологічне підтвердження Висока захворюваність на туберкульоз у регіоні
<b>Облітеруючий бронхіоліт</b>	Може зустрічатися в дитячому віці Спостерігають після пересадки легень або кісткового мозку КТ з високою роздільною здатністю демонструє ділянки пониженої щільності



<b>Дифузний панбронхіоліт</b>	Здебільшого у азіатів Переважно у чоловіків, некурців Майже усі пацієнти мають хронічний синусит На рентгенограмі та КТ з високою роздільною здатністю виявляють центрилобулярні вузлові затемнення і гіперінфляцію
-------------------------------	--

Зазначені ознаки, зазвичай, притаманні відповідним захворюванням, але не є обов'язковими. Наприклад, у особи, яка ніколи не курила, може розвинути ХОЗЛ (особливо в країнах, що розвиваються, де інші чинники ризику можуть бути важливішими, ніж куріння тютюну)

### ФІЗИКАЛЬНЕ ОБСТЕЖЕННЯ

Хоча фізикальне обстеження є важливою частиною спостереження за пацієнтом, його результати рідко (якщо взагалі будь-коли) служать діагностичним критерієм при ХОЗЛ. Фізикальні ознаки обструкції дихальних шляхів, зазвичай, відсутні до тих пір, поки не розвинеться значне порушення легеневої функції,<sup>(33,34)</sup> визначення таких ознак має відносно низьку чутливість і специфічність. При ХОЗЛ може виявлятися ряд фізикальних ознак (наприклад, гіперінфляція легень, ціаноз), проте їх відсутність не виключає діагноз ХОЗЛ

### СПРОМЕТРІЯ

Форсована спірометрія є найбільш відтворюваним і об'єктивним методом визначення обструкції дихальних шляхів. Це неінвазивний, відтворюваний, дешевий і доступний метод. Спірометричні вимірювання хорошої якості можливі у будь-якій медичній установі, і усі медичні працівники, які здійснюють догляд за пацієнтами з ХОЗЛ, повинні мати доступ до спірометрії. Деякі фактори, необхідні для отримання точних результатів тесту, узагальнені в **Таблиці 2.4.**<sup>(35,36)</sup> Незважаючи на хорошу чутливість, вимірювання лише пікової швидкості видиху (ПШВ) не може бути єдиним надійним діагностичним критерієм через його низьку специфічність.<sup>(37,38)</sup>

**Таблиця 2.4. Рекомендації щодо проведення спірометрії**

<b>ПІДГОТОВКА</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• потрібно, щоб зображення кривої видиху на спірометрії можна було роздрукувати або подивитись з екрану для визначення технічних помилок або спірометр повинен мати можливість визначити неприйнятні тести та надати коментарі</li> <li>• персонал, який проводить спірометрію, має пройти тренінг з оптимальної техніки та якості проведення</li> <li>• від пацієнта потребується проведення дослідження на максимальних зусиллях, щоб запобігти недооцінці показників, що можуть призвести до помилок в діагностиці та веденні пацієнта</li> </ul>
<b>ПРОВЕДЕННЯ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Спірометрія має проводитись згідно з національними та (або) міжнародними рекомендаціями<sup>a</sup></li> <li>• Крива визначення об'єму/часу видиху повинна бути рівною та не мати нерівностей.</li> <li>• Пауза між вдихом та видихом має бути &lt; однієї секунди</li> <li>• Видих має бути достатньої тривалості, щоб досягти фази плато (при тяжкому перебігу ХОЗЛ воно досягається більш ніж за 15 секунд)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вибирають найвищі значення ОФВ<sub>1</sub> і ФЖЄЛ із мінімум трьох технічно прийнятних кривих, при цьому вони мають відрізнятись в межах 5 % або 150 мл від найвищого показника</li> <li>• Співвідношення значень ОФВ<sub>1</sub> і ФЖЄЛ має братись із технічно прийнятної кривої з найбільшою сумою ОФВ<sub>1</sub> + ФЖЄЛ</li> </ul>
<b>БРОНХОДИЛАТАЦІЯ</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Можливі протоколи дозування: 400 мкг БАКД, 160 мкг ХЛКД або їх комбінація<sup>b</sup>; ОФВ<sub>1</sub> слід вимірювати через 10-15 хвилин після прийому БАКД або через 30-45 хвилин після прийому ХЛКД або їх комбінації</li> <li>• Пацієнтам, які вже отримують лікування бронходилататорами, яким для моніторингу потрібна спірометрія, не потрібно припиняти своє звичайне лікування, щоб провести спірометрію</li> </ul>
<b>ОЦІНКА</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отримані результати спірометрії порівнюються з належними для пацієнта показниками, розрахованими відносно віку, зросту, статі та раси хворого</li> <li>• Значення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ &lt; 0,7 після прийому бронходилататора підтверджує наявність неповністю оборотної обструкції дихальних шляхів</li> </ul>

Як показано на **Рис. 2.1**, форсована спірометрія вимірює: (1) об'єм повітря, який виходить з легень при форсованому видиху після максимального вдиху (форсована життєва ємність легень, ФЖЄЛ); (2) об'єм повітря, що видихається за першу секунду (об'єм форсованого видиху за першу секунду, ОФВ<sub>1</sub>); і (3) співвідношення цих двох результатів (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ). Результати спірометрії оцінюються шляхом порівняння з референтними значеннями<sup>(36,39)</sup> залежно від віку, зросту, статі та раси.

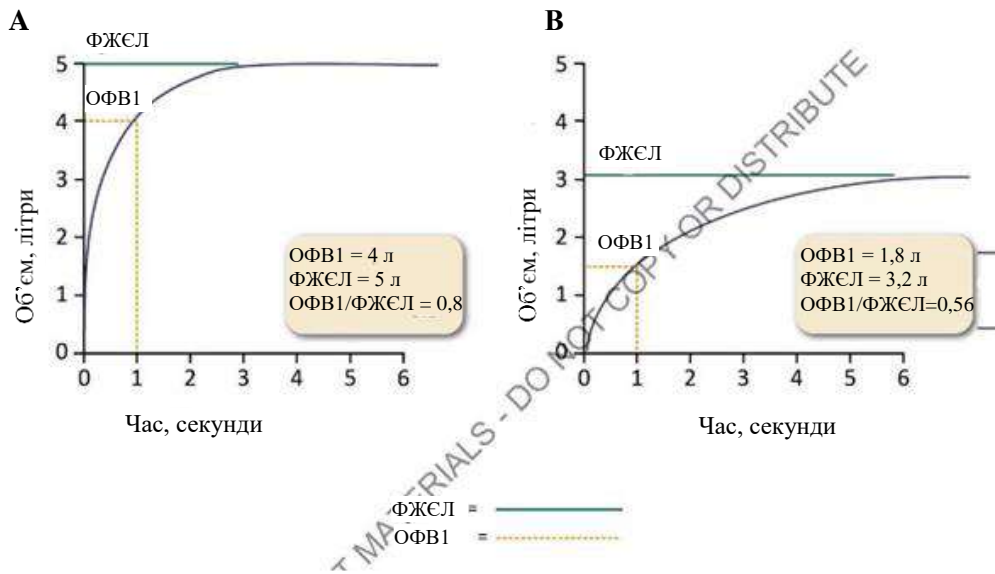
На **Рис. 2.1А** показана нормальна крива спірометрії, а на **Рис. 2.1В** показана крива, отримана у людини з ХОЗЛ. У пацієнтів з ХОЗЛ зазвичай спостерігається зниження як ОФВ<sub>1</sub> (через обструкцію дихальних шляхів), так і (меншою мірою) ФЖЄЛ (через сорбцію газу).

Спірометричним критерієм обструкції дихальних шляхів, обраним GOLD, залишається постбронхолітичне відношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ < 0,7. Цей критерій простий і не залежить від референтних значень, оскільки він пов'язаний із змінними, що вимірюються у однієї й тієї ж людини, і використовувався в усіх клінічних дослідженнях, що формують доказову базу, на основі якої складаються рекомендації з лікування. Слід зазначити, що використання фіксованого співвідношення ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ (< 0,7) для визначення обструкції дихальних шляхів може призвести до гіпердіагностики ХОЗЛ у людей похилого віку<sup>(40,41)</sup> та гіподіагностики у молодих людей<sup>(41)</sup>, особливо при легкому перебігу захворювання порівняно з використанням точки відсікання, що базується на значеннях нижньої межі норми (НМН) для ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЄЛ.

Значення НМН засновані на нормальному розподілі та класифікують 5% населення, що знаходиться в нижній частині здорового населення, як аномальне. З наукової чи клінічної точки зору важко визначити, який із цих критеріїв забезпечить оптимальну точність діагностики ХОЗЛ.

## А. Спірометрія. Крива - норма

Рис. 2.1. В. Спірометрія. Обструкція дихальних шляхів



Однак, значення НМН дуже залежить від вибору правильних референтних рівнянь з використанням постбронхолітичного ОФВ1. Наразі лонгітудинальні дослідження, що підтверджують використання НМН, або дослідження з використанням референтних рівнянь у популяціях, де куріння не є основною причиною ХОЗЛ, не проводились

Що стосується прогнозу, використання фіксованого співвідношення не є менш ефективним за НМН.<sup>(42)</sup>

Важливо підкреслити, що не повністю оборотна обструкція дихальних шляхів не є специфічною для ХОЗЛ; слід також враховувати клінічний контекст та фактори ризику. Обструкція дихальних шляхів, яка не є повністю оборотною, також може бути виявлена у пацієнтів з БА та іншими захворюваннями.

Нормальну спірометрію можна визначити за допомогою нового підходу Глобальної ініціативи з легеневих захворювань (GLI).<sup>(43,44)</sup> Використовуючи рівняння GLI, були розраховані z-бали (кількість стандартних відхилень, на яке значення вихідного балу (тобто спостережуване значення або точка даних) вище або нижче за середнє значення вимірюваного) були розраховані щодо ОФВ1, ФЖЄЛ і ОФВ1/ФЖЄЛ. Результати порівнювалися з даними фіксованого співвідношення. Отримані дані свідчать про те, що серед дорослих з нормальною спірометрією, визначеною за GLI, використання фіксованого співвідношення може помилково класифікувати людей, як таких, що мають порушення дихання. Важливо, щоб ці результати відтворювалися в інших когортах.

Важливо відзначити, що ризик неправильного діагнозу та надмірного лікування окремих пацієнтів з використанням фіксованого співвідношення, як діагностичного критерію обмежений, оскільки спірометрія є лише одним із методів біологічного вимірювання для встановлення клінічного діагнозу ХОЗЛ у відповідному клінічному контексті (симптоми та фактори ризику). Простота та послідовність діагностики мають вирішальне значення для зайнятого лікаря.

Таким чином, GOLD вважає за краще використовувати фіксоване співвідношення, а не НМН.

Оцінка наявності або відсутності обструкції дихальних шляхів на підставі одноразового виміру постбронхолітичного співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ повинна бути підтверджена повторною спірометрією в окремому випадку, якщо значення знаходиться в межах від 0,60 до 0,80, оскільки в деяких випадках співвідношення може змінюватися як результат біологічних варіацій при вимірюванні з пізнішим інтервалом<sup>(45,46)</sup>. Якщо початкове постбронхолітичне співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ менше 0,60, дуже малоймовірно, що воно спонтанно підніметься вище 0,7.<sup>(45)</sup> Слід зазначити, що у пацієнтів із когорти SPIROMICS, у яких співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ до прийому бронходилататорів було < 0,7, але збільшилося до > 0,7 після прийому інгаляційних бронхолітиків, ризик розвитку ХОЗЛ в майбутньому був у 6,2 разу вищим порівняно з контрольною групою без обструкції.<sup>(47)</sup>

У той час як спірометрія після застосування бронходилататорів необхідна для діагностики та оцінки ХОЗЛ, оцінка ступеня оборотності обструкції дихальних шляхів (наприклад, вимірювання ОФВ1 до та після застосування бронходилататорів або кортикостероїдів) для обґрунтування терапевтичних рішень більше не рекомендується.<sup>(48)</sup> Ступінь оборотності в одного пацієнта змінюється з часом і не дозволяє диференціювати діагноз з БА, або спрогнозувати відповідь на тривале лікування бронходилататорами чи кортикостероїдами.<sup>(49)</sup> Відповідно, немає необхідності припиняти лікування інгаляційними препаратами до моменту отримання нових показників спірометрії під час спостереження за пацієнтами. У **Таблиці 2.5** показана роль спірометрії у пацієнтів з ХОЗЛ.

### **Таблиця 2.5. Роль спірометрії при ХОЗЛ**

- **Діагностика**
- **Оцінка ступеня тяжкості обструкції повітряного потоку (для прогнозу)**
- **Подальша оцінка**
  - Терапевтичні рішення
    - Фармакологічні в окремих випадках (наприклад, невідповідність між спірометрією та рівнем симптомів)
    - Розглянути альтернативні діагнози, коли симптоми непропорційні ступеню обструкції дихальних шляхів
    - немедикаментозні (наприклад, інтервенційні процедури)
  - Виявлення швидкого зниження

Інтерпретація ступеня тяжкості порушення функції легень залежить від відповідних референтних значень. У проспективному дослідженні міської епідеміології сільських районів (PURE) було проаналізовано дані спірометрії до застосування бронходилататорів у 153 996 здорових людей, які в анамнезі курили менше 5 пачок на рік, у 17 країнах і виявлено значні відмінності у функції

легень.<sup>(50)</sup> Порівняно з людьми, які живуть у Північній Америці або Європі, у людей, що живуть у Південно-Східній Азії, значення ОФВ1 були в середньому на 31% нижчими з поправкою на вік, зріст та стать. Аналогічним чином, у осіб, які проживають в країнах Африки на південь від Сахари, Східної Азії, Близького Сходу та Південної Америки, значення ОФВ1 були в середньому на 21%, 13%, 11% і 6% нижчими, ніж в осіб, що живуть у Північній Америці чи Європі, відповідно, незалежно від віку, росту, статі та статусу курця.<sup>(50)</sup> Якщо не будуть використані відповідні прогнозовані значення, то ступінь обструкції дихальних шляхів буде завищено. Навіть у країнах з високим рівнем доходу референтні значення для легень змінюються з часом і потребують періодичного перегляду.<sup>(51)</sup>

## СКРИНІНГ ТА ВИЯВЛЕННЯ ВИПАДКІВ ЗАХВОРЮВАННЯ

Роль скринінгової спірометрії для діагностики ХОЗЛ у загальної популяції суперечлива.<sup>(52,53)</sup> Пацієнтам без симптомів та без значного впливу тютюну або інших факторів ризику, скринінгова спірометрія, ймовірно, не показана; у той час як у пацієнтів з симптомами або факторами ризику (наприклад, стаж куріння більше 20 пачко-років, рецидивуючі респіраторні інфекції, події у ранньому віці), діагностична цінність ХОЗЛ відносно висока, і спірометрію слід розглядати, як метод раннього виявлення випадків.<sup>(54,55)</sup>

Як ОФВ1, так і ФЖЄЛ проорокують смертність від усіх причин незалежно від статусу куріння, а аномальна функція легень формує підгрупу курців із підвищеним ризиком розвитку раку легень. Це стало підставою для твердження, що спірометрію слід використовувати, як інструмент для глобальної оцінки стану здоров'я.<sup>(56-58)</sup> Оцінка ризику, що базується на рутинних даних електронних медичних карток, отриманих у закладах первинної медико-санітарної допомоги, може полегшити виявлення випадків захворювання та бути ефективною з погляду витрат.<sup>(59,60)</sup> Тим не менш, дані, що підтверджують, що популяційна скринінгова спірометрія ефективна для прийняття рішень щодо покращення результатів лікування ХОЗЛ у пацієнтів, виявлених до розвитку значних симптомів, недостатні.<sup>(56)</sup> Це може відобразити дизайн та застосування сучасних інструментів для виявлення випадків захворювання, які не використовувалися для визначення пацієнтів з невиявленою ХОЗЛ, які, швидше за все, отримуватимуть користь від існуючих методів лікування.<sup>(61,62)</sup> Було розроблено нові підходи до скринінгу, які включають вплив, симптоми та використання медичної допомоги, а також простий вимір пікової швидкості видиху; один з них був розроблений для країн з низьким та середнім рівнем доходу та продемонстрував відмінні властивості.<sup>(63,64)</sup> GOLD виступає за активне виявлення випадків захворювання.<sup>(54,65,66)</sup> тобто проведення спірометрії у пацієнтів із симптомами та (або) факторами ризику, але не проведення скринінгової спірометрії. Систематичне активне виявлення випадків захворювання в центрах надання первинної медико-санітарної допомоги шляхом розсилки скринінгових анкет також виявилось ефективним способом виявлення

пацієнтів з недіагностованою ХОЗЛ.<sup>(67)</sup> Потенційне застосування спірометрії у дітей, підлітків і молодих людей для виявлення осіб з поганим розвитком легень, схильних до ризику ХОЗЛ та інших хронічних станів у пізнішому віці, заслуговує на подальше вивчення.<sup>(68)</sup>

Інструменти для виявлення випадків ХОЗЛ були створені на основі існуючих епідеміологічних літературних джерел чи висновків експертів<sup>(62,69,70)</sup> або із застосуванням мультимодального підходу.<sup>(63,64)</sup> Усе частіше виявляється, що поєднання опитувальників із вимірюваннями простих фізіологічних параметрів покращує робочі характеристики та ефективність цих підходів.<sup>(69,71)</sup> У різних умовах виявлення випадків дозволило виявити раніше недіагностоване ХОЗЛ.<sup>(67,71,76,74)</sup> Загалом ці інструменти дозволять виявити високу частку пацієнтів з легким або мінімально симптоматичним захворюванням, демонструючи помірну чутливість та специфічність.<sup>(75)</sup> Було продемонстровано, що скринінг/виявлення випадків ХОЗЛ у закладах первинної медико-санітарної допомоги має невеликий, але суттєвий вплив на збільшення кількості діагнозів та клінічних дій лікарів, але обмежені дані свідчать щодо значного впливу на результати лікування пацієнтів<sup>(67,76-78)</sup> Як і раніше, життєво важливо критично оцінити, як впровадження методів виявлення випадків захворювання може оптимально покращити поведінку клініцистів, підвищити ефективність використання медичних послуг та покращити результати лікування пацієнтів, забезпечуючи при цьому, щоб пацієнти, виявлені за допомогою цих методів, мали доступ до доступних, клінічно та економічно ефективних втручань.<sup>(79-81)</sup>

## ПОЧАТКОВА ОЦІНКА ТЯЖКОСТІ ХОЗЛ

Коли діагноз ХОЗЛ підтверджено даними спірометрії, для того щоб рекомендувати відповідну терапію і досягти цілей лікування, необхідно оцінити такі чотири фундаментальні аспекти:

- ▶ тяжкість обмеження повітряного потоку
- ▶ природа та вираженість поточних симптомів у пацієнта;
- ▶ попередній анамнез помірних і тяжких загострень
- ▶ наявність і вид супутніх захворювань (мультиморбідність)

### Ступінь тяжкості обструкції дихальних шляхів

За наявності співвідношення ОФВ1/ФЖЄЛ < 0,7 оцінка тяжкості обмеження повітряного потоку при ХОЗЛ (зверніть увагу, що вона може відрізнятися від тяжкості самого захворювання) базується на значенні ОФВ1 після застосування бронходилататора (% референтного значення). Для спрощення, наведено ступені тяжкості ХОЗЛ залежно від спірометричних даних (Таблиця 2.6).

**Таблиця 2.6. Класифікація вираженості та ступінь тяжкості обструкції дихальних шляхів при ХОЗЛ відповідно до GOLD (на підставі значення ОФВ1 після застосування бронходилататора**

У пацієнтів з ХОЗЛ (ОФВ1/ФЖЄЛ < 0,7):

<b>GOLD 1:</b>	Легкий	ОФВ1 $\geq$ 80% від прогнозованого значення
<b>GOLD 2:</b>	Помірний	50% $\leq$ ОФВ1 < 80% від прогнозованого значення
<b>GOLD 3:</b>	Тяжкий	30% $\leq$ ОФВ1 < 50% від прогнозованого значення
<b>GOLD 4:</b>	Дуже тяжкий	ОФВ1 < 30% від прогнозованого значення

**Таблиця 2.7. Шкала для визначення ступеня задишки згідно з даними Модифікованого опитувальника Ради медичних досліджень**

**НЕОБХІДНО ВІДМІТИТИ ТІЛЬКИ ОДИН ПУНКТ, ЯКИЙ ВАМ ПІДХОДИТЬ |Ступінь 0 – 4**

mMRC Ступінь 0	mMRC Ступінь 1	mMRC Ступінь 2	mMRC Ступінь 3	mMRC Ступінь 4
Я маю задишку лише під час інтенсивних фізичних навантажень	Я маю утруднене дихання під час пришвидшення ходьби або руху під гору	Я ходжу і підіймаюся вгору повільніше, ніж люди мого віку, через задишку або мушу зробити зупинку, аби перепочити, коли йду у власному темпі	Я роблю вимушену зупинку через кожні 100 м ходьби або через декілька хвилин у разі підйому вгору	Через задишку я не виходжу з дому або задишка виникає навіть коли переодягаюсь
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Література: ATS (1982) Am Rev Respir Dis. Nov;126(5):952-6.

**Симптоми**

Оскільки кореляція між тяжкістю обструкції дихальних шляхів (Таблиця 2.6) та симптомами, які демонструє пацієнт із ХОЗЛ, або погіршенням стану його здоров'я<sup>(82,83)</sup> може бути доволі слабка, формальну оцінку симптомів проводять згідно з даними валідованих опитувальників.

**Опитувальник для визначення ступеня задишки: модифікована шкала для визначення ступеня задишки згідно з даними Модифікованого опитувальника Ради медичних досліджень (mMRC)**

Шкала mMRC була першим опитувальником, розробленим для визначення ступеня задишки, яка є ключовим симптомом у багатьох пацієнтів з ХОЗЛ, хоча часто недооцінюється.<sup>(84)</sup> (Таблиця 2.7) Слід зазначити, що шкала mMRC добре корелює з іншими багатовимірними показниками стану здоров'я<sup>(85)</sup> передбачає майбутній ризик смертності.<sup>(86,87)</sup>

### Багатовимірні опитувальники

Наразі відомо, що окрім задишки, ХОЗЛ також чинить вплив на стан пацієнтів.<sup>(88)</sup> Тож саме з цієї причини рекомендовані багатовимірні опитувальники. Є більш всеосяжні опитувальники щодо стану здоров'я, такі як Опитувальник з хронічних респіраторних захворювань (CRQ) та респіраторний опитувальник святого Георгія (SGRQ)<sup>(90)</sup>, але вони більш складні та громіздкі для застосування в повсякденній клінічній практиці. Були розроблені більш короткі всеосяжні опитувальники, такі як опитувальник з оцінки ХОЗЛ (САТ™) та опитувальник щодо контролю ХОЗЛ (ССQ©), для використання у клінічній практиці. Нижче ми обговоримо САТ™ та SGRQ.

САТ™\* – це анкета з 8 пунктів, яка оцінює загальний стан здоров'я пацієнтів із ХОЗЛ (Рис. 2.2).<sup>(91)</sup> Вона була розроблена для застосування в усьому світі, а підтверджені переклади доступні багатьма мовами. Рахунок варіює від 0 до 40, тісно корелює із опитувальником SGRQ та широко відображений в багатьох публікаціях.<sup>(92)</sup>

\*Опитувальник з оцінки ХОЗЛ було розроблено міждисциплінарною групою міжнародних експертів з ХОЗЛ за підтримки GSK. Логотип опитувальника з оцінки ХОЗЛ та САТ™ є торговою маркою групи компаній GlaxoIMThKline. ©2009 GlaxoIMThKline. Всі права захищені. Дії GSK щодо Опитувальника з оцінки ХОЗЛ™ контролюються Правлінням, до складу якого входять незалежні зовнішні експерти, один із яких є головою ради.

### Рис. 2.2. Оцінка відповідно до САТ

У кожному ствердженні відмітьте пункт (ж), який найточніше описує ваш поточний стан. Ви можете обрати лише один пункт.

ПРИКЛАД:	Я	дуже	Мені дуже сумно	Бали	
щасливий(-а)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Я взагалі не кашляю	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Я кашляю постійно
У мене в грудях зовсім немає харкотиння (слизу)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Мої груди повністю заповнені харкотинням (слизом)
Мені зовсім не тисне в грудях	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Мені дуже сильно тисне в грудях
Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я не відчуваю задишки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Коли я йду під гору або підіймаюся сходами на один марш, я відчуваю дуже сильну задишку
Я займаюся будь-якими домашніми справами без обмежень	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Я займаюся домашніми справами з великими обмеженнями
Виходячи з дому, я почуваюся впевнено, незважаючи на захворювання легень	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Виходячи з дому, я почуваюся невпевнено через захворювання легень
Я міцно сплю	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Я погано сплю через захворювання легень
У мене багато енергії	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	У мене зовсім немає енергії

Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34(3); 648-54 . **ЗАГАЛЬНИЙ БАЛ:**



SGRQ є найбільш всеосяжним документованим вимірюванням стану пацієнтів; рахунок менше  $< 25$  не типовий для пацієнтів із ХОЗЛ<sup>(93)</sup> тоді як рахунок  $\geq 25$  дуже нетиповий у здорових людей.<sup>(94,95)</sup> Тому, рекомендовано рахунок симптомів, еквівалентний рахунку опитувальника SGRQ  $\geq 25$ , вважати пороговим значенням для призначення регулярної терапії симптомів, включаючи задишку, особливо тому, що це відповідає діапазону ступеня тяжкості, який спостерігається у пацієнтів, включених до дослідження, які надали доказову базу для рекомендацій щодо лікування. Для CAT™ еквівалентом цього порогового значення є рахунок 10.<sup>(96)</sup> Для шкали mMRC еквівалентне значення неможливо визначити, тому що єдиний симптом – задишка – не може бути еквівалентом більш всеосяжного опитувальника. Більшість пацієнтів з рахунком опитувальника SGRQ  $\geq 25$  мають оцінку задишки за шкалою mMRC  $\geq 1$ ; однак ті пацієнти, у яких оцінка задишки за шкалою mMRC  $< 1$ , можуть мати інші симптоми ХОЗЛ.<sup>(97)</sup> З цієї причини рекомендується застосовувати комплексну оцінку симптомів. Однак, оскільки шкала mMRC має широке застосування, а рахунок  $\geq 2$  залишається в якості порогового значення, що відокремлює «менш виражену задишку» від «більш вираженої задишки» Однак потрібна оцінка і інших симптомів.<sup>(97)</sup>

### **Ризик загострень**

Загострення ХОЗЛ (ЗХОЗЛ) – це епізоди загострення гострих респіраторних симптомів, які часто пов'язані з посиленням місцевого та системного запалення (див. **Розділ 5**).<sup>(98-101)</sup> ЗХОЗЛ є ключовими подіями у природному перебігу захворювання, оскільки вони значно впливають на стан здоров'я пацієнта (часто протягом тривалого періоду часу), збільшують швидкість зниження функції легень, погіршують прогноз пацієнта та пов'язані з більшою кількістю витрат на охорону здоров'я при ХОЗЛ.<sup>(102)</sup> Частота ЗХОЗЛ сильно різниться між пацієнтами<sup>(103)</sup> та під час спостереження.<sup>(104)</sup> Найкращим показником частоти загострень (визначаються як два або більше загострень на рік) є наявність загострень в анамнезі.<sup>(103)</sup> Наростання обструкції дихальних шляхів пов'язане з посиленням поширеності загострення, госпіталізацій<sup>(66,105)</sup> та ризику смерті.<sup>(93,106)</sup> Взаємозв'язок між кількістю еозинофілів у крові та ризиком загострень обговорюється у **Розділі 3**.

### **Мультиморбідність**

Особи з ХОЗЛ часто мають інші супутні хронічні захворювання (мультиморбідність). Вони можуть виникати у пацієнтів з легкою, помірною або тяжкою обструкцією дихальних шляхів.<sup>(93)</sup> Мультиморбідність впливає на смертність та госпіталізацію незалежно від ступеня тяжкості обструкції дихальних шляхів<sup>(107)</sup> і потребує спеціального лікування. Таким чином, будь-якого пацієнта з ХОЗЛ слід регулярно перевіряти на наявність супутніх захворювань та, якщо вони є, відповідним чином їх лікувати. Рекомендації щодо діагностики, оцінки ступеня тяжкості та лікування окремих супутніх захворювань такі ж, як і для пацієнтів без ХОЗЛ.

До частих супутніх захворювань при ХОЗЛ відносять серцево-судинні захворювання,<sup>(108)</sup> метаболічний синдром, остеопороз, депресію і тривожність, ймовірно, у зв'язку із загальними факторами ризику (наприклад, старіння, куріння, вживання алкоголю, дієта та малорухливий спосіб життя).<sup>(109,111)</sup> Крім того, ХОЗЛ саме по собі може підвищувати ризик розвитку інших супутніх захворювань (наприклад, ХОЗЛ (зокрема, емфіземи) та раку легень)<sup>(112,113)</sup> Незрозуміло, чи є взаємозв'язок між розвитком ХОЗЛ та раком легень із загальними факторами ризику (наприклад, курінням), участю загальних генів схильності та/або порушенням кліренсу канцерогенів. ХОЗЛ також може мати значні позалегеневі (системні) ефекти, включаючи втрату ваги, порушення харчування та функції скелетних м'язів. Останній характеризується як саркопенією (втратою м'язової маси), так і порушенням функції клітин, що залишилися.<sup>(114)</sup> Його причини, ймовірно, багатофакторні (наприклад, малорухливий спосіб життя, неправильне харчування, запалення та/або гіпоксія) і можуть сприяти непереносимості фізичного навантаження та поганого стану здоров'я у пацієнтів з ХОЗЛ. Важливо, що порушення функції скелетних м'язів є джерелом непереносимості фізичного навантаження, що піддається зміні, за допомогою реабілітації.<sup>(115)</sup> Більш детальний опис лікування ХОЗЛ та супутніх захворювань наведено в **Розділі 6**.

### **Комбінована початкова оцінка ХОЗЛ**

У 2011 р. GOLD запропонувала перейти від простої спірометричної системи класифікації тяжкості захворювання та, відповідно, лікування, до комбінованої стратегії, заснованої на оцінці тяжкості симптомів (за допомогою інструментів mMRC або CAT<sup>TM</sup>), тяжкості обмеження повітряного потоку (1-4 класи GOLD) та частоти попередніх загострень. Така класифікація була запропонована як керівництво щодо початку фармакологічного лікування. Головним кроком уперед, зробленим завдяки цій комбінованій стратегії оцінки тяжкості ХОЗЛ, було враховувати інформацію щодо стану пацієнтів, яку повідомляють самі пацієнти, і наголошувати на важливості профілактики загострень у процесі лікуванні ХОЗЛ. Початкова версія комбінованої оцінки тяжкості перебігу ХОЗЛ залежала як від тяжкості обструкції дихальних шляхів (1-4 класи GOLD), так і від частоти попередніх загострень для оцінки ризику майбутніх загострень.

Ступінь тяжкості обструкції дихальних шляхів згодом було виключено з цієї комбінованої схеми оцінки через її низьку точність на індивідуальному рівні (порівняно з такою в рамках популяції) щодо прогнозування наслідків і прийняття рішень із лікування, а також як таку, що ускладнює використання класифікації клініцистами<sup>(83,106,116,117)</sup>

Нині, у новій редакції 2023 року, GOLD пропонує подальшу еволюцію комбінованого інструменту оцінки ХОЗЛ за ABCD, який визнає клінічну значимість загострень незалежно від рівня симптомів у пацієнта. На **Рис. 2.3** показана ця нова пропозиція. Групи А і В залишилися без змін, але групи С і D тепер об'єднані до однієї групи, позначеної «Е», щоб підкреслити клінічну

значущість загострень. Ми визнаємо, що цю пропозицію доведеться прийняти і вона має бути підтверджена відповідними клінічними дослідженнями.

## ДОДАТКОВІ ОБСТЕЖЕННЯ

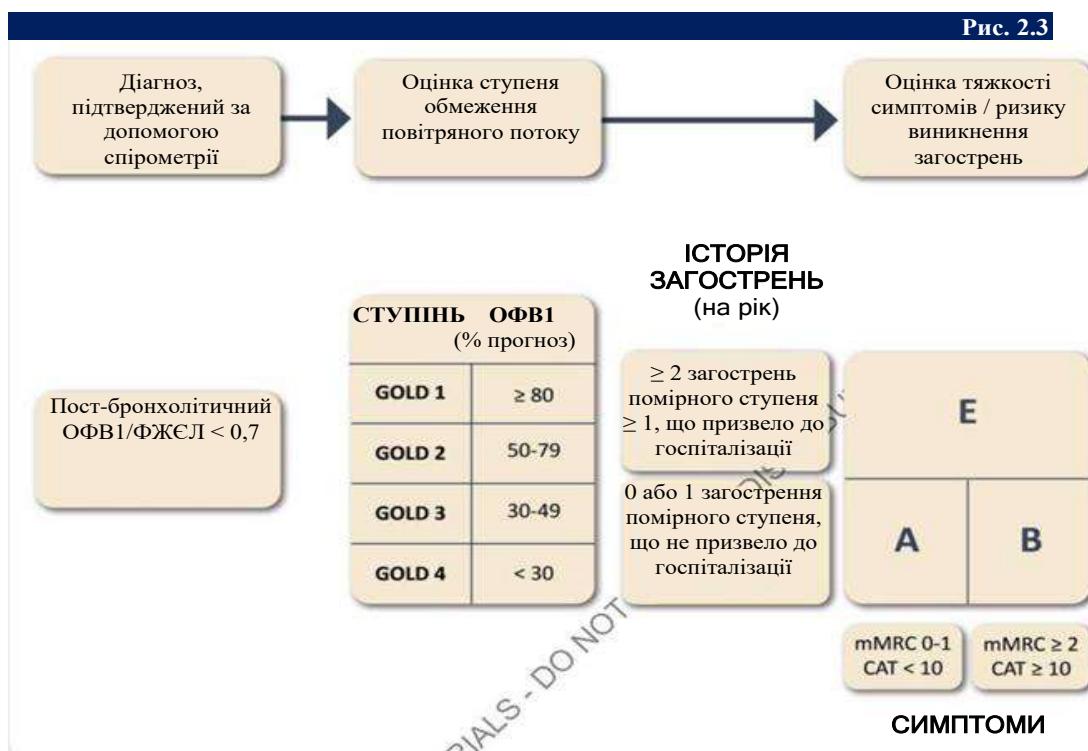
У тих випадках, коли є помітна невідповідність між рівнем обструкції дихальних шляхів та сприйнятими симптомами, слід провести детальнішу оцінку, щоб краще зрозуміти механіку легень (наприклад, повні тести функції легень та тестування з фізичним навантаженням), структуру легень (наприклад КТ) та (або) виявлення та лікування супутніх захворювань (наприклад, ішемічна хвороба серця), які можуть вплинути на симптоми пацієнта.

### Фізіологічні тести

#### Легеневі об'єми

У пацієнтів з ХОЗЛ спостерігається сорбція газу (збільшення залишкового об'єму) вже на початку захворювання та по мірі прогресування обструкції дихальних шляхів виникає статична гіперінфляція (збільшення загальної ємності легень), особливо під час фізичного навантаження (динамічна гіперінфляція). Ці зміни можна виміряти за допомогою плетизмографії тіла або, з меншою точністю, об'ємів легень із застосуванням розведеного гелію. Ці дослідження дозволяють охарактеризувати тяжкість ХОЗЛ, але не є суттєвими для ведення хворого.

Рис. 2.3. Метод оцінки тяжкості ХОЗЛ за GOLD ABE



### ***Дифузійна здатність легень для монооксиду вуглецю (DLco)***

Вимірювання DLco методом одноразового вдиху<sup>(118)</sup> оцінює газотранспортні властивості респіраторної системи. DLco добре стандартизований та має достовірні передбачені значення практичної корисності.<sup>(39,119-121)</sup> Поява надійних портативних систем, здатних забезпечити точні визначення у польових умовах, розширює можливості їх використання, як доповнення до інформації, що надається спірометрією.<sup>(122)</sup> DLco слід вимірювати у будь-якої людини з симптомами (задишка), непропорційними ступеню обструкції дихальних шляхів, оскільки зниження значень DLco < 60% від належного пов'язане з посиленням симптомів, зниженням переносимості фізичного навантаження, погіршенням стану здоров'я<sup>(123-125)</sup> та підвищеним ризиком смерті, незалежно від тяжкості потоку та інших клінічних показників.<sup>(126-128)</sup> Крім того, у пацієнтів з ХОЗЛ та низькими значеннями DLco можна запобігти хірургічній резекції легень у пацієнтів з раком легень,<sup>(129)</sup> у той час як у курців без обструкції дихальних шляхів значення <80% від належного (як маркер емфіземи) свідчать про підвищений ризик розвитку ХОЗЛ з плином часу.<sup>(130)</sup>

З часом в осіб з ХОЗЛ спостерігається прискорене зниження DLco у порівнянні з курцями без захворювання, і це зниження значно більше у жінок, ніж у чоловіків.<sup>(131,132)</sup> Однак зниження DLco відбувається повільно, і часто потрібні роки спостереження, перш ніж будуть виявлені значні зміни DLco.

### ***Оксиметрія та вимірювання газів артеріальної крові***

Пульсоксиметрія застосовується для оцінки насичення крові киснем та визначення потреби в додатковій киснетерапії за місцем надання медичної допомоги та повинна використовуватися для оцінки усіх пацієнтів із клінічними ознаками, що вказують на дихальну недостатність або недостатність правих відділів серця. Якщо насичення периферичної артеріальної крові киснем  $\leq 92\%$ , слід виміряти гази артеріальної крові через неповну кореляцію між насичення киснем, яка визначається за допомогою пульсоксиметрії, та газами артеріальної крові. Крім того, пульсоксиметрія не дає інформації щодо PaCO<sub>2</sub> або pH, які можуть мати потенційне терапевтичне значення (наприклад, неінвазивна вентиляція легень).

### ***Тестування з фізичним навантаженням та оцінка фізичної активності***

У деяких випадках пацієнти можуть скаржитися на мінімальні симптоми, незважаючи на тяжку обструкцію дихальних шляхів. Це може бути пов'язано зі зниженням сприйняття<sup>(134)</sup> задишки та (або) адаптацією способу життя (сидячий спосіб життя) для зменшення вираженості задишки. У цих випадках оцінка переносимості фізичного навантаження, наприклад, тест з 6-хвилинною ходьбою, може показати, що пацієнти мають серйозні обмеження і дійсно потребують більш інтенсивного лікування (наприклад, реабілітації), ніж передбачалося спочатку.

Крім того, об'єктивно виміряне зниження переносимості фізичного навантаження, що оцінюється за скороченням пройденої дистанції без обмеження часу<sup>(135,136)</sup> або під час додаткових тестів з фізичним навантаженням

у лабораторії,<sup>(132)</sup> є потужним індикатором погіршення стану здоров'я та прогностичним фактором.<sup>(138)</sup> Лабораторні дослідження з використанням велоергометрії або бігової доріжки можуть сприяти виявленню супутніх або альтернативних захворювань, наприклад, хвороб серця. Тести з ходьбою можуть бути ефективними для оцінки інвалідності та ризику смертності<sup>(139)</sup> та використовуються для оцінки ефективності легеневої реабілітації. Можуть використовуватись як шатл-тест з ходьбою із обмеженням часу виконання<sup>(140)</sup>, так і тест із 6-хвилинною ходьбою без обмеження часу виконання.<sup>(141,142)</sup> Оскільки довжина дистанції суттєво впливає на пройдену відстань, наявні еталонні рівняння, встановлені для 30-метрової дистанції, не можуть бути застосовані для прогнозування відстані, пройдені на більш коротких дистанціях.<sup>(143)</sup>

Моніторинг фізичної активності може мати більше значення для прогнозу, ніж оцінка лише переносимості фізичного навантаження.<sup>(144)</sup> Це можна зробити за допомогою акселерометрів або мультисенсорних інструментів.

## **Візуалізація**

### ***Рентген органів грудної клітки***

Рентгенографія органів грудної клітки не є ефективною для встановлення діагнозу «ХОЗЛ», але проводиться для виключення альтернативних діагнозів та суттєвих супутніх захворювань органів дихання (легеневий фіброз, бронхоектатична хвороба, захворювання плеври), скелетної (наприклад, кіфосколиоз) та серцево-судинної патології (наприклад, кардіомегалія). Рентгенологічні ознаки, що характерні для ХОЗЛ — ознаки легеневої гіперінфляції (приплющення діафрагми та збільшення об'єму ретростернального простору на боковій рентгенограмі), гіперпрозорості легень та швидкого звуження судин.

### ***Комп'ютерна томографія (КТ)***

В останні роки КТ стає все більш доступною як інструмент дослідження, так і у клінічній практиці, забезпечуючи додаткову інформацію щодо структурних та патофізіологічних порушень, які спостерігаються при ХОЗЛ. Це призвело до кращого розуміння фенотипів, тяжкості та наслідків захворювання.

З клінічної точки зору можна легко визначити поширення та тяжкість емфіземи, що може допомогти у прийнятті рішення щодо операції зі зменшення об'єму легень (ОЗОЛ) або встановлення ендобронхіального клапана. Хоча раніше вона виконувалась на основі візуального аналізу експерта-рентгенолога, особливо щодо ОЗОЛ, все частіше проводиться кількісний аналіз обсягу емфіземи, розташування та цілісності фісур з метою прийняття рішення щодо терапії ендобронхіального клапана. Наявність емфіземи також пов'язана з більш швидким прогресуванням зниження ОФВ1 та летальності та підвищеною ймовірністю розвитку раку легень.<sup>(128)</sup> Крім того, близько 30% пацієнтів з ХОЗЛ мають бронхоектатичну хворобу, що візуалізується на КТ, яка наразі є кращим рентгенологічним дослідженням у разі підозри на неї. Бронхоектатична хвороба асоціюється з підвищеною частотою загострень та смертності,<sup>(145)</sup> хоча поки

невідомо, чи впливає лікування бронхоектатичної хвороби відповідно до рекомендацій на ці клінічні результати.

Раніше КТ органів грудної клітки не вважалася обов'язковою умовою для діагностики ХОЗЛ, але все більше пацієнтів з ХОЗЛ проходять КТ, як частину оцінки легеневих вузлів, виявлених на рентгені органів грудної клітки, або оцінки супутнього захворювання легень. Останнім часом також збільшилася кількість пацієнтів, яким потенційно може бути корисна КТ органів грудної клітки. По-перше, це пов'язано з нещодавнім зниженням віку діагностування раку легень - до 50 років. По-друге, застосування ендобронхіального клапана в лікуванні емфіземи також розширила когорту пацієнтів, у яких проведення КТ може бути ефективним, зокрема, у пацієнтів з ОФВ1 від 15% до 45% після застосування бронходилататора та ознаками вираженої гіперінфляції при плетизмографії.<sup>(146)</sup> У таких випадках в рамках процесу оцінки потрібна кількісна визначення емфіземи на КТ органів грудної клітки за частками та забезпечення цілісності фісури цільової частки.

Більш докладний КТ-аналіз також дозволяє кількісно оцінити аномалії дихальних шляхів, хоча ці методи менш стандартизовані, ніж методи, які використовуються для кількісного визначення емфіземи. Отже, раніше виміри дихальних шляхів найчастіше використовувалися в дослідницьких цілях. У той час як сегментарні та субсегментарні вимірювання товщини стінки можуть бути зроблені напряму, вимірювання малих дихальних шляхів (діаметром < 2 мм) повинні бути зроблені шляхом порівняння вдиху та видиху для виявлення областей неемфізематозної сорбції газу. Валідовані алгоритми стають дедалі доступнішими, навіть у клінічних умовах, які можуть виявити аномалії дрібних дихальних шляхів за допомогою цього методу.<sup>(147,148)</sup> Аномалії дрібних дихальних шляхів також можуть відмічатись у осіб без виявленої спірометричної обструкції, і сприяти виявленню осіб з підвищеним ризиком зниження функції легень.<sup>(149)</sup> Слід також зазначити, що КТ органів грудної клітки також може надати багато інформації щодо супутніх захворювань при ХОЗЛ, включаючи кальцифікацію коронарних артерій, розширення легеневої артерії, щільність кісток та м'язову масу. Було показано, такі ознаки, виявлені на КТ, незалежно пов'язані зі смертністю від усіх причин.<sup>(150)</sup> У міру розвитку технологій така інформація, ймовірно, стає дедалі доступнішою для клініцистів для покращення ведення пацієнтів.

Таким чином, пацієнтам з ХОЗЛ з персистуючими загостреннями, симптомами, що не відповідають ступеню тяжкості при тестуванні функції легень, ОФВ1 менше 45% від прогнозованого значення при значній гіперінфляції і сорбції газу або пацієнтам, які відповідають критеріям для визначення раку легень, слід розглянути можливість проведення КТ органів грудної клітки (Таблиця 2.8).

### **Дефіцит альфа-1-антитрипсину (ААТД)**

ВООЗ рекомендує: у пацієнтів з ХОЗЛ, які проживають на територіях з високою частотою дефіциту  $\alpha 1$ -антитрипсину проводити скринінг на наявність

даного генетичного порушення.<sup>(151,152)</sup> Зазвичай це пацієнти, яким діагноз ХОЗЛ був встановлений у молодому віці (<45 років), з емфіземою нижньої частки. Було визнано, що затримка в діагностиці призвела до виявлення деяких пацієнтів з ААТD, коли вони були більш старшого віку і мали більш типовий розподіл емфіземи (центрилобулярно-апикальний).<sup>(153)</sup> Низька концентрація (<20% від норми) свідчить про гомозиготний дефіцит. Члени сім'ї повинні пройти обстеження та разом з пацієнтом направляються до спеціалізованих центрів для консультації та лікування (див. **Розділ 3**).

**Таблиця 2.8. Застосування КТ при стабільному ХОЗЛ**

Диференційна діагностика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Часте загострення з сильним кашлем та харкотинням, що викликає занепокоєння щодо наявності бронхоектатичної хвороби або атипової інфекції</li> <li>• Симптоми, що не відповідають ступеню тяжкості захворювання на підставі тестування функції легень</li> </ul>
Зменшення об'єму легень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапія ендобронхіальних клапанів може проводитись пацієнтам, у яких ОФВ1 після застосування бронходилататора становить від 15 до 45% та за наявності ознак гіперінфляції</li> <li>• Хірургічне втручання зі зменшення об'єму легень може проводитись пацієнтам з гіперінфляцією, тяжкою переважно верхньодольовою емфіземою та низькою переносимістю фізичних навантажень після легеневої реабілітації</li> </ul>
Скринінг раку легень	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Щорічна низькодозова КТ рекомендується для скринінгу раку легень у пацієнтів з ХОЗЛ внаслідок куріння відповідно до рекомендацій для загальної популяції</li> </ul>

### Комплексні шкали

Деякі параметри визначають пацієнтів з підвищеним ризиком смертності, такі як ОФВ1, погана переносимість фізичного навантаження, що оцінюється за пройденою відстанню або піковому споживанню кисню, втратою маси тіла та зниженням парціального тиску кисню в артеріальній крові. Метод BODE (індекс маси тіла, обструкція, задишка, фізичне навантаження) дає комбінований показник в балах, який дозволяє прогнозувати наступне виживання краще, ніж будь-який взятий окремо вищеописаний показник.<sup>(154,155)</sup> Були запропоновані більш прості альтернативи, що не включають навантажувальний тест, але всі вони потребують валідації для всього спектру ступенів тяжкості захворювання і для різних клінічних умов, щоб підтвердити можливість застосування в повсякденній клінічній практиці.<sup>(156,157)</sup>

### Біомаркери

Інтерес до використання біомаркерів при ХОЗЛ швидко зростає. Біомаркери – це «характеристики (клінічні, функціональні, біологічні та/або візуалізуючі), які об'єктивно вимірюються та оцінюються як показник нормальних біологічних чи патогенних процесів чи фармакологічних відповідей на терапевтичні

втручання». Загалом такі дані виявилось важко інтерпретувати, в основному через слабкий зв'язок та відсутність відтворюваності між великими когортами пацієнтів.<sup>(158)</sup>

У даний час кількість еозинофілів у крові ( $\geq 300$  клітин/мкл) є орієнтиром для виявлення пацієнтів з ХОЗЛ з більш високим ризиком загострень і з більшою ймовірністю отримання користі від профілактичного лікування інгаляційними кортикостероїдами. (див. **Розділ 3**).<sup>(158)</sup>

### **Ознаки захворювання, що піддаються медикаментозній корекції**

Для усунення гетерогенності та складності ХОЗЛ, у клінічній практиці було запропоновано стратегію, що базується на так званих «Ознаках захворювання, що піддаються медикаментозній корекції»(ТТ)<sup>(159)</sup>. ТТ можна ідентифікувати на підставі фенотипного розпізнавання та (або) глибокого розуміння критичних причинно-наслідкових шляхів (ендотипів) за допомогою перевірених біомаркерів (наприклад, високі рівні циркулюючих еозинофілів (біомаркер) визначають пацієнтів з ХОЗЛ з ризиком загострень (ТТ), у яких лікування інгаляційним кортикостероїдом найефективніше).<sup>(160)</sup> ТТ можуть співіснувати в одного і того ж пацієнта<sup>(32)</sup> та змінюватися з часом (спонтанно або внаслідок лікування). GOLD підкреслює роль двох ключових ТТ (стійка задишка та загострення) у наступному алгоритмі фармакологічного лікування (**Рис. 4.4**), але існує набагато більше легеневих та позалегевих ознак, а також поведінкових/соціальних факторів ризику, які заслуговують на індивідуальний підхід та лікування, якщо такі є.<sup>(32)</sup>

## **РОЗДІЛ 3: ДОКАЗИ НА ПІДТРИМКУ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТА ПІДТРИМУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ**

### **КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ:**

- Відмова від куріння є найважливішим кроком. Нікотинозамісна терапія та фармакотерапія достовірно подовжують період відмови від куріння. Заборона куріння на законодавчому рівні та консультування медичними працівниками покращують рівень відмови від куріння.

- Ефективність і безпечність електронних сигарет як допоміжного засобу в разі відмови від куріння є нині невизначеними.

- Фармакотерапія може полегшити симптоми ХОЗЛ, зменшити частоту й вираженість загострень, поліпшити стан здоров'я та переносимість фізичних навантажень. Дані свідчать щодо позитивного впливу на швидкість зниження функції легень та смертність.

- Кожна фармакологічна схема лікування має бути індивідуалізована та враховувати вираженість симптомів, ризик загострень, побічні ефекти, супутні захворювання, наявність та вартість ліків, а також відповідь пацієнта на лікування, його вподобання та здатність застосовувати різні доставкові пристрої.

- Необхідно регулярно перевіряти техніку інгаляції.



- Вакцини проти COVID-19 високоефективні проти інфекції SARS-CoV-2, і пацієнти з ХОЗЛ повинні пройти вакцинацію проти COVID-19 відповідно до національних рекомендацій.

- Вакцинація проти грипу зменшує частоту інфекцій нижніх дихальних шляхів.

- Вакцинація проти пневмококової інфекції зменшує частоту інфекцій нижніх дихальних шляхів.

- Пацієнтам з ХОЗЛ CDC рекомендує щеплення АКДП (dTаP/dTPa; кашлюк, правець та дифтерія), які не були вакциновані в підлітковому віці. Також усім пацієнтам з ХОЗЛ рекомендується рутинне застосування вакцини проти оперізуючого лишая.

- Легенева реабілітація з її основними компонентами, включаючи фізичні вправи у поєднанні з навчанням щодо конкретних захворювань, покращує переносимість фізичних навантажень, зменшує симптоми та покращує якість життя при ХОЗЛ будь-якого ступеня тяжкості.

- У разі тяжкої хронічної гіпоксемії у стані спокою ( $PaO_2 < 55$  мм.рт.ст або  $< 60$  мм.рт.ст у разі *легеневого серця* або вторинної поліцитемії) довготривала киснева терапія покращує виживаність хворих.

- У пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ і помірною десатурацією у спокої чи після фізичного навантаження тривале лікування киснем не рекомендується призначати рутинно. Однак під час оцінки потреби у додатковому кисні необхідно враховувати індивідуальні фактори пацієнта.

- У пацієнтів із тяжкою хронічною гіперкапнією та госпіталізацією з приводу гострої дихальної недостатності в анамнезі довгострокова неінвазивна вентиляція (НІВ) легень може знизити смертність та запобігти повторній госпіталізації.

- У деяких пацієнтів із прогресуючою емфіземою, резистентною до адекватної терапії, може бути корисним хірургічне або бронхоскопічне інвазивне лікування.

- Паліативні підходи ефективні для контролю симптомів у разі прогресуючого ХОЗЛ.

У цьому розділі узагальнюються дані щодо ефективності та безпеки стратегій підтримуючої та профілактичної терапії при ХОЗЛ. Спосіб, яким фактичні дані застосовуються у клінічній практиці, описаний у **Розділі 4**.

## **ВІДМОВА ВІД КУРІННЯ**

Значна частина пацієнтів з ХОЗЛ продовжують курити, незважаючи на те, що знають, що вони хворі (приблизно 40% хворих на ХОЗЛ наразі курять), і така поведінка негативно впливає на прогноз і прогресування захворювання. Відмова від куріння має найбільшу здатність впливати на природний перебіг ХОЗЛ. Якщо на припинення куріння виділяються ефективні ресурси та час, можна досягти довгострокового успіху у відмові від куріння до 25%. Крім індивідуальних підходів, законодавча заборона є ефективною для підвищення рівня припинення куріння та зменшення шкоди пасивного паління.<sup>(3)</sup>

## **Фармакотерапія при відмові від куріння**

### ***Фармакотерапія для відмови від куріння***

Нікотинозамісна терапія (нікотинові гумки, інгалятори, назальні спреї, трансдермальні пластирі, сублінгвальні таблетки або льодяники) достовірно підвищує показники тривалої відмови від куріння<sup>(4-6)</sup> і значно ефективніша, ніж плацебо. Медичні протипоказання до нікотинозамісної терапії включають недавній міокард інфаркт або інсульт.<sup>(7-8)</sup> Медичні протипоказання до проведення нікотинозамісної терапії після гострого коронарного синдрому (ГКС) залишається незрозумілим, і дані свідчать про те, що це лікування можна і потрібно починати через > 2 тижні після серцево-судинного захворювання.<sup>(9)</sup> Безперервне жування нікотинової жувальної гумки призводить до утворення виділень, які проковтуються, а не всмоктуються через слизову оболонку щік, що призводить до незначного всмоктування і може спричинити нудоту.

Ефективність електронних сигарет (в т.ч. вейпів) залишається суперечливою.<sup>(10,11)</sup> Електронні сигарети забезпечують дозоване вдихання нікотину, що випаровується, і збільшується використання як альтернативи сигаретам для тих, хто бажає кинути палити, але також як зростаюча тенденція для молодих осіб, які ніколи не курили. Електронні сигарети можуть містити не тільки нікотин, але й інші хімічні речовини, такі як рослинний гліцин, пропіленгліколь, різні ароматизатори, леткі карбоніли, діацетил, реактивні форми кисню, фурони і метали, тривалі наслідки для здоров'я яких майже невідомі.

Існують окремі або серії звітів про сильний вплив електронних сигарет, включаючи вейп-асоційоване ураження легень. Повідомляється, що тяжкі гострі ушкодження легень, еозинофільна пневмонія, альвеолярна кровотеча, респіраторний бронхіоліт та інші форми аномалій легень пов'язані з використанням електронних сигарет, і зрідка є причиною смерті.<sup>(12-15)</sup> Центри США з контролю над захворюваннями (CDC), Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (США) (FDA) та інші партнери в галузі клінічної та громадської охорони здоров'я розслідували спалах ураження легень, пов'язаного з використанням електронних сигарет або вейпів (EVALI). Станом на 18 лютого 2020 року зафіксовано 2 807 випадків захворювань легень та 68 летальних випадків, пов'язаних із використанням продуктів для електронних сигарет (пристроїв, рідин, контейнерів для заправки та/ (або) картриджів).<sup>(15)</sup> Пацієнти відмічали клінічне покращення при системній терапії глюкокортикоїдами, і більшість отримували тривалу терапію.<sup>(14)</sup> Лабораторні дані показали, що ацетат вітаміну Е та ТГК (добавки в деяких електронних сигаретах) тісно пов'язані зі спалахом EVALI.<sup>(16)</sup> Після виявлення того, що ацетат вітаміну Е є основною причиною EVALI, з вересня 2019 року кількість нових випадків скоротилася.

Нейтрофільне запалення дихальних шляхів, подразнення дихальних шляхів, парез війок і підвищена гіперсекреція слизу спостерігаються на тваринних моделях та в дослідженнях дихальних шляхів у людини *in vitro*, подібні до змін, викликаних сигаретним димом, та є визнаними ознаками ХОЗЛ. Ці дані

узагальнені в огляді Готтс та його колег, хоча, ймовірно, пройде багато років, перш ніж будуть з'ясовані довгострокові ризики застосування вейпу, включаючи ризик розвитку раку, особливо у пацієнтів з ХОЗЛ, або той факт, чи є він незалежним фактором ризику розвитку ХОЗЛ.<sup>(12-16)</sup> У масштабному проспективному когортному дослідженні спостерігався підвищений ризик респіраторних захворювань серед колишніх та нинішніх курців електронних сигарет навіть із поправкою на куріння сигарет та інших димних тютюнових виробів, демографічні характеристики та хронічні захворювання.<sup>(18)</sup>

#### **Фармакологічні препарати**

Доведено, що бупропіон<sup>(20)</sup> і нортриптилін<sup>(21)</sup> збільшують тривалість термінів відмови від куріння,<sup>(21)</sup> але завжди повинні використовуватися, як компонент підтримуючої програми втручання, а не єдиний вид втручання для відмови від куріння. Ефективність антигіпертензивного препарату клонідину обмежена побічними ефектами.<sup>(21)</sup> Рекомендації щодо лікування споживання тютюнових виробів та тютюнової залежності підсумовані у **Розділі 4**.

5-ступенева програма по припиненню куріння (**Таблиця 3.1**)<sup>(4,6,22)</sup> є ефективною стратегічною основою для інструктажу медичних працівників, зацікавлених у тому, щоб допомогти своїм пацієнтам кинути курити.<sup>(4,6,23)</sup> Оскільки тютюнова залежність є хронічним захворюванням,<sup>(4,6)</sup> клініцисти повинні розуміти, що рецидиви є звичайним явищем і відображають хронічний характер залежності та пристрасті, а не невдачу з боку пацієнта чи клініциста.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.05.2024 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою нортриптилін в Україні не зареєстрований. Лікарські засоби в Україні застосовуються відповідно до інструкції з їх медичного застосування.

**Коментар робочої групи:** медична допомога пацієнтам щодо припинення куріння тютюну в Україні надається відповідно до Стандарту первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів.

**Таблиця 3.1. Коротка стратегія щодо припинення куріння для пацієнтів з ХОЗЛ, які цього бажують**

<b>ЗАПИТАЙ</b>	Систематично виявляй усіх споживачів тютюну на кожному візиті <i>Забезпечуй широку систему, яка б давала впевненість, що для КОЖНОГО пацієнта на КОЖНОМУ візиті до клініки ведеться документація щодо опитування його статусу куріння</i>
<b>ПОРАДЬ</b>	Суворо спонукай усіх споживачів тютюну припинити курити <i>чіткій, твердій та персоніфікованій манері, спонукай кожного курця припинити куріння</i>

<b>ОЦНИ</b>	Визнач бажання пацієнта спробувати покинути курити. <i>Запитуй кожного курця, чи хоче він зараз спробувати покинути курити (наприклад, протягом наступних 30 днів)</i>
<b>ДОПОМОЖИ</b>	Допоможи пацієнту покинути курити <i>Надай йому план щодо припинення куріння, надай практичні поради, допоможи пацієнту отримати соціальну підтримку в рамках лікування, порадь фармакотерапію, надай сунутні матеріали</i>
<b>ОРГАНІЗУЙ</b>	Признач візити подальшого спостереження <i>Признач візити подальшого спостереження, очно або телефоном</i>

Бесіди з лікарем та іншими представниками охорони здоров'я значно збільшують кількість пацієнтів, які кинули курити, серед тих, хто сам хоче цього.<sup>(24)</sup> Навіть коротка (3-х хвилинна) бесіда щодо припинення куріння призводить до позитивного результату.<sup>(24)</sup> Існує значний дозо-залежний зв'язок між інтенсивністю бесід щодо припинення куріння та їх успіхом.<sup>(25)</sup> Способи інтенсифікувати лікування включають збільшення тривалості сеансу лікування, кількості сеансів лікування, кількості тижнів коли лікування здійснюється. Стійкий рівень припинення куріння (10,9 % за 6 місяців) було досягнуто, коли клініцисти запроваджували навчання разом із зворотнім зв'язком.<sup>(26)</sup> Повідомлялося також, що моделі фінансового стимулювання відмови від куріння ефективні у сприянні припинення куріння. Загалом програми заохочення були більш ефективними, ніж звичайна допомога, щодо збільшення частоти відмови від куріння через 6 місяців.<sup>(22)</sup> Поєднання фармакотерапії та поведінкової підтримки підвищує рівень відмови від куріння.<sup>(28)</sup>

## **ВАКЦИНАЦІЯ**

Особи з ХОЗЛ повинні отримувати усі рекомендовані щеплення відповідно до відповідних місцевих рекомендацій (**Таблиця 3.2**).

### **Вакцина проти грипу**

Вакцинація проти грипу може зменшити ризик виникнення серйозних захворювань (наприклад, інфекції нижніх дихальних шляхів, що вимагають госпіталізації)<sup>(29)</sup> та знизити смертність у хворих на ХОЗЛ.<sup>(30,33)</sup> Лише кілька досліджень оцінювали загострення, і вони показали значущість зменшення загальної кількості загострень для вакцинованого пацієнта порівняно з тими, хто отримував плацебо.<sup>(30)</sup> Рекомендуються вакцини, що містять убиті або живі інактивовані віруси<sup>(34)</sup>, оскільки вони більш ефективні у людей похилого віку з ХОЗЛ.<sup>(35)</sup> Результати популяційного дослідження показали, що пацієнти з ХОЗЛ, особливо літні люди, мали знижений ризик ішемічної хвороби серця (ІХС), за умови щеплення вакциною проти грипу протягом багатьох років.<sup>(36)</sup> Виникнення побічних реакцій, як правило, незначне та тимчасове.

### Таблиця 3.2. Щеплення у випадку стабільного ХОЗЛ

- Пацієнтам з ХОЗЛ рекомендується вакцинація проти грипу (**рівень доказовості В**)
  - ВООЗ і CDC рекомендують вакцинацію проти SARS-CoV-2 (COVID-19) людям із ХОЗЛ (**рівень доказовості В**)
    - CDC рекомендує одну дозу 20-валентної кон'югованої пневмококової вакцини (PCV20); або одну дозу 15-валентної кон'югованої пневмококової вакцини (PCV15) з наступним введенням 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (PPSV23) пацієнтам із ХОЗЛ (**рівень доказовості В**)
      - Пневмококова вакцина знижує частоту позагоспітальної пневмонії та загострень у пацієнтів із ХОЗЛ (**рівень доказовості В**)
        - CDC рекомендує вакцину АКДП (dTaP/dTPa) для захисту від кашлюку (коклюшу) для пацієнтів з ХОЗЛ, які не були щеплені в підлітковому віці (**рівень доказовості В**), і вакцину проти герпесу для людей із ХОЗЛ віком від 50 років (**рівень доказовості В**)

#### Пневмококова вакцина

Вакцини проти пневмококової інфекції, кон'юговані вакцини проти пневмококової інфекції (PCV20 або PCV15) та полісахаридні вакцини проти пневмококової інфекції (PPSV23) рекомендовані усім дорослим пацієнтам віком від 65 років. Вони також рекомендовані для дорослих віком від 19 до 64 років із серйозними супутніми захворюваннями, такими як хронічна легенева патологія (в т.ч. ХОЗЛ, емфізема та БА), куріння цигарок, трансплантація солідних органів тощо. Вакцина проти пневмококової інфекції повсюдно рекомендується для дорослих у цих вікових групах, якщо вони ніколи раніше не отримували пневмококову кон'юговану вакцину або якщо невідомо, чи вводилась вакцина проти пневмококової інфекції в анамнезі. Наразі рекомендується PCV15 з наступним введенням PPSV23 АБО одна доза PCV20.<sup>(37)</sup> Дорослі, що отримали лише PPSV23, можуть отримати PCV (PCV20 або PCV15) через  $\geq 1$  рік після останньої дози PPSV23 (**Таблиця 3.2**).

Конкретні дані щодо впливу PPSV та PCV у людей із ХОЗЛ обмежені.<sup>(38)</sup> Систематичний огляд ін'єкційних вакцин у пацієнтів з ХОЗЛ виявив дванадцять рандомізованих досліджень для включення, ін'єкційна полівалентна вакцина проти пневмококової інфекції забезпечує значний захист від негоспітальної пневмонії, хоча немає даних, що вказують на те, що вакцинація знижує ризик підтвердженої пневмококової пневмонії, яка зустрічається відносно рідко. Вакцинація знижує ймовірність загострення ХОЗЛ, а докази середньої якості свідчать про переваги вакцини.<sup>(39)</sup> Було показано, що PPSV23 знижує частоту негоспітальної пневмонії у пацієнтів з ХОЗЛ віком  $< 65$  років, з ОФВ1  $< 40\%$  від прогнозованого значення або супутніми захворюваннями (особливо супутніми хворобами серця).<sup>(40)</sup> Було показано, що PCV13 проявляє принаймні таку ж чи більшу імуногенність, ніж PPSV23 протягом двох років після вакцинації у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(41)</sup> Під час масштабного РКД PCV13 продемонструвала значну ефективність у профілактиці позагоспітальної пневмонії, спричиненої

вакциним серотипом (45,6%) та інвазивної пневмококової інфекції, спричиненої вакциним серотипом (75%) серед дорослих віком  $\geq 65$  років. Ефективність зберігалася протягом не менше 4 років.<sup>(42)</sup>

У дослідженні 2021 року порівнювалася ефективність PPSV23 та PCV13 у пацієнтів з ХОЗЛ протягом 5-річного подальшого когортного дослідження. Хоча обидві вакцини мають порівнянні клінічні ефекти протягом першого року після вакцинації, PCV13 показала стійку клінічну ефективність протягом 5-річного періоду спостереження. Пневмонія до 5-го року після вакцинації відмічалась у 47% хворих в групі PPSV23 проти 3,3% хворих у групі PCV13 ( $p < 0,001$ ). Аналогічний ефект був зареєстрований у зменшенні загострень ХОЗЛ.<sup>(43)</sup>

PCV15, PCV20 або PPSV23 можна вводити одночасно з вакциною проти грипу в рамках програми імунізації дорослих, оскільки було продемонстровано, що одночасне введення (PCV15 або PPSV23 та QIV [Флюарикс], PCV20 та ад'ювантна QIV [Флуад]) є імуногенним та безпечним.<sup>(44)</sup>

***Коментар робочої групи:** Флюарикс - торговельна назва інактивованої спліт вакцини для профілактики грипу. Флуад - торговельна назва ад'ювантної вакцини для профілактики грипу, яка станом на 01.05.2024 р. в Україні не зареєстрована.*

### **Інші вакцини**

У дорослих з ХОЗЛ Центри контролю за захворюваннями США (CDC) рекомендують вакцину АКДП (так звану dTaP/dTPa) для захисту від кашлюку (коклюшу), правця та дифтерії для тих з пацієнтів, які не були щеплені в підлітковому віці, а також і вакцину проти герпесу.<sup>(45,46)</sup> Люди з ХОЗЛ повинні отримати щеплення проти COVID-19 відповідно до національних рекомендацій.

## **ФАРМАКОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ СТАБІЛЬНОГО ХОЗЛ**

### **Огляд лікарських засобів**

Медикаментозна терапія ХОЗЛ використовується для зменшення вираженості симптомів, зниження частоти та тяжкості загострень, поліпшення стану здоров'я та переносимості фізичного навантаження. Результати окремих клінічних випробувань щодо того, що фармакотерапія здатна сповільнювати швидкість зниження ОФВ1 у разі ХОЗЛ, не були достатньо переконливими. Однак, систематичний огляд, що поєднує дані 9 досліджень, продемонстрував, що, на відміну від плацебо, у групах активного лікування ХОЗЛ відбувалося зменшення швидкості зниження ОФВ1 на 5,0 мл/рік.<sup>(53)</sup> Різниця цього показника між групами лікування, що використовували бронходилататори тривалої дії та групами плацебо, становила 4,9 мл/рік, а різниця між групами лікування, що застосовували інгаляційний кортикостероїд (ІКС) та групами плацебо становила 7,3 мл/рік. Отже, звичайно, необхідно знати щодо потенційної користі фармакотерапії ХОЗЛ щодо зменшення зниження показників легеневої функції, але також необхідні подальші дослідження, щоб зрозуміти, для якої категорії пацієнтів вона буде найбільш ефективна.

Класи препаратів, які зазвичай використовуються для лікування ХОЗЛ, наведені в **Таблиці 3.3**. Вибір класу препаратів для лікування ХОЗЛ залежить від доступності та вартості ліків та від клінічної відповіді, збалансованої з побічними ефектами. Будь-який режим лікування необхідно індивідуалізувати, оскільки є взаємозв'язок між тяжкістю симптомів, обструкцією дихальних шляхів та частотою загострень ХОЗЛ. ВООЗ визначила мінімальний набір втручань для лікування стабільної ХОЗЛ у закладах первинної медичної допомоги.<sup>(54)</sup>

### **Бронходилататори**

Бронходилататори є лікувальними засобами, які підвищують ОФВ1 та (або) змінюють інші спірометричні показники. Вони впливають на тонус гладких м'язів дихальних шляхів, а поліпшення потоку видиху відображає розширення дихальних шляхів, а не зміну еластичності легень. Бронходилататори сприяють зменшенню динамічного розширення дихальних шляхів у стані спокою та під час фізичних навантажень<sup>(55,56)</sup> і покращують фізичну працездатність. Ступінь цих змін, особливо у пацієнтів з тяжким та дуже тяжким перебігом ХОЗЛ, нелегко передбачити щодо покращення ОФВ1, виміряного у спокої.<sup>(57,58)</sup>

Крива дозової залежності бронходилататорів (зміна ОФВ1) є порівняно рівною в розрізі усіх класів бронходилататорів.<sup>(59-65)</sup> Підвищення дозування прийому  $\beta_2$ -агоніста або антихолінергічного препарату, особливо якщо його приймають через інгалятор, приносить суб'єктивну користь під час гострих періодів<sup>(66)</sup>, але не є обов'язково корисним методом під час захворювання, яке перебігає стабільно.<sup>(67)</sup> Лікування бронхолітичними препаратами під час захворювання на ХОЗЛ найчастіше здійснюється на регулярній основі з метою запобігання розвитку симптомів захворювання або для їх зменшення. Токсичність є також дозозалежною (**Таблиця 3.3**). Використання бронходилататорів короткотривалої дії на регулярній основі загалом не рекомендована.

### ***$\beta_2$ -агоністи***

Основна дія  $\beta_2$ -агоністів полягає у розслабленні гладких м'язів дихальних шляхів через стимулювання  $\beta_2$ -адренергічних рецепторів, що підвищує -циклічний АМФ та виробляє функціональний антагонізм бронхоспазму. Існують  $\beta_2$ -агоністи короткотривалої (БАКД) та тривалої (БАТД) дії. Ефект від  $\beta_2$ -агоністів короткотривалої дії, зазвичай, зникає упродовж 4-6 годин.<sup>(61,62)</sup> Регулярний прийом або прийом у разі потреби  $\beta_2$ -агоністів короткотривалої дії покращує показники ОФВ1 та симптоми.<sup>(66)</sup> Дія БАТД становить 12 чи більше годин і не виключає додаткових переваг над терапією за потреби  $\beta_2$ -агоністами короткотривалої дії.<sup>(69)</sup>

Формотерол і сальметерол є БАТД, які застосовуються двічі на добу, які значно покращують показник ОФВ1 та легеневі об'єми, загальний стан здоров'я, зменшують прояви задишки, кількості загострень та випадків госпіталізації,<sup>(70)</sup> проте не впливають на рівень смертності та зниження функції легень.

Індакатерол – b2-агоніст тривалої дії, який застосовують 1 раз на добу, який зменшує прояви задишки,<sup>(71,72)</sup> покращує загальний стан здоров'я<sup>(72)</sup> і зменшує частоту виникнення загострень.<sup>(72)</sup> Проте деякі пацієнти скаржаться на кашель, який виникає після застосування індакатеролу. Олодатерол та вілантерол є додатковими БАТД, які застосовують 1 раз на добу, які покращують функцію легень та зменшують симптоми.<sup>(73,74)</sup>

**Коментар робочої групи:** станом на 01.05.2024 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Олодатерол зареєстрований лише у вигляді комбінованого ЛЗ з тіотропію бромідом у вигляді порошку для інгаляцій та лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Вілантерол зареєстрований в Україні лише у складі комбінованих лікарських засобів.

