

Т. О. Перцева
**ОНОВЛЕНИЙ ПОГЛЯД НА ЛІКУВАННЯ ХОЗЛ:
 ЗАПОБІГАННЯ ПЕРЕДЧАСНОЇ СМЕРТІ ЧЕРЕЗ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ЗАГОСТРЕНЬ
 ЗАВДЯКИ РАНЬОМУ ОПТИМІЗОВАНОМУ ЛІКУВАННЮ**

ДЗ "Дніпровський державний медичний університет"

**ОНОВЛЕНИЙ ПОГЛЯД НА ЛІКУВАННЯ ХОЗЛ:
 ЗАПОБІГАННЯ ПЕРЕДЧАСНОЇ СМЕРТІ ЧЕРЕЗ ПОПЕРЕДЖЕННЯ
 ЗАГОСТРЕНЬ ЗАВДЯКИ РАНЬОМУ ОПТИМІЗОВАНОМУ
 ЛІКУВАННЮ**

Т. О. Перцева

Резюме

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є значним тягарем для усього людства: за даними ВООЗ (2023 р.) близько 384 млн. людей в усьому світі страждають від цієї хвороби, ХОЗЛ є третьою провідною причиною смерті, а вартість лікування сягає відмітки у понад 100 млрд. доларів на рік.

У статті розглядаються ключові зміни стосовно ХОЗЛ, що відбулися у 2023–2024 рр. Так, у європейському стандарті GOLD було наведено нове визначення хвороби, а також нове визначення загострення ХОЗЛ з характеристикою ступенів його тяжкості; змінено інструмент початкової оцінки груп хворих на ХОЗЛ — з ABCD на ABE, в основу якого покладений вплив кількості й тяжкості загострень патологічного процесу протягом попереднього року на вибір тактики лікування; наведені визначення етіотипів PRISm, пре-ХОЗЛ та ін.

Надзвичайно важливим для клініциста-практика є також представлений у GOLD (2024) матеріал щодо хронічного бронхіту як одного з компонентів ХОЗЛ.

Представлено Римську класифікацію загострень ХОЗЛ, яка рекомендується в GOLD останнього перегляду. У стандарті GOLD також представлені визначення чотирьох станів, на які варто звернути увагу: «ранній ХОЗЛ», «м'який ХОЗЛ» (або «ХОЗЛ легкого ступеня»), «ХОЗЛ у молодих осіб» та «пре-ХОЗЛ».

Не дивлячись на значні досягнення в респіраторній медицині, діагностика ХОЗЛ і на сьогодні усе ще є доволі складною, іноді — недостатньою, а неправильна діагностика призводить до того, що пацієнти або не отримують ліків взагалі, або отримують неправильне лікування. Натомість, адекватна й рання діагностика ХОЗЛ може сприяти суттєвому покращенню громадського здоров'я.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), клінічні симптоми, задишка, кашель, загострення, діагностика, лікування.

Укр. пульмонол. журнал. 2024;32(2):6–10.

Перцева Тетяна Олексіївна
 Ректор Дніпровського державного медичного університету
 Академік НАМН України
 Д. мед. н., професор
 9, вул. В. Вернадського, 49440, м. Дніпро, Україна
 dmu@dmu.edu.ua

**UPDATED VIEW ON COPD MANAGEMENT:
 PREVENTION OF PREMATURE DEATH BY MEANS OF PREVENTION
 OF EXACERBATION DUE TO EARLY OPTIMIZATION
 OF THERAPY**

T. O. Pertseva

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) causes significant burden for all mankind: according to WHO data (2023) about 384 million people suffer from this disease worldwide. COPD is a third leading cause of death. The cost of COPD treatment reaches 100 billion US dollars per year.

This review focuses on key changes of 2023-2024 COPD guidelines. Particularly, GOLD guidelines give new definitions of COPD and its exacerbation considering the grade of severity; initial treatment is prescribed based on ABCD assessment has been changed for ABE, based on the number of exacerbations in previous year. New etiotypes, like PRISm and pre-COPD, etc have been introduced.

