

Т. В. Кіреєва, Б. О. Басіна, Н. К. Кравченко СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХОЗЛ ПІСЛЯ ЗАГОСТРЕННЯ

ДУ "Дніпровський державний медичний університет", Дніпро

СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ХОЗЛ ПІСЛЯ ЗАГОСТРЕННЯ

Т. В. Кіреєва, Б. О. Басіна, Н. К. Кравченко

Резюме

Мета дослідження — визначити доцільність перегляду терапії у пацієнтів госпіталізованих з загостренням ХОЗЛ, виходячи з критеріїв тяжкості загострення, викладених у клінічній настанові.

Матеріали і методи. Проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 30 госпіталізованих пацієнтів з діагнозом ЗХОЗЛ. Дослідження охоплювало оцінку ступеня тяжкості загострення за критеріями клінічної настанови, аналіз призначеної терапії в стаціонарі, а також порівняння рівнів С-реактивного протеїну (СРП) між госпіталізованими пацієнтами та пацієнтами зі стабільним перебігом ХОЗЛ.

Результати. Згідно з аналізом, лише 27 % пацієнтів дійсно відповідали критеріям тяжкості для госпіталізації. Рівень С-РП серед пацієнтів із загостренням був нижчим порівняно з показниками в контрольній групі.

Висновок. Використання чітких критеріїв тяжкості дозволяє оптимізувати підхід до госпіталізації та зосередити ресурси на пацієнтах із важкими загостреннями. Критичне ставлення до ретроспективної оцінки тяжкості ЗХОЗЛ дозволяє уникнути необґрунтовано перегляду інгаляційної терапії.

Ключові слова: ХОЗЛ, тіотропіюм бромід, госпіталізація, загострення, терапія, С-реактивний білок, тяжкість загострення.

Укр. пульмонолог. журнал. 2024;32(4):37–42.

Кіреєва Тетяна Володимирівна
ДУ "Дніпровський державний медичний університет"
Доцент кафедри внутрішньої медицини 1
Кандидат мед. наук
e-mail: tkireyeva7@gmail.com

CURRENT APPROACH TO FOLLOW-UP THERAPY OF COPD AFTER AN EXACERBATION

T. V. Kirieieva, B. O. Basina, N. K. Kravchenko

Abstract

Aim: to assess the appropriateness of therapy revision in patients hospitalized due to COPD exacerbation, based on severity criteria outlined in clinical guidelines.

Materials and methods. A retrospective analysis of the medical records of 30 hospitalized patients diagnosed with COPD exacerbation was conducted. The study included an evaluation of exacerbation severity according to clinical guidelines criteria, analysis of prescribed inpatient therapy, and comparison of C-reactive protein (CRP) levels between hospitalized patients and those with stable COPD.

Results. According to the analysis, only 27 % of patients met the severity criteria for hospitalization. The CRP level in the patients with exacerbation was lower compared to those in the control group.

Conclusion. Using clear severity assessment criteria allows optimizing point of care decision and concentrating the resources for patients with severe exacerbation. A critical approach to retrospective assessment of COPD exacerbation severity helps avoiding unnecessary revision of inhalation therapy.

Key words: COPD, tiotropium bromide, hospitalization, exacerbation, therapy, C-reactive protein, exacerbation severity.

Ukr. Pulmonol. J. 2024;32(4):37–42.

Tetiana V. Kirieieva
Dnipro State Medical University
Assistant of Department of internal medicine 1
MD, PhD
e-mail: tkireyeva7@gmail.com

Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем сучасності, оскільки асоціюється з неухильним ростом захворюваності, інвалідизації та смертності [1, 2]. Не зважаючи на те, що згідно з чинними європейськими та національними стандартами для лікування хворих на ХОЗЛ регламентовано застосування найсучасніших лікарських засобів [1, 2], в першу чергу бронхолітиків тривалої дії. На сьогодні ми маємо чіткі рекомендації щодо вибору бронходилататорів тієї чи іншої фармакологічної групи, в залежності від їх впливу на клініко-функціональні та лабораторні показники. Питання вибору стартової терапії та її корекції детально висвітлені в уніфікованому клінічному протоколі первинної спеціалізованої та екстреної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень», затвердженому наказом МОЗ України №1610 від 20.09.2024 року.