### **Небажані явища**

Стимуляція бета2-адренорецепторів може викликати синусову тахікардію у спокої та може сприяти порушенню ритму у схильних пацієнтів. У пацієнтів похилого віку, при отриманні високих доз бета2-агоністів, незалежно від шляху отримання, можливе збільшення соматичного тремору. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю,<sup>(76)</sup> можлива гіпокаліємія, особливо на тлі прийому тіазидних діуретиків,<sup>(75)</sup> збільшення споживання кисню в стані спокою. Ці метаболічні зміни зменшуються з часом (тобто демонструють тахіфілаксію). Незначне зниження РаО<sub>2</sub> може виникати при призначенні разом БАКД та БАТД,<sup>(77)</sup> але клінічна значущість цього сумнівна. Незважаючи на недавню стурбованість відносно застосування бета2-агоністів при БА, не було виявлено взаємозв'язку між застосуванням бета2-агоністів та падінням легеневої функції або збільшенням смертності при ХОЗЛ.<sup>(70,78,79)</sup>

### **Антимускаринові засоби**

Антимускаринові засоби блокують бронхоконстрикторні ефекти ацетилхоліну на М3-мускаринові рецептори, представлені на гладком'язових клітинах дихальних шляхів.<sup>(80)</sup> Антимускаринові засоби короткої дії (КДАЗ), а саме, іпратропій і окситропій, також блокують інгібуючий нейронний рецептор М2, який потенційно може спричинити вагусно індуковану бронхоконстрикцію.<sup>(81)</sup> Тривалої дії холінолітики (МХТД), такі як тіотропій, аклідиній, глікопіронію бромід (також відомий як глікопіролат) і умеклідиній тривало зв'язуються з М3-мускариновими рецепторами, при швидшому від'єднанні від М2-мускаринових рецепторів, тим самим подовжують тривалість бронхолітичного ефекту.<sup>(80)</sup>

**Коментар робочої групи:** станом на 01.05.2024 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою окситропій бромід в Україні не зареєстрований, міжнародна непатентована назва лікарського засобу іпратропій - іпратропію бромід, міжнародна непатентована назва лікарського засобу тіотропій - тіотропію бромід, аклідинію – аклідиній бромід; міжнародна



*непатентована назва лікарського засобу умеклідиній – умеклідиній бромід, який зареєстрований в Україні лише у складі комбінованих лікарських засобів.*

У ході систематичного огляду РКД було встановлено, що лише іпратропій, короткої дії холінолітик, має незначні переваги перед БАКД щодо функції легень, стану здоров'я та потреби в пероральних стероїдах.<sup>(82)</sup> Серед МХТД деякі призначають один раз на добу (тіотропій та умеклідиній), інші – двічі на добу (аклідиній), а деякі схвалені для прийому один раз на добу в одних країнах та двічі на добу в інших (глікопіролат).<sup>(80,83)</sup> Лікування МХТД полегшує симптоми, в т.ч. кашель та харкотиння, а також покращує стан здоров'я.<sup>(80,84,85)</sup> Вони також підвищують ефективність легеневої реабілітації<sup>(86,87)</sup> та зменшують частоту загострень та зумовлених ними госпіталізацій.<sup>(84)</sup> Клінічні випробування продемонстрували більший вплив на частоту загострень у разі лікування МХТД (тіотропій) порівняно з лікуванням БАТД.<sup>(88,89)</sup>

### ***Небажані явища***

Інгаляційні антихолінергічні препарати погано всмоктуються, що обмежує їх потенціал побічних явищ, притаманних атропіну.<sup>(80,90)</sup> Широке використання цього класу агентів у широкому діапазоні доз та клінічних умов показало, що вони є дуже безпечними. Найчастіше побічне явище — сухість в роті.<sup>(81,91)</sup> Хоча іноді повідомлялося про симптоми з боку сечовивідних шляхів, стійкого причинно-наслідкового зв'язку не визначено.<sup>(92)</sup> Окремі пацієнти у випадку прийому іпратропію відмічали гіркий металевий присмак. Є дані щодо неочікуваного незначного збільшення серцево-судинних подій у пацієнтів з ХОЗЛ при регулярному лікуванні іпратропію бромідом.<sup>(93,94)</sup> У масштабному тривалому клінічному дослідженні у пацієнтів з ХОЗЛ додавання тіотропію до інших стандартних схем терапії не впливало на ризик розвитку серцево-судинних захворювань.<sup>(92)</sup> Хоча спочатку були деякі побоювання щодо безпеки доставки тіотропію через інгалятор Респімат®<sup>(95)</sup>, результати великого дослідження не виявили відмінностей у показниках смертності чи частоті загострень при порівнянні тіотропію у порошковому інгаляторі та інгаляторі Респімат®.<sup>(96)</sup> Щодо інших МХТД доступно менше даних щодо безпеки, але частота антихолінергічних побічних ефектів для препаратів цього класу здається низькою та в цілому однаковою. Є дані, що застосування розчинів через маску для обличчя провокує гостру глаукому, особливо при безпосередньому потраплянні розчину в око.<sup>(97-99)</sup>

***Коментар робочої групи:*** Респімат®. – торгова назва інгалятора.

**Таблиця 3.3. Лікарські засоби що часто застосовуються для підтримуючої терапії у пацієнтів з ХОЗЛ**

Генерична назва	Тип інгалятора	ВАРІАНТИ ДОСТАВКИ			Тривалість дії
		Небулайзер	Пероральна форма	Ін'єкції	
<b>β2-агоністи</b>					
<b>Короткої дії (БАКД)</b>					
Фенотерол	ДАІ	✓	таблетки, сироп		4-6 годин
Левалбутерол	ДАІ	✓			6-8 годин
Сальбутамол (альбутерол)	ДАІ та СПІ	✓	таблетки, сироп, таблетки із уповільненим вивільненням	✓	4-6 годин 12 годин (уповільненим вивільненням)
Тербуталін	СПІ		таблетки	✓	4-6 годин
<b>Тривалої дії (БАТД)</b>					
Арформотерол		✓			12 годин
Формотерол	СПІ	✓			12 годин
Індакатерол	СПІ				24 годин
Олодатерол	ІМТ				24 годин
Сальметерол	ДАІ та СПІ				12 годин
<b>Антихолінергічні ЛЗ</b>					
<b>Короткої дії (ХЛКД)</b>					
Іпратропію бромід	ДАІ	✓			6-8 годин
Окситропію бромід	ДАІ				7-9 годин
<b>Тривалої дії (МХТД)</b>					
Аклідинію бромід	СПІ,				ДАІ 12 годин
Глікопіронію бромід	СПІ		розчин	✓	12-24 годин
Тіотропію бромід	СПІ, ІМТ, ДАІ				24 годин
Умеклідінію бромід	СПІ				24 годин
Глікопіронію бромід		✓			12 годин
Ревефенацин		✓			24 годин
<b>Фіксовані комбінації БАКД+ХЛКД в одному доставковому пристрої</b>					
Фенотерол/іпратропію бромід	ІМТ	✓			6-8 годин

Сальбутамол /іспратропію бромід	ІМТ, ДАІ	✓			6-8 годин
<b>Фіксовані комбінації БАТД+МХТД в одному доставковому пристрої</b>					
Формотерол/аклідінію бромід	СПІ				12 годин
Формотерол/глікопіронію бромід	ДАІ				12 годин
Індакатерол/глікопіронію бромід	СПІ				12-24 годин
Вілантерол/умеклідінію бромід	СПІ				24 годин
Олодатерол/тіотропію бромід	ІМТ				24 годин
<b>Метилксантини</b>					
Амінофілін			розчин	✓	Варіює, до 24 годин
Теофілін (SR)			таблетки	✓	Варіює, до 24 годин
<b>Фіксовані комбінації (БАТД+ІКС) в одному доставковому пристрої</b>					
Формотерол/беклометазон	ДАІ, СПІ				12 годин
Формотерол/будесонід	ДАІ, СПІ				12 годин
Формотерол/мометазон	ДАІ				12 годин
Салметерол/флютиказону пропіонат	ДАІ, СПІ				12 годин
Вілантерол/флютиказону фууроат	СПІ				24 годин
<b>Потрійна комбінація (БАТД+МХТД+ІКС) в одному доставковому пристрої</b>					
Флютиказон/ умеклідінію бромід/ вілантерол	СПІ				24 годин
Бекломктазон/формотерол/глікопіронію бромід	ДАІ, СПІ				12 годин
Будесонід/формотерол/глік опіронію бромід	ДАІ				12 годин
<b>Інгібітори фосфодіестерази-4</b>					
Рофлуміласт			таблетки		24 години
<b>Муколітики</b>					
Ердостеїн			таблетки		12 годин
Карбоцистеїн†			таблетки		
N-ацетицистеїн†			таблетки		

\*Не усі форми доступні в усіх країнах. У деяких країнах можуть бути доступні інші форми та дозування. †Схеми дозування перебувають на стадії обговорення. ДАІ = дозований аерозольний інгалятор; СПІ = сухопорошковий інгалятор; ІМТ = інгалятор «м'якого туману». Зверніть увагу, що глікопірролат і глікопірроній є однією й той самою сполукою.

**Коментар робочої групи:** станом на 01.05.2024 р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: левалбутерол, тербуталін, арформотерол, окситроній бромід, ревефенацин, амінофілін, рофлуміласт в Україні не зареєстровані

**Коментар робочої групи:** станом на 01.05.2024 р. фіксовані комбінації лікарських засобів з міжнародними непатентованими назвами: формотерол/глікопіроній, формотерол/мометазон, флютиказон/умеклідініум/вілантерол, беклометазон/формотерол/глікопіроній в Україні не зареєстровані, міжнародна непатентована назва лікарського засобу *N*-ацетилицистеїн – ацетилицистеїн; Умеклідінію бромід та Олодатерол зареєстровані в Україні лише у складі комбінованих лікарських засобів.

### **Метилксантини**

Щодо призначення похідних ксантинів залишається багато питань. Вони можуть діяти як неселективні інгібітори фосфодіестерази, але за окремими даними можуть мати небронхолітичні властивості, значущість яких обговорюється.<sup>(100-102)</sup> Дані щодо тривалості дії звичайних препаратів ксантинів або навіть препаратів з повільним вивільненням при ХОЗЛ відсутні.

Теофілін, найчастіше використовуваний метилксантин, метаболізується цитохромом P450 змішаною функцією оксидаз. Кліренс препарату знижується з віком. Багато інших фізіологічних параметрів та препаратів змінюють метаболізм теофіліну. Повідомлялося про посилення функції дихальних м'язів у пацієнтів, які отримували метилксантини,<sup>(100)</sup> але незрозуміло, чи це відображення зменшення сорбції газу або прямого впливу на дихальні м'язи - достеменно невідомо. Усі дослідження, що показали ефективність теофіліну при ХОЗЛ, проводились із препаратами сповільненого вивільнення.

Є дані щодо помірного бронхолітичного ефекту порівняно з плацебо при стабільному ХОЗЛ.<sup>(103)</sup> Додавання теофіліну до сальметеролу призводить до кращого поліпшення показника ОФВ1 та зменшення проявів задишки, аніж один сальметерол.<sup>(104,105)</sup> У попередніх дослідженнях повідомлялося щодо суперечливих даних впливу низьких доз теофіліну на частоту загострень.<sup>(106,107)</sup> Дослідження, в якому вивчалася ефективність додавання низьких доз теофіліну до ІКС у пацієнтів з ХОЗЛ та підвищеним ризиком загострення, не показало відмінностей у порівнянні з плацебо у кількості загострень ХОЗЛ протягом одного року.<sup>(108)</sup> Масштабне плацебо-контрольоване дослідження не показало жодного ефекту теофіліну для перорального застосування окремо або у комбінації з преднізолоном 5 мг на добу при загостреннях тяжкого ХОЗЛ.<sup>(109)</sup>

### **Небажані явища**

Дозозалежна токсичність – основна проблема похідних ксантинів, тому що їх терапевтична ефективність низька, а в більшості випадків препарати цієї групи ефективні при застосуванні високих білятоксичних доз.<sup>(101,103)</sup> Метилксантини є неспецифічними інгібіторами усіх підтипів ферменту фосфодіестерази, що

пояснює їх широкий спектр токсичної дії. Проблеми включають передсердні та шлуночкові аритмії (які можуть призвести до смерті) та великі судомні напади (які можуть виникати незалежно від попереднього епілептичного анамнезу). Інші побічні ефекти включають головний біль, безсоння, нудоту і печію, і вони можуть виникати в межах терапевтичного діапазону рівнів теофіліну в сироватці крові. Ці препарати значною мірою взаємодіють з широко використовуваними препаратами, такими як еритроміцин (але не азитроміцин), деякі антибіотики хінолонового ряду (ципрофлоксацин, але не офлоксацин), алопуринол, циметидин (але не ранітидин), інгібітори зворотного захоплення серотоніну (флувоксамін) та інгібітор 5-ліпоксигенази (наприклад, zileuton).

*Коментар робочої групи: станом на 01.05.2024 р. лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: циметидин та zileuton в Україні не зареєстровані.*

### **Комбінована бронхолітична терапія**

Комбінація бронходилататорів з різним механізмом дії та тривалістю може збільшувати ступінь бронходилатації при менших побічних ефектах порівняно із збільшенням дози одного бронходилататора.<sup>(110,111)</sup> Комбінації БАКД та КДАЗ є більш ефективні щодо покращення показника ОФВ1 та полегшення симптомів, ніж кожний препарат окремо.<sup>(112)</sup> Лікування формотеролом та тіотропієм в окремих інгаляторах має більший вплив на ОФВ1, ніж кожен компонент окремо.<sup>(113)</sup> Доступні численні комбінації БАТД та МХТД в одному інгаляторі (Таблиця 3.3). Ці комбінації покращують функцію легень порівняно з плацебо<sup>(118)</sup>; це покращення незмінно більше, ніж ефекти монотерапії бронходилататорами тривалої дії, хоча величина поліпшення менша, ніж повністю адитивний ефект, що прогнозується відповідями на окремі компоненти.<sup>(114)</sup> У дослідженнях, у яких результати, про які повідомляють пацієнти (PRO), є первинною кінцевою точкою або в об'єднаних аналізах, комбінація бронходилататорів має більший вплив на PRO порівняно з монотерапією.<sup>(115,118)</sup> В одному клінічному дослідженні комбінація БАТД+МХТД призводила до значного покращення якості життя в порівнянні з плацебо або його окремі бронхолітичні компоненти у пацієнтів з більш вираженим вихідним тягарем симптомів.<sup>(119)</sup> Клінічне дослідження показало, що БАТД+МХТД покращують функцію легень та зменшують симптоми порівняно з монотерапією бронходилататорами тривалої дії у пацієнтів із симптомами та низьким ризиком загострення, які не отримують інгаляційні кортикостероїди.<sup>(128)</sup> Комбінація БАТД+МХТД продемонструвала сприятливі покращення порівняно з монотерапією щодо більшості результатів, незалежно від вихідного рівня якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.<sup>(121)</sup> Ці клінічні випробування включають загальні дані групи, але реакцію симптомів на комбінації БАТД+МХТД найкраще оцінювати у кожного пацієнта окремо. Також було показано, що нижча доза БАТД+МХТД двічі на добу полегшує симптоми та стан здоров'я у пацієнтів із

ХОЗЛ<sup>(122)</sup> (таблиця 3.4). Ці результати були продемонстровані у людей різних етнічних груп (як монголоїдної, так і європеїдної раси).<sup>(123)</sup>

Більшість досліджень комбінацій БАТД+МХТД проводилась за участю пацієнтів з низькою частотою загострень. Одне дослідження за участю пацієнтів із загостреннями в анамнезі показало, що комбінація бронходилататорів тривалої дії ефективніша, ніж монотерапія бронходилататорами тривалої дії з точки зору запобігання загостренням.<sup>(124)</sup> Інше масштабне дослідження показало, що комбінація БАТД з МХТД не знижує частоту загострень тією мірою, якою очікувалося, порівняно з тільки МХТД.<sup>(125)</sup> Інше дослідження за участю пацієнтів із загостреннями в анамнезі показало, що комбінація БАТД+МХТД зменшувала частоту загострень більшою мірою, ніж комбінація БАТД+ІКС.<sup>(126)</sup> Однак в іншому дослідженні, проведеному в популяції з високим ризиком розвитку загострення ( $\geq 2$  загострень та/або 1 госпіталізація за попередній рік), повідомлялося, що комбінація БАТД+ІКС зменшувала частоту загострень більшою мірою, ніж комбінація БАТД+МХТД при більш високих концентраціях еозинофілів у крові (див. Главу 3).<sup>(127)</sup> Результати масштабного обсерваційного фармако-епідеміологічного дослідження свідчили про однакову ефективність БАТД+МХТД та БАТД+ІКС, але і про значно вищий ризик розвитку пневмонії у пацієнтів, які отримували БАТД+ІКС.<sup>(128)</sup>

### Таблиця 3.4. Бронходилататори при стабільному ХОЗЛ

- Інгаляційні бронходилататори при ХОЗЛ займають головне місце в лікуванні симптомів і зазвичай призначаються на регулярній основі для попередження або зменшення симптомів **(Рівень доказовості А)**
- Регулярне використання та використання БАКД або ХЛКД при необхідності покращує показник ОФВ1 і зменшує вираженість симптомів **(Рівень доказовості А)**
- Комбінації БАКД і ХЛКД є більш ефективними, ніж будь-який препарат у якості монотерапії щодо покращення показника ОФВ1 та зменшення вираженості симптомів **(Рівень доказовості А)**
- БАТД і МХТД значно покращують функцію легень, зменшують вираженість задишки, покращують загальний стан здоров'я, а також зменшують частоту загострень **(Рівень доказовості А)**
- МХТД більш впливають на зниження частоти загострень порівняно з БАТД **(Рівень доказовості А)** і знижують частоту госпіталізацій **(Рівень доказовості В)**
- Комбіноване лікування БАТД і МХТД покращує показник ОФВ1 і зменшує вираженість симптомів порівняно з монотерапією **(Рівень доказовості А)**
- Комбіноване лікування БАТД+МХТД знижує частоту загострень загострення порівняно з монотерапією **(Рівень доказовості В)**
- Тіотропій підвищує ефективність легеневої реабілітації за рахунок підвищення фізичної працездатності **(Рівень доказовості В)**
- Теофілін виявляє невеликий бронходилататорний ефект при стабільному ХОЗЛ **(Рівень доказовості А)**, що пов'язано з помірним покращенням симптомів **(Рівень доказовості В)**
- Терапія з використанням одного інгалятора може бути більш зручною та ефективною, ніж терапія з використанням кількох інгаляторів одночасно

### Протизапальні засоби

На сьогоднішній день загострення (наприклад, частота загострень, пацієнти з хоча б одним загостренням, час до першого загострення) є основною клінічно значущою кінцевою точкою, що використовується для оцінки ефективності препаратів із протизапальною дією (Таблиця 3.5).

**Таблиця 3.5. Протизапальна терапія при стабільному ХОЗЛ**

<b>Інгаляційні кортикостероїди</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Комбінація ІКС з БАТД є ефективнішою, ніж монотерапія, для покращення функції легень та загального стану здоров'я та зниження частоти загострень у пацієнтів з загостреннями та помірним або дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> <li>• Постійне застосування ІКС підвищує ризик розвитку пневмонії, особливо у пацієнтів з тяжким перебігом захворювання (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> <li>• Зниження рівня еозинофілів у крові та харкотинні пов'язане з більшою присутністю протеобактерій, зокрема <i>Haemophilus</i>, збільшенням бактеріальних інфекцій та пневмонії</li> <li>• Незалежно від використання ІКС, є докази того, що рівень еозинофілів у крові &lt; 2% збільшує ризик розвитку пневмонії (<b>Рівень доказовості С</b>)</li> <li>• Потрійна інгаляційна терапія БАТД+МХТД+ІКС покращує функцію легень, зменшує симптоми і покращує загальний стан здоров'я, а також знижує частоту загострень порівняно з БАТД+ІКС, БАТД+МХТД або монотерапією МХТД (<b>Рівень доказовості А</b>). Останні дослідження свідчать про сприятливий вплив потрійної інгаляційної терапії порівняно з комбінацією фіксованих доз +БАТД+МХТД на частоту смертності у симптоматичних пацієнтів із ХОЗЛ та частими та (або) важкими загостреннями в анамнезі</li> <li>• Терапія одним інгалятором може бути зручнішою та ефективнішою, ніж терапія кількома інгаляторами</li> </ul>
<b>Пероральні глюкокортикоїди</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривале застосування оральних глюкокортикоїдів призводить до численних побічних ефектів (<b>Рівень доказовості А</b>) за відсутності доказів покращення стану (<b>Рівень доказовості С</b>)</li> </ul>
<b>Інгібітори фосфодіестерази-4 (ІФД-4)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У пацієнтів з хронічним бронхітом, тяжким або дуже тяжким перебігом ХОЗЛ і наявністю в анамнезі загострення:</li> <li>• Інгібітор ІФД-4 покращує функцію легень та знижує помірні та тяжкі загострення (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> <li>• Інгібітор ІФД-4 покращує функцію легень та знижує частоту загострень у пацієнтів, які отримують фіксовані дози комбінації БАТД+ІКС (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> </ul>
<b>Антибіотики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Довготривалий прийом азитроміцину та еритроміцину зменшує кількість загострень впродовж року (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> <li>• Лікування азитроміцином асоціюється зі зростанням частоти випадків бактеріальної резистентності (<b>Рівень доказовості А</b>) та погіршення слуху (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> </ul>
<b>Муколітики та антиоксиданти</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Регулярне використання муколітиків, таких як, ердостеїн, карбоцистеїн та N-ацетилцистеїн знижує ризик загострень в окремих популяціях (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> </ul>
<b>Інші протизапальні препарати</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Симвастатин не попереджує загострення у пацієнтів із ХОЗЛ із високим ризиком загострень та без наявності показань до призначення статинів (<b>Рівень доказовості А</b>). Проте обсерваційні</li> </ul>

	<p>дослідження показали, що статини можуть позитивно впливати на деякі кінцеві точки у пацієнтів з ХОЗЛ, які отримують їх при наявності кардіоваскулярних захворювань та метаболічних показань <b>(Рівень доказовості С)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Зміни рівнів лейкоцитів не можуть бути належним чином оцінені у пацієнтів із ХОЗЛ</li> </ul>
--	--

## **Інгаляційні кортикостероїди (ІКС)**

### ***Попередні загальні міркування***

Дослідження *in vitro* свідчать про те, що запалення, пов'язане з ХОЗЛ, має обмежену реакцію на кортикостероїди. Крім того, деякі препарати, включаючи бета2-агоністи, теофілін або макроліди, можуть частково підвищувати чутливість до кортикостероїдів при ХОЗЛ.<sup>(129,130)</sup> Клінічне значення цього ефекту встановлено ще не повністю.

Дані *in vivo* свідчать про те, що співвідношення доза–відповідь і безпека тривалого (>3 роки) застосування ІКС у пацієнтів із ХОЗЛ є неясними та потребують додаткового дослідження.<sup>(126)</sup> Оскільки ефекти ІКС при ХОЗЛ можуть бути модульовані одночасним використанням бронходилататорів тривалої дії, ці два терапевтичні варіанти обговорюються окремо.

І нинішні, і колишні курці з ХОЗЛ отримують користь від застосування ІКС з точки зору функції легень і частоти загострень, хоча величина ефекту нижче у затятих або нинішніх курців порівняно з курцями, що не палять, або колишніх курців.<sup>(127,131)</sup>

### ***Ефективність ІКС (монотерапія)***

Більшість досліджень виявили, що монотерапія ІКС на постійній основі не впливає на довгострокове зниження ОФВ<sub>1</sub> і смертність пацієнтів із ХОЗЛ.<sup>(132)</sup> Дослідження та метааналізи, в яких оцінювали вплив регулярної монотерапії ІКС на смертність у пацієнтів із ХОЗЛ, не надали переконливих доказів користі такого лікування.<sup>(132)</sup> У дослідженні TORCH спостерігали тенденцію до збільшення смертності у пацієнтів, які отримували лише флутиказону пропіонат, порівняно з тими, що отримували плацебо або комбінацію сальметеролу та флутиказону пропіонату.<sup>(133)</sup> Проте підвищення рівня смертності не спостерігали в пацієнтів із ХОЗЛ, які отримували флутиказону фууроат, у дослідженні виживаності при ХОЗЛ із підвищеним серцево-судинним ризиком (SUMMIT).<sup>(134)</sup> А втім, у разі ХОЗЛ середньої тяжкості застосування флутиказону фууроату самостійно або в поєднанні з вілантеролом асоціювалося з уповільненням зниження рівня ОФВ<sub>1</sub> порівняно з плацебо або монотерапією вілантеролом у середньому на 9 мл/рік.<sup>(135)</sup> У ряді досліджень вивчалось, чи існує взаємозв'язок між лікуванням ІКС та ризиком розвитку раку, але результати були суперечливими.<sup>(136)</sup>

***Коментар робочої групи:*** станом на 01.05.2024 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою флутиказону фууроат зареєстрований в Україні лише у вигляді назального спрею, або у складі лікарських засобів у фіксованих комбінаціях.



### ***ІКС в поєднанні з терапією бронходилататорами тривалої дії***

У пацієнтів з помірним або дуже тяжким перебігом ХОЗЛ та загостренням, ІКС в комбінації з БАТД є більш ефективним, ніж кожен компонент окремо з точки зору покращення функції легень, загального стану здоров'я і зниження зменшення частоти загострень.<sup>(137,138)</sup> Клінічні випробування, що базувалися на вивченні смертності від усіх причин як первинної точки, не продемонстрували статистично значущого впливу комбінованої терапії на виживаність.<sup>(133,134)</sup>

Більшість досліджень, у яких було виявлено позитивний вплив фіксованих доз комбінації БАТД+ІКС порівняно з тільки БАТД на частоту загострень, включали пацієнтів, у яких в анамнезі було щонайменше одне загострення у попередньому році.<sup>(137)</sup> В рамках прагматичного РКД, проведеного в установах первинної медико-санітарної допомоги у Великій Британії, порівнювалась комбінація БАТД+ІКС з традиційним лікуванням. Результати показали зниження на 8,4% випадків загострень від середнього до тяжкого ступеня (основний результат) та значне покращення за шкалою САТ™ без відмінностей у частоті звернень за медичною допомогою чи з приводу пневмонії. Однак розробка рекомендацій на основі цих результатів пов'язана з труднощами через неоднорідність лікування, про яке повідомляється в групі традиційного лікування, вищу частоту змін у методах лікування в групі, що отримує комбінацію БАТД+ІКС, що становить інтерес, та моделі медичної практики, унікальні для регіону Великої Британії, де проводилося дослідження.<sup>(139)</sup>

### ***Рівень еозинофілів в крові***

У низці останніх досліджень було показано, що кількість еозинофілів у крові визначає вираженість ефекту ІКС (додаються до регулярної підтримуючої бронхолітичної терапії) щодо запобігання майбутнім загостренням.<sup>(127,140-144)</sup> Виявлений чіткий зв'язок між кількістю еозинофілів у крові та ефективністю ІКС; у разі низького рівня еозинофілів не спостерігають жодних і/або зазначають незначні ефекти з наростаючим збільшенням їх вираженості зі збільшенням кількості еозинофілів.<sup>(145)</sup> Моделювання даних показує, що ІКС-умісні схеми мають незначний вплив або ж не мають жодного впливу на пацієнтів з кількістю еозинофілів в крові  $<100$ /мкл,<sup>(140)</sup> тому цей поріг можна використовувати для виявлення пацієнтів з низькою ймовірністю позитивного ефекту від лікування ІКС. Крім того, нижчі рівні еозинофілів у крові та мокротинні пов'язані зі значною присутністю протеобактерій,<sup>(146-148)</sup> особливо гемофільної палички, а також зі збільшенням частоти бактеріальних інфекцій та пневмонії.<sup>(149)</sup> Таким чином, нижчі рівні еозинофілів у крові можуть сприяти виявленню людей із профілями мікробіоти, пов'язаними з підвищеним ризиком клінічного погіршення через патогенні види бактерій. Порогове значення кількості еозинофілів у крові  $\geq 300$  клітин/мкл визначає вершину постійного взаємозв'язку між еозинофілами та ІКС та може використовуватися для виявлення пацієнтів з найбільшою ймовірністю позитивного ефекту від лікування ІКС.

Є дані про те, що в середньому кількість еозинофілів у крові вища у пацієнтів з ХОЗЛ, хоча спостерігається збіг із контрольною групою.<sup>(150,151)</sup> Більш

висока кількість еозинофілів у крові у пацієнтів з ХОЗЛ пов'язана зі збільшенням кількості еозинофілів у легенях та наявністю вищих рівнів маркерів запалення 2-го типу у дихальних шляхах.<sup>(152,153)</sup> Ці відмінності у запаленні дихальних шляхів можуть пояснити різну реакцію лікування ІКС залежно від кількості еозинофілів у крові.<sup>(145)</sup>

Порогові значення  $< 100$  клітин/мкл і  $\geq 300$  клітин/мкл слід розглядати в якості оцінки, а не як точні граничні значення, які можуть передбачати різні ймовірності позитивного ефекту лікування.<sup>(145)</sup>

Джерела даних включають: 1) ретроспективні аналізи, що порівнюють БАТД+ІКС у порівнянні з БАТД<sup>(140,141,143)</sup>; 2) попередньо задані аналізи, що порівнюють потрібну терапію у порівнянні з БАТД+МХТД або МХТД<sup>(122,142-45)</sup> і, 3) інші аналізи, що порівнюють БАТД+ІКС у порівнянні з БАТД+ЛАМА<sup>(154)</sup> або вивчають відміну ІКС.<sup>(155-157)</sup>

Ефективність застосування ІКС-сумісних схем (БАТД+МХТД+ІКС та БАТД+ІКС у порівнянні з БАТД+МХТД) вища в пацієнтів із високим ризиком загострення ( $\geq 2$  загострення та/або 1 госпіталізація в попередньому році).<sup>(126,122,142)</sup> Таким чином, використання кількості еозинофілів у крові для прогнозування ефективності ІКС завжди варто поєднувати з клінічною оцінкою ризику загострення (про що свідчить анамнез загострень). Інші фактори (статус куріння, етнічна належність, географічне положення) можуть впливати на взаємозв'язок між ефективністю ІКС і рівнем еозинофілів у крові, але їх ще доведеться вивчити.

Повторюваність підрахунку еозинофілів у великій популяції пацієнтів в центрах первинної медико-санітарної допомоги видається прийнятною,<sup>(158)</sup> хоча за більш високих порогових значень спостерігається велика варіабельність.<sup>(159)</sup> Найкраща відтворюваність спостерігається при нижчих порогах (наприклад, 100 клітин/мкл).<sup>(165)</sup> В цілому, таким чином, кількість еозинофілів у крові може допомогти клініцистам оцінити ймовірність позитивної профілактичної відповіді на додавання ІКС до регулярного лікування бронходилататорами і, таким чином, може використовуватися як біомаркер у поєднанні з клінічною оцінкою при прийнятті рішень щодо використання ІКС.

Когортні дослідження дали різні результати щодо здатності кількості еозинофілів у крові передбачати майбутні випадки загострень або з відсутністю взаємозв'язку<sup>(161)</sup> або за наявності позитивного взаємозв'язком.<sup>(162,163)</sup> Відмінності між дослідженнями, ймовірно, пов'язані з різною наявністю загострень в анамнезі та використанням ІКС. Недостатньо доказів, щоб рекомендувати використання рівнів еозинофілів крові для прогнозування ризику майбутніх загострень у кожного конкретного пацієнта із ХОЗЛ. Більше зниження ОФВ1 спостерігалось у пацієнтів з ХОЗЛ легкого та середнього ступеня тяжкості з більш високим рівнем еозинофілів у крові в популяції, де використання ІКС було низьким,<sup>(164)</sup> що підкреслює можливу корисність кількості еозинофілів у крові як прогностичного біомаркера зниження функції легень, якщо його не плутати з використанням ІКС. У молодих людей без ХОЗЛ вищу кількість еозинофілів у крові пов'язували з підвищеним ризиком подальшого розвитку ХОЗЛ.<sup>(165)</sup>

Фактори, які слід враховувати на початку лікування ІКС в комбінації з одним або двома бронходилататорами тривалої дії, показані на **Рис. 3.1.**<sup>(166)</sup>

### **Небажані явища**

В рамках РКД отримано докази високої якості про те, що використання ІКС змінює мікробіоту дихальних шляхів<sup>(167)</sup> і пов'язане з більш високою поширеністю кандидозу ротової порожнини, хрипким голосом, синцями на шкірі та пневмонією.<sup>(132)</sup> Цей надлишковий ризик був підтверджений у дослідженнях ІКС з використанням флутиказону фуоату навіть у низьких дозах.<sup>(168)</sup> До пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку пневмонії відносяться ті, хто курить, пацієнти віком  $\geq 55$  років, пацієнти з наявності загострень або пневмонії в анамнезі, пацієнти з (ІМТ)  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>, поганим ступенем задишки за шкалою MRC та/або тяжкою обструкцією дихальних шляхів.<sup>(169,170)</sup> Є дані щодо того, що незалежно від застосування ІКС кількість еозинофілів у крові  $< 2\%$  збільшує ризик розвитку пневмонії.<sup>(171)</sup> У дослідженнях пацієнтів з ХОЗЛ середнього ступеня тяжкості - ІКС у вигляді монотерапії або в комбінації з БАТД не підвищували ризик розвитку пневмонії.<sup>(134,170)</sup>

### **Рис. 3.1. Фактори, які потрібно враховувати у випадку призначення ІКС**

**Фактори, які потрібно враховувати при додаванні ІКС до бронходилататорів тривалої дії:**

(Зверніть увагу, що сценарій відрізняється при розгляді питання щодо відміни ІКС)

<b>Рекомендовано призначення</b>	В анамнезі госпіталізації з приводу загострень ХОЗЛ <sup>#</sup>
	$\geq 2$ загострення ХОЗЛ середньої тяжкості на рік <sup>#</sup>
	Кількість еозинофілів у крові $> 300$ клітин/мл.
	В анамнезі або супутнє захворювання – БА
<b>Розгляньте можливість призначення</b>	1 загострення ХОЗЛ середньої тяжкості на рік <sup>#</sup>
	Кількість еозинофілів у крові 100- 300 клітин/мл
<b>Проти призначення</b>	Повторні епізоди пневмонії.
	Кількість еозинофілів у крові $< 100$ клітин/мкл.
	Мікобактеріальна інфекція в анамнезі

<sup>#</sup>незважаючи на відповідну підтримуючу терапію бронходилататорами тривалої дії (рекомендації див. у Таблиці 3.4 та на Рис. 4.3);

\*зверніть увагу, що рівень еозинофілів в крові слід розглядати як континуум; вказані значення є приблизними пороговими значеннями; рівень еозинофілів в крові може коливатися.

За даними та з дозволу © ERS 2019: *Європейський респіраторний журнал* 52 (6) 1801219; DOI: 10.1183/13993003.01219-2018 опубліковано 13 грудня 2018 р.

У РКД були виявлені різні результати щодо ризику зниження щільності кісткової тканини та переломів під час лікування ІКС, що може бути наслідком відмінностей у дизайні досліджень та (або) відмінностей між різними ІКС.<sup>(50,168,172-174)</sup> Результати обсерваційних досліджень дозволяють припустити,

що лікування ІКС також може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету/поганим контролем цукрового діабету, катаракти<sup>(176)</sup> та мікобактеріальної інфекції.<sup>(177)</sup> Підвищений ризик туберкульозу було виявлено як в обсерваційних дослідженнях, так і в мета-аналізі РКД.<sup>(178-180)</sup> За відсутності даних РКД щодо цих питань неможливо зробити однозначні висновки.<sup>(181)</sup> ІКС та захворюваність на рак легень обговорюється у **Розділі 6**.

### **Відміна ІКС**

Результати досліджень впливу відміни ІКС на функцію легень, симптоми та загострення є сумнівними.(ISMSS) Деякі дослідження показали посилення загострень та/або симптомів після відміни ІКС, а інші – ні. Існують докази помірного зниження ОФВ1 (приблизно на 40 мл) при відміні ІКС,<sup>(186)</sup> що може бути пов'язано зі збільшенням базової кількості циркулюючих еозинофілів.<sup>(155)</sup> Дослідження, у якому вивчалася відміна ІКС на тлі подвійної бронходилататорної терапії, продемонструвало, що як втрата ОФВ1, так і збільшення частоти загострень, пов'язаних із відміною ІКС, були найбільшими серед пацієнтів із початковою кількістю еозинофілів у крові  $\geq 300$  клітин/мкл.<sup>(157)</sup> Відмінності між дослідженнями можуть бути пов'язані з відмінностями в методології, зокрема щодо використання фонових бронхолітичних препаратів тривалої дії, які можуть мінімізувати будь-який ефект відміни ІКС.

### **Потрійна терапія (БАТД+МХТД+ІКС)**

Перехід до інгаляційної (потрійної) терапії БАТД + МХТД + ІКС може відбуватися за допомогою різних підходів.<sup>(187)</sup> Потрійна терапія покращує функцію легень, якість життя пацієнтів і зменшує частоту загострень порівняно з лише монотерапією МХТД, БАТД+МХТД та БАТД+ІКС.<sup>(127,142,144,188-195)</sup>

Ретроспективний аналіз трьох клінічних випробувань потрійної терапії у пацієнтів з ХОЗЛ із важкою обструкцією дихальних шляхів та загостреннями в анамнезі показав незначну тенденцію до зниження смертності (оцінюється, як результат безпеки) у випадку потрійної інгаляційної терапії порівняно з терапією без ІКС.<sup>(196)</sup> Два великі однорічні РКД, розглянуті нижче (ІМРАСТ та ЕТНОС), надають нові докази щодо зниження смертності за допомогою інгаляційних потрійних комбінацій із фіксованою дозою порівняно з подвійною бронходилататорною терапією.<sup>(197,198)</sup> Ці дані будуть розглянуті в розділі «Терапевтичні заходи для зниження смертності від ХОЗЛ».

### **Пероральні глюкокортикоїди**

Вживання пероральних глюкокортикоїдів викликає чимало побічних ефектів, у тому числі стероїдну міопатію,<sup>(199)</sup> яка може призвести до слабкості м'язів, погіршити їхню функціональність, спричинити дихальну недостатність у пацієнтів з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ. Застосування системних глюкокортикоїдів, які призначаються для лікування важких загострень у госпіталізованих пацієнтів або у відділеннях невідкладної допомоги, сприяло зменшенню кількості випадків відсутності відповіді на лікування, рівня

рецидивів, покращенню функції легень та задишки.<sup>(200)</sup> Водночас сьогодні перспективні дослідження довготривалих результатів прийому пероральних глюкокортикоїдів при стабільному ХОЗЛ обмежені.<sup>(201,202)</sup>

Незважаючи на те що пероральні глюкокортикоїди відіграють важливу роль при наданні невідкладної медичної допомоги під час важких загострень, вони не можуть бути рекомендовані для повсякденного лікування ХОЗЛ через відсутність переваг з огляду на високий рівень системних ускладнень.

### **Інгібітори фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4)**

Основна дія інгібіторів фосфодіестерази-4 (ФДЕ-4) полягає у зменшенні запалення шляхом гальмування розпаду внутрішньоклітинних циклічних АМФ.<sup>(288)</sup> Рофлуміласт – пероральний препарат, який приймають 1 раз на добу та який не справляє прямої бронхолітичної дії. Рофлуміласт покращує стан при загостреннях середнього і тяжкого ступеня у пацієнтів, що лікуються системними кортикостероїдами та які страждають на ХБ, ХОЗЛ тяжкого та дуже тяжкого ступеня і раніше багато разів переживали загострення захворювання.<sup>(204)</sup> Позитивний вплив на функцію легень також спостерігається тоді, коли рофлуміласт доповнює лікування бронходилататорами тривалої дії<sup>(205)</sup> а також у тих пацієнтів, які не приймають комбінації БАТД+ІКС із фіксованою дозою.<sup>(208)</sup> Сприятлива дія рофлуміласту частіше спостерігається у пацієнтів із попереднім досвідом госпіталізацій з приводу гострих приступів хвороби.<sup>(207,208)</sup> Наразі досліджень для порівняння ефективності рофлуміласту та інгаляційного кортикостероїду не проводили.

### ***Небажані явища***

Інгібітори ФДЕ-4 мають більше побічних ефектів, ніж інгаляційні препарати для лікування ХОЗЛ.<sup>(299)</sup> Найчастішими є діарея, нудота, зниження апетиту, схуднення, біль у животі, порушення сну та головний біль. Небажані явища призвели до збільшення кількості відмов від участі у клінічних дослідженнях. Небажані явища, мабуть, виникають на початку лікування, є оборотними та зменшуються з часом при продовженні лікування. У контрольованих дослідженнях спостерігалася незрозуміла втрата маси тіла в середньому на 2 кг, тому рекомендується контролювати масу тіла під час лікування, а також уникати лікування рофлуміластом у пацієнтів із недостатньою масою тіла. Рофлуміласт також слід обережно застосовувати пацієнтам з депресією.

***Коментар робочої групи:*** станом на 01.05.2024 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою Рофлуміласт незареєстрований в Україні

### **Антибіотики**

У більш ранніх дослідженнях *тривале* вживання антибіотиків не продемонструвало особливого ефекту щодо частоти виникнення загострень при ХОЗЛ<sup>(210,211)</sup>. Дослідження, присвячене вивченню ефективності застосування антибіотикопрфілактики у зимовий період упродовж 5 років, засвідчило, що

жодних переваг не встановлено.<sup>(212)</sup> У більш пізніх дослідженнях було показано, що регулярне застосування антибіотиків здатне зменшити частоту виникнення загострень.<sup>(213,214)</sup>

Прийом азитроміцину (по 250 мг/добу або по 500 мг/3 рази на тиждень) чи еритроміцину (по 500 мг 2 рази на добу) упродовж одного року пацієнтами, схильними до загострень, зменшує ризик їх виникнення порівняно зі звичайним лікуванням.<sup>(215-217)</sup> Застосування азитроміцину асоціювалось із збільшенням частоти бактеріальної резистентності, подовженням інтервалу QTc та порушенням слухових тестів.<sup>(217)</sup> Дані ретроспективного аналізу свідчать про те, що для активних курців такий результат є суттєво гіршим.<sup>(208)</sup> Повідомлення щодо ефективності чи безпеки постійного лікування азитроміцином для запобігання розвитку загострень ХОЗЛ упродовж більш ніж одного року відсутні.

Проведення пульс-терапії із застосуванням моксифлоксацину (400 мг/добу упродовж 5 днів кожні 8 тижнів) у пацієнтів, що хворіють на ХБ і мають часті загострення, не продемонструвало жодного позитивного ефекту щодо зменшення рівня виникнення загострень у цілому.<sup>(218)</sup>

### **Муколітики (відхаркувальні засоби, мукорегулятори) та антиоксиданти (N-ацетилцистеїн, карбоцистеїн, ердостеїн)**

У пацієнтів з ХОЗЛ, які не приймають ІКС, регулярна терапія із застосуванням муколітиків, наприклад карбоцистеїну чи N-ацетилцистеїну, здатна зменшити частоту загострень і незначною мірою покращити загальний стан здоров'я.<sup>(219-222)</sup> Навпаки, було показано, що ердостеїн може значно впливати на (легкі) загострення незалежно від одночасного застосування ІКС. З огляду на неоднорідність груп пацієнтів, що брали участь у дослідженнях, дані щодо дозування та супутнє лікування наразі відсутні, на підставі яких можна було б однозначно визначити потенційну цільову групу, яка отримуватиме лікування із застосуванням антиоксидантів при ХОЗЛ.<sup>(223)</sup>

***Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу N-ацетилцистеїн – ацетилцистеїн.*

### **Інші препарати, здатні зменшувати загострення**

У чотирьох масштабних дослідженнях фази 3 вивчалась ефективність моноклонального антитіла до рецепторів ІЛ-5 меполізумабу<sup>(224)</sup> та антитіла до рецепторів ІЛ-5 бенралізумабу<sup>(225)</sup> у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ, рецидивуючими загостреннями та ознаками еозинофільного запалення у периферичній крові, незважаючи на високоінтенсивну інгаляційну терапію.

***Коментар робочої групи:** станом на 01.05.2024 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою бенралізумаб в Україні не зареєстрований.*

Дослідження показали зниження частоти важких загострень на 15-20%, але ефект не завжди був статистично значущим і змінювався у дослідженнях та за різних доз. Не відзначалось жодного впливу на ОФВ1 чи показники якості життя, а також не було послідовного взаємозв'язку між реакцією на лікування та кількістю еозинофілів у периферичній крові. Ретроспективний аналіз дослідження меполізумабу показав значну користь і більш чіткі докази ефекту лікування, пов'язані із рівнем еозинофілів в крові, щодо загострень, які розвинулися на фоні лікування пероральними кортикостероїдами, що підвищує ймовірність того, що це лікування може відіграти свою роль у ретельно відібраній підгрупі пацієнтів з ХОЗЛ, пов'язаним із рівнем еозинофілів в крові, та частими потребами в пероральних кортикостероїдах. Слід провести додаткові дослідження для вивчення цієї можливості.

Недокроміл та модифікатори лейкотрієнів не були належним чином вивчені у пацієнтів з ХОЗЛ, і наявні докази не підтримують їх використання. <sup>(226,227)</sup>

***Коментар робочої групи:** станом на 01.09.2023 р лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою недокроміл в Україні не зареєстрований.*

Не отримано доказів користі та деяких доказів шкоди, включаючи злякисні новоутворення та пневмонію, після лікування антитілом проти фактору некрозу пухлин альфа (інфліксимабом) при ХОЗЛ помірного та важкого ступеня. <sup>(228)</sup>

РКД селективного блокатора  $\beta$ 1-рецепторів метопрололу у пацієнтів із ХОЗЛ помірного та важкого ступеня, у яких не було встановлених показань до застосування бета-блокатора, показало, що він не збільшує час до першого загострення ХОЗЛ у порівнянні з групою плацебо, госпіталізація з приводу загострення частіше спостерігалася у хворих, які отримували метопролол. <sup>(222)</sup> Не отримано доказів того, що бета-блокатори слід застосовувати пацієнтам з ХОЗЛ, які не мають серцево-судинних показань до їх застосування.

Симвастатин не запобігає загостренням ХОЗЛ у пацієнтів без наявності метаболічних або серцево-судинних показань до призначення статинів. <sup>(230)</sup> В обсерваційних дослідженнях у пацієнтів з ХОЗЛ, які застосовували їх за серцево-судинними чи метаболічними показаннями, повідомлялося про взаємозв'язок між прийомом статинів та покращенням результатів (включаючи зниження частоти загострень та смертності). <sup>(231)</sup>

Немає жодних доказів того, що додавання вітаміну D позитивно впливає на частоту загострень у невибраних пацієнтів. <sup>(232)</sup> У метааналізі додавання вітаміну D знижує частоту загострень у пацієнтів з низьким вихідним рівнем вітаміну D. <sup>(233)</sup>

### **Терапевтичні заходи для зниження смертності від ХОЗЛ**

ХОЗЛ є третьою провідною причиною смерті у світі, що лише протягом 2019 року забрало життя 3,23 млн життів. Ми досі вивчаємо механізми, що викликають смерть у пацієнтів із ХОЗЛ. Демонстрація переваг терапевтичних методів щодо смертності в РКД була складним завданням, що потребувала

залучення великих популяцій та (або) значної тривалості спостереження, та (або) ретельно відібраних популяцій з високим, але попереджуваним ризиком смерті під час спостереження. Крім того, мала кількість подій ускладнює аналіз випадків смертності від конкретних захворювань (наприклад, респіраторних або серцево-судинних) у більшості досліджень. У **таблиці 3.6** представлено резюме медикаментозних та немедикаментозних методів лікування з доведеною ефективністю щодо зниження смертності у пацієнтів з ХОЗЛ.

#### ***Медикаментозна терапія***

Попередні дослідження, такі як клінічне дослідження TORCH<sup>(133)</sup> та дослідження SUMMIT<sup>(234)</sup>, не показали ефективності комбінації БАТД+ІКС щодо зниження смертності (первинний результат) у пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з плацебо. У цих дослідженнях не потрібно наявності в анамнезі попередніх загострень. Найбільше дослідження UPLIFT з лікування МХТД при проведенні аналізу всіх рандомізованих пацієнтів, тобто через 30 днів після завершення періоду дослідження, не продемонструвало зниження частоти смертності (вторинний результат) порівняно з плацебо. Більшість пацієнтів, включених до цього дослідження, приймали ІКС.

Нещодавно під час двох масштабних РКД, ІМРАСТ<sup>(127)</sup> та ЕТНОС,<sup>(198)</sup> були отримані докази того, що інгаляційні потрійні комбінації з фіксованими дозами (БАТД+МХТД+ІКС) знижують смертність від усіх причин порівняно з подвійною інгаляційною терапією бронходилататорами тривалої дії. Ці дослідження були розширені за рахунок пацієнтів із симптомами (САТ  $\geq 10$ ) з частими ( $\geq 2$  помірні загострення) та/або тяжкими загостреннями ( $\geq 1$  загострення, що потребує госпіталізації) в анамнезі.

#### ***Немедикаментозна терапія***

**Відмова від куріння.** Згідно з даними РКД Lung Health Study, до якого були включені пацієнти без симптомів або зі слабкими симптомами ХОЗЛ, які брали участь у 10-тижневій програмі з відмови від куріння та за якими велось спостереження протягом 14,5 років. Частота загальної смертності була знижена в групі відмови від куріння порівняно з групою звичайного лікування.<sup>(235)</sup>

**Легенева реабілітація (ЛР).** У систематичному огляді РКД повідомлялося про зниження смертності у пацієнтів, яким було розпочато ЛР під час госпіталізації або через 4 тижні після виписки, порівняно з тими, кому ЛР<sup>(236)</sup> не проводилася. Ці результати були підтверджені реальними даними, отриманими у великій популяційній когорті з 190 000 пацієнтів, госпіталізованих з приводу ХОЗЛ, у яких початок ЛР протягом 90 днів після виписки, хоч і рідко, був пов'язаний зі статистично значним зниженням смертності.<sup>(237)</sup>



**Таблиця 3.6. Докази що підтверджують зниження смертності при застосуванні медикаментозної та немедикаментозної терапії у пацієнті з ХОЗЛ**

Терапія	РКД*	Вплив лікування на смертність	Характеристики пацієнта
<b>Медикаментозна терапія</b>			
БАТД+МХТД +ІКС <sup>1</sup>	Так	Потрійна терапія одним інгалятором у порівнянні з подвійною терапією БДТД (зниження відносного ризику): IMPACT: HR 0,72 (95% ДІ: 0,53, 0,99) <sup>1a</sup> ETHOS: HR 0,51 (95% ДІ: 0,33, 0,80) <sup>1b</sup>	Пацієнти з симптомами з наявністю частих та (або) важких загострень в анамнезі
<b>Немедикаментозна терапія</b>			
Відмова від куріння <sup>2</sup>	Так	HR для групи звичайного лікування порівняно з групою втручання (відмова від куріння) HR 1,18 (95% ДІ: 1,02, 1,37) <sup>2</sup>	Без симптомів або слабкими симптомами
Легенева реабілітація <sup>3#</sup>	Так	Давні дослідження: RR 0,28 (95% ДІ 0,10, 0,84) <sup>3a</sup> Нові дослідження: RR 0,68 (95% ДІ 0,28, 1,67) <sup>3b</sup>	Госпіталізовані через загострення ХОЗЛ (протягом або ≤ 4 тижнів після виписки)
Довготривала киснева терапія <sup>4</sup>	Так	NOTT: ≥ 19 годин тривалої кисневої терапії порівняно з ≤ 13 годин: зниження на 50% <sup>4a</sup> MRC: ≥ 15 годин порівняно з відсутністю кисневої терапії: зниження на 50% <sup>4b</sup>	PaO <sub>2</sub> ≤ 55 мм рт.ст або < 60 мм рт.ст при легеновому серці або вторинній поліцитемії
Неінвазивна вентиляція з постійним позитивним тиском <sup>5</sup>	Так	12% при НВПТ (високий рівень ІРАР) в контрольній групі HR 0,24 (95% ДІ 0,11, 0,49) <sup>5</sup>	Стабільна ХОЗЛ з вираженою гіперкапнією
Операція зі зменшення об'єму легень <sup>6</sup>	Так	0,07 смертей/пацієнто-років (ОЗОЛ) порівняно з 0,15 смертей/пацієнто-років (УС) RR для смерті 0,47 (p = 0,005) <sup>6</sup>	Емфізема верхньої частки і низька працездатність

\*РКД з попередньо заданим аналізом результату смертності (первинний чи вторинний результат); #Непереконливі результати, ймовірно, через відмінності у легеневої реабілітації у широкого кола пацієнтів та умов.

1. a) Дослідження IMPACT (Lipson et al. 2020) та b) дослідження ETHOS (Martinez et al. 2021); 2. Lung Health Study (Anthonisen et al. 2005); 3. a) Puhan et al. (2011) та b) Puhan et al. 2016; 4. a)

NOTT (NOTT, 1980) та b) MRC (MRC, 1981); 5. дослідження Kohlein (Kohlein et al. 2014); 6. дослідження NETT (Fishman et al. 2003)  
 ІКС; інгаляційний кортикостероїд; ІРАР; позитивний тиск у дихальних шляхах на вдиху; БАТД: бета-агоніст тривалої дії; БДТД: бронходилататори тривалої дії; МХТД: М-холінолітик тривалої дії; ЛТОТ: довготривала киснева терапія; НВПТ: неінвазивна вентиляція з позитивним тиском; ОЗОЛ: операція зі зменшення об'єму легень; УС: контрольна група, що отримує звичайне лікування.

**Довготривала киснева терапія (ЛТОТ).** Користь з боку виживаності після ЛТОТ при ХОЗЛ, продемонстрована у двох дослідженнях на початку 1980-х років, заклала основу для довгострокового лікування гіпоксемії вдома. Дослідження нічної кисневої терапії (NOTT  $\geq 19$  годин безперервної подачі кисню порівняно з  $\leq 13$  годин)<sup>(228)</sup> та Рада медичних досліджень (MRC  $\geq 15$  годин у порівнянні з відсутністю кисню),<sup>(228)</sup> два РКД за участю пацієнтів з ХОЗЛ при PaO<sub>2</sub> у спокої  $\leq 55$  мм рт.ст. або  $<60$  мм рт. ст. з легенеvim серцем або вторинною поліцитемією показали користь з боку виживаності. У пацієнтів з помірною десатурацією не було виявлено значної переваги ЛТОТ.<sup>(242)</sup>

**Неінвазивна вентиляція з позитивним тиском (НВПТ).** Недавні метааналізи<sup>(241,242)</sup> показали позитивні результати довготривалої НВПТ у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ. Хоча результати РКД суперечливі у відношенні вираженості, більш масштабні дослідження за участю пацієнтів з вираженою гіперкапією, у яких смертність була основною первинною точкою та в якому застосовувались більш високі рівні ІРАР, продемонстрували зниження показника смертності.<sup>(242,244)</sup>

**Трансплантація легень та операція зі зменшення об'єму легень (ОЗОЛ).** Через відсутність РКД дані спостережень використовувалися для оцінки користі з боку виживаності у пацієнтів після трансплантації легень порівняно з пацієнтами, яким трансплантація легень не проводилась. Користь з боку виживаності після трансплантації варіювалася залежно від групи захворювання, при цьому очікувана користь досягається протягом 2 років у 2/5 пацієнтів з ХОЗЛ після трансплантації.<sup>(245)</sup>

Було показано, що ОЗОЛ продовжує виживаність у порівнянні з медикаментозною терапією в окремо вибраній групі пацієнтів з тяжким перебігом ХОЗЛ, переважно емфіземою верхніх часток і низькою переносимістю фізичних навантажень.<sup>(246)</sup> Серед пацієнтів з неверхньодолевою емфіземою і високою переносимістю фізичних навантажень смертність була вище в групі, в якій проводилась операція ОЗОЛ, ніж у групі медикаментозної терапії.

Таким чином, наявні дані свідчать про те, що кілька медикаментозних і немедикаментозних методів лікування можуть знизити рівень смертності. Додаткові аналізи або дослідження можуть допомогти визначити, чи може бути продемонстрована користь з боку виживаності у певних підгрупах пацієнтів.

### Питання, пов'язані з доставкою лікарського засобу в легені

Коли лікування проводиться інгаляційно, неможливо переоцінити важливість інструктажу та навчання техніці роботи з інгаляційними пристроями. Наразі існує не менше 33 різних інгаляційних препаратів, що містять різні бронхолітатори (як короткої, так і тривалого дії) та ІКС в якості монотерапії або в комбінаціях (таблиця 3.3). Крім того, існує не менше 22 різних інгаляторів,<sup>(247)</sup> включаючи небулайзери, дозовані аерозольні інгалятори (ДАІ), що використовуються з клапанною камерою виведення (VHC)/спейсером або без них, активовані вдихом ДАІ (ВАІ), інгалятори «м'якого туману» (ІМТ) і сухопорошкові інгалятори (СПІ).<sup>(248)</sup> У багатодозових СПІ порошок міститься в резервуарі або в окремих блістерах.<sup>(248)</sup> Додаткову інформацію щодо інгаляційних пристроїв можна знайти на веб-сайтах Групи з покращення управління аерозольними препаратами (ADMIT) і на веб-сайтах Asthma + Lung UK.<sup>(249,250)</sup>

Пристрої відрізняються за розмірами та портативністю. Вони також відрізняються за кількістю етапів, необхідних для їх підготовки,<sup>(251)</sup> за силою, необхідною для їх завантаження або приведення в дію,<sup>(252)</sup> за часом, що витрачається на доставку ліків, за необхідністю очищення та обслуговування, а також за методом вдиху, необхідним для їх ефективного використання.<sup>(248)</sup> Кількість етапів знижує простоту використання та ймовірність того, що пацієнти правильно використовують інгалятор.<sup>(253)</sup> Також можуть бути дуже значні відмінності у вуглецевому сліді пристроїв, що відображають, чи містять вони газ-витіснювач, з чого вони зроблені, як вони виробляються і чи можуть бути повторно використані або перероблені.<sup>(254)</sup> Смарт-інгалятори включають датчики, які визначають дату та час використання, а також певний потік та об'єм вдиху. Вони дозволяють виявляти проблеми та отримувати зворотний зв'язок у режимі реального часу<sup>(255)</sup> та можуть надавати об'єктивні дані про комплаєнтність та техніку.<sup>(256,257)</sup>

Частки > 5 мікрон (мкм) найчастіше осідають у ротоглотці. Для доставки ліків у нижні дихальні шляхи та легені розмір часток (аеродинамічний діаметр часток середньої маси) може бути дрібним (2-5 мкм) або наддрібним (<2 мкм), що впливає на загальну респірабельну фракцію (частки <5 мкм), а також кількість і місце відкладення лікарського засобу (більш периферичний відкладення з дуже дрібними частками).<sup>(248)</sup> Потік вдиху, прискорення потоку та об'єм, що вдихається, є важливими факторами для пацієнтів, які успішно вдихають частки лікарського засобу з портативних пристроїв у нижні дихальні шляхи.<sup>(248,258)</sup> При використанні ДАІ та ІМТ слід робити повільний та глибокий вдих, в той час як при використанні СПІ слід робити сильний вдих. Кожен СПІ має унікальний внутрішній опір і пацієнти повинні створювати турбулентну енергію всередині пристрою під час інгаляції, щоб дезагрегувати порошок на дрібні частки. Лікарі повинні візуально перевірити, чи може пацієнт із силою вдихнути через пристрій, і, якщо є сумніви, об'єктивно перевірити потік вдиху<sup>(259,260)</sup> або перевести пацієнта на ДАІ+/-спейсер/ інгалятор, з насадкою з клапаном чи ІМТ залежно від наявності препарату та характеристик пацієнта.

РКД не виявили більшу ефективність одного пристрою/препарату. Докази переваги терапії за допомогою небулайзерів над ручними засобами у пацієнтів, які можуть належним чином використовувати ці пристрої, відсутні.<sup>(248)</sup> Тем не менш, пацієнти, які беруть участь у цих дослідженнях, зазвичай є пацієнтами, які володіють технікою інгаляцій та отримують належний інструктаж та за якими проводять подальше спостереження з цього питання, і тому вони можуть не бути частиною повсякденної клінічної практики. Потрійні інгаляційні комбінації з фіксованою дозою в одному інгаляторі можуть допомогти покращити стан здоров'я пацієнтів порівняно з лікуванням з використанням кількох інгаляторів.<sup>(261)</sup>

### ***Вміння правильно користуватися системою доставки***

Для кожного типу пристроїв передбачені спеціальні інструкції.<sup>(248-250)</sup> У середньому понад дві третини пацієнтів припускаються хоча б однієї помилки при використанні інгаляційного пристрою.<sup>(262-265)</sup> Обсерваційні дослідження за участю цих пацієнтів показують, що незважаючи на те, що тип і частота помилок інгаляції різняться в залежності від пристрою та від їх характеристик, немає жодного пристрою, який би звільняв від необхідності пояснювати, демонструвати та регулярно перевіряти техніку інгаляції.<sup>(266-272)</sup> Основні помилки при використанні пристрою доставки пов'язані з проблемами потоку вдиху, тривалістю вдиху, координацією, підготовкою дози, методом видиху перед вдихом та затримкою дихання після інгаляції дози.<sup>(273)</sup>

На здатність пацієнтів правильно використовувати інгалятори впливають їх когнітивні здібності, спритність рук та навички координації, потік вдиху, якого вони можуть досягти, використання різних типів пристроїв та попередній інструктаж техніці інгаляції.<sup>(263,274)</sup> Погана техніка інгаляції та помилки при використанні пристроїв частіше зустрічаються з віком,<sup>(275)</sup> але це, ймовірно, здебільшого пов'язано з такими супутніми факторами, як когнітивні порушення або зниження спритності рук.<sup>(276,277)</sup> ДАІ під тиском вимагають достатньої сили рук для приведення в дію інгалятора, і хоча ВАІ запускаються при вдиханні, вони все ж таки вимагають попередньої підготовки, яка потребує певної сили.<sup>(252)</sup> Пацієнтам з поганою рухливістю може бути складно завантажити СПІ, особливо якщо капсули слід вийняти з фольги, вставити у пристрій або проколоти перед застосуванням.<sup>(252)</sup> Тремор може призвести до струсу пристрою та втрати дози.<sup>(278)</sup>

Якщо є сумніви, що пацієнт не зможе правильно використовувати ДАІ під тиском, то йому слід призначити ВНС/спейсер; однак це не вихід, і є докази того, що неправильне використання ДАІ під тиском частіше фіксується у пацієнтів похилого віку, якщо вони використовують ВНС.<sup>(279)</sup> У представлених на ринку ВНС об'єм становить від < 50 до 750 мл,<sup>(280)</sup> але було показано, що ВНС об'ємом від 150 до 250 мл настільки ж ефективні, як і ВНС великого об'єму.<sup>(281)</sup> Вони є більш портативними. Враховуючи зменшення труднощів, спричинених поганою координацією та методом вдиху при застосуванні ДАІ під тиском, ВНС збільшують відкладення у легенях та зменшують відкладення у ротоглотці, що

особливо важливо для мінімізації ризику розвитку орофарингеального кандидозу при використанні ДАІ під тиском, що містять кортикостероїди.<sup>(248)</sup>

Інструкцій, вкладених в упаковку із пристроєм, недостатньо для належного інструктажу пацієнтів техніці використання інгаляторів. Інші стратегії та інструменти, включаючи фізичну підготовку та використання відео або онлайн-інструктажу, довели свою ефективність для покращення техніки інгаляції у деяких, але не в усіх пацієнтів у короткостроковій перспективі, але згодом ефект слабшає.<sup>(253)</sup> Застосування методу «teach-back» (пацієнтів просять показати, як вони використовують пристрій) здається особливо ефективним.<sup>(282)</sup> Навчання під керівництвом фармацевта, лікаря, фізіотерапевта та медсестри,<sup>(283)</sup> а також інструктаж зі здорового способу життя<sup>(284)</sup> можуть покращити техніку інгаляцій та комплаєнтність у пацієнтів з ХОЗЛ. Як і при БА, цифрові інгалятори можуть сприяти покращенню комплаєнтності та техніки інгаляції у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(285)</sup>

### ***Вибір системи доставки***

Вибір оптимальної системи доставки має значення для отримання максимальної користі від інгаляційної терапії для пацієнтів. Процес вибору має бути спрямований на визначення оптимального пристрою для кожного окремого пацієнта. Остаточний вибір повинен бути зроблений лікарем спільно з пацієнтом з урахуванням характеристик пристрою, а також здатності, цілей та вподобань пацієнта. Було показано, що спільне прийняття рішень покращує результати у пацієнтів з астмою та, ймовірно, також у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(286,287)</sup>

Якщо пацієнт наразі отримує інгаляційну терапію і може правильно використовувати свій пристрій, нову терапію найкраще призначати із застосуванням такого самого пристрою. Якщо потрібний новий пристрій через те, що пацієнт неправильно використовує свій пристрій або у разі відсутності ліків в тому ж пристрої, слід використовувати систематичний процес для вибору системи доставки та забезпечення того, щоб пацієнт міг її використовувати. Систематичний огляд виявив кілька опублікованих алгоритмів вибору інгаляторів, запропонованих експертами та цільовими групами на основі консенсусу, але жоден з них не був розроблений з використанням суворої методології генерації/зменшення пунктів, без урахування інформації, отриманої від пацієнтів, і жоден з них ще не пройшов проспективне випробування.<sup>(288)</sup> Фактори, включені до алгоритмів, базується на перетині трьох векторів: фактори пацієнта, характеристики пристрою та фактори медичного працівника.

### **Прихильність до терапії ХОЗЛ інгаляційними препаратами**

Прихильність визначається як процес, за допомогою якого людина приймає ліки відповідно до призначення лікаря.<sup>(289)</sup> Прихильність до терапії є складною проблемою при будь-якому хронічному захворюванні, включаючи ХОЗЛ.

Відсутність прихильності до лікування ХОЗЛ було пов'язане з поганим контролем симптомів, підвищеним ризиком загострення, збільшенням використання та витрат на охорону здоров'я, зниженням якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, та вищим ризиком смертності.<sup>(290-300)</sup>

Хоча інгаляційна терапія є ключовим компонентом лікування ХОЗЛ, прихильність до лікування інгаляційними препаратами, як правило, низька, навіть при дуже тяжкому перебігу захворювання. В одному систематичному огляді<sup>(301)</sup> повідомляється щодо відсутності прихильності до лікування ХОЗЛ від 22% до 93%, при цьому більш ніж у половині включених досліджень повідомляється про відсутність прихильності до лікування у >50% суб'єктів.<sup>(301)</sup> Більшість включених досліджень були проведені у країнах з високим рівнем доходу, і в багатьох із них для оцінки прихильності до лікування використовувалися дані про звернення до аптек.<sup>(301)</sup> Відсутність прихильності до лікування ХОЗЛ, про яку повідомляють самі пацієнти, коливається від 28% до 74% (у середньому 50,9) у країнах з високим рівнем доходу<sup>(292,301,302)</sup> та від 46 до 93% (у середньому 61,7) у країнах з низьким та середнім рівнем доходу<sup>(303-306)</sup>. Порівняно з даними, отриманими за допомогою електронного моніторингу, дослідження послідовно демонстрували, що дані, які повідомляють самі пацієнти, є неточними, оскільки люди, зазвичай, завищують інформацію про застосування ліків.<sup>(302,303)</sup>

Прихильність — комплексне поняття, на яке впливає безліч факторів, зокрема соціальні/екологічні, персоніфіковані і пов'язані з лікуванням.<sup>(309)</sup> У кількох дослідженнях вивчалися показники, що асоціювались із прихильністю пацієнтів з ХОЗЛ до лікування.<sup>(301,303)</sup> Такі фактори, як наявність супутніх захворювань, зокрема депресія, статус куріння, рівень підготовки, тяжкість захворювання, а також фактори, пов'язані із режимом прийому ліків, такі як складність дозування, одночасне призначення кількох лікарських засобів та побічні реакції, є основними факторами, пов'язаними з низькою прихильністю до лікування.<sup>(300,301,303,304,310,311)</sup> Крім того, було показано, що соціально-економічні фактори, включаючи безробіття, статус з низьким рівнем доходів, імміграційний статус, проживання на самоті та погана доступність ліків<sup>(312)</sup> негативно впливають на прихильність до інгаляційної терапії та пов'язані з відмовою від використання ліків.<sup>(310,313,314)</sup>

Хоча вподобання пацієнтів можуть відрізнятися, стратегії призначення, які можуть допомогти покращити прихильність до лікування, часто включають вибір пристроїв з аналогічною технікою інгаляції (у разі кількох інгаляторів) та комбіновану терапію.<sup>(315)-(261)</sup>

Фактори, пов'язані із лікарем та особою, яка здійснює догляд, також можуть впливати на сприйняття хвороби, медичне обслуговування, ліки та, зрештою, на прихильність до лікування. Було показано, що найкраще розуміння хвороби та лікарської терапії, а також більша довіра до медичних працівників та втручань під наглядом фармацевта покращують прихильність до лікування ХОЗЛ.<sup>(233,301)</sup> Навчання пацієнтів самоконтролю може допомогти людині зрозуміти своє захворювання та переваги правильного використання ліків. Призначення поведінкових компонентів, адаптованих до індивідуальних бар'єрів кожної людини (наприклад, зберігання ліків в одному місці, самоконтроль симптомів, нагадування про прийом ліків, тощо), є більш ефективним для зміни поведінки, ніж пропозиція загальних рекомендацій. Дослідження з оцінки втручань,

спрямованих на покращення прихильності до фармакологічної терапії, показало, що багатокомпонентні втручання, що мають навчальні, мотиваційні або поведінкові компоненти, які проводять медичні працівники, можуть покращити прихильність до лікування.<sup>(316)</sup> Було показано, що залучення людини до розробки індивідуального плану лікування покращує прихильність до лікування.<sup>(312)</sup> Необхідні подальші дослідження з вивчення прихильності до лікування при ХОЗЛ, щоб отримати уявлення про ефективність різних стратегій навчання пацієнтів самоконтролю та зміни поведінки щодо здоров'я.

## Інші фармакологічні методи лікування

Таблиця 3.7. Інші фармакологічні методи лікування

<b>Терапія щодо підвищення рівня альфа-1-антитрипсину</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Внутрішньовенна замісна терапія може уповільнити прогресування емфіземи (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> </ul>
<b>Протикашльові препарати</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Немає переконливих доказів позитивного впливу протикашльових препаратів у хворих на ХОЗЛ (<b>Рівень доказовості С</b>)</li> </ul>
<b>Судинорозширюючі засоби</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Судинорозширюючі засоби не покращують результати та можуть погіршити оксигенацію (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> </ul>

### *Терапія щодо підвищення рівня альфа-1-антитрипсину*

Логічним підходом до мінімізації розвитку та прогресування захворювання легень у пацієнтів з ААТД є збільшення дози альфа-1-антитрипсину. Така терапія доступна в багатьох, хоча і не в усіх країнах з 1980-х років. Оскільки ААТД зустрічається рідко, було проведено декілька клінічних випробувань з метою оцінки ефективності зі звичайними спірометричними результатами. Тим не менш, численні обсерваційні дослідження припускають зниження спірометричної прогресії у лікованих у порівнянні з нелікованими пацієнтами<sup>(318)</sup> і що це зниження є найбільш ефективним серед пацієнтів з ОФВ1 35-49% від прогнозованого значення.<sup>(319)</sup> Пацієнти, які ніколи не курили, або колишні курці з ОФВ1 35-60% від прогнозованого значення були запропоновані як найбільш придатні для проведення терапії щодо підвищення рівня ААТД. (**Рівень доказовості В**).

*Коментар робочої групи:* станом на 01.05.2024 року лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою альфа-1-антитрипсин в Україні не зареєстрований.

Наявні клінічні випробування та дані реєстрів майже виключно зосереджені на пацієнтах із генотипом ZZ (ZZ-ААТД/РiZZ). Ризики для інших генотипів не вивчалися у клінічних дослідженнях, хоча носії Z/null генотипу або null/null генотипу мають ще нижчі рівні ААТ у плазмі крові та зазвичай отримують замісну терапію. Інші генотипи не вважаються схильними до ризику або можуть

отримати користь від замісної терапії. Останні дослідження показали підвищений ризик розвитку ХОЗЛ легкого ступеня у гетерозигот гену Z, <sup>(320,321)</sup> хоча, на відміну від ZZ, ХОЗЛ не розвивається за відсутності статусу куріння, тому вважається, що відмова від куріння запобігає прогресуванню, і, отже, замісна терапія не є необхідною або доцільною.

Дослідження з використанням чутливих параметрів прогресування емфіземи, визначених за допомогою КТ, надали докази впливу на збереження легеневої тканини порівняно з плацебо. <sup>(322-324)</sup> На підставі останнього дослідження, показання до терапії були розширені і тепер включають «пацієнтів з ознаками прогресуючого захворювання легень, незважаючи на інші оптимальні методи лікування». Однак не в усіх пацієнтів з ДААТ розвивається або зберігається швидке спірометричне прогресування, особливо після відмови від куріння. <sup>(325)</sup> Оскільки метою замісної терапії є збереження функції та структури легень, здається логічним продовжити таку дорогу терапію для тих, у кого відмічаються ознаки тривалого та швидкого прогресування захворювання після відмови від куріння. <sup>(325)</sup>

Показанням для терапії щодо збільшення рівня ААТ є емфізема легень, хоча встановлені критерії для діагностики чи підтвердження відсутні. Докази ефективності замісної терапії варіюються залежно від досліджуваного результату. <sup>(326)</sup> Внутрішньовенна замісна терапія була рекомендована для осіб з дефіцитом альфа-1-антитрипсину (ААТД) та  $\leq 65\%$  від прогнозованого значення на підставі результатів попередніх обсерваційних досліджень. Проте останнє дослідження з використанням КТ як результату рекомендувало, щоб усі пацієнти з ознаками прогресуючого захворювання легень розглядалися як пацієнти із захворюванням легень, пов'язаним з ААТД, та ОФВ1  $>65\%$ . Рекомендується обговорення терапії з кожним пацієнтом окремо з урахуванням її вартості та відсутності доказів значної користі. <sup>(327)</sup> Основним обмеженням до проведення цієї терапії є дуже висока вартість та недоступність у багатьох країнах.

#### ***Протикашльові препарати***

Роль протикашльових препаратів у хворих на ХОЗЛ не доведена. <sup>(328)</sup>

#### ***Судинорозширюючі засоби***

Судинорозширюючі засоби належним чином не оцінювались у пацієнтів з ХОЗЛ із тяжкою/непропорційною легеневою гіпертензією. Вдихання оксиду азоту може погіршити газообмін через порушення гіпоксичної регуляції вентиляційно-перфузійного балансу і протипоказане при стабільному ХОЗЛ. <sup>(329)</sup> Дослідження показали, що силденафіл не покращує результати реабілітації у хворих на ХОЗЛ та помірно підвищує тиск у легеневій артерії. <sup>(330)</sup> Тадалафіл не покращує переносимість фізичного навантаження або стан здоров'я у пацієнтів з ХОЗЛ із легкою легеневою гіпертензією. <sup>(331)</sup>

#### ***Лікування гіперсекреції слизу***

Цілі лікування хворих на ХБ включають: 1) зниження гіперпродукції слизу; 2) зниження гіперсекреції слизу за рахунок зменшення запалення; 3) полегшення виведення слизу з допомогою збільшення циліарного транспорту; 4) зниження в'язкості слизу; 5) полегшення механізмів кашлю. Відмова від куріння може



полегшити кашель за рахунок покращення мукоциліарної функції та зменшення гіперплазії келихоподібних клітин.<sup>(332)</sup> Відмова від куріння може зменшити пошкодження дихальних шляхів за рахунок обмеження імунних механізмів, що викликають стійке запалення та аномальну експресію генів епітеліальних клітин.<sup>(333)</sup>

Процедури очищення слизу, які сприяють механічному руху через дихальні шляхи, такі як терапія з коливальним позитивним тиском на видиху, можуть покращити мобілізацію слизу.<sup>(334)</sup> Гіпертонічний сольовий розчин для небулайзера при рясних виділеннях застосовувався при обструктивних захворюваннях легень та кістозному фіброзі з позитивними ефектами. Однак у пацієнтів з ХОЗЛ поточні дослідження обмежені, а результати суперечливі.<sup>(335-339)</sup>

Антагоністи мускаринових рецепторів тривалої дії, переважно тіотропій та аклідиній, можуть покращувати виділення харкотиння та зменшувати кашель у пацієнтів з ХОЗЛ середнього та тяжкого ступеня.<sup>(340-343)</sup> Потрійна терапія подвійними бронходилататорами тривалої дії у поєднанні з інгаляційними стероїдами може бути ефективною для зменшення кількості загострень та покращення функції легень та якості життя незалежно від наявності гіперсекреції слизу.

Застосування муколітиків асоціювалося зі зниженням частоти загострень на 0,03 на учасника на місяць порівняно з плацебо, тобто приблизно на 0,36 на рік або одне загострення кожні три роки. Для цього результату було виявлено дуже високу гетерогенність, тому результати слід інтерпретувати з обережністю.<sup>(220)</sup> Тим не менш, в учасників з ХБ або ХОЗЛ ми помірковано впевнені в тому, що лікування муколітиками може призвести до незначного зменшення кількості важких загострень та незначного впливу на загальну якість життя.<sup>(220)</sup> Рекombінантна людська ДНКаз також показала відсутність користі у пацієнтів з слизово-гнійним перебігом ХОЗЛ.<sup>(344,340)</sup> Розробляються нові класи муколітиків.<sup>(340)</sup> У невеликому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів, рандомізованих для отримання потенціатора CFTR ісентикафтору, спостерігалось покращення показника ОФВ1 та колонізація харкотиння патогенами порівняно з плацебо.<sup>(347)</sup> Було запропоновано нові бронхоскопічні втручання для зниження гіперсекреції слизу за рахунок усунення гіперплазії келихоподібних клітин дихальних шляхів та підслизових залоз. Кріоспрей з рідким азотом, реопластика та цільова денервація легень наразі знаходяться на стадії оцінки.<sup>(348-351)</sup>

**Коментар робочої групи:** міжнародна непатентована назва лікарського засобу рекомбінантна людська ДНКаз – дорназа альфа, на момент розробки клінічної настанови в Україні не зареєстровано.

## РЕАБІЛІТАЦІЯ, НАВЧАННЯ ТА САМОДОПОМОГА

### Легенева реабілітація

Легенева реабілітація визначається як «комплексне втручання, що ґрунтується на ретельній оцінці пацієнта, за яким слідує індивідуальні методи лікування, які включають, але не обмежуються цим, підготовку до фізичного навантаження, навчання, втручання, спрямоване на самодопомогу, метою якої є зміна поведінки, з метою покращення фізичного та психологічного стану пацієнтів з хронічними респіраторними захворюваннями, а також сприяння довгостроковому дотриманню здоров'язберігаючої поведінки.<sup>(352)</sup>

Легеневу реабілітацію слід розглядати як важливу складову комплексного ведення пацієнтів, і зазвичай вона включає цілу низку фахівців у галузі охорони здоров'я для забезпечення оптимального охоплення багатьох залучених аспектів.<sup>(353)</sup> Перед включенням до дослідження пацієнти повинні пройти ретельну оцінку, включаючи визначення цілей пацієнта, конкретних медичних потреб, статусу куріння, стану харчування, здатності до самоконтролю, грамотності у питаннях здоров'я, психологічного стану здоров'я та соціальних обставин, супутніх захворювань, а також можливостей та обмежень фізичної активності.<sup>(354,355)</sup> Оптимальна користь досягається за програм тривалістю від 6 до 8 тижнів. Наявні дані свідчать про відсутність додаткової користі при продовженні легеневої реабілітації до 12 тижнів.<sup>(355)</sup> Рекомендується проводити підготовку до фізичного навантаження під наглядом не менше двох разів на тиждень. Вона може включати будь-який режим тренувань на витривалість, інтервальних тренувань, тренувань з обтяженням/силовими навантаженнями; в ідеалі мають бути задіяні верхні та нижні кінцівки, а також ходьба; також можуть бути включені тренування на гнучкість, тренування м'язів вдиху та нервово-м'язова електрична стимуляція. В усіх випадках реабілітаційне втручання (зміст, обсяг, частота та інтенсивність) має бути індивідуалізоване, щоб максимізувати особисті функціональні переваги.<sup>(355)</sup> Коли втручання включає постійний зворотний зв'язок (телефонні дзвінки, біологічний зворотний зв'язок, що забезпечується крокоміром і поступовим встановленням цілей), але спостереження за виконанням програми не здійснюється, вона не більш ефективна для поліпшення фізичної активності, ніж програма ходьби без зворотного зв'язку.<sup>(356)</sup> Пацієнту слід наголосити на важливості довгострокової зміни поведінки для покращення фізичної функціональності та зниження психологічного впливу ХОЗЛ.

Користь для пацієнтів з ХОЗЛ від легеневої реабілітації є значною (**Таблиця 3.8**), і було показано, що реабілітація є найбільш ефективною терапевтичною стратегією для зменшення проявів задишки, покращення загального стану здоров'я та переносимості фізичного навантаження.<sup>(357)</sup> Легенева реабілітація підходить для більшості пацієнтів з ХОЗЛ; Були продемонстровані покращені функціональні фізичні можливості та якість життя, пов'язані зі здоров'ям незалежно від ступеня тяжкості ХОЗЛ, хоча докази особливо переконливі у пацієнтів із захворюванням середнього та важкого ступеня.<sup>(358)</sup>

Десатурація кисню, викликана фізичним навантаженням, спостерігається у значної меншості пацієнтів з ХОЗЛ та пов'язана з погіршенням якості життя,

ризиком загострення та смертністю.<sup>(359)</sup> В масштабному РКД не відмічалось клінічного покращення при тривалій оксигенотерапії у пацієнтів без гіпоксемії у спокої, але з десатурацією при фізичному навантаженні.<sup>(360)</sup> Під час легеневої реабілітації звичайною практикою є додавання кисню під час підготовки до фізичного навантаження з метою підвищення інтенсивності вправ. У систематичному огляді 2007 р.<sup>(361)</sup> отримано мало підтверджень необхідності додавання кисню пацієнтам з ХОЗЛ під час підготовки до фізичного навантаження, але більшість доказів було обмежено низькою якістю дослідження. Масштабне РКД<sup>(362)</sup> із засліпленням учасників, інструкторів та експертів продемонструвало, що у пацієнтів з ХОЗЛ, які тренувалися, вдихаючи додатковий кисень або медичне повітря, значно покращилася переносимість фізичних навантажень та якість життя, пов'язана зі здоров'ям; більшої користі від кисню не спостерігалось. Частота та тяжкість небажаних явищ були однаковими в обох групах.

