

Pulmonologija ir alergologija

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL QJ5
OPEN ACCESS SYSTEMS

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

Nuotraukos autorius Andrius Aleksandravičius

PIA

2021 TOMAS 5 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Sunki nealerginė astma: ar visada nealerginė?

Sunki astma vaikystėje

2-ojo tipo kvėpavimo takų uždegimas sergant astma ir
lėtine obstrukcine plaučių liga

Paveldima angioedema: genetinio konsultavimo vaidmuo
klinikinėje praktikoje

„Pulmonology and Allergology“ is the official peer-reviewed scientific journal of Lithuanian Society of Pulmonology and Allergy, indexed in Index Copernicus International Journals Master List (ICV 56.88 for 2019)

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, dr.

Redakcinė kolegija:

Alan Altraja, dr. prof.
Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Ieva Bajoriūnienė, dr.
Kristina Biekšienė, dr. doc.
Reinoud Gosens, dr. prof.
Alvils Krams, dr. asoc. prof.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.
Laura Malinauskienė, dr. prof.
Skaidrius Miliauskas, 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

Tiražas – 300 egz.

Perspausdinti, platinti leidinį ar jo dalis bet kurioje formoje galima tik gavus raštišką leidėjo sutikimą

Žurnalas indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąraše (2019 m. žurnalo vertė 56,88)

Aktualijos

- 106 Pradedamas vykdyti GlaxoSmithKline tarptautinės remiamų tyrimų programos finansuojamas projektas „Eozinofilų potipių nekoduojančiųjų RNR analizė sergant astma“
- 107 Įspūdžiai iš virtualiai įvykusio kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso
- 108 Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos kongrese LSMU atstovės pristatė mokslinius tyrimus
- 110 Išleistos metodinės rekomendacijos „Paveldima angioedema: diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“
- 111 Dėmesys astmai ir ja sergantiems asmenims

Pulmonologija ir alergologija

- 112 Sunki nealerginė astma: ar visada nealerginė?
- 121 Sunki astma vaikystėje
- 128 Skiepai nuo COVID-19, sergant alerginėmis ligomis, kai skiriamas gydymas biologiniais vaistais
- 131 Padidėjęs jautrumas karboplatinai: sėkminga desensibilizacija individualiai pritaikyta schema. Klinikinis atvejis

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 138 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas ir jo slopinimas biologiniais vaistais sergant astma ir lėtine obstrukcine plaučių liga
- 147 Paveldima angioedema: patogenezė, diagnostika ir genetinės konsultacijos vaidmuo klinikinėje praktikoje
- 154 Th22 and Th17 mediated inflammation in allergic airway diseases

Farmakoterapija

- 159 Flutikazono furoato/umeclidino/vilanterolo įtaka sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga mirštamumui
- 164 Metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas pembrolizumabu, pemetreksedu ir platinos vaistinėmis preparatais
- 170 Nintedanibo tyrimų rezultatai įrodė veiksmingumą gydant plataus spektro fibrozuojančias intersticines plaučių ligas
- 176 Sergančiųjų nekontroliuojama astma gydymas itin smulkių dalelių trijų vaistų deriniu viename inhaliatoriuje: TRIMARAN ir TRIGGER tyrimai
- 183 Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems nustatyta aukšta PD-L1 raiška, gydymas atezolizumabu

Informacija

- 188 Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2021 metų recenzentams
- 189 Reikalavimai autoriams
- 191 Requirements for authors



Pradedamas vykdyti GlaxoSmithKline tarptautinės remiamų tyrimų programos finansuojamas projektas „Eozinofilų potipių nekoduojančiųjų RNR analizė sergant astma“

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS

LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos mokslininkai, vadovaujami prof. dr. Kęstučio Malakausko, pradeda vykdyti kompanijos GlaxoSmithKline tarptautinės remiamų tyrimų programos finansuojamą projektą „Eozinofilų potipių nekoduojančiųjų RNR analizė sergant astma“.

Nekoduojančiosios RNR (nkRNR) yra pagrindiniai veiksniai, reguliuojantys genų raišką ląstelėse, be to, pateikiama įrodymų, kad nkRNR raiška eozinofiluose, sergant astma, kinta. Taip pat jos gali būti saugomos eozinofilų egzosomose bei išskiriamos į aplinką po atitinkamų signalų, taip veikiant ir aplinkines ląsteles. Pulmonologijos klinikos mokslininkai šiuo tyrimu sieks įvertinti nkRNR: trumpųjų mikro RNR (miRNR) ir su Piwi baltymais susijusių RNR (piRNR) bei ilgųjų nekoduojančiųjų RNR (inkRNR) raiškos profilius plaučių rezidentinių bei uždegiminių eozinofilų potipiuose tiek sergant sunkia, tiek nesunkia eozinofiline astma, ir sveikiems asmenims. Šie duomenys leis identifikuoti eozinofilų potipiams ir ligos fenotipui specifines nkRNR bei, įvertinus jų kiekį kraujo plazmos mėginiuose bei eozinofilų išskirtose egzosomose, nustatyti jų naudą ankstyvajai ligos diagnostikai, įvertinti vy-

raujančių eozinofilų potipį. Taip pat bus galima identifikuoti ir skirtingus molekulinis signalinius kelius, už kurių aktyvumą yra atsakingos validuotos nkRNR. Tai leistų geriau suprasti biologinius skirtumus tarp kraujo eozinofilų potipių bei galimai pritaikyti naujas terapines priemones, orientuotas specifiskai į eozinofilų potipius.

Projektas bus realizuojamas nuo 2021 m. rugsėjo iki 2025 m. kovo mėn. Tyrimo biudžetas – 144 000 Eur. Projektą administruoja Lietuvos sveikatos mokslų universitetas. Tyrimas bus vykdomas trimis etapais, iš viso įtraukiant 55 tiriamuosius. Pirmojo etapo metu, pritaikant naujos kartos sekoskaitos metodiką, bus atliekamas nkRNR raiškos profilio nustatymas kraujo eozinofilų potipiuose. Antrojo etapo metu bus vykdomas atrinktų nkRNR validavimo procesas kiekybinės polimerazinės grandininės reakcijos metodu. O trečiojo etapo metu bus vertinamas validuotų nkRNR kiekis tiriamųjų kraujo plazmos mėginiuose bei eozinofilų išskirtose egzosomose, taip sudarant eozinofilų potipiams specifinių nkRNR rinkinius.

Projektas skirtas ne tik plėsti tyrimus eozinofilų potipių srityje, bet ir rengti jaunuosius mokslininkus, todėl rezultatų pagrindu bus rengiami bakalaurantų, magistrantų bei doktorantų baigiamieji darbai.

Įspūdžiai iš virtualiai įvykusio kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso

EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

2021 m. rugsėjo 5–8 dienomis vyko tarptautinis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) kongresas. Tai didžiausias Europos kvėpavimo sistemos ligų specialistų kasmetis susitikimas, suburiantis daugybę mokslininkų, gydytojų, bendrosios praktikos slaugytojų ir kitų, su kvėpavimo takų sistemos ligomis susijusių sveikatos priežiūros specialistų. Šiais metais renginys turėjo vykti hibridiniu būdu Barselonoje (Ispanijoje), tačiau pasaulinė COVID-19 situacija priverė organizatorius pakeisti planus ir kongresą nukelti į virtualią erdvę, kaip tai vyko ir 2020 m. Renginys virtualioje erdvėje suteikė galimybę dalyvauti daugiau sveikatos priežiūros specialistų iš viso pasaulio, o pernai dalyvaujančiųjų skaičius sumušė visų laikų rekordą – dalyvavo daugiau nei 33 tūkst. žmonių.

Iš viso įvyko daugiau nei 400 mokslinių ir edukacinių sesijų, apimančių kvėpavimo ligų mokslo sritį. Specialiai sukurtoje kongreso platformoje vyko paskaitos, realių klinikinių atvejų pristatymai, pranešimus skaitė žymūs kvėpavimo medicinos profesorai, ekspertai bei mokslininkai. Žodiniai pranešimai ir elektroniniai plakatai su iš anksto įrašytais pristatymais kongreso platformoje buvo patalpinti anksčiau – nuo rugpjūčio 23 d. Tai leido dalyviams iš anksto išklausti temas, klausti, komentuoti bei susidėlioti asmeninį tvarkaraštį, nepraleidžiant realių laiku vyksiančios diskusijos. Tiesioginio renginio metu pranešimų autoriai dalyvavo 1 val. trukmės gyvoje diskusijoje moderuojant dviem vedėjams.

Virtualaus kongreso naujiena buvo „Igdūžių laboratorijų“ (angl. *Skills labs*) sesijos, kuriose specialistai pristatė praktinius ir kasdien naudojamus prietaisus arba atliekamas procedūras su komentarais, pa-



aiškinimais naudojant vaizdo įrašo turinį, konkrečiais atvejais ir rezultatų interpretacijomis. Taip pat nauja šiais metais buvo ir suasmeninta kongreso platforma, kur kiekvienam dalyviui buvo galima prisijungti prie grupių, atsižvelgiant į dominančią interesų sritį, joje dalytis sesijų rekomendacijomis, tiesiogiai bendrauti su kolegomis bei sudaryti asmeninį renginių tvarkaraštį.

Elektroninių plakatų sesijų metu savo pranešimus pristatė ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos darbuotojai, aktyviai vykdantys mokslinius tiriamuosius darbus astmos patogenezės srityje: dr. Andrius Januškevičius pristatė pranešimą „*In vivo allergen-activated inflammatory eosinophils reduced airway smooth muscle cells apoptosis in allergic asthma patients*“, dokt. Ieva Janulaitytė „*Effect of allergen-activated eosinophils on contractility and migration of ASMC and PF in asthma*“ ir jaunesnioji mokslo darbuotoja Eglė Jurkevičiūtė pristatė „*The bronchial challenge with D. pteronyssinus enhanced pro-proliferative properties of inflammatory eosinophils subtype in allergic asthma patients*“.

Kongreso delegatai aktyviai dalyvavo mokslinių pranešimų sesijose, domėjosi gautais rezultatais, diskutavo. Renginio metu mokslininkų pasidalyta patirtis ir įgytos žinios davė naujų idėjų būsimiems darbams.

Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos kongrese LSMU atstovės pristatė mokslinius tyrimus

JUSTINA ŠEMATONYTĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika



2021 m. liepos 10–12 dienomis vyko kasmetis Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European academy of allergy and clinical immunology*, EAACI) kongresas. Po sudėtingų pandemijos metų, kelionių apribojimų ieškota naujų galimybių susiburti alergologija ir klinikinė imunologija besidomintiems specialistams, todėl šiais metais kongresas buvo lankstus – hibridinis. Renginio dalyviai turėjo galimybę dalyvauti renginyje tiek virtualiai, tiek lankyti kongreso susitikimuose Krokuvoje (Lenkija).

Šių metų kongreso tikslas – harmonizuoti alergijos, astmos ir klinikinės imunologijos tyrimus ir pacientų priežiūrą. Pastaraisiais metais įvairios visuomenės ir mokslo organizacijos gana gausiai publikuoja alerginių ligų klinikinės gairės ir rekomendacijas. Šio kongreso tikslas buvo paskatinti diskusijas bei suvienyti alerginių ligų ir astmos tyrimų bei gydymo metodikas. Didžiulė EAACI bendruomenė turi visas reikalingas priemones, kad priimtose gairėse būtų įgyvendinamos ir praktikuojamos mokslinių tyrimų centruose bei kasdienėje klinikinėje praktikoje, siekiant nuosekliai plėtoti alergologijos mokslą.

Kaip ir kasmet renginio metu daug dėmesio skirta mokslinei programai, tiriamiesiems darbams ir klinikiniams atvejams. Buvo pristatyta daugiau nei 1000 mokslinių

pranešimų, analizuojančių alerginių kvėpavimo takų ir odos ligas, medikamentinės alergijos bei kitus imuninės sistemos sutrikimus. Kongrese savo klinikinę ir mokslinę patirtimi taip pat dalijosi ir LSMU atstovai. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Imunologijos ir alergologijos klinikos doktorantė L. Tamašauskienė pristatė net du mokslinius tiriamuosius darbus: „Comparison of vitamin D receptor gene polymorphisms in patients with asthma and healthy subjects“ ir „Inflammatory markers in patients with different vitamin D status having allergic airway diseases“. Jaunoji mokslininkė pasidalijo naujausiais duomenimis ir rezultatais iš Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje atliekamo tarptautinio projekto, analizuojančio vitamino D reikšmę astmos ir atopinio dermatito vystymuisi (mokslinė vadovė prof. B. Šitkauskienė). Lietuvos imunologų ir alergologų draugijos pirmininkė doc. J. Staikūnienė-Kozonis kongrese pasidalijo savo didele alerginio rinito gydymo patirtimi, taikant alergenų specifinę imunoterapiją (mokslinio darbo tema „Patient's and physician's perspectives on safety and efficacy of allergen specific immunotherapy for allergic rhinitis“, bendraautorė rezidentė R. Šarkūnaitė). Buvo aptarta pacientų ir gydytojų nuomonė apie taikomos alergenų specifinės imunoterapijos saugumą ir veiksmingumą. Medicinos mokslų daktarė gyd. E. Gasiūnienė kartu su jaunesniąja rezidente L. Pilkyte pristatė mokslinį tiriamąjį darbą, vertinantį imuninių žymenų sąsajas su pasikartojančiomis infekcijomis tarp pediatrinio amžiaus pacientų (mokslinio darbo tema „Analysis of immune system tests in children with recurrent infections“). Visi pranešimai sulaukė susidomėjimo, diskusijų, klausimų ir idėjų, kokia kryptimi vertėtų toliau plėtoti mokslinę veiklą. Kadangi kon-

gresas buvo hibridinis, pranešimai pristatyti elektroniniu formatu, todėl išliko prieinami plačiai Europos alergologų ir imunologų akademijos bendruomenei.

Pasaulyje vykstanti COVID-19 pandemija atsispindėjo ir šių metų kongreso programoje. Buvo kalbama apie išaugusią imunologijos mokslo svarbą pandemijos kontekste. Taip pat suvažiavimo metu buvo dalijamasi patirtimi, kokių priemonių imtasi skirtingose šalyse siekiant suvaldyti pandemiją. Visgi didžiausia dalis mokslinių tiriamųjų darbų, būtent ir buvo COVID-19 tema. Konferencijos dalyviai kalbėjo apie astmos sąsajas su COVID-19, biologinės terapijos ir alergenų imunoterapijos gydymo iššūkius pandemijos laikotarpiu, kraujo ląstelių ir laboratorinių žymenų pokyčius sergant COVID-19. Taip pat diskutuota apie naujus COVID-19 gydymo būdus. Didelis dėmesys skirtas SARS-CoV-2 vakcinoms, galimoms jų sukeliams šalutinėms ir alerginėms reakcijoms bei aptartas ypač svarbus gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo vaidmuo globalios vakcinacijos laikotarpiu. LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos atstovės taip pat pasidalijo patirtimi gydant

COVID-19. Rezidentė J. Šematonytė su mokslinėmis vadovėmis dr. I. Bajoriūniene ir prof. B. Šitkauskiene pristatė tyrimą, kurio metu analizuota imuninės persirgusiųjų COVID-19 plazmos įtaka sunkių formų COVID-19 gydyme (mokslinio darbo tema „The effect of human anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma for the treatment of COVID-19“, tyrimo bendraautorės dr. N. Vagulienė, dr. D. Remeikienė). Pranešimas išsiskyrė savo aktualumu, buvo vienintelis kongrese, analizuojantis šį daug diskusijų sukeltą COVID-19 ligos gydymo būdą.

Kasmetis Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos kongresas – vienas pagrindinių metinių mokslo susitikimų, suburiančių gausią alergologų ir klinikinių imunologų bendruomenę iš viso pasaulio. Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos gydytojos kasmet aktyviai dalyvauja šiame mokslo renginyje. Kongrese įgytos žinios naudingos plėtojant mokslinę veiklą, įdiegiant naujausius mokslo pasiekimus kasdienėje gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo praktikoje ir taip suteikia galimybę pacientams gauti profesionalią pagalbą ir gydymą.

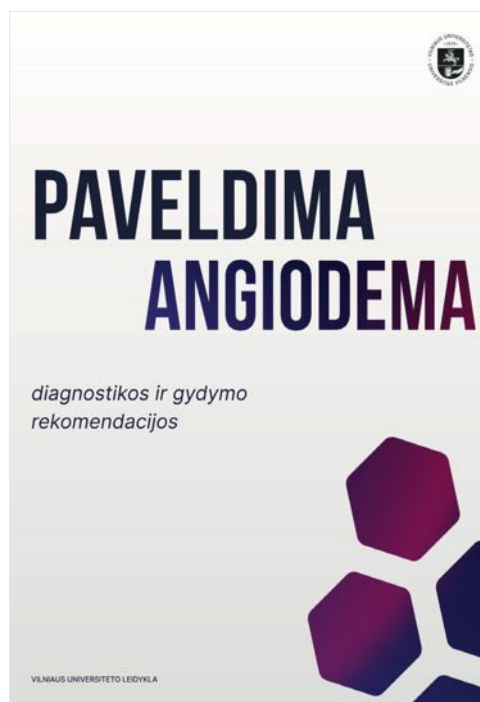
Išleistos metodinės rekomendacijos „Paveldima angioedema: diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“

LAURA MALINAUSKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos institutas Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Pulmonologijos ir alergologijos centras

Paveldima angioedema – tai reta, autosominiu-dominantiniu būdu paveldima liga, dėl kurios vystosi C1 esterazės inhibitoriaus stygius arba disfunkcija ir pasireiškia pasikartojantys poodžio ir (arba) pogleivio patinimai, kurie neniežti ir negydant praeina savaime per 1–5 dienas. Angioedemos priepuoliai dažniausiai skausmingi, varginantys, kartais pavojingi gyvybei.

Manoma, kad ligos paplitimas siekia 1 atvejį 50 000 gyventojų. Lietuvoje sergančiųjų paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus skaičius nėra tikslus, pirminio imunodeficito centrų duomenimis, ši liga diagnozuota 30 žmonių. Daliai sergančiųjų ši liga nėra įtariama ir nustatoma dėl žinių stygiaus arba diagnozuojama po kelerių metų arba dešimtmečių nuo simptomų atsiradimo. Tinimai gali pasireikšti odoje, virškinamajame trakte ir viršutiniuose kvėpavimo takuose. Viršutinių kvėpavimo takų angioedema yra pavojinga gyvybei. Virškinamojo trakto ir odos tinimai skausmingi ir susiję su funkcijos sutrikimu, pablogėjusia gyvenimo kokybe. Liga dažniausiai prasideda vaikystėje arba jauniems suaugusiesiems. Pagrindinis patofiziologinis veiksnys – lokaliai padidėjęs kraujagyslių pralaidumas, sukeltas bradikinino. Paveldimos angioedemos gydymas antihistamininiais vaistais arba gliukokortikosteroidais yra neveiksmingas, todėl reikalingas specifinis gydymas C1 esterazės inhibitoriaus koncentratu, bradikinino receptorių antagonistu, kalikreino inhibitoriumi arba kitais medikamentais. Pirmą kartą angioedemos požymius aprašė Heinrich Quincke, paveldimą angioedemą 1888 m. aprašė William Osler, o bradikinino reikšmė šio tipo angioedemos išsivystymui įrodyta 1963 m. Šiuo metu pagal patofiziologinius mechanizmus yra išsi-



riami trys paveldimos angioedemos tipai. 2021 m. Vilniaus universiteto ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto parengtos ir išleistos metodinės rekomendacijos „Paveldima angioedema: diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ (parengė Laura Malinauskienė, Anželika Chomičienė, Eglė Žilėnaitė, Kęstutis Černiauskas, Ieva Bajoriūnienė, Jūratė Staikūnienė, Audra Blažienė, Jūratė Stanevičiūtė, Brigita Šitkauskienė; išleido Vilniaus universiteto leidykla, 2021) siekia atsakyti į dažniausiai iškylančius klausimus apie paveldimą angioedemą, jos mechanizmus, diagnostiką bei gydymą. Lietuvoje nėra anksčiau paskelbtų paveldimos angioedemos diagnostikos ir gydymo rekomendacijų – tai pirmas tokio pobūdžio leidinys. Šis leidinys skiriamas įvairių specialybių gydytojams, rezidentams bei medicinos studijų programų studentams.

Dėmesys astmai ir ja sergantiems asmenims

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Astma – tai dažna liga, kuriai būdinga banguojanti eiga ir simptomų heterogeniškumas. Jei astma yra lengva arba vidutinio sunkumo, nėra dažnų paūmėjimų, ja sergančiojo priežiūra paprastai nėra sudėtinga. Jei asmuo serga sunkia astma, kartojasi dažni paūmėjimai, tuomet priežiūra, gydymas ir stebėseną kelia iššūkių. Su sunkumais susiduria tiek gydytojas, tiek pacientas. Todėl labai svarbu didinti žinomumą, šviesti visuomenę. Realioje klinikinėje praktikoje ne visuomet pavyksta pakankamai skirti laiko išsamiam sergančiojo supažindinimui su liga, pateikti rekomendacijas, kaip reaguoti esant simptomų suintensyvėjimui, periodiškai priminti inhaliatorių naudojimo principus, atsakyti į visus išskylančius klausimus. Jei ir atsakoma, dažnas sergantysis paklaustas atsako, kad gydytojo kabinete suteikta informacija greitai pasimiršta. Kas tai lemia? Tikėtina stresas, nerimas, nežinomybė, nepagrįsta baimė. Todėl kilo idėja parengti informacinį leidinį suaugusiems, sergantiems naujai nustatyta arba jau gydoma astma. Informacija parengta remiantis dažniausiai pacientų pateikia-



mais klausimais, gydytojo ir sergančiojo diskusijomis. Geriau pažįstant ligą, tam tikrais atvejais galima išvengti sunkios astmos eigos, paūmėjimų. Tikimasi, kad šis leidinys pasitarnaus paciento ir gydytojo bendradarbiavimui gerinti.

Sunki nealerginė astma: ar visada nealerginė?

SEVERE NON-ALLERGIC ASTHMA: IS IT ALWAYS NON-ALLERGIC?

LAURA MALINAUSKIENĖ, LINAS GRIGUOLA, KĘSTUTIS ČERNIAUSKAS,
ANŽELIKA CHOMIČIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos institutas Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Pulmonologijos ir alergologijos centras

Santrauka. Pripažįstama, kad atopija yra astmos rizikos veiksnys, tačiau dėl alergijos vaidmens astmos, ypač sunkios astmos patogenezėi vis dar diskutuojama. Straipsnyje aptariama skirtingų alergenų įtaka sunkiai astmai, diagnostinių metodų pasirinkimas atliekant alergologinį paciento tyrimą. Plačiau nagrinėjami imunologiniai mechanizmai, kuriuose gali dalyvauti imunoglobulinas E ne tik kaip alergijos mediatorius. Taigi, alergeno nustatymas, sergant sunkia astma, priklauso nuo to, kaip ir kur ieškoma alergeno ir ko tikimasi iš teigiamų rezultatų. Nustatyti alergenus svarbu net jei tai ir nėra vienintelis etiologinis veiksnys.

Reikšminiai žodžiai: sunki bronchų astma, imunoglobulinas E, pelėsiniai grybai, autoalergija.

Summary. Although it is recognized that atopy is a risk factor for the development of asthma, the role of allergy in the pathogenesis of asthma (and especially severe asthma) is still under discussion. In this article, we discuss the influence of different allergens on severe asthma, the choice of diagnostic methods for the allergological examination of the patient. Further investigation of the immunological mechanisms in which IgE may be involved, not only as a mediator of allergies to inhaled allergens, are reviewed. Thus, allergen detection in asthma depends on how and where we look for the allergen and what we expect from the positive results. Identification of allergens is important even if it is not the only etiological factor.

Key words: severe bronchial asthma, immunoglobulin E, molds, autoallergy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.757>

IVADAS

Daugybė epidemiologinių tyrimų įrodė, kad atopija yra stiprus vaikų ir suaugusiųjų astmos rizikos veiksnys [1, 2]. Neabejotina, kad astmos išsivystymo mechanizmai susiję su padidėjusio jautrumo imuninėmis reakcijomis, kurios vietoje apsauginės funkcijos savus audinius veikia žalojančiai. Alergija ir atopija taip pat vystosi šių reakcijų mechanizmais, taigi, logiška manyti, kad tai svarbu ir susergant arba jau sergant astma. Tačiau alergijos vaidmuo, kalbant apie sunkią astmą, yra plačiai diskutuojamas ir vertinamas nevienareikšmiškai. Terminas „sunki astma“ apima labai heterogeninę ir skirtingų autorių skirtingai apibrėžiamą pacientų grupę. Tarptautinės gairės „sunkią astmą“ apibrėžia kaip astmą, kurios kontrolei pasiekti reikia gydyti 4–5 pakopa pagal Visuotinę astmos iniciatyvą (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) arba sistemiais kortikosteroidais ≥ 50 proc. dienų per praėjusius metus, arba astma nekontroliuojama nepaisant šio gydymo, arba kontrolė prarandama mažinant didelės įkvepiamųjų kortikosteroidų dozes (IKS), sisteminius kortikosteroidus (KS) [3].

Astmos paūmėjimai yra vienas pagrindinių sunkios astmos požymių. Apsilankymai Priėmimo skyriuose ir hospitalizacija dėl astmos priepuolių arba paūmėjimo dažnesni vaikams, kurie yra alergiški ir susiduria su dideliu alergeno kiekiu namuose [4]. Tokie astmos fenotipai kaip vaikystėje prasidėjusi alerginė astma ir ankstyvas

įsijautrinimas įkvepiamiesiems alergenams yra susiję su sunkios eigos astma suaugusiems asmenims [5]. Tačiau didelės imties ir nuodugnesni tyrimai taip pat parodė, kad neretai alergijos ir įsijautrinimo komponentai yra perversinami sunkios astmos etiopatogenezėi. Manoma, kad šalia alerginių mechanizmų įsijungia ir kiti.

Šiame straipsnyje aptarsime, kokie alerginiai veiksniai gali turėti įtakos sunkios astmos eigai, kaip juos nustatyti, ar tai svarbu gydymui parinkti.

AR VISADA NEALERGINĖ SUNKI ASTMA TIKRAI NEALERGINĖ?

Atlikta nemažai epidemiologinių tyrimų, kurie rodo, kad sunki astma pavadinama nealergine neatlikus alergologinio tyrimo arba jį atlikus su alergenais, kurie nėra svarbūs konkrečiam pacientui, neištyrus su retais alergenais. Viename iš tyrimų iš 454 sunkia astma sergančių pacientų, kurių astma buvo vertinta kaip nealerginė, atlikus papildomą tyrimą 43,6 proc. rastas teigiamas rezultatas bent vienam įkvepiamajam alergenui [6]. Penki dažniausi teigiami alergenai buvo *Staphylococcus aureus* enterotoksinas B, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Dermatophagoides pteronyssinus* ir *Rhizopus nigricans*. Kitame ilgos trukmės tyrime įsijautrinimas *S. aureus* enterotoksinais buvo susijęs su sunkia astma (koreguotas šansų santykis (ŠS) 2,69, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 1,18–6,15) ir astmos paūmėjimais (koreguotas ŠS 4,59, 95 proc. PI 1,40–15,07), stebint

šiuos pacientus 10–20 metų [7]. Taigi, prieš įvardijant astmą kaip nealerginę, būtinas išplėstinis testavimas su įkvepiamaisiais alergenais, atsižvelgiant į literatūros duomenis ir klinikinį kontekstą bei gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo konsultacijos išvadas. Tačiau ar tokia paieška turi praktinį pritaikymą?