Уніфікований клінічний протокол первинної, спеціалізованої та екстреної медичної допомоги «Хронічне обструктивне захворювання легень» за своєю формою, структурою та методичним підходом відповідає вимогам

доказової медицини [3]. Проте, використання нових генерацій бронходилататорів не завжди призводить до стабільного бронходилататорного ефекту, а додавання інгаляційних глюкокортикостероїдів (ІКС) не завжди викликає усунення запальної реакції у нижніх дихальних шляхах пацієнтів [4, 5, 6].

Головним клінічним критерієм вибору стартової базисної інгаляційної терапії при встановленні діагнозу ХОЗЛ є оцінювання анамнезу загострень протягом попереднього року.

У визначенні загострення ключові зміни відбулися у Європейському стандарті GOLD у 2023 та 2024 роках. Це відображено в оновленому уніфікованому протоколі. У визначенні тяжкості загострення за основу взята Римська класифікація тяжкості загострень (табл.).

Загострення ХОЗЛ (ЗХОЗЛ) визначається як подія, що характеризується задишкою і/або кашлем з виділенням харкотиння, які погіршуються протягом < 14 днів. Ці епізоди є тягарем як для пацієнтів так і для системи охорони здоров'я. За даними управління госпітальної статистики Британії за 1998 по 2003 рік кількість госпіталізацій з приводу загострення ХОЗЛ зросла на 13,1 %. Більшість із них є ургентними. Проте, тривалість перебування у лікарні не зменшилась і досі складає в середньому 10 днів [7].

Римська класифікація тяжкості загострень

Тяжкість	Критерії визначення тяжкості
Легкі (за замовчуванням)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Задишка VAS < 5 ✓ Частота дихання менше 24 вдихів/хв ✓ ЧСС менше 95 уд./хв ✓ SaO₂ ≥ 92 % в спокої при диханні зовнішнім повітрям (або при звичайній для пацієнта кисневій підтримці) ТА її зміна ≤ 3 % (якщо відомо) ✓ СРБ < 10 мг/л (якщо є дані)
Середньої тяжкості (помірні)* *при наявності щонайменше п'яти ознак	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Задишка VAS ≥ 5. ✓ Частота дихання ≥ 24 вдихів/хв ✓ ЧСС ≥ 95 уд./хв ✓ SaO₂ < 92 % в спокої при диханні зовнішнім повітрям (або при звичайній для пацієнта кисневій підтримці) ТА/АБО її зміна > 3 % (якщо відомо) ✓ СРБ ≥ 10 мг/л *якщо є дані, можлива гіпоксемія (PaO₂ ≤ 60 мм рт.ст) та/або гіперкапнія (PaCO₂ >45 мм рт.ст), але без ацидозу
Тяжкі	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Задишка, частота дихання, ЧСС, SaO₂ та СРБ такі самі, як і при середній тяжкості ✓ ABG свідчить про новий випадок/погіршення перебігу гіперкапнії та ацидозу (PaCO₂ 45 мм рт. ст. та pH <7,35)

Крім того, кожен епізод госпіталізації з приводу загострення ХОЗЛ, є важливим предиктором подальшого перебігу захворювання. За даними метааналізу 47 досліджень (65 945 пацієнтів) з 30 країн світу, госпітальна смертність при загостренні ХОЗЛ становила 6,2 %, а сукупні показники смертності через 30, 90 і 365 днів після виписки становили 1,8 %, 5,5 % і 10,9 % відповідно [8].

Окрім економічного та прогностичного значення, загострення ХОЗЛ, що призвело до госпіталізації, потребує перегляду діагнозу пацієнта і переведення його до іншої клінічної групи, а саме до групи Е. Відповідно потрібна зміна стратегії лікування — призначення подвійної бронхолітичної терапії та, за наявності показань, іГКС. Таким чином, різко зменшується кількість пацієнтів, яким показано застосування монотерапії бронхолітиками тривалої дії, насамперед Тіотропієм бромідом. Тіотропію бромід (Tiotropium bromide) — капсули тверді, що містять порошок для інгаляцій — єдиний оригінальний бронхолітик тривалої дії, включений у програму “Доступні ліки” [9].

