

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga ir gretutinės ligos. LOPL paūmėjimų prevencija ir mirštamumo mažinimas

CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND CONCOMITANT DISEASES.
PREVENTION OF COPD EXACERBATION AND REDUCE OF MORTALITY

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) daro didelę įtaką pacientų gyvenimo kokybei, o ligos paūmėjimai padidina tiesiogines ir netiesiogines sveikatos priežiūros išlaidas. Pacientai, sergantys LOPL, vidutiniškai serga penkiomis skirtingomis lėtinėmis ligomis, kurios dažnai lieka nedidžios ir negydytos. LOPL paūmėjimo metu sergantiesiems ypač padidėja sunkių širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Triguba budesonido, glikopironio ir formoterolio (BUD, GLY ir FORM) terapija viename inhaliatoriuje sumažina sergančiųjų vidutinio sunkumo, sunkia arba labai sunkia LOPL mirties riziką dėl visų priežasčių; taip pat šis derinys siejamas su kardiopulmoninės rizikos prevencija, veiksmingu paūmėjimų mažinimu. Greitas trigubos BUD, GLY ir FORM terapijos skyrimas po paūmėjimo gali užtikrinti mažesnę gretutinių ligų riziką ir daryti reikšmingą poveikį ilgalaikėms baigtims. Labai svarbu LOPL diagnozuoti ir gydyti kuo anksčiau, numatant paūmėjimų prevencijos priemones, stebėti dėl širdies, plaučių ir kitų ligų pasireiškimo po LOPL paūmėjimo.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, paūmėjimas, gretutinės ligos, širdies ir kraujagyslių ligos, prevencija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has a significant impact on patients' quality of life, and exacerbations increase direct and indirect healthcare costs. Patients with COPD have an average of five different chronic conditions that often are undiagnosed and untreated. COPD exacerbation increases the risk of severe cardiovascular (CV) events. Triple therapy with budesonide / glycopyrronium / formoterol (BUD/GLY/FORM) reduced the risk of all-cause death in moderate to very severe COPD and was also associated with cardiopulmonary risk prevention, effectively reducing exacerbations. Prompt administration of BUD/GLY/FORM triple therapy after an exacerbation can ensure a lower risk of comorbidities and have a significant impact on long-term outcomes. Therefore, it is very important to diagnose and treat COPD as early as possible by providing measures to prevent exacerbations and to monitor for the occurrence of heart, lung and other diseases after a COPD exacerbation.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation, co-morbidities, cardiovascular diseases, prevention.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1429>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai heterogeninė plaučių būklė, kuriai būdingi lėtiniai kvėpavimo simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas ir (arba) paūmėjimai), sukeliama kvėpavimo takų (bronchitas, bronchiolitas) ir (arba) alveolių (emfizema) pokyčių, sąlygojančių nuolatinę, dažnai progresuojančią kvėpavimo takų obstrukciją [1]. LOPL yra pagrindinė sergamumo ir mirštamumo priežastis vyresniems nei 40 metų pacientams. Prognozuojama, kad iki 2040 m. ji taps ketvirtąją vyraujančią ankstyvos mirties priežastimi [2]. LOPL daro didelę įtaką pacientų gyvenimo kokybei, o ligos paūmėjimai padidina tiesiogines (farmakoterapija ir (arba) hospitalizacija) ir netiesiogines (daugiausia susijusios su darbo dienų dėl dusulio sumažėjimu ir funkcinės būklės pablogėjimu) sveikatos priežiūros išlaidas [3, 4].

Per pastaruosius 150 metų pasaulio gyventojų

skaičius ir vidutinis amžius padidėjo. Taip pat eksponentiškai išaugo aplinkos tarša, tabako vartojimas, sėslus gyvenimo būdas ir veiksniai, skatinantys lėtinių ligų paplitimą [5–9]. Vienos priežasties, vienos ligos paradigma, kuri galėtų apibūdinti jaunesnių žmonių sveikatos statistiką, netinka vyresnio amžiaus žmonėms, vienu metu sergantiems keliomis lėtinėmis ligomis [10].

LOPL IR GRETUTINĖS LIGOS

Pacientai, sergantys LOPL, vidutiniškai serga penkiomis skirtingomis lėtinėmis ligomis. Dažniausios su LOPL susijusios lėtinės ligos: širdies ir kraujagyslių ligos, kvėpavimo sutrikimai, osteoporozė, raumenų masės sumažėjimas, medžiagų apykaitos ir neuropsichiniai sutrikimai, lėtinės inkstų ligos, gastroezofaginis refluksas, anemija ir vėžys [1, 11–14]. Jos dažnai lieka nedidžios ir negydytos pacientams, sergantiems

LOPL, palyginus su asmenimis, nesergančiais LOPL [1, 10–12]. Tyrimai rodo, kad daugiau pacientų, kuriems diagnozuota LOPL, miršta nuo širdies ir kraujagyslių ligų arba nuo plaučių vėžio nei nuo LOPL sąlygoto kvėpavimo nepakankamumo [15–17].

