

Pulmonologija ir alergologija

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



PIA

2019 TOMAS 3 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika ir gydymas prieš skiriant tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius (Lietuvos pulmonologų, reumatologų ir gastroenterologų sutarimas)

Molekulinė alergologija – ką reikia žinoti gydytojui praktikui?

Alergija katėms ir šunims

Novel approach to chronic cough

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

2019 TOMAS 3 Nr. 2

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

Redakcinė kolegija:

Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Ieva Bajoriūnienė, dr.
Kristina Biekšienė, dr. doc.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.
Skaidrius Miliuskas, dr. prof.
Valdonė Misevičienė, dr. doc.
Iveta Skurvydienė, dr.
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.
Laima Vaidelienė, dr. prof.
Arvydas Valavičius
Marius Žemaitis, dr. prof.

Redakcija

UAB „Vita Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas
Tel. 8 640 17599
El. paštas: zurnalas@bpg.lt
www.vitaelitera.lt

Kalbos redaktorės

Teresė Leskauskienė
Domantė Vaišvykaitė
Ieva Šelekaitė

Dizainas

Jelena Babachina

Bibliografė

Danutė Tumėnienė

Tiražas – 500 egz.

Turinys

Aktualijos

- 112 Lietuvos sveikatos mokslų universiteto atstovų patirtis Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos kongrese Lisabonoje
- 114 49-ajame Šiaurės šalių kongrese pristatyti naujausi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinikos mokslininkų atliktų astmos patogenezės tyrimų rezultatai
- 116 Pradėtas vykdyti naujas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Skirtingų eozinofilų fenotipų biologinė reikšmė sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis“

Rekomendacijos

- 118 Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika ir gydymas prieš skiriant tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius (Lietuvos pulmonologų, reumatologų ir gastroenterologų sutarimas)

Pulmonologija ir alergologija

- 123 Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika
- 126 Vaikų latentinės tuberkuliozės infekcijos aktualumas Lietuvoje
- 132 Molekulinė alergologija – ką reikia žinoti gydytojui praktikui?
- 137 Alergija katėms ir šunims

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 141 Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas epidermio augimo veiksnio tirozino kinazės inhibitoriais: Kauno klinikų patirtis
- 146 Sergančiųjų cistine fibroze 2014–2017 metų klinikinių duomenų analizė. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro patirtis
- 154 Novel approach to chronic cough
- 160 Naviko imuninės mikroaplinkos įtaka sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

Farmakoterapija

- 168 Pirfenidono veiksmingumas gydant idiopatinės plaučių fibrozės progresavimą
- 173 Ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo pagrindas
- 177 PD-L1 inhibitorius pembrolizumabas – pirmos eilės išplitusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti
- 184 Triguba terapija gydant LOPL. Klinikinių tyrimų apžvalga

Pranešimas žiniasklaidai

- 190 Svarbi žinia sergantiesiems reta reumatine liga – gauta svarbių duomenų apie vaistinį preparatą, galintį sustabdyti ligos progresavimą

Informacija

- 192 Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2018/2019 metų recenzentams
- 193 Reikalavimai autoriams

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto atstovų patirtis Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos kongrese Lisabonoje

JUSTINA ŠEMATONYTĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

2019 m. birželio 1–5 dienomis Lisabonoje (Portugalija) vyko kasmetinis Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *The European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) kongresas. Penkias dienas trukęs tarptautinis renginys subūrė daugiau nei 7000 dalyvių: tiek tiesiogiai su alergologija ir klinicine imunologija susijusių specialistų, tiek ir kitų specialybių gydytojų bei mokslininkų, besidominčių šia sritimi. Kongrese dalyvavo ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Imunologijos ir alergologijos klinikos atstovės prof. B. Šitkauskienė, doc. J. Staikūnienė, dr. E. Gasiūnienė su jaunesniosiomis klinikos rezidentėmis, o Pulmonologijos kliniką atstovavo prof. K. Malakauskas ir jaunesnioji mokslo darbuotoja Ieva Janulaitytė.

„Kur kitur mes galime pradėti atradimo kelionę, kad įgyvendintume tiksliosios medicinos metodą, jei ne Portugalijoje, kur prasidėjo atradimų amžius?“ – įžanginėje kalboje sakė EAACI prezidentė Joana Agačė (Rumunija). Renginys vyko Lisabonos parodų ir kongresų centre bei netoli esančioje arenoje, kur ir anksčiau Europos alergologų ir klinikinių imunologų draugija sėkmingai rengė susitikimus.

Pagrindinė šio kongreso mokslinės programos tema buvo precizinė, kitaip – tikslioji, individualizuota medicina esant nustatytai alergijai arba sergant astma. Būtent tikslioji medicina nagrinėja šiuolaikinį požiūrį į ligų gydymą bei prevenciją, atsižvelgiant į individualią genų, aplinkos, gyvenimo būdo įvairovę bei individualius pacientų skirtumus. Tiksliosios medicinos siekis – teisingai parinktas gydymas konkrečiam pacientui tinkamu metu. Šis gydymo

modelis gydytojui siūlo pritaikyti pacientui individualizuotas sveikatos priežiūros paslaugas ir gydymo sprendimus. Gydymo metodika parenkama atsižvelgiant į genotipą, molekulinės ir ląstelinės analizės duomenis.

Renginio metu daug dėmesio skirta mokslinei programai, vyko interaktyvios diskusijos, standinių ir žodinių pranešimų sesijos. Taip pat daug diskutuota apie eksposomos vaidmenį alerginių ligų ir astmos patogenezėje, aptarti šių ligų endotipai, diagnostikos bei gydymo naujovės, aerobiologija, biologinės terapijos perspektyvos bei šiuolaikinės priemonės, padedančios geriau suprasti alergines ir imunines ligas. Interaktyvios sesijos dalyviams suteikė galimybes diskutuoti su kitų šalių kolegomis apie skirtingose šalyse taikomą alerginių ligų gydymą ir diagnostiką. Renginyje dalyviai pristatė mokslinius tiriamuosius darbus bei pasidalijo klinikiniais atvejais – iššūkiams gydytojo praktikoje. Kongrese savo patirtimi dalijosi ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) atstovai.

Medicinos mokslų daktarė E. Gasiūnienė pristatė mokslinį tiriamąjį darbą tema „Lietuvos astmos kohortos tyrimas, pagrįstas imuniniais žymenimis“ (angl. *Clusters in Lithuanian asthma cohort study based on immune markers*, darbo vadovė prof. B. Šitkauskienė). Pranešimas sulaukė didelio susidomėjimo, diskusijų ir idėjų, kaip šia tema toliau plėtoti mokslinę veiklą. LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos jaunosios specialistės taip pat pristatė pranešimus. Vyresnioji gydytoja rezidentė R. Kavaliauskaitė dalyvavo dilgėlinės ir angioedemos klinikinių atvejų sesijoje bei pasidalijo patirtimi diagnozuojant retą Melkerseno-Rosentalio sindromą (darbo



EAACI kongreso akimirkos (iš kairės): dr. E. Gasiūnienė, prof. A. Bossios (vienas iš EAACI sekcijų pirmininkas, Švedija), prof. B. Šitkauskienė



Kongreso dalyvės LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos rezidentės (iš kairės): B. Šemeklienė, R. Kavaliauskaitė, J. Šematonytė

vadovė doc. J. Staikūnienė). Jaunesnioji gydytoja rezidentė J. Šematonytė pristatė pirminius mokslinio tiriamojo darbo rezultatus „Biologinės terapijos poveikis imuniniam atsakui gydant sunkią eozinofilinę astmą“ (angl. *Effect of Benralizumab on the immune response in patients with severe eosinophilic asthma*, darbo vadovės dr. I. Bajoriūnienė, prof. B. Šitkauskienė). Pranešimas pristatytas tematinėje sesijoje „Naujos išvalgos astmos patofiziologijoje“. LSMU MA Pulmonologijos klinikos doktorantė I. Janulaitytė pristatė naujausius duomenis, gautus vykdant eksperimentinius tyrimus doktorantūros tema. Pranešimas „Alergenų aktyvuoti eozinofilai skatina užląstelinio užpildo baltymų raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse ir jų migraciją sergant astma“ (angl. *Allergen activated eosinophils promote expression of extracellular matrix proteins in airway smooth muscle cells and induce their migration in asthma*) pristatytas stendinių pranešimų sesijoje. Pristatymas sulaukė konferencijos dalyvių susidomėjimo, vyko aktyvi diskusija tarp komisijos narių, klausytojų ir pranešėjos, analizuojant pristatomus rezultatus bei dalijantis patirtimi.

Kitąmet birželio 6–10 dienomis EAACI kviečia dalyvauti kongrese Londone (Jungtinė Karalystė). Londonas pasirinktas ne-

atsitiktinai, šis metropolis – tai medicininių tyrimų lyderis Europoje. Vis didesnis dėmesys skiriamas profilaktinei medicinai, todėl kongrese bus diskutuojama apie alerginių ligų ir astmos prevenciją. Renginio organizatoriai ragina vykdyti mokslinius darbus, nagrinėjant aplinkos rizikos veiksnius ir siekiant gerinti astmos ir alerginių ligų prevenciją. Medicinos pasaulis nuolat kinta, plėtojamas dirbtinis intelektas, didesnis dėmesys tenka genomikai, proteomikai bei metabolomikai. Naujosios technologijos suteikia galimybę tirti patofiziologinius mechanizmus ir taip gerinti astmos bei alerginių ligų profilaktiką. Tikimasi, kad ir kitąmet LSMU atstovai aktyviai pristatys savo mokslinius ir klinikinius laimėjimus pasauliniame kontekste.

Įvykęs kongresas – tai vienas pagrindinių metinių mokslo renginių, suburiančių gydytojų alergologų ir klinikinių imunologų bendruomenę bei specialistus, besidominčius naujovėmis astmos srityje. Šis tarptautinis renginys skirtas dalytis naujausiais mokslo pasiekimais gydant ir diagnozuojant astmą bei siekiant neatsilikti nuolat progresuojančiame alergologijos ir imunologijos mokslo pasaulyje. Kongrese įgyta patirtis naudinga plėtojant tyrimus, įdiegiant naujausius mokslo pasiekimus kasdienėje gydytojo praktikoje, gerinant diagnostikos ir gydymo galimybes.

49-ajame Šiaurės šalių kongrese pristatyti naujausi Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinikos mokslininkų atliktų astmos patogenezės tyrimų rezultatai

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

2019 m. birželio 12–14 dienomis Taline (Estijoje) vyko 49-asis Šiaurės šalių plaučių ligų kongresas (angl. *49th Nordic Lung Congress*). Šis renginys yra svarbiausias Šiaurės Europos respiracinės medicinos specialistams: gydytojams pulmonologams, gydytojams krūtinės chirurgams, gydytojams anesteziologams-reanimatologams, fizinės medicinos gydytojams ir fizioterapeutams, slaugytojams. Kongrese dalyvavo daugiau

kaip 400 dalyvių iš Suomijos, Švedijos, Norvegijos, Islandijos, Danijos, Estijos, Latvijos ir Lietuvos. Paskaitas skaitė žymūs lektoriai, didelis dėmesys skirtas ir pradedantiesiems. Kongreso metu analizuotos įvairios temos: kvėpavimo takų ligų epidemiologija ir jų lemiamą sveikatos bei ekonominę naštą; astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga; tuberkuliozė (ypač atspari daugeliui prieštuberkuliozinių vaistų);



Doktorantė Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė pristatė naujausius LSMU MA Pulmonologijos klinikos mokslininkų atliekamų tyrimų astmos patogenezėje rezultatus žodinių pranešimų sesijoje.

Renginys vyko Talino širdyje esančiame Kūrybiniame centre (angl. *Tallinn Creative Hub*), kuriame išlaikytas architektūros autentiškumas, o pats pastatas yra paveldosaugos objektas. Šiame pastate nuo 1913 iki 1979 m. veikė šiluminė elektrinė, pastatą išgarsinusi 1948 m. pastatytu plytiniu kaminu, kuris tuo metu buvo aukščiausias Baltijos šalyse – 102,5 metrų. Šiame pastate filmuoti ir keli Andrejaus Tarkovskio režisuoto filmo „Stalker“ kadrai.

intersticinės plaučių ligos; kvėpavimo sutrikimai miegant; plaučių vėžys; retos plaučių ligos; kvėpavimo ligų fizioterapija bei slauga ir kt. Vykdytos plenarinės sesijos, moksliniai ir satelitiniai simpoziumai, o naujausi moksliniai rezultatai respiracinės medicinos srityje pristatyti žodinių ir stendinių pranešimų sesijose. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Pulmonologijos klinikos mokslininkų atliekami darbai astmos patogenezės srityje, ypač analizuojant eozinofilinį uždegimą, neliko nepastebėti. Žodinių pranešimą apie vienkartinės mepolizumabo dozės poveikį kraujo eozinofilų skaičiui, azoto monoksido frakcijai iškvėpiamame ore (FeNO), forsuoto iškvėpimo tūriui per pirmą sekundę (FEV₁) ir bronchų epitelio gaminamiems mediatoriams, sergant sunkia nealergine eozinofiline astma (angl. *Effect of single-dose of mepolizumab on blood eosinophil count, FeNO, FEV₁ and bronchial epithelial-derived mediators in severe non-allergic eosinophilic asthma*), pristatė LSMU MA Pulmonologijos klinikos doktorantė Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė (mokslinis vadovas prof. Kęstutis Malakauskas, moksliniai bendradarbiai: Ieva Janulaitytė, Andrius Januškevičius). Tyrimo tikslas –

įvertinti eozinofilų skaičiaus kraujyje, FeNO, FEV₁, serumo interleukino (IL) 25 ir užkrūčio liaukos limfopoetino (TSLP) koncentracijų pokyčius po vienkartinės humanizuoto monokloninio antikūno prieš IL-5 mepolizumabo dozės, sergant sunkia nealergine eozinofiline astma. Daugėja duomenų, kad būtent epitelio gaminami citokinai (kurių išskyrimas paprastai siejamas su epitelio pažeida) gali turėti lemiamą įtaką sukeliant, palaikant ir keičiant lėtinio eozinofilinio uždegimo intensyvumą sergantiesiems astma. Mepolizumabas slopina IL-5, vieno pačių svarbiausių eozinofilopoetinių, prisijungimą prie eozinofilų, skatindamas jų sunaudojimą. Vis dar stinga duomenų, ar sumažėjęs eozinofilinis uždegimas gali turėti įtakos bronchų epitelio gaminamų citokinių, tokių kaip IL-25, TSLP, gamybai. Tyrimo metu nustatyta, kad jau pirmoji mepolizumabo dozė reikšmingai sumažino eozinofilų kiekį kraujyje ir pagerino plaučių funkciją, kuri vertinta pagal FEV₁, nekeisdamas FeNO. Remiantis gautais rezultatais, galima teigti, kad mažesnis eozinofilinio uždegimo aktyvumas mažina su epitelio pažeida susijusių epitelio citokinių gamybą. Pranešimas sulaukė susidomėjimo ir aktyvių mokslinių diskusijų.



Pradėtas vykdyti naujas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Skirtingų eozinofilų fenotipų biologinė reikšmė sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis“

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Pulmonologijos klinikoje 2019 m. gegužės mėn. pradėtas vykdyti Lietuvos Mokslo Tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Skirtingų eozinofilų fenotipų biologinė reikšmė sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis“ (finansavimo sutarties Nr. S-MIP-19-24). Trejų metų trukmės projektui vadovauja LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos vadovas, vyriausiasis mokslo darbuotojas prof. dr. Kęstutis Malakauskas. Tyrimas apima medicinos, biochemijos ir genetikos mokslo kryptis.

Eozinofilai yra diferencijuojamą periferinio kraujo granulocitai, kurie aktyviai dalyvauja įgimtame ir įgytame imuniniame atsake išskirdami skirtingus chemokinus, citokinus, lipidinius mediatorius ir kitus augimo veiksnius. Subrendę eozinofilai yra periferiniame kraujyje cirkuliuojančios ląstelės, tačiau esant atitinkamam signalui, jie gali migruoti į audinius, pvz., žarnyną, inkstus ar plaučius. Dėl specifinių imuninių reakcijų eozinofilų kiekis kraujyje ir audiniuose gali patikimai padidėti. Eozinofilai pasižymi specifinėmis granulėmis su kationiniais baltymais, kurie naikina patogenus, todėl ilgą laiką jiems buvo priskiriamos tik apsauginės

organizmo funkcijos. Naujausi tyrimai rodo, kad dėl eozinofilų išskiriamų mediatorių jie yra itin svarbūs ir audinių homeostazei.

Lėtinis kvėpavimo takų uždegimas, kuriame eozinofilai vaidina svarbų vaidmenį, būdingas obstrukcinėms plaučių ligoms, tokioms kaip astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL). Beveik visi sergantieji astma ir ketvirtadalis stabilios eigos LOPL sergančių pacientų pasižymi vyraujančiu eozinofiliniu kvėpavimo takų uždegimu. Eozinofilai, išskirdami mediatorius ir taip veikdami struktūrinių kvėpavimo takų ląstelių aktyvumą, sutrikdo plaučių homeostazę, o vyraujanti eozinofilija kvėpavimo takuose yra tiesiogiai susijusi su padidėjusia ligos paūmėjimo tikimybe bei intensyvesniu gydymu. Neseniai buvo nustatyti egzistuojantys skirtingi eozinofilų fenotipai – tai plaučių rezidentiniai eozinofilai, kurie nepriklauso nuo interleukino (IL) 5 ir pasižymi audinių homeostazės palaikymo funkcija, taip pat uždegiminiai eozinofilai, kurie yra stipriai aktyvuotos, nuo IL-5 priklausomos ląstelės, daugiausia įtrauktos į organizmo imuninius atsakus. IL-5 yra pagrindinis citokinas, lemiantis eozinofilų proliferaciją ir brendimą kaulų čiulpuose, migraciją į uždegimo vietą bei aktyvaciją. Eozinofilų fenotipai gali būti

atskiriami remiantis atsaku į IL-5 stimuliaciją, o vienas perspektyviausių eozinofilijos gydymo metodų yra jų skaičiaus sekinimas naudojant prieš IL-5 nukreiptą terapiją. Tačiau klinikinėje praktikoje ne visuomet pasiekama laukiamų gydymo rezultatų, o tai nulėmė poreikį išsiaiškinti atskirų eozinofilų fenotipų vaidmenį lėtinių obstrukcinių plaučių ligų patogenezėje. Todėl tyrimo tikslas – ištirti skirtingų eozinofilų fenotipų biologinę reikšmę sergant astma bei LOPL ir nustatyti galimus naujus taikinius šioms ligoms gydyti.

Vykdomas projektas yra loginis tęsinys

jau įgyvendinto mokslinio tyrimo “Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma”, kurio metu išsiaiškinta, kad eozinofilai gali prisitvirtinti prie bronchų lygiųjų raumenų ląstelių dalyvaujant paviršiaus integrinams ir taip sutrikdant jų proliferaciją ir užląstelinio užpildo baltymų gamybą. Šiuo metu vykdomame projekte nustatysime biologinius skirtumus tarp plaučių rezidentinių ir uždegiminių eozinofilų bei įvertinsime jų poveikio plaučių struktūrinių ląstelių fiziologiniam aktyvumui skirtumus sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis.

Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika ir gydymas prieš skiriant tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius (Lietuvos pulmonologų, reumatologų ir gastroenterologų sutarimas)

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION PRIOR TO ADMINISTRATION OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA INHIBITORS (A CONSENSUS OF LITHUANIAN PULMONOLOGISTS, RHEUMATOLOGISTS AND GASTROENTEROLOGISTS)

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS PULMONOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS REUMATOLOGŲ ASOCIACIJA
LIETUVOS GASTROENTEROLOGŲ DRAUGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹ (REDAKTORIUS), SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, EDVARDAS DANILA², ROLADAS ZABLOCKIS², ASTA BARANAUSKAITĖ³, IRENA BUTRIMIENĖ⁴, JUOZAS KUPČINSKAS⁵, JONAS VALANTINAS⁶

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, ³LSMU MA Reumatologijos klinika, ⁴VU MF Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, ortopedijos, traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, ⁵LSMU MA Gastroenterologijos klinika, ⁶VU MF Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Santrauka. Sergantieji lėtinėmis uždegiminėmis ligomis (reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, psoriaze ir psoriazinio artritu, Krono liga, opinio kolitu) ir vartojantys tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitorius (infliksimabą, etanerceptą, adalimumabą, golimumabą, certolizumabo pegolį) turi iki 10 kartų didesnę aktyvios tuberkuliozės (TB) riziką. Todėl, prieš pradėdant gydymą TNF- α inhibitoriumi, pacientą būtina iširti dėl galimos latentinės tuberkuliozės infekcijos (LTBI) ir aktyvios TB. Diagnozuojant LTBI, prevencinis gydymas skiriamas visiems pacientams, kuriems planuojamas gydymas TNF- α inhibitoriumi.

Reikšminiai žodžiai: latentinė tuberkuliozės infekcija, tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriai, prevencinis gydymas.

Summary. Patients with chronic inflammatory diseases (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis and psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis) receiving concomitant treatment with tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) have up to 10 times greater risk of developing active tuberculosis (TB). Therefore, patients should be evaluated for potential latent tuberculosis infection (LTBI) and active TB before initiating therapy with TNF- α inhibitors. Once LTBI is diagnosed, preventive treatment should be administered to all patients who are undergoing treatment with a TNF- α inhibitor.

Keywords: latent tuberculosis infection, tumor necrosis factor alpha inhibitors, preventive treatment.

IVADAS

Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTBI) yra būklė, kuriai būdingas nuolatinis imuninis atsakas į stimuliaciją *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) antigenais, nesant klinikinių aktyvios tuberkuliozės

(TB) požymių. Šis imuninis atsakas gali būti tiriamas tuberkulino arba interferono- γ išskyrimo mėginiais. Svarbu žinoti, kad patvirtintas (teigiamas) imuninis atsakas į *M. tuberculosis* antigeną(-us) nerodo, kad tiriamojo organizme yra gyvų tuberkuliozės mikobak-

terijų, o tik patvirtina tokią tikimybę. Tačiau teigiamo atsako nebuvimas beveik paneigia tikimybę, kad žmogaus organizme yra gyvų tuberkuliozės mikobakterijų.

Manoma, kad pasaulyje yra 1,7 mlrd. žmonių, kuriems yra LTBI, o tai sudaro ketvirtadalį Žemės gyventojų. Šalyse, kuriose TB paplitimas yra didelis, vykdoma *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcinacija, LTBI paplitimas gali siekti net 40 proc. Manoma, kad Lietuvoje gyventojų, kuriems yra LTBI, skaičius siekia 700 000–800 000.

4–6 proc. žmonių per visą jų gyvenimą LTBI progresuoja į aktyvią *M. tuberculosis* infekciją. Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, vartojantiems intraveninius narkotikus, LTBI progresavimo į aktyvią TB rizika yra vidutinė – 1,3–3 kartus didesnė, palyginus su asmenimis be rizikos veiksnių. O asmenims, kuriems yra LTBI, užsikrėtusiems žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV), vartojantiems imunosupresinius vaistus (pvz., gliukokortikoidus, tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitorius), sergantiems silikoze arba esant potuberkulioziniam radiologiniams pokyčiams plaučiuose – ši rizika yra didelė – 3–10 kartus didesnė, palyginus su asmenimis be rizikos veiksnių. Todėl pacientai, sergantys lėtinėmis uždegiminėmis ligomis (reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, psoriaze ir psoriazinu artritu, Krono liga, opiniu kolitu) ir kuriems planuojamas gydymas TNF- α inhibitoriumi (infliksimabu, etanerceptu, adalimumabu, golimumabu, certolizumabo pegoliu), turi būti ištirti dėl galimos latentinės ir aktyvios *M. tuberculosis* infekcijos. Diagnozavus LTBI, visiems jiems skirtinas prevencinis gydymas.

TNF- α yra labai svarbus granulomų, kaip imuninio gynybinio atsako prieš *M. tuberculosis* infekciją formavimui, taip apribojant infekcijos plitimą (diseminaciją). Vartojant TNF- α inhibitorius, sumažėja TNF- α koncentracija organizme, o tai lemia granulomų struktūros vientisumo praradimą ir infekcijos išplitimą. Dažnai TB pasireiškia atipiškai ne plaučių (60 proc. atvejų) arba diseminuota (25 proc. atvejų) infekcijos forma, o šių pacientų mirštamumas siekia net 17 proc. *M. tuberculosis* infekcijos reaktyvacija, ypač vartojant infliksimabą, dažniausiai įvyksta per pirmus 3–6 gydymo mėnesius. Vėliau išsivysčiusi aktyvi TB gali būti dėl vėlyvos reaktyvacijos arba naujai įgytos *M. tuberculosis* infekcijos. Gydant etanerceptu arba adalimumabu, laiko mediana yra 3–4 kartus ilgesnė negu gydant infliksimabu ir dažniau susijusi su *de novo* reinfekcija *M. tuberculosis*. Vartojančiųjų infliksimabą arba adalimumabą TB rizika yra 3–4 kartus didesnė nei vartojančiųjų etanerceptą. Jei kartu su TNF- α inhibitoriumi skiriamas ir imunosupresinis gydymas azatioprinu arba metotreksatu, TB rizika padidėja net 13 kartų. Todėl, esant didelei TB rizikai, tačiau būtinybei skirti biologinį gydymą, tikslinga pasirinkti etanerceptą arba kito veikimo mechanizmo biologinį vaistą.

Pirmosios Lietuvos rekomendacijos apie TB prevenciją ir gydymą, skiriant TNF- α inhibitorius, buvo publikuotos 2011 m. Per šį laikotarpį pasirodė naujos Pasaulio sveikatos organizacijos parengtos LTBI diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, specialius leidinius, skirtus TB, tarp jų ir LTBI, parengė Europos respiratologų draugija bei Amerikos krūtinės draugija kartu su Amerikos infekcinių ligų draugija. Be to, Lietuvoje sukaupta pakankama pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas TNF- α inhibitoriais, gydymo patirtis. Todėl atsirado poreikis papildyti ankstesnes rekomendacijas nauja mokslinė ir klinikinė informacija.

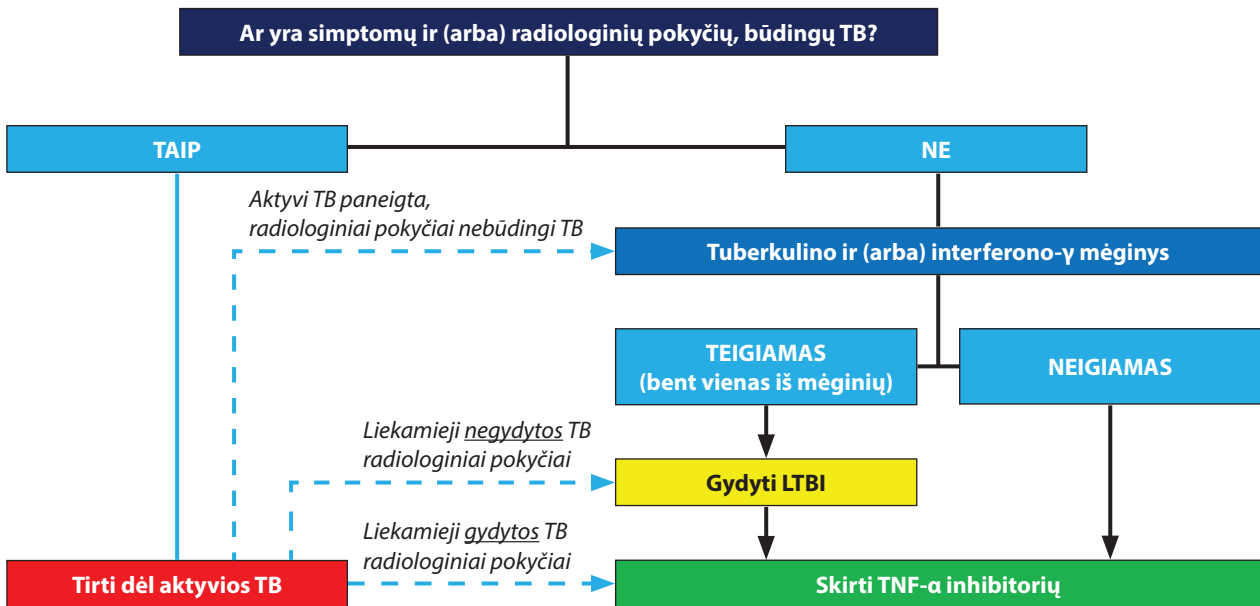
LATENTINĖS TUBERKULIOZĖS INFEKCIJOS DIAGNOSTIKA

Bendrieji principai. Kadangi pacientams, vartojantiems TNF- α inhibitorių, egzistuoja neabejotina reaktyvavimo arba aktyvios TB rizika, prieš pradėdant gydymą šiais vaistais, visi pacientai turi būti konsultuojami gydytojo pulmonologo dėl galimos LTBI, o esant klinikinėms prielaidoms – tiriami dėl aktyvios TB (1 pav.). Dėl to reikia įvertinti tokius paciento skundus, kaip kosulys, skrepliavimas, kraujo iškosėjimas, karščiavimas, naktinis prakaitavimas, silpnumas, krūtinės skausmas, dusulys, svorio kritimas. Renkant anamnezę, reikia atkreipti dėmesį į tai, ar pacientas yra sirgęs aktyvia TB, ar jam buvo baigtas visas prieštuberkuliozinio gydymo kursas, ar gydymas buvo nutrauktas anksčiau laiko, ar pacientas niekada negydytas; ar buvo patvirtintas kontaktas su TB sergančiais asmenimis; ar skiriamas imunosupresinis gydymas; ar atlikta BCG vakcinacija; ankstesnių tuberkulino ir interferono- γ išskyrimo mėginių rezultatai. Visiems pacientams, kuriems planuojamas gydymas TNF- α inhibitoriumi, reikia atlikti dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenogramas. Radus pokyčių, pagal kuriuos galima įtarti specifinius tuberkuliozinius pokyčius, gydytojas pulmonologas sprendžia dėl krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos atlikimo. Kiekvienam pacientui, kuriam įtariama aktyvi *M. tuberculosis* infekcija (yra klinikinių simptomų, krūtinės ląstos radiologinių pokyčių), mikrobiologiškai turi būti tiriami kvėpavimo takų biologiniai mėginiai: skrepliai, aspiratas iš bronchų, bronchoalveolinio lavažo skystis, bronchų arba plaučių audinio biopsatas.

Įtariant ne plaučių TB, atliekami atitinkamo organo arba sistemos diagnostiniai tyrimai.

LTBI diagnostiniai mėginiai. Daugelį metų **tuberkulino mėginys** buvo pagrindinis LTBI diagnostinis metodas. Tuberkulinas yra išgryninto baltymo derivatas, išskirtas iš *M. tuberculosis* kultūros, turintis įvairių antigenų, bendrų *M. tuberculosis* ir kitoms mikobakterijoms, iš dalies ir BCG vakcinai. Todėl mėginio specifiškumas nėra aukštas, pvz., vakcinuotiems nuo TB tuberkulino mėginio specifiškumas yra tik 60 proc. Tačiau praėjus daugiau kaip 10 metų po

Rekomendacijos



1 pav. Latentinės tuberkuliozės infekcijos (LTBI) diagnostikos ir gydymo algoritmas prieš skiriant tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF-α) inhibitorių

- Tuberkulino mėginys laikomas teigiamu, kai sukietėjimo skersmuo ≥ 10 mm, esant paciento imunosupresinei būklei – ≥ 5 mm.
- Jei tuberkulino mėginys yra neigiamas, tačiau yra didelė rizika LTBI progresuoti į aktyvią tuberkuliozę (TB) (pvz., vartoja imunosupresinius vaistus), atlikti interferono- γ išskyrimo mėginį.
- Jei tuberkulino mėginys yra teigiamas, tačiau neseniai buvo atlikta BCG vakcinacija (< 10 m.), atlikti interferono- γ išskyrimo mėginį.
- Įtariant aktyvią TB, atliekama krūtinės ąstos kompiuterinė tomografija, skreplių tyrimas dėl TB, prireikus – bronchoskopija ir bronchų sekreto, bronchoalveolinio lavažo skysčio mikrobiologinis tyrimas dėl TB, plaučių audinio biopsija.
- Gydytos TB atveju privaloma turėti dokumentus iš gydymo įstaigos, patvirtinančius skirtą gydymą, jo trukmę ir išeitį.

BCG vakcinacijos, jos poveikis imuniniam atsakui į tuberkuliną mažėja. Mėginio specifiškumą mažina netuberkuliozės mikobakterijų infekcija, galimi klaidingai teigiami rezultatai dėl anksčiau atlikto tuberkulino mėginio stimuliuojamojo poveikio (angl. *booster effect*). Tuberkulino mėginio jautrumas asmenims, kuriems anksčiau buvo diagnozuota ir gydyta TB, yra aukštas – 95–98 proc. Tačiau mėginio jautrumas yra žemesnis vartojantiems imunosupresinius vaistus (pvz., prednizolono > 15 mg/d. ≥ 4 sav., TNF- α inhibitorių), asmenims, neseniai infekuotiems *M. tuberculosis* (iki 6–8 sav.), esant išplitusiai arba diseminuotai TB, neseniai vakcinuotiems priešvirusine vakcina. Mėginio jautrumą mažina asmens nepakankama mityba, esanti ŽIV infekcija, nesena virusinė arba bakterinė infekcija. Taip pat galimos tuberkulino mėginio atlikimo klaidos, jo rezultatų vertinimo subjektyvumas.

Tuberkulino mėginys suaugusiems atliekamas naudojant 5 TV tuberkuliną. Labai svarbu teisingai atlikti bei įvertinti mėginį. Tuberkulinas išvirškšamas į delninio dilbio, paprastai kairiojo, paviršiaus vidurinę trečdalį tarp odos sluoksnių, naudojant 0,36 mm arba 0,46 mm skersmens (26G ar 28G) adatą su švirkštu, tiksliai sušvirškšiant 0,1 ml tuberkulino. Jei injekcija atliekama teisingai, susidaro 6–10 mm skersmens odos pakilimas. Tuberkulino mėginys vertinamas po 48–72 val. Pacientas turi būti informuotas, kad injekcijos

vieta iki vertinimo turi būti išlaikoma švari, nedrėkinama, oda nedirginama, nekasoma ir pan. Vertinimas atliekamas esant geram apšvietimui, tiriamojo ranka šiek tiek sulenkta per alkūnę. Po apžiūros palpacijos būdu vertinamas sukietėjimas (induracija) – pakeltas, sukietėjęs odos plotas ar patinimas. Sukietėjimo skersmuo matuojamas skersai dilbio ašies (įvertinama milimetrais). Eritema (paraudimas) nevertinami. Mėginys laikomas teigiamu, kai sukietėjimo skersmuo ≥ 10 mm, esant paciento imunosupresinei būklei – ≥ 5 mm.

LTBI diagnostikai taip pat naudojami **interferono- γ išskyrimo mėginiai**: QuantiFERON®-TB Gold Plus (Qiagen, Hildenas, Vokietija) ir T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdonas, Jungtinė Karalystė), kai, stimuliuojant specifiniais *M. tuberculosis* antigenais, tiriamas interferono- γ išskyrimas visame kraujo mėginyje arba selektyviai T-limfocitų. Atliekant interferono- γ išskyrimo mėginius, rečiau pasitaiko klaidingai neigiamų rezultatų nei atliekant tuberkulino mėginį. Tačiau, neturint „auksinio“ LTBI diagnostinio mėginio, sudėtinga įvertinti tikrąjį interferono- γ išskyrimo mėginių jautrumą.

Šiuo metu Lietuvoje atliekamas QuantiFERON®-TB Gold Plus mėginys, kuris yra naujesnė QuantiFERON®-TB Gold-in Tube mėginio versija, papildyta antigenais, sukeliančiais ne tik CD4 T-limfocitų, bet ir CD8 T-limfocitų atsaką. Tuo tikslu naudojamas peptidų mišinys, kuris imituoja ESAT-6 ir CFP-10 proteinus,

būdingus *M. tuberculosis* bakterijoms. Šių proteinų – ESAT-6 ir CFP-10 – nėra BCG vakcinoje ir daugumoje netuberkuliozės mikobakterijų, išskyrus *M. kansasii*, *M. szulgai* ir *M. marinum*. Asmenims, kurie buvo skiepyti BCG vakcina, QuantiFERON®-TB Gold Plus mėginys pasižymi didesniu specifiškumu (98 proc.), palyginus su tuberkulino mėginiu (60 proc.), kai anksčiau nevakcinuotiems asmenims abiejų mėginių specifiškumas yra vienodai aukštas.

Svarbu žinoti, kad nei tuberkulino, nei interferono- γ išskyrimo mėginiai nepadedą atskirti aktyvios TB nuo LTBI.

Diagnozės formulavimas ir kodavimas. Greta LTBI diagnozės nurodomi ir metai, kai buvo baigtas visas LTBI gydymo kursas. Svarbu žinoti, kad LTBI sergantis asmuo nėra registruojamas kaip sergantis aktyvia TB, t. y. nėra TB atvejis.

- Latentinė tuberkuliozės infekcija (2019 m.) (*Infectio tuberculosis latens*), R76.1.

LATENTINĖS TUBERKULIOZĖS INFEKCIJOS GYDYMAS

LTBI gydymas skiriamas tik vieną kartą gyvenime, siekiant sumažinti *M. tuberculosis* infekcijos reaktyvacijos galimybę. Nustatyta, kad LTBI gydymas vidutiniškai 65 proc. sumažina TB reaktyvacijos riziką, palyginus su asmenimis, kuriems prevencinis gydymas nebuvo skirtas. Tačiau šis gydymas neapsaugo nuo pakartotinio užsikrėtimo *M. tuberculosis*. Asmenims, kuriems anksčiau buvo pabaigtas visas aktyvios TB gydymas, LTBI gydymas vėliau neskiriamas.

LTBI gydymą skiria gydytojas pulmonologas. LTBI gydyti galima vienu ar dviem vaistais nuo TB (1 lentelė). Dėl trumpesnės gydymo trukmės, geresnio vaistų

vartojimo režimo laikymosi, esant panašiam gydymo veiksmingumui bei toksiškumui (palyginus su izoniazido 6 mėn. gydymo kursu), rekomenduojama skirti 3 mėn. trukmės gydymą izoniazidu su rifampicinu. Gydymą TNF- α inhibitoriumi galima pradėti iš karto pradėjus LTBI gydymą. Esant abejonių dėl vaistų nuo TB toleravimo, TNF- α inhibitorių galima skirti vėliau, praėjus 1–2 savaitėms nuo LTBI gydymo pradžios.

Sunkiausias ir santykinai dažnas vaistų nuo TB sukeltas nepageidaujamas poveikis yra hepatitas. Vartojant kartu izoniazidą ir rifampiciną, hepatitas pasitaiko maždaug 3 proc. atvejų. Dažniausiai pasitaiko vyresniems kaip 35 metų amžiaus asmenims, piktnaudžiaujantiems alkoholiu, sergantiems arba sirgusiems virusiniu hepatitu, vartojantiems kitus hepatotoksiškai veikiančius vaistus. Hepatitas diagnozuojamas, kai kraujo alanininės aminotransferazės (ALT) arba asparagininės aminotransferazės (AST) aktyvumas padidėja tris kartus daugiau nei viršutinė normos riba ir yra klinikinių hepatito simptomų (dispepsija, pilvo skausmas, gelta, tamsus šlapimas, apetito sumažėjimas ir kt.) arba AST aktyvumas padidėja penkis kartus daugiau nei viršutinė normos riba. Diagnozavus hepatitą, būtina nutraukti izoniazido ir (arba) rifampicino skyrimą. Būklei pagerėjus ir AST aktyvumui esant mažesniau kaip dviguba viršutinė normos riba, reikėtų spręsti dėl LTBI gydymo atnaujinimo.

PACIENTO STEBĖSENA GYDANT TUMORO NEKROZĖS FAKTORIAUS ALFA INHIBITORIUMI

Dėl galimos TB reaktyvacijos arba infekavimo *M. tuberculosis* būtina atidžiai stebėti galimus aktyvios infekcijos klinikinius simptomus, ypač ankstyvuojų gydymo TNF- α inhibitoriumi laikotarpiu. Pradėjus

1 lentelė. Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymo režimai

	Pirmaeilis gydymas	Antraeilis gydymas	
	Izoniazidas ir rifampicinas	Izoniazidas	Rifampicinas
Suaugusiųjų dozė	Izoniazidas: 5 mg/kg/d. (maksimali paros dozė – 300 mg) Rifampicinas: 10 mg/kg/d. (maksimali paros dozė – 600 mg)	5 mg/kg/d., maksimali paros dozė – 300 mg vaistą vartojant kasdien	10 mg/kg/d., maksimali paros dozė – 600 mg
Gydymo trukmė	3 mėn.	6 mėn.	4 mėn.
Dažniausi nepageidaujami poveikiai	Hepatitas Periferinis neuritas Bėrimas Trombocitopenija	Hepatitas Periferinis neuritas	Hepatitas Bėrimas Trombocitopenija
Pastabos	<ul style="list-style-type: none"> • Kas mėnesį tirti kepenų fermentus • Rekomenduojama vartoti pirodoksino 25–50 mg/d. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kas mėnesį tirti kepenų fermentus • 9 mėn. trukmės gydymą izoniazidu galima skirti esant plaučių fibroziniams pokyčiams • Rekomenduojama vartoti pirodoksino 25–50 mg/d. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kas mėnesį tirti kepenų fermentus • Tik rifampicinas skirtinas buvus kontaktui su sergančiuoju izoniazidui atsparia tuberkulioze arba pasireiškus hepatotoksišiam izoniazido poveikiui

Rekomendacijos

skirti TNF- α inhibitorių, krūtinės ląstos rentgenogramos turi būti atliekamos po 6 mėn. nuo gydymo pradžios, po to – vieną kartą per metus. Pasireiškus galimiems aktyvios TB simptomams, krūtinės ląstos rentgenograma atliekama neatidėliotinai.

Gydant TNF- α inhibitoriais, tuberkulino arba interferono- γ išskyrimo mėginių diagnostinė vertė nežinoma, todėl LTBI diagnostikai jie neatliekami.

Įtarus aktyvią TB, pacientas nukreipiamas gydytojo pulmonologo konsultacijai, o gydymas TNF- α inhibitoriumi sustabdomas iki jos paneigimo. Jei diagnozuojama aktyvi TB, gydymas TNF- α inhibitoriumi nutraukiamas ir skiriamas gydymas pagal Lietuvoje galiojančias TB gydymo rekomendacijas. Gydymas TNF- α inhibitoriumi gali būti atnaujinimas tik baigus visą aktyvios TB gydymo kursą.

Kadangi TNF- α inhibitorių vartojimas didina ir netuberkuliozės mikobakterijų infekcijos riziką, nuštačius šią infekciją, gydymas TNF- α inhibitoriumi sustabdomas. Ar atnaujinti gydymą TNF- α inhibitoriumi, sprendžiama individualiai.

LITERATŪRA

1. **Abubakar I, Drobniowski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al.** Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(10):1077–88.
2. **Ai JW, Ruan OL, Liu QH, Zhang WH.** Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016; 5(2):e10.
3. **Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al.** The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α antagonist: a meta-analysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol.* 2015; 42(12):2229–37.
4. **Arstikyte I, Butrimiene I, Zablockis R, Venalis A.** The value of the Quantiferon TB Gold test in the identification of latent tuberculosis in rheumatic patients before treatment with TNF- α blockers in Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics. *Scan J Rheumatol.* 2014; 43 (s127):44–45.
5. **Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al.** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(Suppl 2):S10–S20.
6. **Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, et al.** First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J.* 2016; 48(5):1411–9.
7. **Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al.** QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009; 33(3):586–93.
8. **BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment.** British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax.* 2005; 60(10):800–5.
9. **Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al.** Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(3):522–8.
10. **Dutta NK, Karakousis PC.** Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014; 78(3):343–71.
11. **Edwards A, Gao Y, Allan RN, Ball D, de Graaf H, Coelho T, et al.** Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon-gamma release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax.* 2017; 72(10):946–9.
12. **Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F, et al.** Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16(6):501–12.
13. **Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G.** Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assays: an update on the accuracy, cut-off stratification, and new potential immune-based approaches. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 91:24–31.
14. **Houben RM, Dodd PJ.** The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016; 13(10):e1002152.
15. **Iannone F, Cantini F, Lapadula G.** Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 91:41–6.
16. **Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al.** Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2):111–5.
17. **Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Lagan B, Gatta L, et al.** Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2014; 46(7):547–54.
18. **Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A, Butrimienė I, Baranauskaitė A, Nargėla RV, ir kt.** Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas). *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(3):187–91.
19. **Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al.** Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:16076.
20. **Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, et al.** Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. *Intest Res.* 2018; 16(1):4–16.
21. **Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, et al.** Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 2: management. *Intest Res.* 2018; 16(1):17–25.
22. **Rendon A, Goletti D, Matteelli A.** Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editors. *Tuberculosis (ERS Monograph).* Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p. 381–98.
23. **Shim TS.** Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Intest Res.* 2014; 12(1):12–9.
24. **Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al.** The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; 36(5):1185–206.
25. **US Preventive Services Task Force.** Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016; 316(9):962–9.
26. **Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, et al.** Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):37–42.
27. **Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, Wu WK, Tam LS, Lee N, et al.** Effect of immunosuppressive therapy on interferon- γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71(1):64–72.
28. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018.
29. **World Health Organization.** Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
30. **Zablockis R, Danila E, Miliauskas S, Malakauskas K, Davidavičienė E, Vasiliauskienė E, ir kt.** Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilnius; 2018.
31. **Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al.** Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017; 7(3):e012567.

Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika

DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

ASTRA VITKAUSKIENĖ

LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Santrauka. Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTI) yra subklinikinė *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) infekcija be klinikinių, bakteriologinių arba radiologinių ligos požymių. Šiuo metu yra dvi LTI nustatymo galimybės: odos tuberkulino testas (OTT) ir gama interferono atpalaidavimo tyrimai (GIT). Tiek OTT, tiek GIT prognozuojamos reikšmės yra ribotos, o jų naudingumas apsiriboja asmenų, kuriems būtų reikalingas profilaktinis gydymas, nustatymu. OTT ir GIT yra priimtini, tačiau netobuli testai ir nė vienas iš šių testų negali tiksliai atskirti LTI nuo aktyvios tuberkuliozės infekcijos, atskirti reaktyvaciją nuo reinfekcijos, ar tiksliai numatyti progresavimą nuo LTI iki aktyvios ligos. LTI diagnostika yra kaip papildomas testas, tuberkuliozės diagnozė turi būti nustatoma tiksliai remiantis klinikiniais, radiologiniais bei mikrobiologiniais duomenimis.

Reikšminiai žodžiai: latentinė tuberkuliozės infekcija, odos tuberkulino testas, gama interferono atpalaidavimo tyrimai.

Summary. Latent tuberculosis infection (LTBI) is a subclinical infection with *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) without clinical, bacteriological, or radiological evidence of the disease. There are currently two options for LTBI diagnosis: tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assays (IGRA). Both TST and IGRA have limited predictive values, and their usefulness is restricted to the identification of those who would potentially benefit from preventive therapy. TST and IGRA are acceptable, but imperfect tests and neither test can accurately differentiate between LTBI and active TB, distinguish reactivation from reinfection, or accurately predict progression from LTBI to active disease. Diagnostics of LTI is an additional test, and the diagnosis of tuberculosis should be based on clinical, radiological and microbiological findings.

Keywords: latent tuberculosis infection, tuberculin skin test, interferon-gamma release assays.

ĮVADAS

Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTI) yra subklinikinė *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) infekcija be klinikinių, bakteriologinių arba radiologinių ligos požymių. Manoma, kad trečdalis pasaulio gyventojų (beveik du milijardai žmonių visame pasaulyje) yra infekuoti *M. tuberculosis* ir yra didelis galimos tuberkuliozės infekcijos atvejų rezervuaras. Aktyvi liga išsivysto 10 proc. infekuotų asmenų, dažniausiai per dvejus metus nuo užsikrėtimo. Latentinė infekcija dažniau suaktyvėja susilpnėjus asmens imuniniam atsakui, t. y. sergant žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija, netinkamai maitinantis, vartojant steroidus, arba kitus imuninę sistemą slopinamuosius vaistus, taip pat vyresniame amžiuje. LTI nustatymas yra svarbi visuotinės tuberkuliozės kontrolės priemonė ir sudaro svarbią Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) plano sustabdyti tuberkuliozės infekcijos plitimą dalį. Idealus LTI diagnozės nustatymo testas turėtų atitikti šiuos kriterijus:

1. Didelis jautrumas visose rizikos grupėse.
2. Didelis specifiškumas, nepaisant *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcinacijos ir kontaktų su aplinkoje esančiomis ne *M. tuberculosis* rūšies mikobakterijomis.
3. Patikimumas ir stabilumas laiko atžvilgiu.

4. Objektyvūs teigiamo rezultato prieinamumo ir lengvo vertinimo kriterijai.
5. Galimybė išaiškinti neseniai užsikrėtusius asmenis, kuriems padidėja aktyvios tuberkuliozės progresavimo rizika.

LTI DIAGNOSTIKOS GALIMYBĖS

Šiuo metu yra dvi LTI nustatymo galimybės: odos tuberkulino testas (OTT) ir gama interferono atpalaidavimo tyrimai (GIT).

Odos tuberkulino testas

LTI ilgus dešimtmečius buvo diagnozuojama atliekant standartinį OTT, kuomet į odą sušvirkščiamas išgrynintas tuberkulino baltymo derivato, kuris sukelia uždelstą padidėjusio jautrumo reakciją, dėl kurios injekcijos vietoje susiformuoja sukietėjimas. Reakcijos pikas matomas po 48–72 val. Baltymo derivato sudėtyje yra daugiau nei 200 antigenų, kuriuos turi ir kitos mikobakterijos, todėl šis testas turi keletą apribojimų, susijusių su jo jautrumu ir specifiškumu. Testas gali būti teigiamas žmonėms, kurie anksčiau buvo skiepijami BCG vakcina, arba kurie turėjo kontaktą su kitomis, t. y. ne *M. tuberculosis* mikobakterijų rūšimis. Praėjus 12 savaičių po BCG vakcinacijos, 90 proc. asmenų tuberkulino injek-

Pulmonologija ir alergologija

cijos vietoje sukietėjimo skersmuo būna ≥ 10 mm. Jei vakcinacija atlikta kūdikystėje, reakcija paprastai išnyksta per vienerius metus. Jei BCG buvo skiriama po pirmųjų gyvenimo metų, daugumai pacientų tuberkulino reakcijos gali išlikti 1–5 metus, o kai kuriais atvejais tuberkulino reaktyvumas gali išlikti ir iki 15 metų po vakcinacijos. Stipresnės reakcijos atsiranda ir tuomet, jei OTT atliekamas pakartotinai. Dėl žemo OTT specifiškumo, ypač BCG vakcinuotų žmonių populiacijoje, kyla abejonių dėl šio testo panaudojimo kaip „standartinio“ LTI diagnozei nustatyti. OTT jautrumas taip pat turi trūkumų. Pacientams, kurių sutrikusi T ląstelių funkcija (sergantiems ŽIV infekcija arba turintiems imunosupresiją), OTT gali būti klaidingai neigiamas net ir esant LTI. Todėl OTT rezultatus kai kuriose situacijose sudėtinga vertinti ir svarbu atsižvelgti į tai, ar buvo ankstesnis kontaktas su sergančiuoju aktyvia tuberkuliozės infekcija, o taip pat ar yra ligos reaktyvacijos rizikos veiksnių. OTT rezultato interpretacijai įtakos gali turėti ir injekuoto tuberkulino dozė bei darbuotojo patirtis tiek atliekant testą, tiek vertinant rezultatą. Maža tuberkulino dozė (pvz., 2 tuberkulino vienetai (TV)) gali būti susijusi su klaidingai neigiamu rezultatu, o didelė dozė (pvz., 10 TV) gali sukelti klaidingai teigiamą rezultatą. OTT rezultatui vertinti nėra priimto vieningo tarptautinio standarto, todėl atskirose šalyse rezultatai interpretuojami skirtingai. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) pacientams, kurie turėjo kontaktą su sergančiais tuberkulioze ir turintiems didelę infekcijos arba reaktyvacijos riziką (neseniai buvę tuberkuliozės atvejų kontaktai ar sergantieji ŽIV infekcija), OTT laikomas teigiamu, jeigu odos sukietėjimo skersmuo yra ≥ 5 mm. Asmenims, turintiems vidutinę riziką (ilgalaikių bendrų patalpų gyventojams arba pacientams, sergantiems lėtinėmis ligomis), OTT vertinamas kaip teigiamas, kai odos sukietėjimo skersmuo ≥ 10 mm. Didžiojoje Britanijoje BCG vakcinuotų žmonių populiacijoje teigiamas rezultatas nustatomas, kai šis skersmuo yra ≥ 15 mm.

