

Современные подходы к терапии ХОБЛ

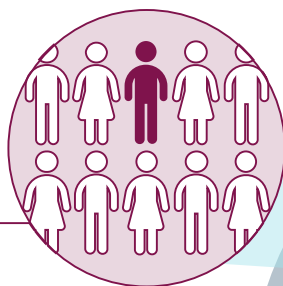
Омск 26.03.2024

Терапия хронической обструктивной болезни легких в соответствии с клиническими рекомендациями

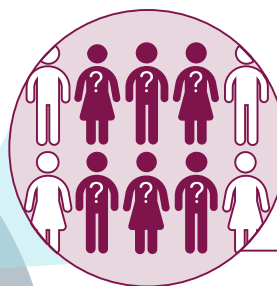
Викторова И.А. – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике (семейной медицине) Министерства здравоохранения Омской области.

ХОБЛ – одна из ведущих причин смертности во всем мире и серьезное бремя для системы здравоохранения

~10% людей старше 40 лет во всем мире страдают ХОБЛ¹



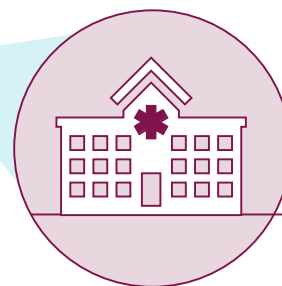
По оценкам, ХОБЛ может оставаться **не диагностированной более чем у половины** пациентов²



ХОБЛ является **второй по распространенности** причиной экстренной госпитализации в некоторых странах^{3–5}



~40% пациентов повторно госпитализируются или умирают в течение 90 дней после обострения ХОБЛ⁶



1	ИБС
2	Инсульт
3	ХОБЛ
...6	Рак трахеи и легких
...9	Диабет

ХОБЛ является **третьей по частоте причиной смерти** во всем мире, приводит к **~ 3 миллионaм смертей ежегодно**⁷

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; ИБС - ишемическая болезнь сердца.

1. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025. [Электронный ресурс], 11.12.2024г. URL: <http://www.goldcopd.org>; 2. Diab N et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198:1130–1139; 3. Lane ND et al. *BMJ Open Respir Res*. 2018;5:e000334; 4. Canadian Institute for Health Information. Hospital stays in Canada. 2021. [Электронный ресурс], 11.01.2022г. URL: <https://www.cihi.ca/en/hospital-stays-in-canada>. 5. Nardini S et al. *Multidiscip Respir Med*. 2014;9:46; 6. Echevarria C et al. *Thorax*. 2017;72:686–693; 7. World Health Organization. The top 10 causes of death. [Электронный ресурс], 11.01.2022г. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.

Обострения являются критически важной чертой ХОБЛ

Эксперты GOLD определяют обострение ХОБЛ как **острое ухудшение респираторных симптомов, требующее дополнительной терапии**

Ухудшение симптомов

Симптомы могут длиться от 7 до 10 дней, иногда даже дольше

Одышка

Хрипы

Кашель

Гнойная мокрота

Объем мокроты

Классификация обострений

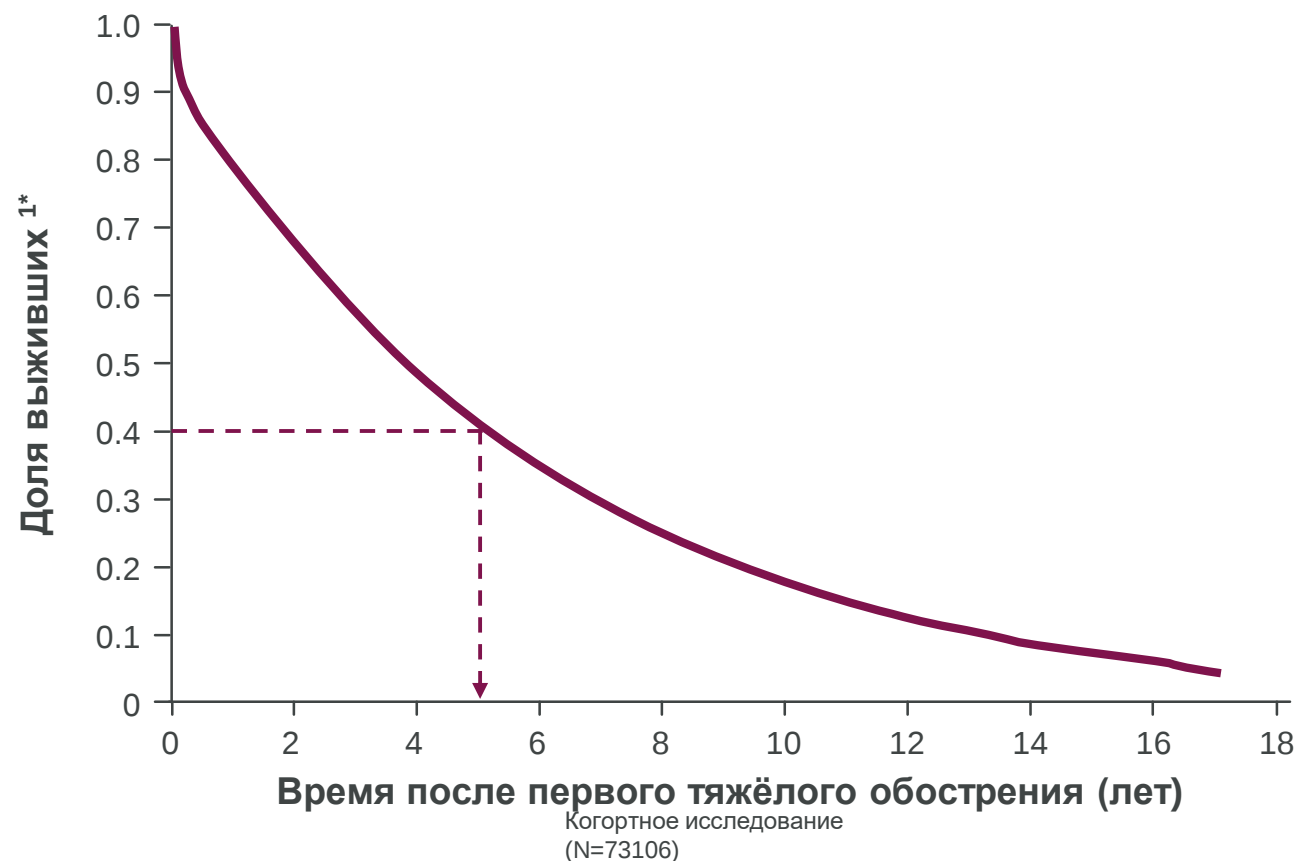
Степень тяжести обострения определяется объемом терапии

- **Легкое:**
КДБА или КДАХ
- **Среднетяжелое:**
КДБА или КДАХ и антибактериальные препараты и/или сГКС
- **Тяжелое:**
Госпитализация или вызов скорой помощи
Может быть связано с острой дыхательной недостаточностью

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) - глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; КДБА – короткодействующий β 2-агонист; КДАХ – короткодействующий антихолинергический препарат; сГКС - системные глюкокортикостероиды

2 From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025. [Электронный ресурс], 11.12.2024г. URL: <http://www.goldcopd.org/>

Обострения повышают риск смерти¹⁻⁴



В течение 5 лет после первого тяжёлого обострения **в живых** остаются только **40%** пациентов^{1*}

*Когортное исследование, в котором изучались тяжёлые обострения ХОБЛ и их взаимосвязь со смертностью; приняли участие 73106 пациентов с первым тяжёлым обострением ХОБЛ, по поводу которого потребовалась госпитализация. Были найдены пациенты с доступными данными за период 1990 – 2005; наблюдение за ними продолжалось до смерти или до 31 марта 2007 года¹

1. Suissa S, et al. Thorax. 2012;67:957–963; 2. Whittaker H, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17:427–437 (дополнительный материал); 3. Whittaker H, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2022;17:427–437;

4. Rothnie KJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471

Связь сердечно-сосудистых заболеваний и ХОБЛ

Различные патофизиологические факторы, связывающие ССЗ и ХОБЛ, способствуют повышению сердечно-сосудистого риска у пациентов с ХОБЛ

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ



ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Адаптировано из Rogliani P, et al. Expert Rev Respir Med 2021;15:59–70, reprinted by permission of the publisher Informa UK Limited trading as Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>
Rogliani P, et al. Expert Rev Respir Med 2021;15:59–70

Ухудшение симптомов и обострений ХОБЛ может привести к кардиореспираторным осложнениям и смертности^{1–4}



Пациенты с **частым продуктивным кашлем** имеют примерно **в ~2х раза больший риск обострений** в течение следующих 12 месяцев, чем пациенты без частого продуктивного кашля (OR 1.71, 95% CI 1.52, 1.93; n=5710)²

Обострения вызывают дальнейшие обострения – риск сердечно-сосудистых событий^{3,7,8} при этом некоторые пациенты попадают в порочный круг, который в конечном итоге **может привести к смерти**

После одного обострения у пациентов с ХОБЛ **риск сердечно-сосудистых событий* повышался на 280%** в первые 30 дней (HR 3.8, 95% CI 2.7, 5.5) и на 90% - в течение года после (HR 1.9, 95% CI)³