ĮKVEPIAMŲJŲ ALERGENŲ VAIDMUO SERGANT ASTMA

Pagal apibrėžimą atopija – tai šeiminis arba individualus polinkis, paprastai pasireiškiantis vaikystėje arba paauglystėje, gaminti imunoglobulino E (IgE) antikūnus kaip atsaką į mažus alergenų, dažniausiai baltymo kiekius ir galinti pasireikšti astma, rinokonjunktyvitu arba atopiniu dermatitu [8]. Alergija – tai padidėjusio jautrumo reakcija, kurią sukelia specifiniai imuniniai mechanizmai. Tai objektyvūs, pakartotinai pasireiškiantys simptomai arba požymiai, kuriuos sukelia apibrėžti veiksniai tokiomis dozėmis, kurias toleruoja kiti asmenys. Atopija nėra tas pats kas alergija.

Atopiškiems asmenims dažniau nustatomi teigiami alerginių tyrimų rezultatai (odos dūrio mėginiai arba specifiniai IgE (sIgE)) [8, 9]. Vadinamoji šių tyrimų „norma“ (tai yra, kai sIgE < 0,35 kKU/l, arba vidutinis dūrio mėginio pūkslės skersmuo < 3 mm) yra sąlyginė, todėl tinkamai interpretacijai svarbu ir klinikinis kontekstas, ir gydytojo patirtis, ir tyrimo metodo pasirinkimas. Odos alerginiai mėginiai ir sIgE nustatymas yra labai jautrūs, bet vien teigiami rezultatai nereiškia ligos [8], o teigiamas paciento, sergančio astma, alerginis tyrimas ne visada būna kliniškai reikšmingas.

Taigi, yra skirtumas tarp alerginės astmos, kai astmos simptomus sukelia kontaktas su alergenu, ir astmos, kai nustatyti teigiami alergologinių tyrimų rezultatai, tačiau nėra kliniškai akivaizdaus alergenų poveikio astmos eigai. Sutariama, kad teigiami alergijos tyrimai (sIgE arba odos dūrio mėginiai) nėra vienintelis alerginės etiologijos patvirtinimas, būtinas ir klinikinės reikšmės įvertinimas [10] (1 pav.).

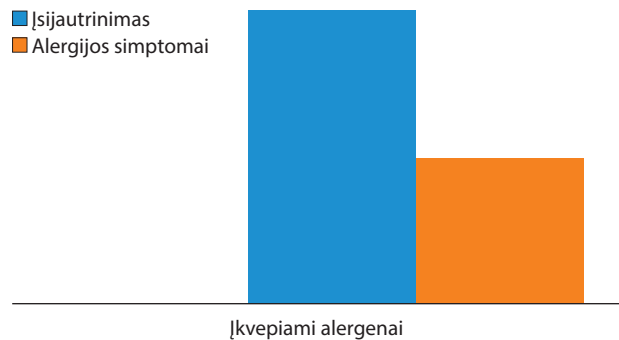
Atliekant nepriklausomas klasterines analizes, nustatyta, kad sunki astma vaikams stipriai susijusi su atopija [11]. Sunki atopija, kuriai būdinga polisensibilizacija ir aukšta sIgE koncentracija, yra susijusi su sunkia astma: >85 proc. tokių vaikų astma sunkios eigos [12]. Nors pasikartojantys rinoviruso sukelti švokštimo epizodai per pirmuosius trejus gyvenimo metus yra stiprus astmos rizikos veiksnys, tačiau ankstyvas įsijautrinimas įkvepiamiesiems, ypač nesezoniniams alergenams, yra pagrindinis rizikos veiksnys vaikystėje susirgti astma [13]. Tuo tarpu sunkiai suaugusiųjų astmai paprastai nebūdinga atopija, bet sunki astma dažnai susijusi su nosies polipoze ir skreplių eozinofilija [14]. Taigi, nors suaugusiųjų sunki astma paprastai nealerginė, gana didelė dalis šių pacientų yra atopiški (34 proc.) [15]. Nors jiems akivaizdžių alergijos simptomų gali ir nebūti,

tačiau tyrinėjimai rodo, kad alerginiai mechanizmai gali daug prisidėti prie astmos uždegimo.

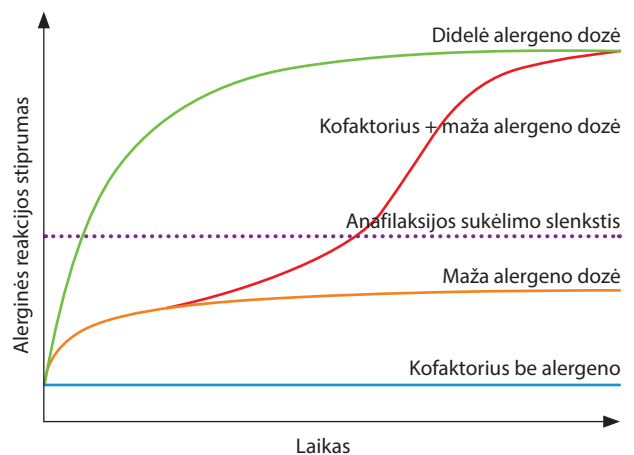
PAPILDOMI VEIKSNIAI

Sergant alergine astma, kai nustatyta kliniškai reikšminga sensibilizacija įkvepiamiesiems alergenams, stebima ryški koreliacija tarp sIgE kiekio ir sunkaus astmos paūmėjimo vaikams ir suaugusiems asmenims [16]. Galiausiai įrodyta, kad yra stipri sąveika tarp įsijautrinimo ir virusinės kvėpavimo takų infekcijos didinant sunkaus astmos paūmėjimo riziką [17]. Šis sinergizmas netiesiogiai patvirtintas tyrimu, kuris parodė, kad priešsezoninis anti-IgE antikūno omalizumabo vartojimas sumažina sezoninių virusų sukeltų astmos paūmėjimų dažnį vaikams, alergiškiems nuolatiniais įkvepiamiesiems alergenams [18].

Kelių veiksnų sinergizmas, sukeliant konkrečios ligos paūmėjimą, puikiai žinomas alergologijoje. Labiausiai kofaktorių vaidmuo išaiškintas vystantis anafilaksijai [19] (2 pav.). Papildomais veiksniais anafilaksijoje (o tai klasikinė sIgE sukeliamą padidėjusio



1 pav. Teigiami specifiniai IgE nėra ligos priežastis. Padidėjęs specifinių alergenų IgE antikūnų kiekis rodo sensibilizaciją, tačiau tai ne visada lemia klininių simptomų atsiradimą



2 pav. Didelė alergenų dozė sukelia anafilaksinę reakciją, tuo tarpu maža alergenų dozė sukelia subklinikinę alerginę reakciją, bet ne anafilaksiją, o maža alergenų dozė ir kofaktorius sukelia stiprią anafilaksiją. Tokia pati sąveika tarp kofaktorių ir astmos simptomų stebima klinikinėje praktikoje, tik ne visada įvertinama

Pulmonologija ir alergologija

jautrumo reakcija – apie kurią kalbame ir astmos kontekste) yra fizinis krūvis, ūminės virusinės infekcijos, emocinis stresas, įprasto gyvenimo pokytis (pvz., laiko juostų kirtimas), premenstruacinis sindromas [19]. Visi šie veiksniai taip pat turi įtakos ir astmos simptomams. Taigi, tikėtina, kad, esant kliniškai neryškiam įsijautrinimui alergenams, prisidėjus papildomiems veiksniams segantieji astma greičiau praranda ligos kontrolę. Tai dar vienas argumentas, kodėl reikėtų tirti alergiją sergant astma, net jeigu nėra akivaizdžių klinikinių alergijos simptomų.

MIKROBIOTA IR INFEKCIJOS

Ankstyvojo gyvenimo laikotarpio kvėpavimo takų ir žarnyno mikrobiota bei ją įtakojantys veiksniai, pvz., gimdymo būdas, žindymas, antibiotikų vartojimas ir gyvenamoji aplinka yra susiję su alerginės astmos išsivystymu [20]. Mikroorganizmų kiekis ir įvairovė apatiniuose kvėpavimo takuose labai skiriasi tarp sveikų ir nepakankamai gerai kontroliuojama astma sergančių pacientų [21]. Proteobakterijos žymiai dažniau išauginamos astma sergantiems pacientams, vartojantiems IKS ir labiausiai iš visų tirtų mikroorganizmų rūšių susijusios su padidėjusiu bronchų reaktyvumu [20]. Esant atsparumui kortikosteroidams, vyrauja *Haemophilus parainfluenza*, kuris slopina jautrumą kortikosteroidams [22]. Nustatyta, kad tais atvejais, kai rinovirusai randami kartu su *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* arba *Haemophilus influenzae*, padažnėja rinoviruso sukeltų astmos paūmėjimų vaikams, lyginant su vaikais, kurie serga astma, bet nėra šių mikroorganizmų nešiotojai [23].

Daug virusų sukelia polikloninę B limfocitų aktyvaciją ir stebimas bendrojo IgE padidėjimas sergant virusinėmis infekcijomis. Be to, žinoma, kad kvėpavimo takus pažeidžiantys virusai (pvz., gripo, respiracinis sincitinis, paragripo, Ebsteino–Barro ir kt.) sukelia specifinių jiems IgE gamybą [24, 25]. Nėra pakankamai ištirta šių IgE funkcija, tačiau tai, kad dalis pacientų gali išvengti virusinio astmos paūmėjimo gydant omalizumabu, leidžia manyti, kad jie aktyviai dalyvauja astmos uždegiminiuose procesuose.

Kitas mikroorganizmas, nuolat audrinantis mokslininkų vaizduotę, yra auksinis stafilokokas. Jo išskiriamas enterotoksinas yra superantigenas, o tai reiškia, kad jis nekontakuoja su antigeną pateikiančiomis ląstelėmis, bet tiesiogiai jungiasi su įvairiais T ir B limfocitų klonais per II klasės žmogaus leukocitų antigeno (angl. *human leukocyte antigen*, HLA) molekules ir sukelia jų polikloninę aktyvaciją. sIgE prieš enterotoksina, sergant nosies polipoze, padidina astmos riziką ir yra susiję su sunkia jos eiga bei dažniais paūmėjimais [26]. Sergant nosies polipoze, būdinga polikloninė IgE gamybą, o 30–70 proc. pacientų, kuriems yra nosies polipozė, serga astma [27].

ALERGENAI

Įkvepiamųjų alergenų yra nemažai, tačiau kai kurie jų svarbesni sergant sunkia astma. Alergija pelėsiams sukelia sunkesnės eigos astmą, o ilgalaikė ir negydoma grybelinė infekcija kvėpavimo takuose susijusi su bloga astmos kontrole, komplikacijomis (pvz., bronchektazėmis) ir lėtine alergine bronchopulmonine aspergilioze [28]. Bendrojoje astma sergančiųjų populiacijoje įsijautrinimas pelėsiams svyruoja nuo 35 iki 75 proc., o sergantiesiems astma su gyvybei pavojingais paūmėjimais – 54–91 proc. [29, 30].

Pirmieji įrodymai, kad egzistuoja ryšys tarp astmos sunkumo ir įsijautrinimo pelėsiams, aprašyti 1978 m., kai Schwartzas ir kt. įrodė astmos sunkumo ir įsijautrinimo *Aspergillus spp* ryšį. 2006 m. Denningas ir kt. [31] aprašė sindromą, kurį pavadino „Sunkia astma su įsijautrinimu pelėsiams“ (angl. *Severe Asthma with Fungal Sensitisation*, SAFS). Tai pacientai, kuriems yra nuolatinė sunki astma (nepaisant standartinio gydymo) ir įrodytas įsijautrinimas pelėsiams (tai yra, teigiami odos dūrio mėginiai arba sIgE, tačiau nėra alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės kriterijų). Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos darbo grupė šio sindromo diagnostikai siūlo naudoti bendrojo IgE ribinę vertę <1000 TV/ml, o alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės – >1000 TV/ml [28], nors panašu kad abi šios patologijos turi bendrą patofiziologinį pagrindą. Su sunkia astma siejamas įsijautrinimas *Alternaria*, *Aspergillus*, *Aurobasidium*, *Botrytis*, *Candida*, *Cladosporium*, *Epicoccum*, *Helminthosporium*, *Penicillium*, *Trichophyton*, *Culvalaria lunata* pelėsių rūšims [28].

Kitas klinikinis pelėsiams jautrios astmos variantas yra *Trichophyton* sukelta astma, kai, esant odos mikozei (pvz., onichomikozei, atleto pėdai ir pan.), įkvepiamos odos infekcijos sukėlėjo sporos. Įsijautrinusiems šiems pelėsiams ir sergantiesiems astma asmenims, astmos eiga sunkesnė, o, gydant pacientus azolų grupės priešgrybeliniais preparatais, ne tik gyja dermatomikozė, bet pagerėja ir astmos kontrolė [22, 32].

Kiti alergenai, susiję su sunkia astma, gali būti reti arba susiję su profesija. Žinant konkrečios profesijos rizikos veiksnius, galima nustatyti ir sIgE prieš izocianatus, trimelitinį anhidridą, heksahidroftalinį anhidridą, formaldehidą ir pan. [22].

Suaugusiųjų astmos sunkumas labiausiai priklauso nuo rūkymo anamnezės, svorio ir gretutinių ligų. Tačiau vienas iš svarbių suaugusiųjų nealerginės eozinofilinės astmos fenotipų yra susijęs su padidėjusiu jautrumu aspirinui, nosies polipoze ir eozinofilija (vadinama nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) paūminama kvėpavimo takų liga) [33]. Bendrojoje europiečių populiacijoje kvėpavimo sistemos simptomai (patvirtinti provokaciniais mėginiais) nuo NVNU nustatomi 1,8 proc., o tarp sergančiųjų astma – net 10–20 proc. [33]. Jautrumas NVNU patvirtinamas 24 proc.

Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Astma sergančio paciento alergologinio tyrimo, nustatant sIgE kraujyje, paletė (sudarytojas L. Griguola) [7, 22, 28, 36, 37–47]

Nr.	Alergenas	Alergeno šaltinio pavadinimas	Alergeno pavadinimas, baltymų šeima	Nr.	Alergenas	Alergeno šaltinio pavadinimas	Alergeno pavadinimas, baltymų šeima
1	Bet v	Beržo žiedadulkės		36	Asp f 4	<i>Aspergillus fumigatus</i>	
2	Bet v 1	Beržo žiedadulkės	PR-10	37	Asp f 6	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Mn superoksido dismutazė
3	Phl p	Motiejuko žiedadulkės		38	Cla h	<i>Cladosporium herbarum</i>	
4	Phl p 1	Motiejuko žiedadulkės	Beta-ekspansinas	39	Cla h 8	<i>Cladosporium herbarum</i>	Trumposios grandinės dehidrogenazė
5	Amb a	Ambrozija		40	Pen ch	<i>Penicillium chrysogenum</i>	
6	Art v	Kietis		41	Cand a	<i>Candida albicans</i>	
7	Art v 3	Kietis	LTP	42	Cand a 1	<i>Candida albicans</i>	Alkoholdehidrogenazė
8	Der p	<i>D. pteronyssinus</i>		43	Cand a 3	<i>Candida albicans</i>	Peroksisominis baltymas
9	Der p 1	<i>D. pteronyssinus</i>	Cisteino proteazė	44	Rhi m	<i>Rhizopus nigricans</i>	
10	Der p 2	<i>D. pteronyssinus</i>	NPC2 šeima	45	Hel h	<i>Setomelanomma rostrata/Helminthosporium halodes</i>	
11	Der p 23	<i>D. pteronyssinus</i>	Į peritrofiną panašus baltymo domenas	46	Cur l	<i>Curvularia lunata</i>	
12	Der f	<i>D. farinae</i>		47	Tri spp	<i>Trichophyton spp.</i>	<i>Trichophyton</i> mišinys
13	Der f 1	<i>D. farinae</i>	Cisteino proteazė	48	SEA	<i>Staphylococcus aureus</i>	Stafilokokinis enterotoksinas A
14	Der f 2	<i>D. farinae</i>	NPC2 šeima	49	SEB	<i>Staphylococcus aureus</i>	Stafilokokinis enterotoksinas B
15	Bla g	Vokiškas tarakonas		50	SEC	<i>Staphylococcus aureus</i>	Stafilokokinis enterotoksinas C
16	Bla g 4	Vokiškas tarakonas	Lipokalinai	51	SE TSST	<i>Staphylococcus aureus</i>	Stafilokokinis toksinio šoko sindromo enterotoksinas
17	Bla g 6	Vokiškas tarakonas	Troponinas C	52	Asp v	<i>Aspergillus versicolor</i>	
18	Per a	Amerikinis tarakonas		53	k77	Izocianatas	Izocianatas HDI
19	Per a 7	Amerikinis tarakonas	Tropomiozinas	54	k76	Izocianatas	Izocianatas MDI
20	Fel d	Katė		55	K75	Izocianatas	Izocianatas TDI
21	Fel d 1	Katė	Uteroglobinas	56	Tri a	Kviečių miltai	
22	Fel d 2	Katė	Serumo albuminas	57	Tri a 27	Kviečių miltai	Tiolo reduktazės homologas
23	Fel d 4	Katė	Lipokalinai	58	Tri a 28	Kviečių miltai	Dimerinis alfa-amilazės inhibitorius
24	Can f	Šuo		59	Tri a 29	Kviečių miltai	Tetramerinis alfa-amilazės inhibitorius
25	Can f 1	Šuo	Lipokalinai	60	Tri a 32	Kviečių miltai	1-cis-peroksiredoksinas
26	Can f 2	Šuo	Lipokalinai	61	Tri a 39	Kviečių miltai	Į serino proteazės inhibitorių panašus baltymas
27	Can f 3	Šuo	Serumo albuminas				
28	Equ c	Arklys					
29	Equ c 1	Arklys	Lipokalinai				
30	Alt a	<i>Alternaria alternata</i>					
31	Alt a 1	<i>Alternaria alternata</i>	Alt-1 šeima				
32	Asp f	<i>Aspergillus fumigatus</i>					
33	Asp f 1	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Mitogilinų šeima				
34	Asp f 2	<i>Aspergillus fumigatus</i>					
35	Asp f 3	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Peroksisominis baltymas				

LTP – lipidų pernašos baltymas; NPC2 – antros klasės Nymano Piko baltymų šeima (angl. *Niemann–Pick proteins of class C2*); PER-10 – su patogenaze susijusių baltymų šeima; sIgE – specifiniai imunoglobulinai E.

Pulmonologija ir alergologija

pacientų, kurie dėl sunkaus astmos paūmėjimo buvo gydomi Intensyvios terapijos skyriuose. Manoma, kad, esant šiam fenotipui, labai aktyvūs įgimto imuniteto mechanizmai, nes jau žinoma, kad tokiems pacientams veiksmingi anti-IL-5 biologinės terapijos vaistai [34].

MOLEKULINĖS ALERGOLOGIJOS VIETA NUSTATANT ASTMOS ETIOLOGIJĄ

Vertinant pacientų, sergančių astma (taip pat ir sunkia astma), alerginius tyrimus, sIgE nustatymas kraujyje ir odos dūrio mėginiai vienas kitą papildo. Svarbus ne tik kokybinis, bet ir kiekybinis rezultatas. Naujausi duomenys rodo, kad molekulinės alergologijos tyrimai, kai sIgE nustatomi ne prieš visą alergenų ekstraktą, bet prieš konkrečias molekules, informatyvūs diferencijuojant sensibilizacijos potipius, prognozuojant astmos išsivystymo riziką ir sunkumą bei nustatant retus alergenų [35, 36]. Pavyzdžiui, įsijautrinimas namų dulkių erkių alergenams Der p 2 ir Der f 2 dažniau nustatomas sergant sunkia astma [37]. Vaikų astmos kohortiniame tyrime nustatyta, kad įsijautrinimas gyvūnų alergenams ir Der p 1 yra susijęs su sunkios eigos astma [38].

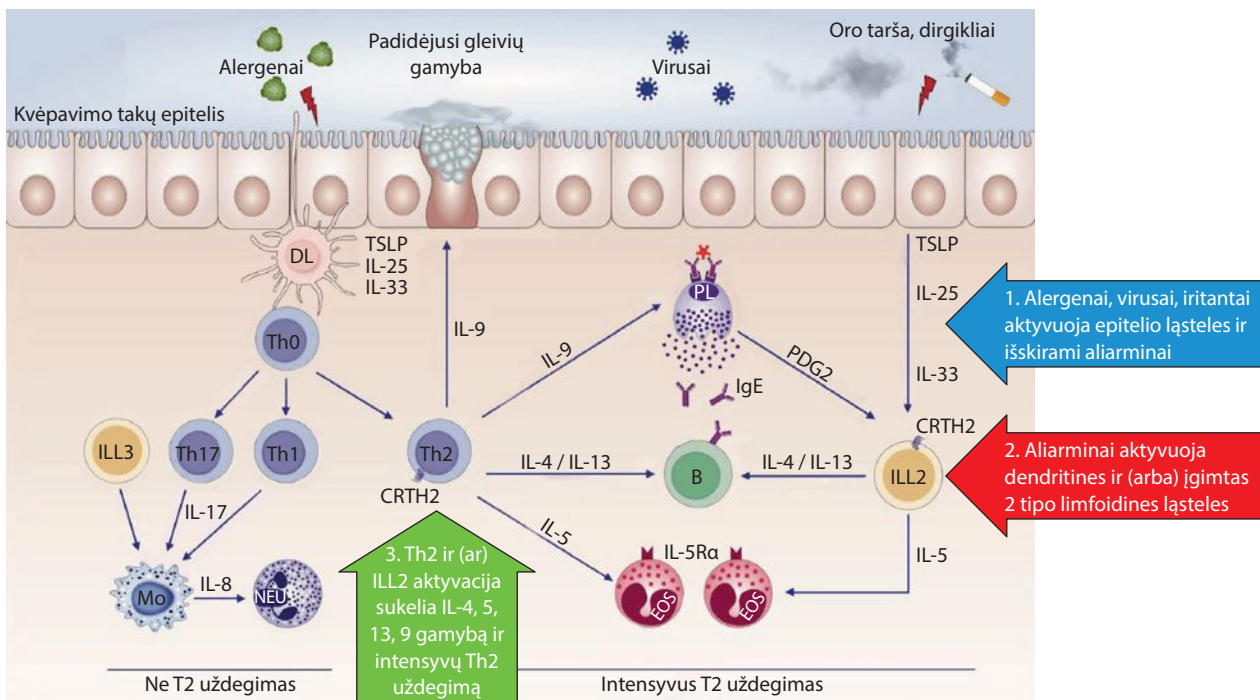
VUL Santaros klinikose kartu su partneriais sudaryta ir diegiama į klinikinę praktiką sIgE paletė, kurioje surinkti literatūroje nurodomi alergenų ekstraktai ir jų molekulės, susijusios su sunkios eigos astma (1 lentelė).

ALERGIJOS INDĖLIS Į SUNKIOS ASTMOS MECHANIZMUS

Nealerginės astmos metu taip pat randama vietinė IgE gamyba bronchų gleivinėje – uždegiminių citokinų sintezę sukelia tokie patys veiksniai kaip ir alerginės astmos metu [38]. Padidėjusio jautrumo reakcijos ir alerginis uždegimas vis dar suprantamas gana tiesmukiškai, kuomet kalbama apie astmą. Nors dauguma vaikų ir didelė dalis susirgusiųjų, kuriems astma prasidėjo vaikystėje, yra įjautrinti ikvėpiamiesiems alergenams, ne visiems gaunamas teigiamas poveikis skiriant omalizumabą. To rodo, kad ir uždegimas vystosi ne vienu keliu ir, manoma, jų derinys sąlygoja sunkią ligą.

Bendrai eozinofilinė astma vystosi dėl intensyvaus T2 atsako (T2 uždegimo). Tai yra įgytos imuninės sistemos reakcija, besivystanti dėl Th2 limfocitų, įgimtų limfoidinių ląstelių (ILL2) išskiriamų citokinų interleukino (IL) 4, IL-5 ir IL-13; IgE ir jo receptorių bei prostaglandino D2 (PGD2) receptoriaus (DP2), vadinamu chemoatraktanto receptoriaus-homologinės molekulės, ekspresuojamos ant Th2 limfocitų (CRTH2) receptoriaus. T2 atsako efektorinės ląstelės yra eozinofilai ir putliosios ląstelės.

Riboti alergijos įtakos įrodymai yra nuolatiniam uždegimui suaugusiesiems, kurie serga sunkia eozinofiline nealergine astma, atsparia gydymui IKS, tačiau pasiduo-dančia gydymui sisteminiais KS ir anti-IL-5 [34]. Nauji mechanizmai, kuriais aiškinama šios astmos patogenezė,



3 pav. Schematiniai imuniniai procesai, vykstantys bronchų gleivinėje sergant astma (pagal 59 literatūros šaltinį su pakeitimais)

CRTH2 – chemoatraktanto receptoriaus-homologinės molekulės, ekspresuojamos ant Th2 limfocitų; IgE – imunoglobulinas E; DL – dendritinės ląstelės; IL – citokinai (interleukinai); ILL2 ir ILL3 – įgimtos limfoidinės ląstelės; Mo – monocitai, makrofagai; PGD2 – prostaglandino D2 receptoriaus; Th0 – naivūs T limfocitai pagalbininkai (helperiai); Th2, Th1, Th17 – limfocitų potipiai; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

yra epitelioцитų išskiriami įgimto imuniteto citokinai, kurie pritraukia ILL2, kurios savo ruožtu sekretuoja T2 tipo citokinus, neskatindamos IgE gamybos arba specifinio įgyto imuniteto reakcijų [50]. Sergant astma, įgimto imuniteto sukeliamas T2 uždegimas yra stipriai susijęs su IL-33 [51] ir sunkia astmos eiga. IL-33 raiška bronchų gleivinėje padidėja suaugusiesiems ir vaikams, sergantiems sunkia astma [52]. Kitas svarbus įgimto imuniteto citokinas, susijęs su sunkia astma, atsparumu KS ir remodeliacija bei angiogeneze yra IL-25 [53].

