

# Triguba terapija veiksmingam lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų valdymui, širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių retinimui

TRIPLE THERAPY FOR EFFECTIVE MANAGEMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE EXACERBATIONS AND REDUCTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Trigubos terapijos skyrimas, siekiant užkirsti kelią lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) paūmėjimams, siejamas su geresne sergančiųjų sveikata, nei skiriant monoterapiją arba dvigubą terapiją. Atliktas EROS tyrimas, kuriame vertinta trigubos terapijos budesonidu, glikopironiu ir formoteroliu (BGF) nauda, skiriant iškart po LOPL paūmėjimo. Retrospektyviojoje LOPL sergančiųjų klinikinė duomenų analizėje vertintas LOPL paūmėjimų dažnis ir sveikatos priežiūrai tenkančios išlaidos, priklausomai nuo laiku skirto BGF po patirto LOPL paūmėjimo. Per 30 d. skyrus gydymą BGF, stebėtas geriausias poveikis retinant ligos paūmėjimus ateityje ir mažinant medicininės išlaidas, susijusias su LOPL. Nustatyta, kad kiekvienas 30 d. vėlavimo intervalas 5 proc. padidina paūmėjimų riziką ateityje, taip pat didina medicininės su LOPL susijusias išlaidas. Pabrėžtinai tiesioginis ryšys tarp LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių. Ūminis LOPL paūmėjimas didina širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnį, kuris yra didžiausias iškart po paūmėjimo ir išlieka padidėjusiu netgi po vienerių metų. Po LOPL paūmėjimo stebimos aiškios greitos klinikinės intervencijos ir gydymo optimizavimo galimybės, siekiant sumažinti ilgalaikę širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių riziką. Svarbu nepamiršti, kad reikia nuolat vertinti galimą riziką ir optimizuoti gydymą. LOPL paūmėjimų prevencija gali padėti sumažinti širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką. Proaktyvus ligos valdymas, įskaitant trigubą terapiją, gali padėti išvengti LOPL paūmėjimų ir greitesnio sveikatos blogėjimo ateityje.

**Reikšminiai žodžiai:** lėtinė obstrukcinė plaučių liga, triguba terapija, paūmėjimas, mirštamumas, medicininės išlaidos, širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiai, sumažėjusi rizika.

**Summary.** Triple therapy to prevent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is associated with better patient health than monotherapy or dual therapy. The EROS trial evaluated the benefit of budesonide/glycopyrone/formoterol (BGF) triple therapy given immediately after a COPD exacerbation. This was a retrospective analysis of clinical data in COPD patients. The frequency of COPD exacerbations and health care costs were assessed depending on the timeliness of BGF administration after an experienced COPD exacerbation. Within 30 days, treatment with BGF has been shown to have the best effect in reducing future exacerbations and reducing healthcare expenditure associated with COPD. For every 30-day delay in treatment, there is a 5% increase in the risk of further exacerbations and healthcare expenditure. The direct relationship between COPD and cardiovascular events is also highlighted. Acute exacerbations of COPD increase the rate of cardiovascular events, which are highest immediately after the exacerbation and remain elevated one year later. After an exacerbation, there is a clear window of opportunity for rapid clinical intervention and treatment optimization to reduce this long-term risk of cardiovascular events. However, it is important to keep in mind the need to constantly assess risks and optimize treatment. Preventing COPD exacerbations can help reduce the risk of cardiovascular disease. Proactive disease management, including triple therapy, can help prevent COPD exacerbations and more rapid health deterioration in the future.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, exacerbation, mortality, healthcare expenditure, cardiovascular events, reduced risk.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1489>

### IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra dažna liga, kuriai gydyti skiriamos didelės su sveikata susijusios išlaidos. Apskaičiuota, kad nacionalinės metinės

su LOPL susijusios medicininės išlaidos 2019 m. siekė 31,3 mlrd. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) dolerių; prognozuojama, kad 2026 m. šios išlaidos gali siekti 50 mlrd. JAV dolerių. LOPL sergantys asmenys regu-

liariai patiria ligos paūmėjimus. Vidutinio sunkumo paūmėjimus reikia gydyti antibiotikais ir (arba) sisteminiais gliukokortikoidais, sunkūs paūmėjimai gydomi stacionare, o tai sudaro apie 50–70 proc. su LOPL susijusių medicininių išlaidų. Pradinis LOPL gydymas orientuotas į simptomų kontrolę ir paūmėjimų retinimą. Nuo 2023 m. Visuotinėje LOPL iniciatyvoje (ang. *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) atsirado svarstymų, kad LOPL sergantiems asmenims galėtų būti skiriamas įkvepiamojo gliukokortikoido, ilgo veikimo  $\beta_2$  agonisto ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonisto (IGK, IVMA ir IVBA) derinys pradiniam gydymui, tačiau tam dar stinga įrodymų. Neabejojama IGK, IVMA ir IVBA derinio nauda, kai gydymas IVMA ir IVBA deriniu nepakankamai veiksmingas arba yra indikacijų skirti IGK. Toki atveju tikslinis gydymas IGK, IVMA ir IVBA deriniu susijęs su geresniais gydymo rezultatais. Diskutuojama apie LOPL sąsajas su širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiais. LOPL yra susijusi su padidėjusia širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizika, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, rūkymo anamne-

zės. Patofiziologiniai ryšiai tarp LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligų siejami su sisteminiu uždegimu, hiperinfliacija arba arterijų standumu, hipoksemija ir bendrais rizikos veiksniais. Nors žinoma apie stabilios LOPL eigos neigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemos ligoms, pastaruoju metu vis plačiau analizuojama ir reikšminga LOPL paūmėjimų įtaka, didinant širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką.

## TRIGUBOS TERAPIJOS BUDEZONIDO, GLIKOPIRONIO IR FORMOTEROLIO DERINIU ĮTAKA PAŪMĖJIMAMS IR MEDICININĖMS IŠLAIDOMS

Palyginti su vieno vaisto ir dviejų vaistų deriniais, įrodyta, kad triguba terapija mažina paūmėjimų dažnį, gerina LOPL sergančių pacientų plaučių funkciją, mažina mirštamumą dėl visų priežasčių (ETHOS tyrimo duomenimis, iki 49 proc. (rizikos santykis (RS) – 0,51; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,33–0,80), palyginti su dviguba terapija IVMA ir IVBA).