Sergantieji LOPL atsitiktinai nepradedą sirgti dažniausiomis gretutinėmis ligomis. Visa tai yra sindemijos, kuri apibrėžiama kaip ligų grupių, turinčių bendrą rizikos ir biologinės sąveikos veiksnį, susidarymo rezultatas. Tai pablogina ligų prognozę ir didina našumą asmenims bei visuomenei [18]. Visa tai reikalauja keisti požiūrį į LOPL valdymą: nuo požiūrio, kuriame pagrindinis dėmesys skiriamas LOPL kaip atskirai kvėpavimo sistemos ligai su gretutinėmis ligomis, į požiūrį, kuriame LOPL dėl lėtinių ligų (polimorbidiškumo) laikoma dauginio ligotumo dalimi [10].

LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligos

Remiantis tyrimų duomenimis, sergantieji LOPL dažniau serga ir miršta nuo širdies ir kraujagyslių ligų, lyginant su bendrąja populiacija [1, 19]. Kita problema – nepakankama LOPL arba širdies ir kraujagyslių ligų diagnostika, kai pacientas serga abiem patologijomis. Soriano ir kt. nustatė, kad LOPL buvo nediagnozuota 60 proc. pacientų, sergančių širdies ir kraujagyslių ligomis, ir 87 proc. pacientų, sergančių išemine širdies liga [21, 22]. Pacientai, sergantys LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligomis, jaučia stipresnį dusulį, blogiau toleruoja fizinį krūvį, yra dažniau hospitalizuojami ir dėl LOPL, ir dėl širdies ir kraujagyslių ligų. Dažniausios širdies ir kraujagyslių ligos, sergant LOPL: išeminė širdies liga, aritmijos ir širdies nepakankamumas. LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligų tarpusavio ryšiai yra sudėtingi, daugiaveiksniai ir dar nepakankamai ištirti. Abi ligos turi bendrą rizikos veiksnį, tokių kaip rūkymas, senėjimas ir mažas fizinis aktyvumas. Patofiziologiniai LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligų ryšiai apima plaučių hiperinflaciją, plautinę hipertenziją, hipoksemiją, oksidacinį stresą ir sisteminį uždegimą [1, 19].

LOPL paūmėjimų ir širdies ir kraujagyslių ligų rizika

LOPL paūmėjimo metu ypač padidėja sunkių širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Tyrimai rodo, kad didžiųjų kardiologinių įvykių rizika išlieka net iki 180 d. nuo LOPL paūmėjimo [20, 23–26]. Širdies biožymenų, tokių kaip C reaktyviojo baltymo, fibrinogeno, N terminalinio smegenų natriurezinio hormono pirmtako (NT-pro-BNP), troponino, kiekis sergančiųjų LOPL kraujyje paūmėjimo metu padidėja ir yra laikomas nepriklausomu mirties rizikos veiksniu. Padidėjęs sergančiųjų LOPL NT-pro-BNP kiekis yra siejamas su ilgesne hospitalizacijos trukme ir didesniu gydymo intensyviosios terapijos skyriuje poreikiu [19].

EXACOS-CV – klinikinės praktikos tyrimai

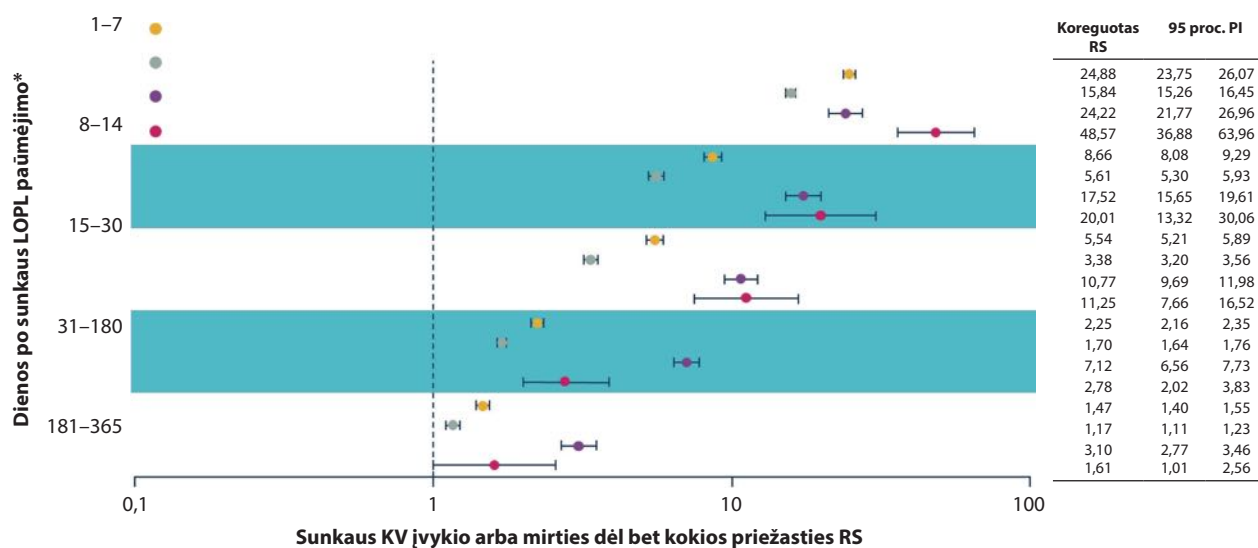
Nyderlanduose, Kanadoje, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir Jungtinėje Karalystėje (JK) atlikti ir publikuoti retrospektyvieji analitinės stebėsenos tyrimai, kurie yra EXACOS-CV (angl. *EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular disease*; liet. LOPL paūmėjimai ir jų įtaka širdies ir kraujagyslių ligų baigtims) programos dalis. Šių tyrimų pirminė vertinamoji baigtis – mirštamumas dėl visų priežasčių, laikotarpis iki pirmo ūminio širdies ir kraujagyslių ligų įvykio.