Aplinkos dirgikliai, tokie kaip virusai, bakterijos ir oro teršalai yra žinomi įgimto imuniteto aktyvatoriai ir sustiprina astma sergančių pacientų kvėpavimo takų uždegimą. Alergenai taip pat gali aktyvinti įgimtą imunitetą, nes daugelis jų pasižymi proteoliziniu arba fermentiniu aktyvumu [50]. Epitelio ląstelės atpažįsta alergenų per PRR receptorių ir taip pradeda imunines reakcijas. Apikaliniai jungčių kompleksai tarp kvėpavimo takų epitelioцитų suardomi virusų ir iritantių, taip kad iš kvėpavimo takų spindžio ir alergenai gali giliau penetruoti į gleivinę ir sutikti dendritines ląsteles [54]. Nors manoma, kad tai įgimto, o ne įgyto imuniteto nealerginės kilmės reakcijos, visi eksperimentiniai pelių modeliai, tiriantys įgimto imuniteto citokinų poveikį astmos patogenezei, naudoja alergenų provokacinius mėginius kaip provokuojantį stimulą, o tai rodo, kad alerginiai mechanizmai gali turėti grynai mechaninį paleidžiamąjį poveikį šio tipo uždegimui [55]. Galbūt, alergija yra rizikos veiksnys suaugusiųjų nealerginei eozinofilinei astmai, bet astmos klinikinis pasireiškimas kinta, laikui bėgant ir su amžiumi, taigi, ji, galbūt, tampa mažiau akivaizdžiai alerginė, bet išlieka eozinofilinė (3 pav.).

KOKS IGE VAIDMUO SERGANT ASTMA?

IgE poveikis imuninėms ir struktūrinėms ląstelėms pasireiškia per specifinius receptorių:

- Didelio afiniteto FcεRI: juos ekspresuoja putliosios ląstelės, bazofilai, dendritinės ląstelės, kvėpavimo takų lygiųjų raumenų miocitai, epitelioцитai, endotelioцитai ir eozinofilai.
- Mažo afiniteto FcεRII: juos turi subrendę B limfocitai, aktyvuoti makrofagai, folikulinės dendritinės ląstelės, trombocitai [56].

IgE ne tik dalyvauja I tipo padidėjusio jautrumo reakcijose, bet ir jungiasi FcεRI su antigeną pateikiančiomis ląstelėmis, monocitais, trombocitais, eozinofilais, dendritinėmis ląstelėmis, o per CD23 (mažo afiniteto IgE receptorių) reguliuoja antigeno pateikimą, antigenų pernešimą per epitelio barjerą ir IgE sintezę [57].

IgE per FcεRI plazmocitoidinėse dendritinėse ląstelėse sumažina, blokuoja intraląstelinį signalą I tipo interferonų gamybos indukcijai, o šie interferonai yra svarbūs apsaugant nuo virusinių infekcijų (ypač gleivinėse) [58].

2 lentelė. Imunoglobulino E poveikis eozinofilams

Poveikis per FcεRI	Poveikis per FcεRII
Aktyvacija ir degranuliacija	Padidėjusi integrinų ekspresija (palengvėjusi migracija į audinius) ir gyvenimo trukmės prailgėjimas
Eozinofilų peroksidacinės atsipalaidavimas	α TNF išskyrimas

α TNF – (angl. *a tumor necrosis factor*) tumoro nekrozės veiksnys α.

3 lentelė. Klinikinis ir imunologinis IgE blokados poveikis [64–69]

1. Sujungiamas cirkuliuojantis IgE.
2. IgE nebeprisijungia per didelio afiniteto receptorių prie putliųjų ląstelių ir bazofilų – nedegranuliuoja alergenų poveikyje.
3. Trumpesnė bazofilų, eozinofilų ir putliųjų ląstelių gyvenimo trukmė.
4. Sumažėja sisteminė ir lokali IgE gamyba.
5. Sutrinkdama su IgE susijusių alergenų pateikimas per dendritines ląsteles, B limfocitus ir Th2 limfocitų aktyvacija.
6. Sumažėja IL-4 ir IL-5 koncentracija.
7. Papildomas priešvirusinis veikimas skatinant interferonų gamybą plazmacitoidinėse dendritinėse ląstelėse.

IgE – imunoglobulinas E, IL – interleukinas.

Eozinofilų gamyba ir gyvenimas daugiausia priklauso nuo IL-5, tačiau eozinofilai ekspresuoja D2 receptorių ir yra priklausomi nuo prostaglandino D2 (pagrindinis chemoatraktantas migracijai į audinius). Aktyvuotos putliosios ląstelės yra pagrindinis prostaglandino D2 šaltinis [59]. Tyrimai su omalizumabu leido daugiau sužinoti apie IgE funkcijas (2 ir 3 lentelės). Omalizumabas sukelia eozinofilų apoptozę [60], sumažina skreplių ir kraujo eozinofiliją bei eozinofilų skaičių bronchų gleivinėje (biopsijų duomenimis) [61].

Kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelės ekspresuoja FcεRI, o IgE aktyvuoja miocitus ir skatina juos gaminti IL-4, 5, 13 ir kt., skatina miocitus proliferuoti ir susitraukti, sukelia hipertrofiją ir hiperplaziją [62]. Dėl stimuliacijos padidėja užląstelinio užpildo baltymų gamyba ir sekrecija (poveikis remodeliacijai). Omalizumabas blokuoja šiuos procesus [63].

Sukurtas naujas monokloninis anti-IgE antikūnas ligelizumabas. Tai humanizuotas monokloninis IgG1, kuris atpažįsta kitą nei omalizumabas IgE epitopą. Ligelizumabas jungiasi prie Cε3 domeno, esančio IgE Fc galuose, ir „uždaro“ molekulę (IgE negali jungtis su FcεRI), bet neturi įtakos CD23 (FcεRII). Tyrimuose pastebėta, kad ligelizumabas veiksmingesnis nei omalizumabas ligoms, kur svarbesnė sąveika su FcεRI (pvz., lėtinei spontaninei dilgėlinei), bet mažiau veiksmingas kvėpavimo takų eozinofilinėms ligoms (kur svarbi antigeno prezentacija ir transepitelinė pernaša) [70, 71].

NEATSAKYTI KLAUSIMAI

Visai neseniai buvo pasiūlytas naują IgE funkciją apibūdinantis patofiziologinis mechanizmas – IgE sukelta autoalergija sergant nealerginės etiologijos

Pulmonologija ir alergologija

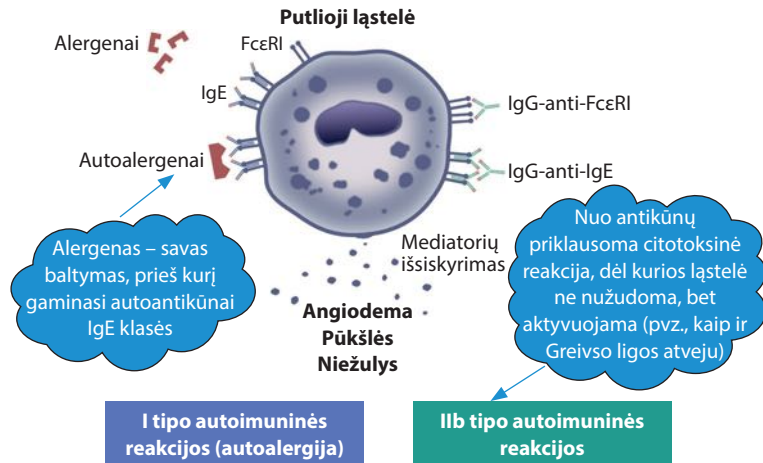
ligomis (pvz., reumatoidiniu artritu, sisteme raudonąją vilklige, pūsline, išsėtine skleroze, lėtine spontanine arba indukuota dilgėline) [72]. Daugiausia šis fenomenas ištirtas lėtinės dilgėlinės atveju ir sėkmingai taikomas gydymas omalizumabu. Autoantikūnai lėtinės dilgėlinės atveju gali būti dviejų tipų:

- IgG klasės autoantikūnai prieš didelio afiniteto FcεRI imunoglobulino E receptorių ir rečiau – prieš patį IgE.
- IgE klasės autoantikūnai prieš autoantigenus (pvz., prieš skydliaukės peroksidazę, DNR) – taip vadinama „autoalergija“ (4 pav.).

Kalbant apie astmą, kol kas atlikta nedaug tyrimų. Pelių modeliuose pavyko indukuoti autoalerginius astmos mechanizmus [73, 74]. Netiesioginis autoimuninių mechanizmų patvirtinimas gali būti ir autologinio serumo testas, kuris teigiamas 50 proc. sergančiųjų nealergine astma [75]. Ši pacientų proporcija žymiai didesnė nei sveikų asmenų populiacijoje, o tai rodo, kad serume cirkuliuoja vazoaktyvūs veiksniai, veikiantys putliąsias ląsteles ir rodo autoreaktyvumo tikimybę. Šis testas paprastai naudojamas lėtinės autoreaktyvios dilgėlinės diagnostikai (5 pav.). Neaišku, kas gali būti tie autoantigenai astmos metu. Vienam pacientui, sergančiam sunkia astma, susijusia su jautrumu aspirinui, nustatyti cirkuliuojantys IgE antikūnai prieš trombocitų antigenus [76]. Tačiau apskritai autoalergija, sergant astma, nebuvo iki šiol išsamiai tiriama.

Kol kas dar išlieka daugybė neatsakytų klausimų apie IgE autoantikūnus ir jų reikšmę, tačiau klinikinėje praktikoje, pasiteisinus omalizumabo poveikiui, ypač gydant dilgėlinę, tikimasi daugiau sužinoti ir apie patofiziologines IgE autoantikūnų funkcijas.

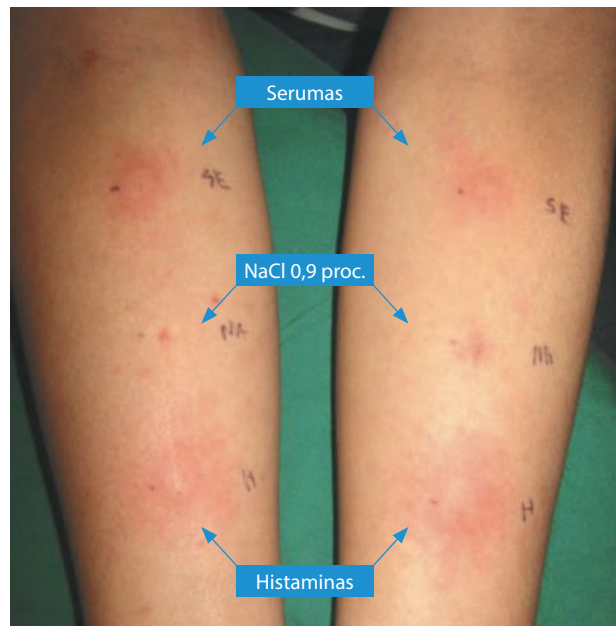
Pirmoji koncepcija apie autoimunizacijos reikšmę astmai buvo iškelta dar 1980 m., kai buvo rasti autoantikūnai prieš β₂ adrenerginius receptorių, koreliuojantys su sutrikusiu autonominiu atsaku, pasireiškiančiu α adrenerginiu ir cholinerginiu hiperjautrumu ir β adrenerginiu hipojautrumu. 1991 m. buvo patvirtinta, kad šie autoantikūnai priklauso IgG izotipui, bet jų klinikinė reikšmė suabejota, nes jie retai nustatomi ir nerasta patikimo skirtumo tarp sergančiųjų astma ir sveikųjų. Vėliau kitų tyrėjų buvo randama IgG klasės autoantikūnų prieš bendruosius endotelio, trombocitų antigenus, bronchų epitelines ląsteles, kolageną, užląstelinio užpildo baltymus ir perioplakiną. Dažniausiai tokie autoantikūnai buvo randami pacientams, sergantiems nealergine astma. Kol kas stinga duomenų, įrodančių šių autoantikūnų ryšį su astmos patogenezė ir jos sunkumu. Keli nau-



4 pav. Lėtinės autoimuninės dilgėlinės patogenezė

FcεRI – I tipo (didelio afiniteto) IgE receptorių; IgE – imunoglobulinas E.

Dilgėlinės autoimuniniai mechanizmai klasifikuojami pagal Gellio ir Coombs'o padidėjusio jautrumo reakcijų tipus: I tipo autoimuninės reakcijos vystosi pagal I tipo padidėjusio jautrumo reakcijų mechanizmą, II tipo reakcijos – pagal II tipo padidėjusio jautrumo reakcijų mechanizmą, kurį prof. B. Kay 2008 m. pasiūlė skirstyti į Ila tipą (kai komplemento sistemos aktyvacija sukelia citotoksinį poveikį, ląstelių lizę (pvz., vykstant transfuzinėms arba medikamentų sukeltoms nepageidaujamoms reakcijoms), IIb, kai autoantikūnai nesukelia ląstelės žūties, bet ją aktyvuoja (pvz., lėtinės spontinės dilgėlinės metu anti-FcεRIa autoantikūnai aktyvuoja putliąsias ląsteles ir bazofilus, atitinkamai šiuo mechanizmu vystosi sunkioji miastenija, Greivso liga). Kituose šaltiniuose šis mechanizmas išskiriamas į atskirą V padidėjusio jautrumo reakcijų tipą. Panašūs mechanizmai tikėtini kalbant apie autoalerginius procesus astmos metu.



5 pav. Įtarus autoimuninės kilmės lėtinę dilgėlinę, atliekamas įodinis odos mėginys su autologiniu (paciento) serumu: į odą dilbio srityje suleidžiama 0,05 ml paciento serumo ir vertinama po 30 min. Reakcija teigiama, kai yra daugiau nei 1,5 mm serumo sukeltos papulės padidėjimas, lyginant su neigiama kontrole (NaCl 0,9 proc. tirpalo sukelta papule)

jesni tyrimai rodo lokalaus autoimuninio fenomeno eozinofilinės astmos atveju galimybę (pvz., pacientų skrepliuose, ne serume, randama IgG autoantikūnų prieš eozinofilų peroksidazę) [77].

IŠVADOS

Taigi, į klausimą, ar visada nealerginė astma yra nealerginė, galima atsakyti – ne visada. Priklauso kaip ir kur ieškom alergeno ir ko iš teigiamų rezultatų tikimės. Į klausimą, ar svarbu nustatyti alergoną (-us) sergant astma, atsakymas būtų teigiamas, nes tuomet galima vengti alergeno, skirti alergeniems specifinę imunoterapiją, žinoti apie jautrumą papildomiems rizikos veiksniams, gydyti gretutinę alerginę ligą bei pasiekti geresnės astmos kontrolės ir pan. Tačiau kol kas nėra vienareikšmio atsakymo, ar tai turi įtakos biologinio gydymo pasirinkimui? Galbūt, skiriant anticitokinių preparatus sergantiesiems sunkia astma, pasiekiame greitesnę poveikį, tačiau anti-IgE gali turėti platesnį poveikį imuninei sistemai.

LITERATŪRA

- Al-Mousawi MS, Lovel H, Behbehani N, Arifhodzic N, Woodcock A, Custovic A. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(6):1389–94.
- Simpson BM, Custovic A, Simpson A, Hallam CL, Walsh D, Marolia H, et al. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(3):391–9.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
- Sala KA, Carroll CL, Tang YS, Aglio T, Dressler AM, Schramm CM. Factors associated with the development of severe asthma exacerbations in children. *J Asthma.* 2011;48(6):558–64.
- Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):315–23.
- Koschel D, Mailänder C, Schwab Sauerbeck I, Schreiber J. Non-allergic severe asthma: is it really always non-allergic? The IDENTIFY project. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16(1):92.
- Sintobin I, Siroux V, Holtappels G, Pison C, Nadif R, Bousquet J, Bachert C. Sensitisation to staphylococcal enterotoxins and asthma severity: a longitudinal study in the EGEA cohort. *Eur Respir J.* 2019;54(3):1900198.
- Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832–6.
- Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009;64(10):1498–506.
- Lazic N, Roberts G, Custovic A, Belgrave D, Bishop CM, Winn J, et al. Multiple atopy phenotypes and their associations with asthma: similar findings from two birth cohorts. *Allergy.* 2013;68(6):764–70.
- Schatz M, Hsu JW, Zeiger RS, Chen W, Dorenbaum A, Chipps BE, Haselkorn T. Phenotypes determined by cluster analysis in severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(6):1549–56.
- Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, Regamey N, Frith J, Oates T, Tet al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):974–82.
- Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE, et al. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(2):233–41.
- Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: A distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):336–41.
- Amelink M, de Nijs SB, de Groot JC, van Tilburg PM, van Spiegel PI, Krouwels FH, Lutter R, Zwinderman AH, Weersink EJ, ten Brinke A, Sterk PJ, Bel EH. Three phenotypes of adult-onset asthma. *Allergy.* 2013;68(5):674–80.
- Carroll WD, Lenney W, Child F, Strange RC, Jones PW, Whyte MK, Primhak RA, Fryer AA. Asthma severity and atopy: how clear is the relationship? *Arch Dis Child.* 2006;91(5):405–9.
- Murray CS, Poletti G, Ahlstedt S, Soderstrom L, Johnston SL, Custovic A. Probability of hospital admission with acute asthma exacerbation increases with increasing specific IgE antibody levels. *Int J World Allergy Org.* 2007;8(2):270–3.
- Teach SJ, Gill MA, Toggias A, Sorkness CA, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1476–1485.
- De Silva D, Singh C, Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, et al; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy.* 2021;76(5):1493–506.
- Panzer AR, Lynch SV. Influence and effect of the human microbiome in allergy and asthma. *Curr Opin Rheumatol.* 2015;27(4):373–80.
- Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, Desantis TZ, Baek MS, Liu J, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):372–381.
- Del Giacco SR, Bakirtas A, Bel E, Custovic A, Diamant Z, Hamelmann E, et al. Allergy in severe asthma. *Allergy.* 2017;72(2):207–20.
- Kloepfer KM, Lee WM, Pappas TE, Kang TJ, Vrtis RF, Evans MD, et al. Detection of pathogenic bacteria during rhinovirus infection is associated with increased respiratory symptoms and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1301–7.
- Smith-Norowitz TA, Wong D, Kusunruksa M, Norowitz KB, Joks R, Durkin HG, Bluth MH. Long term persistence of IgE anti-influenza virus antibodies in pediatric and adult serum post vaccination with influenza virus vaccine. *Int J Med Sci.* 2011;8(3):239–44.
- Holt PG, Strickland DH, Sly PD. Virus infection and allergy in the development of asthma: what is the connection? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(2):151–7.
- Bachert C, Humbert M, Hanania NA, Zhang N, Holgate S, Buhl R, Bröker BM. Staphylococcus aureus and its IgE-inducing enterotoxins in asthma: current knowledge. *Eur Respir J.* 2020;55(4):1901592.
- Bachert C, Maurer M, Palomares O, Busse WW. What is the contribution of IgE to nasal polyposis? *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(6):1997–2008.
- Denning DW, Pashley C, Hartl D, Wardlaw A, Godet C, Del Giacco S et al. Fungal allergy in asthma—state of the art and research needs. *Clin Transl Allergy.* 2014;4:14.
- Jaakkola MS, Ieromnimon A, Jaakkola JJ. Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(3):642–8.
- O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med.* 2005;5:4.
- Denning DW, O'Driscoll BR, Hogaboam CM, Bowyer P, Niven RM. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur Respir J.* 2006;27(3):615–26.
- Ward GW Jr, Karlsson G, Rose G, Platts-Mills TA. Trichophyton asthma: sensitisation of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. *Lancet.* 1989;1(8643):859–62.
- Kowalski ML, Agache I, Bavbek S, Bakirtas A, Blanca M, Bochenek G, et al. Diagnosis and management of NSAID-Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD)—a EAACI position paper. *Allergy.* 2019;74(1):28–39.
- Bel EH, Ortega HG, Pavord ID. Glucocorticoids and mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2434.
- Custovic A, Sonntag HJ, Buchan IE, Belgrave D, Simpson A,

- Prosperi MCF.** Evolution pathways of IgE responses to grass and mite allergens throughout childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(6):1645–52.
36. **Üzülmez Ö, Kalic T, Breiteneder H.** Advances and novel developments in molecular allergology. *Allergy.* 2020;75(12):3027–38.
37. **Sylvestre L, Jégu J, Metz-Favre C, Barnig C, Qi S, de Blay F.** Component-Based Allergen-Microarray: Der p 2 and Der f 2 Dust Mite Sensitization Is More Common in Patients with Severe Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(2):141–3.
38. **Pillai P, Corrigan CJ, Ying S.** Airway epithelium in atopic and nonatopic asthma: similarities and differences. *ISRN Allergy.* 2011; 29:2011:195846.
39. **Cipriani F, Tripodi S, Panetta V, Perna S, Potapova E, Dondi A, et al.** Early molecular biomarkers predicting the evolution of allergic rhinitis and its comorbidities: A longitudinal multicenter study of a patient cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019;30(3):325–34.
40. **Posa D, Perna S, Resch Y, Lupinek C, Panetta V, Hofmaier S, et al.** Evolution and predictive value of IgE responses toward a comprehensive panel of house dust mite allergens during the first 2 decades of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):541–9.
41. **Wickman M, Lupinek C, Andersson N, Belgrave D, Asaranoj A, Benet M, et al.** Detection of IgE Reactivity to a Handful of Allergen Molecules in Early Childhood Predicts Respiratory Allergy in Adolescence. *EBioMedicine.* 2017;26:91–9.
42. **Nwaru BI, Suzuki S, 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.
43. **Kespohl S, Raulf M.** Mold Sensitization in Asthmatic and Non-asthmatic Subjects Diagnosed with Extract-Based Versus Component-Based Allergens. In: Pokorski M, ed. *Medical Science and Research.* Cham: Springer International Publishing; 2019; pp. 79–89.
44. **Twaroch TE, Curin M, Valenta R, Swoboda I.** Mold Allergens in Respiratory Allergy: From Structure to Therapy. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2015;7(3):205–20.
45. **Pomés A, Glesner J, Calatroni A, Visness CM, Wood RA, O'Connor GT, et al.** Cockroach allergen component analysis of children with or without asthma and rhinitis in an inner-city birth cohort. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;144(4):935–44.
46. **Raulf M.** Component-Resolved and Complementary Tests in the Diagnosis of Occupational Allergy: Advantages and Limitations. *Curr Treat Options Allergy.* 2017;4(2):171–80.
47. **Segundo G, Ribeiro J.** Childhood Asthma Profile in Participants of Asthma Control Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(2):AB207.
48. **Khosravi AR, Bandghorai AN, Moazzeni M, Shokri H, Mansouri P, Mahmoudi M.** Evaluation of *Candida albicans* allergens reactive with specific IgE in asthma and atopic eczema patients. *Mycoses.* 2009;52(4):326–33.
49. **Nelson HS.** The importance of allergens in the development of asthma and the persistence of symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105(6):S628–32.
50. **Triggiani M, De Feo G, Cardamone C, Parente R.** The emerging role of innate immunity in respiratory allergy. *Int Trends Immunol* 2015;3:28–32.
51. **Barlow JL, Peel S, Fox J, Panova V, Hardman CS, Camelo A, et al.** IL-33 is more potent than IL-25 in provoking IL-13-producing nuocytes (type 2 innate lymphoid cells) and airway contraction. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(4):933–41.
52. **Traister RS, Uvalle CE, Hawkins GA, Meyers DA, Blecker ER, Wenzel SE.** Phenotypic and genotypic association of epithelial IL1RL1 to human TH2-like asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(1):92–9.
53. **Gregory LG, Jones CP, Walker SA, Sawant D, Gowers KH, Campbell GA, McKenzie AN, Lloyd CM.** IL-25 drives remodeling in allergic airways disease induced by house dust mite. *Thorax.* 2013;68(1):82–90.
54. **Georas SN, Rezaee F.** Epithelial barrier function: at the front line of asthma immunology and allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(3):509–20.
55. **Walker JA, McKenzie AN.** Development and function of group 2 innate lymphoid cells. *Curr Opin Immunol.* 2013;25(2):148–55.
56. **Redhu NS, Gounni AS.** The high affinity IgE receptor (FcεRI) expression and function in airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013;26(1):86–94.
57. **Gould HJ, Sutton BJ.** IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(3):205–17.
58. **Lynch JP, Mazzone SB, Rogers MJ, Arikatt JJ, Loh Z, Pritchard AL, Upham JW, Phipps S.** The plasmacytoid dendritic cell: at the cross-roads in asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(1):264–75.
59. **Matucci A, Vultaggio A, Maggi E, Kasujee I.** Is IgE or eosinophils the key player in allergic asthma pathogenesis? Are we asking the right question? *Respir Res.* 2018; 8;19(1):113.
60. **Kita H, Kaneko M, Bartemes KR, Weiler DA, Schimming AW, Reed CE, Gleich GJ.** Does IgE bind to and activate eosinophils from patients with allergy? *J Immunol.* 1999;162(11):6901–11.
61. **Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, Bao W, Fowler-Taylor A, Matthews J, Busse WW, Holgate ST, Fahy JV.** Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):583–93.
62. **Ferreira DS, Carvalho-Pinto RM, Gregório MG, Annoni R, Teles AM, Buttignol M, et al.** Airway pathology in severe asthma is related to airflow obstruction but not symptom control. *Allergy.* 2018;73(3):635–43.
63. **Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M.** The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS One.* 2013;8(2):e56015.
64. **Hill DA, Siracusa MC, Ruymann KR, Tait Wojno ED, Artis D, Spergel JM.** Omalizumab therapy is associated with reduced circulating basophil populations in asthmatic children. *Allergy.* 2014;69(5):674–7.
65. **Sharquie IK, Al-Ghouleh A, Fitton P, Clark MR, Armour KL, Sewell HF, Shakib F, Ghaemmaghami AM.** An investigation into IgE-facilitated allergen recognition and presentation by human dendritic cells. *BMC Immunol.* 2013;14:54.
66. **Roth M, Tamm M.** The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(2):152–60.
67. **Takaku Y, Soma T, Nishihara F, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, et al.** Omalizumab attenuates airway inflammation and interleukin-5 production by mononuclear cells in patients with severe allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161 Suppl 2:107–17.
68. **Gill MA, Bajwa G, George TA, Dong CC, Dougherty II, Jiang N, et al.** Counterregulation between the FcεRI pathway and antiviral responses in human plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2010;184(11):5999–6006.
69. **Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC.** Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax.* 2014;69(1):94–6.
70. **Gasser P, Tarchevskaya SS, Gunter P, et al.** The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun.* 2020;11(1):165.
71. **Eyerich S, Metz M, Bossios A, Eyerich K.** New biological treatments for asthma and skin allergies. *Allergy* 2020;75(3):546–60.
72. **Maurer M, Altrichter S, Schmetzer O, Scheffel J, Church MK, Metz M.** Immunoglobulin E-Mediated Autoimmunity. *Front Immunol.* 2018;9:689.
73. **Garn H, Mittermann I, Valenta R, Renz H.** Autosensitization as a pathomechanism in asthma. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1107:417–25.
74. **Bunder R, Mittermann I, Herz U, Focke M, Wegmann M, Valenta R, et al.** Induction of autoallergy with an environmental allergen mimicking a self protein in a murine model of experimental allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2):422–8.
75. **Tedeschi A, Asero R.** Asthma and autoimmunity: a complex but intriguing relation. *Expert Rev Clin Immunol* 2008; 4(6):767–76.
76. **Lassalle P, Joseph M, Ramon P, Dracon M, Tonnel AB, Capron A.** Plasmapheresis in a patient with severe asthma associated with auto-antibodies to platelets. *Clin Exp Allergy* 1990;20(6):707–12.
77. **Mukherjee M, Nair P.** Autoimmune responses in severe asthma. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018; 10(5): 428–47.