Проте, на нашу думку, такий категоричний підхід до ведення пацієнтів, що перенесли загострення має бути переглянтий, зважаючи на дані, наведені у оновлено-

му Уніфікованому клінічному протоколі “Хронічне обструктивне захворювання легень”. Цей документ містить роз’яснення щодо оцінки ступеню тяжкості загострення як ретроспективно, так і на момент первинного контакту з пацієнтом. Для пульмонологів має значення саме ретроспективна оцінка, бо реалії надання медичної допомоги в Україні не завжди дозволяють вести загострення ХОЗЛ амбулаторно через необхідність проведення диференціальної діагностики причин задишки, коморбідність, вік, побажання пацієнтів та їх родин.

Мета: визначити відповідність оновленим критеріям оцінки ступеню тяжкості з ХОЗЛ пацієнтів, госпіталізованих до відділення пульмонології у період з січня по вересень 2024 року.

Матеріали і методи

Було проведено ретроспективний аналіз історій хвороби 30 стаціонарних пацієнтів у яких, за даними бази ЕСОЗ, був встановлений діагноз ХОЗЛ (чоловіки — 100 %, вік 56 ± 4,5 років). У 14 (46 %) осіб діагноз ХОЗЛ було встановлено вперше під час госпіталізації.

Відповідно до клінічної настанови проведена оцінка ступеню тяжкості загострення. Наразі загострення кла-

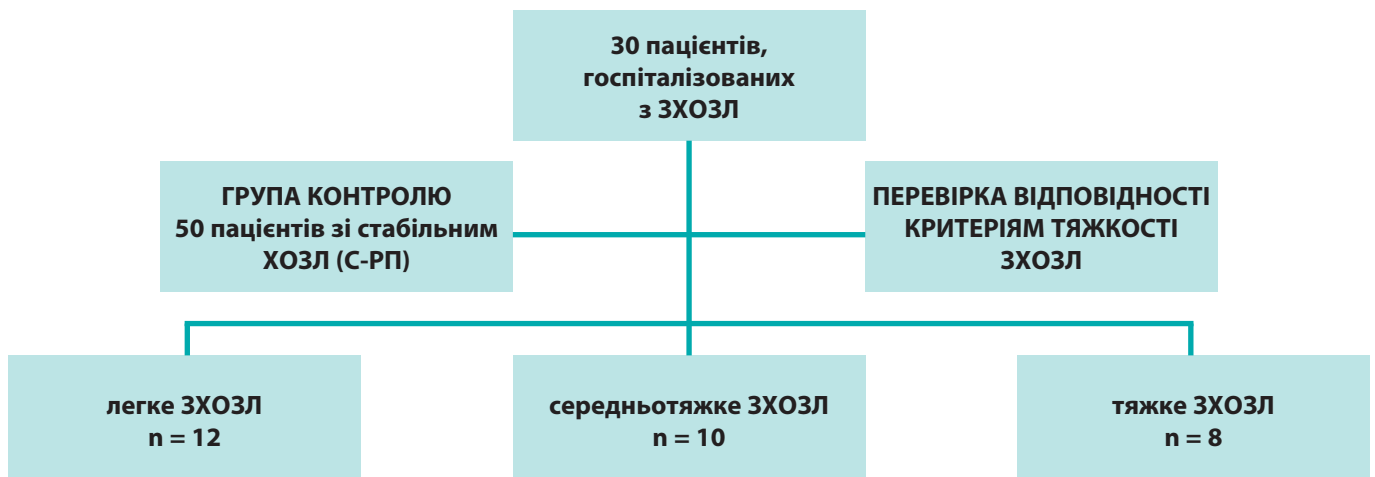


Рис. 1. Дизайн дослідження

сифікують після того, як подія сталася. Тому були використані наступні критерії:

- загострення легкого ступеня (прийом тільки бронходилататорів короткотривалої дії (БДКД));
- загострення помірного ступеня (прийом БДКД та пероральних кортикостероїдів чи пероральні кортикостероїди + антибіотики);
- загострення важкого ступеня (пацієнту потрібна госпіталізація або звернення до відділення невідкладної допомоги). Тяжкі загострення також можуть бути пов'язані з гострою дихальною недостатністю.