Tyrimai rodo, kad žmonėms, kuriems nustatytas teigiamas odos tuberkulino testas ir nėra jokių kitų rizikos veiksnių, tikimybė susirgti aktyvia tuberkulioze yra maždaug 0,1 proc. kiekvienais metais. Tačiau tam tikrose situacijose pacientams, turintiems rizikos veiksnių, ši rizika yra didesnė, pvz., žmonėms, turėjusiems artimą kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiais pacientais, jeigu nustatomas teigiamas OTT, yra 5–10 proc. rizika susirgti aktyvia tuberkulioze per ateinančius 2–5 metus ir dar 5–10 proc. per savo gyvenimą. Kiti veiksniai, kurie didina latentinės tuberkuliozės reaktyvacijos riziką, yra ŽIV infekcija, ankstesnė tuberkuliozės infekcija su liekamaisiais pokyčiais plaučiuose, imuninės sistemos slopinimas, organų transplantacija, piktybinė liga, gydymas biologine

terapija, paskutinės stadijos inkstų nepakankamumas ir cukrinis diabetas.

Gama interferono atpalaidavimo tyrimai

Pastaraisiais metais LTI diagnozei nustatyti naudojami gama interferono atpalaidavimo tyrimai (GIT), kurie naudoja *M. tuberculosis* genomo sritį, kurios nėra BCG vakcinose ir kurios neturi dauguma ne *M. tuberculosis* mikobakterijų rūšių. Galimi dviejų gamintojų reagentai: T-SPOT-TB (Oxford Immunotec, JK) ir QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Ltd., Australija). Tyrimo metu nustatomas gama interferonas, išsiskiriantis reaguojant į T ląstelių stimuliaciją specifiniais *M. tuberculosis* antigenais. Šie tyrimai yra specifiškesni nei OTT, nes jų rezultatai įtakos neturi buvusi BCG vakcinacija, tuo tarpu jautrumas bendrojoje žmonių populiacijoje yra labai panašus. Pacientams, sergantiems įvairiomis lėtinėmis ligomis arba gydomais imunitetą slopinamaisiais vaistais, GIT tyrimų jautrumas yra didesnis nei OTT. Taip pat įrodyta, kad GIT tyrimai turi geresnę prognostinę reikšmę aktyvios ligos išsivystymui asmenims, sergantiems LTI. Platesnį GIT tyrimų panaudojimą riboja tik tyrimo kaina. Todėl, siekiant mažinti diagnostikos kaštus, dažniausiai GIT tyrimai naudojami kaip patvirtinamieji pacientams, kuriems nustatomas teigiamas OTT mėginys, ypač tais atvejais, jeigu jis vakcinuotas BCG.

GIT privalumas, lyginant su OTT, yra ir tai, kad, norint gauti rezultatą, pakanka vieno vizito. Proceso automatizavimas ir rezultato įvertinimas sumažina darbuotojo subjektyvų vertinimą, tyrimų atlikimas pakartotinai neturi įtakos rezultatui. Tačiau trūkumas yra tai, kad GIT atlikti reikalinga laboratorija, aparatūra bei techniniai įgūdžiai. Kraują reikia paruošti tyrimui per 6 val. nuo paėmimo arba reikalingi specialūs mėgintuvėliai, skirti šiam tyrimui atlikti. Rezultatas gali būti mažiau patikimas, jeigu kraujo paima nepatyręs darbuotojas.

Išsivysčiusiose šalyse LTI diagnostikos taktika yra skirtinga. JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centras pasiūlė OTT pakeisti QuantiFERON®-TB Gold tyrimu, kad turėtų tik vieną sistemą ir padidintų jautrumą bei specifiškumą. Didžiosios Britanijos gairėse rekomenduojama naudoti GIT testus kaip patvirtinamuosius tais atvejais, kai nustatomi teigiami OTT rezultatai. Šis dviejų žingsnių metodas vertinamas kaip pats veiksmingiausias. GIT testavimas taip pat rekomenduojamas tais atvejais, kuomet nepatikimo OTT rezultato tikimybė didėja, pvz., imunosupresiniams pacientams. Dviejų pakopų tyrimas rekomenduojamas didelės rizikos asmenims (sveikatos priežiūros darbuotojams, esant kontaktams su sergančiais) ir kai kuriose šalyse, kuriose yra dažna BCG vakcinacija (pvz., Saudo Arabijoje). Tai pagerina diagnostikos tikslumą ir sumažina klaidingai teigiamų rezultatų tikimybę.

APIBENDRINIMAS

Iki šiol atlikti tyrimai rodo, kad tiek OTT, tiek GIT prognostinės reikšmės yra ribotos, o jų naudingumas apsiriboja asmenų, kuriems reikalingas profilaktinis gydymas, nustatymu. Tiek OTT, tiek GIT yra priimtini, tačiau netobuli testai ir nė vienas iš jų negali tiksliai atskirti LTI nuo aktyvios tuberkuliozės infekcijos, atskirti reaktyvaciją nuo reinfekcijos arba tiksliai numatyti progresavimą nuo LTI iki aktyvios ligos. LTI diagnozavimui yra kaip papildomas testas, tuberkuliozės diagnozė turi būti nustatoma tikrai remiantis klinikiniais, radiologiniais bei mikrobiologiniais duomenimis.

LITERATŪRA

1. **Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al.** Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(10):1077–88.
2. **Ai JW, Ruan OL, Liu QH, Zhang WH.** Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016; 5(2):e10.
3. **Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al.** The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α antagonist: a meta-analysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol.* 2015; 42(12):2229–37.
4. **Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al.** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(2):S10–S20.
5. **Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, et al.** First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J.* 2016; 48(5):1411–9.
6. **Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al.** QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009; 33(3):586–93.
7. **BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment.** British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax.* 2005; 60(10):800–5.
8. **Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Usatianowski A, et al.** Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(3):522–8.
9. **Dutta NK, Karakousis PC.** Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014; 78(3):343–71.
10. **Edwards A, Gao Y, Allan RN, Ball D, de Graaf H, Coelho T, et al.** Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- γ release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax.* 2017; 72(10):946–9.
11. **Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F, et al.** Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16(6):501–12.
12. **Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G.** Performance of the tuberculin skin test and interferon- γ release assays: an update on the accuracy, cut-off stratification, and new potential immune-based approaches. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 91:24–31.
13. **Houben RM, Dodd PJ.** The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016; 13(10):e1002152.
14. **Iannone F, Cantini F, Lapadula G.** Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 91:41–6.
15. **Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al.** Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2):111–5.
16. **Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Lagan B, Gatta L, et al.** Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2014; 46(7):547–54.
17. **Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A, Butrimienė I, Baranauskaitė A, Nargėla RV, ir kt.** Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas). *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(3):187–91.
18. **Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al.** Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:16076.
19. **Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, et al.** Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. *Intest Res.* 2018; 16(1):4–16.
20. **Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, et al.** Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 2: management. *Intest Res.* 2018; 16(1):17–25.
21. **Rendon A, Goletti D, Matteelli A.** Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editors. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2018:381–98.
22. **Shim TS.** Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Intest Res.* 2014; 12(1):12–9.
23. **Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al.** The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; 36(5):1185–206.
24. **US Preventive Services Task Force.** Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016; 316(9):962–9.
25. **Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, et al.** Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):37–42.
26. **Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, Wu WK, Tam LS, Lee N, et al.** Effect of immunosuppressive therapy on interferon- γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71(1):64–72.
27. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018.
28. **World Health Organization.** Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
29. **Zablockis R, Danila E, Miliauskas S, Malakauskas K, Davidavičienė E, Vasiliauskienė E, ir kt.** Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilnius; 2018.
30. **Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al.** Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017; 7(3):e012567.

Vaikų latentinės tuberkuliozės infekcijos aktualumas Lietuvoje

CURRENT ISSUES REGARDING LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ¹, LUKAS VAIDELYS²

¹LSMU MA Vaikų ligų klinika, ²LSMU Medicinos akademija

Santrumpa. Vaikų sergamumas tuberkulioze (TB) Lietuvoje išlieka aukštesnis nei Europos Sąjungos šalių vidurkis. Tai priklauso nuo suaugusiųjų sergamumo TB ir veiksmingo jų gydymo mūsų šalyje, nes vaikai retai serga atviromis TB formomis ir dažniausiai užsikrečia nuo atvira TB sergančių suaugusiųjų. Vaikų imuninis atsakas nėra pilnai subrendęs ir tai sąlygoja vaikų TB diagnostikos, gydymo bei profilaktikos savitumus. Kuo jaunesnis pacientas, tuo didesnė tikimybė užsikrėtus susirgti TB infekcija, o susirgus – pasireikšti išplitusioms (diseminuotoms) ligos formoms. Didžiausias pavojus – vaikams iki penkerių metų amžiaus. Vaikams būdingiausia latentinė TB infekcija. Jos metu bakterijos vaiko organizme yra gyvybingos, bet nesidaugina, tik potencialiai gali suaktyvėti. 10 proc. infekuotų asmenų per gyvenimą susergera TB. Todėl labai svarbu išaiškinti latentinę TB infekciją vaikams ir, esant indikacijų, skirti gydymą. Tam reikalinga išsami anamnezė ir kontakto su sergančiuoju TB paieška. Pagrindinis pradinis tyrimas, nustatant TB infekciją vaikams, tuberkulino mėginys. Jį būtina atlikti ir visiems septynerių metų vaikams bei rizikos grupių vaikams kasmet. Lietuvoje 2018 m. tuberkulino mėginys atliktas 68 proc. vaikų, kuriems jis turėjo būti atliktas. Teigiamas mėginys nustatytas 10 proc. vaikų.

Reikšminiai žodžiai: vaikų tuberkuliozė, latentinė tuberkuliozės infekcija, tuberkulino mėginys, tuberkuliozės profilaktika.

Summary. In Lithuania tuberculosis (TB) morbidity in children remains higher than the average of other countries of the European Union. This is due to TB morbidity and successful treatment rate in adults in Lithuania since children rarely have forms of smear-positive TB and most often obtain it from adults suffering from smear-positive TB. The immune response of children is not completely developed, which in turn determines the peculiarities of TB diagnostics, treatment and prevention. Children and adolescents are at higher risk for progression from infection to TB disease with the potential for disseminated disease than adults. Children up to 5 years of age have the highest risk of becoming infected. Latent TB infection is the most specific to children. During this stage, the bacteria in the child are alive; however, they do not reproduce but can potentially become active. 10% of infected individuals will become ill with TB in their lifetime, which is why it is essential to identify latent TB infections in children and provide treatment if indications are present. For this, a detailed anamnesis and location of the point of contact with the individual suffering from TB are required. The tuberculin skin test (TST) remains the first choice of determining TB infections in children. It is mandatory to perform TST for every child aged 7 and annually for children pertaining to risk groups. In Lithuania in 2018 TST was performed for 68% of the children belonging to recommended groups. A positive TST was found in 10% of children.

Keywords: tuberculosis in children, latent tuberculosis infection, tuberculin skin test, prevention of tuberculosis.

IVADAS

Vaikų tuberkuliozė (TB) išlieka opi problema visame pasaulyje ir mūsų šalyje. Vaikų užsikrėtimo šia infekcija ir sergamumo statistika labai priklauso nuo suaugusiųjų sergamumo TB ir gydymo kokybės, nes vaikai retai serga atviromis TB formomis ir dažniausiai užsikrečia nuo atvira TB sergančių suaugusiųjų [1]. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, pasaulyje kasmet užregistruojama apie 1,4 mln. naujų vaikų TB atvejų. Apie 450 000 vaikų miršta nuo šios ligos. Bendrojoje sergamumo TB struktūroje vaikų TB sudaro 10–15 proc. [2].

VAIKŲ TB PAPLITIMAS

Lietuvoje vaikų sergamumas TB svyruoja nuo 30 iki 80 susirgimų 100 000 gyventojų per metus arba 7–14 atvejų 100 000 vaikų (1 pav.). Tai nėra dideli skaičiai,

tačiau jie rodo, kad mūsų šalyje gyventojų sergamumas atviromis TB formomis tebėra aktuali problema.

PSO bei Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro (angl. *European Centre for Disease prevention and Control*, ECDC) duomenimis, bendrasis sergamumas plaučių TB Lietuvoje yra gerokai didesnis nei Europos Sąjungos (ES) šalyse: 2013 m. ES vidurkis buvo 12,7 atvejų 100 000 gyv., o Lietuvoje – 57,4 atvejų 100 000 gyv. [3]. Iš viso 2013 m. 30 ES ir Europos ekonominės erdvės (EEE) šalyse užregistruoti 64 844 TB atvejai. Nors susirgimų TB skaičius mažėja, atviros TB atvejų skaičius kinta nežymiai, o tai susiję su veiksmingo TB gydymo rezultatais (2 pav.). ECDC duomenimis, Lietuvoje per 12 mėn. išgydoma 72 proc. sergančiųjų TB, tuo tarpu Vakarų Europos šalyse – iki 89 proc. (3 pav.). Valstybinio TB registro duomenys rodo, kad Lietuvoje per 12 mėn. sėkmingai išgydoma 65 proc. TB atvejų, o dauginio

Pulmonologija ir alergologija

atsparumo vaistams TB – tik 11 proc. atvejų. 2004 ir 2010 m. duomenys nesiskiria: apie 30 proc. pacientų nutraukia gydymą, apie 20 proc. miršta kasmet. 2016 m. vaikų sergamumas ES ir EEE šalyse (skaičiuojama iki 15 metų amžiaus) – 3,3 atvejų 100 000 vaikų. Beveik visi vaikų susirgimų atvejai užregistruoti ECDC vadinamos „Aukšto prioriteto šalyse“ (PSO taip vadinamos šalys, kuriose sergamumas TB yra aukštesnis nei ES ir EEE vidurkis): Rumunijoje, Bulgarijoje, Latvijoje, Lietuvoje, Moldovoje (4 pav.) [3].

LATENTINĖ TB INFEKCIJA

TB infekcijos šaltinis – atvira kvėpavimo takų (gerklų arba plaučių) TB sergantis asmuo.

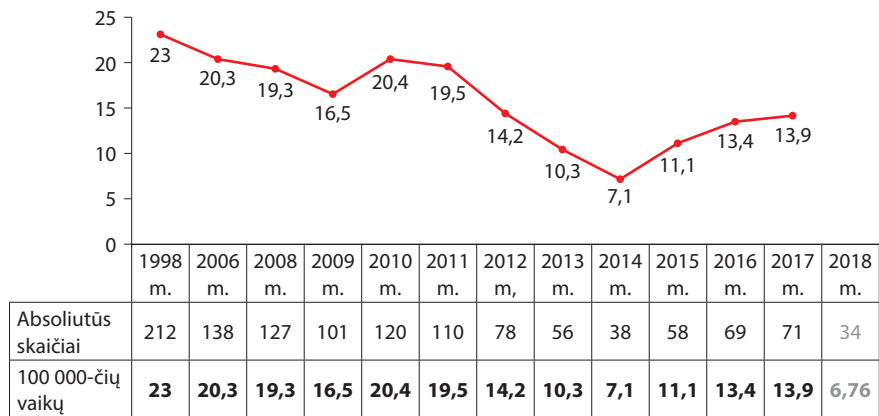
Skrepliuojant, kosint, čiaudint, garsiai kalbant, sukėlėjai pasklinda iki 1,5 m spinduliu. Kartą sučiaudėjus, į aplinką išskiriama apie 1 mln. bakterijų.

TB sukėlėjas – aerobinė bakterija *M. tuberculosis* (TM), kuri yra gerai prisitaikiusi „apgauti“ žmogaus imuninę sistemą ir išvengti imuninio atsako. Ši bakterija ypač pavojinga ligoniams, kurių imunitetas nusilpęs. Gali lemti slaptą latentinę arba progresuojančią infekciją netgi žmonėms, turintiems normalią imuninę sistemą.

TM gali paveikti įvairias imuninės sistemos grandis – tiek įgimtą, tiek įgytą imunitetą (5 pav.). Pavyzdžiui, ši bakterija geba išgyventi makrofaguose,

nes gali slopinti fagocitozės procesą ir išvengti sunaikinimo lizosomose. Ji taip pat įvairiais būdais slopina T limfocitus, kurie atsakingi už ląstelinį imunitetą: TM sulėtina jų aktyvaciją, patekiamą į infekcijos židinį. Dėl šių savybių TM laikoma vienu iš sunkiausiai įveikiamų žmogaus patogenų ir, patekusi į organizmą, jame gali išbūti visa žmogaus gyvenimą.

Vaikas, kaip ir suaugęs asmuo, užsikrėtęs TB bakterijomis, ne visada suserga. Liga atsiranda po organizmo kovos su bakterija. Aktyvia TB suserga apie 10 proc. užsikrėtusių vaikų, kurių organizmas pralaimi šią dvikovą. Tai priklauso nuo asmens imuninės sistemos, amžiaus, įkvėpto mikobakterijų kiekio ir jų patogeniškumo. Tačiau susirgti gali bet kuris vaikas iš bet kokios šeimos.



1 pav. Lietuvoje TB susirgusių 0–17 metų vaikų skaičiaus svyravimai 1998–2018 m. (2018 m. duomenys negalutiniai) [Valstybinis TB registras]



2 pav. Suaugusiųjų TB paplitimas Lietuvoje: (A) bendrasis sergamumas TB, tenkantis 100 000 gyventojų; (B) sergamumas atvira TB, tenkantis 100 000 gyventojų (Valstybinis TB registras; www.chest.lt/placiau/tuberkuliozes-epidemiologine-situacija)

Pulmonologija ir alergologija

Išskiriamos trys TB infekcijos stadijos:

- **Kontaktas.** Jis įvyksta, kai vaikas kontaktuoja su asmeniu, sergančiu TB. Dažnai TB mikobakterijos pašalinamos imuninės sistemos įgimto imuniteto ląstelių netgi be T limfocitų aktyvacijos. Tokių vaikų tuberkulino mėginys bus neigiamas, jie neturės TB simptomų ir nebus pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramoje.
- **Latentinė TB infekcija (LTBI).** Užsikrėtus TB bakterijomis, jos išlieka vaiko organizme. Imunitinė sistema inaktyvuoja TB mikobakterijas, tačiau dėl T limfocitų sąlygotos specifinės organizmo sensibilizacijos išryškėja teigiama reakcija į tuberkulino mėginį. Pacientas neturi TB būdingų simptomų, nėra rentgenologinių pokyčių ir bakteriologinio TM patvirtinimo. Tokie vaikai negali užkrėsti kitų asmenų, nes neišskiria bakterijų į aplinką. Daugeliui žmonių, kurie yra užsikrėtę TB, infekcija bus latentinė visą jų gyvenimą.

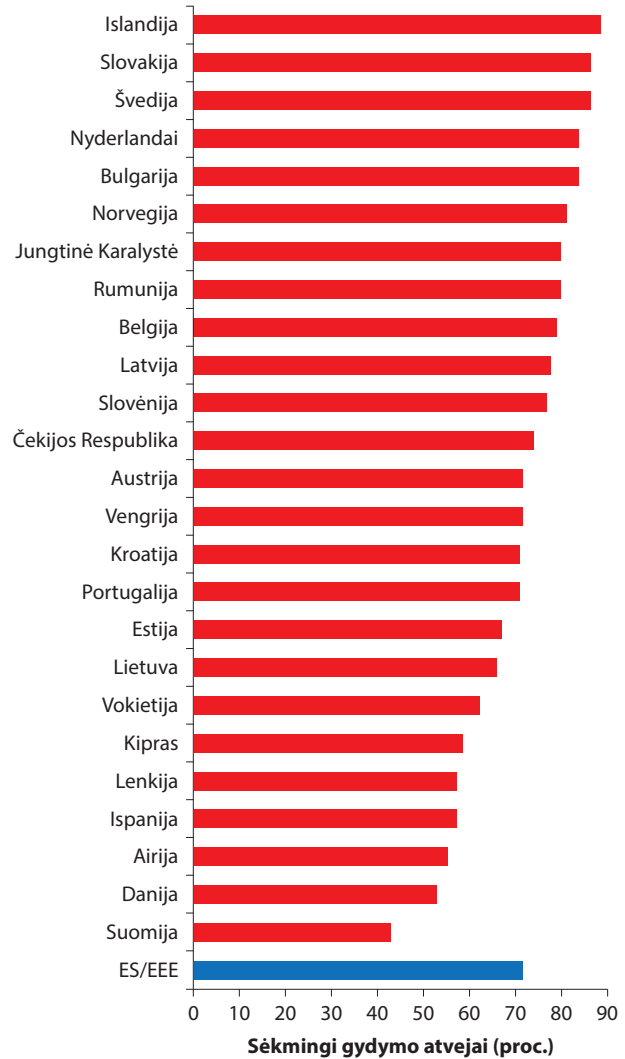
Vaikų imunitetas silpnėjęs, nesubrendęs, todėl tais atvejais, kai jie yra naujai infekuoti (jiems naujai nustatyta LTBI), yra didelė rizika susirgti aktyvia TB per pirmuosius dvejus metus po užsikrėtimo. Anksčiau infekuotiesiems per gyvenimą išlieka didesnė rizika susirgti TB.

- **Aktyvi TB.** Vaikas turi aktyvios ligos požymių ir simptomų, jam yra teigiamas tuberkulino mėginys, yra rentgenologinių krūtinės ląstos pokyčių. Toks pacientas, kol negydomas, gali skleisti TB mikobakterijas į aplinką ir užkrėsti aplinkinius.

Svarbu suprasti, kad vaikų latentinė TB infekcija – ne seno užsikrėtimo TB pasekmė, rodanti infekcijos plitimą aplinkoje. Be to, tai šaltinis suaugusiųjų TB atsirasti.

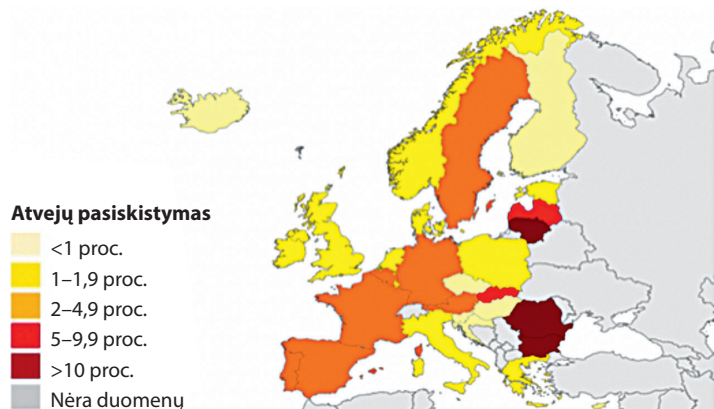
Vaikų organizmo atsakas į TB infekciją skiriasi nuo suaugusiųjų:

- Vaikų imuninis atsakas į pirminį užsikrėtimą TB yra silpnėjęs, todėl negydomas infekuotumas (LTBI), liga gali progresuoti. Dažniausiai TB infekcija progresuoja per 2–12 mėn. nuo užsikrėtimo [5]. Per du metus TB susirgs: jaunesni nei dvejų metų amžiaus vaikai – 40 proc., 2–5 m. – 25 proc., vyresni nei penkerių metų amžiaus – 15 proc.
- Neišreikšti klinikiniai požymiai esant netgi aktyviai TB: dažnai aktyvios ligos pradžioje simptomų nėra arba jie nespecifiniai.
- Vaikai išskiria mažiau bakterijų: bakteriologiškai patvirtinama tik 1,5–19,0 proc. atvejų.
- Skiriasi TB eiga ir ligos formos: vaikams dažniausia pirminė kvėpavimo organų TB; ekstrapulmoninė (intratorakalinių limfmazgių TB ir pleuritas); kūdikiams ir mažiems vaikams – TB meningitas.



3 pav. Sėkmingų TB gydymo atvejų procentinė dalis ES ir EEE šalyse 2016 m. (PSO Europos regiono, ECDC duomenimis)

ECDC – Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras; EEE – Europos ekonominė erdvė; ES – Europos Sąjunga; PSO – Pasaulio sveikatos organizacija; TB – tuberkuliozė.



4 pav. Vaikų iki 15 metų amžiaus sergamumas TB ES, EEE šalyse 2016 m. (ECDC duomenimis)

ECDC – Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras; EEE – Europos ekonominė erdvė; ES – Europos Sąjunga; TB – tuberkuliozė.

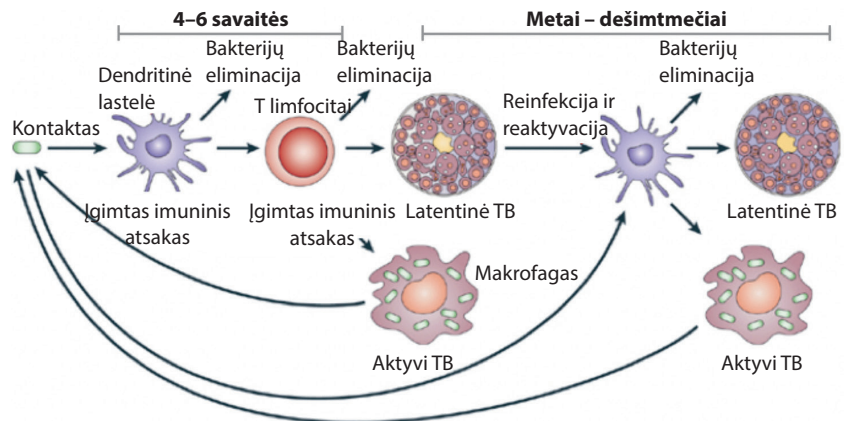
Kuo jaunesnis pacientas, tuo didesnė tikimybė užsikrėtus TB infekcija susirgti, o susirgus – ligai pasireikšti išplitusiomis (diseminuotomis) formomis. Didžiausias pavojus – vaikams iki penkerių metų [5, 6]. Tačiau ir vyresniems vaikams laikotarpis nuo pirminio užsikrėtimo iki aktyvios ligos išsivystymo gali trukti nuo kelių savaičių iki kelerių metų. Įvairių TB formų preliminarius atsiradimo laikotarpis pateikiamas 1 lentelėje.

Vaikai, kuriems didesnė tikimybė susirgti TB [5, 7]:

- Vaikai, bendraujantys su sergančiais TB (kurių šeimoje arba kaimynystėje yra sergančių ir nesigydančių nuo šios ligos suaugusiųjų).
- Jaunesni nei penkerių metų amžiaus vaikai ir vaikai, neseniai užsikrėtę TM (LTBI dveji metai po užsikrėtimo).
- Vaikai, kuriems yra imunodeficitinės būklės (dėl lėtinių ligų arba ilgalaikės imunosupresinės terapijos vartojimo: kortikosteroidai, biologinė terapija).
- Didesnė rizika susirgti vaikui, jei jis serga lėtinėmis ligomis, tokiomis kaip, cukrinis diabetas, dažnos arba lėtinės kvėpavimo sistemos ligos.
- Didesnė rizika susirgti vaikui, kuris nepavalgo arba badauja, laikydamasis griežtų dietų.
- Susirgti TB gali vaikai po įvairių psichologinių stresų, pergyvenimų; pervargimas taip pat provokuoja ligą.
- Socialiai apleistų šeimų vaikai. Gyvenantys globos namuose ar kitose socialinėse įstaigose, vartojantys narkotikus.
- Neskiepyti nuo TB, arba be vakcinos nuo tuberkuliozės (angl. *Bacilles Calmette Guerin*, BCG) randelių.
- Migrantai, ypač atvykę iš didelio sergamumo TB zonų per pastaruosius penkerius metus.

LTBI IR AKTYVIOS TB DIAGNOSTIKA VAIKAMS

LTBI yra klinikinė diagnozė, nustatoma patvirtinus užsikrėtimą TB, tačiau atmetus aktyvią TB infekciją. Diagnozuojant tiek latentinę, tiek aktyvią TB infekciją,



5 pav. Imuninis atsakas užsikrėtus TB infekcija [4]

1 lentelė. Įvairių TB formų preliminarus pasireiškimo laikotarpis vaikams [7]

TB formos	Laikas nuo užsikrėtimo iki TB proceso pradžios
Tuberkulino reakcijų konversija	2–12 sav.
Pirminis kompleksas	1–3 mėn.
Lokalių plaučių komplikacijos	3–9 mėn.
Pleuritas	3–12 mėn.
Miliarinė TB/ meningitas	3 mėn. ir daugiau
Kaulų TB	10–36 mėn.
Odos TB	5 metai ir daugiau
Inkstų TB	10 metų ir daugiau
Antrinė TB	5 metai ir daugiau

2 lentelė. Tuberkulino mėginio ir imunologinių kraujo tyrimų palyginimas

Tyrimo metodas	Kaina	Atsakymo laikas	Konversijos laikas	LTBI/TB	BCG	Imunosupresija
Tuberkulino mėginys	Maža	72 val.	2–12 sav.	Nediferenciuoja	Turi įtakos	Turi įtakos
IGRA	Didelė	24 val.	Tiksliai nežinomas, 4–8 sav.?	Nediferenciuoja	Neturi įtakos	Beveik neturi įtakos

BCG – vakcina nuo tuberkuliozės (*Bacilles Calmette Guerin*); IGRA – kraujyje nustatomas interferonas gama; LTBI – latentinė tuberkuliozės infekcija; TB – tuberkuliozė.

tuberkulino (*Mantoux*) mėginys išlieka pirmojo pasirinkimo specifinis kriterijus TB infekcijai nustatyti. Pagal PSO rekomendaciją, tuberkulino mėginys yra teigiamas, kai papulės dydis: ≥ 5 mm – rizikos grupės vaikams; ≥ 10 mm – visiems vaikams.

Gali būti atliekami ir imunologiniai kraujo tyrimai TB infekcijai nustatyti. Kraujyje nustatomas interferonas gama (angl. *Interferon gama release assay*, IGRA). Lietuvoje tam naudojami komerciniai rinkiniai: *T-SPOT.TB* arba *QuantiFERON-TB Gold*. Šiais tyrimais įvertinamas žmogaus T limfocitų gama interferono išskiriamas kiekis, kuris padidėja užsikrėtus TB [8–10].

Abu tyrimai – tuberkulino mėginys ir IGRA rodo

Pulmonologija ir alergologija

imuninį įsijautrinimą (VI tipo arba lėtojo tipo hiperjautrumą) mikobakterijų baltymų antigenams, kuris atsiranda po kontakto su TB mikobakterijomis. Deja, kūdikių imuninė sistema yra nesubrendusi, lėtojo tipo reakcijos nepilnai susiformavusios, todėl jiems tyrimai gali būti klaidingai neigiami [11].

Svarbu suprasti, kad abu tyrimai yra svarbūs ne tik vaikų LTBI, bet ir aktyviai TB diagnostikai. IGRA nėra pirmojo pasirinkimo tyrimas, diagnozuojant vaikų LTBI arba TB, ypač iki penkerių metų vaikams. Tuberkulino mėginys išlieka auksiniu standartu TB infekcijai patvirtinti. Abu tyrimai reikšmingi tik tuo atveju, jei kuris nors iš jų yra teigiamas. Neigiami rezultatai nepaneigia TB [12, 13].

IGRA tyrimą rekomenduojama atlikti:

- Jei tuberkulino mėginys neigiamas, o TB įtarimas išlieka.
- Yra imunosupresinė būklė.
- Neseniai atlikta BCG vakcinacija.

Aktyviai TB (ligai) patvirtinti išlieka svarbūs specifiniai ligos kriterijai: bakteriologinis patvirtinimas (bronchų nuoplovose, skrepliuose, pleuros punktate, smegenų skystyje) ir (arba) histologinis patvirtinimas: tuberkulų ir specifinės granulomos radimas patologiniame audinyje.

Labai svarbu nustatyti LTBI tiems vaikams, kurie turi didelę aktyvios TB riziką. Todėl Lietuvoje tuberkulino mėginiai Sveikatos apsaugos ministerijos (SAM) Ministro įsakymu Nr. V-399 turi būti atliekami septynerių metų vaikams ir kasmet visiems šių rizikos grupių vaikams:

- Neskiepytiems nuo TB.
- Bendraujantiems su sergančiais TB (šeimoje, kolektyve).
- Dažnai sergantiesiems kvėpavimo takų ligomis.
- Sergantiesiems lėtinėmis ligomis (astma, cukriniu diabetu ir kt.).
- Infekuotiesiems žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) arba esant kitoms imunodeficitinėms būklėms.
- Iš socialinės rizikos šeimų.
- Asmenims, gyvenantiems sutrikusio vystymosi kūdikių namuose, vaikų globos namuose, internatuose, pensionatuose.
- Migrantams.

Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro (ULAC) duomenimis, 2018 m. tuberkulino mėginys buvo atliktas 3821 rizikos grupių vaikui, t. y. 68 proc. vaikų, kuriems jis turėjo būti atliktas. Teigiamas mėginys nustatytas 10 proc. vaikų. Taigi, galimai daugiau nei 350 vaikų nustatyta LTBI.

2018 m. Lietuvoje tuberkulino mėginiai padėjo išaiškinti 30 aktyviai TB susirgusių vaikų, iš kurių vienam diagnozuota atvira plaučių TB forma. Dauguma TB atvejų diagnozuoti vaikams, kurie bendravo su sergančiais TB artimoje aplinkoje – 16, iš jų vienam – atvira

TB. Penki TB atvejai diagnozuoti vaikams, kurie dažnai serga kvėpavimo takų ligomis. Po tris atvejus nustatyta septynerių metų vaikų grupėse iš socialinės rizikos šeimų ir vaikų, gyvenančių sutrikusio vystymosi kūdikių namuose, globos namuose ar internatuose.

VAIKŲ TB PROFILAKTIKA

Siekiant apsaugoti vaikus nuo užsikrėtimo ir susirgimo TB, PSO rekomenduoja didelės TB rizikos šalims profilaktikos priemones [5, 6]:

- Nespecifinė profilaktika (kontaktų vengimas, gera mityba, kt.)
- Specifinė profilaktika:
 - Pirminė:
 - BCG vakcinacija.
 - Išgydyti suaugusius asmenis, sergančius TB.
 - Antrinė: kontaktinių asmenų išaiškinimas ir vaikų LTBI gydymas.

Visuotinė naujagimių vakcinacija BCG vakcina PSO rekomenduojama tik didelio sergamumo zonose (>40 atvejų/100 000 gyventojų) [2, 6]. Jos veiksmingumas – 60–90 proc. BCG vakcina apsaugo nuo komplikuočių TB formų, deja, bet neapsaugo nuo užsikrėtimo arba ligos vystymosi [5]. Lietuvoje SAM Ministro įsakymu Nr. V-646, pirminė TB profilaktika vykdoma visuotinai skiepijant naujagimius BCG vakcina akušeriniuose skyriuose 2–3-ią dieną po gimimo. Revakcinacija neatliekama. Specifinis imunitetas susiformuoja per 6–8 savaites.

Antrinė profilaktika – LTBI gydymas vaikams yra svarbi, nes:

- Didžiausia rizika susirgti TB yra mažiems 2–5 metų amžiaus vaikams ir pirmus dvejus metus po užsikrėtimo.
- LTBI gydymas veiksmingiausias neseniai infekuotiesiems TM asmenims.
- Dėl numatomos ilgesnės vaikų gyvenimo trukmės tikimybė susirgti TB, esant LTBI, jiems yra didesnė.

Latentinės TB gydymo indikacijos:

- Vaikas yra naujai užsikrėtęs TM ir priklauso rizikos grupei.
- Bet kuris vaikas, jei abu tuberkulino mėginio bei IGRA tyrimų (jei yra galimybė atlikti) rezultatai yra teigiami ir yra bendravimo su sergančiuoju atvira arba aktyvia TB faktas.

Vaikai, kuriems gydymas dėl LTBI nebūtinai:

- Žinoma, jog vaikas yra užsikrėtęs TM seniai (>2 metų).
- Vaikas yra sveikas.
- Reakcija į tuberkuliną normerginė ir nėra rizikos veiksnys.
- Vaikas turėjęs kontaktą su sergančiuoju dauginio atsparumo vaistams TB ir nėra klinikinių ligos požymių.

Taigi, vaikų LTBI gydymas yra sudėtinė nacionalinės TB kontrolės ir profilaktikos programos dalis. Prieš pradėdant LTBI gydymą, labai svarbu įsitikinti, ar nėra aktyvios TB infekcijos, siekiant išvengti monoterapijos ir antrinio atsparumo vaistams.

- PSO ir daugelis išsivysčiusių šalių rekomenduoja LTBI pacientus gydyti izoniazidu kasdien – 6–9 mėn., izoniazidu ir rifampicinu – 3 mėn. arba izoniazidu ir rifapentinu kas savaitę 3 mėn. [6, 14–18]. Lietuvoje dažniausiai taikomos gydymo izoniazidu 6 mėn. arba izoniazidu ir rifampicinu 3 mėn. schemas. 50 metų pasaulinė patirtis rodo 100 proc. šios profilaktinės priemonės veiksmingumą – vaikai nesuserga TB [6, 12, 17]. Vaikas, gydytas dėl LTBI arba stebėtas dėl įtariamos TB, turi būti stebimas specialisto gydytojo vaikų pulmonologo 1-2 metus (jei reikia – ilgiau) [5].

Siekiant apsaugoti populiaciją, taip pat ir vaikus, nuo TB infekcijos plitimo, Lietuvos Respublikos Vyriausybės nustatyta tvarka numatyti profilaktiniai suaugusiųjų patikrinimai dėl TB:

- Visi apdraustieji privalomuoju sveikatos draudimu gali periodiškai tikrintis sveikatą.
- Krūtinės ląstos rentgenograma turi būti atliekama:
 - Motinoms, iki vaikui sukaks vieneri metai.
 - Stojantiesiems į profesinio mokymo mokyklą ir įdarbinamiems nepilnamečiams.
 - Vieną kartą per metus – kontaktuojantiems su sergančiais atvira plaučių TB, ŽIV nešiotojams bei sergantiesiems įgytu imuninio nepakankamumo sindromu (AIDS).
- Asmenims, dirbantiems:
 - Visose maisto gamybos ir realizavimo srityse.
 - Sveikatos priežiūros veikloje.
 - Vaikų ugdymo, mokymo, auklėjimo srityje.
 - Žaislų gamybos ir pardavimo srityje.

APIBENDRINIMAS

Vaikų imuninis atsakas skiriasi nuo suaugusiųjų ir tai lemia vaikų TB diagnostikos, gydymo bei profilaktikos savitumus. Kuo jaunesnis pacientas, tuo didesnė tikimybė užsikrėtus TB infekcija susirgti, o susirgus – pasireikšti išplitusioms (diseminuotoms) ligos formoms. Didžiausias pavojus – vaikams iki penkerių metų. Vaikams būdingiausia – latentinė TB infekcija. Jos metu bakterijos vaiko organizme yra gyvybingos, bet nesidaugina, tik potencialiai gali suaktyvėti. 10 proc. infekuotų asmenų per gyvenimą susirgs TB. Dažniausia vaikų TB klinikinė forma – pirminė kvėpavimo organų TB. Vaikų TB skiriasi nuo suaugusiųjų, dažnai ji pasireiškia be aiškių specifinių simptomų. Didžiausias dėmesys turi būti rizikos grupės vaikams. Diagnozuojant ir diferencijuojant vaikų TB, svarbi išsami anamnezė, kontakto išaiškinimas bei TB infekciją patvirtinantys faktai. Tuberkulino mėginys – pagrindinis pradinis tyri-

mas nustatant TB infekciją vaikams. Didelio sergamumo zonose BCG vakcina išlieka svarbiu pirminės profilaktikos komponentu. Vaikų TB antrinė profilaktika – TB infekuotų asmenų stebėseną ir gydymą.

LITERATŪRA

1. Piccini P, Venturini E, Bianchi L, Baretto S, Filidei P, Paliaga L, et al. The Risk of Mycobacterium tuberculosis Transmission from Pediatric Index Cases to School Pupils. *Pediatr Infect Dis J.* 2017; 36(5):525.
2. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255052/1/9789241550000-eng.pdf?ua=1>.
3. European Centre for Disease prevention and Control. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2019. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-europe-2019>.
4. Study of Tuberculosis. Available at: <https://sites.google.com/site/mycobacteriumtbstudy/home/life-cycle-of-organism>.
5. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija. Diagnostikos ir gydymo protokolai: Vaikų tuberkuliozės diagnostika ir gydymas. Prieiga per internetą: <https://sam.lrv.lt/diagnostikos-gydymo-metodikos-ir-rekomendacijos/diagnostikos-ir-gydymo-protokolai>.
6. World Health Organization. Latent TB Infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management, 2018. Available at: <http://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/>
7. Valiulis A, Misevičienė V, Steponavičienė D, Sučilienė E, Valinčiūtė G, Ivaškevičienė I, ir kt. Lietuvos vaikų tuberkuliozės diagnostikos, gydymo ir kontrolės sutarimas. Vilnius; 2011.
8. Howley MM, Painter JA, Katz DJ, Graviss EA, Reves R, Beavers SE, et al. Evaluation of QuantiFERON-TB gold in-tube and tuberculin skin tests among immigrant children being screened for latent tuberculosis infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015; 34(1):35-9.
9. Mandalakas AM, Highsmith HY, Harris NM, Pawlicka A, Kirchner HL. T-SPOT.TB Performance in Routine Pediatric Practice in a Low TB Burden Setting. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(4):292-7.
10. Velasco-Arnaiz E, Soriano-Arandes A, Latorre I, Altet N, Domínguez J, Fortuny C, et al. Performance of Tuberculin Skin Tests and Interferon- γ Release Assays in Children Younger Than 5 Years. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(12):1235-41.
11. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2):111-5.
12. Latent tuberculosis infection in children. UpToDate. 2019. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/latent-tuberculosis-infection-in-children>.
13. Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. Kimberlin DW, editor. Red Book: 2018-2021 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. American Academy of Pediatrics; 2018.
14. Diallo T, Adjobimey M, Ruslami R, Trajman A, Sow O, Obeng Baah J, et al. Safety and Side Effects of Rifampin versus Isoniazid in Children. *N Engl J Med.* 2018; 379(5):454-63.
15. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: An Updated Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017; 167(4):248-55.
16. Gaensbauer J, Aiona K, Haas M, Reves R, Young J, Belknap R. Better Completion of Pediatric Latent Tuberculosis Treatment Using 4 Months of Rifampin in a US-based Tuberculosis Clinic. *Pediatr Infect Dis J.* 2018; 37(3):224-8.
17. Arguello Perez E, Seo SK, Schneider WJ, Eisenstein C, Brown AE. Management of latent tuberculosis infection among health-care workers: 10-year experience at a Single Center. *Clin Infect Dis.* 2017; 65(12):2105-111.
18. Borisov AS, Bamrah Morris S, Njie GJ, Winston CA, Burton D, Goldberg S, et al. Update of Recommendations for Use of Once-Weekly Isoniazid-Rifapentine Regimen to Treat Latent Mycobacterium tuberculosis Infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67(25):723-6.

Molekulinė alergologija – ką reikia žinoti gydytojui praktikui?

MOLECULAR ALLERGOLOGY – WHAT A PRACTITIONER NEEDS TO KNOW?

EDITA GASIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Šiuo metu beveik 40 proc. išsivysčiusių šalių gyventojų kenčia nuo alergijų. Pacientams simptomai pasireiškia įvairaus sunkumo alerginėmis reakcijomis: nuo pavienių simptomų iki anafilaksijos. Diagnozuojant alergines ligas, svarbu tinkamai surinkti paciento ligos anamnezę, išsiaiškinti simptomus, jų pasireiškimo laiką nuo alergeno patekimo į organizmą, atlikti fizinį paciento tyrimą bei patvirtinti įsijautrinimą. Dažniausiai atliekami odos dūrio mėginiai, specifiniai imunoglobulinai (Ig) E, tačiau kryžminėms reakcijoms patvirtinti arba paneigti atliekami tikslesni specifinių alergenų komponentų molekuliniai tyrimai, kuriais remiantis galima tiksliau parinkti gydymą bei numatyti galimas alergines reakcijas ateityje, sudaryti papildomą tyrimo planą.

Reikšminiai žodžiai: alergija, specifiniai IgE, molekulinė diagnostika.

Summary. Currently, almost 40% of the population in developed countries suffer from allergies. Patients experience various allergic reactions ranging from isolated symptoms to anaphylaxis. When diagnosing allergic diseases, it is crucial to collect properly patient's medical history, to document symptoms, to perform a physical examination of the patient, and confirm the sensitization. Skin prick tests, specific immunoglobulin (Ig) E are commonly used, but more accurate molecular tests for specific allergen components are performed to confirm or deny cross-reactions. These tests allow us to choose personalized treatment, anticipate possible allergic reactions in the future, or develop additional screening plan.

Keywords: allergy, specific IgE, molecular diagnostics.

ĮVADAS

Per pastaruosius 50 metų alerginės ligos dažnėja. Visame pasaulyje maždaug 40–50 proc. moksleivių nustatytas įsijautrinimas vienam arba daugiau alergenų [1]. Dažniausiai alergine liga, pvz., alerginiu rinitu serga apie 10–30 proc. populiacijos [2, 3]. Alerginių ligų diagnostika įprastai yra gana ilgas procesas. Diagnozuojant alergines ligas, svarbu tinkamai surinkti paciento ligos anamnezę, išsiaiškinti simptomus, jų pasireiškimo laiką nuo alergeno patekimo į organizmą, atlikti fizinį paciento tyrimą. Tačiau vienas svarbiausių alerginių ligų diagnostikos momentų yra sensibilizacijos patvirtinimas, kuris gali būti atliekamas keletu tyrimų. Dažniausiai atliekami odos dūrio mėginiai, dūrio-dūrio mėginiai, specifiniai imunoglobulinai (Ig) E, o neretai ir provokaciniai mėginiai [4]. Odos dūrio mėginiais netiesiogiai nustatomi antikūnai prieš specifinius alergenus. Kryžminėms reakcijoms patvirtinti arba paneigti atliekami tikslesni specifinių alergenų komponentų molekuliniai tyrimai [1, 2]. Taip galima tiksliau parinkti gydymą bei numatyti galimas alergines reakcijas ateityje, sudaryti papildomą tyrimo planą (1 pav.) [5].

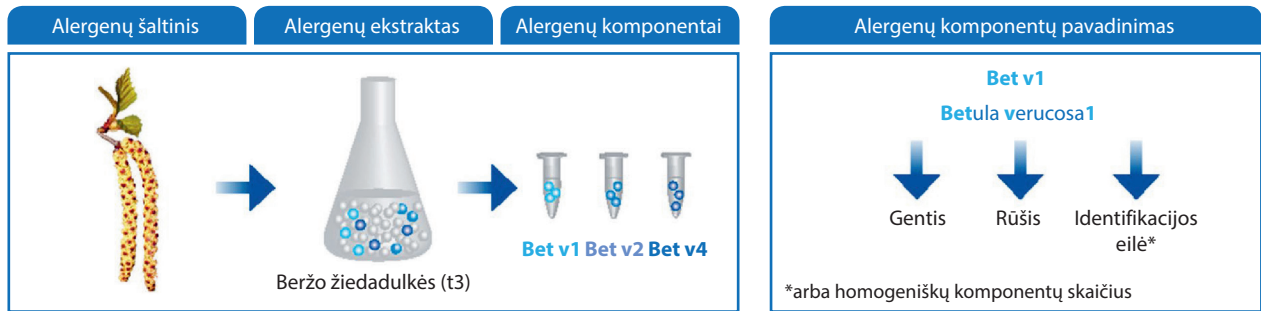
Alergenų gali būti beveik bet kuri medžiaga, kurios sudėtyje yra baltymų. Gydytojai šiuo metu gali naudotis keliais elektroniniais alergenų duomenų bankais (pvz., www.allergen.org arba www.allergome.org), į kuriuos įtraukta beveik 8000 skirtingų alergenų. Dažniausiai

alergeno sudėtyje būna daug skirtingų baltymų, tačiau ne visi sukelia vienodo stiprumo alergines reakcijas [5]. Iki šiol IgE antikūnai buvo nustatomi naudojant alergenų ekstraktus, kurių sudėtyje yra alergijas sukeliančių atitinkamo alergeno baltymų (komponentų) mišiniai.

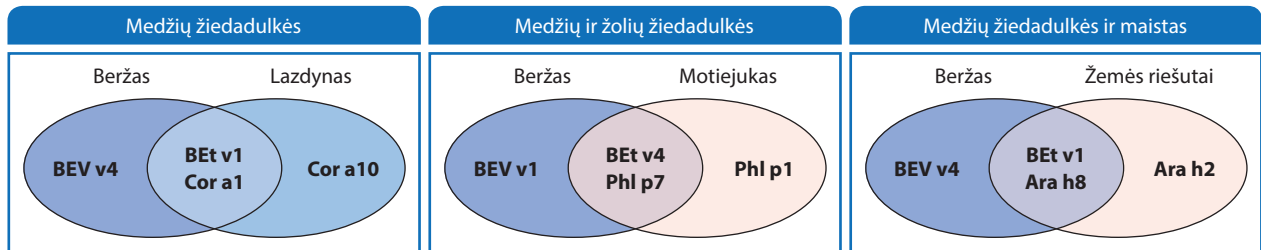


1 pav. Tyrimų planas su tiksline molekuline diagnostika [1]

IgE – imunoglobulinas E; SIT – specifinė imunoterapija.



2 pav. Alergenų sudėtinės dalys bei alergenu komponentų pavadinimo sudarymo schema



3 pav. Beržo alergenu kryžminių reakcijų su kitų medžių, žolių žiedadulkėmis arba maistu pavyzdžiai

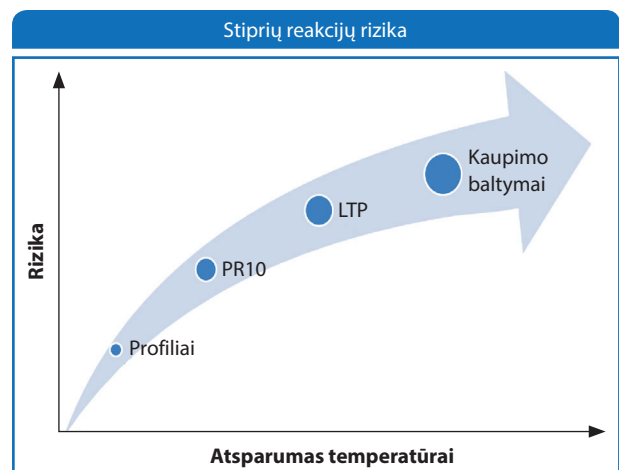
Bet v1, Bet v4 – beržo alergenu komponentai; Cor a1, Cor a 10 – lazdyno alergenu komponentai; Phl p1, Phl p7 – motiejuko alergenu komponentai; Ara h2, Ara h8 – lazdyno riešutu alergenu komponentai.

Deja, šie ekstraktai nėra standartizuoti, todėl skirtingų gamintojų tyrimo rezultatai negali būti lyginami. Tuo tarpu molekulinė alergijų diagnostika naudoja tiksliai apibrėžtus alergenu komponentus, kurie arba tiesiogiai išskirti iš alergenu šaltinio, arba sukurti rekombinantiskai [6]. Tai suteikia galimybę tyrimų standartizacijai ir diagnostikos diferenciacijai (2 pav.).

KOKIE MOLEKULINĖS ALERGIJŲ DIAGNOSTIKOS PRIVALUMAI?

Kryžminių reakcijų identifikavimas

Alergenų komponentai yra unikalūs konkrečiam alergenu šaltiniui ir rūšiai, tačiau jie gali būti struktūriškai labai panašūs į kitų alergenu komponentus. Kiekvienas alergenu komponentas sudarytas iš keleto skirtingų sudėtinių dalių, vadinamų epitopais. Epitopas – erdvinė specifinio IgE prisijungimo vieta. Skirtingų alergenu epitopai gali būti panašūs savo erdvine struktūra. Dėl šio panašumo IgE antikūnai gali reaguoti su keletu alergenu komponentų, sukeldami kryžmines reakcijas [2]. Pavyzdžiui, žiedadulkėms alergiškas pacientas, turintis patvirtintą Bet v1 jautrumą beržų žiedadulkėms, greičiausiai reaguos ir į komponentą Cor a1 iš lazdyno žiedadulkių. Tačiau Bet v1 sukeltos kryžminės reakcijos su žolėmis mažai tikėtinos, nes žolių žiedadulkėse nėra Bet v1 komponento. Jei beržo žiedadulkėms alergiškas pacientas vis dėlto reaguoja ir į žolės, to priežastis gali būti bendri beržo ir žolių žiedadulkių alergenai, kurie gali sukelti kryžmines reakcijas. Komponentas Bet v1 randamas ne tik medžių žiedadulkėse, bet ir maisto produktuose. Bet v1



4 pav. Baltymų šeimų atsparumas temperatūrai ir stiprių alerginių reakcijų rizika

Bet v1 homologai; LTP – nespecifiniai riebalų pernešimo baltymai (angl. *non-specific Lipid Transfer Protein*); PR-10 – pathogenesis-related proteins.

specifiniai antikūnai gali reaguoti su Ara h8 iš riešutu. Jei tai sukelia simptomus, daroma išvada, kad tai su beržo žiedadulkėmis susijusi maisto alergija (3 pav.).

