

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimai, širdies ir kraujagyslių sistemos ligos bei mirštamumas – pavojingas, bet koreguojamas derinys

EXACERBATIONS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, CARDIOVASCULAR DISEASE AND MORTALITY ARE A DANGEROUS BUT MODIFIABLE COMBINATION

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra trečia pagal dažnį mirties priežastis pasaulyje. Vieni labiausiai įtaką darančių veiksnių – ligos paūmėjimai ir pastaruoju metu vis dažniau minimos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. LOPL paūmėjimai, ypač vidutinio sunkumo ir sunkūs, susiję su dažnesniais pakartotiniaus paūmėjimais ateityje, didesnėmis gydymui tenkančiomis išlaidomis, lyginant su stabilios eigos LOPL. Sergant LOPL, dažnai nustatoma ir gretutinių, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos, ligų, kurios gali prisidėti prie LOPL paūmėjimo apraiškų. Tiek LOPL paūmėjimai, tiek širdies ir kraujagyslių sistemos ligos yra susiję su didesniu mirštamumu. Dėl šios priežasties svarbu neuždelstas trigubos terapijos skyrimas po dviejų vidutinio arba vieno sunkaus LOPL paūmėjimo, kai pacientas buvo gydytas dviguba terapija, siekiant išvengti būsimų ligos paūmėjimų bei sumažinti gydymui tenkančias išlaidas, taip pat mažinti mirštamumą. Siekiant geresnių rezultatų, LOPL gydymas turi būti nuolat peržiūrimas ir optimizuojamas pagal atnaujinamas rekomendacijas bei naujus duomenis. Išskirtinis dėmesys, sergant LOPL, taip pat turi būti skiriamas širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms, jų gydymo optimizavimui dėl pavojingo tarpusavio ryšio.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, paūmėjimas, širdies ir kraujagyslių ligos, mirštamumas, triguba terapija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the third leading cause of death worldwide. One of the most influencing factors are COPD exacerbations and cardiovascular diseases. Exacerbations of COPD, especially moderate and severe, are associated with more frequent future exacerbations and higher costs of treatment compared to stable COPD. When suffering from COPD, concomitant diseases, especially diseases of the cardiovascular system, are often detected, which can contribute to the manifestation of exacerbation of COPD. Both COPD exacerbations and cardiovascular disease are associated with higher mortality. Therefore, prompt administration of triple therapy after two moderate or one severe COPD exacerbation when the patient has been treated with dual therapy is important in order to prevent future exacerbations and reduce treatment costs, as well as mortality. To achieve better outcomes, COPD treatment must be continuously reviewed and optimized based on updated recommendations and new data. Due to the dangerous interrelationship, special attention must be paid to diseases of the cardiovascular system and the optimization of their treatment in COPD.

Key words: COPD, exacerbation, cardiovascular disease, mortality, triple therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1179>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra trečia pagal dažnį mirties priežastis pasaulyje [1]. Vieni labiausiai jai įtaką darančių veiksnių – ligos paūmėjimai ir pastaruoju metu vis dažniau minimos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos.

LOPL paūmėjimas yra reikšminga klinikinė problema, susijusi su prastesne plaučių funkcija, blogėjančia gyvenimo kokybe ir sumažėjusiu fiziniu aktyvumu, didesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis bei didesniu mirtingumu [2]. LOPL paūmėjimų paplitimas yra

didelis, pavyzdžiui, vertinant trejų metų ir ilgesnės trukmės tyrimus, per vertinimo laikotarpį juos patyrė daugiau nei 50 proc. pacientų [3]. Kiti duomenys rodo, kad 29–47 proc. pacientų, sergančių LOPL, kasmet patiria bent vieną paūmėjimą [4]. Taip pat paūmėjimai gali kartotis: 23 proc. LOPL sergančių pacientų pasireiškia ≥ 2 vidutinio sunkumo arba sunkūs paūmėjimai, o 14 proc. pacientų – ≥ 3 paūmėjimai per metus [3, 5, 6]. Didžiausia našta tenka pasireiškus vidutinio sunkumo arba sunkiems paūmėjimams [7]. Jau vienas patirtas vidutinio sunkumo paūmėjimas di-

dina paūmėjimų riziką ateityje [7]. Patyrus bent vieną LOPL paūmėjimą, patenkama tarsi į uždara spiralę su nuolat blogėjančiomis baigtimis. Skaičiuojama, kad daugiau nei penktadalis pacientų, pirmą kartą gydytų stacionare dėl LOPL paūmėjimo, miršta per vienerius metus nuo išrašymo [2].

LOPL yra susijusi su daugeliu gretutinių ligų [8, 9]. Vienomis svarbiausių, sergant LOPL, įvardijamos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. Tiek LOPL, tiek širdies ir kraujagyslių sistemos ligos turi panašius rizikos veiksnius (pvz., senėjimas, rūkymas, sėslus gyvenimo būdas [10–12]) bei yra dažnai nustatomos kartu [8, 9, 13]. Atliktų tyrimų duomenimis, LOPL, ypač jos paūmėjimai, yra nepriklausomas ir vienas labiausiai su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis susijęs rizikos veiksnys, o širdies ir kraujagyslių sistemos ligos susijusios su padidėjusiu mirtingumu nuo visų priežasčių, sergant plaučių ligomis [14].