У якості клінічної оцінки тяжкості загострення використовували ЧДР та SpO_2 , які вимірювалися у спокою після 10 хвилинного відпочинку.

- ЧДР < 20/хв та SpO_2 92–95 % — критерій легкого загострення.
- ЧДР 20–24/хв та SpO_2 < 92 % — критерій загострення середньої тяжкості.
- ЧДР \geq 24/хв та SpO_2 < 91% — критерій загострення важкого ступеню тяжкості.

У якості лабораторної оцінки тяжкості загострення використовували рівень СРБ [5].

- СРБ < 10 мг/л — критерій легкого загострення.
- СРБ \geq 10 мг/л — критерій загострення середньої тяжкості.
- СРБ \geq 30 мг/л – критерій загострення важкого ступеню тяжкості.

У якості контрольної групи для порівняння показників С-РП було використано дані 50 пацієнтів з ХОЗЛ різного ступеня тяжкості перебігу захворювання: група 1 — $n = 23$; вік ($60,4 \pm 0,94$) років, чоловіків — 21 (96,8 %), жінок — 2 (3,2 %), категорії А та В; група 2 — $n = 27$; вік ($66,5 \pm 0,71$) років, чоловіків — 24 (88,8 %), жінок — 3 (11,2 %), категорія Е у стабільну фазу захворювання.

Дизайн дослідження представлений на рис. 1.

Результати

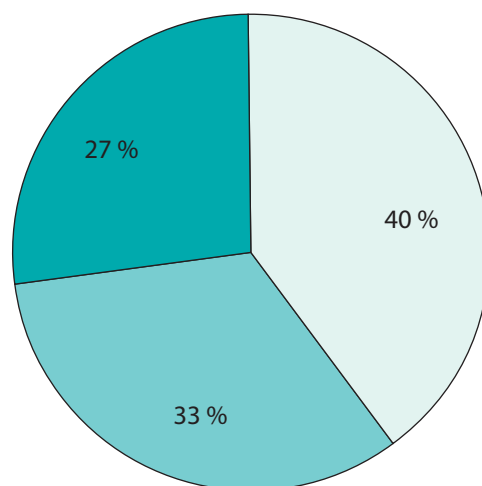
Клінічна характеристика групи хворих на підставі ретроспективного аналізу історій хвороби — переважно чоловіки. Серед госпіталізованих пацієнтів вперше встановлений діагноз ХОЗЛ мало 14 осіб, що приблизно склало 46 %. Ці пацієнти мали легку або середню ступень тяжкості загострення (8 та 6 осіб, відповідно).

Аналіз документів показав, що згідно з критеріями ступеню тяжкості загострень, визначеними у Клінічній настанові, 12 (40 %) пацієнтів мали легкий ступінь ЗХОЗЛ (група 1), 10 (33 %) — середній (група 2) і 8 (27 %) — важкий (тобто дійсно потребували кисневої терапії та госпіталізації) (група 3) (рис. 2).

Звертаємо увагу на те, що у всіх госпіталізованих пацієнтів з ХОЗЛ в анамнезі захворювання не було аналізу відповідної амбулаторної документації, тому визначитися з групою на момент госпіталізації було неможливо, але було вказано анамнез попереднього лікування. Згідно анамнезу захворювання виявлено, що пацієнти отримували недостатню базову терапію: так 7 чоловіків отримували тільки БАКД «за потребою», подвійна терапія БАДТ/ІКС була у 9 пацієнтів, потрібна терапія БАДТ/ІКС + МХТД — тільки у 1 чоловіка, а подвійна бронхолітична терапія була тільки у 2-х осіб. 11 пацієнтів не отримували жодної терапії.