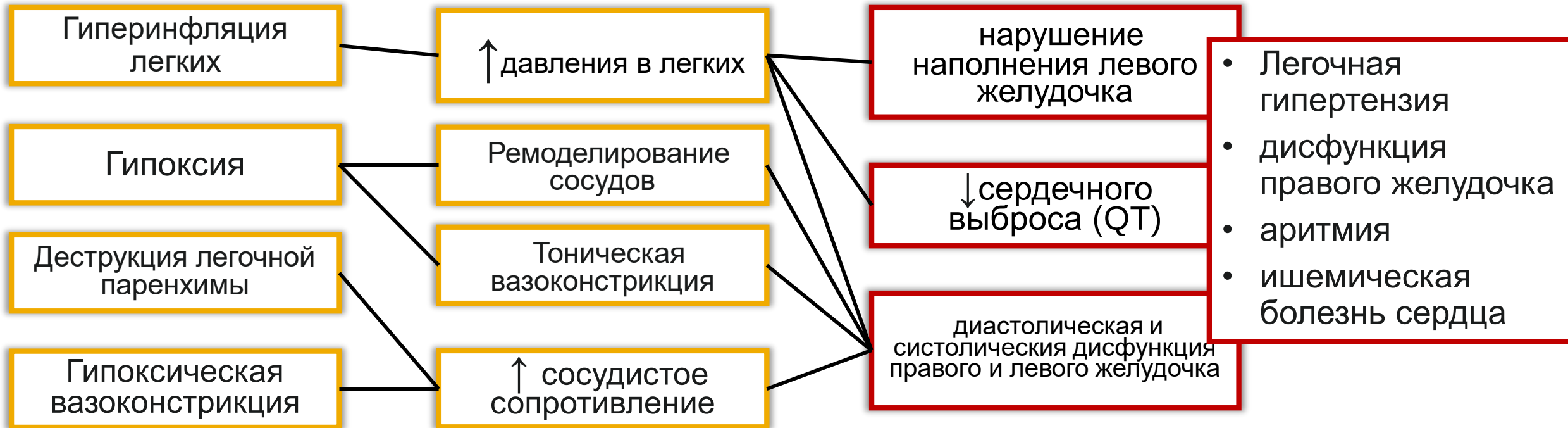
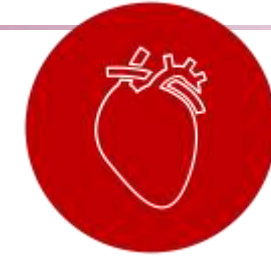
Риск смерти увеличивался на 80% у пациентов с ХОБЛ, у которых было два умеренных обострения в течение 1 года^{4†}

Схема адаптирована из Hurst JR, et al. Eur J Int Med 2020;73:1–6. Примечание: хотя определение и классификация обострений были обновлены в GOLD 2023, тяжесть обострения взята из более ранних определений и классификаций для соответствия опубликованным данным. *Умеренное или тяжелое обострение у пациентов с существующими факторами риска ССЗ или факторами риска; †на основе скорректированного OR 1.80 (1.19, 2.70).

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, CI, confidence interval – доверительный интервал; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease- Глобальная инициатива по лечению и профилактике ХОБЛ; HR, hazard ratio - отношение рисков; OR, odds ratio - отношение шансов

1. Hurst JR, et al. Eur J Int Med 2020;73:1–6; 2. Hughes R, et al. Respir Med 2022;200:106921; 3. Kunisaki KM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:51–57; 4. Rothnie KJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:464–471; 5. Müllerová H, et al. BMJ Open 2014;4:e00617; 6. Suissa S, et al. Thorax 2012;67:957–963; 7. Donaldson GC, et al. Chest 2010;137:1091–1097; 8. Goto T, et al. J Gen Intern Med 2018;33:1461–1468

Влияние ХОБЛ на развитие ССЗ у пациента^{1,2}

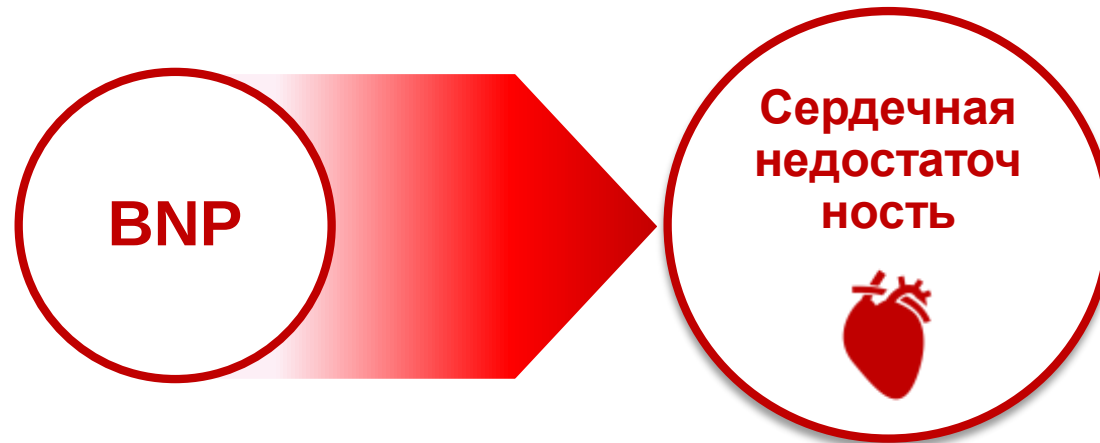


ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

1. André S, Conde B, Fragoso E, Boléo-Tomé JP, Areias V, Cardoso J; GI DPOC-Grupo de Interesse na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. COPD and Cardiovascular Disease. Pulmonology. 2019 May-Jun;25(3):168-176. doi: 10.1016/j.pulmoe.2018.09.006. Epub 2018 Dec 7. PMID: 30527374.
2. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? Eur Respir Rev. 2018 Oct 3;27(149):180057. doi: 10.1183/16000617.0057-2018. Erratum in: Eur Respir Rev. 2018 Nov 21;27(150):185057. doi: 10.1183/16000617.5057-2018. PMID: 30282634; PMCID: PMC9488649.

Выявление сердечной недостаточности у пациентов с ХОБЛ

BNP является быстрым и чувствительным биомаркером для диагностики сердечной недостаточности. Добавление тестирования на BNP у пациентов с анамнезом ХОБЛ **увеличивает** вероятность обнаружения диагностированной или нераспознанной сердечной недостаточности.



Актуальные пробелы в диагностике

- Симптомы сердечной недостаточности и ХОБЛ может быть трудно разграничить: одышка при физической нагрузке, ночной кашель и пароксизмальная ночная одышка являются неспецифическими симптомами обоих заболеваний
- Данные физикального обследования также могут перекрываться
- Рентгенография органов грудной клетки плохо выявляет признаки сердечной недостаточности у пациентов с ХОБЛ при наличии повышенной пневматизации легких, влияющей на кардиоторакальный индекс
- При тяжелой ХОБЛ могут постоянно наблюдаться признаки застоя в легких при рентгенографии органов грудной клетки
- Трансторакальная эхокардиография при ХОБЛ может быть затруднена вследствие пневматизации легких
- Уровни BNP и NT-proBNP у стабильных пациентов с ХОБЛ находятся в норме или слегка повышены, однако может быть полезно их измерять для исключения сердечной недостаточности при ХОБЛ

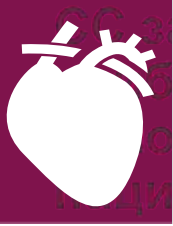
EXACOS (субанализ российской популяции): высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХОБЛ

Международное обсервационное одномоментное исследование EXACOS International с регистрацией ретроспективных данных, полученных из медицинской документации по изучению обострений ХОБЛ и их исходов

Российская популяция: N=326, средний возраст 64,8 года, мужчины 87%, среднетяжелая ХОБЛ 42,0%, тяжелая ХОБЛ 41,4%, любая сопутствующая патология 84,36% (n=275)

Сопутствующее заболевание/ состояние	Число пациентов, n (% от имеющих сопутствующую патологию)
Артериальная гипертензия	247 (89,82)
Застойная сердечная недостаточность	64 (23,27)
Сахарный диабет	59 (21,25)
Перенесенный инфаркт миокарда	29 (10,55)
Перенесенный инсульт	14 (5,09)

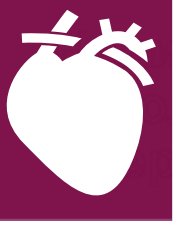
Сопутствующие СС заболевания повышали риск смерти у пациентов с ХОБЛ²



СС заболевания являются наиболее распространенными коморбидными состояниями у пациентов с ХОБЛ^{1,2}



Пациенты с ХОБЛ имели х2 риск наличия СС заболеваний по сравнению с лицами без ХОБЛ³



Наличие сопутствующих СС заболеваний повышало риск смерти у пациентов с ХОБЛ⁶

Одновременное наличие СС заболеваний и ХОБЛ было связано с более выраженной **одышкой, худшим качеством жизни** и **повышенным риском госпитализации** чем при наличии изолированных состояний^{4,5}



ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, СС – сердечно-сосудистый

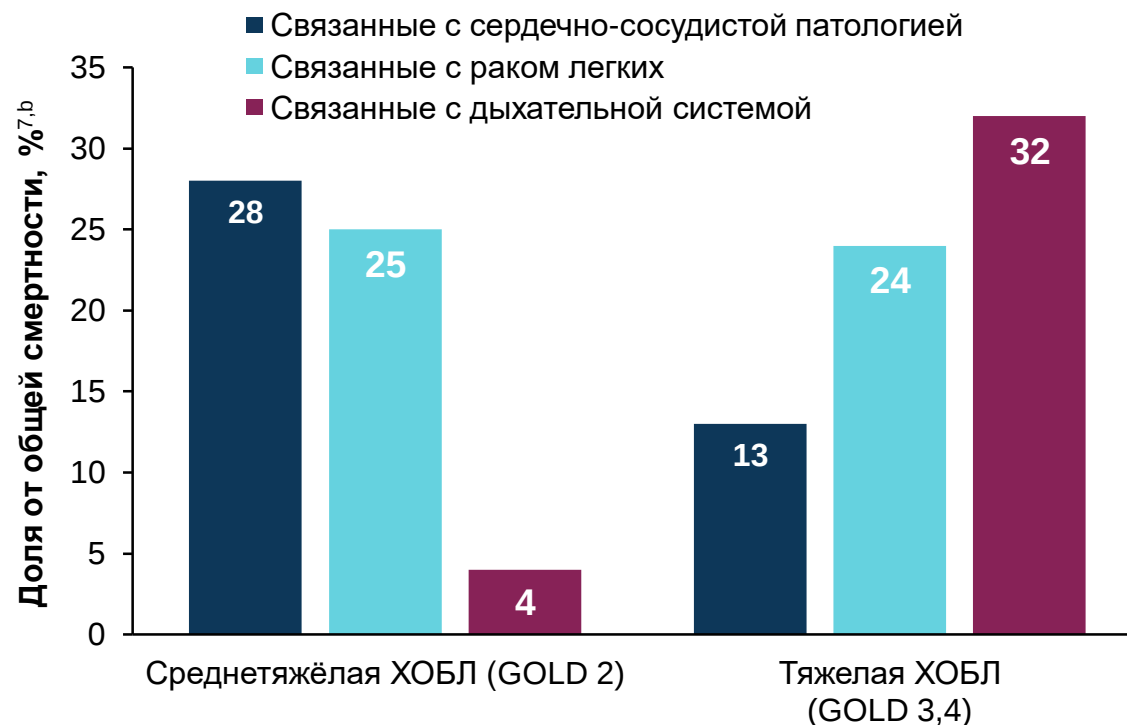
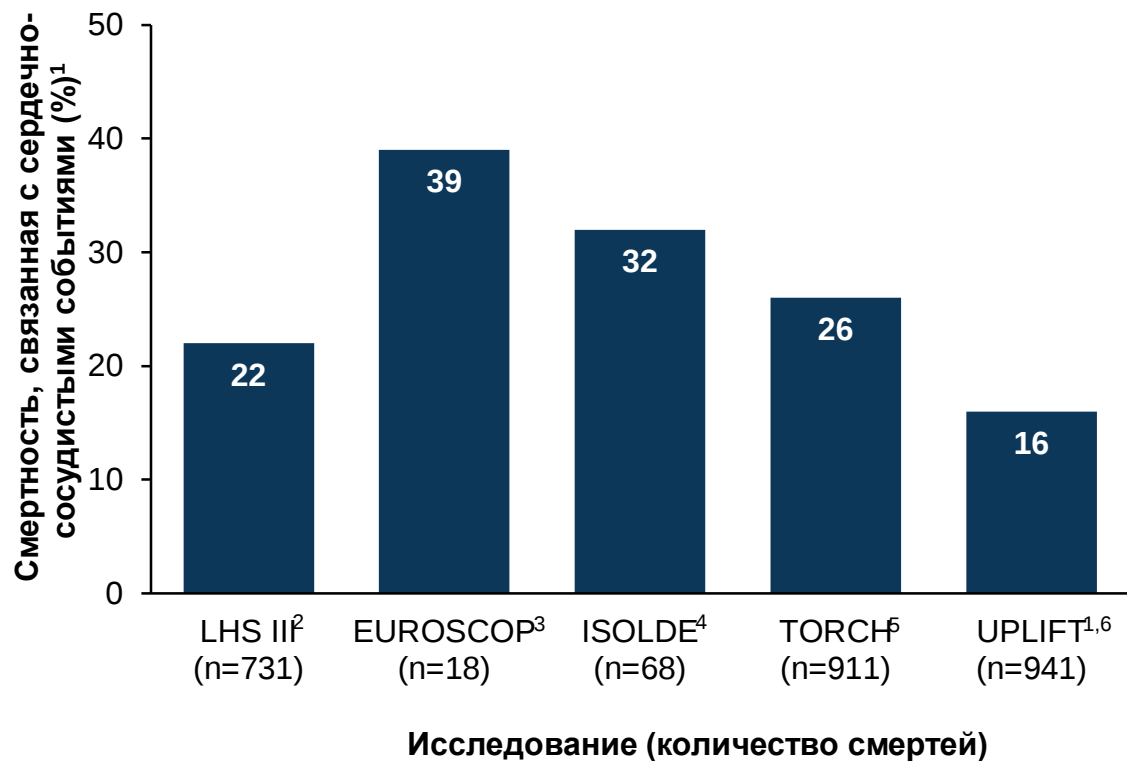
1. Morgan AD et al. *Ther Adv Respir Dis*. 2018;12:1753465817750524; 2. Divo M et al. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155-161; 3. Chen W et al. *Lancet Respir Med*. 2015;3:631–639; 4. Miller J et al. *Respir Med*. 2013;107:1376–1384; 5. Mannino DM et al. *Eur Respir J*. 2008;32:962–969; 6. Rabe K et al. *Eur Respir Rev*. 2018;27:180057.

ССЗ являются частой причиной смерти пациентов с ХОБЛ, особенно при среднетяжёлой степени заболевания



В 5 исследованиях до **39%** смертей у пациентов с ХОБЛ были **вызваны СС событиями** ¹

Пациенты со **среднетяжелой ХОБЛ** чаще **умирают от ССЗ**, чем пациенты с **тяжелой ХОБЛ** ⁷



СС – сердечно-сосудистый; ИМ - инфаркт миокарда; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) - глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких; ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания.

1. Berry CE et al. *COPD*. 2010;7:375–382; 2. Anthonisen NR, et al. *Ann Intern Med*. 2005;142:233–239; 3. Pauwels AR, et al. *N Engl J Med*. 1999;340:1948–1953; 4. Burge PS, et al. *BMJ*. 2000;230:1297–1303; 5. McGarvey LP, et al. *Thorax*.

11 2007;62:411–415; 6. Tashkin DP, et al. *N Engl J Med*. 2008;359:1543; 7. Mannino DM et al. *Respir Med*. 2006;100:115–122.

Кардиореспираторный риск: новое определение



Кардиореспираторный
риск:

Риск серьезных респираторных и/или
сердечно-сосудистых событий у пациентов с
ХОБЛ

Включает, но не ограничивается:

Обострения ХОБЛ	Инфаркт миокарда	Инсульт	Декомпенсация сердечной недостаточности	Аритмия*	Смерть по любой из этих причин
--------------------	---------------------	---------	---	----------	--------------------------------------

*предсердная или желудочковая тахикардия
Singh D et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209:A1209.

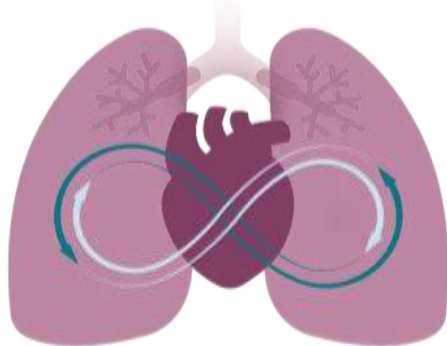
Потенциальные механизмы кардиореспираторного риска при ХОБЛ

Обострение



Предиктор легочных¹ и сердечно-сосудистых событий^{2–4}

Катализатор для воспаления,² гиперинфляции^{3,5} и гипоксемии⁶



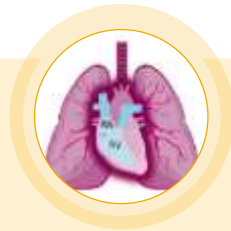
Воспаление

Воспаление при обострении ХОБЛ вызывает **системное воспаление**, приводящее к **атеротромбозу сердца и сосудов**²



Гиперинфляция

Гиперинфляция **способствует компрессии сердца, что затрудняет перекачивание крови** и ее насыщение кислородом⁷



Гипоксемия

Гипоксическая вазоконстрикция легких может вызвать **легочную гипертензию**,⁶ что может привести к **правожелудочковой недостаточности*** и снижению сердечного выброса⁵

*в меньшинстве случаев

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

1. Müllerová H, et al. BMJ Open 2014;4:e006171; 2. Van Eeden S, et al. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:11–16; 3. Crisan L, et al. Front Cardiovasc Med 2019;6:79; 4.