The information on chronic bronchitis as an essential from clinician's perspective component of COPD have been reflected in GOLD 2024 guidelines.

Rome classification of COPD exacerbation has been also presented in updated GOLD document. Four special variants of COPD, requiring attention, have been characterized: early COPD, mild COPD, COPD in younger persons and pre-COPD.

Despite a significant advance in respiratory medicine COPD diagnosis remains challenging and sometimes inadequate even today, causing the difficulties with therapy (wrong medications or no treatment at all). In contrast, timely and adequate COPD diagnosis may improve public health.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), clinical symptoms, dyspnea, cough, exacerbations, diagnosis, treatment.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(2):6–10.

Tetiana O. Pertseva
 Rector, Dnipro State Medical University,
 Academician of NAMS of Ukraine
 Doctor of medicine, professor
 9, Vernadsky str, 49440, Dnipro, Ukraine
 dmu@dmu.edu.ua

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є значним тягарем для усього людства: за даними ВООЗ (2023 р.) близько 384 млн. людей в усьому світі страждають від цієї хвороби, ХОЗЛ є третьою провідною причиною смерті [1], а вартість лікування сягає відмітки у понад 100 млрд. доларів на рік [2].

Беззаперечною умовою ефективного лікування хворих на ХОЗЛ є якісна діагностика. На сьогодні розроблені та запропоновані рекомендації щодо покращення діагностики хвороби. Вони, перш за все, стосуються

навчання лікарів первинної ланки надання медичної допомоги стандартам ведення хворих; розробки легких та простих інструментів для ранньої діагностики патологічного процесу, зокрема застосування спірометрії на етапі постановки клінічного діагнозу; використання загальних референтних значень лабораторних і функціональних показників; а також використання уніфікованої термінології, що стосується ХОЗЛ.

Ключові зміни стосовно ХОЗЛ відбулися у 2023–2024 рр. Так, у європейському стандарті GOLD [3] було наведено нове визначення хвороби, а також нове визначення загострення ХОЗЛ з характеристикою ступенів його тяжкості; змінено інструмент початкової оцінки груп хворих на ХОЗЛ — з ABCD на ABE, в основу якого

© Перцева Т. О., 2024

www.search.crossref.org

DOI: 10.31215/2306-4927-2024-32-2-6-10

Римська класифікація тяжкості загострень ХОЗЛ

Тяжкість загострення	Критерії
Легке	задишка за ВАШ < 5 балів частота дихальних рухів (ЧДР) < 24 за хв. частота серцевих скорочень (ЧСС) < 95 за хв. SaO ₂ ≥ 92 % при диханні навколишнім повітрям та зміна ≤ 3 % СРП < 10 мг/л (рекомендовано)
Середньої тяжкості (щонайменше 3 критерії з 5*)	задишка за ВАШ ≥ 5 балів ЧДР ≥ 24 за хв. ЧСС ≥ 95 за хв. SaO ₂ < 92 % при диханні навколишнім повітрям та зміна > 3 % С-РП ≥ 10 мг/л *якщо доступно, в аналізі газів крові може бути гіпоксемія (PaO ₂ ≤ 60 мм рт. ст.) та/або гіперкапнія (PaCO ₂ > 45 мм рт. ст.), але не ацидоз
Тяжке	задишка, рівні ЧДР, ЧСС, SaO ₂ та С-РП такі ж, як при середній тяжкості аналіз газів крові: гіперкапнія та ацидоз (PaCO ₂ > 45 мм рт. ст. та pH < 7,35)

покладений вплив кількості й тяжкості загострень патологічного процесу протягом попереднього року на вибір тактики лікування; наведені визначення етіотипів PRISm, пре-ХОЗЛ та ін.

Надзвичайно важливим для клініциста-практика є представлений у GOLD (2024) матеріал щодо хронічного бронхіту як одного з компонентів ХОЗЛ. Класичний опис визначає хронічний бронхіт як такий, що характеризується хронічним кашлем з виділенням мокротиння протягом принаймні трьох місяців на рік упродовж двох послідовних років (за відсутності інших причин, що можуть пояснити наявність цих симптомів). У той же час наведені й нові дані: не дивлячись на те, що хронічний бронхіт є дуже поширеним компонентом хвороби, клінічно значущі ознаки його реєструються лише у кожного третього пацієнта. Заслуговує на увагу і той факт, що хоча основним фактором ризику розвитку хронічного бронхіту визнане куріння, втім, як показали дослідження останніх років, від 4 до 22 % хворих ніколи не курили.