Ми звернули увагу на СРБ, як об'єктивний маркер запалення та виявили, що у контрольній групі серед пацієнтів зі стабільним перебігом ХОЗЛ показник С-РП склав ($8,2 \pm 0,7$) мг/л, а у пацієнтів госпіталізованих з ХОЗЛ (всі групи — ($6,8 \pm 0,6$) мг/л) — рис. 3.

Аналіз показав, що показники СРБ у контрольній групі виявились більшими, ніж у групі ЗХОЗЛ. Це, на нашу думку, можна пояснити більшою кількістю осіб з тяжким перебігом захворювання (ХОЗЛ, Е) у контрольній групі.



□ легке ЗХОЗЛ ■ ЗХОЗЛ середньої тяжкості ■ тяжке ЗХОЗЛ

Рис. 2. Розподіл госпіталізованих пацієнтів за ступенем тяжкості ЗХОЗЛ

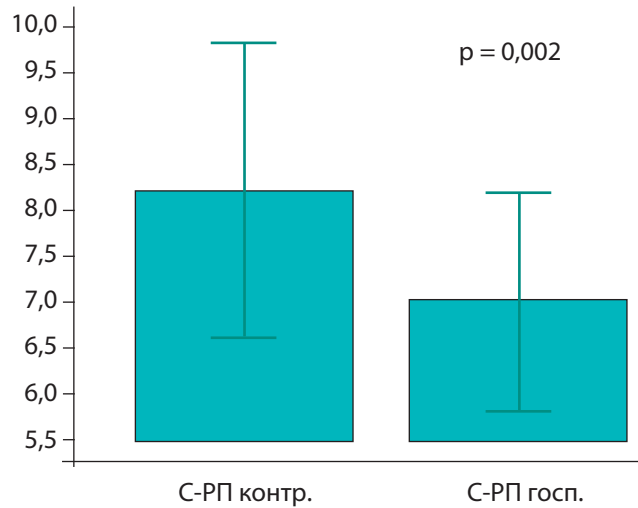


Рис. 3. Порівняння показників СРБ у пацієнтів у стабільну фазу ХОЗЛ та госпіталізованих з приводу ЗХОЗЛ

При порівнянні СРБ по групах більші показники у групі з тяжким загостренням: у групі 1 рівень СРБ склав $(5,4 \pm 0,6)$ мг/л, у групі 2 — $(7,8 \pm 1,0)$ мг/л, у групі 3 — $(12,9 \pm 1,0)$ мг/л. Порівняння між групами госпіталізованих хворих з різним ступенем тяжкості загострення показало, що у групі 1, з легким ЗХОЗЛ, рівень СРБ був достовірно нижчим, ніж у групі 2, хоча в обох групах він у більшості пацієнтів не досягав порогового значення (≥ 10 мг/л), яке є одним з критеріїв оцінки ступеню тяжкості ЗХОЗЛ (рис. 4).

Натомість, між рівнем СРБ у групах 2 та 3 статистично достовірної відмінності не виявлено, що можна пояснити тим фактом, що інфекційне загострення з суттєвим підвищенням рівня СРБ було лише у двох пацієнтів з тяжким загостренням, у інших переважали прояви респіраторної недостатності (рис. 5).

Таким чином, серед усіх пацієнтів, госпіталізованих з ЗХОЗЛ, критеріям госпіталізації відповідали лише 27 %. З них не було жодного пацієнта з вперше встановленим діагнозом ХОЗЛ. Тобто перегляд терапії, а саме призна-

чення потрібної терапії БАТД/ІКС+МХТД, був би обґрунтований лише для цих пацієнтів.

При виписці зі стаціонару 21 пацієнтам 1 та 2 групи було встановлено діагноз ХОЗЛ, група В. У якості терапії пацієнтам легкої та середньої групи було призначено Тіотропію бромід (Спірива®HandiHaler®, СП) 1 раз на добу та комбінація Іпратропію броміду з Фенотеролом гідробромідом (Беродуал Н, ДАІ) за потребою. Пацієнтам 3 групи встановлено діагноз: ХОЗЛ, група Е та призначена потрібна терапія.

Через 1 місяць було проведено повторну оцінку клініко-функціональних показників в першій та другій групах та перевірено техніку використання доставкового пристрою. Прихильність до терапії перевірялась підрахунком використаних доз препарату. У обох групах комплаєнс становив 94 %.