Nyderlanduose atliktas tyrimas parodė, kad pacientams, kuriems iš naujo diagnozuota LOPL, per kelis mėnesius po vidutinio arba sunkaus paūmėjimo reikšmingai padidėjo sunkių nemirtinų širdies ir kraujagyslių ligų įvykių arba mirties rizika. Šis rizikos padidėjimas, laikui bėgant, keitėsi: 15 kartų didesnis 1–7 d. nuo LOPL paūmėjimo pradžios, o vėliau palaipsniui mažėjo, nors rizika laikoma žymiai padidėjusia iki vienerių metų. Atskirų nemirtinų sunkių širdies ir kraujagyslių ligų reiškinų rizika taip pat padidėjo po paūmėjimo, įskaitant ūminį išeminį sindromą, širdies nepakankamumo pablogėjimą, galvos smegenų išemiją ir aritmijas. Labiausiai pastebimas širdies nepakankamumo pablogėjimo rizikos padidėjimas [23].

Kanadoje atlikto tyrimo, kuriame dalyvavo apie 143 000 LOPL sergančių pacientų, rezultatai parodė, kad LOPL paūmėjimai susiję su padidėjusia mirties dėl bet kokios priežasties ir hospitalizavimo dėl ūminio išeminio sindromo, širdies nepakankamumo pablogėjimo, aritmijos ir galvos smegenų išemijos rizika. Nors laikui bėgant rizika mažėjo, tačiau išliko iki vienerių metų, o ilgiau nei vienerius metus – ūminiam išeminiam sindromui ir mirtingumui dėl visų priežasčių. Po sunkių LOPL paūmėjimų širdies ir kraujagyslių ligų rizika buvo žymiai didesnė ir truko ilgiau, tačiau netgi vidutinio sunkumo paūmėjimai buvo reikšmingai susiję su nepalankiomis širdies ir kraujagyslių ligų pasekmėmis [24].

JAV atlikto tyrimo duomenimis, pacientams, kuriems iš naujo nustatytas LOPL, pirmas vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas buvo susijęs su didesne mirtingumo dėl bet kokios priežasties ir ūminių širdies ir kraujagyslių ligų rizika. Rizika padidėja iškart po paūmėjimo ir dėl ūminių širdies ir kraujagyslių ligų išlieka padidėjusi vienerius metus, o mirštamumo dėl bet kokios priežasties – dvejus metus. Ūminio širdies nepakankamumo rizika per pirmas 30 d. nuo LOPL paūmėjimo buvo didžiausia. Vėlesni LOPL paūmėjimai šias rizikas dar labiau padidino. Rezultatai rodo ilgalaikį kardiopulmoninės rizikos padidėjimą po vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų. Labai svarbu LOPL diagnozuoti ir gydyti kuo anksčiau, numatant paūmėjimų prevencijos priemones, stebėti

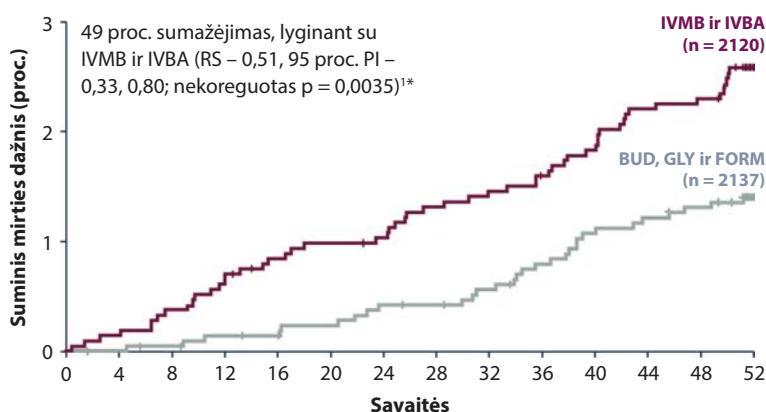
Farmakoterapija



1 pav. Sunkių širdies ir kraujagyslių ligų arba mirties dėl bet kokios priežasties rizika po sunkaus LOPL paūmėjimo