Sunki astma vaikystėje

SEVERE ASTHMA IN CHILDHOOD

EGLĖ GINAUČIŪTĖ, LAIMUTĖ VAIDELIENĖ

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Santrauka. Astma yra dažniausia plaučių liga vaikų amžiuje. Daugumai astma sergančių vaikų užtikrinama pakankama ligos kontrolė, skiriant įprastą gydymą, tačiau nuo 3,8 iki 20 proc. jų serga sunkia astmos forma. Sunki astma gali būti skirstoma į sunkiai gydomą astmą, kai yra bloga astmos kontrolė dėl netinkamo gydymo režimo laikymosi, blogos vaistų vartojimo technikos, namuose arba mokykloje esančių alergenų, paciento atsvario, psichologinių ligų, bei į gydymui atsparią astmą, kai astmos kontrolė nepasiekama netgi koregavus išvardytus rizikos veiksnius. 12–30 proc. vaikų po nuodugnaus diagnozės įvertinimo nustatoma kita liga, sukėlusį simptomus, panašius į sunkios astmos. Papildomai įvertinus medikamentų vartojimą ir aplinkos veiksnių įtaką, iš viso apie 30–50 proc. atvejų paaiškėja, kad yra ne sunki, o sunkiai gydoma astma. Veiksmingam sunkios astmos gydymui užtikrinti gali būti svarbu nustatyti astmos endotipą, kuris gali būti eozinofilinis, neutrofilinis ir paucigranulocitinis. Vaikams būdingam eozinofiliniam uždegimui kvėpavimo takuose patvirtinti gali padėti azoto oksido frakcijos nustatymas iškvėptame ore, tuo tarpu eozinofilų kiekio skrepliuose tyrimas vaikams retai būna naudingas. Sunkios vaikų astmos gydymui rekomenduojamas kompleksinis gydymas didelės dozės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų kartu su β_2 adrenoreceptorių agonistais, leukotrienų receptorių antagonistu arba tiotropiu, taip pat vyresniems vaikams rekomenduojama skirti biologinę terapiją ir vengti ilgalaikio sisteminių gliukokortikoidų vartojimo.

Reikšminiai žodžiai: vaikai, sunki astma, vaikų sunkios astmos diagnostika, vaikų sunkios astmos gydymas.

Summary. Asthma is the most common lung disease in children. For most children with asthma, there is a good response to standard treatment. However, from 3.8 to 20% of these children have a severe form of asthma. Severe asthma has been classified into 'difficult to treat asthma', which is defined as poor control due to poor adherence, wrong medication use technique, due to allergens at home or school, the child's overweight, psychological factors, and into 'treatment-resistant asthma' which is defined as difficult asthma despite management of factors mentioned above. After careful assessment of the diagnosis in children, 12–30% the true cause of severe asthma is determined by another disease that caused similar symptoms. After additional assessment of medication use and the impact of environmental factors, a total of about 30–50% severe asthma in children becomes 'difficult to treat asthma'. For treatment of severe childhood asthma could be important to determine the endotype of asthma. There are three endotypes of asthma: eosinophilic inflammation, neutrophilic inflammation, and paucigranulocytic inflammation. Eosinophilic inflammation is most common in children. The confirmation of eosinophilic inflammation may be done by performing nitric oxide fraction in exhaled air test and by confirming allergies. Detecting eosinophils in the sputum is rarely informative for children. For severe asthma in childhood, the combined treatment is recommended high doses of inhaled glucocorticoids together with long-acting beta-agonist, leukotriene receptor antagonist or tiotropium. For older children, it is recommended to use biological therapy and avoid long-term systemic glucocorticoids use.

Keywords: children, severe asthma, diagnostics of severe asthma in children, treatment of severe asthma in children.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.758>

ĮVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų liga, kuria serga įvairaus amžiaus žmonės, tačiau tai dažniausia plaučių liga vaikų amžiuje [1]. Daugumai vaikų ji yra lengvos arba vidutinės eigos ir sėkmingai gydoma įprastiniais medikamentais – mažomis įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) dozėmis. 2008 m. A. Lang ir K.H. Carlsen atlikto tyrimo metu buvo pastebėta, kad 0,5 proc. visų tyrime dalyvavusių naujagimių per 10 metų išsivystė astma, iš jų 4,5 proc. pasireiškė sunki astmos forma [2]. Tarptautinio vaikų astmos ir alerginių ligų tyrimo (angl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, ISAAC) duomenimis, sunkia astma serga 6,9 proc. visų astma

sergančių paauglių (nuo 3,8 proc. Azijoje ir Rytuose Europoje iki 11 proc. šiaurės Amerikoje), o 2–5 proc. vaikų serga atsparia įprastiniam gydymui ligos forma [3, 4]. 2018 m. astmos paplitimas tarp vaikų Europos Sąjungoje buvo ~8,3 proc., iš jų sunkios astmos buvo 10–20 proc. Remiantis 2018 m. Lietuvos informacinės sistemos SVEIDRA duomenimis, Respublikoje sunkia astma galėjo sirgti apie 3,5 proc. astma sergančių vaikų [5].

Vaikams ligos atsparumas gydymui dažnai gali būti reliatyvus dėl neteisingai vartojamų arba nevartojamų medikamentų, netinkamos dozės arba blogai nustatytos diagnozės, todėl svarbu atskirti sunkią, gydymui atsparią astmą nuo sunkiai gydomos astmos [6].

Pulmonologija ir alergologija

SUNKIOS ASTMOS APIBRĖŽIMAS

Pagal Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) ir Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) rekomendacijas astma laikoma sunkia, kai gydymui reikalingos didelės IGK dozės kartu su antru kontroliuojamuoju vaistu arba sisteminiai gliukokortikoidai. Astma yra sunki, jei tokio gydymo reikia, siekiant apsaugoti nuo nekontroliuojamos astmos, arba ji išlieka nekontroliuojama, nepaisant tokio gydymo [1, 2, 8]. Sunkia astma sergančius pacientus galima suskirstyti į dvi kategorijas: vaikus, kuriems yra sunkiai gydoma astma, ir tuos, kurių astma yra gydymui atspari [1, 2].

Sunkiai gydoma astma siejama su bloga astmos kontrole dėl neteisingai nustatytos diagnozės, netinkamo vaistų vartojimo, psichologinių bei aplinkos veiksnių [3]. Kartu su astma vaikai gali turėti ir kitų lėtinių arba ūmių ligų, kurios lemia apsunkintą astmos gydymą.

Gydymui atsparios sunkios astmos atveju simptomai išlieka esant adekvačiam gydymui ir nepaisant prieš tai išvardytų veiksnių valdymo [1, 2].

Pagal 2021 m. Visuotinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) gydymo gaires, norint tinkamai įvertinti sunkią astmą, reikia apibrėžti nekontroliuojamos astmos sąvoką. Astma laikoma nekontroliuojama, jei yra sunkiai valdomi astmos simptomai (dažnai pasireiškia astmos simptomai, simptomai neleidžia naktį miegoti, ribotas žmogaus aktyvumas dėl simptomų) bei yra dažni (≥ 2 k./metus), reikalaujantys geriamųjų gliukokortikoidų (GGK), arba sunkūs, reikalaujantys stacionarinio gydymo, astmos paūmėjimai. Remiantis šiais kriterijais, sunkiai gydoma astma yra astma, kuri nekontroliuojama pacientui vartojant vidutines arba dideles dozes IGK kartu su antru kontroliuojamuoju vaistu (ilgo veikimo β_2 adrenoreceptorių agonistu, IVBA), arba vartojant GKS, arba gydymo veiksmingumui pasiekti reikia didelių vaistų dozių. Šiai kategorijai priskirtų pacientų didžioji dalis turi nekontroliuojamą, astmos eigą sunkinančių rizikos veiksnių, kurie jau minėti anksčiau (neteisingai nustatyta diagnozė, gretutinės ligos, netinkamas vaistų vartojimas, psichologiniai, aplinkos veiksniai). Tuo tarpu gydymui atsparios astmos kategorijai priskiriami pacientai, kurių astma yra nekontroliuojama, nepaisant tinkamo gydymo didelėmis IGK ir IVBA dozėmis bei kontroliuojant visus rizikos veiksnius, arba, kai simptomai pablogėja sumažinus vaistų dozes [8].

Šiuos abu astmos tipus svarbu atskirti vieną nuo kito [1], nes nuo to priklauso paciento gyvenimo kokybė, veiksmingas ligos gydymas, išvengiama nepageidaujamų vaistų poveikių.

Tinkamiausio gydymo parinkimui gali padėti klininių astmos fenotipų bei endotipų įvertinimas.

SUNKIOS ASTMOS KLINIKINIAI FENOTIPAI IR ENDOTIPAI

Astma yra heterogeniška liga, kuri gali turėti daug skirtingų klinikinių išraiškų (fenotipų) ir keletą uždegiminių endotipų [3].

Siekiant pagerinti diagnostikos ir gydymo rezultatus, išskiriama keletas klinikinių vaikų sunkios astmos fenotipų. Dažniausiai minimi: 1) astma su normalia kvėpavimo funkcija ir maža atopijos; 2) astma su blogesne kvėpavimo funkcija, daugiau atopijos, daugiau simptomų ir medikamentų vartojimo; 3) astma, kuomet yra daugiau gretutinių ligų, didelis bronchų hiperaktyvumas (BHR), blogesnė kvėpavimo funkcija, blogas atsakas į gydymą; 4) bloga kvėpavimo funkcija, daugiausia simptomų ir medikamentų vartojimo, tačiau geras atsakas į gydymą IGK su IVBA. Astmos fenotipai pilnai neatspindi visos sunkios astmos vaikams. Skirstymas yra probleminis, nes, pvz., du paskutiniai minėti endotipai ne visai atitinka sunkios astmos apibrėžimą [9, 10]. Bet kokiu atveju vaikų sunkios astmos klinikiniai fenotipai neatspindi biologinių žymenų. Tai tik ligos heterogeniškumo įrodymas [9, 10].

Sunkios astmos gydymui ir ligos kontrolei didesnę reikšmę gali turėti uždegimo kvėpavimo takuose įvertinimas – ligos endotipų nustatymas. Kaip suaugusiesiems, taip ir vaikams išskiriami trys pagrindiniai uždegiminiai astmos endotipai:

- Eozinofilinis, arba kitaip – su Th2 (2 tipo T limfocitais pagalbininkais) susijęs uždegimas (angl. *Th2 high*).
- Neutrofilinis, arba kitaip – su Th2 nesusijęs (angl. *Th2 low*) uždegimas.
- Paucigranulocinis (mišrus) uždegimas [2, 7].

Eozinofilinio uždegimo endotipas apibūdinamas kaip su interleukiniais (IL-25, IL-33, IL-4, IL-5 ir IL-13), užkrūčio liaukos stromos limfopoetinu, Th2 bei natūraliosiomis žudikėmis (angl. *natural killer*, NK) susijęs eozinofilinis uždegimas [1, 2]. Tai dažniausiai vaikams pasitaikantis astmos endotipas. Tokia astma pasireiškia anksti – ikimokyklinio amžiaus vaikams kartu su atopijos paūmėjimu bei sutrikusia plaučių funkcija [3]. Eozinofilinis uždegimas pasižymi geresniu atsaku į gydymą gliukokortikoidais [3].

Antras endotipas – neutrofilinis uždegimas, susijęs su IL-8, IL-17A, IL-2 ir kitų T limfocitų bei epiteliocitų išskiriamų citokinų sukeliama poveikiais [3]. Neutrofilinis endotipas pasireiškia įvairiame amžiuje ir dažniausiai sunkiai gydomas gliukokortikoidais [3]. Šio tipo astmos paūmėjimų dažniausi rizikos veiksniai yra virusai, oro užterštumas, rečiau – alergeni [3].

Trečias endotipas – mišrus granulocitinis atsakas, kai kvėpavimo takų gleivinėje ir sekrete nustatoma ir eozinofilinė, ir neutrofilinė infiltracija. Tai taip pat lemia blogesnį atsaką į gydymą gliukokortikoidais

[3]. Neutrofilinis ir paucigranulocitinis uždegimo endotipai vaikams pasitaiko retai.

Žinant astmos endotipą, galima tiksliau prognozuoti ligos eigą ir pritaikyti tinkamą gydymą. Todėl uždegimo pobūdžiu įvertinti vaikams tenka atlikti nemažai tyrimų.

VAIKŲ SUNKIOS ASTMOS DIAGNOSTIKA

Sunkios astmos diagnozei patvirtinti labai svarbu išsiaiškinti simptomų dažnį, sunkumą bei trukmę, taip pat anksčiau taikytą gydymą ir ligos atsaką į jį, surinkti išsamią šeimos anamnezę [1, 11]. Kitas svarbus žingsnis – kvėpavimo funkcijos tyrimai. Vyresniems nei 5–6 metų vaikams gali būti atliekama spirometrija, jei reikia – su plėtimo mėginiu [1]. Mažesniems vaikams įprasta spirometrija neįmanoma dėl negebėjimo bendradarbiauti. Tačiau jiems ir net kūdikiams gali būti atliekamas kvėpavimo funkcijos tyrimas ramiai kvėpuojant (vertinant funkcinę liekamąją talpą (angl. *functional residual capacity*, FRC), plaučių išsivalymo indeksą (angl. *lung clearance index*, LCI)) bei kvėpavimo takų pasipriešinimo (atsparumo) tyrimai. Svarbu atsiminti, kad net sunkia astma sergantiems vaikams tyrimo metu gali nebūti obstrukcijos požymių ir plaučių funkcija gali būti normali [1]. Spirometrijos metu, nesant bronchų obstrukcijos, vyresniems nei septynerių metų vaikams galima atlikti bronchų provokacinius mėginius su metacholinu arba fiziniu krūviu ir taip įrodyti bronchų hiperreaktyvumą [1]. Viso kūno pletizmografijos tyrimas gali padėti įvertinti plaučių restrikcinius pokyčius ir atmesti kitas plaučių ligas. Universiteto ligoninių Vaikų pulmonologijos centruose šie tyrimai galima atlikti ir kūdikiams, ir mažiems vaikams.

Astmos endotipui įvertinti gali padėti tokie biožymenys, kaip azoto oksido koncentracija iškvėpiamame ore (FeNO). Jos padidėjimas rodo eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą ir koreliuoja su atsaku į gydymą gliukokortikoidais [12, 13]. Skreplių eozinofilija taip pat rodo eozinofilinį astmos endotipą, tačiau vaikai retai atkosti skreplių, todėl tyrimas neatliekamas, priešingai nei suaugusiesiems [14]. Indukuotų skreplių tyrimas rekomenduojamas tik vyresniems vaikams, tačiau jo rezultatai koreliuoja su bronchų hiperreaktyvumu, kvėpavimo funkcijos rodikliais (forsuotu iškvėpimo tūriu per pirmą sekundę, angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) bei atsaku į gydymą gliukokortikoidais [15]. Eozinofilija bendrajame kraujo tyrime ne visada yra susijusi su eozinofilija kvėpavimo takuose, bet geriausiai iš visų tyrimų koreliuoja su skreplių eozinofilija. Tyrimai rodo gerą eozinofilijos kraujyje koreliaciją su astmos sunkumu ir atsaku į gydymą gliukokortikoidais. Be to, eozinofilija yra omalizumabo veiksmingumo žymuo sunkia astma sergantiems vaikams. Vis dėl to vaikų bendrojo kraujo tyrime dažnai nerandama šių pokyčių.

Rekomenduojamas periostino tyrimas vaikams Lietuvoje neatliekamas, tačiau, literatūros duomenimis, jis yra geras kvėpavimo takų epitelyje ir plaučių audinyje esančių fibroblastų biožymuo (IL-4, IL-13). Jo kiekis koreliuoja su BHR, bet gali būti aukštas ir kitų atopinių ligų (alerginio rinito, atopinio dermatito) metu [15, 16].

Alerginiam uždegimui patvirtinti gali būti atliekami alergenams specifinių imunoglobulinų E (IgE) tyrimai ir odos dūrio alerginiai mėginiai įkvėpiamiesiems alergenams. Pastebėta reikšminga šių tyrimų rezultatų koreliacija su BHR ir anti-IgE terapija [3, 15].

Dažnai, ypač mažesniems vaikams, sunkios astmos simptomus gali imituoti kitos įgimtos arba įgytos kvėpavimo takų ligos. Norint sunkią astmą diferencijuoti nuo astmą imituojančių ligų, atliekami instrumentiniai tyrimai: bronchoskopija (dėl saugumo aspektų bei nedidelės diagnostinės vertės bronchoskopijos metu biopsijos atlikti vaikams nerekomenduojama), bronchoalveolinis lavažas, radiologiniai tyrimai. Jais galima nustatyti tokias vaikams būdingas patologijas, kaip kvėpavimo disfunkcija (balso stygų disfunkcija, rijimo sutrikimai, lėtinės mikroaspiracijos, panikos priepuoliai), anatominiai sutrikimai (tracheobronchomaliacija, tracheozofaginė fistulė, kraujagyslinės malformacijos arba tarpuplaučio patologija) [2, 3]. Taip pat svarbu atmesti širdies ligas ir, žinoma, kitas kvėpavimo sistemos ligas (bronchopulmoninę displaziją, cistinę fibrozę, pirminę cilijų diskinezę ir kt.) (1 lentelė) [6]. Todėl dažnai būtini papildomi genetiniai ir chloro jonų kiekio prakaito tyrimai (įtariant cistinę fibrozę), imunologiniai tyrimai, nosies cilijų biopsija arba nosies FeNO tyrimas (įtariant pirminę cilijų diskinezę), kontrastinis tyrimas dėl aspiracijų ir kt. Tai ypač svarbu mažo amžiaus vaikams, kuriems įgimti anatominiai defektai ir genetinės ligos dažnai lemia į sunkią astmą panašius simptomus. Diferencijuojant būtina atkreipti dėmesį į atipinius, vaikų astmai nebūdingus simptomus: psichomotorinio ir fizinio vystymosi atsilikimas, produktyvus kosulys, greitai blogėjanti kvėpavimo funkcija bei atopijos nebuvimas.

1 lentelė. Sunkios astmos simptomų diferencinė diagnostika vaikams [6]

Sunkios astmos simptomų diferencinė diagnostika
<ul style="list-style-type: none">• Bronchopulmoninė displazija• Svetimkūnis kvėpavimo takuose• Cistinė fibrozė• Pirminė cilijų diskinezė• Įgimti ir įgyti imunodeficitai• Hipersensityvinis pneumonitas• Bronhektazės• Obliteruojantis bronchiolitas• Intersticinės plaučių ligos• Jungiamojo audinio ligos• Vaskulitai• Endobrochiniai navikai

Pulmonologija ir alergologija

RIZIKOS VEIKSNIAI, LEMIANTYS BLOGĄ ASTMOS KONTROLĘ

Sunkios astmos gydymas ir kontrolė vaikams kelia daug iššūkių. Įtakos astmos kontrolei ir neveiksmingam gydymui gali turėti keletas veiksnių. Vienas dažniausių – vaistų vartojimo režimo nesilaikymas. Iš vaiko tėvų arba globėjų surinkta anamnezė apie vaistų vartojimą nėra pakankamai objektyvi, norint įvertinti gydymo veiksmingumą. Objektyvesniam vertinimui rekomenduojama patikrinti inhaliuojamųjų medikamentų likusių dozių skaičių arba sverti aerosolinių vaistų buteliukus [1, 3].

Kita priežastis gali būti netaisyklingas vaisto vartojimas. Kiekvieno vizito metu reikėtų patikrinti ir pademonstruoti teisingą inhaliavimo techniką. Inhaliavimo būdą svarbu parinkti pagal vaiko amžių [3, 13]. Vaistams inhaliuoti skirtos tarpinės būtinos vaikams iki septynerių metų amžiaus.

Labai svarbu įvertinti namų aplinkos įtaką, nes daugiau nei 80 proc. mokyklinio amžiaus vaikų, sergančių astma, yra įsijautrinę bent vienam alergenui, su kuriuo gali susidurti namų ir mokyklos aplinkoje. Namų aplinkos aptarimas suteikia galimybę įvertinti nuolatinį alergenų poveikį, pvz., namų dulkių erkių,

pelėsių, naminių gyvūnų alergenų, pelių, tarakonų įtaką, pasyvų rūkymą arba kitus teršalus [17–19]. Ne mažiau svarbi yra ir mokyklos aplinka, nes joje taip pat gali būti alergenų [1, 3, 12]. Tai galima pastebėti, jei astmos simptomai paūmėja mokslo metais arba pagerėja per atostogas [1].

Su astmos paūmėjimais yra susijusios gretutinės ligos. Negydomas alerginis rinitas yra dažnas veiksnys, neleidžiantis gerai kontroliuoti astmos. Įrodyta, kad padidėjęs paciento kūno masės indeksas sukelia dusulį ir didina atsparumą gydymui gliukokortikoidais [18]. Taip pat labai svarbūs yra psichologiniai veiksniai [1, 18]. Įrodyta, kad depresija ir didesnis nerimas lemia blogesni medikamentų vartojimą, sunkina pačią ligos eigą. Buvo manyta, kad gastroezofaginio reflukso liga, sinusitas, obstrukcinė miego apnėja, balso klosčių disfunkcija lemia sunkesnę astmos eigą, tačiau aiškių sąsajų nenustatyta [7, 13, 18].

Esant blogai kontroliuojamiems astmos simptomams, būtinas nuodugnus, pakartotinis diagnozės įvertinimas ir papildomi tyrimai. 12–30 proc. atvejų nustatoma kita liga, kuri sukėlė į sunkią atsmą panašius simptomus [1]. Papildomai įvertinus medikamentų vartojimą ir aplinkos veiksnių įtaką, iš viso apie 30–

2 lentelė. Pakopinis paauglių (>12 metų) astmos gydymas (pagal GINA 2021)

Įvertinti	Pradėti čia, jeigu:	1 pakopa	2 pakopa	3 pakopa	4 pakopa	5 pakopa	
<ul style="list-style-type: none"> Ar patvirtinta diagnozė? Simptomų kontrolė ir rizikos veiksnius (įskaitant kvėpavimo funkciją) Gretutines ligas Inhaliavimo techniką ir kokybę Vaiko ir tėvų lūkesčius 	Uždegimą kontroliuojamieji vaistai ir pirmojo pasirinkimo bronchus plečiamieji vaistai (1 pasirinkimo kelias*) Vartojant IGK-formoterolį kaip bronchus plečiamąjį vaistą mažėja paūmėjimų rizika, lyginant su TVBA	Simptomai trunka <4–5 dienas per savaitę		Kasdieniai simptomai arba prabudimai naktį dėl astmos ≥1 k./sav.	Kasdieniai simptomai arba prabudimai naktį dėl astmos ≥1 k./sav. ir sutrikusi kvėpavimo funkcija		
		Mažos IGK-formoterolio dozės, esant poreikiui		Palaikomasis gydymas maža IGK-formoterolio doze	Palaikomasis gydymas vidutine IGK-formoterolio doze		Pridėti IVMA. Priklausomai nuo astmos fenotipo ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL5R. Apsvarstyti dėl didelės dozės IGK-formoterolio skyrimo
	Bronchus plečiamieji vaistai: mažos IGK-formoterolio dozės, esant poreikiui						
		Uždegimą kontroliuojamieji vaistai ir alternatyvūs bronchus plečiamieji vaistai (2 pasirinkimo kelias) Prieš pradėdant skirti TVBA, įvertinti, ar pacientas tinkamai laikosi kontroliuojamųjų vaistų režimo	Simptomai <2 k./mėn.	Simptomai ≥2 k./mėn. tačiau <4–5 d./sav.	Kasdieniai simptomai arba prabudimai naktį dėl astmos ≥1 k./sav.	Kasdieniai simptomai arba prabudimai naktį dėl astmos ≥1 k./sav. ir sutrikusi kvėpavimo funkcija	
	Esant TVBA poreikiui, kartu vartoti ir IGK	Palaikomasis gydymas maža IGK-formoterolio doze	Palaikomasis gydymas maža IGK-IVBA doze	Palaikomasis gydymas vidutine/didele IGK-IVBA doze	Pridėti IVMA. Priklausomai nuo astmos fenotipo ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL5R. Apsvarstyti dėl didelės dozės IGK-IVBA skyrimo		
Bronchus plečiamieji vaistai: trumpo veikimo β ₂ agonistai pagal poreikį							

*1 pasirinkimo kelias rekomenduojamas, kai pacientas blogai laikosi kasdien vartojamo IGK gydymo režimo, nors simptomai pasireiškia ir retai, nes toks gydymas sumažina sunkių paūmėjimų riziką ir GGK poreikį.

GGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo inhaliuojamasis β₂ adrenoreceptorių agonistas; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; GGK – geriamieji gliukokortikoidai; TVBA – trumpo veikimo β₂ adrenoreceptorių agonistai.

50 proc. atvejų paaiškėja, kad tai yra sunkiai gydoma, o ne sunki astma [16].

SUNKIOS ASTMOS GYDYMAS VAIKAMS

Mažo amžiaus vaikai sunkia astma serga labai retai. Dažniausiai simptomus, panašius į sunkios astmos, jiems lemia kitos genetinės ligos arba anatomiciniai defektai. Vyresnių vaikų astmos pakopinis gydymas pagal 2021 m. GINA rekomendacijas pateikiamas 2 lentelėje.

Atkreipiame dėmesį, kad naujoji GINA rekomenduoja paaugliams anksti pradėti gydymą ilgo poveikio bronchus plečiamaisiais vaistais šalia uždegimą kontroliuojamojo medikamento (mažos dozės IGK). Daugumai vyresnių vaikų gera astmos kontrolė pasiekama gydant mažomis IGK dozėmis be (arba su) IVBA. Tačiau sunkios astmos atveju, kai gydymas mažomis arba vidutinėmis IGK dozėmis yra neveiksmingas, o vaistai vartojami tinkamai, rekomenduojamos didelės IGK dozės kartu su IVBA arba kitais astmos gydymui tinkamais vaistais, pvz., leukotrienų receptorių antagonistais arba tiotropiu bei trumpais GGK kursais [1, 2].

Gydant sunkią astmą, 2021 m. GINA rekomenduoja pirmiausia išsiaiškinti ir pašalinti rizikos veiksnius, galinčius bloginti astmos eigą. Tam užtikrinti svarbus pacientų mokymas, aiškaus gydymo plano sudarymas, tinkamo vaisto vartojimo būdo parinkimas, gretutinių ligų gydymas, kontakto su alergenais mažinimas bei fizinio aktyvumo skatinimas. Jei dar nebuvo skirta, rekomenduojamos didelės IGK dozės ir IVBA. Gydymo veiksmingumas vertinamas po 3–6 mėn. Esant pagerėjimui (nėra klinikinių simptomų, per tą laikotarpį nebuvo paūmėjimų), bandyti mažinti dozes – gydymas pakopa žemyn. Nesant pagerėjimo, astma laikoma gydymui atsparia. Kitame etape svarbu įvertinti, ar astmai būdingas alerginis, eozinofilinis uždegimas. Nepatvirtinus alerginio (Th2 tipo) uždegimo, rekomenduojama skirti ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistus (IVMA), leukotrienų receptorių moduliatorius, mažas dozes GGK. Patvirtinus Th2 tipo uždegimą, rekomenduojama skirti biologinę terapiją – imunoglobulinai prieš anti-IgE (omalizumabas), anti-IL5 (mepolizumabas) arba anti-IL4R (dupilumabas) [8].