Straipsnyje pateikiami duomenys, kodėl svarbu išvengti arba bent suretinti vidutinio sunkumo ir sunkius LOPL paūmėjimus, laiku koreguoti skiriamą LOPL gydymą bei kaip tai susiję su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis.

LOPL IR VIDUTINIO SUNKUMO, SUNKŪS PAŪMĖJIMAI

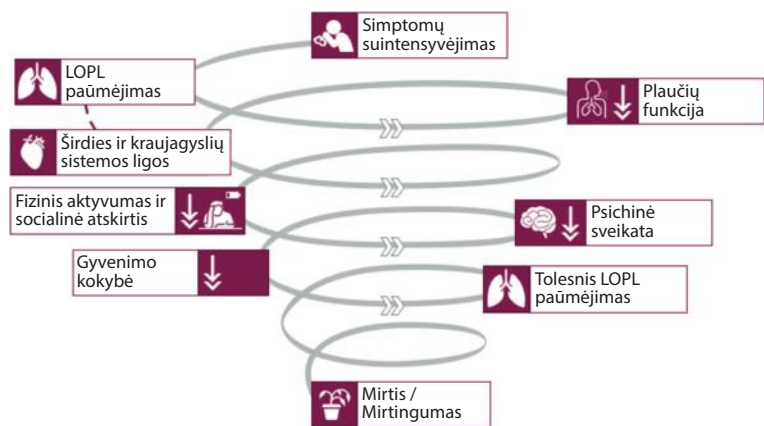
LOPL yra nuolat progresuojanti liga. Spartesnę ligos progresavimą gali lemti ligos paūmėjimai [15], kurie yra vieni svarbiausių LOPL gydymo taikinių [2, 3, 16, 17]. Priklausomai nuo jų dažnio ir sunkumo, galima numatyti ligos eigą. Daugiausia dėmesio skiriama vidutinio sunkumo (gydomi geriamaisiais gliukokortikoidais, antibiotikais; paprastai – ambulatorinėmis sąlygomis) ir sunkiems (kai reikalingas hospitalizavimas) ligos paūmėjimams. Vertinant tokių paūmėjimų sukeltą žalą, siekiama gydymą optimizuoti taip, kad pavyktų jų išvengti arba bent suretinti. Netgi vienas patirtas LOPL paūmėjimas blogina savijautą, stebima blogėjanti plaučių funkcija, didėja širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika, apribojamas fizinis aktyvumas, socialinis gyvenimas, nukenčia psichinė sveikata, gyvenimo kokybė ir tai tampa tolesnius LOPL paūmėjimus skatinančiu veiksniumi. Sukuriama tarsi spiralė, kurios pabaigoje – mirtis [2, 18] (1 pav.).

Įrodyta, kad vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas padidina gydymo stacionare riziką 21 proc. [15]. Be to, vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas padidina būsimų vienas po kito sekančių paūmėjimų riziką, dėl kurių liga progresuos sparčiau, didės mirties rizika [4]. Paūmėjimų riziką gali padidinti ir gretutinės, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos ligos, didinančios stacionarizavimo poreikį, gydymo išlaidas

ir mirštamumą. Pavyzdžiui, širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika, praėjus 30 dienų po vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, padidėja daugiau nei keturis kartus ir yra dar didesnė (iki 10 kartų) praėjus 30 dienų po paūmėjimo, kurį gydyti reikėjo stacionare [19].

Atliktas retrospektyvusis stebėsenos kohortinis tyrimas [20], kuriuo siekta įvertinti, kaip dažnai po pirmo sunkaus LOPL paūmėjimo pacientai pakartotinai stacionarizuojami, koks taikomas gydymas, kokios yra gretutinės ligos ir koks mirtingumas. Tyrimo populiacija – 51 247 pacientai; 35 proc. pacientų iki stacionarizavimo nevartojo įkvepiamųjų gliukokortikoidų (IKS), ilgo veikimo β_2 agonistų (IVBA) arba ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistų (IVMA), 38 proc. pacientų netęsė gydymo ir po stacionarinio LOPL paūmėjimo gydymo. Pakartotinis stacionarizavimas dėl antro sunkaus LOPL paūmėjimo per 30 dienų įvyko 11,5 proc., per 90 dienų – 17,8 proc. ir per 365 dienų – 24 proc. asmenų. Per pirmuosius stebėsenos metus po patirto sunkaus LOPL paūmėjimo mirė 24 proc. pacientų. Mirtingumo rizika tiek dėl visų priežasčių, tiek dėl LOPL didėjo kiekvieną kartą po pakartotinio stacionarizavimo. Gretutinės ligos, pavyzdžiui, išeminė širdies liga, širdies nepakankamumas, pneumonija, buvo dažnesnės pacientams, kurie buvo stacionarizuoti pakartotinai, nei tiems, kuriems neprireikė gydymo ligoninėje.