EXACOS-CV (angl. *EXAcerbations of COPD and their OutcomeS on CardioVascular disease*) programa. Kanados, Vokietijos, Ispanijos, Olandijos pacientų duomenys. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – paskliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Adaptuota pagal Vogelmeier CF, et al. ERS 2023 Posteris (PA 3013) (<https://bit.ly/3qs4DZR>)



2 pav. Sergančiųjų vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL gydymas triguba BUD, GLY ir FORM terapija sumažina mirties riziką dėl bet kokių priežasčių, lyginant su IVMB ir IVBA

ETHOS (angl. *Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease*). BUD, GLY ir FORM – budesonidas, glikopironis ir formoterolis; IVMB ir IVBA – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai ir ilgo veikimo β_2 adrenoreceptorių agonistas; IKS – įkvepiamasis gliukokortikoidas. LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – paskliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Bendras pacientų mirčių procentas kiekvienoje grupėje iki 52 sav. imtinai: 1,4 proc. budesonido, glikopironio ir formoterolio grupėje, 2,6 proc. IVMB ir IVBA grupėje ir 1,9 proc. IKS ir IVBA grupėje

dėl širdies, plaučių ir kitų ligų pasireiškimo po LOPL paūmėjimo [25].

JK atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 213 466 LOPL sergantys pacientai, parodė reikšmingai didesnę ūminių širdies ir kraujagyslių ligų riziką po sunkaus LOPL paūmėjimo, lyginant su vidutinio sunkumo. Didžiausia šių ligų rizika nustatyta praėjus 1–14 d. po LOPL paūmėjimo, tačiau ji laikoma padidėjusia iki vienerių metų. Tyrimo rezultatai dar kartą parodė LOPL ir širdies ir kraujagyslių ligų tarpusavio ryšį. Dėl šios priežasties įmanoma greita klinikinė intervencija ir gydymo optimizavimas po LOPL paūmėjimo bei

tęstinis gydymo optimizavimas, siekiant sumažinti ilgalaikę kardiopulmoninių ligų riziką. LOPL paūmėjimų prevencija gali padėti reikšmingai sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką net praėjus vieneriems metams po LOPL paūmėjimo [26].

EXACOS-CV programos Kanados, Vokietijos, Ispanijos ir Olandijos duomenys pateikiami 1 pav.

MIRŠTAMUMO MAŽINIMAS. ETHOS TYRIMAS

ETHOS (angl. *Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease*) – 52 sav. trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, vykdytas 26 šalyse. Pacientai du kartus per parą vartojo budesonidą, glikopironį ir formoterolį (BUD, GLY ir FORM – 320, 18 ir 9,6 μg), BUD, GLY ir FORM (160, 18 ir 9,6 μg), budesonidą ir formoterolį (GLY ir FORM – 18 ir 9,6 μg) arba budesonidą ir formoterolį (BUD ir FORM – 320 ir 9,6 μg). Visiems pacientams gydymas skirtas naudojant vieną fiksuotos dozės aerosferų inhaliatorių („AstraZeneca“). Įtraukimo kriterijai: 40–80 metų amžius, simptominė LOPL (LOPL vertinimo testo balas atrankos metu didesnis nei 10), forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*, FEV₁) 25–65 proc. būtino dydžio (b. d.) po bronchus plečiamojo vaisto vartojimo, daugiau nei 10 pakmečių rūkymas anamnezėje ir dokumentuotas daugiau nei vienas vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas pastaraisiais metais (jei jų FEV₁ buvo <