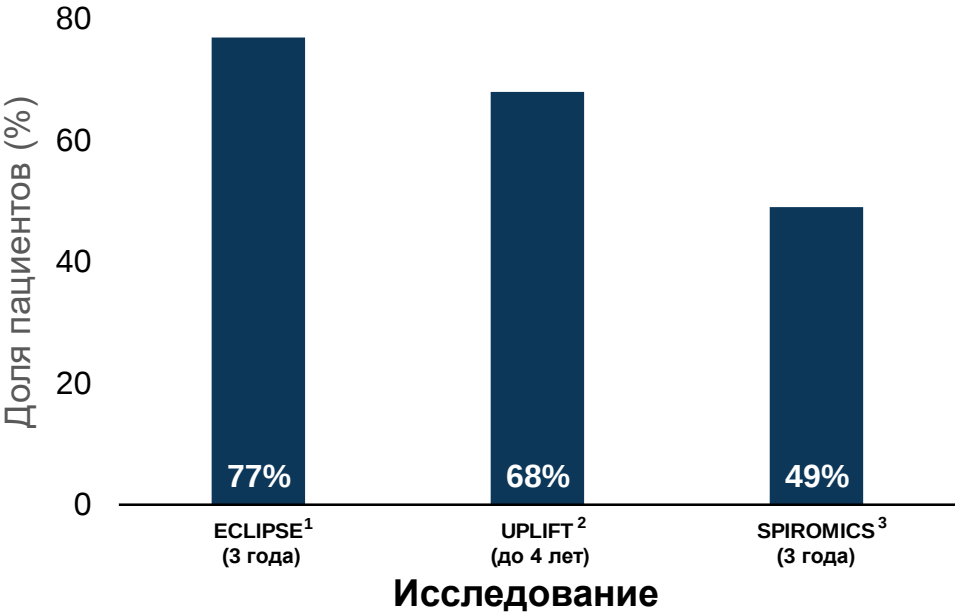
Calderón Montero A. Semergen 2023;49:101928; 5. Rabe KF, et al. Eur Respir Rev 2018;27:180057; 6. Kent BD, et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2011;6:199–208; 7.

Aisanov Z, Khaltayev N. J Thorac Dis 2020;12:2791–2802

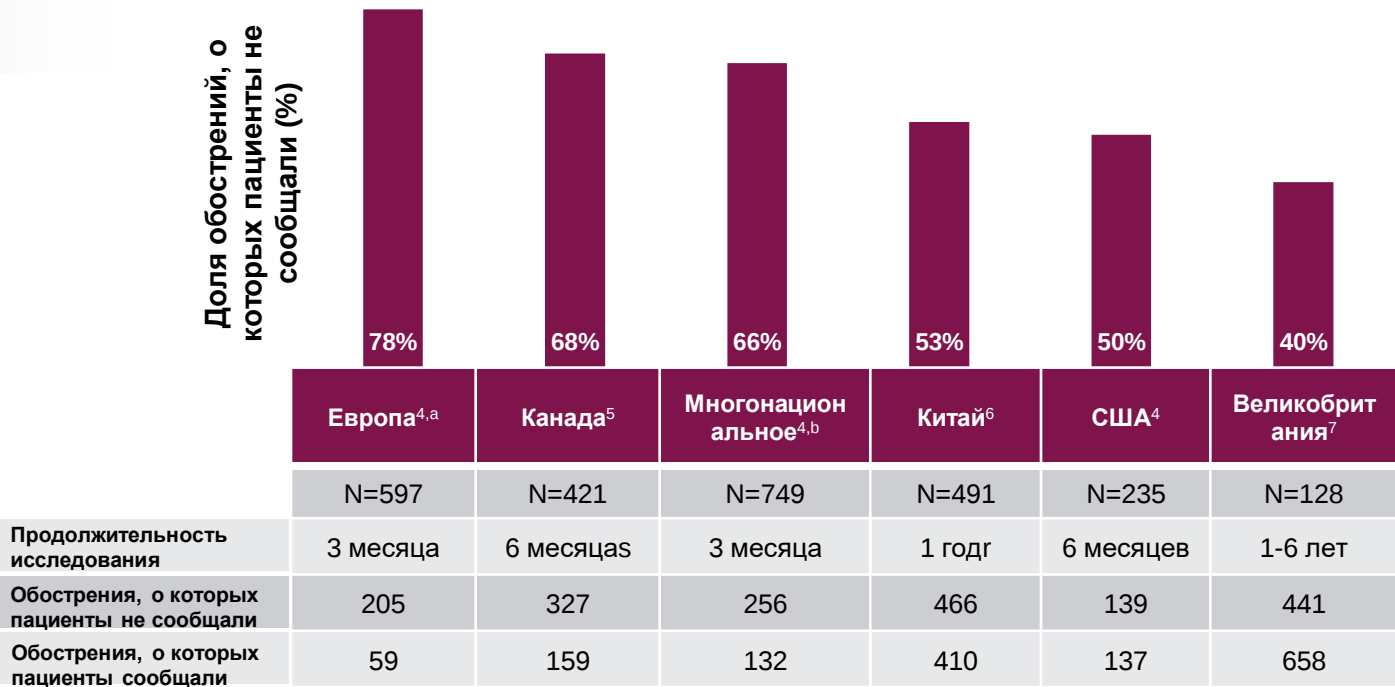
Большинство пациентов с ХОБЛ имеют обострения

О многих из них пациенты не сообщают врачу

До **77%** пациентов с **ХОБЛ** имеют по крайней мере 1 умеренное или тяжелое обострение в течение 3 лет¹⁻³



До **78%** пациентов не сообщали об обострениях ХОБЛ⁴⁻⁷



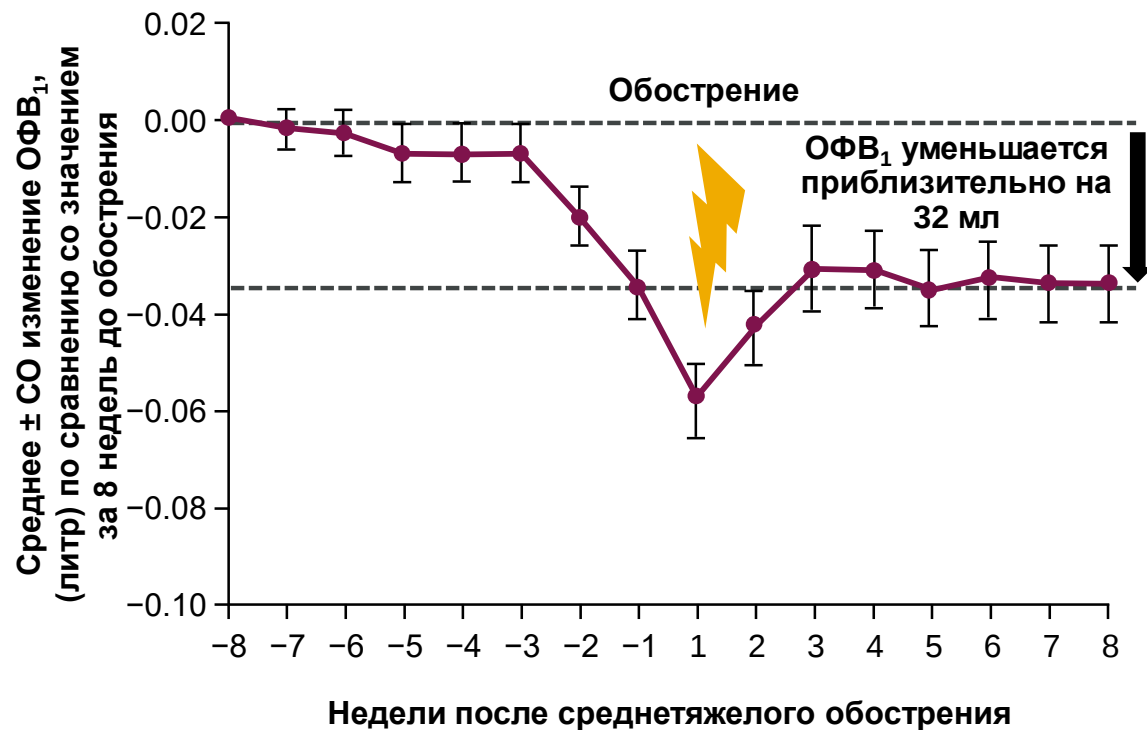
^aЕвропа включает в себя Болгарию, Чехию, Венгрию, Польшу, Румынию и Словакию; ^bМногонациональное включает в себя Австралию, Канаду, Германию, Японию, Корею, Филиппины, Польшу, Россию, Словакию, Тайвань, Украину, США.