Rizikos nustatymas ir valdymas

Alergenų komponentai priklauso įvairioms baltymų šeimoms. Per pastaruosius kelis dešimtmečius sukaupta daug žinių apie baltymų struktūrą, priklausymą vienai arba kitai alergenu šeimai, atsparumą fiziniams (pvz., karščiui) ir fiziologiniams (pvz., virškinimui) veiksniams, leidžia racionaliai naudoti alergenu komponentus tiksliai alergenu diagnostikai. Pagrindiniai baltymų

Pulmonologija ir alergologija

Lentelė. Pagrindinės kryžmiškai reaguojančių baltymų šeimų savybės [1, lietuviška adaptacija 5].

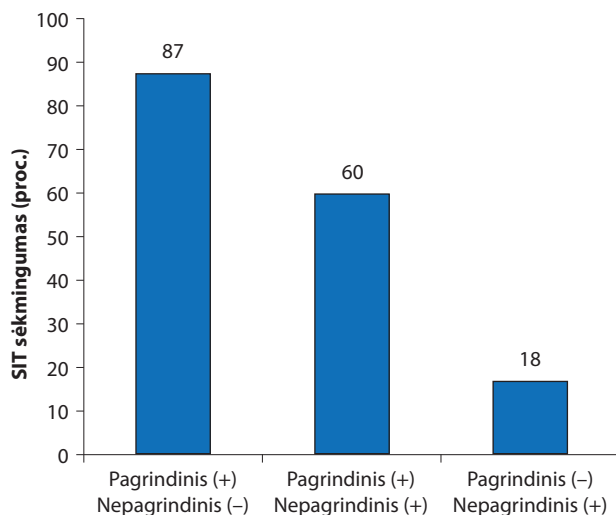
Saugojimo / kaupimo baltymai (angl. <i>Storage proteins</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Alergenas, esantis riešutuose ir sėklose (pvz., Ara h2)• Atsparus karščiui ir virškinimui (reakcijos į termiškai apdorotą maistą)• Susiję su sunkiomis, sisteminėmis alerginėmis reakcijomis kartu arba be burnos alergijos sindromu (BAS)• Retos kryžminės reakcijos tarp šios šeimos skirtingų alergenų rūšių
Nespecifiniai riebalų pernašos baltymai (angl. <i>non-specific Lipid Transfer Protein, nsLTP</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Alergenai, esantys vaisiuose, daržovėse, riešutuose ir žiedadulkėse (pvz., persiko – Pru p3)• Atsparūs karščiui ir virškinimui• Kaip maisto alergenai, dažnai susiję su sunkiomis, sisteminėmis alerginėmis reakcijomis kartu arba be BAS• Kryžminių reakcijų dažnis tarp šios alergenų šeimos rūšių yra įvairus.
Tropomiozinas (angl. <i>Tropomyosin</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Alergenas, esantis vėžiagyviuose (pvz., krevetėse, krabuose), namų dulkių erkėse, tarakonuose ir apvaliosiose kirmėlėse (nematoduose)• Atsparus karščiui ir virškinimui• Kaip maisto alergenai dažnai susiję su sunkiomis, sisteminėmis alerginėmis reakcijomis kartu arba be BAS• Labai dažnos kryžminės reakcijos tarp šios alergenų šeimos rūšių
Lipokalinai (angl. <i>Lipocalins</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Alergenų komponentas, esantis plaukuotuose gyvūnuose (pvz., šuns – Can f1)• Kryžminių reakcijų dažnis tarp šios alergenų šeimos rūšių yra įvairus
Parvalbuminai (angl. <i>Parvalbumins</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Žuvyse ir varliagyviuose esantys alergenų komponentai (pvz., menkės – Gad c1)• Atsparūs karščiui ir virškinimui• Kaip maisto alergenai dažnai susiję su sunkiomis, sisteminėmis alerginėmis reakcijomis kartu arba be BAS• Labai dažnos kryžminės reakcijos tarp šios alergenų šeimos rūšių
Serumo albuminai (angl. <i>Serum albumins</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Gyvūnuose esantys alergenų komponentai (pvz., karvės piene, kraujyje, jautienoje arba epitelyje; katės – Fel d2)• Kaitinant ir virškinant ne visuomet suyra• Įsijautrinus serumo albuminui, retai galimos reakcijos į maistą (pvz., katės ir kiaulienos sindromas)• Dažnos serologinės kryžminės reakcijos tarp šios alergenų šeimos rūšių, tačiau klinikinis reikšmingumas nežinomas
PR-10 baltymai, Bet v1 homologai (angl. <i>pathogenesis-related proteins</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Alergenų komponentai, esantys žiedadulkėse, vaisiuose, daržovėse ir riešutuose (pvz., beržų – Bet v1)• Daug PR-10 baltymų yra jautrūs karščiui ir virškinimui, termiškai apdorotas maistas dažniausiai toleruojamas gerai• Dažnai susiję su vietiniais simptomais, burnos alerginiu sindromu• Kryžminių reakcijų dažnis tarp šios alergenų šeimos rūšių yra įvairus
Polkalcinai (kalcį sujungiantys baltymai) (angl. <i>Polcalcins</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Alergenų komponentai, esantys grūdinių kultūrų, medžių ir žolių žiedadulkėse (ne maisto produktuose; pvz., beržų – Bet v4)• Dažnos kryžminės reakcijos tarp šios alergenų šeimos rūšių
Profilinai (angl. <i>Profilin</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Alergenų komponentai, esantys augalinės kilmės alergenuose bei maisto produktuose (pvz., grūdai, žolės, lateksas ir medžių žiedadulkės), (pvz., motiejukų – Phl p12)• Neatsparūs karščiui ir virškinimui, termiškai apdorotas maistas dažniausiai gerai toleruojamas• Įsijautrinimas retai susijęs su klinikiniais simptomais, tačiau kai kuriems pacientams pasitaiko vietinių ar netgi sunkių reakcijų• Dažnos kryžminės reakcijos tarp šios alergenų šeimos rūšių
Kryžmiškai reaguojanti karbohidratinė determinantė (CCD) (angl. <i>Cross-reactive Carbohydrate Determinant</i>)
<ul style="list-style-type: none">• Karbohidratinės grandinės yra žiedadulkėse, augalinės kilmės maiste, vabzdžiuose ir plėviasparnių nuoduose• CCD yra kryžminio įsijautrinimo žymuo• Retos alerginės reakcijos, tačiau galimi klaidingai teigiami in vitro tyrimo rezultatai tarp CCD turinčių alergenų• Labai dažnos kryžminės reakcijos tarp šios alergenų šeimos rūšių

Ara h2 – žemės riešutų alergenų komponentas; BAS – burnos alergijos sindromas; Bet v1, Bet v4 – beržo alergenų komponentai; Can f1 – šuns alergenų komponentas; CCD – kryžmiškai reaguojanti karbohidratinė determinantė; Fel d2 – katės alergenų komponentas; Phl p12 – motiejuko alergenų komponentai; Pru p3 – persiko alergenų komponentas; Gad c1 – menkės alergenų komponentas.

šeimų požymiai pateikiami lentelėje. Kai kurie baltymai gali sukelti stiprias alergines reakcijas, jei pacientas jautrus, pavyzdžiui, profilinų šeimos alergenams, galima tikėtis mažiau išreikštų simptomų (4 pav.). Tuo tarpu pacientai, kurie jautrūs kaupimo baltymų šeimai, turi didelę sisteminių reakcijų riziką ir su savimi turėtų nešiotis pirmosios pagalbos rinkinį. Be to, baltymų šeimos skiriasi savo atsparumu temperatūrai, dėl to šis veiksnys turi didelę reikšmę maisto reakcijoms. Temperatūrai neatsparūs alergenų komponentai (profilinai, PR10 baltymai), ruošiant maistą, dažniausiai denatūruojasi ir alerginės reakcijos rizika sumažėja [7].

Tinkamo gydymo parinkimas

Priklausomai nuo to, kuris alergenai sukelia reakciją, alergijos gali būti gydomos vengiant atitinkamų alergenų arba taikant specifinę imunoterapiją (SIT). SIT dažniausiai būna sėkminga, jei pacientas pirmiausia jautrus pagrindiniams alergenų ekstraktų komponentams, kitaip dar vadinamiems pagrindiniams alergenais



5 pav. Specifinės imunoterapijos (SIT) veiksmingumas priklauso nuo to, kokiems alergeno komponentams yra įsijautrinęs pacientas. SIT dažniausiai būna sėkmingiausia, jei pacientas pirmiausia jautrus pagrindiniams alergenams ir nėra įsijautrinęs nepagrindiniams

SIT – specifinė imunoterapija.

(5 pav.) [1]. Tik molekulinė alergijų diagnostika gali suteikti šią informaciją. Tuomet gydytojas gali skirti optimalų gydymą. Tuo tarpu pacientas gauna labai tikslų planą, kaip ir kokių alergenų vengti bei nepatiria nuostolių vartojant SIT, kuri yra mažai veiksminga.

KLINIKINIAI PAVYZDŽIAI

Tomas ir Lina tą pačią dieną apsilankė pas gydytoją alergologą ir klinikinį imunologą pasireiškus nespecifiniams simptomams (jautrumas burnoje, egzema, šleikštulys, rinokonjuktyvitas). Po detalios anamnezės gydytojas nusprendžia atlikti atrankinį IgE antikūnų tyrimą prieš maisto alergenų. Abiem pacientams diagnozuotas jautrumas žemės riešutams. Norint nustatyti sisteminės reakcijos ir anafilaksinio šoko riziką, kitame etape atliekamas molekulinės alergijų diagnostikos tyrimas (6 pav.).

Tomo rezultatai

Nėra reakcijos specifiniams žemės riešutų alergenų komponentams Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h9, tačiau yra jautrumas Bet v1 beržo žiedadulkėms. Išvados: pirminis jautrumas beržo Bet v1, Ara h8 komponentams ir su beržo žiedadulkėmis susijusia maisto alergija dėl kryžminės reakcijos [7].

Rekomenduojamas gydymas: SIT prieš beržo žiedadulkes turi didelę sėkmės tikimybę. Kadangi Tomas jautrus pagrindiniam alergenui Bet v1 su numanomu kryžminiu reaktyvumu Ara h8 (žemės riešutai), tikėtina, kad žiedadulkių sukelta maisto alergija bus taip pat sušvelninta taikant SIT.

Linos rezultatai

Teigiama reakcija specifiniams žemės riešutų alergenų komponentams Ara h1, Ara h2, Ara h3, tačiau neigiama reakcija Bet v1 beržo žiedadulkėms. Išvados: žemės riešutų alergija su didele sisteminių reakcijų tikimybe, nes Lina jautri keletui kaupimo baltymų (Ara h1, Ara h2, Ara h3) [8].

Rekomenduojamas gydymas: būtina griežtai vengti alergenų. Lina turėtų visada nešiotis skubiosios pagalbos rinkinį.

	Alergenas	Koncentracija	Klasė	Linos rezultatai					
				0	1	2	3	4	5
PR-10 baltymas	rBet v1 (beržas) (t215)	34 kU/l <0,35 kU/l	4 0	[Mėlyna spalva: 4, 0]					
Atsargų baltymas	rAra h1 (žemės riešutai) (f422)	<0,35 kU/l 55 kU/l	0 5	[Raudona spalva: 0, 5]					
Atsargų baltymas	rAra h2 (žemės riešutai) (f423)	<0,35 kU/l 27 kU/l	0 4	[Raudona spalva: 0, 4]					
Atsargų baltymas	rAra h3 (žemės riešutai) (f424)	<0,35 kU/l 69 kU/l	0 5	[Raudona spalva: 0, 5]					
Lipidų pernešimo baltymas	rAra h9 (žemės riešutai) (f427)	<0,35 kU/l <0,35 kU/l	0 0	[Mėlyna spalva: 0, 0]					

6 pav. Molekulinės alergijos diagnostika. Tomo rezultatai pateikiami mėlyna spalva, o Linos – raudona

Pulmonologija ir alergologija

APIBENDRINIMAS

Remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis, alerginių ligų diagnostika pradama odos dūrio mėginiais (pirmojo pasirinkimo tyrimas) arba specifiniais IgE (antrojo pasirinkimo tyrimas). Molekulinė alergenu diagnostika dažniausiai yra trečiojo pasirinkimo tyrimas, kuris skiriamas tuomet, kai nepavyko pirmojo ir antrojo pasirinkimo tyrimais nustatyti išsijautrinimo arba siekiama atskirti pirminį išsijautrinimą nuo kryžminių reakcijų, taip pat nuspėti alerginių reakcijų sunkumą, išvengti nereikalingų maisto produktų ribojimo, parenkant specifinę imunoterapiją [7].

LITERATŪRA

1. **Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al.** A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013; 6(1):17.
2. **Kleine-Tebbe J, Jappe U.** Molecular allergy diagnostic tests: development and relevance in clinical practice. *Allergol Select.* 2017; 1(2):169-89.
3. **Borges MS, Martin BL, Muraro AM, Wood RA, Agache IO, Ansotegui IJ, et al.** The importance of allergic disease in public health: an iCAALL statement. *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1):8.
4. **Pawankar R, Canonica GW, Holgate ST, Lockey RE, editors.** WAO White book on Allergy 2011-2012 Executive Summary. World Allergy Organization; 2012. Available from: https://www.worldallergy.org/UserFiles/file/WAO-White-Book-on-Allergy_web.pdf
5. **Linauskiene K.** Molekulinė alergijos maistui diagnostika. *Alergija. Astma. Imunologija.* 2018; 1(9):17-22.
6. **Valenta R, Niederberger V.** Recombinant allergens for immunotherapy. *Clin Immunol.* 2007; 119(4):826-30.
7. **Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al.** EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016; 27(S23):1-250.
8. **Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, Vogel L, Wensing M, Becker WM, et al.** Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(6):1410-7.
9. **Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al.** Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118(1):250-6.

Alergija katėms ir šunims

ALLERGY TO CATS AND DOGS

PALMIRA LEIŠYTĖ

LSMU MA Vidaus ligų klinika

Santrauka. Alergija naminiams gyvūnams yra viena dažniausių alerginės astmos ir alerginio rinokonjunktivito priežasčių. Daugėjant namuose laikomų kačių ir šunų, jų alergenų daugėja ir viešosiose erdvėse, o tai prisideda prie išsijautrinimo šiems gyvūnams ir alergijos dažnėjimo. Šiai alergijai būdingi respiraciniai sindromai (alerginė sloga ir astma), tačiau labai retai gali įvykti anafilaksinės reakcijos. Šiuo metu žinomi aštuoni kačių ir septyni šunų alergenai. Alergijai diagnozuoti dažnai pakanka anamnestinių duomenų, o išsijautrinimui patvirtinti – alerginio odos dūrio mėginio arba specifinio IgE nustatymo su alergenų ekstraktais. Esant dauginiam išsijautrinimui, reikėtų pasvarstyti apie molekulinės diagnostikos galimybes nustatant pirminį išsijautrinimą bei kryžmines reakcijas.

Reikšminiai žodžiai: alergija, išsijautrinimas, katė, šuo.

Summary. Allergy to pets is among the most common causes of allergic asthma and allergic rhinoconjunctivitis. Pets ownership is increasing; passive exposure to dog and cat allergens is also increasing. Respiratory symptoms (allergic rhinoconjunctivitis, allergic asthma) are common among patients with cat or dog allergy, but very rarely anaphylaxis may develop. At present 8 cat and 7 dog allergens were identified. Medical history and skin prick testing (or finding specific IgE) with allergen extracts are sufficient to confirm allergy to pets. Molecular diagnostics may be useful in polysensitization determining primary sensitization and cross-reactivity.

Keywords: allergy, sensitization, cat, dog.

ĮVADAS

Alergija naminiams gyvūnams yra viena dažniausių alerginės astmos ir alerginio rinokonjunktivito priežasčių, o išsijautrinimas keletui naminių gyvūnų – sunkios astmos rizikos veiksnys [1, 2]. Katės ir šunys yra populiariausi naminiai gyvūnai, suteikiantys jaukumo, švelnumo, komforto pojūtį. Jie laikomi ir auginami ne tik rekreaciniais tikslais, bet ir profesinėms reikmėms patenkinti. Europoje daugiau kaip 35,0 proc. šeimų laiko naminius gyvūnus, tačiau tokių namų valdų skaičius įvairiose šalyse skiriasi: nuo 54,0 proc. Olandijoje iki 19,0 proc. Graikijoje [3]. Jungtinėje Karalystėje net 28,4 proc. šeimų namuose laiko kates, 17,0 proc. – šunis. Panašūs ir Lietuvos duomenys: 22,0 proc. šeimų laiko kates, 17,9 proc. – šunis [3].

Daugėjant namuose laikomų kačių ir šunų, jų alergenų atsiranda ir viešosiose erdvėse (mokyklose, darbovietėse), o tai prisideda prie išsijautrinimo šiems gyvūnams ir alergijos dažnėjimo industrinėse šalyse [2, 4].

ALERGIJOS KATĖMS IR ŠUNIMS KLINIKINĖS FORMOS

Išsijautrinusiems žmonėms alerginės reakcijos dažniausiai įvyksta įkvėpus alergeno (esant tiesioginei arba netiesioginei gyvūnų alergenų ekspozicijai). Tuomet atsiranda respiraciniai simptomai: rinorėja, čiaudulys, nosies užsikimšimas, nosies niežėjimas (alerginis rinitas); akių niežėjimas, ašarojimas, akių paraudimas (alerginis konjunktivitas); sausas kosulys, švokštimas, sunkus kvėpavimas, dusulys, sausi karkalai (alerginis bronchų spazmas, alerginė astma); gali paūmėti

atopinis dermatitas. Nuo glaudaus sąlyčio su gyvūnų seilėmis arba kailiu juos glostant, galimos vietinės kontaktinės odos alerginės reakcijos. Gyvūnui įkandus (pvz., katei), labai retai galimos anafilaksinės reakcijos [5, 6]. Suvalgius termiškai neapdorotos raudonos mėsos (kiaulienos, jautienos, ėrienos), labai retai gali pasireikšti alergijos maistui sindromai [7–9]. Ypač retai šunims alergiškoms moterims gali atsirasti alerginės reakcijos žmogaus spermos plazmai [10, 11].

KAČIŲ IR ŠUNŲ ALERGENAI

Žmonės išsijautrina kačių ir šunų baltymams, kurie išskiriami į aplinką su gyvūnų seilėmis, pleiskanomis, šlapimu. Šie alergenai paskleidžiami aplinkoje: jų būna ore, ant sienų, grindų, baldų, rūbų. Šiuo metu nustatyti aštuoni kačių (*Felis domesticus*) ir septyni šunų (*Canis familiaris*) alergenai (lentelė).

Katės alergenai

Fel d1 – sekretoglobinas yra svarbiausias katės alergenas, sužadinantis IgE atsaką iki 95 proc. alergiškų katėms pacientų. Daugiausia jo gamina katės riebalinės liaukos, iš čia jis paskleidžiamas ant odos ir plaukų. Šį alergeną išskiria tiek ilgo, tiek trumpo plauko katės. Fel d1 taip pat išskiria seilių liaukos, ašarų liaukos, išangės liaukos ir oda.

Lipokalinas Fel d4 – antras pagal svarbą katės alergenas, išskiriamas su seilėmis. Antikūnai šiam alergenui dažniausiai aptinkami kartu su antikūnais prieš Fel d1. Šis alergenas reikšmingas vaikams, sergantiems atopiniu dermatitu.

Pulmonologija ir alergologija

Antras lipokalinas – Fel d7 turi 62 proc. homologiją su šuns alergenu Can f1, todėl jam įsijautrinę pacientai gali patirti kryžminį įsijautrinimą ir alergines reakcijas šunims.

Katės albuminui Fel d2 yra įsijautrinę apie 15 proc. alergiškų katei pacientų. Jo aptinkama pleiskanose, seilėse, serume, šlapime. Kaip ir dauguma albuminų, šis baltymas jautrus karščiui, t. y. denatūruojasi 50–60 laipsnių temperatūroje. Įvairių rūšių gyvūnų serumo albuminai panašūs, todėl galimos kryžminės reakcijos, pasireiškiančios klaidingai teigiamais odos dūrio mėginiais ir specifinių IgE aptikimu pacientų serumuose, tiriant su alergenų ekstraktais. Fel d2 siejamas su kiaulienos ir katės sindromo išsivystymu [7, 8], nes Fel d2 kryžmiškai reaguoja su kiaulės baltymu Sus s1. Asmuo, įsijautrinęs katės alergenui Fel d2, gali patirti greitas sunkias anafilaksines reakcijas valgydamas šaltai rūkytus, sūdytus, vytintus, t. y. nepakankamai termiškai apdorotus kiaulienos produktus (kai nedematūruojasi baltymai). Tinkamai paruošta kiauliena šiuo atveju nesukels jokių simptomų. Tarp žinduolių albuminų kryžminis reaktyvumas Sus s1 alergenui pasireiškia apie 60 proc.

Katės alergenai Fel d5 ir Fel d6 yra imunoglobulinai, kurie gali būti susiję su dar vienu alergijos maistui sindromu („alfa-gal“ sindromu), nes turi oligosacharido galaktozės-alfa-1,3-galaktozės antigeninę determinantę [7]. Prieš 10 metų pasirodė pirmosios publikacijos apie vėlyvąsias (uždelstas, praėjus 3-6 valandoms) alergines reakcijas (su virškinimo sutrikimu, dilgėline, anafilaksija) suvalgius raudonos mėsos (jautienos, kiaulienos, ėrienos, mėsos subproduktų, pvz., inkstų). Šios reakcijos įvyksta dėl įsijautrinimo angliavandeniui oligosacharidui galaktozei-alfa-1,3-galaktozei [9].

Šuns alergenai

Can f1, Can f2, Can f4, Can f6 – tai šuns alergenai, kurie priklauso lipokalinų šeimai. Įsijautrinimo jiems dažnis tarp alergiškų šunims pacientų varijuoja, atskirų alergenų klinikinė svarba nėra tiksliai nustatyta [12]. Can f1 – tai pagrindinis alergenai, jo randama visuose namuose, kuriuose laikomi šunys ir net trečdalyje namų, kuriuose

Lentelė. Kačių ir šunų alergenai [4]

Alergenas	Baltymų šeima	Alergenų šaltinis	Molekulinis svoris (kDa)	Įsijautrinimo dažnis (proc.)
Katės (<i>Felis domesticus</i>)				
Fel d1	Uteroglobinas (Sekretoglobinas)	Seilės	38	60–100
Fel d2	Albuminas	Pleiskanos, serumas, šlapimas	69	14–54
Fel d3	Cistatinas (cisteino proteazė)	Pleiskanos	11	10
Fel d4	Lipokalinai	Seilės	22	61–63
Fel d5	IgA	Seilės, serumas	38	24–38
Fel d6	IgM	Seilės, serumas	800–1000	38
Fel d7	Lipokalinai	Seilės	17,5	38
Fel d8	Į laterinę panašus baltymas	Seilės	24	19–20
Šuns (<i>Canis familiaris</i>)				
Can f1	Lipokalinai	Pleiskanos, epitelis, seilės	23–25	40–70
Can f2	Lipokalinai	Pleiskanos, seilės	19	25–30
Can f3	Albuminas	Pleiskanos, seilės, serumas	69	15–35
Can f4	Lipokalinai	Pleiskanos, seilės	18	15–35
Can f5	Arginino esterazė (Kalikreinas)	Pleiskanos, šlapimas	28	70 (ispanų populiacija)
Can f6	Lipokalinai	Pleiskanos, seilės	27–29	35–40
Can f7	MD2 lipidus atpažįstantis baltymas (ML šeima, epididymio sekrecinis baltymas E1)	–	16	10–20

Pagrindiniais alergenais laikomi tie baltymai, kuriems įsijautrinę daugiau kaip 50 proc. alergiškų katėms arba šunims pacientų, tai – Fel d1, Fel d4, Can f1, Can f5.

nelaikomi šunys. Daug alergiškų šunims žmonių yra įsijautrinę abiem lipokalinams: Can f1 ir Can f2. Švedijoje atliktame tyrime sunkia astma sergantiems vaikams nustatytas įsijautrinimas trimis ir daugiau lipokalinų (taip pat ir Can f4, Can f6) [13]. Dauginis įsijautrinimas buvo susijęs su intensyvesniu uždegimu kvėpavimo takuose. Yra duomenų, kad Can f6 yra susijęs su kryžminėmis reakcijomis katės Fel d4 ir arklio Equ c1 alergenams.

Can f3 – tai šuns serumo albuminas (esantis seilėse, pleiskanose), pasižymintis kryžminiu reaktyvumu kitų gyvūnų albuminams (pvz., katės Fel d2).

Can f5 – tai su prostata susijęs baltymas, ekskretuojamas į šlapimą vyriškosios lyties šunų. Prieš jį randama antikūnų apie 35–70 proc. šunims alergiškų pacientų, apie pusę šių pacientų nustatoma Can f5 monosensitizacija. Šis alergenai laikomas įsijautrinimo šunų patinams žymeniu. Manoma, kad, esant monosensitizacijai šiam alergenui, pacientai gali būti alergiški tik šunų patinams,

bet toleruoja šunų pateles [14]. Galimos šio alergeno kryžminės reakcijos su žmogaus spermos plazmos baltymais; aprašytos vietinės ir sisteminės alerginės reakcijos šunims įsijautrinusioms moterims [7]. Vaikų populiacijos tyrimas, atliekant nosies provokacinius mėginius su šuns alergeno ekstraktu, rodo, kad įsijautrinimas tik šiam alergenui gali būti besimptomis [15]. Suabejota šio alergeno, kaip vieno iš šuns pagrindinių alergenų, įtaka.

Can f7 neseniai identifikuotas alergenas, kurio reikšmė dar nepakankamai iširta.

Taigi, katės Fel d4, šuns Can f6 atsakingi už kryžminį reaktyvumą tarp naminių gyvūnų bei teigiamai klaidingas reakcijas, atliekant tyrimus su alergenų ekstraktais, o serumo albuminai atsakingi už alergines reakcijas mėsiui.

ALERGIJOS KATĖMS IR ŠUNIMS DIAGNOSTIKA

Alerginis odos dūrio mėginys su standartizuotu kačių arba šunų alergenų ekstraktu – tai pigus, paprastas ir greitai atliekamas tyrimas įsijautrinimui patvirtinti arba atmesti. Specifinio IgE prieš atitinkamų alergenų ekstraktą tyrimas – tai jautrus tyrimas įsijautrinimui nustatyti, tačiau galimos klaidingai teigiamos reakcijos ir šis tyrimas mažiau tikslus nei alerginis odos dūrio mėginys.

Alergijos diagnozei patvirtinti būtina anamnestiškai išsiaiškinti būdingų simptomų sąsajas su atitinkamų alergenų ekspozicija. Esant dauginiam įsijautrinimui, reikšminga molekulinė (komponentinė) diagnostika, pasitelkianti išgrynintus arba rekombinantinius alergenus. Ši diagnostika yra reikšminga išsiaiškinti pirminį specifinį įsijautrinimą bei įsijautrinimą dėl kryžminių reakcijų. Tai labai svarbu pateikiant rekomendacijas dėl gyvūno atsisakymo arba parenkant alergenus imunoterapijai.

Provokaciniai mėginiai (akių, nosies, bronchų) rekomenduojami tik tada, kai odos testai ar specifinio IgE tyrimai nesutampa su anamnestiniais duomenimis ir reikia įrodyti profesinę alergijos etiologiją, arba klinikiškuose tyrimuose gydymo veiksmingumui patvirtinti.

ĮSIJAUTRINIMO KATĖMS IR ŠUNIMS SAVITUMAI

Išsivysčiusiose šalyse apie 10–15 proc. bendrosios populiacijos nustatomi specifiniai IgE antikūnai naminiams gyvūnams [1]. Švedijos suaugusiųjų populiacijoje daugiausia įsijautrinusių žmonių yra Fel d1 (8,9 proc.) ir Can f5 (3,3 proc) alergenams; įsijautrinimas vienam alergenui yra dažnesnis nei dauginis [16]. Sergantieji astma dažniau įsijautrinę visiems tirtiems šešiams alergenams (pvz., Fel d1 – 28,7 proc., Can f5 – 8,7 proc.), tarp jų dažnesnis ir dauginis įsijautrinimas (atitinkamai – 2,1 proc. ir 13,5 proc. atvejų). Tarp alergiškų naminiams gyvūnams pacientų nustatoma didelė polisenitizacija, kuri yra reikšmingas sunkios astmos rizikos veiksnys [1, 2]. Apie 60–70 proc. naminiams gyvūnams alergiškų pacientų yra įsijautrinę keliems gyvūnams. Sunkia astma sergantys vaikai turi aukštesnius IgE antikūnų kiekius katei, šuniui, arkliai, lyginant su vai-

kais, sergančiais gerai kontroliuojama astma [2]. Tarp suaugusių pacientų alergiškų naminiams gyvūnams ir sergančių astma įsijautrinimas Fel d1, Can f1, Can f2, Can f3 alergenams bei dauginis įsijautrinimo pobūdis buvo susijęs su didesne azoto monoksido koncentracija iškvepiame ore, didesniu bronchų hiperreaktyvumu, eozinofilija, astmos kontrolės testo rezultatais [17].

Įsijautrinimui turi reikšmės genetinis polinkis, kiti aplinkos rizikos veiksniai, ekspozicijos naminių gyvūnų alergenams intensyvumas ir trukmė, ekspozicijos pradžia. Kačių ir šunų alergenų ekspozicija pirmaisiais gyvenimo metais gali sumažinti įsijautrinimo alergenas riziką ir atvirkščiai – vėlesnė ekspozicijos pradžia gali padidinti įsijautrinimo ir alerginės ligos riziką [2, 18, 19]. Naminių gyvūnų alergenų protekcinis poveikis gali priklausyti nuo laikomų gyvūnų skaičiaus (pvz., didesnis laikant du šunis arba laikant katę ir šunį) [19]. Tačiau nėra aišku, kaip ilgai trunka ankstyvosios ekspozicijos protekcinis poveikis, taip pat neaišku, kas lemia alerginės ligos išsivystymą jau įsijautrinusiems žmonėms. Pastebėta, kad vaikystėje išsivysčiusi sensibilizacija Fel d1 ar Can f1 bei dauginis įsijautrinimas kačių ir šunų alergenams yra susijęs su alergijos išsivystymu šiems naminiams gyvūnams. Literatūroje pateikiama daug perspektyviųjų studijų, kurios nepatvirtina nei protekcinio, nei įjautrinančio namuose laikomų gyvūnų poveikio. Todėl 2018 m. publikuotame Ekspertų sutarime nesuformuluotos rekomendacijos dėl naminių gyvūnų laikymo protekcinio poveikio [4].

Vakarų šalyse vis daugiau žmonių laiko gyvūnus gyvenamosiose patalpose, alergenai pernešami ir paskleidžiami su drabužiais į viešąsias erdves, daugėja žmonių, įsijautrinusių be tiesioginio kontakto su naminais gyvūnais, patiriantys pasyvią alergenų ekspoziciją kitose vietose [20]. Alergenų randama ne tik patalpose, kuriose laikomi naminiai gyvūnai, bet ir mokyklose, vaikų darželiuose, viešajame transporte, netgi aptinkama namuose, kurių savininkai nelaiko naminių gyvūnų. Įrodyta, kad mokyklose, jei mokosi daug vaikų, laikančių namuose kates, tokios alergenų koncentracijos užtenka kitiems vaikams įsijautrinti. Alergiški katėms vaikai mokyklose gali patirti astmos ir alerginės slogos paūmėjimus.

ALERGIJOS KATĖMS IR ŠUNIMS VALDYMAS

Alergenų vengimo priemonės

Įvertinius emocinius padarinius, jei įmanoma, reikėtų atsisakyti laikyti namuose gyvūnelį. Tačiau daugiau kaip ketvirtadalis pacientų neatsisako savo katės arba šunelio, todėl alergenų ekspozicijai palengvinti rekomenduojama namuose sukurti zoną be gyvūnelio, kuriai turėtų priklausyti ir miegamasis; reguliariai prausti naminius gyvūnus (kates - bent du kartus per savaitę, šunis – kartą per savaitę); patalpų orui valyti – HEPA filtrai; patalpas reguliariai valyti dulkių siurbliais; naudoti specialius užvalkalus pagalvėms ir čiužiniams; atsisakyti dulkių

Pulmonologija ir alergologija

rezervuarų (kilimų, medžiaginių užuolaidų); naudoti specialias chemines priemones alergenu rezervuarams skalbti (natrio hipochloritas, tanino rūgštis); naudoti specialius losjonus naminių gyvūnėlių kailiui (alergenu inkapsuliacijai); šias priemones taikyti kompleksiskai [4].

Dažnai šių individualių apsaugos priemonių alergijos simptomams kontroliuoti neužtenka. Rekomenduojama, kad pacientų artimieji, pabuvoję aplinkoje, kurioje yra naminių gyvūnų, pasikeistų savo drabužius prieš bendraudami su alergiškais pacientais. Reikėtų, kad naminių gyvūnų savininkai vykdami į viešas erdves stengtųsi su drabužiais nepernešti alergenu, galinčių sukelti alergines reakcijas kitiems žmonėms. Ši rekomendacija turi daugiau įrodymų esant katės alergijai, bet stinga mokslinio pagrindimo šunų alergijai.

„Hipoalerginiai gyvūnai“

Dažnai pacientai teigia, kad patiria alergines reakcijas ne visoms gyvūnų veislėms. Kai kurios kačių arba šunų veislės laikomos hipoalerginėmis, nes mažiau šeriasi kailis arba mažiau gamina Fel d1 ar Can f1. Jei mažiau šeriasi kailis, tai neapsaugo nuo ekspozicijos seilėse esantiems alergenams arba kitiems gyvūnų alergenu komponentams. Iki šiol atliktais tyrimais nepavyko įrodyti, kad „hipoalerginės“ šunų veislės į aplinką paskleidžia mažiau alergenu, taip pat nepavyko įrodyti, kad yra bent viena gyvūno veislė, negaminanti nei vieno žinomo alergeno [4]. Pavyzdžiui, genetiškai modifikuojant išvesta katės veislė, negaminanti Fel d1 alergeno, tačiau šiuo atveju išlieka įsijautrinimo galimybė kitiems katės alergenams. Nepavyko įrodyti, kad naminių gyvūnų plaukų ilgis, spalva, gyvūno dydis ar veislė visiškai apsaugotų pacientą nuo alerginių reakcijų. Yra pacientų, kuriems alerginės reakcijos atsiranda tik šunų patinams, tačiau šunų kastravimas, kaip priemonė, mažinanti jautrumą šunims, moksliniais tyrimais, neįrodyta.

Alergenų imunoterapija

Specifinė alergenu imunoterapija (12 mėn. trukmės) katės alergenu ekstraktais įrodė akių, nosies, bronchų alergijos simptomų sumažėjimą tiek taikant poodinę imunoterapiją, tiek skiriant poliežuvinę imunoterapiją [4]. Jei pacientas patiria alergijos katėms simptomus, nesant tiesioginės ekspozicijos šiems alergenams, ir vaistais šie simptomai nepakankamai kontroliuojami, indikuotina alergenu imunoterapija [7].

Specifinė alergenu terapija šunų alergenu ekstraktais nebuvo tokia veiksminga dėl skirtingo įsijautrinimo profilio, nepakankamos alergenu ekstraktų kokybės, nepakankamo standartizavimo, dauginio įsijautrinimo kitiems oro alergenams. Šiuo metu atliekami klinikiniai tyrimai su hipoalerginiais rekombinantiniais alergenais, su įvairiais koadjuvantais.

APIBENDRINIMAS

Alergija katėms ir šunims diagnozuojama nustačius alergijos simptomų sąsajas su atitinkamų alergenu ekspozicija. Alergijai katėms ir šunims patvirtinti dažniau-

siai pakanka teigiamų odos dūrio mėginių su alergenų ekstraktais arba specifinių IgE antikūnų nustatymo. Esant dauginiam įsijautrinimui, rekomenduotina molekulinė diagnostika pirminiam įsijautrinimui nustatyti. Visiškai išvengti ekspozicijos naminiams gyvūnams neįmanoma, nes šių alergenu yra visur. Esant alergijai katėms ir nepavykstant išvengti alerginių simptomų, reikėtų pasvarstyti apie alergenu imunoterapiją.

LITERATŪRA

1. Grönlund H. Pet allergens. In: Akdis CA, Agache I, editors. EAACI Global Atlas of Allergy. European Academy of Allergy and Clinical Immunology; 2014:15-7.
2. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M, Hedlin G, Hilger C, Kleine-Tebbe J, et al. Allergy to furry animals: New insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(3):616-25.
3. McBride D, Keil T, Grabenhenrich L, Dubakienė R, Drasutienė G, Fiocchi A, et al. The EuroPrevall birth cohort study on food allergy: baseline characteristics of 12,000 newborns and their families from nine European countries. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23(3):230-9.
4. Dávila I, Domínguez-Ortega J, Navarro-Pulido A, Alonso A, Antolín-Amerigo D, González-Mancebo E, et al. Consensus document on dog and cat allergy. *Allergy*. 2018; 73(6):1206-22.
5. Maeda Y, Akiyama K. Anaphylaxis after a cat bite. *Allergol Int*. 2012; 61(3):511-2.
6. Casale TB, Cruz C. Anaphylaxis to cat in a child with exclusive sensitivity to Fel d 1. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013; 4(4):416-7.
7. Matricardi PM, Kleine-Tebeet J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI Molecular Allergy Immunology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016; 27(Suppl 23):1-250.
8. Wilson JM, Platts-Mills TAE. Red meat allergy in children and adults. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019; 19(3):229-35.
9. Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, Gupta M, James HR, Posthumus J, et al. Investigation into the a-Gal Syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. pii:S2213-2198(19)30314-9.
10. Basagaña M, Bartolomé B, Pastor-Vargas C, Mattsson L, Lidholm J, Labrador-Horrillo M. Involvement of Can f5 in a Case of Human Seminal Plasma Allergy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012; 159(2):143-6.
11. Kofler L, Kofler H, Mattsson L, Lidholm J. A case of dog related human seminal plasma allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2012; 44(2):89-92.
12. Chan SK, Leung DYM. Dog and cat allergies: Current state of diagnostic approaches and challenges. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018; 10(2):97-105.
13. Nordlund B, Konradsen JR, Kull I, Borres MP, Önell A, Hedlin G, et al. IgE antibodies to animal-derived lipocalin, kallikrein and secretoglobulin are markers of bronchial inflammation in severe childhood asthma. *Allergy*. 2012; 67(5):661-9.
14. Schoos AM, Bønnelykke K, Chawes BL, Stokholm J, Bisgaard H, Kristensen B. Precision allergy: Separate allergies to male and female dogs. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017; 5(6):1754-6.
15. Käck U, Åsarnoj A, Grönlund H, Borres MP, van Hage M, Lilja G, et al. Molecular allergy diagnostics refine characterization of children to dog dander. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(4):1113-20.
16. Suzuki Sh, Nwaru BI, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, et al. Characterization of sensitization to furry animal allergen components in an adult population. *Clin Exp Allergy*. 2019; 49(4):495-505.
17. Nwaru BI, Suzuki Sh, Ekerljung L, Sjölander S, Mincheva R, Rönmark EP, et al. Furry animal allergen component sensitization and clinical outcomes in adult asthma and rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(4):1230-8.
18. Marrs T, Logan K, Craven J, Radulovic S, McLean WHAI, Lack G, et al; on behalf of the EAT Study Team. Dog ownership at three months of age is associated with protection against food allergy. *Allergy*. 2019; 00:1-8. [Epub ahead of print].
19. Hesselmar B, Hicke-Roberts A, Lundell AC, Adlerberth I, Rudin A, Saalman R, et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. *PLoS ONE*. 2018; 13(12):e0208472.
20. Liccardi G, Calzetta L, Baldi G, Berra A, Billeri L, Caminati M, et al. Allergic sensitization to common pets (cats/dogs) according to different possible modalities of exposure: an Italian Multicenter Study. *Clin Mol Allergy*. 2018; 16:3.

Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas epidermio augimo veiksnio tirozino kinazės inhibitoriais: Kauno klinikų patirtis

TREATMENT WITH EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TYROSINE KINASE INHIBITOR IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER: EXPERIENCE OF KAUNO KLINIKOS

JOLITA PALAČIONYTĖ, NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka

Tyrimo tikslas. Įvertinti sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kuriems skirtas gydymas pirmos arba antros kartos epidermio augimo veiksnio receptorių (EGFR, angl. *epidermal growth factor receptor*) tirozino kinazės inhibitoriais (TKI), gyvenimo be ligos progresavimo trukmę, rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M nustatymo dažnį, gydymo trečios kartos EGFR TKI veiksmingumą. **Metodika.** Atlikta retrospektyvioji 92 sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems nuo 2008 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 1 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikos) Pulmonologijos klinikoje skirtas gydymas EGFR TKI, duomenų analizė. Iš medicininės dokumentacijos surinkti duomenys apie gyvenimo be ligos progresavimo trukmę, pakartotinai atliktą *EGFR* geno mutacijų tyrimo ir rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M nustatymo dažnį. **Rezultatai.** Sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems skirtas gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 13,3 mėn. (95 proc. PI, 11,1–15,5 mėn.). Nuo 2008 sausio 1 d. iki 2019 sausio 1 d. ligos progresavimas nustatytas 79 (85,9 proc.) sergantiesiems NSLPV, iš jų 31 (39,2 proc.) atliktas pakartotinis *EGFR* geno mutacijų tyrimas (navikinio audinio biopsija ir (arba) skystoji biopsija). Rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nustatyta 51,6 proc. (n=16) sergančiųjų NSLPV. Dešimčiai iš jų skirtas gydymas trečios kartos EGFR TKI. Šių pacientų gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 15,2 mėn. (95 proc. PI, 3,8–26,6 mėn.). **Išvados.** Sergančiųjų NSLPV, kuriems skiriamas gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmė yra ilgesnė nei vieneri metai. Rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nustatoma daugiau nei pusei sergančiųjų NSLPV, kuriuos gydant pirmos arba antros kartos EGFR TKI, liga progresuoja. Šiems sergantiesiems skiriant gydymą trečios kartos EGFR TKI reikšmingai prailginama gyvenimo trukmė be ligos progresavimo. **Reikšminiai žodžiai:** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, epidermio augimo veiksnio receptorius, tirozino kinazės inhibitorius, rezistentinė mutacija.

Summary

Objective. To evaluate the results of the repeated epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutation assays, the detection of resistant *EGFR* gene mutation T790M and the efficacy of the treatment with third generation EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with first- or second-generation EGFR TKI. **Methods.** A retrospective analysis of 92 patients with locally advanced or metastatic NSCLC, who were treated with EGFR TKI at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos from 1 January 2008 to 1 January 2019, was performed. The data collected from medical documentation: duration of the lifetime without disease progression, the results of the repeated *EGFR* gene mutation assays, the detection of resistant *EGFR* gene mutation T790M and the treatment with third generation TKI. **Results.** The median duration of the lifetime without disease progression was 13.3 months (95% confidence interval (CI), 11.1–15.5 months). The repeated *EGFR* gene mutation assay (tumor tissue biopsy or/and liquid biopsy) with disease progression was performed in 31 patients with NSCLC. The resistant *EGFR* gene mutation T790M was detected in 16 (51.6%) patients with NSCLC. Ten of them were treated with third generation EGFR TKI. The median duration of the lifetime without disease progression was 15.2 months (95 % CI, 3.8–26.6 months). **Conclusions.** In patients with locally advanced or metastatic NSCLC treated with first- or second-generation EGFR TKI, duration of the lifetime without disease progression was more than one year. The resistant *EGFR* gene mutation T790M was detected in more than half patients with NSCLC. In these patients, treatment with third-generation EGFR TKI, statistically significantly prolongs survival until disease progression. **Keywords:** non-small cell lung cancer, epidermal growth factor receptor, tyrosine kinase inhibitor, resistant mutation.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje [1]. 2012 m. Lietuvoje nustatytas 1421 naujas plaučių vėžio atvejis [2]. Akivaizdu, kad tai didelė medicininė problema, tačiau pastarųjų 20 metų molekulinės biologijos mokslo raida leido geriau suprasti pagrindinius plaučių vėžio molekulinis pokyčius, o tai lėmė naujų gydymo metodų pritaikymą [3].

Vėžinės ląstelės turi daug molekulinį pažaidų, bet tik tam tikros pažaidos, vadinamos aktyvuojamosiomis mutacijomis, yra svarbios šių ląstelių išgyvenamumui [4]. Spartus molekulinės biologijos vystymasis rodo, kad molekulinis pažaidų tyrimai ir mutacijų nustatymas yra svarbūs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) onkogenezeje [5]. Vienas iš naviko augimą ir progresavimą lemiančių patogenetinių veiksnių yra epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), kuris aktyvuoja tirozino kinazę. Sveikose ląstelėse tirozino kinazės aktyvavimas yra griežtai kontroliuojamas, tačiau EGFR koduojamieji genai gali mutuoti, todėl proliferacinių signalų sklaidimas tampa nevaldomas [6]. Europoje EGFR geno mutacijos nustatomos apie 15 proc. sergančiųjų NSLPV [7], Lietuvoje – 12 proc. [8] ir šios mutacijos dažniau nustatomos moterims, nerūkantiems bei sergantiesiems adenokarcinomos histologinio plaučių vėžio tipu [7, 8], taip pat yra palankesnės prognozės veiksnys, rodantis jautrumą EGFR tirozino kinazės inhibitoriams (TKI) [6]. Tačiau, skiriant gydymą EGFR TKI, atsiranda atsparumas šiems vaistams ir viena priežasčių yra rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M vystymasis [9]. Todėl, nustačius ligos progresavimą, rekomenduojamas tyrimas dėl rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M, atliekant pakartotinę navikinio audinio biopsiją ir (arba) tiriant skystosios biopsijos metodu (angl. *liquid biopsy*) [10].

Rezistentinė EGFR geno mutacija T790M nustatoma apie 60 proc. pacientų, kuriems liga progresuoja [11]. Šiems pacientams skiriamas gydymas trečios kartos EGFR TKI, kuris negrižtamai prisijungia prie aktyvuojamos EGFR geno mutacijos ir rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M, sąlygodamas ilgesnę gyvenimo be ligos progresavimo trukmę [12].

Šio tyrimo tikslas – įvertinti sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems skirtas gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmę, rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M nustatymo dažnį bei gydymo trečios kartos EGFR TKI veiksmingumą.

METODIKA

Atlikta retrospektyvioji 92 sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems nuo 2008 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 1 d. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje skirtas gydymas EGFR TKI,

1 lentelė. Pacientų, kuriems pradėtas gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI, demografiniai, klinikiniai, morfologiniai duomenys ir skirtas gydymas

Požymiai	Duomenys, n (proc.)
Amžius (metai) Vidurkis±SN	65,95±12,2
Lytis: Moterys Vyrai	54 (58,7) 38 (41,3)
Rūkymo įpročiai: Rūkantieji Neberūkantieji Nerūkantieji Nežinoma	20 (21,7) 10 (10,9) 60 (65,2) 2 (2,2)
Histologinis tipas: Adenokarcinoma Didelių ląstelių karcinoma Nepatikslintas NSLPV	82 (89,1) 4 (4,3) 3 (3,3)
EGFR mutacija: 18 egzone 19 egzone 20 egzone 21 egzone	8 (8,7) 52 (56,5) 1 (1,1) 31 (33,7)
Gydymas: Gefitinibas Erlotinibas Afatinibas	53 (57,6) 33 (35,9) 6 (6,5)

EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptorių tirozino kinazės inhibitoriai, NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

duomenų analizė. Vertinti duomenys: laikotarpio be ligos progresavimo trukmė, pakartotinai tirtų EGFR geno mutacijų ir rezistentinės EGFR geno mutacijos T790M nustatymo dažnis. Tiriamųjų demografiniai, klinikiniai, morfologiniai duomenys ir skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje.

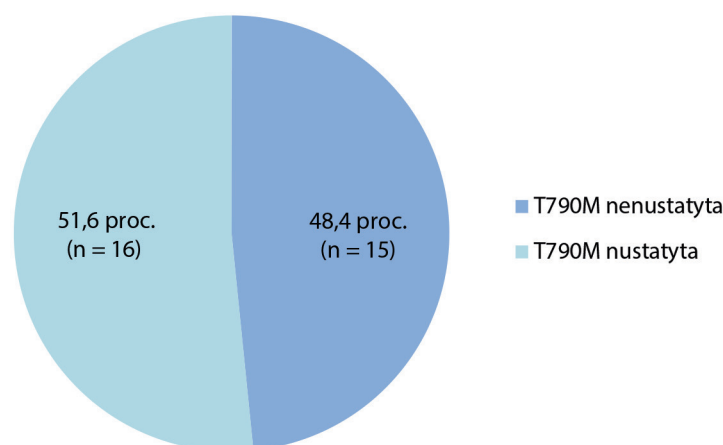
Tiriamiesiems požymiams buvo taikomos šios aprašomosios statistikos charakteristikos: vidurkis (χ), standartinis nuokrypis (SN). Kokybinių požymių nepriklausomumui arba homogeniškumui tikrinti taikytas chi kvadrato (χ^2) kriterijus. Laikotarpio be ligos progresavimo ir bendrojo išgyvenamumo trukmei vertinti naudotas Kaplan-Meier metodas, skirtumui tarp grupių vertinti – log-rank testas. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

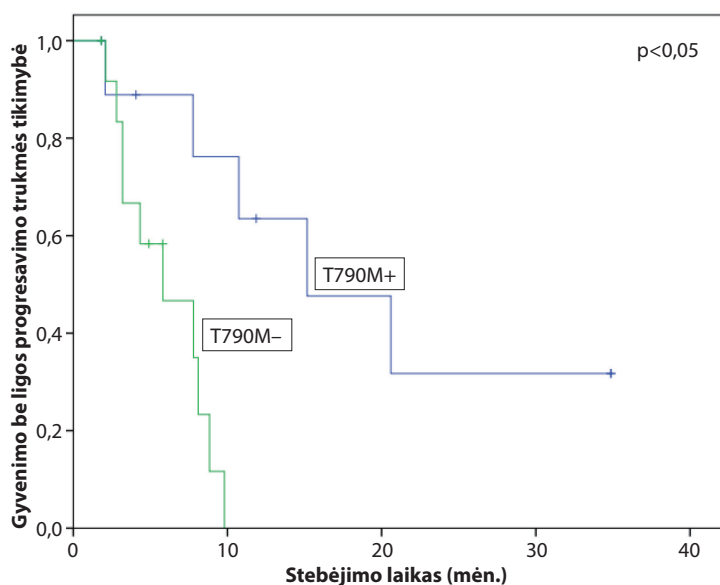
Sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems nustatyta EGFR geno mutacija, gydymas pirmos arba antros kartos EGFR TKI skirtas nuo 2 iki 55 mėn. Šių sergančiųjų gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 13,3 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI), 11,1–15,5 mėn.). Nuo 2008 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 1 d. ligos progresavimas nustatytas 79 (85,9 proc.) sergantiesiems NSLPV. Iš jų 31 (39,2 proc.) atliktas pakartotinis

EGFR geno mutacijų tyrimas (navikinio audinio biopsija ir (arba) skystoji biopsija), o rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nustatyta daugiau nei pusei sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV (1 pav.).