У пацієнтів з тяжким ХОЗЛ, що перебувають на тривалій кисневій терапії (LTOT), у яких підготовка до фізичного навантаження проходить з використанням систем оксигенації, зріс інтерес до використання альтернативного засобу, а саме, інтраназальних сумішей, зволжених повітряно-кисневих сумішей зі швидкістю потоку 20-60 л/хв (ВПНОТ). ВПНОТ може знизити навантаження на дихальні м'язи та частоту дихання, збільшуючи час видиху.<sup>(363)</sup> У РКД доставка ВПНОТ під час тренувальних занять порівняно із звичайним киснем не асоціювалась зі значним покращенням часу витривалості, первинним результатом чи станом здоров'я.<sup>(364)</sup> Проте, більш значуще покращення у тесті з 6-хвилинною ходьбою (6MWD) спостерігалось при застосуванні ВПНОТ. В аналогічному невеликому дослідженні було запропоновано збільшити дистанцію ходьби.<sup>(365)</sup> Частка пацієнтів, які досягли мінімальної клінічно значущої різниці (MCID) у часі витривалості та 6MWD, також була значно вищою при застосуванні ВПНОТ. Зрештою, суттєвої різниці між двома видами терапії з точки зору задоволеності пацієнтів не відмічалось. Слід проводити додаткові дослідження з метою оцінки ефективності цього методу терапії.

### Таблиця 3.8. Легенева реабілітація, самопоміа та інтегративна допомога при ХОЗЛ

<p><b>Легенева реабілітація</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легенева реабілітація зменшує прояви задишки, покращує загальний стан здоров'я і переносимість фізичного навантаження у пацієнтів, стан яких стабільний <b>(Рівень доказовості А)</b></li> <li>• Легенева реабілітація зменшує частоту госпіталізації серед пацієнтів, у яких нещодавно відмічалось загострення (<math>\leq 4</math> тижнів від попередньої госпіталізації) <b>(Рівень доказовості В)</b></li> </ul>
-------------------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Легенева реабілітація призводить до зменшення симптомів тривожності та депресії <b>(Рівень доказовості А)</b></li> </ul>
<b>Навчання та самодопомога</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Навчання саме по собі не є ефективним <b>(Рівень доказовості С)</b></li> <li>• Самодопомога одночасно зі спілкуванням з медичним працівником покращує загальний стан здоров'я і зменшує частоту госпіталізації та відвідувань відділень невідкладної допомоги <b>(Рівень доказовості В)</b>.</li> </ul>
<b>Програми інтегративної допомоги</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інтегративна допомога та телемедицина наразі не продемонстрували користь <b>(Рівень доказовості В)</b></li> </ul>

Є обмежені дані масштабних РКД щодо ефективності легеневої реабілітації після госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ. У систематичному огляді, що включав 13 РКД, повідомлялося про зниження рівня смертності та кількості повторних госпіталізацій серед пацієнтів, у яких легенева реабілітацію було розпочато під час госпіталізації або протягом 4 тижнів після виписки.<sup>(236)</sup> Довгостроковий вплив на показники смертності був статистично значущим, але поліпшення якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, і переносимості фізичного навантаження відмічалось протягом щонайменше 12 місяців. Ці результати були підтверджені реальними даними, отриманими у великій когорті популяції більш ніж 190 000 пацієнтів, госпіталізованих з приводу ХОЗЛ у США, у яких початок легеневої реабілітації протягом 90 днів після виписки, хоча і рідко, був значно пов'язаний з нижчим ризиком смертності<sup>(237)</sup> і меншою кількістю повторних госпіталізацій протягом одного року.<sup>(366)</sup> В одному дослідженні повідомлялося, що початок легеневої реабілітації до виписки пацієнта може поставити під загрозу виживання через невідомі механізми.<sup>(367)</sup> Легенева реабілітація вважається однією з економічно ефективних стратегій лікування.<sup>(353)</sup>

Існує багато проблем із легеневою реабілітацією. Направлення пацієнтів, які можуть отримати користь, охоплення та завершення легеневої реабілітації часто обмежені, частково через невігластво медичних працівників, а також через непоінформованість пацієнтів щодо наявності чи користі. Рекомендована тривалість легеневої реабілітації (мінімум 6 тижнів) також може бути обмеженням у багатьох країнах через фінансові обмеження страхових компаній та/або національних фондів охорони здоров'я. Легенева реабілітація у віртуальній реальності може бути альтернативою у поєднанні з підготовкою до фізичного навантаження або без неї; це може становити особливий інтерес у країнах, де тривалість програм легеневої реабілітації обмежена менш як 4 тижнями.<sup>(368)</sup> Ще однією проблемою є сприяння тривалій фізичній активності. Хоча підхід може бути персоналізованим, втручання у поведінковий спосіб життя з фізичною активністю показало багатообіцяючі результати, тобто потенціал для зниження малорухомого способу життя та підвищення фізичної активності у пацієнтів з ХОЗЛ від помірного до важкого ступеня.<sup>(369)</sup>

Основною перешкодою для повноцінної участі є доступ, який особливо обмежений географією, культурою, фінансами, транспортом та іншою логістикою.<sup>(352,370-372)</sup>

Легенева реабілітація може проводитись у різних місцях.<sup>(352)</sup> У РКД<sup>(373,374)</sup> було показано, що програми на базі спільноти та вдома так само ефективні, як і програми на базі лікарень, якщо частота та інтенсивність еквівалентні.<sup>(375)</sup> У країнах з економічними обмеженнями або проблемами, пов'язаними з тим, що пацієнти живуть у сільській місцевості чи віддалених регіонах, домашні програми, що передбачають тренування з використанням велотренажера<sup>(373)</sup> або програми занять оздоровчою ходьбою<sup>(374)</sup>, можуть розглядатися як альтернатива традиційним лікарняним реабілітаційним програмам навчання. Є також дані про те, що стандартизовані програми легеневої реабілітації вдома зменшують прояви задишки у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(376)</sup> Однак у реальному житті традиційна легенева реабілітація під наглядом залишається стандартом лікування та варіантом першої лінії, а домашні вправи, ймовірно, будуть менш ефективною альтернативою для пацієнтів з ХОЗЛ, які не можуть проходити легеневу реабілітацію.<sup>(377)</sup> Ще одна проблема полягає в тому, що користь від реабілітації з часом слабшає. Недостатньо доказів при суперечливих результатах, отриманих в рамках 11 РКД, щоб рекомендувати продовження програм з виконання вправ із меншою інтенсивністю або меншою частотою з метою збереження користі в довгостроковій перспективі. Проте, якщо такі програми доступні, вони повинні бути орієнтовані на здорову поведінку з урахуванням вподобань, потреб та особистих цілей пацієнта.<sup>(355,378)</sup> Легенева реабілітація може допомогти зменшити симптоми тривоги та депресії.<sup>(379)</sup>

### **Телереабілітація**

Легенева реабілітація (ЛР) при ХОЗЛ в стаціонарних або амбулаторних умовах ефективна для покращення кількох клінічно значущих результатів.<sup>(357,380)</sup> Є чіткі докази того, що основні компоненти ЛР, у тому числі фізичні вправи у поєднанні з навчанням із конкретних захворювань та самопомогою<sup>(352,357)</sup>, можуть принести користь майже кожному пацієнту з ХОЗЛ.<sup>(381-383)</sup>

Однак при проведенні ЛР виникає безліч проблем, у тому числі системні бар'єри, невід'ємні для деяких систем охорони здоров'я, що призводить до нестачі програм та засобів ЛР з індивідуальним плануванням. У багатьох регіонах існуючі програми, зазвичай, проводяться у містах. Отже, відвідування ЛР є складним завданням для багатьох пацієнтів із ХОЗЛ. Навіть для пацієнтів, які проживають у містах, часті поїздки, необхідні для амбулаторної ЛР, все ще можуть бути проблемою.

Телереабілітація була запропонована як альтернатива традиційним підходам. Це стало ще актуальнішим в епоху пандемії COVID-19, коли ЛР з індивідуальним плануванням був неможливий, і моделі доставки повинні були бути адаптовані. Однак важливо розрізняти моделі телереабілітації, що ґрунтуються на фактичних даних, та моделі, адаптовані до пандемії. Більшість

наявних даних про телереабілітацію було проаналізовано в останньому Кокрейнівському огляді.<sup>(384)</sup>

У численних випробуваннях, проведених у групах та за участю окремих осіб, з використанням великої різноманітності телереабілітаційних платформ (відеоконференції, лише телефон, веб-сайт з підтримкою по телефону, мобільний додаток із зворотним зв'язком, централізований «хаб» для людей, щоб зібратися разом), опубліковані результати показують, що телереабілітація безпечна і має ті ж переваги, що і ЛР на базі центру, за цілим рядом результатів. Моделі, засновані на фактичних даних з Кокрейнівського огляду, були опубліковані до пандемії COVID-19, і всі вони включали особистий тест на фізичне навантаження в центрі до початку з метою оцінки повного ступеня десатурації під час підготовки до фізичного навантаження<sup>(385)</sup> та точного призначення фізичного навантаження<sup>(386)</sup>

В рамках телереабілітації доказова база все ще збирається, і в даний час передовий досвід ще не встановлений через відсутність: і) стандартизації платформи доставки, наприклад, немає єдиного кращого способу доставки телереабілітації; ii) тести, які проводяться дистанційно, що дозволяють точно призначати вправи; iii) інформації про відповідні варіації компонентів та час проведення втручань (наприклад, відсутні дані про реабілітацію після загострення); та iv) даних про тривалість користі (після негайної посл-ЛР). Крім того, неясно, які пацієнти взяли участь у цих дослідженнях або наскільки добре вони вміють користуватися технологіями. Щоб забезпечити всім пацієнтам доступ до ЛР, ми повинні розуміти бар'єри, які можуть бути унікальними для телереабілітації.

## **Навчання, самодопомога та інтегративна допомога**

### ***Навчання***

«Навчання» пацієнтів часто набуває форми надання інформації та рекомендацій медичними працівниками і передбачає, що знання призведуть до зміни поведінки. Хоча розширення знань пацієнтів є важливим кроком на шляху зміни поведінки, дидактичні групові заняття недостатні для розвитку навичок самодопомоги. Теми, які мають бути висвітлені в процесі навчання, включають відмову від куріння, правильне використання інгаляторів, раннє розпізнавання загострення, прийняття рішень та заходів, а також коли звертатися за допомогою, хірургічні втручання, розгляд завчасних вказівок, тощо. Індивідуальне навчання та навчання, в яких враховуються конкретні питання, що стосуються окремих пацієнтів, та які спрямовані на покращення довгострокової функціональності та належної здорової поведінки, швидше за все, принесуть більше користі пацієнтам. Ці питання вирішуються у рамках самодопомоги.

### ***Самодопомога***

Метод Делфі призвів до концептуального визначення методик самодопомоги при ХОЗЛ: «Методики самодопомоги при ХОЗЛ структуровані, але персоналізовані і часто складаються з кількох компонентів з метою мотивації, залучення та підтримки пацієнтів у позитивній адаптації їхньої здорової поведінки і розвитку навичок для кращого контролю їхньої

хвороби».<sup>(387)</sup> Цей процес вимагає повторюваних взаємодій між пацієнтами та медичними працівниками, компетентними у застосуванні методик самопомоги. Методи зміни поведінки використовуються для того, щоб викликати у пацієнта мотивацію, впевненість та компетентність. Підходи, чутливі до визначення грамотності, використовуються для підвищення зрозумілості.<sup>(287)</sup>

В систематичних оглядах отримано докази того, що методики самопомоги покращують результати при ХОЗЛ. У Кохрейнівському огляді 2022 р. повідомляється, що методики, застосовані до пацієнтів з ХОЗЛ, пов'язані з покращенням якості життя, зниженням ймовірності госпіталізації у зв'язку з респіраторними захворюваннями та відсутністю надмірних ризиків смертності від респіраторних захворювань та смертності від усіх причин.<sup>(388)</sup> Це зміцнює думку про те, що методики самопомоги навряд чи завдадуть шкоди. Раніше висловлювалися побоювання, що користь для здоров'я від програм надання самопомоги при ХОЗЛ може компенсуватись за рахунок підвищеного рівня смертності.<sup>(389,390)</sup> Тим не менш, у попередньому Кохрейнівському огляді та іншому мета-аналізі не повідомлялося про вплив заходів із самопомоги на частоту загальної смертності, хоча в Кохрейнівському огляді виявлено незначний, але статистично значущий, більш високий рівень смертності, пов'язаної з респіраторними захворюваннями, в групі застосування методик самопомоги порівняно з групою надання звичайної допомоги. Автори огляду заявили, що результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки неправильна класифікація причин смерті є поширеним явищем, загальний ефект визначався результатами двох досліджень, і у загальному аналізі впливу на смертність від усіх причин не спостерігалось.

Крім того, в двох незалежних належним чином розроблених дослідженнях, СОМЕТ<sup>(391)</sup> і РІС-COPD<sup>(392)</sup>, продемонстрована можливість зниження смертності на фоні інтегративної допомоги пацієнтам при застосуванні методик самопомоги. Програма в рамках цих двох досліджень, можливо, сприяла більш ранньому відповідному лікуванню загострень, що могло б запобігти деяким фатальним ускладненням. Ці дані у поєднанні з останнім опублікованим Кохрейнівським оглядом ще раз підтверджують те, що методики самопомоги навряд чи завдадуть шкоди.<sup>(388)</sup>

РКД показало, що впровадження комплексної 3-місячної програми для покращення довгострокової самопомоги *пацієнтів, нещодавно виписаних із лікарні із загостренням ХОЗЛ*, призвело до майже удвічі більшого рівня госпіталізації та невідкладних візитів, пов'язаних із ХОЗЛ, протягом 6 місяців. Ці дані свідчать про те, що стратегії самопомоги у нещодавно госпіталізованих пацієнтів можуть призвести до збільшення використання медичних послуг порівняно зі звичайною терапією.<sup>(393)</sup>

Залишаються проблеми з неоднорідністю втручань, послідовністю їх застосування, специфікою методики, популяціями пацієнтів, часом спостереження та показниками результатів, які ускладнюють узагальнення у реальному житті. Також складно сформулювати чіткі рекомендації щодо

найбільш ефективної форми та змісту методики самодопомоги при ХОЗЛ, враховуючи різноманітність досліджень та відсутність точних визначень компонентів самодопомоги (наприклад, набутих навичок) та показників точності. Останнє концептуальне визначення має допомогти усунути ці недоліки. Наприклад, у визначенні згадується, що: «Процес вимагає повторюваних взаємодій між пацієнтами та медичними працівниками, компетентними у застосуванні методик самодопомоги».

Наявність належного медичного коучингу важлива для покращення здатності пацієнта до самодопомоги. У пацієнтів з ХОЗЛ, госпіталізованих з приводу загострення, дослідження показало позитивний вплив коучингу зі здорового способу життя, що починається під час виписки з лікарні, на зниження ризику повторної госпіталізації та відвідувань відділень невідкладної допомоги.<sup>(394)</sup> Крім того, результати цього РКД показали, що коучинг зі здорового способу життя, проведений лікарем-пульмонологом або медсестрою, може покращити здатність до самодопомоги, що продемонстровано значними покращеннями мінімальних балів опитувальника хронічного респіраторного захворювання.<sup>(325)</sup>

### *Програми інтегративної допомоги*

ХОЗЛ – це складне захворювання, яке потребує участі кількох медичних працівників, які мають тісно співпрацювати один з одним. В принципі, використання формальної структурованої програми, яка визначає, як доставляється кожен компонент, має зробити допомогу більш ефективною та дієвою, але докази щодо цього питання розходяться. Метааналіз 52 досліджень показує, що інтегроване лікування захворювань, ймовірно, призводить до покращення якості життя, переносимості фізичних навантажень, зниженню кількості госпіталізацій та днів перебування у стаціонарі, але не смертності.<sup>(396)</sup> Навпаки, масштабне багатоцентрове дослідження в закладах первинної медико-санітарної допомоги у межах існуючої належним чином організованої системи допомоги цього не підтвердило.<sup>(397)</sup> Крім того, проведення інтегрованих втручань за допомогою телемедицини не дало значного ефекту.<sup>(398,399)</sup> Прагматичний висновок полягає в тому, що належним чином організована допомога важлива, але може і не бути перевагою у тому, щоб чітко структурувати її у формалізовану програму. Крім того, комплексна допомога має бути індивідуалізована, зважаючи на стадію хвороби людини та грамотності у питаннях здоров'я.

## **ПІДТРИМУЮЧА, ПАЛІАТИВНА, МЕДИЧНА ДОПОМОГА ПРИ ЗАВЕРШЕННІ ЖИТТЄВОГО ШЛЯХУ ТА У ХОСПІСІ**

### **Контроль симптомів і паліативна допомога**

Термін «паліативна медична допомога» має найширший зміст, який включає підходи до контролю симптомів, а також ведення невиліковних пацієнтів, які перебувають при смерті. Метою паліативної допомоги є запобігання та полегшення страждань, а також підтримання максимально можливої якості життя пацієнтів та членів їх сімей незалежно від стадії



захворювання чи потреби в інших видах лікування.<sup>(433)</sup> ХОЗЛ є високосимптомним захворюванням і має безліч симптомів, таких як стомлюваність, задишка, депресія, тривога, безсоння, які потребують симптоматичної паліативної допомоги. Є дані про те, що хворі на ХОЗЛ рідше отримують такі послуги, порівняно з хворими на рак легень.<sup>(431,433)</sup>

Паліативна медична допомога розширює традиційну схему лікування, засновану на медичній моделі хвороби, для того, щоб більше зосередитися з метою підвищення якості життя, оптимізації функціональних можливостей, надання допомоги у прийнятті рішень щодо медичної допомоги при завершенні життєвого шляху, забезпечення емоційної та духовної підтримки хворих та їх сімей.<sup>(433)</sup> Паліативні підходи необхідні в контексті надання медичної допомоги при завершенні життєвого шляху, а також догляду в хоспісах (модель ведення наприкінці життя пацієнтів з термінальною стадією захворювання, кому залишилось менше 6 місяців життя). Все частіше госпіталізовані хворі мають можливість отримати консультацію фахівців з паліативної медичної допомоги.<sup>(403)</sup> Доступність амбулаторної паліативної допомоги менша, але було показано, що вона дозволяє покращити якість життя, зменшити вираженість симптомів і навіть продовжити час виживання для деяких пацієнтів, наприклад, хворих з пізньою стадією раку легень.<sup>(402)</sup>

### **Терапія актуальна для всіх пацієнтів з ХОЗЛ**

Навіть при отриманні оптимальної медикаментозної терапії багато пацієнтів з ХОЗЛ продовжують відчувати болісну задишку, зниження здатності до фізичного навантаження, стомлюваність, паніку, тривожність та депресію.<sup>(372)</sup> Деякі з цих симптомів можуть бути зменшені за рахунок ширшого використання паліативної терапії, яка в минулому часто обмежувалася ситуаціями наприкінці життя.

#### ***Паліативне лікування задишки***

Зменшення задишки під час повсякденної діяльності для обмеження інвалідності, покращення якості життя та скорочення використання медичних ресурсів є основною метою лікування ХОЗЛ. Можна розглянути кілька терапевтичних підходів, спрямованих на різні задіяні механізми; серед них переважають інгаляційні бронходилататори, навчання самопомозі (де пацієнти вивчають дихальні техніки) та легенева реабілітація, що включає фізичні вправи. Обговорюється роль кисневої терапії, високопоточної назальної терапії та неінвазивної вентиляції для паліативного лікування задишки.<sup>(404)</sup>

Опіати,<sup>(405-407)</sup> нейром'язова електрична стимуляція (NMES),<sup>(407,408)</sup> вібрація грудної клітки (CWV)<sup>(407)</sup> та вентилятори, що обдувають обличчя повітрям,<sup>(407,409,410)</sup> можуть зменшити прояви задишки. Морфін покращував стан здоров'я хворих на ХОЗЛ.<sup>(411)</sup> Морфін з негайним вивільненням збільшував час витривалості при фізичному навантаженні більш ніж у половини пацієнтів з прогресуючою ХОЗЛ, хоча необхідні подальші дослідження, щоб визначити, які характеристики пацієнтів передбачають реакцію.<sup>(412)</sup> Оптимальний склад та спосіб введення залишаються на стадії обговорення.<sup>(407,413)</sup>

Кисень може принести деяку користь, навіть якщо у пацієнта немає гіпоксемії ( $SpO_2 > 92\%$ ).<sup>(414)</sup> Легенева реабілітація ефективна, а у тяжких випадках неінвазивна вентиляція може зменшити задишку в денний час. Голковколювання та акупресура є іншими немедикаментозними підходами до пацієнтів з прогресуючою ХОЗЛ, які можуть зменшити симптоми задишки та покращити якість життя.<sup>(415)</sup> Міждисциплінарна інтегрована служба паліативної та респіраторної допомоги може ефективніше лікувати рефрактерну задишку.<sup>(416)</sup>

Немає доказів позитивного ефекту бензодіазепінів<sup>(417)</sup> і недостатньо даних, щоб рекомендувати відволікаючі слухові стимули (музику), релаксацію, консультування та підтримку з тренуванням дихальної релаксації або без неї чи психотерапію.<sup>(418)</sup>

### ***Нутритивна підтримка***

Низький ІМТ і особливо низька маса тіла з відсутністю жирової тканини пов'язані з найгіршими наслідками у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(419)</sup> У виснажених пацієнтів з ХОЗЛ харчові добавки сприяють значному збільшенню маси тіла та призводять до значного збільшення сили дихальних м'язів та зпокращення агальної якості життя, пов'язаної зі здоров'ям.<sup>(420)</sup> Було показано, що харчові антиоксидантні добавки (вітамін С та Е, цинк та селен) зменшують дефіцит антиоксидантів, збільшують силу чотириголового м'яза стегна та загальний білок сироватки без подальшого покращення витривалості чотириголового м'яза. Тільки у пацієнтів із виснаженням харчові добавки продемонстрували значне покращення тесту з 6-хвилинною ходьбою, сили дихальних м'язів та стану здоров'я.<sup>(421)</sup> 12-місячне клінічне харчування у пацієнтів з м'язовим виснаженням не вплинуло на фізичну працездатність, але фізична активність була значно вищою.<sup>(422)</sup>

### ***Паніка, тривожність та депресія***

Причини симптомів депресії та тривожності у пацієнтів з ХОЗЛ багатофакторні та включають поведінкові, соціальні та біологічні фактори.<sup>(423)</sup> Легенева реабілітація допоможе зменшити симптоми тривоги. Ефективність антидепресантів у пацієнтів з ХОЗЛ непереконлива, можливо через методологічні проблеми в опублікованих дослідженнях. Когнітивно-поведінкова терапія та психотерапевтичні заходи (наприклад, терапія, заснована на усвідомленості, йога та релаксація) можуть зменшити вираженість тривожності та депресії; психофізичні заходи також покращують фізичні результати, такі як функція легень, задишка, переносимість фізичного навантаження та стомлюваність у пацієнтів з ХОЗЛ та психологічними проблемами.<sup>(424)</sup>

### ***Слабкість***

Прояви слабості у пацієнтів з ХОЗЛ можна зменшити за допомогою навчання самопомозі, легеневої реабілітації, нутритивної підтримки та психофізичних заходів.<sup>(425)</sup>

### **Медична допомога при завершенні життєвого шляху та у хоспісі**

У багатьох пацієнтів захворювання ХОЗЛ характеризується поступовим погіршенням стану здоров'я та збільшенням вираженості симптомів, що

перемежуються важкими загостреннями, пов'язаними з підвищеним ризиком смерті.<sup>(426)</sup> Хоча показники смертності після госпіталізації з приводу важкого загострення ХОЗЛ знижуються,<sup>(427)</sup> зареєстровані показники, як і раніше, варіюються від 23%<sup>(428)</sup> до 80%.<sup>(429)</sup> Прогресуюча дихальна недостатність, серцево-судинні захворювання, злоякісні новоутворення та інші захворювання є основною причиною смерті хворих на ХОЗЛ, госпіталізованих з приводу загострення.<sup>(429)</sup> У якісних дослідженнях, а також при описі тяжкого тягаря симптомів, пацієнти з ХОЗЛ та їхні сім'ї описують потребу у кращому розумінні свого стану та психологічного впливу життя та смерті при ХОЗЛ.<sup>(430)</sup> Термін «паліативна медична допомога» має найширший зміст, який включає підходи до контролю симптомів, а також ведення невиліковних пацієнтів, які перебувають при смерті. Паліативна допомога, медична допомога при завершенні життєвого шляху та у хоспісах є важливими компонентами догляду за пацієнтами з прогресуючим ХОЗЛ.

Медична допомога при завершенні життєвого шляху має також включати обговорення з пацієнтами та їхніми родинами їхніх поглядів на реанімацію, попередніх вказівок та вподобань щодо місця смерті.<sup>(431)</sup> На індивідуальному рівні прогноз 6-місячного виживання у людей з ХОЗЛ недостовірний, тому важливим є раннє обговорення цих питань разом з поетапним введенням підтримуючої терапії.<sup>(432)</sup> Госпіталізація може стати приводом для початку обговорення завчасного планування лікування. Пацієнти та їхні сім'ї живуть із невпевненістю в тому, коли настане смерть, і побоюються настання смерті у зв'язку із погіршенням симптомів задишки та задухи.<sup>(433)</sup> Належне завчасне планування надання допомоги може зменшити тривогу пацієнтів та їхніх сімей за рахунок бесід про смерть та вмирання та пропонування емоційної підтримки. Таке планування також може гарантувати, що лікування відповідатиме їх побажанням та дозволить уникнути непотрібних, небажаних та дорогих інвазивних підходів.<sup>(434,435)</sup>

Для пацієнтів із найбільш просунутим ХОЗЛ на термінальному етапі захворювання додаткову користь може принести перебування в хоспісі. Служба хоспісу часто спрямована на пацієнтів із тяжкою інвалідністю або важкими симптомами, та може надавати свої послуги як на дому у пацієнтів, так і в хоспісах, госпіталях або будинках для людей похилого віку. Такі організації, як Національна Організація Хоспісів та Паліативної Допомоги,<sup>(436)</sup> надають рекомендації щодо відбору пацієнтів з неонкологічними захворюваннями, такими як ХОЗЛ, для доступу до служб хоспісу (наприклад, інвалідизуюча задишка в спокої, яка погано відповідає на прийом бронходилататорів, та прогресування захворювання що визначається збільшенням госпіталізацій або звертань за невідкладною допомогою). або відвідування відділення невідкладної допомоги).<sup>(401,402)</sup> У цих рекомендаціях обговорюються труднощі у визначенні прогнозу для пацієнтів з прогресуючим ХОЗЛ, але визнається доречність надання допомоги в хоспісі для таких пацієнтів.<sup>(400)</sup> Ключові моменти паліативної допомоги, медичної допомоги при завершенні життєвого шляху та у хоспісі при ХОЗЛ наведені у **Таблиці 3.9**.

### **Таблиця 3.9. Паліативна допомога, медична допомога при завершенні життєвого шляху та у хоспісі при ХОЗЛ**

Опіати, нейром'язова електрична стимуляція (NMES), кисень та вентилятори, що обдувають обличчя повітрям, можуть зменшити прояви задишки (**Рівень доказовості С**)

У виснажених пацієнтів харчові добавки можуть покращувати силу дихальних м'язів та загальний стан здоров'я (**Рівень доказовості В**)

Прояви слабості можна зменшити за допомогою навчання самопомозі, ЛР, нутритивної підтримки та психофізичних заходів (**Рівень доказовості В**)

## **ІНШІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ**

### **Киснева терапія та вентиляційна підтримка**

#### ***Киснева терапія***

Було показано, що тривале введення кисню (> 15 годин на добу) пацієнтам з хронічною дихальною недостатністю збільшує виживання у пацієнтів з тяжкою гіпоксемією у спокої.<sup>(437)</sup> Тривала киснетерапія не продовжує час до смерті або першої госпіталізації і не забезпечує стійкої користі для будь-якого з вимірюваних результатів у пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ та помірно кисневою артеріальною десатурацією у спокої або при фізичному навантаженні.<sup>(438)</sup> Прояви задишки можуть бути зменшені у пацієнтів з ХОЗЛ та гіпоксемією легкого ступеня або без неї, але в іншому випадку не відповідають критеріям для отримання кисневої терапії вдома, коли кисень дається під час фізичного навантаження; однак дослідження не показали зменшення проявів задишки у повсякденному житті та покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям (**таблиця 3.10**).<sup>(438-440)</sup> Існують суперечливі дослідження, хоча у більшості із них зміни не продемонстровані.<sup>(362)</sup>

Незважаючи на те, що авіаперельоти безпечні для більшості хворих з хронічною дихальною недостатністю, що перебувають на тривалій кисневій терапії,<sup>(441)</sup> в ідеалі під час польоту у пацієнтів слід підтримувати PaO<sub>2</sub> принаймні на рівні 6,7 кПа (50 мм рт. ст.). Дослідження показують, що у хворих, які страждають на помірну та тяжку гіпоксемію при атмосферному тиску на рівні моря, це може бути досягнуто при вдиханні кисню потоком 3 л/хв за допомогою носової канюлі або 31% за допомогою лицевої маски Вентурі.<sup>(442)</sup> Ті, у кого насичення киснем у спокої > 95% і насичення киснем при 6-хвилинній ходьбі > 84%, зазвичай не потребують додаткової киснедотерапії під час польоту,<sup>(443)</sup> хоча слід підкреслити, що оксигенація у спокої лише на рівні моря не виключає розвитку тяжкої гіпоксемії під час польоту.<sup>(441)</sup> Особливу увагу слід приділяти супутнім захворюванням, які можуть порушувати доставку кисню до тканин (наприклад, серцева патологія, анемія). Прогулянка у проході між кріслами також може значно посилити гіпоксемію.<sup>(444)</sup>

**Таблиця 3.10. Киснева терапія та вентиляційна підтримка при стабільному ХОЗЛ**

<b>Киснева терапія</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тривале введення кисню підвищує виживаність у пацієнтів із тяжкою хронічною артеріальною гіпоксемією у спокої (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> <li>• У пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ та помірною артеріальною десатурацією у спокої та при фізичних навантаженнях, призначення тривалої оксигенотерапії не збільшує час до смерті або першої госпіталізації та не забезпечує стійкої користі у покращенні загального стану здоров'я, функції легень та дистанції 6-хвилинного тесту (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> <li>• Оксигенація у спокої лише на рівні моря не виключає розвитку тяжкої гіпоксемії під час польоту (<b>Рівень доказовості С</b>)</li> </ul>
<b>Вентиляційна підтримка</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• НВПТ може покращити виживання без госпіталізації в окремих пацієнтів після нещодавньої госпіталізації, особливо у пацієнтів із денними нападами вираженої персистуючої гіперкапнії (<math>\text{PaCO}_2 &gt; 53</math> мм рт. ст.) (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> </ul>

### **Вентиляційна підтримка**

#### ***Під час загострення ХОЗЛ***

Неінвазивна вентиляція (НШВЛ) у вигляді неінвазивної вентиляції з позитивним тиском (НВПТ) є стандартом лікування для зниження захворюваності та смертності у пацієнтів, госпіталізованих із загостренням ХОЗЛ та гострою дихальною недостатністю<sup>(241,445-447)</sup> (див. також Розділ 5).

#### ***Пацієнти, стан яких стабільний***

У пацієнтів як з ХОЗЛ, так і з обструктивним апное сну відзначаються очевидні переваги, пов'язані з використанням постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP), з точки зору підвищення показників виживаності і зниження ризику госпіталізації.<sup>(448)</sup>

Залишається незрозумілим, чи слід використовувати НВПТ постійно в домашніх умовах для лікування пацієнтів з гострою або хронічною дихальною недостатністю після госпіталізації; на результат може впливати персистуюча гіперкапнія. У багатоцентровому проспективному РКД за участю пацієнтів з ХОЗЛ та зі персистуючою гіперкапнією ( $\text{PaCO}_2 > 53$  мм рт. ст.) через 2-4 тижні після виписки зі стаціонару у зв'язку з гострим епізодом загострення порівнювали вплив домашньої неінвазивної вентиляції (НШВЛ) і кисневої терапії порівняно з тільки киснем в домашніх умовах на час до повторної госпіталізації чи смерті.<sup>(449)</sup> Результати показали, що додавання НШВЛ в домашніх умовах до оксигенотерапії значно збільшує час до повторної госпіталізації або смерті протягом 12 місяців.<sup>(449)</sup> Систематичний огляд та метааналіз цих досліджень підтверджують, що НШВЛ знижує частоту

смертності та госпіталізації. Найкращі підгрупи-кандидати (за частотою госпіталізацій в анамнезі або PaCO<sub>2</sub>) залишаються неясними.<sup>(241)</sup>

У двох попередніх ретроспективних дослідженнях<sup>(450,451)</sup> та у двох із трьох РКД<sup>(243,449,452-454)</sup> повідомлялося про зниження частоти повторних госпіталізацій та покращення показників виживаності при використанні НВПТ після госпіталізації. У двох дослідженнях повідомлялося про зниження показників смертності та частоти госпіталізацій, тоді як в іншому не було продемонстровано позитивного впливу НВПТ на частоту виживаності.<sup>(243)</sup> Розбіжності можуть пояснюватися декількома факторами: відмінностями у відборі пацієнтів, недостатніми дослідженнями, параметрами НВПТ, нездатними забезпечити належну вентиляцію, та недостатньою прихильністю до терапії НВПТ.<sup>(455)</sup> За наявності показань НВПТ слід проводити та контролювати під наглядом персоналу, що має досвід проведення НВПТ та роботи із використовуваними пристроями.<sup>(455,457)</sup> У пацієнтів як з ХОЗЛ, так і з обструктивним апное сну відзначаються очевидні переваги, пов'язані з використанням постійного позитивного тиску в дихальних шляхах (CPAP), з точки зору підвищення показників виживаності і зниження ризику госпіталізації.<sup>(448)</sup>

### ІНТЕРВЕНЦІЙНІ ТА ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ХОЗЛ

ХОЗЛ пов'язана зі структурними змінами в дихальних шляхах та в паренхімі легень, які є потенційними мішенями для інтервенційних та хірургічних методів лікування для зменшення проявів задишки, кашлю та виділення слизу, а також для покращення якості життя. (Рис. 3.2).

**Рис. 3.2. Розгляд поточних та запропонованих хірургічних та бронхоскопічних втручань у пацієнтів з ХОЗЛ**



Лікування ХОЗЛ, пов'язане зі структурою легень, включає переважне лікування дихальних шляхів і емфізематозне лікування. Фенотипування пацієнтів за допомогою клінічних, фізіологічних та візуалізаційних тестів має вирішальне значення для вибору відповідних кандидатів та оцінки переваг, термінів та типу втручання, яке необхідно виконати. Міждисциплінарна взаємодія таких дисциплін як пульмонологія, торакальна хірургія та візуалізація необхідна для забезпечення якісних результатів.

Лікування переважно дихальних шляхів наразі є предметом клінічних випробувань фази III; лікування емфіземи передбачає булектомію, операцію зі зменшення об'єму легень, бронхоскопічне зменшення об'єму легень та, в деяких випадках, трансплантацію легень. Кожен з цих варіантів терапії розглянуто нижче.

Хірургічне та інтервенційне лікування пацієнтів з емфіземою залежить від тяжкості симптомів у пацієнта, незважаючи на оптимізоване медикаментозне лікування, специфічних структурних аномалій та особливостей легень, видимих на КТ, наявності легеневих та нелегенеких супутніх захворювань, фізіологічної оцінки та співвідношення користь/ризик для кожного конкретного пацієнта.

## **Методи хірургічного лікування легень у пацієнтів з емфіземою**

### ***Булектомія***

Видалення великої булли - рідкісна, але ефективна процедура хірургічної резекції булли, яка займає більше однієї третини гемітораку і здавлює прилеглу життєздатну легенева тканину. Повідомлялося щодо зменшення проявів задишки та покращення функції легень, дихальних м'язів та серця, а також переносимість фізичного навантаження.<sup>(458-460)</sup> Інстиляції крові або тромбіну можуть бути ефективними у тих, хто не відповідає критеріям для проведення резекції.<sup>(461-463)</sup>

### ***Операція зі зменшення об'єму легень (ОЗОЛ)***

Гіперінфляція легень є основним фактором порушення дихальної функції та пов'язана зі збільшенням числа госпіталізацій та смертності. Гіперінфляція посилює відчуття задишки та викликає зниження фізичної активності через підвищення еластичності грудної клітки та ослаблення дихальної мускулатури та серцевої механіки. Гіперінфляція найбільше виражена у тих хворих на ХОЗЛ, у яких переважає емфізематозний фенотип.

При ОЗОЛ слід проводити резекцію найбільш емфізематозних ділянок легень, щоб зменшити гіперінфляцію<sup>(464)</sup> та збільшити тиск та щільність еластичної тяги легень.<sup>(465)</sup> Структурні зміни, що виникають в результаті ОЗОЛ, можуть значно покращити потік видиху та механіку грудної клітки, дихальної мускулатури та серця, що призводить до покращення ОФВ1, дистанції ходьби та якості життя.<sup>(468-471)</sup> ОЗОЛ може бути односторонньою або двосторонньою. У Національному дослідженні з лікування емфіземи (NETT), РКД, яке включало пацієнтів з тяжкою формою емфіземи, двостороння ОЗОЛ покращила показник виживаності у пацієнтів з емфіземою верхньої частки та низькою постреабілітаційною переносимістю фізичних навантажень.<sup>(246)</sup> В аналогічних

пацієнтів з високою переносимістю фізичного навантаження після легеневої реабілітації не було відзначено відмінностей у виживаності після ОЗОЛ, хоча стан здоров'я та переносимість фізичного навантаження покращали. Повторна інтерпретація даних NETT через 5 років після лікування показала стійке покращення функції легень, фізичної толерантності та якості життя, а також зменшення вираженості задишки.<sup>(472)</sup>

Було показано, що ОЗОЛ призводить до більш високої смертності, ніж медикаментозне лікування, у пацієнтів з тяжкою емфіземою при  $\text{ОФВ}_1 \leq 20\%$  від прогнозованого значення та або з гомогенною емфіземою за даними КТ високої роздільної здатності, або при  $\text{DL}_{\text{CO}} \leq 20\%$  від прогнозованого значення.<sup>(475)</sup> На додаток до нижчого  $\text{DL}_{\text{CO}}$  також повідомлялося, що нижче значення  $\text{ОФВ}_1$  та ІМТ збільшують частоту смертності.<sup>(474)</sup> Післяопераційне BODE (індекс маси тіла, ступінь обструкції дихальних шляхів, задишки та фізичне навантаження) є предиктором виживання після ОЗОЛ.<sup>(475)</sup> Повідомлялося про успішні результати ОЗОЛ у окремих пацієнтів з тяжкими порушеннями  $\text{DL}_{\text{CO}}$ , коли гіперінфляція тяжка та пов'язана з доступними емфізематозними мішенями для резекції.<sup>(476)</sup> Виявлення цільових зон за допомогою тривимірної КТ є ефективним при виборі цільових зон, що піддаються резекції.<sup>(477)</sup> Проспективний економічний аналіз у NETT показав, що ОЗОЛ є дорогим у порівнянні з програмами охорони здоров'я, які не включають хірургічне втручання.<sup>(475)</sup>

Спеціалізовані центри після проведення NETT повідомили про значні фізіологічні та функціональні переваги ОЗОЛ з точки зору зменшення захворюваності та смертності.<sup>(479,480)</sup> Тим не менш, кількість пацієнтів, які перенесли ОЗОЛ, залишається низькою у всьому світі.<sup>(480,481)</sup> Деякі фактори пацієнта, такі як труднощі з отриманням направлень, сприйняття збільшення кількості хірургічних ускладнень та обмежена безперервність лікування, є причинами того, що кількість пацієнтів, які перенесли ОЗОЛ, залишається низькою, незважаючи на заявлені переваги.<sup>(482)</sup> Крім того, лікарі-пульмонологи неохоче направляють пацієнтів на ОЗОЛ через невизначеність щодо супутніх ускладнень або відсутність доступу до міждисциплінарної групи для обговорення кандидатів пацієнтів.<sup>(483)</sup> Для досягнення успішних результатів міждисциплінарна група має ключове значення при відборі потенційних пацієнтів для проведення ОЗОЛ та координації післяопераційного догляду.<sup>(484)</sup>

### **Трансплантація легень**

Щорічно понад 1000 пацієнтам з ХОЗЛ проводять трансплантацію легень, що становить близько 30,6% усіх пацієнтів, які перенесли трансплантацію.<sup>(485)</sup> З моменту впровадження бальної шкали пріоритетності розподілу донорських легень кількість пацієнтів, які перенесли трансплантацію легень з приводу ХОЗЛ, перевищує кількість пацієнтів, які перенесли трансплантацію з приводу інтерстиціальних захворювань легень. Пацієнти з ХОЗЛ мають бути внесені до списку очікуючих на трансплантацію легень, якщо у них прогресує захворювання, незважаючи на максимально агресивне медикаментозне лікування, вони не є кандидатами на операцію зі зменшення об'єму легень, мають індекс BODE від 5 до 6,  $\text{PaCO}_2 > 50$  мм рт. ст. (6,6 кПа) та/або



$PaO_2 < 60$  мм рт. ст. (8 кПа) та  $ОФВ1 < 25\%$ .<sup>(486)</sup> Вони також мають бути внесені до списку очікуючих на трансплантацію легень, якщо індекс BODE становить  $> 7$ ,  $ОФВ1$  – від  $< 15$  до  $20\%$ , і у них зареєстровано три або більше тяжких загострень протягом попереднього року, одне тяжке загострення з гіперкапнічною дихальною недостатністю, помірна або тяжка легенева гіпертензія.<sup>(486)</sup> За останнє десятиліття трансплантацію легень все частіше проводять пацієнтам літнього віку, з більш високим ІМТ, наявністю в анамнезі операцій на органах грудної клітки, поганим нутритивним статусом, попередніми ознаками хронічної інфекції, серцево-судинними захворюваннями або позалегеновими супутніми захворюваннями.<sup>(487)</sup>

Трансплантація легень у пацієнтів з ХОЗЛ переважно пов'язана з покращенням якості життя, а не зі збільшенням виживання, за винятком пацієнтів з ХОЗЛ з тяжкою формою ААТД або пацієнтів з тяжкими порушеннями та високими балами за шкалою BODE.<sup>(458,488-494)</sup> Медіана виживання після трансплантації легень при ХОЗЛ становить 5,9 років.<sup>(485)</sup> Більше 70% випадків трансплантацій легень, які проводяться серед пацієнтів з ХОЗЛ, є подвійними трансплантаціями легень; решта - це трансплантація однієї легені.<sup>(495)</sup> Подвійна трансплантація легень збільшує виживаність пацієнтів із ХОЗЛ, особливо у віці до 60 років..<sup>(496,497)</sup>

Були запропоновані два унікальні ускладнення нативної легені, що пояснюють перевагу подвійної трансплантації легені у пацієнтів з ХОЗЛ, гіперінфляцією нативної легені та виникненням раку легені в нативній легені.<sup>(498,499)</sup> Повідомлялося, що рак легені виникає в нативній легені після трансплантації однієї легені з частотою 5,2-6,1%.<sup>(498,500)</sup> Повідомлялося, що нативна гіперінфляція легень після трансплантації однієї легені з приводу ХОЗЛ виникає у 15–30% випадків.<sup>(501,502)</sup>

Вентиляція з позитивним тиском у пацієнта з ХОЗЛ із надмірно податливою нативною легенею у поєднанні зі зниженою комплаєнтністю набрякового алотрансплантату може призвести до гіперінфляції нативної легені. Тим не менш, деякі дослідження не показали впливу трансплантації однієї легені на захворюваність після трансплантації і навіть покращили виживання після трансплантації однієї легені у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(501,508,504)</sup>

Загалом трансплантація легень має обмежену доступність через брак донорських органів та вартості, тому трансплантація однієї чи двох легень збалансована між індивідуальними факторами пацієнта та соціальними потребами у збільшенні пулу донорів для відповідних реципієнтів.<sup>(505)</sup> Ускладнення, що найчастіше зустрічаються у пацієнтів з ХОЗЛ після трансплантації легень, включають гостра реакція відторгнення трансплантату, облітеруючий бронхіоліт, опортуністичні інфекції та лімфопроліферативні захворювання.<sup>(506)</sup>

## **Бронхоскопічні втручання при ХОЗЛ**

### ***Бронхоскопічні втручання для зменшення гіперінфляції при тяжкій емфіземі***

Інвазивні бронхоскопічні підходи до зменшення об'єму легень менш вивчені через захворюваність та смертність, що пов'язані з ОЗОЛ.<sup>(507)</sup> До них відносяться різні бронхоскопічні процедури для зменшення об'єму легень (наприклад, ендоскопічне зменшення об'єму легень, ЕЗОЛ), включаючи стенти шунтування дихальних шляхів, ендобронхіальні односторонні клапани (EBV), самоактивуючі спіралі, герметики і методи термоабляції.<sup>(507)</sup> Ефективність бронхоскопічних методів залежить від наявності інтактної щілини між лікованою та нелікованою часткою легені для EBV, але не для інших методів. Хоча ці методи помітно відрізняються один від одного, вони схожі за своєю метою: зменшити об'єм грудної клітки для поліпшення механіки легень, грудної клітки та дихальних м'язів.

#### ***Ендобронхіальні односторонні клапани (EBV)***

EBV є найбільш добре вивченою терапією зі всіх методів ЕЗОЛ. РКД показали значне збільшення ОФВ1 та дистанції 6-хвилинної ходьби, а також стану здоров'я у суб'єктів, відібраних за відсутністю міжчасткової колатеральної вентиляції, порівняно з контрольною групою через 6 та 12 місяців.<sup>(508,509)</sup> Небажані явища в групі лікування ендобронхіального клапану в обох дослідженнях включали пневмоторакс, видалення чи заміну клапана.<sup>(508)</sup> Пневмоторакс спостерігався у 26,6% пацієнтів, яким встановлювали ендобронхіальний клапан, зазвичай протягом перших 72 годин після процедури (76%).<sup>(509-511)</sup> Але в одному дослідженні також була продемонстрована користь серед пацієнтів з гетерогенною емфіземою порівняно з пацієнтами з гомогенною емфіземою.<sup>(508)</sup>

Ранній пневмоторакс у групі, що отримувала лікування EBV, ймовірно, є результатом структурних змін легень через гостре зменшення об'єму в емфізематозній частці-мішені за рахунок клапанної терапії, яка викликає швидке іпсилатеральне розширення нецільової частки, визнаний показник успішної оклюзії цільової частки у пацієнтів з інтактними тріщинами або відсутністю колатеральної вентиляції.<sup>(512)</sup> Плевральні спайки також можуть бути фактором, що сприяє розвитку пневмотораксу.<sup>(513)</sup> Виникнення пневмотораксу підкреслює необхідність того, щоб лікарі, які виконують цю процедуру, мали досвід у лікуванні процедурних ускладнень.<sup>(512)</sup>

Однак після постпроцедурного періоду у пацієнтів, які отримували EBV, порівняно із звичайним лікуванням, як правило, спостерігалася менша кількість загострень та епізодів дихальної недостатності. Порівняння користі від лікування та ускладнень, пов'язаних з EBV, порівняно з ОЗОЛ, свідчить про порівнянну користь при лікуванні за допомогою ендобронхіального клапану, але з меншою кількістю ускладнень.<sup>(509)</sup> Крім того, ОЗОЛ проявляє однакові позитивні ефекти незалежно від того, чи виконується воно у верхніх або нижніх частках.<sup>(509,512)</sup>

Покращення виживаності було пов'язане з постпроцедурним ателектазом лікованої частки після EBV.<sup>(514-516)</sup> Також повідомлялося про поліпшення виживаності у пацієнтів з тяжкою гіперінфляцією, які перенесли EBV, порівняно з відповідною популяцією, які не проходили ЕЗОЛ.<sup>(517)</sup>

Коли з'ясовано вподобання щодо медикаментозного лікування пацієнтів з тяжкою емфіземою, більшість віддало перевагу лікуванню EBV замість ОЗОЛ або продовження медикаментозної терапії.<sup>(518)</sup> ЕЗОЛ з EBV клінічно доступне та схвалене в багатьох країнах для лікування пацієнтів з інтактними фісурами або відсутністю колатеральної вентиляції.<sup>(509,519,520)</sup>

Наступні методи бронхоскопічного зменшення об'єму легень не залежать від інтактних фісур або відсутності колатеральної вентиляції.

### ***Стенти шунтування дихальних шляхів***

Стенти шунтування дихальних шляхів є трансбронхіальними проходами, які створюються через стінки центральних дихальних шляхів в емфізематозну паренхіму для полегшення спорожнення захопленого газу. У проспективному РКД у пацієнтів спостерігалися короткострокові поліпшення, але не було виявлено довготривалих покращень функції легень, пройденої відстані протягом 6-хвилинної ходьби або якості життя.<sup>(521)</sup>

### ***Герметики***

Багатоцентрове дослідження, у якому вивчався вплив легеневого герметика для зменшення об'єму легень, було передчасно припинено; у той час як у дослідженні заявлено про значну користь щодо деяких фізіологічних параметрів, втручання було пов'язане зі значною захворюваністю та смертністю.<sup>(522)</sup>

### ***Парова абляція***

У проспективному РКД цілеспрямована термopарова абляція більш уражених емфізематозних сегментів з метою розвитку фіброзу та ателектазу призвела до клінічно та статистично значущих поліпшень функції легень та стану здоров'я через 6 місяців. Загострення ХОЗЛ було найчастішим серйозним небажаним явищем. Згодом повідомлялося про стійкість цих змін через 12 місяців спостереження.<sup>(523,524)</sup> Ця терапія має обмежену клінічну доступність.

### ***Самоактивуючі спіралі***

У багатоцентрових дослідженнях порівнювали нітінолові спіралі, імплантовані у легеню, щодо звичайного догляду, змінами дистанції 6-хвилинної ходьби, функції легень та стану здоров'я у пацієнтів з прогресуючою гомогенною та гетерогенною емфіземою. У дослідженнях повідомлялося про збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби при лікуванні за допомогою спіралі в порівнянні з контролем та меншим покращенням ОФВ1 та якості життя, виміряного за допомогою респіраторного опитувальника святого Георгія.<sup>(525-527)</sup> Пацієнти з вихідним залишковим об'ємом > 200 % від прогнозованого значення, оцінкою емфіземи > 20 %, низькою площею згасання та відсутністю захворювань дихальних шляхів з більшою ймовірністю матимуть клінічно значуще покращення функції легень та якості життя.<sup>(528)</sup>

Основні ускладнення включали пневмонію, пневмоторакс, кровохаркання та загострення ХОЗЛ, які найчастіше відмічалися у групі установки спіралі.<sup>(526)</sup> Ця терапія має обмежену клінічну доступність.

Необхідні додаткові дані для визначення оптимальної методики бронхоскопії об'єму легень для зменшення об'єму легень при бронхоскопії у пацієнтів з недостатньою цілісністю фісур або з колатеральною вентиляцією, а також для уточнення процедури зменшення ускладнень та поліпшення довгострокових клінічних результатів.<sup>(526)</sup>

### ***Послідовне виконання ОЗОЛ або ЕЗОЛ до або після трансплантації легень***

Оскільки ХОЗЛ є прогресуючим захворюванням, після ОЗОЛ або ЕЗОЛ може проводитись трансплантація легень. І навпаки, пацієнти, які перенесли трансплантацію однієї легені, можуть згодом пройти ОЗОЛ або ЕЗОЛ для лікування гіперінфляції нативної легені. У пацієнтів з гіперінфляцією та вираженою емфіземою ОЗОЛ або ЕЗОЛ можуть бути ефективними методами лікування, щоб відстрочити необхідність трансплантації легень або оптимізувати стан пацієнтів, яким в кінцевому підсумку може знадобитися трансплантація легень.<sup>(529-531)</sup> У деяких пацієнтів після трансплантації однієї легені виконання ОЗОЛ або ЕЗОЛ для зменшення нативної гіперінфляції легень може покращити функцію легень та загальний стан.<sup>(532-537)</sup> Частота післяопераційної кровотечі, що потребує повторного вивчення, та порушення функції нирок, що потребує діалізу або використання екстракорпоральної мембранної оксигенації (ЕКМО), може бути вищою у пацієнтів, які перенесли трансплантацію легень після ОЗОЛ.<sup>(538,539)</sup> Повідомлялося, що попередня ЕЗОЛ не впливала на показники захворюваності або виживаності після подальшої трансплантації легень, але може впливати на мікробну колонізацію.<sup>(539,540)</sup>

### ***Переважає лікування дихальних шляхів***

Аномалії, які переважно вражають дихальні шляхи, такі як надмірний динамічний колапс великих дихальних шляхів (трахеобронхомаліяція (ТБМ)), ХБ та часті і тяжкі загострення, що не відповідають на оптимальне медикаментозне лікування, створюють серйозні клінічні проблеми.

### ***Надмірний динамічний колапс дихальних шляхів (EDAC)***

EDAC або ТБМ - це захворювання великих дихальних шляхів, при якому відбувається аномальне колапсування при видиху. Загальними симптомами є задишка, кашель і свистяче дихання з неможливістю відхаркування харкотиння. У перехресному аналізі курців наявність надмірного динамічного колапсу дихальних шляхів, що спостерігається на КТ, становило 5% і було пов'язане з погіршенням якості життя та більш частими та тяжкими загостреннями.<sup>(541)</sup> Стентування дихальних шляхів та трахеопластика можуть бути ефективними у деяких пацієнтів.<sup>(542,543)</sup>

ХБ є частим та значним фактором погіршення симптомів кашлю та виділення мокротиння у пацієнтів. ХБ також спричиняє погіршення якості життя та підвищення смертності. Будь-яке конкретне медичне втручання, яке б значно й послідовно полегшувало ХБ, було відсутнє. Було запропоновано нові

втручання для зниження гіперсекреції слизу шляхом усунення гіперплазії келихоподібних клітин дихальних шляхів та підслизових залоз.

### ***Кріоспрей з азотом***

Кріоспрей з рідким азотом доставляється в центральні дихальні шляхи і видаляє епітелій на глибину від 0,1 до 0,5 мм.<sup>(348)</sup> Після лікування відбувається швидка регенерація нормального епітелію без рубцювання, що потенційно може лікувати ХБ.<sup>(544)</sup>

Ще одним новим методом лікування хронічного бронхіту є реопластика.<sup>(545)</sup> Реопластика доставляє короткі імпульси високочастотної електричної енергії до епітелію дихальних шляхів, впливаючи на підслизові тканини та келихоподібні клітини, щоб полегшити їхню заміну здоровішою тканиною. В триваючих РКД фази III оцінюється ефективність цих методів лікування.<sup>(546,547)</sup>

### ***Денервація легень***

Цільова денервація легень є ще одним видом терапії, що наразі вивчається в рамках клінічного дослідження фази III, для визначення її впливу на часті помірні або тяжкі загострення у пацієнтів з ХОЗЛ, які вже отримують максимальне інгаляційне лікування респіраторних захворювань.<sup>(548,549)</sup> Терапія спрямована на порушення передачі нервових імпульсів у парасимпатичному відділі у легені і з легень. У пацієнтів з ХОЗЛ базальний тонус парасимпатичної системи підвищений та збільшує рівень ацетилхоліну, продукцію слизу та скорочення дихальних шляхів. Під час лікування використовується катетер із водяним охолодженням з радіочастотною енергією, щоб порушити передачу нервових імпульсів у парасимпатичному відділі, захищаючи поверхню дихальних шляхів.<sup>(350,351,549,550)</sup>

Ключові положення інтервенційної терапії при стабільному ХОЗЛ узагальнено в **Таблиці 3.11**.

**Таблиця 3.11. Інтервенційна терапія при стабільному ХОЗЛ**

<b>Операція зі зменшення об'єму легень</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Операція зі зменшення об'єму легень покращує виживаність у пацієнтів з тяжкою формою емфіземи, що розповсюджується на верхню частку легень, та низькою постреабілітаційною переносимістю фізичних навантажень (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> </ul>
<b>Булектомія</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У окремих пацієнтів булектомія пов'язана із зменшенням вираженості задишки, покращенням функції легень та переносимості фізичного навантаження (<b>Рівень доказовості С</b>)</li> </ul>
<b>Трансплантація</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Було показано, що у належним чином відібраних пацієнтів з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ трансплантація легень покращує якість життя та функціональні можливості (<b>Рівень доказовості С</b>)</li> </ul>
<b>Бронхоскопічні втручання</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У окремих пацієнтів з прогресуючою емфіземою бронхоскопічні втручання зменшують об'єм легень наприкінці видиху та покращують переносимість</li> </ul>

	фізичного навантаження, стан здоров'я та функцію легень через 6–12 місяців після лікування. Ендобронхіальні клапани ( <b>Рівень доказовості А</b> ); Легеневі кліпи ( <b>Рівень доказовості В</b> ); Парова абляція ( <b>Рівень доказовості В</b> )
<b>Бронхоскопічні втручання, які наразі вивчаються</b>	В даний час проводяться випробування фази III для визначення ефективності лікування пацієнтів з рефрактерними загостреннями та хронічним бронхітом з використанням технології кріоспрею, реопластики та цільової денервації легень

## РОЗДІЛ 4: ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОГО ХОЗЛ

### КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ

- Стратегія лікування стабільної ХОЗЛ має ґрунтуватися переважно на оцінці симптомів та наявності в анамнезі загострень.

- Усіх курців слід наполегливо заохочувати та підтримувати, щоб вони кинули курити.

- Основними цілями лікування є зменшення вираженості симптомів та зниження ризику загострень у майбутньому.

- Стратегії лікування включають медикаментозні та немедикаментозні методи лікування.

### ВСТУП

Пацієнти з ХОЗЛ повинні пройти оцінку тяжкості обструкції дихальних шляхів, симптомів, загострень в анамнезі, впливу факторів ризику та супутніх захворювань (**Рис. 4.1**) для визначення тактики лікування. Оцінка підсумована у **Розділі 2**.

Ми пропонуємо індивідуальний підхід до початку лікування залежно від рівня симптомів та ризику загострень. Була представлена стратегія ескалації та деескалації терапії залежно від наявності переважних симптомів (ознак захворювання, що піддаються медикаментозній корекції) задишки і обмеження фізичного навантаження, і навіть виникнення загострень під час підтримуючої терапії. Основа для цих рекомендацій, що пропонують організований підхід до лікування, частково ґрунтується на даних, отриманих під час РКД. Однак, оскільки ці рекомендації призначені для підтримки прийняття рішень лікарем, вони також включають рекомендації експертів на основі клінічного досвіду.

Пацієнтам з ХОЗЛ дуже важливо розуміти природу захворювання, фактори ризику його прогресування та роль, яку вони та їхні медичні працівники повинні відігравати для проведення оптимального лікування та досягнення результатів терапії.

Після оцінки початкове лікування має бути спрямоване на зниження впливу факторів ризику, включаючи відмову від куріння. Слід запропонувати вакцинацію, і пацієнти повинні отримати загальні рекомендації щодо здорового способу життя, включаючи дієту, а також про те, що фізичні вправи безпечні та

заохочуються для людей з ХОЗЛ. Початкова фармакотерапія повинна ґрунтуватись на GOLD-групі пацієнта (**Рис. 4.2**). Пацієнтам слід запропонувати посібник із самопомоги при задишці та управління стресом, і їм має бути надано письмовий план дій. Супутні захворювання також слід лікувати відповідно до конкретних рекомендацій незалежно від наявності ХОЗЛ (**Рис. 4.1**).

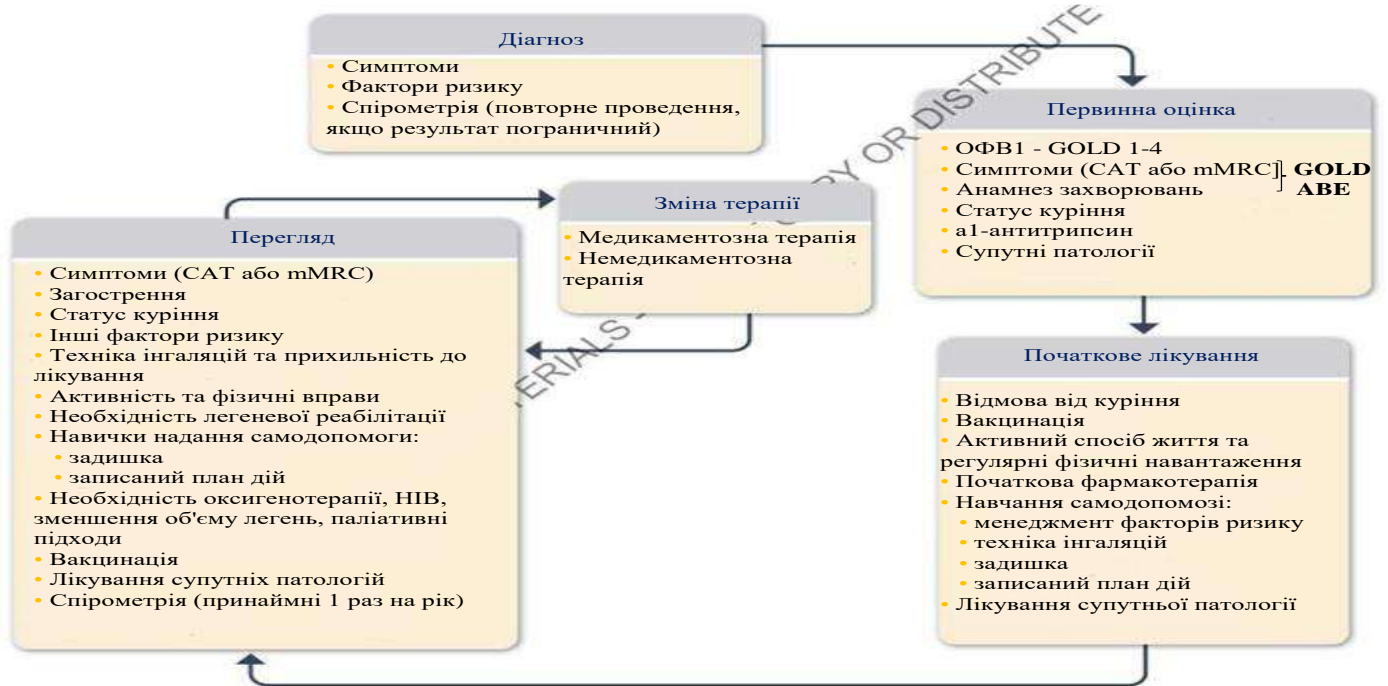
Пацієнтів слід оглядати через відповідний інтервал часу (короткіший у більш тяжких пацієнтів та більш тривалий у менш тяжких пацієнтів) та оцінювати їх поточний рівень симптомів (з використанням шкали САТ або mMRC) та частоту загострень. Слід оцінити ефект лікування та можливі побічні ефекти, а також повторно оцінити перебіг супутніх захворювань.

Техніку інгаляції, прихильність до призначеної терапії (як медикаментозної, так і немедикаментозної), статус куріння і триваючий вплив факторів ризику слід перевіряти при кожному візиті до лікаря. Слід заохочувати фізичну активність та розглядати можливість направлення пацієнтів на ЛР у тяжких пацієнтів. Необхідність кисневої терапії, неінвазивної штучної вентиляції легень (НШВЛ), зменшення об'єму легень та паліативної терапії також слід розглядати у кожного пацієнта окремо. План дій слід відповідним чином оновлювати. Спірометрію слід повторювати не рідше одного разу на рік. Якщо хворий вже отримує лікування бронходилататорами, його не можна переривати для проведення спірометрії.

Ми більше не говоримо про перекриття БА та ХОЗЛ (АСО), натомість ми підкреслюємо, що БА та ХОЗЛ є різними захворюваннями, хоча вони можуть мати деякі загальні ознаки, що піддаються медикаментозній корекції, та клінічні ознаки (наприклад, еозинофілія, певний ступінь оборотності). БА та ХОЗЛ можуть співіснувати у одного пацієнта. Якщо є підозра на супутню БА, фармакотерапія повинна в першу чергу відповідати рекомендаціям щодо лікування БА, але для лікування ХОЗЛ також можуть знадобитися медикаментозні та немедикаментозні підходи.

За необхідності слід скоригувати медикаментозну та немедикаментозну терапію (див. нижче) та провести додаткові аналізи (**Рис. 4.1**).

**Рис. 4.1. Лікування ХОЗЛ**



Метою лікування ХОЗЛ є зменшення вираженості симптомів і зниження майбутнього ризику (Таблиця 4.1).

**Таблиця 4.1. Цілі лікування стабільного ХОЗЛ**





## **ВИЗНАЧИТИ ТА ЗМЕНШИТИ ВПЛИВ ФАКТОРІВ РИЗИКУ**

Виявлення та зниження впливу факторів ризику є важливим не тільки для профілактики ХОЗЛ, але і в рамках ведення пацієнта з ХОЗЛ. Куріння сигарет є фактором ризику ХОЗЛ, що найчастіше зустрічається і легко визначається, і слід постійно закликати курців відмовлятися від куріння. Необхідно також звертати увагу на зменшення загального впливу пилу, випарів і газів, з якими люди стикаються внаслідок професійних особливостей, а також на внутрішні та зовнішні забруднювачі повітря.

### **Тютюновий дим**

Відмова від куріння є ключовим втручанням для усіх пацієнтів з ХОЗЛ, які продовжують курити. Медичні працівники відіграють ключову роль у доведенні до пацієнтів повідомлень та втручань щодо припинення куріння та повинні закликати курців відмовлятися від куріння за кожної доступної можливості.

Курці повинні отримати консультацію під час спроби кинути палити. Якщо це можливо, пацієнта слід направити на комплексну програму відмови від куріння, яка включає методи зміни поведінки, що підвищують мотивацію та впевненість пацієнта, навчання пацієнта, а також медикаментозне та немедикаментозне лікування. Рекомендації щодо лікування тютюнопаління та тютюнової залежності наведено у **Таблиці 4.2.**<sup>(1)</sup>

### **Забруднення повітря всередині та поза приміщеннями**

Зниження ризику забруднення атмосферного повітря всередині та поза приміщеннями є здійсненним та потребує комбінації громадських заходів на державному та місцевому рівнях, зміни культурних традицій та вжиття захисних заходів для кожного пацієнта. Зменшення впливу диму від біоорганічного палива, особливо на жінок та дітей, є одним із головних напрямків у зниженні захворюваності на ХОЗЛ у світі. Ефективна вентиляція, незабруднені печі для приготування їжі, використання повітровідводів/димоходів та інші подібні заходи доступні та рекомендуються до застосування.<sup>(2-4)</sup> Заходи щодо зниження впливу факторів ризику підсумовані у **Таблиці 4.3.**

### **Професійний вплив**

Хоча спеціальних досліджень з оцінки професійних факторів ризику розвитку ХОЗЛ не проводилося, видається розумним рекомендувати пацієнтам за можливості уникати впливу будь-яких потенційно небезпечних факторів, наприклад, пилу, диму та газів.

### **Таблиця 4.2. Лікування тютюнової залежності, основні медичні рекомендації з клінічної практики**

- Тютюнова залежність – це хронічне захворювання, яке потребує повторного лікування доти, поки не буде досягнуто результату – довгострокової або постійної відмови від паління.

- Ефективне лікування тютюнової залежності існує, і всі курці повинні знати про це.
- Лікарі-консультанти та заклади надання медичної допомоги повинні приймати узгоджені процедури ідентифікації, документування та лікування кожного курця під час кожного візиту.
- Загальні консультації щодо відмови від куріння є ефективними, такого роду консультації необхідно пропонувати всім курцям під час візиту до медичного закладу.
- Існує взаємозв'язок між інтенсивністю тютюнової залежності та ефективністю консультації.
- Високу ефективність мають три типи консультацій: практична консультація, соціальна підтримка сім'ї та друзів як частини лікування та соціальна підтримка за межами лікування.
- Першою лінією терапії тютюнової залежності є вареніклін, бупропіон з уповільненим вивільненням, нікотинова жувальна гумка, нікотиновий інгалятор, нікотиновий назальний спрей, нікотиновий пластир. Принаймні один із цих засобів слід призначати за відсутності протипоказань.
- Фінансовані програми боротьби з курінням сприятимуть відмові від куріння.
- Лікування тютюнової залежності є економічно ефективним.

#### **Таблиця 4.3. Виявлення та зменшення впливу факторів ризику**

- Усім пацієнтам хворим на ХОЗЛ, що курять, необхідно провести лікування тютюнової залежності (**Рівень доказовості А**)
- Слід рекомендувати провітрювати як слід приміщення, використовувати екологічно чисті кухонні плити та подібні повсякденні заходи профілактики (**Рівень доказовості В**)
- Лікарям-консультантам слід наголошувати пацієнтам на тому, щоб за можливості вони уникали постійних факторів ризику, які можуть стати потенційними подразниками (**Рівень доказовості D**)

#### **ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОГО ХОЗЛ**

Фармакологічні методи лікування при ХОЗЛ можуть як зменшити симптоми, ризик і тяжкість загострень, так і поліпшити стан здоров'я, переносимість фізичного навантаження і, у деяких випадках, виживаність пацієнтів з ХОЗЛ.

Класи препаратів, які зазвичай використовуються для лікування ХОЗЛ, показані в **Таблиці 3.3**, а докладний опис ефектів цих препаратів надано в **Розділі 3**. Вибір у межах кожного класу залежить від наявності препарату, реакції та вподобань пацієнта.

#### **Проведення інгаляційної терапії**

Більшість препаратів застосовуються інгаляційним шляхом, тому дотримання правильної техніки інгаляції має велике значення для оптимізації

співвідношення користь/ризик інгаляційної терапії. Для досягнення цієї мети необхідно обрати відповідний пристрій, забезпечити навчання та подальше спостереження, регулярно перевіряти використання інгаляторів та за необхідності адаптувати навчання та пристрій (**Таблиця 4.4**).

#### **Таблиця 4.4. Ключові аспекти застосування інгаляційних лікарських засобів**

- Якщо лікування проводиться інгаляційно, неможливо переоцінити важливість навчання та навчання техніки використання інгалятора
- Вибір інгаляційного лікарського засобу повинен бути індивідуально розробленим та залежати від його доступності, ціни, призначення лікаря і найголовніше – від показань та переваг для пацієнта
- Важливим під час призначення лікування є надання детальних інструкцій щодо застосування відповідного інгаляційного препарату, впевнившись, що саме цей препарат є відповідним, та перевіряти при кожному наступному візиті, чи пацієнт використовує інгалятор правильно
- У першу чергу слід провести оцінку результатів інгаляційного лікування (та дотримання терапії), а вже потім дійти висновку, що поточне лікування потрібно змінювати

#### **Вибір інгалятора**

У **Таблиці 4.5** узагальнено основні принципи, які слід враховувати при виборі відповідного пристрою для кожного пацієнта окремо.

#### **Таблиця 4.5. Основні принципи вибору відповідного інгаляційного пристрою**

- Наявність препарату у пристрої
- Переконавання пацієнтів, задоволеність поточними та попередніми пристроями та вподобання мають бути оцінені та враховані
- Кількість різних типів пристроїв повинна бути мінімальною для кожного пацієнта. В ідеалі слід використовувати лише один тип пристрою
- Тип пристрою не слід змінювати без клінічного обґрунтування або без належної інформації, навчання та медичного спостереження
- Спільне ухвалення рішень є найбільш підходящою стратегією вибору інгаляційного пристрою
- Необхідно враховувати когнітивні здібності, спритність та силу пацієнта
- Необхідно оцінити здатність пацієнта виконувати правильний інгаляційний маневр для пристрою:
  - Інгалятори із сухим порошком підходять лише в тому випадку, якщо пацієнт може зробити сильний та глибокий вдих. Візуально перевірте, чи може пацієнт із силою вдихнути через пристрій – Якщо є сумніви, об'єктивно оцініть або виберіть альтернативний пристрій

- Дозовані інгалятори та меншою мірою інгалятори «м'якого туману» потребують координації між запуском пристрою та вдихом, і пацієнти повинні мати можливість робити повільний та глибокий вдих. Візуально перевірте, чи може пацієнт повільно та глибоко вдихати через пристрій - якщо є сумніви, розгляньте можливість додавання спейсера/VHC або виберіть альтернативний пристрій

- Пацієнтам, які не можуть використовувати ДАІ (зі спейсером/VHC або без нього), ІМТ або СПІ, слід розглянути можливість використання небулайзера

- Інші фактори, які слід враховувати, включають розмір, портативність

- Смарт-інгалятори можуть бути ефективними, якщо є проблеми із прихильністю/постійністю або технікою інгаляції (для пристроїв, які можуть це перевірити)

- Лікарі повинні призначати тільки ті пристрої, якими вони (та інші члени бригади) вміють користуватися

У **Таблиці 4.6** представлені ключові аспекти застосування бронходилататорів, у **Таблиці 4.7** представлені ключові аспекти застосування протизапальних засобів, а в **Таблиці 4.8** узагальнено основні міркування щодо використання фармакологічних методів лікування.

#### **Таблиця 4.6. Ключові положення застосування бронходилататорів**

- Перевагу надають БАТД та МХТД, а не препаратам короткої дії, окрім пацієнтів з періодичною задишкою (**Рівень доказовості А**), та для негайного полегшення симптомів у пацієнтів, які вже приймають бронходилататори тривалої дії для підтримуючої терапії

- На початку лікування бронходилататорами тривалої дії кращим вибором є комбінація антагоніста мускаринової кислоти тривалої дії та  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії. Пацієнтам з персистою задишкою, які знаходяться на одинарній терапії бронходилататорами тривалої дії, слід змінити її на подвійну (**Рівень доказовості А**). Комбінацію можна призначати у вигляді одного інгалятора або кількох інгаляторів

- Перевагу надають інгаляційним бронходилататорам, а не пероральним (**Рівень доказовості А**)

- Застосування теофіліну не рекомендується, лише у випадку, якщо інші бронходилататори тривалої дії недоступні або занадто дорогі для пацієнта (**Рівень доказовості В**)

#### **Таблиця 4.7. Ключові положення застосування протизапальних засобів**

- Не рекомендується довготривала монотерапія інгаляційними кортикостероїдами (**Рівень доказовості А**)

- Ми не рекомендуємо використовувати комбінацію БАТД+ІКС при ХОЗЛ. За наявності показань до застосування ІКС комбінація БАТД+МХТД+ІКС показала більшу ефективність, ніж БАТД+ІКС, і тому є

кращим вибором. Ця комбінація може бути використана як одинарна або багаторазова інгаляційна терапія.

- Якщо пацієнти з ХОЗЛ мають ознаки астми, лікування завжди повинно включати ІКС

- У пацієнтів з тяжким або дуже тяжким обмеженням повітряного потоку, ХБ та загостренням можна розглянути можливість додавання інгібітора ФДЕ-4 до лікування бронходилататорами тривалої дії з ІКС або без них (**Рівень доказовості В**)

- Переважно, але не лише у колишнім курцям із загостреннями, незважаючи на відповідну терапію, можна розглянути можливість призначення макролідів, зокрема азитроміцину (**Рівень доказовості В**)

- Терапія статинами та (або) бета-блокатори не рекомендується для запобігання розвитку загострень (**Рівень доказовості А**)

#### **Таблиця 4.8. Ключові положення застосування інших фармакологічних засобів**

- Пацієнти з тяжким спадковим дефіцитом альфа-1-антитрипсину та встановленою емфіземою можуть бути кандидатами для терапії щодо підвищення рівня альфа-1-антитрипсину (**Рівень доказовості В**)

- Не рекомендується призначати протикашльові препарати (**Рівень доказовості С**)

- Препарати, призначені для лікування первинної легеневої гіпертензії, не рекомендуються пацієнтам із легеневою гіпертензією вторинною по відношенню до ХОЗЛ (**Рівень доказовості В**)

- Низькі дози пероральних та парентеральних опіоїдів тривалої дії можуть розглядатися для лікування задишки у хворих із тяжкою формою захворювання на ХОЗЛ (**Рівень доказовості В**)

## Алгоритми оцінки, початку та подальшого ведення фармакологічної терапії

Модель **ПОЧАТКОВОГО** фармакологічного лікування ХОЗЛ відповідно до індивідуальної оцінки симптомів та ризику загострення за системою оцінки показана на **Рис. 4.2**. Це спроба надати клінічні вказівки. Недостатньо високоякісних доказів, таких як РКД, які б підтверджували початкову стратегію фармакотерапії у пацієнтів з уперше встановленим діагнозом ХОЗЛ.

**Рис. 4.2. Початкова фармакологічна терапія**



\*Терапія одним інгалятором може бути більш зручною та ефективнішою, ніж терапія кількома інгаляторами. Під терміном «Загострення» розуміють кількість загострень на рік.