У групі 1, при повторній оцінці виразності симптомів за ТОХ було виявлено достовірну різницю за сумою балів у порівнянні з візитом 1 ($12,5$ (SD 1,4) vs 10 (SD 1,0), $p = 0,001$ (рис. 6).

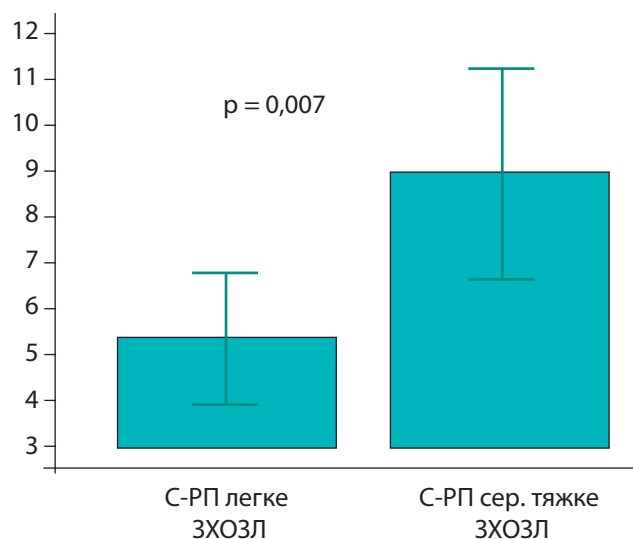


Рис. 4. Рівні С-РП у пацієнтів груп 1 та 2

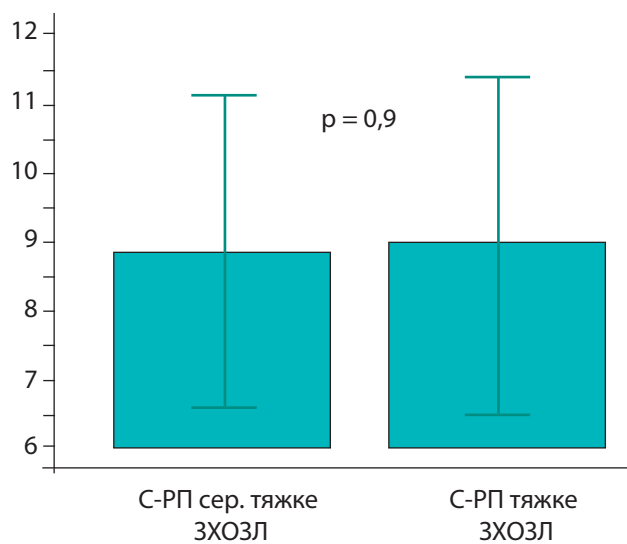


Рис. 5. Рівні С-РП у пацієнтів груп 2 та 3

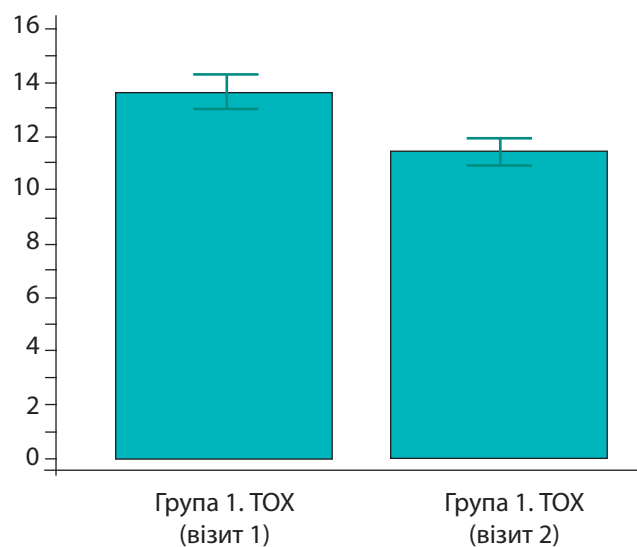


Рис. 6. Динаміка показників ТОХ у пацієнтів з легким ЗХОЗЛ на фоні терапії

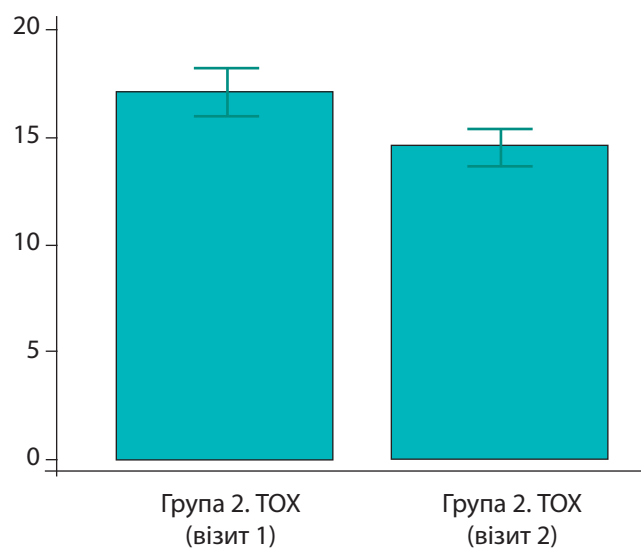


Рис. 7. Динаміка показників ТОХ у пацієнтів з середньо-тяжким ЗХОЗЛ на фоні терапії

У Групі 2 після першого місяця лікування також було виявлено достовірне зниження виразності клінічної симптоматики ХОЗЛ (14 (SD 1,2) vs 10,5 (SD 1,2), $p < 0, 0001$) (рис 7).

Загалом за період спостереження суттєво покращився комплаєнс пацієнтів до терапії, що відобразилось у зниженні частоти використання бронхолітиків короткої дії.

Не зважаючи на невеликий об'єм вибірки для аналізу ступеню тяжкості захворювання та тактики ведення хворих з ХОЗЛ після загострення, що лікувалися в терапевтичному відділенні на пульмонологічних ліжках, були отримані результати, що дозволили зробити наступні висновки.

Висновки

- Результати дослідження показують, що не всі пацієнти, госпіталізовані з ХОЗЛ, потребують перегляду терапії, оскільки вони не відповідають критеріям тяжкості, визначеним у клінічній настанові для госпіталізації.
- Хворим, яким діагноз ХОЗЛ виставлено вперше при госпіталізації, лікування повинно призначатися згідно класифікації груп з урахуванням тяжкості загострення, що призвело до госпіталізації. Результати дослідження показали, що ці хворі мали легкий або середній ступень загострення, тобто встановлено діагноз ХОЗЛ: група В та призначена терапія бронхолітиками тривалої дії (в нашому випадку — Тіотропію бромід). В подальшому терапія може бути переглянута.