Per pastarąjį dešimtmetį keliuose realaus gyvenimo tyrimuose vertintas ryšys tarp LOPL palaikomojo

**1 lentelė. EROS klinikinio tyrimo tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys**

	BGF skyrimas per 30 d. nuo LOPL paūmėjimo		BGF skyrimas pavėluotai		BGF skyrimas labai pavėluotai		Bendrai		p reikšmė
	n = 434		n = 1 187		n = 788		n = 2 409		
	Vidukis, n	SN, proc.	Vidukis, n	SN, proc.	Vidukis, n	SN, proc.	Vidukis, n	SN, proc.	
Amžius (vidurkis, SN)	61,6	9,0	61,9	9,7	61,6	9,4	61,8	9,4	0,85
Lytis (n, proc.)									0,21
Moteris	149	34,3	455	38,3	278	35,3	882	36,6	
Vyras	285	65,7	732	61,7	510	64,7	1 527	63,4	
Rasė, etniškumas (n, proc.)									0,12
Baltieji	252	58,1	666	56,1	431	54,7	1 349	56,0	
Juodieji arba afroamerikiečiai	34	7,8	118	9,9	90	11,4	242	10,0	
Azijiečiai	3	0,7	28	2,4	23	2,9	54	2,2	
Ispanai ir lotynų amerikiečiai	15	3,5	43	3,6	35	4,4	93	3,9	
Nežinoma	130	30,0	332	28,0	209	26,5	671	27,9	
Elixhauser gretutinių ligų indeksas (angl. <i>The Elixhauser Comorbidity Index, ECI</i> ) (vidurkis, SN)	4,68	6,29	5,60	7,17	5,82	7,56	5,51	7,16	0,065
Mediana	3,00		3,00		3,00		3,00		
Gretutinės ligos (n, proc.)									
Nerimas	183	42,2	449	37,8	366	46,4	998	41,4	< 0,01
Širdies ir kraujagyslių ligos	183	42,2	550	46,3	390	49,5	1 123	46,6	0,05
Dusulys	248	57,1	713	60,1	502	63,7	1 463	60,7	0,06
Gastroezofaginio reflukso liga	176	40,6	510	43,0	356	45,2	1 042	43,3	0,28
Rūkymas, priklausomybė nuo tabako	220	50,7	610	51,4	431	54,7	1 261	52,3	0,27
Bendras pradinis paūmėjimų skaičius: $\geq 1$ paūmėjimas (n, proc.)	232	53,5	727	61,2	438	55,6	1 397	58,0	< 0,01
Paūmėjimų skaičius (vidurkis, SN)	0,54	0,51	0,62	0,53	0,56	0,50	0,59	0,00	< 0,01
Mediana	1,00		1,00		1,00		1,00		
Paūmėjimų skaičius pagal sunkumą:									
Vidutinio sunkumo	409	94,2	1 077	90,7	686	87,1	2 172	90,2	< 0,01
Sunkių	25	5,8	110	9,3	102	12,9	237	9,8	

BGF – budezonidas, glikopironis ir formoterolis; SN – standartinis nuokrypis;

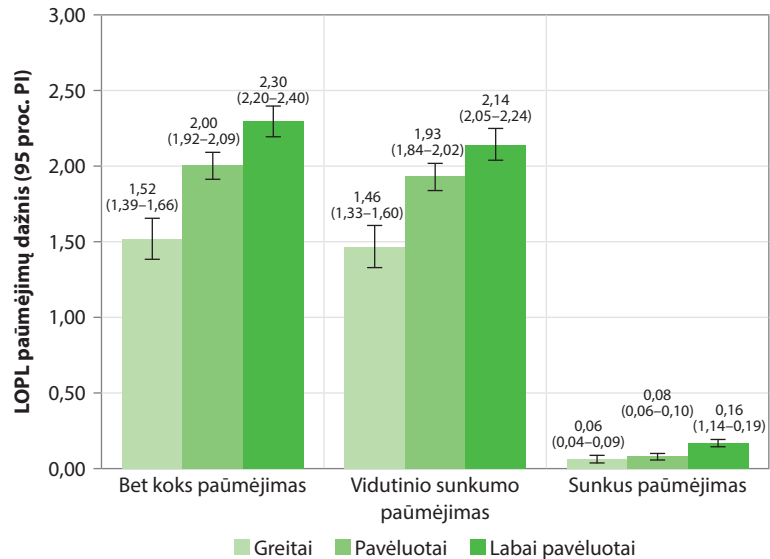
# Farmakoterapija

gydymo pradžios ir su sveikata susijusių gydymo rezultatų. Rezultatai parodė, kad greita palaikomojo gydymo pradžia po patirto LOPL paūmėjimo yra susijusi su mažesnėmis medicininėmis išlaidomis ir mažesne ligos paūmėjimų rizika.

Atliktas retrospektyvusis tyrimas, kurio metu vertinti LOPL sergančių pacientų, patiriančių ligos paūmėjimus, po kurių skirtas gydymas budezonido, glikopironio ir formoterolio (BGF) deriniu, gydymo duomenys. Tyrimas vykdytas naudojant MORE2 registro duomenis, analizuojant laikotarpį nuo 2019 m. liepos mėn. iki 2022 m. kovo mėn.

Į tyrimą įtraukti 40 metų arba vyresni pacientai, kuriems nors kartą skirta BGF ir kurie patyrė bent vieną ligos paūmėjimą (bent vieną vidutinio sunkumo paūmėjimą, skyrus palaikomąjį LOPL gydymą įkvepiamaisiais vaistais, du vidutinio sunkumo paūmėjimus arba vieną sunkų paūmėjimą) per 12 mėn. laikotarpį iki BGF pradžios. Tyrimo atskaitos taškas – anksčiausias LOPL paūmėjimas, įvykęs iki BGF skyrimo. Į analizę neįtraukti asmenys, kurie jau gydyti triguba terapija. Tiriamieji retrospektyviai suskirstyti į tris grupes pagal BGF skyrimo laiką po patirto LOPL paūmėjimo: greitas skyrimas – per 30 d. nuo LOPL paūmėjimo, pavėluotas – nuo 31 iki 180 d. ir labai pavėluotas – nuo 181 iki 365 d.