Останнє свідчить про наявність інших факторів ризику розвитку хронічного бронхіту та спонукає до проведення подальших досліджень у цьому напрямі.

У документі GOLD [3] підкреслено, що основним і найбільш значущим клінічним симптомом ХОЗЛ залишається персистуюча задишка, що прогресує з часом та посилюється при фізичному навантаженні, а кашель є варіабельним симптомом, який, до того ж, інколи може бути й без мокротиння.

Загострення ХОЗЛ визначається як подія, що характеризується посиленням задишки та/або кашлю й підвищенням кількості мокротиння і триває менше 14 днів, може супроводжуватися тахіпноєю та/або тахікардією і часто пов'язана з посиленням місцевого й системного запалення, викликаного інфекцією, забрудненням або іншими ураженнями дихальних шляхів. Ці події можуть бути небезпечними для життя та вимагають адекватної оцінки й лікування. Для цього необхідно провести ретельне клінічне обстеження хворого задля підтвердження

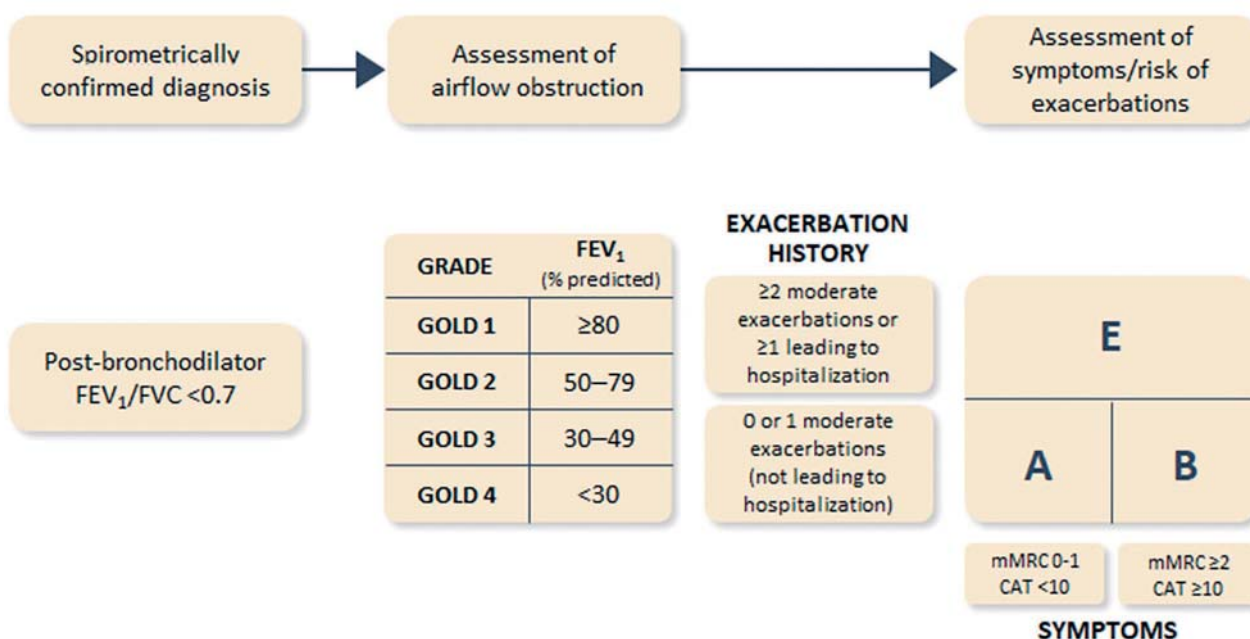


Рис. 1. Критерії початкової оцінки для визначення груп хворих на ХОЗЛ

того, що стан його погіршився саме внаслідок загострення ХОЗЛ та не пов'язаний з іншими респіраторними чи нереспіраторними хворобами (пневмонією, серцевою недостатністю, ТЕЛА тощо). Спочатку за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) слід оцінити кожний симптом окремо: тяжкість задишки, виразність кашлю, прояви тахіпноє і тахікардії, об'єм і колір мокротиння, респіраторний дистрес (при ньому до акту дихання залучаються допоміжні м'язи). Далі — оцінити тяжкість стану пацієнта з використанням відповідних додаткових методів досліджень, таких як пульсоксиметрія, лабораторні методи оцінки показників крові (зокрема, рівня С-реактивного протеїну (С-РП)), а при тяжкому стані пацієнта — визначити рівень газів артеріальної крові. Натомість, встановити етіологію загострення (вірусна чи бактеріальна інфекція, вплив екологічних чинників тощо).

Слід зазначити, що свого часу була запропонована класифікація, згідно з якою тяжкість загострень ХОЗЛ рекомендувалося визначати ретроспективно (по завершенню події): легке загострення констатувалося у випадку, якщо для його усунення було достатньо лише додаткового застосування бронходилататорів короткої дії; помірне загострення — якщо потребувалося лікування бронходилататорами короткої дії в поєднанні з пероральними кортикостероїдами та/або антибіотиками; тяжке загострення — якщо пацієнт потребував госпіталізації або звернення до відділення невідкладної допомоги внаслідок розвитку гострої дихальної недостатності.