**Визначення скорочень:** eos: рівень еозинофілів в крові в клітинах на мікролітр; mMRC: Модифікований опитувальник Ради медичних досліджень задишки; CAT™: опитувальник з оцінки ХОЗЛ™.

Після проведення терапії повторна оцінка має бути проведена для пацієнтів з метою досягнення цілей лікування та виявлення будь-яких перешкод для успішного лікування (**Рис. 4.3**). Після оцінки реакції пацієнта на початок лікування може знадобитися коригування фармакологічного лікування.

Для терапії **НАСТУПНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ** передбачений окремий алгоритм, де лікування також спирається на дві ключові ознаки захворювання, що піддаються медикаментозній корекції: симптоми задишки та анамнез загострень (**Рис. 4.4**). Ці рекомендації розроблені для полегшення ведення пацієнтів, які отримують підтримуючу терапію як безпосередньо після призначення початкового лікування, так і впродовж декількох років спостереження. Ці рекомендації враховують дані останніх клінічних досліджень і використання рівнів еозинофілів периферичної крові як біомаркера доцільності

призначення ІКС для профілактики загострень (див. більш детальну інформацію щодо кількості еозинофілів у крові як передбачуваний ефект ІКС у **Розділі 3**).

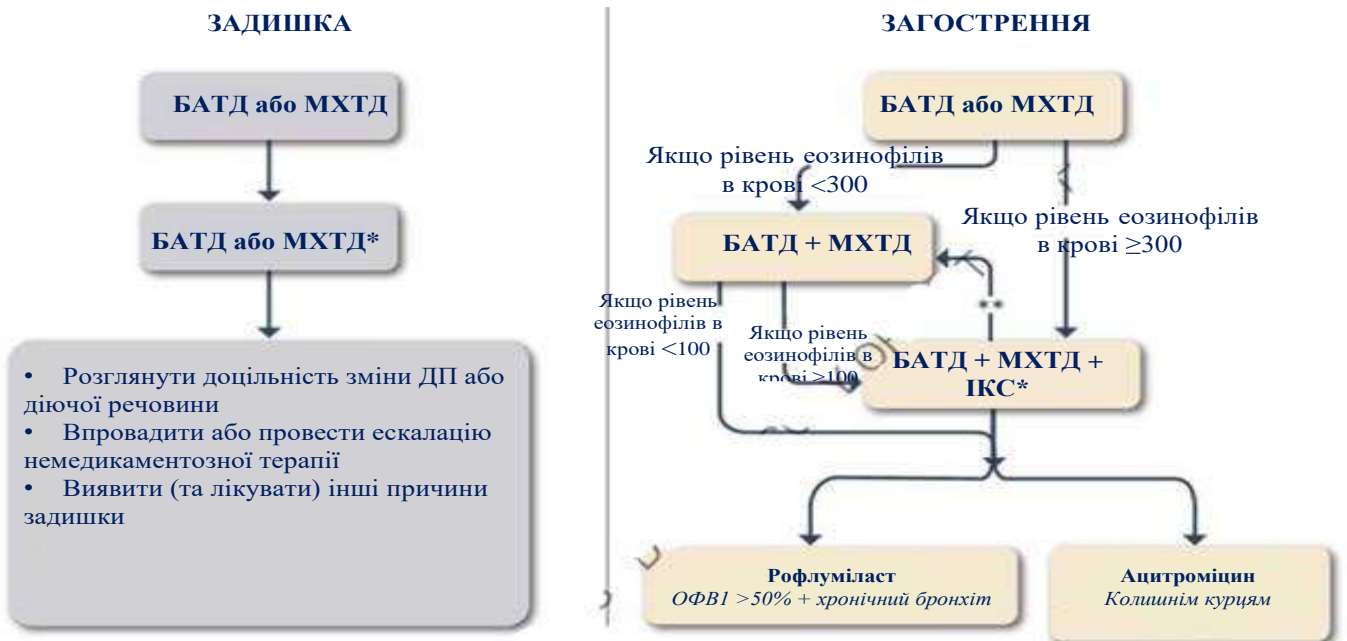
**Рис. 4.3. Цикл ведення пацієнта з ХОЗЛ**



### Рис. 4.4. Подальше фармакологічне лікування

1. **ЯКЩО ВІДПОВІДЬ НА ПОЧАТКОВУ ТЕРАПІЮ ПРИЙНЯТНА, ДОТРИМУВАТИСЬ ЇЇ.**
2. **ЯКЩО НІ:**
  - Перевірте дотримання режиму лікування, техніку інгаляції та можливі проблеми, що супроводжують захворювання
  - Визначте провідні мішені для лікування (задишка або загострення)
  - Якщо є загострення і задишка, дотримуйтесь алгоритму лікування загострень
  - Для кожного пацієнта визначте пункт, що відповідає поточному лікуванню, та дотримайтесь вказівок
  - Оцінити відповідь на терапію, проведіть її корекцію за необхідності, огляд

Ці результати не залежать від оцінки АВЕ під час встановлення діагнозу



\*Терапія одним інгалятором може бути більш зручною та ефективнішою, ніж терапія кількома інгаляторами

\*\*Розглянути деескалацію ІКС у разі розвитку пневмонії або інших значущих побічних ефектів. Якщо рівень еозинофілів в крові  $\geq 300$  клітин/мкл, деескалація, ймовірно, асоціюється із розвитком загострення

Під терміном «Загострення» розуміють кількість загострень на рік

На **рис. 4.4** представлені запропоновані стратегії ескалації та деескалації, що базуються на наявних даних щодо ефективності та безпеки. Відповідь на ескалацію лікування слід завжди переглядати. Пацієнти, у яких розглядається модифікація лікування, зокрема, деескалація, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом. Ми повністю усвідомлюємо, що ескалація лікування не піддавалася систематичним дослідженням; випробування деескалації також обмежені та включають тільки ІКС.

#### Початкова фармакотерапія

Усім пацієнтам потрібно призначити бронходилататори короткої дії для швидкого усунення симптомів.



### **Група А**

► Усім пацієнтам групи А слід пропонувати бронхолітичну терапію, з огляду на її вплив на задишку. Це може бути бронходилататори короткої або тривалої дії. Бронходилататори тривалої дії, якщо вони є в наявності і доступні за ціною, є переважним вибором для пацієнтів, окрім пацієнтів з дуже рідкісною задишкою.

► Якщо задокументований терапевтичний ефект, варто дотримуватися такого лікування.

### **Група В**

► Для початкової терапії слід призначати комбінацію БАТД+МХТД. У РКД було показано, що у пацієнтів з  $\leq 1$  помірним зниженням за рік до дослідження і САТ™  $\geq 10$  комбінація БАТД+МХТД є ефективнішою за МХТД відносно кількох кінцевих точок.<sup>(5)</sup> Таким чином, у разі відсутності проблем, пов'язаних з доступністю, вартістю та побічними ефектами, комбінація БАТД+МХТД є рекомендованим первинним фармакологічним вибором.

► Якщо комбінація БАТД+МХТД не є відповідною, немає підстав рекомендувати один клас бронходилататорів тривалої дії замість іншого (БАТД або МХТД) для початкового полегшення симптомів у цієї групи пацієнтів. Вибір препарату повинен здійснюватися відповідно до індивідуального відчуття полегшення симптомів у кожного пацієнта.

► Пацієнти групи В, ймовірно, мають супутні захворювання, які можуть посилити їх симптоматику та вплинути на їх прогноз, і ці можливості слід досліджувати та лікувати, якщо вони є, відповідно до національних та міжнародних рекомендацій.<sup>(6,7)</sup>

### **Група Е**

► Кокранівський систематичний огляд та мережевий метааналіз, в якому порівнювалася подвійна комбінована терапія та монотерапія бронходилататорами тривалої дії, показали, що комбінація БАТД+МХТД була групою лікування з найвищим рейтингом щодо зменшення загострень ХОЗЛ.<sup>(8)</sup> Таким чином, за умови відсутності проблем, пов'язаних з доступністю, вартістю та побічними ефектами, БАТД+МХТД є кращим вибором. БАТД+МХТД є найкращим вибором для початкової терапії у пацієнтів групи Е.

► Застосування БАТД+ІКС при ХОЗЛ не рекомендується. Якщо є показання для ІКС, то було показано, що комбінація БАТД+МХТД+ІКС є ефективнішою за БАТД+ІКС, а, отже, кращим вибором.<sup>(9-10)</sup>

► Слід розглянути комбінацію БАТД+МХТД+ІКС у групі Е, якщо еозинофілів  $\geq 300$  клітин/мкл (практична рекомендація). Як зазначено у Розділі 3, ефект ІКС на профілактику загострень корелює з кількістю еозинофілів у крові. Оскільки в літературі немає прямих даних щодо початку лікування потрібною терапією у пацієнтів із вперше виявленим захворюванням, ми вважаємо, що обґрунтованим є зарезервувати це лікування для пацієнтів із високим рівнем еозинофілів в крові ( $\geq 300$  клітин/мкл).

► Якщо у пацієнтів з ХОЗЛ є супутня БА, їх слід лікувати так само, як пацієнтів з астмою. У цих умовах використання ІКС є обов'язковим.

### ***Наступна фармакотерапія***

Алгоритм наступного фармакологічного лікування (**Рис. 4.4**) може бути застосований у пацієнта, який уже отримує підтримуючу терапію, незалежно від групи GOLD, встановленої на початку лікування. Необхідно оцінити пріоритетність лікування переважно задишки / обмеження фізичної активності чи запобігання загостренням для кожного пацієнта. Якщо необхідно змінити лікування, оберіть відповідний алгоритм лікування задишки (Рис. 4.4 – ліва колонка) або загострень (Рис. 4.4 – права колонка); алгоритму лікування загострення треба дотримуватись також пацієнтам, яким потрібна корекція лікування як задишки, так і загострень. Визначте, який пункт відповідає поточному лікуванню пацієнта.

Наступна фармакотерапія має керуватися принципами початкового **обстеження** та **оцінки** з наступною **корекцією** в разі потреби (**Рис. 4.3**):

- ▶ Обстеження
  - Оцініть симптоми (задишка) та ризик розвитку загострень (анамнез, рівень еозинофілів в крові).
- ▶ Оцінка
  - Перевірте техніку інгаляції та прихильність до терапії, а також роль немедикаментозних підходів (висвітлено далі в цьому розділі).
- ▶ Корекція
  - Відкорегувати фармакотерапію, збільшивши чи зменшивши її обсяг. Може бути доцільною зміна доставкового пристрою (ДП) або діючої речовини в межах одного класу (наприклад, використання іншого бронходилататора тривалої дії). Будь-яка зміна лікування потребує наступного **перегляду** клінічної відповіді, зокрема побічних ефектів.

#### **Задишка**

- ▶ Пацієнтам із постійною задишкою або обмеженням фізичної активності, що отримують **бронхолітичну монотерапію тривалої дії**<sup>(11)</sup> рекомендовано призначення двох бронходилататорів тривалої дії.
  - Якщо додавання другого бронходилататор тривалої дії не полегшує симптоми, ми пропонуємо розглянути доцільність зміни ДП або діючої речовини.
    - ▶ На усіх стадіях задишка, зумовлена іншими причинами (не ХОЗЛ), має виявлятися і належним чином лікуватися. Техніка інгаляції та прихильність до терапії мають перевірятись як можливі причини неадекватної реакції на лікування.

#### **Загострення**

- ▶ Пацієнтам із постійними загостреннями, які отримують **монотерапію бронхолітичним препаратом тривалої дії**, рекомендується збільшення обсягу терапії до БАТД+МХТД.
  - ▶ Визначення кількості еозинофілів у крові може виявити пацієнтів із більшою ймовірністю хорошої відповіді на ІКС. Пацієнтам, у яких розвивається загострення на фоні монотерапії бронхолітичним препаратом

тривалої дії і рівень еозинофілів в крові становить  $\geq 300$  клітин/мкл, рекомендується збільшення обсягу терапії до БАТД+МХТД+ІКС.

► Пацієнтам, у яких розвивається додаткове загострення на фоні терапії БАТД+МХТД, ми пропонуємо два альтернативні шляхи. Кількість еозинофілів у крові  $<100$  кл./мкл може бути свідченням низької ймовірності хорошої відповіді на лікування ІКС:

- Збільшення обсягу терапії до БАТД+МХТД+ІКС. Хороша відповідь на додавання ІКС може спостерігатися в разі кількості еозинофілів у крові  $\geq 100$  кл./мкл, при цьому сильніша реакція імовірніша за вищих показників еозинофілів.

► Пацієнтам, у яких розвиваються загострення на фоні терапії БАТД+МХТД+ІКС (або кількість еозинофілів у крові яких  $< 100$  клітин/мкл), пропонуються наступні варіанти:

- **додати рофлуміласт.** Це може бути доцільним у пацієнтів з ОФВ<sub>1</sub>  $<50\%$  від прогнозованого значення та ХБ,<sup>(12)</sup> особливо якщо вони мали принаймні одну госпіталізацію з приводу загострення за попередній рік<sup>(13,14)</sup>

- **додати макролід.** Найкращі наявні докази стосуються застосування азитроміцину, особливо у тих, хто тепер не курить.<sup>(15,16)</sup> Приймаючи рішення, слід враховувати розвиток бактеріальної резистентності.

- **відміна ІКС.** Її доцільність можна розглядати в разі розвитку пневмонії або інших значущих побічних ефектів. Однак рівень еозинофілів в крові  $\geq 300$  клітин/мкл вказує на пацієнтів із найбільшою ймовірністю розвитку загострень після відміни ІКС.<sup>(17,18)</sup> Ретельно розгляньте дозу ІКС, яка використовується для зниження ймовірності побічних ефектів, пов'язаних з ІКС, які частіше виникають при більш високих дозах.

### **Пацієнти, які отримують терапію БАТД+ІКС**

► Якщо пацієнт з ХОЗЛ та без ознак БА отримувал лікування – з будь-якої причини - БАТД+ІКС у нього добре контролюються симптоми та загострення, можливе продовження БАТД+ІКС. Проте, якщо у пацієнта є а) подальші загострення, слід збільшити обсяг терапії до БАТД+МХТД+ІКС; б) основні симптоми, слід розглянути можливість переходу на БАТД+МХТД.

### **НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОГО ХОЗЛ**

Немедикаментозне лікування доповнює медикаментозне лікування і повинно складати частину комплексного лікування ХОЗЛ.

Після встановлення діагнозу ХОЗЛ пацієнтові має бути надана додаткова інформація щодо стану. Лікарі повинні наголошувати на важливості середовища, вільного від тютюнового диму, заохочувати дотримання призначеного лікування, забезпечувати правильну техніку інгаляції, заохочувати фізичну активність, призначати вакцинацію та направляти пацієнтів на ЛР.

Деякі відповідні немедикаментозні методи терапії з огляду на групу GOLD **НА МОМЕНТ ВСТАНОВЛЕННЯ ДІАГНОЗУ** підсумовані у **Таблиці 4.9.**

**Таблиця 4.9. Немедикаментозне лікування ХОЗЛ**

Група пацієнтів	Необхідно	Рекомендовано	Залежності від місцевих практик
<b>А</b>	Відмова від тютюнокуріння (може включати фармакологічне лікування)	Фізична активність	Вакцинація проти грипу Вакцинація проти пневмококової інфекції Вакцинація проти кашлюку Вакцинація проти COVID-19 Вакцинація проти оперізуючого лишая
<b>В та Е</b>	Відмова від тютюнокуріння (може включати фармакологічне лікування) Легенева реабілітація	Фізична активність	Вакцинація проти грипу Вакцинація проти пневмококової інфекції Вакцинація проти кашлюку Вакцинація проти COVID-19 Вакцинація проти оперізуючого лишая

\*Може включати медикаментозне лікування

Рекомендації щодо **ПОДАЛЬШОГО** немедикаментозного лікування базуються на ознаках захворювання, що піддаються медикаментозній корекції, наприклад, симптомах та загостреннях (**Таблиця 4.10**).

### **Навчання та самодопомога**

Навчання самопомозі та коучинг з боку медичних працівників повинно бути основним компонентом «Моделі лікування хронічних захворювань» в контексті системи надання медичної допомоги.

Метою самопомоги є мотивація, залучення і проведення інструктажу для пацієнтів, щоб вони позитивно адаптували свою поведінку щодо здоров'я та розвивали навички для кращого щоденного управління ХОЗЛ.<sup>(19)</sup> Лікарі та надавачі медичних послуг повинні вийти за рамки чисто навчальних/радикальних (дидактичних) підходів, щоб допомогти пацієнтам навчитися та засвоїти стійкі навички самопомоги. Основою для того, щоб пацієнти могли стати активними партнерами у їхньому постійному догляді, є накопичення знань та навичок. Важливо розуміти, що навчання пацієнтів саме по собі не змінює поведінки і навіть не мотивує пацієнтів, і воно не впливає на покращення фізичної активності або функції легень,<sup>(20,21)</sup> але може відігравати роль у покращенні навичок, здатності справлятися із хворобою та стан здоров'я.<sup>(22)</sup>

## Таблиця 4.10. Подальшеспостереження при немедикаментозному лікуванні

### 1. Якщо відповідь на початкову терапію прийнятна, дотримуйтеся її та пропонуйте:

- Щороку проводити вакцинацію від грипу та інші рекомендовані вакцинації відповідно до рекомендацій
- Навчання самопомозі
- Оцінку факторів ризику, пов'язаних з поведінкою, таких як відмова від куріння (якщо застосовано) та негативний вплив навколишнього середовища

#### Забезпечити

- підтримку програми вправ та фізичної активності
- повноцінний сон і здорове харчування

### 2. Якщо ні, визначити провідні мішені для лікування

#### ЗАДИШКА

- Навчання самопомозі (письмовий план дій) з інтегрованою самопомогою стосовно:
- Задишки, методів енергозбереження та стратегій управління стресом
- Програми ЛР та/або програма підтримання фізичних навантажувальних програм після ЛР

#### ЗАГОСТРЕННЯ

- Персоніфіковане навчання самопомозі (письмовий план дій) щодо:
  - уникнення обтяжуючих факторів
  - як відслідковувати та поводитись при погіршенні симптомів
  - контактна інформація (куди звертатись) у випадку загострення

Усі пацієнти з прогресуючим ХОЗЛ мають бути під спостереженням до кінця життя та забезпечуватись паліативною допомогою для оптимізації контролю симптомів та надання хворим та їх родинам можливості зробити усвідомлений вибір тактики подальшого ведення.

Пацієнти можуть розпочати навчання індивідуально та (або) в групах. Під час групових занять пацієнти беруть участь в активному, заснованому на вивченні змісту програми. Під час спілкування віч-на-віч слід використовувати мотиваційний стиль спілкування, оскільки такий підхід дозволяє пацієнтам брати на себе велику відповідальність за своє здоров'я та благополуччя, коли лікарі та інші медичні працівники служать лише провідниками у процесі зміни поведінки. Теми, які вважаються належними для освітньої програми, включають: відмову від куріння; основну інформацію щодо ХОЗЛ; загальний підхід до терапії та особливості лікування (препарати для дихальних шляхів та інгаляційні пристрої); стратегії, що дозволяють мінімізувати прояви задишки; рекомендації щодо того, коли звертатися за допомогою; ухвалення рішень під час загострень; та попередні вказівки та питання, пов'язані із закінченням життєвого шляху. Інтенсивність і зміст цих навчальних повідомлень буде змінюватись в залежності від тяжкості захворювання пацієнта, хоча конкретний внесок навчання в поліпшення, що спостерігаються після легеневої реабілітації, залишається

незрозумілим.<sup>(23)</sup> У цьому описі мова йде про «підтримку/коучинг з питань самопомоги», що стосується стратегій, методів і навичок, які використовуються надавачами медичних послуг, щоб озброїти пацієнтів знаннями, впевненістю та навичками, необхідними для ефективної самопомоги при розвитку захворювання.

Проте індивідуальна оцінка пацієнта та оцінка ризику щодо загострень, потреб пацієнта, вподобань та особистих цілей повинні враховуватися при розробці плану навчання самопомозі для кожного пацієнта окремо.

### **Фізична активність**

Легенева реабілітація, включаючи позалікарняну та домашню реабілітацію, є підходом з очевидними перевагами. Проте, проблема полягає у заохоченні до фізичної активності та її підтримці. Є дані про зниження фізичної активності у пацієнтів із ХОЗЛ.<sup>(24)</sup> Це призводить до низхідної спіралі неактивності, що обумовлює зниження якості життя, збільшення частоти госпіталізацій та смертності.<sup>(25-27)</sup> Таким чином, існує величезний інтерес до реалізації поведінкових втручань з метою покращення фізичної активності,<sup>(28)</sup> і їх слід заохочувати.<sup>(25)</sup> Втручання на основі технологій можуть надати зручні та доступні засоби для підвищення самоефективності вправ, а також для навчання та мотивації людей у їх зусиллях щодо зміни здорового способу життя.<sup>(29)</sup> Використання інтернет-опосередкованого втручання може принести користь людям з ХОЗЛ із низькою вихідною самоефективністю для підвищення фізичної активності.<sup>(30)</sup> Тим не менш, більшість опублікованих досліджень на сьогоднішній день містять мало рекомендацій, оскільки вони непослідовні в методах і у них відсутні необхідні деталі (наприклад, тип, кількість, час і метод доставки, інструменти, що використовуються, методи забезпечення якості), щоб повторити дослідження або адаптувати втручання для надання клінічної допомоги. Одне РКД, в якому оцінювалася довгострокова ефективність втручання з навчання фізичної активності на рівні спільноти у людей із загостреннями ХОЗЛ в анамнезі, не показало переваг у використанні невідкладної допомоги чи виживанні.<sup>(31)</sup> Інше інтервенційне дослідження фізичної активності на основі крокоміра (тільки крокомір або крокомір плюс веб-сайт із зворотним зв'язком) показало зв'язок між втручанням та зниженням ризику важких загострень протягом 12-15 місяців спостереження.<sup>(32)</sup> Було показано, що немедикаментозні втручання, такі як дихання через стислі губи та діафрагмальне дихання, покращують функцію легень та підвищують переносимість фізичного навантаження у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(33)</sup>

### **Програми легеневої реабілітації**

Пацієнтів з важкою симптоматикою та ризиком загострень (групи В та Е) слід заохочувати до участі у формальній програмі реабілітації, яка включає встановлення цілей пацієнта і розробляється та проводиться структурованим чином з урахуванням індивідуальних особливостей ХОЗЛ та супутніх захворювань.<sup>(22,34,35)</sup> Це пацієнти похилого віку, жінки, особи, позбавлені

підкування, або особи з супутнім діабетом, БА або хворобливим станом, і в даний час з меншою ймовірністю будуть спрямовані на ЛР.<sup>(36)</sup>

### **Підготовка до фізичного навантаження**

Метааналіз РКД показав, що фізичні вправи самі по собі або одночасно з наданням рекомендацій щодо активності значно покращують рівень фізичної активності у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(37)</sup> Поєднання постійного навантаження чи інтервальних тренувань із силовими тренуваннями дає кращі результати, ніж будь-який метод окремо.<sup>(38)</sup>

Там, де це можливо, бажано провести тренування на витривалість до 60-80% максимальної роботи або частоти серцевих скорочень, обмежених симптомами,<sup>(39)</sup> або оцінку вираженості задишки або стомлюваності за шкалою Борга від 4 до 6 (помірного або важкого ступеня).<sup>(40)</sup> Тренування на витривалість може бути досягнуто за допомогою програм безперервних або інтервальних вправ. Інтервальні вправи передбачають, що пацієнт виконує такий самий загальний об'єм робіт, але розділений на більш короткі періоди вправ високої інтенсивності, що є корисною стратегією, коли продуктивність обмежена іншими супутніми захворюваннями.<sup>(41,42)</sup>

У деяких культурах було показано, що інші альтернативи, такі як фізичні вправи Тайцзи, що підкреслює використання «розуму» або концентрації для контролю дихання та кругових рухів тіла, покращують переносимість фізичних навантажень у порівнянні зі звичайним доглядом за пацієнтами з ХОЗЛ.<sup>(43)</sup> Однак, з цього метааналізу вплив вправ Тайцзи на зниження рівня задишки та покращення якості життя залишається непереконливим. Необхідні подальші дослідження, присвячені цим темам, та найкорисніші протоколи для практики Тайцзи.

Тренування з фізичними вправами можуть бути покращені за рахунок оптимізації бронхолітиків,<sup>(44)</sup> оскільки як МХТД, так і БАТД показали зниження гіперінфляції у стані спокою та динамічної гіперінфляції. Ці зміни сприяють кращому ефекту тренування.<sup>(45,46)</sup> Додавання силових тренувань до аеробних тренувань є ефективним для збільшення сили, але не покращує стан здоров'я або переносимість фізичного навантаження.<sup>(47)</sup> Вправи для верхніх кінцівок покращують силу та витривалість рук і призводять до покращення функціональної здатності верхніх кінцівок.<sup>(48)</sup> Переносимість фізичного навантаження також може бути покращена за допомогою вібраційного тренування всього тіла.<sup>(48)</sup>

Тренування дихальної мускулатури збільшує її силу,<sup>(50)</sup> але це не завжди призводить до покращення працездатності, зменшення вираженості задишки або покращення якості життя, пов'язаної зі здоров'ям, при додаванні до комплексної програми ЛР.<sup>(51-53)</sup>

### **Оцінка та спостереження**

Необхідно провести базову оцінку та оцінку результатів кожного учасника програми ЛР, щоб визначити індивідуальну поведінку (включаючи мотивацію),

фізичні та психічні перешкоди для навчання, цілі, бар'єри та можливості, а також кількісно оцінити досягнення та визначити напрямки для покращення.

Оцінки повинні включати:

- ▶ Детальний анамнез та фізикальне обстеження.
- ▶ Визначення показників дихальної системи методом спірометрії після прийому бронходилататорів.
- ▶ Оцінка фізичного навантаження.
- ▶ Оцінка загального стану здоров'я та впливу задишки.
- ▶ Оцінка сили інспіраторних та експіраторних м'язів та сили нижніх кінцівок у пацієнтів з атрофією м'язів.
- ▶ Обговорення індивідуальних цілей та очікувань пацієнта

Перші дві оцінки важливі для встановлення придатності та вихідного статусу, але не використовуються для оцінки результатів.

Переносимість фізичного навантаження можна оцінити за допомогою велоергометрії або вправ на біговій доріжці з вимірюванням ряду фізіологічних величин, включаючи максимальне споживання кисню, максимальну частоту серцевих скорочень та максимальну роботу. Стандартизовані тести без обмеження часу виконання, тести з реєстрацією часу виконання (наприклад, пройдена відстань протягом 6 хвилин) відіграють важливу роль у клінічній практиці, оскільки вони потребують мінімального обладнання та мають відношення до повсякденної роботи. Шатл-тести з ходьбою дають більш повну інформацію, ніж тести без обмеження часу виконання, і їх простіше виконувати, ніж тести з біговою доріжкою.<sup>(54)</sup> Тести з ходьбою вимагають щонайменше одного тренувального заняття, перш ніж дані можна буде інтерпретувати.

Важливо не обмежувати оцінку лише цими результатами, а збирати інформацію про кінцеву мету кожного пацієнта (відповідні чи цінні результати), наприклад, щодо їх бажані досягнення на роботі, вдома та у вільний час до кінця програми.

Існує кілька докладних опитувальників для оцінки стану здоров'я, зокрема спеціально розроблених для пацієнтів із респіраторними захворюваннями. Стан здоров'я також можна оцінити за допомогою загальних інструментів, хоча вони менш чутливі до змін, ніж опитувальники для оцінки конкретних захворювань, як-от CAT™, CRQ або SGRQ. *Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS)*<sup>(55)</sup> та *Опитувальник психічних розладів для оцінки на рівні первинної допомоги (PRIME-MD)* використовувалися для покращення виявлення та лікування пацієнтів з тривогою та депресією.

### **Медична допомога при завершенні життєвого шляху та паліативна допомога**

Клініцисти повинні розробити та запровадити методи, які допомагають пацієнтам та їхнім сім'ям зробити усвідомлений вибір, що відповідає цінностям пацієнтів. Прості, структуровані підходи для полегшення цих розмов можуть допомогти покращити частоту та якість спілкування з точки зору пацієнтів.<sup>(57)</sup>



### **Нутритивна підтримка**

У людей з ХОЗЛ втрата маси тіла та недостатність харчування розвиваються у міру прогресування захворювання та вказують на несприятливий прогноз. Недостатність харчування при ХОЗЛ пов'язане з порушенням функції легень, почастищенням госпіталізацій, поганою переносимістю фізичних навантажень, погіршенням якості життя та збільшенням смертності.<sup>(58)</sup> Повідомлялося про недостатність харчування у 30-60% пацієнтів, госпіталізованих із ХОЗЛ,<sup>(64)</sup> до 50% пацієнтів з ХОЗЛ важать менше 90% від ідеальної маси тіла.<sup>(65)</sup> Втрата маси тіла відбувається, коли витрата енергії перевищує енергозабезпечення; у людей з ХОЗЛ зниження апетиту та пероральне споживання часто збігаються з підвищеними системними рівнями прозапальних цитокінів та гормону, що пригнічує апетит, лептину.<sup>(66,67)</sup> Ступінь тяжкості обструкції дихальних шляхів корелює з недостатністю харчування,<sup>(68)</sup> оскільки неефективність вентилятора збільшує щоденну потребу в енергії.<sup>(69)</sup> Порушення балансу зменшеного перорального споживання та підвищеної витрати енергії може призвести до негативного балансу азоту та зниження маси і функції скелетних м'язів.<sup>(70)</sup>

Повнота харчування у людей з ХОЗЛ має поєднуватися з оптимізацією функції легень, регулярними фізичними вправами та покращенням оксигенації тканин. Повідомлялося, що рекомендації щодо харчування та пероральні добавки покращують масу тіла, якість життя, силу дихальних м'язів та пройдену відстань протягом 6 хвилин<sup>(64,73)</sup>. Проте не було доведено, що нутритивна підтримка покращує функцію легень.<sup>(73-76)</sup> Комплексне лікування, що включає реабілітацію з нутритивною підтримкою та білковими добавками, може покращити безжирову масу, ІМТ та фізичну працездатність.<sup>(77)</sup> Серед виснажених, госпіталізованих пацієнтів з ХОЗЛ добавки, збагачені білком, знижували смертність та покращували силу, масу тіла та біомаркери харчування через 90 днів після виписки з лікарні.<sup>(78)</sup>

### **Щеплення**

Пацієнти з ХОЗЛ повинні отримувати усі рекомендовані щеплення відповідно до відповідних місцевих рекомендацій. Додаткові рекомендації щодо вакцинації див. у **Розділі 3** та **Таблиці 3.2**.

### **Киснева терапія**

Тривала киснева терапія (LTOT) показана пацієнтам, стан яких стабільний, при:

- ▶  $PaO_2 \leq 55$  мм.рт.ст. (7,3 кПа) або  $SaO_2 < 88\%$  з гіперкапною або без неї, підтвердженою двічі протягом тритижневого періоду; або
- ▶  $PaO_2$  від 55 мм.рт.ст. (7,3 кПа) до 60 мм.рт.ст. (8,0 кПа) або  $SaO_2$  88%, якщо є ознаки легеневої гіпертензії, периферичних набряків, що свідчать про застійну серцеву недостатність, або поліцитемію (гематокрит  $> 55\%$ ).

Після переведення на LTOT пацієнта слід повторно обстежити через 60–90 днів з повторними вимірюваннями газів артеріальної крові (ABG) або насичення киснем при вдиханні кімнатного повітря та рівня потоку кисню, який було

показано, щоб визначити, чи все ще показаний кисень, і якщо так, провести медикаментозне лікування. Відповідний алгоритм призначення кисню пацієнтам з ХОЗЛ показано на **рис. 4.5**.

**Рис. 4.5. Призначення додаткового кисню пацієнтам з ХОЗЛ**



### **Вентиляційна підтримка**

Неінвазивна штучна вентиляція легень (НШВЛ) іноді використовується у пацієнтів зі стабільним дуже тяжким перебігом ХОЗЛ.<sup>(79)</sup> НШВЛ можна розглядати у обраній групі пацієнтів, особливо у пацієнтів із вираженою денною гіперкапнією та нещодавньою госпіталізацією, хоча систематичний огляд не зміг підтвердити чи спростувати це. Навпаки, у пацієнтів як з ХОЗЛ, так і з обструктивним апное сну є чіткі показання до вентиляції з постійним позитивним тиском (CPAP).<sup>(81)</sup>

### **Інтервенційна бронхоскопія і хірургічне лікування**

► У окремих пацієнтів з гетерогенною або гомогенною емфіземою та значною гіперінфляцією, рефрактерною до оптимізованої медичної допомоги, можуть бути розглянуті хірургічні або бронхоскопічні способи зменшення об'єму легень (наприклад, ендобронхіальні односторонні клапани, легеневі кліпи або термічна абляція).<sup>(82)</sup> Деякі з цих методів лікування (парова абляція та легеневі кліпи) не є широко доступними для надання клінічної допомоги у багатьох країнах

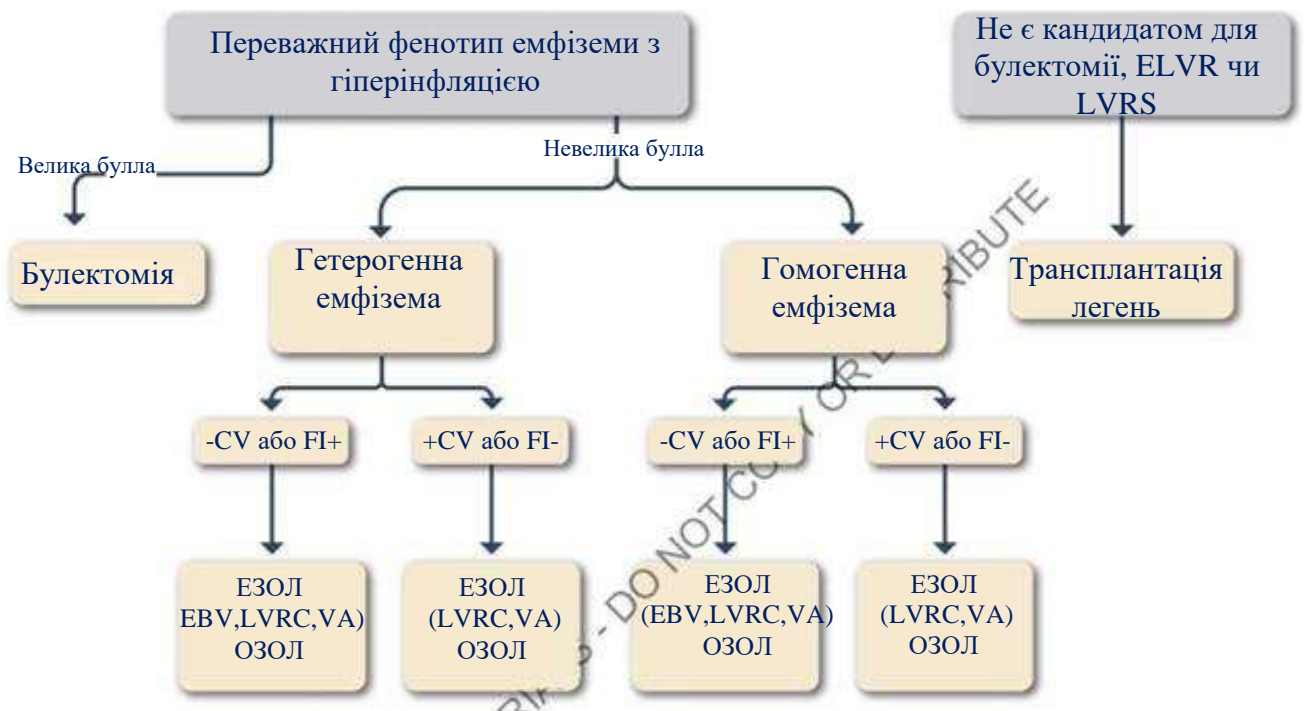
► Окремим пацієнтам з вираженими булами може бути показана хірургічна булектомія.

► Окремим пацієнтам з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ та без відповідних протипоказань слід розглянути можливість трансплантації легень.

Вибір бронхоскопічної редукції легені (ендобронхіальний клапан, встановлення стента або термоабляція) або хірургічної резекції (операція зі зменшення об'єму легень, ОЗОЛ) для лікування гіперінфляції у пацієнта з емфізематозом залежить від ряду факторів. Фактори включають: ступінь та характер емфіземи, виявленої на КТ з високою роздільною здатністю; наявність міжчасткової колатеральної вентиляції, виміряної за цілісністю щілини на КТ з високою роздільною здатністю, або фізіологічна оцінка (ендоскопічна балонна оклюзія та оцінка потоку); регіональна доступність різних методів лікування для надання клінічної допомоги; досвід проведення процедур на місцевому рівні; вподобання пацієнта та надавача медичних послуг. Парова абляція Терапія парової абляції є єдиною редукційною терапією, яка, як повідомляється, успішно проводиться на рівні сегментів, а не часток легень.

Для отримання додаткових відомостей див. **Розділ 3**. На **рис. 4.6** представлений огляд різних інтервенційних та хірургічних варіантів для пацієнтів з емфіземою.

**Рис. 4.6. Хірургічне та інтервенційне лікування прогресуючої емфіземи**



Примітка: не усі методи лікування клінічно доступні у всіх країнах. Результати тривалого ЕЗОЛ або прями порівняння з ОЗОЛ невідомі.

Визначення скорочень: CV, вимірювання колатеральної вентиляції методом Chartis; FI + цілісність щілини > 90% методом КТ з високою роздільною здатністю; FI-, цілісність щілини < 90% методом КТ з високою роздільною здатністю; ЕЗОЛ, Ендоскопічне зменшення об'єму

легень, EBV, Ендобронхіальний клапан; VA, Парова абляція; LVRC, Зменшення об'єму легень за допомогою спіралі; LVRS, операція зі зменшення об'єму легень. Складено за матеріалами Vogelmeier, AJRCCM, 2017

Основні аспекти застосування нефармакологічних засобів терапії ХОЗЛ представлені в **Таблиці 4.11**.

**Таблиця 4.11. Основні спекти застосування нефармакологічних засобів для лікування ХОЗЛ**

Навчання, самоконтроль та ЛР	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Навчання пацієнтів необхідне для їх поінформованості, проте немає доказів, що саме по собі воно здатне змінити поведінку пацієнтів</li> <li>• Навчання пацієнтів самоконтролю за підтримки куратора із записаним планом дій або без нього рекомендоване для запобігання ускладненням загострень, зокрема потребі в госпіталізації (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> <li>• Реабілітація показана усім пацієнтам з відповідними симптомами і/або високим ризиком загострень (<b>Рівень доказовості А</b>)</li> <li>• Фізична активність є сильним прогностичним фактором смертності (<b>Рівень доказовості А</b>). Необхідно мотивувати пацієнтів збільшувати фізичну активність, хоча дотепер невідомо, як підвищити ймовірність успіху</li> </ul>
Вакцинація	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вакцинація проти грипу рекомендована усім пацієнтам з ХОЗЛ (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> <li>• ВООЗ та CDC рекомендують щеплення проти SARS-CoV-2 (COVID-19) пацієнтам з ХОЗЛ (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> <li>• CDC рекомендує одну дозу 20-валентної кон'югованої пневмококової вакцини (PCV20); або одну дозу 15-валентної кон'югованої пневмококової вакцини (PCV15) з наступним введенням 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (PPSV23) пацієнтам із ХОЗЛ (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> <li>• Пневмококова вакцина знижує частоту позагоспітальної пневмонії та загострень у пацієнтів із ХОЗЛ (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> <li>• CDC рекомендує вакцину АКДП (dTаP/dTPa) для захисту від кашлюку (коклюшу) для пацієнтів з ХОЗЛ, які не були щеплені в підлітковому віці (<b>рівень доказовості В</b>), і вакцину проти герпесу для людей із ХОЗЛ віком від 50 років (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> </ul>
Харчування	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нутритивна підтримка показана усім пацієнтам з недостатнім харчуванням (<b>Рівень доказовості В</b>)</li> </ul>
Термінальні стадії та	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Усі практикуючі лікарі, що ведуть пацієнтів з ХОЗЛ, мають бути поінформовані щодо ефективності паліативних засобів</li> </ul>

паліативна допомога	<p>для контролю симптомів і застосовувати їх у своїй практиці (<b>Рівень доказовості D</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Медична допомога на термінальних стадіях захворювання має охоплювати обговорення з пацієнтами та їхніми сім'ями питань реанімації, передачі іншій особі прав щодо прийняття важливих медичних рішень у випадку втрати дієздатності, місця смерті (<b>Рівень доказовості D</b>)</li> </ul>
Лікування гіпоксемії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У пацієнтів з тяжкою гіпоксемією у спокої показана тривала оксигенотерапія (<b>Рівень доказовості A</b>)</li> <li>• У пацієнтів зі стабільним ХОЗЛ і помірною десатурацією в спокої чи після фізичних навантажень не слід рутинно призначати оксигенотерапію. Проте слід враховувати індивідуальні фактори під час оцінки необхідності такої терапії у конкретного пацієнта (<b>Рівень доказовості A</b>)</li> <li>• Оксигенація у стані спокою на рівні моря не виключає розвитку тяжкої гіпоксемії під час авіаперельотів (<b>Рівень доказовості C</b>)</li> </ul>
Лікування гіперкапнії	<ul style="list-style-type: none"> <li>• У пацієнтів з тяжкою хронічною гіперкапнією та госпіталізацією з приводу гострої дихальної недостатності в анамнезі слід розглядати необхідність проведення тривалої неінвазивної вентиляції (<b>Рівень доказовості B</b>)</li> </ul>
Інвазивна бронхоскопія і хірургічні методи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хірургічне зменшення об'єму легень може рекомендуватись окремим пацієнтам з емфіземою верхніх часток (<b>Рівень доказовості A</b>)</li> <li>• Окремим пацієнтам з вираженими булами може бути показана хірургічна булектомія (<b>Рівень доказовості C</b>)</li> <li>• Бронхоскопічні втручання у окремих пацієнтів з вираженою емфіземою застосовуються для зменшення об'єму легень на видиху та покращення толерантності до фізичних навантажень, якості життя та функції легень протягом 6-12 міс після лікування. Ендобронхіальні клапани (<b>Рівень доказовості A</b>); легеневі кліпи (<b>Рівень доказовості B</b>); абляція (<b>Рівень доказовості B</b>)</li> <li>• Пацієнтам з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ (прогресування хвороби, індекс BODE від 7 до 10, які не є кандидатами для зменшення об'єму легень) може бути рекомендована пересадка легень за наявності одного з наступних критеріїв: (1) наявність у анамнезі госпіталізації з приводу загострення, асоційованого з гострою гіперкапнією (<math>P_{CO_2} &gt; 50</math> мм.рт.ст.); (2) легенева гіпертензія та (або) легенева серце, незважаючи на проведення оксигенотерапії; або (3) ОФВ1 <math>&lt; 20\%</math> та DLco <math>&lt; 20\%</math> або гомогенна поширена емфізема (<b>Рівень доказовості C</b>)</li> </ul>

## **КОНТРОЛЬ І СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

Регулярне спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ є обов'язковим. Функція легень може погіршуватися з часом, навіть за найкращого лікування. Необхідно контролювати симптоми, загострення та проводити об'єктивне дослідження обструкції дихальних шляхів для визначення необхідності корекції лікування, а також виявлення будь-яких ускладнень та/або супутніх захворювань, які можуть розвинути.

### ***Симптоми***

При кожного візиті потрібно опитувати щодо змін симптомів, включаючи кашель та харкотиння, задишку, стомлюваність, обмеження активності та порушення сну, відносно попереднього візиту. Можна використовувати такі опитувальники як опитувальник з оцінки ХОЗЛ (САТ™);<sup>(84)</sup> виявлені тенденції та зміни є більш цінними ніж однократна оцінка.

### ***Загострення***

Слід контролювати частоту, тяжкість, тип та ймовірні причини усіх загострень.<sup>(85)</sup> Слід вказати об'єм харкотиння та наявність або відсутність гнійного харкотиння. Важливе значення має ретельне вивчення реакції на попереднє лікування, незаплановані візити до лікарів, телефонні дзвінки щодо консультації та використання закладів невідкладної або екстренної допомоги. Випадки госпіталізації слід задокументувати, в т.ч. дані щодо закладу, тривалість перебування та будь-яке використання інтенсивної терапії чи штучної вентиляції легень.

### ***Прихильність до лікування і належне використання призначених методів лікування***

Це ключова дія при тривалому лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ, яка має бути обов'язковою при кожному клінічному візиті. Концентрації та індивідуальної уваги вимагають такі аспекти:

- ▶ дозування препаратів, що призначаються
- ▶ прихильність до лікування
- ▶ техніка інгаляції
- ▶ ефективність поточного режиму лікування
- ▶ виникнення побічних ефектів.

Слід рекомендувати модифікацію режиму лікування (**Рис. 4.2**).

### ***Статус куріння***

При кожного візиті слід визначати поточний статус куріння та вплив диму з подальшим вжиттям відповідних заходів.

### ***Вимірювання***

Зниження ОФВ1 можна відстежувати за допомогою спірометрії, що проводиться через рівні проміжки часу (наприклад, щорічно) для виявлення пацієнтів зі швидким зниженням, хоча інші параметри функції легень, що відображають гіперінфляцію та газообмін, також можуть бути інформативними.

Тест із ходьбою за заданий час (тест з 6-хвилинною ходьбою або шатл-тест з ходьбою) надає додаткову інформацію щодо прогнозу.<sup>(86,87)</sup> Вимірювання оксигенації у спокої у зразку газів артеріальної крові може допомогти виявити

пацієнтів, яким буде корисний додатковий кисень для покращення як симптомів, так і виживання за наявності тяжкої гіпоксемії у спокої.

### **Візуалізація**

У випадку явного погіршення симптомів може бути показана візуалізація. У разі загострень, що неодноразово характеризуються гнійним харкотинням, хворі повинні бути обстежені на наявність бронхоектатичної хвороби.

### **Супутні захворювання**

Симптоми, які можуть вказувати на розвиток або ускладнення супутнього захворювання, такого, як рак легень, обструктивне апное сну, застійна серцева недостатність, ІХС, остеопороз або депресія/тривога тощо, повинні бути зареєстровані. Якщо вони є, слід провести відповідне діагностичне обстеження. (також див. **Главу 6**).

### **Телемедицина та віддалений моніторинг**

Пандемія COVID-19 докорінно змінила характер надання амбулаторної допомоги.

Телемедицина може стати мостом до медичного обслуговування, і тепер пропонує можливість розглянути віртуальні та гібридно-віртуальні/ персональні моделі допомоги з метою покращення доступу до медичного обслуговування, результатів та доступності. Однак, включення віртуального відходу до нашої амбулаторної допомоги має ґрунтуватися на доказах.

З нещодавнього Кокрейнівського огляду<sup>(88)</sup> інструменти телемедицини для віддаленого моніторингу та консультацій пацієнтів з ХОЗЛ та різні моделі були розглянуті на основі результатів РКД:

- ▶ Віддалений моніторинг (пов'язаний з медичним працівником) плюс звичайна допомога у порівнянні з лише звичайною допомогою (за повідомленнями учасників випробувань).
- ▶ Дистанційна консультація (наприклад, контакт у режимі реального часу з медичним працівником) плюс звичайна допомога у порівнянні з лише звичайною медичною допомогою (наприклад, очний візит для перевірки в медичному закладі з медичним працівником або за повідомленнями учасників випробувань).
- ▶ Віддалений моніторинг або дистанційна консультація порівняно зі звичайною медичною допомогою (наприклад, коли телемедицина замінила елемент звичайної медичної допомоги).

У більшості досліджень (24 РКД) включався дистанційний моніторинг, що вимагає від учасників подання результатів вимірювань за допомогою пристрою для дистанційного моніторингу та подальшого перегляду медичним працівником (асинхронно), на відміну від 5 РКД, у яких дані передавалися і дозволявся перегляд медичними працівниками в режимі реального часу (синхронно).

Результати цього систематичного огляду демонструють недостатність доказів переваги цих моделей порівняно із звичайним лікуванням, тобто щодо загострень, кількості госпіталізацій, стану здоров'я та смертності. Доказів шкоди

не було, але досі неясно, які підгрупи тяжкості ХОЗЛ виграють, якщо може бути будь-яка шкода від втручань телемедицини. Якщо телемедицина може бути корисною як додатковий ресурс охорони здоров'я, в залежності від індивідуальних потреб на основі професійної оцінки, довгострокові наслідки залишаються невідомими.

## **Хірургічне втручання у хворого на ХОЗЛ**

### ***Загальна хірургія***

Післяопераційні легеневі ускладнення мають не меншу важливість і трапляються не менш часто, ніж післяопераційні серцеві ускладнення, таким чином, легеневі ускладнення є найбільш значним внесом у збільшення ризику, зумовленого операцією, у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(89)</sup> Провідними факторами ризику є куріння, поганий стан здоров'я, вік, ожиріння та ступінь тяжкості ХОЗЛ.

За визначенням, до групи післяопераційних легневих ускладнень включаються лише тяжкі ускладнення з боку респіраторної системи, зокрема легеневі інфекції, ателектаз та (або) обтяження обструкції дихальних шляхів - кожне з них може призвести до гострої дихальної недостатності та збільшення ступеня тяжкості наявної у пацієнта ХОЗЛ.<sup>(98-92)</sup>

Ступінь збільшення ризику післяопераційних легневих ускладнень у хворих на ХОЗЛ залежить від ступеня тяжкості ХОЗЛ, але найбільш важливим фактором ризику є місце втручання, у міру наближення операційного розрізу до діафрагми ризик збільшується.<sup>(92)</sup> За даними більшості досліджень епідуральна або спінальна анестезія супроводжується меншим ризиком ускладнень, ніж загальна анестезія; хоча є й інші відомості. У деяких дослідженнях, проведених за участю пацієнтів, яким проводилась «хибна» бронхоскопія, частота загострень сягає 8,4%.<sup>(98)</sup> Ці дані свідчать про те, що інтубація та/або прості маніпуляції з дихальними шляхами можуть збільшити ризик загострення у окремих пацієнтів із ХОЗЛ.

Щоб запобігти післяопераційним легневим ускладненням, пацієнти зі стабільним ХОЗЛ з клінічними симптомами та (або) з обмеженою переносимістю фізичних навантажень повинні пройти інтенсивне медикаментозне лікування перед операцією, при цьому прийнято усіх заходів щодо пацієнтів зі стабільною ХОЗЛ, яким хірургічне втручання не проводилось. Наявність супутніх захворювань, особливо аномалій серця, слід систематично оцінювати та лікувати перед будь-яким серйозним хірургічним втручанням.

***Резекція легень.*** Для виявлення факторів ризику виконання резекції легень у конкретного пацієнта необхідні ретельний збір анамнезу, фізикальне обстеження, рентгенографія органів грудної клітки та дослідження функції легень. Хоча значення досліджень функції легень залишається спірним, існує загальноприйнята думка щодо того, що усі пацієнти з ХОЗЛ, яким планується резекція легень, повинні пройти повне обстеження, включаючи спірометрію з оцінкою реакції на бронходилататори, статичні легеневі об'єми, дифузійну здатність та гази артеріальної крові у спокої.<sup>(94,95)</sup> Хворим на ХОЗЛ із високим ризиком ускладнень внаслідок низької функції легень слід проводити додаткові



дослідження функції легень, наприклад, оцінку регіонарного розподілу перфузії та толерантності до фізичного навантаження.<sup>(94,95)</sup>

Ризик післяопераційних ускладнень при резекції легені підвищується у пацієнтів із прогнозованим зниженням післяопераційної легеневої функції (ОФВ1 або DLco < 30-40% від прогнозованого значення) або зниженою толерантністю до фізичного навантаження (максимальне споживання кисню VO<sub>2</sub> < 10 мл/кг/хв або <35% від прогнозованого значення). Остаточне рішення щодо виконання хірургічного втручання має ухвалюватися після обговорення хірургом, пульмонологом, керівником клінічної служби та самим пацієнтом. У разі загострення ХОЗЛ необхідно відкласти операцію.

## **РОЗДІЛ 5: ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ**

### **КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ**

- Загострення ХОЗЛ визначається як подія, що характеризується задишкою і/або кашлем з виділенням харкотиння, які погіршуються протягом <14 днів. Загострення ХОЗЛ часто асоціюється з посиленням системного і локального запального процесу, спричиненого інфекцією дихальних шляхів, поллютантами або іншими негативними впливами на легені.

- Оскільки симптоми загострення ХОЗЛ не є специфічними, необхідно проводити диференційну діагностику, у рамках якої необхідно розглядати, зокрема, такі стани, як пневмонія, застійна серцева недостатність, емболія легеневої артерії.

- Метою лікування загострень ХОЗЛ є мінімізація негативного впливу поточного загострення та запобігання подальшим таким подіям.

- Як початковий бронходилататор в лікуванні загострення ХОЗЛ рекомендовано застосування інгаляційних бета2-агоністів короткої дії з/без ХЛКД.

- Підтримуюча терапія БАТД має бути розпочата якнайшвидше. У пацієнтів із частими загостреннями та підвищеним рівнем еозинофілів у крові до комбінації двох бронходилататорів необхідно розглянути доцільність додавання ІКС.

- У пацієнтів із тяжким загостренням призначення системних кортикостероїдів може покращити функцію легень (ОФВ1), оксигенацію та скоротити час відновлення, у тому числі зменшити тривалість госпіталізації. Тривалість терапії зазвичай не має перевищувати 5 днів.

- Антибіотики, за наявності показань, можуть пришвидшити одужання, знизити ризик розвитку ранніх рецидивів, неефективності лікування та скоротити тривалість госпіталізації. Тривалість терапії має становити 5 днів.

- Метилксантини не рекомендуються через часті побічні ефекти.

- Неінвазивна штучна вентиляція має бути першим методом вентиляції у хворих з ХОЗЛ з гострою дихальною недостатністю, які не мають абсолютних протипоказань, оскільки вона покращує газообмін, полегшує роботу дихання і

зменшує потребу в інтубації, тривалість госпіталізації та покращує виживаність пацієнтів.

- Тривалість реабілітації після загострення може бути різною, 4-6 тижнів, при цьому деяким пацієнтам так і не вдається повернутися до функціонального стану, який передував загостренню. Після загострення необхідно вжити відповідних заходів для подальшої профілактики загострень (див. **Розділи 3 та 4**).

### **ВИЗНАЧЕННЯ**

Загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ЗХОЗЛ) визначається як подія, що характеризується посиленням задишки та (або) кашлю з виділенням харкотиння, які посилюються протягом <14 днів, що можуть супроводжуватися тахіпноєю та (або) тахікардією і часто пов'язане з посиленням місцевих та системних запалень, викликане інфекцією, забрудненням або іншим ушкодженням дихальних шляхів.<sup>(1)</sup>

### **Міркування**

Загострення ХОЗЛ є важливими подіями у лікуванні ХОЗЛ, оскільки вони негативно впливають на стан здоров'я, частоту та повторні госпіталізації, а також на прогресування захворювання.<sup>(2,3)</sup> Загострення ХОЗЛ, зазвичай, пов'язані з підвищеним запаленням дихальних шляхів, підвищеним виділенням слизу та вираженою сорбцією газу. Ці зміни сприяють посиленню задишки, що є основним симптомом загострення. Інші симптоми включають збільшення об'єму та підвищену гнійність харкотиння, а також посилення кашлю та хрипів.<sup>(4)</sup> Пацієнти з ХОЗЛ мають підвищений ризик розвитку інших гострих станів, особливо декомпенсованої серцевої недостатності,<sup>(5,6)</sup> пневмонії,<sup>(7,8)</sup> тромбоемболії легеневої артерії,<sup>(9,10)</sup> які також можуть імітувати або ускладнювати перебіг ЗХОЗЛ. Таким чином, у той час як погіршення задишки, особливо у поєднанні з кашлем і гнійним мокротинням, і відсутність інших симптомів або ознак у пацієнта з ХОЗЛ може бути діагностовано як ХОЗЛ, у інших пацієнтів може спостерігатися погіршення респіраторних симптомів, особливо задишки без класичних характеристик ЗХОЗЛ, це має спонукати до ретельного розгляду та/або пошуку цих потенційних обтяжливих або несприятливих факторів. У деяких пацієнтів один або кілька цих діагнозів можуть сприяти клінічним проявам, і їх слід лікувати належним чином (**Таблиця 5.1**).

**Таблиця 5.1. Обтяжливі або несприятливі фактори які слід враховувати у пацієнтів з підозрою на загострення ХОЗЛ**

<i><b>Найчастіші</b></i>	<b>Пневмонія</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рентген-дослідження органів грудної клітки</li> </ul>
	<b>Легенева емболія</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клінічна оцінка ймовірності (кровохаркання, хірургічне втручання, перелом, рак в анамнезі, ТГВ)</li> <li>• D-димер</li> <li>• КТ-ангіографія при легеневій емболії</li> </ul>
	<b>Серцева недостатність</b>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рентген-дослідження органів грудної клітки</li> <li>• N-термінальна ділянка мозкового натрійуретичного пептиду та мозковий натрійуретичний пептид</li> <li>• Ехокардіографія</li> </ul>
<i>Менш часті</i>	<b>Пневмоторакс, плевральний випіт</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рентген-дослідження органів грудної клітки</li> <li>• УЗД органів грудної клітки</li> </ul>
	<b>Інфаркт міокарда та(або) серцеві аритмії (фібриляція і тріпотіння передсердь))</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Електрокардіографія</li> <li>• Тропонін</li> </ul>

Наразі загострення класифікують після того, як подія сталася, як:

- ▶ легкого ступеня (прийом тільки бронходилататорів короткотривалої дії, БДКД)
- ▶ помірного ступеня (прийом БДКД та пероральних кортикостероїдів ± антибіотики) або
- ▶ тяжкого ступеня (пацієнту потрібна госпіталізація або звернення до відділення невідкладної допомоги). Тяжкі загострення також можуть бути пов'язані з гострою дихальною недостатністю.

Поточна класифікація ступеня тяжкості ХОЗЛ, заснована на постфактумі використання ресурсів охорони здоров'я, є основним обмеженням поточного визначення. Через глобальні відмінності в доступних ресурсах для лікування пацієнтів та місцевих звичаїв, що впливають на критерії відвідування лікарні та госпіталізації, існує значна варіабельність наведених результатів ЗХОЗЛ.<sup>(1)</sup>

У **таблиці 5.2** показаний пропонований клінічний підхід, заснований на найбільш достовірних даних.<sup>(1)</sup>

**Таблиця 5.2. Діагностика та монітування перебігу ХОЗЛ**

<b>1.</b>	Проведіть ретельну клінічну оцінку рівня ознак ХОЗЛ та потенційних респіраторних та нереспіраторних супутніх захворювань, включаючи розгляд альтернативних причин появи симптомів та ознак у пацієнта: насамперед пневмонії, серцевої недостатності та легеневої емболії.
<b>2.</b>	<b>Оцінити:</b> Симптоми, ступінь тяжкості задишки, які можна визначити за допомогою VAS, і документальне підтвердження наявності кашлю. Ознаки (тахіпноє, тахікардія), об'єм та колір мокротиння, респіраторний дистрес (використання допоміжних м'язів).
<b>3.</b>	Оцініть ступінь тяжкості за допомогою відповідних додаткових обстежень, таких як пульсоксиметрія, лабораторна оцінка, СРБ, газів артеріальної крові.
<b>4.</b>	Встановіть причину розвитку події (вірусні, бактеріальні, екологічні та інші).

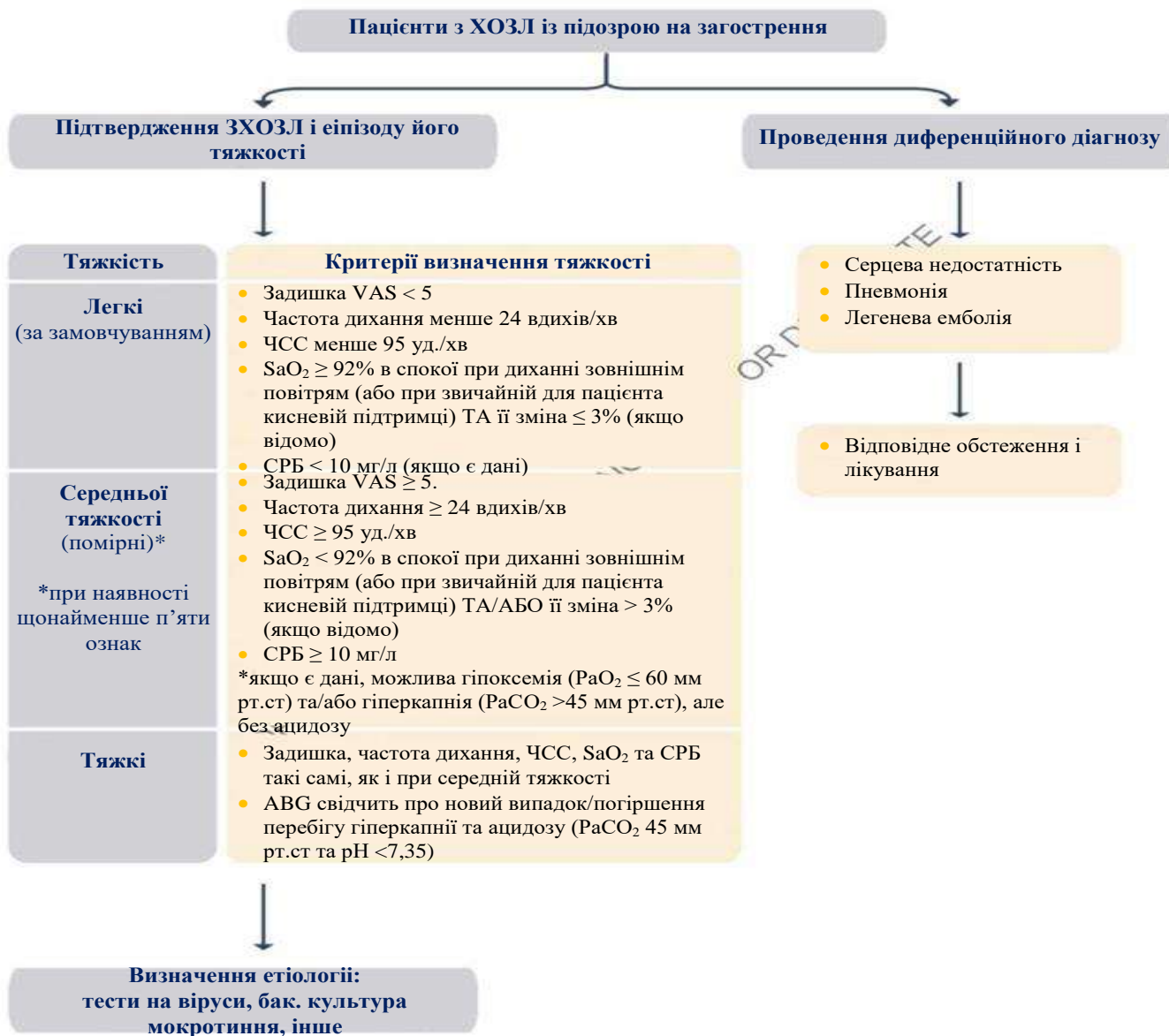
Визначення скорочень: ХОЗЛ = хронічне обструктивне захворювання легень; СРБ = С-реактивний білок; VAS = візуальна аналогова шкала.

Було висловлено припущення, що ці легкоотримувані клінічні показники можуть допомогти визначити ступінь тяжкості загострень на місці контакту (Пропозиція ROME). Вони бувають легкого, помірного та важкого ступеня на підставі клінічно вимірних порогових значення.<sup>(1)</sup> На підставі ретельного огляду літературних джерел та використання підходу Delphi для узгодження змінних порогових значень класифікація ступеня серйозності представлена на **Рис. 5.1**.

У закладах первинної медико-санітарної допомоги з обмеженими можливостями лабораторних досліджень ступінь тяжкості може бути визначена за візуальною шкалою інтенсивності задишки (використовуючи шкалу задишки від 0 до 10 за VAS, де нуль означає відсутність задишки взагалі, а 10 – найвираженішу задишку, яку хворий коли-небудь зазнавав), частотою дихання, частотою серцевих скорочень та рівнем насичення киснем. Якщо можливо, рекомендовано визначити рівень СРБ. Щоб визначити потребу у штучній вентиляції легень (зазвичай у відділенні невідкладної допомоги або в лікарні), слід виміряти гази артеріальної крові або провести еквівалентні вимірювання. Щоб перейти від легкого до помірного ступеня, три змінні повинні перевищити встановлені порогові значення. Є надія, що перспективна валідація допоможе краще визначити обмеження та їх тяжкість у момент контакту, а документована валідація може підтвердити або допомогти змінити запропоновані порогові значення змінних, включених у даний час.

Передбачається, що проспективні дослідження можуть допомогти визначити більш специфічний маркер ушкодження легень, ніж більш загальний СРБ, як і у випадку гострих уражень інших органів.

## Класифікація ступенів тяжкості загострень ХОЗЛ



За даними: Пропозиція ROME, Celli et al. (2021) Am J Respir Crit Care Med. 204(11): 1251-8. Скорочення: VAS візуальна аналогова шкала; RR Частота дихання; HR ЧСС; SaO<sub>2</sub> сатурація крові киснем; СРБ С-реактивний білок; АВГ газів артеріальної крові; PaO<sub>2</sub> Артеріальний тиск кисню

Наразі доведено, що щодо більшості загострень медичні працівники не знають, щоб провести терапію, проте ці події, хоча частіші і коротші за тривалістю, також мають значний вплив на стан здоров'я.<sup>(12,13)</sup> Таким чином, пацієнти з ХОЗЛ повинні бути обізнані щодо важливості розуміння симптомів загострення та про те, коли звертатись за професійною медичною допомогою. ВООЗ визначила мінімальні втручання для лікування загострень.<sup>(14)</sup>

Загострення головним чином спричиняються респіраторними вірусними інфекціями, хоча бактеріальні інфекції та фактори навколишнього середовища також можуть ініціювати та/або посилювати ці події.<sup>(15,16)</sup> Короткочасний вплив

дрібних (PM<sub>2,5</sub>) та великих (PM<sub>10</sub>) твердих часток пов'язаний зі збільшенням кількості госпіталізацій, відвідувань відділень невідкладної допомоги та лікування в амбулаторних умовах,<sup>(16)</sup> а також зі збільшенням смертності від загострень ХОЗЛ.<sup>(15,17,18)</sup> Найпоширенішими виділеними вірусами є риновірус людини (який викликає застуду), вірус грипу, парагрипу і метапневмовірус, які можна виявити протягом тижня після початку загострення.<sup>(19,20)</sup> Асоційовані з вірусними інфекціями загострення більш тяжкі, триваліші, потребують більш частих госпіталізацій, переважно взимку. Нитчасті гриби, особливо види *Aspergillus*, можуть бути виявлені у зразках мокротиння пацієнтів при помірних або тяжких загостреннях,<sup>(21-23)</sup> хоча їхня клінічна значущість залишається неясною.

Інвазивний легеневий аспергільоз зустрічається рідко (1,3-3,9%)<sup>(24)</sup> і частіше у пацієнтів з більш тяжкою вихідною обструкцією дихальних шляхів, недавнім застосуванням антибіотиків широкого спектру дії або парентеральних стероїдів та гіпоальбумінемією.<sup>(25)</sup> Діагностичний підхід до інвазивного аспергільозу в цих умовах залишається проблематичним.<sup>(26)</sup>

Загострення можуть бути пов'язані з підвищеним виділенням мокротиння, і, якщо вони гнійні, вони, швидше за все, пов'язані з бактеріальною інфекцією.<sup>(4,19,27)</sup> Є достатні докази на підтримку концепції щодо того, що рівень еозинофілів в крові підвищений в дихальних шляхах, легенях і крові у значної частини пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(28-30)</sup> Наявність еозинофілії в харкотинні пов'язана зі сприйнятливістю до вірусної інфекції.<sup>(27)</sup> Було висловлено припущення, що загострення, пов'язані зі збільшенням рівня еозинофілів у харкотинні або крові, можуть бути більш чутливими до системних стероїдів,<sup>(31)</sup> хоча для перевірки цієї гіпотези необхідні додаткові проспективні дослідження.<sup>(31)</sup>

Під час загострення ХОЗЛ посилення симптомів зазвичай зберігається протягом 7-10 днів, але деякі явища можуть тривати довше. Через 8 тижнів, до 20% пацієнтам не вдається повернутися до функціонального стану до загострення.<sup>(32)</sup> Загострення ХОЗЛ сприяють прогресуванню захворювання,<sup>(33)</sup> що більш ймовірно при повільному відновленні після загострень.<sup>(34)</sup> Загострення можуть змінюватися в часі, і коли вони виникають, підвищується ймовірність розвитку іншої події<sup>(35,36)</sup> (див. **Розділ 2**).

Ряд пацієнтів особливо схильні до частих загострень (визначаються як два або більше загострень на рік). У цих пацієнтів може погіршуватися стан здоров'я та перебіг захворювання, ніж у пацієнтів з менш частими загостреннями.<sup>(3)</sup> Точна причина підвищеної схильності до симптомів загострення залишається значною мірою невідомою. При цьому сприйняття задишки вище у пацієнтів з частими загостреннями, аніж у пацієнтів з нечастими загостреннями,<sup>(37)</sup> що дозволяє припустити, що сприйняття утрудненого дихання може сприяти пришвидшенню респіраторних симптомів, а не тільки фізіологічних чи причинних факторів. Найсильнішим предиктором майбутніх загострень у пацієнта залишається кількість загострень за попередній рік.<sup>(35)</sup> Доведено, що це помірно стабільний фенотип, хоча деякі дослідження показали, що у значної частки хворих частота загострень змінюється, особливо при погіршенні ОФВ<sub>1</sub>.<sup>(38)</sup>

Інші фактори, що асоціюються зі збільшеним ризиком важких загострень та (або) тяжкості загострень, включають зростання співвідношення розміру поперечного перерізу легеневої артерії до аорти (а саме, співвідношення  $> 1$ ),<sup>(39)</sup> більший відсоток емфіземи або потовщення стінки дихальних шляхів<sup>(40)</sup> на КТ та наявність ХБ.<sup>(41,42)</sup>

Вітамін D грає імуномодулюючу роль і бере участь у патофізіології загострень. Як і при багатьох хронічних захворюваннях, рівень вітаміну D при ХОЗЛ нижчий, ніж у здорових пацієнтів. Деякі, але не всі дослідження показали, що додатковий прийом у людей з тяжким дефіцитом призводить до зменшення кількості епізодів і випадків госпіталізації на 50%.<sup>(43,44)</sup> Тому рекомендується, усім пацієнтам, госпіталізованим з приводу загострень, рекомендується пройти обстеження та виявити причини цієї патології ( $<10$  нг/мл або  $<25$  нМ) з наступним призначенням добавок, у разі необхідності.

## МЕТОДИ ТЕРАПІЇ

### Схема лікування

Метою лікування загострень ХОЗЛ є мінімізація негативного впливу поточного загострення та запобігання подальшим подіям.<sup>(45)</sup> Залежно від ступеня тяжкості загострення та (або) ступеня тяжкості основного захворювання, загострення можна лікувати як амбулаторно, так і в стаціонарі. При цьому біля 80 % таких хворих можуть лікуватись амбулаторно із застосуванням бронходилататорів, кортикостероїдів та антибіотиків.<sup>(35,46,47)</sup>

### Таблиця 5.3. Потенційні показання до госпіталізації

- Тяжкі симптоми, такі як раптове посилення задишки в спокої, збільшення частоти дихання, зменшення сатурації крові киснем, сплутаність свідомості, млявість;
  - Гостра дихальна недостатність;
  - Поява нових фізикальних ознак (ціанозу, периферичних набряків);
  - Відсутність відповіді на початкове медикаментозне лікування;
  - Значні супутні захворювання (серцева недостатність, поява аритмії тощо);
  - Неможливість лікування в домашніх умовах.
- \* Потрібно враховувати місцеві ресурси

Показання для оцінки необхідності госпіталізації у випадку загострення ХОЗЛ наведено у **Табл. 5.3**. Коли пацієнти з загостренням ХОЗЛ потрапляють до відділення невідкладної допомоги, у разі гіпоксемії їм слід провести кисневу терапію та визначити, чи є загострення небезпечним для життя і чи потребує збільшення роботи дихання або погіршення газообміну, застосування неінвазивної вентиляції легень. Якщо це так, медичні працівники мають розглянути питання щодо госпіталізації до закладу, де можна забезпечити належний моніторинг та догляд. У менш тяжких випадках пацієнту може бути

надана допомога у відділенні невідкладної допомоги або у лікарні. Крім фармакологічної терапії, лікування загострень у стаціонарі включає респіраторну підтримку (оксигенотерапію, вентиляцію легень). Лікування важких, але не загрозливих для життя загострень представлено у **Таблиці 5.4**.

Клінічна картина загострення ХОЗЛ є неоднорідною, тому рекомендовано у госпіталізованих пацієнтів оцінювати тяжкість загострення за клінічними ознаками згідно з нижченаведеною класифікацією.<sup>(48)</sup>

**Відсутня дихальна недостатність:** Частота дихання: < 24 вдихів у хвилину; ЧСС < 95 уд./хв, не залучені додаткові дихальні м'язи; немає змін у психічному стані; гіпоксемія коригується додатковою оксигенотерапією через маску Вентурі - 24-35% вдихуваного кисню ( $FiO_2$ ); без збільшення  $PaCO_2$ .

**Гостра дихальна недостатність — без загрози життю хворого:** Частота дихання: > 24 вдихів у хвилину; залучені додаткові дихальні м'язи; немає змін у психічному стані; гіпоксемія коригується додатковою оксигенотерапією через маску Вентурі > 35%  $FiO_2$ ; гіперкарбія, тобто, рівень  $PaCO_2$  підвищений порівняно з вихідним рівнем або рівень  $PaCO_2$  сягає 50-60 мм.рт.ст.

**Гостра дихальна недостатність — із загрозою життю хворого:** Частота дихання: > 24 вдихів у хвилину; залучені додаткові дихальні м'язи; гострі зміни психічного стану; гіпоксемія не коригується додатковою оксигенотерапією через маску Вентурі або вимагає  $FiO_2$  > 40%; гіперкарбія, тобто, рівень  $PaCO_2$  підвищений порівняно з вихідним рівнем або рівень  $PaCO_2$  сягає > 60 мм.рт.ст. або є наявність ацидозу ( $pH \leq 7,25$ ).

#### Таблиця 5.4. Лікування тяжких загострень без загрози життю пацієнта

- **Оцінити важкість симптомів, газовий склад крові, рентгенограму ОГК**
- **Призначити додаткову кисневу терапію під контролем газового складу артеріальної та венозної крові та пульсоксиметрії**
- **Бронходилататори:**
  - збільшення дози та (або) частоти застосування бронходилататорів короткої дії
  - призначити комбінацію бета-2-агоністів короткої дії з антихолінергічними засобами
  - розглянути можливість використання бронходилататорів довготривалої дії за умови стабілізації стану пацієнта
  - використання спейсерів або пневматичних небулайзерів за необхідності
- **Розглянути можливість призначення пероральних кортикостероїдів**
- **Розглянути необхідність антибіотикотерапії (перорально) при наявності ознак бактеріальної інфекції**
- **Розглянути необхідність неінвазивної штучної вентиляції (НШВЛ)**



- **Весь час необхідно:**
  - моніторувати баланс рідини
  - розглянути необхідність підшкірного введення гепарину або низькомолекулярних гепаринів для профілактики тромбоемболій
  - діагностувати та лікувати коморбідну патологію (наприклад, серцеву недостатність, аритмії, емболію легеневої артерії. тощо).

\*Потрібно враховувати місцеві ресурси

Довгостроковий прогноз після госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ несприятливий, смертність протягом 5 років становить близько 50%. Фактори, незалежно пов'язані з поганим прогнозом, включають літній вік, низький ІМТ, супутні захворювання (наприклад, серцево-судинні захворювання або рак легень), попередні госпіталізації з приводу загострень ХОЗЛ, клінічна тяжкість загострення та потреба в тривалій кисневій терапії при виписці.<sup>(50-52)</sup> Пацієнти із численними тяжкими симптомами ХОЗЛ, низькою якістю життя, гіршою функцією легень, поганою переносимістю фізичних навантажень, зниженою щільністю легень та потовщенням стінки бронхів на КТ також підвищують ризик скорочення виживання після загострення ХОЗЛ.<sup>(53)</sup> Ризик смертності може підвищуватись з настанням холодів.<sup>(54)</sup>

В оновленому Кокрейнівському огляді зроблено висновок щодо того, що використання планів дій при загостренні ХОЗЛ з одним коротким навчальним компонентом у поєднанні з безперервною підтримкою знижує частоту надання медичної допомоги в стаціонарі. Також було виявлено, що такі навчальні втручання підвищують ефективність лікування загострень ХОЗЛ кортикостероїдами та антибіотиками.<sup>(55)</sup> У **таблиці 5.5** визначені ключові положення лікування усіх загострень.