Iš viso analizuoti 2 409 LOPL sergančių pacientų duomenys: 434 pacientams BGF po LOPL paūmėjimo skirtas greitai, 1 187 – pavėluotai, 788 – labai pavėluotai. Iš viso 835 (34,7 proc.) pacientams, kuriems skirtas LOPL palaikomasis gydymas, nustatytas vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas, 1 337 (55,5 proc.) – du vidutinio sunkumo paūmėjimai, o 237 (9,8 proc.) – sunkūs paūmėjimai. 63,4 proc. tiriamųjų buvo moterys. Demografiniai pacientų rodikliai pagal grupes nesiskyrė, gretutinės ligos, kuriomis sirgo tiriamieji, buvo panašios, išskyrus keletą išimčių (1 lentelė). Vidutinė pacientų stebėsenos trukmė buvo 331 d.; kiekvienoje grupėje daugiau nei 70 proc. tiriamųjų buvo stebėti ne trumpiau kaip 180 d. Pacientams, kuriems gydymas BGF po patirto LOPL paūmėjimo pradėtas skirti pavėluotai, nustatytas didesnis Elixhauser gretutinių ligų indekso (angl. *The Elixhauser Comorbidity Index*, ECI) balas, palyginti su pacientais, kuriems LOPL gydymas pradėtas skirti greitai ( $4,7 \pm 6,3$  b. (greitai),  $5,6 \pm 7,2$  b. (vėluojant) ir  $5,8 \pm 7,6$  b. (labai vėluojant)). Taip pat nustatyta ir kvėpavimo nepakankamumą patyrusių asmenų dalis: 6,5 proc., kai BGF skirta per 30 d. po paūmėjimo, 9,9 proc. – pavėluotai ir 12,0 proc. – labai pavėluotai. Daugumai pacientų nustatytas vidutinio sunkumo paūmėjimas (90,2 proc.), o pacientų grupėje,



1 pav. Metinis LOPL paūmėjimų dažnis, priklausomai nuo BGF skyrimo laiko

BGF – budezonidas, glikopironis ir formoterolis; PI – pasikliautinis intervalas.

kurioje gydymas BGF pradėtas pavėluotai arba labai pavėluotai nuo patirto paūmėjimo, buvo maždaug dvigubai didesnė tikimybė susirgti sunkiu LOPL paūmėjimu (atitinkamai grupėse – 5,8 proc., 9,3 proc. ir 12,9 proc.). Pradiniu laikotarpiu 97,7 proc. tiriamųjų skirtas palaikomasis gydymas: 85,1 proc. vartojo ilgo veikimo įkvepiamuosius vaistus, 62,7 proc. – fiksuotų dozių IGK ir IVBA derinį, 19,1 proc. – fiksuotų dozių IVBA ir IVMA derinį.

Paūmėjimų dažnis didėjo sulig ilgėjančiu BGF skyrimo laiku po patirto paūmėjimo: BGF skyrus greitai po paūmėjimo dažnis siekė 1,52 (1,39–1,66); pavėluotai – 2,00 (1,92–2,09) ir labai pavėluotai – 2,30 (2,20–2,40) ( $p < 0,01$ ) (1 pav.). Santykinis visų paūmėjimų dažnis, skyrus gydymą BGF greitai, buvo 0,76 (95 proc. PI – 0,72–0,79) ir 0,66 (95 proc. PI – 0,63–0,69), palyginti su pavėluotu ir labai pavėluotu skyrimu. Vertinant sunkius paūmėjimus, skyrus gydymą BGF greitai, paūmėjimų dažnis siekė 0,06 (0,04–0,09), pavėluotai – 0,08 (0,06–0,10), labai pavėluotai – 0,16 (0,14–0,19) ( $p < 0,01$ ). Santykinis sunkių paūmėjimų dažnis, skyrus gydymą BGF po paūmėjimo per 30 d., buvo 0,75 (95 proc. PI – 0,67–0,90) ir 0,38 (95 proc. PI – 0,29–0,47), palyginti su pavėluotai ir labai pavėluotai skirtu gydymu. Papildomos tiriamosios analizės parodė, kad paūmėjimo dažnis išliko didesnis visoms palaikomojo LOPL gydymo terapijos klasėms, palyginti su BGF grupe, kai vaistas skirtas greitai po LOPL paūmėjimo: metinis dažnis – 2,14 (IVMA ir IVBA) ir 2,20 (IGK ir IVBA). Taip pat pastebėta, kad kiekvienas 30 d. vėlavimas skirti BGF susijęs su 5 proc. padidėjusiu vidutiniu vėlesnių paūmėjimų skaičiumi per stebėsenos laikotarpį, palyginti su asmenimis, kurie pradėjo vartoti BGF per 30 d. po patirto paūmėjimo: dažnio santykis – 1,05 (95 proc. PI – 1,01–1,08) ( $p < 0,05$ ) (2 pav.). Vidutinis

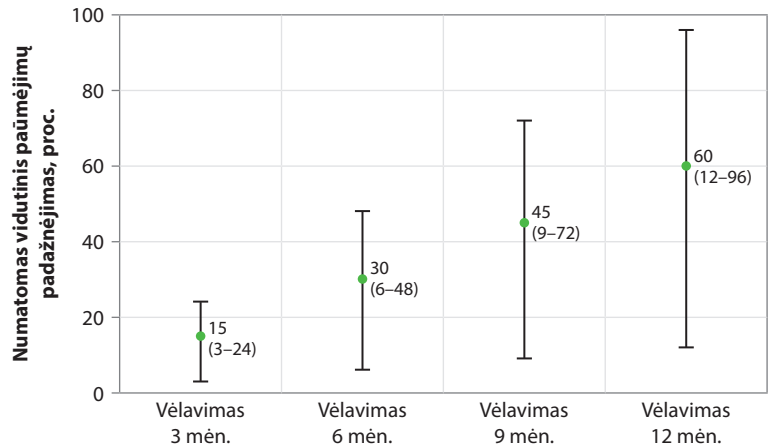
tolesnių su LOPL susijusių hospitalizacijų skaičius didėjo atitinkamai pagal gydymo BGF pradėjimo po persirgtos LOPL laiką (duomenys pateikiami kaip vidurkis (standartinis nuokrypis, SN): 0,17 (0,55), 0,26 (0,82) ir 0,31 (0,80), atitinkamai – medicininės išlaidos kiekvienoje iš trijų grupių: 5 002, 7 639 ir 8 724 JAV dolerių ( $p < 0,01$ ) (3 pav.). Medicininių gydymo išlaidų skirtumas, palyginti greitai skirtą gydymą su labai pavėluotu, padidėjo 74 proc.