LOPL paūmėjimai yra susiję su reikšminga ekonomine našta, nes jų ir kylančių komplikacijų gydymui tenka didžioji metinių su LOPL susijusių medicininių išlaidų dalis [21]. Taigi, paūmėjimų dažnio ir sunkumo mažinimas turėtų būti vienas pagrindinių gydymo tikslų, siekiant sumažinti tenkančią klinikinę ir ekonominę LOPL naštą [16]. LOPL gydymas pagal Visuotinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) [22] rekomendacijas grindžiamas simptomais ir paūmėjimų dažniu. Todėl, jei per pastaruosius metus



1 pav. LOPL paūmėjimų spiralė [2, 18]

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Farmakoterapija

pacientui kartojasi vidutinio sunkumo arba įvyko bent vienas sunkus LOPL paūmėjimas, gydymas turi būti stiprinamas ir šiuo aspektu sprendžiama apie trigubą terapiją (IKS / IVBA / IVMA), nepaisant kokia dviguba terapija buvo skirta iki tol – IVBA / IVMA arba IVBA / IKS [16]. Svarbu ir tai, kad gydymo korekcija neužtrukytų, siekiant užkirsti kelią vėlesniems paūmėjimams arba juos retinti, taip pat ir mažinti gydymui tenkančias išlaidas.

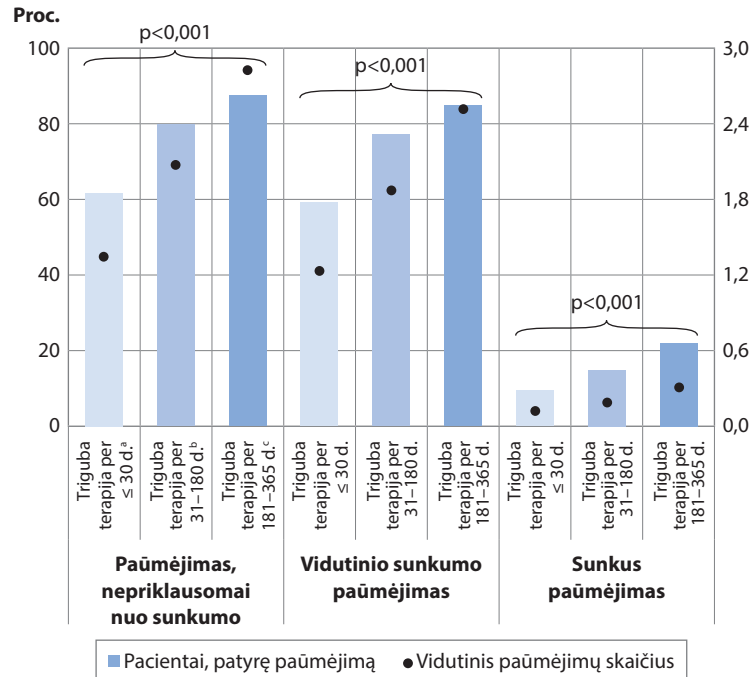
LAIKU SKIRTOS TRIGUBOS TERAPIJOS LOPL GYDYTI NAUDA. PRIMUS KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktas retrospektyvusis stebėsenos tyrimas [16]. Jame dalyvavo ≥ 40 metų amžiaus LOPL sergantys pacientai, kuriems skirtas gydymas triguba terapija (būtina sąlyga – ≥ 2 vidutinio arba ≥ 1 sunkus paūmėjimas per praėjusius metus). Pirminės vertinamos baigtys buvo LOPL paūmėjimai, sveikatos priežiūros išteklių naudojimas ir sveikatos priežiūros išlaidos per 12 mėn. stebėsenos. Pacientai suskirstyti pagal trigubos terapijos skyrimo laiką (laikas matuotas nuo antro vidutinio sunkumo paūmėjimo arba nuo pirmo sunkaus paūmėjimo): laiku skirtas gydymas – per ≤ 30 dienų; kiek uždelstai – praėjus 31–180 dienų arba gerokai vėluojant – 181–365 dienų. Vertinta, kokį poveikį trigubos terapijos atidėjimas 30 dienų intervalais turi LOPL paūmėjimams ir jų dažniui, taip pat medicininėms išlaidoms.

Iš viso į tyrimą buvo įtraukta 24 770 pacientų. Beveik trys ketvirtadaliai (73,3 proc.) pacientų pradinio tyrimo vizito metu buvo gydomi bent vienu ilgo veikimo bronchus plečiančiu įkvėpiamuoju vaistu ir 81,6 proc. – trumpo veikimo bronchus plečiančiu įkvėpiamuoju vaistu. Dažniausiai vartoti vaistai buvo IKS / IVBA (45,3 proc.) ir IVMA (26,2 proc.). 7 577 pacientams triguba LOPL terapija po dviejų vidutinio sunkumo arba vieno sunkaus LOPL paūmėjimo buvo skirta per ≤ 30 dienų (vidutiniškai – $7,5 \pm 9,4$ d.), 9 676 – per 31–180 d. ($98,5 \pm 43,7$ d.), o 7 517 – net per 181–365 d. ($260 \pm 48,9$ d.). Vidutinė trukmė nuo paūmėjimo iki trigubos terapijos paskyrimo buvo 120 (± 107) dienų.