### **Таблиця 5.5. Ключові положення лікування загострень**

- Інгаляційні бета-2-агоністи короткої дії з ХЛКД або без них рекомендовані як початкові бронходилататори для лікування тяжкого загострення (**Рівень доказовості С**)

- Системні кортикостероїди можуть поліпшити функцію легень (ОФВ1), оксигенацію та скоротити час одужання та тривалість госпіталізації. Тривалість терапії не повинна перевищувати 5 днів (**Рівень доказовості А**)

- Антибіотики, якщо показано, можуть скоротити час одужання, зменшити ризик раннього рецидиву, невдачі лікування та тривалість госпіталізації. Тривалість терапії повинна бути 5 днів (**Рівень доказовості В**)

- Метилксантини не рекомендуються через високий ризик побічних ефектів (**Рівень доказовості В**)

- Неінвазивна штучна вентиляція повинна бути першим способом вентиляції, який використовується у пацієнтів із ХОЗЛ, ускладненим гострою дихальною недостатністю, які не мають абсолютних протипоказань, оскільки це покращує газообмін, знижує роботу дихання та потребу в інтубації, зменшує тривалість госпіталізації та покращує виживання (**Рівень доказовості А**)

## **Фармакотерапія**

У лікуванні загострень ХОЗЛ найчастіше застосовуються три класи препаратів – бронходилататори, кортикостероїди та антибіотики.

### ***Бронходилататори***

Хоча РКД не проводилося, найбільш ефективними засобами лікування загострень ХОЗЛ є інгаляційні  $\beta_2$ -агоністи короткої дії у комбінації з ХЛКД або без них.<sup>(56,57)</sup> В результаті систематичного огляду шляхів доставки бронходилататорів короткої дії не було виявлено суттєвих відмінностей у ОФВ1 при використанні дозованих аерозольних інгаляторів (ДАІ) (зі спейсером або без нього) або небулайзерів для доставки препарату, хоча останній більш зручний для застосування у тяжких пацієнтів. Пацієнти, якщо не отримують тривалу небулізацію, повинні застосовувати ДАІ 1 або 2 вдиха кожну годину (два або три рази), а потім кожні 2–4 години, в залежності від їх відповіді.

Незважаючи на те, що відсутні клінічні дослідження, у яких оцінювали б використання інгаляційних бронходилататорів тривалої дії ( $\beta_2$ -агоністів, антихолінергіків або їх комбінацій) з ІКС або без них під час загострення, ми рекомендуємо продовжувати лікування під час загострення або почати приймати ці ліки якомога раніше до виписки з лікарні. Внутрішньовенне введення метилксантинів (теофіліну або амінофіліну) не рекомендується внаслідок їх значних побічних ефектів.<sup>(60,61)</sup> Якщо для доставки бронходилататора обраний небулайзер, перевагу слід надати небулайзеру, який штовхає повітря, а не кисень, при важких загостреннях ХОЗЛ, щоб уникнути потенційного ризику підвищення рівня  $\text{PaCO}_2$ , пов'язаного із застосуванням небулайзеру, який штовхає кисень.<sup>(62)</sup>

*Коментар робочої групи: станом на 01.05.2024 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою амінофілін в Україні не зареєстрований.*

### ***Кортикостероїди***

Результати досліджень (переважно в умовах стаціонару) свідчать, що застосування системних кортикостероїдів при загостреннях ХОЗЛ скорочує термін одужання, покращує функцію легень (ОФВ1). Вони також покращують оксигенацію<sup>(63-66)</sup>, знижують ризик раннього рецидиву, невдачі лікування<sup>(67)</sup> та тривалості госпіталізації. Рекомендується застосування преднізолону в дозі 40 мг на добу протягом 5 днів.<sup>(69)</sup> Одне обсерваційне дослідження передбачає, що триваліші курси пероральних кортикостероїдів при загостренні ХОЗЛ пов'язані з підвищеним ризиком пневмонії та смертності<sup>(70)</sup> Терапія пероральним преднізолоном так само ефективна, як і терапія в/в преднізолоном.<sup>(71)</sup> Небулізований будесонід може бути альтернативою в лікуванні загострення ХОЗЛ у окремих хворих,<sup>(64,72,73)</sup> спричиняє подібне покращення, як і випадку застосування в/в метилпреднізолону, хоча вибір між цими варіантами спирається на економічний розрахунок. Навіть короткі дози кортикостероїдів пов'язані з подальшим підвищеним ризиком пневмонії, сепсису та летального результату,<sup>(76)</sup> і їх застосування має бути обмежене пацієнтами із значними загостреннями.

Останні дослідження свідчать, що кортикостероїди можуть бути менш ефективними в лікуванні загострення ХОЗЛ у хворих з більш низьким рівнем еозинофілів в крові.<sup>(28,31,35,77)</sup> Слід провести додаткові дослідження стероїдзберігаючих режимів лікування.

### **Антибіотики**

Незважаючи на те, що загострення ХОЗЛ може бути викликане вірусами або бактеріями,<sup>(20,78)</sup> користь від антибіотиків при загостренні ХОЗЛ залишається спірною.<sup>(79-81)</sup> Джерелом невизначеностей є клінічні дослідження, у яких немає диференціації між загостреннями бронхіту (гострого чи хронічного) та загостреннями ХОЗЛ, дослідження без плацебоконтролю та (або) дослідження, у яких через відсутність рентгенографії грудної клітки неможливо виключити наявність у пацієнтів пневмонії. Доведено, що застосування антибіотиків при загостренні ХОЗЛ показано при наявності клінічних ознак бактеріальної інфекції, наприклад, збільшенні пірулентності мокротиння.<sup>(80,81)</sup> Дійсно, використання спостережуваного кольору мокротиння може безпечно модулювати антибактеріальну терапію без побічних ефектів, якщо мокротиння білого або прозорого кольору. З іншого боку, гнійне мокротиння, що спостерігається, має чутливість 94,4% і специфічність 52% для високого бактеріального навантаження, що вказує на причинно-наслідковий зв'язок.<sup>(81)</sup>

Систематичний огляд плацебо-контрольованих досліджень показав, що антибіотики зменшують ризик ранньої смертності на 77 %, невдач лікування на 53 %, гнійність мокротиння на 44 %.<sup>(82)</sup> Цей огляд навів докази щодо застосування антибіотиків у помірно-тяжких та у тяжких хворих із загостреннями ХОЗЛ при збільшенні кашлю та на наявності гнійного харкотиння.<sup>(82,83)</sup> Ці результати підтверджуються останніми РКД за участю пацієнтів з ХОЗЛ помірного ступеня.<sup>(84)</sup> У РКД додавання доксицикліну до пероральних кортикостероїдів в амбулаторних умовах не збільшувало час до наступного загострення.<sup>(85)</sup> Встановлено, що в амбулаторних умовах посів мокротиння недоречний, оскільки він потребує не менше двох днів і часто не дає надійних результатів з технічних причин. Декілька біомаркерів інфекції дихальних шляхів мають краще діагностичне значення при загостреннях ХОЗЛ. Попередні дослідження СРБ дали суперечливі результати.<sup>(86,87)</sup> Рандомізоване дослідження показало помітне зниження кількості призначень антибіотиків без погіршення результатів у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ у закладах первинної медико-санітарної допомоги у Великій Британії, у яких призначення антибіотиків визначалося тестуванням СРБ у місці надання медичної допомоги.<sup>(88)</sup> Інше дослідження за участю пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу загострення ХОЗЛ у Нідерландах, показало аналогічні результати (зниження використання антибіотиків без збільшення частоти неефективності лікування). Ці результати потребують підтвердження за інших умов, перш ніж рекомендувати узагальнювати цей підхід. Однак дані показали, що використання антибіотиків можна безпечно знизити з 77,4% до 47,7% при низькому рівні СРБ.<sup>(89)</sup>

Прокальцитонін виділяється, як маркер гострої фази запалення у відповідь на інфекційні та бактеріальні подразники. Його вивчали для визначення

застосування антибіотиків при загостренні ХОЗЛ.<sup>(90)</sup> Ефективність цього біомаркера є спірною. Декілька досліджень, в основному проведених в амбулаторних умовах, показали, що прокальцитонін-керована антибіотикотерапія знижує вплив антибіотиків та побічні ефекти при такій самій клінічній ефективності.<sup>(91,93)</sup> Систематичний огляд та метааналіз застосування прокальцитоніну у госпіталізованих пацієнтів із загостренням ХОЗЛ не виявили значного зниження загальної дії антибіотиків.<sup>(94)</sup> У пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ, які отримували лікування в умовах відділення інтенсивної терапії, використання прокальцитонін-керованого алгоритму призначання або припинення застосування антибіотиків було пов'язано з вищим рівнем смертності, ніж при лікуванні за стандартними схемами антибіотикотерапії.<sup>(95)</sup> На підставі цих суперечливих результатів ми не можемо зараз рекомендувати використання протоколів на основі прокальцитоніну для прийняття рішення щодо застосування антибіотиків у пацієнтів із загостреннями ХОЗЛ; проте потрібні підтверджуючі випробування з використанням суворої методології.

Таким чином, антибіотики слід призначати пацієнтам із загостренням ХОЗЛ, у яких є три головні симптоми: посилення задишки, збільшення об'єму мокротиння та посилення гнійного характеру мокротиння; є два основних симптоми загострення, причому один із цих двох симптомів – посилення гнійного характеру мокротиння; або є необхідність у допоміжній вентиляції (інвазивній або неінвазивній).<sup>(4,20)</sup> Метааналіз показав, що тривалість лікування антибіотиками  $\leq 5$  днів мала таку ж клінічну та бактеріологічну ефективність, як і більш тривале традиційне лікування у амбулаторних хворих із загостреннями ХОЗЛ. Крім того, більш короткий вплив антибіотиків може знизити ризик розвитку стійкості до протимікробних препаратів та ускладнень, пов'язаних із цією терапією. Рекомендована тривалість антибіотикотерапії - 5-7 днів.<sup>(96)</sup> Ми рекомендуємо тривалість лікування антибіотиками  $<5$  днів для лікування загострень ХОЗЛ в амбулаторних умовах.<sup>(95,97)</sup>

Вибір антибіотика має базуватися на картині бактеріальної антибіотикорезистентності у певній місцевості. Зазвичай, спочатку проводиться емпірична антибактеріальна терапія: амінопеніциліни з додаванням клавуланової кислоти, макроліди або тетрацикліни або окремим пацієнтам - хінолони. У пацієнтів з частими загостреннями, тяжкою обструкцією дихальних шляхів<sup>(98,99)</sup> та (або) загостреннями, що вимагають допоміжної вентиляції,<sup>(100)</sup> слід проводити бактеріологічне дослідження мокротиння або інших матеріалів, отриманих з легень, оскільки можуть бути виявлені грамнегативні бактерії (наприклад, *Pseudomonas species*) або стійкі збудники, нечутливі до перерахованих вище антибактеріальних препаратів. Шлях введення (пероральний або внутрішньовенний) залежить від здатності пацієнта вживати їжу та від фармакокінетики антибіотика. Переважним є пероральний прийом препаратів. Клінічний ефект визначається зменшенням вираженості задишки і гнійного характеру мокротиння.

### ***Додаткова терапія***

В залежності від клінічного стану пацієнта слід передбачати: підтримання належного водного балансу з приділенням особливої уваги введенню діуретиків, застосування антикоагулянтів, лікування супутніх захворювань та корекцію харчування. Серед хворих на ХОЗЛ, госпіталізованих з підозрою на загострення, у 5,9% пацієнтів виявляли емболію легеневої артерії.<sup>(9)</sup> Враховуючи, що пацієнти, госпіталізовані з приводу загострення ХОЗЛ, схильні до підвищеного ризику тромбозу глибоких вен та емболії легеневої артерії,<sup>(101,102)</sup> повинні бути посилені заходи профілактики тромбоутворення.<sup>(103,104)</sup> Протягом усього лікування медичні працівники мають максимально посилити обмежувальні заходи проти активного куріння тютюну.

### **Респіраторна підтримка**

#### ***Киснева терапія***

Киснева терапія є наріжним каменем у стаціонарному лікуванні хворих із загостренням ХОЗЛ. Додаткове надходження кисню слід титрувати для корекції у пацієнта гіпоксемії з цільовим рівнем сатурації 88-92%.<sup>(105)</sup> На початку кисневої терапії, гази крові мають перевірятись регулярно або відповідно до клінічних показань для впевнення, що оксигенація достатня і немає затримки діоксиду вуглецю та (або) погіршення перебігу ацидозу. Пульсоксиметрія не така точна, як оцінка газів у артеріальній крові,<sup>(106)</sup> і, зокрема, може завищувати вміст кисню в крові у людей з темнішим відтінком шкіри.<sup>(107)</sup> Дослідження показало, що оцінка газів в венозній крові для визначення рівня бікарбонатів та рН співставна з оцінкою газів у артеріальній крові.<sup>(108)</sup> Потрібні подальші дослідження для визначення корисності застосування оцінки газів венозної крові для прийняття клінічного рішення при гострій дихальній недостатності; у більшості включених пацієнтів рН > 7,30 при надходженні, рівні РСО<sub>2</sub> були різними при вимірюванні зразків венозної та артеріальної крові, а ступінь тяжкості обструкції дихальних шляхів зафіксовано не було.<sup>(108)</sup> Маски Вентурі є більш прийнятними пристроями для контрольованої подачі кисню порівняно з назальними канюлями.<sup>(57)</sup>

#### ***Високопоточна назальна оксигенотерапія (ВПНОТ)***

Високопоточна назальна оксигенотерапія (ВПНОТ) доставляє нагріті та зволожені суміші повітря та кисню через спеціальні пристрої (наприклад, Varotherm®, Comfort Flo® або Optiflow®) зі швидкістю до 8 л/хв у немовлят та до 60 л/хв. у дорослих.<sup>(109)</sup> ВПНОТ була пов'язана зі зниженням частоти та зусилля дихання, зниженням роботи дихання, поліпшенням газообміну, збільшенням об'єму легень та динамічною комплаєнтністю, транспульмонарним тиском та гомогенністю.<sup>(110,111)</sup> Ці фізіологічні переваги позитивно впливають на оксигенацію та клінічні наслідки у пацієнтів із гострою гіпоксичною дихальною недостатністю.<sup>(110-113)</sup> Повідомлялося, що ВПНОТ покращує оксигенацію та вентиляцію легень, знижує вираженість гіперкапнії та покращує пов'язану зі здоров'ям якість життя у пацієнтів з гострою гіперкапнією під час важкого загострення, а також у деяких пацієнтів зі стабільним гіперкапнічним ХОЗЛ.<sup>(110,114-116)</sup> Проте, невеликі розміри вибірки, неоднорідність популяцій

пацієнтів та коротка тривалість спостереження є поточними обмеженнями інтерпретації значення ВПНОТ для популяції пацієнтів з ХОЗЛ вцілому.<sup>(117)</sup> Метааналіз, що ґрунтується на низькоякісних дослідженнях, не показав явної користі.<sup>(118)</sup> Повідомлялося, що ВПНОТ покращує оксигенацію та вентиляцію легень, зменшує вираженість гіперкарбії, продовжує час до наступного помірного загострення та покращує пов'язані зі здоров'ям показники якості життя у пацієнтів з гострою гіперкапнією під час загострення або у деяких пацієнтів зі стабільним гіперкапнічним ХОЗЛ, що одержують тривалу кисневу терапію.<sup>(119)</sup> ВПНОТ не запобігала інтубації в РКД, проведеному за участю пацієнтів, госпіталізованих з тяжким загостренням.<sup>(120)</sup> Слід зазначити, що в Посібнику з клінічної практики Європейського респіраторного товариства (ERS) рекомендується пробна НШВЛ перед використанням ВПНОТ у пацієнтів з ХОЗЛ та гіперкапнічною ГНН.<sup>(121)</sup> Існує необхідність у належним чином розроблених, проспективних, рандомізованих та контрольованих багатоцентрових дослідженнях для вивчення ефектів ВПНОТ у пацієнтів з ХОЗЛ, які перенесли епізоди гострої або хронічної гіперкапнічної дихальної недостатності.

### ***Вентиляційна підтримка***

Деякі пацієнти потребують негайної госпіталізації до відділення респіраторних захворювань або відділення інтенсивної терапії (ВІТ) (Таблиця 5.6). Госпіталізація пацієнтів з тяжкими загостреннями до відділень проміжної або спеціальної терапії респіраторних захворювань може бути доцільною, якщо є відповідно навчений персонал та обладнання для виявлення та лікування гострої дихальної недостатності. Вентиляційна підтримка може проводитись за допомогою неінвазивної (назальна маска або маска для обличчя) або інвазивної (оротрахеальна трубка або трахеостома) вентиляції. Респіраторні стимулятори не рекомендуються при гострій дихальній недостатності.<sup>(56)</sup>

### **Таблиця 5.6. Показання для направлення до відділення інтенсивної терапії**

- Тяжка задишка, що не відповідає на початкову невідкладну терапію
  - Зміни психічного стану (сплутаність свідомості, летаргія, кома)
  - Персистуюча гіпоксемія або погіршення її перебігу ( $\text{PaO}_2 < 5,3$  кПа або 40 мм.рт.ст.) та (або) тяжкий респіраторний ацидоз / погіршення його перебігу ( $\text{pH} < 7,25$ ) незважаючи на додаткову кисневу терапію та неінвазивну вентиляцію легень
  - Потреба в інвазивній штучній вентиляції
  - Гемодинамічна нестабільність — потреба у вазопресорах
- \*Потрібно враховувати місцеві ресурси.

### **Таблиця 5.7. Показання до неінвазивної штучної вентиляції**

#### **Хоча б одне із наступного:**

- Респіраторний ацидоз ( $\text{PaCO}_2 > 6,0$  кПа або 45 мм.рт.ст. та  $\text{pH}$  артеріальної крові  $< 7,35$ )

- Тяжка задишка з клінічними ознаками, які наводять на думку щодо недостатності дихальних м'язів, збільшення роботи дихання або їх обох, участь допоміжних дихальних м'язів, парадоксальні дихальні рухи черевом або западання міжреберних проміжків
- Персистуюча гіпоксемія незважаючи на додаткову кисневу терапію

#### **Таблиця 5.8. Показання до інвазивної штучної вентиляції**

- Непереносимість НШВЛ або її неефективність
- Зупинка дихання або серця
- Порушення свідомості, психомоторне збудження, які неадекватно контролюються седативними засобами;
- Масивна аспірація або персистуюче блювання
- Персистуюча неспроможність відкашлювати харкотиння
- Тяжка гемодинамічна нестабільність при відсутності відповіді на введення рідини та вазоактивних препаратів
- Тяжка вентрикулярна або суправентрикулярна аритмія
- Загрозлива для життя гіпоксемія у хворих, які не переносять НШВЛ

#### ***Неінвазивна штучна вентиляція легень***

Перевагу надають використанню неінвазивної штучної вентиляції легень (НШВЛ), а не використанню інвазивної вентиляції (інтубація та вентиляція з позитивним тиском) як початкового режиму вентиляції для лікування гострої дихальної недостатності у пацієнтів, госпіталізованих з приводу загострення ХОЗЛ. НШВЛ вивчалась в РКД, що показали ефективність 80-85%.<sup>(122-126)</sup> Було показано, що НШВЛ покращує оксигенацію та зменшує гострий респіраторний ацидоз, тобто НШВЛ підвищує рівень рН і знижує  $PaCO_2$ . НШВЛ також знижує частоту дихання, роботу дихання та тяжкість задишки, але також зменшує ускладнення, такі як пневмонія, пов'язана з НШВЛ, та тривалість перебування у лікарні. Що ще важливіше, це втручання знижує смертність та частоту інтубації.<sup>(123,127-129)</sup> Як тільки стан пацієнтів покращується і вони можуть переносити щонайменше 4 години дихання без сторонньої допомоги, НШВЛ можна відразу ж припинити без будь-якого періоду «відмови».<sup>(130)</sup> Показання до НШВЛ<sup>(126)</sup> підсумовані у **Таблиці 5.7**

#### ***Інвазивна штучна вентиляція легень***

Показання до початку інвазивної штучної вентиляції легень при загостренні показані в **Таблиці 5.8** та включають невдачу початкового дослідження ШВЛ.<sup>(131)</sup> З накопиченням досвіду із застосування ШВЛ в клінічній практиці при ХОЗЛ окремі стани, при яких показана ШВЛ, успішно лікувались із застосуванням ШВЛ. При цьому інвазивна ШВЛ втрачає свої позиції в якості першого вибору в лікуванні гострої дихальної недостатності під час госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ.<sup>(131)</sup> Захворюваність, пролонгація перебування в стаціонарі та смертність вище у пацієнтів, які погано відповідають на неінвазивну вентиляцію легень (що проводилась як початкова терапія) і які після неї отримували інвазивну вентиляцію як наступну невідкладну терапію.<sup>(124)</sup>

На використання інвазивної вентиляції легень у пацієнтів з дуже тяжким перебігом ХОЗЛ впливає ймовірна оборотність провокуючої події, побажання пацієнта та доступність відділень інтенсивної терапії.<sup>(124)</sup> Коли це можливо, чітке викладення власних побажань пацієнта щодо лікування, наприклад, попереднє розпорядження або «розпорядження на випадок невідкладного стану», полегшує прийняття цих важких рішень. Найбільший ризик ІШВЛ - розвиток вентилятор-асоційованої пневмонії (особливо коли переважають полірезистентні мікроорганізми), баротравми та волюмотравми, а також ризик трахеотомії та наступне продовження вентиляції. Гостра смертність серед пацієнтів з ХОЗЛ із дихальною недостатністю нижча, ніж смертність серед пацієнтів, які перебувають на ІШВЛ через причини, не пов'язані з ХОЗЛ.<sup>(132)</sup> Незважаючи на це, є свідчення того, що пацієнтам, які могли б вижити в інших випадках, часто відмовляють у реанімації з метою інтубації через невиправданий песимізм щодо прогнозу.<sup>(133)</sup> Масштабне дослідження за участю пацієнтів з ХОЗЛ із гострою дихальною недостатністю показало, що госпітальна смертність становить 17-49%.<sup>(134)</sup> Протягом наступних 12 місяців повідомлялося про додаткові випадки смерті, особливо серед пацієнтів з порушенням функції легень до проведення інвазивної вентиляції легень (ОФВ1 < 30% від прогнозованого рівня), із супутніми захворюваннями, не пов'язаними з респіраторними захворюваннями, або у пацієнтів, які не виходять із дому. Пацієнти, у яких в анамнезі не було діагностованого супутнього захворювання, мали дихальну недостатність через потенційно оборотну причину (наприклад, інфекції), або вони були відносно рухливі і не використовували кисень протягом тривалого часу, почували себе добре після підтримки ІШВЛ.

### **Виписка з лікарні та подальше спостереження**

Причина, ступінь тяжкості, вплив, лікування та перебіг загострень залежать від особливостей пацієнта, а заклади у співтоваристві та системи охорони здоров'я у кожній країні різні. Відповідно, немає стандартів, які можна було б застосувати до термінів і характеру виписки зі стаціонару. Однак доведено, що повторні загострення, що призводять до короткочасної повторної госпіталізації та підвищеної смертності від усіх причин, пов'язані з початковою госпіталізацією з приводу гострого епізоду погіршення стану.<sup>(135)</sup>

Коли були вивчені особливості, пов'язані з повторною госпіталізацією та смертністю, були виявлені дефекти передбачуваного оптимального ведення пацієнтів, включаючи спірометричну оцінку та вимірювання газів артеріальної крові.<sup>(136)</sup> Систематичний огляд показав, що супутні захворювання, попередні загострення та госпіталізації, а також збільшення тривалості перебування в стаціонарі були значними факторами ризику для 30- та 90-денної повторної госпіталізації від усіх причин після індексної госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ.<sup>(137)</sup> Смертність пов'язана з віком пацієнта, наявністю ацидотичної дихальної недостатності, потребою у штучній вентиляції легень та супутніми захворюваннями, включаючи тривогу та депресію.<sup>(138)</sup>



Для вирішення цих проблем було досліджено запровадження пакетів допомоги при виписці з лікарні, що включають навчання, оптимізацію ліків, спостереження та корекцію техніки інгаляції, оцінку та оптимальне лікування супутніх захворювань, ранню реабілітацію, телемоніторинг та постійний контакт із пацієнтом. (Таблиця 5.9).<sup>(139)</sup>

Хоча усі ці заходи здаються зрозумілими, недостатньо даних про те, що вони впливають на частоту повторних госпіталізацій або на показники короткострокової смертності,<sup>(136,138,140,141)</sup> також недостатньо даних про ефективність з економічної точки зору.<sup>(138)</sup> Одне РКД показало, що телемоніторинг не змінив частоту госпіталізацій чи загострень у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(142)</sup> Тим не менш, належною клінічною практикою залишається розгляд цих питань перед випискою з лікарні, а їхня ефективність щодо покращення стану здоров'я та зниження частоти повторних госпіталізацій може бути збільшена, якщо вони розглядаються з використанням підходу, що включає мотиваційне консультування з питань здоров'я за допомогою інтерв'ю.<sup>(143)</sup>

Єдиним можливим винятком є рання реабілітація, оскільки є дані про те, що цей фактор пов'язаний із підвищеною смертністю, хоча причини залишаються невідомими.<sup>(141)</sup> Однак інші дані свідчать про те, що рання реабілітація після виписки з лікарні (тобто < 4 тижнів) може бути пов'язана з покращенням показників виживання.<sup>(144)</sup>

Ранній період подальшого спостереження (протягом місяця) після виписки з стаціонару має проводитись при будь-якій нагоді. Воно призводить до зменшення пов'язаних з загостренням ХОЗЛ повторних госпіталізацій.<sup>(145)</sup> Серед тих, в кого не проводиться даний етап, збільшується смертність протягом перших 90 днів. Про це може свідчити комплаєнтність пацієнта, обмежений доступ до медичної допомоги, слабка соціальна підтримка та (або) наявність більш тяжкого захворювання. Тим не менш, раннє спостереження дозволяє ретельно переглянути терапію при виписці та внести необхідні зміни до неї.

Через 3 місяці рекомендується повторне спостереження, щоб впевнитись в стабільності клінічного стану, перегляду та переоцінки симптомів, легеневої функції (спірометрія), оцінка прогнозу за допомогою індексу BODE.<sup>(146)</sup> Крім того, оцінка сатурації артеріальної крові киснем та вимірювання газів крові визначають потребу в довготривалій киснетерапії при тривалому спостереженні, ніж одразу після виписки.<sup>(147)</sup>

Для визначення наявності бронхоектатичної хвороби та емфіземи пацієнтам з повторними загостреннями та (або) госпіталізаціями слід провести КТ.<sup>(148,149)</sup> Також слід провести подальшу детальну оцінку наявності та лікування супутніх захворювань (Таблиця 5.9).<sup>(149)</sup>

### **Профілактика загострень**

Після важкого загострення слід вжити відповідних заходів для запобігання подальшим загостреннями (таблиця 5.5 та таблиця 5.10). Щодо наступних методів лікування в клінічних дослідженнях може бути продемонстрований

більший вплив на ризик/частоту загострень. Для отримання докладної інформації та посилань див. **Розділ 3** та **Розділ 4**.

На підставі результатів обсерваційних досліджень у різних країнах<sup>(150-153)</sup> під час епідемії COVID-19 значно знизилася кількість госпіталізацій щодо загострень ХОЗЛ. Було висловлено припущення, що це явище може бути наслідком захисних заходів (наприклад, носіння масок, уникнення соціальних контактів, регулярне миття рук тощо). Альтернативне пояснення полягає в тому, що пацієнти, можливо, не зверталися за медичною допомогою під час загострення через побоювання заразитись вірусом SARS-CoV-2. Якби це було так, то можна було б очікувати на відповідне збільшення смертності, пов'язаної з ХОЗЛ. Однак у двох масштабних дослідженнях, проведених у США та Великій Британії,<sup>(150,154)</sup> не повідомлялось про підвищення смертності, пов'язаної з ХОЗЛ, під час пандемії. Відповідно, захисні заходи можуть бути розглянуті в зимові місяці (на додаток до встановлених медикаментозних та немедикаментозних заходів) у пацієнтів із ризиком загострення.

#### **Таблиця 5.9. Критерії виписки пацієнта зі стаціонару та рекомендації на період подальшого спостереження**

- |  |   |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Повний перегляд клінічних та лабораторних даних.</li> <li>2. Перевірити підтримуючу терапію і визначити чи розуміє її пацієнт.</li> <li>3. Переоцінити техніку інгаляції.</li> <li>4. Впевнитись в розумінні наслідків припинення прийому сильних препаратів (стероїдів та (або) антибіотиків).</li> <li>5. Оцінити потребу в продовженні киснетерапії.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Надати план ведення супутніх захворювань та періоду подальшого спостереження.</li> <li>7. Забезпечити наступні візити — раннє подальше спостереження через &lt; 4 тижнів, подальше — через &lt; 12 тижнів.</li> <li>8. Виявити всі клінічні патологічні зміни або зміни в результатах дослідження.</li> </ol> |
|--|---|

##### **Спостереження через 1–4 тижнів**

- Оцінити здатність справлятися у звичайному для пацієнта середовищі.
- Перегляд режиму лікування та його розуміння пацієнтом.
- Переоцінити техніку інгаляції.
- Переоцінити потребу в продовженні киснетерапії.
- Задokumentувати спроможність пацієнта щодо фізичної та щоденної активності.
- Задokumentувати симптоми: за шкалою САТ або mMRC.
- Визначити стан супутньої патології.

##### **Спостереження через 12–16 тижнів**

- Оцінити здатність справлятися у звичайному для пацієнта середовищі
- Перегляд режиму лікування та його розуміння пацієнтом
- Переоцінити техніку інгаляції
- Переоцінити потребу в продовженні киснетерапії
- Задokumentувати спроможність пацієнта щодо фізичної та щоденної активності
- Спірометрія: ОФВ1

- Задokumentувати симптоми: за шкалою CAT або mMRC
- Визначити стан супутньої патології

**Таблиця 5.10 Втручання, які зменшують частоту загострень ХОЗЛ**

<b>Вид втручання</b>	<b>Препарати</b>
<b>Бронходилататори</b>	БАТД МХТД БАТД+ МХТД
<b>Кортикостероїдна терапія</b>	БАТД+ ІКС БАТД+ МХТД + ІКС
<b>Протизапальна (не стероїдна) терапія</b>	Рофлуміласт
<b>Протиінфекційні засоби</b>	Вакцини Тривале застосування макролідів
<b>Муколітики</b>	Н-ацетилцистеїн Карбоцистеїн Ердостеїн
<b>Інші підходи</b>	Відмова від куріння Реабілітація Зменшення об'єму легень Вітамін D Захисні заходи (наприклад, носіння маски, мінімізація соціальних контактів, часте миття рук)

## **РОЗДІЛ 6: ХОЗЛ ТА СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ**

### **КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ**

- ХОЗЛ часто співіснує з іншими захворюваннями (супутніми захворюваннями), які можуть чинити значний вплив на перебіг ХОЗЛ.

- Загалом, наявність супутніх захворювань не має змінювати лікування ХОЗЛ, супутні захворювання слід лікувати відповідно до загальних стандартів, незалежно від наявності ХОЗЛ.

- Серцево-судинні захворювання є частими та важливими супутніми захворюваннями при ХОЗЛ.

- Рак легень часто спостерігається у пацієнтів з ХОЗЛ і є основною причиною смерті.

- Щорічна низькодозова КТ (НДКТ) рекомендується для скринінгу раку легень у пацієнтів з ХОЗЛ через куріння відповідно до рекомендацій для населення в цілому

- Щорічна НДКТ не рекомендується для скринінгу раку легень у пацієнтів із ХОЗЛ з причин, не пов'язаних із курінням, через недостатність даних для встановлення користі над шкодою

- Остеопороз та депресія/тривожність є поширеними важливими супутніми захворюваннями при ХОЗЛ, які часто лишаються недіагностованими, та погіршують загальний стан здоров'я і прогноз.

- Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) пов'язана з підвищеним ризиком загострення та гіршим станом здоров'я.

- Коли ХОЗЛ є частиною плану лікування багатьох захворювань, слід звернути увагу на забезпечення простоти лікування та уникнення поліпрагмазії.

## ВСТУП

ХОЗЛ часто співіснує з іншими захворюваннями (супутніми захворюваннями), які погіршують прогноз.<sup>(1-8)</sup> Деякі з них виникають незалежно від ХОЗЛ, інші — можуть бути причинно-зв'язаними з ним — або за рахунок спільних факторів ризику, або за рахунок того, що одне захворювання фактично збільшує ризик іншого. Можливо, що ознаки ХОЗЛ є спільними з іншими захворюваннями, і тому цей механізм є зв'язком між ХОЗЛ і деякими супутніми захворюваннями.<sup>(9,10)</sup> Ризик розвитку супутнього захворювання може бути підвищений через наслідки ХОЗЛ, наприклад, зниження фізичної активності або тривале куріння. Незалежно від того, пов'язані ХОЗЛ та супутні захворювання, чи ні, ведення пацієнта з ХОЗЛ має включати виявлення та лікування супутніх захворювань. Важливо відзначити, що супутні захворювання із симптомами, також пов'язаними з ХОЗЛ, можуть бути пропущені, наприклад, серцева недостатність та рак легень (задишка) або депресія (слабкість та зниження фізичної активності).

Супутні захворювання поширені за будь-якого ступеня тяжкості ХОЗЛ<sup>(11)</sup>, і диференціальна діагностика часто може бути ускладнена. Наприклад, у хворого як з ХОЗЛ, так і з серцевою недостатністю, загострення ХОЗЛ може супроводжуватися погіршенням серцевої недостатності або *навпаки*. Хоча на ХОЗЛ негативно впливають множинні супутні захворювання, ХОЗЛ саме по собі є одним з найважливіших супутніх захворювань, що несприятливо впливає на наслідки інших захворювань. Наприклад, пацієнти із застійною серцевою недостатністю або пацієнти, яким проводили кардіологічні процедури, такі як аортокоронарне шунтування, мають більш високий показник захворюваності та смертності за наявності ХОЗЛ, ніж за його відсутності.<sup>(12,13)</sup>

Нижче наводиться короткий посібник з лікування деяких поширених супутніх захворювань, що розвиваються у пацієнтів з ХОЗЛ, стан яких стабільний. Даних рекомендацій може бути недостатньо для ведення всіх пацієнтів з ХОЗЛ, і вони не замінюють використання посібників із ведення кожного окремого супутнього захворювання.

## Серцево-судинні захворювання (ССЗ)

### Серцева недостатність

► Поширеність систолічної або діастолічної серцевої недостатності у хворих на ХОЗЛ коливається від 20 до 70%,<sup>(14)</sup> а її щорічна захворюваність становить від 3 до 4%. Розвиток серцевої недостатності є значним і незалежним предиктором смертності від усіх причин.

► Недіагностована серцева недостатність може імітувати або супроводжувати гостру ХОЗЛ; У 40% пацієнтів з ХОЗЛ, які перебувають на МВЛ через гіперкапнічну дихальну недостатність, є ознаки дисфункції лівого шлуночка.<sup>(15,16)</sup>

► Лікування  $\beta$ 1-блокаторами покращує виживаність при серцевій недостатності та рекомендоване пацієнтам із серцевою недостатністю які також мають ХОЗЛ. Селективні  $\beta$ 1-блокатори слід використовувати лише для лікування людей із ХОЗЛ, якщо вони схвалені серцево-судинні показання; не лише з метою запобігання загостренням ХОЗЛ..<sup>(17)</sup>

► Гостру серцеву недостатність слід лікувати відповідно до звичайних рекомендацій з лікування серцевої недостатності, оскільки немає доказів на підтримку альтернативної стратегії лікування. НІВЛ у поєднанні з традиційною терапією покращує результати як у пацієнтів з гіперкапнічною дихальною недостатністю внаслідок загострення ХОЗЛ, так і у пацієнтів із серцевою недостатністю та гострим набряком легень.

### Ішемічна хвороба серця (ІХС)

► ІХС слід підозрювати в усіх пацієнтів з ХОЗЛ залежно від їхнього профілю факторів ризику. Ризик розвитку серцево-судинних захворювань можна оцінити за допомогою калькулятора глобального ризику, який можна знайти на веб-сайті Національного інституту серця, легень і крові США<sup>(19)</sup> та розпочати лікування на основі поточних рекомендацій.

► Під час загострення ХОЗЛ та протягом як мінімум 90 днів після нього відзначається підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань (смерть, інфаркт міокарда, інсульт, нестабільна стенокардія, транзиторна ішемічна атака) у пацієнтів з високим ризиком супутньої ІХС.<sup>(20)</sup> Госпіталізація з приводу загострення ХОЗЛ пов'язана з 90-денною смертністю від гострого інфаркту міокарда, ішемічного інсульту та внутрішньочерепного крововиливу.<sup>(21)</sup> Пацієнти, у яких ізольовано виявляються аномальні серцеві тропоніни, мають підвищений ризик несприятливих наслідків, включаючи короткострокову (30-денну) та довгострокову смертність.<sup>(22,20)</sup>

► Лікування ІХС має проводитися відповідно до рекомендацій незалежно від наявності ХОЗЛ і *навпаки*.

### Аритмії

► Серцеві аритмії дуже поширені при ХОЗЛ і *навпаки*.<sup>(24)</sup> Фібриляція передсердь зустрічається часто і пов'язана з нижчим значенням ОФВ1.<sup>(25)</sup>

► У пацієнтів з ХОЗЛ із вираженим погіршенням проявів задишки часто відмічається супутня фібриляція передсердь, яка може бути тригером або наслідком епізоду гострого загострення.<sup>(26)</sup>

► Наявність фібриляції передсердь не впливає на лікування ХОЗЛ. Бронходилататори раніше були описані як потенційно проаритмічні засоби<sup>(27,28)</sup> - проте наявні дані свідчать про загальний прийнятний профіль безпеки бета2-агоністів тривалої дії, антихолінергічних препаратів (і ІКС).<sup>(30-37)</sup> Тим не менш, слід з обережністю застосовувати БАКД<sup>(29,38)</sup> і теофілін, які можуть спровокувати фібриляцію передсердь і утруднити контроль частоти шлуночкових скорочень.<sup>(39-41)</sup>

### **Захворювання периферичних судин**

► Захворювання периферичних артерій (ЗПА) зазвичай пов'язане з атеросклеротичною хворобою серця і може мати серйозний вплив на функціональну активність, а також на якість життя пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(42)</sup>

► У великій когорті пацієнтів з ХОЗЛ всіх ступенів тяжкості у 8,8% було діагностовано ЗПА, що було вищим, ніж поширеність у контрольній групі без ХОЗЛ (1,8%).<sup>(42)</sup>

► Хворі на ХОЗЛ із ЗПА повідомляли про гірший функціональний стан та гірший стан здоров'я порівняно з хворими без ЗПА. Клініцисти повинні враховувати ЗПА у пацієнтів з ХОЗЛ та ризиком розвитку судинних захворювань та повністю розуміти їх функціональні порушення.

### **Артеріальна гіпертензія**

► Артеріальна гіпертензія, мабуть, є найчастішим супутнім захворюванням при ХОЗЛ і впливає на прогноз захворювання.<sup>(9,10)</sup> Діастолічна дисфункція в результаті субоптимально лікованої артеріальної гіпертензії може бути пов'язана з непереносимістю фізичного навантаження та мімічними симптомами, пов'язаними з важким загостренням, що провокує госпіталізацію з приводу ХОЗЛ.<sup>(14)</sup> Ці дані наголошують на важливості оптимального контролю артеріального тиску у пацієнтів з ХОЗЛ на тлі артеріальної гіпертензії.<sup>(43,44)</sup>

► Лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів з ХОЗЛ має проводитися відповідно до стандартних рекомендацій. Немає даних про те, що артеріальну гіпертензію слід лікувати інакше за наявності ХОЗЛ. В останніх рекомендаціях з лікування артеріальної гіпертензії роль терапії селективними β-адреноблокаторами висвітлена не дуже докладно. Немає жодних доказів того, що у пацієнтів з ХОЗЛ та підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань кардіоселективні бета-блокатори знижують користь від лікування БАТД або підвищують ризик розвитку серцево-судинних захворювань.<sup>(45)</sup>

► Лікування ХОЗЛ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією має проводитися як завжди, оскільки немає прямих доказів того, що ХОЗЛ слід лікувати інакше за наявності артеріальної гіпертензії.

## Рак легень

Рак легень є основною причиною смерті від злоякісних захворювань у всьому світі, причому від раку легень помирає більше, ніж від раку товстої кишки, молочної залози та простати разом узятих. Він спричиняє приблизно 1,6 мільйона смертей щороку у всьому світі.<sup>(46)</sup> На жаль, переважна більшість випадків раку легень діагностується на пізніх стадіях, що призводить до зниження показників загальної виживаності.<sup>(47)</sup> Тому первинна та вторинна профілактика, а також рання діагностика важливі для покращення показника виживаності. Є дані про взаємозв'язок між розвитком ХОЗЛ і раком легень, який систематично підтверджується в кількох епідеміологічних та обсерваційних когортних дослідженнях.<sup>(10,48,50)</sup> Ці два захворювання, ймовірно, мають загальне походження, ніж вплив тютюнокуріння. Генетична схильність, епігенетичні зміни метилювання ДНК, локальне хронічне запалення легень та аномальні механізми відновлення легень, присутні при ХОЗЛ, також вважаються найважливішими потенційними факторами розвитку раку легень.<sup>(51,53)</sup> Питання, чи пов'язаний визначений за допомогою спірометрії ступінь тяжкості обструкції дихальних шляхів прямо чи опосередковано з підвищеним ризиком розвитку раку легень, залишається спірним.<sup>(50,54)</sup> Взаємозв'язок між розвитком раку легень та ступенем тяжкості емфіземи сильніший, ніж між раком легень та ступенем тяжкості обструкції дихальних шляхів. Найбільший ризик відмічається у пацієнтів із одночасним розвитком емфіземи, діагностованої на КТ, та обструкції дихальних шляхів, що визначається при спірометрії.<sup>(55,56)</sup> Кращим профілактичним заходом для попередження раку легень (як і ХОЗЛ) є профілактика тютюнокуріння, а курців – відмова від куріння.<sup>(57)</sup>

Деякі дослідження з використанням низькодозової КТ органів грудної клітки (LDCT) показали покращення виживаності. Цільова група з профілактичних послуг США (USPSTF) оновила свої рекомендації щодо скринінгу на рак легень у 2021 році.<sup>(61)</sup> Їхня рекомендація базувалась на систематичному огляді, в якому вивчалася точність скринінгу на рак легень з урахуванням користі та шкоди, пов'язаних зі скринінгом на рак легень. USPSTF також замовила спільні дослідження з моделювання в Мережі втручання та спостереження за моделюванням раку та спостереження (CISNET) Національного інституту раку (NCI) для визначення оптимального віку для початку та закінчення скринінгу раку легень, оптимального інтервалу для скринінгу, а також для оцінки відносної користі та шкоди різних стратегій скринінгу. USPSTF наразі рекомендує проводити щорічний скринінг на рак легень за допомогою LDCT у дорослих у віці 50-80 років, які мають стаж куріння 20 пачко-років і в даний час курять або кинули курити протягом останніх 15 років. Вони рекомендують припинити скринінг, якщо людина не курить протягом 15 років або у неї з'являються проблеми зі здоров'ям, які суттєво обмежують тривалість життя чи здатність або бажання пройти лікувальну операцію на легенях. Крім того, аналіз моделювання CISNET підтримує проведення скринінгу у молодшому віці з нижчим тягарем куріння для усунення поточних расових та гендерних відмінностей, які існують при скринінгу раку легень.<sup>(61,65)</sup>

У пацієнтів з ХОЗЛ, пов'язаною з курінням, щорічний скринінг на рак легень за допомогою низькодозованої комп'ютерної томографії слід проводити у віці 50-80 років з історією куріння протягом 20 років щонайменше пачки цигарок на добу або які кинули курити протягом останніх 15 років. Повідомлялося також, що ХОЗЛ є незалежним фактором ризику захворюваності на рак легень в осіб, які ніколи не курили.<sup>(66,67)</sup> Фактори ризику включають вплив біопалива, пасивне куріння, радон, забруднення повітря, наявність раку легень в сімейному анамнезі та вплив азбесту. Рутинний щорічний скринінг за допомогою низькодозованої комп'ютерної томографії не проводився у пацієнтів з ХОЗЛ, які ніколи не курили, і щорічний скринінг за допомогою низькодозованої комп'ютерної томографії наразі не рекомендується, оскільки можлива шкода від скринінгу, ймовірно, переважає можливу користь від раннього діагностування раку легень.<sup>(68)</sup>

Хоча ця рекомендація підтримується кількома великими медичними товариствами, залишається декілька важливих питань. У кількох дослідженнях було висловлено припущення, що результати КТ-скринінгу могли б покращитися, якби до поточних критеріїв скринінгу були додані додаткові параметри, такі як вік, стаж куріння, ІМТ, наявність обструкції дихальних шляхів та/або емфіземи, а також рак легень в сімейному анамнезі.<sup>(69,70)</sup>

Впровадження програми скринінгу, де це можливо, може бути доцільним, але воно повинно здійснюватися у відповідних умовах, щоб уникнути гіпердіагностики, збільшення захворюваності та смертності при непотрібних діагностичних процедурах доброякісних аномалій, занепокоєння та неповного подальшого спостереження, як це було запропоновано дослідженнями на базі центрів медичної допомоги.<sup>(71)</sup> З іншого боку, результати одного данського дослідження показали, що участь у програмі скринінгу раку легень значно сприяє утриманню від куріння,<sup>(72)</sup> а огляд різних досліджень показав, що відмова від куріння під час скринінгу за допомогою низькодозованої комп'ютерної томографії призводить до поліпшення значень спірометрії, а також до зменшення мікрочужиків, що спостерігаються на КТ на початку дослідження, що чинить сприятливий вплив на рак легень та ХОЗЛ.<sup>(57)</sup> Відмова від куріння в рамках програм скринінгу з використанням комп'ютерної томографії може мати користь. (Таблиця 6.1).

### Таблиця 6.1. Загальні фактори ризику розвитку раку легень

- Вік > 55
- Стаж куріння протягом понад 30 років щонайменше пачки цигарок на добу
- Наявність емфіземи на КТ
- Наявність обмеження повітряного потоку ОФВ1/ФЖЄЛ < 0,7
- ІМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>
- Рак легень в сімейному анамнезі



### ***Інгаляційні кортикостероїди (ІКС) та захворюваність на рак легень***

ІКС рекомендуються деяким пацієнтам з ХОЗЛ, і їхній потенційний вплив на розвиток раку легень є предметом суперечливих дискусій. Декілька ретроспективних аналізів великих баз даних або обсерваційних когорт<sup>(73)</sup> показали зниження ризику розвитку раку легень при використанні ІКС, але в усіх дослідженнях впливові фактори не завжди контролювались.<sup>(74-79)</sup> Повідомлялося про більш виражений захисний ефект ІКС у колишніх курців порівняно з нинішніми курцями,<sup>(77)</sup> в осіб з супутнім діагнозом БА<sup>(79)</sup> або у пацієнтів, яким призначено більш високі дози ІКС.<sup>(78)</sup> У систематичному огляді, що включав два обсерваційних дослідження та 4 РКД, повідомляється про захисний ефект ІКС щодо ризику раку легень в обсерваційних дослідженнях, в яких використовувалися вищі дози ІКС, але про відсутність користі в РКД.<sup>(80)</sup> Аналіз розроблений для того, щоб уникнути систематичної помилки того, хто вижив,<sup>(81)</sup> а результати обсерваційного дослідження (> 65 000 пацієнтів) не показали впливу використання ІКС на захворюваність на рак легень.<sup>(89)</sup> Навпаки, в одному дослідженні з вивчення баз даних повідомлялося про підвищений ризик розвитку раку легень у пацієнтів, яким було призначено ІКС, порівняно з пацієнтами, яким ІКС не призначали.<sup>(83)</sup> У звітах масштабних проспективних РКД, присвячених зниженню функції легень, скороченню частоти загострень або смертності, проведених за участю пацієнтів з ХОЗЛ помірного або тяжкого ступеня, в яких причини смерті аналізувалися за допомогою клінічних комітетів з оцінки кінцевих точок, не повідомлялося про відсутність відмінностей у показниках смертності від раку у пацієнтів, рандомізованих в групу ІКС у порівнянні з пацієнтами, які не отримували ІКС.<sup>(31,33,37,84-89)</sup>

Суперечливі результати обсерваційних досліджень та РКД, ймовірно, пов'язані з відмінностями у популяціях пацієнтів, характеристичі ризику розвитку раку легень, часі спостереження (короткішим в інтервенційних дослідженнях), впливі систематичної помилки того, хто вижив, та жорсткості, що використовується для виявлення раку легень. Ґрунтуючись на наявних даних, ІКС, мабуть, не збільшує або знижує ризик раку легень в очікуванні досліджень, адекватно спланованих для з'ясування цих важливих питань.

### **Бронхоектатична хвороба**

▶ Зі збільшенням використання КТ для оцінки пацієнтів з ХОЗЛ спостерігається зростання кількості випадків виявлення раніше не діагностованої бронхоектатичної хвороби.<sup>(87)</sup> Поширеність бронхоектатичної хвороби у пацієнтів з ХОЗЛ була проаналізована у кількох дослідженнях із отриманням суперечливих результатів в діапазоні від 20% до 69% (середня поширеність становила 54,3%).<sup>(88)</sup>

▶ Наразі залишається невідомим, чи має цей діагноз, що базується на радіологічних критеріях, таке саме значення, що і клінічний діагноз бронхоектатичної хвороби. У двох систематичних оглядах та метааналізах порівнювалися характеристики хворих на ХОЗЛ з бронхоектатичною хворобою та без неї. Результати показали, що пацієнти з ХОЗЛ та супутньою бронхоектатичною хворобою частіше є чоловіками з більш тривалим стажем

куріння, більшою добовою продукцією мокротиння, більш частими загостреннями, гіршою функцією легень, більш високим рівнем біомаркерів запалення, більш хронічною колонізацією потенційно небезпечними мікроорганізмами, більш високим рівнем виділення *Pseudomonas aeruginosa* та підвищеною смертністю.<sup>(83,89)</sup>

▶ Лікування бронхоектатичної хвороби має проводитися відповідно до стандартних рекомендацій.

▶ Що стосується лікування ХОЗЛ, деякі пацієнти можуть потребувати більш агресивної та тривалої антибіотикотерапії. ІКС можуть не призначатися пацієнтам із бактеріальною колонізацією чи рецидивуючими інфекціями нижніх дихальних шляхів.

### **Обструктивне апное сну**

▶ Поширеність ХОЗЛ серед дорослих у США становить 13,9%, а синдром обструктивного апное сну (ОАС), розладу сну, що характеризується повторюваними епізодами закриття верхніх дихальних шляхів, вражає від 9% до 26% дорослого населення у США.<sup>(92)</sup>

▶ Пацієнти з ХОЗЛ та ОАС мають гірший прогноз, ніж пацієнти з одним із цих станів.<sup>(93)</sup> Під час сну пацієнти з ХОЗЛ та ОАС частіше страждають від кисневої десатурації та мають більший загальний час сну з гіпоксемією та гіперкапнією, ніж пацієнти з ОАС без ХОЗЛ.<sup>(94)</sup>

▶ Апное у пацієнтів з ОАС та ХОЗЛ характеризується більш вираженою гіпоксемією та частими серцевими аритміями.<sup>(95)</sup> Крім того, у пацієнтів з поєднанням ХОЗЛ та ОАС частіше розвивається легенева гіпертензія<sup>(96,97)</sup> в денний час, ніж у пацієнтів тільки з ОАС або тільки з ХОЗЛ.

▶ Повідомлялося, що використання вентиляції з позитивним тиском у пацієнтів з ХОЗЛ та ОАС знижує кількість госпіталізацій з усіх причин, звернень до відділення невідкладної допомоги, частоту помірних або тяжких загострень та пов'язаних з ними витрат на систему охорони здоров'я.<sup>(98,99)</sup>

### **Пародонтит і гігієна зубів**

Зв'язок між розвитком ХОЗЛ і пародонтиту відмічався в основному в стоматологічній літературі, хоча питання у тому, чи відображає це загальні причинні фактори, такі як вік, статус куріння та соціально-економічні обставини, залишається спірним. Хоча обидва стани мають загальний (нейтрофільний) взаємозв'язок, важко встановити, чи відображає це причину або наслідок.<sup>(100)</sup> У більш повному дослідженні дані підтвердили загальну патофізіологію періодонтиту та ХОЗЛ з аналогічною аберантною функцією нейтрофілів, особливо у поєднанні з дефіцитом альфа-1-антитрипсину.<sup>(101)</sup>

Ризик розвитку пародонтиту збільшується зі збільшенням кількості звернень до відділення невідкладної допомоги з приводу ХОЗЛ.<sup>(102)</sup> Високий рівень антитіл до поширених пародонтологічних патогенів пов'язаний із меншою частотою загострень ХОЗЛ.<sup>(103)</sup> У недавньому систематичному огляді дані низького та середнього рівня свідчать про те, що лікування пародонтиту

пов'язане з повільнішим зниженням функції легень, зниженням частоти загострень та меншим використанням ресурсів охорони здоров'я у пацієнтів з ХОЗЛ та хронічним пародонтитом.<sup>(104)</sup> За відсутності ефективного лікування ХОЗЛ важко довести протилежне.

Проте пародонтит часто зустрічається при ХОЗЛ і часто вимагає самостійного лікування, що може призвести до зниження частоти загострень.

### **Метаболічний синдром та ЦД**

▶ Дослідження показали, що метаболічний синдром та маніфестний діабет частіше зустрічаються при ХОЗЛ, і останній, ймовірно, впливає на прогноз.<sup>(3)</sup>

▶ Інсулінорезистентність була пов'язана з підвищеним ризиком ХОЗЛ у жінок, а не у чоловіків.<sup>(105)</sup>

▶ За оцінками, поширеність метаболічного синдрому становить понад 30%.<sup>(106)</sup>

▶ Лікування діабету слід проводити відповідно до стандартних рекомендацій для діабетиків. Лікування ХОЗЛ слід проводити як зазвичай.

### **Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ)**

▶ ГЕРХ є незалежним фактором ризику загострень та пов'язана з погіршенням стану здоров'я.<sup>(107-109)</sup> Механізми, відповідальні за підвищений ризик загострень, наразі повністю не встановлено.

▶ Інгібітори протонної помпи часто використовуються для лікування ГЕРХ. Одне невелике сліпе дослідження показало, що ці агенти знижують ризик загострення,<sup>(110)</sup> але їхня цінність у запобіганні цим подіям залишається спірною. Найбільш ефективне лікування цього стану при ХОЗЛ ще належить встановити.<sup>(111,112)</sup>

### **Остеопороз**

▶ Остеопороз є важливим та поширеним супутнім захворюванням,<sup>(2,9)</sup> що часто не діагностується<sup>(113)</sup> та пов'язане з поганим станом здоров'я та прогнозом.

▶ Остеопороз часто пов'язаний з емфіземою,<sup>(114)</sup> зниженням ІМТ<sup>(115)</sup> та низькою кількістю жирової тканини.<sup>(116)</sup> Низька мінеральна щільність кісткової тканини та переломи зазвичай спостерігаються у пацієнтів з ХОЗЛ навіть після поправки на прийом стероїдів, вік, стаж куріння в пачко-роках, стан куріння та загострення.

▶ Лікування остеопорозу слід проводити відповідно до стандартних рекомендацій.

▶ Лікування ХОЗЛ слід проводити як зазвичай, незважаючи на наявність остеопорозу. Взаємозв'язок між застосуванням ІКС та переломами був виявлений у фармакоепідеміологічних дослідженнях; проте, у цих дослідженнях не повністю враховувався ступінь тяжкості ХОЗЛ або загострень та їхнє лікування.

► Системні кортикостероїди значно підвищують ризик розвитку остеопорозу, тому повторних курсів при загостренні ХОЗЛ слід по можливості уникати.

### **Анемія**

Анемія часто зустрічається у пацієнтів з ХОЗЛ, її поширеність становить від 75% до 34%.<sup>(119)</sup> Пацієнти з ХОЗЛ та анемією, як правило, старшого віку, мають частіші кардіометаболічні супутні захворювання, більш виражену задишку, гіршу якість життя та обструкцію дихальних шляхів, знижену переносимість фізичних навантажень, підвищений ризик тяжких загострень та вищу смертність.<sup>(119-125)</sup>

Анемія через хронічне захворювання є найбільш поширеним типом, що спостерігається при ХОЗЛ, після чого відмічається залізодефіцитна анемія,<sup>(126,127)</sup> і в основному вона пов'язана з хронічним системним запаленням та порушенням використання заліза. Проте, слід вивчати інші можливі оборотні фактори, включаючи тривале застосування кисню, теофіліну, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, інгібіторів рецепторів ангіотензину II, ниркову дисфункцію та андрогени.<sup>(128-136)</sup>

Хоча встановлено, що анемія є важливим супутнім захворюванням при ХОЗЛ, оптимальні рівні гемоглобіну та гематокриту у цих пацієнтів наразі не визначені, а також неясно, чи впливає її корекція на результати. Проте, оцінка гемоглобіну рекомендується, особливо у пацієнтів із тяжким ураженням. Якщо діагностовано анемію, рекомендується систематичний пошук причини, що піддається лікуванню, відповідно до належних клінічних рекомендацій.

### **Поліцитемія**

Вторинна поліцитемія вже давно визнана поширеним супутнім захворюванням при ХОЗЛ із зареєстрованою поширеністю від 6% до 10,2% у амбулаторних пацієнтів з ХОЗЛ (при визначенні гемоглобіну  $\geq 17$  г/дл у чоловіків та  $\geq 15$  г/дл у жінок).<sup>(121,123,137)</sup> Цікаво, що у когортах COPDGene 9,2% чоловіків та 3,5% жінок мали вторинну поліцитемію.<sup>(128)</sup> Хоча поширеність поліцитемії при ХОЗЛ знизилася після проведення тривалої кисневої терапії (LTOT),<sup>(129)</sup> в одному дослідженні повідомлялося про поширеність серед 8,4% у пацієнтів з тяжкою ХОЗЛ, які отримують LTOT.<sup>(122)</sup>

Дані великої когорти (когорти COPDGene) пацієнтів з ХОЗЛ помірного або дуже тяжкого ступеня вказують на те, що чоловіча стать, вживання тютюну, проживання на високогір'ї (наприклад, в Денвері, шт. Колорадо, США), порушення DLco та тяжка гіпоксемія були пов'язані з підвищеним ризиком вторинної поліцитемії, тоді як проведення LTOT було пов'язане зі зниженим ризиком поліцитемії.<sup>(128)</sup> Співіснування обструктивного апное сну також було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку поліцитемії у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(140)</sup> Куріння спричиняє збільшення рівня карбоксигемоглобіну, тим самим збільшуючи масу еритроцитів та ризик розвитку вторинної поліцитемії у пацієнтів з ХОЗЛ.<sup>(141,142)</sup>

Вторинна поліцитемія при ХОЗЛ може бути пов'язана з легеневою гіпертензією<sup>(143,144)</sup>, венозною тромбоемболією,<sup>(144)</sup> та смертністю.<sup>(145,146)</sup> Однак ці дані слід інтерпретувати з обережністю, оскільки вторинна поліцитемія може бути пов'язана з наявністю тяжкої некоригованої гіпоксемії, яка є предиктором смертності при ХОЗЛ, а також наявністю супутнього інтерстиціального захворювання легень або легенево-судинного захворювання.

При ХОЗЛ, якщо є вторинна поліцитемія, слід провести ретельну оцінку, щоб визначити наявність некоригованої гіпоксемії або виключити наявність будь-яких супутніх захворювань, що потребують специфічного втручання.

### **Тривожність та депресія**

▶ Тривожність та депресія — одні з найголовніших та недостатньо діагностованих супутніх захворювань при ХОЗЛ,<sup>(147-150)</sup> і обидва ці стани пов'язані з несприятливим прогнозом,<sup>(149,151)</sup> молодшим віком, жіночою статтю, статусом куріння, низьким ОФВ1, кашлем, вищим показником SGRQ та серцево-судинними захворюваннями в анамнезі.<sup>(147,150,152)</sup>

▶ Немає жодних доказів того, що тривожність та депресію слід лікувати по-різному за наявності ХОЗЛ.

▶ Лікування ХОЗЛ у пацієнтів з психологічними розладами слід проводити як зазвичай. Слід наголосити на потенційному впливі легеневої реабілітації, оскільки дослідження показали, що фізичні вправи чинять сприятливий вплив на депресію в цілому.<sup>(153,154)</sup>

▶ ХОЗЛ дуже поширене у пацієнтів з іншими психічними захворюваннями, які часто не діагностуються та не лікуються.<sup>(155,156)</sup>

▶ Систематичний огляд показав, що пацієнти з ХОЗЛ у 1,9 разу частіше скоюють самогубства, ніж пацієнти без ХОЗЛ.<sup>(157)</sup>

▶ Після встановлення діагнозу ХОЗЛ у пацієнтів з більшою ймовірністю розвинеться депресія, і ризик вищий у пацієнтів з тяжкою задишкою.<sup>(158)</sup>

### **Порушення когнітивної функції**

▶ Порушення когнітивної функції (ПКФ) часто зустрічаються у пацієнтів із ХОЗЛ.<sup>(159)</sup> Передбачається, що середня поширеність становить 32%.<sup>(160)</sup> Поширеність та ступінь тяжкості варіюють залежно від типу оцінки.<sup>(161)</sup> Велике нейропсихологічне тестування передбачає, що до 56% пацієнтів можуть страждати на ПКФ.<sup>(162,163)</sup> Лонгітюдні дослідження припускають наявність підвищеного ризику розвитку ПКФ при ХОЗЛ, що діагностується в середньому віці,<sup>(159,164)</sup> і пов'язують ХОЗЛ з розвитком деменції.<sup>(165)</sup>

▶ ПКФ відмічалось у пацієнтів при різних ступеня тяжкості за результатами спірометрії.<sup>(163)</sup>

▶ ПКФ було пов'язане з порушенням основних видів повсякденної діяльності,<sup>(167,167)</sup> та різною мірою пов'язаний з погіршенням стану здоров'я.<sup>(168,169)</sup>

▶ Співіснування ПКФ та ХОЗЛ було пов'язане з підвищеним ризиком госпіталізації<sup>473</sup> та збільшенням тривалості госпіталізації під час гострого загострення.<sup>(171)</sup>

▶ Вплив ПКФ на навички самопомоги у пацієнтів з ХОЗЛ залишається незрозумілим,<sup>(166)</sup> хоча неспроможність проведення інгаляції була пов'язана з ПКФ.<sup>(166)</sup>

### **Слабкість**

▶ Слабкість можна визначити як наявність п'яти компонентів: слабкість, повільність, виснаження, низька фізична активність та ненавмисна втрата ваги.<sup>(172)</sup>

▶ У когортному дослідженні поширеність слабкості серед пацієнтів з ХОЗЛ була вищою, ніж серед пацієнтів без ХОЗЛ, і це може допомогти виявити людей з ХОЗЛ із ризиком розвитку несприятливих подій.<sup>(173)</sup>

### **ХОЗЛ як частина мультиморбідності**

▶ Все більше людей в будь-якій популяції літнього віку страждатиме від мультиморбідності, яка визначається як наявність двох або більше хронічних станів, а ХОЗЛ присутній у більшості пацієнтів з мультиморбідністю.

▶ У пацієнтів з мультиморбідністю спостерігаються симптоми кількох захворювань, тому симптоми та ознаки складні та найчастіше пов'язані з кількома причинами як у хронічному стані, так і під час гострих станів.

▶ Немає жодних доказів того, що ХОЗЛ слід лікувати інакше, коли вона є частиною мультиморбідності; однак слід мати на увазі, що більшість доказів отримано під час випробувань за участю пацієнтів з ХОЗЛ як єдине значуще захворювання.<sup>(174)</sup>

▶ Лікування має бути простим у світлі нестерпної поліпрагмазії, на яку наражаються ці пацієнти.

### **Інші міркування**

▶ Розгляньте можливість перевірки наявності дефіциту вітаміну D у пацієнтів з ХОЗЛ.

## **РОЗДІЛ 7: COVID-19 ТА ХОЗЛ**

### **КЛЮЧОВІ ПОЛОЖЕННЯ:**

- Особам із ХОЗЛ, в яких з'являються або прогресують респіраторні симптоми, лихоманка і/або будь-які інші прояви, що можуть бути асоційовані з COVID-19, навіть якщо вони мають легкий перебіг, необхідно провести тестування і виключити факт зараження SARS-CoV-2.

- Пацієнти мають продовжувати приймати раніше призначені пероральні та інгаляційні респіраторні препарати для лікування ХОЗЛ.

- Під час періодів широкої поширеності COVID-19 у спільноті спірометрію слід проводити обмежено і тільки у пацієнтів, які потребують термінових або вкрай необхідних досліджень щодо діагностики ХОЗЛ і/або для оцінки стану функції легень перед проведенням інтервенційних процедур або операції.

- Фізичне дистанціювання, самоізоляція або «укриття на місці», які стали поширеними під час пандемії, не мають призводити до соціальної ізоляції та відмови від активності. Пацієнтам потрібно підтримувати зв'язок зі своїми друзями та родиною телекомунікаційно і залишатися фізично активними. Пацієнти також мають подбати про те, щоб забезпечити себе необхідними ліками.

- Треба заохочувати пацієнтів використовувати авторитетні ресурси для отримання медичної інформації щодо COVID-19 та його лікування.

- Пацієнту з ХОЗЛ необхідно надати відповідні рекомендації щодо дистанційного спостереження (телефоном/віртуального/онлайн) та роздрукований план дій.

## **ВСТУП**

Для пацієнтів з ХОЗЛ занепокоєння з приводу розвитку COVID-19, а також вплив пандемії на основні функції суспільства та (або) соціальних служб, пов'язаних зі своїм здоров'ям, створюють додаткові стресові фактори для їхнього стану. Пандемія COVID-19 ускладнила рутинне лікування та діагностику ХОЗЛ через скорочення кількості персоніфікованих консультацій, труднощів із проведенням спірометрії та обмежень у традиційних програмах легеневої реабілітації та лікування вдома. Пацієнти також зіткнулися з нестачею ліків.<sup>(1)</sup> Деякі служби охорони здоров'я все ще намагаються надолужити втрачене.

Досить велику кількість публікацій про вірус та його наслідки присвячено різкому поширенню вірусу SARS-CoV-2. Згодом знання розширилися, але поява різних штамів SARS-CoV-2 і вакцин обмежують інтерпретацію результатів досліджень, проведених на ранніх етапах пандемії. Заяви, зроблені в цій Главі, використовують опублікований підхід GOLD до огляду даних та ґрунтуються на найкращій оцінці наявних даних.

## **РИЗИК ЗАРАЖЕННЯ SARS-CoV-2**

Спайковий білок вірусу зв'язується з АПФ2 (ангіотензинперетворюючим ферментом 2) під час прикріплення вірусу до клітин-господарів, і цьому проникненню вірусу також сприяє трансмембранна протеаза серин 2 (TMPRSS2).<sup>(2)</sup> Відмінності в експресії АПФ2 та TMPRSS2 можуть модулювати індивідуальну сприйнятливість та клінічний перебіг інфекції SARS-CoV-2. Експресія мРНК АПФ2 збільшується при ХОЗЛ<sup>(3-5)</sup> та додатково збільшується у пацієнтів з ХОЗЛ з більш високим ІМТ та більш частими загостреннями.<sup>(6,7)</sup> Це може бути змодульовано із використанням ІКС.<sup>(3,8-10)</sup>

Досі остаточно не відомо, чи впливає ХОЗЛ на ризик зараження SARS-CoV-2. Дуже небагато популяційних досліджень з використанням випадкової вибірки оцінювали фактори ризику отримання позитивного результату тесту на SARS-CoV-2, в більшості з них розглядалися зразки пацієнтів, направлених на аналіз або у яких спостерігалися симптоми. Лише деякі з них містять інформацію про супутні захворювання. У всебічному огляді порівняли поширеність ХОЗЛ у пацієнтів з COVID-19 з поширеністю ХОЗЛ у пацієнтів із 16 країн з

високоякісними даними та не виявили істотних відмінностей в десяти країнах, більш високу поширеність ХОЗЛ у 4 країнах та нижчу поширеність у двох країнах.<sup>(11)</sup> Результати більшості досліджень за участю людей із спільноти, які пройшли тест на виявлення SARS-CoV-2, не виявили, що хронічне респіраторне захворювання є незалежним фактором ризику отримання позитивного результату тесту.<sup>(12,13)</sup> Щонайменше одне дослідження аткі результати показано.<sup>(14)</sup>

Багато досліджень, які повідомляють про супутні захворювання пацієнтів, госпіталізованих з приводу COVID-19, припускають нижчу поширеність ХОЗЛ, ніж можна було б очікувати, виходячи з поширеності серед популяції<sup>(15-17)</sup>; ці результати обмежені невеликими розмірами вибірки та неповними даними про супутні захворювання. Масштабне дослідження з вичерпними даними про супутні захворювання показало високу поширеність ХОЗЛ серед госпіталізованих пацієнтів (19%),<sup>(18)</sup> хоча у багатьох пацієнтів спостерігалась ціла низка супутніх захворювань. Додаткове дослідження в когорті 8,28 мільйонів пацієнтів на базі центру первинної медико-санітарної допомоги також показало наявність ХОЗЛ як незалежного ризику госпіталізації (HR 1,55; 95% ДІ 1,46-1,64).<sup>(14)</sup> Систематичний огляд, що включає лише високоякісні дослідження з усього світу, показав, що після підрахунку змішаних змінних у пацієнтів з ХОЗЛ виявлено дещо більший ризик госпіталізації (скориговане ставлення шансів (aOR) 1,45; 95% ДІ 1,30, 1,61).<sup>(11)</sup>

Також повідомлялося, що ХОЗЛ незалежно збільшує ризик розвитку тяжкого захворювання чи смерті у деяких серіях,<sup>(17-25)</sup> але не у всіх.<sup>(14,26-28)</sup> В глобальному масштабі, з огляду на високоякісні дослідження та після врахування змішаних параметрів, було виявлено, що пацієнти з ХОЗЛ мають дещо більший ризик госпіталізації до ВІТ (aOR 1,28; 95% ДІ 1,08, 1,51) та смертності (aOR 1,41; 95% ДІ 1,37, 1,65).<sup>(11)</sup> Було показано, що у пацієнтів з ХОЗЛ зниження функції легень, вищий бал за САТ, недостатня маса тіла, депресія та попереднє лікування ХОЗЛ у стаціонарі або спеціалізована медична допомога є факторами, що сприяють тяжкому перебігу COVID-19.<sup>(29)</sup>

Було запропоновано безліч факторів для пояснення підвищеного ризику несприятливих наслідків, включаючи погану прихильність до терапії в минулому, труднощі з самопомогою, обмежений доступ до медичної допомоги під час пандемії та знижений легеневий резерв.<sup>(30,31)</sup> Є дані про зниження кількості госпіталізацій з приводу ХОЗЛ під час пандемії.<sup>(22,32-34)</sup> Причини цього залишаються неясними, але пацієнтам із симптомами загострення слід проводити стандартне обстеження під час пандемії та, при необхідності, госпіталізацію.

У багатовимірному аналізі наявність ХОЗЛ в анамнезі, ймовірно, не збільшує ризик розвитку у пацієнтів тривалих симптомів після перенесеної гострої інфекції (COVID).<sup>(35,36)</sup>

В даний час немає рецензованих досліджень, в яких оцінювався б вплив куріння на ризик зараження SARS-CoV-2, але дослідження показують, що



куріння пов'язане з підвищеною тяжкістю захворювання та ризиком смерті у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19.<sup>(37,38)</sup>

Таким чином, згідно з наявними даними, пацієнти з ХОЗЛ не мають значного підвищеного ризику зараження SARSCoV-2, але це може відображати ефект захисних стратегій. Вони мають підвищений ризик госпіталізації з приводу COVID-19 і можуть мати підвищений ризик розвитку тяжких захворювань і смерті.

## **ОБСТЕЖЕННЯ**

### **Тест для діагностики коронавірусної інфекції (SARS-CoV-2)**

Пацієнтів з ХОЗЛ, у яких відмічаються респіраторні симптоми, лихоманка або інші симптоми, що вказують на зараження SARS-CoV-2, навіть у легкій формі, слід обстежити на можливу інфекцію (**Рис. 7.1**). Повідомлялося про хибно-негативні результати ПЛР тестів в режимі реального часу у пацієнтів з результатами КТ на хвилі COVID-19, які зрештою дали позитивний результат при серійному відборі проб.<sup>(39)</sup> Якщо пацієнти з ХОЗЛ контактували з кимось із відомою інфекцією COVID-19, їм слід зв'язатися зі своїм лікарем, щоб визначити необхідність проходження спеціального тесту. Тест на антитіла може бути проведений для підтримки клінічної оцінки пацієнтів із пізнім зверненням.

Виявлення РНК SARS-CoV-2 не виключає можливості коінфекції іншими респіраторними патогенами.<sup>(40)</sup> Центри США з контролю та профілактики захворювань (CDC) рекомендують проведення тестів на виявлення інших причин респіраторних захворювань на додаток до тесту на виявлення SARS-CoV-2 залежно від віку пацієнта, пори року чи клінічних умов.

У деяких пацієнтів спостерігається реактивація тривалого вірусоносійства або повторне інфікування, що може бути пов'язане з супутніми захворюваннями або ліками, що пригнічують імунну відповідь.<sup>(41)</sup> Повторний тест слід проводити пацієнтам з підозрою на рецидив або повторне інфікування COVID-19.

Мікробіом легень у пацієнтів з ХОЗЛ відрізняється від такого у пацієнтів без ХОЗЛ.<sup>(42)</sup> Мікробіом легень може змінювати імунну реакцію на вірусні інфекції, але на сьогоднішній день немає прямих доказів ролі мікробіома легень у модифікації захворювання на COVID-19<sup>(43)</sup> або його потенційного впливу на людей з ХОЗЛ.

### **Спірометрія та тестування легеневої функції**

Виконання спірометрії та дослідження функції легень може призвести до передачі SARS-CoV-2 через кашель та утворення крапель під час тестів.<sup>(44,45)</sup> У періоди високої поширеності COVID-19 у суспільстві спірометрія повинна бути обмежена пацієнтами, яким потрібні термінові або необхідні тести для діагностики ХОЗЛ та/або з метою оцінки стану функції легень перед інтервенційними процедурами або хірургічним втручанням. ATS та ERS надали рекомендації щодо тестування та запобіжних заходів, які слід вжити.<sup>(44,45)</sup> По можливості пацієнти повинні пройти ПЛР тест в режимі реального часу на

виявлення SARS-CoV-2 та отримати результати до проведення тесту. Пацієнтам, у яких результат ПЛР тесту в режимі реального часу позитивний, зазвичай слід відкласти проведення тесту до отримання негативного результату. Оскільки поширеність COVID-19 змінюється з часом, необхідно переоцінити операційні процедури та можливе відновлення рутинної спірометрії.<sup>(46-48)</sup>

У разі неможливості рутинного проведення спірометрії для підтвердження або спростування можливого діагнозу ХОЗЛ можна використовувати вимірювання максимальної швидкості видиху (МШВ) в домашніх умовах у поєднанні із затвердженими опитувальниками пацієнтів.<sup>(49-52)</sup> Проте, МШВ погано корелює з результатами спірометрії,<sup>(53-55)</sup> має низьку специфічність<sup>(56)</sup> і не дозволяє диференціювати обструктивні та рестриктивні порушення функції легень. При постановці діагнозу ХОЗЛ обструкція дихальних шляхів також може бути підтверджена за допомогою персональних електронних портативних спірометрів<sup>(57,58)</sup>. При цьому пацієнтів слід проінструктувати, як користуватися пристроєм, та здійснювати за ними спостереження вдома за допомогою технології відеоконференцв'язку.

### **Бронхоскопія**

Деяким пацієнтам з ХОЗЛ під час пандемії COVID-19 може бути необхідною діагностична та лікувальна бронхоскопія. Планову бронхоскопію слід відкласти, поки пацієнти не отримають негативний результат ПЛР-тесту.<sup>(59,60)</sup> У невідкладних випадках, коли статус інфекції COVID-19 невідомий, усі випадки слід вести так, ніби результат ПЛР-тесту був позитивним. За наявності слід використовувати одноразовий бронхоскоп,<sup>(59)</sup> а персонал має носити засоби індивідуального захисту.

### **Радіологія**

Рентгенографія органів грудної клітки нечутлива при легкій або ранній стадії інфекції COVID-19<sup>(61)</sup> і зазвичай не призначається як скринінг-тест на COVID-19 у пацієнтів без симптомів. Рентгенографія органів грудної клітки показана людям з ХОЗЛ та з помірними або тяжкими симптомами COVID-19, а також пацієнтам з ознаками погіршення стану органів дихання (**Рис. 7.1**).<sup>(62)</sup> Зміни перебігу пневмонії, викликані COVID-19, переважно двосторонні.<sup>(63)</sup> Рентгенографія органів грудної клітки може бути доцільною для виключення або підтвердження альтернативних діагнозів (наприклад, крупозної пневмонії, пневмотораксу або плеврального випоту). УЗД легень біля ліжка хворого може проводитись для виявлення легеневих проявів COVID-19.<sup>(64)</sup>

Скринінг за допомогою КТ може показати ознаки пневмонії в пацієнтів без симптомів, інфікованих SARS-CoV-2<sup>(65)</sup>. У пацієнтів з результатами КТ на хвилі COVID-19 повідомлялося про хибно-негативні результати ПЛР тесту в режимі реального часу. Зрештою ПЛР тест показав позитивний результат.<sup>(39)</sup> Було надано рекомендації щодо використання КТ як частини діагностичного тестування та оцінки тяжкості перебігу COVID-19. Особлива увага пацієнтам із ХОЗЛ не приділяється. Були розглянуті початкові ознаки COVID-19 на КТ та їх

прогресування з плином часу.<sup>(66)</sup> У пацієнтів з ХОЗЛ та COVID-19 відзначається підвищена кількість затемнень на зразок матового скла, локального плямистого затемнення та інтерстиціальних аномалій на сканах КТ порівняно з пацієнтами без ХОЗЛ.<sup>(67)</sup> У невеликій серії випадків, які відзначались у пацієнтів з емфіземою та COVID-19, було виявлено, що у багатьох з них були двосторонні помутніння на зразок матового скла з ділянками консолідації; однак картина постійно змінювалась, і у пацієнтів відмічалось більш виражене захворювання в легенях.<sup>(68)</sup>

Доступність КТ може бути обмежена вимогами інфекційного контролю,<sup>(69)</sup> а там, де доступ до КТ обмежений, рентгенографія органів грудної клітки може бути кращим варіантом для пацієнтів з COVID-19, якщо ознаки погіршення дихання не виправдовують використання КТ. Повідомлялося про почастишання випадків тромбозу глибоких вен та легеневої тромбоемболії у пацієнтів з COVID-19,<sup>(70-75)</sup> При підозрі на емболію легеневої артерії слід виконати КТ-ангіографію органів грудної клітки.