Taigi, vėlavimas pradėti skirti BGF susijęs su padidėjusiu LOPL paūmėjimų dažniu, didesnėmis su LOPL gydymu susijusiomis išlaidomis. Greitas BGF skyrimas po vidutinio arba sunkaus LOPL paūmėjimo susijęs su vėlesnių paūmėjimų ir išlaidų sumažėjimu, palyginti su pacientų, kuriems gydymas BGF pradėtas pavėluotai arba labai pavėluotai, duomenimis. Pastebėta, kad pacientams, sergantiems daugiau nei viena gretutine liga, labiau delsiama skirti BGF, o tai rodo, kad ir prasčiausios sveikatos pacientai dažniausiai vėluoja gauti trigubą terapiją. Proaktyvus ligos valdymas, įskaitant trigubą terapiją, gali būti pagrįstas, siekiant išvengti LOPL sergančių pacientų paūmėjimų ateityje.

## ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ ĮVYKIAI PO LOPL PAŪMĖJIMO

Atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo vyresni nei 40 metų LOPL sergantys asmenys (tiek sergantys, tiek nauji ligos atvejai), rūkantys arba buvę rūkoriai, reguliariai besilankantys pas šeimos gydytoją bent vienerius metus laiko iki stebėsenos pradžios. Analizuoti 2014–2020 m. duomenys iš „Datalink Aurum“ pirminės sveikatos priežiūros grandienės duomenų bazės. Tyrime vertintas širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių (ūminio išeminio sindromo, aritmijų, širdies nepakankamumo, išeminio insulto ir plautinės hipertenzijos) pasireiškimas. Iš viso analizuoti 213 466 pacientų duomenys (2 lentelė). 146 448 (68,6 proc.) pacientai patyrė LOPL paūmėjimą (nepriklausomai nuo sunkumo), 119 124 (55,8 proc.) – vidutinio sunkumo paūmėjimą, o 27 324 (12,8 proc.) – sunkų paūmėjimą.

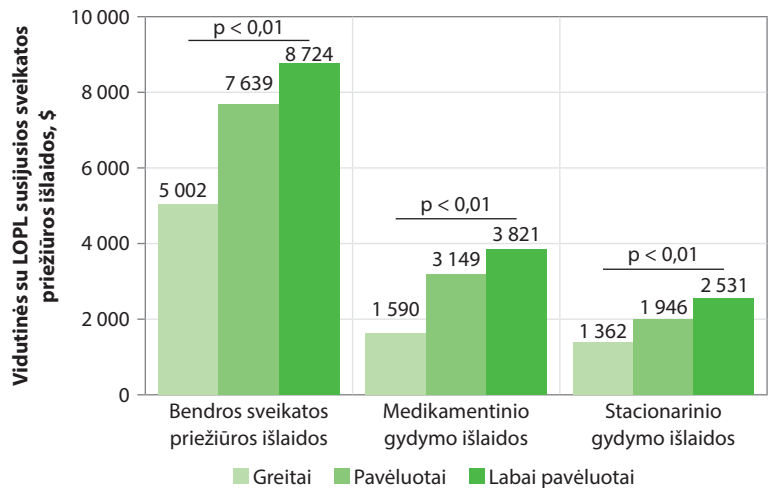
Iš viso per 2,40 stebėsenos metų (interkvartilis intervalas – 0,94–4,45 m.) užregistruoti 40 773 širdies ir kraujagyslių reiškiniai, iš kurių 4 108 (10,1 proc.) nustatytas ūminis išeminis sindromas, 20 080 (49,3 proc.) – aritmija, 12 694 (31,1 proc.) – širdies nepakankamumas, 1 492 (3,66 proc.) – plautinė hipertenzija ir 2 399 (5,88 proc.) – išeminis insultas. Sudėtinių širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnis po bet kokio LOPL



2 pav. LOPL paūmėjimų dažnio didėjimas kas 3 mėn. vėluojant skirti gydymą BGF nuo patirto paūmėjimo

Pateikiamos vidutinės koreguoto dažnio santykių vertės, nurodant viršutines ir apatines normas ribas.

BGF – budesonidas, glikopironis ir formoterolis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.



3 pav. Vidutinės su LOPL susijusios sveikatos priežiūros išlaidos pagal laiką iki BGF skyrimo pradžios po LOPL paūmėjimo

BGF – budesonidas, glikopironis ir formoterolis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

paūmėjimo pateikiamas 4A pav., o priklausomai nuo LOPL paūmėjimo sunkumo – 4B pav. Tolesnės stebėsenos rezultatai buvo panašūs, nepriklausomai nuo paūmėjimų. Sunkų LOPL paūmėjimą patyrusių asmenų stebėsenos mediana buvo 1,21 m. (interkvartilis intervalas – 0,26–2,89 m.). Iš 100 stacionare gydytų paūmėjimų (7 564 iš 27 324) bent vieną širdies ir kraujagyslių sistemos įvykį patyrė maždaug 28 pacientai. Iš 100 pacientų, kurių LOPL paūmėjimas gydytas pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, apie 22 asmenys patyrė širdies ir kraujagyslių sistemos įvykį.

Per visą stebėsenos laikotarpį visoje kohortoje bet kokio širdies ir kraujagyslių sistemos įvykio dažnis buvo 7,01 atvejo 100 asmens metų (95 proc. PI – 6,95–7,08). Vertinant atskirai, pacientams, nepatyrusiems paūmėjimų – 3,66 atvejai 100 asmens metų (95 proc. PI – 3,58–3,75), patyrusiems – 8,79 atvejai 100 asmens metų (95 proc. PI – 8,70–8,88). Vėlesnių širdies ir krau-