Dešimčiai sergančiųjų NSLPV, kuriems nustatyta rezistentinė *EGFR* geno mutacija, skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI. Šešioms sergantiejiems šis gydymas neskirtas, nes, nustačius ligos progresavimą trečios kartos *EGFR* TKI osimertinibas Lietuvoje dar nebuvo registruotas. Gydymo trukmė, skiriant trečios kartos *EGFR* TKI, buvo nuo 2 iki 35 mėn. Nuo 2016 m. vasario (kai pirmajam pacientui skirtas gydymas *EGFR* TKI) iki 2019 m. sausio 1 d. keturiems (40,0 proc.) sergantiejiems NSLPV liga progresavo ir šie pacientai mirė, o šešioms (60,0 proc.) – gydymas tęstas. Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas trečios kartos



1 pav. Rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M dažnis



2 pav. Sergančiųjų, kuriems skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI osimertinibu arba skirta chemoterapija, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės tikimybė

EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptorių tirozino kinazės inhibitoriai.

EGFR TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 15,2 mėn. (95 proc. PI, 3,8–26,6 mėn.). 13 sergančiųjų NSLPV, kuriems rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nenustatyta, skirta chemoterapija. Dviem sergantiejiems chemoterapija neskirta dėl sunkios bendros būklės. Iki 2019 m. sausio 1 d. šeši (46,2 proc.) sergantieji, kuriems skirta chemoterapija, buvo gyvi, septyni (53,8 proc.) mirė. Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirta chemoterapija, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana – 5,8 mėn. (95 proc. PI, 1,3–10,3 mėn.) (2 pav.). Vertinant gyvenimo be ligos progresavimo trukmę tarp sergančiųjų, gydytų trečios kartos *EGFR* TKI ir gydytų chemoterapija, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p < 0,05$).

Vertinant bendrąjį sergančiųjų NSLPV išgyvenamumą, statistinė analizė nebuvo galima. Sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana nepasiekta (išgyvenamumo trukmės svyravimo ribos nuo 13,5 iki 81,8 mėn.), o sergančiųjų NSLPV, kuriems skirta chemoterapija, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 30,1 mėn. (95 proc. PI, 20,9–39,2 mėn.) (3 pav.).

REZULTATŲ APITARIMAS

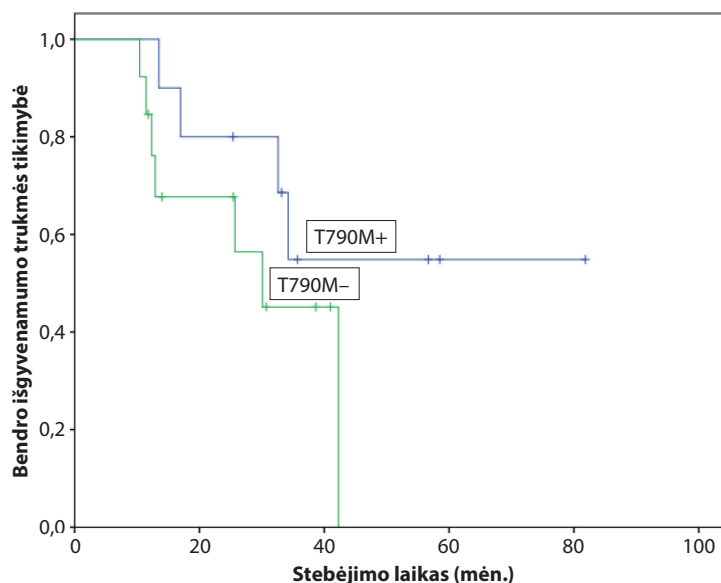
EGFR geno mutacijos yra reikšminga plaučių vėžio genozės grandis, todėl tiek Europoje, tiek visame pasaulyje šios mutacijos tiriamos prieš priimant sprendimą dėl lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV sisteminio gydymo [23]. Mokslinės literatūros duomenimis, *EGFR* geno mutacijos Europoje nustatomos apie 15 proc. sergančiųjų NSLPV [7]. Patvirtinus *EGFR* geno mutaciją ir skiriant gydymą pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmė svyruoja nuo 8 iki 14 mėn. [13, 14, 16, 19, 20]. Mūsų tyrimo rezultatai panašūs: gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana siekia 13 mėn.

Sergančiuosius NSLPV, kuriems skirtas gydymas pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI ir nustatyta progresuojanti liga, rekomenduojama tirti dėl rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M. Šios mutacijos nustatymo svarba ypač padidėjo atsiradus trečios kartos *EGFR* TKI. Ilgą laikotarpį pagrindinis *EGFR* geno mutacijų nustatymo metodas buvo DNR tyrimas iš navikinio audinio medžiagos pakartotinai atliekant biopsiją. Nors pakartotinė navikinio audinio biopsija yra labai svarbi sprendžiant dėl tolesnės gydymo taktikos, šio tyrimo atlikimo dažnį riboja tai, jog procedūra yra invazinė, gali būti sudėtingas biopsinės

Moksliniai darbai ir apžvalgos

medžiagos paėmimas dėl naviko lokalizacijos arba blogos paciento būklės. Atsiradus naujoms galimybėms ir įdiegus *EGFR* geno mutacijų tyrimą skystosios biopsijos metodu, kuris Lietuvoje pradėtas taikyti nuo 2016 m., situacija pagerėjo. Šio tyrimo metu pakartotinė navikinio audinio biopsija ir (arba) skystoji biopsija atlikta trečdaliui sergančiųjų NSLPV, kuriems nustatytas ligos progresavimas. Likusiai daliai sergančiųjų pakartotinis *EGFR* geno mutacijų tyrimas neatliktas, nes ligos progresavimas nustatytas anksčiau, nei atsirado galimybė gydyti trečios kartos *EGFR* TKI. Tyrimai dėl rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M Kauno klinikose atliekami nuo 2016 m., kuomet Lietuvoje registruotas trečios kartos *EGFR* TKI osimertinibas. Šis vaistas sergančiajam NSLPV pirmą kartą skirtas 2016 m. vasario mėn.

Literatūros duomenimis, rezistentinės *EGFR* geno mutacijos T790M nustatymo dažnis svyruoja nuo 50 iki 60 proc. [11, 16, 17, 19]. Šio tyrimo metu rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M patvirtinta 16 (51,6 proc.) sergančiųjų NSLPV, kuriems liga progresavo skiriant gydymą pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI – tai atitinka kitų mokslinių tyrimų duomenis. Į šį tyrimą įtrauktų sergančiųjų NSLPV, kuriems skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana siekė 15,2 mėn. ir, tikėtina, kad ši trukmė ilgės, nes šešiams sergantiesiems gydymas trečios kartos *EGFR* TKI vis dar tęsiamas. Prieš planuojant vaistinio preparato osimertinibo registravimą, atliktas daugiacentris, tarptautinis, trečios fazės klinikinis tyrimas AURA3, kurio tikslas – palyginti osimertinibo veiksmingumą su gydymo chemoterapija platinos pagrindu veiksmingumu. Į šį tyrimą įtraukta 419 sergančiųjų NSLPV, kuriems liga progresavo skiriant pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI bei nustatyta rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M. AURA3 tyrimo metu patvirtintas osimertinibo pranašumas, o gyvenimo be ligos progresavimo mediana, skiriant gydymą osimertinibu, buvo 10,1 mėn. [11]. Tyrimo AURA3 dalyvavusių sergančiųjų demografiniai klinikiniai ir morfologiniai duomenys yra panašūs į šio tyrimo duomenis, todėl manome, kad gyvenimo be ligos progresavimo medianos skirtumus galėjo lemti nedidelis pacientų, gydomų trečios kartos *EGFR* TKI, skaičius. Sergantiesiems NSLPV, kuriems rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nenustatyta, skiriama chemoterapija. Mūsų atlikto tyrimo duomenimis, gyvenimo be ligos progresavimo trukmės mediana tris kartus trumpesnė skiriant chemoterapiją (mediana – 5,8 mėn.), lyginant su sergančiaisiais, kuriems



3 pav. Sergančiųjų, kuriems skirtas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI osimertinibu arba skirta chemoterapija, bendrojo išgyvenamumo trukmės tikimybė (patikimumo analizė negalima, nes, skiriant trečios kartos *EGFR* TKI, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana nepasiekta)

EGFR TKI – epidermio augimo veiksnio receptorių tirozino kinazės inhibitoriai.

skiriamas gydymas trečios kartos *EGFR* TKI. Anksčiau minėto klinikinio tyrimo AURA3 duomenimis, sergantiesiems NSLPV, kuriems liga progresuoja po skirto gydymo pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI ir nenustatoma rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M, skiriant chemoterapiją platinos pagrindu, gyvenimo trukmė be ligos progresavimo buvo 4,4 mėn. [11]. Panašius rezultatus pateikia ir kitų tyrimų centrų mokslininkai [21].

Vertinant bendrąjį sergančiųjų NSLPV išgyvenamumą, kuriems skirtas gydymas osimertinibu, stebėseną siekė nuo 13,5 iki 81,8 mėn., tačiau bendrojo išgyvenamumo mediana nepasiekta. Literatūroje publikuotų lyginamųjų duomenų apie sergančiųjų NSLPV bendrąjį išgyvenamumą, skiriant gydymą trečios kartos *EGFR* TKI ir skiriant chemoterapiją, nėra. Tai pirmoji gydymo trečios kartos *EGFR* TKI patirtis, nustačius rezistentinę *EGFR* geno mutaciją T790M.

IŠVADOS

Sergančiųjų NSLPV, kuriems skiriamas gydymas pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI, gyvenimo be ligos progresavimo ilgesnė nei vieneri metai. Rezistentinė *EGFR* geno mutacija T790M nustatoma daugiau nei pusei sergančiųjų NSLPV, kuriuos gydant pirmos arba antros kartos *EGFR* TKI, liga progresuoja. Šiems sergantiesiems, skiriant gydymą trečios kartos *EGFR* TKI, reikšmingai prailginama gyvenimo trukmė be ligos progresavimo.

Gauta 2019 03 04
Priimta 2019 08 12

LITERATŪRA

1. Zakaria N, Satar NA, Abu Halim NH, Ngali SH, Yusoff NM, Lin J, et al. Targeting lung cancer stem cells: research and clinical impacts. *Front Oncol*. 2017; 7:80. doi: 10.3389/fonc.2017.00080.
2. Nacionalinis vėžio institutas. Vėžys Lietuvoje 2012 metais. Prieiga per internetą: https://www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf
3. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung cancers: molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(8). pii: E248. doi: 10.3390/cancers10080248.
4. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Mark A, Nicholson AG. WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. 4th ed. Lyon; 2015. p. 22-9.
5. Takeda M, Nakagawa K. First- and Second-Generation EGFR-TKIs Are All Replaced to Osimertinib in Chemo-Naive EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer? *Int J Mol Sci*. 2019; 20(1). pii: E146. doi: 10.3390/ijms20010146.
6. Lilienbaum RC. Systemic therapy for advanced non-small cell lung cancer with an activating mutation in the epidermal growth factor receptor. UpToDate. This topic last updated Jan 15, 2019.
7. Midha A, Dearden S, McCormack R. EGFR mutation incidence in non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology: a systematic review and global map by ethnicity (mutMapII). *Am J Cancer Res*. 2015; 5(9):2892-911.
8. Vagulienė N, Žemaitis M, Šarauskas V, Vitkauskienė A, Miliauskas S. The role of mutation status of the epidermal growth factor receptor gene in advanced non-small cell lung cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2012; 48(4):175-81.
9. Sequist LV, Neal JW. Personalized, genotype-directed therapy for advanced non-small cell lung cancer. UpToDate. This topic last updated Feb 27, 2019.
10. Žemaitis M, Bajoriūnas V, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė A, Jaruševičius L, ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 5-tas atnaujintas, papild. leid. Kaunas: UAB "Medicinos spaudos namai"; 2018. p. 10-1.
11. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376(7):629-40.
12. Lamb YN, Scott LJ. Osimertinib: A Review in T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Target Oncol*. 2017; 12(4):555-62.
13. Kim TO, Oh IJ, Kho BG, Park HY, Chang JS, Park CK, et al. Feasibility of re-biopsy and EGFR mutation analysis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2018; 9(7):856-64.
14. Uozu S, Imaizumi K, Yamaguchi T, Goto Y, Kawada K, Min- ezawa T, et al. Feasibility of tissue re-biopsy in non-small cell lung cancers resistant to previous epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapies. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1):175.
15. Kogure Y, Shigematsu F, Oki M, Saka H. T790m correlates with longer progression-free survival in non-small cell lung carcinomas harboring egfr mutations. *In Vivo*. 2018; 32(5):1199-204.
16. Xiong L, Cui S, Ding J, Sun Y, Zhang L, Zhao Y, et al. Dynamics of EGFR mutations in plasma recapitulates the clinical response to EGFR-TKIs in NSCLC patients. *Oncotarget*. 2017; 8(38):63846-56.
17. Stockley T, Souza CA, Cheema PK, Melosky B, Kamel-Reid S, Tsao MS, et al. Evidence-based best practices for EGFR T790M testing in lung cancer in Canada. *Curr Oncol*. 2018; 25(2):163-9.
18. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: a prospectivemulticenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014; 86(2):170-3.
19. Kirita K, Izumo T, Matsumoto Y, Hiraishi Y, Tsuchida T. Bronchoscopic re-biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancer. *Lung*. 2016; 194(3):371-8.
20. Barrón F, Cardona AF, Corrales L, Ramirez-Tirado LA, Caballe-Perez E, Sanchez G, et al. Characteristics of progression to tyrosine kinase inhibitors predict overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring an EGFR mutation. *J Thorac Dis*. 2018; 10(4):2166-78.
21. Oh DK, Ji WJ, Kim WS, Choi CM, Yoon SK, Rho JK, et al. Efficacy, safety, and resistance profile of osimertinib in T790M mutation-positive non-small cell lung cancer in real-world practice. *PLoS One*. 2019; 14(1):e0210225.
22. Kawamura T, Kenmotsu H, Omori S, Nakashima K, Wakuda K, Ono A, et al. Clinical Factors Predicting Detection of T790M Mutation in Rebiopsy for EGFR-Mutant Non-small-cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2018; 19(2):e247-52.
23. Vagulienė N. Sergančiųjų plaučių vėžiu lėtinio neinfekcinio uždegimo žymenų bei epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno raiškos tyrimas: daktaro disertacija. 2013; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Kaunas.

Sergančiųjų cistine fibroze 2014–2017 metų klinikinių duomenų analizė.

Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro patirtis

ANALYSIS OF CLINICAL DATA OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS IN 2014–2017:
ADULT CYSTIC FIBROSIS CENTER EXPERIENCE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Ištirti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės (CF) centre 2014–2017 m. gydytų pacientų klinikinius duomenis. **Tyrimo metodai.** Atlikta retrospektyvioji nuo 2014 m. sausio mėn. iki 2017 m. gruodžio mėn. Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų klinikinių duomenų analizė remiantis Europos CF draugijos pacientų registro kriterijais ir reikalavimais. **Tyrimo rezultatai.** 2014–2017 m. laikotarpiu centre iš viso gydyta 16 sergančiųjų CF (6 moterys ir 10 vyrų): 2014 m. gydyta 12 pacientų, vėliau – po 14. Minėtu laikotarpiu mirė du pacientai bei centras pasipildė 2 naujais sergančiais. 81,2 proc. pacientų (n=13) CF diagnozuota iki 18 metų, suaugusiojo amžiuje – 18,8 proc. (n=3). Visiems sergantiesiems diagnozė patvirtinta genetiškai, o devyniems nustatytas ir padidėjęs chloro jonų kiekis prakaitu. Bent viena $\Delta F508$ mutacija nustatyta visiems pacientams, abi $\Delta F508$ mutacijos – 5 (31,3 proc.) asmenims. Nagrinėjamu laikotarpiu užfiksuotas sergančiųjų CF amžiaus vidurkio augimas nuo 24,6 metų (2014 m.) iki 27,8 metų (2017 m.). Plaučių funkcija, vertinta pagal vidutinį forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV₁), išliko panaši – 59,7 proc. būtinojo dydžio (b. d.) (2014 m.) ir 60,5 proc. b. d. (2017 m.). Vidutinis kūno masės indeksas (KMI) taip pat nekito – po 19,6 kg/m² 2014 m. ir 2017 m. Remiantis skreplių mikrobiologinio tyrimo rezultatais, dažniausiai buvo nustatoma lėtinė *Staphylococcus aureus* infekcija – 75,0 proc. sergančiųjų 2014 m.; 57,1 proc. – 2015 m., 58,3 proc. – 2016 m., 64,3 proc. – 2017 m. Tuo tarpu lėtinė *Pseudomonas aeruginosa* infekcija diagnozuota rečiau – 18,3 proc. 2014 m., 14,3 proc. – 2015 m., 16,7 proc. – 2016 m. ir 14,3 proc. – 2017 m. Intermituojantis gydymas įkvepiamoju antipseudomoniniu antibiotiku tobramicinu buvo skiriamas dviem pacientams, iš kurių vienam dėl išsivysčiusio atsparumo pakeistas į įkvepiamąjį kolistiną. Simptominio gydymo pagrindą sudarė įkvepiamasis mukolitikas dornazė alfa, kasos fermentai ir bronchus plečiamieji vaistai. Vienam pacientui diagnozuotas su CF susijęs cukrinis diabetas, dviem pacientams nustatytas lėtinis kvėpavimo nepakankamumas bei taikyta nuolatinė deguonies terapija. Trys pacientai buvo įtraukti į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, du iš jų mirė. **Išvados.** 2014–2017 m. Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų amžius didėjo neblogėjant plaučių funkcijai ir nemažėjant KMI bei santykinai retai diagnozuojant lėtinę *P. aeruginosa* infekciją, o tai rodo CF centre teikiamos medicininės pagalbos veiksmingumą.

Reikšminiai žodžiai: Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, klinikinių duomenų analizė.

Summary. Aim. To analyze the clinical data of cystic fibrosis (CF) patients treated at the Adult cystic fibrosis centre of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos in 2014–2017. **Methods.** A retrospective analysis of patients treated in the Adult CF Center from January 2014 to December 2017 was performed according to the criteria and requirements of the European CF Society Patient Registry. **Results.** An analysis was made of 16 CF patients (6 women and 10 men) treated at the Adult CF Center in 2014–2017: 12 patients in 2014, and 14 patients for each rest of the year. During this period, 2 patients died, and 2 new persons began treatment at the centre. 81.2% of patients (n = 13) were diagnosed with CF before the age of 18, 18.8%. (n = 3) – at adult age. All patients were genetically confirmed, and 9 had a high chloride level in sweat test. At least one $\Delta F508$ mutation was detected in all patients, and both $\Delta F508$ mutations were detected in 5 subjects (31.3%). During the analyzed period, the mean age of CF patients increased from 24.6 years (2014) to 27.8 years (2017). Lung function, measured by the median forced expiratory volume in the first second (FEV₁), remained similar – 59.7% of predicted in 2014 and 60.5% of predicted in 2017. Mean body mass index (BMI) also remained unchanged – 19.6 kg/m² – over the entire analyzed period. According to the results of the sputum microbiological examination, the most common chronic infection was *Staphylococcus aureus* infection – 75.0% of CF patients in 2014; 57.1% in 2015, 58.3% in 2016 and 64.3% in 2017. Meanwhile, chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection was found less frequent – 18.3% in 2014, 14.3% in 2015, 16.7% in 2016 and 14.3% in 2017. Intermittent treatment with the inhaled antipseudomonal antibiotic tobramycin was administered to 2 patients, one of whom was switched to inhaled colistin due to developed resistance. Symptomatic treatment was based on inhaled mucolytic dornase alfa, pancreatic enzymes and bronchodilators. One patient was diagnosed with CF-related diabetes mellitus, 2 subjects were diagnosed with chronic respiratory failure and received continuous oxygen therapy. Three patients were on the lung transplant waiting list, 2 of whom died. **Conclusions.** During the period 2014–2017, the mean age of adult CF centre patients increased, lung function and BMI remained stable, and chronic *P. aeruginosa* infection was relatively rare; all this shows the effectiveness of CF centre medical care. **Keywords:** Adult cystic fibrosis centre, clinical data analysis.

IVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai reta genetinė, autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, daugiausia paplitusi Europoje, ypač Šiaurės, Šiaurės vakarų ir centrinėse jos dalyse [1]. 2017 m. Europos CF draugijos Pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) duomenimis, didžiausias sergančiųjų skaičius fiksuojamas Jungtinėje Karalystėje – beveik 10,5 tūkstančio (padengia >95 proc. CF populiacijos šalyje), Prancūzijoje – beveik 7 tūkstančiai (>90 proc.), Vokietijoje – kiek daugiau nei šeši tūkstančiai (>80 proc.) [2]. Sergamumas CF kaimyninėse valstybėse gerokai mažesnis: Rusijoje daugiau nei 3,2 tūkstančio (95 proc.), Lenkijoje – 721 (>35 proc.), Latvijoje – apie 40 asmenų (>90 proc.) [2]. Epidemiologiniais duomenimis, Europoje 1 iš 2000–3000 naujagimių serga CF [3], tačiau toks paplitimas yra labai apibendrintas. CF sergančiųjų skaičius skirtingose šalyse skiriasi, pavyzdžiui, Jungtinėje Karalystėje – 1:2381, Vokietijoje – 1:3300; Prancūzijoje – 1:4700; Lenkijoje – 1:5000; Suomijoje – 1:25000 [4].

Liga pasireiškia dėl CF transmembraninį potencialą reguliuojamąjį baltymą (angl. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) koduojančio geno mutacijų (dažniausia iš jų – $\Delta F508$ [5]) ir gali pažeisti daugelį vidaus organų dėl sutrikdomos egzokrininių liaukų veiklos. Dažniausiai pažeidžiama kvėpavimo sistema, kiek rečiau – virškinamasis traktas [6]. Paprastai liga diagnozuojama jauname amžiuje – dar kūdikystėje arba vaikystėje, tačiau, gerėjant diagnostikos ir gydymo galimybėms, daugėja ir šia liga sergančių suaugusiųjų [7]. Sergant CF, labai svarbu laiku nustatyta ligos diagnozė ir skirtas adekvatus gydymas, gerinant sekreto evakuaciją iš kvėpavimo takų, retinant ligos paūmėjimus, taikant adekvačią antibiotikoterapiją, užtikrinant mitybą ir pakaitinę kasos fermentų terapiją, vykdant infekcijų kontrolę. Prireikus skiriamas gydymas deguonimi arba neinvazinė plaučių ventilacija, išskirtiniais atvejais - plaučių transplantacija. Pasaulyje atsiranda galimybės taikyti ir patogenetinį CF gydymą asmenims, turintiems G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D arba R117H CFTR mutacijų, taip pat homozigotams pagal $\Delta F508$. Lietuvoje šie vaistai dar neregistruoti ir nekompensuojami, o dėl aukštos kainos ligoniams vis dar neprieinami. Priklausomai nuo ligą sukėlusios CFTR geno mutacijų derinio, užfiksuotos tam tikros ligos sunkumo, komplikacijų dažnio bei išgyvenamumo tendencijos [8]. Vienais atvejais sergantieji nesulaukia suaugusiojo amžiaus arba pilnametystę pasitinka gana sunkios būklės, kitais atvejais ligos eiga lengva, komplikacijos retos. Iš esmės liga linkusi nuolat blogėti, skiriasi tik progresavimo greitis, todėl prižiūrėti ir gydyti CF sergantįjį yra sudėtinga.

Gydant CF kaip ir bet kuria kita reta liga sergančius

asmenis, geriausių rezultatų galima pasiekti specializuotą patirtį sukaupusių specialistų priežiūroje, ypač atkreipiant dėmesį į patologijos heterogeniškumą, komplikuotą ligos eigą [9]. Specializuoti CF centrai orientuoti į sergantįjį šia reta liga, jo priežiūrą ir gydymą, gyvenimo kokybės gerinimą. Užtikrinama visavertė ir nuosekli medicininė priežiūra, greitas patekimas pas specialistą, suteikiama pagalba sprendžiant įvairias su liga susijusias problemas. Specializuoti CF centrai svarbūs ir moksliniu požiūriu. Centrus jungianti institucija (paprastai registras), analizuodama visų centrų informaciją, suteikia galimybę sveikatos priežiūros specialistams ir mokslininkams išvelgti naujas ligos vystymosi tendencijas, nustatyti veiksmingiausius gydymo būdus, prisidėti prie naujų priežiūros, gydymo strategijų kūrimo. ECFSPR yra didžiausia CF sergančiųjų duomenų bazė pasaulyje, sauganti daugiau kaip 48 000 CF asmenų duomenis iš 35 šalių [2]. Todėl, remiantis šio registro duomenų statistine analize, galima prognozuoti net ir tolesnių reikalingų daugiacentrių klinikinių tyrimų schemas, orientuotas į tikslines sergančiųjų grupes. Registro veikloje esantys centrai paprastai lengviau bendradarbiauja ir tarpusavyje, keičiasi žiniomis, dalinasi patirtimi, sudaromos galimybės konsultuotis, o keliaujantiems sergantiesiems, esant reikalui, paprasčiau gauti specializuotą pagalbą įvairiose šalyse.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikos) veikia Suaugusiųjų CF centras, vykdamas suaugusių CF sergančių pacientų medicininę priežiūrą. Sergančiuosius prižiūri specialistų komanda: gydytojai (vaikų) pulmonologai, gydytojai gastroenterologai, gydytojai dietologai, fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojai, pagal poreikį konsultuoja ir kitų specialybių gydytojai. Nuo 2014 m. šis centras įtrauktas į ECFSPR veiklą. Siekiant gerinti suaugusių CF sergančiųjų priežiūrą Lietuvoje, išanalizuoti panašumus ir skirtumus su kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių duomenimis, atsirado poreikis apibendrinti Kauno klinikų specializuotame Suaugusiųjų CF centre gydomų sergančiųjų demografinius ir klinikinius duomenis, ypatingą dėmesį skiriant plaučių funkcijos, mitybos, vyraujančių respiracinių patogenų, komplikacijų vertinimui, nustatyti jų kitimo tendencijas. Lietuvoje Suaugusių CF centras įkurtas palyginti neseniai ir neatlikta jokių panašių palyginamųjų analizių.

METODAI

Atlikta retrospektyvioji analizė, kurios metu anamnestiškai, remiantis ECFSPR kriterijais ir reikalavimais, vertinti 2014–2017 m. Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų demografiniai bei klinikiniai duomenys.

Suaugusiųjų CF centro pacientų duomenys registre kaupti remiantis Kauno regioninio Biomedicininų

Moksliniai darbai ir apžvalgos

tyrimų Etikos komiteto posėdyje patvirtintu protokolu (ECFSLT-001/2016, 1.0 versija), gavus leidimą (BE-2-23) ir neprieštaraujant Valstybinės asmens duomenų apsaugos inspekcijai. Registrui duomenys pateikti tik gavus raštišką CF sergančiojo sutikimą. ECFSPR duomenų bazė internetine (angl. *online*) versija prieinama <https://ecfstracker.eu> (tik registruotiems vartotojams). Registro valdytojas yra Europos CF draugija, registruota kaip asociacija Danijoje. Sukaupiti duomenys saugomi Vokietijoje, Hetzner *online* serveryje.

Kriterijai, kuriais remiantis Suaugusiųjų CF centro pacientai buvo įtraukti į ECFSPR:

- i) Du prakaito tyrimai, kuriuose nustatyta >60 mmol/l chloridų koncentracija arba
- ii) Vienas prakaito tyrimas, kuriame nustatyta >60 mmol/l chloridų koncentracija ir DNR (deoksiribonukleorūgšties) analizėje/genotipavime nustatytos dvi CF ligą sąlygojančios mutacijos arba
- iii) Jei chloridų koncentracija prakaito tyrime yra ≤ 60 mmol/l, tuomet paciento įtraukimas į ECFSPR galimas tik išpildžius ≥ 2 iš žemiau pateikiamų kriterijų:
 - DNR analizėje/genotipavime nustatytos dvi CF ligą sąlygojančios mutacijos.
 - Nosies epitelio biologinių potencialų skirtumo vertė atitinka būdingą CF.
 - Klinikinė išraiška būdinga CF.
- iv) Esant CF būdingai klinikinei išraiškai, fenotipui ir eigai, kai diagnozė patvirtinama multidisciplininio gydytojų konsiliumo metu.

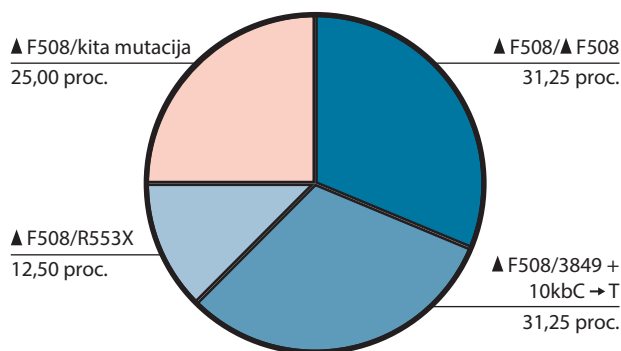
Registro tikslais iš medicininės dokumentacijos surinkti nuasmeninti CF sergančiųjų duomenys: demografiniai: amžius, lytis, ūgis ir svoris (reikalingi apskaičiuojant kūno masės indeksą (KMI)); klinikiniai: CF diagnozės nustatymo data ir metodai (genetinės mutacijos, prakaito mėginio rezultatai – chloro jonų koncentracija prakaito); plaučių funkcijos rodiklis – forsotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV_1); ligos komplikacijos; mikrobiologinių tyrimų rezultatai (ypač atkreipiant dėmesį į lėtines *Pseudomonas spp*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* infekcijas, *Stenotrophomonas maltophilia* infekcijos nustatymą); vartojami vaistai (įkvėpjamieji antibiotikai, mukolitikai, sekretolitikai, bronchus plečiamieji vaistai, kasos fermentai, deguonies terapija).

Tyrimui reikalinga statistinė duomenų analizė atlikta naudojant statistinį paketą „GraphPad Prism 6 for Windows“ (ver. 6.05, 2014; 198 *GraphPad Software Inc., San Diego, CA*). Amžius, FEV_1 , KMI, chloro jonų koncentracija prakaito pateikiami vidurkiu, nurodant mažiausias ir didžiausias ribines vertes.

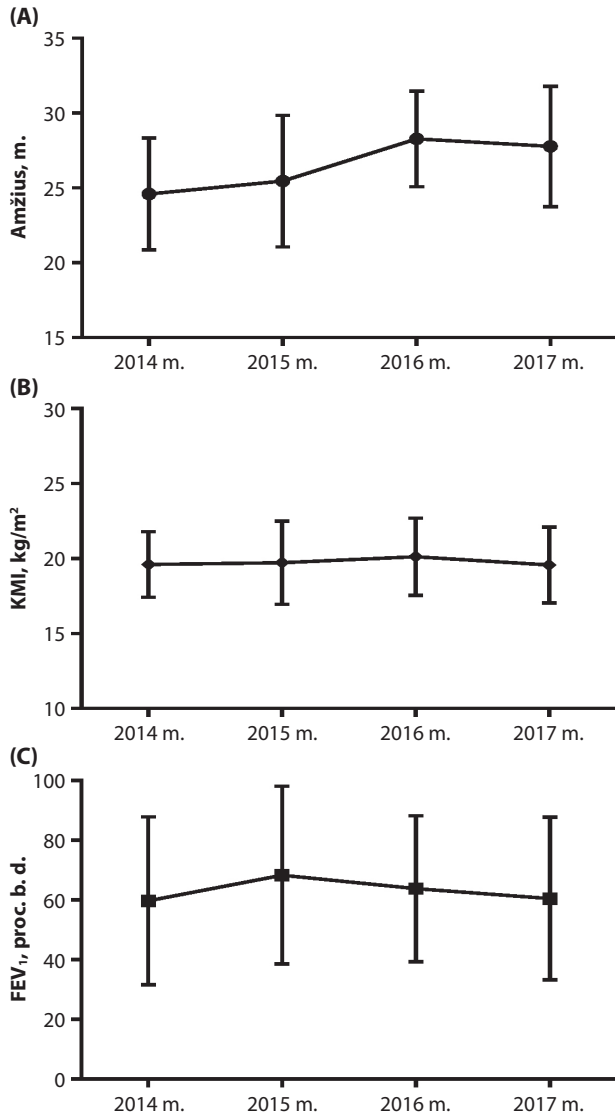
REZULTATAI

2014 m. sausio mėn. – 2017 m. gruodžio mėn. laikotarpiu Suaugusiųjų CF centre iš viso gydyta 16 sergančiųjų (6 moterys ir 10 vyrų): 2014 m. buvo 12 gydomų pacientų, vėliau – po 14. Analizuotu laikotarpiu mirė du pacientai (2015 m. ir 2016 m.) bei centras pasipildė 2 naujais sergančiais (po vieną 2015 m. ir 2016 m.). 81,2 proc. pacientų ($n=13$) CF diagnozuota iki 18 metų amžiaus (amžiaus vidurkis – 8,4 metų (1,0–16,0)), suaugusiojo amžiuje – 18,8 proc. ($n=3$; amžiaus vidurkis – 23,7 metų (20,0–27,1)). Naujagimių patikra dėl CF Lietuvoje nevykdoma. Visiems sergantiesiems diagnozė patvirtinta genetiškai, o devyniems – ir padidėjusia chloro jonų koncentracija prakaito (89,5 (69,0–135,0) mmol/l), kai tuo tarpu šešiams sergantiesiems chloro jonų koncentracija prakaito nebuvo padidėjusi, vienam – nenustatyta. Bent viena $\Delta F508$ mutacija nustatyta visiems pacientams, abi $\Delta F508$ mutacijos – penkiems asmenims (31,25 proc.); heterozigotai pagal $\Delta F508$ – 11 asmenų (68,75 proc.), iš kurių dominavo $\Delta F508/3849+10\text{ kbC} \rightarrow T$ (45,5 proc., $n=5$; tiriamosios populiacijos atžvilgiu sudarė 31,25 proc.) ir $\Delta F508/R553X$ (18,2 proc., $n=2$; tiriamosios populiacijos atžvilgiu sudarė 12,50 proc.) deriniai (1 pav.). Beveik ketvirtadaliui pacientų antroji mutacija buvo viena iš: R1066H, R8106, c.3718–2477C>T. Nagrinėjamu laikotarpiu užfiksuotas sergančiųjų CF amžiaus vidurkio augimas: 2014 m. – 24,6 metų (19,1–30,5), 2015 m. – 25,4 metų (18,1–31,5), 2016 m. – 26,9 metų (19,1–32,5), 2017 m. – 27,8 metų (20,1–33,5) (2 pav. A). Plaučių funkcija, vertinta pagal FEV_1 , išliko panaši: 59,7 (21,4–95,0) proc. būtinojo dydžio (b. d.) 2014 m., 63,9 (25,3–107,6) proc. b. d. 2015 m.; 63,8 (29,1–107,1) proc. b. d. 2016 m.; 60,5 (22,6–101,4) proc. b. d. 2017 m. Vidutinis KMI taip pat nekito – 19,6 (15,6–23,0) kg/m^2 – 2014 m.; 19,7 (15,3–24,4) kg/m^2 – 2015 m.; 20,1 (15,3–24,7) kg/m^2 – 2016 m.; 19,6 (15,3–24,4) kg/m^2 – 2017 m. (2 pav. B, C).

Remiantis skreplių mikrobiologinio tyrimo rezultatais, dažniausiai nustatyta lėtinė *S. aureus* infekcija – 75,0 proc. sergančiųjų ($n=9$) 2014 m.; 57,1 proc. ($n=8$) 2015 m., 58,3 proc. ($n=7$) 2016 m. ir 64,3 proc. ($n=9$)

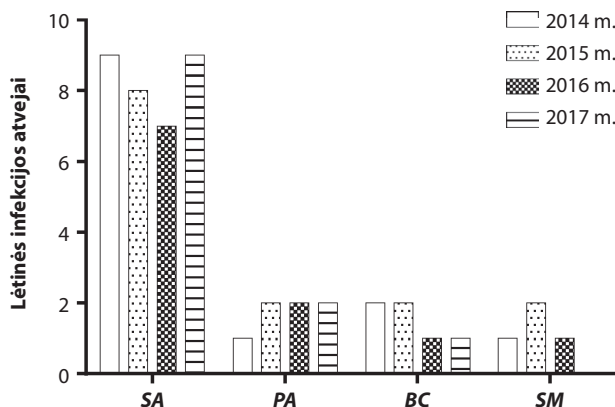


1 pav. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų CFTR mutacijų pasiskirstymas



2 pav. CF centre 2014–2017 m. gydytų suaugusiųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys: (A) – amžiaus vidurkis; (B) – KMI vidurkis; (C) – FEV₁ vidurkis

b. d. – būtinąjo dydžio; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; KMI – kūno masės indeksas.



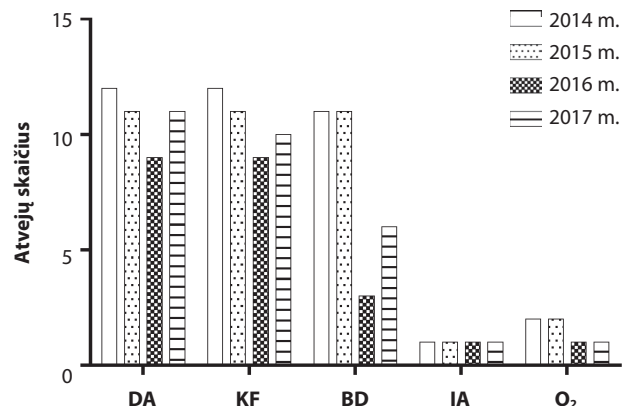
3 pav. CF centre gydytų suaugusiųjų lėtinės infekcijos atvejai: 2014–2017 m. duomenys

SA – *Staphylococcus aureus*; PA – *Pseudomonas aeruginosa*; BC – *Burkholderia cepacia*; SM – *Stenotrophomonas maltophilia*.

2017 m. Tuo tarpu lėtinė *P. aeruginosa* infekcija nustatyta rečiau – 18,3 proc. (n=1) – 2014 m., 14,3 proc. (n=2) – 2015 m., 16,7 proc. (n=2) – 2016 m. ir 14,3 proc. (n=2) – 2017 m. *B. cepacia* infekcija identifiikuota 16,7 proc. (n=2) – 2014 m., 14,3 proc. (n=2) – 2015 m., 8,3 proc. (n=1) – 2016 m., 7,1 proc. sergančiųjų (n=1) – 2017 m.; bent vieną kartą einamaisiais metais rasta *St. maltophilia* – 8,3 proc. (n=1) – 2014 m., 14,3 proc. (n=2) – 2015 m., 8,3 proc. (n=1) – 2016 m. (3 pav.). Suaugusiųjų CF centro duomenimis, tarp lėtinių infekcijų dominavo *S. aureus*, dviem trečdaliais atvejų nustatyta kaip izoliuota infekcija, trečdaliui derinyje su *P. aeruginosa* arba *B. cepacia*.

Intermituojamasis gydymas įkvėpiamuoju antipseudomoniniu antibiotiku tobramicinu buvo skiriamas dviem pacientams 2016 m., iš kurių vienas mirė, o kitam dėl išsivysčiusio atsparumo pakeistas į kvėpiamąjį kolistiną ir gydymas tęstas ir 2017 m. Simptominio gydymo pagrindą sudarė kvėpiamasis mukolitikas dornazė alfa ir kasos fermentai: 2014 m. 100 proc. (n=12) pacientų, 2015 m. – 78,6 proc. (n=11), 2016 m. – 64,3 proc. (n=9), 2017 m. atitinkamai – 78,6 (n=11) proc. ir 71,5 proc. (n=9); bei bronchus plečiamieji vaistai: 2014 m. vartojo 91,7 proc. (n=11) pacientų, 2015 m. – 78,6 proc. (n=11), 2016 m. – 21,4 proc. (n=3) ir 2017 m. – 41,9 proc. (n=6) (4 pav.). Sekretolitikų, pavyzdžiui, kvėpiamąjo hipertominio natrio chlorido tirpalo vartojančiųjų nebuvo. Azitromiciną vartojo vienas pacientas nuo 2016 m. Nuolatinė deguonies terapija skirta 16,7 proc. sergančiųjų (n=2) 2014 m., 14,2 proc. (n=2) – 2015 m. ir 7 proc. (n=1) 2016–2017 m. (4 pav.).

Vienam pacientui 2014 m. diagnozuotas su CF susijęs cukrinis diabetas, dviem nustatytas lėtinis kvėpavimo nepakankamumas bei pradėta taikyti nuolatinė deguonies terapija. Trys pacientai buvo įtraukti



4 pav. Suaugusiųjų CF centro pacientų gydymas mukolitiku dornaze alfa, kasos fermentais, bronchus plečiamaisiais vaistais, kvėpiamais antibiotikais ir nuolatinė deguonies terapija: 2014–2017 m. duomenys

BD – bronchus plečiamieji vaistai; DA – Dornazė alfa; IA – nuolat vartojami kvėpiamieji antibiotikai; KF – kasos fermentai; O₂ – nuolatinė deguonies terapija.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą, iš jų du mirė nuo komplikotos ligos eigos, progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo ir sunkios respiracinės infekcijos (vienam jų – *P. aeruginosa*, kitam – *S. aureus* derinyje su *B. cepacia*).

DISKUSIJA

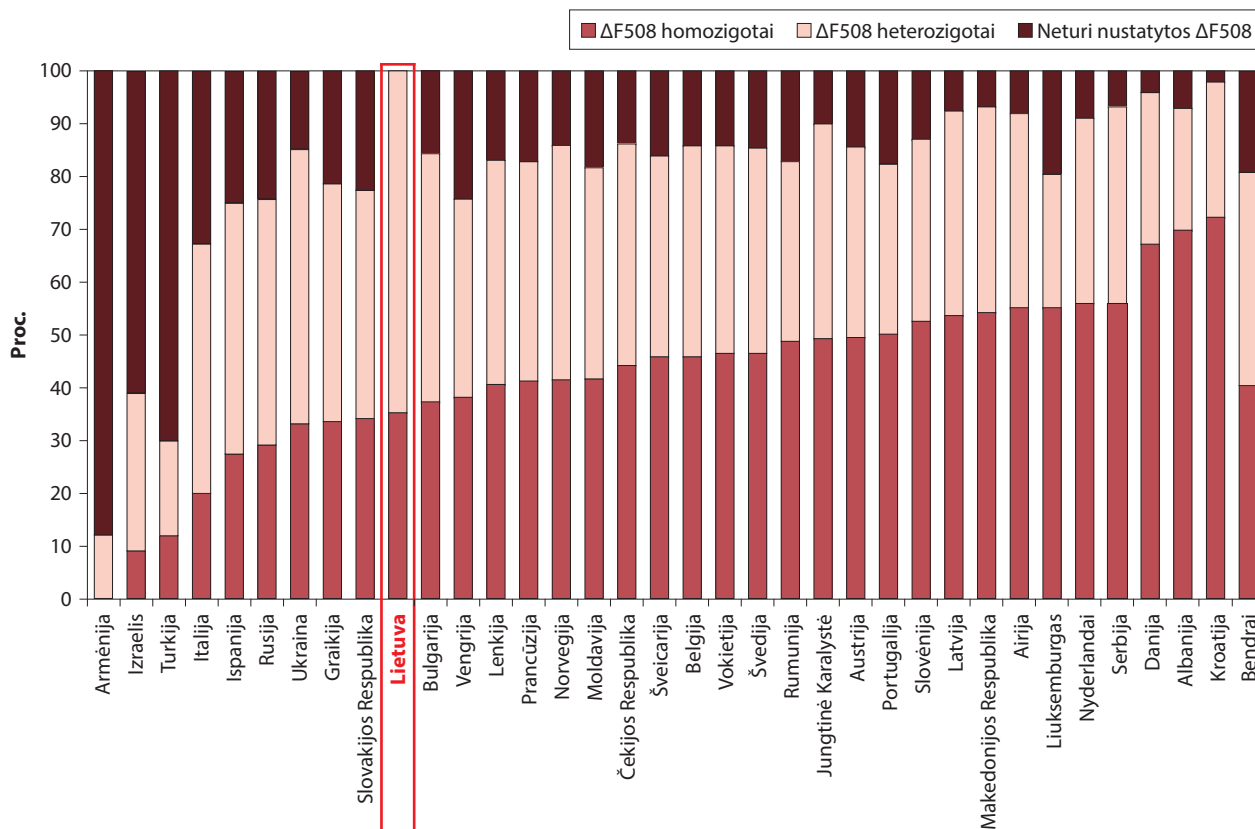
Išanalizavę Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centro duomenis, nustatėme, kad vyrai CF serga kiek dažniau nei moterys. Didžiąją CF centre gydytų suaugusiųjų dalį sudarė pacientai, kuriems CF diagnozuota vaikystėje. Diagnozuojant CF, dažniausiai nustatyta $\Delta F508$ mutacija, pakankamai dažnai pasitaikė ir $3849+10\text{kbC} \rightarrow \text{T}$ bei R553X. Analizuojant Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų duomenis, nustatyta, kad, teikiant visavertę medicininę pagalbą, pavyksta gana ilgą laiką palaikyti stabilią plaučių funkciją, KMI. Užfiksuotas amžiaus vidurkio augimas. Išlieka lėtinės kvėpavimo takų infekcijos problema. Dažniausiai randama lėtinė *S. aureus* infekcija, kiek rečiau – *P. aeruginosa*. Dažniausiai sergantieji gydyti mukolitiku dornaze alfa, pakaitine kasos fermentų terapija, bronchus plečiamaisiais vaistais, pavieniams pacientams skirti įkvėpjamieji antipseudomoniniai antibiotikai.

Moteryų ir vyrų lyties pasiskirstymas tarp sergančiųjų Suaugusiųjų CF centre panašus kaip ir daugelyje kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių (naujausia

prieinama metinė ataskaita yra 2017 m.) – nustatytas kiek didesnis vyriškosios lyties pacientų skaičius. Tai atitinka ir publikuotus epidemiologinius duomenis, kuriais remiantis, nustatytas CF sergančių vyrų dažnis yra 1,1 karto didesnis nei moterų [10].

Suaugusiųjų CF centre gydytų asmenų skaičius atitinka kitų ECFSPR šalių, kuriose bendras gyventojų skaičius panašus į Lietuvos (gyventojų skaičius 2,8 mln., CF centre stebima 14 CF suaugusiųjų): Albanijoje, kur registruota gyventojų kiek daugiau nei 2,8 mln., ECFSPR registruoti aštuoni sergantys CF ir nuolat stebimi suaugusieji; Latvijoje, kur vidutinis gyventojų skaičius 1,95 mln. – 13; Moldavijoje (>3,5 mln.) – 11 [2]. Tačiau toks lyginimas nėra tikslus, nes Lietuvoje sergančių CF suaugusiųjų, tikėtina, yra daugiau nei specializuotame Suaugusių CF centre gydomų asmenų.

Suaugusiųjų CF centre gydytiems pacientams CF diagnozė buvo nustatyta santykinai vėlai, lyginant su kitomis ECFSPR veikloje dalyvaujančiomis šalimis. Tačiau šių centro rezultatų negalima tapatinti su visos Lietuvos CF sergančiais, juolab, kad yra duomenų, jog CF vaikų amžiuje paprastai nustatoma iki trejų metų amžiaus. Neatliekamos ankstyvosios patikros programos naujagimiams, o tai, tikėtina, lemia kai kuriems asmenims kiek vėlesnę ligos diagnostiką. Analogiška situacija yra ir kaimyninėje Latvijoje,



5 pav. $\Delta F508$ mutacijos paplitimas tarp ECFSPR šalių 2017 m. (CF sergančiųjų suaugusiųjų duomenys; publikuojama su leidimu) [2]

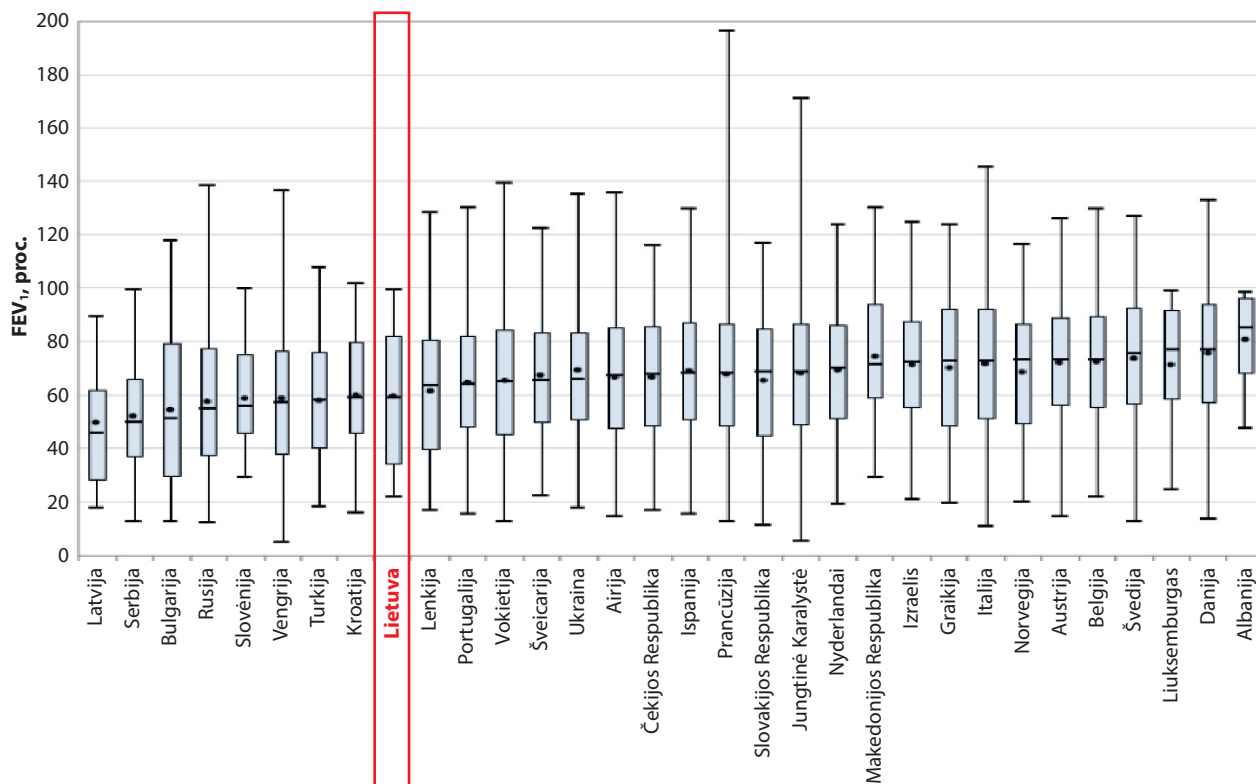
tačiau priešingai nei Estijoje, kur naujagimių patikra atliekama >90 proc. atvejų. Vertinant bendrąją ankstyvosios patikros dažnį, registro duomenimis, jis siekia >70 proc. atvejų. Todėl Lietuvoje tai turėtų būti kaip viena iš ateities prioritetinių sričių, kalbant apie ankstyvąją CF diagnostiką, kiek įmanoma anksčiau užtikrinant veiksmingą specializuotą medicininę priežiūrą.

Dažniausiai randama CFTR geno mutacija yra $\Delta F508$ [5]. Suaugusiųjų CF centre bent vieną $\Delta F508$ mutaciją turėjo visi centre gydyti pacientai. Lyginant su kitomis ECFSPR šalimis, Lietuvos Suaugusiųjų CF centro pacientai išimtinai išsiskyrė dideliu $\Delta F508$ paplitimu (5 pav.) ir pakankamai dažnai nustatyta R553X mutacija, o tai leidžia daryti prielaidą, kad šių pacientų klinikinė ligos eiga pagal vyraujančių mutacijų klases yra sunkesnė, o medicininė priežiūra – sudėtingesnė. Lietuvos Suaugusiųjų CF centro sergantieji iš kitų ECFSPR veikloje dalyvaujančių Europos šalių išsiskyrė ir santykinai aukštu $3849+10\text{kbC} \rightarrow \text{T}$ mutacijos dažniu, tačiau ši mutacija nepriskiriama spartesniam ligos blogėjimui.