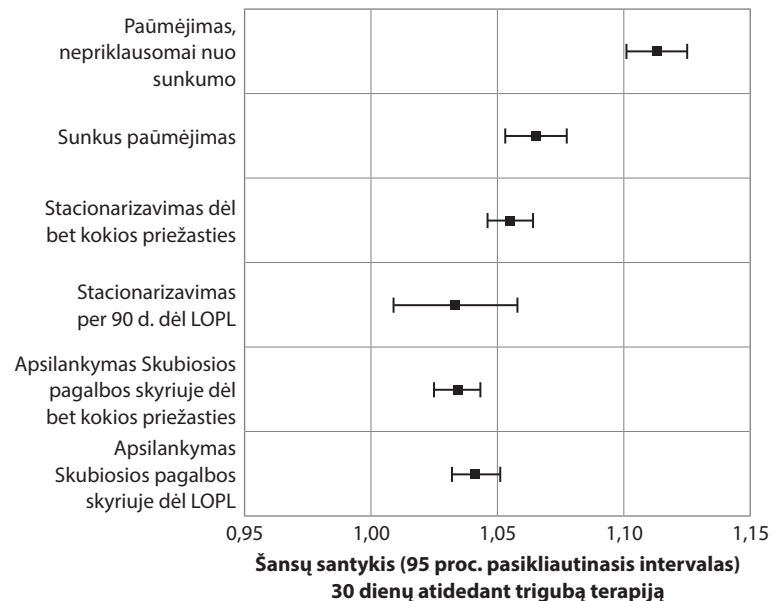
Išanalizavus tyrimo rezultatus, nustatyta, kad laiku neskyrus trigubos terapijos, daugiau išlaidų teko sprendžiant turimas gretutines ligas, reikėjo vartoti daugiau

trumpo veikimo bronchus plečiančių vaistų ir papildomo deguonies ($p < 0,05$) [16]. Kiekvieną kartą 30 dienų atidedant gydymą triguba terapija, 11 proc. padidėjo paūmėjimų ir 7 proc. sunkių paūmėjimų tikimybė (šansų santykis (ŠS) [95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI)] atitinkamai: 1,11 [1,10–1,13] ir 1,07 [1,05–1,08]), 4,3 proc. padažnėjo paūmėjimai (95 proc. PI: 3,9–4,6 proc.) (2 pav.), 1,8 proc. padidėjo



2 pav. LOPL paūmėjimai per 12 mėn. stebėsenos laikotarpi [16]

^aTrigubas gydymas per 30 dienų po antro vidutinio sunkumo arba pirmo sunkaus paūmėjimo, arba paūmėjimo dieną; ^bTriguba terapija per 31–180 d. po paūmėjimo; ^cTrigubas gydymas per 181–365 d. po paūmėjimo.



3 pav. Koreguoti šansų santykiai (95 proc. pasikliautinieji intervalai) dėl visų priežasčių ir su LOPL susijusių sveikatos priežiūros išteklių naudojimo ir LOPL paūmėjimų per 12 mėn. stebėsenos laikotarpi, 30 dienų atidėjus trigubos terapijos skyrimą [16]

medicininės išlaidos dėl įvairių priežasčių (95 proc. PI: 1,3–2,3 proc.) ir 2,1 proc. su LOPL susijusios išlaidos (95 proc. PI: 1,6–2,6 proc.). Vėluojant skirti trigubą terapiją, sveikatos priežiūros išlaidos per 12 mėn. stebėsenos laikotarpį padidėjo: per 31–180 d. – 28 proc., per 181–365 d. – 42 proc., palyginus su tais, kuriems triguba terapija skirta per ≤ 30 d. ($p < 0,001$) [16]. Nustatyta ir tai, kad laiku pradėjus skirti trigubą terapiją, receptų gretutinių ligų gydymui išrašyta iki 13–14 proc. mažiau.