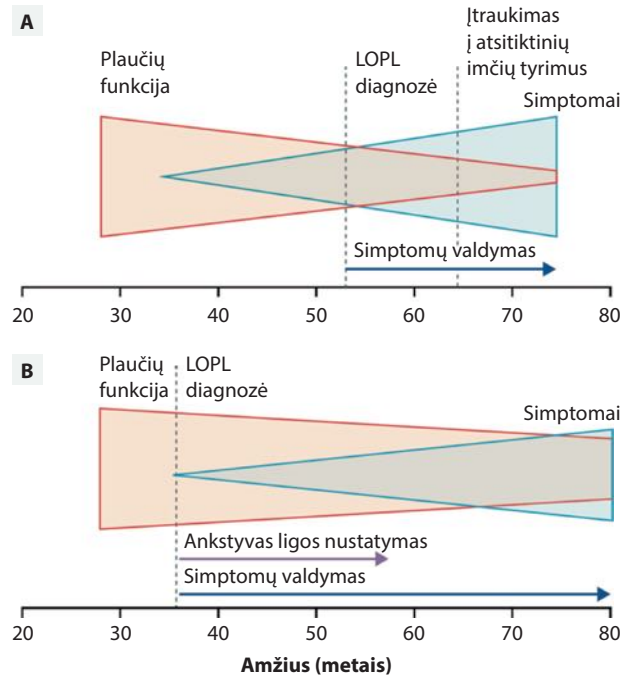
50 proc. b. d) arba daugiau nei du vidutinio sunkumo, arba daugiau nei vienas sunkus LOPL paūmėjimas (jei jų FEV₁ buvo > 50 proc. b. d). Neįtraukimo kriterijai: pacientai, kuriems diagnozuota astma arba kitos reikšmingos ligos, išskyrus LOPL (įskaitant kitas kvėpavimo takų ligas, širdies ir kraujagyslių ligas ir vėžį). Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis – vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Laikotarpis iki mirties (dėl bet kokios priežasties) – iš anksto nustatyta antrinė baigtis.

ETHOS tyrime dalyvavo 8 509 LOPL sergantys pacientai. 52 sav. trukusiame ETHOS tyrime gydymas triguba BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 μg) terapija sumažino mirties riziką dėl visų priežasčių, palyginus su glikopirولاتu ir formoteroliu (GFF), ir sumažino pacientų, kurie serga vidutinio sunkumo arba labai sunkia LOPL ir kuriems anksčiau buvo paūmėjimų, riziką skaitine verte, palyginus su BUD ir FORM. Mirties rizika dėl visų priežasčių vartojant BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 μg) buvo 49 proc. mažesnė, nei vartojant GLY, FORM (2 pav.), bei 28 proc. mažesnė BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 μg) rizika, palyginus su BUD ir FORM. Mirštamumo sumažėjimą, vartojant BUD, GLY ir FORM, palyginus su ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi ir ilgo veikimo β₂ adrenoreceptorių blokatoriumi (IVMB ir IVBA), daugiausia lėmė sumažėjęs mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių ligų [27].

LOPL paūmėjimai ir jų prevencija

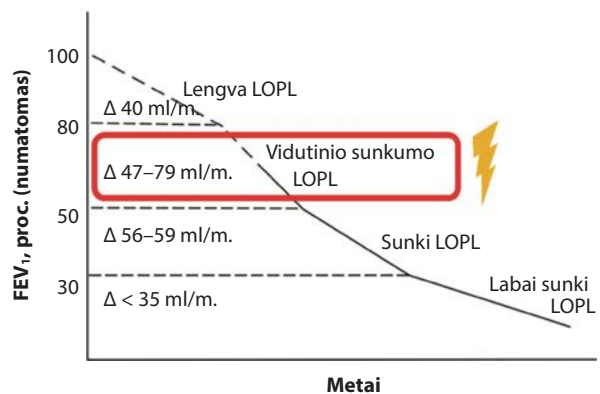
Mokslininkai (Lanceto komisija) paskelbė naują požiūrį į LOPL problemą ir pasiūlė, kaip būtų galima šią ligą eliminuoti. Lanceto komisija didelį dėmesį skiria LOPL prevencijai bei ankstyvai diagnostikai, paūmėjimų prevencijai ir gydymui. Ankstyvi kvėpavimo takų pokyčiai ir emfizeminė plaučių parenchimos destrukcija nebūtinai sukelia kvėpavimo takų obstrukciją, nustatomą atliekant spirometriją, todėl LOPL apibrėžimas, paremtas vien spirometriniais kriterijais, gali būti ydingas. Ši klaidinga samprata vis labiau stabdo pažangą ir iš dalies yra susijusi su tuo, kad vis dar stinga biožymenimis pagrįsto tyrimo, rodančio ankstyvą plaučių pažeidimą. Dažnai vėluojama diagnozuoti LOPL, kol plaučių pažeidimas tampa negrįžtamas, nes gydytojas neatpažįsta kvėpavimo takų simptomų. Neretai ilgalaikis ligos aktyvumas ir plaučių pažeidimas gali nesukelti jokių arba tik minimalius simptomus. Daugiau nei spirometriją apimanti LOPL diagnostika leistų anksti nustatyti ligą, prieš atsirandant negrįžtamiems patologiniams pokyčiams, bei pagerinti ligos baigtis (3 pav.).