Dažniausiai GGK skiriami trumpalaikiam vartojimui esant astmos paūmėjimui. Ilgalais GGK vartojimas susijęs su didėjančia nepageidaujamų poveikių, tokių kaip augimo sustojimas, antinksčių funkcijos slopinimo bei odos ir kaulų metabolizmo sutrikimų rizika.

Sunkios astmos gydymui svarbūs IVBA. Šie vaistai gali būti vartojami nuo 4–5 metų amžiaus [20] ir, vartojant kartu su IGK, žymiai pagerina gydymo rezultatus, todėl padeda išvengti gliukokortikoidų dozės didinimo ir jų sukeltų nepageidaujamų poveikių [3].

IVMA tiotropis, kaip alternatyvaus pasirinkimo vaistas, rekomendacijose įtrauktas apie 10 metų ir rekomenduojamas vaikams nuo 12 metų [1]. Tyrimai

patvirtina, kad, skiriant jį 24 savaites, medikamentas pagerina plaučių funkciją vaikams [1, 18].

Papildomas medikamentas sunkiai astmai gydyti gali būti leukotrienų receptorių antagonistas. Šis vaistas yra įtrauktas į sunkios astmos gydymo gaires, tačiau vaikams jo veiksmingumas, gydant sunkią astmą, neįrodytas [2, 16].

Specifinių alergenų imunoterapija turi teigiamą poveikį gydant lengvą ir vidutinę vaikų astmą. Šio gydymo būdo taikymas vaikams, sergantiems sunkia astma, yra diskutuotinas, nes dauguma tyrimų buvo atlikti taikant monoterapiją, o sunkia astma sergantys vaikai dažniausiai būna įsijautrinę keliems alergenams. Be to, šis gydymo metodas turi būti taikomas, kai pacientas yra ligos remisijoje, o sergant sunkia astma, ją pasiekti būna sunku [6].

Biologinė terapija yra vienas iš inovatyvių ir veiksmingų sunkios astmos gydymo būdų vaikams. Šiuo metu terapija yra nutaikyta į alerginę arba eozinofilinę astmą, kurios patogenezėje svarbūs IgE ir interleukinai. Biologinė terapija skiriama, kuomet neveiksmingas ilgalaikis gydymas didelėmis IGK dozėmis ir sisteminiais gliukokortikoidais [11]. Pirmas biologinis preparatas, patvirtintas vaikų sunkios astmos gydymui, buvo omalizumabas. Jis žymiai sumažino paauglių, sergančių sunkiai gydoma astma, simptomus ir paūmėjimus, taip pat sumažino IGK ir IVBA poreikį [3]. Omalizumabas yra po oda leidžiamas rekombinantinis žmogui pritaikytas monokloninis imunoglobulinas G nukreiptas prieš IgE. Skiriamas vaikams nuo šešerių metų amžiaus [8]. Geriausiai veikia, kai pacientui nustatytas įsijautrinimas ore esantiems įkvepiamiems alergenams ir padidėjęs IgE kiekis kraujyje. Omalizumabas mažina cirkuliuojančių laisvųjų IgE koncentraciją, prisijungdamas prie pastoviosios IgE molekulės srities, neleisdamas laisvam IgE sąveikauti su putliųjų ląstelių, bazofilų ir kitų imunologinių ląstelių IgE receptoriais [1]. Galima skirti vaikams, turintiems ir nosies polipus, lėtinę idiopatinę dilgėlinę [8]. Šiam vaistui nenustatyta pavojingų nepageidaujamų poveikių, anafilaksijos rizika – 0,2 proc. [11].

Dupilumabas yra monokloninis antikūnas prieš alfa IL-4 receptorių subvienetą, kuriuos turi IL-4 ir IL-13. Šis vaistas sunkia astma sergantiems vaikams suretino astmos paūmėjimus, padidino FEV₁. Dupilumabas yra rekomenduojamas pacientams, vyresniems nei 12 metų, sergantiems vidutine arba sunkia astma, kuri yra eozinofilinio endotipo, arba vartojantiems GGK [1].

Mepolizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris tiesiogiai jungiasi su IL-5, dėl to nėra aktyvuojami eozinofilai. Klinikinių tyrimų metu paaugliams vaisto veiksmingumas mažai skyrėsi nuo placebo [11]. Tačiau, pagal GINA 2021 m., vaistas buvo įtrauktas į rekomendacijas ir jį galima skirti vaikams nuo šešerių metų.

Pulmonologija ir alergologija

Mepolizumabas gali pagerinti eozinofilinę granulomatozę su poliangitu bei hipereozinofilinį sindromą [8].

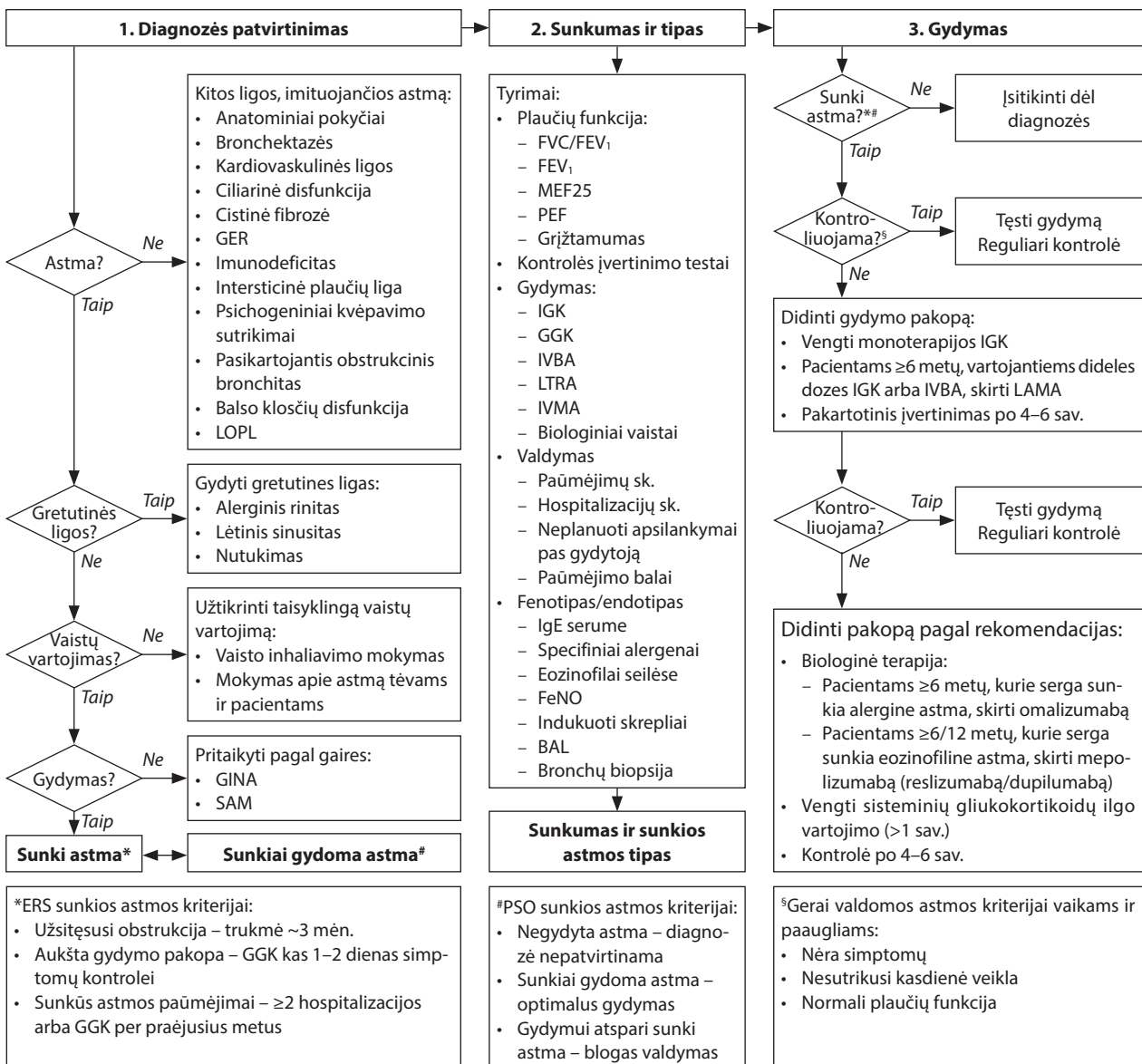
Benralizumabas yra monokloninis antikūnas prieš alfa IL-5 receptorius, kurie yra išreikšti eozinofilų ir bazofilų paviršiuje. Šis vaistas reikšmingai sumažino paauglių ir vyresnių pacientų, sergančių sunkia nekontroliuojama astma, paūmėjimų sunkumą ir astmos simptomus. Pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo astmos paūmėjimas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Kol kas Lietuvoje vaikams medikamento vartojimas nepatvirtintas.

GINA 2021 gairėse biologinės terapijos poveikį rekomenduojama vertinti po 3–4 mėn. nuo gydymo pradžios ir kas 3–6 mėn. tęsiant gydymą. Esant neaiškiam

gydymo veiksmingumui, galima pratęsti vaisto skyrimą iki 6–12 mėn. Nesant poveikio, rekomenduojama keisti į kitą biologinį medikamentą. Skiriant biologinę terapiją ir esant teigiamam efektui, rekomenduojama mažinti GGK, po 3–6 mėn. mažinti inhaliuojamuosius vaistus, tačiau jų visiškai nenutraukti. Biologinę terapiją rekomenduojama tęsti mažiausiai vienerius metus ir mažinti, jei liga gerai kontroliuojama su vidutine doze IGK [8].

Apibendrintos vaikų sunkios astmos ištyrimo ir gydymo pasirinkimo rekomendacijos pateikiamos paveiksle [17].

Gydymo veiksmingumui užtikrinti svarbios ir nemedikamentinės gydymo priemonės bei paciento



Pav. Vaikų ir paauglių sunkios astmos diagnostikos ir gydymo algoritmas (adaptuota pagal Hamelmann E ir kt., 2019) [17]

GINA – Visuotinė astmos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Asthma*); SAM – Sveikatos apsaugos ministerija; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; GER – gastroezofaginis refluksas; IGK – inhaliuojami gliukokortikoidai; GGK – geriamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ adrenoreceptorių agonistai; LTRA – leukotrienų receptorių antagonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai, FeNO – azoto oksido koncentracija iškvėpame ore; BAL – bronchoalveolinis lavažas.

mokymas. Vaikams ir jų tėvams bei globėjams reikalingas struktūrizuotas mokymas apie vaistų vartojimą, inhaliavimo technikas. Tyrimai rodo, kad pacientų mokymas per 6 mėn. pagerina gydymo režimo laikymąsi nuo 20 proc. tiems, kurie gavo tik vaisto receptą, iki 70 proc. tiems, kurie gavo receptą ir mokymus. Tinkamas gydymas, aplinkos veiksnių kontrolė, laikymasis teisingo gydymo režimo ir taisyklingas inhaliatorių naudojimas yra pagrindiniai veiksniai, kurie mažina astmos sunkumą ir gerina ligos kontrolę. Aplinkos veiksnių kontrolėje svarbu atkreipti dėmesį į paauglių rūkymą ir pasyvaus rūkymo galimybę. Tabako dūmų poveikis siejamas su didesniu viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažniu ir astmos paplitimu bei su vaikų astmos paūmėjimų sunkumu.

Sunkios astmos gydymo siekiamybė yra pusiausvyra tarp astmos kontrolės, vaistų nepageidaujamų poveikių ir gyvenimo kokybės.

IŠVADOS

Vaikų sunki astma yra reta, tačiau daug iššūkių kelianti ir multidisciplininės priežiūros reikalaujanti būklė. Jai valdyti svarbu tiksli diagnozė, kruopšti diferencinė diagnostika, gretutinių ligų gydymas, optimalus medikamentinis gydymas, aplinkos bei psichologinių veiksnių kontrolė. Patvirtinus diagnozę ir įsitikinus, kad vaistai, skirti astmai ir gretutinėms ligoms gydyti, vartojami teisingai, ligos valdymas turi būti individualizuotas. Esant poreikiui, sprendžiama dėl papildomo gydymo anticholinerginiais vaistais ir biologine terapija. Sunkios astmos endotipų identifikavimas bei nuo jų priklausančios terapijos parinkimas ateityje galėtų pagerinti gydymo veiksmingumą.

LITERATŪRA

1. **Haktanir Abul M, Phipatanakul W.** Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int.* 2019;68(2):150–7.
2. **Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al.** Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy.* 2008;63(8):1054–60.
3. **Ramratnam SK, Bacharier LB, Guilbert TW.** Severe Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):889–98.
4. **Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, Gaffin JM.** A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):399–408.
5. **Selroos O, Kupczyk M, Kuna P, Łacwik P, Bousquet J, Brennan D, et al.** National and regional asthma programmes in Europe. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):474–83.
6. **Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM.** Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):489–500.
7. **Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al.** Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588.
8. **Global Initiative for Asthma.** Global Strategy for asthma Management and Prevention (2021 update). Cited 2021 Aug 15. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
9. **Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al.** Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):382–9.e1–13.
10. **Fitzpatrick AM, Moore WC.** Severe Asthma Phenotypes – How Should They Guide Evaluation and Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):901–8.
11. **Ahmed H, Turner S.** Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(6):778–87.
12. **Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program.** Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1218–25.
13. **Pike KC, Levy ML, Moreiras J, Fleming L.** Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child.* 2018;103(4):392–7.
14. **Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W.** Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):429–40.
15. **Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, et al.** Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2018;31(2):44–55.
16. **Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
17. **Hamelmann E, Szeffler SJ, Lau S.** Severe asthma in children and adolescents. *Allergy.* 2019;74(11):2280–2.
18. **Maitra A.** Severe Asthma: Challenges and Pitfalls in Management. *Indian J Pediatr.* 2018;85(9):763–72.
19. **Lai PS, Sheehan WJ, Gaffin JM, Petty CR, Coull BA, Gold DR, et al.** School Endotoxin Exposure and Asthma Morbidity in Inner-city Children. *Chest.* 2015;148(5):1251–8.
20. **Micromedex.** Drug Result Page - Quick Answers - Dosing/ Administration - Pediatric Dosing. Cited 2021 Jul 1. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.dbazes.lsmuni.lt/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToHomePage=true#>

Skiepai nuo COVID-19, sergant alerginėmis ligomis, kai skiriamas gydymas biologiniais vaistais

COVID-19 VACCINATION IN PATIENTS RECEIVING BIOLOGICS FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

IEVA BAJORIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Sergant lėtinio uždegimo odos arba kvėpavimo takų ligomis, atopiniu dermatitu, lėtine spontanine dilgėline ar astma, nepageidaujamų ir alerginių reakcijų rizika į skiepus nuo SARS-CoV-2 viruso sukeltos ligos (COVID-19) nepadidėja. Biologiniai vaistai, tokie kaip dupilumabas, omalizumabas, benralizumabas, mepolizumabas, skiriami gydyti sunkios eigos alergines ligas, yra veiksmingi ir saugūs netgi COVID-19 pandemijos akivaizdoje. Sergantiesiems sunkios eigos alerginėmis ligomis ir gydomiems biologine terapija rekomenduojami skiepai nuo COVID-19 vienos savaitės intervalu tarp vaistinių preparatų injekcijų.

Reikšminiai žodžiai: COVID-19, skiepai, alerginių ligų biologinė terapija.

Summary. Patients with chronic inflammatory diseases, atopic dermatitis, chronic spontaneous urticaria and asthma do not have an increased risk to get an allergic reaction after coronavirus disease (COVID-19) vaccination. Systemic therapy with monoclonal antibodies such as dupilumab, omalizumab, benralizumab, mepolizumab, which is used to treat severe allergies and type-2 inflammation is effective and safe even in the presence of COVID-19 vaccination. In conclusion, COVID-19 vaccination with the one-week interval between planned biological treatments should be recommended to patients receiving biological therapy.

Keywords: COVID-19, vaccination, biologic therapy for allergic disease.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.759>

IVADAS

2020 metų kovo 11 d. Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) paskelbė antrojo tipo sunkaus ūminio kvėpavimo sindromo koronaviruso (angl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2*, SARS-CoV-2) ir jo sukeltos ligos (angl. *Coronavirus disease*, COVID-19) pandemiją. Milžiniški sergančiųjų ir mirstančiųjų nuo šios ligos įvairiose šalyse skaičiai, sutrikdytas socialinis ir ekonominis gyvenimas vis dar yra mūsų kasdienybė. Patyrėme, kad viena iš veiksmingiausių priemonių nuo koronaviruso ir jo sukeltos ligos plitimo yra skiepai. Praėjusių metų pabaigoje pradėję masinę skiepijimą jau pastebime gerus šio proceso rezultatus. Nuo to laiko įvairios nacionalinės ir tarptautinės gydytojų specialistų draugijos skelbia skiepijimo rekomendacijas sergant įvairiomis ligomis ir skirtingoms amžiaus grupėms. Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija (angl. *European academy of allergy and clinical immunology*, EAACI) bei jos nariai parengė rekomendacijas apie alerginėmis ligomis sergančiųjų priežiūrą, gydymo alergenų specifine imunoterapija savitumus pandemijos metu, išleido rekomendacijas skiepams alergijos diagnostikos ir gydymo klausimais [1–5]. Šiuo metu šalyje turime galimybę skiepyti keturiais skiepais, kurių

vartojimą sąlyginai patvirtino Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) ir Valstybinės vaistų kontrolės tarnyba (VVKT) – tai du matricinės ribonukleino rūgšties (mRNR) skiepai (Comirnaty, BioNTech ir Spikevax, Moderna) bei nesireplikuojančių virusinių vektorių (pernešėjų) skiepai (Vaxzevria, AstraZeneca bei COVID-19 Vaccine Janssen, Janssen–Cilag) [6–9]. Alerginėmis ligomis sergantieji gali patirti nepageidaujamus poveikius į vaistus, taip pat ir skiepus. Praktinės rekomendacijos, kaip įvertinti riziką, diagnozuoti ir gydyti nepageidaujamas alergines reakcijas į skiepus nuo COVID-19, pateiktos EAACI parengtuose dokumentuose [10]. Ne į visus klausimus atsakyta apie sergančiuosius imuninės sistemos ligomis, esant imuninės sistemos nepakankamumui dėl gydymo imunosupresiniais ir imuninę sistemą moduluojamaisiais vaistais. Tokie medikamentai yra ir monokloniniai antikūnai, kitaip dar vadinami biologiniais vaistais, kuriais gydome sunkios eigos alergines ligas. Tai monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E (IgE) omalizumabas, interleukiną (IL-5) slopinantis benralizumabas ir mepolizumabas, IL-4 ir IL-13 veikimą blokuojantis dupilumabas. Visų skiepų nuo COVID-19 aprašai skelbia, kad skiepų veiksmingumas

imuninės sistemos ligomis sergantiems asmenims gali būti silpnėsnis. Tačiau yra duomenų, jog pacientams, gydytiems terapija prieš B limfocitus rituksimabu arba okrelizumabu, išlieka po skiepų susidaręs antikūnų kiekis, mažiau nei sveikiems asmenims formuojasi antikūnai prieš naujus antigenus [11]. Sergantiesiems imuninės sistemos ligomis, pavyzdžiui, pirminiu humoraliniu arba bendru kintamu imunodeficitu, skiepytiems nuo COVID-19 mRNA skiepais, susidaro tam tikras neutralizuojančių antikūnų kiekis [12].

Alerginių odos ligų gydymas biologine terapija ir skiepai nuo COVID-19

Sunkios eigos atopinis dermatitis ir gydymo antihistamininiais vaistais nepaveikiama lėtinė spontanišė dilgėlinė yra biologinės terapijos objektas. Apibendrintos skiepų nuo COVID-19 rekomendacijos pateikiamos lentelėje [13].

Nėra duomenų, kad, sergant atopiniu dermatitu, kyla didesnė rizika užsikrėsti SARS-CoV-2 virusu ar sirgti sunkesne ir komplikuota COVID-19 forma, nelyginant nutukusiems, cukriniu diabetu ar širdies ir kraujagyslių ligomis sergantiems asmenims. Atopinis dermatitas nėra kontraindikacija skiepams nuo COVID-19, be to, neaišku, ar skiepai, kurie skatina pirmojo tipo T limfocitų imuninę atsaką, galėtų sukelti ligos pablogėjimą. Skiepai nuo COVID-19 sergant atopiniu dermatitu nėra susiję su didesne rizika patirti nepageidaujamas, įskaitant ir alergines, reakcijas į skiepus. Sisteminio poveikio imunosupresantai, kuriais gydomas sunkus atopinis dermatitas (taip pat ir Janus kinazės (JAK) slopintojai), tačiau ne biologinė terapija dupilumabu, gali susilpninti imuninės sistemos atsaką į skiepus [14]. Suprantant atopinio dermatito vystymosi mechanizmus, įvertinant naujų skiepų veiksmingumo ir saugumo duomenis, sergant sunkiu atopiniu dermatitu ir gydant sisteminiais imunosupresiniais vaistais, skiepai nuo COVID-19 yra rekomenduotini. Griežtai vadovaudamiesi ekspertų (nacionalinių draugijų) rekomendacijomis gydytojai praktikai galėtų svarstyti sisteminio atopinio dermatito gydymo korekciją: skiepavimo laikotarpiu skirti mažiausią galimą ligos remisijai palaikyti sisteminio imunosupresanto dozę (pavyzdžiui, 2,5 mg/kg/d. ciklosporino, 1 mg/kg/d. azatioprino arba 7,5 mg/sav. metotreksato), trumpam sustabdyti šių vaistų skyrimą tam, kad pagerintų imuninės sistemos atsaką į skiepus (vienos savaitės pertrauka rekomenduotina gydant JAK slopintojais ir ciklosporinu, dviejų savaitių – vartojant metotreksatą ir azatiopriną) [15]. Šias rekomendacijas reikėtų svarstyti kritiškai ir

atidžiai vertinti kiekvieną sergančio asmens atvejį, nes šiuo metu naudojami skiepai yra skiriami mažiausiai trijų savaitių intervalu, o sumažintas arba nutrauktas sisteminis gydymas sukelia riziką prarasti ligos kontrolę ar nulemti ligos atkrytį. Gydant biologine terapija dupilumabu skiepai nuo COVID-19 yra galimi bet kuriuo laikotarpiu tarp dviejų biologinės terapijos dozių. Jei reikalinga kitokia skiepavimo tvarka, skiepai paskiriami praėjus ne mažiau kaip vienai savaitei po paskutinės biologinio vaisto injekcijos arba prieš vieną savaitę iki kitos biologinio vaisto dozės.

Pacientams, sergantiems lėtine spontanine dilgėline, lyginant su sveikais asmenimis, skiepai nuo COVID-19 nepadidina nepageidaujamų (taip pat ir alerginių) į skiepus rizikos. Tačiau dėl bendros imuninės sistemos stimuliacijos galimas trumpalaikis ligos pablogėjimas. Gausiai vartojami antihistamininiai vaistai šiai ligai gydyti nekeičia imuninio atsako formavimosi po skiepų. Pacientai, kurie gydomi sisteminio poveikio imunosupresantais, geriamaisiais gliukokortikoidais arba ciklosporinu, gali būti paskiepyti bet kuriuo metu. Reikia prisiminti, kad sisteminių imunosupresinių vaistų vartojimas skiepavimo laikotarpiu gali sumažinti imuninės sistemos atsaką į skiepus, jei reikalinga, jį galima įvertinti atliekant specifinių povakcinių antikūnų koncentracijos kraujo serume tyrimą. Gydomi omalizumabu pacientai gali būti skiepijami bet kuriuo metu, išlaikant vienos savaitės intervalą tarp skiepų ir biologinės terapijos injekcijos.

Sunkios astmos gydymas biologine terapija ir skiepai nuo COVID-19 ligos

Sunkios ir nekontroliuojamos astmos gydymui biologinė terapija skiriama kartu su didele įkvepiamojo

Lentelė. Rekomendacijos skiepams nuo COVID-19 alergines ligas gydant biologine terapija (pagal Pfaar O. [13])

Liga	Rekomendacijos skiepams nuo COVID-19	Rekomendacijos skiepams nuo COVID-19 gydant biologine terapija
1 Atopinis dermatitas	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai nuo COVID-19 nedingina alerginių reakcijų rizikos. • Skiepai galimi bet kuriuo metu. • Dėl skiepų galimas trumpalaikis ligos pablogėjimas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai galimi bet kuriuo metu gydant dupilumabu. • Skiepai turėtų būti atlikti tarp dviejų dupilumabo dozių su vienos savaitės intervalu tarp skiepų ir vaisto.
2 Lėtinė spontanišė dilgėlinė	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai nuo COVID-19 nedingina alerginių reakcijų rizikos. • Skiepai galimi bet kuriuo metu. • Dėl skiepų galimas trumpalaikis ligos pablogėjimas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai galimi bet kuriuo gydymo omalizumabu metu. • Rekomenduojamas vienos savaitės intervalas tarp skiepo ir biologinės terapijos dozės.
3 Astma	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai nuo COVID-19 nedingina alerginių reakcijų rizikos. • Skiepai galimi bet kuriuo metu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Skiepai sergantiems sunkia astma ir gydomiems biologine terapija rekomenduojami. • Numatyti vienos savaitės intervalą tarp skiepų ir biologinės terapijos dozės.

Pulmonologija ir alergologija

gliukokortikoido ir ilgo veikiančiu bronchus plečiamuoju β_2 agonistu arba muskarino receptorių antagonistu. Biologiniai vaistais veikia lėtinio kvėpavimo takų uždegimo kaskadą, teigiamai veikia ligos vystymosi grandinę. Galimi skiepijimų ir imunologinių astmos patogenezės mechanizmų tarpusavio poveikiai yra aptariami gydytojų praktikoje, svarstomi mokslininkų. Yra duomenų, kad sunkios astmos gydymas omalizumabu gali padidinti rinovirusinės infekcijos galimybę ir sumažinti priešvirusinę nespecifinę imuninės sistemos atsaką. Vis dėlto, didesnė klinikinių tyrimų dalis rodo, kad pagrindinis uždegimo mechanizmas, sergant astma, yra antrojo tipo T limfocitų ir IL-4, IL-5, IL-13 sukiamas imuninės sistemos atsakas, o biologiniai vaistai yra nukreipti į šiuos uždegimo komponentus. Tačiau nei minėti citokinai, nei IgE antikūnai nedalyvauja imuninės sistemos mechanizme. Taigi, astmos biologinė terapija nesukelia imuninės sistemos slopinimo ir nedidina rizikos sirgti virusine infekcija [16]. Pavieniai sergančiųjų sunkia astma ir gydomų biologine terapija duomenys rodo, kad dupilumabas ir didelės įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės yra saugus ir veiksmingas gydymas netgi sergant COVID-19, tačiau klausimas apie poveikį priešvirusiniams imuninės sistemos mechanizmams išlieka neatsakytas [17]. Kanados alergologų ir klinikinių imunologų draugija pabrėžia, kad skirti biologinį vaistą astmai gydyti ir skiepijimą nuo COVID-19 tą pačią dieną negalima. Rekomenduotinas intervalas tarp dozių turėtų būti ne trumpesnis kaip 72 val.