На сьогодні запропонована Римська класифікація тяжкості загострень ХОЗЛ [4] за нижче представленими критеріями (табл).

У GOLD останнього перегляду представлена оновлена класифікація категорій хворих на ХОЗЛ для початкового визначення клінічних груп (рис. 1; цитується за [3]). Вона є адаптованою від класифікації ABCD шляхом об'єднання груп С і D в єдину групу E, підкреслюючи тим самим значущість кількості й тяжкості загострень незалежно від рівня симптомів у цієї категорії хворих. Групи А і В залишилися без змін.

У стандарті GOLD [3] також представлені визначення чотирьох станів, на які варто звернути увагу: «ранній ХОЗЛ», «м'який ХОЗЛ» (або «ХОЗЛ легкого ступеня»), «ХОЗЛ у молодих осіб» та «пре-ХОЗЛ».

Термін «ранній ХОЗЛ» рекомендується використовувати лише для опису «біологічно раннього» розвитку

хвороби, що відрізняється від розуміння «клінічно раннього». Під «біологічно раннім» розвитком патологічного процесу слід мати на увазі початкові механізми, що врешті-решт призведуть до формування ХОЗЛ, тоді як «клінічно ранній» розвиток хвороби — це поява перших клінічних симптомів з реєстрацією функціональних обмежень повітряного потоку та/або візуалізацією структурних змін у легенях.

Термін «м'який ХОЗЛ» (або «ХОЗЛ легкого ступеня») стосується обмеження повітряного потоку, що може сформуватися в будь-якому віці пацієнта, натомість ці обмеження є дуже слабо вираженими.

Термін «ХОЗЛ у молодих осіб» окреслює когорту хворих, у яких перші клінічні симптоми з'явилися у віці 20–50 років.

А термін «пре-ХОЗЛ» стосується осіб будь-якого віку з наявністю респіраторної симптоматики, з типовими для бронхообструктивної патології змінами об'єктивного статусу або без них, але за відсутності обмеження повітряного потоку за даними спірометрії.

На особливу увагу заслуговує термін «PRISm». Він запропонований для виокремлення осіб, у яких на спірограмі після проби з бронходилататором реєструється нормальне співвідношення ОФВ₁/ФЖЕЛ (0,7–0,9), але при цьому спостерігається швидке зниження рівня ОФВ₁. Зазначається, що особи з PRISm мають ризик розвитку бронхообструкції, а з часом — ризик структурного ураження легень (зокрема, емфіземи). Саме тому пропонується приділяти увагу ранньому скринінгу таких пацієнтів длячасного визначення можливого формування ХОЗЛ.