1. Hurst JR et al. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-1138; 2. Tashkin DP et al. *N Engl J Med.* 2008;359:1543-1554; 3. Han MK et al. *Lancet Respir Med.* 2017;5:619-626; 4. Leidy NK et al. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:316-325; 5. Langsetmo L et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:396-401; 6. Xu W et al. *Eur Respir J.* 2010;35:1022-1030; 7. Wilkinson TM et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1298-1303

Обострения могут необратимо снижать функцию легких и ускорять прогрессирование заболевания

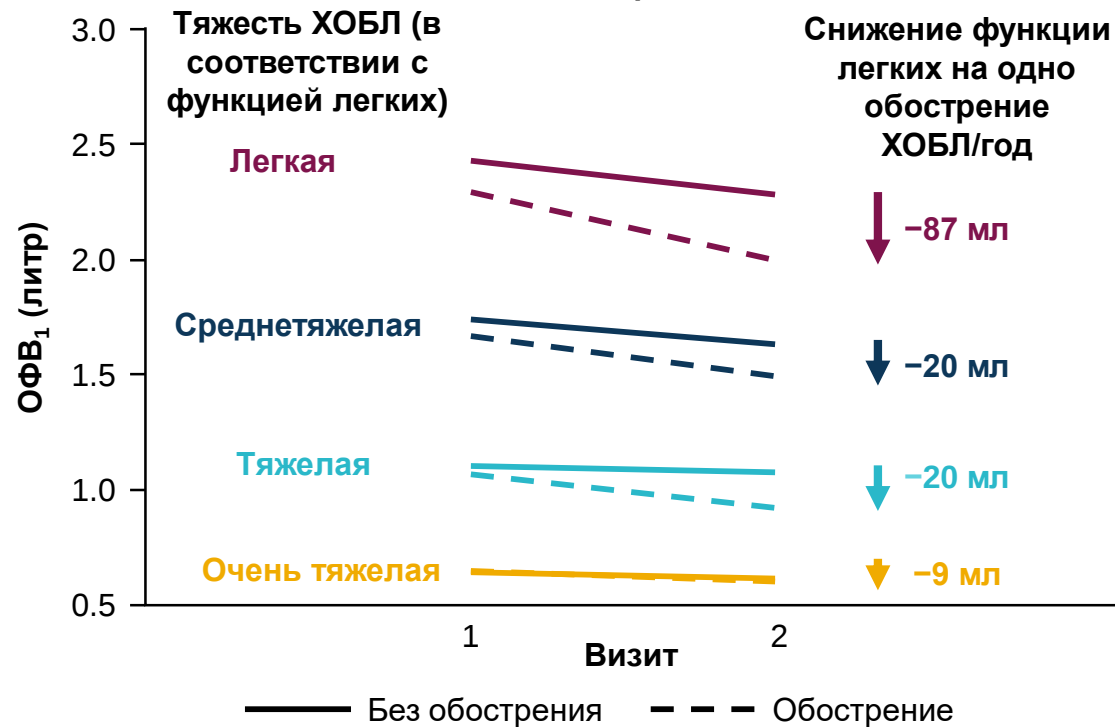
После обострения функция легких **может не восстановиться до уровня, существовавшего до обострения**¹

Ретроспективный анализ исследования WISDOM¹



Это приводит к **ускоренному снижению функции легких**, особенно у пациентов с **умеренной и среднетяжелой ХОБЛ**²

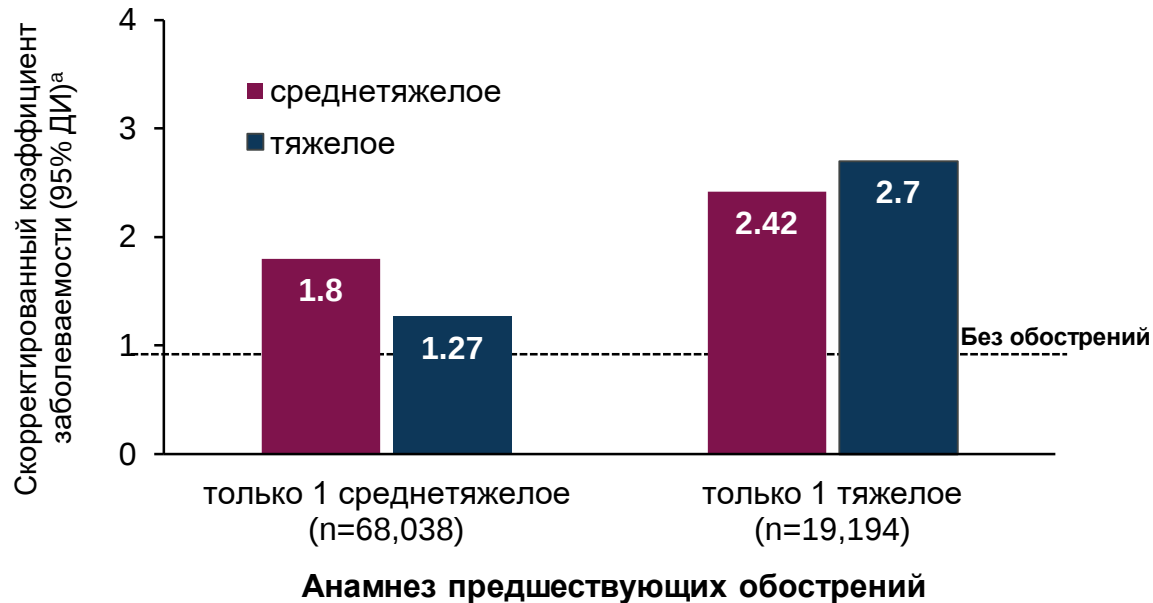
Снижение ОФВ₁ у пациентов с 1 и более тяжелым обострением



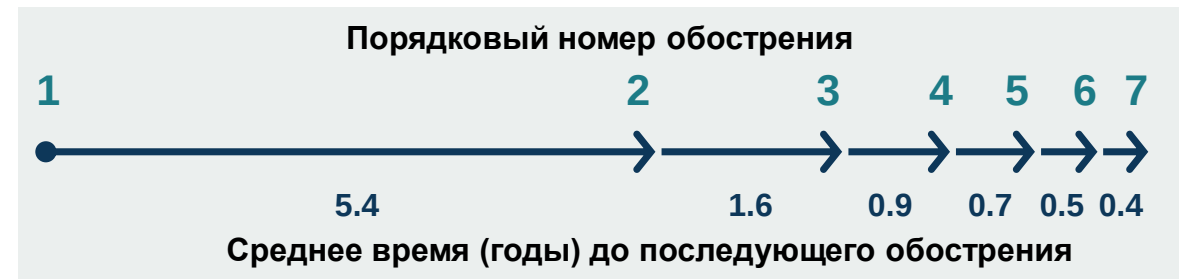
Каждое обострение ХОБЛ увеличивает частоту последующих обострений

Наибольшему риску последующих обострений были подвержены пациенты, с обострениями в анамнезе¹

Частота среднетяжелых и тяжелых обострений по сравнению с пациентами без обострений на момент включения¹



После первого тяжелого обострения **время между последующими обострениями сокращается**²



Даже 1 среднетяжелое обострение повышало риск госпитализации по поводу ХОБЛ на:

27%

Основные клинические рекомендации

- GOLD 2025 - The Global Initiative for COPD (Глобальная инициатива по ХОБЛ). Международные рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ. Доступны:

www.goldcopd.org¹

- Клинические рекомендации "Хроническая обструктивная болезнь легких" 2024 г. URL:
https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/603_3

Цели терапии ХОБЛ

- Устранение симптомов и улучшение качества жизни
- Уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений
- Замедление прогрессирования заболевания
- Снижение летальности



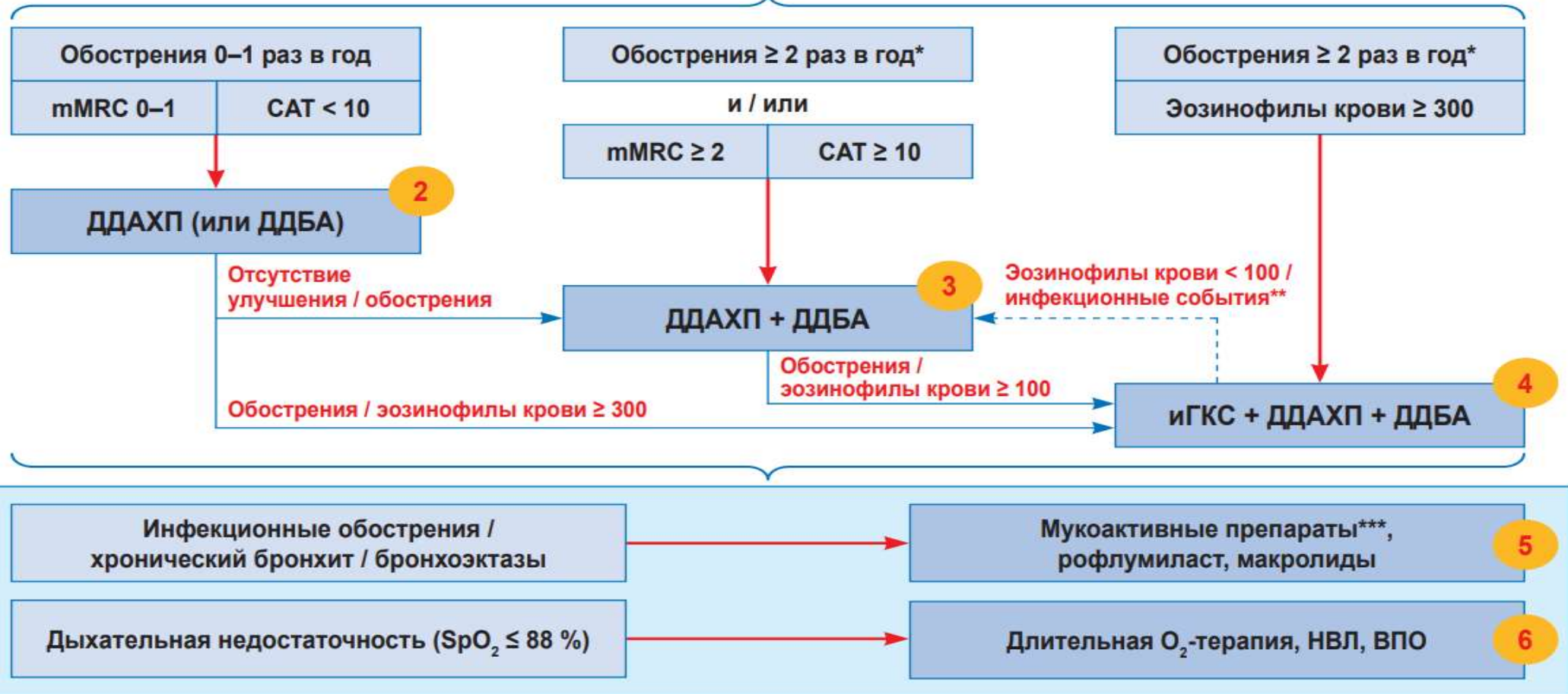
GOLD 2025: добавление ИГКС-содержащей терапии