Taigi, skiepijimai nuo COVID-19, gydant sunkią astmą biologine terapija, yra rekomenduotini ir gali būti atlikti bet kuriuo metu, palaikant vienos savaitės intervalą tarp abiejų vaistinių preparatų.

IŠVADOS

Sergant lėtinio uždegimo odos arba kvėpavimo takų ligomis, tokiomis kaip atopinis dermatitas, lėtinė spontanišė dilgėlinė arba astma, alerginių reakcijų rizika į skiepijimus nuo COVID-19 nepadidėja. Biologiniai vaistai skiriami gydant šias sunkios eigos ligas pasižymi veiksmingumu ir saugumu netgi SARS-CoV-2 viruso, jo sukiamos COVID-19 pandemijos akivaizdoje. Gydymas biologine terapija nėra kontraindikacija skiepijimams nuo COVID-19 ir atvirkščiai, dėl skiepijimų nereikalinga šio gydymo korekcija. Rekomenduojamas vienos savaitės intervalas tarp skiepijimo ir biologinio vaisto injekcijos.

LITERATŪRA

1. Vultaggio A, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, et al. Considerations on biologicals for patients with allergic

disease in times of the COVID-19 pandemic: An EAACI statement. *Allergy*. 2020;75(11):2764–74.

2. Chiricozzi A, Talamonti M, De Simone C, Galluzzo M, Gori N, Fabbrocini G, et al. Management of patients with atopic dermatitis undergoing systemic therapy during COVID-19 pandemic in Italy: Data from the DA-COVID-19 registry. *Allergy*. 2021;76(6):1813–24.
3. Klimek L, Bergmann KC, Brehler R, Pfützner W, Zuberbier T, Hartmann K, et al. Practical handling of allergic reactions to COVID-19 vaccines: A position paper from German and Austrian Allergy Societies AeDA, DGAKI, GPA and ÖGAI. *Allergo J Int*. 2021:1–17.
4. Turner PJ, Ansotegui IJ, Campbell DE, Cardona V, Ebisawa M, El-Gamal Y, et al. COVID-19 vaccine-associated anaphylaxis: A statement of the World Allergy Organization Anaphylaxis Committee. *World Allergy Organ J*. 2021;14(2):100517.
5. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, et al. ARIA-MASK Study Group. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: An ARIA-EAACI statement. *Allergy*. 2020;75(7):1546–54.
6. Comirnaty skiepijimo informacinis lapelis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#product-information-section> (skaityta 2021 08 01)
7. Spikevax skiepijimo informacinis lapelis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax-previously-COVID-19-vaccine-moderna#product-information-section> (skaityta 2021 08 01)
8. Vaxzevria skiepijimo informacinis lapelis. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-COVID-19-vaccine-astrazeneca#product-information-section> (skaityta 2021 08 01)
9. Janssen skiepijimo informacinis lapelis. Internetinė prieiga: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/COVID-19-vaccine-janssen#product-information-section> (skaityta 2021 08 01)
10. Sokolowska M, Eiwegger T, Ollert M, Torres MJ, Barber D, Del Giacco S, et al. EAACI statement on the diagnosis, management and prevention of severe allergic reactions to COVID-19 vaccines. *Allergy*. 2021;76(6):1629–39.
11. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*. 2020;95(14):e1999–2008.
12. Romano C, Esposito S, Donnarumma G, Marrone A. Detection of neutralizing anti-SARS-CoV-2 antibodies in common variable immunodeficiency patients following immunization with mRNA vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021:S1081–1206(21)00523–8.
13. Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, Kleine-Tebbe J, Taube C, Wagenmann M, et al. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologicals) – A Position Paper of the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select*. 2021;5:140–7.
14. Blauvelt A, Simpson EL, Tyring SK, Purcell LA, Shumel B, Petro CD, et al. Dupilumab does not affect correlates of vaccine-induced immunity: a randomized, placebo-controlled trial in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 158–67.e1.
15. Thyssen JP, Vestergaard C, Barbarot S, de Bruin-Weller MS, Bieber T, Taieb A, et al. European Task Force on Atopic Dermatitis: position on vaccination of adult patients with atopic dermatitis against COVID-19 (SARS-CoV-2) being treated with systemic medication and biologics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(5):e308–11.
16. Bousquet J, Jutel M, Akdis CA, Klimek L, Pfaar O, Nadeau KC, et al. ARIA-EAACI statement on asthma and COVID-19 (June 2, 2020). *Allergy*. 2021;76(3):689–97.
17. Bhalla A, Mukherjee M, Radford K, Nazy I, Kjarsgaard M, Bowdish DME, et al. Dupilumab, severe asthma airway responses, and SARS-CoV-2 serology. *Allergy*. 2021;76(3):957–8.

Padidėjęs jautrumas karboplatinai: sėkminga desensibilizacija individualiai pritaikyta schema. Klinikinis atvejis

CARBOPLATIN HYPERSENSITIVITY: SUCCESSFUL PERSONALIZED SCHEME OF DESENSITIZATION. CLINICAL CASE.

JUSTINA ŠEMATONYTĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ, SIMONA KAŠINSKAITĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Padidėjusio jautrumo reakcijos į karboplatiną pasireiškia iki 44 proc. pacientų, gaunančių šį preparatą trečios eilės chemoterapijos metu. Dažniausiai nustatomos greitosios IgE medijuotos (I tipo) padidėjusios jautrumo reakcijos. Norint tęsti gydymą vaistu, kuriam nustatytas įsijautrinimas, atliekama desensibilizacijos procedūra. Šiame straipsnyje pristatomas klinikinis atvejis apie 38 metų amžiaus moterį, kuriai diagnozuota IV stadijos kiaušidžių karcinoma. Gydymo metu pacientei pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija į karboplatiną. Pacientė konsultuota gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo, nuspręsta tęsti chemoterapiją desensibilizuojamąja schema. Tačiau gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui teko didelis iššūkis rasti tinkamą, individualiai pritaikytą schemą. Išplėstinė desensibilizacija suteikė galimybę pabaigti planuojamą chemoterapinį gydymą ir taip pagerinti pacientės gyvenimo kokybę.

Reikšminiai žodžiai: padidėjęs jautrumas karboplatinai, desensibilizacija, kiaušidžių karcinoma.

Summary. Hypersensitivity reactions to carboplatin occur in up to 44% of patients during the third-line chemotherapy treatment. The most common hypersensitivity reactions are IgE-mediated (type I). Desensitization allows patients with drug allergies to receive the sensitizing drug. The article presents the clinical case of a 38-year-old female with stage IV ovarian cancer. Hypersensitivity reactions to carboplatin developed during the treatment. The patient was consulted by an allergist and clinical immunologist. The desensitization of carboplatin was prescribed. However, the allergist and clinical immunologist achieved the challenge to find a successful personalized scheme. Prolonged desensitization provided an opportunity to complete the planned chemotherapy and improve the patient's quality of life.

Keywords: carboplatin hypersensitivity, desensitization, ovarian carcinoma.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.760>

ĮVADAS

Moterų epitelinis kiaušidžių vėžys yra šeštoje vietoje pagal onkologinių ligų pasireiškimo dažnį tarp moterų ir trečioje vietoje, vertinant moterų mirties priežastis nuo vėžio Lietuvoje. Kiekvienais metais Lietuvoje diagnozuojama apie 400 naujų kiaušidžių vėžio atvejų ir fiksuojama apie 280 mirties atvejų [1]. Standartinė chemoterapija epiteliniam kiaušidžių vėžiui gydyti yra kompleksinė, susidedanti iš dviejų citotoksinių vaistų – karboplatinos (kartais cisplatinos) ir paklitakselio. Karboplatina yra vienas iš veiksmingiausių citotoksinių vaistų gydant piktybines ginekologines ligas. Šis preparatas pasižymi mažesniu toksiškumo profiliu nei cisplatiną ir dažnai yra skiriamas pirmos eilės chemoterapiniam gydymui. Įprastai skiriami šeši gydymo kursai [2]. Įsijautrinimas karboplatinai yra nustatomas vis dažniau, o alerginių reakcijų rizika didėja gydant pacientus, kuriems yra nustatomas onkologinės ligos atkrytis arba atsinaujinantys piktybiniai navikai. Įsijautrinimo karboplatinai atveju onkologinės ligos

gydymas tampa dideliu iššūkiu tiek pacientui, tiek visai gydytojų komandai, kurioje turi būti gydytojas alergologas ir gydytojas klinikinis imunologas [3].

PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS VAISTAMS

Padidėjusio jautrumo reakcijos (PJR) vaistams sudaro iki 15 proc. visų nepageidaujamų vaistų reakcijų ir diagnozuojamos daugiau nei 7 proc. populiacijos. Jos gali būti klasifikuojamos pagal reakcijų išsivystymo mechanizmą ir simptomų pasireiškimo laikotarpį [4].

Pagal reakcijos išsivystymo mechanizmą PJR skirstomos į IV tipus pagal Gell ir Coombs: imunoglobulino E (IgE) medijuotas (I tipo), citotoksines, dėl kitų klasių antikūnų (II tipo), imuninių kompleksų susidarymo su vaistu (III tipo) ir kitų imuninės sistemos ląstelių aktyvavimo (IV tipo) reakcijas (1 lentelė) [5]. Dažniausios PJR – IgE medijuotos (I tipo) ir T limfocitų (IV tipo) reakcijos. Citotoksinės (II tipo) ir imuninių kompleksų (III tipo) reakcijos yra retos [6].

Pagal simptomų pasireiškimo laiką reakcijos

Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams tipai (pagal Makrilia ir kt.) [13]

Tipas	Antigenas	Mediatorius	Mechanizmas	Preparatas	Dažniausi simptomai
I	Tirpus antigenas	IgE	Putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija	Karboplatina, cisplatina, oksaliplatina	Niežulys, bėrimas pūkslėmis, anafilaksija
II	Su ląstele arba jos užląstelinio užpildu susijęs antigenas	IgG, IgM	Fagocitų ir NK ląstelių aktyvacija	Oksaliplatina	Hemolizė, trombocitopenija
III	Tirpus antigenas	IgG	Imuniniai kompleksai, fagocitų ir NK ląstelių aktyvacija, komplemento sistema	Oksaliplatina	Lėtinė dilgėlinė, sąnarių skausmas ir proteinerija
IV	Tirpus arba su ląstele susijęs antigenas	T-ląstelės (TH ₁ , TH ₂)	Makrofagų ir eozinofilų aktyvacija, citotoksiškumas	Karboplatina, cisplatina	Vėlyvosios reakcijos, pasireiškiančios po kelių valandų ar net dienų, dažniausiai pasireiškia makulopapuline egzantema

*IgE – imunoglobulinas E; IgM – imunoglobulinas M; IgG – imunoglobulinas G; NK – NK ląstelė, natūralioji žudikė (angl. *Natural killer*); TH₁ – 1 tipo T ląstelės pagalbininkės; TH₂ – 2 tipo T ląstelės pagalbininkės; T ląstelės – T limfocitai.

2 lentelė. Lėtojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams klinikinės išraiškos (Europos Alergologų ir klinikinių imunologų akademijos vaistų alergijos Darbo grupė) [8]

Lėtojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijų vaistams klinikinės išraiškos
Makulopapulinė egzantema
Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
Vaistų sukeltas odos išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>)
Daugiaformė eritema
Stivenso–Džonsono sindromas
Toksinė epidermio nekrolizė
Odos arba sisteminiai vaskulitai
Fiksuotas medikamentinis išbėrimas
Kraujo ląstelių pokyčiai: anemija, neutropenija, trombocitopenija, eozinofilija
Organų pažeidimas: hepatitas, nefritas, nefrozinis sindromas, miokarditas
Bendrieji simptomai: bendras negalavimas, karščiavimas, artritas, limfadenopatija

skirstomos į greitąsias IgE medijuotas (I tipo) ir lėtąsias, ne IgE medijuotas reakcijas. Greitojo tipo reakcijos dažniausiai pasireiškia per 1 val. po vaisto vartojimo, retais atvejais – 1–6 val. laikotarpiu (pvz., jei vaistas buvo geriamas su maistu) [7]. Lėtojo tipo reakcijos pasireiškia vėliau nei po 1 val. nuo vaisto pavartojimo, paprastai dienų – savaičių laikotarpiu (2 lentelė) [8]. Dažniausia lėtojo tipo PJR klinikinė išraiška – makulopapulinė egzantema [9]. Egzistuoja ir retesnės, sunkios, netgi gyvybei pavojingos formos, pvz., vaistų sukeltas odos išbėrimas su eozinofilija ir sisteminiu organų pažeidimu (angl. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*), pūsliniai odos pažeidimai (pvz., Stivenso–Džonsono sindromas, angl. *Stevens Johnson Syndrome, SJS*) arba toksinė epidermio nekrolizė (TEN) [10].

PADIDĖJĘS JAUTRUMAS KARBOPLATINAI

Platinos dariniai (literatūroje dar vadinami platinos druskomis) pirmą kartą susintetinti dar XIX amžiuje,

tačiau klinikinėje praktikoje vėžiui gydyti pradėti vartoti tik 1970 m. Jų veikimo mechanizmas aiškinamas DNR replikacijos slopinimu ir sukeliama ląstelių apoptoze [11]. Platinos dariniai (pvz., karboplatina, cisplatina, oksaliplatina) patvirtinti gydyti daugybę piktybinių navikų: kiaušidžių, pilvaplėvės, šlapimo pūslės, kasos, stemplės, skrandžio, sėklidžių, endometriumo, plaučių. Platinos dariniai taip pat plačiai skiriami gydyti piktybiniams navikams pediatrijoje. PJR skiriant cisplatiną pirmą kartą buvo aprašytos dar aštuntajame dešimtmetyje. Šiuo metu žinoma, jog visi platinos preparatai gali sukelti PJR (3 lentelė) [12, 13].

Nerimą kelia didėjantis jautrumas karboplatinai gydant onkologines ligas. Padidėjęs jautrumas karboplatinai gali pasireikšti lengvomis (pvz., odos paraudimas), vidutinio sunkumo (pvz., visame kūne išplitęs bėrimas pūkslėmis) bei sunkiomis, gyvybei pavojingomis reakcijomis (pvz., bronchospazmo, širdies bei kraujagyslių sistemos pažeidimo, anafilaksijos). Nustatyta, kad daugiau nei 50 proc. pacientų pasireiškia vidutinio sunkumo ir sunkios reakcijos [12].

Įsijautrinimo karboplatinai priešastis nėra pakankamai ištirta. Žinoma, kad pacientams, gydomiems karboplatina, didėja alerginių reakcijų rizika kiekvieno kurso metu. Rizika atsirasti PJR galima jau penkto kurso metu arba kai vaistas skiriamas kas savaitę [14]. Tačiau dažniausiai pacientai įsijautrina pakartotinai gydant atsinaujinusių onkologinę ligą [15]. PJR reakcijų rizika pirmųjų penkių karboplatinų kursų metu yra tik iki 1 proc. [16], tačiau šešto kurso metu išauga iki 6,5 proc. [17]. Taikant antros eilės chemoterapiją (nuo septinto kurso ir toliau), PJR dažnis išauga iki 27 proc. [14], o trečios eilės chemoterapijos metu pasiekia 30–44 proc. [16, 18].

DESENSIBILIZACIJA

Desensibilizacija – tai procesas, kurio metu keičiamas imuninis atsakas į vaistą ir sukeliama laikina vaisto tolerancija. Jos metu vaistas (antigenas) skiriamas palaipsniui, skirtingomis koncentracijomis nuo labai mažos dozės iki bendros toleruojamos kumuliacinės terapinės dozės. Ši procedūra suteikia galimybę pacientams tęsti gydymą vaistu, kurio vartojimas sukėlė PJR. Nutraukus tokio vaisto vartojimą, padidėjęs jautrumas vaistui atsinaujina [19]. Desensibilizacija dažniausiai atliekama esant greitojo tipo IgE medijuotoms reakcijoms [12].

Literatūroje išskiriamos dvi pagrindinės indikacijos atlikti desensibilizaciją. Pirmoji, kai negalima skirti kito alternatyvaus medikamento (pvz., penicilinui alergiška nėščioji, serganti sifiliu, arba atsinaujinusių kiaušidžių vėžiu serganti moteris, esant nustatytam jautrumui platinos preparatams). Antroji, kai vaistas yra veiksmingesnis už kitus alternatyvius medikamentus (pvz., specifiniai antibiotikai sergant cistine fibroze arba tuberkuloze) [19].

Desensibilizacija neturėtų būti atliekama pacientams, sergantiems sunkia nekontroliuojama astma (forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) <70 proc. būtiną dydžio), esant sunkiai kardiologinei patologijai, nestabiliai hemodinamikai. Pacientams, esant inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimui, gydomiems beta adrenoblokatoriais, ir pacientams, anksčiau patyrusiems sunkią anafilaksiją, reikėtų apsvarstyti desensibilizacijos naudą ir rizikos santykį. Anamnezėje buvusios sunkios, gyvybei pavojingos toksinės vaisto reakcijos, vaskulitas, pūslinės odos ligos ir pažeidimai (pvz., Stivenso–Džonsono sindromas) yra absoliučios kontraindikacijos atlikti desensibilizaciją [19].

Desensibilizacija gali būti atliekama įvairiems medikamentams (pvz., nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo, antibiotikams ir kt.), tarp jų ir platinos dariniams. Daugėja mokslinių tiriamųjų darbų, pateikiančių sėkmingas desensibilizacijos schemas [12–15]. Publikuojami klinikiniai atvejai, pateikiantys saugius karboplatinės skyrimo pavyzdžius pacientams, patyrusiems PJR. Desensibilizacijos sėkmė priklauso nuo vaisto dozės, tirpalo koncentracijos ir infuzijos greičio. Literatūroje pateikiama įvairių desensibilizacijos schemų. Jos dažnai būna sudėtingos, reikalaujančios kelis kartus keisti vaisto infuzijos greitį bei tirpalo koncentracijas [15]. Netgi po sėkmingos desensibilizacijos PJR linkusios kartotis. Skiriant chemoterapiją, kai tarp skiriamų kursų yra daugiau nei keturios savaitės, desensibilizacijos procedūra turi būti kartojama kiekvienos infuzijos metu. Desensibilizacijos metu gali pasireikšti PJR, todėl desensibilizaciją turėtų atlikti tik gerai apmokyti medicini-

nos personalas [12]. Neretai gydytojui alergologui ir klinikiniam imunologui tenka apsiginkluoti kantrybe pritaikant veiksmingą desensibilizacijos schemą, tinkančią individualiai pacientui [15].

PADIDĖJUSIO JAUTRUMO PLATINOS PREPARATAMS PATOFIZIOLOGIJA

Tikslus alerginių reakcijų platinos preparatams mechanizmas nėra pakankamai ištirtas. Dažniausiai nustatomos IgE medijuotos reakcijos (I tipo) (3 lentelė) [12, 13, 15]. Esant I tipo PJR, IgE sukelia putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliaciją, lemiančią histamino ir citokinų išsiskyrimą. Šioms reakcijoms būdingi greitai pasireiškiantys reakcijų simptomai, tokie kaip odos niežulys, bėrimas pūkslėmis, bronchospazmas ir kiti. Nors dauguma reakcijų yra susijusios su IgE, tačiau gali pasireikšti ir kitų tipų reakcijos. Pavyzdžiui, II tipo reakcijoms būdinga trombocitopenija ir hemolizė. Nuo platinos darinių vartojimo atsiradęs bėrimas pūkslėmis, sąnarių skausmas ir proteinurija gali būti priskiriamos III tipo PJR. IV tipo reakcijos taip pat galimos platinos preparatams. Šios reakcijos išryškėja po kelių valandų, netgi dieną [13]. Nepaisant turimų duomenų, PJR platinos preparatams lieka neįspėjamos, susijusios su įvairiais imunologiniais ir neimunologiniais mechanizmais [15].

KLINIKINIS ATVEJIS

38 metų pacientė, serganti IV stadijos kiaušidžių karcinoma, kreipėsi į gydytoją alergologą ir klinikinę imunologą dėl įtariamos alergijos karboplatinai. 2018 m. rudenį pacientei buvo atlikta histerektomija ir histologiškai patvirtinta kiaušidžių papilinė serozinė karcinoma. Multidisciplininio konsiliumo sprendimu skirtas pooperacinis gydymas paklitakseliu ir karboplatina (6 kursai) bei biologinė terapija bevacizumabu. 2019 m. žiemą atliktoje krūtinės ląstos, pilvo ir dubens kompiuterinėje tomografijoje nustatytas ligos progresavimas. Pacientė konsultuota gydytojo genetiko,

3 lentelė. Padidėjęs jautrumas platinos preparatams (pagal Makrilia ir kt.) [13]

Preparatas	Dažnis, proc.	Požymiai
Cisplatina	5–20	<ul style="list-style-type: none"> Įvyksta per kelias minutes nuo infuzijos pradžios. Dažniausiai 4–8 kurso metu. Rizika didėja kartu taikant spindulinę terapiją.
Karboplatina	1–44	<ul style="list-style-type: none"> Įvyksta per kelias minutes ar dienas po infuzijos. Mažiau nei 1 proc. atvejų 1–5 kursų metu. 44 proc. atvejų pakartotinai gydant trečios eilės chemoterapija. Daugiau nei pusė visų reakcijų – vidutinio sunkumo arba sunkios.
Oksaliplatina	10–19	<ul style="list-style-type: none"> Įvyksta per kelias valandas nuo infuzijos pradžios. Dažniausiai po 6-to kurso ir vėliau. Dažna anafilaksija.

Pulmonologija ir alergologija

patvirtinta BRCA1 geno mutacija. Dėl ligos progresavimo skirta chemoterapija gemcitabinu ir karboplatina, palaikomasis gydymas olaparibu. Taikant chemoterapiją šia schema, antro kurso metu lašinant karboplatiną, išraudo pacientės veido ir kūno oda, atsirado dusulys. Infuzija buvo sustabdyta, skirtas gydymas antihistamininiais vaistais ir gliukokortikoidais. Pacientė konsultuota gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo, atlikus odos dūrio ir įodinius mėginius, patvirtintas įsijautrinimas karboplatinai (4 lentelė). Buvusi alerginė reakcija vertinta kaip lengva arba vidutinė, rekomenduota skirti karboplatiną desensibilizacine schema (5 lentelė), taikant premedikaciją antihistaminiais vaistais ir gliukokortikoidais. Taikant šią schemą, 2020 m. balandžio mėnesį gydymas pabaigtas sėkmingai. 2020 m. gruodį atliktoje pilvo ir dubens magnetinio rezonanso tomografijoje nustatytas naviko atkrytis, laboratoriniuose tyrimuose – didėjantys vėžio žymenys. 2021 m. sausį pacientei taikyta intraperitoninė hiperterminė chemoterapija (HIPEC). Po HIPEC procedūros pacientei skirtas gydymas trečios eilės chemoterapija karboplatina ir paklitakseliu. Chemoterapinis gydymas tęstas prieš tai rekomenduota desensibilizacine schema, pirmą kursą pacientė toleravo gerai.

Antro kurso metu pradėjus lašinti karboplatiną ta pačia desensibilizacine schema su premedikacija, po 9 min. pacientei pasireiškė pykinimas, pilvo skausmas, hipotenzija (arterinis kraujo spaudimas (AKS) 91/60 mm Hg). Infuzija buvo nutraukta, skirtas gydymas epinefrino injekcija į raumenį, antihistamininiais medikamentais, gliukokortikoidais į veną. Simptomams regresavus, mėginta tęsti desensibilizaciją, tačiau pakartotinai pasireiškė stiprus pykinimas, vėmimas, išryškėjo hipotenzija ir kvėpavimo nepakankamumo simptomai. Pacientė buvo perkelta tolesniam stebėjimui ir gydymui į Intensyviosios terapijos skyrių, kur alerginės reakcijos buvo suvaldytos.

Trečias chemoterapijos kursas skirtas tik monoterapija paklitakseliu. Pacientė pakartotinai konsultuota gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo. Įvertinus naudos ir rizikos santykį, nuspręsta skirti chemoterapiją karboplatina ir paklitakseliu stacionario sąlygomis gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo priežiūroje, taikant išplėstinę desensibilizacinę schemą. Įvertinus ligos anamnezę ir atlikus nuodugnią literatū-

4 lentelė. Pacientei atlikti odos dūrio ir įodiniai mėginiai po išryškėjusių padidėjusio jautrumo reakcijų

	Alerginiai odos mėginiai	
	Odos dūrio	Įodinis
Neigiama kontrolė	Neigiamas	Neigiamas
Histaminas	Teigiamas	–
0,1 mg/l koncentracijos karboplatinos tirpalas	Neigiamas	Teigiamas
1,0 mg/l koncentracijos karboplatinos tirpalas	Neigiamas	–

5 lentelė. Trumpoji keturių žingsnių desensibilizacijos schema

Žingsnis	Desensibilizacijos schema
	Premedikacija skirta 1 val. iki karboplatinos skyrimo
	Gliukokortikoidai (sol. Dexamethasoni 20 mg j. v.) I kartos H ₁ receptorių antagonistai (sol. Clemastini 2 mg/2 ml j. v.) H ₂ receptorių antagonistai (sol. Famotidini 20 mg j. v.)
	Karboplatinos skyrimas
1.	sol. Carboplatini 50 ml/val. per 15 min.
2.	sol. Carboplatini 150 ml/val. per 15 min.
3.	sol. Carboplatini 300 ml/val. per 15 min.
4.	sol. Carboplatini 600 ml/val. per 15 min.

*H₁ – histamino 1 tipo receptorių; H₂ – histamino 2 tipo receptorių; j. v. – vaistas skiriamas į veną.

6 lentelė. Išplėstinė 12 žingsnių desensibilizacijos schema [pagal Lee C. ir kt.] [15]

Žingsnis	Tirpalas	Infuzijos greitis (ml/val.)	Laikas (min.)	Skiriama dozė (mg)	Kumuliacinė dozė (mg)
1.	A	2	15	0,010	0,010
2.	A	5	15	0,025	0,035
3.	A	10	15	0,050	0,085
4.	A	20	15	0,100	0,185
5.	B	5	15	0,250	0,435
6.	B	10	15	0,500	0,935
7.	B	20	15	1,000	1,935
8.	B	40	15	2,000	3,935
9.	C	10	15	5,000	8,935
10.	C	20	15	10,000	18,935
11.	C	40	15	20,000	38,935
12.	C	75	184,4	461,065	500,00
	Desensibilizacijos trukmė = 5,82 val.			Suminė dozė = 500 mg*	

* A, B, C tirpaluose suminė dozė 555 mg. Suminė dozė, skiriama desensibilizacijos metu, yra 500 mg. A tirpalas – mažiausios koncentracijos tirpalas (koncentracija – 0,02 mg/ml, suminė karboplatinos dozė 5,00 mg). B tirpalas – vidutinės koncentracijos tirpalas (koncentracija – 0,20 mg/ml, suminė karboplatinos dozė 50,00 mg). C tirpalas – didžiausios koncentracijos tirpalas (koncentracija – 2,00 mg/ml, suminė karboplatinos dozė 500,00 mg).

ros analizę, buvo pasirinkta 6 val. 12 žingsnių desensibilizacijos schema su premedikacija 12 val., 6 val. ir 1 val. iki karboplatinos skyrimo (6, 7 lentelės) [15].