Sergantiesiems CF dažniausiai pažeidžiama kvėpavimo ir virškinimo sistemą (būtent plaučiai ir kasa), todėl bene svarbiausi rodikliai yra plaučių funkcijų apibrėžiantis FEV_1 ir mitybos nepakankamumą iš dalies atspindintis KMI. Įvertinę 2014–2017 m. minėtus rodiklius, pastebėjome, kad Lietuvos Suaugusiųjų CF

centre santykinai ilgai išlaikomas plaučių funkcijos ir KMI stabilumas, nepaisant vyraujančio prastesnės ligos eigos prognozės genotipo. Tai galima vertinti kaip geros priežiūros ir gydymo rodiklį. Lyginant skaitine išraiška (proc. b. d.), Lietuvos Suaugusiųjų CF centro sergančiųjų duomenys atitinka didžiąją dalį kitų ECFSPR šalių (6 pav.), tačiau KMI lyginimas yra sudėtingas dėl gana didelio skaitinių reikšmių išsibarstymo kiekvienoje šalyje. Mažiausias KMI vidurkis nustatytas Ukrainoje ($18,2 \text{ kg/m}^2$), didžiausias – Jungtinėje Karalystėje – $23,0 \text{ kg/m}^2$, Liuksemburge – $23,2 \text{ kg/m}^2$. Lietuvos KMI vidurkis 2017 m. buvo $19,6 \text{ kg/m}^2$, kuris analogiškas Rusijos ir Serbijos CF suaugusiųjų populiacijai.

Bene svarbiausias aspektas, sergant CF, lėtinė kvėpavimo takų infekcija. Kvėpavimo takų lėtines infekcijas bei CF paūmėjimus sukeliančios bakterijos kinta su sergančiųjų amžiumi. Dažniausiai suaugusiesiems atliekant skreplių mikrobiologinį tyrimą nustatoma *P. aeruginosa* (iki 80 proc.), dažnai, bet rečiau nei *P. aeruginosa* – *S. aureus* [11]. Sunkėjant CF eigai, gali būti išskiriamos kitomis ligomis sergant retai pasitaikančios gramneigiamos bakterijos, pvz., *B. cepacia*, *St. maltophilia* ir kt. Po atliktos analizės pastebėjome, kad Lietuvos Suaugusiųjų CF centre gydytiems pacientams dominavo *S. aureus* sukelta lėtinė infekcija, *P. aeruginosa* pagal dažnį – antroje



6 pav. Vidutinė FEV_1 vertė skirtingose ECFSPR šalyse (2017 m. CF sergančių suaugusiųjų duomenys; publikuojama gavus leidimą) [2]

Duomenys pateikti procentais nuo būtinojo dydžio.

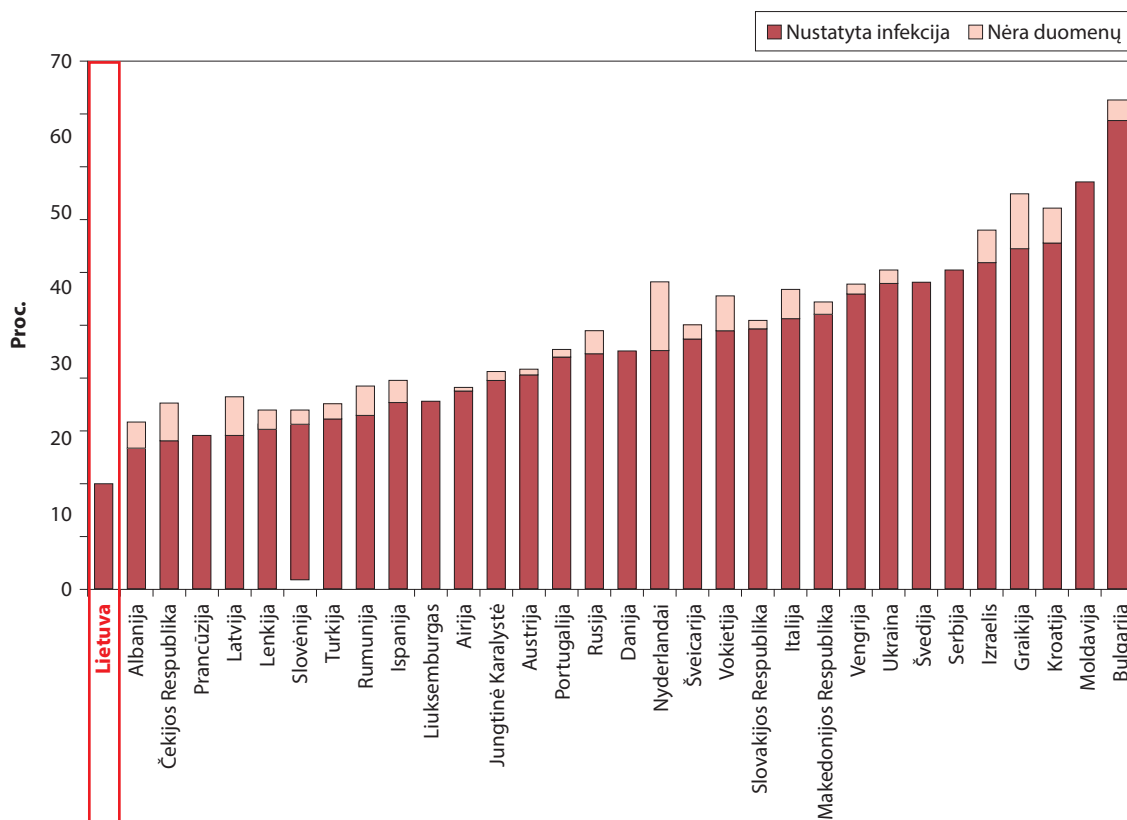
Moksliniai darbai ir apžvalgos

vietoje. Toks pagrindinių patogenų vietų pasikeitimas yra palankus ankstyvajai ligos eigos prognozei [12]. Centre nustatyta santykinai mažai *B. cepacia* bei *St. maltophilia* atvejų. ECFSPR duomenimis, Lietuvos Suaugusiųjų CF centre gydomi asmenys išsiskiria pačiu mažiausiu *P. aeruginosa* paplitimo dažniu, lyginant su kitomis registro šalimis (7 pav.). *S. aureus* paplitimas centre yra pakankamai didelis ir, lyginant su kitomis ECFSPR šalimis, didesnis yra tik Armėnijoje, Moldovos Respublikoje bei Serbijoje [3]. Literatūros duomenimis, kalbant apie *S. aureus* infekciją sergant CF, tikrųjų infekcijos sukėlėjų atskyrimas nuo kolonizantų prilyginamas iššūkiui [13].

Vertinant CF centre skiriamą gydymą, mukolitiką dornazę alfa vartoja daugiau nei pusė sergančiųjų. Panašūs rezultatai daugelyje ECFSPR veikloje dalyvaujančių šalių, bet labiausiai atkartoja Belgijos bei Danijos rodiklius [2]. Vertinant pakaitinę kasos fermentų terapiją, centro duomenys yra panašūs į kiek rečiau skiriančių šalių (Izraelio, Italijos, Estijos ir Norvegijos) [2]. Konkrečias priežastis įvertinti sudėtinga. Analizuojant Lietuvos Suaugusiųjų CF centro duomenis, retesnę kasos fermentų skyrimą būtų galima paaiškinti pakankamai retai nustatoma kasos funkcijos nepakankamumu pagal išmatų elastazės kiekį, tačiau analizuotu laikotarpiu tyrimas atliktas mažesnei daliai pacientų. Įvertinus šiuometinę centro praktiką, kasos elastazė iš-

matose vertinama dažnai, todėl ir kasos nepakankamumo bei gydymo fermentais atvejai yra dažnesni. Kaip yra šalyse, kuriose analizuotu laikotarpiu gydymui kasos fermentais taip pat neteiktas prioritetas, atsakyti sudėtinga, nes duomenų, lyginančių nustatomą kasos elastazės kiekį išmatose, rasti nepavyko. Kalbant apie bronchus plečiamuosius vaistus, Suaugusiųjų CF centre Lietuvoje jų skyrimas 2016–2017 m. buvo mažėjantis, lyginant su 2014–2015 m. centro duomenimis, bei ECFSPR apimtyje pateko prie mažiausiai bronchus plečiamųjų vaistų skiriančių centrų, kartu su Moldavija, Slovėnija, Kroatija, Belgija, Turkija ir Rumunija [2]. Tokią situaciją greičiausiai sąlygojo selektyvesnė atranka pagal plaučių funkciją, o kai kuriais atvejais – pačių pacientų atsisakymas. Tačiau įvertinus broncholitikų skyrimo naudą prieš kitus inhaliuojamuosius vaistus, kaip pvz., antibiotikus, mukolitikus, taip pat prieš taikant kineziterapiją, dažnesnis šios grupės vaistų vartojimas galėtų prisidėti gerinant gydymo rezultatus.

2017 m. Suaugusiųjų CF centre mirė du sergantieji esant kraštutinai sunkiai, nuolat blogėjančiai būklei, nesulaukus plaučių transplantacijos, nepaisant to, kad į transplantacijos laukiančiųjų sąrašą buvo įtraukti laiku. Tai rodo galimą labai greitą ligos progresavimą ir skatina stebėsenos vizitus atlikti kiek dažniau, kad į transplantacijų laukiančiųjų sąrašus sergantieji būtų įtraukti kaip įmanoma anksčiau [2].



7 pav. Lėtinės *Pseudomonas aeruginosa* infekcijos paplitimas skirtingose šalyse 2017 m. ECFSPR duomenimis (CF sergančiųjų suaugusiųjų duomenys, publikuojama gavus leidimą) [2]

Šios analizės ribotumas yra tai, kad Suaugusiųjų CF centre gydytų asmenų duomenys gali neatspindėti bendrųjų visos šalies CF sergančių suaugusiųjų rodiklių, galinčių skirtis nuo pacientų, gydomų specializuotame centre.

APIBENDRINIMAS

Į Suaugusiųjų CF centrą įtraukiami nauji pacientai. 2014–2017 m. Kauno klinikų Suaugusiųjų CF centre gydytų pacientų amžius didėjo neblogėjant plaučių funkcijai ir nemažėjant KMI bei santykinai retai diagnozuojant lėtinę *P. aeruginosa* infekciją, o tai rodo CF centre teikiamos medicininės pagalbos veiksmingumą. Todėl specializuoti CF centrai išlieka CF sergančiųjų priežiūros paslaugų teikimo modeliu, kurio pagrindinis tikslas – suteikti optimalią medicininę priežiūrą.

Gauta 2019 08 01

Priimta 2019 08 26

LITERATŪRA

1. **Farrell PM.** The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008; 7(5):450-3.
2. **Zolin A, Orentini A, Naehrlich L, van Rens J, Fox A, Krasnyk M, et al.** ECFSR Annual Report 2017. Available from: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>
3. **Shaffer C.** Cystic Fibrosis epidemiology. *News-Medical.* 2019. Available at: <https://www.news-medical.net/health/Cystic-Fibrosis-Epidemiology.aspx>
4. **Farrell PM.** The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008; 7(5):450-3.
5. **Lukacs GL, Verkman AS.** CFTR: folding, misfolding and correcting the $\Delta F508$ conformational defect. *Trends Mol Med.* 2012; 18(2):81–91.
6. **Fraser-Pitt D, O'Neil D.** Cystic fibrosis – a multiorgan protein misfolding disease. *Future Sci OA.* 2015; 1(2):FSO57.
7. **Santos V, Cardoso AV, Lopes C, Azevedo P, Gamboa F, Amorim A.** Cystic fibrosis – Comparison between patients in paediatric and adult age. *Rev Port Pneumol.* 2017; 23(1):17-21.
8. **Vallières E, Elborn J.** Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity. *Adv Genom Genet.* 2014; 4:161–72.
9. **Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Fowleraker J, Havermans T, et al.** European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(Suppl 1):S3-22.
10. **Mirtajani SB, Farnia P, Hassanzad M, Ghanavi J, Farnia P, Velayati AA.** Geographical distribution of cystic fibrosis; The past 70 years of data analysis. *Biomed Biotechnol Res J.* 2017; 1(2):105-12.
11. **Orazi G, O'Toole GA.** *Pseudomonas aeruginosa* Alters *Staphylococcus aureus* Sensitivity to Vancomycin in a Biofilm Model of Cystic Fibrosis Infection. *MBio.* 2017, 8(4). pii: e00873-17.
12. **Cigana C, Bianconi I, Baldan R, De Simone M, Riva C, Sipione B, et al.** *Staphylococcus aureus* Impacts *Pseudomonas aeruginosa* Chronic Respiratory Disease in Murine Models. *J Infect Dis.* 2018; 217(6):933-42.
13. **Hurley MN.** *Staphylococcus aureus* in cystic fibrosis: problem bug or an innocent bystander? *Breathe (Sheff).* 2018; 14(2):87–90.

Novel approach to chronic cough

NAUJAS POŽIŪRIS Į LĒTINĮ KOSULĮ

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ, KRISTINA BIEKŠIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
Department of Pulmonology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Summary. Cough is the most common symptom for which people seek medical advice. A multitude of reasons can cause it. In clinical practice, a new term “Cough hypersensitivity syndrome” was proposed, which defines unaccountable reasons for cough and different groups of patients with chronic cough. Adenosine triphosphate (ATP) as a driver of chronic cough is the most important target in nowadays clinical trials. Extracellular ATP activates P2X purinoreceptor 3 (P2X3) receptor channels, which are expressed in sensory neurons. New treatment methods that block P2X3 receptors are being developed.

Keywords: chronic cough, cough hypersensitivity syndrome, adenosine triphosphate, novel treatment options.

Santrauka. Lėtinis kosulys yra dažniausias skundas, dėl kurio pacientai kreipiasi į gydytojus. Kosulį sukelia įvairios priežastys ir sutrikimai. Klinikinėje praktikoje vartojamas naujas terminas „Kosulio hiperjautrumo sindromas“, kuris apima neaiškos kilmės kosulio priežastis bei skirtingas pacientų, besiskundžiančių lėtiniu kosuliu, grupes. Adenozino trifosfatas (ATP), kaip vienas pagrindinių kosulį sukeliančių veiksnių, šiuo metu yra dažniausiai klinikiniuose tyrimuose tiriama cheminė medžiaga. ATP aktyvuoja P2X purino receptoriaus 3 (P2X3) jonų kanalus, kurie yra išreikšti jutiminiuose neuronuose. Nauji gydymo metodai, blokuojantys P2X3 receptorius, yra daug žadantys gydant lėtinį kosulį.

Reikšminiai žodžiai: lėtinis kosulys, kosulio hiperjautrumo sindromas, adenozino trifosfatas, naujos gydymo galimybės.

INTRODUCTION

Cough is the most frequent symptom and reason, why patients seek medical assistance. Doctors usually deal with acute cough in their daily practice, which typically is the outcome of getting cold. Chronic cough, however, is still shrouded in mystery. It is defined as cough, lasting more than 8 weeks [1]. Cough affects people's health differently. In acute cough cases, health is disrupted temporally. A chronic cough might be very slight, which is why patients usually do not pay attention to it and even do not seek any help, or it can be intolerable, worsening patients' quality of life. It frequently affects physical, psychological and social areas of health [2]. Patients, who suffer from chronic cough, have complaints about chest muscle pains, problems with sleep and hoarseness, as well as incontinence of urine. Less common symptoms are short loss of consciousness, vomiting, and difficulties coping with stress. The psychological aspect of the state of health is concern about untreatable diseases, like cancer or tuberculosis. Cough influences on social welfare, depending on individual factors [3].

Chronic cough is an important field in today's clinical trials. Persistent chronic cough interrupts a person's normal daily routine and is difficult to manage, so a deeper understanding of this disease pathophysiology is crucial. To discover new ways of managing chronic cough, precise pathophysiological mechanisms are being explored. One of them is adenosine triphosphate (ATP), a heavily researched substance, which might be the cause of chronic cough. Newly discovered patho-

physiological mechanisms are expected to be useful in developing new antitussive therapies.

COUGH HYPERSENSITIVITY SYNDROME

There are many causes of chronic cough. In clinical practice, it is essential to recognize the condition concerning the main problem of chronic cough. Frequently they are gastroesophageal reflux disease (GORD), asthma and postnasal drip syndrome. However, there are some cases, that even after a narrow examination of the patient, it is still difficult to put chronic cough into the frames of the specific disease. In the past, a cough of unknown cause was called idiopathic. It was hypothesized that some, if not all, cases of chronic refractory/idiopathic cough may belong to a particular phenotype and share the prevalent mechanism of pathophysiology, namely cough reflex hypersensitivity [4].

Since this hypersensitivity is not limited to idiopathic cough, it was suggested that chronic cough is generally the consequence of an interaction between intrinsic cough reflex defects (i.e. hypersensitivity) and aggravating factors, such as angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, GORD, upper airway disorders, eosinophilic airway diseases and cigarette smoke/chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A new term “cough hypersensitivity syndrome” (CHS) was proposed to name the clinical entity characterized by improved cough reflex, which includes several phenotypes depending on which aggravating factor is involved (Figure 1). However, there has been some discussion about the nature and de-

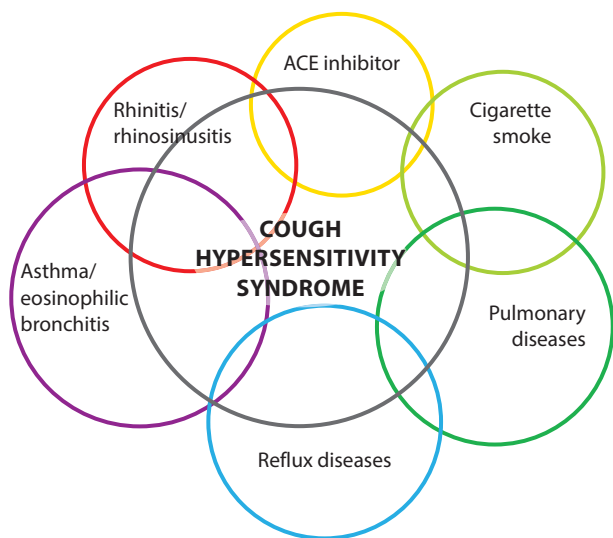


Figure 1. Cough hypersensitivity is a syndrome, which is defined as unaccountable cough reasons and different groups of patients with chronic cough [5]

ACE – angiotensin-converting enzyme inhibitors.

definition of CHS, indicating that this syndrome may stay hard to define and, therefore, to explore and to treat [5].

To address this, the European Respiratory Society (ERS) announced Task Force on cough hypersensitivity. This Task Force aimed to express international opinion on the clinical relevance of cough hypersensitivity [6].

CHS is a clinical syndrome, which involves troublesome coughing often triggered by low levels of thermal, mechanical or chemical exposure [2]. This syndrome is a new paradigm, describing unidentifiable causes of chronic cough, and involves apparently different groups of patients. CHS includes symptoms like permanent tickle or irritation feeling in the throat, hoarseness, dysphonia or obstruction of the larynx. Environmental agents, like tobacco smoke or odours, can provoke these symptoms together with a cough. Pathophysiology of hypersensitivity is still unclear, however, it is believed that it is associated with transient receptor potential (TRP) nociceptors dysfunction [5].

There are two main mechanisms of CHS: peripheral and central neural pathways (Figure 2). Airway has afferent nerve terminals, which stimulate the vagus nerve by two supplementary pathways: exogenous and endogenous [7].

Thermal, mechanical or chemical triggers mainly cause the exogenous pathway, *e.g.* solid particles of air (especially for people, living in the big, traffic-heavy cities), food (aspirated), air temperature changes (cold to warm weather, or conversely), inhaled chemicals. This pathway involves different receptors. Even though several afferent airway receptors play a significant role

in the cough reflex, their role in the pathophysiology of chronic cough is still not known. The exogenous pathway involves transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), transient receptor potential cation channel subfamily a member 1 (TRPA1) receptors, also P2X purinoreceptor 3 (P2X3) receptor [8].

TRPV1 is a protein encoded by TRPV1 gene in humans and is known as the capsaicin or vanilloid 1 receptor. It is believed that TRPV1 expression is increased in patients with chronic cough [8]. It is also noticed, that specific TRPV1 antagonist can successfully eliminate the cough reflex stimulated by inhaled capsaicin [9]. Despite this observation, there is a lack of evidence on TRPV1 antagonist efficacy on daily life quality changes or on reduced chronic cough frequency, and there is no significant impact of TRPV1 to the mechanisms of CHS. Mostly the same results were observed with the receptor TRPA1 [10].

ATP as a driver of chronic cough is the most important target in nowadays clinical trials. The *P2RX3* gene, which belongs to purinoreceptors for ATP, encodes P2X purinoreceptor in humans. P2X3 receptors are ATP ion – gated channels located on primary afferent neurons. ATP released from inflamed or damaged airway tissues affects primary afferent neuron P2X3 receptors, triggering depolarization and action potentials that are centrally transferred and explained as an urge to cough [11]. ATP triggers a peripheral endogenous pathway. As mentioned above, ATP interacts with P2X3. ATP directly stimulates the endogenous pathway, while experimentally inhaled tussigens cause cough mostly by the exogenous pathway [7]. For instance, both directly stimulating peripheral nerves and releasing ATP can overlap between the two paths with hypo-osmolar alternatives. The endogenous pathway may also involve peripheral mediators other than ATP [12].

Central cough pathways are associated with the vagus nerve. Vagus nerve synapses with neurons are located in a solitary nucleus within medullary “cough centre”. Cough through motor efferent triggers larynx, diaphragm and intercostal muscles. Higher centres, including the cuneiform nucleus and periaqueductal gray of the midbrain, excessively stimulate the cough center in chronic cough patients [7]. At the same time, cortical impact (*e.g.* prefrontal and upper midcingulate cortex), that usually determines inhibition, is suppressed. These pathways are possibly responsible for cough hypersensitivity. Low levels of exogenous stimuli can trigger cough through peripheral nociceptors, as well as even physiological concentrations of ATP through peripheral endogenous pathway [12]. Modulation of sensory processing at the vagus nerve ganglia level may also be of high relevance. Cortical pathways involve the urge to cough and conscious sensations of coughing.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

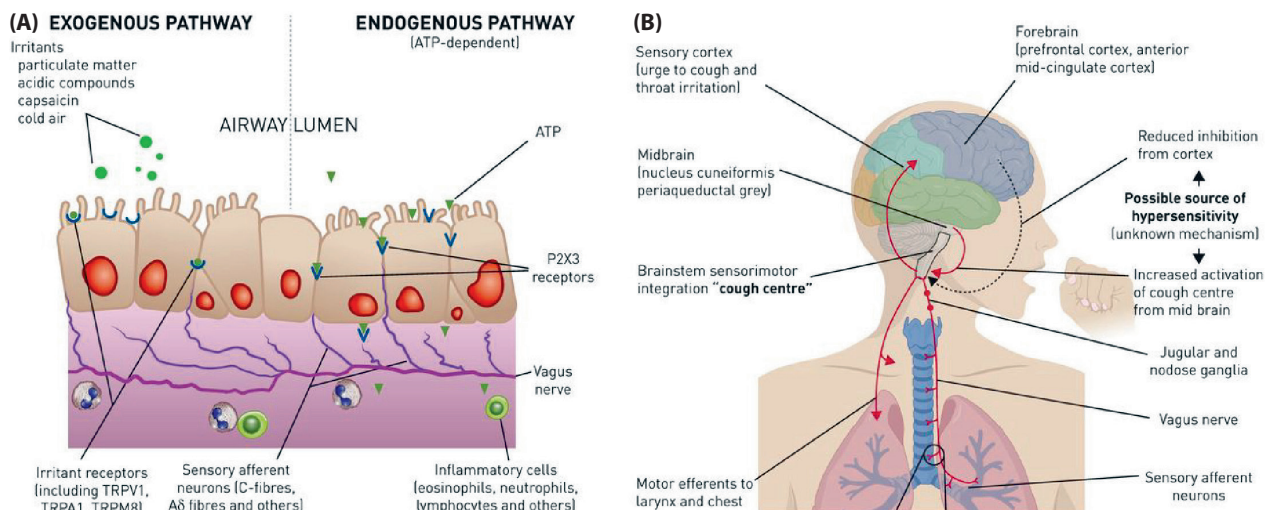


Figure 2. Cough hypersensitivity syndrome pathophysiology: a) peripheral pathway (exogenous and endogenous mechanisms); b) central neural pathway [7]

The process of hypersensitivity can be encoded both at the peripheral (cough sensory nerves) and central (brain stem and higher centres) levels. At the peripheral level of sensitization, ion channel mechanisms involving TRP cation channels and ATP are potentially altered by neuroinflammation and this alteration enhances cough sensory nerve sensibility. The central pathway is described as the presence of increased neural activity in the midbrain.

NEW RESEARCH TARGETS IN CHRONIC COUGH

ERS guidelines on the assessment of cough are based on a diagnostic approach to find the cause of chronic cough [1]. The main principle of finding it is to exclude the most common associated conditions (such as asthma, cough variant asthma, postnasal drip syndrome, eosinophilic bronchitis, GORD or upper airway cough syndrome). Hull Cough Hypersensitivity Questionnaire (HCHQ) was constructed to define and reveal the main symptoms and signs of CHS [13]. Professor A. H. Morice, together with co-authors created HCHQ, as a material, defining and revealing the main symptoms and signs of this syndrome. A questionnaire consists of 14 questions, which are rated with the score from 0 to 5. Score sum from 0 to 13 means that patients, even though they are complaining about chronic cough, do not have CHS. Score from 14 to 70 indicates CHS. In 2015th this questionnaire was translated and validated into Lithuanian language.

After the exclusion of possible chronic cough causes, there are methods used routinely in daily clinical practice. It is suggested to measure cough hypersensitivity by dividing it into two categories: subjective and objective. The subjective category has two compounds: cough related quality of life (measured by questionnaires: Leicester Cough Questionnaire, Cough – specific – Quality – of – Life Questionnaire) and cough severity (measured with cough visual analog scale (VAS)). An objective category depends on a frequency of cough (measured with cough monitors) and sensitivity of cough reflex (measured by performing tussigen inhalation challenge tests: capsaicin and citric acid) [5].

There are also new research targets used just in clinical trials. One of them, mucosal biopsies, are still the area under the research and the value of this examination is not known. Several other clinical trials discuss airway wall remodeling process when taking a biopsy, as well as bronchoalveolar lavage fluid (BAL).

Macedo et al. (2017) clinical research "Analysis of bronchial biopsies in chronic cough" examined 100 patients' mucosal biopsies: 38 patients with known chronic cough causes (asthma, GORD, postnasal drip syndrome, etc.) and 62 patients with chronic idiopathic cough (cause of cough is unknown) [14]. Patients in the former group had longer spans of cough, lower fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels, and more sensitive capsaicin cough response. The most important result of this study was that in all examined mucosal biopsies basement membrane thickness, goblet cell hyperplasia, submucosal gland hypertrophy with various degree of neutrophilic, eosinophilic and lymphocytic infiltration were minimally increased. This was explained as a possible injury of chronic cough on the airway mucosal and submucosal cells, causing fibrosis and chronic inflammation of the airway wall. This research provides evidence, which supports a theory that the chronic cough is the consequence of cough hypersensitivity syndrome caused by neuroinflammatory mechanism [14].

Neurogenic mechanism of chronic cough is associated with the expression of calcitonin – gene – related peptide (CGRP), which is increased in airway nerves of patients with chronic cough [15]. Another biomarker is nerve growth factor (NGF), which is released from bronchial epithelium cells, has neuroinflammatory

results, and might be important in chronic cough. NGF can have an impact on the sensory nerves of the airway through TRPV1 sensitization [4]. When compared to healthy volunteers, higher concentrations of NGF were identified in nasal secretions compared to patients with airway sensory hyperactivity to scents and chemicals, typically manifesting in the urge to cough. However, in BAL collected from patients with chronic cough, the concentration of NGF was not increased.

TGF- β is usually the most analyzed cytokine, participating in normal pulmonary morphogenesis, function, and pathogenesis of lung diseases [16]. It is believed that growth factor – TGF- β may be involved in sub-epithelial fibrosis and one of the neurotrophins, such as brain-derived neurotrophin (BDNF), may sensitize nociceptors and participate in angiogenesis and microvascular remodeling. Xie et al. (2009) analyzed the expression of transforming growth factor – β (TGF- β) in patients with chronic cough. This study aimed to explore the role of these mediators in the remodeling process of the airway in chronic cough patients. 19 non-coughing volunteers and 13 patients with chronic idiopathic cough (non – asthmatic) participated in this study. Elevated concentrations of TGF- β were found in BAL fluid and immunohistochemical sections of the bronchial mucosa, especially in airway epithelium and airway smooth muscle cells in chronic cough patients compared to healthy volunteers. It proves that increased expression of TGF- β in the airways may be involved in the remodeling of the airway wall in chronic cough patients [17].

Arnold nerve reflex is another new research target in chronic cough patients. Dičpinigaitis et al. (2019) evaluated the prevalence of Arnold nerve reflex in subjects with or without chronic cough and its relevance to CHS [18]. Patients were assessed for the presence of the Arnold nerve reflex by insertion of a cotton-tipped applicator approximately 3–5 mm into the external auditory canal of each ear and mechanical stimulation of its circumference throughout 2–3 s. Cough occurring within 10 s of stimulation was considered to be induced by the intervention. The prevalence of the Arnold nerve reflex in adults with chronic cough is 23.3%, compared to only 2% in healthy adults without cough [18]. This higher prevalence of Arnold's nerve reflex in adult patients with chronic cough supports the concept of vagal nerve hypersensitivity to be the underlying mechanism of chronic cough, as the auricular branch

of vagus nerve mediates Arnold reflex [19].

One more research target in clinical trials is functional brain imaging. Ando et al. (2016) research aimed to compare central neural responses to airway stimulation using inhaled capsaicin in healthy people and patients with cough hypersensitivity [20]. Hypersensitivity in response to inhaled capsaicin coincided with elevated neural activity in the midbrain, a region involving the nucleus cuneiformis and periaqueductal gray, compared to normal sensitivity in controls. The results of this study identified two outcomes. First, patients with CHS displayed increased neural activity (correlating with measures of sensory sensitivity) in midbrain regions not activated in controls undergoing the same experimental challenges. Second, patients with CHS displayed reduced activity in a central network involved in cough suppression, and this translated to their inability to control coughing.

Despite all these findings and discoveries, clear link between these mediators and chronic cough is not known but can point to the right direction for the implementing new therapies for this irritating symptom.

NEW POSSIBLE ANTITUSSIVE THERAPIES FOR CHRONIC COUGH

Currently, there is no effective treatment for chronic cough. The significant outcome of cough is deterioration of the quality of life, and the treatment goal is to resume a normal daily life but not to completely inhibit the cough reflex. As CHS includes various groups of this syndrome causes, first, we should treat the underlying disease. Evidently, speech therapy is

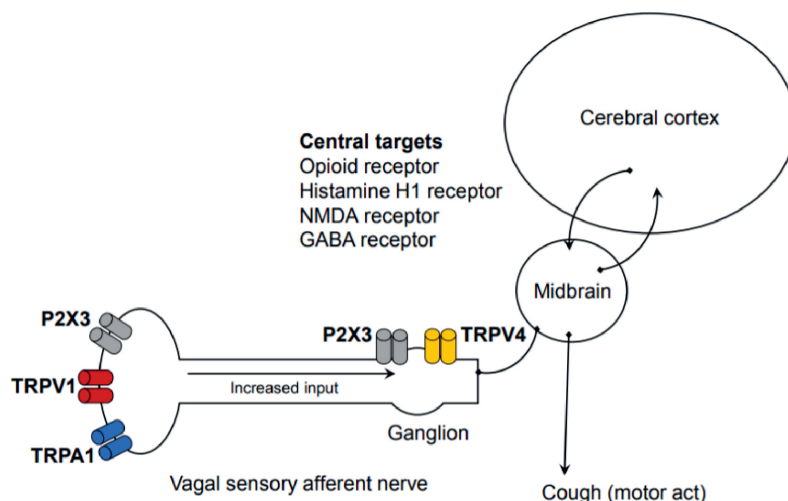


Figure 3. Possible therapeutic targets in cough hypersensitivity syndrome [5]

TRPV1, a sensory receptor for capsaicin, is expressed primarily in sensory nerve C-fibers, and its expression is increased in chronic cough patients. TRPA1, acting on vagal sensory neurons, binds to a lot of irritants, which are abundant in pollutants and cigarette smoke, and was shown to mediate cough responses. The P2X receptors are relatively specific for ATP. These latter receptors are located primarily on small afferent neurons of the C-fiber class.

GABA receptor – Gamma-aminobutyric acid receptor; NMDA receptor – N-methyl-D-aspartate receptor; P2X3 – P2X purinoreceptor 3 receptor; TRPA1 – transient receptor potential cation channel subfamily a member 1; TRPV1 – transient receptor potential vanilloid 1.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

an effective intervention for refractory chronic cough [21]. Another study showed that 4 to 6 weeks of a proton-pump inhibitor alone or in combination with a prokinetic agent successfully diagnoses and treats four out of five patients with GERD-related cough [22]. However, the biggest problem is with chronic cough of unknown cause.

Considering new pathophysiology mechanism, involving ATP, one of the most examined parts of antitussive therapy is pointed to blocking P2X3 receptors (Figure 3). Phase 2 study in patients with chronic refractory cough (those whose cough does not resolve with appropriate treatment), demonstrated terrific results in reducing the frequency of daily cough when using the P2X3/P2X2 receptor antagonist – gefapixant [23]. Gefapixant is a first of its kind, non-narcotic, selective antagonist of the P2X3 receptor. Double-blind clinical trial (NCT01432730) compared data of gefapixant in chronic cough patients and healthy volunteers. This research involved 24 patients with chronic cough of unknown cause. Treatment with a high dose of gefapixant (600 mg twice daily) led to a 75% reduction in mean daytime frequency) compared to placebo [24]. Another clinical trial evaluated the effect of gefapixant on cough reflex sensitivity to evoked tussive challenge. In this phase 2, double blind trial, patients with chronic cough and healthy volunteers were randomized to single-dose gefapixant 100 mg or placebo group. Sequential inhalation challenges with ATP, citric acid, capsaicin and distilled water were performed. Objective cough frequency over 24 hours and a cough severity VAS were assessed in chronic cough patients. The ATP-evoked cough was significantly inhibited by gefapixant 100 mg [25]. This medication is currently under investigation in the 3 phase clinical trial, whose primary goal is to assess the efficacy and safety for the control of chronic cough in patients with refractory chronic cough and cough of unexplained cause [11].

Considering TRPV1 as one of a mediator of chronic cough, it was also thought to be a strong candidate for developing a novel antitussive agent [3]. However, contrary to expectations, a TRPV1 antagonist (SB-705498) failed to show any significant benefit in reducing cough frequency or improving cough-specific quality of life scores in double-blind randomized controlled trials [25].

CONCLUSION

Chronic cough remains the problem that is being intensively researched. Chronic cough hypersensitivity is a new paradigm, and this syndrome combines unexplained cough and includes different groups of patients with possible known etiologies and diseases. New pathophysiology mechanisms help us understand the underlying causes of CHS. ATP released from

inflamed or damaged airway tissues affects central afferent neuron P2X3 receptors, triggering depolarization and action potentials that are centrally transferred and explained as the urge to cough. One of the most thoroughly examined part of antitussive therapy is pointed at blocking P2X3 receptors. Gefapixant is currently under investigation in the 3 phase clinical trial, whose main goal is to assess the efficacy and safety for the control of chronic cough in patients with refractory chronic cough and cough of unexplained cause. We still need a deeper understanding of this underlying problem and more research is necessary to be done for the effective treatment for chronic cough.

Gauta 2019 08 19

Priimta 2019 08 30

REFERENCES

1. **Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Diczpinigaitis PV.** ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J.* 2007; 29(6):1256–76.
2. **Morice AH.** The cough hypersensitivity syndrome: a novel paradigm for understanding cough. *Lung.* 2010; 188(Suppl 1):S87-90.
3. **Escamilla R, Roche N.** Cough hypersensitivity syndrome: towards a new approach to chronic cough. *Eur Respir J.* 2014; 44(5):1103–6.
4. **Chung KF.** Approach to chronic cough: the neuropathic basis for cough hypersensitivity syndrome. *J Thorac Dis.* 2014; 6(7):S699–707.
5. **Song WJ, Morice AH.** Cough Hypersensitivity Syndrome: A few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017; 9(5):394–402.
6. **Morice AH, Millqvist E, Belvisi G, Bieksiene K, Birring SS, Chung KF, et al.** Expert opinion on the cough hypersensitivity syndrome in respiratory medicine. *Eur Respir J.* 2014; 44(5):1132–48.
7. **Turner RD, Birring SS.** Chronic cough: ATP, afferent pathways and hypersensitivity. *Eur Respir J.* 2019; 54(1). pii: 1900889.
8. **Polverino M, Poverino F, Fasolino M, Andò F, Alfieri A, De Blasio F.** Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex. *Multidiscip Respir Med.* 2012; 7(1):5.
9. **Adcock JJ.** TRPV1 receptors in sensitization of cough and pain reflexes. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(2):65–70.
10. **Millqvist E.** TRPV1 and TRPM8 in treatment of chronic cough. *Pharmaceuticals (Basel).* 2016; 9(3). pii: E45.
11. **Garceau D, Charet N.** BLU-5937: A selective P2X3 antagonist with potent anti-tussive effect and no taste alteration. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019; 56:56–62.
12. **Belvisi MG, Smith JA.** ATP and cough reflex hypersensitivity: a confusion of goals? *Eur Respir J.* 2017; 50(1). pii: 1700579.
13. **Hull Cough Hypersensitivity Questionnaire.** International Society for the Study of Cough. Available at: <http://www.issc.info/HullCoughHypersensitivityQuestionnaire.html>.
14. **Macedo P, Zhanga Q, Saitoa J, Lianga Z, Folkes L, Nicholson AG, et al.** Analysis of bronchial biopsies in chronic cough. *Respir Med.* 2017; 127:40–4.
15. **Chang AB, Gibson PG, Ardill J, McGarvey LPA.** Calcitonin gene-related peptide relates to cough sensitivity in children with chronic cough. *Eur Respir J.* 2007; 30:66–72.
16. **Bartram U, Speer CP.** The role of transforming growth factor β in lung development and disease. *Chest.* 2004; 125(2):754–65.
17. **Xie S, Macedo P, Hew M, Nassenstein C, Lee KY, Chung KF.** Expression of transforming growth factor- β (TGF- β) in chronic idiopathic cough. *Respir Res.* 2009; 10:40.
18. **Diczpinigaitis PV, Enilari O, Cleven KL.** Prevalence of Arnold nerve reflex in subjects with and without chronic cough: Relevance to Cough Hypersensitivity Syndrome. *Pulm Pharmacol Ther.* 2019; 54:22–4.
19. **Canning BJ, Chang AB, Bolser DC.** Anatomy and neuro-

- physiology of cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014; 146 (6):1633–48.
20. **Ando A, Smallwood D, McMahon M, Irving L, Mazzone SB, Farrell MJ.** Neural correlates of cough hypersensitivity in humans: evidence for central sensitization and dysfunctional inhibitory control. *Thorax*. 2016; 71(4):323–9.
21. **Ryan NM, Vertigan AE, Bone S, Gibson PG.** Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic cough. *Cough*. 2010; 6:5.
22. **Poe RH, Kallay MC.** Chronic cough and gastroesophageal reflux disease: experience with specific therapy for diagnosis and treatment. *Chest*. 2003; 123(3):679-84.
23. **Abdulqawi R, Dockry R, Hol K.** P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomized, double blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015; 385(9974):1198–205.
24. **Muccino D, Green S.** Update on the clinical development of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist for the treatment of refractory chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019; 56:75–8.
25. **Khalid S, Murdoch R, Newlands A, Smart K, Kelsall A, Holt K, et al.** Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(1):56-62.

Naviko imuninės mikroaplinkos įtaka sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

THE ROLE OF TUMOR IMMUNE MICROENVIRONMENT IN NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ¹, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ², MARIUS ŽEMAITIS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Plaučių vėžys išlieka aktuali problema visame pasaulyje. Moksliniais tyrimais patvirtinta, jog imuninė sistema turi didelę įtaką daugiapakopiame vėžio vystymosi procese. Remiantis šiais duomenimis, kasdienėje klinikinėje praktikoje jau taikomas imunoterapinis gydymas, tačiau susiduriama su nauju iššūkiu – veiksmingiausio gydymo parinkimu konkrečiam pacientui. Dėl šios priežasties tęsiami tyrimai vėžio imunologijos srityje siekiant nustatyti predikcinius biožymenis.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imuninė sistema, programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1), programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (PD-L1).

Summary. Lung cancer remains a significant problem around the world. According to scientific research data, immune system plays significant role in multistage cancer development process. Based on these discoveries immunotherapy is used in clinical practice, but new challenges has occurred – choosing the right treatment to the right patient. Scientific researches are being continued in the field of cancer immunology in order to identify predictive biomarkers.

Keywords: non-small cell lung cancer, immune system, programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed cell death ligand-1 (PD-L1).

ĮŽANGA

Plaučių vėžys – tai viena dažniausių onkologinių ligų, kurios išgyvenamumo rezultatai, lyginant su kitomis vėžinėmis ligomis, yra vieni mažiausių [1]. Vienas dažniausių plaučių vėžio histologinių tipų yra nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV), sudarantis 80–85 proc. visų plaučių vėžio atvejų. Deja, šiandien nepakanka nustatyti histologinį plaučių vėžio tipą. Siekiant parinkti pacientui tinkamiausią ir veiksmingiausią gydymą, būtinas nuodugnus molekulinės vėžio sudėties tyrimas bei predikcinių veiksmų įvertinimas [2].

Dabartinė vėžio imunologijos teorija pagrįsta G. Dunn, L. Old ir R. Schreiber eksperimentinių ir klinikinių tyrimų rezultatais. Ji remiasi koncepcija, kad onkogenezės procese dalyvauja tarpusavyje sąveikaujantys navikas bei imuninė sistema, o jų sąveika, kitaip vadinama imuninės sistemos priežiūra (angl. *immunoediting*), kinta navikui augant ir plintant [3–5]. Išskiriami trys šios sąveikos etapai: eliminacijos, pusiausvyros ir išvengimo [6, 7].

Atrasti imuninės sistemos kontrolės taškai (angl. *immune check points*), tokie kaip, citotoksinis T limfocitų baltymas 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte protein 4*, CTLA4), programuotos ląstelės žūties baltymas 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1), programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1 (angl. *programmed cell death ligand 1*, PD-L1), lėmė tikrą proveržį onkologinių ligų gydyme, o jų atradėjai J. P. Allison ir T. Honju 2018 m. buvo įvertinti Nobelio premija. Nustatyti

imuninės sistemos kontrolės mechanizmai lėmė naujų imunoterapinių vaistų sukūrimą, kurie jau vartojami klinikinėje praktikoje. Nors nustatytas reikšmingas ryšys tarp imunohistocheminės PD-L1 raiškos ir klinikinio atsako į anti PD-1 ir anti PD-L1 antikūnus, vien PD-L1 žymens nustatymu negalima patikimai atrinkti pacientus, kuriems imunoterapija būtų veiksmingiausia [9]. Tęsimų klinikinių tyrimų duomenimis, atsaką į imunoterapinį gydymą lemia ne tik PD-L1 raiška, bet ir aktyvios imuninės ląstelės bei jų pasiskirstymas navikiniame audinyje – naviko imuninė mikroaplinka (angl. *tumor immune microenvironment*) [10].

NAVIKAS IR IMUNINĖ SISTEMA

Imuninė sistema atlieka pirminę gynybinę funkciją atpažįstant ir sunaikinant navikines ląsteles, užkertant kelią vėžio vystymuisi bei augimui. Išskiriami trys imuninės sistemos priežiūros etapai: sunaikinimo, pusiausvyros ir išvengimo [6, 7].

Navikinių ląstelių sunaikinimo (angl. *elimination*) etape, dalyvaujant įgimto ir įgyto imuniteto komponentams (ląstelėms natūralioms žudikėms, angl. *natural killer cells*, NK; makrofagams, citotoksiniams T limfocitams) sunaikinamos pakitusios organizmo ląstelės. Imuninei sistemai nepavykus sunaikinti visų navikinių ląstelių, tarp imuninių ir navikinių ląstelių nusistovi pusiausvyra (angl. *equilibrium*). Šiame etape vėžinės ląstelės nesunaikinamos, tačiau imuninė sistema stabdo tolesnį jų dauginimąsi. Lygiagrečiai navikas

formuoja sau palankią – imuninę sistemą slopinamąją mikroaplinką: vyksta naviko sukeltų specifinių priešnavikinių reakcijų slopinimas, navikinių antigenų toleravimas, reguliacinių ląstelių stimuliacija. Ilgainiui navikinėse ląstelėse kaupiasi mutacijos ir susiformuoja tokie ląstelių klonai, kurių imuninė sistema jau negali kontroliuoti – navikinės ląstelės „pabėga“ nuo imuninės sistemos priežiūros ir prasideda naviko progresavimas ir klinikinis naviko formavimasis (angl. *evasion*). Taigi, gebėjimas išvengti imuninės sistemos priežiūros – viena svarbiausių navikinio proceso savybių, lemianti onkologinių ligų vystymąsi ir progresavimą [6, 7].

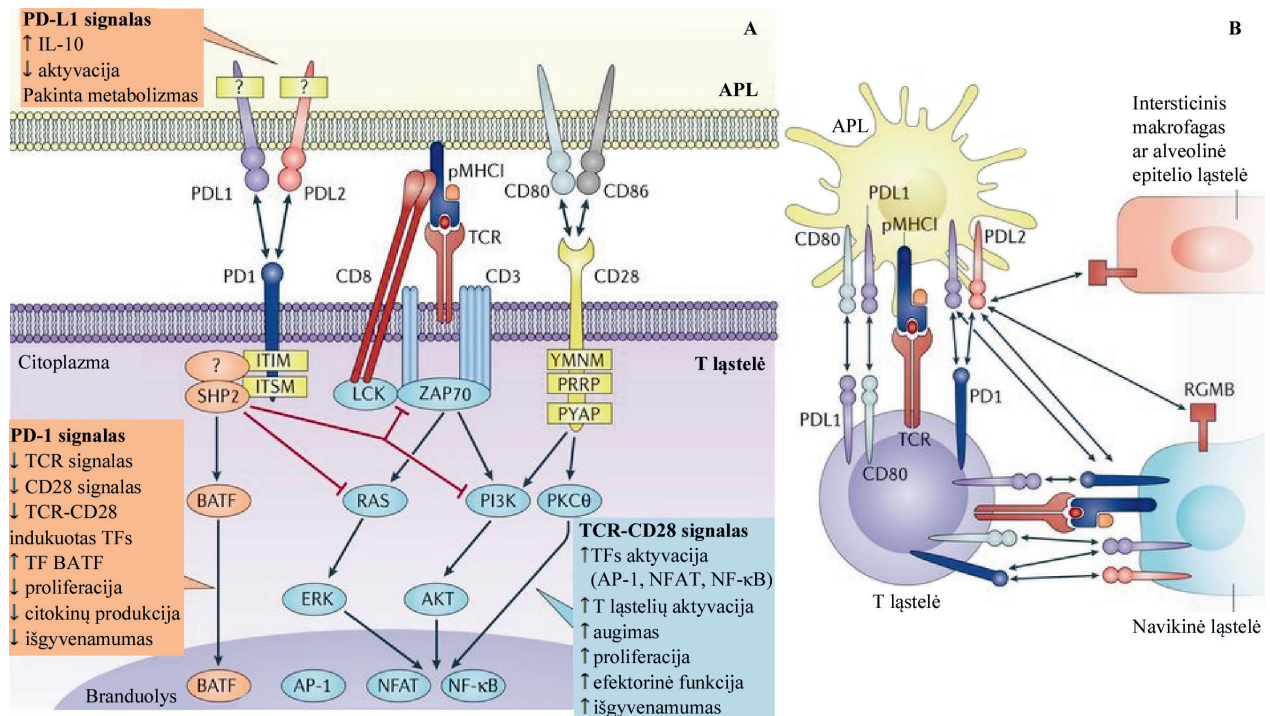
IMUNINĖS SISTEMOS KONTROLĖS TAŠKAI

Efektorinės ląstelės atsakingos už įgytą imunitetą (pagrindė T ir B ląstelės) geba atskirti savas ir svetimas ląsteles, tačiau dėl atpažinimo klaidos kartais užpuolamos ir nepakitusios organizmo ląstelės. Siekiant išvengti per didelio imuninės sistemos aktyvumo, išsivystė imuninės sistemos kontrolės taškai, tokie kaip, CTLA-4, PD-1, PD-L1 ir daugelis kitų [8].

PD-1 yra vienas svarbiausių imuninės sistemos kontrolės taškų. Jis gali būti ekspresuojamas plataus veikimo imuninių ląstelių (monocitų, dendritinių, NK ląstelių, B limfocitų), tačiau didžiausia raiška nustatoma ant aktyvuotų T limfocitų [11]. Nustatyti du PD-1

ligandai (angl. *programmed cell death ligand*): PD-L1 ir PD-L2, kurie veikia kaip koinhibitoriai. PD-L1 savo amino rūgščių struktūra yra panašus į PD-1 ir gali būti ekspresuojamas ne tik plataus veikimo hemopoetinių ląstelių (T pagalbininkų (CD4+), T citotoksinių (CD8+), T reguliacinių ląstelių, B limfocitų, NK ląstelių, makrofagų, dendritinių ląstelių), bet ir nehemopoetinių ląstelių (endotelio, epitelio, navikinių ląstelių) [12]. Jo raiška būdinga įvairiems vėžio tipams, tarp jų ir NSLPV, tačiau nustatoma ne visais jų atvejais. Tuo tarpu PD-L2 raiška yra žymiai mažiau paplitusi tarp įvairių navikų ir nustatoma tik ant makrofagų ir dendritinių ląstelių. PD-L2 veikimas siejamas su T ląstelių aktyvavimu ir poliarizacija. PD-L1 dėl savo plataus pasiskirstymo įvairaus tipo ląstelėse yra siejamas su bendresnio tipo vaidmeniu apsaugant audinio ląsteles nuo per daug išreikšto uždegimo [13]. Vėžio atveju gali būti ekspresuojami dideli PD-L1 ir PD-L2 kiekiai [12].

PD-L1 raišką kontroliuoja keletas mechanizmų. PD-L1 yra aktyvinamas uždegimą skatinamųjų molekulių, kurias išskiria naviko stromos bei aktyvuotos T ląstelės. Naviko ląstelės ir jo mikroaplinka, aktyvindamos PD-L1 raišką kaip atsaką į aktyvuotų T ląstelių išskiriamą IFN γ , apsisaugo nuo imuninės sistemos sunaikinimo – įgyja imuninį atsparumą. PD-L1 veikla reguliuojama ir onkogenų: normos atveju PTEN – vėžio vystymąsi



1 pav. Programuotos ląstelės žūties baltymo 1 (PD-1) ir programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1 (PD-L1) signalo kelias T ląstelėse (modifikuota pagal Sharpe A.H., 2018) [14]: (A) PD-1/PD-L1 signalo kelias T ląstelėse; (B) PD-1, PD-L1 jungimosi galimybės.

AP-1 – aktyvuojantis baltymas 1; APL – antigeną pateikianti ląstelė; BATF – į ATF panašus leukino transkripcijos faktorius; IL – interleukinas; NF-κB – branduolio transkripcijos faktorius –κB; PD-1 – programuotos ląstelės žūties baltymas 1; PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 1; PD-L2 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas 2; PI3K – fosfoinozitolido 3 – kinazė; pMHC1 – MHC klasės I kompleksas; TCR – T ląstelių receptorius; TF – transkripcijos faktorius; NFAT – aktyvuotų T ląstelių branduolio transkripcijos faktorius.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

slopinantis genas slopina PD-L1 raišką, tačiau vėžio atveju, įvykus šio geno mutacijai, sukeliamas priešingas poveikis – aktyvinama ir didėja PD-L1 matricinė ribonukleorūgštis (mRNR) transliacija ir plazminės membranos PD-L1 raiška. Taip pat nustatyta, jog PD-L1 raiška yra glaudžiai susijusi su CD8+ T ląstelėmis, nepriklausomai nuo onkogenų reguliacijos. PD-L1 gali jungtis su T ląstelių ekspresuojamu CD80 ir sukelti neigiamą reguliuojamą signalą. PD-1, PD-L1 jungimosi galimybės pavaizduotos 1 paveiksle [13, 14].

Remiantis tuo, kad navikinės ląstelės gali išvengti šeimininko imuninės sistemos priežiūros ekspresuojant PD-L1, kuris, jungdamas su PD-1, esančiu ant T ląstelių, sukelia imuninės sistemos slopinimą, sukurti imunoterapiniai preparatai – PD1 ir PD-L1 antagonistai [11]. Jų veikimas pagrįstas PD-1/PD-L1 kelio blokavimu. Naudojant žmogaus monokloninius antikūnus – PD-1/PD-L1 antagonistus, padidėja funkcionuojančių navikui specifinių T ląstelių kiekis [14]. Nepaisant to, kad imunoterapinis gydymas yra daug žadantis, susiduriama su naujais iššūkiais – pacientų atranka, kuriems šis gydymas suteiktų didžiausią naudą [15].