# Farmakoterapija

2 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

	Bendrai (n = 213 466)	Be paūmėjimų (n = 67 018, 31,4 proc.)	Bet koks paūmėjimas (vidutinio sunkumo arba sunkus) (n = 146 448, 68,6 proc.)	Paūmėjimai pagal sunkumą	
				Vidutinio sunkumo (n = 119 124, 55,8 proc.)	Sunkus (n = 27 324, 12,8 proc.)
				81,3 proc. iš vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų	18,7 proc. iš vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų
Stebėsenos trukmė, metais (mediana, interkvartilinis intervalas)	2,4 (0,9–4,5)	2,6 (1,0–5,4)	2,3 (0,9–4,2)	2,6 (1,1–4,4)	1,2 (0,3–2,9)
Amžius, metais (vidurkis, SN)	68,8 (11,2)	66,6 (11,2)	69,8 (11,0)	69,3 (11,0)	72,3 (10,9)
Moteriškoji lytis	102 025 (47,8)	27 833 (41,5)	74 192 (50,7)	60 878 (51,1)	13 314 (48,7)
Rūkymas					
Buvę rūkoriai	118 152 (55,3)	34 865 (52,0)	83 287 (56,9)	68 095 (57,2)	15 192 (55,6)
Rūkantys	95 314 (44,7)	32 153 (48,0)	63 161 (43,1)	51 029 (42,8)	12 132 (44,4)
Etniškumas					
Baltieji	161 351 (75,6)	48 622 (72,6)	112 729 (77,0)	92 072 (77,3)	20 657 (75,6)
Pietų Azijos	3 200 (1,5)	1 031 (1,5)	2 169 (1,5)	1 816 (1,53)	353 (1,3)
Juodieji	1 787 (0,8)	730 (1,1)	1 057 (0,7)	864 (0,7)	193 (0,7)
Maišyti	668 (0,31)	271 (0,4)	397 (0,3)	314 (0,3)	83 (0,3)
Kiti	624 (0,29)	262 (0,4)	362 (0,3)	306 (0,3)	56 (0,2)
Neaišku arba stinga informacijos	45 836 (21,5)	16 102 (24,0)	29 734 (20,3)	23 752 (19,9)	5 982 (21,9)
KMI					
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	9 753 (4,6)	2 345 (3,5)	7 408 (5,1)	4 900 (4,1)	2 508 (9,2)
18,5–25 kg/m <sup>2</sup>	64 600 (30,3)	19 510 (29,1)	45 090 (30,8)	35 741 (30,0)	9 349 (34,2)
25–30 kg/m <sup>2</sup>	65 070 (30,5)	20 474 (30,6)	44 596 (30,5)	37 548 (31,5)	7 048 (25,8)
> 30 kg/m <sup>2</sup>	58 909 (27,6)	17 393 (26,0)	41 516 (28,4)	35 089 (29,5)	6 427 (23,5)
Neaišku arba stinga informacijos	15 134 (7,1)	7 296 (10,9)	7 838 (5,4)	5 846 (4,9)	1 992 (7,3)
Anksčiau nustatytos širdies ir kraujagyslių sistemos ligos	39 014 (18,3)	10 079 (15,0)	28 935 (19,8)	23 442 (19,7)	5 493 (20,1)
Ūminis išeminis sindromas	15 089 (7,1)	4 016 (6,0)	11 073 (7,6)	8 767 (7,4)	2 306 (8,4)
Aritmijos	18 036 (8,5)	4 753 (7,1)	13 283 (9,1)	11 481 (9,6)	1 802 (6,6)
Širdies nepakankamumas	3 672 (1,7)	898 (1,3)	2 774 (1,9)	2 375 (2,0)	399 (1,5)
Plautinė hipertenzija	942 (0,4)	165 (0,3)	777 (0,5)	594 (0,5)	183 (1,7)
Išeminis insultas	9 795 (4,6)	2 303 (3,4)	7 492 (5,1)	5 673 (4,8)	1 819 (6,7)
GOLD					
1	52 389 (24,5)	19 747 (29,5)	32 642 (22,3)	28 839 (24,2)	3 803 (13,9)
2	88 112 (41,3)	28 645 (42,7)	59 467 (40,6)	50 677 (42,5)	8 790 (32,2)
3	32 590 (15,3)	7 026 (10,5)	25 564 (17,5)	19 533 (16,4)	6 031 (22,1)
4	6 664 (3,1)	1 040 (1,6)	5 624 (3,8)	3 438 (2,9)	2 186 (8,0)
Neaišku arba stinga informacijos	33 711 (15,8)	10 560 (15,8)	23 151 (15,8)	16 637 (14,0)	6 514 (23,8)

GOLD – Visuotinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva; KMI – kūno masės indeksas; SN – standartinis nuokrypis.

jagyslių sistemos įvykių dažnis skyrėsi pagal paūmėjimo sunkumą. Pacientų, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo paūmėjimas, dažnis buvo 7,79 atvejo 100 asmens metų (95 proc. PI – 7,69–7,88), o tarp pacientų, kuriems nustatytas sunkus paūmėjimas – 15,7 atvejo 100 asmens metų (95 proc. PI – 15,3–16,0).

Pacientai, patyrę LOPL paūmėjimą, turėjo didesnę sudėtinių širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių riziką, palyginti su paūmėjimo nepatyrusiais (5 pav.). Didžiausias santykinis dažnis patirti širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių – 2 sav. po LOPL paūmėjimo (koreguotas rizikos santykis (kRS) – 3,19, 95 proc. PI – 2,71–3,76), o vėliau rizika mažėjo, tačiau išliko padidėjusi net ir po pirmųjų metų (kRS – 1,84, 95 proc. PI – 1,78–1,91). Patyrusiems sunkų LOPL paūmėjimą, palyginti su neturėjusiais paūmėjimo, širdies ir

kraujagyslių sistemos įvykių dažnis buvo didžiausias per 2 sav. po paūmėjimo (kRS – 14,5, 95 proc. PI – 12,2–17,3) (6 pav.). Vidutinio sunkumo paūmėjimų atveju didžiausias santykinis dažnis nustatytas 14–30 d. laikotarpiu (kRS – 1,94, 95 proc. PI – 1,63–2,31), o vėliau jis sumažėjo. Tiek vidutinio, tiek sunkaus paūmėjimo dažnis išliko statistiškai reikšmingai didesnis ir praėjus vieneriems metams po paūmėjimo (vidutinio paūmėjimo atveju kRS – 1,74, 95 proc. PI – 1,67–1,80; sunkaus paūmėjimo atveju kRS – 2,71, 95 proc. PI – 2,59–2,86) (6 pav.). Patyrus LOPL paūmėjimą, nustatyta didesnė rizika patirti įvairius širdies ir kraujagyslių sistemos įvykius, išskyrus insultą, kurio pasireiškimo dažnio duomenys buvo skirtingi. Stebėsenos laikotarpiu nustatyta didžiausia rizika išsivystyti plautinei hipertenzijai (kRS – 3,15, 95 proc. PI – 2,81–3,52)

ir širdies nepakankamumui (kRS – 2,33, 95 proc. PI – 2,24–2,42). Per 2 sav. po bet kokio paūmėjimo didžiausias poveikis pastebėtas aritmijoms (kRS – 2,86, 95 proc. PI – 2,36–3,47), širdies nepakankamumui (kRS – 2,87, 95 proc. PI – 2,36–3,50) ir plautinei hipertenzijai (kRS – 2,85, 95 proc. PI – 1,57–5,17).