ЛІТЕРАТУРА

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):1131–1141. doi: 10.5588/ijtld.19.0397. PMID: 31718748.
2. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med.* 2024;12(1):15–16. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00461-7.
3. Клінічна настанова «Хронічне обструктивне захворювання легень» — https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/
4. Перцева ТО, Басіна БО, Конопкіна ЛІ. Ефективність та безпечність застосування холінолітика тривалої дії на етапах довготривалої медичної реабілітації хворих на хронічне обструктивне захворювання легень. *Медичні перспективи.* 2012;(1):59–65.
5. Перцева ТО, Конопкіна ЛІ, Басіна БО. Особливості змін рівнів маркерів системного запалення у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень на тлі тривалої адекватної медикаментозної терапії. *Галицький лікарський вісник.* 2013;20(3):70–73.
6. Кіресєва ТВ, Кравченко НК, Басіна БО. Стандарти лікування пацієнтів на хронічне обструктивне захворювання легень, 2024 рік: місце тіотропіума броміду. *Укр пульмонол журнал.* 2024;32(2):55–58. doi: 10.31215/2306-4927-2024-32-2-55-58.
7. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations .1: *Epidemiology. Thorax.* 2006;61(2):164–168. doi: 10.1136/thx.2005.041806. PMID: 16443707; PMCID: PMC2104564.
8. Waeijen-Smit K, Crutsen M, Keene S, et al. Global mortality and readmission rates following COPD exacerbation-related hospitalisation: a meta-analysis of 65 945 individual patients. *ERJ Open Res.* 2024;10(1):00838–2023. doi: 10.1183/23120541.00838-2023. PMID: 38410700; PMCID: PMC10895439.
9. "Реєстр Лікарських Засобів." *Moz.Gov.Ua, moz.gov.ua/uploads/8/44103-dn_351_21022023_dod2.pdf.*