NAVIKO IMUNINĖ MIKROAPLINKA

Navikinis audinys sudarytas ne tik iš navikinių ląstelių. Jas supa stroma, kurią sudaro nenavikinės ląstelės ir ekstraląstelinis matriksas (2 pav.) [16, 17]. Klinikiniais tyrimais įrodyta, jog ir minėtos naviko stromos ląstelės bei jų išskiriamos medžiagos dalyvauja navikinių audinių vystymosi, augimo ir plitimo procesuose [18].

Histologiškai navikai gali būti skirstomi į uždegiminius ir neuždegiminius. Uždegiminio naviko atveju yra aktyvus priešvėžinis imuninis atsakas: navikiniame audinyje gausu naviką infiltruojančių limfocitų (angl. *tumor-infiltrating lymphocytes*, TIL), IFN γ gaminančių CD8+ T ląstelių, dažnai nustatoma PD-L1 raiška ir

galimas genomo nestabilumas. Neuždegiminio naviko atveju priešvėžinio imuninio atsako nėra arba jis silpnas. Šios grupės navikuose PD-L1 raiška nustatoma retai, TIL – tik pavieniai, žema antigenų pateikiančių žymenų, įskaitant pagrindinio audinių suderinamumo komplekso (angl. *major histocompatibility complex*, MHC) klasę I, raiška, mažas naviko mutacijų kiekis [19].

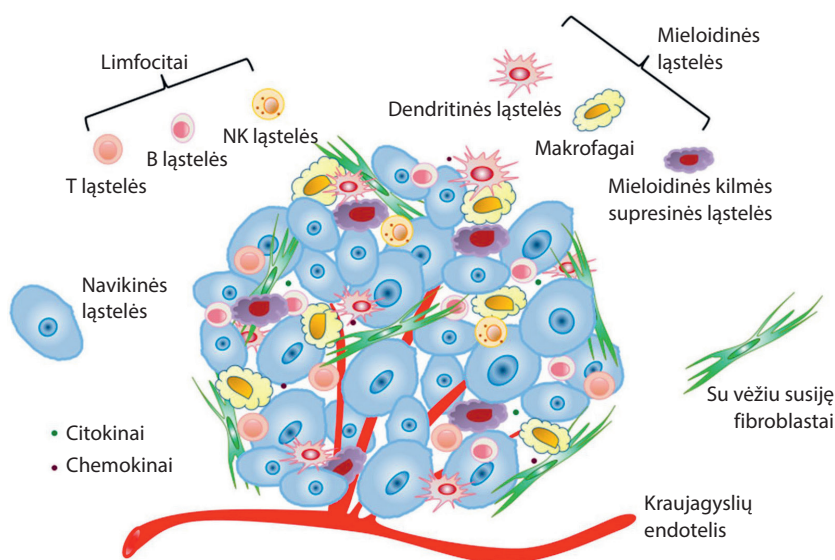
Šiuo metu galima išskirti tris dideles naviko imuninės mikroaplinkos klases:

Imuninio atribojimo (angl. *infiltrated-excluded*, IE) naviko mikroaplinkai būdingas didelis imuninių ląstelių kiekis šerdyje, tačiau citotoksiniai limfocitai (angl. *cytotoxic lymphocytes*, CTLs) svarbūs navikinių ląstelių sunaikinime, dėstosi ne naviko centre, bet jo kraštuose arba fibroziniuose lizduose. Imuninio atribojimo naviko mikroaplinka laikoma silpnai imunogeniška. Manoma, jog su naviku susiję makrofagai (angl. *tumor-associated macrophages*), išsidėstę navikinio audinio kraštuose, gali apsaugoti likusį navikinį audinį nuo CTLs patekimo į naviko šerdį. Susiformuoja tokia imunologinė būklė, kurios atveju įgytas imunitetas negeba atpažinti piktybinių ląstelių, ar atpažinus negeba sukelti adekvačios imuninės reakcijos [10].

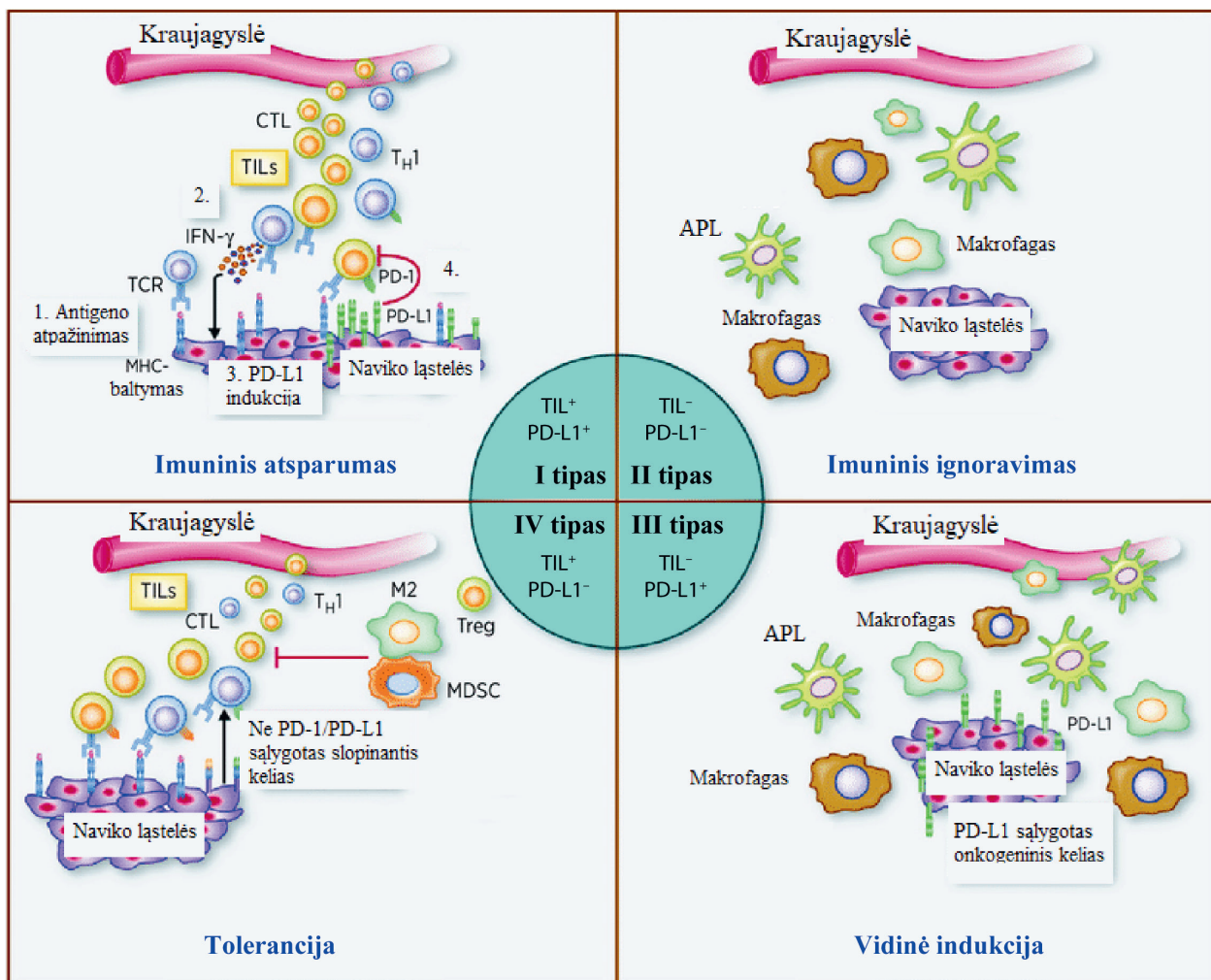
Uždegiminės naviko mikroaplinkos (angl. *infiltrated-inflamed*, II) atveju navikinis audinys yra gausiai infiltruotas imuninių ląstelių su aktyvia PD-1 ir PD-L1 raiška. Šio tipo navikai vertinami kaip imunogeniški navikai [7]. Tretinės limfoidinės struktūros (angl. *tertiary lymphoid structures*) naviko imuninė mikroaplinka – tai uždegiminės naviko imuninės mikroaplinkos poklasis. Šiuo atveju naviką infiltruojančių ląstelių sudėtis yra panaši į limfmazgių, o tretinės limfoidinės struktūros daugiausia išsidėsto invaziniuose naviko kraštuose bei jo stromoje ir susiję su imuninio atsako aktyvacija [10].

Imuninės „dykumos“ (angl. *immune desert*, ID) atveju imuninių ląstelių navikiniame ir jį supančiame audinyje nenustatoma arba randami minimalūs jų kiekiai [20].

Remiantis TILs pasiskirstymu bei PD-L1 raiška, navikus galima skirstyti į keturis tipus (3 pav.) [18]: I tipas – prisitaikančio imuninioatsparumo (angl. *adaptive immune resistance*), esant PD-L1+/TILs+; II tipas – imuninio ignoravimo (angl. *immunological ignorance*), esant PD-L1-/TILs-; III tipas – vidinės indukcijos (angl. *intrinsic induction*), esant PD-L1+/TILs-; IV tipas – tolerancijos (angl. *tolerance*), esant PD-L1-/TILs+. Šis skirstymas yra paprastas, tačiau informatyvus renkantis tinkamiausią gydymo variantą konkrečiam pacientui prognozuojant atsaką į gydymą.



2 pav. Naviko imuninė mikroaplinka (modifikuota pagal Cui Y. ir kt., 2016) [17]



3 pav. Naviko mikroaplinkos potipiai, atsižvelgiant į TILs pasiskirstymą ir PD-L1 raišką (modifikuota pagal Teng M. W. ir kt., 2015) [21]

TILs – naviką infiltruojantys limfocitai; PD-L1 – programuotos ląstelės mirties ligandas 1. APL – antigeną pateikianti ląstelė; M2 – M2 makrofagai; MDSC – mieloidinės kilmės supresinės ląstelės; PD-1 – programuotos ląstelės mirties baltymas 1; PD-L1 – programuotos ląstelės mirties ligandas 1; Th1 – T pagalbininkai 1; TILs – naviką infiltruojantys limfocitai; Treg – reguliatorinės T ląstelės.

Tęsiant klinikinius tyrimus, nustatyta, jog svarbų vaidmenį atlieka ne tik TILs, bet ir kitos naviko imuninė aplinką sudarančios imuninės ląstelės. Dar daugiau, ne tik minėtų ląstelių buvimas, tačiau ir jų lokalizacija – pasiskirstymas stromoje arba navikiniame audinyje, yra susijęs su pacientų prognoze [22]. Tačiau rezultatai nėra vienareikšmiai, stinga išsamesnių tyrimų.

IMUNINIŲ LĄSTELIŲ VAIDMUO SERGANT NSLPV

Neutrofilai

Neutrofilai – tai įgimto imuniteto ląstelės, išskiriančios proteinazes, pažeidžiančias supančius audinius bei gaminančios citokinus ir chemokinus, kurie aktyvina kitas uždegimines ląsteles ir taip sukelia imuninį atsaką [3, 23, 24]. Su naviku susiję neutrofilai (angl. *tumor associated neutrophils*, TANs) pagal savo fenotipus gali būti skirstomi į N1 ir N2. N1 TANs rodo uždegimą skatinamąjį ir priešnavikinį veikimą [3]. Tačiau, navikui

progresuojant, citokinai, predominuojantys TGFβ, ir uždegiminė mikroaplinka skatina TANs diferencijuotis į N2 fenotipą, kuris yra navikui palankus [25]. Šie N2 TANs, išskirdami VEGF, aktyvina angiogenezę, ekspresuodami arginazę 1, slopina citotoksinių T ląstelių priešnavikinį poveikį ir taip skatina naviko progresavimą bei metastazavimą [3, 26]. Neutrofilų gaminamos aktyviosios deguonies formos (angl. *reactive oxygen species*, ROS) geba inicijuoti navikinių ląstelių naikinimą ir yra svarbūs ankstyvosiose naviko vystymosi stadijose. Tačiau tais atvejais, kai neutrofilų išskirtos ROS nepakanka nužudyti navikines ląsteles, jie gali netiesiogiai skatinti naviko augimą per deoksiribonukleorūgščių (DNR) pažeidimą ir genų toksiškumą [3, 24].

T ląstelės

Reguliacinės T ląstelės

Reguliacinės T ląstelės (angl. *regulatory T cells*, Tregs) – tai immunosupresinės ląstelės, atliekančios pagrindinį

Moksliniai darbai ir apžvalgos

vaidmenį palaikant toleranciją nuosavoms ląstelėms ir imuninę homeostazę. Jos infiltruoja naviko stromą ir siejamos su navikui palankiu poveikiu. CTLA4 raiška ant Tregs blokuoja T ląstelių aktyvaciją. TGF- β raiška taip pat susijusi su citotoksinės T ląstelių funkcijos slopinimu. Tregs taip pat ekspresuoja didelius IL-2 receptorių kiekius, kurie sudaro jungtis su serumo IL-2 – citokinu, svarbiu CD8+ ląstelių proliferacijai ir diferenciacijai. Taigi, Tregs buvimas sąlygoja serumo IL-2 sunaudojimą, dėl to ribojama nesubrendusių efektorinių T ląstelių diferenciacija. Be to, Tregs gali netiesiogiai trukdyti CD8+ T ląstelių diferenciaciją slopindamas su naviku susijusių dendritinių ląstelių raišką ir imunogeniškumą, dėl to sumažėja IFN γ sekrecija ir naviko kontrolė tampa nepakankama [3].

CD4+ T ląstelės

Vienos iš Tregs – CD4+ ląstelės, kitaip – T_H limfocitai (angl. *helper*, padėjėjas) atpažįsta antigenus, kuriuos išskiria MHC II klasės molekulės, ekspresuojamos ant antigeną išskiriančių ląstelių (angl. *antigen presenting cells*, APCs). CD4+ ląstelės, esančios naviko aplinkoje, gali tiesiogiai paveikti MHC II klasės molekules ekspresuojančias navikines ląsteles ir taip sukelti jų žūtį, arba netiesiogiai – išlaisvinant citokinus, kurie aktyvuoja imunines ląsteles, turinčias naviką žudomąjį poveikį. Šių ląstelių poveikis navikui nepalankus [3].

CD8+ T ląstelės

CD8+ ląstelės, kitaip – T_C limfocitai (angl. *cytotoxic* – citotoksinis) atpažįsta antigenus, kuriuos išskiria MHC I klasės molekulės, ekspresuojamos visų organizmo ląstelių, ir, susijungę su jais, išlaisvina citotoksinius, tokius kaip, perforinas arba granzimas B (GZMB), dėl to sukeliama ląstelės taikinio žūtis [27].

Navikinės ir aktyvuotos CD8+ ląstelės kaip energijos šaltinį paprastai naudoja aerobinį glikolizės kelią ir konkuruoja tarpusavyje, o gliukozės stygius naviko mikroaplinkoje sąlygoja silpnesnį uždegiminį CD8+ T ląstelių sukliamą atsaką. Be to, vyraujant aerobinei glikolizei, stromoje taip pat susikaupia didelis toksiškų metabolitų kiekis, dėl to sutrikdoma T ląstelių veikla [3].

Svarbu pažymėti, kad, esant užsitęsusiai antigenų ekspozicijai, CD8+ ląstelės gali būti išsekusios. Tai apsauginis organizmo mechanizmas, kuriuo pasinaudojusios vėžinės ląstelės geba „pergudrauti“ imuninę sistemą nukreipdamos ją savo naudai. Ilgalais T ląstelių poveikis gausybei panašių antigenų sukelti signalus, kuriais skatinama inhibuojamųjų molekulių, tokių kaip, CTLA4 ir PD-1 raiška. CTLA4, sudarydamas stiprią jungtį su CD28, sutrikdo T ląstelių aktyvaciją. Didėjant T ląstelių aktyvacijos slenksčiui, silpni antigenai, pvz., navikinių ląstelių, negali sukelti T ląstelių aktyvacijos. Tuo tarpu PD-1, sąveikaudamas su PD-L1, PD-L2, savo ruožtu slopina efektorinę T ląstelių funkciją ir skatina jų apoptozę [3].

B ląstelės

Klinikinių tyrimų su žmonėmis ir pelėmis rezultatai parodė, jog yra B reguliacinių ląstelių (angl. *B regulatory cells*, Bregs) poklasis, sukeliantis navikui palankų poveikį. Bregs išskiria imunosupresinius citokinus (pvz., TGF-beta, IL-10), taip palaikydamos imuninę toleranciją ir slopindamos autoimuninį bei uždegiminį atsaką. Be to, Bregs, ekspresuodamos imuninės sistemos kontrolės taškus (pvz., PD-L1), slopina NK ir T ląsteles, o sąlygodamos CD4+ virtimą į Tregs skatina naviko metastazavimą.

Kita vertus, nustatytas B ląstelių pogrupis, turintis ir priešnavikinį poveikį. Šiuo atveju B ląstelės tarnauja kaip antigeną išskiriančios ląstelės (angl. *antigen presenting cells*, APCs), kurios prisideda prie naviką infiltruojančių T ląstelių išgyvenimo ir proliferacijos [3].

NK ląstelės

NK ląstelės priklauso įgimtam imunitetui ir atlieka citotoksinę funkciją. NK ląstelės aktyvuojamos, kai tiesiogiai atpažįsta pakitusias molekules navikinių ląstelių paviršiuje arba sąveikauja su jų antikūnais [3]. Tačiau tai įvyksta tik tada, jei negaunamas slopinamasis signalas, kuris perduodamas inhibuojantiems NK ląstelių receptoriams, sąveikaujant su ląstelės „taikinio“ paviršiuje ekspresuojamomis MHC-I klasės molekulėmis [28, 29]. Navikinės ląstelės paprastai slopina MHC I raišką tam, kad išvengtų T ląstelių citotoksiško poveikio ir tampa jautrios NK ląstelių inicijuotai ląstelės mirčiai [3]. Tą parodė ir M. Burnet bei L. Thomas atlikti tyrimai su imunosupresinėmis pelėmis. Pelių, turinčių mažą T limfocitų kiekį, tačiau normalių NK ląstelių kiekį bei išlikusia gera jų funkcija, navikų vystymosi dažnis nebuvo didesnis nei pelių, kurių imuninė sistema būna nepakitusi [4].

Makrofagai

Makrofagai randami beveik visuose audiniuose, jie turi didelę įtaką audinio homeostazės palaikyme. Aukštas šių ląstelių plastiškumas ir įvairovė leidžia su naviku susijusiems makrofagams keisti fenotipą ir dalytis į du skirtingus potipius: klasikiniu keliu aktyvuotus (angl. *classically activated*) M1 makrofagus – uždegiminį fenotipą ir alternatyviu keliu aktyvuotus M2 makrofagus – neuždegiminį fenotipą [3].

Su naviku susijusių M1 makrofagų vystymąsi indukuoja IFN γ savarankiškai arba kartu su kitais stimuliuojamaisiais faktoriais [30]. Šie makrofagai produkuoja uždegimą skatinamuosius citokinus azoto oksidą ir (arba) reaktyvieji deguonies tarpiniai produktai (angl. *reactive oxygen intermediates*, ROI), kurie skatina imuninės sistemos atsaką prieš navikines ląsteles. Su naviku susiję M2 makrofagai susidaro, kai monocitus stimuliuoja IL-4 ir IL-13 su imuniniais kompleksais arba su IL-10 ir gliukokortikoidais. M2

makrofagai gamina uždegimą slopinamuosius citokinus ir dalyvauja žaizdų gijime, slopindami uždegimines reakcijas, aktyvuodami angiogenezę ir sukeldami jungiamojo audinio remodeliaciją. Taigi, šios ląstelės sąlygoja slopinamąjį imuninį atsaką ir prieš navikines ląsteles [3].

Su naviku susiję makrofagai gali padėti išvengti imuninės sistemos priežiūros dviem būdais: tiesiogiai stabdant citotoksinį CD8+ T ląstelių atsaką per PD-L1/PD-L2 raišką arba išskiriant imunosupresinius citokinus ir proteazes, tokius kaip, arginazė-1, IL-10, TGF- β ir prostaglandinai, kurie slopina T ląstelių aktyvaciją [3].

KLINIKINĖ NAVIKO IMUNINĖS MIKROAPLINKOS REIKŠMĖ

Plečiantis gydymo pasirinkimo galimybėms, predikcinių biožymenų nustatymas tampa vienu svarbiausių tikslų. Nustatyta sąsaja tarp imunohistocheminės PD-L1 raiškos ir klinikinio atsako į anti PD-1, anti PD-L1 antikūnus [16]. I fazės klinikinio tyrimo duomenimis, iš pacientų, kuriems nustatyta PD-L1 raiška navikiniame audinyje ≥ 5 proc., 36 proc. konstatuotas objektyvus atsakas (angl. *objective response*, OR) taikant imunoterapinį gydymą anti PD-1 antikūnais [31]. Tačiau kito tyrimo duomenimis, taikant gydymą anti PD-L1 antikūnais pacientams, kuriems nustatyta teigiama PD-L1 raiška, OR konstatuotas tik 13 proc. tiriamųjų [32]. Prieštaringus rezultatus gali lemti keletas veiksnių: skirtingi antikūnai ir platformos PD-L1 nustatyti, skirtingi PD-L1 raiškos slenksčiai ir vertinimas, skirtingas tyrimo objektas (navikinės ar imuninės ląstelės), kiti veiksniai, turintys įtakos imunotolerancijai [9, 15, 33].

Remiantis III fazės klinikinio tyrimo rezultatais, gydant anti PD-1 antikūnais, esant NSLPV ir PD-L1 raiškai ≥ 50 proc., OR siekė 45 proc. Taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo bei išgyvenamumo be ligos progresavimo prailgėjimas taikant imunoterapiją, lyginant su gydymu platinos pagrindu [34]. Remiantis kitų klinikinių tyrimų duomenimis, teigiamas klinikinis poveikis gydant NSLPV anti PD-1 arba anti PD-L1 taip pat nustatytas iki 40–50 proc. [9]. Tačiau yra ir prieštaringų rezultatų: nepaisant aukštos PD-L1 raiškos, nesulaukiama teigiamo klinikinio atsako, tuo tarpu netgi esant neigiamai PD-L1 raiškai, užregistruoti teigiamo klinikinio atsako atvejai. III fazės klinikinio tyrimo metu, taikant gydymą anti PD-L1 antikūnais, esant NSLPV progresavimui po taikyto chemoterapinio gydymo platinos pagrindu, OR siekė nuo 0 iki 33 proc.: nenustačius PD-L1 raiškos – 8 proc., esant PD-L1 ≥ 50 proc. – 31 proc. [9, 13, 35]. Tęsiant klinikinius tyrimus, patvirtinta, jog atsaką į imunoterapinį gydymą sąlygoja ne tik PD-L1 raiška, tačiau ir raiškos pobūdis bei imuninių ląstelių buvimas navikiniame audinyje – naviko imuninė mikroaplinka [15].

Remiantis navikų klasifikacija, kuri paremta TILs pasiskirstymu bei PD-L1 raiška, galima tikėtis, jog anti PD-1, anti PD-L1 gydymas bus veiksmingiausias esant aukštai PD-L1 raiškai ir TLS pasiskirstymui navikiniame audinyje arba naviko riboje – imuniniame arba imuninės atskirties fenotipui. Priešingai – nenustačius PD-L1 raiškos ir TLS, esant imuninės „dykumos“ fenotipui, atsakas į imunoterapinį gydymą abejotinas [21]. Taigi, TLS nustatymas navikiniame audinyje ir teigiama PD-L1 raiška gali būti susiję su geresne sergančiųjų vėžiu prognoze, tačiau dalis klinikinių tyrimų pateikia prieštaringus rezultatus, kuomet minėto ryšio nenustatoma [10].

Tęsiant klinikinius tyrimus, nustatyta ir kitų imuninių ląstelių pasiskirstymo naviko mikroaplinkoje reikšmė. Klinikinių tyrimų duomenimis, tarp pacientų, sergančių NSLPV, didesnis CD4+ T ląstelių kiekis navikinio audinio stromoje ir didesnis CD8+ T ląstelių kiekis navikiniame audinyje yra susiję su geresne prognoze [35]. Tačiau vien CD8+ T ląstelių buvimas naviko audiniuose neužtikrina navikinių ląstelių sunaikinimo, taip yra dėl nuolatinės CD8+ ir navikinių ląstelių sąveikos [3, 36]. Atliekant klinikinius tyrimus su plaučių vėžiu, vertinant PD-L1 ir CD8+ prognostinę reikšmę, rezultatai nėra vienareikšmiai. Vienų klinikinių tyrimų duomenimis, nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp PD-L1 raiškos, CD8+ kiekio ir išgyvenamumo be ligos progresavimo taikant gydymą PD-1 inhibitoriumi [37]. Tuo tarpu tiriant pacientus, kuriems taikytas ne imunoterapinis, bet sutaptinis chemospindulinis gydymas, nustatytas ryšys tarp CD8+ TILs ir geresnių bendro išgyvenamumo rezultatų, tačiau nerasta ryšio tarp PD-L1 ir bendrojo išgyvenamumo [38].

Pagrindinis Tregs poveikis navikui yra palankus. Nustatytas ryšys tarp Tregs esančių navikinio audinio stromoje ir blogesnės prognozės pacientams, sergantiems NSLPV [27]. Taip pat nustatytas ryšys tarp mažo CD8+ ir Tregs kiekio bei blogesnių baigčių ir trumpesnio išgyvenamumo sergant kiaušidžių, krūties ir šlapimo pūslės vėžiu [3]. Yra klinikinių tyrimų, kurių duomenimis, sergant storosios žarnos vėžiu arba Hodžkino limfoma, Tregs buvimas navikiniame audinyje yra susijęs su geresne prognoze. Tuo tarpu LSMU MA Pulmonologijos klinikoje neseniai atlikto tyrimo rezultatai parodė, jog didesnis Tregs (Foxp3+CD4+) kiekis navikiniame audinyje buvo susijęs su geresniu sergančiųjų NSLPV išgyvenamumu [39]. Šis paradoksas gali būti sąlygotas Tregs populiacijos heterogeniškumo, todėl svarbu Tregs poveikį įvertinti kiekvieno vėžio tipo atveju [3].

Kitų imuninių ląstelių, tokių kaip neutrofilai ir makrofagai, vaidmuo nėra vienareikšmis. Jis priklauso nuo naviko imuninės mikroaplinkos ir joje esančių ląstelių išskiriamų medžiagų [3]. Tiek TANs, tiek

Moksliniai darbai ir apžvalgos

makrofagai skirstomi į du fenotipus – navikui palankų ir navikui nepalankų [3, 24]. Su naviku susiję M1 makrofagai geba žudyti navikines ląsteles, tuo tarpu M2 makrofagai, aktyvuodami angiogenezę ir matrikso remodeliaciją, sudaro sąlygas naviko progresavimui ir metastazavimui [3, 40]. Klinikinių tyrimų duomenimis, nustatytas ryšys tarp makrofagų, susijusių su navikais ir blogos prognozės esant krūtų, prostatos, kiaušidžių, endometriumo, šlapimo pūslės ir stemplės vėžiui. M2 makrofagai naviko stromoje siejami su bloga prognoze esant NSLPV [27]. Tačiau šis suskirstymas į du fenotipus nėra pakankamas, nustatyta, kad su naviku susiję makrofagai rodo ir mišrų M1/M2 makrofagų fenotipą, ekspresuojant ir M1, ir M2 būdingus žymenis [3].

Priešingai nei makrofagai ir neutrofilai, NK ląstelės turi aiškų priešnavikinį poveikį. Nustatytas ryšys tarp mažo NK aktyvumo ir blogesnių išgyvenamumo rezultatų esant gerklų ir skrandžio vėžiui [3]. Esant padidėjusiam NK ląstelių kiekiui navikiniame audinyje, nustatytos geresnės baigtys tarp NSLPV sergančiųjų [27]. Tačiau savaiminis NK ląstelių buvimas naviko imuninėje mikroaplinkoje dar nereiškia, kad navikinės ląstelės bus sunaikintos, nes šios įvairiais keliais geba slopinti NK ląstelių veiklą [41].

Manoma, jog Bregs poveikis yra navikui palankus, tačiau dar neaišku, ar jos aktyviai skatina naviko augimą, ar jų skaičiaus augimas rodo natūralų imuninės sistemos atsaką. Be to, nustatyta, jog naviką infiltruojančių B ląstelių buvimas naviko imuninėje mikroaplinkoje yra susijęs su geresnėmis klinikinėmis baigtimis esant krūtų vėžiui ir NSLPV. Pelių modelyje B ląstelės, praradusios savo aktyvumą, sumažino CD4+ T ląstelių aktyvumą ir dauginimąsi, taigi galima daryti prielaidą, jog optimalus antigenui specifinių T ląstelių veikimas pasiekiamas per B ląsteles [3].

IŠVADA

Predikcinių ir prognostinių veiksnių nustatymas sergantiesiems onkologinėmis ligomis, tarp jų NSLPV, išlieka vienas didžiausių iššūkių. Šių veiksnių nustatymas palengvintų individualizuoto optimaliausio ir didžiausią klinikinę naudą teiksiančio gydymo pasirinkimą. Šiandien neabejojama, jog vėžio vystymasis – tai daugiapakopis procesas, kuris vyksta betarpiškai sąveikaujant navikinėms ir naviko imuninės mikroaplinkos ląstelėms. PD-L1 tyrimas jau taikomas klinikinėje praktikoje, sprendžiant dėl tolesnės NSLPV gydymo taktikos, tačiau, vertinant gydymo rezultatus, prieita vieningos nuomonės, jog vien PD-L1 raiškos vertinimas nepakankamas, tęsiama kitų žymenų paieška, tačiau rezultatai kol kas išlieka prieštaringi, todėl tikslingas klinikinių tyrimų tęsimas.

Gauta 2019 08 19

Priimta 2019 08 28

LITERATŪRA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: Cancer J clin. 2019; 69:7-34.
2. Damagala-Kukawik J, Osinska I, Hoser G. Mechanisms of immune response regulation in lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2014; 3(1):15-22.
3. Gun SY, Lee SWL, Sieow JL, Wong SC. Targeting immune cells for cancer therapy. Redox Biol. 2019; 20:101174.
4. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DE, Merad M et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nature medicine. 2018; 24:541-50.
5. Chen DS, Mellman I, Oncology Meets. Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. Immunity. 2013; 39(1):1-10.
6. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoeediting. Annu Rev Immunol. 2004; 22:329-60.
7. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoeediting: antigens, mechanisms and implications to cancer immunotherapy. Ann N Y Acad Sci. 2013; 1284(1):1-5.
8. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011; 331(6024):1565-70.
9. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors: The first theories. Oncotarget. 2017; 8(4): 7175-80.
10. Vareki SM, Garrigos C, Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. Crit Rev Oncol Hematol. 2017; 116:116-24.
11. Tsao MS (Editor), Kerr KM (Editor), Dacic FS (Editor). IASLC Atlas of PD-L1 Immunohistochemistry Testing in Lung cancer. Editorial RX press. 2017.
12. Bardhan K, Anagnostou T, Boussiotis VA. The PD1:PD-L1/2 Pathway from Discovery to Clinical Implementation. Front Immunol. 2016; 7(550):1-17.
13. Teng F, Meng X., Kong L, Yu I. Progress and challenges of predictive biomarkers of anti PD-1/PD-L1 immunohistochemistry: A systematic review. Cancer Lett. 2018; 414:166-73.
14. Pietras K, Ostman A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. Exp Cell Res. 2010; 316(8):1324-31.
15. Teng MWL, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. Cancer Res. 2015; 75(11):2139-45.
16. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nat Med. 2018; 24(5):541-50.
17. Schiavoni G, Gabriele L, Mattei F. The tumor microenvironment: a pitch for multiple players. Front Oncol. 2013; 3(90):1-15.
18. Treffers LW, Hiemstra IH, Kuijpers TW, van den Berg TK, Matlung HL. Neutrophils in cancer. Immunol Rev. 2016; 273(1):312-28.
19. Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer N. Engl. J. Med. 2012; 366(26):2455-65.
20. Granot Z, Jablonska J. Distinct Functions of Neutrophil in Cancer and Its Regulation. Mediators Inflamm. 2015; 2015(701067):1-11.
21. Ostroumov D, Fekete-Drimusz N, Saborowski M, Kühnel F, Woller N. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. Cell Mol Life Sci. 2018; 75(4):689-713.
22. Tokito T, Azuma K, Kawahara A. Predictive relevance of PD-L1 expression combined with CD8+ TIL density in stage III non-small cell lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy. Eur J Cancer. 2016; 55:7-14.
23. Fumet JD, Richard C, Ledys F, Klopfenstein Truntzer C, Caudert BP et al. CD8 and PD-L1 determination in lung tumor tissue as prognostic biomarker and a predictive marker of anti PD-1 efficacy. J Clin Oncol. 2018; 36(15):3021-21.
24. Tanaka Y, Kobayashi H, Tanabe K, Minato N. Human $\gamma\delta$ T cells: Application to Cancer Immunotherapy. Clin Immunol. 2009; 131(1):S38-9.
25. Wennerberg E, Pfefferle A, Ekblad L, Yoshimoto Y, Kremer V, Kaminsky VO et al. Human anaplastic thyroid carcinoma cells are sensitive to NK cell-mediated lysis via ULBP2/5/6 and chemoattract NK cells. Clin Cancer Res. 2014; 20(22):5733-44.

26. **Jackute J, Zemaitis M, Pranys D, Sitkauskiene B, Miliauskas S, Vaitkiene S et al.** Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer. *BMC Immunol.* 2018; 19:3.
27. **Soo RA, Chen Z, Yan Teng RS, Tan HL, Iacopetta B, Tai BC et al.** Prognostic significance of immune cells in non-small cell lung cancer: meta-analysis. *Oncotarget.* 2018; 9(37):24801-20.
28. **Sharpe AH, Pauken KE.** The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol.* 2018; 18(3):153-67.
29. **Cui Y et Guo G.** Immunomodulatory Function of the Tumor Suppressor p53 in Host Immune Response and the Tumor Microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(11):1942.
30. **Terabe M, Berzofsky JA.** NKT cells in immunoregulation of tumor immunity: a new immunoregulatory axis. *Trends Immunol.* 2007; 28(11):491-6.
31. **Mócsai A.** Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med.* 2013; 210(7):1283-99.
32. **Sionov RV, Fridlender ZG, Granot Z.** The Multifaceted Roles Neutrophils Play in the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenviron.* 2015; 8(3):125-58.
33. **McLaughlin J, Han G, Schalper KA, Carvajal-Hausdorf D, Pelekanou V, Rehman J et al.** Quantitative Assessment of the Heterogeneity of PD-L1 Expression in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2016; 2(1):46-54.
34. **Hegde PS, Karanikas V, Evers S.** The Where, the When, and the How of Immune Monitoring for Cancer Immunotherapies in the Era of Checkpoint Inhibition. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(8):1865-74.
35. **He J, Hu Y, Hu M, Baolan Li.** Development of PD-1/PD-L1 Pathway in Tumor Immune Microenvironment and Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer. *Sci Rep.* 2015; 5(13110):1-9.
36. **Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csösz T, Fülöp A et al.** Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375:1823-33.
37. **Jackute J, Zemaitis M, Pranys D, Sitkauskiene B, Miliauskas S, Bajoriunas V et al.** The prognostic influence of tumor infiltrating Foxp3(+)CD4(+), CD4(+) and CD8(+) T cells in resected non-small cell lung cancer. *J Inflamm (Lond).* 2015; 12:63.
38. **Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J et al.** Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 389:255-65.
39. **Chen DS, Mellman I.** Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017; 541(7637):321-30.
40. **Jackutė J, Žemaitis M., Pranys D, Šitkauskienė B, Miliauskas S, Bajoriūnas V et al.** Distribution of CD4+ and CD8+ T cells in tumor islets and stroma for patients with non-small cell lung cancer in association with COPD and smoking. *Medicina (Kaunas).* 2015; 51(5):263-271.
41. **Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF et al.** Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366(26): 2443-54.

Pirfenidono veiksmingumas gydant idiopatinės plaučių fibrozės progresavimą

EFFICACY OF PIRFENIDONE IN TREATMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS PROGRESSION EVENTS

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Forsuotos gyvybinės plaučių talpos (ang. *forced vital capacity*, FVC) procentinis sumažėjimas nuo būtinojo dydžio, nueinamo atstumo sumažėjimas metrais, atliekant 6 min. ėjimo testą (6 MĖT), bei hospitalizacijos dėl kvėpavimo takų ligų yra įvykiai, turintys ryšį su idiopatinės plaučių fibrozės progresavimu bei mirtingumu. Ligos progresavimo įvykių paplitimas, gydant pirfenidonu 12 mėn., iki šiol nėra tirtas ir nežinomas. III fazės klinikiniai tyrimai ASCEND ir CAPACITY registravo ligos progresavimo įvykius pacientams, gydomiems pirfenidonu, bei placebo grupei. Tyrimai parodė, kad pirfenidonas reikšmingai sumažino ligos progresavimo įvykių dažnį bei mirtingumą po šių įvykių 12 mėn. laikotarpyje gydant pirfenidonu, lyginant su placebo grupe.

Reikšminiai žodžiai: pirfenidonas, idiopatinė plaučių fibrozė, ligos progresavimas.

Summary. Declines in per cent predicted forced vital capacity (FVC), declines in 6-min walk distance (6MWD), and respiratory hospitalizations are events associated with disease progression and mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. The incidence of multiple events in the same patient over 12 months of pirfenidone treatment is unknown. III phase clinical trials ASCENT and CAPACITY compare disease progression event in patients treated with pirfenidone and placebo group. They proved that pirfenidone significantly reduces the rate of disease progression events and mortality after these events in 12 months when treated with pirfenidone compared to placebo.

Keywords: pirfenidone, idiopathic pulmonary fibrosis, disease progression event.

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai specifinė, lėtinė, neaiškios kilmės fibrozinės idiopatinės intersticinės pneumonijos forma. Klinikinė IPF eiga yra kintama ir nenuspėjama. IPF progresuojant pacientai skundžiasi paūmėjusiu dusuliu, kosuliu, nuovargiu, o funkciniais tyrimais nustatomas ryškus plaučių tūrių sumažėjimas.

Pagrindiniai IPF gydymo tikslai – sulėtinti ligos progresavimą ir stabilizuoti patį procesą. Šiuo metu klinikinėje praktikoje vartojami du priešfibroziniai vaistai: pirfenidonas ir nintedanibas.

Pirfenidonas yra geriamasis antifibrozinis vaistas, kuris reguliuoja svarbias profibrozinės ir prouždegimo citokinų kaskadas *in vitro*, mažindamas fibroblastų proliferaciją ir kolageno sintezę. Pirfenidono veiksmingumas įrodytas keliais jungtiniais III fazės ASCEND ir CAPACITY klinikiniais tyrimais. Siekiant įvertinti tęstinio gydymo pirfenidonu naudą ligos progresavimo atveju, atliktos ankstesnių jungtinių tyrimų ASCEND ir CAPACITY aposteriorinės (*post hoc*) analizės, kurių metu iširtos šių įvykių pasekmės per pirmus 6 mėn. gydymo. Pirfenidonu gydytiems pacientams, kurių pradinė forsuota gyvybinė plaučių talpa (ang. *forced vital capacity*, FVC) sumažėjo 10 proc. arba daugiau nuo būtinojo dydžio, per ateinančius 6 mėn. buvo nustatyta mažesnė plaučių funkcijos pablogėjimo ir

mirties tikimybė, lyginant su placebo grupe. Panašus tęstinio gydymo poveikis buvo konstatuotas ir pacientams, kuriems 6 min. ėjimo testo (6 MĖT) metu nueitas atstumas sumažėjo daugiau nei 15 proc. arba buvo užregistruoti hospitalizavimo atvejai dėl bet kokios priežasties.

Vis dėlto šios pirminės ankstesnės analizės nėra labai tikslios dėl mažų tiriamųjų grupių imčių, kurioms buvo nustatytas ligos progresavimas. Detalesnis visuotinis požiūris, kuris vertintų visus ligos progresavimo įvykius ilgesnį stebėsenos laikotarpį, galėtų patvirtinti ligos progresavimą ir leistų naudoti daugiau duomenų. Tokia platesnė IPF progresavimo įvykių analizė leistų išsamiau vertinti gydymo veiksmingumą per tam tikrą laikotarpį.

Šios *post hoc* apžvalginės jungtinių duomenų iš ASCEND ir CAPACITY klinikinių tyrimų analizės tikslas – apibrėžti ligos progresavimo dažnį 12 mėn. laikotarpyje skiriant gydymą pirfenidonu, lyginant su placebo grupe, bei įvertinti ilgalaikio gydymo pirfenidonu veiksmingumą. Šioje analizėje ligos progresavimas apėmė pirmąją ligos progresavimo atvejį ir vėlesnius šių atvejų pasireiškimus bet kuriuo stebėsenos metu. Siekiant įvertinti tęstinio gydymo pirfenidonu naudą IPF progresavimo atveju, mirčių skaičius buvo vertintas 12 mėn. laikotarpyje, lyginant su placebo grupe.

Farmakoterapija

ASCEND IR CAPACITY KLINIKINIŲ TYRIMŲ DIZAINAS

Pacientai į klinikinius tyrimus, gydymui pirfenidonu (2403 mg/d.) arba placebo buvo įtraukti atsitiktinės atrankos būdu. Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 1247 pacientai: 623 iš jų buvo skirtas gydymas pirfenidonu 2403 mg/d., 624 pacientai įtraukti į placebo grupę.

IPF progresavimo dažnis buvo vertinamas šiais parametrais: pradinis FVC sumažėjimas 10 proc. arba daugiau nuo būtinojo dydžio, absoliutus nueinamo atstumo sumažėjimas daugiau nei 50 metrų atliekant 6 MĖT, hospitalizacijos, susijusios su kvėpavimo takų ligomis, ir mirtingumas dėl bet kokios priežasties. ASCEND klinikiniame tyrime hospitalizacija buvo vertinama kaip sunkus nepageidaujamas reiškinys. Tuo tarpu CAPACITY klinikiniame tyrime, hospitalizacijos atitiko vieną iš šių kriterijų: ūminis kvėpavimo nepakankamumas, IPF paūmėjimas, pneumonija arba kitos sunkios su kvėpavimo takų ligomis susijusios būklės.

Mirtingumas nuo visų priežasčių buvo vertinamas tuomet, kai mirtis konstatuojama kaip pirmas ligos progresavimo įvykis arba bent po vieno progresavimo įvykio. Kai tuo pačiu metu pasireiškė keli reiškiniai, įvykiai vertinti kaip vienos ligos sukelti progresavimo reiškiniai. Pavyzdžiui, jei to paties vizito metu (tą pačią kalendorinę datą) buvo konstatuoti FVC ir nueinamo atstumo sumažėjimai, šie įvykiai buvo vertinti kaip vienos priežasties sąlygotas ligos progresavimo atvejais.

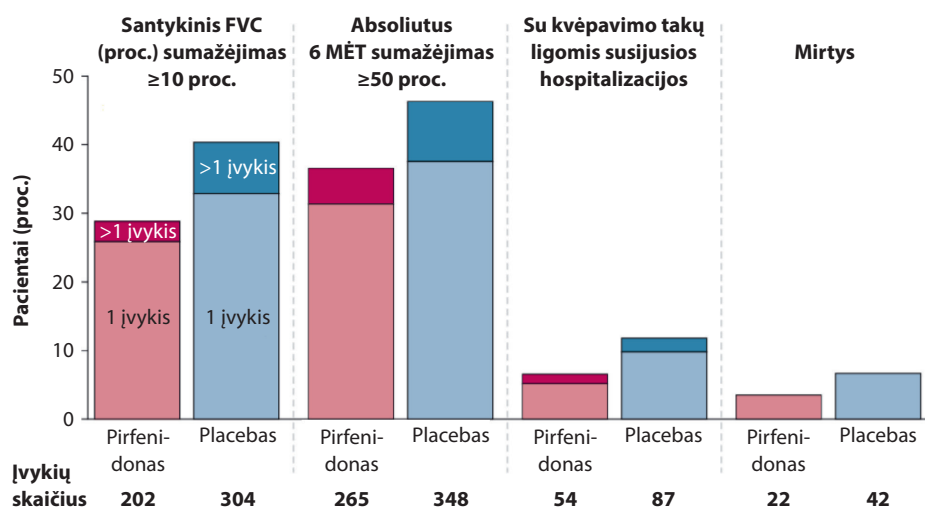
lydimas procentiniu FVC mažėjimu nuo pradinio būtinojo dydžio; FVC procentinis mažėjimas, lydimas 6 MĖT mažėjimo; 6 MĖT mažėjimas, lydimas antrojo 6 MĖT mažėjimo, bei dėl kvėpavimo takų ligų susijusios hospitalizacijos, lemiančios pacientų mirtį. Šių atvejų sekos stebėtos atitinkamai buvo 14 (13,2 proc.), 13 (12,3 proc.), 10 (9,4 proc.) ir 4 (3,8 proc.) pacientams pirfenidono grupėje su daugiau nei vienu ligos progresavimo atveju ir 27 (14,4 proc.), 26 (13,8 proc.), 12 (6,4 proc.) ir 10 (5,3 proc.) pacientams, kurie buvo įtraukti į placebo grupę.

Pirfenidono grupėje mirė 22 pacientai, tuo tarpu placebo grupėje konstatuoti 42 mirčių atvejai per 12 mėnesių laikotarpį. Pirfenidono grupėje reikšmingai mažiau pacientų mirė po vieno arba kelių ligos progresavimo įvykių, lyginant su placebo grupe (13 pacientų (2,1 proc.), lyginant su 39 pacientais (6,3 proc.); $p=0,0002$). 10 iš 13 mirčių (76,9 proc.) konstatuota po vieno ar kelių ligos progresavimo atvejų pirfenidono gydymo grupėje, tuo tarpu placebo grupėje buvo stebėta 34 iš 39 mirčių po ligos progresavimo atvejais (87,2 proc.), ypač kai hospitalizacijos buvo susijusios su kvėpavimo takų ligomis.

Mirtis buvo pirmas ligos progresavimo įvykis 9 (1,4 proc.) pacientams, gydytiems pirfenidonu, tuo tarpu placebo grupėje mirė 3 (0,5 proc.) pacientai ($p=0,08$) (lentelė). Vidutinis laikotarpis nuo klinikinio

ASCEND IR CAPACITY KLINIKINIŲ TYRIMŲ REZULTATAI

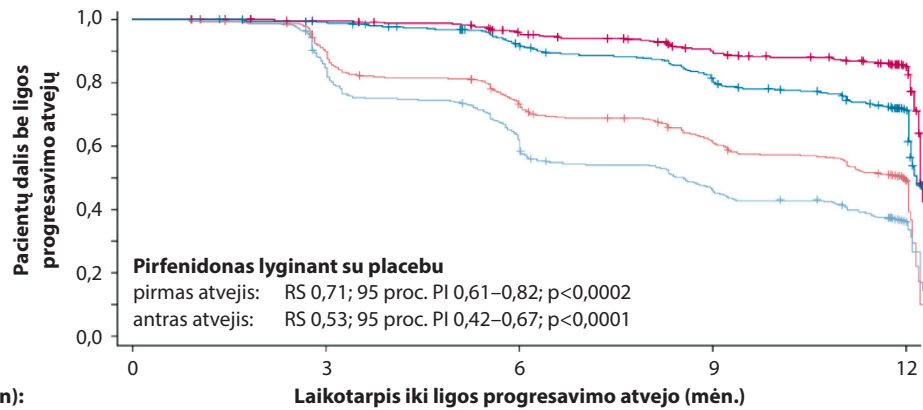
FVC sumažėjimo procentais nuo būtinojo dydžio bei nueinamas atstumas metrais sudarė didžiąją dalį ligos progresavimo atvejų. To paties įvykio pasireiškimas 12 mėn. laikotarpyje buvo retas. Mažiau nei 10 proc. pacientų tiek pirfenidono, tiek placebo grupėse pasireiškė tie patys ligos progresavimo reiškiniai. Mažesnę dalis pacientų, kurie buvo gydyti pirfenidonu, patyrė daugiau nei vieną įvykį, lyginant su placebo grupe (atitinkamai – 17,0 proc. ir 30,1 proc.; $p<0,0001$) (1 pav.). Tarp 106 ir 188 pacientų, kurie patyrė daugiau nei vieną ligos progresavimo įvykį ir buvo gydyti pirfenidonu ir placebo, reiškiniu seką dažniausiai buvo: 6 MĖT mažėjimas,



1 pav. Ligos progresavimo įvykiai 12 mėn. laikotarpyje pirfenidono ir placebo grupėse

Lentelė. Mirtis kaip ligos progresavimo įvykis 12 mėn. laikotarpyje gydant pirfenidonu ir placebo grupėje

	Mirties atvejai, n (proc.)		p
	Pirfenidonas (n = 623)	Placebas (n = 624)	
Pirmas ligos progresavimo įvykis	9 (1,4)	3 (0,5)	0,08
Po ≥1 ligos progresavimo įvykio	13 (2,1)	39 (6,3)	0,0002



Pacientų su rizika skaičius (n):		Laikotarpis iki ligos progresavimo atvejo (mėn.)				
Pirmas atvejis (pirfenidonas)	623	557	450	372	267	
Pirmas atvejis (placebo)	624	523	384	284	194	
Antras atvejis (pirfenidonas)	623	614	584	537	447	
Antras atvejis (placebo)	624	613	562	494	382	

2 pav. Laikotarpis iki kelių ligos progresavimo atvejų pirfenidono ir placebo grupėse

tyrimo pradžios iki mirties šiems pacientams buvo 201 diena (mažiausiai – 28 dienos, daugiausiai – 357 dienos) pirfenidono gydymo grupėje bei 110 (104–125) dienų placebo grupėje. Gydymo pirfenidonu grupėje, mirties, kaip pirmojo IPF ligos progresavimo įvykio priežastys buvo labai įvairios: piktybinės ligos (n=3; smulkiųjų ląstelių plaučių, kasos bei šlapimo pūslės navikai), kvėpavimo takų arba tarpuplaučio ligos (n=2; hipoksija, kraujavimas iš plaučių), širdies ir kraujagyslių sistemos ligos (n=1; miokardo infarktas), infekcijos (n=1; sepsis) bei kitos būklės (n=2). Placebo grupėje mirties priežastys buvo: kvėpavimo takų ar tarpuplaučio ligos (n=1; IPF), nervų sistemos ligos (n=1; hemoraginis insultas) bei kitos būklės (n=1).

Pacientai, kurie buvo gydyti pirfenidonu, turėjo reikšmingai mažesnę pavienių ligos progresavimo reiškinį riziką (rizikos santykis (RS) 0,71; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,61 – 0,82; p<0,0002, pirfenidono grupė lyginta su placebo). Taip pat šie pacientai turėjo žymiai mažesnę antro ligos progresavimo atvejo riziką, lyginant su placebo grupe (RS 0,53; 95 proc. PI 0,42 – 0,67; p<0,0001) (2 pav.).

Klinikiniuose tyrimuose nepakankamas vaisto veiksmingumas nebuvo apibrėžtas kaip priežastis gydymui nutraukti, gydymo netęsimas priežastis buvo vienodos tarp pacientų su arba bent vienu ligos progresavimo įvykiu. Dažniausios jų buvo plaučių transplantacija arba mirtis, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas pirfenidonu.

DISKUSIJA

Tarp 1247 pacientų ASCEND ir CAPACITY klinikiniuose tyrimuose, kuriems buvo skirtas gydymas pirfenidonu arba placebo, 294 (23,6 proc.) pacientai patyrė kelis ligos progresavimo įvykius per 12 mėnesių gydymo laikotarpį. Reikšmingai mažiau pacientų,

gydytų pirfenidonu, III fazės klinikiniuose tyrimuose patyrė daugiau nei vieną ligos progresavimo įvykį, lyginant su placebo grupe. Mirties po vieno arba kelių ligos progresavimo įvykių dažnis mažesnis tarp pacientų, gydytų pirfenidonu.