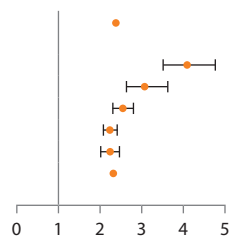
Taigi, LOPL paūmėjimai didina širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnį, kuris yra didžiausias iškart po paūmėjimo bei išlieka padidėjusiu praėjus vieneriems metams. LOPL paūmėjimų retinimas gali padėti sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

## DISKUSIJA

Pirminė EROS stebėsenos tyrimo išvada – vėlavimas pradėti skirti BGF po patirto LOPL paūmėjimo susijęs su padidėjusiu tolesnių LOPL paūmėjimų dažniu. Greitai po LOPL paūmėjimo skyrus BGF vėlesnių paūmėjimų dažnis siekė 1,5, pradėjus gydymą pavėluotai – 2,0, o labai pavėluotai – 2,3. Po LOPL paūmėjimo pradėjus vartoti BGF per 30 d. po vidutinio arba sunkaus paūmėjimo, vėlesnių paūmėjimų skaičius sumažėjo atitinkamai 24,0 proc. ir 33,9 proc., palyginti su pavėluoto ir labai pavėluoto gydymo BGF grupėmis. Panašūs rezultatai stebėti ir PRIMUS tyrime. Gydymo BGF, skyrus jį iškart po LOPL paūmėjimo, nauda išlieka nepriklausomai nuo palaikomojo gydymo, kuris skirtas pacientams praėjus 30 d. laikotarpiui po paūmėjimo.

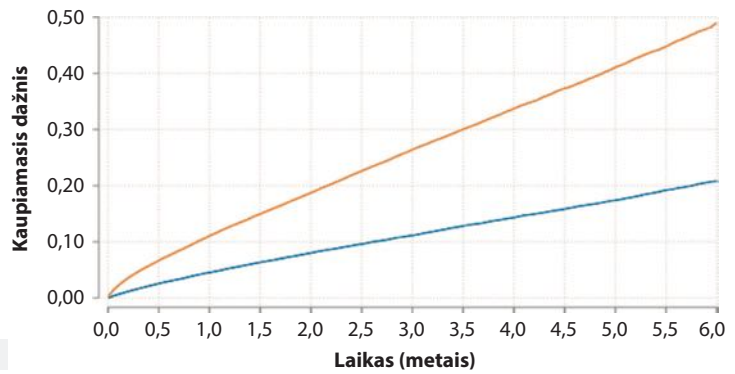
Kiekvienas 30 d. BGF skyrimo vėlavimas paūmėjimų skaičių vidutiniškai padidina 5 proc. LOPL sergantiems pacientams, kuriems gydymas BGF atidedamas metams, gali maždaug 60 proc. padidėti vėlesnių paūmėjimų skaičius, palyginti su tais, kurie gydymą pradeda per 30 d. po paūmėjimo. Gydymo

Stebėsenos laikotarpis	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (nekoreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	213,466	2,36 (2,30–2,42)
1–14 d.	213,466	4,07 (3,49–4,74)
14–30 d.	208,789	3,06 (2,61–3,59)
30 d.–3 mėn.	204,615	2,53 (2,31–2,76)
3–9 mėn.	193,126	2,20 (2,07–2,35)
9–12 mėn.	169,400	2,21 (2,01–2,43)
Pirmų metų pabaiga	157,248	2,30 (2,23–2,38)

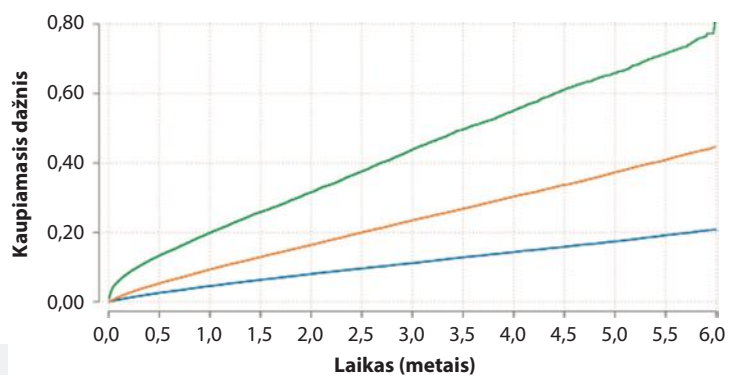


5 pav. Forest plot grafikas, iliustruojantis ryšį tarp paūmėjimo ir sudėtinio širdies ir kraujagyslių sistemos įvykio (bendras ir iš anksto numatytas vertinimo laikotarpis)

N – pacientų, kuriems yra rizika, skaičius atitinkamu laikotarpiu; PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.



Rizikos grupės pacientai													
Be LOPL paūmėjimo	67 018	58 255	50 546	44 580	38 870	34 235	30 209	26 752	23 605	20 966	18 449	16 362	0
Bet koks LOPL paūmėjimas	145 448	122 433	106 702	93 678	80 936	69 692	59 051	49 717	39 862	31 563	22 081	12 754	0



Rizikos grupės pacientai													
Be LOPL paūmėjimo	67 018	58 255	50 546	44 580	38 870	34 235	30 209	26 752	23 606	20 955	18 446	16 362	0
Vidutinio sunkumo LOPL paūmėjimas	119 124	104 070	91 816	81 428	70 904	61 565	52 633	44 612	36 040	28 725	20 232	11 772	0
Sunkus LOPL paūmėjimas	27 324	18 363	14 886	12 250	10 032	8 127	6 418	5 105	3 823	2 838	1 849	982	0

4 pav. Kaupiamasis širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnis sergant LOPL ir patyrus ligos paūmėjimą: (A) bendrai; (B) pagal LOPL paūmėjimo sunkumą.