LOPL paūmėjimai daro didelę neigiamą įtaką plaučių funkcijai, blogina ligos baigtis bei didina išlaidas ligai gydyti. Kiekvienas paūmėjimas – žingsnis link plaučių funkcijos mažėjimo ir etapo, kai nebelieka



3 pav. Ankstyvos diagnostikos svarba, siekiant eliminuoti LOPL

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

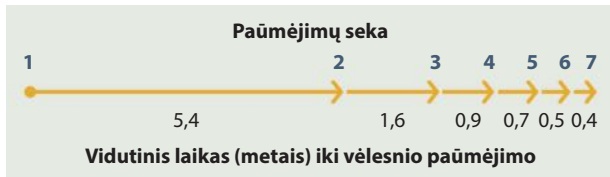


4 pav. Numatomas metinis plaučių funkcijos (FEV₁) blogėjimas pagal LOPL sunkumą

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

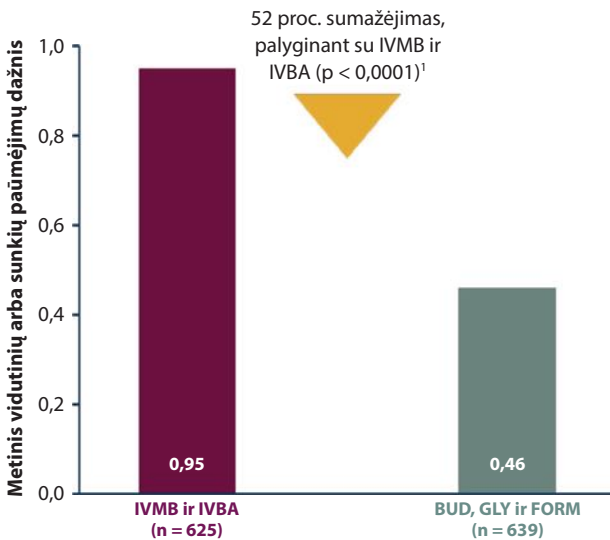
jokių gydymo pasirinkimų. LOPL paūmėjimai gali negrįžtamai pabloginti plaučių funkciją ir pagreitinti ligos progresavimą. Watz ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad po paūmėjimo plaučių funkcija nebesiekė iki prieš paūmėjimą buvusio lygio, FEV₁ sumažėjo 32 ml. Po paūmėjimo plaučių funkcija greičiausiai mažėja sergantiesiems lengva LOPL (-87 ml vienam LOPL paūmėjimui per metus). Plaučių funkcijos išsaugojimas ypač svarbus sergantiesiems vidutinio sunkumo LOPL, nes jų kvėpavimo funkcija mažėja greičiausiai (-47–(-79) ml per metus), o kiekvienas LOPL paūmėjimas dar pagreitina FEV₁ mažėjimą (4 pav.). Dažni vidutinio sunkumo arba vienas sunkus paūmėjimas padidina hospitalizacijų ir mirties riziką: po dviejų vidutinio sunkumo paūmėjimų mirties rizika padidėja

Farmakoterapija



5 pav. Kiekvienas LOPL paūmėjimas padidina riziką ir būsimų paūmėjimų dažnį

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.



6 pav. Triguba BUD, GLY ir FORM terapija viename inhaliatoriuje apsaugo nuo vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų, palyginus su IVMB ir IVBA

KRONOS (angl. *Triple therapy with budesonide / glycopyrrolate / formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease*) tyrimas BUD, GLY ir FORM – budesonidas, glikopironis ir formoterolis; IVMB ir IVBA – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius ir ilgo veikimo β_2 adrenoreceptorių agonistas.

80 proc., o po vieno vidutinio sunkumo paūmėjimo hospitalizacijos rizika padidėja 21 proc. Kai LOPL paūmėjimai kartojasi, laikas iki kito paūmėjimo arba mirties trumpėja su kiekvienu paūmėjimu (5 pav.). Pacientai, patiriantys dažnus LOPL paūmėjimus, turi 4,3 karto didesnę mirties riziką nei tie, kuriems paūmėja pati LOPL. Išvengus pirmo LOPL paūmėjimo, gali sumažėti mirties rizika [29–32].

Paūmėjimų prevencija bei greitas LOPL gydymo optimizavimas po paūmėjimo gali sumažinti arba visiškai panaikinti neigiamas pasekmes.

KRONOS (angl. *Triple therapy with budesonide / glycopyrrolate / formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease*) atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių, daugiacentris, III fazės tyrimas parodė, kad pacientų, sergančių LOPL ir besiskundžiančių įvairiais simptomais, gydymas triguba BUD, GLY ir FORM terapija apsaugo nuo vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų, palyginus su dviguba IVMB ir IVBA terapija. Metinis vidutinių arba

sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo 52 proc., lyginant su gydymu IVMB ir IVBA ($p < 0,0001$) (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 2,4) (6 pav.) [32, 33].