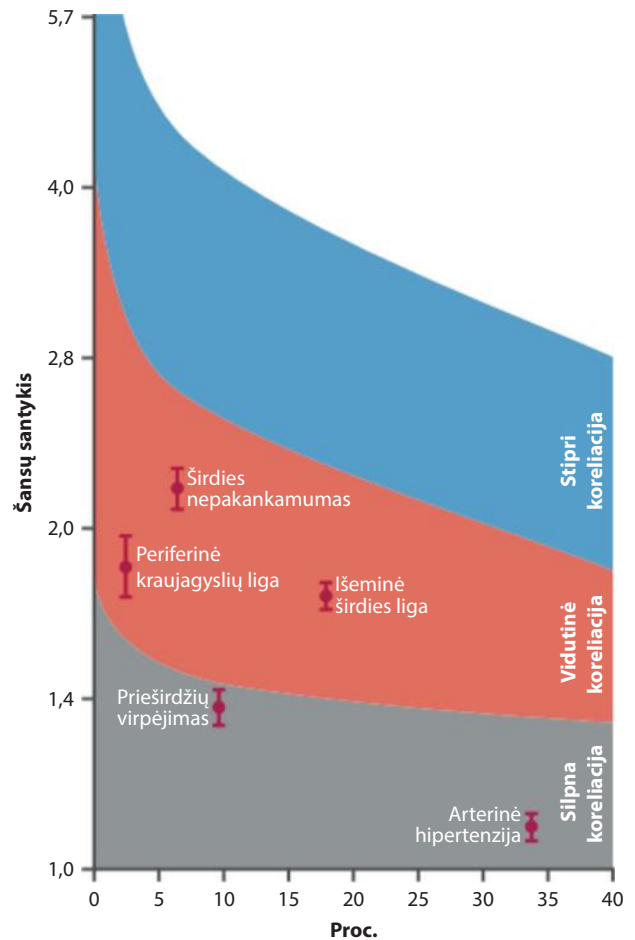
Kiekvienas papildomas 30 d. trigubos terapijos atidėjimas buvo susijęs su reikšmingai – 5,5 proc. ir 3,3 proc. – didesne tikimybe būti stacionarizuotam dėl bet kokios priežasties arba pakartotinai kreiptis pagalbos per 90 dienų dėl LOPL (3 pav.).

LOPL IR ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMOS LIGOS

LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligos dažnai pasireiškia kartu ir yra susijusios su blogesniais rezultatais nei vertinant kiekvieną ligą atskirai [23, 24]. Nustatytas vidutinio stiprumo ryšys tarp LOPL ir širdies nepakankamumo, išeminės širdies ligos ir periferinių kraujagyslių ligos; silpnas ryšys – tarp LOPL ir prieširdžių virpėjimo bei arterinės hipertenzijos (4 pav.) [25].

Patofiziologiniu požiūriu svarbūs aspektai: lėtinis kvėpavimo takų uždegimas, plaučių hiperinfliacija ir LOPL paūmėjimai, o tai rodo, jog gydymas ir turėtų būti nukreiptas į juos. Tai yra svarbu, nes lėtinis kvėpavimo takų uždegimas gali paskatinti sisteminį uždegimą, kurio pasekmė gali būti širdies ir kraujagyslių sistemos aterotrombozė [26]. Dėl hiperinfliacijos suspaudžiama širdis, o tai trukdo pumpuoti kraują ir užtikrinti jo išotinimą deguonimi, todėl sumažėja fizinio krūvio toleravimas [27]. Hipoksijos sukelta vazokonstrikcija plaučiuose gali lemti plautinės hipertenzijos atsiradimą, dėl to gali išsivystyti dešinės širdies nepakankamumas ir sumažėti širdies minutinis tūris [23, 28]. LOPL paūmėjimai visus šiuos mechanizmus tik paskatina [23, 26, 28, 29]. Taigi, kalbant apie trigubos terapijos skyrimą LOPL gydyti, veikiamos visos išvardytos patogenezės grandys: IKS komponentas slopina uždegiminius procesus kvėpavimo takuose ir taip prisideda prie paūmėjimų retinimo [30]; IVMA / IVBA gali sumažinti kvėpavimo takų pasipriešinimą ir plaučių hiperinfliaciją, pagerinti įkvėpimo talpą, sumažinti liekamąjį tūrį ir, tikėtina, pagerinti širdies funkciją [23, 31]; tiek IKS, tiek bronchus plečiantys vaistai gali pagerinti ventilacijos ir perfuzijos atitikimą, siekiant mažinti hipoksemijos riziką [32–34].

Dar stinga aiškesnių rekomendacijų, kokį gydymą pasirinkti, kartu diagnozavus LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligas [23]. Yra duomenų, kad



4 pav. Ryšys tarp širdies ir kraujagyslių ligų ir LOPL [25]

LOPL gydymas gali turėti teigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, pvz., ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai yra susiję su arterijų standumo, plaučių kraujagyslių vazokonstrikcijos ir širdies funkcijos pagerėjimu. Tačiau stinga duomenų, kiek tai turi įtakos širdies ir kraujagyslių sistemos ligų gydymo rezultatams. Kai kurie tyrimai rodo, kad gydymas IVBA ir IVMA padidina širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką, ypač gydymo pradžioje, kita vertus, vertinant ilgalaikį vartojimą, šių vaistų saugumas yra akivaizdus. Skiriant IKS, pastebėta, kad krūtinės anginos, miokardo infarkto ir vainikinių arterijų pažaidos atvejai nustatomi rečiau, lyginant su placebo [31]. Kai kurie širdies ir kraujagyslių sistemai gydyti skirti vaistai gali daryti teigiamą poveikį LOPL, tačiau kyla diskusijų dėl β adrenoblokatorių, galinčių sukelti bronchų spazmą, vartojimo sergant LOPL (rekomenduojama rinktis labiau kardioselektyvius β adrenoblokatorius). Vis tik naudos ir rizikos santykį nusveria tai, kad, tinkamai gydant LOPL bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligas, nepageidaujamų poveikių rizika mažesnė, lyginant su galimomis nepakankamo gydymo baigtimis, įskaitant mirtį tiek nuo kvėpavimo sistemos, tiek nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų [2, 18].