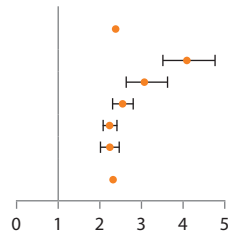
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

BGF atidėjimas taip pat susijęs su didesnėmis medicininėmis išlaidomis. Neatidėliojant skirto BGF gydymo, medicininės išlaidos, susijusios su LOPL, buvo mažesnės, stebėti retesni vizitai skubiosios pagalbos skyriuose ir hospitalizacijos atvejai.

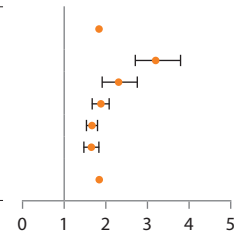
Į tyrimą įtrauktiems pacientams nustatyti aukšti Elixhauser gretutinių ligų indekso balai. Gretutinės

# Farmakoterapija

Stebėsenos laikotarpis	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (nekoreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	213,466	2,36 (2,30–2,42)
1–14 d.	213,466	4,07 (3,49–4,74)
14–30 d.	208,789	3,06 (2,61–3,59)
30 d.–3 mėn.	204,615	2,53 (2,31–2,76)
3–9 mėn.	193,126	2,20 (2,07–2,35)
9–12 mėn.	169,400	2,21 (2,01–2,43)
Pirmų metų pabaiga	157,248	2,30 (2,23–2,38)



Stebėsenos laikotarpis	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (koreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	198,205	1,84 (1,79–1,90)
1–14 d.	198,205	3,19 (2,71–3,76)
14–30 d.	193,863	2,30 (1,94–2,73)
30 d.–3 mėn.	190,008	1,87 (1,69–2,06)
3–9 mėn.	179,441	1,66 (1,55–1,78)
9–12 mėn.	157,623	1,64 (2,48–1,81)
Pirmų metų pabaiga	146,448	1,84 (1,78–1,91)



**5 pav. Forest plot grafikas, iliustruojantis ryšį tarp paūmėjimo ir sudėtinio širdies ir kraujagyslių sistemos įvykio (bendras ir iš anksto numatytas vertinimo laikotarpis)**

N – pacientų, kuriems yra rizika, skaičius atitinkamu laikotarpiu; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

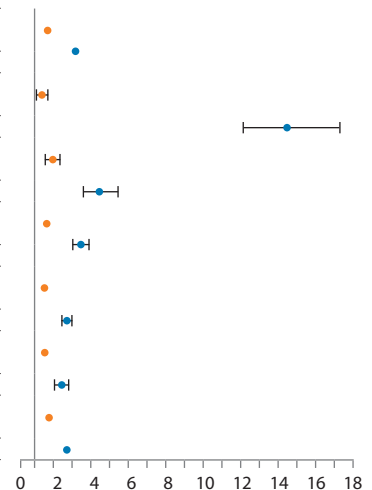
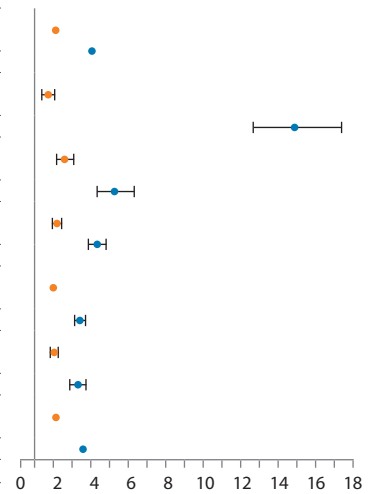
ligos yra dažnos sergant LOPL ir dažnai sukelia mirštamumą nuo ne LOPL priežasčių, todėl svarbu suprasti, kodėl pacientams, kurie serga daugiau nei viena gretutine liga, gydymas triguba terapija dažnai buvo atidėtas. Gali būti, kad gydytojai ir pacientai teikia pirmenybę kitoms būklėms valdyti, neatsižvelgiant į LOPL, o tai susiję su didesniu LOPL paūmėjimų dažniu. EROS tyrimas rodo, kad pacientai, sergantys gretutinėmis ligomis, labiau linkę į sunkius paūmėjimus, yra tie, kuriems trigubą terapiją reikia pradėti skirti nedelsiant. Dvejiojimas arba delsimas skirti BGF greičiausiai padidins ligos ir ekonominę naštą.

Antrame analizuotame tyrime vertintas nemirtinų širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių pasireiškimas po patirto vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo pirminės sveikatos priežiūros grandies kohortoje. Nustatyta padidėjusi širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių rizika po LOPL paūmėjimų (rizika didėjo atitinkamai pagal patirto LOPL paūmėjimo sunkumą). Pastebėta, kad ši rizika gali išlikti ir praėjus vieneriems metams po paūmėjimo, neatsižvelgiant į paūmėjimo sunkumą. Apskaičiuota, kad LOPL sergančiųjų populiacijoje maždaug 28 žmonės patirs bent vieną širdies ir kraujagyslių sistemos įvykį iš 100 stacionare gydytų paūmėjimų ir 22 iš 100 pirminėje sveikatos priežiūros grandyje gydytų paūmėjimų.

Pabrėžtina, kad išskirtinai didesnis neigiamas poveikis pacientams, vertinant širdies ir kraujagyslių sistemos įvykius, nustatytas po sunkaus ligos paūmėjimo.