ETHOS tyrimas, aprašytas anksčiau, taip pat parodė, kad gydymas triguba BUD, GLY ir FORM terapija viename inhaliatoriuje reikšmingai mažina hospitalizacijas dėl LOPL, palyginus su abiem dvigubomis terapijomis (IVMB, IVBA ir IGK, IVBA). Metinis sunkių paūmėjimų dažnis, skiriant trigubą terapiją, sumažėjo 20 proc., palyginus su IVMB ir IVBA ($p = 0,0438$), ir 23 proc., palyginus su IGK ir IVBA ($p = 0,0194$) [27].

Ankstyvas BUD, GLY ir FORM skyrimas po paūmėjimo sumažina vėlesnių paūmėjimų riziką bei sveikatos priežiūros išlaidas. Skyrus trigubą terapiją greitai, t. y. nepaėjus 30 d. nuo paūmėjimo, 24 proc. sumažėja vėlesnių paūmėjimų rizika, palyginus su uždelstu gydymu, t. y. praėjus 31–180 d. po paūmėjimo, ir 34 proc., palyginus su labai uždelstu gydymu, t. y. 180–365 d. po paūmėjimo (7 pav.). 30 d. uždelsus skirti BUD, GLY ir FORM, 5 proc. padidėja kito paūmėjimo rizika [34].

PROMETHEUS (angl. *Long-Term Exacerbation and Mortality Benefits of Implementing Single-Inhaler Triple Therapy (SITT) in the US COPD Population*) tyrime mokslininkai, remdamiesi ETHOS tyrimo ir LOPL gydymui skiriamų vaistų vartojamumo duomenimis, bandė statistiškai modeliuoti, kas nutiktų, jei triguba terapija viename inhaliatoriuje būtų vartojama dažniau nei įprasta. Dažniau nei dabar vartojant trigubą terapiją viename inhaliatoriuje, galima iš esmės sumažinti LOPL paūmėjimų ir hospitalizacijų skaičių ir pratęsti gyvenimą. Tikimasi, kad per 10 metų vartojant trigubą terapiją viename inhaliatoriuje LOPL paūmėjimų ir hospitalizacijų skaičius sumažėtų 2 mln., o gyvenimo trukmė prailgėtų 2,2 m. [35].

ETHOS tyrimo rezultatai rodo, kad triguba terapija mažina sergančiųjų LOPL mirštamumą dėl bet kurios priežasties, lyginant su IVMB ir IVBA. Be to, jie įtraukti į Visuotinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) 2024 m. gydymo rekomendacijas [1].

IŠVADOS

Nors LOPL yra viena iš penkių pagrindinių mirties priežasčių visame pasaulyje, ji nepakankamai diagnozuojama ir vertinama. Ekspertai, ieškodami būdų, kaip pagerinti LOPL prevenciją, ankstyvą diagnostiką ir visiems prieinamą šiuolaikinį gydymą, remdamiesi klinikiniais įrodymais ir kokybės rodiklių kriterijais, paskelbė sutarimą dėl pasaulinės LOPL priežiūros standartų. Sutarimas apima pagrindinius LOPL priežiūros elementus: 1) diagnozę; 2) tinkamą paciento ir sveikatos priežiūros specialistų švietimą; 3) prieigą prie medicininio ir nemedicininio gydymo, atitinkan-

čio naujausiais įrodymais pagrįstas rekomendacijas ir, kai reikia, kvėpavimo sistemos ligų specialisto konsultavimą, gydymo skyrimą; 4) tinkamą LOPL paūmėjimų valdymą; 5) reguliarią stebėsenos plano peržiūrą, sveikatos priežiūros specialistui bendradarbiaujant su pacientu. Tikimasi, kad šie praktiniai LOPL priežiūros kokybės standartai galėtų būti įgyvendinami tiek lokaliai, tiek nacionaliniu lygiu ir pagerintų visą apimančias LOPL baigtis [36].

Kiekvienas LOPL paūmėjimas yra svarbus, tad tikslinga kiekvieną iš jų veiksmingai gydyti anksčiau, siekiant išvengti paūmėjimų, kai dar galima išsaugoti plaučių funkciją. BUD, GLY ir FORM, kaip triguba terapija, siejama su kardiopulmoninės rizikos prevencija, veiksmingai mažinančia LOPL paūmėjimus. BUD, GLY ir FORM rezultatai rodo, kad greitas trigubos terapijos skyrimas po paūmėjimo gali užtikrinti mažesnę gretutinių ligų riziką ir daryti reikšmingą poveikį ilgalaikėms ligos baigtims.

Triguba BUD, GLY ir FORM terapija viename inhaliatoriuje sumažino mirties riziką dėl visų priešasčių sergantiesiems vidutinio sunkumo, sunkia arba labai sunkia LOPL.