Farmakoterapija

LOPL GYDymo VEIKSMINGUMAS, MAŽINANT MIRTINGUMĄ. ETHOS KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

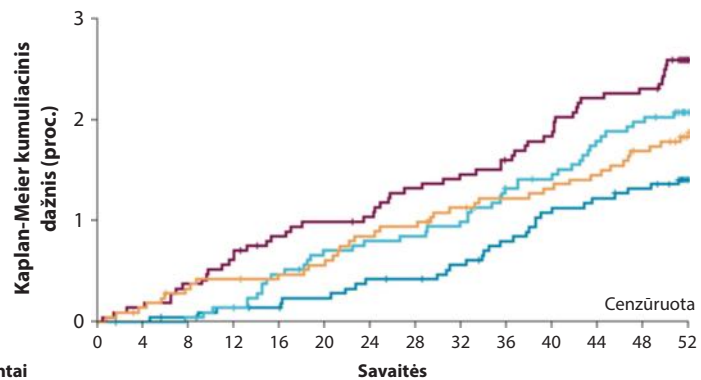
Atliktas III fazės, 52 savaičių trukmės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių klinikinis tyrimas [17], siekiant įvertinti mirtingumą nuo bet kokios priežasties LOPL sergantiems pacientams, kai taikomas gydymas dviguba arba triguba terapija. Tyrime dalyvavo 40–80 amžiaus ir vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergantys pacientai su išreikštais simptomais (LOPL vertinimo testas, angl. *COPD Assessment Test*, CAT, ≥ 10 b., nepaisant skiriamos dvigubos terapijos) ir paūmėjimų anamneze. Iš viso 56,5 proc. tiriamųjų per pastaruosius metus patyrė ≥ 2 vidutinio sunkumo arba sunkius paūmėjimus, 59,9 proc. nustatytas padidėjęs eozinofilų skaičius kraujyje (≥ 150 ląstelių/ mm^3), o 80,5 proc. atrankos metu vartojo IKS. Tiriamieji suskirstyti į grupes: vieni vartojo budesonidą / glikopironį / formoterolio fumaratą 320 / 18 / 9,6 μg (BGF 320) 2 k./d., kiti – budesonidą / glikopironį / formoterolio fumaratą 160 / 18 / 9,6 μg (BGF 160) 2 k./d. arba glikopironį / formoterolio fumaratą (GFF) 18 / 9,6 μg 2 k./d., arba budesonidą / formoterolio fumaratą (BFF) 320 / 9,6 μg 2 k./d. (visi vaistai skirti per *Aerosphere* inhaliatorių).

Nustatyta, kad mirties rizika nuo įvairių priežasčių, vartojant BGF 320, buvo žymiai mažesnė, palyginus su GFF (rizikos santykis [RS] – 0,51, 95 proc. PI – 0,33–0,80; $p = 0,0035$). Atlikus galutinę duomenų analizę, mirštamumo dėl visų priežasčių, įskaitant mirtis, įvykusias gydymo metu ir po jo, rizika BGF 320 grupėje sumažėjo net 49 proc. Lyginant BGF 320 su BFF, mirtingumui reikšmingų skirtumų nenustatyta (RS – 0,72, 95 proc. PI – 0,44–1,16; $p = 0,1721$), taip pat kaip ir lyginant BGF 160 su bet kuriuo kitu dvigubos terapijos lygintu preparatu (5 pav.). Nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų mirė 0,5 proc. BGF 320 grupėje, 0,8 proc. – BGF 160 grupėje, 1,4 proc. GFF grupėje ir 0,5 proc. BFF grupėje tirtų asmenų.

Vertintas ryšys tarp vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų bei įvykusių mirčių, nustatyta, kad pastaruoju atveju buvo fiksuojami dažnesni vidutinio sunkumo arba

sunkūs paūmėjimai. Iš 134 pacientų, mirusių gydymo metu, 76 (56,7 proc.) patyrė vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, o 43 (32,1 proc.) – sunkų paūmėjimą. Asmenims, patyrusiems vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, mediana nuo paūmėjimo iki mirties buvo 30 dienų (diapazonas – 0–239 d.). Jei nustatyti sunkūs paūmėjimai, vidutinė trukmė nuo paūmėjimo iki mirties buvo 19 dienų (diapazonas – 0–278 d.). Pacientai, kurie mirė po gydymo BGF 320 grupėje, atitinkamai – 36,0 proc. ir 60,0 proc. nepatyrė vidutinio arba sunkaus paūmėjimo ir sunkaus paūmėjimo. Palyginimui, 57,8 proc. ir 82,2 proc. pacientų, kurie mirė po gydymo GFF grupėje, atitinkamai nepatyrė vidutinio sunkumo arba sunkaus ir sunkaus paūmėjimo.