Stebėsenos laikotarpis	Sunkumas	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (nekoreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	Vidutinio sunkumo	213,466	2,11 (2,06–2,17)
	Sunkus		4,07 (3,94–4,21)
1–14 d.	Vidutinio sunkumo	213,466	1,68 (1,42–1,99)
	Sunkus		14,9 (12,7–17,4)
14–30 d.	Vidutinio sunkumo	208,789	2,59 (2,20–3,05)
	Sunkus		5,25 (4,38–6,30)
30 d.–3 mėn.	Vidutinio sunkumo	204,615	2,18 (1,98–2,39)
	Sunkus		4,34 (3,90–4,83)
3–9 mėn.	Vidutinio sunkumo	193,126	1,99 (1,87–2,12)
	Sunkus		3,40 (3,14–3,67)
9–12 mėn.	Vidutinio sunkumo	169,400	2,03 (1,85–2,24)
	Sunkus		3,31 (2,93–3,73)
Pirmų metų pabaiga	Vidutinio sunkumo	157,248	2,14 (2,07–2,22)
	Sunkus		3,57 (3,41–3,73)

Stebėsenos laikotarpis	Sunkumas	N	Sudėtinė širdies ir kraujagyslių liga (koreguotas RS, 95 proc. PI)
Bendrai (2014–2020)	Vidutinio sunkumo	198,205	1,67 (1,62–1,72)
	Sunkus		3,18 (3,06–3,29)
1–14 d.	Vidutinio sunkumo	198,205	1,37 (1,14–1,64)
	Sunkus		14,5 (12,2–17,3)
14–30 d.	Vidutinio sunkumo	193,863	1,94 (1,63–2,31)
	Sunkus		4,45 (3,65–5,43)
30 d.–3 mėn.	Vidutinio sunkumo	190,008	1,62 (1,46–1,79)
	Sunkus		3,43 (3,04–3,86)
3–9 mėn.	Vidutinio sunkumo	179,441	1,50 (1,40–1,61)
	Sunkus		2,71 (2,49–2,96)
9–12 mėn.	Vidutinio sunkumo	157,623	1,52 (1,37–1,69)
	Sunkus		2,41 (2,11–2,76)
Pirmų metų pabaiga	Vidutinio sunkumo	146,448	1,74 (1,67–1,80)
	Sunkus		2,71 (2,59–2,86)



**6 pav. Forest plot grafikas, iliustruojantis ryšį tarp LOPL paūmėjimo sunkumo ir sudėtinio širdies ir kraujagyslių sistemos įvykio (bendras ir iš anksto numatytas vertinimo laikotarpis)**

N – pacientų, kuriems yra rizika, skaičius atitinkamu laikotarpiu; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Visų individualių baigčių RS buvo didžiausias per 14 d. po patirto sunkaus LOPL paūmėjimo, vėliau jis susilpnėja, bet išlieka statistiškai reikšmingai padidėjusiu net po vienerių metų. Didžiausi RS per 2 sav. po paūmėjimo

stebėti analizuojant aritmijas ir širdies nepakankamumą. Šią padidėjusią riziką gali lemti sutrikusi dujų apykaita LOPL paūmėjimo metu, sukelti hipoksemiją, taip pat įtakos gali turėti paūmėjimui gydyti skiriami vaistai (pvz., padidėjęs trumpo veikimo  $\beta_2$  agonistų vartojimas, geriamieji gliukokortikoidai). Insulto sąsajos su LOPL paūmėjimu yra skirtingos, tačiau gali būti siejamos su tokiais insultą skatinančiais veiksniais kaip aritmija. Paūmėjimai, kuriuos reikia gydyti stacionare, yra susiję su didesniu uždegiminiu atsaku, o tai gali paaiškinti, kodėl šioje grupėje pastebimas padidėjęs širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažnis.

Širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiai, tokie kaip širdies nepakankamumas, plautinė hipertenzija, ūminis išeminis sindromas, po vidutinio sunkumo paūmėjimų dažniausiai pasireiškė ne iškart – atitinkamai po 2 sav., 1 mėn. ir 3 mėn. Gali būti, kad širdies nepakankamumo, plautinės hipertenzijos ir ūminio išeminio sindromo atvejais reikia daugiau laiko uždegiminiams mechanizms suintensyvėti. Taip pat gali būti klaidinga diagnozė arba pavėluota diagnozė, arba klaidingas širdies ir kraujagyslių įvykių bei paūmėjimo reiškinių klasifikavimas, atsižvelgiant į simptomų panašumą ir širdies ir kraujagyslių tyrimų, kuriuos būtų galima lengvai atlikti pirminėje sveikatos priežiūros srityje, stygių.

Tyrimai, kuriuose vertinama aritmijų rizika po LOPL paūmėjimo, yra riboti. Tik trijuose nedidelės imties tyrimuose tirtas ryšys tarp LOPL paūmėjimo ir širdies ir kraujagyslių reiškinių sergant prieširdžių virpėjimu. Visi šie tyrimai buvo nedidelės imties, į juos nebuvo įtraukti nei pirminės sveikatos priežiūros, nei stacionare gydytų paūmėjimų atvejai.

## APIBENDRINIMAS

Triguba terapija, palyginti su monoterapija arba dviguba terapija, veiksmingiau retina LOPL paūmėjimų dažnį ir gerina plaučių funkciją. Taip pat pastebėta papildomai teikiama nauda – mirtingumo nuo bet kokių priežasčių mažėjimas (daugiausia duomenų apie BGF

mirtingumą mažinantį poveikį). LOPL paūmėjimai susiję su tolesnių LOPL paūmėjimų rizika, didesne ligos ir ekonomine našta. LOPL taip pat turi glaudų ryšį ir su širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiais.

BGF skiriamas greitai po patirto vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, palyginti su skyrimu pavėluotai arba labai pavėluotai, yra susijęs su vėlesnių paūmėjimų ir medicininių išlaidų dėl LOPL sumažėjimu. Pacientams, sergantiems daugiau nei viena gretutine liga, dažniau vėluojama skirti BGF, o tai rodo, kad prasčiausios sveikatos sergantiesiems LOPL labiausiai vėluojama skirti trigubą terapiją. Proaktyvus ligos valdymas, įskaitant trigubą terapiją, gali būti pagrįstas siekiant išvengti LOPL sergančių pacientų paūmėjimų ateityje.

LOPL paūmėjimai yra susiję su padidėjusiu santykinu širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių dažniu. Didžiausias santykinis poveikis pastebėtas iškart po paūmėjimo, bet išlieka ir praėjus vieneriems metams. Nors po paūmėjimo yra aiškios greitos klinikinės intervencijos ir gydymo optimizavimo galimybės, norint sumažinti ilgalaikę širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemų ligų riziką, svarbu nuolat vertinti rizikas, optimizuoti gydymą. LOPL paūmėjimų prevencija gali padėti sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

*Parengta pagal 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 ir Graul EL, Nordon C, Rhodes K, Marshall J, Menon S, Kallis C, et al. Temporal risk of nonfatal cardiovascular events after chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med. 2024;209(8):960–72.*

*Straipsnį remia kompanija „AstraZeneca“*