На сьогодні вже виділені й інші етіотици хвороби:

- генетично обумовлений ХОЗЛ (ХОЗЛ-G): внаслідок альфа-1-антитрипсिनкової недостатності, інші генетичні варіанти;
- ХОЗЛ внаслідок аномального розвитку легень (ХОЗЛ-D): впливи в ранньому дитинстві (включаючи недоношеність, низьку вагу при народженні та ін.);
- ХОЗЛ, обумовлений дією факторів навколишнього середовища: 1) ХОЗЛ внаслідок куріння сигарет (ХОЗЛ-C): активне й пасивне тютюнопаління, вейпінг, використання електронних сигарет і марихуани; 2) ХОЗЛ внаслідок дії поллютантів (ХОЗЛ-P): пилу, продуктів горіння тощо;
- ХОЗЛ внаслідок дії інфекцій (ХОЗЛ-I): респіраторні інфекції в дитинстві, туберкульоз, ВІЛ;

2022			2023-2024		
≥2 помірних загострення або ≥1, що призвело до госпіталізації	Група С МХТД	Група D МХТД чи МХТД + БАТД* чи ІКС+ БАТД†	≥2 помірних загострення або ≥1, що призвело до госпіталізації	Група E МХТД + БАТД† Розгляньте ІКС + МХТД + БАТД, якщо еозин. крові ≥300 кл/мкл	
0 або 1 помірне загострення, що не призвело до госпіталізації	Група А Бронходилататор	Група В Бронходилататор тривалої дії (МХТД чи БАТД)	0 або 1 помірне загострення, що не призвело до госпіталізації	Група А Бронходилататор	Група В МХТД + БАТД‡
mMRC 0–1, CAT <10		mMRC ≥2, CAT ≥10	mMRC 0–1, CAT <10		mMRC ≥2, CAT ≥10

Рис. 2. Зміни в підходах до початкового лікування хворих на ХОЗЛ



Рис. 3. Зміни в підходах до подальшого лікування хворих на ХОЗЛ у разі збереження задишки

- ХОЗЛ у поєднанні з астмою (ХОЗЛ-А): переважно, астма з дитинства;
- ХОЗЛ з невідомої причини (ХОЗЛ-У).

Не дивлячись на значні досягнення в респіраторній медицині, діагностика ХОЗЛ і на сьогодні усе ще є доволі складною, іноді — недостатньою, а неправильна діагностика призводить до того, що пацієнти або не отримують ліків взагалі, або отримують неправильне лікування. Натомість, адекватна й рання діагностика ХОЗЛ може сприяти суттєвому покращенню громадського здоров'я. Отож, слід звертати увагу на різні фактори навколишнього середовища, а не лише на тютюнопаління, — на можливий дебют хвороби в ранньому віці, на можливість «передчасних» станів (зокрема, пре-ХОЗЛ і PRISm) тощо. Усе це визначає нові можливості для профілактики розвитку патологічного процесу, ранньої діагностики, швидкого й правильного терапевтичного втручання.

Стосовно рекомендацій щодо лікування хворих на ХОЗЛ слід зазначити, що у 2023–2024 рр. відбулися зміни в підходах до початкового лікування хворих згідно з групами АВЕ (рис. 2).

Комбінація М-холінолітика тривалої дії (МХТД) та бета-2-агоніста тривалої дії (БАТД) рекомендується як початкова терапія для хворих груп В та Е. Комбінація інгаляційного кортикостероїда (ІКС) й БАТД більше не рекомендується як початкове або подальше лікування.

Потрійна терапія (МХТД + БАТД + ІКС) є переважною у випадках, коли необхідне застосування ІКС. Вона реко-

мендована як варіант початкової терапії для хворих групи Е з кількістю еозинофілів у периферичній крові ≥ 300 клітин/мкл.

Відбувся також перегляд подальшої терапії у хворих на ХОЗЛ залежно від переважаючої симптоматики — чи продовжує турбувати задишка (рис. 3), чи спостерігаються часті/тяжкі загострення патологічного процесу (рис. 4).