Ankstesnės analizės parodė, kad bet kokių būklių sąlygotos hospitalizacijos yra predikcinis mirties veiksnys pacientams, sergantiems IPF. Taip pat pažymėtina, kad, atliekant šešis klinikinius IPF tyrimus (įskaitant ir ASCEND bei CAPACITY), susijusius su hospitalizacijomis dėl kvėpavimo takų ligų, šios buvo 30 kartų susijusios su padidėjusia mirtingumo rizika. 76,9 proc. pirfenidono, o 87,2 proc. placebo grupėse mirčių po vieno arba kelių ligos progresavimo įvykių, buvo hospitalizacijų, sąlygotų kvėpavimo takų ligų, pasekmė.

Šių klinikinių tyrimų rezultatai rodo pirfenidono ilgalaikį veiksmingumą, kai patiriamas vienas ligos progresavimo įvykis. Per pirmus 6 mėn. gydymo pirfenidono grupės pacientai buvo mažiau linkę į tolesnę būklės blogėjimą arba mirties atvejį, lyginant su placebo grupe, kai ligos progresavimas apibūdinamas kaip procentinis FVC bei 6 MĖT atstumo sumažėjimas arba hospitalizacijos, nesvarbu, dėl kokios būklės pablogėjimo.

Šie klinikiniai tyrimai kelia abejonių dėl placebo grupės. Etiniai ir praktiniai aspektai būsimiems IPF klinikiniams tyrimams bus priežastis pacientams, patekusiems į kontrolinę grupę, skirti priešfibrozinius vaistus, kurie sulėtintų ligos progresavimą. Siekiant įvertinti gydymo skirtumus skirtingose grupėse (FVC mažėjimas arba mirtingumas), reikėtų ilgesnio stebėsenos laikotarpio ir didesnės tiriamųjų imties. Nauji išsikelti tyrimų tikslai, pavyzdžiui, kelių įvykių sąlygoti įvykiai, kurie tiksliau apibūdina ligos progresavimą, padėtų įvertinti pirfenidono veiksmingumą vartojant ilgesnį laikotarpį.

Farmakoterapija

IŠVADOS

Gydymas pirfenidonu reikšmingai sumažino kelių IPF progresavimo įvykių pasireiškimą, lyginant su placebo grupe. Skirtingai nuo kitų klinikinių tyrimų, kuriuose ligos progresavimas buvo apibūdinamas kaip vienas įvykis per tam tikrą laikotarpį, ši analizė įvertino gydymo veiksmingumą kelių progresavimo

įvykių 12 mėn. laikotarpyje. Minėti klinikiniai tyrimai suteikia platesnį gydymo pirfenidonu naudos supratimą po vieno ligos progresavimo įvykio. Šie rezultatai yra kaip pamatas ateityje vyksiantiems klinikiniams tyrimams, kuriuose būtų tiriamas kelių priešfibrozinių vaistų veiksmingumas gydant ligos progresavimą.

Parengta pagal: Nathan SD, Costabel U, Glaspole I, Glassberg MK, Lancaster LH, Lederer DJ, et al. Efficacy of Pirfenidone in the Context of Multiple Disease Progression Events in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 2019; 155 (4):712-9.

Ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo pagrindas

LONG-ACTING BRONCHODILATORS ARE THE KEY OF THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Stabilios lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) medikamentinio gydymo pagrindas – ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai. Atsižvelgiant į paciento fenotipą ir ligos sunkumą, svarbu ne tik pritaikyti tinkamiausią vaistą, vaistų derinį, laiku paskirti gydymą ar jį intensyvuoti, bet ir parinkti jam labiausiai tinkantį inhaliatorių. Daugelio klinikinių tyrimų duomenys parodė teigiamą monoterapijos tiotropiu poveikį didinant plaučių laidumą, mažinant simptomus, o ypač retinant paūmėjimus. Tačiau tiotropio/olodaterolio tyrimai įrodė gydymo deriniu, palyginus su monoterapija, pranašumą gerinant plaučių funkciją, mažinant simptomus, hiperinflaciją, didinant fizinį aktyvumą ir išvermę, retinant LOPL paūmėjimus, patvirtino ankstyvo gydymo dviejų bronchus plečiančiųjų vaistų deriniu naudą, išlaikė panašų saugumo profilį bei užtikrino geresnę pacientų gyvenimo kokybę. LOPL gydymui yra labai svarbus ir tinkamo inhaliatoriaus parinkimas. Patobulintas kartotinio naudojimo Respimat® – tai unikalus inhaliatorius, kurio generuojamos smulkios dalelės patenka giliai į plaučius bei užtikrina 24 val. trunkantį bronchus plečiantį poveikį, tinka daugumai pacientų, sergančių LOPL. Galimybė naudoti tą patį inhaliatorių su 6 užtaisais padės reikšmingai sumažinti aplinkos taršą.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, Respimat®, ilgo veikimo β_2 agonistas, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius, švelnios dulksnos inhaliatorius.

Summary. Long-acting bronchodilators are the main treatment choice of stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Depending on phenotype and severity of COPD, it is important to select not only the most appropriate medication, start treatment on the time, but also choose the most suitable inhaler. The clinical trials demonstrated the good effect of tiotropium monotherapy in reducing COPD symptoms and especially ratio of exacerbations. Combination of tiotropium/ olodaterol have showed the benefit improving lung function, reducing symptoms, hyperinflation, increasing physical activity and endurance, reducing exacerbations of COPD, confirmed the safety and better life quality. Reusable inhaler Respimat® is unique inhaler which provides high lung deposition, environmentally friendly and ensure 24 hour acting bronchodilation for patients with COPD. Opportunity to use the same inhaler with 6 cartridges will help significantly reduce environmental pollution.

Keywords: COPD, Respimat®, long-acting β_2 agonist, long-acting muscarinic receptor antagonist, soft mist inhaler.

ĮVADAS

Svarbiausi paciento, sergančio lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), gydymo tikslai yra ligos sukeliamų simptomų palengvinimas ir LOPL paūmėjimų rizikos sumažinimas. Stabilios LOPL farmakologinio gydymo pagrindas – įkvėpiamieji bronchus plečiantieji vaistai. Labai svarbu ligoniui parinkti ne tik tinkamą bronchus plečiantįjį vaistą arba jų derinį, laiku skirti gydymą, bet ir išrinkti tinkamiausią inhaliatorių. Svarbu, kad ligonis gebėtų ir mokėtų juo tinkamai naudotis, suformuotų adekvačią įkvėpimo srovę, koordinuotų judesius bei įkvėpimo pastangas [1]. Daugelis pacientų nemoka tinkamai naudotis inhaliatoriumi: nesuformuoja pakankamos įkvėpimo srovės, įkvepia pernelyg lėtai arba pernelyg greitai, o tai lemia netinkamą ligos kontrolę, sąlygoja dažnesnius paūmėjimus. Atsiradęs naujas kartotinio

naudojimo švelnios dulksnos inhaliatorius Respimat® ne tik padidino sėkmingo įkvėpimo tikimybę, bet ir prisidėjo prie aplinkos taršos mažinimo.

STABILIOS LOPL GYDYMO PRINCIPAI

Svarbiausi LOPL gydymo uždaviniai: rizikos veiksmų šalinimas (vienas svarbiausių – mesti rūkyti), bronchų laidumo gerinimas, bronchų sekreto evakuacijos užtikrinimas, kvėpavimo nepakankamumo mažinimas, fizinio aktyvumo skatinimas, kvėpavimo takų uždegimo mažinimas. Pagrindinės stabilios LOPL gydymui skiriamų vaistų grupės – tai įkvėpiamieji muskarino receptorių blokatoriai, β_2 agonistai ir gliukokortikoidai. Pirmojo pasirinkimo vaistai yra ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai. Įkvėpimo gliukokortikoido (IGK) poveikis, sergant LOPL, gali būti veiksmingas esant astmos – LOPL persidengimo fenotipui, kai yra dažni

Farmakoterapija

neinfekcinės kilmės paūmėjimai ir padidėjęs kraujo eozinofilų skaičius [2].

Ilgą veikimo bronchus plečiantieji vaistai – tai β_2 adrenoreceptorių agonistai (IVBA) ir anticholinerginių receptorių blokatoriai (IVMB). Šie vaistai pagerina LOPL sergančiųjų plaučių funkcijos rodiklius, mažina dusulį, gerina sveikatos būklę, didina ištvėrmę atliekant fizinius pratimus, retina paūmėjimų dažnį bei mažina trumpai veikiančių bronchus plečiančiųjų vaistų poreikį, todėl turėtų būti vartojami kaip pirmojo pasirinkimo vaistai stabiliai LOPL gydyti [3]. Daugumai LOPL sergančių ligonių gydymas pradedamas vienu įkvepiamu bronchus plečiančiuoju vaistu. Vaistas parenkamas atsižvelgiant į paciento skundus ir galimą vaisto šalutinį poveikį. Neginčytinų įrodymų, kokią ilgą veikimo bronchus plečiantįjį vaistą skirti pradiniam LOPL gydymui, nėra. Gydymui vienu IVMB teikiamas prioritetas, kai yra dažnesni LOPL paūmėjimai, o IVBA – kai vyrauja dusulys. Nustatyta, kad stipriausiai plaučių funkcija mažėja ankstyvosiose ligos stadijose [4, 5]. Sergant LOPL, ankstyvą ir greitą plaučių funkcijos susilpnėjimą lydi reikšmingai sumažėjęs fizinis aktyvumas – jau GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, Visuotinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva) 2 grupės pacientų, kurių forsuoto iškvėpimo tūris po bronchus plečiančiojo vaisto įkvėpimo per pirmą sekundę (FEV_1 (angl. *forced expiratory volume in 1st second*) yra didesnis kaip 50 proc. būtinąjo dydžio ir mažesnis už 80 proc. būtinąjo dydžio, fizinis aktyvumas yra 30 proc. mažesnis, lyginant su sveikais asmenimis [6]. Uplift tyrimo metu nustatyta bronchus plečiančiųjų vaistų nauda, gerinant sergančiųjų LOPL plaučių funkcijos rodiklius: po bronchus plečiančiojo vaisto įkvėpimo FEV_1 prieaugis buvo statistiškai reikšmingai didesnis tiotropio grupėje, lyginant su placebo grupe [7, 8]. Didžioji dalis LOPL sergančiųjų yra gydomi vienu bronchus plečiančiuoju vaistu, tačiau nepriklausomai nuo ligos sunkumo, tebejaucia simptomus [9]. Esant nepakankamam gydymo poveikiui vienu bronchus plečiančiuoju vaistu IVMB, reikėtų apsvarstyti galimybę skirti gydymą IVMB/IVBA deriniu [10]. Paskyrus tiotropio/olodaterolio derinį, lyginant su monoterapija tiotropiu, pagerėja plaučių funkcijos rodikliai, gyvenimo kokybė, sumažėja dusulys ir paūmėjimai tampa retesni, sumažėja greitai veikiančio simptomus slopinančio gydymo poreikis [11]. Sunkios LOPL atveju ($FEV_1 < 50$ proc. būtinąjo dydžio), esant retų paūmėjimų, emfizeminiam fenotipui, dažnų paūmėjimų fenotipui ar bronhektazėms, rekomenduojama iš karto pradėti gydymą dviejų bronchus plečiančiųjų vaistų IVMB/IVBA deriniu.

BRONCHUS PLEČIAMŪJŲ VAISTŲ ĮTAKA AKTYVUMUI IR FIZINIO KRŪVIO TOLERAVIMUI

Dusulys – tai bene dažniausias LOPL simptomas,

kuris trukdo atlikti kasdienius darbus, riboja kasdienės veiklos galimybes, bendravimą. Tyrimai parodė, kad apie 82 proc. LOPL sergančių pacientų patiria dusulį, nepriklausomai nuo ligos sunkumo arba skiriamo gydymo; kiek daugiau nei 78 proc. pacientų išlieka dusulys netgi gydantis vienu bronchus plečiančiuoju vaistu [12]. Todėl labai svarbu veiksmingai mažinti dusulį jau ligos pradžioje. Tarp svarbiausių LOPL gydymo tikslų yra ir fizinio aktyvumo palaikymas bei fizinio krūvio toleravimo didinimas. Troosters ir bendraautorių tyrime, kuriame dalyvavo daugiau nei 300 pacientų, sergančių LOPL, buvo siekiama įvertinti bronchus plečiančiųjų vaistų poveikį fizinio krūvio ištvėrmės trukmei ir fiziniam aktyvumui. Tyrimo metu pastebėtas teigiamas bronchus plečiančiųjų vaistų poveikis didinant fizinio krūvio toleravimą. Tiotropio/olodaterolio grupėje fizinio krūvio ir ištvėrmės toleravimo trukmė buvo reikšmingai didesnė [6].

VAISTŲ DERINIŲ ĮTAKA LOPL PAŪMĖJIMAMS

LOPL paūmėjimai reikšmingai blogina pacientų sveikatos būklę, gyvenimo kokybę, sunkina ligos eigą, todėl labai svarbu lėtinti ligos progresavimą arba stabilizuoti jos eigą, užkirsti kelią paūmėjimams, prireikus – veiksmingai juos gydyti bei mažinti mirštamumą. LOPL paūmėjimų gydymui tenka reikšminga medicininių išlaidų dalis. Pasaulio mastu tai sudaro apie 1,8 mlrd. eurų. Ilgą laiką vyravo nuomonė, kad pagrindiniai medikamentai, veiksmingai mažinantys paūmėjimų riziką, yra IGK. Tai lėmė perteklinį šių vaistų skyrimą ir vartojimą [13]. Pastaraisiais metais įrodyta, kad paūmėjimų riziką galima veiksmingai sumažinti skiriant ilgą veikimo bronchus plečiančiuosius vaistus arba jų derinius. Wedzicha su bendraautoriais atlikto tyrimo metu pastebėjo, kad pacientams, sergantiems sunkia arba labai sunkia LOPL, paūmėjimų dažnis tiek IVMB tiotropiu, tiek IVBA/IGKS salmeteroliu/flutikazonu gydytų pacientų grupėse nesiskyrė [14]. Duomenų analizė parodė, kad ilgesnė trukmė iki pirmo LOPL paūmėjimo nustatyta IVBA/IVMB grupėje, lyginant su IVBA/IGK deriniu (71 diena, palyginus su 51 diena); be to, vartojantiems IVBA/IVMB, vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo 17 proc. mažesnis. Cochrane analizės duomenimis, IVBA/IVMB deriniai veiksmingiau mažina paūmėjimų dažnį, lyginant su IVBA/IGK [15]. Įrodyta, kad IGK gali būti naudingi tik nedidelei daliai sergančiųjų LOPL esant astmos – LOPL persidengimo fenotipui. WISDOM aposteriorinė (angl. *post-hoc*) analizė parodė, kad paūmėjimų dažnis po IGK nutraukimo, paliekant gydymą dviejų bronchus plečiančiųjų vaistų deriniu, padidėjo tik tiems pacientams, kurių kraujyje rastas padidėjęs eozinofilų skaičius. Triguba terapija (IVBA/IVMB/IGK) gali būti papildomai naudinga tik tiems sunkia ir labai sunkia LOPL sergantiems pacientams, kurie patiria ≥ 2 paūmė-

jimų per metus, o kraujo eozinofilų skaičius ≥ 300 ląst./ μ l [16]. Svarbu žinoti, kad nuolatinis IKG vartojimas susijęs su padidėjusia pneumonijos, cukrinio diabeto rizika arba jo pablogėjimo, tuberkuliozės, kaulų lūžių, odos suplonėjimo, burnos kandidozės rizika [15].

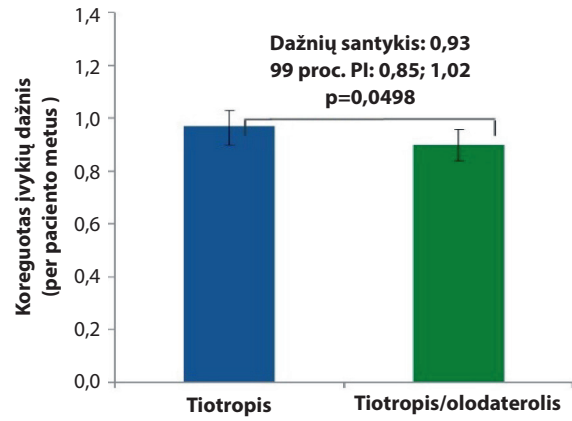
Paūmėjimų dažnį mažinantis IVBA/IVMB derinio poveikis, lyginant su monoterapija IVMB, buvo tiriama Dynagito tyrimo metu, kuriame dalyvavo 7903 dalyviai iš 51 pasaulio šalies. Šis tyrimas išsiskyrė tuo, kad tiriamųjų populiaciją sudarė asmenys, kuriems nustatyta stabili bronchų obstrukcija, o po bronchus plečiančiojo vaisto įkvėpimo FEV₁ buvo mažesnis kaip 60 proc. būtiną dydžio. Pažymėtina ir tai, kad 44 proc. tiriamųjų, kuriems buvo skiriamas tiotropis/olodaterolis, ir 43 proc., kuriems buvo skiriamas tik tiotropis, diagnozuota vidutiniškai sunki arba sunki LOPL. Gauti rezultatai parodė, kad tiotropio/olodaterolio grupėje vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis, lyginant su vartojusiais tiotropį, buvo 7 proc. mažesnis (pav.) [16].

Minėtame tyrime įvertintas ir šalutinis vaistų poveikis, kuris beveik nesiskyrė abiejose tiriamųjų grupėse: tiotropio/olodaterolio grupėje šalutinis poveikis buvo nustatytas 810 pacientų (21 proc.) ir 862 (22 proc.) gydytų vien tiotropiu grupėje.

TINKAMIAUSIO INHALIATORIAUS PARINKIMAS

Sėkmingam LOPL gydymui svarbu tinkamai parinkti inhaliatorių. Nustatyta reikšminga netinkamo inhaliatoriaus naudojimo ir LOPL paūmėjimų dažnio tarpusavio sąsaja. Prieš skiriant gydymą įkvėpimaisiais vaistais, svarbu įvertinti paciento galimybes suformuoti pakankamą įkvėpimo srovę, koordinuoti judesius bei įkvėpimo pastangas. Idealus inhaliatorius turėtų būti lėtai generuojantis vaisto dozę (per >1 s), suformuojantis <5 μ m nedidelio greičio aerozolio daleles nepriklausomai nuo paciento pastangų, paprastas naudoti, užtikrinantis tikslų dozavimą ir turintis dozių indikatorius, neturintis propelento, atsparus mikrobiam užteršimui, daugiadozis, o įkvėpimo vaisto dozė turėtų nepriklausyti nuo paciento inhaliavimo veiksmų.

Obstrukcinėmis plaučių ligomis sergantiems pacientams suformuoti pakankamą vaisto įkvėpimo srovę yra gana sudėtinga, todėl jiems netinka sausų miltelių inhaliatoriai (angl. *dry-powder inhaler*, DPI) [17]. Naudojant suslėgtų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered-dose inhaler*, pMDI), dažna problema yra nekoordinuotas ir su įkvėpimu nesuderintas pMDI inhaliatoriaus aktyvinimas, su kuo dažnai susiduria vyresnio amžiaus pacientai. Švelnios dulksnos inhaliatorius (angl. *soft mist inhaler*, SMI) pasižymi unikaliu veikimo mechanizmu, dėl kurio ore dalelės išsilaiko apie šešis kartus ilgiau, lyginant su pMDI, ir tai lemia padidėjusią sėkmingo įkvėpimo galimybę, pagerėjusią vaisto depoziciją plaučiuose ir sumažėjusį nusėdimą



Gydytų pacientų skaičius (n)	3941	3939
Bendras vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičius (n)	2975	2937

Pav. Gydymo tiotropio/olodaterolio deriniu įtaka vidutinių ir sunkių paūmėjimų dažniui

SP – standartinė paklaida, PI – pasikliaujamasis intervalas, p – statistinio reikšmingumo lygis.

ryklėje. Pastaruosiu metu globalių klimato pokyčių fone itin didelę reikšmę turi ir naujų aplinkai draugiškų medicinos prietaisų kūrimas bei įdiegimas, stengiamasi kiek galima labiau sumažinti poveikį aplinkai. Idėją sukurti daugkartinio naudojimo švelnios dulksnos inhaliatorių Respimat® be ozono sluoksnį ardančių cheminių medžiagų, tokių kaip chlorofluorokarbonas (CFS) arba hidrofluoroalkonas (HFA), paskatino noras išspręsti problemas, susijusias su tradiciniais inhaliatoriais – pMDI ir DPI bei siekis sumažinti aplinkos taršą.

Respimat® inhaliatorius generuoja didelę homogeniškų smulkių dalelių frakciją; plaučiuose nustatyta didelė vaisto depozicija, kuri mažai priklauso nuo įkvėpimo srovės bei paties paciento pastangų; sujungia kitų inhaliatorių (SMI ir DPI) teigiamas savybes; neturi propelento! – pagalbinės medžiagos, kuri apsunkina vaisto dalelių patekimą į apatinius kvėpavimo takus; pasižymi maža vaisto depozicija burnoje/ryklėje. Manoma, kad sveikatos apsaugos sektoriuje anglies dvideginio (CO₂) tarša sudaro 3–10 proc. pasaulio CO₂ emisijos [21]. Vienkartinio naudojimo Respimat®, kuris neturi propelento, anglies junginių emisija yra 20 kartų mažesnė nei daugumos pMDI. O naujo kartotinio naudojimo Respimat® inhaliatoriaus anglies junginių emisija yra dar 50–63 proc. mažesnė už vienkartinio naudojimo Respimat® ir net iki 98,5 proc. mažesnė, lyginant su pMDI. Atsižvelgiant į LOPL sergančiųjų skaičių, statistika dar reikšmingesnė. Jei kiekvienas LOPL sergantis pacientas gydymui naudotų kartotinio naudojimo Respimat® inhaliatorių 6 mėn., tai padėtų sutaupyti 2,51 milijardo inhaliatorių ir leistų sumažinti CO₂ emisiją daugiau nei 17,5 mln. tonų [22].

IŠVADOS

Stabilios LOPL farmakologinio gydymo pagrindas – įkvėpiamieji ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai. Daugumai LOPL sergančių ligonių gydymas pradedamas vienu bronchus plečiančiuoju vaistu, tačiau daugiau nei 78 proc. šių pacientų vis tiek jaučia dusulį. Esant nepakankamam monoterapijos poveikiui, rekomenduojama nedelsti ir skirti dvigubą derinį. Tyrimai parodė, kad tiotropio/olodaterolio derinys, lyginant su monokomponentais, ne tik efektyviai mažino simptomus, gerino plaučių funkciją, fizinio krūvio toleravimą ir išsvermę, bet ir, lyginant su labai stiprių palyginamuoju preparatu tiotropiu, reikšmingai (7 proc.) sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų riziką. IVBA/IGK derinį rekomenduojama skirti esant astmos – LOPL persidengimo fenotipui arba kaip alternatyvą IVBA/IVMB deriniui, esant dažnų paūmėjimų fenotipui, padidintam eozinofilų skaičiui. Būtina atsižvelgti į su nuolatiniu IGK vartojimu susijusią riziką.

LOPL gydymo sėkmę lemia tinkamas vaisto įkvėpimas. Per pastarąjį šimtmetį inhaliatoriai sparčiai patobulėjo, buvo sukurta ir išbandyta daug naujų inhaliatorių ir inhaliuojamųjų vaistų derinių. Kartotinio naudojimo Respimat® turi daug savybių, būdingų idealiam inhaliatoriui, pasižymi ne tik paprastu ir patogiu naudojimu, bet užtikrina ir didelę vaisto depoziciją plaučiuose – tai lemia ilgą ir veiksmingą bronchus plečiantį poveikį. Išskirtinė šio inhaliatoriaus savybė – tai kartotinis jo naudojimas, įgalinantis sumažinti išmetamų anglies junginių kiekį į aplinką, prisidėti prie aplinkos taršos mažinimo. Tai tampa ypač svarbiu pavyzdžiu globalių klimato pokyčių fone.

PC-LT-100226

LITERATŪRA

1. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M, Rendina E, Cazzola M, Matera MG. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol*. 2015; 761:168–73.
2. Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Bagdonas K, Biekšienė K. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“; 2019. p. 27–9.
3. Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med*. 2009; 103(1):22–9.
4. Tantucci C, Modina D. Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012; 7:95–9.
5. Welte T, Vogelmeier C, Papi A. COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. *Int J Clin Pract*. 2015; 69(3):336–49.
6. Troosters T, Maltais F, Leidy N, Lavoie KL, Sedeno M, Janssens W, et al. Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on symptoms and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 198(8):1021–32.
7. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374(9696):1171–8.
8. Zhou Y, Zhong N, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(10):923–35.
9. Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al. Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2013; 1(3):210–23.
10. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015; 45(4):969–79.
11. Ferguson G, Flezar M, Korn S, Korducki L, Grönke L, Abrahams R, et al. Efficacy of Tiotropium + Olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther*. 2015; 32(6):523–36.
12. Barbara C, Moita J, Cardoso J, Costad R, Redondeiroe R, Gaspar M. The importance of dyspnoea in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease — a descriptive analysis of a stable cohort in Portugal (SAFE Trial). *Rev Port Pneumol*. 2011; 17(3):131–8.
13. David P, Daniel W, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9:889–905.
14. Wedzicha J, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016; 374(23):2222–34.
15. Horita N, Goto A, Shibata Y, Ota E, Nakashima K, Nagai K, et al. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; (2):CD012066.
16. Calverley P, Anzueto R, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(5):337–44.
17. Dekhuijzen P, Vincken W, Virchow J, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med*. 2013; 107(12):1817–21.
18. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med*. 2005; 18(3):273–82.
19. Ziegler JC, Goswami U. Reading acquisition, developmental dyslexia, and skilled reading across languages: a psycholinguistic grain size theory. *Psychol Bull*. 2005; 131(1):3–29.
20. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:1565–77.
21. Malik A, Lanzen M, McAlister S, McGain F. The carbon footprint of Australian health care. *Lancet Planet Health*. 2018; 2(1):27–35.
22. Sustainable Development Unit. Pilot scheme for NHS Trusts - Recycle inhalers through the Complete the Cycle scheme. 2019. Available at: <https://www.sduhealth.org.uk/news/240/pilot-scheme-for-nhs-trusts--recycle-inhalers-through-the-complete-the-cycle-scheme>.

PD-L1 inhibitorius pembrolizumabas – pirmos eilės išplitusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti

PD-L1 INHIBITOR PEMBROLIZUMAB – FOR FIRST LINE ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER THERAPY

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas – tai pirmasis ir vienintelis programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) monoterapijai, skiriamas esant nustatyta aukštai programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiškai (≥ 50 proc.) navikiniame audinyje ir nesant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Šio vaisto saugumas ir veiksmingumas patvirtintas klinikiniais tyrimų duomenimis, kuriais remiantis, pembrolizumabas lėmė statistiškai reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo esant NSLPV ir aukštai PD-L1 raiškai bei sukėlė mažiau šalutinių poveikių, lyginant su chemoterapiniu gydymu platinos pagrindu. Tai saugus ir veiksmingas imunoterapinis preparatas išplitusiam arba metastazavusiam NSLPV gydyti, kai nustatoma aukšta PD-L1 raiška.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, programuotos ląstelių žūties baltymas, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas.

Summary. Pembrolizumab is first and the only programmed death protein 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first-line advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy, when tumor express high programmed death ligand 1 (PD-L1) level (≥ 50 proc.), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations. Approval of pembrolizumab efficacy and safety is based on a series of clinical trials, in which pembrolizumab significantly prolonged overall survival and progression free survival rates compared with platinum-based chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression, pembrolizumab also and was related with less adverse events. It is safe and effective immunotherapy drug for advanced or metastatic NSCLC treatment with high PD-L1 expression.

Keywords: non-small cell lung cancer, immunotherapy, programmed cell death protein-1, programmed cell death ligand-1.

IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtingumą sąlygojančių onkologinių ligų. Nepaisant tobulėjančių diagnostikos metodų, dažniausiai dėl slaptos klinikinės eigos, plaučių vėžys nustatomas jau pažengusios stadijos, kai dar neseniai vienintelis galimas gydymas buvo chemoterapija. Nepaisant to, jog chemoterapinis gydymas dažniausiai prailgina išgyvenamumo medianą iki 7–13 mėn., didžiausias atsako į gydymą dažnis yra 25–33 proc., tuo tarpu chemoterapijos citotoksinis poveikis neretai sukelia šalutinį emetogeninį ir hematotoksinį poveikį, todėl galimos ir gyvybei pavojingos infekcinės komplikacijos [1, 2].

Chemoterapiniam gydymui pasiekus savo galimybių ribas, tęsiami tyrimai, siekiant sukurti veiksmingesnius bei mažesnę toksiškumą sukeliančius gydymo būdus. Dar neseniai pirmieji tyrimų rezultatai vėžio imunologijos srityje buvo kontraversiški, o plaučių vėžys laikytas mažai imunogenišku. Tačiau, atradus imuninės sistemos kontrolės mechanizmus, neabejojama,

jog imuninė sistema atlieka lemiamą vaidmenį vėžio vystymesi [3]. Tęsiant klinikinius tyrimus, sukurti imunoterapiniai preparatai, kurie sėkmingai naudojami gydant daugelį vėžio formų, tarp jų ir nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį (NSLPV) [3]. Šiandien vis daugiau dėmesio skiriama individualizuotam gydymui, o plaučių vėžio imunoterapija, kurios tikslas – aktyvinti organizmo imunines ląsteles, kad šios gebėtų atpažinti ir sunaikinti vėžines ląsteles, yra naujas, daug žadantis gydymo būdas.

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą – 1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1). Dar 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino pembrolizumabo vartojimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma programuotos ląstelės žūties ligando-1 (angl. *programmed cell death ligand-1*, PD-L1) raiška.

Farmakoterapija

2016 m. pembrolizumabas tapo pirmuoju ir vieninteliu imunoterapiniu preparatu, patvirtintu pirmos eilės išplitusio NSLPPV monoterapijai, esant aukštai PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir nenustačius epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Tęsiant klinikinius tyrimus, patvirtintas ir pembrolizumabo vartojimas derinyje su chemoterapiniais preparatais [4].

PEMBROLIZUMABO VEIKSMINGUMAS. KEYNOTE 001 TYRIMO DUOMENYS

Pembrolizumabo veikimo mechanizmas paremtas jo jungimusi su PD-1 receptoriais, todėl blokuojama šio receptoriaus sąveika su PD-L1. Tokiu būdu aktyvinamas T ląstelių imuninis ir priešvėžinis atsakas.

2011 m. pradėtas pirmasis PD-1 inhibitoriaus pembrolizumabo veiksmingumą vertinantis tyrimas KEYNOTE 001. Į šį I b fazės klinikinį tyrimą įtraukta 550 pacientų. Kadangi tuo metu imunoterapinis gydymas nebuvo plačiai taikomas ir lengvai prieinamas, didžiąjai daliai į tyrimą įtrauktų pacientų iki tyrimo taikytas chemoterapinis gydymas arba taikinių terapija ($n=449$), penktadaliui pradinis gydymas nebuvo skirtas ($n=101$). Visiems į tyrimą įtrauktiems pacientams skirtas gydymas pembrolizumabu, iš pradžių dozę koreguojant pagal kūno svorį, vėliau 200 mg dozę kas tris savaites [5].

Atliekant rezultatų analizę, vidutiniškai po 60,6 mėn. stebėsenos 18 proc. ($n=100$) pacientų dar buvo gyvi (23 proc. negydytų ir 15,5 proc. prieš tai gydytų). Nustatytas ryšys tarp PD-L1 raiškos ir geresnių išgyvenamumo rezultatų. Pacientų, kuriems pembrolizumabas skirtas kaip pirmos eilės monoterapinis gydymas, penkerių metų išgyvenamumas siekė net 29,6 proc. esant PD-L1 raiškai ≥ 50 proc. ir 15,7 proc., kai PD-L1 < 50 proc.. Tuo tarpu prieš tai gydytų pacientų grupėje penkerių metų išgyvenamumas siekė 25 proc. esant PD-L1 raiškai ≥ 50 proc., 12,6 proc. esant PD-L1 1–49 proc. ir tik 3,5 proc., kai PD-L1 < 1 proc. [5].

Grupėje, kurioje pembrolizumabas skiriamas pirmos eilės gydymui, atsakas į gydymą konstatuotas 23 proc. pacientų, o atsako trukmės mediana buvo 38,9 mėn. Tuo tarpu grupėje, kurioje pembrolizumabas buvo skiriamas antros eilės gydymui, atsakas konstatuotas 42 proc. pacientų, jo trukmės mediana – 16,8 mėn. [5].

PEMBROLIZUMABO VEIKSMINGUMAS. KEYNOTE 024 TYRIMO DUOMENYS

Remiantis daug žadančiais Keynote 001 rezultatais, tęsti klinikiniai tyrimai, iš kurių vienas reikšmingiausių – Keynote 024. Dar 2016 m., remiantis šio III fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo saugumo ir veiksmingumo rezultatais, FDA patvirtino pembrolizumabo vartojimą monoterapiniam pirmos eilės išplitusio arba

metastazavusio NSLPPV gydymui, esant nustatytai PD-L1 raiškai ≥ 50 proc. ir nenustačius EGFR mutacijos arba ALK translokacijos [4]. Į šį klinikinį tyrimą įtraukti 305 IV stadijos NSLPPV sergantys ir negydyti pacientai, kuriems nustatyta PD-L1 raiška ≥ 50 proc., o EGFR arba ALK geno mutacijų nerasta. Pacientai atsitiktinai paskirti į pembrolizumabo ($n=154$) arba chemoterapijos ($n=151$) grupę [6].

Pembrolizumabo grupėje skirtas gydymas intravenine pembrolizumabo infuzija 200 mg kas tris savaites iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Chemoterapijos grupėje buvo skiriamas gydymas platinos pagrindu nuo keturių iki šešių kursų (išskyrus platinos derinio su pemetreksedu pogrupį – neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju buvo galimas palaikomasis gydymas pemetreksedu) arba iki ligos progresavimo, arba nepriimtino toksiškumo. Atsakas buvo vertinamas kas devynias savaites [6].

Tarpinės analizės metu, atliktos vidutiniškai po 11,2 mėn. stebėsenos, nustatytas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo be ligos progresavimo (šansų santykis (ŠS) 0,50; 95 proc. pasikliaujamasis intervalas (PI), 0,37–0,68; $p < 0,001$) bei bendrojo išgyvenamumo (ŠS 0,60; 95 proc. PI, 0,41–0,89; $p = 0,005$) prailgėjimas pembrolizumabo grupėje. Remiantis šiais rezultatais, leistas persidengimas – pembrolizumabo skyrimas pacientams, priklausantiems chemoterapijos grupei, po radiologiškai patvirtinto ligos progresavimo. Nepaisant to, konstatuotas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo prailgėjimas, skiriant gydymą pembrolizumabu ir lyginant su chemoterapijos grupe [6].

Atliekant rezultatų vertinimą vidutiniškai po 25,2 mėn. stebėsenos, vidutinė gydymo trukmė siekė 7,9 mėn. pembrolizumabo grupėje ir 3,5 mėn. chemoterapijos grupėje. Iš chemoterapinį gydymą gavusių pacientų, 82 asmenims po radiologiškai patvirtinto ligos progresavimo skirtas persidengiantis gydymas pembrolizumabu. Šių pacientų gydymo trukmė pembrolizumabu vidutiniškai siekė 3,9 mėn. [6].

Išgyvenamumas be ligos progresavimo, vertinant vidutiniškai po 25,2 mėn. stebėsenos, pembrolizumabo grupėje siekė 10,3 mėn. (95 proc. PI 6,7–nepasiekta), tuo tarpu chemoterapijos grupėje – tik 6 mėn. (95 proc. PI 4,2–6,2). Taikant Kaplano – Mejerio metodą vertinant 12 mėn. laikotarpį, nustatytas ilgesnis bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo grupėje ir siekė 48 proc., lyginant su chemoterapijos grupe – 15 proc.; šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas. Taigi, pembrolizumabas 50 proc. sumažino ligos progresavimo ir mirties riziką, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu, esant išplitusiam arba metastazavusiam NSLPPV ir PD-L1 raiškai ≥ 50 proc. (ŠS=0,50; 95 proc. PI 0,37–0,68, $p < 0,001$) (1 pav.) [6].

Bendrojo išgyvenamumo mediana siekė 30 mėn. (95 proc. PI 18,3 mėn. – nepasiekta) pembrolizumabo

ir 14,2 mėn. (95 proc. PI 9,8–19 mėn.) chemoterapijos grupėje (ŠS 0,63; 95 proc. PI 0,47–0,86; $p=0,002$). Taikant Kaplano – Mejerio metodą, nustatytas statistiškai reikšmingai ilgesnis bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo grupėje, lyginant su chemoterapijos grupe tiek po 12 mėn., tiek po 24 mėn., atitinkamai – 70,3 proc. ir 51,5 proc. pembrolizumabo grupėje ir 54,8 proc. bei 34,5 proc. chemoterapijos grupėje (2 pav.). Taigi, pembrolizumabas 40 proc. sumažino mirties riziką, palyginus su chemoterapija platinos pagrindu, esant metastazavusiam NSLPV ir PD-L1 raiškai ≥ 50 proc. (ŠS=0,60; 95 proc. PI 0,41–0,89, $p=0,005$). Panašūs rezultatai nustatyti ir persidengiančioje grupėje. Svarbu, jog bendrojo išgyvenamumo rezultatai, skiriant gydymą pembrolizumabu, buvo statistiškai reikšmingai geresni nei chemoterapijos grupėje, nepriklausomai nuo paciento amžiaus, lyties, rasės, funkcinės būklės, histologinio plaučių vėžio tipo (plokščiųjų arba neplakščiųjų ląstelių), rūkymo stažo, metastazių galvos smegenyse ar taikytos chemoterapijos schemas [6].

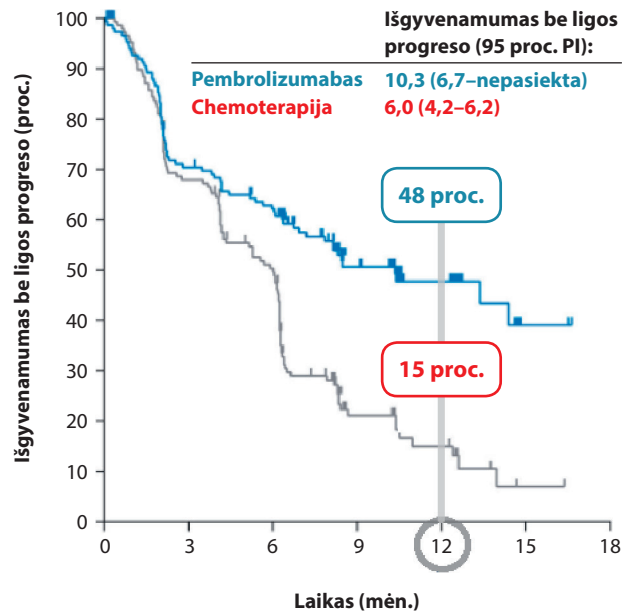
Remiantis KEYNOTE 024 tyrimo duomenimis, pembrolizumabas tapo pirmuoju ir vieninteliu imunoterapiniu preparatu, patvirtintu I eilės monoterapijai išplitusio arba metastazavusio NSLPV gydymui, kai nustatyta PD-L1 raiška navikiniame audinyje ≥ 50 proc. ir nenustatyta EGFR geno mutacijos arba ALK translokacijos [4]. Ši rekomendacija įrašyta ir JAV Nacionalinio pagrindinio vėžio tinklo (angl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) NSLPV gydymo rekomendacijų 5.2019 versijoje (3 pav.) [7].

PEMBROLIZUMABO SAUGUMAS

Pembrolizumabas ne tik veiksmingas, bet ir saugus imunoterapinis preparatas. KEYNOTE 024 tyrimo duomenimis, šalutiniai poveikiai chemoterapijos grupėje siekė net 90 proc., o pembrolizumabo grupėje buvo 76,6 proc. Dažniausiai nustatyti šalutiniai poveikiai pembrolizumabo grupėje buvo žemo – 1–2 laipsnio, o 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė tik 31,2 proc. pacientų. Tuo tarpu chemoterapijos grupėje daugiau nei pusei pacientų nustatyti 3–5 laipsnio šalutiniai poveikiai. Kaip tikėtasi, dažniausi šalutiniai poveikiai pembrolizumabo grupėje buvo susiję su imunine sistema, tuo tarpu chemoterapijos grupėje – su hematotoksiniu poveikiu (1–3 lentelės) [6, 8].

Išplėstinių analizių apibendrinti klinikinių tyrimų duomenys parodė panašius pembrolizumabo saugumo rezultatus, lyginant su įprastiniu chemoterapiniu

gydymu. Vertinant 991 paciento klinikinių tyrimų duomenis, kuomet buvo skiriamas gydymas pembrolizumabu arba chemoterapija, daugiausia šalutinių poveikių, skiriant gydymą pembrolizumabu, buvo 1–2 laipsnio, dažniausi šalutiniai poveikiai buvo kosulys, odos išbėrimas ir niežulys, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skiriamas chemoterapinis gydymas. Vertinant 2799 pacientų, sergančių NSLPV, klinikinių

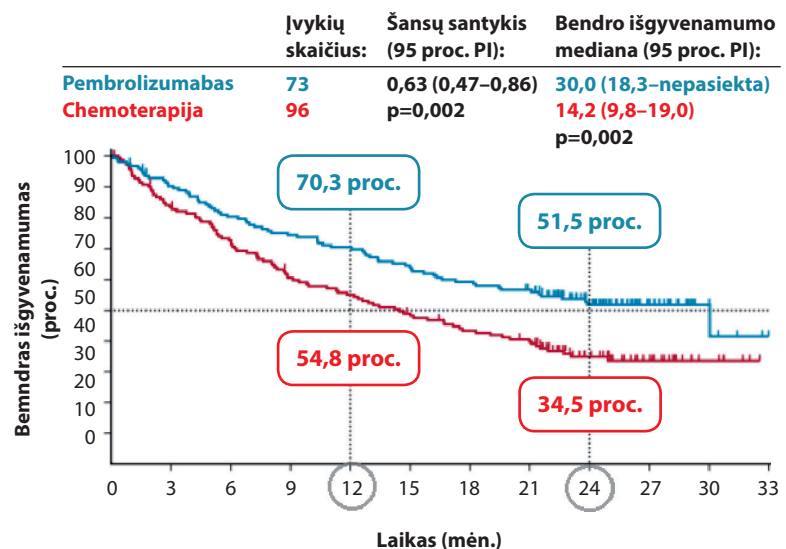


Tiriamieji, kuriems yra rizika:

—	154	104	89	44	22	3	1
—	151	99	70	18	9	1	0

1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

PI – pasikliaujamasis intervalas.

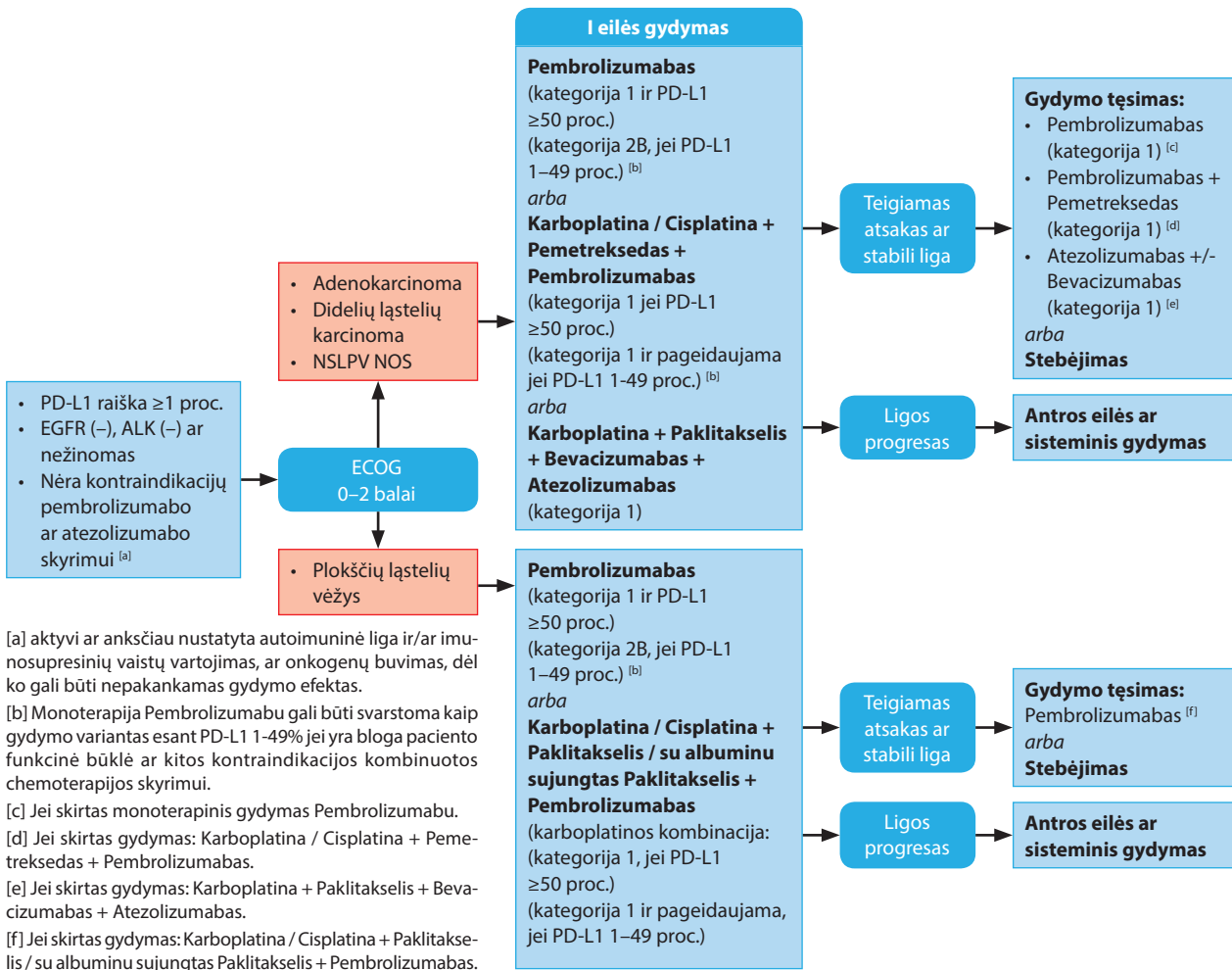


Tiriamieji, kuriems yra rizika:

—	154	136	121	112	106	96	89	83	52	22	5	0
—	151	123	107	88	80	70	61	55	31	16	5	0

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas

PI – pasikliaujamasis intervalas.



3 pav. NSLNV gydymo rekomendacijos (modifikuota pagal NCCN NSLNV gydymo rekomendacijų versiją 5.2019)

1 lentelė. Su gydymu susiję šalutiniai poveikiai priklausomai nuo sunkumo laipsnio, lėmę vaistų vartojimo nutraukimą arba mirtį

Su gydymu susiję šalutiniai poveikiai	Pembrolizumabas (n = 154)	Chemoterapija (n=150)
Bet kurio laipsnio	118 (76,6 proc.)	135 (90,0 proc.)
3–5 laipsnio	48 (31,2 proc.)	80 (53,3 proc.)
Sunkūs	35 (22,7 proc.)	31 (20,7 proc.)
Lėmę vaistų vartojimo nutraukimą	21 (13,6 proc.)	16 (10,7 proc.)
Lėmę mirtį	2 (1,3 proc.)	3 (2,0 proc.)

tyrimų duomenis, tik 5 proc. atvejų pembrolizumabas nutrauktas dėl šalutinių poveikių, susijusių su gydymu, sunkūs su gydymu susiję šalutiniai poveikiai pasireiškė tik 10 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas pembrolizumabu, iš jų dažniausi: pneumonitas, kolitas, diarėja ir karščiavimas [6, 8].

Neseniai publikuotoje KEYNOTE 001 papildytoje

duomenų analizėje, atliktoje po penkerių metų stebėsenos, vertintas galimas uždelstas su imunine sistema susijęs šalutinis pembrolizumabo poveikis. Po penkerių metų stebėsenos su imunine sistema susijusių šalutinių poveikių dažnis pembrolizumabo grupėje siekė 17 proc. ir buvo panašus į trejų metų stebėsenos rezultatus – išryškėjo tik trys naujos su gydymu susijusios 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos: hipertenzija, gliukozės netoleravimas ir padidėjusio jautrumo reakcija. Tuo tarpu nenustatyta nė vieno uždelstos pradžios 4–5 laipsnio šalutinio poveikio [8]. Taigi, dar kartą patvirtintas pembrolizumabo saugumas gydant išplitusį NSLNV.

Atsižvelgiant į gydymo pembrolizumabu saugumo rezultatus, suformuluotos keturios pagrindinės indikacijos, kai gydymas pembrolizumabu turi būti nutraukiamas:

- pasireiškus 4 laipsnio toksiniam poveikiui, išskyrus endokrinopatijas, kurios kontroliuojamos pakeičiamąja hormonų terapija;
- jeigu per 12 savaičių kortikosteroidų dozė negali būti sumažinta iki ≤10 mg prednizolono arba ekvivalento dozės per parą;

- jeigu per 12 savaičių po paskutinės pembrolizumabo dozės su gydymu susijęs toksinis poveikis nesušilpnėja iki 0–1 laipsnio;
- jeigu bet kuris šalutinis poveikis pasikartoja ≥ 3 laipsnio sunkumu.

Jei gydymo pembrolizumabu metu, skiriant 200 mg kas tris savaites (arba individualiais atvejais 400 mg kas šešias savaites), nepasireiškia nepriimtinas toksinis poveikis, gydymas tęsiamas iki ligos progresavimo.

APIBENDRINIMAS

Klinikinių tyrimų duomenimis, pembrolizumabas, skiriamas pirmos eilės išplitusio arba metastazavusio NSLPV monoterapijai, kai PD-L1 raiška ≥ 50 proc., yra susijęs su geresniais bendrojo išgyvenamumo bei išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatais. KEYNOTE 024 duomenimis, bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo grupėje buvo dukart ilgesnis nei chemoterapijos grupėje (atitinkamai – 30 mėn. ir 14,2 mėn.). Svarbu tai, kad geresni bendrojo išgyvenamumo rezultatai stebėti nepaisant to, kad net 43,7 proc. pacientų, gydytų pirmos eilės chemoterapija, po ligos progresavimo tęsė gydymą pembrolizumabu. Galima daryti prielaidą, jog tais atvejais, kai minėtas persidengimas grupėse nebūtų leistas, pembrolizumabo grupėje būtų nustatyti dar geresni bendrojo išgyvenamumo rezultatai. Išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai taip pat buvo geresni pembrolizumabo grupėje – 10,3 mėn., palyginus su chemoterapijos grupe – 6 mėn. Taigi, skiriant gydymą pembrolizumabu, 50 proc. sumažėja ligos progresavimo arba mirties rizika, lyginant su chemoterapiniu gydymu.

Kaip ir kitų klinikinių tyrimų metu KEYNOTE 024 skiriant pembrolizumabą, užfiksuotos šalutinės imuninės reakcijos, tačiau dažniausiai lengvos (1–2 laipsnio). Per 25 mėn. laikotarpį konstatuota tik viena mirtis, susijusi su šalutiniais poveikiais (dėl pneumonito).

Remiantis KEYNOTE 024 tyrimo duomenimis,

2 lentelė. Su gydymu susiję šalutiniai poveikiai, pasireiškę ≥ 10 proc.

Su gydymu susiję šalutiniai poveikiai, pasireiškę ≥ 10 proc.	Pembrolizumabas (n=154)		Chemoterapija (n=150)	
	Bet kurio laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)	Bet kurio laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)
Viduriavimas	25 (16,2)	6 (3,9)	21 (14,0)	2 (1,3)
Nuovargis	22 (14,3)	3 (1,9)	43 (28,7)	5 (3,3)
Karščiavimas	18 (11,7)	0	9 (6,0)	0
Niežulys	18 (11,7)	0	3 (2,0)	0
Išbėrimas	16 (10,4)	2 (1,3)	3 (2,0)	0
Pykinimas	15 (9,7)	0	65 (43,3)	3 (2,0)
Apetito sumažėjimas	15 (9,7)	0	39 (26,0)	4 (2,7)
Anemija	8 (5,2)	2 (1,3)	66 (44,0)	29 (19,3)
Vidurių užkietėjimas	6 (3,9)	0	17 (11,3)	0
Ureminių rodiklių padidėjimas	5 (3,2)	0	16 (10,7)	0
Vėmimas	4 (2,6)	0	30 (20,0)	0
Stomatitas	4 (2,6)	0	18 (12,0)	2 (1,3)
Neutropenija	1 (0,6)	0	33 (22,0)	20 (13,3)
Trombocitopenija	0	0	16 (10,7)	8 (5,3)

3 lentelė. Su gydymu susiję imuninės sistemos šalutiniai poveikiai, pasireiškę ≥ 0 proc.