DESENSIBILIZACIJOS EIGA

Desensibilizacija užtruko ilgiau nei buvo planuota, nes išryškėjus PJR desensibilizacijos schemą reikėjo

koreguoti. Pacientei skirti trijų skirtingų karboplatinės koncentracijų tirpalai, palaipsniui didinant medikamento dozę tirpale (8 lentelė). Infuzija pradėta mažiausios koncentracijos tirpalu (A tirpalas, 0,02 mg/ml, suminė dozė 5 mg), pradedant 2 ml/val. greičiu kas 15 min. didinant greitį iki 20 ml/val. Infuzija su karboplatina skirta automatinio švirkštimo pompa (AŠP). Mažiausios karboplatinės koncentracijos tirpalą pacientė toleravo gerai, nepageidaujamų reakcijų nebuvo. Vėliau tęsta infuzija su 0,20 mg/ml koncentracijos tirpalu (B tirpalas, suminė dozė 500 mg), pradedant 5 ml/val. greičiu kas 15 min. didinant greitį iki 40 ml/val. Infuziją su B tirpalu taip pat pacientė toleravo gerai, neišryškėjo PJR. Didžiausios koncentracijos tirpalas (C tirpalas, 2,00 mg/ml, suminė dozė 500 mg) pradėtas skirti 10 ml/val. greičiu kas 15 min. didinant greitį iki maksimalaus infuzijos greičio (75 ml/val.). Tačiau 30-tą minutę skiriant infuziją maksimaliu greičiu, pacientei atsirado eriteminis bėrimas veido, kaklo, krūtinės, rankų lenkiamųjų paviršių odoje (Pav.), dusulys (arterinio kraujo išotinis deguonimi, matuojant pulsoksimetu (SpO₂) 95 proc. be papildomo deguonies), hipotenzija (AKS 84/50 mm Hg). Infuzija sustabdyta, skirtas gydymas antihistamininiais vaistais ir gliukokortikoidais į veną (sol. Dexametasoni 8 mg), infuzoterapija, būklė aptarta su gydytoju anesteziologu reanimatologu. Po paskirto gydymo palaipsniui regresavo dusulys, hipotenzija, po 50 min. išnyko eriteminis išbėrimas. Po 1 val. pertraukos desensibilizacija tęsta 2,00 mg/ml (C tirpalu) koncentracijos karboplatinės tirpalu 40 ml/val. greičiu. Pacientė infuziją toleravo, simptomai nesikartojė. Infuzijos greitis padidintas iki 50 ml/val., po 20 min. galiausiai pasiektas maksimalus toleruojamas greitis – 60 ml/val. Viso šios desensibilizacijos proceso trukmė – 10 val. 30 min. Pacientei realizuoti šeši kursai trečios eilės chemoterapija karboplatina ir paklitakseliu, taikant išplėstinę 12 žingsnių desensibilizaciją maksimaliu toleruojamu greičiu – 60 ml/val. Daugiau PJR karboplatinai gydymo metu nepasireiškė. 2021 m. vasarą pacientei patvirtintas onkologinės ligos progresavimas, gydymui skirta ketvirtos eilės chemoterapija liposominiu doksorubicinu.

7 lentelė. Skirta premedikacija išplėstinės desensibilizacijos metu

Laikotarpis iki desensibilizacijos	Skirti medikamentai
12 val.	sol. Dexametasoni 20 mg i. v.
6 val.	sol. Dexametasoni 20 mg i. v.
1 val.	sol. Dexametasoni 20 mg i. v.; sol. Clemastini 2 mg i. v. sol. Famotidini 20 mg i. v.; sol. NaCl 0,9 proc. 500 ml i. v.

*i. v. – vaistas skiriamas į veną.

8 lentelė. Tirpalai ir jų koncentracijos, skirtos antros išplėstinės desensibilizacijos metu

Tirpalas	Tirpalo kiekis (ml)	Tirpalo koncentracija (mg/ml)	Dozė tirpale (mg)
A	250	0,02	5,00
B	250	0,20	50,00
C	250	2,00	500,00

* A, B, C tirpaluose – suminė dozė 555 mg. Desensibilizacijos metu skiriama suminė dozė – 500 mg.

A tirpalas – mažiausios koncentracijos tirpalas (koncentracija – 0,02 mg/ml, suminė karboplatinės dozė 5,00 mg).

B tirpalas – vidutinės koncentracijos tirpalas (koncentracija – 0,20 mg/ml, suminė karboplatinės dozė 50,00 mg).

C tirpalas – didžiausios koncentracijos tirpalas (koncentracija – 2,00 mg/ml, suminė karboplatinės dozė 500,00 mg).



Pav. Desensibilizacijos metu pacientei išryškėjęs eriteminis išbėrimas (Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos archyvas, gautas pacientės sutikimas publikuoti nuotrauką)

APTARIMAS

Padidėjęs jautrumas karboplatinai yra vienas iš sunkiausių klinikinių iššūkių gydant pacientus, kuriems nustatomas ligos atkrytis. PJR dažnis išauga iki 27 proc. jau antrosios eilės chemoterapijos metu, o rizika didėja

Pulmonologija ir alergologija

kiekvieno gydymo kurso metu. Dalis PJR gali būti sunkios ir pavojingos gyvybei, todėl privalu žinoti, kaip suteikti skubiąją pagalbą PJR metu [15].

Desensibilizacija yra viena perspektyviausių gydymo priemonių norint sėkmingai tęsti chemoterapiją pacientams, kuriems nustatytas įsijautrinimas skiriamam preparatui. Mokslinėje literatūroje skelbiami duomenys apie desensibilizacijos efektyvumą skiriasi. Ruggiero ir bendraautorių publikuotoje metaanalizėje sėkminga desensibilizacija aprašoma nuo 20 iki 75 proc. atvejų [20]. Rose ir kolegų tyrimo duomenimis, jų rekomenduojamas desensibilizacijos algoritmas yra sėkmingas net iki 90 proc. pacientų [21]. Tačiau Markmanas savo publikacijoje teigia, kad vertėtų kritiškai vertinti skelbiamą desensibilizacijos sėkmę, nes dažniausiai publikuojami mažos imties populiacijos tyrimai ir tik sėkmingi klinikiniai atvejai. Autorius siūlo skirti alternatyvų chemoterapijos preparatą [22].

Nėra apibrėžta konkrečių PJR rizikos veiksnių. Rose tyrimo rezultatai parodė, kad karboplatinės skyrimas kitą, o ne tą pačią dieną kurso su paklitakseliu metu gali sumažinti PJR dažnį [21]. Įrodyta, kad infuzijos greitis yra susijęs su PJR. Standartinę infuziją skiriant lėčiau, 3 val. ilgiau nei įprastai, PJR dažnis tiriamųjų grupėje sumažėjo nuo 21 iki 4 proc. [20]. Sugimoto ir bendraautorių tyrimas atskleidė, kad, skiriant karboplatiną didesne nei 650 mg sumine doze, žymiai išauga PJR rizika [21]. Navo tyrimo rezultatai parodė, kad padidėjęs jautrumas karboplatinai dažnesnis tarp jaunų ir vidutinio amžiaus moterų bei yra dažniausiai nustatomas pacientėms su atsinaujinusia kiaušidžių karcinoma [23]. Tai ir kiti nagrinėjo padidėjusio jautrumo karboplatinai rizikos veiksnius moterims, sergančioms ginekologinėmis onkologinėmis ligomis. Nustatyta, kad padidėjęs jautrumas karboplatinai dažniausiai nustatomas pacientėms, kurioms yra pažengusi kiaušidžių karcinoma (III–IV stadija), esant ascitui, kai reikalinga daugiau chemoterapijos gydymo kursų nei įprastai. Tyrimo rezultatai parodė, kad anksčiau pasireiškusios alerginės reakcijos maistui arba kitiems medikamentams reikšmingai susijusios su PJR skiriant karboplatiną. 36 proc. pacientų, kuriems nustatytos PJR, anamnezėje buvo nustatytas įsijautrinimas ir kitiems medikamentams. Taip pat rezultatai parodė, kad dažniausiai PJR išryškėja 9–12 karboplatinės kurso metu. Skelbiama, kad karboplatinės infuzijos skyrimas mažesniu greičiu ir premedikacija galėtų padėti išvengti galimų PJR [13].

Pateikiama įvairių premedikacijos algoritmų ir metodikų. Dažniausiai premedikacija skiriama gliukokortikoidais (didelėmis dozėmis) į veną, antihistamininiais vaistais, antiemetikais. Neretai skiriami benzodiazepinai (nerimo korekcijai), infuzoterapija

[24]. Visgi vyrauja kontroversiški mokslinių tyrimų duomenys apie premedikacijos įtaką PJR dažniui. Keletas tyrimų parodė, kad skirta premedikacija statistiškai reikšmingai nesumažino PJR dažnio pacientėms su kiaušidžių karcinoma [25, 26]. Kiti autoriai atkreipia dėmesį, kad vertėtų nepamiršti ir apie galimas nepageidaujamas reakcijas skiriant gliukokortikoidus didelėmis dozėmis [27].

Padidėjęs jautrumas karboplatinai nustatomas ne tik moterims, sergančioms onkologinėmis ginekologinėmis ligomis. Skiriant adjuvantinę chemoterapiją gydyti nesmulkiąstelinį plaučių vėžį pat gali pasireikšti PJR, dažniausiai 6–8 kurso metu [28]. Visgi PJR dažnis yra gerokai mažesnis tarp plaučių onkologinėmis ligomis sergančių pacientų. Pacientams, gavusiems septynis arba mažiau karboplatinės kursų, PJR siekia iki 2 proc., tačiau išauga iki 14 proc. aštunto kurso metu [29].

Ruggiero analizavo alergijos karboplatinai dažnį tarp piktybiniais navikais sergančių pediatriinio amžiaus pacientų. Tyrimo rezultatai parodė, kad PJR dažnesnis jaunesnės amžiaus grupės pacientams, mergaitėms, esant teigiamai medikamentinei alerginei anamnezei ir skiriant karboplatinės infuziją kartą per savaitę. Nustatyta statistiškai reikšmingų sąsajų tarp PJR karboplatinai ir naviko lokalizacijos. PJR pediatriinio amžiaus pacientams dažniausiai išryškėja 7–15 karboplatinės infuzijos metu [30]. Trečios eilės chemoterapijos metu PJR dažnis gali siekti net iki 47 proc. [27].

Nustačius įsijautrinimą karboplatinai, tam tikrais atvejais yra galimybė skirti kitą racionalią alternatyvią chemoterapiją (pvz., cisplatiną). Tačiau kryžminio jautrumo tarp trijų platinos preparatų dažnis nėra detalai ištirtas. Siekiant nustatyti galimo kryžminio jautrumo platinos analogams riziką, rekomenduojami odos dūrio mėginiai su karboplatina ir kitu platinos preparatu (pvz., cisplatiną). Posteur ir bendraautorių atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad 45 proc. karboplatinai alergiškų pacientų nustatytas jautrumas oksaliplatinai [31]. Caiado tyrime nustatyta, kad net 59 proc. karboplatinai jautrių tiriamųjų patvirtintas kryžminis jautrumas cisplatinai. Visgi platinos dariniai gali būti stiprūs odos iritantai, todėl galimi klaidingai teigiami diagnostiniai mėginiai [32].

Straipsnyje aprašomo klinikinio atveju metu buvo pasirinkta desensibilizacijos procedūra siekiant tęsti veiksmingiausią prieinamą gydymą, norint prailginti pacientės išgyvenamumą, sukelti kuo mažiau chemoterapinio gydymo sąlygotų nepageidaujamų poveikių. Publikuotų mokslinių tyrimų duomenys patvirtina, kad karboplatina savo terapiniu aktyvumu prilygsta cisplatinai ir sukelia žymiai mažiau nepageidaujamų poveikių (pvz., ototoksiškumą, neurotoksiškumą ir nefrotoksiškumą) gydant pažengusį kiaušidžių vėžį [33].

IŠVADA

Padidėjęs jautrumas karboplatinai yra vienas iš iššūkių gydant pacientes, kurioms nustatytas piktybinio kiaušidžių naviko atkrytis. Padidėjusio jautrumo reakcijų dažnis išauga beveik iki trečdaliao gydymo atvejų antros eilės chemoterapijos metu ir didėja kiekvieno vėlesnio kurso metu. Desensibilizacija tampa gyvybiškai svarbia procedūra siekiant sėkmingai pabaigti planuojamą chemoterapinį gydymą, norint prailginti pacientų išgyvenamumą bei pagerinti gyvenimo kokybę.

LITERATŪRA

1. EUCAN cancer factsheets: ovary <http://eco.iarc.fr/eucan/Country.aspx?ISOCountryCd=440> [žiūrėta 2021-06-01]
2. Goh J, Mohan GR, Ladwa R, Ananda S, Cohen PA, Baron-Hay S. Frontline treatment of epithelial ovarian cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2015;6:1-16.
3. Pandey A, Bhosale B, Pandita V, Singh A, Ghosh J, Ghosh J, et al. Carboplatin hypersensitivity in relapsed ovarian carcinoma: A therapeutic challenge. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2014;35(1):17-20.
4. Kašinskaitė S. Alergija beta laktaminiams antibiotikams. *Alergija, astma, imunologija.* 2020; 43-48
5. Gell P, Coombs R. The classification of allergic reactions underlying disease. In: Gell P, Coombs R, eds. *Clinical Aspects of Immunology.* Oxford: Blackwell Science; 1963.
6. Brockow K. Drug Allergy: Definitions and Phenotypes. Book: Banerji A, Khan DA. *Drug Allergy Testing.* 2018;19-26.
7. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420-37
8. Muraro A, Lemanske RF, Castells M, Torres MJ, Khan D, Simon HU, et al. Precision medicine in allergic disease-food allergy, drug allergy, and anaphylaxis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy.* 2017;72(7):1006-1021.
9. Torres MJ, Mayorga C, Blanca-López N, Blanca M. Hypersensitivity reactions to beta-lactams. In: Martin SF editor. *T lymphocytes as tools in diagnostics and Immunotoxicology.* Basel: Springer; 2014. 165-184.
10. Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, et al. Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergology (AeDA), German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAD), and the Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Select.* 2020;28;4:11-43.
11. Colombo N, Parma G, Bocciolone L, Franchi D, Sideri M, Maggioni A. Medical therapy of advanced malignant epithelial tumours of the ovary. *Forum (Genova).* 2000;10(4):323-32.
12. Charalabopoulos K, Karkabounas S, Ioachim E, Papalimneou V, Syrigos K, Evangelou A, et al. Antitumour and toxic effects on Wistar rats of two new platinum complexes. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(2):129-33.
13. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, Manolopoulos L, Muhammad WS. Hypersensitivity Reactions Associated with Platinum Antineoplastic Agents: A Systematic Review, Metal-Based Drugs, 2010:207084.
14. Choi J, Harnett P, Fulcher DA. Carboplatin desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004; 32(4):137-41.
15. Lee CW, Matulonis UA, Castells MC. Carboplatin hypersensitivity: a 6-h 12-step protocol effective in 35 desensitizations in patients with gynecological malignancies and mast cell/IgE-mediated reactions. *Gynecol Oncol.* 2004, 95(2):370-6.
16. Kook H, Kim KM, Choi SH, Choi BS, Kim HJ, Chung SY, et al. Life-threatening carboplatin hypersensitivity during conditioning for autologous PBSC transplantation: successful rechallenge after desensitization. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21(7):727-9.
17. Sliesoraitis S, Chikhale PJ. Carboplatin hypersensitivity. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(1):13-8
18. Morgan JS, Adams M, Mason MD. Hypersensitivity reactions to carboplatin given to patients with relapsed ovarian carcinoma. *Eur J Cancer.* 1994;(8):1205-6.
19. Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
20. Ruggiero A, Rizzo D, Catalano M, Attinà G, Riccardi R. Hypersensitivity to Carboplatin in Children with Malignancy. *Front Pharmacol.* 2017;12;8:201.
21. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1494-7.
22. Markman M. Letter to editor. *Gynaec Oncol.* 2002;353.
23. Navo M, Kunthur A, Badell ML, Coffler LW, Markman M, Brown J, et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2006; 103(2):608-13.
24. Tai YH, Tai YJ, Hsu HC, Lee SP, Chen YY, Chiang YC, et al. Risk Factors of Hypersensitivity to Carboplatin in Patients with Gynecologic Malignancies. *Front Pharmacol.* 2017;8:800.
25. Akin JM, Waddell JA, Solimando DA. Paclitaxel and Carboplatin (TC) Regimen for Ovarian Cancer. *Hosp Pharm.* 2014;49(5):425-31.
26. Mach CM, Lapp EA, Weddle KJ, Hunter RJ, Burns KA, Parker C, et al. Adjunct Histamine Blockers as Premedications to Prevent Carboplatin Hypersensitivity Reactions. *Pharmacotherapy.* 2016;36(5):482-7
27. Lafay-Cousin L, Sung L, Carret AS, Hukin J, Wilson B, Johnston DL. Carboplatin hypersensitivity reaction in pediatric patients with low-grade glioma: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium experience. *Cancer.* 2008;112(4):892-9.
28. Randall JM, Bharne A, Bazhenova L. Hypersensitivity reactions to carboplatin and cisplatin in non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5(2):E53-7.
29. Tamiya M, Kuhara H, Hirashima T, Kondo Y, Santo M, Morishita N, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum-containing antineoplastic agents for thoracic malignancies. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4525-8.
30. Ruggiero A, Rizzo D, Catalano M, Attinà G, Riccardi R. Hypersensitivity to Carboplatin in Children with Malignancy. *Front Pharmacol.* 2017 12;8:201.
31. Pasteur J, Favier L, Pernot C, Jouve JL, Isambert N, et al. Low Cross-Reactivity Between Cisplatin and Other Platinum Salts. *The journal of clinical immunology and allergology.* 2019; 7(6):1894-1900.
32. Caiado J, Venemalm L, Pereira-Santos MC, Costa L, Barbosa MP, Castells M. Carboplatin, oxaliplatin, and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(5):494-500.
33. Tamiya M, Kuhara H, Hirashima T, Kondo Y, Santo M, Morishita, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum-containing antineoplastic agents for thoracic malignancies. *Anticancer Res.* 2011;31(12):4525-8.

2 tipo kvėpavimo takų uždegimas ir jo slopinimas biologiniais vaistais sergant astma ir lėtine obstrukcine plaučių liga

TYPE 2 AIRWAY INFLAMMATION AND INHIBITION OF BIOLOGICAL DRUGS IN ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

JOLITA PALAČIONYTĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Astma ir lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra uždegiminės kvėpavimo takų ligos, kurių paplitimas visame pasaulyje didėja. Kiekvienai iš šių ligų būdingas heterogeniškumas, tai yra ne tik skirtinga ligos klinikinė eiga, bet ir ligos patogenezė bei atsakas į gydymą. Suprasti astmos ir LOPL heterogeniškumą, nustatyti ligos fenotipą ir endotipą ypač svarbu siekiant individualizuoti šių ligų gydymą. Pastaruoju metu išskirtinis dėmesys skiriamas 2 tipo (angl. type 2) kvėpavimo takų uždegimui, kuriam būdinga eozinofilija. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo nepakankamas valdymas lemia sunkesnę ligos eigą, atsparumą vaistams, dažnus ligos paūmėjimus ir blogesnę gyvenimo kokybę. Nemažai gerai žinomų biologinių žymenų yra susieti su 2 tipo kvėpavimo takų uždegimu, o jų panaudojimas klinikinėje praktikoje yra ypač svarbus. Šioje apžvalgoje pateikiami apibendrinti duomenys apie 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo išsivystymo kelius, biologinių žymenų svarbą ir poreikį, naujausias prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą nukreiptas gydymo galimybes.

Reikšminiai žodžiai: 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas, biologiniai žymenys, astma, LOPL, biologiniai vaistai.

Summary. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease are inflammatory airways diseases with an increasing prevalence worldwide. Each of these diseases is characterized by heterogeneity, that is, not only the different clinical course of the disease but also the pathogenesis of the disease and the response to treatment. To understand the heterogeneity of asthma and COPD, identify the phenotype of the disease and the endotype is particularly important to individualize the treatment of these diseases. Recently, special attention has been paid to type 2 airway inflammation, which is characterized by eosinophilia. Insufficient management of type 2 airway inflammation results in a severe course of illness, resistance to treatment, frequent exacerbations of the disease, and is associated with worse quality of life. A number of well-known biomarkers are associated with type 2 airway inflammation, and their use in clinical practice is essential. This review provides the summarized data on the pathways of the development of type 2 airway inflammation, the importance and need for biomarkers, the latest treatment options for type 2 airway inflammation.

Keywords: type 2 airway inflammation, biomarkers, asthma, COPD, biological drugs.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.761>

IVADAS

Astma ir lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra vienos iš labiausiai paplitusių lėtinių ligų ir vienos iš dažniausių mirties priežasčių pasaulyje. Tai itin opi visuomenės sveikatos problema, dėl kurios ne tik panaudojama nemaža dalis sveikatos priežiūrai skiriamų lėšų, tačiau ir prarandamas sergančiojo produktyvumas bei darbo našumas [1, 2]. Astmos ir LOPL gydymas ilgą laiką nesikeitė. Manoma, kad tai sąlygojo gana lėta šios srities mokslo pažanga. Astmos ir LOPL gydymo gairėse rekomenduota gydymą parinkti remiantis ligos klinicine eiga bei sunkumu. Tik vėliau pastebėjus, kad kai kuriems sergantiesiems būdingi dažni ligos paūmėjimai, pradėta domėtis šių ligų patogenezė, kvėpavimo takų uždegimo tipų charakteristikomis, o tai sąlygojo geresnį supratimą apie

astmos ir LOPL heterogeniškumą. Taip daugiau nei prieš 10 metų atsirado fenotipo ir endotipo sąvokos [3, 4]. Fenotipu apibrėžiamos ligos klinikinės išraiškos, o endotipu – patofiziologiniai mechanizmai ląsteliniame ir molekulininiame lygmenyje. Individualizuotas šių ligų gydymas turi būti parenkamas ne tik pagal klinikinę eigą, bet atsižvelgiant ir į endotipą [5].

Lėtinis kvėpavimo takų uždegimas yra betarpiškai susijęs su astmos ir LOPL patogenezė ir laikomas vienu iš esminių patofiziologinių mechanizmų. Pagal vyraujančią uždegimo patogenezinį kelią ir jame dalyvaujančius citokinus išskiriami 2 tipo ir ne 2 tipo (angl. *non-type 2*) endotipai [6–8], o vertinant skrepliuose vyraujančių ląstelių kiekį – eozinofilinis, mišrus granulocitinis, neutrofilinis ir paucigranulocitinis endotipų potipiai (1 lentelė) [9].

Sergantiesiems astma dažniausiai nustatomas 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas [10]. Kalbant apie sergančiuosius LOPL, ilgą laiką manyta, kad jų kvėpavimo takuose vyrauja neutrofilinis uždegimas ir tik vėliau pastebėta, kad maždaug 10–40 proc. atvejų kraujyje ir kvėpavimo takuose aptinkamas didesnis eozinofilų kiekis [4].

Tai leido daryti prielaidą, kad daliai sergančiųjų LOPL taip pat būdingas 2 tipo imuninis atsakas ir 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas.

2 tipo kvėpavimo takų uždegimas apibrėžiamas kaip 2 tipo citokinų lemiamas uždegimas, kuriam būdingas padidėjęs eozinofilų kiekis – eozinofilija. Dėl šios priežasties dažnai galima išgirsti „eozinofilinio uždegimo“ terminą, o pagal tai ligos dažnai vadinamos eozinofiline astma ir eozinofiline LOPL. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas gali vykti dviem skirtingais patogeneziniais keliais – per Th2 (angl. *T helper cells type 2*, Th2) arba įgimtas 2 tipo limfoidines ląsteles (angl. *type 2 innate lymphoid cells*, ILC2). Abiejų patogenezinių kelių aktyvinimui būtini citokinai – interleukinas (IL)-33, IL-25 ir užkrūčio stromos limfopoetinas (angl. *thymic stromal lymphopoietin*, TSLP). Šie citokinai inicijuoja tarpląstelinio signalo perdavimą į Th2 ir ILC2, todėl vadinami aliarminais. 2 tipo citokinams priklauso IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13. Pabrėžtini IL-4, IL-5 ir IL-13, nes šių citokinų funkcija ypač svarbi inicijuojant uždegiminį atsaką, T limfocitų pagalbininkų (angl. *T helper cells type 2*, Th2) ląstelių ir eozinofilų vystymąsi [11]. Atpažinti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą padeda 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo biologiniai žymenys: kraujo eozinofilų kiekis, skreplių eozinofilų kiekis, IgE kiekis kraujo serume, Fe_{NO} kiekis iškvėpiamame ore ir periostino koncentracija, astma, LOPL. Atlikta daugelis tyrimų, kurie parodė šių biologinių žymenų svarbą ne tik sergant astma, bet ir LOPL. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas pasireiškia intensyvesniais ligos simptomais, sunkesne ligos eiga, dažnesniais ir sunkesniais ligos paūmėjimais, o visa tai blogina gyvenimo kokybę. Taip pat paskatino kurti ir išbandyti naujas eozinofilinės astmos ir LOPL gydymo galimybes [13, 14].

Šiame straipsnyje apžvelgsime 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo vystymosi kelius,

1 lentelė. Išskiriami endotipai [modifikuota pagal 9]

Endotipai	2 tipo		Ne 2 tipo	
	Eozinofilinis	Mišrus granulocitinis	Neutrofilinis	Paucigranulocitinis
Eozinofilų kiekis skrepliuose	>3 proc.	>3 proc.	≤3 proc.	≤3 proc.
Neutrofilų kiekis skrepliuose	<64 proc.	>64 proc.	≥64 proc.	≥64 proc.

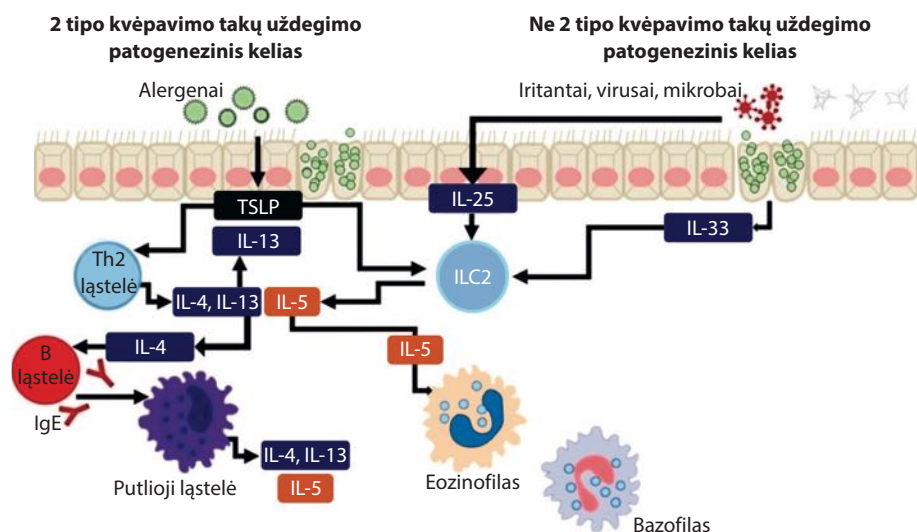
biologinių žymenų svarbą bei naujas prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą nukreipto gydymo galimybes.