Слід зазначити, що потрійна терапія (МХТД + БАТД + ІКС) також рекомендується при подальшому лікуванні хворих із загостреннями як після монотерапії (крім випадків, коли еозинофілів у периферичній крові < 300 клітин/мкл), так і після застосування комбінації МХТД + БАТД (крім випадків, коли еозинофілів у периферичній крові < 100 клітин/мкл).

Для практикуючих лікарів частим запитанням є наступне: а як у подальшому лікувати хворих на ХОЗЛ, що наразі отримують ІКС + БАТД? Відповідь така: якщо пацієнт з ХОЗЛ і без ознак бронхіальної астми протягом певного часу лікується із застосуванням комбінації ІКС + БАТД, і при цьому досягнуто хорошого контролю як над симптомами хвороби, так і щодо загострень, то продовження використання комбінації ІКС+БАТД є одним із варіантів лікування. Натомість, якщо у пацієнта на лікуванні ІКС + БАТД спостерігаються загострення, слід призначити потрійну терапію (ІКС + БАТД + МХТД), а якщо зберігається задишка, слід розглянути можливість переходу на комбінацію БАТД + МХТД.

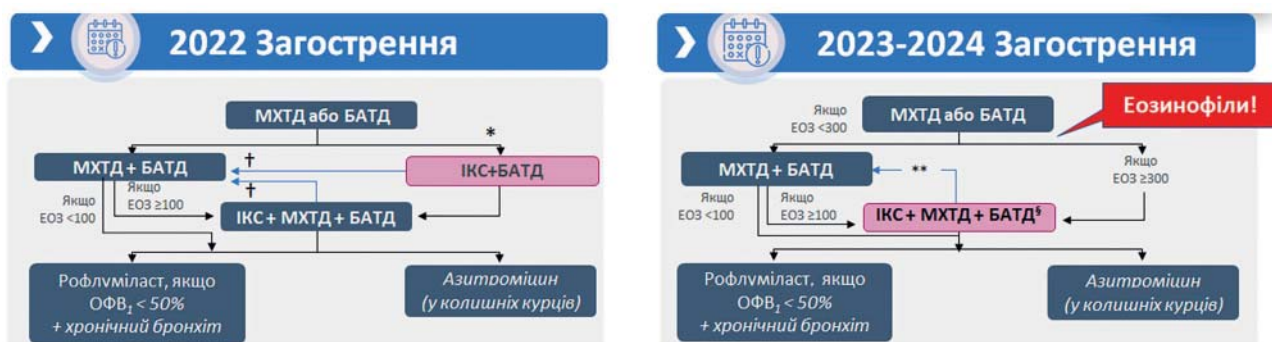


Рис. 4. Зміни в підходах до подальшого лікування хворих на ХОЗЛ у разі збереження частих/тяжких загострень патологічного процесу

Препарат, до складу якого входить будесонід (ІКС) і формотерол (БАТД) — Симбікорт Турбухалер, забезпечує вплив як на запалення, пригнічуючи його, так і на бронхоконстрикцію, зменшуючи її прояви. Так, будесонід, забезпечуючи протизапальний ефект, призводить до зменшення частоти загострень ХОЗЛ, підвищення рівня ОФВ₁, зниження ризику прогресування ХОЗЛ та позитивного впливу на виразність системного запалення. Формотерол же як високоселективний і потужний β₂-агоніст тривалої дії демонструє швидкий початок бронходилатації, тривалий терапевтичний ефект та ефективне покращення вентиляційної функції легень.

Як показали дослідження, при застосуванні будесоніду/формотеролу (наприклад, Симбікорт Турбухалера) значно зменшується кількість загострень, що призводять до госпіталізації [5–7]; при застосуванні препарату як складової трикомпонентної терапії у хворих на ХОЗЛ статистично достовірно знижується частота тяжких загострень (на 62 %) та порівняно з монотерапією тіотропієм подовжується період до першого загострення [8, 9].

Нещодавно з'явилися докази того, що при застосуванні потрійних інгаляційних комбінацій фіксованих доз (МХТД + БАТД + ІКС) знижується ризик смерті від усіх причин (порівняно з подвійною терапією бронходилаторами тривалої дії). Причому це єдиний варіант фармакотерапії з доведеним позитивним результатом.