Su gydymu susiję imuninės sistemos šalutiniai poveikiai, pasireiškę ≥ 0 proc.	Pembrolizumabas (n = 154)		Chemoterapija (n=150)	
	Bet kurio laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)	Bet kurio laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)
Bet kokia	52 (33,8)	20 (13,2)	8 (5,3)	1 (0,7)
Hipopituitarizmas	16 (10,4)	0	3 (2,0)	0
Pneumonitas	12 (7,8)	4 (2,6)	1 (0,7)	1 (0,7)
Hipertirozė	11 (7,1)	0	2 (1,3)	0
Reakcijos infuzijos metu	8 (5,2)	1 (0,6)	2 (1,3)	0
Sunkios odos reakcijos	8 (5,2)	8 (5,2)	0	0
Kolitas	6 (3,9)	3 (1,9)	0	0
Tiroiditas	4 (2,6)	0	0	0
Miozitas	3 (1,9)	0	0	0
Hepatitas	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Hipofizės uždegimas	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0
Nefritas	1 (0,6)	1 (0,6)	0	0

nuo 2016 m. pembrolizumabas yra vienintelis PD-1 inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės išplitusio arba metastazavusio NSLPV monoterapijai, esant aukštai PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos. 2019 m. kovo mėn.

Farmakoterapija

Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos sprendimu, pembrolizumabas įtrauktas kaip rezervinis vaistas, rekomenduojamas įrašyti į A sąrašą, ir tikimasi, jog, remiantis minėta indikacija, vaistas taps prieinamu sergantiesiems NSLPV ir Lietuvoje.

IŠVADOS

Pembrolizumabas – tai pirmasis ir vienintelis PD-1 inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės išplitusio NSLPV monoterapijai, esant nustatytai aukštai PD-L1 raiškiai (≥ 50 proc.) ir nenustatytai EGFR geno mutacijai arba ALK translokacijai.

09/2019 LT-KEY-00016

LITERATŪRA

1. **Treat JA, Gonin R, Socinski MA, Edelman MJ, Catalano RB, Marinucci DM, et al.** A randomized, phase III multicenter trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel versus paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21(3):540-7.
2. **Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al.** Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(21):3543-51.
3. **Remark R, Becker C, Gomez JE, Damotte D, Dieu-Nosjean MC, Sautès-Fridman C, et al.** The Non-Small Cell Lung Cancer Immune Contexture. A Major Determinant of Tumor Characteristics and Patient Outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191(4):377-90.
4. **U.S. Food and Drug administration.** Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: <http://www.fda.gov>.
5. **Garon EB, Hellmann MD, Costa EC, Leighl NB, Ahn MJ, Eder JP, et al.** Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase 1 KEYNOTE-001 Study. Annual Meeting of the American Society for Clinical Oncology 2019; 2019 May 31 – June 4, 2019; Chicago, IL, USA.
6. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1 – Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016; 375(14):1-11.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines for Treatment of Non Small Cell Lung Cancer Version 5.2019, 06/07/2019. Available at: <http://www.nccn.org>
8. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019; 37(7):537-46.

Triguba terapija gydant LOPL. Klinikinių tyrimų apžvalga

TRIPLE THERAPY IN COPD: REVIEW OF CLINICAL TRIALS

JOLITA PALAČIONYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pastaraisiais metais patvirtinti du trijų veikliųjų medžiagų viename inhaliatoriuje vaistų deriniai sergantiesiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Abu vaistų derinius sudaro įkvepiamieji gliukokortikoidai (iGK), ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB). Šioje apžvalgoje pateikiami klinikinių tyrimų duomenys apie trigubos terapijos veiksmingumą ir saugumą gydant LOPL. Trijuose iš penkių iki šiol atliktų klinikinių tyrimų (TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE) sergantiesiems LOPL skirtas gydymas beklometazono dipropionato, formoterolio fumarato ir glikopironiumo (BDF/FF/G) deriniu, dviejuose (FULFIL ir IMPACT): flutikazono furoato, vilanterolio ir umeclidino (FLF/VI/UMEC) deriniu. Visų tyrimų rezultatai rodo, jog, skiriant trigubą terapiją, sumažėja LOPL paūmėjimų dažnis, pagerėja plaučių funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė nesukeliant žalos sveikatai. Triguba terapija yra veiksminga gydant LOPL sergančius pacientus, kuriems būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai ir ligos paūmėjimai su nedidele šalutinių poveikių rizika. Be to, tyrimų rezultatai rodo ilgesnį pacientų išgyvenamumą, o pastaraisiais metais tiriamas ir trigubos terapijos poveikis LOPL sergantiesiems, kuriems būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai, tačiau ligos paūmėjimo rizika maža.

Reikšminiai žodžiai: lėtine obstrukcinė plaučių liga, triguba terapija, įkvepiamieji gliukokortikoidai, veiksmingumas, saugumas.
Summary. Recently, two “fixed triple” single-inhaler combinations of an inhaled corticosteroid (ICS), a long-acting β_2 -agonist (LABA), and a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) have become available for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This review provides evidence from clinical trials on the efficacy and safety of triple therapy. Of the five main fixed triple studies completed so far, three (TRILOGY, TRINITY and TRIBUTE) evaluated the efficacy and safety of an extra-fine formulation of beclometasone dipropionate, formoterol fumarate, and glycopyrronium; the other two studies (FULFIL and IMPACT) evaluated fluticasone furoate, vilanterol, and umeclidinium. Results of all clinical trials showed that triple therapy decreased the risk of exacerbations and improved lung function and health status, with a favourable benefit-to-harm ratio. The evidence suggests that triple therapy is the most effective treatment in symptomatic patients with COPD at risk of exacerbations, with marginal if any risk of side effects. Furthermore, triple therapy showed a promising signal in terms of improved survival. Ongoing studies are examining the role of triple therapy in less severe symptomatic patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, inhaled corticosteroids, efficiency, safety.

IVADAS

Dabartinėse Visuotinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) gydymo rekomendacijose pateikiama, jog farmakologinis lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymas turėtų būti individualizuotas ir pagrįstas vienos veikliosios medžiagos arba skirtingų veikliųjų medžiagų derinio skyrimu. Pagrindinė farmakologinė vaistų grupė, gydant LOPL, yra bronchus plečiamieji vaistai: ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB). GOLD iniciatyva rekomenduoja LOPL gydymą papildyti įkvepiamaisiais gliukokortikoidais (iGK) ir skirti trigubą terapiją tiems pacientams, kuriems būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai, ne rečiau nei du kartus per metus pasireiškia ligos paūmėjimai arba per paskutinius metus buvo bent vienas ligos paūmėjimas, gydytas stacionare. Naujausi klinikinių tyrimų rezultatai rodo trigubos

terapijos naudą ne tik mažinant paūmėjimų dažnį, bet gerinant ir plaučių funkciją, su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, mažinant greito veikimo bronchus plečiamųjų vaistinių preparatų poreikį, o svarbiausia – mirties riziką, lyginant su monoterapija IVMB.

TRIJŲ VEIKLIJŲ MEDŽIAGŲ DERINIAI VIENAME INHALIATORIUJE

Straipsnyje apžvelgiami klinikiniai tyrimai, kurių metu tirti du skirtingi vaistiniai preparatai, talpinantys iGK/IVBA/IVMB derinį viename inhaliatoriuje. Vieną vaistą sudaro beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironio bromidas (BDF/FF/G), kitą – flutikazono furoatas, vilanterolis ir umeclidinas (FLF/VI/UMEC). BDF/FF/G skiriamas per aerozolinį inhaliatorių, įkvėpimui sukurtą itin smulkių dalelių (vidutinis aerodinaminis skersmuo apie 2 mikrometrus) dulksną. FLF/VI/UMEC veikliųjų medžiagų derinys skiriamas sausų miltelių pavidalu. Abu vaistai

gali būti skiriami pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, kai gydymas iGK/IVBA arba IVBA/IVMB nepakankamas.

BDF/FF/G DERINYS VIENAME INHALIATORIUJE: TRILOGY, TRINITY IR TRIBUTE KLINIKINIŲ TYRIMŲ DUOMENYS

TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE – tai trečios fazės, 12 mėn. trukmės, atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai akli klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 2529 LOPL sergantys pacientai su nustatyta sunkia arba labai sunkia bronchų obstrukcija (forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek., FEV₁, po bronchus plečiamojo vaisto <50 proc.). Visi tiriamieji turėjo nuolatinus respiracinius simptomus (pagal LOPL vertinimo testą (angl. COPD assessment test, CAT) surinko ne mažiau nei 10 balų) ir per pastaruosius metus patyrė bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų ligos paūmėjimą (1 lentelė). Į tyrimus neįtraukti asmenys, kurie per paskutinius metus iki tyrimo pradžios buvo gydyti triguba terapija. Gauti tyrimų rezultatai parodė, kad, skiriant trigubą terapiją, pagerėja FEV₁ ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (naudotas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas, angl. *the St. Georges Respiratory Questionnaire*, SGRQ), sumažėja vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnis, lyginant su monoterapija IVMB arba iGK/IVBA ir IVBA/IVMB deriniais.

TRINITY klinikiniame tyrime BDF/FF/G veikliųjų medžiagų derinys viename inhaliatoriuje buvo veiksmingesnis nei monoterapija tiotropiu ir ne mažiau veiksmingas nei skiriant BDF/FF ir tiotropį. Rezultatai vertinti tiek pagal FEV₁ reikšmę, tiek pagal vidutinio sunkumo arba sunkių ligos paūmėjimų dažnį.

TRILOGY tyrimo rezultatai parodė, jog, skiriant trigubą terapiją BDF/FF/G, lyginant su gydymu BDF/FF, reikšmingai prailgėja laikotarpis iki pirmo ligos sąlygoto būklės pablogėjimo, kuris apibrėžiamas FEV₁ sumažėjimu ne mažiau 100 ml nuo pradinės reikšmės, Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balo sumažėjimu ne mažiau kaip 4 balais nuo pradinio įvertinimo, laikino dusulio indekso (angl. *Transition Dyspnea Index*, TDI) sumažėjimu ne mažiau kaip 1 balas nuo pradinio įvertinimo, vidutinio sunkumo arba sunkiu LOPL paūmėjimu. TRILOGY klinikinio tyrimo pacientams, pagal GOLD iniciatyvą atitinkantiems B grupę, triguba terapija BDF/FF/G sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų

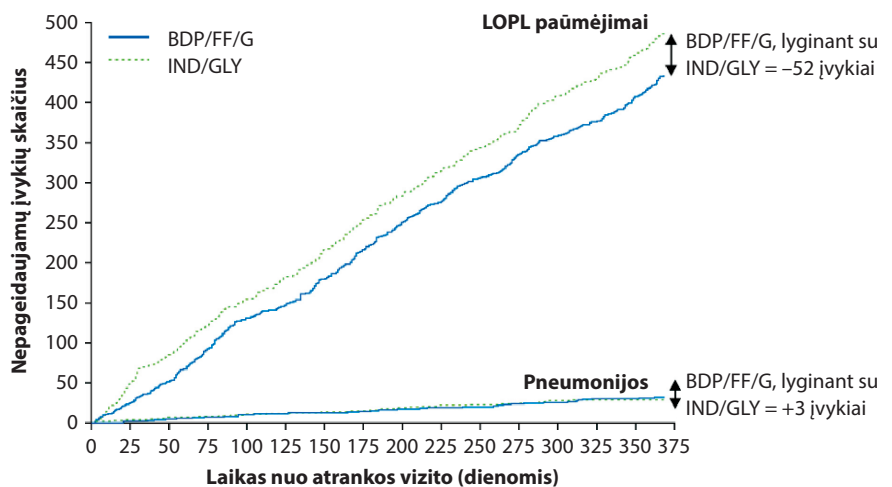
dažnį, lyginant su gydymu BDF/FF. Šie rezultatai atitinka TRINITY tyrimo rezultatus, kurie parodė, jog triguba terapija BDP/FF/G prailgina laikotarpį iki pirmo ligos sąlygoto būklės pablogėjimo ir sumažina vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnį, lyginant su tiotropiu pacientams, pagal GOLD iniciatyvą atitinkantiems B grupę.

TRIBUTE tyrimo metu buvo patvirtintas trigubos terapijos BDF/FF/G teigiamas naudos ir žalos santykis (įskaitant pneumonijų pasireiškimo dažnį), lyginant su gydymu dviem bronchus plečiamaisiais vaistais. Buvo suretinti vidutinio sunkumo ir sunkūs LOPL paūmėjimai, kartu išlaikant panašų pneumonijos atvejų dažnį (pav.).

FLF/VI/UMEC DERINYS VIENAME INHALIATORIUJE: FULFIL IR IMPACT KLINIKINIŲ TYRIMŲ DUOMENYS

FULFIL ir IMPACT yra pagrindiniai klinikiniai tyrimai, kurių rezultatai rodo trigubos terapijos FLF/VI/UMEC pranašumą, lyginant su įprastu LOPL gydymu. Skiriant šį veikliųjų medžiagų derinį viename inhaliatoriuje, pagerėja plaučių funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė bei sumažėja LOPL paūmėjimų dažnis. FULFIL ir IMPACT tyrimuose dalyvavo 5062 atsitiktiniu būdu atrinkti LOPL sergantys pacientai, kuriems būdingi nuolatiniai respiraciniai simptomai (CAT ne mažiau 10 balų), tačiau kiti abiejų tyrimų įtraukimo kriterijai šiek tiek skyrėsi (2 lentelė).

FULFILL tyrime lygintas trigubos terapijos FLF/VI/UMEC veiksmingumas su budezonido ir formoterolio fumarato (BUD/FF) deriniu pacientams, turintiems sunkią bronchų obstrukciją, mažą paūmėjimų riziką bei sergantiems vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija ir turintiems didelę paūmėjimų riziką. Šis tyrimas parodė trigubos terapijos pranašumą gerinant plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę.



Pav. Naudos ir žalos santykis pagal lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimų ir pneumonijų skaičių

Farmakoterapija

1 lentelė. Klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE apžvalga

Gydymo grupės	TRILOGY		TRINITY			TRIBUTE	
	BDF/FF/G (n=687)	BDF/FF (n=680)	BDF/FF/G (n=1077)	Tiotropis (n=1074)	BDF/FF + tiotropis (n=538)	BDF/FF/G (n=764)	IND/GLY (n=768)
Tyrimo trukmė	12 mėn.		12 mėn.			12 mėn.	
Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ <50 proc. ≥1 vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas per pastaruosius 12 mėn. CAT ≥10 iGK/IVBA, iGK/IVMA, IVMA/IVBA arba IVMA naudojimas ≥2 mėn. prieš atranką <p>*Papildomas TRILOGY tyrimo įtraukimo kriterijus – pradinis dusulio indeksas ≥10 balų</p>						
Vidutinė FEV ₁ reikšmė, proc. (SN)	36,9 (8,4)	36,2 (8,6)	36,6 (8,3)	36,6 (8,1)	36,7 (8,3)	36,4 (8,0)	36,4 (8,1)
FEV₁ pasiskirstymas proc. pagal būtinajį dydį							
30 proc. iki <50 proc.	77,0	77,0	79,0	79,0	79,0	80,0	79,0
<30 proc.	23,0	23,0	21,0	21,0	21,0	20,0	21,0
Paūmėjimų dažnis (ribos)	1,2 (1–5)	1,2 (1–6)	1,3 (1–11)	1,3 (1–5)	1,2 (1–7)	1,2 (1–6)	1,2 (1–4)
CAT vidurkis (SN)	20,8 (5,9)	20,8 (5,7)	21,5 (5,8)	21,6 (5,8)	21,7 (6,0)	Nenurodyta	
REZULTATAI							
Paūmėjimų dažnis							
Vidutinio sunkumo ir sunkūs	0,41	0,53	0,46	0,57	0,45	0,50	0,59
Dažnio santykis (95 proc. PI)	0,77 (0,65–0,92); p=0,005		BDF/FF/G, lyginant su tiotropiu: 0,8 (0,69–0,92); p=0,0025 BDF/FF/G, lyginant su BDF/FF+tiotropiu: 1,01 (0,85–1,21); p=0,89			0,848 (0,723–0,995); p=0,043	
Sunkūs	0,12	0,14	0,07	0,10	0,06	0,07	0,09
Dažnio santykis (95 proc. PI)	Nenurodyta		BDP/FF/G, lyginant su tiotropiu: 0,68 (0,50–0,94); p=0,0174 BDP/FF/G, lyginant su BDF/FF + tiotropiu: 1,18 (0,77–1,80); p=0,45			0,787 (0,551–1,125); p=0,189	
FEV₁ pokytis (l) nuo pradinio dydžio							
26-tą savaitę	0,082	0,001	Nenurodyta	Nenurodyta	Nenurodyta	Nenurodyta	Nenurodyta
Vidurkių skirtumas (95 proc. PI)	0,081 (0,052–0,109); p<0,01		BDP/FF/G, lyginant su tiotropiu: p<0,001 BDP/FF/G, lyginant su BDF/FF + tiotropiu: p=*			0,02; p=*	
52 savaitės	0,071	0,008	0,082	0,021	0,085	Nenurodyta	Nenurodyta
Vidurkių skirtumas (95 proc. PI)	0,063 (0,032–0,094); p<0,001		BDP/FF/G, lyginant su tiotropiu: 0,061 (0,037–0,086); p<0,0001 BDP/FF/G, lyginant su BDP/FF + tiotropiu: -0,003 (-0,033 iki 0,027); p=0,85			0,019; p=*	
Pacientų skaičius su nustatyta pneumonija, n (proc.)	23 (3,0)	18 (3,0)	28 (3,0)	19 (2,0)	12 (2,0)	28 (4,0)	27 (4,0)
Mirtingumas, proc. (nuo visų priešasčių)	2,2	2,4	1,9	2,7	1,5	2,1	2,7
Rizikos santykis (95 proc. PI)	BDP/FF/G, BDF/FF ir BDF/FF+tiotropis (n=3745), lyginant su tiotropiu ir IND/GLY (n=1844): 0,71 (0,5–1,02); p=0,066 BDP/FF/G (n=2528), lyginant su tiotropiu ir IND/GLY (n=1844): 0,72 (0,49–1,06); p=0,096						

BDF/FF – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas; BDF/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironiumas; BUD/FF – budezonidas ir formoterolio fumaratas; CAT–LOPL vertinimo testas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek.; FLF/VI – flutikazono furoatas ir vilanterolis; FLF/VI/UMEC – flutikazono furoatas, vilanterolis ir umeklidinas; iGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IND/GLY – indakaterolis ir glikopironiumas; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai; PI – pasikliautinis intervalas; SN – standartinis nuokrypis; UMEC/VI – umeklidinas ir vilanterolis. *Statistiškai nereikšminga.

IMPACT klinikiniame tyrime trigubos terapijos FLF/VI/UMEC derinio veiksmingumas lygintas su FLF/VI ir UMEC/VI deriniais (naudojant vienodus inhaliatorius ELLIPTA). Tyrimo rezultatai parodė pagerėjusią plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę bei sumažėjusią ligos paūmėjimo dažnį, skiriant trigubą terapiją ir lyginant su dviejų vaistų deriniais. Didelė IMPACT tyrimo imtis (iš viso atsitiktine tvarka įtraukta daugiau nei 10 000 pacientų) leidžia apibendrinti, jog mirtingu-

mas nuo visų priešasčių, sergant LOPL, yra mažesnis skiriant trigubą terapiją arba FLF/VI nei dviejų veikliųjų medžiagų derinius – IVBA/IVMB arba UMEC/VI.

PNEUMONIJOS RIZIKA GYDANT TRIGUBA TERAPIJA

Viena iš trijų farmakologinių vaistų grupių, įtrauktų į trigubos terapijos inhaliatoriaus sudėtį, yra iGK. Skiriant šį gydymą, tikėtina didesnė infekcinių ligų rizika,

2 lentelė. Klinikinių tyrimų FULFIL ir IMPACT apžvalga

Gydymo grupės	FULFIL		IMPACT		
	FLF/VI/UMEC (n=911)	BUD/FF (n=899)	FLF/VI/UMEC (n=4151)	FLF/VI (n=4134)	UMEC/VI (n=2070)
Tyrimo trukmė	24 savaitės, pratęsiant iki 52 savaičių		52 savaitės		
Pagrindiniai įtraukimo į tyrimą kriterijai	CAT ≥10 ir: • FEV ₁ < 50 proc. <i>arba</i> • FEV ₁ ≥ 50 proc., bet <80 proc. ir ≥2 vidutinio sunkumo paūmėjimai arba ≥1 sunkus paūmėjimas per pastaruosius metus		CAT ≥10 ir: • FEV ₁ < 50 proc. ir ≥1 vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas per pastaruosius metus <i>arba</i> • FEV ₁ ≥ 50 proc. iki <80 proc. ir ≥2 vidutinio sunkumo paūmėjimai arba ≥1 sunkus paūmėjimas per pastaruosius vienerius metus		
Vidutinė FEV ₁ reikšmė, proc. (SN)	45,5 (13,0)	45,1 (13,6)	45,7 (15,0)	45,5 (14,8)	45,4 (1,7)
FEV₁ pasiskirstymas proc. pagal būtinąjį dydį					
≥80 proc.	Nenurodyta	Nenurodyta	<1,0	<1,0	<1,0
50 proc. iki <80 proc.	Nenurodyta	Nenurodyta	37,0	35,0	35,0
30 proc. iki <50 proc.	Nenurodyta	Nenurodyta	47,0	49,0	49,0
<30 proc.	Nenurodyta	Nenurodyta	16,0	15,0	15,0
CAT vidurkis (SN)	Nenurodyta	Nenurodyta	20,1 (6,1)	20,1 (6,1)	20,2 (6,2)
REZULTATAI					
Paūmėjimų dažnis					
Vidutinio sunkumo ir sunkūs	0,22	0,34	0,91	1,07	1,21
Dažnio santykis (95 proc. PI)	0,65 (0,49–0,86); p=0,002		FLF/UMEC/VI, lyginant su FLF/VI: 0,85 (0,8–0,9); p<0,001 FLF/UMEC/VI, lyginant su UMEC/VI: 0,75 (0,7–0,81); p<0,001		
Sunkūs	1,0 proc. per 24 sav.	2,0 proc. per 24 sav.	0,13	0,15	0,19
Dažnio santykis (95 proc. PI)	Nenurodyta		FLF/UMEC/VI, lyginant su FLF/VI: 0,87 (0,76–1,01); p=0,06 FLF/UMEC/VI, lyginant su UMEC/VI: 0,66 (0,56–0,78); p<0,001		
FEV₁ pokytis (l) nuo pradinio dydžio					
24-ta savaitė	0,142	-0,029	Nenurodyta	Nenurodyta	Nenurodyta
Vidurkių skirtumas (95 proc. PI)	0,171 (0,148–0,194); p<0,001		Nenurodyta		
52-ta savaitė	0,126	-0,053	0,094	-0,003	0,040
Vidurkių skirtumas (95 proc. PI)	0,179 (0,131–0,226); p<0,001		FLF/UMEC/VI, lyginant su FLF/VI: 0,097 (0,085–0,109); p<0,001 FLF/UMEC/VI, lyginant su UMEC/VI: 0,054 (0,039–0,069); p<0,001		
Pacientų skaičius, kuriems nustatyta pneumonija, n (proc.)	20 (2,2) per 24 sav.	7 (0,8) per 24 sav.	317 (8,0)	292 (7,0)	97 (5,0)
Mirtingumas, proc. (nuo visų priešasčių)	Nenurodyta		1,20 proc.	1,19 proc.	1,88 proc.

BDF/FF – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas; BDF/FF/G – beklometazono dipropionatas, formoterolio fumaratas ir glikopironiumas; BUD/FF – budezonidas ir formoterolio fumaratas; CAT–LOPL vertinimo testas; FEV₁ – iškvėpamojo oro tūris per 1 sek.; FLF/VI – flutikazono furoatas ir vilanterolis; FLF/VI/UMEC – flutikazono furoatas, vilanterolis ir umeklidinas; iGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IND/GLY – indakaterolis ir glikopironiumas; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai; PI – pasikliautinis intervalas; SN – standartinis nuokrypis; UMEC/VI – umeklidinas ir vilanterolis.

lyginant su bronchų plečiamaisiais vaistais. TRILOGY klinikinio tyrimo duomenimis, abiejose gydymo grupėse, kuriose skirti vaistų deriniai su iGK (BDF/FF/G ir BDF/FF), pneumonijos rizika buvo panaši (3,0 proc.). TRINITY tyrimo duomenimis, panašus pneumonijos dažnis nustatytas trijose gydymo grupėse: BDF/FF/G, tiotropio, BDF/FF/tiotropio (atitinkamai – 3,0 proc., 2,0 proc., 2,0 proc.). Panašūs rezultatai gauti ir TRIBUTE tyrime, kuriame penumonijų dažnis, gydant BDP/FF/G arba indakaterolio ir glikopironio deriniu (IND/GLY), nesiskyrė (pasireiškė 4 proc. tiriamųjų abiejose

grupėse). Šiems rezultatams prieštarauja FLAME tyrimo duomenys, kurie rodo, jog, gydymui skiriant flutikazono propionato ir salmeterolio derinį (FLP/SAL), nustatytas statistiškai reikšmingas pneumonijų dažnio padidėjimas, lyginant su gydymu IND/GLY (atitinkamai – 4,8 ir 3,2 proc.; p=0,002). FULFILL tyrimo metu nustatyta didesnė pneumonijos rizika pacientams, gydytiems FLF/UMEC/VI nei BUD/FF (atitinkamai 2,2 ir 0,8 proc.). Panašūs rezultatai gauti atliekant ir IMPACT tyrimą: gydant FLF/VI/UMEC pneumonijų dažnis statistiškai reikšmingai buvo di-

Farmakoterapija

desnis, lyginant su UMEC/VI (atitinkamai – 8,0 ir 5,0 proc.; $p=0,001$), ir panašus kaip pacientams, gydytiems FLF/VI (7,0 proc.; $p=0,85$).

TRIGUBA TERAPIJA IR IŠGYVENAMUMAS

Anksčiau aprašytų klinikinių tyrimų tikslas buvo įvertinti trigubos terapijos veiksmingumą ir saugumą, tačiau gauti rezultatai taip pat žada ilgesnį LOPL sergančių ir triguba terapija gydomų pacientų išgyvenamumą. IMPACT tyrimo rezultatai parodė statistiškai reikšmingus išgyvenamumo skirtumus, lyginant gydymą triguba terapija su gydymu dviem bronchus plečiamaisiais vaistais, ir mažesnius, tačiau taip pat reikšmingus skirtumus trigubą terapiją lyginant su iGK/IVBA deriniu. Tikimasi, kad ateityje klinikiniai tyrimai bus skirti pacientų, gydomų triguba terapija, išgyvenamumui įvertinti. Be to, svarbu atkreipti dėmesį, kad tinkamas gretutinių ligų gydymas, tokių kaip lėtinis širdies nepakankamumas, išeminė širdies liga, insultas, cukrinis diabetas arba pirminė arterinė hipertenzija, yra svarbūs su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei ir išgyvenamumui gerinti.

GYDymo TRIGUBA TERAPIJA TIKSLINĖ GRUPĖ

Abu veikliųjų medžiagų deriniai (BDP/FF/GB ir FLF/VI/UMEK) yra patvirtinti palaikomajam vidutinio sunkumo arba sunkios LOPL gydymui, kai iGK ir IVBA nepakankamai veiksmingi. Vėliau šių vaistų

indikacijos papildytos, todėl triguba terapija tapo prieinama didesniai pacientų skaičiui. Nuo 2019 m. sausio 23 d. gydymas FLF/VI/UMEK (TRIMBOW) skiriamas ir LOPL sergantiems pacientams, kuriems IVBA ir IVMB nepakankamai veiksmingi. Pagal GOLD iniciatyvą triguba terapija rekomenduojama D grupės pacientams, kuriems pasireiškia ligos paūmėjimai, nepaisant skiriamo gydymo dviem ilgo veikimo bronchus plečiamaisiais vaistais (IVBA ir IVMB) arba iGK ir IVBA. Trigubos terapijos veiksmingumas tirtas ne tik GOLD D grupės pacientams, bet ir daliai B grupės pacientų. Papildomos TRILOGY ir TRINITY tyrimų *post hoc* analizės metu įrodyta trigubos terapijos nauda daliai B grupės sergančiųjų LOPL, kuriems anamnezėje buvęs vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas.

APIBENDRINIMAS

Naujausi klinikiniai tyrimai parodė, kad iGK kartu su IVBA ir IVMB viename inhaliatoriuje yra veiksmingi gydant sergančiuosius vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, ypač su pasikartojančiais ligos paūmėjimais. Trigubos terapijos veiksmingumą lyginant su gydymu IVMB arba iGK/IVBA, arba IVMB/IVBA deriniais, įrodyta, kad triguba terapija ne tik pagerina plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, bet ir sumažina greito veikimo bronchų plečiamųjų vaistinių preparatų poreikį bei paūmėjimų dažnį.

Parengta pagal: Vanfleteren L, Fabbri LM, Papi A, Petruzzelli S, Celli B. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) in COPD: time for a reappraisal. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2018; 13:3971–81.

Svarbi žinia sergantiesiems reta reumatinė liga – gauta svarbių duomenų apie vaistinį preparatą, galintį sustabdyti ligos progresavimą

Svarbi žinia sergantiesiems reta reumatinė jungiamojo audinio liga, sisteminė sklerozė arba skleroderma. Metus trukusio tarptautinio klinikinio tyrimo rezultatai patvirtino, jog veiklioji medžiaga nintedanibas gali reikšmingai sulėtinti plaučių funkcijos silpnėjimą, kuris yra viena pagrindinių šios ligos mirties priežasčių.

Po vienerius metus (52 sav.) trukusio tarptautinio SENCIS® III fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamojo klinikinio tyrimo [1, 3], kuriame dalyvavo 576 pacientai daugiau kaip iš 32 valstybių (JAV, Kanada, Kinija, Japonija, Vokietija, Prancūzija, Jungtinė Karalystė ir t. t.), paskelbti rezultatai rodo, jog veiklioji medžiaga nintedanibas net 44 proc. sumažina plaučių funkcijos blogėjimą matuojant plaučių ventilacijos, t. y. iškvėpimo oro tūrio rodiklius sergantiesiems reta, sisteminės sklerozės sukelta intersticine plaučių liga. Labai panašūs rezultatai buvo užfiksuoti ir kitame klinikiniam tyrime, kuriame buvo tiriamas nintedanibo poveikis idiopatine plaučių fibroze sergantiems pacientams [1]. Tyrimo rezultatai rodo, kad ateityje galima tikėtis pokyčių šiomis ligomis sergančių pacientų gydyme, nes iki šiol dar nebuvo jokio patvirtinto veiksmingo gydymo.

„Tai labai gera žinia sergantiesiems sisteminės sklerozės sukelta intersticine plaučių liga, nes iki šiol nėra patvirtintų metodų šiai ligai gydyti,“ – teigė vienas Ciuricho universiteto ir reumatologijos profesorius Oliveris Distleris. Pasak profesoriaus, pasiektas daugiau kaip 40 proc. sumažėjęs plaučių funkcijos silpnėjimas reiškia, jog ligos progresavimas reikšmingai sulėtėjo. Taigi, nintedanibas gali pakeisti šia pavojinga plaučių liga sergančių žmonių gyvenimo kokybę ir gydymą.

„Ištisus džiaugiamės galėdami pasidalyti tokiais gerais šio svarbaus tyrimo rezultatais, kurie yra labai artimi gautiems atliekant tyrimus su idiopatine plaučių fibroze sergančiais pacientais. Šių tyrimų duomenys kartu padėjo pagrindą neseniai „Boehringer Ingelheim“ pateiktoms registravimo paraiškoms JAV Maisto ir vaistų administracijai bei Europos vaistų agentūrai“, – sakė tyrimą inicijavusios farmacinės bendrovės „Boehringer Ingelheim“ Plaučių ligų departamento medicinos vadovė dr. Susanne Stowasser.

Šių metų pradžioje farmacinė kompanija pateikė registracijos paraišką JAV Maisto ir vaistų administracijai bei Europos Vaistų agentūrai dėl vaistinės veikliosios

medžiagos nintedanibo indikacijos papildymo. JAV Maisto ir vaistų agentūros sprendimu, „Boehringer Ingelheim“ pateikta paraiška bus nagrinėjama prioritetine tvarka. Nintedanibas jau įteisintas daugiau kaip 70 pasaulio valstybių idiopatinei plaučių fibrozei gydyti.

Intersticinė plaučių liga – tai lėtinė liga, kurią sukelia itin reta autoimuninė liga, sisteminė sklerozė, dar vadinama skleroderma [2, 3]. Skleroderma – tai reta liga, kuria Europoje suserga vidutiniškai nuo 15 iki 24 iš 100 tūkst. žmonių [6]. Kadangi ši liga pažeidžia jungiamuosius audinius, jos simptomai gali pasireikšti bet kurioje kūno vietoje, įskaitant odą, raumenis, kraujagysles ir vidaus organus, o tai apsunkina jos diagnozavimą [2, 3, 7]. Moteris ši liga užklumpa keturis kartus dažniau nei vyrus ir būdingais simptomais pasireiškia gana jauname amžiuje – nuo 25 iki 55 metų [8]. Statistiškai apie 25 proc. šia liga sergančių pacientų per pirmus trejus metus nuo ligos diagnozės nustatyta reikšmingų plaučių pokyčių. Tai pagrindinė skleroderma sergančių pacientų mirtingumo priežastis, nusinešanti apie trečdajį tokių pacientų gyvybių [4, 5].

APIE TYRIMĄ

SENCIS® – tai didžiausias atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 576 pacientai, sergantys intersticine sisteminės sklerozės sukelta plaučių liga. Tirtų pacientų duomenys buvo surinkti daugiau nei iš 32 valstybių, tarp kurių ir JAV, Kanada, Kinija, Japonija, Vokietija, Prancūzija ir Jungtinė Karalystė. Pirminis šio tyrimo tikslas – sumažinti metinį plaučių funkcijos silpnėjimą matuojant iškvėpimo oro tūrį (ml/per metus) per 52 savaites [1]. Tyrimo metu kartu buvo kaupiami ir antriniai duomenys apie kitus ligos pasireiškimo būdus, tarp kurių buvo ir odos sustorėjimas, kurio absoliutus pokytis, lyginant su pradine būkle, buvo matuotas naudojant modifikuotą Rodnano odos skalę (mRSS), taip pat su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pokyčiai, matuojami remiantis „Šv. Jurgio Kvėpavimo sistemos klausimyno“

(SGRQ) rezultatais 52 tyrimo savaitę [1]. Įtraukimo į tyrimą kriterijus sudarė sisteminės sklerozės diagnozė kartu su pirmaisiais ne-Raynaud simptomais, pasireiškusiais per pastaruosius septynerius metus. Intersticinė plaučių liga patvirtinta aukštos raiškos kompiuterinės tomografijos tyrimu, parodžiusiu bent 10 proc. plaučių pažeidusių fibrozę, bent 40 proc. sumažėjusius numatytus plaučių ventilacijos rodiklius, matuojant iškvepiamo oro tūrį ir sumažėjusį plaučių anglies monoksido difuzijos pajėgumą, siekiantį 30–89 proc. numatytojo [1].

Pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į dvi grupes, iš kurių vienai du kartus per dieną buvo skiriama 150 mg nintedanibo dozė, kitai – placebo. Tyrimo metu buvo leista dalyvauti ir pacientams, kurie buvo pastoviai gydomi monofenolatu arba metotreksatu ir (arba) kasdien vartojo iki 10 mg prednizono [1].

APIE „BOEHRINGER INGELHEIM“

Žmonių bei gyvūnų sveikatos gerinimas – tai moksliniais tyrimais besiremiančios farmacijos kompanijos „Boehringer Ingelheim“ tikslas. Kompanija daugiausia dėmesio skiria ligoms, kurioms iki šiol nėra tinkamo gydymo. Dėl to bendrovė koncentruojasi į novatoriškų gydymo būdų, galinčių prailginti pacientų gyvenimą, kūrimą. Gyvūnų sveikatos srityje „Boehringer Ingelheim“ pasisako už pažangią prevenciją.

Nuo pat įkūrimo 1885 m. šeimos valdoma bendrovė „Boehringer Ingelheim“ yra viena iš 20 pirmaujančių farmacijos kompanijų. Joje dirbantys 50 tūkst. darbuotojų kasdien remiasi trijų sričių inovacijomis: žmonėms skirtos farmacijos, gyvūnų sveikatos ir biofarmacijos. 2018 m. bendrovės NET pardavimai siekė

17,5 mlrd. Eur, o MTTP išlaidos – 3,2 mlrd. Eur – tai sudaro 18,1 proc. pardavimų vertės.

Šeimos valdoma bendrovė kuria planus ir ateities kartoms bei orientuojasi į ilgalaikę sėkmę. Dėl to bendrovė siekia tvaraus augimo remdamasi savo pačios ištekliais ir tuo pat metu atveria galimybes bendradarbiavimui su strategiškai svarbiais partneriais ir aljansais tyrimų srityje. Visais savo veiklos aspektais „Boehringer Ingelheim“ prisiima atsakomybę dėl poveikio žmonėms ir aplinkai.

Daugiau informacijos apie „Boehringer Ingelheim“ galite sužinoti interneto svetainėje: www.boehringer-ingelheim.com arba bendrovės metinėje ataskaitoje <http://annualreport.boehringer-ingelheim.com>.

LITERATŪRA

1. **Solomon JJ, et al.** European Respiratory Update: Scleroderma lung disease. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22: 127, 6–19.
2. **Denton CP, Khanna D.** Systemic sclerosis. *www.thelancet.com* Published 13 April, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9). Last accessed March 2019.
3. **Cottin V, et al.** Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir. Res.* 2019;20(1):13.
4. **Tyndall AJ, et al.** Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809–15.
5. **Steen VD, et al.** Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940–4.
6. **Mayes MD.** Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003;29(2):239–54.
7. **Scleroderma Foundation.** What is scleroderma? Available at: http://www.scleroderma.org/site/PageNavigator/patients_what.html#.V%20hgSaPIViko. Last accessed March 2019.
8. **OFEV® Summary of Product Characteristics-October 2018.** *Boehringer Ingelheim International GmbH.*

MPR-LT-100008

**„Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG“ Lietuvos filialas.
Savanorių pr. 109, 44208 Kaunas, tel. 8 37 473199, faksas 8 37 473177.
El. paštas: lietuva@boehringer-ingelheim.com. Visos teisės saugomos.**

**Jeigu Jums reikalinga papildoma medicininė informacija, prašome rašyti:
MedicalInformationService.KAU@boehringer-ingelheim.com.
Apie pastebėtą vaistų šalutinį poveikį praneškite:
PV_local_Lithuania@boehringer-ingelheim.com.**

Informacija

Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2018/2019 metų recenzentams

Nuoširdžiai dėkojame 2018/2019 m. žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ straipsnių recenzentams:

Doc. Dianai Barkauskienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Doc. Kristinai Biekšienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Pauliui Čižui, LSMU MA Neuromokslų institutas, Biofizikos ir bioinformatikos laboratorija
Dr. Deimantei Hoppenot, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. Elonai Juozaitytei, LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinika
Dr. Mariui Kašėtai, LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika
Doc. Palmirai Leišytei, LSMU MA Vidaus ligų klinika
Prof. Kęstučiui Malakauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. Skaidriui Miliauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Doc. Valdonei Misevičienei, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Dr. Linai Poškienei, LSMU MA Patologinės anatomijos klinika
Prof. Romaldui Rubikui, LSMU MA Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika
Prof. Mariui Žemaičiui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Živilei Žemeckienei, LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika

Vyr. redaktorius prof. K. Malakauskas

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Visi autoriai turi sutikti publikuoti rankraštį ir pasirašyti „Autorinių teisių patvirtinimo dokumentą“, atspausdintą žurnale po informacijos autoriams. Taip leidėjas įgauna teisę į rankraštį, apsaugodamas jį nuo neteisėto kopijavimo bei dauginimo.

1.2. Skelbiama medžiaga turi būti nauja arba aktuali, visais atvejais teisinga, tiksli, aiškiai ir logiškai išanalizuota bei aptarta.

1.3. Negalima siųsti anksčiau spaudoje publikuotų straipsnių, išskyrus skelbtus kaip tezes, paskaitas arba apžvalgos dalis. Jeigu bent vienas iš autorių anksčiau publikavo spaudoje straipsnį, kuriame panaudota ta pati tiriamoji medžiaga arba jos dalis, jis privalo apie tai pranešti leidėjui, pateikdamas anksčiau spausdinto (-ų) straipsnio(-ių) kopiją (-as).

1.4. Straipsnio autorių skaičius neturi viršyti šešių. Rekomencijoms autorių skaičiaus apribojimams netaikomi. Kiekvienas straipsnio autorius turi būti aktyviai dalyvavęs tiek vykdant studiją, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

- Tiesiogiai dalyvavę planuojant studiją (iškeliant hipotezes, parenkant tyrimo metodus) arba analizuojant ir interpretuojant rezultatus.
- Rašę straipsnį arba konsultavę rašantį konkretios temos klausimais.
- Sutinkantys su visa informacija, pateikiama galutinėje straipsnio versijoje, ir prisiimantys visą atsakomybę už tos informacijos teisingumą.

Visi autoriai turi atitikti visus tris išvardytus kriterijus. Kitu būdu prie straipsnio rašymo prisidėję asmenys gali būti atskirai paminėti padėkų skirsnyje.

1.6. Straipsniuose pateikti autorių vertinimai, nuomonės ir rekomencijos nebūtinai sutampa su redaktorių arba leidėjo nuomonėmis. Dėl to nei redaktoriai, nei leidėjas neprisiima atsakomybės už šią informaciją.

1.7. Rankraštyje neturi būti spausdinimo klaidų.

1.8. Kiekvienas rankraštis peržiūrimas žurnalo redaktorių, kalbos redaktorių, maketuojamas ir prieš spausdinimą persiunčiamas autoriaus peržiūrai. Autorius atsakingas už spausdinimo klaidų suradimą, teksto pakeitimus, papildymus. Korektūros turi būti gražintos leidėjui per 48 val. Po šio paskutinio suderinimo straipsnis bus išspausdintas. Vėlesni papildymai nebepriimami.

1.9. Žurnalo skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ **straipsniai recenzuojami**. Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų, terminai rašomi lietuviškai, kai nėra atitiktumens – lotyniškai. Už terminus atsako pats autorius.

1.10. Autorius gali turėti slaptos recenzijos teisę, kuomet recenzentui nepateikiama informacija apie rankraščio autorius. Dėl to jis įspėja vyriausiąją redaktorių laiške, atsiųstame kartu su straipsniu.

1.11. Informacija apie išleistas naujas knygas spaus-

dinama atsiuntus originalų knygos egzempliorių, kuris negražinamas.

2. RANKRAŠČIO APIMTIES IR STRUKTŪROS REIKALAVIMAI

2.1. Visas rankraštis neturi viršyti 20 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles), išskyrus Farmakoterapijos skyriaus straipsnius, kurie neturi viršyti 15 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Klinikinių atvejų aprašymas neturi viršyti 5000 spaudos ženklų, remtis ne daugiau nei 10 literatūros šaltiniais.

2.2. Rankraštis turi būti pateikiamas elektroniniu paštu kaip tekstinis *Word* dokumentas, eilutes spausdinant per 6 mm (1,5 intervalo), *Times New Roman* 12 pt. dydžio šriftu, lygiavimas – iš abiejų pusių, reikia palikti 2,5 cm paraštes. Puslapiai turi būti sunumeruoti.

2.3. Išlaikyti straipsnio struktūrą:

- **Titulinis lapas:** straipsnio pavadinimas (lietuvių ir anglų kalbomis), autorių vardai ir pavardės, jų darbovietės, su redakcija kontaktuojantis asmuo, jo elektroninio pašto adresas, pageidautina ir telefonas. Nurodoma, kuriame žurnalo skyriuje norima straipsnį spausdinti:
 - Aktualijos.
 - Rekomencijos.
 - Pulmonologija ir alergologija (profesinis tobulėjimas).
 - Klinikiniai atvejai.
 - Moksliniai darbai ir apžvalgos (straipsniai yra recenzuojami).
 - Mokslinės tezės.
 - Farmakoterapija.
- **Straipsnio santrauka ir raktiniai žodžiai** (lietuvių ir anglų kalbomis). Kiekviena santrauka ne platesnė kaip 1000 spaudos ženklų, išskyrus mokslinių darbų ir apžvalgų – iki 2000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Raktažodžiai – iki penkių informatyvių žodžių arba frazių. „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ skyriaus straipsnio santrauka turi būti struktūrizuota, visų kitų – standartinės.

Struktūrizuota santrauka. Jos apimtis iki 2000 spaudos ženklų. Struktūrizuotą santrauką sudaro šios dalys: Įvadas. Tikslas (-ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada (-os) / apibendrinimas.

Standartinė santrauka. Jos apimtis yra iki 1000 spaudos ženklų. Klinikinių atvejų santrauka neturi viršyti 600 spaudos ženklų.

2.4. **Reikalavimai moksliniam straipsniui (recenzuojami):**

- *Įvadas.* Jame įvardijama tyrimo problema, jos ištirtumo laipsnis, sprendimo naujumo argumentacija, pažymimi svarbiausi tos srities mokslo darbai, tyrimo tikslas, objektas.
- *Tyrimo metodų* dalyje nurodoma tyrimo atlikimo vieta, tiriamosios medžiagos skaičius ir apibūdinimas, apra-

šomas gydymas arba intervencijos, naudoti statistinės analizės metodai. Jei taikomi tyrimo metodai nelabai paplitę arba pripažinti, reikia nurodyti priežastis, skatinusias juos pasirinkti. Aprašomi originalūs metodai arba pateikiamos nuorodos į literatūroje aprašytus standartinius metodus, nurodoma naudota aparatūra. Tyrimai, kuriuose dalyvauja žmonės, turi būti atlikti remiantis Helsinkio Deklaracijos principais.

- *Rezultatų* dalyje aprašoma tyrimų baigtis, pateikiamas glaustas, nuoseklus ir logiškas apibendrinimas, nurodomas jų statistinis patikimumas. Dalis rezultatų gali būti pateikti grafikų, lentelių pavidalo.
- *Rezultatų aptarimas*. Aptarimo pradžioje rekomenduojame pateikti pagrindinius originalius straipsnio teiginius (išvadas), kilusius iš tyrimo duomenų. Rezultatų aptarimą rekomenduojama struktūrizuoti išskiriant potemes (kiekvieną originalų atrastą teiginį rekomenduojame aptarti atskira poteme). Tyrimo rezultatai ir išvados lyginami su kitų autorių paskelbtais analogiškais duomenimis, įvertinami jų tapatumai ir skirtumai. Ypač svarbu pabrėžti tyrimo duomenų originalumą. Reikia vengti kartoti tuos faktus, kurie pateikti tyrimų rezultatų dalyje.
- *Išvados / apibendrinime* aprašoma tyrimo rezultatų svarba ir naudingumas. Rekomenduojama nurodyti tolesnių tyrimų perspektyvas.
- *Literatūros sąrašas* (detalesni reikalavimai pateikiami žemiau).

2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai). Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir atitikti mokslinio straipsnio struktūrinę dalis (žr. 2.3.). Rankraštis neturi viršyti 20 000 spaudos ženklų skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Santrauka standartinio formato nuo 1500 iki 3000 spaudos ženklų skaičiuojant be tarpų, pateikiami 3–5 reikšminiai žodžiai.

Metodų skyriuje reikėtų nurodyti duomenų bazes, kuriomis buvo naudotasi. Atskirai apibendrinami retrospektyviųjų ir perspektyviųjų tyrimų rezultatai. Reikalavimai literatūros sąrašui pateikiami 2.10 punkte.

2.6. Reikalavimai mokslinei tezei.

Tekstas turi būti parašytas laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir atitikti struktūrinę santraukos dalis: Įvadas. Tikslas(ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada(os)/ Apibendrinimas. Apimtis iki 2000 spaudos ženklų (skaičiuojant be tarpų). Gali būti viena lentelė arba grafikas.

2.7. Teksto rašymo stilius. Svoriumi, matmenimis, procentams ir laipsniams žymėti turi būti vartojami arabiški skaitmenys ir tarptautinės (SI) vienetų sistemos žymėjimas: kg, g, mg, mmol, m, cm ir t. t. Ženklas % vartojamas angliškame tekste ir lentelėse. Lietuviškame tekste rašoma proc. Nurodykite visų farmakologinių preparatų (medikamentų) tarptautinius pavadinimus, grupę, kuriai jie priklauso ir, kur reikia, skliaustuose pažymėkite firminį pavadinimą ir įmonės pavadinimą.

Pirmą kartą tekste minimi sutrumpinimai turi būti paaiškinti. Skaičių trupmeninė dalis skiriama kableliu (pvz., 2,15, o ne 2.15)

2.8. Paveikslai (pageidautina ne daugiau kaip 4–5 pav.) žymimi arabiškais skaitmenimis eilės tvarka ir pateikiami atskiru nuo pagrindinio teksto dokumentu. Pavadinimas

rašomas po paveikslu, pirmiausia pažymint paveikslo eilės numerį, pvz., 1 pav. Paveikslus pateikti atviru formatu (kad būtų galima redaguoti). Visi skaitiniai arba raidiniai žymėjimai paveiksle turi būti aiškūs ir pakankamo dydžio (1,5–2 mm).

2.9. Lentelės. Turi būti kiekvienos lentelės pavadinimas, sunumeruota arabiškais skaitmenimis ir atspausdinta atskirame lape. Turėtų būti vartojamos tik standartinės, visiems suprantamos santrumpos, kurios paaiškinamos po lentele. Lentelių medžiagą autoriai turi paruošti suprantamai. Tekste jos turi būti žymimos kaip „1 lentelė“ ir t. t.

2.10. Padėka. Padėka rašoma tik asmenims arba organizacijoms, kurie tiesiogiai dalyvavo studijos vykdyme arba ją parėmė tiek intelektualiai, tiek materialiai.

2.11. Literatūros sąrašas. Literatūros sąrašas sudaromas remiantis Vankuverio sistema ir vieningais reikalavimais biomedicinos žurnalų rankraščiams („Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ JAMA. 1997; 277: 927–34). Turėtų būti nurodoma ne daugiau 25 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 50 literatūros šaltinių; pageidautina paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai sąrašė pateikiami ta kalba, kuria buvo išspausdinti, straipsnyje jie nurodomi arabiškais skaičiais laužtiniuose skliaustuose pradedant citavimą nuo [1]. Nurodyti visus autorius, jei jų yra šeši ir mažiau. Kai autorių yra daugiau, išvardijami pirmieji šeši ir rašoma „ir kt.“, „et al.“.

Literatūros sąrašo pavyzdžiai

• Straipsnis iš žurnalo

Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *J Immunol.* 2016; 197(9):3445–53.

• Straipsnis iš konferencijų, kongresų, suvažiavimų medžiagos

Pelosi P. Acute Respiratory failure and Critical Care. In: *Pneumo Update Europe 2017, 4th European Update Congress in Pneumology*; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.

• Straipsnis iš knygos

Elliott MW. The patient with an acute hypercapnic exacerbation of COPD. In: Simonds AK (editor). *Noninvasive Ventilation. Handbook.* UK, European Respiratory Society, 2015: 41–9.

• Knyga

Vigneswaran W (Editor), Garrity E (Editor), Odell J (Editor). *Lung Transplantation: Principles and Practice.* 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LLC: 2015

• Interneto adresų ir kitų elektroninių šaltinių įrašai

Global initiative for asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2017.* Available at: <http://www.ginasthma.com>.

2.12. Rankraščiai žurnalo skiltims „Moksliniai darbai ir apžvalgos“, „Mokslinės tezės“ pateikiami atitinkamai iki einamųjų metų kovo 1 d. arba rugpjūčio 1 d., kiti straipsniai – iki kovo 15 d. arba rugpjūčio 1 d.

2.13. Reikalavimų autoriams, recenzijos ir autorinių teisių patvirtinimo dokumento pavyzdžio elektroninės formos pateikiamos el. adresu <http://www.pulmoalerg.lt>