- Хворим, що мали тяжкий ступінь загострення, який призвів до госпіталізації безперечно повинні бути переведені на потрійну терапію.
- Можливість призначення ІКС повинна бути розглянута при підвищенні рівня еозинофілів більше ніж 100 кл/мкл. У нашому дослідженні такі пацієнти були лише в групі з тяжким загостренням.
- Зважаючи на результати дослідження, терапія Тіотропієм бромідом після ЗХОЗЛ є обґрунтованою, оскільки цей препарат достовірно знижує симптоматику і частоту загострень, що сприяє покращенню стану пацієнтів. В дослідженні лікування хворих на ХОЗЛ з включенням у програми лікування холінолітика тривалої дії (Спірива®HandiHaler®) за умов хорошого комплаєнсу пацієнтів призводить до покращення клінічної симптоматики й вентиляційної функції легень, та забезпечує у більшості випадків певну стабільність складних процесів, що зрештою покращує фізичну активність хворих, що створює гарне підґрунтя для успішної медичної реабілітації.
- Використання чітких критеріїв тяжкості для госпіталізації пацієнтів із ХОЗЛ дозволяє оптимізувати витрати на лікування та зменшити навантаження на медичну систему. В свою чергу, критичне ставлення до ретроспективної оцінки тяжкості ЗХОЗЛ дозволяє уникнути необґрунтованого перегляду інгаляційної терапії (призначення ІКС).

REFERENCES

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):1131–1141. doi: 10.5588/ijtld.19.0397. PMID: 31718748.
2. Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med.* 2024;12(1):15–16. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00461-7.
3. *Klinichna nastanova «Khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen»* (Chronic obstructive pulmonary disease) - https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/
4. Pertseva TO, Basina BO, Konopkina LI. *Efektivnist ta bezpechnist zastosuvannya kholinolytika tryvaloyi diyi na etapakh dovhotryvaloyi medychnoyi reabilitatsiyi khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen* (Effectiveness and safety of long-acting cholinolytics at the stages of long-term medical rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease). *Medychni perspektyvy.* 2012;(1):59–65.
5. Pertseva TO, Konopkina LI, Basina BO. *Osoblyvosti zmin rivniv markeriv systemnoho zapalennya u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen na tli tryvaloyi adekvatnoyi medykamentoznoyi terapiyi* (Features of changes in the levels of markers of systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease against the background of long-term adequate drug therapy). *Halytskyi likarskyi visnyk.* 2013;20(3):70–73.
6. Kiryeyeva TV, Kravchenko NK, Basina BO. *Standarty likuvannya patsiyentiv na khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya lehen, 2024 rik: mistse tiotropiuma bromide* (Standards of care for patients with chronic obstructive pulmonary disease, 2024: the place of tiotropium bromide). *Ukr pulmonol zhurnal.* 2024;32(2):55–58. doi: 10.31215/2306-4927-2024-32-2-55-58.
7. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations .1: *Epidemiology. Thorax.* 2006;61(2):164–168. doi: 10.1136/thx.2005.041806. PMID: 16443707; PMCID: PMC2104564.
8. Waeijen-Smit K, Crutsen M, Keene S, et al. Global mortality and readmission rates following COPD exacerbation-related hospitalisation: a meta-analysis of 65 945 individual patients. *ERJ Open Res.* 2024;10(1):00838–2023. doi: 10.1183/23120541.00838-2023. PMID: 38410700; PMCID: PMC10895439.
9. "Reyestr Likars'kykh Zasobiv (Register of Medicinal Products)." *Moz.Gov.Ua, moz.gov.ua/uploads/8/44103-dn_351_21022023_dod2.pdf.*