**Таблиця 7.1. Ключові положення лікування стабільного ХОЗЛ під час пандемії COVID 19**

<b>Стратегії захисту</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Дотримуйтесь основних заходів інфекційного контролю</li> <li>● Носіть маску для обличчя</li> <li>● Розгляньте можливість забезпечити самоізоляцію / укриття на місці</li> <li>● Забезпечте вакцинацію проти COVID-19 відповідно до національних рекомендацій</li> </ul>
<b>Обстеження</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Тільки необхідна спірометрія в періоди високої поширеності COVID-19</li> </ul>
<b>Медикаментозна терапія</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Забезпечте достатні запаси ліків</li> <li>● Продовжіть терапію без змін, включаючи ІКС</li> </ul>
<b>Немедикаментоз на терапія</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Забезпечте проведення щорічної вакцинації проти грипу</li> <li>● Підтримуйте фізичну активність</li> <li>●</li> </ul>

### **СТРАТЕГІЇ ЗАХИСТУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХОЗЛ**

Особи з ХОЗЛ повинні дотримуватись основних заходів інфекційного контролю, щоб допомогти запобігти зараженню SARS-CoV-2, включаючи соціальне дистанціювання та миття рук, які пов'язані зі зниженням захворюваності на COVID-19 (таблиця 7.1).<sup>(76)</sup> Під час стрімкого поширення COVID-19 серед населення носіння маски або пов'язки для обличчя може знизити ризик поширення інфекції (контроль джерела інфекції).<sup>(77)</sup> Ефективність масок та респіраторів для захисту пацієнтів від інфекції невідома, але як хірургічні маски, так і респіратори N95 були ефективними у запобіганні грипоподібним захворюванням та лабораторно підтвердженому грипу серед медичних працівників.<sup>(78)</sup> Американський коледж лікарів-пульмонологів,

Американська асоціація пульмонологів, ATS та Фонд з вивчення ХОЗЛ опублікували спільну заяву про важливість носіння масок для обличчя пацієнтами з хронічними захворюваннями легень у періоди стрімкого поширення COVID-19 під час пандемії.<sup>(79)</sup>

Носіння щільно прилеглої маски N95 створює додатковий супротив для вдиху. У пацієнтів з ХОЗЛ, які носили маску N95 протягом 10 хвилин у стані спокою, а потім 6 хвилин ходьби<sup>(80)</sup> відмічався несприятливий вплив на частоту дихання, периферичне насичення киснем і рівень CO<sub>2</sub> у повітрі, що видихається; проте носіння хірургічної маски не впливає на вентиляцію легень навіть у пацієнтів з тяжкою обструкцією дихальних шляхів,<sup>(81)</sup> і в цілому негативні наслідки використання тканинних або хірургічних масок для обличчя під час фізичної активності видаються незначними.<sup>(82)</sup> У деяких країнах, де носіння масок для обличчя було обов'язковим у певних умовах, можуть бути зроблені винятки для пацієнтів, які задихаються і не можуть носити маску; проте за потреби люди з ХОЗЛ повинні намагатися носити маски. У більшості випадків маска для обличчя, яка не повністю прилягає, або навіть лицьовий щиток можуть легше переноситись та бути ефективними.<sup>(83,84)</sup>

Якщо планується авіапереліт, пацієнтам, які отримують LTOT, слід дотримуватись звичайних правил,<sup>(85)</sup> хоча пацієнтам слід уникати поїздок, якщо в цьому немає крайньої необхідності. Додаткова киснетерапія має проводитись через назальну канюлю<sup>(86)</sup> із використанням хірургічної маски і за умови дотримання дистанції.

Самоізоляція або укриття на місці - це спосіб захистити людей, які надзвичайно вразливі до наслідків коронавірусу. Це альтернатива повномасштабним заходам фізичного дистанціювання чи ізоляції. Він був введений у деяких країнах для пацієнтів з тяжкою формою ХОЗЛ. У Великобританії пацієнтам з ХОЗЛ рекомендували самоізоляцію, якщо ОФВ1 становив < 50%, mMRC ≥ 3, в анамнезі була госпіталізація з приводу загострення або була потрібна LTOT або НШВЛ. Моделювання передбачає, що самоізоляція була ефективною стратегією захисту людей і контролю впливу SARS-CoV-2.<sup>(87)</sup> Якщо пацієнтів з ХОЗЛ просять самоізолюватись, важливо дати їм пораду про те, як вести активний спосіб життя і якнайбільше займатися спортом під час самоізоляції. Слід скласти плани для забезпечення продуктами харчування, ліками, киснем, підтримуючими медичними послугами та іншими предметами першої необхідності.

Особливі проблеми, ймовірно, виникнуть при самоізоляції в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, у тому числі той факт, що багато сімей не зможуть виділити окрему кімнату для осіб в групі високого ризику. Вони зможуть покладатися на дохід чи домашню підтримку, яку ці особи забезпечують.<sup>(88)</sup>

## Щеплення

Вакцини проти COVID-19 є високоефективними проти інфекції SARS-CoV-2, яка потребує, госпіталізації до відділення інтенсивної терапії, звернення до

відділення невідкладної допомоги або клініки невідкладної допомоги, у тому числі при хронічних респіраторних захворюваннях.<sup>(88)</sup> Пацієнтам з ХОЗЛ рекомендують вакцинацію проти COVID-19 відповідно до національних рекомендацій.

### **ДИФЕРЕНЦЮВАННЯ ІНФЕКЦІЇ COVID-19 ВІД ЩОДЕННИХ СИМПТОМІВ ХОЗЛ**

Відрізнити симптоми COVID-19 від звичайних симптомів ХОЗЛ може бути непросто. Кашель та задишка зустрічаються більш ніж у 60% пацієнтів з COVID-19, але зазвичай також супроводжуються лихоманкою (> 60% пацієнтів), а також втомою, сплутаністю свідомості, діареєю, нудотою, блюванням, болями у м'язах, аносмією, дисгевзією і головним болем.<sup>(18)</sup>

Симптоми COVID-19 спочатку можуть бути легкими, але може настати швидко погіршення функції легень (**Рис. 7.1**). Продромальний період, що характеризується легкими симптомами, особливо проблематичний у пацієнтів із основним ХОЗЛ, у яких, можливо, вже знижений резерв легень. Неможливість розпізнати продромальні симптоми може затримати діагностику на ранньому етапі. Попередні дані вказують на те, що пацієнти з ХОЗЛ, які повідомили про загострення та підозру на COVID-19, не часто проходили тест на її наявність.<sup>(90)</sup> Клініцист повинен мати високий індекс підозри для діагностики COVID-19 у пацієнтів з ХОЗЛ, які мають симптоми загострення, особливо якщо вони супроводжуються скаргами на лихоманку, порушення смаку або нюху або шлунково-кишкові захворювання.

Особливі труднощі викликає діагностика у разі наявності персистуючих симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ. Дослідження показало, що стан здоров'я повернувся до попереднього рівня лише у 65% осіб через 14-21 день після отримання позитивного результату тесту на SARS-CoV-2.<sup>(91)</sup> Деякі пацієнти продовжують відчувати кашель, стомлюваність та задишку протягом кількох тижнів, а менша кількість – протягом кількох місяців.<sup>(91-93)</sup> Подовження часу одужання частіше відмічалось у пацієнтів з множинними хронічними захворюваннями, але не було пов'язано з наявністю ХОЗЛ.<sup>(91)</sup>

### **ПІДТРИМУЮЧЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ХОЗЛ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19**

Використання інгаляційних та системних кортикостероїдів для профілактики та лікування ХОЗЛ під час пандемії COVID-19 викликає суперечки. ІКС мають загальний захисний ефект від загострень у хворих на ХОЗЛ із загостреннями в анамнезі (**глава 3**). Тим не менш, існує підвищений ризик розвитку пневмонії, пов'язаний з використанням ІКС, що спричиняє побоювання, що імуносупресія на фоні застосування ІКС може підвищити сприйнятливості до інфекційних захворювань у деяких людей.

Лабораторні експерименти показують, що кортикостероїди знижують продукцію противірусних інтерферонів (типу I та III), посилюючи реплікацію риновірусів та вірусів грипу.<sup>(94-96)</sup> Навпаки, інші дані лабораторних досліджень

показують, що кортикостероїди та бронходилататори тривалої дії можуть знижувати реплікацію коронавірусів, включаючи SARS-CoV-2.<sup>(97)</sup> Ці лабораторні експерименти, що передбачають потенційний захисний ефект ІКС від COVID-19, не були підтвержені у клінічних дослідженнях.

Систематичний огляд літератури не виявив клінічних досліджень за участю пацієнтів з ХОЗЛ щодо наявності взаємозв'язку між використанням ІКС та клінічними наслідками при коронавірусних інфекціях, включаючи COVID-19, атипичну пневмонію та близькосхідний респіраторний синдром (БСРС).<sup>(98)</sup> Нещодавнє дослідження показало, що використання ІКС при ХОЗЛ не мало захисного ефекту та підвищує ймовірність того, що він збільшує ризик розвитку COVID-19,<sup>(99)</sup> але результати, ймовірно, будуть змінені через призначення ІКС.<sup>(100)</sup> Систематичний огляд пізніших досліджень не виявив жодних доказів того, що призначення ІКС було пов'язане з найгіршими результатами,<sup>(11)</sup> однак висновки знову були обмежені аналогічними суперечливими результатами, відсутністю повідомлень та поправок на супутні захворювання, а також дослідженнями з невеликими розмірами вибірки. У пацієнтів, які не страждають на ХОЗЛ, застосування ІКС, ймовірно, знижує ризик госпіталізації або смерті та скорочує тривалість симптомів.<sup>(101)</sup> Немає переконливих даних на підтримку зміни підтримуючого фармакологічного лікування ХОЗЛ або зниження ризику розвитку COVID-19, або, навпаки, через побоювання, що фармакологічне лікування може збільшити ризик розвитку COVID-19.

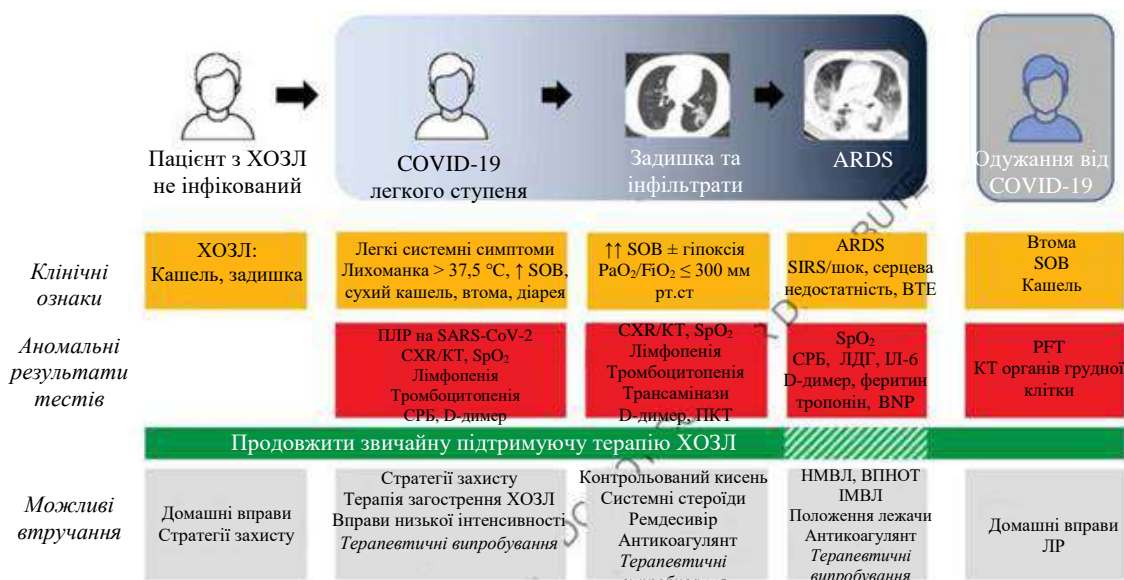
Так само немає даних про використання бронходилататорів тривалої дії, МХТД або БАТД, рофлуміласту, макролідів у пацієнтів з ХОЗЛ, а також клінічних наслідків/ризиків зараження SARS-CoV-2; таким чином, якщо не з'являться нові дані, ці пацієнти мають продовжувати приймати ліки, необхідні для лікування ХОЗЛ.

### **Використання небулайзерів**

Аерозольна терапія збільшує утворення крапель та ризик передачі хвороби. Хоча більша частина аерозолю, що випускається, виходить з пристрою,<sup>(102,103)</sup> існує ризик того, що пацієнти можуть видихати заражений аерозоль, а краплі, що утворюються при кашлі при використанні небулайзера, можуть ширше розсіюватися за рахунок газу, що рухається. Доведено, що свою життєздатність SARS-CoV-2 здатен зберігати в аерозолях до трьох годин.<sup>(104)</sup> Також повідомлялося про передачу вірусу медичним працівникам, які контактували з госпіталізованим пацієнтом з COVID-19, які отримували небулайзерну терапію.<sup>(105)</sup> Якщо можливе, замість небулайзерів для доставки ліків слід використовувати дозовані аерозольні інгалятори під тиском (ДАІп), сухопорошкові інгалятори (СПІ) та інгалятори «м'якого туману» (ІМТ). Ризик поширення інфекції через небулайзери серед інших людей у будинку пацієнта можна звести до мінімуму, уникаючи використання небулайзера у присутності інших людей та стежачи за тим, щоб небулайзер використовувався поблизу відкритих вікон або у місцях із підвищеною циркуляцією повітря.<sup>(106)</sup>

Небулайзери можуть бути потрібні пацієнтам при критичному перебігу COVID-19, які отримують штучну вентиляцію легень. У цьому випадку життєво важливо зберегти ланцюг у цілості та запобігти передачі вірусу. Використання МЕШ-небулайзера у пацієнтів, які перебувають на ШВЛ, дозволяє додавати ліки без розриву ланцюга для доставки препарату у вигляді аерозолю.<sup>(107)</sup>

Рис. 7.1. COVID-19 та ХОЗЛ



(ARDS, респіраторний дистрес-синдром дорослих; BNP, мозковий натрійуретичний пептид; СРБ, С-реактивний білок; КТ, комп'ютерна томографія; СХР, рентген органів грудної клітки; ВПНОТ, високопоточна назальна оксигенотерапія; ІЛ-6, інтерлейкін 6; ШВЛ, інвазивна штучна вентиляція легень; ЛДГ, лактатдегідрогеназа; НШВЛ, неінвазивна штучна вентиляція легень; ПКТ, прокальцитонін; PFT, дослідження функції легень; ЛР, легенева реабілітація; SOB, задишка; SpO<sub>2</sub>, периферичне насичення крові киснем; ВТЕ, венозна тромбоемболія. Передруковано з дозволу Американського торакального товариства.

Авторське право© 2020 American Thoracic Society. Всі права захищені.

Natrin et al. 2020. Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень: Звіт Наукового комітету GOLD за 2020 рік щодо COVID-19 та ХОЗЛ. Опубліковано перед друком: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.202009-3533SO>

«American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine» (Американський журнал респіраторної та реаніматологічної медицини) є офіційним журналом Американського торакального товариства

## НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ХОЗЛ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-19

Під час пандемії COVID-19 пацієнтам із ХОЗЛ слід продовжувати немедикаментозну терапію (Розділ 4).<sup>(108)</sup> Пацієнти мають отримувати щорічну вакцинацію проти грипу, хоча її проведення під час соціального дистанціювання може бути складним завданням.<sup>(109)</sup> Змінювати підходи до проведення паліативної терапії через COVID-19 не потрібно.

Багато програм ЛР було припинено під час пандемії, щоб знизити ризик поширення SARSCoV-2. Якщо показники захворюваності високі, реабілітація на базі центрів не є доцільною. Пацієнтам слід рекомендувати вести активний спосіб життя в домашніх умовах. Вони можуть отримувати підтримку в рамках програм реабілітації в домашніх умовах, які, хоч і менш ефективні, ніж

традиційна легенева реабілітація під наглядом (**Розділ 3**). Це краще, ніж зовсім не проводити реабілітацію. Технологічні рішення, такі як веб-додатки або програми для смартфонів,<sup>(110,111)</sup> можуть бути корисними для підтримки проведення реабілітації в домашніх умовах під час пандемії. У міру відновлення програм слід застосовувати загальні принципи контролю за інфекційними захворюваннями та дотримуватися місцевих рекомендацій.<sup>(112)</sup>

### **ОГЛЯД ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ COVID-1**

Щоб мінімізувати поширення SARS-CoV-2, багато закладів охорони здоров'я скоротили обсяг персоніфікованих візитів та запровадили дистанційні консультації онлайн, за допомогою телефону та відеозв'язку. Рутинний огляд пацієнтів з ХОЗЛ можна проводити дистанційно, і ми розробили інструмент для підтримки таких взаємодій, який включає інструкції, як підготуватися до дистанційного візиту,<sup>(113)</sup> розробити план проведення візиту з пацієнтом і надати стандартизований опитувальник для подальшого спостереження (див. розділ про подальші дії наприкінці **Розділ 7.**)

### **ЛІКУВАННЯ COVID-19 У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ**

РКД методів лікування COVID-19 були зосереджені на використанні противірусних та протизапальних препаратів. Деякі з них показали позитивні результати, у тому числі системні стероїди для лікування госпіталізованих пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19.<sup>(114)</sup> ВООЗ розробила практичний посібник<sup>(115)</sup> з лікування COVID-19, у якому наразі рекомендуються противірусні препарати, кортикостероїди, блокатори рецепторів ІЛ-6 і барицитиніб для лікування COVID-19. Європейське респіраторне товариство також розробило «живий» посібник із ведення госпіталізованих дорослих із COVID-19.<sup>(116)</sup> Аналіз ефективності цих методів лікування в підгрупах пацієнтів із ХОЗЛ не представлений.

***Коментар робочої групи:** станом на 01.09.2023 р. лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою барицитиніб в Україні не зареєстрований*

За відсутності даних з розбивкою по підгрупах ми рекомендуємо, щоб пацієнти з ХОЗЛ, яким діагностована коронавірусна хвороба (COVID-19), отримували лікування за тими самими стандартами лікування, що й інші пацієнти з COVID-19 (**таблиця 7.2**). Крім того, ми наголошуємо на тому, щоб пацієнти з ХОЗЛ були включені до РКД з вивчення методів лікування COVID-19 та щоб був представлений аналіз їх результатів по підгрупах.



**Таблиця 7.2. Ключові положення лікування пацієнтів з ХОЗЛ та підозрюваним або діагностованим COVID 19**

Тест на SARS-CoV-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>ПЛР тест виконується по слині або по мазку з носа при появі або погіршенні респіраторних симптомів, лихоманки та/або інших симптомів, які можуть бути пов'язані з COVID</li> </ul>
Інші обстеження	<ul style="list-style-type: none"> <li>Уникайте спірометрії, за винятком випадків нагальної потреби</li> <li>Розгляньте можливість проведення КТ при пневмонії, що спричинена COVID, для виключення інших діагнозів, наприклад, емболії легеневої артерії</li> <li>Уникайте бронхоскопії без потреби</li> <li>Оцініть коінфекцію</li> </ul>
Медикаментозна терапія ХОЗЛ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Забезпечте достатній запас ліків</li> <li>Продовжувати підтримуючу терапію без змін, включаючи ІКС</li> <li>При загостреннях використовуйте антибіотики та пероральні стероїди відповідно до рекомендацій</li> <li>По можливості уникайте розпилення</li> </ul>
Немедикаментозна терапія ХОЗЛ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Підтримуйте фізичну активність у міру можливості</li> </ul>
Стратегії захисту	<ul style="list-style-type: none"> <li>Зробіть щеплення від COVID-19 відповідно до національних рекомендацій</li> <li>Дотримуйтесь основних заходів профілактики інфекцій</li> <li>Дотримуйтесь фізичного дистанціювання</li> <li>Надягайте маску для обличчя</li> </ul>
Терапія COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> <li>Використовуйте противірусні кортикостероїди, блокатори рецепторів ІЛ-6 та барицитиніб, як рекомендовано для пацієнтів із COVID-19</li> <li>Використовуйте ВПНОТ або НШВЛ при дихальній недостатності, якщо це можливо</li> <li>Використовуйте інвазивну штучну вентиляцію легень, якщо ВПНОТ або НШВЛ виявились неефективними</li> <li>Реабілітація після COVID-19</li> <li>Забезпечте належне подальше спостереження після COVID-19</li> </ul>

### ЗАГОСТРЕННЯ ХОЗЛ

Профілактика та лікування загострень є важливими цілями лікування ХОЗЛ (Розділ 4). Інфекція COVID-19 створила унікальні перешкоди для запобігання та лікування загострень.<sup>(31)</sup> До них відносяться обмежений доступ до терапії через її використання для пацієнтів з COVID-19 без ХОЗЛ, збої у глобальних ланцюгах поставок та нездатність пацієнтів дозволити собі ліки через економічні труднощі, пов'язані з пандемією.<sup>(31)</sup> І навпаки, після того як більшість країн запровадили локдаун, а багато компаній скоротили обсяг виробництва, обсяги викидів забруднюючих речовин у повітря суттєво скоротилися, а якість повітря у навколишньому середовищі покращилася.<sup>(117)</sup> Це могло сприяти заявленому скороченню кількості госпіталізацій з приводу ХОЗЛ під час пандемії COVID-19.<sup>(32,33,118)</sup>

Коронавіруси входять до числа респіраторних вірусів, що викликають загострення ХОЗЛ.<sup>(119)</sup> На сьогоднішній день випадків інфікування MERS-CoV, SARS-CoV та SARS-CoV-2 при загостреннях ХОЗЛ не зареєстровано. Проте будь-які пацієнти з ХОЗЛ з інфекцією SARS CoV-2, які мають респіраторні симптоми, що потребують заміни підтримуючих препаратів, підпадають під визначення загострення (**Розділ 5**). Відрізнити симптоми типового загострення від COVID-19 може бути надзвичайно складно, оскільки багато симптомів є спільними. При підозрі на інфікування COVID-19 слід провести ПЛР тест в режимі реального часу. Якщо інфекція COVID-19 підтверджена, лікування COVID-19 має проводитися незалежно від наявності ХОЗЛ.

Інфекція SARS-CoV-2 викликає певну картину патофізіологічних змін, включаючи пошкодження судин, пневмоніт, пов'язаний з гіпоксемією, коагулопатію, високий рівень системного запалення (цитокіновий шторм) та мультиорганну недостатність.<sup>(120,121)</sup> Ці особливості сильно відрізняються від типових загострень ХОЗЛ.<sup>(122)</sup> Однак інфекція SARS-CoV-2 може нагадувати загострення ХОЗЛ. Гарячка, анорексія, міалгії та симптоми захворювань шлунково-кишкового тракту частіше спостерігаються при COVID-19, ніж при загостренні ХОЗЛ, тоді як утворення мокротиння трапляється рідше. Виражена лімфопенія є найчастішою ознакою інфекції SARS-CoV-2.<sup>(72,123)</sup> У пацієнтів з ХОЗЛ, у яких розвинулася COVID-19, відмічалась більш тяжка втома, задишка та діарея, ніж у пацієнтів без ХОЗЛ.<sup>(67)</sup>

У пацієнтів з COVID-19 лімфопенія, тромбоцитопенія, підвищений рівень D-димеру, СРБ, прокальцитоніну, креатинінкінази, трансаміназ, креатиніну та лактатдегідрогенази (ЛДГ) незалежним чином пов'язані з більш високим ризиком несприятливих наслідків.<sup>(124)</sup> Немає жодних підстав підозрювати, що у пацієнтів з ХОЗЛ та COVID-19 все по-іншому. (**Рис. 7.1**)

### **Системні кортикостероїди**

Було висловлено застереження щодо широкого застосування системних кортикостероїдів у пацієнтів із COVID-19.<sup>(125,126)</sup> Обсерваційні дослідження у пацієнтів із SARS та MERS не виявили взаємозв'язку між застосуванням системних кортикостероїдів (часто у високих дозах) та покращенням виживання, але припустили, що кортикостероїди спричиняли побічні ефекти, включаючи остеонекроз, та знижували кліренс вірусу.<sup>(127-130)</sup> Спочатку ВООЗ рекомендувала утриматися від рутинного використання кортикостероїдів при інфікуванні COVID-19 на початку пандемії, за винятком двох клінічних подій: респіраторного дистрес-синдрому дорослих (ARDS) та загострень ХОЗЛ, коли було визнано конкретне показання до застосування системних кортикостероїдів.<sup>(131)</sup>

Масштабне рандомізоване дослідження за участю госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 показало, що лікування дексаметазоном у дозі 6 мг на добу протягом 10 днів знижує смертність у пацієнтів, яким проводять інвазивну штучну вентиляцію легень або лише кисневу терапію.<sup>(114)</sup> У невеликому обсерваційному дослідженні також повідомлялося, що застосування

метилпреднізолону було пов'язане з покращенням виживання у пацієнтів із COVID-19 та ARDS).<sup>(132)</sup> У додаткових дослідженнях також повідомлялося про ефективність системних глюкокортикоїдів у зниженні смертності через 28 днів у пацієнтів з пневмонією, спричиненою COVID-19, особливо у тих пацієнтів, які не перебувають на інвазивній штучній вентиляції легень або на підтримуючій терапії вазопресорами.<sup>(133)</sup>

Системні стероїди слід використовувати при загостреннях ХОЗЛ за загальними показаннями (**Розділ 5**), незалежно від наявності або відсутності ознак інфекції SARS-CoV-2, оскільки немає доказів того, що цей підхід змінює сприйнятливність до інфекції SARS-CoV-2 або погіршує результати (**Рис. 7.1**).

### **Антибіотики**

Антибіотикотерапія при загостренні ХОЗЛ показана у разі наявності у пацієнтів принаймні двох з трьох основних симптомів, включаючи збільшення виділення гнійного мокротиння, або якщо пацієнт потребує штучної вентиляції легень. (**Розділ 5**). При COVID-19 нечасто повідомлялося про супутні бактеріальні інфекційні захворювання.<sup>(134)</sup> Однак ризик супутніх бактеріальних інфекційних захворювань збільшується із збільшенням ступеня тяжкості COVID-19. Супутні бактеріальні інфекційні захворювання були виявлені за допомогою мультиплексного ПЛР-тесту у 46% зразків, відібраних у невеликій групі пацієнтів з COVID-19, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії.<sup>(135)</sup> Діагностика супутніх бактеріальних інфекційних захворювань у пацієнтів із COVID-19 може бути ускладнена, особливо у пацієнтів при критичному перебігу захворювання, оскільки клінічна картина, біомаркери та дані візуалізації можуть бути недоцільними. Насправді більшості госпіталізованих пацієнтів, особливо тяжких, призначають емпіричну антибактеріальну терапію.<sup>(123)</sup> Поточні посібники ВООЗ рекомендують антибіотики широкого спектру дії пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19, керуючись місцевими/національними рекомендаціями, а також пацієнтам з легшим перебігом COVID-19, коли є клінічна підозра на бактеріальну інфекцію.<sup>(131)</sup> За відсутності конкретних досліджень ці загальні підходи також застосовні до пацієнтів з ХОЗЛ, інфікованих SARS-CoV-2.

Антибіотики слід застосовувати при загостреннях ХОЗЛ відповідно до загальних показань, (**Розділ 5**) незалежно від того від наявності або відсутності ознак інфекції SARS-CoV-2, особливо тому, що у пацієнтів з ХОЗЛ, у яких розвивається COVID-19, частіше відмічаються супутні бактеріальні або грибкові інфекційні захворювання.<sup>(67)</sup>

### **ЛЕГЕНЕВІ ТА ПОЗАЛЕГЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ**

ARDS може бути частиною COVID-19 і може вважатися основним легеневим ускладненням COVID-19<sup>(136)</sup> з вірусною інфекцією в місцях активного ураження, сприяє розвитку стійкого і гетерогенного пошкодження легень.<sup>(137)</sup> В деяких ранніх повідомленнях передбачалося, що ARDS в цих умовах може відрізнятися від типового ARDS.<sup>(138,139)</sup> Наступні дослідження, однак, показали, що класичний ARDS також має значні відмінності у ступені тяжкості ураження

легень.<sup>(140)</sup> Відмічається багато спільних симптомів у пацієнтів з класичними симптомами ARDS та COVID-19.<sup>(141,142)</sup> Незрозуміло, чи відрізняються тривалі наслідки цієї форми ARDS від описаних наслідків фіброзних уражень.<sup>(143,144)</sup>

Хоча основною мішенню COVID-19 є дихальні шляхи, позалегеневе ускладнення зустрічається часто і сприяє захворюваності, інвалідності та смертності.<sup>(121,145)</sup> Відмічаються симптоми з боку нирок, серця, нервової системи, шкіри, печінки та шлунково-кишкової системи.<sup>(146)</sup> Однак залишається незрозумілим, чи спричинені ці реакції безпосередньо інфекцією SARS-CoV-2 або вторинними явищами, включаючи неналежну або пригнічену імунну відповідь, ангіопатію, лікування або ішемічне ураження через порушення функцій дихання. Супутні респіраторні захворювання, такі як ХОЗЛ, можуть посилювати ці процеси. У порівнянні з вірусним навантаженням у легенях, нижчі рівні SARS-CoV-2 були зареєстровані у нирках, печінці, серці та головному мозку, що передбачає вторинне, а не первинне ураження цих органів.

#### **Антикоагулянти**

COVID-19 був пов'язаний зі станом гіперкоагуляції,<sup>(70)</sup> а частота венозної тромбоемболії (ВТЕ) як у пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії, так і у стаціонарних пацієнтів у 2-4 рази вище, ніж очікувалося, незважаючи на тромбопрофілактику низькомолекулярним гепарином (НМГ) або нефракціонованим гепарином.<sup>(148)</sup> Пацієнти з ХОЗЛ вже мають підвищений ризик розвитку ВТЕ. Пацієнти, госпіталізовані з приводу COVID-19, повинні отримувати фармакологічну тромбопрофілактику (**Рис. 7.1**). У відповідь на високі показники, незважаючи на профілактику, багато інституційних протоколів прийняли стратегію лікування середніми дозами (тобто, НМГ двічі на добу, а не один раз на добу) або навіть стратегію лікування терапевтичними дозами для тромбопрофілактики.<sup>(151)</sup> Як правило, перевага віддається застосуванню низькомолекулярних гепаринів, а не нефракціонованих гепаринів, щоб зменшити вплив на персонал, але клініцисти повинні дотримуватися місцевих рекомендацій щодо дозування та введення лікарських препаратів.

### **ВЕНТИЛЯЦІЙНА ПІДТРИМКА ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ ТА ПНЕВМОНІЄЮ, СПРИЧИНЕНОЮ COVID-19**

Поширеність гіпоксичної дихальної недостатності у пацієнтів із COVID-19 становила близько 19%.<sup>(152)</sup> Вентиляційна підтримка використовувалася у 20% пацієнтів, у яких розвинулася тяжка гіпоксемія через COVID-19,<sup>(153)</sup> і приблизно 5% пацієнтів потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та розширеної респіраторної підтримки.<sup>(154)</sup> З моменту проведення вакцинації кількість госпіталізацій до ВІТ знизилася.<sup>(155)</sup> Тим не менш, деяким пацієнтам, як і раніше, потрібна вентиляційна підтримка, і у них, як і раніше, відмічається високий ризик смертності.<sup>(20,156,157)</sup> Повідомлялося, що ХОЗЛ збільшує ризик дихальної недостатності та госпіталізації у ВІТ у деяких, але не у всіх дослідженнях.<sup>(14,19)</sup>

Ранні повідомлення про використання інвазивної штучної вентиляції легень (ІШВЛ) у госпіталізованих пацієнтів з помірною та тяжкою гіпоксичною

дихальною недостатністю, викликаною COVID-19, сильно відрізнялися (від 2,3% до 33%).<sup>(158)</sup> Це могло частково відображати відмінності у використанні неінвазивної штучної вентиляції легень (НШВЛ) та високопоточної назальної оксигенотерапії (ВПНОТ),<sup>(158)</sup> можливо, через рекомендацію проведення ранньої інтубації на початкових етапах пандемії через побоювання щодо поширення вірусу.<sup>(159,160)</sup> Дані, які б підтверджували ці побоювання, відсутні.<sup>(161)</sup>

Хоча ранні повідомлення показали змішані результати,<sup>(162)</sup> кілька досліджень тепер показали, що ВПНОТ значно знижує частоту інтубації та ШВЛ, хоч і з різним впливом на смертність.<sup>(163,164)</sup> Перевагу слід віддавати ВПНОТ перед НШВЛ при гострій гіпоксичній дихальній недостатності, незважаючи на стандартну оксигенотерапію, оскільки вона може мати нижчу частоту неефективності лікування.<sup>(165-167)</sup> Неінтубованим пацієнтам з гіпоксемією також було запропоновано положення лежачи на животі.<sup>(168)</sup>

НШВЛ є оптимальним стандартом лікування хворих на ХОЗЛ із гострою дихальною недостатністю (**Розділ 5**). НШВЛ може бути ефективною для лікування гіперкапнічного респіраторного захворювання у пацієнтів з ХОЗЛ та пневмонією, спричиненою COVID-19, але вона також може посилити ураження легень внаслідок високого транспульмонального тиску та об'єму вдиху.<sup>(169)</sup> Пацієнтам, які отримують ВПНОТ або НШВЛ, необхідне ретельне спостереження на предмет погіршення стану та ранньої інтубації. Може бути доцільним проведення ШВЛ з прийняттям стратегії захисту легень, що аналогічні тій, яка використовується при інших формах ARDS.<sup>(170,171)</sup> Рівень  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$  мм рт. ст. може свідчити про неефективність НДВЛ та підвищений ризик смертності.<sup>(172)</sup>

На початку пандемії COVID-19 обґрунтованим було використання екстракорпоральної мембранної оксигенації ЕКМО у пацієнтів з дуже тяжкою формою ARDS, спричиненою COVID-19, і результати, отримані у великих когортах пацієнтів, показують, що результати під час першої хвилі пандемії були аналогічні результатам, отриманим в когортах пацієнтів без COVID-19.<sup>(158,173-179)</sup> В умовах продовження пандемії смертність пацієнтів, стан яких підтримується за допомогою ЕКМО, збільшувалася, ймовірно, через відмінності у складі пацієнтів, направлених на ЕКМО внаслідок ширшого використання НШВЛ та кортикостероїдів до інтубації, змін у стратегіях ШВЛ та можливих патофізіологічних змін через нові штами вірусів.<sup>(180)</sup> Показання при COVID-19 залишаються такими ж, як і за інших причин ARDS.<sup>(181,182)</sup> Проведення ЕКМО слід розглядати тільки після того, як інші стратегії не дозволяють досягти цілей оксигенації або вентиляції.<sup>(176,177,179)</sup>

Утворення аерозолію може відбуватися при дії будь-якої форми додаткового тиску або потоку на верхні чи нижні дихальні шляхи.<sup>(183)</sup> Дані про аерозольну дисперсію при використанні НШВЛ обмежені та суперечливі<sup>(103,183-185)</sup>; однак персонал повинен використовувати відповідні засоби індивідуального захисту (ЗІЗ)<sup>(167,186)</sup> та вірусні фільтри, встановлені на портах видиху пристроїв інвазивної або неінвазивної вентиляції. Деякі також пропонували

використовувати ізолюючі ковпаки для подальшого зниження впливу на персонал.<sup>(187)</sup>

## **РЕАБІЛІТАЦІЯ**

Пацієнти з ХОЗЛ та COVID-19 мають особливий ризик розвитку поганого стану харчування і втрати м'язової маси.<sup>(188)</sup> Тому лікування у стаціонарі має включати дієтичні добавки та ранню мобілізацію. Механічна вентиляція легень, седація та тривалий постільний режим можуть призвести до посттравматичного стресового розладу<sup>(189)</sup> та порушення дихання, когнітивних та психічних функцій, а також до фізичного декондиціонування.<sup>(190,191)</sup> Пацієнти літнього віку, а також пацієнти з ХОЗЛ більш сприйнятливі до цих наслідків.<sup>(192,193)</sup>

Реабілітацію слід проводити всім пацієнтам з ХОЗЛ та COVID-19, особливо тим пацієнтам, які перенесли захворювання у більш тяжкій формі або потребували госпіталізації у відділення інтенсивної терапії. Багатонаціональна робоча група рекомендувала ранню реабілітацію при госпіталізації та проведення скринінгу на предмет ознак захворювання, що піддаються медикаментозній корекції за допомогою реабілітації, всім пацієнтам при виписці, а пацієнтам з тяжким перебігом COVID-19 – через 6-8 тижнів після виписки.<sup>(194)</sup>

## **СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ПАЦІЄНТАМИ З ХОЗЛ, У ЯКИХ ДІАГНОСТОВАНО COVID-19**

Декілька організацій розробили посібники з оцінки та ведення пацієнтів, які одужують від COVID-19,<sup>(92,195-198)</sup> але в жоден з них не містить конкретних рекомендацій для пацієнтів з ХОЗЛ. Протоколи оцінки зазвичай включають комплексну оцінку фізичних, когнітивних функцій, а також психологічного стану. Немає жодних причин, через які вони не повинні також застосовуватися до пацієнтів з ХОЗЛ; проте, високоякісні дані про результати цих стратегій оцінки та управління наразі ще відсутні.

Інтенсивність спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ, у яких розвинулась COVID-19, повинна визначатися відповідно до ступеня тяжкості початкового епізоду.

Пацієнтам з легким перебігом COVID-19 слід дотримуватись звичайних протоколів, які використовуються для пацієнтів з ХОЗЛ (**Розділ 3**). Пацієнти, у яких розвинулась коронавірусна хвороба (COVID-19) середнього ступеня тяжкості, включаючи госпіталізацію та пневмонію, але без дихальної недостатності, повинні перебувати під більш частим та ретельним наглядом, ніж звичайні пацієнти з ХОЗЛ. Особливу увагу слід приділити оксигенотерапії.

Через рік після перенесеного COVID-19 у третини пацієнтів виявляються залишкові аномалії на знімках КТ<sup>(199)</sup> з затемненнями на зразок матового скла та фіброзоподібними змінами, що спостерігаються у 20% пацієнтів, але конкретних даних про пацієнтів з ХОЗЛ немає. Частота аномалій на знімках КТ була вищою у тяжких/критичних хворих, ніж у хворих з легкою/помірною формою захворювання (38% проти 21%). Поступове поліпшення спостерігається на

знімках КТ з часом, але протягом 4-7 місяців та через один рік після перенесеного COVID-19 відмічалось незначне зменшення фіброзних змін в легенях. Якщо при виписці зі стаціонару на рентгенівському знімку грудної клітини все ще проявляються аномалії, слід розглянути можливість проведення рентгенографії грудної клітки, можливо, КТ через 6 місяців або більший проміжок часу (до одного року). Також слід проводити регулярне спостереження за пацієнтом на предмет розвитку ускладнень під час/після перенесеного COVID-19.

Пацієнти з ХОЗЛ мають більш високий ризик розвитку тяжкої форми COVID-19,<sup>(170,200)</sup> а пацієнтам із мультиморбідністю в анамнезі часто потрібне тривале перебування у відділенні інтенсивної терапії.<sup>(170)</sup> Поки ми не отримаємо даних проспективних досліджень, пацієнтів із ХОЗЛ в анамнезі та тяжким перебігом COVID-19 слід розглядати як групу високого ризику розвитку «критичного захворювання» або «хронічного критичного захворювання», тяжкого гетерогенного стану, пов'язаного не тільки з гострим інфекційним епізодом, але й з основними захворюваннями, до того, як ці порушення набудуть серйозного характеру.<sup>(191)</sup>

Існують інформативні моделі-кандидати для комплексного управління процесом надання медичних послуг, які вже опубліковані та вивчаються в установах первинної медико-санітарної допомоги, і вони можуть бути адаптовані до застосування після перенесеної коронавірусної хвороби.<sup>(203)</sup>

## **ДИСТАНЦІЙНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ ЗА ХВОРИМИ НА ХОЗЛ ПІД ЧАС ОБМЕЖЕНЬ ЧЕРЕЗ ПАНДЕМІЮ COVID-19**

### **Вступ**

Під час пандемії COVID-19 Глобальна ініціатива з хронічного обструктивного захворювання легень (GOLD) визнала необхідність розробки нових підходів до взаємодії з пацієнтами з ХОЗЛ. Дистанційні консультації є чудовими інструментами для мінімізації ризику передачі коронавірусу, і вони будуть необхідні протягом деякого часу. Системи, розроблені для полегшення проведення дистанційних консультацій, також мають сприяти підвищенню ефективності та потенціалу системи охорони здоров'я у майбутньому.<sup>(204)</sup>

У цій скороченій версії документа GOLD надає рекомендації щодо підтримки проведення дистанційної консультації з пацієнтами з ХОЗЛ, які зазвичай проводяться в установах надання первинної або вторинної медичної допомоги. Інструмент включає інструкції про те, як і) підготуватися до дистанційного візиту; ii) скласти план візиту з пацієнтом; iii) надати стандартизований опитувальник для подальшого спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ особисто, за телефоном або віртуально/онлайн.

Слід завжди дотримуватись принципів належного ведення документації та клінічної практики і) лікувати пацієнтів з гідністю; ii) поважати право людей на приватне життя та конфіденційність; iii) враховувати потреби пацієнта та діяти у його інтересах; та iv) рекомендації мають базуватись на всіх наявних даних.

### **Процес визначення пріоритетів**

Процес визначення пріоритетів повинен допомогти вирішити, чи слід пропонувати очну консультацію або дистанційну (по телефону або віртуально/онлайн) консультацію, і якій слід віддати перевагу.

Дистанційне спостереження може бути розглянуте у таких випадках:

- ▶ Пацієнт або особа, яка здійснює догляд за пацієнтом, може зрозуміти процес та чітко надати інформацію;
- ▶ Регулярне спостереження за перебігом ХОЗЛ або спостереження за пацієнтом з конкретним захворюванням;
- ▶ Медичні працівники мають доступ до медичних карт та результатів лабораторних досліджень;
- ▶ Призначення та доступ до ліків можливі, і при необхідності може бути організовано спостереження за призначеннями.

Перевагу слід віддавати очному спостереженню у таких випадках:

- ▶ Пацієнт та особа, яка доглядає, мають труднощі з наданням інформації;
- ▶ Пацієнтові потрібна негайна допомога у зв'язку з наявністю тяжких симптомів;
- ▶ Зміни симптомів у пацієнта вимагають проведення диференційної діагностики з необхідністю фізичного огляду та/або лабораторних досліджень;
- ▶ Лікування пацієнта може проводитися лише очно і не може проводитися вдома.

Пріоритет очних візитів повинен враховувати ступінь тяжкості захворювання у пацієнта з ХОЗЛ (ступінь тяжкості симптомів та ризик загострень), недавнє звернення до відділення невідкладної допомоги та/або госпіталізацію, супутні серйозні супутні захворювання, вік та/або самотнє проживання.

### **Міркування та інструкції для проведення дистанційного спостереження за пацієнтами з ХОЗЛ**

Забезпечте документування всього візиту (у письмовій формі), як ви зазвичай робите під час очного спостереження. У документації має бути відображено, що це дистанційне спостереження (по телефону або віртуально/онлайн), і має бути зазначено, яким чином була отримана інформація.

1. Почніть розмову
  - a. представившись та, за необхідності, представивши будь-якого іншого спеціаліста, який може бути поруч із вами (наприклад, куратора, студента, резидента тощо);
  - b. підтвердивши, з ким ви розмовляєте (ім'я та дата народження пацієнта), та згоду пацієнта на дистанційне спостереження;
  - c. якщо це застосовно, повідомивши пацієнта, що увімкнено гучний зв'язок;
2. Привітайте пацієнта



- a. Перевірте технічні питання;
  - b. Запитайте у пацієнта, чи добре він вас чує;
  - c. Опишіть, що робити, якщо підключення не встановлено;
3. Поясніть, що це дистанційний візит, і поясніть чому;
  4. **Перевірте, чи слухають Ваше розмову інші**, і чи згоден пацієнт на присутність інших осіб;
  5. **Встановіть план** (погодьте елементи для обговорення, відведений час тощо);
  6. **Проведіть візит спостереження**, дотримуючись наведених нижче інструкцій, зазначених в опитувальнику для оцінки симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ з наступним спостереженням, та не забудьте зосередитися на основних проблемах, які постають перед пацієнтом;
  7. Закінчіть розмову та підведіть підсумки візиту
    - a. Попросіть пацієнта підвести підсумки діалогу та основних питань, доповніть будь-який план дій або втручання, про яке ви домовилися (якщо є домашнє завдання);
    - b. Призначте дату наступного спостереження;
    - c. погодьте момент закінчення зустрічі.

## ОПИТУВАЛЬНИК ДЛЯ ОЦІНКИ СИМПТОМІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХОЗЛ З НАСТУПНИМ СПОСТЕРЕЖЕННЯМ

Очне спостереження  спостереження по телефону  Віртуальне/онлайн спостереження

Дата: РРРР/ММ/ДД | Діагноз:

**1. СИМПТОМИ НА ВИХІДНОМУ РІВНІ** — Задишка у звичайний день: mMRC /4

Щоденне виділення мокротиння:  ні  так, колір: регулярний кашель  ні  так

<p>Останні зміни симптомів <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> так Якщо так, відколи:</p> <p><input type="checkbox"/> Колір мокротиння: <input type="checkbox"/> Об'єм мокротиння ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Задишка ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Слабкість ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Кашель ↑ = ↓ <input type="checkbox"/> Інші <input type="checkbox"/> Ознаки гіперкапнії САТ: /40</p>	<p><i>Підтримуюча терапія та прихильність до лікування:</i></p> <p><input type="checkbox"/> БАКД <input type="checkbox"/> БАТД+МХТД <input type="checkbox"/> БАТД <input type="checkbox"/> БАТД+ІКС <input type="checkbox"/> МХТД <input type="checkbox"/> БАТД+МХТД+ІКС <input type="checkbox"/> Інша: <i>Немедикаментозна Rx:</i> О2: _____ СРАР: _____ ВІРАР: _____</p>
---	--

**2. COVID-19** - Якщо пацієнт почувається погано, перевірте інші симптоми:  Лихоманка  Біль в горлі

Аносмія  Інші \_\_\_\_\_

Чи контактували Ви з кимось із позитивним результатом тесту на COVID-19?  ні  так Проводився тест на COVID-19?  ні  так Якщо так  результат позитивний  результат негативний

**3. ПИСЬМОВИЙ ПЛАН ДІЙ** - ні  так

Інструктаж і будь-яке додаткове лікування: \_\_\_\_\_

Останнє використання (дата): \_\_\_\_\_

**4. НЕЩОДАВНІ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ ТА ВІЗИТИ ДО ЛІКАРНІ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ** *Коментарі:*

Лікарня/приймальне відділення	Місцезнаходження	Дата	Тривалість	Причина (Dx)	<i>Коментарі:</i>

**5. Самодопомога при ХОЗЛ (здорова поведінка) - Застосування** (пацієнт використовував її у повсякденному житті)?

Середовище без тютюнового диму	так	ні	не могу сказати
Прихильність до лікування	так	ні	не могу сказати
Профілактика/лікування загострень	так	ні	не могу сказати
Контроль дихання	так	ні	не могу сказати
Управління стресом	так	ні	не могу сказати
Фізична активність та фізичне навантаження	так	ні	не могу сказати
Інше	так	ні	

*Коментарі та як пацієнт розставить пріоритети в залежності від своїх потреб:*

**6. ОСНОВНІ ПИТАННЯ**

1.	2.	3.

**7. РЕЗЮМЕ, ВТРУЧАННЯ ТА ПЛАН**

*(ПІБ і підпис медичного працівника)*

**Інструкції для використання опитувальника для оцінки симптомів у пацієнтів з ХОЗЛ з наступним спостереженням**

### 1. Вступ

а. Визначте дати, Dx і те, чи це спостереження проводиться очно, по телефону або дистанційно.

### 2. Розділ 1 - Симптоми на вихідному рівні

- a. Перерахуйте симптоми хворого та наявність змін у вираженості задишки, кашлю, об'ємі та кольорі мокротиння (від найменш до найбільш гнійного: слизове; слизисто-гнійне; гнійне).
- b. Визначте підтримуючу медикаментозну та немедикаментозну терапію, а також чи дотримується пацієнт призначеного режиму лікування.

### **3. Розділ 2 - COVID-19**

- a. Оцініть, чи спостерігаються у пацієнта будь-які симптоми COVID-19 і чи потрібно пройти тест. Майте під рукою місцеві телефони, за якими пацієнта можна направити для обстеження та лікування.
- b. Якщо пацієнт уже пройшов тест, визначте, коли будуть отримані результати, чи результат був позитивним або негативним. Якщо результат позитивний, чи планується проведення наступного тесту та дати проведення.
- c. Переконайтеся, що пацієнт дотримується заходів запобігання поширення коронавірусної інфекції COVID-19 (маски для обличчя, миття рук, соціальне дистанціювання або самоізоляція, якщо це необхідно).

### **4. Розділ 3 – План дій**

- a. Опишіть, чи є у пацієнта письмовий план дій. Див. приклад плану дій програми «Здорове життя з ХОЗЛ».[1]. Опишіть, чи проводилося навчання за цим планом дій. Опишіть, чи містить письмовий план дій призначення лікаря для самостійного прийому вдома чи пацієнту необхідно зателефонувати до своєї контактної особи/лікаря, щоб отримати призначення. Опишіть, коли воно використовувалося в останній раз і чи належним чином.

### **5. Розділ 4 - Нещодавні госпіталізації та візити до лікарні невідкладної допомоги**

- a. Запишіть нещодавні госпіталізації та візити до відділення невідкладної допомоги, дати та місце їх проведення .

### **6. Розділ 5 - Самодопомога при ХОЗЛ**

- a. Пройдіться по кожному із способів самодопомоги, вказаних в опитувальнику. Ви маєте описувати все, що стосується ознак захворювання пацієнта, що піддаються медикаментозній корекції (задишка та (або) загострення) [2]. Опишіть, чи використовував пацієнт ці стратегії у повсякденному житті (так), зовсім ні (наприклад, наприклад, це не обговорювалося чи не застосовується), і чи був пацієнт невпевнений у тому, що «не може сказати».

### **7. Розділ 6 – Основні питання**

- a. Визначте із пацієнтом основні питання розмови. Максимум до 3 пунктів, які можуть обговорюватися під час розмови. Не обговорюйте надто велику кількість питань за один візит.

### **8. Розділ 7 - Резюме, втручання та план**

- a. Завершіть розмову описом втручань, проведених під час дистанційного візиту, тих, які мають бути реалізовані та узгоджені з пацієнтом, плану, включаючи необхідність направлення пацієнта до інших служб, медичних працівників тощо, та коли відбудеться наступне спостереження (вказіть, чи буде воно проведено очно чи дистанційно).

## Використана література

### Література до розділу «Вступ»

1. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. The GOLD Summit on chronic obstructive pulmonary disease in low- and middle-income countries. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(11): 1131-41.
2. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet* 2021; 397(10277): 928-40.
3. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
4. Halpin DMG, Celli BR, Criner GJ, et al. It is time for the world to take COPD seriously: a statement from the GOLD board of directors. *Eur Respir J* 2019; 54(1): 1900914.
5. ООН. Цілі сталого розвитку, онлайн інформація доступна тут: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/sustainable-development-goals/> [станом на серпень 2022 р.].

### Література до Розділу 1

1. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022.
2. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 512-24.
3. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 497-511.
4. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 485-96.
5. Martinez FJ, Agusti A, Celli BR, et al. Treatment Trials in Young Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pre-Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(3): 275-87.
6. Wan ES, Castaldi PJ, Cho MH, et al. Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPD. *Respir Res* 2014; 15(1): 89.
7. Agusti A, Faner R. COPD beyond smoking: new paradigm, novel opportunities. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5): 324-6.
8. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2095-128.
9. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2163-96.
10. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007; 370(9589): 758-64.
11. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, et al. The lung health study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. The Lung Health Study Research Group. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(2 Pt 1): 301-10.
12. Eisner MD, Anthonisen N, Coultas D, et al. An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(5): 693-718.
13. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691): 733-43.
14. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3(11): e442.
15. World Health Organization. World Health Organization (WHO) Website [accessed Oct 2022]. <http://www.who.int>.
16. World Health Organization. The Global Health Observatory, Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability [accessed Oct 2022]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
17. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28(3): 523-32.
18. Quach A, Giovannelli J, Cherot-Kornobis N, et al. Prevalence and underdiagnosis of airway obstruction among middle-aged adults in northern France: The ELISABET study 2011-2013. *Respir Med* 2015; 109(12): 1553-61.
19. Adeloye D, Chua S, Lee C, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and metaanalysis. *J Glob Health* 2015; 5(2): 020415.
20. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, et al. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and metaanalysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1507-14.

21. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2019; 25(1): 47-57.
22. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366(9500): 1875-81.
23. Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al. COPD prevalence in Salzburg, Austria: results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007; 131(1): 29-36.
24. BOLD. Burden of Obstructive Lung Disease Initiative Webpage, published by Imperial College London, available here: <http://www.boldstudy.org/> [accessed Oct 2022].
25. Burney P, Patel J, Minelli C, et al. Prevalence and Population-Attributable Risk for Chronic Airflow Obstruction in a Large Multinational Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(11): 1353-65.
26. Lamprecht B, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study. *Chest* 2011; 139(4): 752-63.
27. Al Ghobain M, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Kassimi F, Lababidi H, Al-Hajjaj MS. The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Riyadh, Saudi Arabia: a BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2015; 19(10): 1252-7.
28. Denguezli M, Daldoul H, Harrabi I, et al. COPD in Nonsmokers: Reports from the Tunisian Population-Based Burden of Obstructive Lung Disease Study. *PLoS One* 2016; 11(3): e0151981.
29. El Rhazi K, Nejjarri C, BenJelloun MC, El Biaze M, Attassi M, Garcia-Larsen V. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in Fez, Morocco: results from the BOLD study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(1): 136-41.
30. Obaseki DO, Erhabor GE, Gnatiuc L, Adewole OO, Buist SA, Burney PG. Chronic Airflow Obstruction in a Black African Population: Results of BOLD Study, Ile-Ife, Nigeria. *COPD* 2016; 13(1): 42-9.
31. Adeboye D, Song P, Zhu Y, et al. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 447-58.
32. Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One* 2018; 13(2): e0193143.
33. Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2017; 5(12): 935-45.
34. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 631-9.
35. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015; 148(1): 138-50.
36. World Health Organization. Evidence-Informed Policy Network: EVIPnet in Action [accessed Oct 2022]. <https://www.who.int/initiatives/evidence-informed-policy-network>.
37. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.
38. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(8): 599-609.
39. Schneider A, Gantner L, Maag I, Borst MM, Wensing M, Szecsenyi J. Are ICD-10 codes appropriate for performance assessment in asthma and COPD in general practice? Results of a cross sectional observational study. *BMC Health Serv Res* 2005; 5(1): 11.
40. Cooke CR, Joo MJ, Anderson SM, et al. The validity of using ICD-9 codes and pharmacy records to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Health Serv Res* 2011; 11: 37.
41. Stein BD, Bautista A, Schumock GT, et al. The validity of International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification diagnosis codes for identifying patients hospitalized for COPD exacerbations. *Chest* 2012; 141(1): 87-93.
42. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; 28(4): 781-5.
43. Hoyert DL, Xu JQ. Deaths: preliminary data for 2011. *Natl Vital Stat Rep* 2011; 61(6): 1-65.
44. Global Burden of Disease 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): 585-96.
45. Mortality GBD, Causes of Death C. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963): 117-71.
46. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397-412.
47. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 and 2060, online information available here: <https://colinmathers.com/2022/05/10/projections-of-global-deaths-from-2016-to-2060/> [accessed Oct 2022].

48. Forum of International Respiratory Societies (FIRS). The global impact of respiratory disease. Third Edition. European Respiratory Society, 2021 available at: [https://www.who.int/gard/publications/The\\_Global\\_Impact\\_of\\_Respiratory\\_Disease.pdf](https://www.who.int/gard/publications/The_Global_Impact_of_Respiratory_Disease.pdf) [accessed Oct 2022]. -O<sup>4</sup>
49. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res* 2013; 5: 235-45.
50. Zafari Z, Li S, Eakin MN, Bellanger M, Reed RM. Projecting Long-term Health and Economic Burden of COPD in the United States. *Chest* 2021; 159(4): 1400-10.
51. Stolbrink M, Thomson H, Hadfield RM, et al. The Availability, Cost and Affordability of Essential Medicines for Asthma and COPD in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Review. Accepted for publication. Preprint available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4023200> [accessed Oct 2022] *The Lancet Global Health* 2022.
52. Sin DD, Stafinski T, Ng YC, Bell NR, Jacobs P. The impact of chronic obstructive pulmonary disease on work loss in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 704-7.
53. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-504.
54. Global Burden of Disease Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017; 5(9): 691-706.
55. Murray CJ, Atkinson C, Bhalla K, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310(6): 591-608.
56. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(1): 3-10.
57. Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006; 367(9518): 1216-9.
58. Bardsen T, Roksund OD, Benestad MR, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* 2022; 77(8): 790-8.
59. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2011; 139(4): 764-74.
60. She J, Yang P, Wang Y, et al. Chinese water-pipe smoking and the risk of COPD. *Chest* 2014; 146(4): 924-31.
61. Gunen H, Tarraf H, Nemati A, Al Ghobain M, Al Mutairi S, Aoun Bacha Z. Waterpipe tobacco smoking. *Tuberk Toraks* 2016; 64(1): 94-6.
62. Tan WC, Lo C, Jong A, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ* 2009; 180(8): 814-20.
63. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet* 2007; 370(9589): 751-7.
64. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3): 977-83.
65. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27(3): 542-6.
66. Mortimer K, Montes de Oca M, Salvi S, et al. Household air pollution and COPD: cause and effect or confounding by other aspects of poverty? *Int J Tuberc Lung Dis* 2022; 26(3): 206-16.
67. Gan WQ, FitzGerald JM, Carlsten C, Sadatsafavi M, Brauer M. Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 721-7.
68. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; 366(9480): 104-6.
69. Zhou Y, Zou Y, Li X, et al. Lung function and incidence of chronic obstructive pulmonary disease after improved cooking fuels and kitchen ventilation: a 9-year prospective cohort study. *PLoS Med* 2014; 11(3): e1001621.
70. Sana A, Somda SMA, Meda N, Bouland C. Chronic obstructive pulmonary disease associated with biomass fuel use in women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res* 2018; 5(1): e000246.
71. Assad NA, Balmes J, Mehta S, Cheema U, Sood A. Chronic obstructive pulmonary disease secondary to household air pollution. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(3): 408-21.
72. Sherrill DL, Lebowitz MD, Burrows B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11(3): 375-87.
73. Ramirez-Venegas A, Velazquez-Uncal M, Aranda-Chavez A, et al. Bronchodilators for hyperinflation in COPD associated with biomass smoke: clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1753-62.
74. Guldaival F, Polat G, Doruk S, et al. What are the Differences Between Smoker and Non-smoker COPD Cases? Is it a Different Phenotype? *Turk Thorac J* 2021; 22(4): 284-8.
75. Ramirez-Venegas A, Montiel-Lopez F, Falfan-Valencia R, Perez-Rubio G, Sansores RH. The "Slow Horse Racing Effect" on Lung Function in Adult Life in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Associated to Biomass Exposure. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 700836.

76. Salvi SS, Brashier BB, Londhe J, et al. Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2020; 21(1): 50.
77. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(5): 557-65.
78. Lytras T, Kogevinas M, Kromhout H, et al. Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax* 2018; 73(11): 1008-15.
79. Faruque MO, Boezen HM, Kromhout H, Vermeulen R, Bultmann U, Vonk JM. Airborne occupational exposures and the risk of developing respiratory symptoms and airway obstruction in the Lifelines Cohort Study. *Thorax* 2021; 76(8): 790
80. De Matteis S, Jarvis D, Darnton A, et al. The occupations at increased risk of COPD: analysis of lifetime job-histories in the population-based UK Biobank Cohort. *Eur Respir J* 2019; 54(1): 1900186.
81. Marchetti N, Garshick E, Kinney GL, et al. Association between occupational exposure and lung function, respiratory symptoms, and high-resolution computed tomography imaging in COPD Gene. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190(7): 756-62.
82. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002; 156(8): 738-46.
83. Balmes J, Becklake M, Blanc P, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5): 787-97.
84. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare—Viz Hub. <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> [Accessed Oct 2022]. 2022.
85. Collaborators GBDRF. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396(10258): 1223-49.
86. Guo C, Zhang Z, Lau AKH, et al. Effect of long-term exposure to fine particulate matter on lung function decline and risk of chronic obstructive pulmonary disease in Taiwan: a longitudinal, cohort study. *Lancet Planet Health* 2018; 2(3): e114- e25.
87. Bourbeau J, Doiron D, Biswas S, et al. Ambient Air Pollution and Dysanapsis: Associations with Lung Function and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the Canadian Cohort Obstructive Lung Disease Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(1): 44-55.
88. Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 3079-91.
89. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(8 Pt 1): 1419-24.
90. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005; 365(9478): 2225-36.
91. Blanco I, Diego I, Bueno P, Perez-Holanda S, Casas-Maldonado F, Miravittles M. Prevalence of alpha1-antitrypsin PiZZ genotypes in patients with COPD in Europe: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020; 29(157): 200014.
92. Martinez-Gonzalez C, Blanco I, Diego I, Bueno P, Miravittles M. Estimated Prevalence and Number of PiMZ Genotypes of Alpha-1 Antitrypsin in Seventy-Four Countries Worldwide. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; 16: 2617-30.
93. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1): 73-82.
94. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1- antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(4): 419-27.
95. Stockley RA. Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: The Learning Goes On. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1): 6-7.
96. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al. MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009; 361(27): 2599-608.
97. Ding Z, Wang K, Li J, Tan Q, Tan W, Guo G. Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis. *Clin Genet* 2019; 95(1): 53-62.
98. Cho MH, Boutaoui N, Klanderma BJ, et al. Variants in FAM13A are associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Genet* 2010; 42(3): 200-2.
99. Pillai SG, Ge D, Zhu G, et al. A genome-wide association study in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): identification of two major susceptibility loci. *PLoS Genet* 2009; 5(3): e1000421.
100. Soler Artigas M, Wain LV, Repapi E, et al. Effect of five genetic variants associated with lung function on the risk of chronic obstructive lung disease, and their joint effects on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(7): 78695.
101. Repapi E, Sayers I, Wain LV, et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function. *Nat Genet* 2010; 42(1): 36-44.
102. Cho MH, McDonald ML, Zhou X, et al. Risk loci for chronic obstructive pulmonary disease: a genome-wide association study and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2014; 2(3): 214-25.

103. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 111-22.
104. Agusti A, Faner R. Lung function trajectories in health and disease. *Lancet Respir Med* 2019; 7(4): 358-64.
105. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med* 2015; 175(9): 1539-49.
106. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 2005; 60(10): 851-8.
107. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974; 37(1): 67-74.
108. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; 135(1): 173-80.
109. Martin TR, Feldman HA, Fredberg JJ, Castile RG, Mead J, Wohl ME. Relationship between maximal expiratory flows and lung volumes in growing humans. *J Appl Physiol (1985)* 1988; 65(2): 822-8.
110. Rawlins EL, Okubo T, Xue Y, et al. The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell Stem Cell* 2009; 4(6): 525-34.
111. Smith BM, Kirby M, Hoffman EA, et al. Association of Dysanapsis With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Among Older Adults. *JAMA* 2020; 323(22): 2268-80.
112. Dharmage SC, Bui DS, Walters EH, et al. Lifetime spirometry patterns of obstruction and restriction, and their risk factors and outcomes: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022.
113. Bose S, Pascoe C, McEvoy C. Lifetime lung function trajectories and COPD: when the train derails. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022.
114. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1(6077): 1645-8.
115. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70(5): 482-9.
116. Cordoba-Lanus E, Cazorla-Rivero S, Garcia-Bello MA, et al. Telomere length dynamics over 10-years and related outcomes in patients with COPD. *Respir Res* 2021; 22(1): 56.
117. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Li X, et al. Epigenetic marker of telomeric age is associated with exacerbations and hospitalizations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021; 22(1): 316.
118. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Milne S, et al. Epigenetic blood biomarkers of ageing and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2021; 58(6).
119. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1991; 303(6804): 671-5.
120. Todisco T, de Benedictis FM, Iannacci L, et al. Mild prematurity and respiratory functions. *Eur J Pediatr* 1993; 152(1): SS- B.
121. Smith BM, Traboulsi H, Austin JHM, et al. Human airway branch variation and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 201B; 115(5): E974-E81.
122. Vameghestahbanati M, Kirby M, Tanabe N, et al. Central Airway Tree Dysanapsis Extends to the Peripheral Airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(3): 37B-B1.
123. Leary D, Bhatawadekar SA, Parraga G, Maksym GN. Modeling stochastic and spatial heterogeneity in a human airway tree to determine variation in respiratory system resistance. *J Appl Physiol (1985)* 2012; 112(1): 167-75.
124. Tawhai MH, Hunter P, Tschirren J, Reinhardt J, McLennan G, Hoffman EA. CT-based geometry analysis and finite element models of the human and ovine bronchial tree. *J Appl Physiol (1985)* 2004; 97(6): 2310-21.
125. Young HM, Guo F, Eddy RL, Maksym G, Parraga G. Oscillometry and pulmonary MRI measurements of ventilation heterogeneity in obstructive lung disease: relationship to quality of life and disease control. *J Appl Physiol (1985)* 201B; 125(1): 73-85.
126. Agusti A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019; 381(13): 1248-56.
127. Celli BR, Agusti A. COPD: time to improve its taxonomy? *ERJ Open Res* 2018; 4(1): 00132-2017.
128. Zhou Y, Zhong NS, Li X, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 923-35.
129. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the Root: Defining and Halting Progression of Early Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(12): 1540-51.
130. Colak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J. Importance of Early COPD in Young Adults for Development of Clinical COPD: Findings from the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(10): 124556.
131. Cosio BG, Pascual-Guardia S, Borrás-Santos A, et al. Phenotypic characterisation of early COPD: a prospective case- control study. *ERJ Open Res* 2020; 6(4): 00047-2020.
132. Han MK, Agusti A, Celli BR, et al. From GOLD 0 to Pre-COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(4): 414-23.



133. Martinez F. A, A., Celli, B.R., Han, M.K., Allinson, J., Bhatt, S.P. Treatment Trials in Pre-COPD and Young COPD: Time to Move Forward. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; in press.
134. Wan ES. The Clinical Spectrum of PRISm. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(5): 524-5.
135. Han MK, Ye W, Wang D, et al. Bronchodilators in Tobacco-Exposed Persons with Symptoms and Preserved Lung Function. *N Engl J Med* 2022; 387(13): 1173-84.
136. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126(1): 59-65.
137. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003; 58(4): 322-7.
138. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339(17): 1194-200.
139. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of Growth and Decline in Lung Function in Persistent Childhood Asthma. *N Engl J Med* 2016; 374(19): 1842-52.
140. de Marco R, Accordini S, Marcon A, et al. Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 891-7.
141. Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L, et al. Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(3): 418-24.
142. To T, Zhu J, Larsen K, et al. Progression from Asthma to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is Air Pollution a Risk Factor? *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(4): 429-38.
143. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136(1): 62-8.
144. Hoppers JJ, Postma DS, Rijcken B, Weiss ST, Schouten JP. Histamine airway hyper-responsiveness and mortality from chronic obstructive pulmonary disease: a cohort study. *Lancet* 2000; 356(9238): 1313-7.
145. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(6 Pt 1): 1802-11.
146. de Oca MM, Halbert RJ, Lopez MV, et al. The chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 28-36.
147. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
148. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPD Gene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
149. Lu M, Yao W, Zhong N, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in the absence of chronic bronchitis in China. *Respirology* 2010; 15(7): 1072-8.
150. Speizer FE, Fay ME, Dockery DW, Ferris BG, Jr. Chronic obstructive pulmonary disease mortality in six U.S. cities. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(3 Pt 2): S49-55.
151. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22(3): 462-9.
152. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(8): 645-51.
153. Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006; 130(4): 1129-37.
154. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med* 2006; 100(11): 1973-80.
155. Ehrlich RI, White N, Norman R, et al. Predictors of chronic bronchitis in South African adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3): 369-76.
156. Barish CF, Wu WC, Castell DO. Respiratory complications of gastroesophageal reflux. *Arch Intern Med* 1985; 145(10): 1882-8.
157. Smyrniotis NA, Irwin RS, Curley FJ. Chronic cough with a history of excessive sputum production. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Chest* 1995; 108(4): 991-7.
158. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363(23): 2233-47.
159. Rose MC, Voynow JA. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol Rev* 2006; 86(1): 245-78.
160. Thornton DJ, Rousseau K, McGuckin MA. Structure and function of the polymeric mucins in airways mucus. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 459-86.
161. Tesfaiqi Y. Regulation of mucous cell metaplasia in bronchial asthma. *Curr Mol Med* 2008; 8(5): 408-15.

162. Chen Y, Zhao YH, Di YP, Wu R. Characterization of human mucin 5B gene expression in airway epithelium and the genomic clone of the amino-terminal and 5'-flanking region. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25(5): 542-53.
163. Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S, et al. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38(3): 256-62.
164. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364(9435): 70921.
165. Hayashi T, Ishii A, Nakai S, Hasegawa K. Ultrastructure of goblet-cell metaplasia from Clara cell in the allergic asthmatic airway inflammation in a mouse model of asthma in vivo. *Virchows Arch* 2004; 444(1): 66-73.
166. Bosse Y, Riesenfeld EP, Pare PD, Irvin CG. It's not all smooth muscle: non-smooth-muscle elements in control of resistance to airflow. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 437-62.
167. Holtzman MJ, Byers DE, Benoit LA, et al. Immune pathways for translating viral infection into chronic airway disease. *Adv Immunol* 2009; 102: 245-76.
168. Lappalainen U, Whitsett JA, Wert SE, Tichelaar JW, Bry K. Interleukin-1beta causes pulmonary inflammation, emphysema, and airway remodeling in the adult murine lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 32(4): 311-8.
169. Deshmukh HS, Shaver C, Case LM, et al. Acrolein-activated matrix metalloproteinase 9 contributes to persistent mucin production. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38(4): 446-54.
170. Curran DR, Cohn L. Advances in mucous cell metaplasia: a plug for mucus as a therapeutic focus in chronic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010; 42(3): 268-75.
171. Peng J, Yang XO, Chang SH, Yang J, Dong C. IL-23 signaling enhances Th2 polarization and regulates allergic airway inflammation. *Cell Res* 2010; 20(1): 62-71.
172. Hung LY, Velichko S, Huang F, Thai P, Wu R. Regulation of airway innate and adaptive immune responses: the IL-17 paradigm. *Crit Rev Immunol* 2008; 28(4): 269-79.
173. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Reassessment of inflammation of airways in chronic bronchitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291(6504): 1235-9.
174. Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5): 1633-9.
175. Hogg JC, Chu FS, Tan WC, et al. Survival after lung volume reduction in chronic obstructive pulmonary disease: insights from small airway pathology. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(5): 454-9.
176. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology* 2004; 45(5): 477-84.
177. Okajima Y, Come CE, Nardelli P, et al. Luminal Plugging on Chest CT Scan: Association With Lung Function, Quality of Life, and COPD Clinical Phenotypes. *Chest* 2020; 158(1): 121-30.
178. Dunican EM, Elicker BM, Henry T, et al. Mucus Plugs and Emphysema in the Pathophysiology of Airflow Obstruction and Hypoxemia in Smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(8): 957-68.
179. Burgel PR, Martin C. Mucus hypersecretion in COPD: should we only rely on symptoms? *Eur Respir Rev* 2010; 19(116): 94-6.
180. de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al. Incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a cohort of young adults according to the presence of chronic cough and phlegm. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(1): 32-9.
181. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, Ceccato CM, Halonen M, Martinez FD. Chronic bronchitis before age 50 years predicts incident airflow limitation and mortality risk. *Thorax* 2009; 64(10): 894-900.
182. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 662-72.
183. Radicioni G, Ceppe A, Ford AA, et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2021; 9(11): 1241-54.
184. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, et al. Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017; 377(10): 911-22.
185. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BG, Jr., Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146(4): 855-9.
186. Vestbo J, Lange P. Can GOLD Stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 329-32.
187. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. The relationship of chronic sputum expectoration to physiologic, radiologic, and health status characteristics in alpha(1)-antitrypsin deficiency (PiZ). *Chest* 2002; 122(4): 1247-55.
188. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(5): 1530-5.
189. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51(3): 267-71.

190. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128(3): 491-500.
191. Ebi-Kryston KL. Respiratory symptoms and pulmonary function as predictors of 10-year mortality from respiratory disease, cardiovascular disease, and all causes in the Whitehall Study. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(3): 251-60.
192. Ebi-Kryston KL. Predicting 15 year chronic bronchitis mortality in the Whitehall Study. *J Epidemiol Community Health* 1989; 43(2): 168-72.
193. Wiles FJ, Hnizdo E. Relevance of airflow obstruction and mucus hypersecretion to mortality. *Respir Med* 1991; 85(1): 2735.
194. Lange P, Nyboe J, Appleyard M, Jensen G, Schnohr P. Relation of ventilatory impairment and of chronic mucus hypersecretion to mortality from obstructive lung disease and from all causes. *Thorax* 1990; 45(8): 579-85.
195. Annesi I, Kaufmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? A 22-year mortality survey of 1,061 working men. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134(4): 688-93.
196. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; 8(8): 1333-8.
197. Kim V, Sternberg AL, Washko G, et al. Severe chronic bronchitis in advanced emphysema increases mortality and hospitalizations. *COPD* 2013; 10(6): 667-78.
198. Wu F, Fan H, Liu J, et al. Association Between Non-obstructive Chronic Bronchitis and Incident Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 805192.
199. Fortis S, Shannon ZK, Garcia CJ, et al. Association of Nonobstructive Chronic Bronchitis With All-Cause Mortality: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Chest* 2022; 162(1): 92-100.
200. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. Combined Impact of Smoking and Early-Life Exposures on Adult Lung Function Trajectories. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(8): 1021-30.
201. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Chronic Bronchial Infection Is Associated with More Rapid Lung Function Decline in COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(11):1842-7.
202. Fan H, Wu F, Liu J, et al. Pulmonary tuberculosis as a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 2021; 9(5): 390.
203. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis* 2015; 32: 138-46.
204. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007; 30(6): 1180-5.
205. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology* 2010; 15(4): 623-8.
206. Bigna JJ, Kenne AM, Asangbeh SL, Sibetchu AT. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in the global population with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2018; 6(2): e193-e202.
207. Hernandez Cordero AI, Yang CX, Obeidat M, et al. DNA methylation is associated with airflow obstruction in patients living with HIV. *Thorax* 2021; 76(5): 448-55.
208. Lee H, Kovacs C, Mattman A, et al. The impact of IgG subclass deficiency on the risk of mortality in hospitalized patients with COPD. *Respir Res* 2022; 23(1): 141.
209. Landis SH, Muellerova H, Mannino DM, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012-2013. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 597-611.
210. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, et al. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(4): 414-20.
211. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Halbert RJ, et al. Sex-related differences in COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. *Eur Respir J* 2010; 36(5): 1034-41.
212. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(6): 2152-8.
213. Amaral AFS, Strachan DP, Burney PGJ, Jarvis DL. Female Smokers Are at Greater Risk of Airflow Obstruction Than Male Smokers. UK Biobank. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1226-35.
214. Martinez FJ, Curtis JL, Sciruba F, et al. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(3): 243-52.
215. Tam A, Churg A, Wright JL, et al. Sex Differences in Airway Remodeling in a Mouse Model of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(8): 825-34.
216. Townend J, Minelli C, Mortimer K, et al. The association between chronic airflow obstruction and poverty in 12 sites of the multinational BOLD study. *Eur Respir J* 2017; 49(6).