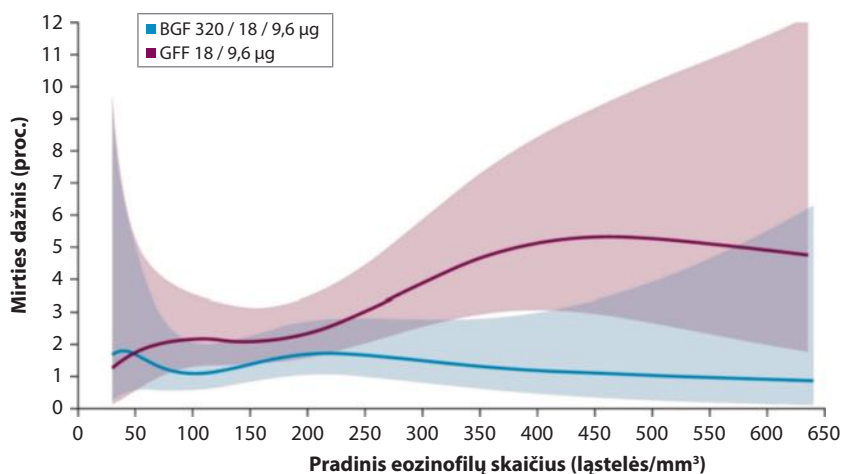
Detalizuojant 156 mirčių priežastis, 67 atvejais buvo dėl širdies ir kraujagyslių sistemos ligų (BGF 320, BGF 160, GFF ir BFF grupėse buvo atitinkamai 0,5 proc., 0,8 proc., 1,4 proc. ir 0,5 proc.), o 34 – dėl kvėpavimo



Rizikos pacientai	Savaitės															
■ BGF 320 / 18 / 9,6 μg	2137	2136	2134	2131	2130	2127	2123	2122	2118	2112	2106	2103	2100	2075		
■ BGF 160 / 18 / 9,6 μg	2121	2121	2120	2118	2110	2104	2102	2101	2098	2087	2084	2076	2072	2062		
■ GFF 18 / 9,6 μg	2120	2117	2112	2106	2100	2097	2095	2089	2086	2082	2077	2069	2067	2045		
■ BFF 320 / 9,6 μg	2131	2137	2122	2120	2118	2116	2110	2108	2102	2099	2097	2094	2088	2075		

5 pav. Kaplan-Meierio kreivės, vertinant mirtingumą nuo bet kokios priežasties [17]

BFF – budesonidas / formoterolio fumaratas; BGF – budesonidas / glikopironis / formoterolio fumaratas; GFF – glikopironis / formoterolio fumaratas.



6 pav. Mirties dažnis pagal pradinį eozinofilų skaičių kraujyje, skiriant BGF 320 / 18 / 9,6 μg , palyginus su GFF [17]

BGF – budesonidas / glikopironis / formoterolio fumaratas; GFF – glikopironis / formoterolio fumaratas.

sistemos priežasties (atitinkamai – 0,3 proc., 0,6 proc., 0,4 proc. ir 0,3 proc.).

Mirties atvejai vertinti ir pagal eozinofilų kiekį kraujyje. Nustatyta, kad, vartojant BGF 320, palyginus su GFF, mirtingumą mažinantis poveikis padidėjo, didėjant eozinofilų skaičiui (6 pav.).

IŠVADOS

LOPL paūmėjimai, ypač vidutinio sunkumo ir sunkūs, yra susiję su dažnesniais pasikartojančiais paūmėjimais ateityje, didesnėmis gydymui tenkančiomis išlaidomis, lyginant su stabilios eigos LOPL. Sergant LOPL, dažnai nustatoma ir gretutinių, ypač širdies ir kraujagyslių sistemos, ligų, kurios gali prisidėti prie LOPL paūmėjimų. Tiek LOPL paūmėjimai, tiek širdies ir kraujagyslių sistemos ligos yra susiję su didesniu mirštamumu. Dėl šios priežasties svarbu neuždelstas trigubos terapijos skyrimas po dviejų vidutinio arba vieno sunkaus LOPL paūmėjimo, kai pacientas buvo gydytas dviguba terapija, siekiant išvengti būsimų ligos paūmėjimų bei sumažinti gydymui tenkančias išlaidas, o taip pat mažinti mirštamumą. Siekiant geresnių rezultatų, LOPL gydymas turi būti nuolat peržiūrimas ir optimizuojamas pagal atnaujinamas rekomendacijas bei atsirandančius naujus duomenis. Išskirtinis dėmesys, sergant LOPL, turi būti skiriamas ir širdies bei kraujagyslių sistemos ligoms bei jų gydymo optimizavimui dėl pavojingo tarpusavio ryšio.