Факторы, которые необходимо учитывать при добавлении ИГКС к бронходилататорам длительного действия (обратите внимание, что сценарий отличается при рассмотрении отмены ИГКС):		
Строго рекомендовано	Рекомендовано	Не рекомендовано
- Анамнез госпитализации(й) в связи с обострением ХОБЛ* ≥2 среднетяжелых обострения ХОБЛ в год* - Эозинофилы крови ≥ 300 клеток / мкл - Анамнез или сопутствующая бронхиальная астма*	1 среднетяжелое обострение ХОБЛ в год* - Эозинофилы крови от 100 до < 300 клеток / мкл	- Рецидивирующие пневмонии - Эозинофилы крови <100 клеток / мкл - Анамнез микобактериозов

*Несмотря на соответствующую поддерживающую терапию бронходилататорами длительного действия; Обратите внимание, что эозинофилы крови следует рассматривать как континуум; указанные значения представляют приблизительные точки отсечения; количество эозинофилов может колебаться.
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких. GOLD (Global Initiative for COPD) – глобальная инициатива по ХОБЛ, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид
From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2025. [Электронный ресурс], 10.12.2024г. URL: <http://www.goldcopd.org/>

Алгоритм терапии ХОБЛ (ФКР 2024)

- Модификация факторов риска (отказ от курения, вакцинация от респираторных инфекций, уменьшение экспозиции к внешним и домашним поллютантам)
- Немедикаментозные методы (респираторная реабилитация, физическая активность, питание и др.)
- Лечение сопутствующих заболеваний
- Обучение технике ингаляции и основам самоконтроля
- КДБА по потребности



Трехкомпонентная терапия ХОБЛ является единственной, снижающей смертность

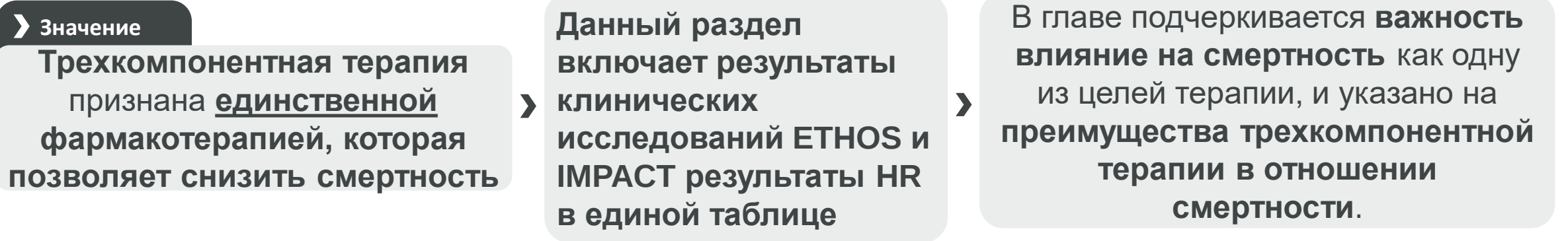


2025

GOLD 2025 включает раздел с информацией о **возможностях терапии для снижения смертности от ХОБЛ**

Терапия	РКИ*	Влияние терапии на смертность	Характеристика пациентов
Фармакотерапия			
ИГКС + ДДАХ + ДДБА	Да	Снижение HR при трехкомпонентной терапии vs двухкомпонентная бронходилатация: IMPACT: HR 0.72 (95% ДИ: 0.53, 0.99) ¹ ETHOS: HR 0.51 (95% ДИ: 0.33, 0.80) ²	Пациенты с частыми или тяжелыми обострениями в анамнезе

- Немедикаментозная терапия, снижающая смертность, включает отказ от курения, легочную реабилитацию, длительную оксигенотерапию, неинвазивную вентиляцию легких с положительным давлением и операцию по уменьшению объема легких.



*Рандомизированные клинические исследования с предварительно заданным анализом смертности (первичная или вторичная конечная точка)
GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – Глобальная инициатива по ХОБЛ; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, HR - hazard ratio – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, vs – о сравнению с, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик; ДДБА – длительнодействующие бета2-агонисты, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид
1. Lipson DA, et al. N Engl J Med. 2018;378:1671–1680; 2. Rabe KF, et al. N Engl J Med. 2020;383(1):35–48 3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD) 2025. [Электронный ресурс], 24.11.2024г. URL: <http://www.goldcopd.org/>

Будесонид/Гликопирроний/Формотерол (БРЕЗТРИ АЭРОСФЕРА) результаты эффективности и безопасности



ETHOS¹

Первичная конечная точка

- Частота умеренных/тяжелых обострений ХОБЛ

Вторичные конечные точки

- Частота тяжелых обострений ХОБЛ и время до первого умеренного/тяжелого обострения
- Смертность по любой причине
- Качество жизни и выраженность симптомов

Безопасность



KRONOS²

Первичная конечная точка

- Функция легких

Вторичные конечные точки

- Частота умеренных/тяжелых обострений ХОБЛ
- Время начала действия

Другие конечные точки

- Частота тяжелых обострения ХОБЛ

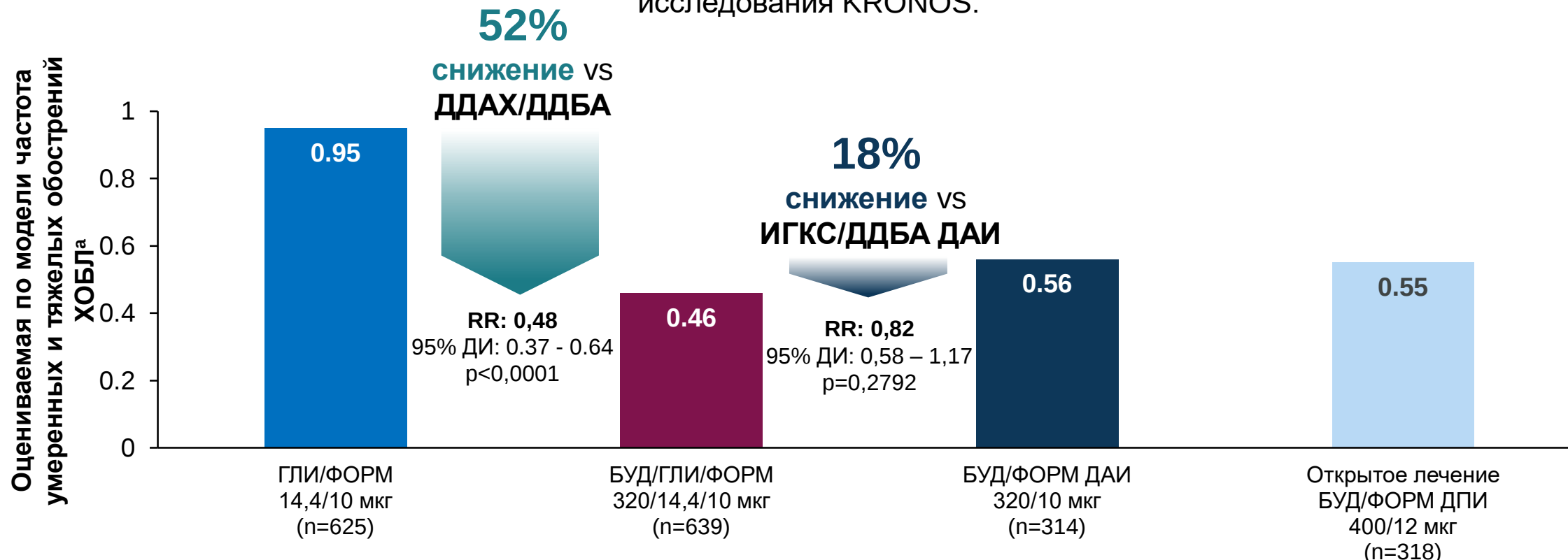
Безопасность

Терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ снижала частоту умеренных и тяжелых обострений vs ДДАХ/ДДБА – Вся популяция

KRONOS

Вторичная
конечная точка

Через 24 недели терапии **БУД/ГЛИ/ФОРМ** в общей популяции исследования KRONOS:



Терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ (320/14,4/10 мкг) увеличивала время до первого умеренного или тяжелого обострения ХОБЛ^б vs ДДАХ/ДДБА (HR: 0,593) и ИГКС/ДДБА (HR: 0,747)

Примечание: все препараты применяли 2 р/сутки. ^аВыборка mITT; ^бвремя- первое умеренное или тяжелое обострений ХОБЛ являлось конечной точкой

БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ал, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероиды, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительно действующий β_2 -агонист, vs – по сравнению с, ITT – все рандомизированные пациенты, mITT – модифицированная выборка ITT, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор, HR – hazard ratio – отношение рисков, ДИ – доверительный интервал
Ferguson GT et al. Article and supplementary appendix. *Lancet Respir Med*. 2018;6:747-758.