217. Beran D, Zar HJ, Perrin C, Menezes AM, Burney P, Forum of International Respiratory Societies working group c. Burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease and access to essential medicines in low-income and middle-income countries. *Lancet Respir Med* 2015; 3(2): 159-70.
218. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 2011; 378(9795): 991-6.
219. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009; 4: 435-59.
220. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(1): 16-27.
221. Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014; 35(1): 71-86.
222. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 438-45.
223. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat Med* 2007; 13(5): 567-9.
224. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(3): 183-92.
225. Global Initiative for Asthma (GINA). 2017 Asthma, COPD and Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) available here: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/11/GINA-GOLD-2017-overlap-pocket-guide-wms-2017-ACO.pdf> [accessed Oct 2022].
226. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1207-24.
227. Malhotra D, Thimmulappa R, Vij N, et al. Heightened endoplasmic reticulum stress in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of Nrf2-regulated proteasomal activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1196-207.
228. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 2): S49-52.
229. Johnson SR. Untangling the protease web in COPD: metalloproteinases in the silent zone. *Thorax* 2016; 71(2): 105-6.
230. Katzenstein AL, Mukhopadhyay S, Myers JL. Diagnosis of usual interstitial pneumonia and distinction from other fibrosing interstitial lung diseases. *Hum Pathol* 2008; 39(9): 1275-94.
231. Washko GR, Hunninghake GM, Fernandez IE, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med* 2011; 364(10): 897-906.
232. Putman RK, Hatabu H, Araki T, et al. Association Between Interstitial Lung Abnormalities and All-Cause Mortality. *JAMA* 2016; 315(7): 672-81.
233. Churg A, Tai H, Coulthard T, Wang R, Wright JL. Cigarette smoke drives small airway remodeling by induction of growth factors in the airway wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(12): 1327-34.
234. Rennard SI, Wachenfeldt K. Rationale and emerging approaches for targeting lung repair and regeneration in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8(4): 368-75.
235. Hogg JC, McDonough JE, Gosselink JV, Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(8): 668-72.
236. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274(6): L908-13.
237. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011; 365(17): 1567-75.
238. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(26): 2645-53.
239. Ofir D, Laveneziana P, Webb KA, Lam YM, O'Donnell DE. Mechanisms of dyspnea during cycle exercise in symptomatic patients with GOLD stage I chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(6): 622-9.
240. Elbehairy AF, Ciavaglia CE, Webb KA, et al. Pulmonary Gas Exchange Abnormalities in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Implications for Dyspnea and Exercise Intolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(12): 1384-
241. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(5): 770-7.
242. Casaburi R, Maltais F, Porszasz J, et al. Effects of tiotropium on hyperinflation and treadmill exercise tolerance in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(9): 1351-61.
243. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985)* 2009; 106(6): 1902-8.
244. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev* 2014; 23(133): 350-5.

245. Iyer KS, Newell JD, Jr., Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 652-61.
246. Alford SK, van Beek EJ, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(16): 7485-90.
247. Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008; 134(4): 808-14.
248. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(8): 1000-11.
249. Zhang L, Liu Y, Zhao S, et al. The Incidence and Prevalence of Pulmonary Hypertension in the COPD Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 1365-79.
250. Kovacs G, Avian A, Bachmaier G, et al. Severe Pulmonary Hypertension in COPD: Impact on Survival and Diagnostic Approach. *Chest* 2022; 162(1): 202-12.
251. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367(10): 913-21.
252. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(3): 420-8.
253. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10(6): 1285-91.
254. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251-8.
255. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107(9): 1376-84.
256. Dharmage S, Agusti A. Personal communication. 2022.
- Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; 400(10356): 921-72.

## **Література до Розділу 2 Діагностика**

1. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589): 741-50.
2. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 264-72.
3. Montes de Oca M, Perez-Padilla R, Talamo C, et al. Acute bronchodilator responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: the PLATINO study. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(1): 29-35.
4. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluna JJ, et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. *Respir Res* 2014; 15: 122.
5. Laviolette L, Laveneziana P, Faculty ERSRS. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1750-62.
6. Elliott MW, Adams L, Cockcroft A, MacRae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(4): 826-32.
7. Phillips DB, Elbehairy AF, James MD, et al. Impaired Ventilatory Efficiency, Dyspnea, and Exercise Intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from the CanCOLD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(12): 1391-402.
8. Mullerova H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One* 2014; 9(1): e85540.
9. Lapperre T, Bodtger U, Kjærsgaard Klein D, et al. Dysfunctional breathing impacts symptom burden in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *European Respiratory Journal* 2020; 56(suppl 64): 124.
10. Vidotto LS, Carvalho CRF, Harvey A, Jones M. Dysfunctional breathing: what do we know? *J Bras Pneumol* 2019; 45(1): e20170347.
11. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1306-14.
12. Lewthwaite H, Jensen D, Ekstrom M. How to Assess Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; 16: 1581-98.
13. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther* 2020; 37(1): 41-60.
14. Cho SH, Lin HC, Ghoshal AG, et al. Respiratory disease in the Asia-Pacific region: Cough as a key symptom. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37(2): 131-40.
15. Medical Research Council Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965; 1(7389): 775-9.

16. Allinson JP, Hardy R, Donaldson GC, Shaheen SO, Kuh D, Wedzicha JA. The Presence of Chronic Mucus Hypersecretion across Adult Life in Relation to Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(6): 662-72.
17. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150532.
18. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1465-75.
19. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agusti C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2012; 40(6): 1344-53.
20. Brusse-Keizer MG, Grotenhuis AJ, Kerstjens HA, et al. Relation of sputum colour to bacterial load in acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2009; 103(4): 601-6.
21. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638-45.
22. Goertz YMJ, Looijmans M, Prins JB, et al. Fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease: protocol of the Dutch multicentre, longitudinal, observational FANTASTIGUE study. *BMJ Open* 2018; 8(4): e021745.
23. Ream E, Richardson A. Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *Int J Nurs Stud* 1997; 34(1): 44-53.
24. Small SP, Lamb M. Measurement of fatigue in chronic obstructive pulmonary disease and in asthma. *Int J Nurs Stud* 2000; 37(2): 127-33.
25. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1(1): 1-5.
26. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147(5): 1151-6.
27. Attaway AH, Welch N, Hatipoglu U, Zein JG, Dasarathy S. Muscle loss contributes to higher morbidity and mortality in COPD: An analysis of national trends. *Respirology* 2021; 26(1): 62-71.
28. Rutten EP, Calverley PM, Casaburi R, et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab* 2013; 63(3): 239-47.
29. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 53-9.
30. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(5): 604-11.
31. Blakemore A, Dickens C, Chew-Graham CA, et al. Depression predicts emergency care use in people with chronic obstructive pulmonary disease: a large cohort study in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1343-53.
32. Agusti A, Rapsomaniki E, Beasley R, et al. Treatable traits in the NOVELTY study. *Respirology* 2022; 27(11): 929-40.
33. Holleman DR, Jr., Simel DL. Does the clinical examination predict airflow limitation? *JAMA* 1995; 273(4): 313-9.
34. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104(1): 254-8.
35. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-38.
36. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-68.
37. Colak Y, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P, Afzal S. Prognostic significance of chronic respiratory symptoms in individuals with normal spirometry. *Eur Respir J* 2019; 54(3).
38. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4.
39. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012; 40(6): 1324-43.
40. van Dijk W, Tan W, Li P, et al. Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med* 2015; 13(1): 41-8.
41. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. "GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study". *Respir Res* 2012; 13(1): 13.
42. Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE, et al. Discriminative Accuracy of FEV1:FVC Thresholds for COPD-Related Hospitalization and Mortality. *JAMA* 2019; 321(24): 2438-47.

43. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of normal spirometry in an aging population. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(7): 817-25.
44. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(7): 727-35.
45. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, et al. Diagnostic Instability and Reversals of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Diagnosis in Individuals with Mild to Moderate Airflow Obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(3): 306-14.
46. Schermer TR, Robberts B, Crockett AJ, et al. Should the diagnosis of COPD be based on a single spirometry test? *NPJ Prim Care Respir Med* 2016; 26: 16059.
47. Buhr RG, Barjaktarevic IZ, Quibrera PM, et al. Reversible Airflow Obstruction Predicts Future Chronic Obstructive Pulmonary Disease Development in the SPIROMICS Cohort: An Observational Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(5): 554-62.
48. Albert P, Agusti A, Edwards L, et al. Bronchodilator responsiveness as a phenotypic characteristic of established chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012; 67(8): 701-8.
49. Hansen JE, Porszasz J. Counterpoint: Is an increase in FEV(1) and/or FVC  $\geq$  12% of control and  $\geq$  200 mL the best way to assess positive bronchodilator response? No. *Chest* 2014; 146(3): 538-41.
50. Duong M, Islam S, Rangarajan S, et al. Global differences in lung function by region (PURE): an international, community-based prospective study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(8): 599-609.
51. Allinson JP, Afzal S, Colak Y, et al. Changes in lung function in European adults born between 1884 and 1996 and implications for the diagnosis of lung disease: a cross-sectional analysis of ten population-based studies. *Lancet Respir Med* 2022; 10(1): 83-94.
52. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2007; 147(9): 633-8.
53. Force USPST, Mangione CM, Barry MJ, et al. Screening for Chronic Obstructive Pulmonary Disease: US Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement. *JAMA* 2022; 327(18): 1806-11.
54. Hill K, Goldstein RS, Guyatt GH, et al. Prevalence and underdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among patients at risk in primary care. *CMAJ* 2010; 182(7): 673-8.
55. Lopez Varela MV, Montes de Oca M, Rey A, et al. Development of a simple screening tool for opportunistic COPD case finding in primary care in Latin America: The PUMA study. *Respirology* 2016; 21(7): 1227-34.
56. Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(4): 552-61.
57. de-Torres JP, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(3): 285-91.
58. Agusti A, Fabbri LM, Baraldi E, et al. Spirometry: A practical lifespan predictor of global health and chronic respiratory and non-respiratory diseases. *Eur J Intern Med* 2021; 89: 3-9.
59. Haroon S, Adab P, Riley RD, Fitzmaurice D, Jordan RE. Predicting risk of undiagnosed COPD: development and validation of the TargetCOPD score. *Eur Respir J* 2017; 49(6): 1602191.
60. Lambe T, Adab P, Jordan RE, et al. Model-based evaluation of the long-term cost-effectiveness of systematic casefinding for COPD in primary care. *Thorax* 2019; 74(8): 730-9.
61. Tan WC, Sin DD, Bourbeau J, et al. Characteristics of COPD in never-smokers and ever-smokers in the general population: results from the CanCOLD study. *Thorax* 2015; 70(9): 822-9.
62. Han MK, Steenrod AW, Bacci ED, et al. Identifying Patients with Undiagnosed COPD in Primary Care Settings: Insight from Screening Tools and Epidemiologic Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2015; 2(2): 103-21.
63. Siddharthan T, Wosu AC, Pollard SL, et al. A Novel Case-Finding Instrument for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Low- and Middle-Income Country Settings. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2769-77.
64. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(6): 748-56.
65. Dirven JA, Tange HJ, Muris JW, van Haaren KM, Vink G, van Schayck OC. Early detection of COPD in general practice: implementation, workload and socioeconomic status. A mixed methods observational study. *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): 338-43.
66. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the "Frequent Exacerbator" Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest* 2018; 153(5): 1106-15.
67. Jordan RE, Adab P, Sitch A, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 720-30.
68. Agusti A, Noell G, Brugada J, Faner R. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med* 2017; 5(12): 935-45.
69. Haroon S, Jordan R, Takwoingi Y, Adab P. Diagnostic accuracy of screening tests for COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5(10): e008133.

70. Huynh C, Whitmore GA, Vandemheen KL, et al. Derivation and validation of the UCAP-Q case-finding questionnaire to detect undiagnosed asthma and COPD. *Eur Respir J* 2022; 60(3).
71. Pan Z, Dickens AP, Chi C, et al. Accuracy and cost-effectiveness of different screening strategies for identifying undiagnosed COPD among primary care patients ( $\geq 40$  years) in China: a cross-sectional screening test accuracy study: findings from the Breathe Well group. *BMJ Open* 2021; 11(9): e051811.
72. Zhou J, Li X, Wang X, Yu N, Wang W. Accuracy of portable spirometers in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease A meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022; 32(1): 15.
73. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, et al. Discriminative Accuracy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Instruments in 3 Low- and Middle-Income Country Settings. *JAMA* 2022; 327(2): 151-60.
74. Tamaki K, Sakihara E, Miyata H, et al. Utility of Self-Administered Questionnaires for Identifying Individuals at Risk of COPD in Japan: The OCEAN (Okinawa COPD case finding Assessment) Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021; 16: 1771-82.
75. Sogbetun F, Eschenbacher WL, Welge JA, Panos RJ. A comparison of five surveys that identify individuals at risk for airflow obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; 120: 1-9.
76. Yawn BP, Duvall K, Peabody J, et al. The impact of screening tools on diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Am J Prev Med* 2014; 47(5): 563-75.
77. Bertens LC, Reitsma JB, van Mourik Y, et al. COPD detected with screening: impact on patient management and prognosis. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1571-8.
78. Yawn BP, Martinez FJ. POINT: Can Screening for COPD Improve Outcomes? Yes. *Chest* 2020; 157(1): 7-9.
79. Yawn BP, Han M, Make BM, et al. Protocol Summary of the COPD Assessment in Primary Care To Identify Undiagnosed Respiratory Disease and Exacerbation Risk (CAPTURE) Validation in Primary Care Study. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2021; 8(1).
80. Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, et al. Effectiveness-implementation of COPD case finding and self-management action plans in low- and middle-income countries: global excellence in COPD outcomes (GECO) study protocol. *Trials* 2018; 19(1): 571.
81. Meghji J, Mortimer K, Agusti A, et al. Improving lung health in low-income and middle-income countries: from challenges to solutions. *Lancet* 2021; 397(10277): 928-40.
82. Jones PW. Health status and the spiral of decline. *COPD* 2009; 6(1): 59-63.
83. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(1): 43-50.
84. American Thoracic Society (ATS). Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. *Am Rev Respir Dis*. 1982 Nov;126(5):952-6.
85. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(7): 581-6.
86. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Stallberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2012; 21(3): 295-301.
87. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121(5): 1434-40.
88. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56(11): 880-7.
89. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 1987; 42(10): 773-8.
90. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(6): 1321-7.
91. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.
92. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest* 2016; 149(2): 413-25.
93. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
94. Nishimura K, Mitsuma S, Kobayashi A, et al. COPD and disease-specific health status in a working population. *Respir Res* 2013; 14: 61.
95. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64(10): 863-8.
96. Jones PW, Tabberer M, Chen WH. Creating scenarios of the impact of COPD and their relationship to COPD Assessment Test (CAT) scores. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 42.
97. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 647-54.



98. Hurst JR, Wedzicha JA. What is (and what is not) a COPD exacerbation: thoughts from the new GOLD guidelines. *Thorax* 2007; 62(3): 198-9.
99. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
100. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418-22.
101. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003; 41: 46s-53s.
102. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11): 925-31.
103. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
104. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; 5(8): 619-26.
105. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; 147(4): 999-1007.
106. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6): 443-50.
107. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962-9.  
Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 631-9.
108. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099-107.
109. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56]Published date: 21 September 2016 [accessed Oct 2022]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.
110. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(7): 728-35.
111. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol* 2012; 176(7): 573-85.
112. Fry JS, Hamling JS, Lee PN. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence relating FEV1 decline to lung cancer risk. *BMC Cancer* 2012; 12: 498.
113. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(3): 492-501.
114. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(9): e15-62.
115. Goossens LM, Leimer I, Metzdorf N, Becker K, Rutten-van Molken MP. Does the 2013 GOLD classification improve the ability to predict lung function decline, exacerbations and mortality: a post-hoc analysis of the 4-year UPLIFT trial. *BMC Pulm Med* 2014; 14: 163.
116. Kim J, Yoon HI, Oh YM, et al. Lung function decline rates according to GOLD group in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1819-27.
117. Blakemore WS, Forster RE, Morton JW, Ogilvie CM. A standardized breath holding technique for the clinical measurement of the diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. *J Clin Invest* 1957; 36(1 Part 1): 1-17.
118. American Thoracic Society (ATS). Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144(5): 1202-18.
119. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 720-35.
120. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al. Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J* 2017; 50(3).
121. Gochicoa-Rangel L, Perez-Padilla R, Vazquez-Garcia JC, et al. Long-Term Stability of a Portable Carbon Monoxide SingleBreath Diffusing Capacity Instrument. *Respir Care* 2017; 62(2): 231-5.
122. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest* 2019; 156(6): 1111-9.
123. Elbehairy AF, O'Donnell CD, Abd Elhameed A, et al. Low resting diffusion capacity, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol (1985)* 2019; 127(4): 1107-16.

125. Farkhooy A, Janson C, Arnardottir RH, Malinowski A, Emtner M, Hedenstrom H. Impaired carbon monoxide diffusing capacity is the strongest predictor of exercise intolerance in COPD. *COPD* 2013; 10(2): 180-5.
126. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 616-25.
127. de-Torres JP, O'Donnell DE, Marin JM, et al. Clinical and Prognostic Impact of Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide Values in Patients With Global Initiative for Obstructive Lung Disease I COPD. *Chest* 2021; 160(3): 872-8.
128. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; 138(3): 635
129. Ferguson MK, Gaissert HA, Grab JD, Sheng S. Pulmonary complications after lung resection in the absence of chronic
130. obstructive pulmonary disease: the predictive role of diffusing capacity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138(6): 1297-302.
131. Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Kaner RJ, et al. Risk of COPD with obstruction in active smokers with normal spirometry and reduced diffusion capacity. *Eur Respir J* 2015; 46(6): 1589-97.
132. Casanova C, Gonzalez-Davila E, Martinez-Gonzalez C, et al. Natural Course of the Diffusing Capacity of the Lungs for Carbon Monoxide in COPD: Importance of Sex. *Chest* 2021; 160(2): 481-90.
133. Kang J, Oh YM, Lee JH, et al. Distinctive patterns of pulmonary function change according to baseline lung volume and diffusing capacity. *Int J Tuberc Lung Dis* 2020; 24(6): 597-605.
134. Lacasse Y, Theriault S, St-Pierre B, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res* 2021; 7(4).
135. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; 72(2): 117-21.
136. Durheim MT, Smith PJ, Babyak MA, et al. Six-minute-walk distance and accelerometry predict outcomes in chronic obstructive pulmonary disease independent of Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2011 Group. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(3): 349-56.
137. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(1): 28-33.
138. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(4): 544-9.
139. Polkey MI, Spruit MA, Edwards LD, et al. Six-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease: minimal clinically important difference for death or hospitalization. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(4): 382-6.
140. Celli B, Tetzlaff K, Criner G, et al. The 6-Minute-Walk Distance Test as a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Stratification Tool. Insights from the COPD Biomarker Qualification Consortium. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(12): 1483-93.
141. Revill SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54(3): 213-22.
142. Casanova C, Cote CG, Marin JM, et al. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(3): 535-40.
142. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 429-60.
143. Beekman E, Mesters I, Hendriks EJ, et al. Course length of 30 metres versus 10 metres has a significant influence on six- minute walk distance in patients with COPD: an experimental crossover study. *J Physiother* 2013; 59(3): 169-76.
144. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140(2): 331-42.
145. Martinez-Garcia MA, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Bronchial Infection and Temporal Evolution of Bronchiectasis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Infect Dis* 2021; 72(3): 403-10.
146. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-35.
147. Galban CJ, Han MK, Boes JL, et al. Computed tomography-based biomarker provides unique signature for diagnosis of COPD phenotypes and disease progression. *Nat Med* 2012; 18(11): 1711-5.
148. Vasilescu DM, Martinez FJ, Marchetti N, et al. Noninvasive Imaging Biomarker Identifies Small Airway Damage in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(5): 575-81.
149. Bhatt SP, Soler X, Wang X, et al. Association between Functional Small Airway Disease and FEV1 Decline in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(2): 178-84.
150. Ezponda A, Casanova C, Divo M, et al. Chest CT-assessed comorbidities and all-cause mortality risk in COPD patients in the BODE cohort. *Respirology* 2022; 27(4): 286-93.

151. WHO meeting participants. Alpha 1-antitrypsin deficiency: memorandum from a WHO meeting. *Bull World Health Organ* 1997; 75(5): 397-415.
152. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, et al. European Respiratory Society statement: diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2017; 50(5).
153. Parr DG, Stoel BC, Stolk J, Stockley RA. Pattern of emphysema distribution in alpha1-antitrypsin deficiency influences lung function impairment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(11): 1172-8.
154. Guerra B, Haile SR, Lamprecht B, et al. Large-scale external validation and comparison of prognostic models: an application to chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Med* 2018; 16(1): 33.
155. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1005-12.
156. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(12): 1189-95.
157. Puhan MA, Garcia-Aymerich J, Frey M, et al. Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet* 2009; 374(9691): 704-11.
158. Stockley RA, Halpin DMG, Celli BR, Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Biomarkers and Their Interpretation. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(10): 1195-204.
159. Agusti A, Bel E, Thomas M, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016; 47(2): 410-9.
- Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; 52(6): 1801219

### Література до Розділу 3

1. Montes de Oca M. Smoking Cessation/Vaccinations. *Clin Chest Med* 2020; 41(3): 495-512.
2. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.
3. Frazer K, Callinan JE, McHugh J, et al. Legislative smoking bans for reducing harms from secondhand smoke exposure, smoking prevalence and tobacco consumption. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD005992.
4. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000; 283(24): 3244-54.
5. van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RW, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (2): CD002999.
6. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use Dependence Update Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008; 35(2): 158-76.
7. Okuyemi KS, Nollen NL, Ahluwalia JS. Interventions to facilitate smoking cessation. *Am Fam Physician* 2006; 74(2): 26271.
8. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking Cessation: information for specialists. Rockville, MD; 1996.
9. Lee PN, Fariss MW. A systematic review of possible serious adverse health effects of nicotine replacement therapy. *Arch Toxicol* 2017; 91(4): 1565-94.
10. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382(9905): 1629-37.
11. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. E-cigarettes compared with nicotine replacement therapy within the UK Stop Smoking Services: the TEC RCT. *Health Technol Assess* 2019; 23(43): 1-82.
12. He T, Oks M, Esposito M, Steinberg H, Makaryus M. "Tree-in-Bloom": Severe Acute Lung Injury Induced by Vaping Cannabis Oil. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(3): 468-70.
13. Henry TS, Kanne JP, Kligerman SJ. Imaging of Vaping-Associated Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 381(15): 1486-7.
14. Layden JE, Ghinai I, Pray I, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin - Final Report. *N Engl J Med* 2020; 382(10): 903-16.
15. Centers for Disease Control and Prevention; U.S. Department of Health & Human Services. Outbreak of Lung Injury Associated with E-Cigarette Use, or Vaping [https://www.rac.gov/tobacco/basic\\_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html](https://www.rac.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html) [accessed Aug 2022].
16. Blount BC, Karwowski MP, Shields PG, et al. Vitamin E Acetate in Bronchoalveolar-Lavage Fluid Associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 697-705.
17. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019; 366: 15275.
18. Xie W, Kathuria H, Galiatsatos P, et al. Association of Electronic Cigarette Use With Incident Respiratory Conditions Among US Adults From 2013 to 2018. *JAMA Netw Open* 2020; 3(11): e2020816.
19. Tashkin DP, Rennard S, Hays JT, Ma W, Lawrence D, Lee TC. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. *Chest* 2011; 139(3): 591-9.
20. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357(9268): 1571-5.

21. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5(5): CD009329.
22. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel s, and consortium representatives,. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 28: 3244-54.
23. Glynn TJ, Manley M, Smoking T, Cancer P. How to help your patients stop smoking: a National Cancer Institute manual for physicians. [Bethesda, Md.]: Smoking, Tobacco, and Cancer Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1990.
24. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 5(5): CD000165.
25. Kottke TE, Battista RN, DeFries GH, Brekke ML. Attributes of successful smoking cessation interventions in medical practice. A meta-analysis of 39 controlled trials. *JAMA* 1988; 259(19): 2883-9.
26. Katz DA, Muehlenbruch DR, Brown RL, Fiore MC, Baker TB, Group ASCGS. Effectiveness of implementing the agency for healthcare research and quality smoking cessation clinical practice guideline: a randomized, controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(8): 594-603.
27. Halpern SD, French B, Small DS, et al. Randomized trial of four financial-incentive programs for smoking cessation. *N Engl J Med* 2015; 372(22): 2108-17.
28. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD008286.
29. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004; 125(6): 2011-20.
30. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD002733.
31. Wongsurakiat P, Lertakyamanee J, Maranetra KN, Jongriratanakul S, Sangkaew S. Economic evaluation of influenza vaccination in Thai chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(6): 497-508.
32. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1994; 331(12): 778-84.
33. Fiore AE, Shay DK, Broder K, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009. *MMWR Recomm Rep* 2009; 58(RR-8): 1-52.
34. Edwards KM, Dupont WD, Westrich MK, Plummer WD, Jr., Palmer PS, Wright PF. A randomized controlled trial of cold- adapted and inactivated vaccines for the prevention of influenza A disease. *J Infect Dis* 1994; 169(1): 68-76.
35. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(2): 120-5.
36. Huang CL, Nguyen PA, Kuo PL, Iqbal U, Hsu YH, Jian WS. Influenza vaccination and reduction in risk of ischemic heart disease among chronic obstructive pulmonary elderly. *Comput Methods Programs Biomed* 2013; 111(2): 507-11.
37. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64(34): 944-7.
38. Walters JA, Smith S, Poole P, Granger RH, Wood-Baker R. Injectable vaccines for preventing pneumococcal infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (11): CD001390.
39. Walters JA, Tang JN, Poole P, Wood-Baker R. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD001390.
40. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61(3): 189-95.
41. Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, et al. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012; 55(5): e35-44.
42. Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015; 372(12): 1114-25.
43. Ignatova GL, Avdeev SN, Antonov VN. Comparative effectiveness of pneumococcal vaccination with PPV23 and PCV13 in COPD patients over a 5-year follow-up cohort study. *Sci Rep* 2021; 11(1): 15948.
44. Ofori-Anyinam O, Leroux-Roels G, Drame M, et al. Immunogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine co-administered with a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine versus separate administration, in adults  $\geq 50$  years of age: Results from a phase III, randomized, non-inferiority trial. *Vaccine* 2017; 35(46): 6321-8.

45. Centers for Disease Control and Prevention Mortality and Morbidity Weekly Report. Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccines: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2019, online article available here: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6903a5.htm> [accessed Aug 2022].
46. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Disease including Asthma and Adult Vaccination, 2016, online information available here: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/lung-disease.html> [accessed Aug 2022].
47. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; 385(15): 1355-71.
48. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245): 1297-303.
49. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272(19): 1497-505.
50. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1948-53.
51. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9167): 1819-23.
52. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1543-54.
53. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, et al. Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(6): 689-98.
54. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, online document available here: [https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventions-for-primary-health-care](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventions-for-primary-health-care) [accessed Aug 2022].
55. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 832-40.
56. O'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130(3): 647-56.
57. Berger R, Smith D. Effect of inhaled metaproterenol on exercise performance in patients with stable "fixed" airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(3): 624-9.
58. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5(6): 659-64.
59. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297(6662): 1506-10.
60. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(5): 1188-91.
61. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4(4): 415-20.
62. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(4): 850-5.
63. Donohue JF, Anzueto A, Brooks J, Mehta R, Kalberg C, Crater G. A randomized, double-blind dose-ranging study of the novel LAMA GSK573719 in patients with COPD. *Respir Med* 2012; 106(7): 970-9.
64. Donohue JF, Kalberg C, Shah P, et al. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *J Clin Pharmacol* 2014; 54(11): 1214-20.
65. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol-- the FDA's review. *N Engl J Med* 2011; 365(24): 2247-9.
66. O'Driscoll BR, Kay EA, Taylor RJ, Weatherby H, Chetty MC, Bernstein A. A long-term prospective assessment of home nebulizer treatment. *Respir Med* 1992; 86(4): 317-25.
67. Jenkins SC, Heaton RW, Fulton TJ, Moxham J. Comparison of domiciliary nebulized salbutamol and salbutamol from a metered-dose inhaler in stable chronic airflow limitation. *Chest* 1987; 91(6): 804-7.
68. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FS. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD001495.
69. Cazzola M, Rogliani P, Ruggeri P, et al. Chronic treatment with indacaterol and airway response to salbutamol in stable COPD. *Respir Med* 2013; 107(6): 848-53.
70. Kew KM, Mavergames C, Walters JA. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 10(10): CD010177.

71. Han J, Dai L, Zhong N. Indacaterol on dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *BMC Pulm Med* 2013; 13: 26.
72. Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R, Cates CJ. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta(2)- agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD010139.
73. Koch A, Pizzichini E, Hamilton A, et al. Lung function efficacy and symptomatic benefit of olodaterol once daily delivered via Respimat(R) versus placebo and formoterol twice daily in patients with GOLD 2-4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 697-714.
74. Kemsford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2 adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26(2): 256-64.
75. Lipworth BJ, McDevitt DG, Struthers AD. Hypokalemic and ECG sequelae of combined beta-agonist/diuretic therapy. Protection by conventional doses of spironolactone but not triamterene. *Chest* 1990; 98(4): 811-5.
76. Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J* 1993; 14(6): 744-50.
77. Khoukaz G, Gross NJ. Effects of salmeterol on arterial blood gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Comparison with albuterol and ipratropium. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3): 1028-30.
78. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S, et al. One-Year Safety of Olodaterol Once Daily via Respimat(R) in Patients with GOLD 2-4 Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results of a Pre-Specified Pooled Analysis. *COPD* 2015; 12(5): 484-93.
79. Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice- daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65(6): 473-9.
80. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501.
81. Barnes P. Bronchodilators: basic pharmacology. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman and Hall; 1995: 391-417.
82. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (3): CD006101.
83. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 830-6.
84. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7(7): CD009285.
85. Calzetta L, Ritondo BL, Zappa MC, et al. The impact of long-acting muscarinic antagonists on mucus hypersecretion and cough in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2022; 31(164).
86. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3(1): 127-36.
87. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127(3): 809-17.
88. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1093-103.
89. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(7): 524-33.
90. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16(2): 97-105.
91. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64(6-7): 457-64.
92. Kesten S, Jara M, Wentworth C, Lanes S. Pooled clinical trial analysis of tiotropium safety. *Chest* 2006; 130(6): 1695-703.
93. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research G. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(3): 333-9.
94. Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1097-9.
95. Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 606-15.
96. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491-501.
97. Packe GE, Cayton RM, Mashhoudi N. Nebulised ipratropium bromide and salbutamol causing closed-angle glaucoma. *Lancet* 1984; 2(8404): 691.

98. Mulpeter KM, Walsh JB, O'Connor M, O'Connell F, Burke C. Ocular hazards of nebulized bronchodilators. *Postgrad Med J* 1992; 68(796): 132-3.
99. Hall SK. Acute angle-closure glaucoma as a complication of combined beta-agonist and ipratropium bromide therapy in the emergency department. *Ann Emerg Med* 1994; 23(4): 884-7.
100. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 311-24.
101. McKay SE, Howie CA, Thomson AH, Whiting B, Addis GJ. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48(3): 227-32.
102. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med* 1988; 9(2): 325-36.
103. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003902.
104. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119(6): 1661-70.
105. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting inhaled beta2- agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; 33(2): 152-60.
106. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, et al. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest* 2016; 150(1): 123-30.
107. Zhou Y, Wang X, Zeng X, et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel-group, placebocontrolled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11(5): 603-10.
108. Devereux G, Cotton S, Fielding S, et al. Effect of Theophylline as Adjunct to Inhaled Corticosteroids on Exacerbations in Patients With COPD: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320(15): 1548-59.
109. Jenkins CR, Wen FQ, Martin A, et al. The effect of low-dose corticosteroids and theophylline on the risk of acute exacerbations of COPD: the TASCs randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; 57(6).
110. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010; 23(4): 257-67.
111. Ray R, Tombs L, Naya I, Compton C, Lipson DA, Boucot I. Efficacy and safety of the dual bronchodilator combination umeclidinium/vilanterol in COPD by age and airflow limitation severity: A pooled post hoc analysis of seven clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther* 2019; 57: 101802.
112. Gross N, Tashkin D, Miller R, Oren J, Coleman W, Linberg S. Inhalation by nebulization of albuterol-ipratropium combination (Dey combination) is superior to either agent alone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Dey Combination Solution Study Group. *Respiration* 1998; 65(5): 354-62.
113. Tashkin DP, Pearle J, Iezzoni D, Varghese ST. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD* 2009; 6(1): 17-25.
114. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2- agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 10(10): CD008989.
115. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1): 101-8.
116. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1599-609.
117. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312-9.
118. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; 16: 92.
119. Martinez FJ, Fabbri LM, Ferguson GT, et al. Baseline Symptom Score Impact on Benefits of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler in COPD. *Chest* 2017; 152(6): 1169-78.
120. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; 20(1): 238.
121. Vogelmeier CF, Kerwin EM, Bjermer LH, et al. Impact of baseline COPD symptom severity on the benefit from dual versus mono-bronchodilators: an analysis of the EMAX randomised controlled trial. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1753466620968500.
122. Mahler DA, Kerwin E, Ayers T, et al. FLIGHT1 and FLIGHT2: Efficacy and Safety of QVA149 (Indacaterol/Glycopyrrolate) versus Its Monocomponents and Placebo in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(9): 1068-79.
123. Bai C, Ichinose M, Lee SH, et al. Lung function and long-term safety of tiotropium/olodaterol in East Asian patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 3329-39.

124. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 199-209.
125. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018; 6(5): 337-44.
126. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222-34.
127. 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): 1671-80.
128. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest* 2019; 155(6): 1158-65.
129. Barnes PJ. New anti-inflammatory targets for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(7): 543-59.
130. Boardman C, Chachi L, Gavrilu A, et al. Mechanisms of glucocorticoid action and insensitivity in airways disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2014; 29(2): 129-43.
131. Sonnex K, Alleemudder H, Knaggs R. Impact of smoking status on the efficacy of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *BMJ Open* 2020; 10(4): e037509.
132. Yang IA, Clarke MS, Sim EH, Fong KM. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 7(7): CD002991.
133. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775-89.
134. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-26.
135. Calverley PMA, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone Furoate, Vilanterol, and Lung Function Decline in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(1): 47-55.
136. Suissa S, Dell'Aniello S, Gonzalez AV, Ernst P. Inhaled corticosteroid use and the incidence of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2020; 55(2): 1901720.
137. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9(9): CD006829.
138. Nannini LJ, Poole P, Milan SJ, Kesterton A. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus inhaled corticosteroids alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8(8): CD006826.
139. Vestbo J, Leather D, Diar Bakerly N, et al. Effectiveness of Fluticasone Furoate-Vilanterol for COPD in Clinical Practice. *N Engl J Med* 2016; 375(13): 1253-60.
140. Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6(2): 117-26.
141. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: A Biomarker of Response to Extrafine Beclomethasone/Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(4): 523-5.
142. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.
143. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3(6): 435-42.
144. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919-29.
145. Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(1): 17-24.
146. Beech AS, Lea S, Kolsum U, et al. Bacteria and sputum inflammatory cell counts; a COPD cohort analysis. *Respir Res* 2020; 21(1): 289.
147. Dicker AJ, Huang JTT, Lonergan M, et al. The sputum microbiome, airway inflammation, and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(1): 158-67.



148. Wang Z, Locantore N, Haldar K, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203(12): 1488-502.
149. Martinez-Garcia MA, Faner R, Oscullo G, et al. Inhaled Steroids, Circulating Eosinophils, Chronic Airway Infection, and Pneumonia Risk in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Network Analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(9): 1078-85.
150. Hartl S, Breyer MK, Burghuber OC, et al. Blood eosinophil count in the general population: typical values and potential confounders. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 1901874.
151. Kolsum U, Southworth T, Jackson N, Singh D. Blood eosinophil counts in COPD patients compared to controls. *Eur Respir J* 2019; 54(4): 1900633.
152. George L, Taylor AR, Esteve-Codina A, et al. Blood eosinophil count and airway epithelial transcriptome relationships in COPD versus asthma. *Allergy* 2020; 75(2): 370-80.
153. Higham A, Beech A, Wolosianka S, et al. Type 2 inflammation in eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *Allergy* 2021; 76(6): 1861-4.
153. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, et al. Blood Eosinophils and Response to Maintenance Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treatment. Data from the FLAME Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1189-97.
154. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(5): 390-8.
155. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1219-21.
156. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(3): 329-39.
157. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of Blood Eosinophil Count in Patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD* 2017; 14(4): 382-8.
158. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, et al. Stability of Blood Eosinophils in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and in Control Subjects, and the Impact of Sex, Age, Smoking, and Baseline Counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1402-4.
159. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018; 52(1).
160. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50(5).
161. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Blood Eosinophils and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193(9): 965-74.
162. Yun JH, Lamb A, Chase R, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(6): 2037-47 e10.
163. Tan WC, Bourbeau J, Nadeau G, et al. High eosinophil counts predict decline in FEV1: results from the CanCOLD study. *Eur Respir J* 2021; 57(5).
164. Park HY, Chang Y, Kang D, et al. Blood eosinophil counts and the development of obstructive lung disease: the Kangbuk Samsung Health Study. *Eur Respir J* 2021; 58(4).
165. Agusti A, Fabbri LM, Singh D, et al. Inhaled corticosteroids in COPD: friend or foe? *Eur Respir J* 2018; 52(6): 1801219.
166. Leitao Filho FS, Takiguchi H, Akata K, et al. Effects of Inhaled Corticosteroid/Long-Acting beta2-Agonist Combination on the Airway Microbiome of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Clinical Trial (DISARM). *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(10): 1143-52.
167. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 210-23.
168. Crim C, Dransfield MT, Bourbeau J, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(1): 27-34.
169. Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017; 131: 27-34.
170. Pavord ID, Lettis S, Anzueto A, Barnes N. Blood eosinophil count and pneumonia risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a patient-level meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 731-41.
171. Johnell O, Pauwels R, Lofdahl CG, et al. Bone mineral density in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with budesonide Turbuhaler. *Eur Respir J* 2002; 19(6): 1058-63.
172. Ferguson GT, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Prevalence and progression of osteoporosis in patients with COPD: results from the Towards a Revolution in COPD Health study. *Chest* 2009; 136(6): 1456-65.

173. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax* 2011; 66(8): 699-708.
174. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11): 1001-6.
175. Wang JJ, Rochtchina E, Tan AG, Cumming RG, Leeder SR, Mitchell P. Use of inhaled and oral corticosteroids and the long-term risk of cataract. *Ophthalmology* 2009; 116(4): 652-7.
176. Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, Duhaut P, Sorensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax* 2013; 68(3 ): 256-62.
177. Dong YH, Chang CH, Wu FL, et al. Use of inhaled corticosteroids in patients with COPD and the risk of TB and influenza: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145(6): 1286-97.
178. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013; 68(12): 1105-13.
179. Castellana G, Castellana M, Castellana C, et al. Inhaled Corticosteroids And Risk Of Tuberculosis In Patients With Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 2219-27.
180. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22(1): 92-100..
181. Nadeem NJ, Taylor SJ, Eldridge SM. Withdrawal of inhaled corticosteroids in individuals with COPD- a systematic review and comment on trial methodology. *Respir Res* 2011; 12: 107.
182. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(10): 1358-63.
183. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(6): 480-7.
184. Kunz LIZ, Postma DS, Klooster K, et al. Relapse in FEV1 Decline After Steroid Withdrawal in COPD. *Chest* 2015; 148(2): 389-96.
185. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014; 371(14): 1285-94.
186. Brusselle G, Price D, Gruffydd-Jones K, et al. The inevitable drift to triple therapy in COPD: an analysis of prescribing pathways in the UK. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2207-17.
187. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8): 741-50.
188. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.
189. Jung KS, Park HY, Park SY, et al. Comparison of tiotropium plus fluticasone propionate/salmeterol with tiotropium in COPD: a randomized controlled study. *Respir Med* 2012; 106(3): 382-9.
190. Hanania NA, Crater GD, Morris AN, Emmett AH, O'Dell DM, Niewoehner DE. Benefits of adding fluticasone propionate/salmeterol to tiotropium in moderate to severe COPD. *Respir Med* 2012; 106(1): 91-101.
191. Frith PA, Thompson PJ, Ratnavadivel R, et al. Glycopyrronium once-daily significantly improves lung function and health status when combined with salmeterol/fluticasone in patients with COPD: the GLISTEN study, a randomised controlled trial. *Thorax* 2015; 70(6): 519-27.
192. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(4): 438-46.
193. Siler TM, Kerwin E, Singletary K, Brooks J, Church A. Efficacy and Safety of Umeclidinium Added to Fluticasone Propionate/Salmeterol in Patients with COPD: Results of Two Randomized, Double-Blind Studies. *COPD* 2016; 13(1): 110.
194. Singh D, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting beta2- agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10048): 963-73.
195. Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J* 2018; 52(6): 1801230.
196. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, 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(12): 1508-16.
197. 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.
198. Manson SC, Brown RE, Cerulli A, Vidaurre CF. The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103(7): 975-94.

199. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (9): CD001288.
200. Renkema TE, Schouten JP, Koeter GH, Postma DS. Effects of long-term treatment with corticosteroids in COPD. *Chest* 1996; 109(5): 1156-62.
201. Rice KL, Rubins JB, Lebahn F, et al. Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(1): 174-8.
202. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011; 163(1): 53-67.
203. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 685-94.
204. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet* 2009; 374(9691): 695-703.
205. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9971): 857-66.
206. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
207. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
208. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11(11): CD002309.
209. Francis RS, May JR, Spicer CC. Chemotherapy of bronchitis. Influence of penicillin and tetracycline administered daily, or intermittently for exacerbations. A report to the Research Committee of the British Tuberculosis Association by its Bronchitis Subcommittee. *Br Med J* 1961; 2(5258): 979-85.
210. Francis RS, Spicer CC. Chemotherapy in chronic bronchitis. Influence of daily penicillin and tetracycline on exacerbations and their cost. *Br Med J* 1960; 1(5169): 297-303.
211. Johnston RN, McNeill RS, Smith DH, et al. Five-year winter chemoprophylaxis for chronic bronchitis. *Br Med J* 1969; 4(5678): 265-9.
212. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (11): CD009764.
213. Ni W, Shao X, Cai X, et al. Prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121257.
214. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(11): 1139-47.
215. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5): 361-8.
216. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
217. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.
218. Cazzola M, Calzetta L, Page C, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a metaanalysis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(137): 451-61.
219. Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (7): CD001287.
220. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J* 2017; 50(4): PA675.
221. Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res* 2019; 20(1): 104.
222. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 5: CD001287.
223. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2017; 377(17): 1613-29.
224. Criner GJ, Celli BR, Brightling CE, et al. Benralizumab for the Prevention of COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; 381(11): 1023-34.
225. Lee JH, Kim HJ, Kim YH. The Effectiveness of Anti-leukotriene Agents in Patients with COPD: A Systemic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; 193(4): 477-86.
226. Liu L, Wang JL, Xu XY, Feng M, Hou Y, Chen L. Leukotriene receptor antagonists do not improve lung function decline in COPD: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(3): 829-34.

227. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, et al. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(9): 926-34.
228. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2304-14.
229. Criner GJ, Connett JE, Aaron SD, et al. Simvastatin for the prevention of exacerbations in moderate-to-severe COPD. *N Engl J Med* 2014; 370(23): 2201-10.
230. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, Lange P, Hallas J, Vestbo J. Statin use and exacerbations in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2015; 70(1): 33-40.
231. Lehouck A, Mathieu C, Carremans C, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(2): 105-14.
232. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and metaanalysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74(4): 337-45.
233. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J* 2013; 41(5): 1017-22.
234. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142(4): 233-9.
235. Ryrso CK, Godtfredsen NS, Kofod LM, et al. Lower mortality after early supervised pulmonary rehabilitation following COPD-exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 154.
236. Lindenauer PK, Stefan MS, Pekow PS, et al. Association Between Initiation of Pulmonary Rehabilitation After Hospitalization for COPD and 1-Year Survival Among Medicare Beneficiaries. *JAMA* 2020; 323(18): 1813-23.
237. NOTT Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93(3): 391-8.
238. MRC Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1(8222): 681-6.
239. Lacasse Y, Casaburi R, Sliwinski P, et al. Home oxygen for moderate hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2022.
240. Wilson ME, Dobler CC, Morrow AS, et al. Association of Home Noninvasive Positive Pressure Ventilation With Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 323(5): 45565.
241. Park SY, Yoo KH, Park YB, et al. The Long-term Efficacy of Domiciliary Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2022; 85(1): 47-55.
242. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(9): 698-705.
243. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009; 64(7): 561-6.
244. Vock DM, Durham MT, Tsuang WM, et al. Survival Benefit of Lung Transplantation in the Modern Era of Lung Allocation. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14(2): 172-81.
245. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2059-73.
246. Capstick T, Attack K, The Leeds Teaching Hospitals NHS Trust. The Leeds Inhaler Device Guide: Inhaler Technique Instructions for Healthcare Professionals and Patients. 1st Edition. Available at <https://www.cpwy.org/wp-content/uploads/sites/128/2022/03/4.-Leeds-Inhaler-Device-Instruction-Guide-vs-11-Final.pdf> [accessed Sept 2022]. 2018.
247. Laube BL, Janssens HM, de Jongh FH, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1308-31.
248. ADMIT - The Aerosol Drug Management Improvement Team. Inhalers 4U website. Available at [www.inhalers4u.org](http://www.inhalers4u.org) [accessed Sept 2022].
249. Asthma + Lung UK. Using your inhalers. Available at <https://www.asthma.org.uk/advice/inhalers-medicines-treatments/using-inhalers/> [accessed Sept 2022].
250. Janknegt R, Kooistra J, Metting E, Dekhuijzen R. Rational selection of inhalation devices in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease by means of the System of Objectified Judgement Analysis (SOJA). *Eur J Hosp Pharm* 2021; 28(2): e4.
251. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. Handling forces for the use of different inhaler devices. *Int J Pharm* 2019; 560: 31521.
252. Klijn SL, Hilgsmann M, Evers S, Roman-Rodriguez M, van der Molen T, van Boven JFM. Effectiveness and success factors of educational inhaler technique interventions in asthma & COPD patients: a systematic review. *NPJ Prim Care Respir Med* 2017; 27(1): 24.

253. Pernigotti D, Stonham C, Panigone S, et al. Reducing carbon footprint of inhalers: analysis of climate and clinical implications of different scenarios in five European countries. *BMJ Open Respir Res* 2021; 8(1).
254. Carpenter DM, Roberts CA, Sage AJ, George J, Horne R. A Review of Electronic Devices to Assess Inhaler Technique. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17(3): 17.
255. Chan AH, Harrison J, Black PN, Mitchell EA, Foster JM. Using electronic monitoring devices to measure inhaler adherence: a practical guide for clinicians. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3(3): 335-49 e1-5.
256. Bowler R, Allinder M, Jacobson S, et al. Real-world use of rescue inhaler sensors, electronic symptom questionnaires and physical activity monitors in COPD. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6(1): e000350.
257. J WHK, Wouters H, Bosnic-Anticevich S, et al. Factors associated with health status and exacerbations in COPD maintenance therapy with dry powder inhalers. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022; 32(1): 18.
258. Clark AR, Weers JG, Dhand R. The Confusing World of Dry Powder Inhalers: It Is All About Inspiratory Pressures, Not Inspiratory Flow Rates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2020; 33(1): 1-11.
259. Mahler DA, Halpin DMG. Peak Inspiratory Flow as a Predictive Therapeutic Biomarker in COPD. *Chest* 2021; 160(2): 4918.
260. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res* 2021; 7(2): 00950-2020.
261. Souza ML, Meneghini AC, Ferraz E, Vianna EO, Borges MC. Knowledge of and technique for using inhalation devices among asthma patients and COPD patients. *J Bras Pneumol* 2009; 35(9): 824-31.
262. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011; 105(6): 930-8.
263. Sanchis J, Gich I, Pedersen S, Aerosol Drug Management Improvement T. Systematic Review of Errors in Inhaler Use: Has Patient Technique Improved Over Time? *Chest* 2016; 150(2): 394-406.
264. Cho-Reyes S, Celli BR, Dembek C, Yeh K, Navaie M. Inhalation Technique Errors with Metered-Dose Inhalers Among
265. Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of U.S. Studies. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2019; 6(3): 267-80.
266. van der Palen J, Klein JJ, Schildkamp AM. Comparison of a new multidose powder inhaler (Diskus/Accuhaler) and the Turbuhaler regarding preference and ease of use. *J Asthma* 1998; 35(2): 147-52.
267. van der Palen J, van der Valk P, Goosens M, Groothuis-Oudshoorn K, Brusse-Keizer M. A randomised cross-over trial investigating the ease of use and preference of two dry powder inhalers in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(9): 1171-8.
268. Van Der Palen J, Eijsvogel MM, Kuipers BF, Schipper M, Vermue NA. Comparison of the Diskus inhaler and the Handihaler regarding preference and ease of use. *J Aerosol Med* 2007; 20(1): 38-44.
269. van der Palen J, Klein JJ, Kerckhoff AH, van Herwaarden CL. Evaluation of the effectiveness of four different inhalers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50(11): 1183-7.
270. van der Palen J, Ginko T, Kroker A, et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv* 2013; 10(8): 1023-31.
271. Pascual S, Feimer J, De Soyza A, et al. Preference, satisfaction and critical errors with Genuair and Breezhaler inhalers in patients with COPD: a randomised, cross-over, multicentre study. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15018.
272. Yawn BP, Colice GL, Hodder R. Practical aspects of inhaler use in the management of chronic obstructive pulmonary disease in the primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 495-502.
273. Sulaiman I, Cushen B, Greene G, et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(10): 1333-43.
274. Clark B, Wells BJ, Saha AK, et al. Low Peak Inspiratory Flow Rates are Common Among COPD Inpatients and are Associated with Increased Healthcare Resource Utilization: A Retrospective Cohort Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 1483-94.
275. Barbara S, Kritikos V, Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique: does age matter? A systematic review. *Eur Respir Rev* 2017; 26(146).
276. Gray SL, Williams DM, Pulliam CC, Sirgo MA, Bishop AL, Donohue JF. Characteristics predicting incorrect metered-dose inhaler technique in older subjects. *Arch Intern Med* 1996; 156(9): 984-8.
277. Maricoto T, Santos D, Carvalho C, Teles I, Correia-de-Sousa J, Taborda-Barata L. Assessment of Poor Inhaler Technique in Older Patients with Asthma or COPD: A Predictive Tool for Clinical Risk and Inhaler Performance. *Drugs Aging* 2020; 37(8): 605-16.
278. Barrons R, Pegram A, Borries A. Inhaler device selection: special considerations in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68(13): 1221-32.
279. Ho SF, MS OM, Steward JA, Breay P, Burr ML. Inhaler technique in older people in the community. *Age Ageing* 2004; 33(2): 185-8.
280. Newman SP. Spacer devices for metered dose inhalers. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(6): 349-60.
281. Mitchell JP, Nagel MW. Valved holding chambers (VHCs) for use with pressurised metered-dose inhalers (pMDIs): a review of causes of inconsistent medication delivery. *Prim Care Respir J* 2007; 16(4): 207-14.

282. Dantic DE. A critical review of the effectiveness of "teach-back" technique in teaching COPD patients self-management using respiratory inhalers. *Health Educ J* 2014; 73: 41-50.
283. Jia X, Zhou S, Luo D, Zhao X, Zhou Y, Cui YM. Effect of pharmacist-led interventions on medication adherence and inhalation technique in adult patients with asthma or COPD: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2020; 45(5): 904-17.
284. Willard-Grace R, Chirinos C, Wolf J, et al. Lay Health Coaching to Increase Appropriate Inhaler Use in COPD: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med* 2020; 18(1): 5-14.
285. Sulaiman I, Greene G, MacHale E, et al. A randomised clinical trial of feedback on inhaler adherence and technique in patients with severe uncontrolled asthma. *Eur Respir J* 2018; 51(1).
286. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181(6): 566-77.
287. Inhaler Error Steering C, Price D, Bosnic-Anticevich S, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med* 2013; 107(1): 37-46.
288. Halpin DMG, Mahler DA. A Systematic Review of Published Algorithms for Selecting an Inhaled Delivery System in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(7): 1213-20.
289. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action (2003) [edited by Eduardo Sabate]. Online document available at <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682> [accessed Aug 2022].
290. Chen R, Gao Y, Wang H, Shang H, Xuan J. Association Between Adherence to Maintenance Medication in Patients with COPD and Acute Exacerbation Occurrence and Cost in China: A Retrospective Cohort Database Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 963-71.
291. Chrystyn H, Small M, Milligan G, Higgins V, Gil EG, Estruch J. Impact of patients' satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med* 2014; 108(2): 358-65.
292. Ierodiakonou D, Sifaki-Pistolla D, Kampouraki M, et al. Adherence to inhalers and comorbidities in COPD patients. A cross-sectional primary care study from Greece. *BMC Pulm Med* 2020; 20(1): 253.
293. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med* 2015; 30(1): 51-9.
294. Moreira ATA, Pinto CR, Lemos ACM, Assuncao-Costa L, Souza GS, Martins Netto E. Evidence of the association between adherence to treatment and mortality among patients with COPD monitored at a public disease management program in Brazil. *J Bras Pneumol* 2021; 48(1): e20210120.
295. van Boven JF, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med* 2014; 108(1): 103-13.
296. van Boven JF, Tommelein E, Boussery K, et al. Improving inhaler adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cost-effectiveness analysis. *Respir Res* 2014; 15(1): 66.
297. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009; 64(11): 939-43.
298. Wisniewski D, Porzezinska M, Gruchala-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Slominski JM, Jassem E. Factors influencing adherence to treatment in COPD patients and its relationship with disease exacerbations. *Pneumonol Alergol Pol* 2014; 82(2): 96-104.
299. Kim JA, Lim MK, Kim K, Park J, Rhee CK. Adherence to Inhaled Medications and its Effect on Healthcare Utilization and Costs Among High-Grade Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Clin Drug Investig* 2018; 38(4): 333-40.
300. Moradkhani B, Mollazadeh S, Niloofar P, Bashiri A, Oghazian MB. Association between medication adherence and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharm Health Care Sci* 2021; 7(1): 40.
301. Bhattarai B, Walpola R, Mey A, Anoopkumar-Dukie S, Khan S. Barriers and Strategies for Improving Medication Adherence Among People Living With COPD: A Systematic Review. *Respir Care* 2020; 65(11): 1738-50.
302. Unni EJ, Gupta S, Sternbach N. Using the Medication Adherence Reasons Scale (MAR-Scale) in asthma and chronic obstructive pulmonary disease to determine the extent and identify the reasons for non-adherence. *Respir Med* 2021; 179: 106337.
303. Jarab AS, Mukattash TL. Exploring variables associated with medication non-adherence in patients with COPD. *Int J Clin Pharm* 2019; 41(5): 1202-9.
304. Montes de Oca M, Menezes A, Wehrmeister FC, et al. Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study. *PLoS One* 2017; 12(11): e0186777.
305. Ngo CQ, Phan DM, Vu GV, et al. Inhaler Technique and Adherence to Inhaled Medications among Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Vietnam. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(2).
306. Shrestha R, Pant A, Shakya Shrestha S, Shrestha B, Gurung RB, Karmacharya BM. A Cross-Sectional Study of Medication Adherence Pattern and Factors Affecting the Adherence in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)* 2015; 13(49): 64-70.
307. Rand CS. I took the medicine like you told me, doctor: Self-report of adherence with medical regimens. In: Stone A, ed. *The science of self-report: implications for research and practice*. Mahway, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2000: 257-76.

308. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42(3): 200-9.
309. Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008; 63(9): 831-8.
310. Swiatoniowska N, Chabowski M, Polanski J, Mazur G, Jankowska-Polanska B. Adherence to Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *Adv Exp Med Biol* 2020; 1271: 37-47.
311. Le TT, Bjarnadottir M, Qato DM, Magder L, Zafari Z, Simoni-Wastila L. Prediction of treatment nonadherence among older adults with chronic obstructive pulmonary disease using Medicare real-world data. *J Manag Care Spec Pharm* 2022; 28(6): 631-44.
312. Stolbrink M, Thomson H, Hadfield RM, et al. The Availability, Cost and Affordability of Essential Medicines for Asthma and COPD in Low-Income and Middle-Income Countries: A Systematic Review. Accepted for publication. Preprint available at SSRN: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4023200> [accessed Oct 2022] *The Lancet Global Health* 2022.
313. Tottenborg SS, Lange P, Johnsen SP, Nielsen H, Ingebrigtsen TS, Thomsen RW. Socioeconomic inequalities in adherence to inhaled maintenance medications and clinical prognosis of COPD. *Respir Med* 2016; 119: 160-7.
314. Tabyshova A, Sooronbaev T, Akyzbekov A, et al. Medication availability and economic barriers to adherence in asthma and COPD patients in low-resource settings. *NPJ Prim Care Respir Med* 2022; 32(1): 20.
315. Bosnic-Anticevich S, Chrystyn H, Costello RW, et al. The use of multiple respiratory inhalers requiring different inhalation techniques has an adverse effect on COPD outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 59-71.
316. Janjua S, Pike KC, Carr R, Coles A, Fortescue R, Batavia M. Interventions to improve adherence to pharmacological therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9(9): CD013381.
317. Gallefoss F, Bakke PS. Impact of patient education and self-management on morbidity in asthmatics and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000; 94(3): 279-87.
318. Chapman KR, Stockley RA, Dawkins C, Wilkes MM, Navickis RJ. Augmentation therapy for alpha1 antitrypsin deficiency: a meta-analysis. *COPD* 2009; 6(3): 177-84.
319. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(1): 49-59.
320. Franciosi AN, Hobbs BD, McElvaney OJ, et al. Clarifying the Risk of Lung Disease in SZ Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1): 73-82.
321. Molloy K, Hersh CP, Morris VB, et al. Clarification of the risk of chronic obstructive pulmonary disease in alpha1- antitrypsin deficiency PiMZ heterozygotes. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(4): 419-27.
322. Dirksen A, Dijkman JH, Madsen F, et al. A randomized clinical trial of alpha(1)-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 1): 1468-72.
323. Dirksen A, Piitulainen E, Parr DG, et al. Exploring the role of CT densitometry: a randomised study of augmentation therapy in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2009; 33(6): 1345-53.
324. McElvaney NG, Burdon J, Holmes M, et al. Long-term efficacy and safety of alpha1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe alpha1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *Lancet Respir Med* 2017; 5(1): 51-60.
325. Stockley RA, Edgar RG, Pillai A, Turner AM. Individualized lung function trends in alpha-1-antitrypsin deficiency: a need for patience in order to provide patient centered management? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1745-56.
326. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(3): 246-59.
327. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2016; 3(3): 668-82.
328. Schildmann EK, Remi C, Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease--a systematic review. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2011; 25(3): 209-18.
329. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347(8999): 436-40.
330. Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 982-92.
331. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(4): 293-300.
332. Mullen JB, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Structure of central airways in current smokers and ex-smokers with and without mucus hypersecretion: relationship to lung function. *Thorax* 1987; 42(11): 843-8.
333. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59(11): 992-6.

334. Coppolo DP, Schloss J, Suggett JA, Mitchell JP. Non-Pharmaceutical Techniques for Obstructive Airway Clearance Focusing on the Role of Oscillating Positive Expiratory Pressure (OPEP): A Narrative Review. *Pulm Ther* 2022; 8(1): 1-41.
335. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med* 2005; 99(1): 27-31.
336. Kellett F, Robert NM. Nebulised 7% hypertonic saline improves lung function and quality of life in bronchiectasis. *Respir Med* 2011; 105(12): 1831-5.
337. Clarke SW, Lopez-Vidriero MT, Pavia D, Thomson ML. The effect of sodium 2-mercapto-ethane sulphonate and hypertonic saline aerosols on bronchial clearance in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7(1): 39-44.
338. Valderramas SR, Atallah AN. Effectiveness and safety of hypertonic saline inhalation combined with exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Respir Care* 2009; 54(3): 327-33.
339. Zhang Y, Song A, Liu J, Dai J, Lin J. Therapeutic effect of nebulized hypertonic saline for muco-obstructive lung diseases: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *J Investig Med* 2021; 69(3): 742-8.
340. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest* 2016; 149(5): 1181-96.
341. McGarvey L, Morice AH, Smith JA, et al. Effect of aclidinium bromide on cough and sputum symptoms in moderate-to-severe COPD in three phase III trials. *BMJ Open Respir Res* 2016; 3(1): e000148.
342. Hasani A, Toms N, Agnew JE, Sarno M, Harrison AJ, Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest* 2004; 125(5): 1726-34.
343. Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J* 2007; 30(3): 472-8.
344. O'Donnell AE, Barker AF, Ilowite JS, Fick RB. Treatment of idiopathic bronchiectasis with aerosolized recombinant human DNase I. rhDNase Study Group. *Chest* 1998; 113(5): 1329-34.
345. Wilkinson M, Sugumar K, Milan SJ, Hart A, Crockett A, Crossingham I. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (5): CD001289.
346. Ehre C, Rushton ZL, Wang B, et al. An Improved Inhaled Mucolytic to Treat Airway Muco-obstructive Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199(2): 171-80.
347. Rowe SM, Jones I, Dransfield MT, et al. Efficacy and Safety of the CFTR Potentiator Icatibaf (QBW251) in COPD: Results from a Phase 2 Randomized Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2399-409.
348. Garner JL, Shaipanich T, Hartman JE, et al. A prospective safety and feasibility study of metered cryospray for patients with chronic bronchitis in COPD. *Eur Respir J* 2020; 56(6).
349. Slebos DJ, Breen D, Coad J, et al. Safety and Histological Effect of Liquid Nitrogen Metered Spray Cryotherapy in the Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(10): 1351-2.
350. Slebos DJ, Klooster K, Koegelenberg CF, et al. Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study. *Thorax* 2015; 70(5): 411-9.
351. Valipour A, Shah PL, Herth FJ, et al. Two-Year Outcomes for the Double-Blind, Randomized, Sham-Controlled Study of Targeted Lung Denervation in Patients with Moderate to Severe COPD: AIRFLOW-2. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2807-16.
352. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
353. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary R. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1336-41.
354. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; 36(2): 75-83.
355. Alison JA, McKeough ZJ, Johnston K, et al. Australian and New Zealand Pulmonary Rehabilitation Guidelines. *Respirology* 2017; 22(4): 800-19.
356. Wootton SL, Hill K, Alison JA, et al. Effects of Ongoing Feedback During a 12-Month Maintenance Walking Program on Daily Physical Activity in People with COPD. *Lung* 2019; 197(3): 315-9.
357. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2(2): CD003793.
358. Sahin H, Naz I, Varol Y, Aksel N, Tuksavul F, Ozsoz A. Is a pulmonary rehabilitation program effective in COPD patients with chronic hypercapnic failure? *Expert Rev Respir Med* 2016; 10(5): 593-8.
359. Stolz D, Boersma W, Blasi F, et al. Exertional hypoxemia in stable COPD is common and predicted by circulating proadrenomedullin. *Chest* 2014; 146(2): 328-38.



360. Long-Term Oxygen Treatment Trial Research G, Albert RK, Au DH, et al. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375(17): 1617-27.
361. Nonoyama ML, Brooks D, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Oxygen therapy during exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (2): CD005372.
362. Alison JA, McKeough ZJ, Leung RWM, et al. Oxygen compared to air during exercise training in COPD with exercise- induced desaturation. *Eur Respir J* 2019; 53(5): 1802429.
363. Pisani L, Fasano L, Corcione N, et al. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax* 2017; 72(4): 373-5.
364. Vitacca M, Paneroni M, Zampogna E, et al. High-Flow Oxygen Therapy During Exercise Training in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Hypoxemia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Phys Ther* 2020; 100(8): 1249-59.
365. Carlucci A, Rossi V, Cirio S, et al. Portable High-Flow Nasal Oxygen during Walking in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Respiration* 2021; 100(12): 1158-64.
366. Stefan MS, Pekow PS, Priya A, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(9): 1015-23.
367. Greening NJ, Williams JE, Hussain SF, et al. An early rehabilitation intervention to enhance recovery during hospital admission for an exacerbation of chronic respiratory disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2014; 349:g4315.
368. Rutkowski S, Rutkowska A, Kiper P, et al. Virtual Reality Rehabilitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Controlled Trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 117-24.
369. Coultas DB, Jackson BE, Russo R, et al. Home-based Physical Activity Coaching, Physical Activity, and Health Care Utilization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Self-Management Activation Research Trial Secondary Outcomes. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(4): 470-8.
370. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of pulmonary rehabilitation completion in the UK. *ERJ Open Res* 2021; 7(1).
371. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(11): 1373-86.
372. Han MK, Martinez CH, Au DH, et al. Meeting the challenge of COPD care delivery in the USA: a multiprovider perspective. *Lancet Respir Med* 2016; 4(6): 473-526.
373. Holland AE, Mahal A, Hill CJ, et al. Home-based rehabilitation for COPD using minimal resources: a randomised, controlled equivalence trial. *Thorax* 2017; 72(1): 57-65.
374. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149(1 2): 869-78.
375. Bourne S, DeVos R, North M, et al. Online versus face-to-face pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: randomised controlled trial. *BMJ Open* 2017; 7(7): e014580.
376. Horton EJ, Mitchell KE, Johnson-Warrington V, et al. Comparison of a structured home-based rehabilitation programme with conventional supervised pulmonary rehabilitation: a randomised non-inferiority trial. *Thorax* 2018; 73(1): 29-36.
377. Nolan CM, Kaliaraju D, Jones SE, et al. Home versus outpatient pulmonary rehabilitation in COPD: a propensity-matched cohort study. *Thorax* 2019; 74(10): 996-8.
378. Guell MR, Cejudo P, Ortega F, et al. Benefits of Long-Term Pulmonary Rehabilitation Maintenance Program in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Three-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(5): 622-9.
379. Gordon CS, Waller JW, Cook RM, Cavallera SL, Lim WT, Osadnik CR. Effect of Pulmonary Rehabilitation on Symptoms of Anxiety and Depression in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2019; 156(1): 80-91.
380. Lacasse Y, Cates CJ, McCarthy B, Welsh EJ. This Cochrane Review is closed: deciding what constitutes enough research and where next for pulmonary rehabilitation in COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (11): ED000107.
381. Baltzan MA, Kamel H, Alter A, Rotaple M, Wolkove N. Pulmonary rehabilitation improves functional capacity in patients 80 years of age or older. *Can Respir J* 2004; 11(6): 407-13.
382. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4): 1248-53.
383. Verrill D, Barton C, Beasley W, Lippard WM. The effects of short-term and long-term pulmonary rehabilitation on functional capacity, perceived dyspnea, and quality of life. *Chest* 2005; 128(2): 673-83.
384. Cox NS, Dal Corso S, Hansen H, et al. Telerehabilitation for chronic respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 1(1): CD013040.
385. Houchen-Wolloff L, Steiner MC. Pulmonary rehabilitation at a time of social distancing: prime time for telerehabilitation? *Thorax* 2020; 75(6): 446-7.

386. Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, et al. Home-based or remote exercise testing in chronic respiratory disease, during the COVID-19 pandemic and beyond: A rapid review. *Chron Respir Dis* 2020; 17: 1479973120952418.
387. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 46-54.
388. Schrijver J, Lenferink A, Brusse-Keizer M, et al. Self-management interventions for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 1(1): CD002990.
389. Fan VS, Gaziano JM, Lew R, et al. A comprehensive care management program to prevent chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2012; 156(10): 673-83.
390. Peytremann-Bridevaux I, Taffe P, Burnand B, Bridevaux PO, Puhan MA. Mortality of patients with COPD participating in chronic disease management programmes: a happy end? *Thorax* 2014; 69(9): 865-6.
391. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018; 51(1): 1701612.
392. Rose L, Istamboulian L, Carriere L, et al. Program of Integrated Care for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Multiple Comorbidities (PIC COPD(+)): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018; 51(1).
393. Aboumatar H, Naqibuddin M, Chung S, et al. Effect of a Hospital-Initiated Program Combining Transitional Care and Long-term Self-management Support on Outcomes of Patients Hospitalized With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322(14): 1371-80.
394. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 672-80.
395. Benzo R, McEvoy C. Effect of Health Coaching Delivered by a Respiratory Therapist or Nurse on Self-Management Abilities in Severe COPD: Analysis of a Large Randomized Study. *Respir Care* 2019; 64(9): 1065-72.
396. Poot CC, Meijer E, Kruis AL, Smidt N, Chavannes NH, Honkoop PJ. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9(9): CD009437.
397. Kruis AL, Boland MR, Assendelft WJ, et al. Effectiveness of integrated disease management for primary care chronic obstructive pulmonary disease patients: results of cluster randomised trial. *BMJ* 2014; 349: g5392.
398. Gregersen TL, Green A, Frausing E, Ringbaek T, Brondum E, Suppli Ulrik C. Do telemedical interventions improve quality of life in patients with COPD? A systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 809-22.
399. Cartwright M, Hirani SP, Rixon L, et al. Effect of telehealth on quality of life and psychological outcomes over 12 months (Whole Systems Demonstrator telehealth questionnaire study): nested study of patient reported outcomes in a pragmatic, cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2013; 346: f653.
400. American Academy of Hospice and Palliative Medicine. National Consensus Project for Quality Palliative Care: Clinical Practice Guidelines for quality palliative care, executive summary. *J Palliat Med* 2004; 7(5): 611-27.
401. Au DH, Udris EM, Fihn SD, McDonnell MB, Curtis JR. Differences in health care utilization at the end of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease and patients with lung cancer. *Arch Intern Med* 2006; 166(3): 32631.
402. Levy MH, Adolph MD, Back A, et al. Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 2012; 10(10): 1284-309.
403. Morrison RS, Maroney-Galin C, Kralovec PD, Meier DE. The growth of palliative care programs in United States hospitals. *J Palliat Med* 2005; 8(6): 1127-34.
404. Ambrosino N, Fracchia C. Strategies to relieve dyspnoea in patients with advanced chronic respiratory diseases. A narrative review. *Pulmonology* 2019; 25(5): 289-98.
405. Ekstrom M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of opioids on breathlessness and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(7): 1079-92.
406. Rocker GM, Simpson AC, Joanne Young B, et al. Opioid therapy for refractory dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: patients' experiences and outcomes. *CMAJ Open* 2013; 1(1): E27-36.
407. Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J* 2011; 18(2): 69-78.
408. Vieira PJ, Chiappa AM, Cipriano G, Jr., Umpierre D, Arena R, Chiappa GR. Neuromuscular electrical stimulation improves clinical and physiological function in COPD patients. *Respir Med* 2014; 108(4): 609-20.
409. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39(5): 831-8.
410. Marchetti N, Lammi MR, Travaline JM, Ciccolella D, Civic B, Criner GJ. Air Current Applied to the Face Improves Exercise Performance in Patients with COPD. *Lung* 2015; 193(5): 725-31.
411. Verberkt CA, van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols J, Hameleers N, Wouters EFM, Janssen DJA. Effect of Sustained-Release Morphine for Refractory Breathlessness in Chronic Obstructive Pulmonary Disease on Health Status: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1306-14.

412. Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N, et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017; 50(4): 1701235.
413. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, et al. Pharmacologic Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(9): e56-e69.
414. Uronis HE, Ekstrom MP, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2015; 70(5): 492-4.
415. von Trott P, Oei SL, Ramsenthaler C. Acupuncture for Breathlessness in Advanced Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage* 2020; 59(2): 327-38 e3.
416. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2(12): 979-87.
417. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD007354.
418. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD005623.
419. Putcha N, Anzueto AR, Calverley PMA, et al. Mortality and Exacerbation Risk by Body Mass Index in Patients with COPD in TIOSPIR and UPLIFT. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19(2): 204-13.
420. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998.
421. Gouzi F, Maury J, Heraud N, et al. Additional Effects of Nutritional Antioxidant Supplementation on Peripheral Muscle during Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Randomized Controlled Trial. *Oxid Med Cell Longev* 2019; 2019: 5496346.
422. van Beers M, Rutten-van Molken M, van de Bool C, et al. Clinical outcome and cost-effectiveness of a 1-year nutritional intervention programme in COPD patients with low muscle mass: The randomized controlled NUTRAIN trial. *Clin Nutr* 2020; 39(2): 405-13.
423. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014; 23(133): 345-9.
424. Farver-Vestergaard I, Jacobsen D, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions on psychological and physical health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2015; 84(1): 37-50.
425. Payne C, Wiffen PJ, Martin S. Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1: CD008427.
426. Murray SA, Kendall M, Boyd K, Sheikh A. Illness trajectories and palliative care. *BMJ* 2005; 330(7498): 1007-11.
427. Eriksen N, Vestbo J. Management and survival of patients admitted with an exacerbation of COPD: comparison of two Danish patient cohorts. *Clin Respir J* 2010; 4(4): 208-14.
428. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124(2): 459-67.
429. Gudmundsson G, Ulrik CS, Gislason T, et al. Long-term survival in patients hospitalized for chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study in the Nordic countries. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 571-6.
430. Disler RT, Green A, Luckett T, et al. Experience of advanced chronic obstructive pulmonary disease: metasynthesis of qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48(6): 1182-99.
431. Halpin DMG, Seamark DA, Seamark CJ. Palliative and end-of-life care for patients with respiratory diseases. *Eur Respir Monograph* 2009; 43: 327-53.
432. Patel K, Janssen DJ, Curtis JR. Advance care planning in COPD. *Respirology* 2012; 17(1): 72-8.
433. Pinnock H, Kendall M, Murray SA, et al. Living and dying with severe chronic obstructive pulmonary disease: multiperspective longitudinal qualitative study. *BMJ* 2011; 342: d142.
434. Weber C, Stirnemann J, Herrmann FR, Pautex S, Janssens JP. Can early introduction of specialized palliative care limit intensive care, emergency and hospital admissions in patients with severe and very severe COPD? a randomized study. *BMC Palliat Care* 2014; 13: 47.
435. Ek K, Andershed B, Sahlberg-Blom E, Ternstedt BM. "The unpredictable death"-The last year of life for patients with advanced COPD: Relatives' stories. *Palliat Support Care* 2015; 13(5): 1213-22.
436. National Hospice and Palliative Care Organization. Web Page. 2019. <http://www.nhpco.org> (accessed Oct 2022).
437. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD001744.
438. Long-term Oxygen Treatment Trial Research Group. A randomized trial of long-term oxygen for COPD with moderate desaturation. *N Engl J Med* 2016; 375(17): 1617.

439. Ekstrom M, Ahmadi Z, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD006429.
440. Jacobs SS, Krishnan JA, Lederer DJ, et al. Home Oxygen Therapy for Adults with Chronic Lung Disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(10): e121-e41.
441. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66 Suppl 1: i1-30.
442. Berg BW, Dillard TA, Rajagopal KR, Mehm WJ. Oxygen supplementation during air travel in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1992; 101(3): 638-41.
443. Edvardsen A, Akerø A, Christensen CC, Ryg M, Skjonsberg OH. Air travel and chronic obstructive pulmonary disease: a new algorithm for pre-flight evaluation. *Thorax* 2012; 67(11): 964-9.
444. Christensen CC, Ryg M, Refvem OK, Skjonsberg OH. Development of severe hypoxaemia in chronic obstructive pulmonary disease patients at 2,438 m (8,000 ft) altitude. *Eur Respir J* 2000; 15(4): 635-9.
445. Elliott MW, Nava S. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: "Don't think twice, it's alright!". *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 121-3.
446. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9.
447. Lindenauer PK, Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Hill NS. Outcomes associated with invasive and noninvasive ventilation among patients hospitalized with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med* 2014; 174(12): 1982-93.
448. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
449. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, et al. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(21): 2177-86.
450. Galli JA, Krahnke JS, James Mamary A, Shenoy K, Zhao H, Criner GJ. Home non-invasive ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. *Respir Med* 2014; 108(5): 722-8.
451. Coughlin S, Liang WE, Parthasarathy S. Retrospective Assessment of Home Ventilation to Reduce Rehospitalization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Clin Sleep Med* 2015; 11(6): 663-70.
452. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2002; 20(3): 529-38.
453. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax* 2014; 69(9): 826-34.
454. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118(6): 1582-90.
455. White DP, Criner GJ, Dreher M, et al. The role of noninvasive ventilation in the management and mitigation of exacerbations and hospital admissions/readmissions for the patient with moderate to severe COPD (multimedia activity). *Chest* 2015; 147(6): 1704-5.
456. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326(7382): 185.
457. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30(2): 293-306.
458. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36(4): 592-608.
459. Travaline JM, Addonizio VP, Criner GJ. Effect of bullectomy on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(5 Pt 1): 1697-701.
460. Marchetti N, Criner KT, Keresztury MF, Furukawa S, Criner GJ. The acute and chronic effects of bullectomy on cardiovascular function at rest and during exercise. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(1): 205-6, 6 e1.
461. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Intrabullous blood injection for lung volume reduction. *Thorax* 2008; 63(6): 564-5.
462. Kemp SV, Zoumot Z, Shah PL. Three-Year Follow-Up of a Patient with a Giant Bulla Treated by Bronchoscopic Intrabullous Autologous Blood Instillation. *Respiration* 2016; 92(4): 283-4.
463. Zoumot Z, Kemp SV, Caneja C, Singh S, Shah PL. Bronchoscopic intrabullous autologous blood instillation: a novel approach for the treatment of giant bullae. *Ann Thorac Surg* 2013; 96(4): 1488-91.
464. Cooper JD, Trulock EP, Triantafyllou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109(1): 106-16; discussion 16-9.
465. Stolk J, Versteegh MI, Montenijs LJ, et al. Densitometry for assessment of effect of lung volume reduction surgery for emphysema. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1138-43.

466. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1578-85.
467. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(6): 1984-90.
468. Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(3 Pt 1): 715-22.
469. Washko GR, Fan VS, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(2): 164-9.
470. Geddes D, Davies M, Koyama H, et al. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 239-45.
471. van Geffen WH, Slebos DJ, Herth FJ, Kemp SV, Weder W, Shah PL. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7(4): 313-24.
472. Lim E, Sousa I, Shah PL, Diggle P, Goldstraw P. Lung Volume Reduction Surgery: Reinterpreted With Longitudinal Data Analyses Methodology. *Ann Thorac Surg* 2020; 109(5): 1496-501.
473. National Emphysema Treatment Trial Research Group, Fishman A, Fessler H, et al. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001; 345(15): 1075-83.
474. Greening NJ, Vaughan P, Oey I, et al. Individualised risk in patients undergoing lung volume reduction surgery: the Glenfield BFG score. *Eur Respir J* 2017; 49(6).
475. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. *Chest* 2006; 129(4): 873-8.
476. Caviezel C, Schaffter N, Schneiter D, et al. Outcome After Lung Volume Reduction Surgery in Patients With Severely Impaired Diffusion Capacity. *Ann Thorac Surg* 2018; 105(2): 379-85.
477. Caviezel C, Froehlich T, Schneiter D, et al. Identification of target zones for lung volume reduction surgery using three-dimensional computed tomography rendering. *ERJ Open Res* 2020; 6(3).
478. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, et al. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348(21): 2092-102.
479. Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 151(3): 717-24 e1.
480. Abdelsattar ZM, Allen M, Blackmon S, et al. Contemporary Practice Patterns of Lung Volume Reduction Surgery in the United States. *Ann Thorac Surg* 2021; 112(3): 952-60.
481. Stanifer BP, Ginsburg ME. Lung volume reduction surgery in the post-National Emphysema Treatment Trial era. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 23): S2744-S7.
482. Buttery S, Lewis A, Oey I, et al. Patient experience of lung volume reduction procedures for emphysema: a qualitative service improvement project. *ERJ Open Res* 2017; 3(3).
483. McNulty W, Jordan S, Hopkinson NS. Attitudes and access to lung volume reduction surgery for COPD: a survey by the British Thoracic Society. *BMJ Open Respir Res* 2014; 1(1): e000023.
484. Rathinam S, Oey I, Steiner M, Spyt T, Morgan MD, Waller DA. The role of the emphysema multidisciplinary team in a successful lung volume reduction surgery programmedagger. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014; 46(6): 1021-6; discussion 6.
485. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart-lung transplant report-2018; Focus theme: Multiorgan Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37(10): 1169-83.
486. Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34(1): 1-15.
487. Arjuna A, Olson MT, Walia R. Current trends in candidate selection, contraindications, and indications for lung transplantation. *J Thorac Dis* 2021; 13(11): 6514-27.
488. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31(10): 1073-86.
489. Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(1): 75-84.
490. Tanash HA, Riise GC, Hansson L, Nilsson PM, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation in individuals with severe alpha1-anti-trypsin deficiency (PiZZ) and emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(12): 1342-7.
491. Tanash HA, Riise GC, Ekstrom MP, Hansson L, Piitulainen E. Survival benefit of lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease in Sweden. *Ann Thorac Surg* 2014; 98(6): 1930-5.
492. Eskander A, Waddell TK, Faughnan ME, Chowdhury N, Singer LG. BODE index and quality of life in advanced chronic obstructive pulmonary disease before and after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2011; 30(12): 1334-41.

493. Lahzami S, Bridevaux PO, Soccal PM, et al. Survival impact of lung transplantation for COPD. *Eur Respir J* 2010; 36(1): 7480.
494. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(10): 1156-63.
495. ISHLT: The International Society for Heart & Lung Transplantation [Internet]. Slide Sets - Overall Lung Transplantation Statistics. Available from: <https://ishltregistries.org/registries/slides.asp> (accessed Oct 2022).
496. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, et al. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet* 2008; 371(9614): 744-51.
497. Pochettino A, Kotloff RM, Rosengard BR, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. *Ann Thorac Surg* 2000; 70(6): 1813-8; discussion 8-9.
498. Dickson RP, Davis RD, Rea JB, Palmer SM. High frequency of bronchogenic carcinoma after single-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25(11): 1297-301.
499. Gonzalez FJ, Alvarez E, Moreno P, et al. The influence of the native lung on early outcomes and survival after single lung transplantation. *PLoS One* 2021; 16(4): e0249758.
500. Minai OA, Shah S, Mazzone P, et al. Bronchogenic carcinoma after lung transplantation: characteristics and outcomes. *J Thorac Oncol* 2008; 3(12): 1404-9.
501. Weill D, Torres F, Hodges TN, Olmos JJ, Zamora MR. Acute native lung hyperinflation is not associated with poor outcomes after single lung transplant for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(11): 1080-7.
502. Yonan NA, el-Gamel A, Egan J, Kakadellis J, Rahman A, Deiraniya AK. Single lung transplantation for emphysema: predictors for native lung hyperinflation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17(2): 192-201.
503. Benvenuto LJ, Costa J, Piloni D, et al. Right single lung transplantation or double lung transplantation compared with left single lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39(9): 870-7.
504. Mal H, Brugiere O, Sleiman C, et al. Morbidity and mortality related to the native lung in single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19(2): 220-3.
505. Ramos KJ, Harhay MO, Mulligan MS. Which Shall I Choose? Lung Transplantation Listing Preference for Individuals with Interstitial Lung Disease and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16(2): 193-5.
506. Theodore J, Lewiston N. Lung transplantation comes of age. *N Engl J Med* 1990; 322(11): 772-4.
507. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8): 881-93.
508. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373(24): 2325-35.
509. Criner GJ, Sue R, Wright S, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(9): 1151-64.
510. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(12): 1535-43.
511. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(9): 1073-82.
512. Criner GJ, Delage A, Voelker K, et al. Improving Lung Function in Severe Heterogeneous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(11): 1354-62.
513. van Geffen WH, Klooster K, Hartman JE, et al. Pleural Adhesion Assessment as a Predictor for Pneumothorax after Endobronchial Valve Treatment. *Respiration* 2017; 94(2): 224-31.
514. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011; 37(6): 1346-51.
515. Garner J, Kemp SV, Toma TP, et al. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(4): 519-21.
516. Gompelmann D, Benjamin N, Bischoff E, et al. Survival after Endoscopic Valve Therapy in Patients with Severe Emphysema. *Respiration* 2019; 97(2): 145-52.
517. Hartman JE, Welling JBA, Klooster K, Carpaij OA, Augustijn SWS, Slebos DJ. Survival in COPD patients treated with bronchoscopic lung volume reduction. *Respir Med* 2022; 196: 106825.
518. Mansfield C, Sutphin J, Shriner K, Criner GJ, Celli BR. Patient Preferences for Endobronchial Valve Treatment of Severe Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2018; 6(1): 51-63.
519. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 431-43.

520. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, et al. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(1): 197-206; discussion -7.
521. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9795): 997-1005.
522. Come CE, Kramer MR, Dransfield MT, et al. A randomised trial of lung sealant versus medical therapy for advanced emphysema. *Eur Respir J* 2015; 46(3): 651-62.
523. Shah PL, Gompelmann D, Valipour A, et al. Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): e44-e5.
524. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(3): 185-93.
525. Deslee G, Mal H, Dutau H, et al. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(2): 175-84.
526. Sciurba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(20): 2178-89.
527. Shah PL, Zoumot Z, Singh S, et al. Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1(3): 233-40.
528. Slebos DJ, Cicienia J, Sciurba FC, et al. Predictors of Response to Endobronchial Coil Therapy in Patients With Advanced Emphysema. *Chest* 2019; 155(5): 928-37.
529. Bavaria JE, Pochettino A, Kotloff RM, et al. Effect of volume reduction on lung transplant timing and selection for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115(1): 9-17; discussion -8.
530. Senbaklavaci O, Wisser W, Ozpeker C, et al. Successful lung volume reduction surgery brings patients into better condition for later lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(3): 363-7.
531. Slama A, Taube C, Kamler M, Aigner C. Lung volume reduction followed by lung transplantation-considerations on selection criteria and outcome. *J Thorac Dis* 2018; 10(Suppl 27): S3366-S75.
532. Reece TB, Mitchell JD, Zamora MR, et al. Native lung volume reduction surgery relieves functional graft compression after single-lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135(4): 931-7.
533. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16(7): 752-7.
534. Crespo MM, Johnson BA, McCurry KR, Landreneau RJ, Sciurba FC. Use of endobronchial valves for native lung hyperinflation associated with respiratory failure in a single-lung transplant recipient for emphysema. *Chest* 2007; 131(1): 214-6.
535. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, et al. Thoracoscopic volume reduction of the native lung after single lung transplantation for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 292-3.
536. Kemp SV, Carby M, Cetti EJ, Herth FJ, Shah PL. A potential role for endobronchial valves in patients with lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29(11): 1310-2.
537. Perch M, Riise GC, Hogarth K, et al. Endoscopic treatment of native lung hyperinflation using endobronchial valves in single-lung transplant patients: a multinational experience. *Clin Respir J* 2015; 9(1): 104-10.
538. Shigemura N, Gilbert S, Bhamra JK, et al. Lung transplantation after lung volume reduction surgery. *Transplantation* 2013; 96(4): 421-5.
539. Slama A, Ceulemans LJ, Hedderich C, et al. Lung Volume Reduction Followed by Lung Transplantation in Emphysema-A Multicenter Matched Analysis. *Transpl Int* 2022; 35: 10048.
540. Fuehner T, Clajus C, Fuge J, et al. Lung transplantation after endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2015; 90(3): 243-50.
541. Bhatt SP, Terry NL, Nath H, et al. Association Between Expiratory Central Airway Collapse and Respiratory Outcomes Among Smokers. *JAMA* 2016; 315(5): 498-505.
542. Ernst A, Majid A, Feller-Kopman D, et al. Airway stabilization with silicone stents for treating adult tracheobronchomalacia: a prospective observational study. *Chest* 2007; 132(2): 609-16.
543. Wright CD, Mathisen DJ. Tracheobronchoplasty for tracheomalacia. *Ann Cardiothorac Surg* 2018; 7(2): 261-5.
544. Hartman JE, Garner JL, Shah PL, Slebos DJ. New bronchoscopic treatment modalities for patients with chronic bronchitis. *Eur Respir Rev* 2021; 30(159).
545. Valipour A, Fernandez-Bussy S, Ing AJ, et al. Bronchial Rheoplasty for Treatment of Chronic Bronchitis. Twelve-Month Results from a Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(5): 681-9.
546. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. RejuvenAir® System Trial for COPD With Chronic Bronchitis (SPRAY- CB) [accessed Sept 2022]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893370>.
547. U.S. National Library of Medicine ClinicalTrials.gov. Clinical Study of the RheOx Bronchial Rheoplasty System in Treating the Symptoms of Chronic Bronchitis [accessed Sept 2022]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04677465>.

548. Valipour A, Asadi S, Pison C, et al. Long-term safety of bilateral targeted lung denervation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2163-72.
549. Valipour A, Shah PL, Pison C, et al. Safety and Dose Study of Targeted Lung Denervation in Moderate/Severe COPD Patients. *Respiration* 2019; 98(4): 329-39.
550. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, et al. Safety and Adverse Events after Targeted Lung Denervation for Symptomatic Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AIRFLOW). A Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(12): 1477-86.

#### Література до Розділу 4

1. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA* 2000; 283(24): 3244-54.
2. Romieu I, Riojas-Rodriguez H, Marron-Mares AT, Schilmann A, Perez-Padilla R, Masera O. Improved biomass stove intervention in rural Mexico: impact on the respiratory health of women. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(7): 649
3. Liu S, Zhou Y, Wang X, et al. Biomass fuels are the probable risk factor for chronic obstructive pulmonary disease in rural South China. *Thorax* 2007; 62(10): 889-97.
4. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022; 10(5): 497-511.
5. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019; 20(1): 238.
6. Lange P, Marott JL, Vestbo A, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(10): 975-81.
7. Agustí A, Edwards LD, Celli B, et al. Characteristics, stability and outcomes of the 2011 GOLD COPD groups in the ECLIPSE cohort. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 636-46.
8. Oba Y, Keeney E, Ghatehorde N, Dias S. Dual combination therapy versus long-acting bronchodilators alone for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 12(12): CD012620.
9. 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): 1671-80.
10. 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.
11. Karner C, Cates CJ. Long-acting beta(2)-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta(2)- agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (4): CD008989.
12. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9971): 857-66.
13. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting Beta-2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE2SPOND) A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(5): 559-67.
14. Rabe KF, Calverley PMA, Martinez FJ, Fabbri LM. Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
15. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 365(8): 689-98.
15. Han MK, Tayob N, Murray S, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189(12): 1503-8.
16. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(3): 329-39.
17. Calverley PMA, Tetzlaff K, Vogelmeier C, et al. Eosinophilia, Frequent Exacerbations, and Steroid Response in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196(9): 1219-21.
18. Effing TW, Vercoulen JH, Bourbeau J, et al. Definition of a COPD self-management intervention: International Expert Group consensus. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 46-54.
19. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46(2): 23-7.
20. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; 16(4): 199-202.



21. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(8): e13-64.
22. Blackstock FC, Webster KE, McDonald CF, Hill CJ. Comparable improvements achieved in chronic obstructive pulmonary disease through pulmonary rehabilitation with and without a structured educational intervention: a randomized controlled trial. *Respirology* 2014; 19(2): 193-202.
23. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Gosselink R. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(9): 972-7.
24. Watz H, Pitta F, Rochester CL, et al. An official European Respiratory Society statement on physical activity in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44(6): 1521-37.
25. Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Anto JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax* 2006; 61(9): 772-8.
26. Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age Ageing* 2002; 31(2): 137-40.
27. Mantoani LC, Rubio N, McKinstry B, MacNee W, Rabinovich RA. Interventions to modify physical activity in patients with COPD: a systematic review. *Eur Respir J* 2016; 48(1): 69-81.
28. Spielmanns M, Gloeckl R, Jarosch I, et al. Using a smartphone application maintains physical activity following pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2022.
29. Robinson SA, Shimada SL, Quigley KS, Moy ML. A web-based physical activity intervention benefits persons with low self-efficacy in COPD: results from a randomized controlled trial. *J Behav Med* 2019; 42(6): 1082-90.
30. Nguyen HQ, Moy ML, Liu IA, et al. Effect of Physical Activity Coaching on Acute Care and Survival Among Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2(8): e199657.
31. Wan ES, Kantorowski A, Polak M, et al. Long-term effects of web-based pedometer-mediated intervention on COPD exacerbations. *Respir Med* 2020; 162: 105878.
32. Yang Y, Wei L, Wang S, et al. The effects of pursed lip breathing combined with diaphragmatic breathing on pulmonary function and exercise capacity in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Physiother Theory Pract* 2022; 38(7): 847-57.
33. Vogiatzis I, Rochester CL, Spruit MA, Troosters T, Clini EM, American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Policy in Pulmonary R. Increasing implementation and delivery of pulmonary rehabilitation: key messages from the new ATS/ERS policy statement. *Eur Respir J* 2016; 47(5): 1336-41.
34. Garvey C, Bayles MP, Hamm LF, et al. Pulmonary Rehabilitation Exercise Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Review of Selected Guidelines: AN OFFICIAL STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CARDIOVASCULAR AND PULMONARY REHABILITATION. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2016; 36(2): 75-83.
35. Stone PW, Hickman K, Steiner MC, Roberts CM, Quint JK, Singh SJ. Predictors of Referral to Pulmonary Rehabilitation from UK Primary Care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020; 15: 2941-52.
36. Lahham A, McDonald CF, Holland AE. Exercise training alone or with the addition of activity counseling improves physical activity levels in COPD: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 3121-36.
37. Ortega F, Toral J, Cejudo P, et al. Comparison of effects of strength and endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(5): 669-74.
38. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *MedSciSports Exerc* 2011; 43(7): 1334-59.
39. Horowitz MB, Littenberg B, Mahler DA. Dyspnea ratings for prescribing exercise intensity in patients with COPD. *Chest* 1996; 109(5): 1169-75.
40. Puhan MA, Busching G, Schunemann HJ, VanOort E, Zaugg C, Frey M. Interval versus continuous high-intensity exercise in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145(11): 816-25.
42. Vogiatzis I, Nanas S, Roussos C. Interval training as an alternative modality to continuous exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002; 20(1): 12-9.
43. Liu X, Fu C, Hu W, et al. The effect of Tai Chi on the pulmonary rehabilitation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2021; 10(4): 3763-82.
44. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005; 127(3): 809-17.
45. Ramirez-Venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112(2): 336-40.
46. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 832-40.

47. Bernard S, Whittom F, Leblanc P, et al. Aerobic and strength training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(3): 896-901.
48. Velloso M, do Nascimento NH, Gazzotti MR, Jardim JR. Evaluation of effects of shoulder girdle training on strength and performance of activities of daily living in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 187-92.
49. Cardim AB, Marinho PE, Nascimento JF, Jr., Fuzari HK, Dornelas de Andrade A. Does Whole-Body Vibration Improve the Functional Exercise Capacity of Subjects With COPD? A Meta-Analysis. *Respir Care* 2016; 61(11): 1552-9.
50. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reychler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J* 2018; 12(7): 2178-88.
51. Charususin N, Gosselink R, Decramer M, et al. Randomised controlled trial of adjunctive inspiratory muscle training for patients with COPD. *Thorax* 2018; 73(10): 942-50.
52. Chuang HY, Chang HY, Fang YY, Guo SE. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomised experimental study. *J Clin Nurs* 2017; 26(23-24): 4830-8.
53. Beaumont M, Mialon P, Le Ber C, et al. Effects of inspiratory muscle training on dyspnoea in severe COPD patients during pulmonary rehabilitation: controlled randomised trial. *Eur Respir J* 2018; 51(1): 1701107.
54. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47(12): 1019-24.
55. Dowson C, Laing R, Barraclough R, et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001; 114(1141): 447-9.
56. Kunik ME, Veazey C, Cully JA, et al. COPD education and cognitive behavioral therapy group treatment for clinically significant symptoms of depression and anxiety in COPD patients: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2008; 38(3): 385-96.
57. Au DH, Udris EM, Engelberg RA, et al. A randomized trial to improve communication about end-of-life care among patients with COPD. *Chest* 2012; 141(3): 726-35.
58. Collins PF, Elia M, Kurukulaaratchy RJ, Stratton RJ. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr* 2018; 37(1): 144-8.
59. Collins PF, Stratton RJ, Kurukulaaratchy RJ, Elia M. Influence of deprivation on health care use, health care costs, and mortality in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1289-96.
60. Gunay E, Kaymaz D, Selcuk NT, Ergun P, Sengul F, Demir N. Effect of nutritional status in individuals with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Respirology* 2013; 18(8): 1217-22.
61. Hoong JM, Ferguson M, Hukins C, Collins PF. Economic and operational burden associated with malnutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nutr* 2017; 36(4): 1105-9.
62. Nguyen HT, Collins PF, Pavey TG, Nguyen NV, Pham TD, Gallegos DL. Nutritional status, dietary intake, and health-related quality of life in outpatients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 215-26.
63. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 53-9.
64. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2013; 18(4): 616-29.
65. King DA, Cordova F, Scharf SM. Nutritional aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(4): 519-23.
66. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1239-45.
67. Schols A. Nutrition as a metabolic modulator in COPD. *Chest* 2013; 144(4): 1340-5.
68. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(6): 1435-8.
69. Kim V, Kretschman DM, Sternberg AL, DeCamp MM, Jr., Criner GJ, National Emphysema Treatment Trial Research G. Weight gain after lung reduction surgery is related to improved lung function and ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(11): 1109-16.
70. Casaburi R. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(7 Suppl): S662-70.
71. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7(10): 1793-7.
72. Franssen FM, Wouters EF, Schols AM. The contribution of starvation, deconditioning and ageing to the observed alterations in peripheral skeletal muscle in chronic organ diseases. *Clin Nutr* 2002; 21(1): 1-14.
73. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD000998.

74. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(4 Pt 1): 1268-74.
75. Steiner MC, Barton RL, Singh SJ, Morgan MD. Nutritional enhancement of exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003; 58(9): 745-51.
76. Vermeeren MA, Wouters EF, Geraerts-Keeris AJ, Schols AM. Nutritional support in patients with chronic obstructive pulmonary disease during hospitalization for an acute exacerbation; a randomized controlled feasibility trial. *Clin Nutr* 2004; 23(5): 1184-92.
77. van Wetering CR, Hoogendoorn M, Broekhuizen R, et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11(3): 179-87.
78. Deutz NE, Ziegler TR, Matheson EM, et al. Reduced mortality risk in malnourished hospitalized older adult patients with COPD treated with a specialized oral nutritional supplement: Sub-group analysis of the NOURISH study. *Clin Nutr* 2021; 40(3): 1388-95.
79. Raveling T, Vonk J, Struik FM, et al. Chronic non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 8(8): CD002878.
80. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (6): CD002878.
81. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
82. Tiong LU, Davies R, Gibson PG, et al. Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD001001.
83. Herth FJ, Valipour A, Shah PL, et al. Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(3): 185-93.
84. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34(3): 648-54.
85. Kessler R, Stahl E, Vogelmeier C, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations: an observational, interview-based study. *Chest* 2006; 130(1): 133-42.
86. Johnson-Warrington V, Mitchell KE, Singh SJ. Is a practice incremental shuttle walk test needed for patients with chronic obstructive pulmonary disease admitted to hospital for an acute exacerbation? *Respiration* 2015; 90(3): 206-10.
87. Rochester CL, Vogiatzis I, Holland AE, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Policy Statement: Enhancing Implementation, Use, and Delivery of Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(11): 1373-86.
88. Janjua S, Pike KC, Carr R, Coles A, Fortescue R, Batavia M. Interventions to improve adherence to pharmacological therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 9(9): CD013381.
89. Mazzone PJ. Preoperative pulmonary evaluation. *Expert Rev Respir Med* 2010; 4(1): 97-113.
90. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-46.
91. Schuurmans MM, Diacon AH, Bolliger CT. Functional evaluation before lung resection. *Clin Chest Med* 2002; 23(1): 15972.
92. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; 340(12): 937-44.
93. Shah PL, Slebos DJ, Cardoso PF, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airway stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2011; 378(9795): 997-1005.
94. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J* 2009; 34(1): 17-41.
- Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, Keenan R, Bolliger CT, American College of Chest P. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132(3 Suppl): 161S-77S.

## Література до Розділу 5

1. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(11): 1251-8.
2. Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007; 370(9589): 786-96.
3. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1418-22.

4. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106(2): 196-204.
5. Beghe B, Verduri A, Roca M, Fabbri LM. Exacerbation of respiratory symptoms in COPD patients may not be exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2013; 41(4): 993-5.
6. Stolz D, Breidhardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008; 133(5): 1088-94.
7. Crisafulli E, Manco A, Ferrer M, et al. Pneumonic versus Nonpneumonic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(6): 817-29.
8. Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015; 70(10): 984-9.
9. Couturaud F, Bertoletti L, Pastre J, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism Among Patients With COPD Hospitalized With Acutely Worsening Respiratory Symptoms. *JAMA* 2021; 325(1): 59-68.
10. Jimenez D, Agusti A, Taberner E, et al. Effect of a Pulmonary Embolism Diagnostic Strategy on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326(13): 1277-85.
11. Calverley PMA, Martinez FJ, Vestbo J, et al. International Differences in the Frequency of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reported in Three Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(1): 25-33.
12. Wilkinson TM, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TA, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(12): 1298-303.
13. Vijayaratha K, Stockley RA. Reported and unreported exacerbations of COPD: analysis by diary cards. *Chest* 2008; 133(1): 34-41.
14. World Health Organization. WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care. Geneva. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO, online document available here: [https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-\(pen\)-disease-interventionsfor-primary-health-care](https://www.who.int/publications/i/item/who-package-of-essential-noncommunicable-(pen)-disease-interventionsfor-primary-health-care) [accessed Aug 2022].
15. Konstantinou G, Minelli C, Vicedo-Cabrera AM, Ballester J, Gasparrini A, Blangiardo M. Ambient heat exposure and COPD hospitalisations in England: a nationwide case-crossover study during 2007-2018. *Thorax* 2022; 77(11): 1098-104.
16. Li N, Ma J, Ji K, Wang L. Association of PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10</sub> with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease at lag0 to lag7: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2022; 19(1): 243-54.
17. Liu S, Zhou Y, Liu S, et al. Association between exposure to ambient particulate matter and chronic obstructive pulmonary disease: results from a cross-sectional study in China. *Thorax* 2017; 72(9): 788-95.
18. Liang L, Cai Y, Barratt B, et al. Associations between daily air quality and hospitalisations for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Beijing, 2013-17: an ecological analysis. *Lancet Planet Health* 2019; 3(6): e270e9.
19. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease . 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(1): 73-80.
20. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6): 1138-80.
21. Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, et al. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2014; 43(1): 64-71.
22. Huerta A, Soler N, Esperatti M, et al. Importance of *Aspergillus* spp. isolation in Acute exacerbations of severe COPD: prevalence, factors and follow-up: the FUNGI-COPD study. *Respir Res* 2014; 15(1): 17.
23. Mir T, Uddin M, Khalil A, et al. Mortality outcomes associated with invasive aspergillosis among acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patient population. *Respir Med* 2022; 191: 106720.
24. Hammond EE, McDonald CS, Vestbo J, Denning DW. The global impact of *Aspergillus* infection on COPD. *BMC Pulm Med* 2020; 20(1): 241.
25. Gu Y, Ye X, Liu Y, et al. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2021; 22(1): 176.
26. Bulpa P, Duplaquet F, Dimopoulos G, Vogelaers D, Blot S. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(6): 851-61.
27. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(10): 1114-21.
28. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(6): 662-71.
29. Baines KJ, Pavord ID, Gibson PG. The role of biomarkers in the management of airways disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2014; 18(11): 1264-8.
30. Groenke L, Disse B. Blood eosinophil counts as markers of response to inhaled corticosteroids in COPD? *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): e26.

31. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(1): 48-55.
32. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5): 1608-13.
33. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. *ERJ Open Res* 2018; 4(2): 00119-2017.
34. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(8): 943-50.
35. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
36. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 369-74.
37. Scioscia G, Blanco I, Arismendi E, et al. Different dyspnoea perception in COPD patients with frequent and infrequent exacerbations. *Thorax* 2017; 72(2): 117-21.
38. Donaldson GC, Mullerova H, Locantore N, et al. Factors associated with change in exacerbation frequency in COPD. *Respir Res* 2013; 14: 79.
39. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012; 367(10): 913-21.
40. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology* 2011; 261(1): 274-82.
41. Kim V, Han MK, Vance GB, et al. The chronic bronchitic phenotype of COPD: an analysis of the COPDGene Study. *Chest* 2011; 140(3): 626-33.
42. Burgel PR, Nesme-Meyer P, Chanez P, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest* 2009; 135(4): 975-82.
43. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D to prevent exacerbations of COPD: systematic review and metaanalysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Thorax* 2019; 74(4): 337-45.
44. Rafiq R, Aleva FE, Schrupf JA, et al. Vitamin D supplementation in chronic obstructive pulmonary disease patients with low serum vitamin D: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2022; 116(2): 491-9.
45. Martinez FJ, Han MK, Flaherty K, Curtis J. Role of infection and antimicrobial therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2006; 4(1): 101-24.
46. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4): 332-8.
47. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1543-54.
48. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29(6): 1224-38.
49. Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, Rutten-van Molken MP, Vestbo J, Feenstra TL. Case fatality of COPD exacerbations: a meta-analysis and statistical modelling approach. *Eur Respir J* 2011; 37(3): 508-15.
50. Piquet J, Chavaillon JM, David P, et al. High-risk patients following hospitalisation for an acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(4): 946-55.
51. Singanayagam A, Schembri S, Chalmers JD. Predictors of mortality in hospitalized adults with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc* 2013; 10(2): 81-9.
52. Guo Y, Zhang T, Wang Z, et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A dose-response meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(28): e4225.
53. Garcia-Aymerich J, Serra Pons I, Mannino DM, Maas AK, Miller DP, Davis KJ. Lung function impairment, COPD hospitalisations and subsequent mortality. *Thorax* 2011; 66(7): 585-90.
54. Chen J, Yang J, Zhou M, et al. Cold spell and mortality in 31 Chinese capital cities: Definitions, vulnerability and implications. *Environ Int* 2019; 128: 271-8.
55. Howcroft M, Walters EH, Wood-Baker R, Walters JA. Action plans with brief patient education for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 12: CD005074.
56. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG115>.
57. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23(6): 932-46.
58. van Geffen WH, Douma WR, Slebos DJ, Kerstjens HA. Bronchodilators delivered by nebuliser versus pMDI with spacer or DPI for exacerbations of COPD. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD011826.
59. van Eerd EA, van der Meer RM, van Schayck OC, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (8): CD010744.

60. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: metaanalysis of randomised trials. *BMJ* 2003; 327(7416): 643.
61. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, Davies L. Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60(9): 713-7.
62. Bardsley G, Pilcher J, McKinstry S, et al. Oxygen versus air-driven nebulisers for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2018; 18(1): 157.
63. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 354(9177): 456-60.
64. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(5): 698-703.
65. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340(25): 1941-7.
66. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(2 Pt 1): 407-12.
67. Alia I, de la Cal MA, Esteban A, et al. Efficacy of corticosteroid therapy in patients with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease receiving ventilatory support. *Arch Intern Med* 2011; 171(21): 1939-46.
68. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003; 348(26): 2618-25.
69. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(21): 2223-31.
70. Sivapalan P, Ingebrigtsen TS, Rasmussen DB, et al. COPD exacerbations: the impact of long versus short courses of oral corticosteroids on mortality and pneumonia: nationwide data on 67 000 patients with COPD followed for 12 months. *BMJ Open Respir Res* 2019; 6(1): e000407.
71. de Jong YP, Uil SM, Grotjohan HP, Postma DS, Kerstjens HA, van den Berg JW. Oral or IV prednisolone in the treatment of COPD exacerbations: a randomized, controlled, double-blind study. *Chest* 2007; 132(6): 1741-7.
72. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(4): 660-7.
73. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD. A double-blind, randomised, non-inferiority, parallelgroup, multicentre study. *Respir Res* 2009; 10: 11.
74. Ding Z, Li X, Lu Y, et al. A randomized, controlled multicentric study of inhaled budesonide and intravenous methylprednisolone in the treatment on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2016; 121: 39-47.
75. Stolz D, Hirsch HH, Schilter D, et al. Intensified Therapy with Inhaled Corticosteroids and Long-Acting beta2-Agonists at the Onset of Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(9): 1136-46.
76. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ* 2017; 357: j1415.
77. Sivapalan P, Lapperre TS, Janner J, et al. Eosinophil-guided corticosteroid therapy in patients admitted to hospital with COPD exacerbation (CORTICO-COP): a multicentre, randomised, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(8): 699-709.
78. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1618-23.
79. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD010257.
80. Miravittles M, Kruesmann F, Haverstock D, Perroncel R, Choudhri SH, Arvis P. Sputum colour and bacteria in chronic bronchitis exacerbations: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2012; 39(6): 1354-60.
81. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(6): 1638-45.
82. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD004403.
83. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133(3): 756-66.

84. Wilson R, Anzueto A, Miravittles M, et al. Moxifloxacin versus amoxicillin/clavulanic acid in outpatient acute exacerbations of COPD: MAESTRAL results. *Eur Respir J* 2012; 40(1): 17-27.
85. van Velzen P, Ter Riet G, Bresser P, et al. Doxycycline for outpatient-treated acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5(6): 492-9.
86. Clark TW, Medina MJ, Batham S, Curran MD, Parmar S, Nicholson KG. C-reactive protein level and microbial aetiology in patients hospitalised with acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2015; 45(1): 76-86.
87. Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2013; 345(3): 190-4.
88. Prins HJ, Duijkers R, van der Valk P, et al. CRP-guided antibiotic treatment in acute exacerbations of COPD in hospital admissions. *Eur Respir J* 2019; 53(5).
89. Butler CC, Gillespie D, White P, et al. C-Reactive Protein Testing to Guide Antibiotic Prescribing for COPD Exacerbations. *N Engl J Med* 2019; 381(2): 111-20.
90. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet* 2004; 363(9409): 600-7.
91. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(10): 1059-66.
92. Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (9): CD007498.
93. Wang JX, Zhang SM, Li XH, Zhang Y, Xu ZY, Cao B. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with low serum procalcitonin values do not benefit from antibiotic treatment: a prospective randomized controlled trial. *Int J Infect Dis* 2016; 48: 40-5.
94. Chen K, Pleasants KA, Pleasants RA, et al. Procalcitonin for Antibiotic Prescription in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: Systematic Review, Meta-Analysis, and Clinical Perspective. *Pulm Ther* 2020; 6(2): 201-14.
95. Daubin C, Valette X, Thiolliere F, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med* 2018; 44(4): 428-37.
96. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(6): 503-12.
97. Llor C, Moragas A, Miravittles M, Mesquita P, Cordoba G. Are short courses of antibiotic therapy as effective as standard courses for COPD exacerbations? A systematic review and meta-analysis. *Pulm Pharmacol Ther* 2022; 72: 102111
98. Adams S, J. M, Luther M. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
99. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999; 116(1): 40-6.
100. Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(5 Pt 1): 1498-505.
101. Rizkallah J, Man SFP, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 135(3): 786-93.
102. Gunen H, Gulbas G, In E, Yetkin O, Hacievliyagil SS. Venous thromboemboli and exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35(6): 1243-8.
103. Bertoletti L, Quenet S, Laporte S, et al. Pulmonary embolism and 3-month outcomes in 4036 patients with venous thromboembolism and chronic obstructive pulmonary disease: data from the RIETE registry. *Respir Res* 2013; 14: 75.
104. Kahn S, Lim W, Dunn A, et al. American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141((2 Suppl)): e195S-226S.
105. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341: c5462.
106. Lacasse Y, Theriault S, St-Pierre B, et al. Oximetry neither to prescribe long-term oxygen therapy nor to screen for severe hypoxaemia. *ERJ Open Res* 2021; 7(4).
107. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ, Gay SE, Valley TS. Racial Bias in Pulse Oximetry Measurement. *N Engl J Med* 2020; 383(25): 2477-8.
108. McKeever TM, Hearson G, Housley G, et al. Using venous blood gas analysis in the assessment of COPD exacerbations: a prospective cohort study. *Thorax* 2016; 71(3): 210-5.

109. Roca O, Hernandez G, Diaz-Lobato S, et al. Current evidence for the effectiveness of heated and humidified high flow nasal cannula supportive therapy in adult patients with respiratory failure. *Crit Care* 2016; 20(1): 109.
110. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR, Anstey CM, Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71(8): 759-61.
111. Mauri T, Turrini C, Eronia N, et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(9): 1207-15.
112. Frat JP, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017; 5(14): 297.
113. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2017; 131: 58-64.
114. Nagata K, Kikuchi T, Horie T, et al. Domiciliary High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Patients with Stable Hypercapnic Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicenter Randomized Crossover Trial. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(4): 432-9.
115. Braunlich J, Dellweg D, Bastian A, et al. Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 1411-21.
116. Bruni A, Garofalo E, Cammarota G, et al. High Flow Through Nasal Cannula in Stable and Exacerbated Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Rev Recent Clin Trials* 2019; 14(4): 247-60.
117. Bonnevie T, Elkins M, Paumier C, et al. Nasal High Flow for Stable Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *COPD* 2019; 16(5-6): 368-77.
118. Fu C, Liu X, Zhu Q, et al. Efficiency of High-Flow Nasal Cannula on Pulmonary Rehabilitation in COPD Patients: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 7097243.
119. Nagata K, Horie T, Chohnabayashi N, et al. Home High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy for Stable Hypercapnic COPD: A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2022.
120. Xia J, Gu S, Lei W, et al. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in acute COPD exacerbation with mild hypercapnia: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care* 2022; 26(1): 109.
121. Oczkowski S, Ergan B, Bos L, et al. ERS clinical practice guidelines: high-flow nasal cannula in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 2022; 59(4).
122. Osadnik CR, Tee VS, Carson-Chahhoud KV, Picot J, Wedzicha JA, Smith BJ. Non-invasive ventilation for the management of acute hypercapnic respiratory failure due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 7: CD004104.
123. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333(13): 817-22.
124. Chandra D, Stamm JA, Taylor B, et al. Outcomes of noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the United States, 1998-2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(2): 152-9.
125. Meyer TJ, Hill NS. Noninvasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure. *Ann Intern Med* 1994; 120(9): 760-70.
126. Consensus development conference committee. Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation--a consensus conference report. *Chest* 1999; 116(2): 521-34.
127. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341(8860): 1555-7.
128. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(6): 1799-806.
129. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355(9219): 1931-5.
130. Sellares J, Ferrer M, Anton A, et al. Discontinuing noninvasive ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2017; 50(1).
131. Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med* 2002; 28(12): 1701-7.
132. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3): 345-55.
133. Wildman MJ, Sanderson C, Groves J, et al. Implications of prognostic pessimism in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) or asthma admitted to intensive care in the UK within the COPD and asthma outcome study (CAOS): multicentre observational cohort study. *BMJ* 2007; 335(7630): 1132.
134. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 234-41.
135. Kong CW, Wilkinson TMA. Predicting and preventing hospital readmission for exacerbations of COPD. *ERJ Open Res* 2020; 6(2): 00325-2019.



136. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Discharge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest* 2015; 147(5): 1227–34.
137. Alqahtani JS, Njoku CM, Bereznicki B, et al. Risk factors for all-cause hospital readmission following exacerbation of COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 29(156): epub 30 Jun
138. Singh G, Zhang W, Kuo YF, Sharma G. Association of Psychological Disorders With 30-Day Readmission Rates in Patients With COPD. *Chest* 2016; 149(4): 905-15.
139. Ringbaek T, Green A, Laursen LC, Frausing E, Brondum E, Ulrik CS. Effect of tele health care on exacerbations and hospital admissions in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1801-8.
140. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 113-21.
141. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015; 19(36): 1-516.
142. Walker PP, Pompilio PP, Zanaboni P, et al. Telemonitoring in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CHROMED). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(5): 620-8.
143. Benzo R, Vickers K, Novotny PJ, et al. Health Coaching and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Rehospitalization. A Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(6): 672-80.
144. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD005305.
145. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest* 2015; 148(2): 375-81.
146. Oga T, Tsukino M, Hajiro T, Ikeda A, Nishimura K. Predictive properties of different multidimensional staging systems in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 521-6.
147. Spece LJ, Epler EM, Duan K, et al. Reassessment of Home Oxygen Prescription after Hospitalization for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Potential Target for Deimplementation. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(3): 426-32.
148. Haruna A, Muro S, Nakano Y, et al. CT scan findings of emphysema predict mortality in COPD. *Chest* 2010; 138(3): 635–40.
149. Martinez-Garcia MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluna JJ, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(8): 823-31.
150. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021; 19(1): 124.
151. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020; 171: 106085.
152. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* 2021; 76(9): 939-41.
153. Tan JY, Conceicao EP, Wee LE, Sim XYJ, Venkatachalam I. COVID-19 public health measures: a reduction in hospital admissions for COPD exacerbations. *Thorax* 2021; 76(5): 512-3.
154. Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA* 2021; 325(18): 1829-30.

### **Література до Розділу 6**

1. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(5): 1165-85.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099-107.
3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962-9.
4. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28(6): 1245
5. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010; 12(7): 685-91.
6. Almagro P, Soriano JB, Cabrera FJ, et al. Short- and medium-term prognosis in patients hospitalized for COPD exacerbation: the CODEX index. *Chest* 2014; 145(5): 972-80.

7. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107(9): 1376-84.
8. Campo G, Napoli N, Serenelli C, Tebaldi M, Ferrari R. Impact of a recent hospitalization on treatment and prognosis of ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 167(1): 296-7.
9. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(1): 204-12.
10. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(2): 155-61.
11. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
12. Krahnke JS, Abraham WT, Adamson PB, et al. Heart failure and respiratory hospitalizations are reduced in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease with the use of an implantable pulmonary artery pressure monitoring device. *J Card Fail* 2015; 21(3): 240-9.
13. Yeoh SE, Dewan P, Serenelli M, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction patients with chronic obstructive pulmonary disease in EMPHASIS-HF and RALES. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(3): 529-38.
14. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162(4): 237-51.
15. Matamis D, Tsagourias M, Papathanasiou A, et al. Targeting occult heart failure in intensive care unit patients with acute chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: effect on outcome and quality of life. *J Crit Care* 2014; 29(2): 315 e7-14.
16. MacDonald MI, Shafuddin E, King PT, Chang CL, Bardin PG, Hancox RJ. Cardiac dysfunction during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Med* 2016; 4(2): 138-48.
17. Dransfield MT, Voelker H, Bhatt SP, et al. Metoprolol for the Prevention of Acute Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2019; 381(24): 2304-14.
18. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terreros J, et al. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units : Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med* 2016; 16(1): 97.
19. National Heart Lung & Blood Institute. Assessing Cardiovascular Risk: Systematic Evidence Review from the Risk Assessment Work Group. 2013. <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/assessing-cardiovascular-risk> (accessed Oct 2021).
20. Dransfield MT, Criner GJ, Halpin DMG, et al. Time-Dependent Risk of Cardiovascular Events Following an Exacerbation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Post Hoc Analysis From the IMPACT Trial. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(18): e024350.
21. Wang M, Lin EP, Huang LC, Li CY, Shyr Y, Lai CH. Mortality of Cardiovascular Events in Patients With COPD and Preceding Hospitalization for Acute Exacerbation. *Chest* 2020; 158(3): 973-85.
22. Adamson PD, Anderson JA, Brook RD, et al. Cardiac Troponin I and Cardiovascular Risk in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(10): 1126-37.
23. Hoiseeth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; 66(9): 775-81.
24. Liu X, Chen Z, Li S, Xu S. Association of Chronic Obstructive Pulmonary Disease With Arrhythmia Risks: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 732349.
25. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung function and risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2003; 21(6): 1012-6.
26. Terzano C, Romani S, Conti V, Paone G, Oriolo F, Vitarelli A. Atrial fibrillation in the acute, hypercapnic exacerbations of COPD. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(19): 2908-17.
27. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; 68(1): 114-6.
28. Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 2: reassessment in the larger Quebec cohort. *Chest* 2012; 142(2): 305-11.
29. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004; 125(6): 2309-21.
30. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369(16): 1491-501.
31. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1543-54.cF
32. Tashkin DP, Fabbri LM. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir Res* 2010; 11: 149.
33. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9356): 449-56.

- 34.Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21(1): 74-81.
- 35.Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22(6): 912-9.
- 36.Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65(8): 719-25.
- 37.Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10030): 1817-26.
- 38.Wilchesky M, Ernst P, Brophy JM, Platt RW, Suissa S. Bronchodilator use and the risk of arrhythmia in COPD: part 1: Saskatchewan cohort study. *Chest* 2012; 142(2): 298-304.
- 39.January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a reerican Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2014; 130(23): e199-267.
- 40.Ohta K, Fukuchi Y, Grouse L, et al. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or COPD. *Respir Med* 2004; 98(10): 1016-24.
- 41.Sessler CN, Cohen MD. Cardiac arrhythmias during theophylline toxicity. A prospective continuous electrocardiographic study. *Chest* 1990; 98(3): 672-8.
- 42.Houben-Wilke S, Jorres RA, Bals R, et al. Peripheral Artery Disease and Its Clinical Relevance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(2): 189-97.
- 43.Abusaid GH, Barbagelata A, Tuero E, Mahmood A, Sharma G. Diastolic dysfunction and COPD exacerbation. *Postgrad Med* 2009; 121(4): 76-81.
- 44.Lopez-Sanchez M, Munoz-Esquerre M, Huertas D, et al. High Prevalence of Left Ventricle Diastolic Dysfunction in Severe COPD Associated with A Low Exercise Capacity: A Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2013; 8(6): e68034.
- 45.Dransfield MT, McAllister DA, Anderson JA, et al. beta-Blocker Therapy and Clinical Outcomes in Patients with Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heightened Cardiovascular Risk. An Observational Substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018; 15(5): 608-14.
- 46.Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359-86.
- 47.Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(1): 19-33.
- 48.Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, et al. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(1): 8-13.
- 49.Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003; 163(12): 1475-80.
- 50.de Torres JP, Marin JM, Casanova C, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease-incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(8): 913-9.
- 51.Caramori G, Casolari P, Cavallesco GN, Giuffre S, Adcock I, Papi A. Mechanisms involved in lung cancer development in COPD. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43(7): 1030-44.
- 52.Celli BR. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges. *Proc Am Thorac Soc* 2012; 9(2): 74-9.
- 53.Houghton AM. Mechanistic links between COPD and lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2013; 13(4): 233-45.
- 54.Tammemagi MC, Lam SC, McWilliams AM, Sin DD. Incremental value of pulmonary function and sputum DNA image cytometry in lung cancer risk prediction. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(4): 552-61.
- 55.de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest* 2007; 132(6): 1932-8.
- 56.Wilson DO, Leader JK, Fuhrman CR, Reilly JJ, Sciruba FC, Weissfeld JL. Quantitative computed tomography analysis, airflow obstruction, and lung cancer in the pittsburgh lung screening study. *J Thorac Oncol* 2011; 6(7): 1200-5.
- 57.Dhariwal J, Tennant RC, Hansell DM, et al. Smoking cessation in COPD causes a transient improvement in spirometry and decreases micronodules on high-resolution CT imaging. *Chest* 2014; 145(5): 1006-15.
- 58.National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low- dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365(5): 395-409.
- 59.de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020; 382(6): 503-13.
- 60.International Early Lung Cancer Action Program I, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355(17): 1763-71.
- 61.Force USPST, Krist AH, Davidson KW, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021; 325(10): 962-70.

62. Aldrich MC, Mercaldo SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF Lung Cancer Screening Guidelines Among African American Adult Smokers. *JAMA Oncol* 2019; 5(9): 1318-24.
63. Bandiera FC, Assari S, Livaudais-Toman J, Perez-Stable EJ. Latino and Black smokers in the Health and Retirement Study are more likely to quit: the role of light smoking. *Tob Induc Dis* 2016; 14: 23.
64. Haiman CA, Stram DO, Wilkens LR, et al. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 354(4): 333-42.
65. Kaplan RC, Bangdiwala SI, Barnhart JM, et al. Smoking among U.S. Hispanic/Latino adults: the Hispanic community health study/study of Latinos. *Am J Prev Med* 2014; 46(5): 496-506.
66. Lin HH, Murray M, Cohen T, Colijn C, Ezza ti M. cer, and tuberculosis in China: a time-based, multiple risk factor, modelling study. *Lancet* 2008; 372(9648): 1473-83.
67. Park HY, Kang D, Shin SH, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer incidence in never smokers: a cohort study. *Thorax* 2020; 75(6): 506-9.
68. Centers for Disease Control and Prevention. Lung Cancer Among People Who Never Smoked, November 2020, <https://www.cdc.gov/cancer/lung/nonsmokers/index.htm> [accessed Aug 2022].
69. de-Torres JP, Casanova C, Marin JM, et al. Exploring the impact of screening with low-dose CT on lung cancer mortality in mild to moderate COPD patients: a pilot study. *Respir Med* 2013; 107(5): 702-7.
70. Young RP, Hopkins RJ. Diagnosing COPD and targeted lung cancer screening. *Eur Respir J* 2012; 40(4): 1063-4.
71. Lam VK, Miller M, Dowling L, Singhal S, Young RP, Cabebe EC. Community low-dose CT lung cancer screening: a prospective cohort study. *Lung* 2015; 193(1): 135-9.
72. Ashraf H, Saghir Z, Dirksen A, et al. Smoking habits in the randomised Danish Lung Cancer Screening Trial with low-dose CT: final results after a 5-year screening programme. *Thorax* 2014; 69(6): 574-9.
73. Raymakers AJN, Sadatsafavi M, Sin DD, Fitzgerald JM, Marra CA, Lynd LD. Inhaled corticosteroids and the risk of lung cancer in COPD: a population-based cohort study. *Eur Respir J* 2019; 53(6).
74. Seijo LM, Soriano JB, Peces-Barba G. New evidence on the chemoprevention of inhaled steroids and the risk of lung cancer in COPD. *Eur Respir J* 2019; 53(6).
75. Ge F, Feng Y, Huo Z, et al. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among chronic obstructive pulmonary disease patients: a comprehensive analysis of nine prospective cohorts. *Transl Lung Cancer Res* 2021; 10(3): 1266-76.
76. Kiri VA, Fabbri LM, Davis KJ, Soriano JB. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among COPD patients who quit smoking. *Respir Med* 2009; 103(1): 85-90.
77. Lee YM, Kim SJ, Lee JH, Ha E. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of lung cancer. *Int J Cancer* 2018; 143(9): 2311-8.
78. Parimon T, Chien JW, Bryson CL, McDonnell MB, Udris EM, Au DH. Inhaled corticosteroids and risk of lung cancer among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(7): 712-9.
79. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 1833-9.
80. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. *Respirology* 2017; 22(1): 61-70.
81. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123(11): 1001-6.
82. Sorli K, Thorvaldsen SM, Hatlen P. Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Lung Cancer, the HUNT Study. *Lung* 2018; 196(2): 179-84.
83. Wu MF, Jian ZH, Huang JY, et al. Post-inhaled corticosteroid pulmonary tuberculosis and pneumonia increases lung cancer in patients with COPD. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 778.
84. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8): 775-89.
85. 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): 1671-80.
86. 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.
87. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55(8): 635-42.
88. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: a systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1465-75.
89. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11(3): e0150532.
90. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005; 294(10): 1255-9.

91. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000; 160(11): 1683-9.
92. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328(17): 1230-5.
93. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clin Chest Med* 1985; 6(4): 651-61.
94. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1): 82-6.
95. Shepard JW, Jr., Garrison MW, Grither DA, Evans R, Schweitzer PK. Relationship of ventricular ectopy to nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1985; 78(1): 28-34.
96. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, et al. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131(6): 835-9.
97. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(2): 345-9.
98. Sterling KL, Pepin JL, Linde-Zwirble W, et al. Impact of Positive Airway Pressure Therapy Adherence on Outcomes in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206(2): 197-205.
99. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(3): 325-31.
100. Hobbins S, Chapple IL, Sapey E, Stockley RA. Is periodontitis a comorbidity of COPD or can associations be explained by shared risk factors/behaviors? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1339-49.
101. Sapey E, Yonel Z, Edgar R, et al. The clinical and inflammatory relationships between periodontitis and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2020; 47(9): 1040-52.
102. Shen TC, Chang PY, Lin CL, et al. Risk of Periodontal Diseases in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(46): e2047.
103. Takahashi T, Muro S, Tanabe N, et al. Relationship between periodontitis-related antibody and frequent exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2012; 7(7): e40570.
104. Apeessos I, Voulgaris A, Agrafiotis M, Andreadis D, Steiropoulos P. Effect of periodontal therapy on COPD outcomes: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1): 92.
105. Zaigham S, Tanash H, Nilsson PM, Muhammad IF. Triglyceride-Glucose Index is a Risk Marker of Incident COPD Events in Women. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 1393-401.
106. Cebon Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, Doehner W, Lainscak M, Schols AM. The Prevalence of Metabolic Syndrome In Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review. *COPD* 2016; 13(3): 399-406.
107. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1128-38.
108. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD Gene cohort. *Respir Res* 2014; 15: 62.
109. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG, Hallas J, Lange P. Gastro-esophageal reflux disease and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2015; 20(1): 101-7.
110. Sasaki T, Nakayama K, Yasuda H, et al. A randomized, single-blind study of lansoprazole for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in older patients. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(8): 1453-7.
111. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. *Respirology* 2016; 21(5): 883-90.
112. Benson VS, Mullerova H, Vestbo J, et al. Associations between gastro-oesophageal reflux, its management and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015; 109(9): 1147-54.
113. Madsen H, Brixen K, Hallas J. Screening, prevention and treatment of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease - a population-based database study. *Clin Respir J* 2010; 4(1): 22-9.
114. Bon J, Fuhrman CR, Weissfeld JL, et al. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(7): 885-90.
115. Bolton CE, Cannings-John R, Edwards PH, et al. What community measurements can be used to predict bone disease in patients with COPD? *Respir Med* 2008; 102(5): 651-7.
116. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(12): 1286-93.
117. Jaramillo JD, Wilson C, Stinson DS, et al. Reduced Bone Density and Vertebral Fractures in Smokers. Men and COPD Patients at Increased Risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(5): 648-56.
118. Jaramillo J, Wilson C, Stinson D, et al. Erratum: reduced bone density and vertebral fractures in smokers. men and COPD patients at increased risk. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(7): 1112.
119. Yohannes AM, Ershler WB. Anemia in COPD: a systematic review of the prevalence, quality of life, and mortality. *Respir Care* 2011; 56(5): 644-52.
120. Balasubramanian A, Henderson RJ, Putcha N, et al. Haemoglobin as a biomarker for clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *ERJ Open Res* 2021; 7(3).

121. Boutou AK, Karrar S, Hopkinson NS, Polkey MI. Anemia and survival in chronic obstructive pulmonary disease: a dichotomous rather than a continuous predictor. *Respiration* 2013; 85(2): 121-6-31.
122. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, Group AO. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128(3): 1201-8.
123. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 29(5): 923-9.
124. Martinez-Rivera C, Portillo K, Munoz-Ferrer A, et al. Anemia is a mortality predictor in hospitalized patients for COPD exacerbation. *COPD* 2012; 9(3): 243-50.
125. Xu Y, Hu T, Ding H, Chen R. Effects of anemia on the survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Respir Med* 2020; 14(12): 1267-77.
126. Schneckenpointner R, Jorres RA, Meidenbauer N, Kollert F, Pfeifer M, Budweiser S. The clinical significance of anaemia and disturbed iron homeostasis in chronic respiratory failure. *Int J Clin Pract* 2014; 68(1): 130-8.
127. Vasquez A, Logomarsino JV. Anemia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Potential Role of Iron Deficiency. *COPD* 2016; 13(1): 100-9.
128. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2006; 27(5): 972-9.
129. Bakris GL, Sauter ER, Hussey JL, Fisher JW, Gaber AO, Winsett R. Effects of theophylline on erythropoietin production in normal subjects and in patients with erythrocytosis after renal transplantation. *N Engl J Med* 1990; 323(2): 86-90.
130. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med* 2006; 166(13): 1380-8.
131. Ilan Y, Dranitzki-Elhallel M, Rubinger D, Silver J, Popovtzer MM. Erythrocytosis after renal transplantation. The response to theophylline treatment. *Transplantation* 1994; 57(5): 661-4.
132. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, et al. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest* 2010; 137(4): 831-7.
133. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997; 100(9): 2310-4.
134. Oren R, Beeri M, Hubert A, Kramer MR, Matzner Y. Effect of theophylline on erythrocytosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1997; 157(13): 1474-8.
135. Similowski T, Agusti A, MacNee W, Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 390-6.
136. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(3): 558-65.
137. Ferrari M, Manea L, Anton K, et al. Anemia and hemoglobin serum levels are associated with exercise capacity and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 58.
138. Zhang J, DeMeo DL, Silverman EK, et al. Secondary polycythemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *BMC Pulm Med* 2021; 21(1): 235.
139. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 199-208.
140. Zeng Z, Song Y, He X, et al. Obstructive Sleep Apnea is Associated with an Increased Prevalence of Polycythemia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 195-204.
141. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(5): 507-10.
142. Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, Hermine O, Similowski T. [COPD and erythropoiesis: interactions and consequences]. *Rev Mal Respir* 2012; 29(2): 213-31.
143. Nakamura A, Kasamatsu N, Hashizume I, et al. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000; 67(5): 502-6.
144. Samareh Fekri M, Torabi M, Azizi Shoul S, Mirzaee M. Prevalence and predictors associated with severe pulmonary hypertension in COPD. *Am J Emerg Med* 2018; 36(2): 277-80.
145. Guo L, Chughtai AR, Jiang H, et al. Relationship between polycythemia and in-hospital mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients with low-risk pulmonary embolism. *J Thorac Dis* 2016; 8(11): 3119-31.
146. Xu L, Chen Y, Xie Z, et al. High hemoglobin is associated with increased in-hospital death in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic kidney disease: a retrospective multicenter population-based study. *BMC Pulm Med* 2019; 19(1): 174.
147. Hanania NA, Mullerova H, Locantore NW, et al. Determinants of depression in the ECLIPSE chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(5): 604-11.
148. Kunik ME, Roundy K, Veazey C, et al. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005; 127(4): 1205-11.
149. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Eng P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007; 167(1): 60-7.

150. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008; 134(4 Suppl): 43S-56S.
151. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. Influence of anxiety on health outcomes in COPD. *Thorax* 2010; 65(3): 229-34.
152. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald JM. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3(8): 631-9.
153. Bolton CE, Bevan-Smith EF, Blakey JD, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68 Suppl 2: ii1-30.
154. Coventry PA, Bower P, Keyworth C, et al. The effect of complex interventions on depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(4): e60532.
155. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry* 2004; 161(12): 2317-9.
156. Jones DR, Macias C, Barreira PJ, Fisher WH, Hargreaves WA, Harding CM. Prevalence, severity, and co-occurrence of chronic physical health problems of persons with serious mental illness. *Psychiatr Serv* 2004; 55(11): 1250-7.
157. Sampaio MS, Vieira WA, Bernardino IM, Herval AM, Flores-Mir C, Paranhos LR. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for suicide: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2019; 151: 11-8.
158. Siraj RA, McKeever TM, Gibson JE, Bolton CE. Incidence of depression and antidepressant prescription in patients with COPD: A large UK population-based cohort study. *Respir Med* 2022; 196: 106804.
159. van Beers M, Janssen DJA, Gosker HR, Schols A. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease: disease burden, determinants and possible future interventions. *Expert Rev Respir Med* 2018; 12(12): 1061-74.
160. Yohannes AM, Chen W, Moga AM, Leroi I, Connolly MJ. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18(5): 451 e1- e11.
161. Pierobon A, Ranzini L, Torlaschi V, et al. Screening for neuropsychological impairment in COPD patients undergoing rehabilitation. *PLoS One* 2018; 13(8): e0199736.
162. Cleutjens FA, Franssen FM, Spruit MA, et al. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 1-11.
163. Cleutjens F, Spruit MA, Ponds R, et al. Cognitive impairment and clinical characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2018; 15(2): 91-102.
164. Rusanen M, Ngandu T, Laatikainen T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Chronic obstructive pulmonary disease and asthma and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a population based CAIDE study. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10(5): 549-55.
165. Xie F, Xie L. COPD and the risk of mild cognitive impairment and dementia: a cohort study based on the Chinese Longitudinal Health Longevity Survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019; 14: 403-8.
166. Baird C, Lovell J, Johnson M, Shiell K, Ibrahim JE. The impact of cognitive impairment on self-management in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review. *Respir Med* 2017; 129: 130-9.
167. Martinez CH, Richardson CR, Han MK, Cigolle CT. Chronic obstructive pulmonary disease, cognitive impairment, and development of disability: the health and retirement study. *Ann Am Thorac Soc* 2014; 11(9): 1362-70.
168. von Siemens SM, Perneczky R, Vogelmeier CF, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort. *Respir Res* 2019; 20(1): 257.
169. Schure MB, Borson S, Nguyen HQ, et al. Associations of cognition with physical functioning and health-related quality of life among COPD patients. *Respir Med* 2016; 114: 46-52.
170. Chang SS, Chen S, McAvay GJ, Tinetti ME. Effect of coexisting chronic obstructive pulmonary disease and cognitive impairment on health outcomes in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60(10): 1839-46.
171. Dodd JW, Charlton RA, van den Broek MD, Jones PW. Cognitive dysfunction in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Chest* 2013; 144(1): 119-27.
172. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(3): M146-56.
173. Roberts MH, Mapel DW, Ganvir N, Dodd MA. Frailty Among Older Individuals with and without COPD: A Cohort Study of Prevalence and Association with Adverse Outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022; 17: 701-17.
174. National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management; NICE guideline [NG56] Published date: 21 September 2016 [accessed Oct 2022]. 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.

## Література до Розділу 7

1. Mahase E. Covid-19: Increased demand for steroid inhalers causes "distressing" shortages. *BMJ* 2020; 369: m1393.
2. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-80 e8.

3. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1): 8-10.
4. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 55(5): epub 2020/04/10.
5. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev* 2020; 29(158): 200199.
6. Higham A, Singh D. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(9): 1586-9.
7. Watson A, Oberg L, Angermann B, et al. Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. *Respir Res* 2021; 22(1): 164.
8. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19-related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(1): 83-90.
9. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J* 2020; 56(2).
10. Milne S, Li X, Yang CX, et al. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2021; 58(1).
11. Halpin DMG, Rabe AP, Loke WJ, et al. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *J Asthma Allergy* 2022; 15: 811-25.
12. Rentsch CT, Kidwai-Khan F, Tate JP, et al. Covid-19 Testing, Hospital Admission, and Intensive Care Among 2,026,227 United States Veterans Aged 54-75 Years. *medRxiv* 2020: 2020.04.09.20059964.
13. de Lusignan S, Dorward J, Correa A, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 among patients in the Oxford Royal College of General Practitioners Research and Surveillance Centre primary care network: a cross-sectional study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20(9): 1034-42.
14. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart* 2020; 106(19): 1503-11.
15. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020; 56(2).
16. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8(5): 436-8.
17. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur Respir J* 2021; 58(6).
18. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985.
19. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID- 19). *Respir Med* 2020; 167: 105941.
20. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med* 2020; 180(10): 1345-55.
21. Singh AK, Gillies CL, Singh R, et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22(10): 1915-24.
22. Alsallakh MA, Sivakumaran S, Kennedy S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med* 2021; 19(1): 124.
23. Aveyard P, Gao M, Lindson N, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: a population cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(8): 909-23.
24. Bloom CI, Drake TM, Docherty AB, et al. Risk of adverse outcomes in patients with underlying respiratory conditions admitted to hospital with COVID-19: a national, multicentre prospective cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol UK. *Lancet Respir Med* 2021; 9(7): 699-711.
25. Reyes FM, Hache-Marliere M, Karamanis D, et al. Assessment of the Association of COPD and Asthma with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *J Clin Med* 2021; 10(10).
26. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1966.
27. Gupta S, Hayek SS, Wang W, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med* 2020; 180(11): 1436-47.
28. Calmes D, Graff S, Maes N, et al. Asthma and COPD Are Not Risk Factors for ICU Stay and Death in Case of SARS-CoV2 Infection. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(1): 160-9.
29. Stridsman C, Vanfleteren L, Konradsen JR, et al. Predictors of severe COVID-19 in a registry-based Swedish cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2021; 58(5).
30. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Res Social Adm Pharm* 2021; 17(1): 1934-7.



31. Press VG, Gershon AS, Sciruba FC, Blagev DP. Concerns About Coronavirus Disease-Related Collateral Damage for Patients With COPD. *Chest* 2020; 158(3): 866-8.
32. Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med* 2022; 191: 106120.
33. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med* 2020; 171: 106085.
34. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax* 2021; 76(9): 939-41.
35. Jones R, Davis A, Stanley B, et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients. *Pragmat Obs Res* 2021; 12: 93-104.
36. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy* 2021; 51(9): 1107-20.
37. World Health Organization. Smoking and COVID-19: Scientific Brief 30 June 2020; online article available here: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/smoking-and-covid-19> [accessed Aug 2022].
38. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res* 2020; 22(9): 1653-6.
39. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020; 296(2): E115-E7.
40. Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol* 2020; 92(11): 2870-3.
41. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect* 2020; 81(5): 816-46.
42. Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology* 2016; 21(4): 590-9.
43. Khatiwada S, Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Possible link and implications. *Hum Microb J* 2020; 17: 100073.
44. European Respiratory Society. Recommendation from ERS Group 9.1 (Respiratory function technologists /Scientists). Lung function testing during COVID-19 pandemic and beyond; online document available here: <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h> [accessed Aug 2022].
45. American Thoracic Society. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19; online article available here: <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php> [accessed Aug 2022].
46. Borg BM, Osadnik C, Adam K, et al. Pulmonary function testing during SARS-CoV-2: An ANZSRS/TSANZ position statement. *Respirology* 2022; 27(9): 688-719.
47. British Thoracic Society. Guidance for the resumption and continuation of urgent and elective outpatient respiratory services. Available online at: <https://www.brit-thoracic.org.uk/covid-19/covid-19-resumption-and-continuation-of-respiratory-services> [accessed Oct 2022].
48. Wilson KC, Kaminsky DA, Michaud G, et al. Restoring Pulmonary and Sleep Services as the COVID-19 Pandemic Lessens. From an Association of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Division Directors and American Thoracic Society-coordinated Task Force. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17(11): 1343-51.
49. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(6): 748-56.
50. Jithoo A, Enright PL, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Eur Respir J* 2013; 41(3): 548-55.
51. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes* 2014; 7: 241.
52. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vazquez-Garcia JC, et al. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13(3): 387-93.
53. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest* 2006; 130(5): 1454-61.
54. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 1213-8.
55. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology* 2002; 7(4): 333-7.
56. Jackson H, Hubbard R. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ* 2003; 327(7416): 653-4.
57. Carpenter DM, Jurdi R, Roberts CA, Hernandez M, Horne R, Chan A. A Review of Portable Electronic Spirometers: Implications for Asthma Self-Management. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18(10): 53.
58. Ramos Hernandez C, Nunez Fernandez M, Pallares Sanmartin A, et al. Validation of the portable Air-Smart Spirometer. *PLoS One* 2018; 13(2): e0192789.

59. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; 27(4): e52-e4.
60. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, et al. The Use of Bronchoscopy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 158(3): 1268-81.
61. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020; 296(2): E72-E8.
62. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020; 296(1): 172-80.
63. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020; 34: 101623.
64. Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol* 2020; 75(9): 710 e1- e4.
65. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020; 2(2): e200110.
66. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AIR Am J Roentgenol* 2020; 215(1): 87-93.
67. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis* 2020; 12(5): 1811-23.
68. Tittaferrante S, Gupta R, Kim V, Temple University C-RG. Thoracic Computed Tomography Features of Coronavirus Disease 2019 Patients with Emphysema. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; 7(3): 290-6.
69. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel. *Radiology* 2020; 296(2): E106-E12.
70. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58(7): 1116-20.
71. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75(18): 2352-71.
72. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708-20.
73. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18(5): 1094-9.
74. Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High inch fence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18(7): 1743-6.
75. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46(6): 1089-98.
76. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021; 375: e068302.
77. Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J* 2020; 55(6): 2001260.
78. Long Y, Hu T, Liu L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2020; 13(2): 93-101.
79. American College of Chest Physicians, American Lung Association, American Thoracic Society, COPD Foundation. Joint Statement on Importance of Patients with Chronic Lung Disease Wearing Facial Coverings During COVID-19 Pandemic [accessed Aug 2022]. <https://www.chestnet.org/News/Press-Releases/2020/07/Joint-Statement-on-Importance-of-Facial-Coverings>.
80. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 Face Mask Use in Subjects With COPD. *Respir Care* 2020; 65(5): 658-64.
81. Samannan R, Holt G, Calderon-Candelario R, Mirsaeidi M, Campos M. Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(3): 541-4.
82. Hopkins SR, Dominelli PB, Davis CK, et al. Face Masks and the Cardiorespiratory Response to Physical Activity in Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18(3): 399-407.
83. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving Personal Protective Equipment Into the Community: Face Shields and Containment of COVID-19. *JAMA* 2020; 323(22): 2252-3.
84. US Centers for Disease Control. Considerations for Wearing Masks. Help Slow the Spread of COVID-19. Online article available here: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html> [accessed Oct 2021]. 2020.
85. Ergan B, Akgun M, Pacilli AMG, Nava S. Should I stay or should I go? COPD and air travel. *Eur Respir Rev* 2018; 27(148): 180030.
86. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7(4): e35797.

87. Neufeld Z, Khataee H, Czirok A. Targeted adaptive isolation strategy for COVID-19 pandemic. *Infect Dis Model* 2020; 5: 357-61.
88. SSHAP. Considerations and principles for shielding people at high risk of severe outcomes from COVID-19 (April 2020). Online article available here: <https://www.ids.ac.uk/publications/considerations-and-principles-for-shielding-people-at-high-risk-of-severe-outcomes-from-covid-19-april-2020/> [accessed Aug 2022].
89. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med* 2021; 385(15): 1355-71.
90. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; 7(2): 73-5.
91. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(30): 993-8.
92. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026.
93. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324(6): 603-5.
94. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun* 2018; 9(1): 2229.
95. Skevaki CL, Christodoulou I, Spyridaki IS, et al. Budesonide and formoterol inhibit inflammatory mediator production by bronchial epithelial cells infected with rhinovirus. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(11): 1700-10.
96. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG, Tate MD. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep* 2014; 4: 7176.
97. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig* 2020; 58(3): 155-68.
98. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J* 2020; 55(5): 2001009.
99. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B, et al. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *Lancet Respir Med* 2020.
100. Singh D, Halpin DMG. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med* 2020; 8(11): 1065-6.
101. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 3(3): CD015125.
102. O'Neil CA, Li J, Leavey A, et al. Characterization of Aerosols Generated During Patient Care Activities. *Clin Infect Dis* 2017; 65(8): 1335-41.
103. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess* 2010; 14(46): 131-72.
104. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1564-7.
105. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(15): 472-6.
106. Tashkin DP, Barjaktarevic IZ. Nebulized Treatments and the Possible Risk of Coronavirus Transmission: Where Is the Evidence? *Chronic Obstr Pulm Dis* 2020; 7(3): 136-8.
107. Respiratory Care Committee of Chinese Thoracic S. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020; 43(4): 288-96.
108. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2021 Report. <http://www.goldcopd.org/>.
109. Salisbury H. Helen Salisbury: How will we run flu clinics in a pandemic? *BMJ* 2020; 370: m3033.
110. Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 2017; 72(5): 415-23.
111. Spielmanns M, Gloeckl R, Jarosch I, et al. Using a smartphone application maintains physical activity following pulmonary rehabilitation in patients with COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2022.
112. American Thoracic Society. Assembly on Pulmonary Rehabilitation. Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs, online document [accessed Oct 2022]. <https://www.thoracic.org/members/assemblies/assemblies/pr/resources/ats-pr-assembly-re-opening-pr-document-final.pdf>.
113. Nield M, Hoo GW. Real-time telehealth for COPD self-management using Skype. *COPD* 2012; 9(6): 611-9.

114. Recovery Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384(8): 693-704.
115. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: Living guideline. Available online at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2022.5> [accessed Oct 2022].
116. Roche N, Crichton ML, Goeminne PC, et al. Update June 2022: management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J* 2022; 60(2): 2200803.
117. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise? *Sci Total Environ* 2020; 728: 138820.
118. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16(8): e0255659.
119. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax* 2016; 71(2): 158-74.
120. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(2): 120-8.
121. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020; 477(3): 359-72.
122. Wedzicha JA, Singh R, Mackay AJ. Acute COPD exacerbations. *Clin Chest Med* 2014; 35(1): 157-63.
123. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; 369: m1996.
124. Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and metaanalysis. *BMJ Evid Based Med* 2021; 26(3): 107-8.
125. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ* 2020; 369: m1936.
126. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet* 2020; 395(10225): 683-4.
127. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(6): 757-67.
128. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol* 2004; 31(4): 304-9. A
129. Lee N, Chan PK, Hui DS, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis* 2009; 200(4): 492-500.
130. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395(10223): 473-5.
131. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance 27 May 2020; online document available here: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> [accessed Aug 2022].
132. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934-43.
133. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Metaanalysis. *JAMA* 2020; 324(13): 1330-41.
134. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71(9): 2459-68.
135. Verroken A, Scohy A, Gerard L, Wittebole X, Collienne C, Laterre PF. Co-infections in COVID-19 critically ill and antibiotic management: a prospective cohort analysis. *Crit Care* 2020; 24(1): 410.
136. Jiang DH, McCoy RG. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *J Gen Intern Med* 2020; 35(10): 3036-9.
137. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020; 33(11): 2156-68.
138. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; 24(1): 154.
139. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(10): 1299-300.
140. Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(9): 1244-52.
141. Brault C, Zerbib Y, Kontar L, et al. COVID-19- versus non-COVID-19-related Acute Respiratory Distress Syndrome: Differences and Similarities. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(9): 1301-4.
142. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen L, et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care* 2020; 24(1): 529.
143. Lechowicz K, Drozdal S, Machaj F, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med* 2020; 9(6): 1917.

144. Remmelink M, De Mendonca R, D'Haene N, et al. Unspecific post-mortem findings despite multiorgan viral spread in COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24(1): 495.
145. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with noncommunicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32(7): 1189-94.
146. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol* 2020; 45(8): 100618.
147. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383(6): 590-2.
148. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020; 40(11): 1130-51.
149. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RF. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res* 2003; 112(4): 203-7.
150. Kim V, Goel N, Gangar J, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2014; 1(2): 239-49.
151. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(1): 122-4.
152. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020; 323(13): 1239-42.
153. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med* 2020; 46(4): 576-8.
154. Johns Hopkins University. Coronavirus Resource Center; online resource available here: <https://coronavirus.jhu.edu> [accessed Aug 2022].
155. Rzymiski P, Kasianchuk N, Sikora D, Poniedzialek B. COVID-19 vaccinations and rates of infections, hospitalizations, ICU admissions, and deaths in Europe during SARS-CoV-2 Omicron wave in the first quarter of 2022. *J Med Virol* 2022.
156. Schunemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med* 2020; 173(3): 204-16.
157. Tandon P, Leibner E, Hackett A, et al. The fourth wave: vaccination status and intensive care unit mortality at a large hospital system in New York City. *Acute Crit Care* 2022; 37(3): 339-46.
158. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323(16): 1574-81.
159. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2020; 115(Suppl 3): 111-4.
160. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e18.
161. Cheung JC, Ho LT, Cheng JV, Cham EYK, Lam KN. Staff safety during emergency airway management for COVID-19 in Hong Kong. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4): e19.
162. Crimi C, Noto A, Cortegiani A, et al. Noninvasive respiratory support in acute hypoxemic respiratory failure associated with COVID-19 and other viral infections. *Minerva Anestesiol* 2020; 86(11): 1190-204.
163. Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. Use of High Flow Nasal Therapy to Treat Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7: e000650.
164. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202(7): 1039-42.
165. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015; 372(23): 2185-96.
166. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2018; 36(2): 226-33.
167. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48(6): e440-e69.
168. Telias I, Katira BH, Brochard L. Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19? *JAMA* 2020; 323(22): 2265-7.
169. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med* 2013; 369(22): 2126-36.
170. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383(25): 2451-60.
171. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med* 2020; 8(8): 816-21.

172. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(1): 67-77.
173. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020; 396(10257): 1071-8.
174. Lorusso R, Combes A, Lo Coco V, et al. ECMO for COVID-19 patients in Europe and Israel. *Intensive Care Med* 2021; 47(3): 344-8.
175. Ma X, Liang M, Ding M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Med Sci Monit* 2020; 26: e925364.
176. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J* 2020; 66(5): 472-4.
177. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020; 323(13): 1245-6.
178. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 2020; 8(5): 518-26.
179. Shekar K, Badulak J, Peek G, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. *ASAIO J* 2020; 66(7): 707-21.
180. Supady A, Combes A, Barbaro RP, et al. Respiratory indications for ECMO: focus on COVID-19. *Intensive Care Med* 2022; 48(10): 1326-37.
181. Hamele M, Neumayer K, Sweney J, Poss WB. Always ready, always prepared-preparing for the next pandemic. *Transl Pediatr* 2018; 7(4): 344-55.
182. Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: what, who, when and how? *Anaesthesia* 2020; 75(8): 997-1001.
183. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur Respir J* 2020; 55(5).
184. Raboud J, Shigayeva A, McGeer A, et al. Risk factors for SARS transmission from patients requiring intubation: a multicentre investigation in Toronto, Canada. *PLoS One* 2010; 5(5): e10717.
185. Hautmann H, Gamarra F, Pfeifer KJ, Huber RM. Fiberoptic bronchoscopic balloon dilatation in malignant tracheobronchial disease: indications and results. *Chest* 2001; 120(1): 43-9.
186. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, et al. Position Paper for the State-of-the-Art Application of Respiratory Support in Patients with COVID-19. *Respiration* 2020; 99(6): 521-42.
187. Shaw KM, Lang AL, Lozano R, Szabo M, Smith S, Wang J. Intensive care unit isolation hood decreases risk of aerosolization during noninvasive ventilation with COVID-19. *Can J Anaesth* 2020; 67(10): 1481-3.
188. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82(1): 53-9.
189. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40(2): 502-9.
190. Needham DM, Feldman DR, Kho ME. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183(8): 962-4.
191. Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194(7): 831-44.
192. Griffith DM, Salisbury LG, Lee RJ, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life After ICU: Importance of Patient Demographics, Previous Comorbidity, and Severity of Illness. *Crit Care Med* 2018; 46(4): 594-601.
193. Holm SE, Mu K. Discharge Planning for the Elderly in Acute Care: The Perceptions of Experienced Occupational Therapists. *Physical & Occupational Therapy In Geriatrics* 2012; 30(3): 214-28.
194. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020; 2002197.
195. Antoniou KM, Vasarmidi E, Russell AM, et al. European Respiratory Society statement on long COVID follow-up. *Eur Respir J* 2022; 60(2).
196. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. Available online at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html> [accessed Oct 2022].
197. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J* 2020; 56(6).
198. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> [accessed Oct 2022].

199. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 2022; 27(8): 605-16.
200. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020; 15(5): e0233147.
201. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1): 60.
202. Lamas D. Chronic critical illness. *N Engl J Med* 2014; 370(2): 175-7.
203. Tracy CS, Bell SH, Nickell LA, Charles J, Upshur RE. The IMPACT clinic: innovative model of interprofessional primary care for elderly patients with complex health care needs. *Can Fam Physician* 2013; 59(3): e148-55.
204. Bourbeau J, Nault D, Sedeno M. Action Plan from the Living Well with COPD series 2005. Available at <https://www.livingwellwithcopd.com/en/copd-treatment.html>