LITERATŪRA

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2024. Available at: <https://goldcopd.org/2024-gold-report-2/>. Date last accessed: April 10, 2024.
- Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052–90.
- 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.
- 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.
- Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):73–83.
- Fortin M, Stewart M. Implementing patient-centred integrated care for multiple chronic conditions: Evidence-informed framework. *Can Fam Physician*. 2021;67(4):235–8.
- Pati S, Swain S, Knottnerus JA, Metsemakers JFM, van den Akker M. Health related quality of life in multimorbidity: a primary-care based study from Odisha, India. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):116.
- Skou ST, Mair FS, Fortin M, Guthrie B, Nunes BP, Miranda JJ, et al. Multimorbidity. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):48.
- van Boven JFM. Costly comorbidities of COPD: the ignored side of the coin? *Eur Respir J*. 2017;50(1):1700917.
- Fabbri LM, Celli BR, Agustí A, Criner GJ, Dransfield MT, Divo M, et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *Lancet Respir Med*. 2023;11(11):1020–34.
- Divo M, Celli BR. Multimorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 2020;41(3):405–19.
- Divo MJ, Celli BR, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, de-Torres JP, Gimeno-Feliu LA, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) as a disease of early aging: Evidence from the EpiChron Cohort. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193143.
- Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, Gaffron S, van Empeel VP, Bruijnzeel PL, 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.
- Divo M, Cabrera C. Which are the most relevant comorbidities in COPD? *BRN Rev* 2016;2:215–28.
- Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J, Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:333–39.
- Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP, et al. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(10):948–55.
- McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA, Committee TCE. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH clinical endpoint committee. *Thorax* 2007;62:411–15.
- Dixon J, Mendenhall E. Syndemic thinking to address multimorbidity and its structural determinants. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9:23.
- Mariniello DE, D’Agnano V, Cennamo D, Conte S, Quarcio G, Notizia L, et al. Comorbidities in COPD: current and future treatment challenges. *J Clin Med*. 2024;13(3):743.
- 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.
- Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, Yañez A, Forteza JF, Frontera G, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest*. 2010;137(2):333–40.
- de Miguel-Díez J, Núñez Villota J, Santos Pérez S, Manito Lorite N, Alcázar Navarrete B, Delgado Jiménez JF, et al. Multidisciplinary management of patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(4):226–237.
- Swart KMA, Baak BN, Lemmens L, Penning-van Beest FJA, Bengtsson C, Lobier M, et al. Risk of cardiovascular events after an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: results from the EXACOS-CV cohort study using the PHARMO Data Network in the Netherlands. *Respir Res*. 2023; 21;24(1):293.
- Hawkins NM, Nordon C, Rhodes K, Talukdar M, McMullen S, Ekwuru P, et al. Heightened long-term cardiovascular risks after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Heart*. 2024; 5:heartjnl-2023-323487.
- Daniels K, Lanes S, Tave A, Pollack MF, Mannino DM, Criner G, et al. Risk of death and cardiovascular events following an exacerbation of COPD: The EXACOS-CV US Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2024; 18;19:225–41.
- Graul EL, Nordon C, Rhodes K, Marshall J, Menon S, Kallis C, et al. Temporal risk of non-fatal cardiovascular events post COPD exacerbation: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023.
- 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; 1;203(5):553–64.
- Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet commission. *Lancet*. 2022; 17;400(10356):921–72.
- Watz H, Tetzlaff K, Magnussen H, Mueller A, Rodriguez-Roisin R, Wouters EFM, et al. Spirometric changes during exacerbations of COPD: a post hoc analysis of the WISDOM trial. *Respir Res*. 2018;13;19(1):251.
- Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 1;195(3):324–30.
- Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728–35.

Farmakoterapija

- tive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 15;198(4):464–71.
32. **Ferguson GT, Rabe KE, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al.** Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(10):747–58.
 33. **Martinez FJ, Ferguson GT, Bourne E, Ballal S, Darken P, Aurivillius M, et al.** Budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler improves exacerbation outcomes in patients with COPD without a recent exacerbation history: a subgroup analysis of KRONOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021; 28;16:179–89.
 34. **Strange C, Tkacz J, Schinkel J, Lewing B, Agatep B, Swisher S, et al.** Exacerbations and real-world outcomes after single-inhaler triple therapy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate, among patients with COPD: results from the EROS (US) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2245–56.
 35. **Criner G, Martinez F, Gandhi H, Pyenson B, Feigler N, Emery M, et al.** PROMETHEUS: Long-term exacerbation and mortality benefits of implementing single-inhaler triple therapy in the US COPD population. *J Health Econ Outcomes Res.* 2023; 24;10(1):20–7.
 36. **Bhutani M, Price DB, Winders TA, Worth H, Gruffydd-Jones K, Tal-Singer R, et al.** Quality standard position statements for health system policy changes in diagnosis and management of COPD: a global perspective. *Adv Ther.* 2022;39(6):2302–22.