Терапия БУД320/ГЛИ/ФОРМ снижала риск смерти по любой причине vs ДДАХ/ДДБА при первичном и финальном анализе^{1,2}

ETHOS

Вторичная
конечная точка

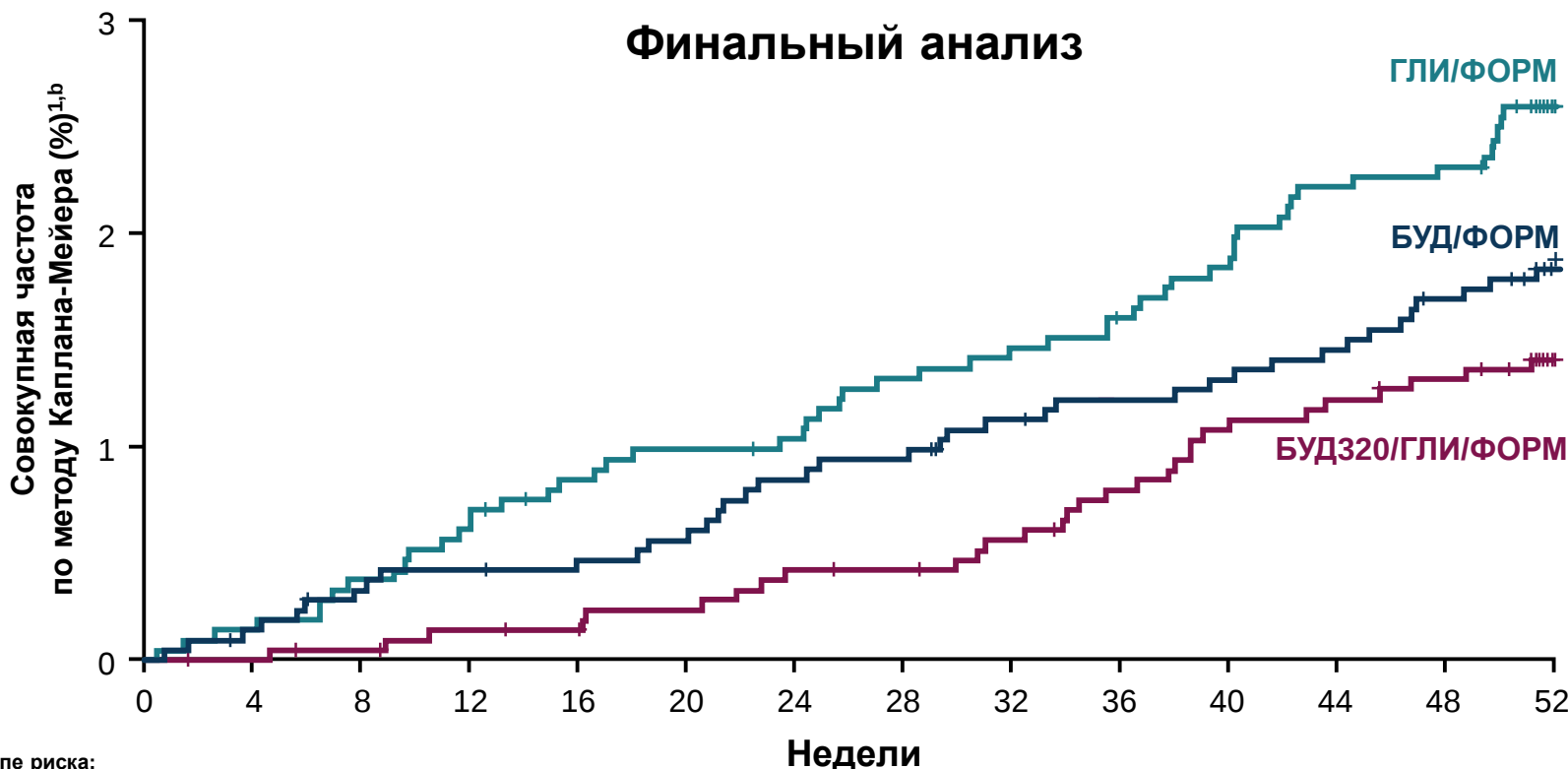
В течение 52 недель
при применении
БУД/ГЛИ/ФОРМ показано:

49%

снижение
vs ДДАХ/ДДБА^{1,c,d}
HR: 0,51; 95% ДИ: 0,33 – 0,80;
p=0.0035^a

NNT = 80* vs ДДАХ/ДДБА
(95% ДИ: 58 - 198)

28% снижению vs ИГКС/ДДБА
HR: 0,72; 95% ДИ: 0,44 – 1,16; p=0,1721



Число пациентов в группе риска:

БУД/ГЛИ/ФОРМ (320/14.4/10 мкг)	2137	2136	2134	2131	2130	2127	2123	2122	2118	2112	2106	2103	2100	2075
ГЛИ/ФОРМ (14.4/10 мкг)	2120	2117	2112	2106	2100	2097	2095	2089	2086	2082	2077	2069	2067	2045
БУД/ФОРМ (320/10 мкг)	2131	2127	2122	2120	2118	2116	2110	2108	2102	2099	2097	2094	2088	2075

Число умерших пациентов (%)

БУД/ГЛИ/ФОРМ (320/14.4/10 мкг)	1.4%
ГЛИ/ФОРМ (14.4/10 мкг)	2.6%
БУД/ФОРМ (320/10 мкг)	1.9%

***NNT = 80 Для предотвращения 1 летального исхода необходимо пролечить 80 пациентов**

Примечание: все препараты применяли 2 р/сутки.

^aР-значение для данной конечной точки считается значением без поправок, так как результаты по частоте тяжелых обострений находятся выше в иерархии оценки; ^bВыборка ИТТ; ^cпоказаны результаты с включением данных по 354 пациентам, у кого не было данных о витальном статусе на момент завершения исследования;

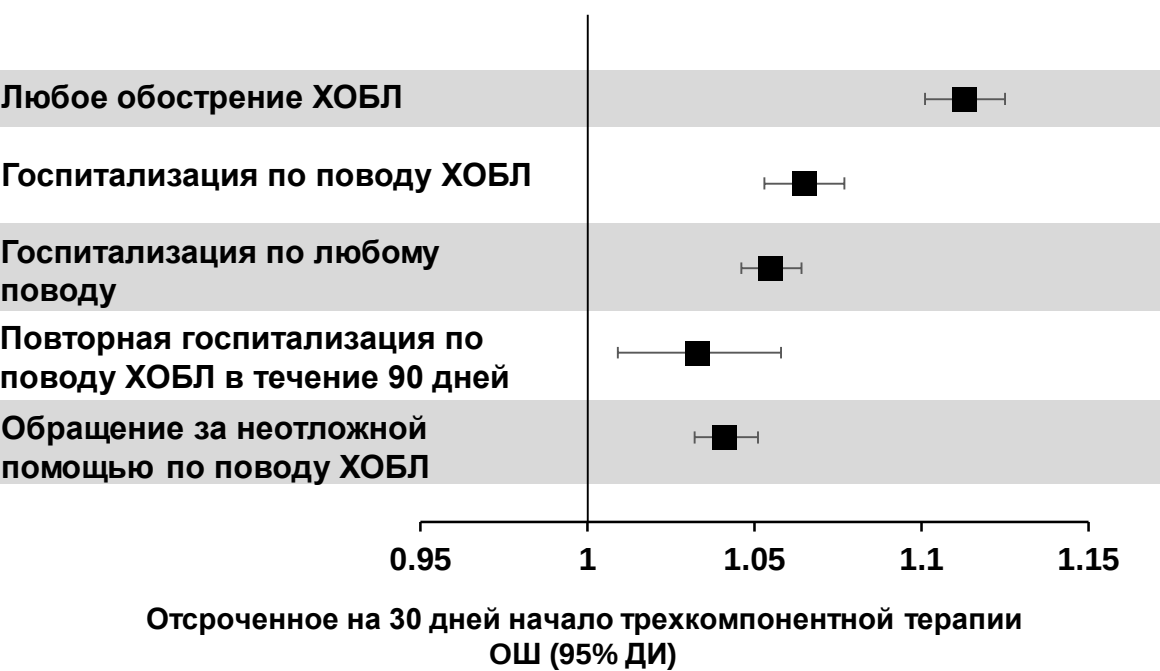
^dВключает явления во время лечения и без лечения

БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ДИ – доверительный интервал, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий β₂-агонист, ИТТ – все рандомизированные пациенты, mITT (modified intent-to-treat) – модифицированная выборка ИТТ, HR – hazard ratio – отношение рисков, NNT – number needed to treat – число пациентов, которых необходимо лечить для выявления преимущества исследуемой терапии.