Цілями лікування загострень ХОЗЛ є мінімізація негативного впливу поточного загострення, а також запобігання розвитку загострень у подальшому. Понад 80 % усіх загострень ХОЗЛ лікується амбулаторно із застосуванням бронходилаторів, кортикостероїдів,

антибіотиків. У пацієнтів із тяжкими загостреннями системні кортикостероїди можуть покращити вентиляційну функцію легень (підвищити рівень ОФВ₁), оксигенацію та скоротити час відновлення; тривалість терапії зазвичай не повинна перевищувати 5 днів. Антибіотики, якщо вони показані, можуть скоротити час одужання, зменшити ризик раннього рецидиву, неефективності лікування та тривалості госпіталізації. Метилксантини не рекомендуються із-за збільшення кількості побічних ефектів.

Надзвичайно важливим у веденні хворих на ХОЗЛ є профілактика виникнення загострень. Слід пам'ятати, що режим фармакотерапії має бути індивідуалізований з урахуванням виразності симптомів, ризику розвитку загострень, побічних ефектів, наявності супутніх захворювань, доступності та здатності використовувати різні доставкові пристрої, відповіді пацієнта на терапію. Регулярно повинна оцінюватися техніка інгаляції. Не менш важливим є вакцинація проти грипу та пневмокової інфекції. Пацієнтові-курцеві слід рекомендувати припинити тютюнопаління, можливо, із застосуванням нікотинзамісної терапії. Із нефармакологічних методів лікування слід використовувати заходи легеневої реабілітації, під час вірусних епідемій — носіння масок, уникнення соціальних контактів, регулярне миття рук тощо. Хворим із тяжкою дихальною недостатністю слід призначати тривалу оксигенотерапію. При тяжкій хронічній гіперкапнії тривала неінвазивна вентиляція легень може знизити ризик смерті та запобігти госпіталізації. А при прогресуючій емфіземі слід використовувати хірургічний метод лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ford ES, et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥ 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest*. 2015;147:31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972
2. Chen X, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in urban areas of China: a cross-sectional study in four cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2625–2632. DOI: 10.2147/COPD.S118523
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Report 2024.
4. Celli BR, 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):1251–1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
5. Perrone V, et al. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2749–2755. DOI: 10.2147/COPD.S114554
6. Larsson K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med*. 2013;273(6):584–594. DOI: 10.1111/joim.12067
7. Blais L, et al. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin Ther* 2010;32(7):1320–1328. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.06.022
8. Welte T, 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;180:741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC
9. Lee SD et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology*. 2016;21:119–127. DOI: 10.1111/resp.12646

REFERENCES

1. Ford ES, et al. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥ 18 years in the United States for 2010 and projections through 2020. *Chest*. 2015;147:31–45. DOI: 10.1378/chest.14-0972
2. Chen X, et al. Costs of chronic obstructive pulmonary disease in urban areas of China: a cross-sectional study in four cities. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2625–2632. DOI: 10.2147/COPD.S118523
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Report 2024.
4. Celli BR, 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):1251–1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
5. Perrone V, et al. Comparative analysis of budesonide/formoterol and fluticasone/salmeterol combinations in COPD patients: findings from a real-world analysis in an Italian setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2749–2755. DOI: 10.2147/COPD.S114554
6. Larsson K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med*. 2013;273(6):584–594. DOI: 10.1111/joim.12067
7. Blais L, et al. Relative effectiveness of budesonide/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol in a 1-year, population-based, matched cohort study of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Effect on COPD-related exacerbations, emergency department visits and hospitalizations, medication utilization, and treatment adherence. *Clin Ther* 2010;32(7):1320–1328. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.06.022
8. Welte T, 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;180:741–750. DOI: 10.1164/rccm.200904-0492OC
9. Lee SD et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium compared with tiotropium alone in patients with severe or very severe COPD: A randomized, multicentre study in East Asia. *Respirology*. 2016;21:119–127. DOI: 10.1111/resp.12646