Straipsnį remia „AstraZeneca“

LITERATŪRA

- World Health Organization. Global health estimates 2016: Deaths by cause, age, sex, by country and by region 2000–2016. [serial online] 2018 [cited 11 April 2019]. Available from: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
- Hurst JR, Skolnik N, Hansen GJ, Anzueto A, Donaldson GC, Dransfield MT, et al. Understanding the impact of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations on patient health and quality of life. *Eur J Intern Med.* 2020;73:1-6.
- Hoogendoorn M, Feenstra TL, Boland M, Briggs AH, Borg S, Jansson SA, et al. Prediction models for exacerbations in different COPD patient populations: comparing results of five large data sources. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:3183–94.
- Sethi S, Make BJ, Robinson SB, Kumar S, Pollack M, Moretz C, et al. Relationship of COPD exacerbation severity and frequency on risks for future events and economic burden in the medicare fee-for-service population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:593-608.
- Thomas M, Radwan A, Stonham C, Marshall S. COPD exacerbation frequency, pharmacotherapy and resource use: an observational study in UK primary care. *COPD.* 2014;11:300–9.
- Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2014;4:e006171.
- Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:427-37.
- Yin HL, Yin SQ, Lin QY, Xu Y, Xu HW, Liu T. Prevalence of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6836.
- Schwarzkopf L, Witt S, Waelscher J, Polke M, Kreuter M. Associations between comorbidities, their treatment and survival in patients with interstitial lung diseases—a claims data analysis. *Respir Res.* 2018;19:73.
- Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186: 155–61.
- Smith MC, Wrobel JP. Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 871–88.
- Bhatt SP, Dransfield MT. AECOPD: acute exacerbations of chronic obstructive cardiopulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 1046–8.
- Llanos JP, Ortega H, Germain G, Duh MS, Lafeuille MH, Tiggelaar S, et al. Health characteristics of patients with asthma, COPD and asthma-COPD overlap in the NHANES database. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2859–68.
- Carter P, Lagan J, Fortune C, Bhatt DL, Vestbo J, Niven R, et al. Association of cardiovascular disease with respiratory disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2166–77.
- Lokke A, Hilberg O, Lange P, Ibsen R, Stratelis G, de Fine Licht S, Lykkegaard J. Disease trajectories and impact of one moderate exacerbation in Gold B COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:569-78.
- Tkacz J, Evans KA, Touchette DR, Portillo E, Strange C, Staresinic A, et al. PRIMUS – prompt initiation of maintenance therapy in the US: a real-world analysis of clinical and economic outcomes among patients initiating triple therapy following a COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:329-42.
- Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(5):553-64.
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest.* 2010;137(5):1091-7.
- Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al.; SUMMIT Investigators. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and cardiac events. A post hoc cohort analysis from the SUMMIT randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):51–7.
- Janson C, Nwaru BI, Wiklund F, Telg G, Ekström M. Management and risk of mortality in patients hospitalised due to a first severe COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2673-82.
- Lokke A, Lange P, Lykkegaard J, Ibsen R, Andersson M, de Fine Licht S, et al. Economic burden of COPD by disease severity – a nationwide cohort study in Denmark. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:603-13.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2023 report: global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Available from: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
- Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057.
- André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso. COPD and cardiovascular disease. *J Pulmon.* 2019; 25(3):168-76.
- Rogliani P, Cazzola M, Calzetta L. Cardiovascular Disease in Chronic Respiratory Disorders and Beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(17):2178-80.
- Van Eeden S, Leipsic J, Paul Man SF, Sin DD. The relationship between lung inflammation and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):11-6.
- Aisanov Z, Khaltaev N. Management of cardiovascular comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Thorac Dis.* 2020;12(5):2791-802.

Farmakoterapija

28. **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.
29. **Crisan L, Wong N, Sin DD, Lee HM.** Karma of cardiovascular disease risk factors for prevention and management of major cardiovascular events in the context of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:79.
30. **Celi A, Latorre M, Paggiaro P, Pistelli R.** Chronic obstructive pulmonary disease: moving from symptom relief to mortality reduction. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;14:20406223211014028.
31. **Löfdahl CG, Postma DS, Pride NB, Boe J, Thorén A.** Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1115-9.
32. **Hwang HJ, Lee SM, Seo JB, Lee JS, Kim N, Kim C, Oh SY, Lee SW.** Assessment of changes in regional xenon-ventilation, perfusion, and ventilation-perfusion mismatch using dual-energy computed tomography after pharmacological treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: visual and quantitative analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2195-203.
33. **Singh D, Wild JM, Saralaya D, Lawson R, Marshall H, Goldin J, et al.** Effect of indacaterol/glycopyrronium on ventilation and perfusion in COPD: a randomized trial. *Respir Res.* 2022;23(1):26.
34. **Voskrebenzev A, Kaireit TF, Klimeš F, Pöhler GH, Behrendt L, Biller H, et al.** PREFUL MRI depicts dual bronchodilator changes in COPD: a retrospective analysis of a randomized controlled trial. *Radiol Cardiothorac Imaging.* 2022;4(2):e210147.