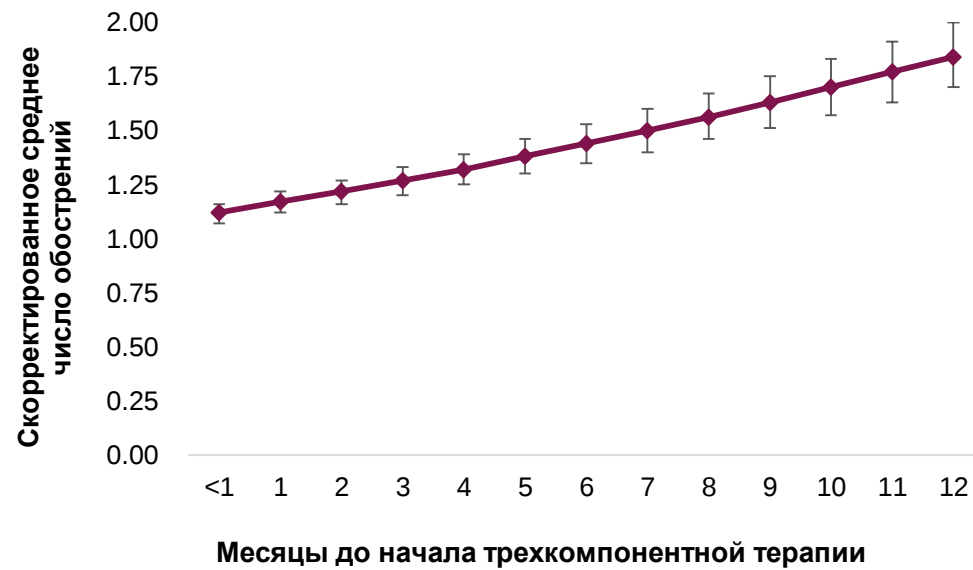
^{1,2} Adapted from Martinez FJ et al. Article and supplementary appendix. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:553-564; 2. Rabe KF et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med.* 2020;383:35-48.

Отсроченное начало трехкомпонентной терапии повышает вероятность обострений

Каждые 30 дней отсрочки начала трехкомпонентной терапии повышали на 11% вероятность развития повторного обострения ХОБЛ в течение 12 месяцев



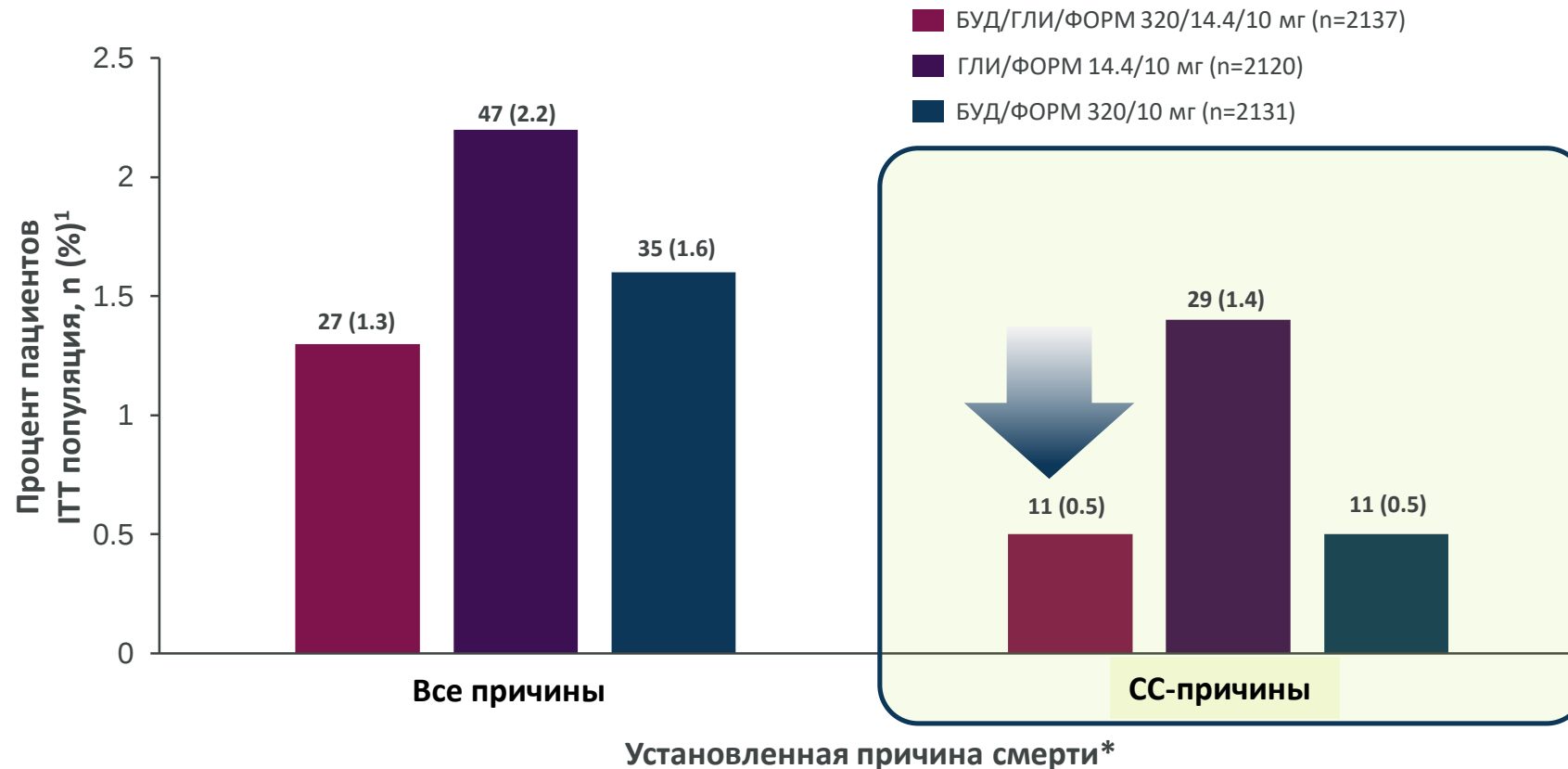
Скорректированное среднее число обострений при отсроченном на 30 дней назначении трехкомпонентной терапии



У пациентов, кому после обострения назначение трехкомпонентной терапии **было отложено на год, на 60% чаще** случались повторные **обострения** по сравнению с теми, кому такая терапия была назначена в течение 30 дней.

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, adjusted – скорректированный, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал
Tkacz et al. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:329-342

Снижение смертности при использовании БУД/ГЛИ/ФОРМ vs ДДБА/ДДАХ было в значительной степени обусловлено снижением смертности от СС причин¹



- В исследовании **ETHOS**, ~70% пациентов имели **≥1 факторов СС риска** на момент включения в исследование²



*Связанные с респираторными заболеваниями (0.3% ИТТ популяции в группах лечения БУД/ГЛИ/ФОРМ 320/14.4/10 мг, ГЛИ/ФОРМ 14.4/10 мг и БУД/ФОРМ 320/10 мг), связанные с раком (0.2%) и другие зафиксированные причины (0.5%) летальных исходов.
БУД – будесонид, ФОРМ – формотерол, ГЛИ – гликопироний, ИТТ (intent-to-treat) - все рандомизированные пациенты, ДДБА - длительнодействующий β_2 -агонист; ДДАХ – длительнодействующий антагонист мускариновых рецепторов, СС – сердечно-сосудистый
1. Martinez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564; 2. Martinez FJ, et al. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:553–564 (Suppl. Table E1)

Терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ показала эффективность и оптимальный профиль безопасности у пациентов с обострениями ХОБЛ в анамнезе



Терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ **снижала частоту умеренных и тяжелых обострений ХОБЛ** по сравнению с ДДАХ/ДДБА (ETHOS & KRONOS)^{1,2} и ИГКС/ДДБА (ETHOS)²



Терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ снижала **частоту тяжелых обострений ХОБЛ на 20% vs ИГКС/ДДБА (ETHOS)²** и на **64% vs ДДАХ/ДДБА** (р-значение без поправки 0,0026^a) (KRONOS)³



Использование БУД/ГЛИ/ФОРМ 320/1 **летального исхода по любой причине** 0,0035^b) при финальном анализе⁴

приводило к **значимому снижению риска % vs ДДАХ/ДДБА** (р-значение без поправки



Терапия БУД/ГЛИ/ФОРМ 320/14,4/10 мкг **снижала выраженность симптомов и улучшала качество жизни** в сравнении с двухкомпонентной терапией² при значимом **улучшении функции легких через 5 минут после применения**¹



Профиль безопасности терапии БУД/ГЛИ/ФОРМ был **сопоставим с профилями ГЛИ/ФОРМ и БУД/ФОРМ**. Наиболее часто регистрируемые НЯ (> 5 %) при применении комбинации БУД/ГЛИ/ФОРМ 320/14,4/10 мкг включали назофарингит, ИВДП и ухудшение течения ХОБЛ^{1,2}

БУД – будесонид, ГЛИ – гликопирроний, ФОРМ – формотерол, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИВДП – инфекции верхних дыхательных путей, НЯ – нежелательные явления, ИГКС – ингаляционный глюкокортикостероид, ДДАХ – длительнодействующий антихолинергик, ДДБА – длительнодействующий β_2 -агонист

1. Ferguson GT et al. Article and supplementary appendix. *Lancet Respir Med.* 2018;6:747-758; 2. Rabe KF et al. Article and supplementary appendix. *N Engl J Med.* 2020;383:35-48; 3. Martinez FJ. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:179-189; 4. Martinez FJ et al. Article and supplementary appendix. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:553-564.