METODAI

Apžvalgoje pateikiama informacija, gauta iš laisvai prieinamų mokslinių periodinių leidinių „Clarivate Analytics Web of Science“, „Scopus“ ir „Springerlink“ duomenų bazėse. Informacija buvo surinkta naudojant Nacionalinio biotechnologijų informacijos centro (NCBI) „PubMed“ ir PMC, „Google Scholar“ bei „Wiley Online Library“ paieškos sistemas. Informacijai rinkti buvo vartojami šie raktiniai žodžiai: 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas, eozinofilai, imunoglobulinas (Ig) E, azoto monoksido frakcija iškvėpiamame ore (Fe_{NO}), serumo periostino koncentracija, astma, LOPL.

2 TIPO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO IŠSIVYSTYMO KELIAS

Kvėpavimo takai nuolat kontaktuoja su iritantais, virusais ir mikrobais. Epitelio ląstelės yra pirmasis gynybos barjeras, apsaugantis kvėpavimo takus nuo žalingo aplinkos poveikio. Reaguojant į šiuos išorinius veiksnius, epitelio ląstelės išskiria daug biologiškai aktyvių medžiagų, kurios svarbios aktyvinant uždegimines ląsteles ir inicijuojant uždegiminį atsaką. Epitelio ląstelių išskiriami citokinai IL-33, IL-25 ir TSLP vadinami aliarminais. Šie aliarminai inicijuoja



1 pav. 2 tipo ir ne 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo patogeneziniai keliai [modifikuota pagal 10]

Ig – imunoglobulinas; IL – interleukinas; ILC2 – įgimtos 2 tipo limfoidinės ląstelės; Th2 – 2 tipo T limfocitai pagalbininkai; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

tarpląstelinio signalo perdavimą į Th2 ir ILC2, taip skatina IL-4, IL-5 ir IL-13 išsiskyrimą. Šie citokinai aktyvina eozinofilopoezę ir lemia eozinofiliją [15, 16].

2 tipo kvėpavimo takų uždegimas gali vykti dviem skirtingais patogeneziniais keliais – per Th2 arba ILC2 (1 pav.) [10]. Pirmuoju atveju uždegimas vadinamas 2 tipo uždegimu (angl. *Th2 high*), antruoju atveju – ne 2 tipo uždegimu (angl. *Th2 low*) [13]. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo metu kvėpavimo takus paveikus alergenui ir iš epitelio ląstelių išsiskyrus aliarminams, dendritinėms ląstelėms pateikia T limfocitų pagalbininkų žymenį (angl. *cluster of differentiation, CD4+*) naiviesiems T limfocitams pagalbininkams (angl. *naive helper T cells, Th0*) ir sužadina jų diferenciaciją į Th2 ląsteles. Šios ląstelės migruoja į kvėpavimo takų epitelį ir pogrėivį, kuriuose išskiria įvairius 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinus (daugiausiai IL-4, IL-5, IL-13) [17]. Ne Th2 kvėpavimo takų uždegimo atveju kvėpavimo takus paveikus iritantomis, virusams arba mikrobams ir iš epitelio ląstelių išsiskyrus aliarminams, aktyvuojamos ILC2 ląstelės. Šios ląstelės gamina daug 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinių (IL-5 ir IL-13), kurie skatina eozinofilų gamybą, aktyvumą, judėjimą ir palaiko eozinofilinį uždegimą [11, 12].

2 tipo kvėpavimo takų uždegimo metu išskiriami citokinai vaidina svarbų vaidmenį vystantis astmai ir LOPL [3, 4]. IL-4 yra vyraujantis 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinas, kuris yra vienas svarbiausių 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo patogenezėje [18]. Šis citokinas, kartu su IL-13 skatina plazmines ląsteles gaminti IgE. IgE jungiasi prie putliųjų ląstelių bei bazofilų ir taip sukelia vietines alergines reakcijas [19]. Itin reikšmingas IL-5 vaidmuo, nes jis yra vienas iš pagrindinių citokinių, turinčių poveikį eozinofilams [20]. Įrodyta, kad IL-5 yra labai svarbus formuojantis, bręstant ir išgyvenant eozinofilams. IL-5 stimuliuoja eozinofilų gamybą kaulų čiulpuose, taip pat eozinofilų bei bazofilų aktyvumą ir judėjimą. Tokiu būdu palaikomas eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas, kuris ilgainiui sąlygoja struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius. Dėl šios priežasties IL-5 pasirenkamas kaip prioritetas taikinyse eozinofilijai mažinti [21].

EOZINOFILŲ STRUKTŪRA IR JŲ BIOLOGINIS VAIDMUO ESANT 2 TIPO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMUI

Vyraujant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui, pagrindinis vaidmuo ligos patogenezėje tenka eozinofilams, kurie taip pat turi poveikį kitoms uždegiminėms ląstelėms [5]. Eozinofilai yra galutinai diferencijuoti granulinių turintys leukocitai, kurie gaminami kaulų čiulpuose [22]. Sveikiems asmenims eozinofilų susidaro nedaug, todėl ir sisteminėje kraujotakoje jų cirkuliuojantis kiekis nėra didelis [23]. Eozinofilai kraujyje gyvena nuo 16 iki 36 val., migruoja į audinius – nuo dviejų iki penkių

dienų [24], o veikiant citokinams, jų išgyvenamumas gali prailgti iki 1–2 savaičių. Migravusios į audinius, šios ląstelės aktyviai reguliuoja įvairius imuninius atsakus, išskirdamos biologiškai aktyvias medžiagas [25]. Eozinofiluose paprastai yra apie 200 morfologiškai skirtingų citoplazminių granulijų, kuriose yra daug toksiškų baltymų ir kitų mediatorių, kurie sustiprina uždegiminį atsaką ir sukelia audinių pažeidimus [26]. Šiose ląstelėse sintezuojami daugiau kaip 35 rūšių citokinių, chemokinių ir augimo veiksnių [23]. Eozinofilų išskiriami uždegimą skatinamieji mediatoriai pažeidžia epitelį, skatina kraujagyslių išsiplėtimą, lygiųjų raumenų susitraukimą, padidėjusią gleivių sekreciją, o tai yra susiję su kvėpavimo takų hiperreaktyvumu [27]. Įrodytas glaudus ryšys tarp eozinofilijos ir plaučių funkcijos blogėjimo, labiau išreikštų simptomų, ligos paūmėjimų tiek eozinofilinės astmos, tiek eozinofilinės LOPL atveju, todėl eozinofilų skaičiaus mažinimas yra 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo slopinimo prioritetas [28, 29]. Eozinofilų proliferaciją, brendimą, aktyvaciją ir išgyvenamumą daugiausia kontroliuoja IL-5, todėl, siekiant mažinti eozinofiliją, IL-5 pasirenkamas kaip gydymo taikinyse [27].

2 TIPO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO BIOLOGINIAI ŽYMENYS

Geresnis supratimas apie astmos ir LOPL heterogeniškumą bei jų fenotipus ir endotipus, skirtingas šių ligų atsakas į skiriamą gydymą paskatino ieškoti biologinių žymenų, kurie padėtų nustatyti ligos fenotipą ir (arba) endotipą bei parinkti tinkamiausią gydymą [19]. Tirta daug biologinių žymenų, tačiau tik keletas iš jų naudojami klinikinėje praktikoje [30]. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui priskiriami šie penki biologiniai žymenys: kraujo eozinofilų kiekis, skreplių eozinofilų kiekis, IgE kiekis kraujo serume, Fe_{NO} kiekis iškvėpiamame ore ir periostino kiekis kraujo serume. Šie biologiniai žymenys ypač svarbūs nustatant ligos fenotipą bei endotipą ir prognozuojant atsaką į gydymą, kuris nukreiptas prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą [12]. Deja, nė vienas iš nurodytų biologinių žymenų nėra patikimas ir visi turi savo trūkumų. Biologinių žymenų kiekis gali kisti priklausomai nuo paros laiko, įtakos tyrimo rezultatams gali turėti paciento svoris, alergenu poveikis, vartojami vaistai, infekcija, rūkymas, be to biologinių žymenų kiekio nustatymui reikia specializuotos įrangos [31]. Dėl šių priežasčių vieno biologinio žymens tyrimas netikslingas [32]. Siekiant padidinti šių tyrimų jautrumą ir specifiškumą bei geriau atpažinti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, rekomenduojama tirti ne mažiau dviejų biologinių žymenų. Rekomenduojama nepasikliauti vienkartinio tyrimo atsakymu, o jį kartoti. Keleto biologinių žymenų derinys ir jų pakartotinis tyrimas gali būti naudingi atrenkant pacientus ir numatant gydymo, nukreipto

prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, veiksmingumą [33]. Biologiniams žymenims keliami reikalavimai, kad jie būtų informatyvūs, lengvai išmatuojami ir nereikalautų daug kaštų [19].

Šiuo metu naudojami 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo biologiniai žymenys:

- **Kraujo eozinofilų kiekis.** Tai daugiausia ištirtas ir plačiausiai klinikinėje praktikoje naudojamas biologinis žymuo [31]. Eozinofilai gaminami kaulų čiulpuose, veikiant IL-3, IL-5 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojamajam veiksniai (angl. *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) [34]. Eozinofilų kiekio kraujyje nustatymas yra minimaliai invazyvus, lengvai prieinamas, paprastai ir greitai atliekamas tyrimas, kuriam nereikalinga specializuota įranga [31]. Viršutinė eozinofilų normos riba gali skirtis pagal įvairių laboratorijų vertes. Siekiant nuspėti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, ribine verte laikomas 150 eozinofilų mikrolitre kiekis [35]. Eozinofilų kiekis kraujyje yra svarbus nustatant ligos endotipą bei fenotipą [36], parenkant individualizuotą gydymą bei prognozuojant atsaką į biologinius vaistus [31].
- **Skreplių eozinofilų kiekis.** Eozinofilų kiekio nustatymas skrepliuose reikalauja specializuotos įrangos ir patirties turinčių darbuotojų, todėl gali būti atliekamas tik specializuotuose centruose. Be to, šiam tyrimui reikalingi skrepliai, o jų surinkimas kai kuriems pacientams itin sudėtingas arba visai negalimas [31]. Eozinofilų kiekis skrepliuose įprastai sudaro <1,1 proc. visų ląstelių, o >3 proc. eozinofilų kiekis laikomas kliniškai reikšminga ribine verte, siekiant nuspėti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą ir parinkti optimaliausią gydymą [37]. Skreplių eozinofilų kiekis taip pat svarbus nustatant ligos endotipą ir parenkant individualizuotą gydymą. Skreplių eozinofilų kiekis priklauso nuo kraujo eozinofilų kiekio [38].
- **Bendrojo IgE kiekis kraujo serume.** Bendrojo IgE kiekio kraujyje nustatymas yra lengvai prieinamas, minimaliai invazyvus, paprastai ir greitai atliekamas tyrimas, kuriam nereikalinga specializuota įranga [31]. IgE gamina plazminės ląstelės, veikiant IL-4 ir IL-13 [19]. Šio biologinio žymens kiekis kraujo serume yra svarbus atrenkant alerginę astma sergančius pacientus, kuriems galimas prieš IgE nukreiptas gydymas ir sprendžiant dėl anti-IgE antikūno omalizumabo dozės bei vaisto skyrimo dažnio. Omalizumabas skiriamas pacientams, kurių IgE kiekis kraujo serume svyruoja 30–1500 IU/l ribose. Esant didesniai IgE kiekiui, omalizumabas neskiriamas, nes nepakanka duomenų dėl rekomenduotinos šio vaisto dozės [31].

- **Fe_{NO} kiekis iškvėpiamame ore.** Fe_{NO} kiekio nustatymas iškvėpiamame ore yra neinvazinis, greitai atliekamas ir nedaug paciento pastangų reikalaujantis tyrimas, rodantis 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą [31]. Azoto monoksidą (NO) gamina kvėpavimo takų epitelio ląstelės, eozinofilai ir makrofagai fermentui azoto oksido sintazei aminorūgštį L-argininą paverčiant į L-citruliną [5]. Ribine verte, siekiant nustatyti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, laikomas 25 ppb Fe_{NO} kiekis [31]. Šio biologinio žymens kiekis didėja proporcingai intensyvėjant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui, todėl Fe_{NO} matavimas naudingas ne tik nustatant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą ir vertinant jo intensyvumą, bet ir numatant ligos eigą bei biologinių vaistų veiksmingumą, slopinant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą [12, 39]. Nors Fe_{NO} kiekį didina rūkymas, kvėpavimo takų infekcija, fizinė veikla, o panaudojimą riboja įrangos ir paties tyrimo kaina, šį tyrimą vertėtų dažniau įtraukti į kasdienę klinikinę praktiką [31].
- **Periostino kiekis kraujo serume.** Periostino kiekio kraujyje nustatymas yra minimaliai invazyvus ir greitai atliekamas tyrimas. Šis biologinis žymuo gaminamas fibroblastų, epitelio ir endotelio ląstelių, veikiant IL-4 ir IL-13 [40, 41]. Periostino kiekis kraujyje priklauso nuo amžiaus: vaikams yra didesnis nei suaugusiesiems ir viršija 50 ng/l, o esant intensyviai vaiko augimui (nuo gimimo iki dvejų metų ir nuo 11 iki 15 metų), viršija 100 ng/ml. Periostino kiekį mažina rūkymas, o didina gretutinės ligos, kaip, atopinis dermatitas, lėtinis rinosinusitas, alerginis konjunktyvitas [42]. Dėl šių trūkumų periostino naudojimas klinikinėje praktikoje ribotas, o dažniau tiriamas atliekant mokslinius tyrimus [43].

Vykdomi klinikiniai tyrimai, ieškant naujų biologinių žymenų, kurie būtų svarbūs 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo patogenezėje [5]. Manoma, kad daugelis biologiškai aktyvių medžiagų, kurios dalyvauja astmos ir LOPL patogenezėje, galėtų būti biologiniais žymenimis [44]. Vienos svarbiausių biologiškai aktyvių medžiagų, dalyvaujančių kvėpavimo takų uždegime, yra citokinai, kurių priskaičiuojama apie 50 [45]. Esant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui, ypač svarbūs Th2 ir ILCS ląstelių gausiai išskiriami citokinai: IL-4, IL-5 ir IL-13 bei epitelio gaminami citokinai: IL-25, IL-33, TSLP. Šių citokinų kiekio kraujo serume nustatymas gali nuspėti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą, tačiau kol kas minėti citokinai naudojami tik atliekant mokslinius tyrimus ir nėra paplitę klinikinėje praktikoje [46]. Paminėtinas ir kraujo serumo eotaksinų CCL11 ir CCL17 vaidmuo 2 tipo uždegimo patogenezėje, nes jie didina eozinofilų chemotaksį ir skatina jų telkimąsi plaučiuose. Pastebėta, kad šių eotaksinų koncentracija kraujyje padidėja,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

sergant uždegiminėmis kvėpavimo takų ligomis, o kartu su kitais 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo biologiniais žymenimis gali būti informatyvūs sprendžiant apie 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo intensyvumą [47]. Atlikti tyrimai parodė eozinofilų granulėse esančių biologiškai aktyvių baltymų: eozinofilų katijoninio baltymo (angl. *eosinophil cationic protein*, ECP), eozinofilų peroksidazės (angl. *eosinophil peroxidase*, EPO), eozinofilų baltymo X (angl. *eosinophil protein X*, EPX) ir iš eozinofilų kilusio neurotoksino (angl. *eosinophil derived neurotoxin*, EDN) naudingumą nustatant 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą. Pagal šių baltymų kiekį galima nuspėti ligos sunkumą, nes didėjant šių baltymų kiekiui, didėja uždegimo intensyvumas [48]. Apibendrinus galima teigti, kad šiuo metu vykdoma naujų biologinių žymenų paieška. Tikimasi surasti tokių biologinių žymenį, kurio ištyrimas būtų paprastas, pigus, o rezultatai kuo tiksliau leistų nuspėti 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą ir jo intensyvumą.

2 TIPO KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO SLOPINIMAS

Nuo seno astmos ir LOPL gydymo tikslas buvo kvėpavimo takų uždegimo slopinimas [49]. Šio uždegimo mažinimui vartojami įkvėpjamieji gliukokortikoidai (IGK). Nepaisant jų skyrimo kartu su bronchus plečiamaisiais vaistais, daliai pacientų nepavyksta pasiekti pakankamo gydymo veiksmingumo ir išvengti ligos paūmėjimų. Ligai paūmėjus, dažnai tenka vartoti sisteminius gliukokortikoidus, kurie sukelia nepageidaujamas vaisto poveikis. Dėl šios priežasties pradėta ieškoti naujų gydymo galimybių [13].

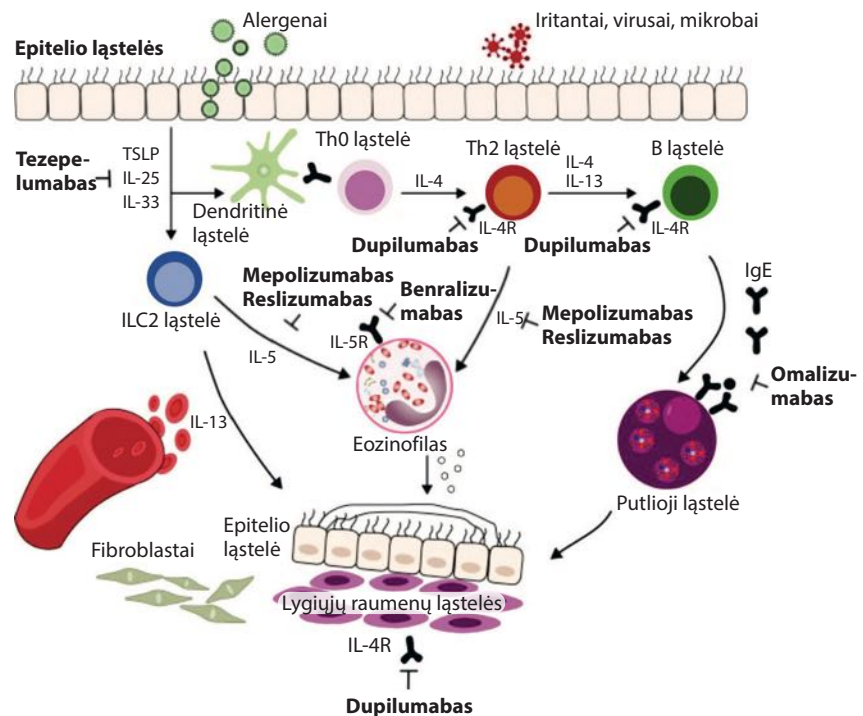
Supratimas apie astmos ir LOPL patogenezę pradėjo keistis prieš du dešimtmečius. Tuo metu atsirado daugiau žinių apie 2 tipo kvėpavimo takų uždegimą bei biologinius žymenis, kurie gali padėti šį uždegimą atpažinti. Visa tai paskatino domėtis gydymo galimybėmis, atlikti klinikinius tyrimus su monokloniniais antikūnais, nukreiptais prieš 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo citokinus ir jų receptorus [50]. Šiuo metu klinikinėje praktikoje 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo slopinimui patvirtinti ir tiriami biologiniai vaistai pateikiami 2 pav. [51].

2003 m. patvirtintas prieš IgE nukreiptas monokloninis antikūnas omalizumabas sunkiai

alerginei astmai gydyti. Klinikiniai tyrimai įrodė klinikinį omalizumabo veiksmingumą mažinant astmos simptomus ir IGK poreikį, gerinant plaučių funkciją, retinant ligos paūmėjimus ir vizitus dėl astmos į gydymo įstaigas, gerinant astmos kontrolę ir gyvenimo kokybę [52].

Prieš du dešimtmečius vykdytų klinikinių tyrimų su mepolizumabu rezultatai nuvylė. Mepolizumabas sumažino eozinofilų kiekį kraujyje, tačiau neturėjo teigiamo klinikinio poveikio retinant ligos paūmėjimus. Manoma, kad taip atsitiko dėl astmos heterogeniškumo ir tiriamųjų populiacijos, nes pacientai nebuvo atrinkti pagal ligos sunkumą ir eozinofilų kiekį kraujyje ir (arba) skrepliuose [53]. Vėliau pradėta vykdyti tiriamųjų atranka. Pasirinkti pacientai, kuriems nepaisant skiriamo gydymo didelėmis IGK dozėmis, per metus diagnozuoti mažiausiai du ligos paūmėjimai ir kurių eozinofilų kiekis kraujyje ≥ 300 eozinofilų mikrolitre ir (arba) skreplių eozinofilų skaičius ≥ 3 proc. Šiuose klinikuose tyrimuose įrodytas mepolizumabo veiksmingumas retinant astmos paūmėjimus, mažinant sisteminių gliukokortikoidų vartojimą ir gerinant gyvenimo kokybę [54–59].

Pirmieji klinikiniai tyrimai su reslizumabu taip pat nebuvo sėkmingi. Reslizumabas sumažino eozinofilų kiekį kraujyje ir (arba) skrepliuose, tačiau neturėjo teigiamo klinikinio veiksmingumo retinant ligos paūmėjimus. Tik vėliau atkreiptas dėmesys į tiriamųjų populiaciją, t. y. pacientus, atrinkus pagal ligos sunkumą ir eozinofilų kiekį kraujyje ir (arba) skrepliuose, III fazės



2 pav. 2 tipo kvėpavimo takų uždegimo slopinimas biologiniais vaistais [modifikuota pagal 51]

IL – interleukinas; IL-4R – interleukino 4 receptorius; IL-5R – interleukino 5 receptorius; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas.

klinikiniuose tyrimuose įrodytas reslizumabo klinikinis veiksmingumas retinant astmos paūmėjimus [60]. Šis vaistas Lietuvoje klinikinėje praktikoje nėra taikomas.

III fazės klinikiniuose benralizumabo veiksmingumo tyrimuose dalyvavo sunkia eozinofiline astma sergantys pacientai. Rezultatai įrodė benralizumabo veiksmingumą retinant ligos paūmėjimus ir mažinant sisteminių gliukokortikoidų vartojimą [61–65].

Atliekant III fazės klinikinius tyrimus su dupilumabu, nustatytas reikšmingas sunkių astmos paūmėjimų retėjimas. Didesnis dupilumabo poveikis, retinant astmos paūmėjimus, nustatytas tiriamiesiems, kuriems pradinio vertinimo metu rastas didesnis kraujo

eozinofilų, IgE ir Fe_{NO} kiekis. Klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad, skiriant dupilumabą, reikšmingai pagerėja plaučių funkcija ir gyvenimo kokybė [66–68]. Įvertinus atliktus klinikinius tyrimus, įrodytas dupilumabo klinikinis veiksmingumas gerinant plaučių funkciją, retinant astmos paūmėjimus sergantiesiems astma su 2 tipo kvėpavimo takų uždegimu, kuriems liga nepakankamai kontroliuojama, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis su kitu kontroliuojamuoju vaistu [69]. Šis vaistas Lietuvoje klinikinėje praktikoje nėra taikomas sergantiesiems astma.

Tezepelumabas – biologinis vaistas, kuris Europos vaistų agentūros nėra patvirtintas taikyti klinikinėje

2 lentelė. Biologinių vaistų sunkiai astmai gydyti charakteristikų santrauka

Biologinis vaistas	Veikimo mechanizmas	Europos vaistų agentūros registracijos data	Terapinės indikacijos (patvirtintos Europos vaistų agentūros)	Dozavimas ir vartojimo būdas, laikymo sąlygos
Omalizumabas	Jungiasi su kraujyje cirkuliuojančiu IgE ir neleidžia jam jungtis su didelio afiniteto IgE receptoriumi, todėl sumažėja laisvojo IgE kiekis	2005 m.	Kaip papildomas gydymas šešerių metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia nuolatinė alergine astma, kurių odos dūrio mėginys yra teigiamas arba kuriems <i>in vitro</i> padidėjęs jautrumas įkvepiamiesiems alergenams, kurių plaučių funkcija yra pablogėjusi (FEV ₁ <80 proc. normos)*, kuriems dažnai kartojasi simptomai dieną arba pažadina naktį, kuriems dokumentuota daug sunkių astmos paūmėjimų, nepaisant kasdien vartojamų didelių IGK ir IVBA dozių	Omalizumabo dozė apskaičiuojama pagal paciento kūno svorį (kg), IgE kiekį kraujyje ir gali svyruoti nuo 75 iki 600 mg Skiriamas kas 2–4 savaites Leidžiamas į žastų, šlaunų arba pilvo poodę
Mepolizumabas	Jungiasi su IL-5 ir neleidžia jam jungtis prie IL-5 receptoriaus α subvieneto, todėl slopinamas IL-5 biologinis aktyvumas	2015 m.	Kaip papildomas gydymas šešerių metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia gydymui atsparia eozinofiline astma	12 metų ir vyresniems pacientams skiriama dozė 100 mg, 6–11 metų – 40 mg Skiriamas kas keturias savaites Leidžiamas į žastų, šlaunų arba pilvo poodę
Reslizumabas	Jungiasi su IL-5 ir neleidžia jam jungtis prie IL-5 receptoriaus α subvieneto, todėl slopinamas IL-5 biologinis aktyvumas	2016 m.	Kaip papildomas gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, kuriems liga nepakankamai kontroliuojama, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis su kitu kontroliuojamuoju vaistu	Reslizumabo dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį (3 mg/kg) Skiriamas kas keturias savaites Leidžiamas į veną
Benralizumabas	Jungiasi prie IL-5R α subvieneto ir neleidžia IL-5 jungtis prie IL-5R, todėl slopinamas IL-5 biologinis aktyvumas. Taip pat jungiasi prie FcγRIII receptorių, esančių ant natūraliųjų žudikių (angl. <i>Natural killer</i> , NK), todėl sukeliama eozinofilų ir bazofilų apoptozė	2018 m.	Kaip papildomas palaikomasis gydymas suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, kuriems liga nepakankamai kontroliuojama, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis kartu su IVBA	Skiriama dozė 30 mg Pirmos trys dozės skiriamos kas keturias savaites, vėliau – kas aštuonias savaites Leidžiamas į žastų, šlaunų arba pilvo poodę
Dupilumabas	Jungiasi prie 1 tipo IL-4R α subvieneto ir prie 2 tipo IL-4R ir IL-13R α subvienetų, todėl slopinamas IL-4 ir IL-13 biologinis aktyvumas	2019 m.	Kaip papildomas palaikomasis gydymas 12 metų ir vyresniems pacientams, sergantiems sunkia astma su 2 tipo kvėpavimo takų uždegimu, kuriam būdingas padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje ir (arba) padidėjęs Fe _{NO} kiekis, kuriems liga nepakankamai kontroliuojama, nepaisant gydymo didelėmis IGK dozėmis su kitu kontroliuojamuoju vaistu	Pradinė skiriama dozė 400–600 mg, vėliau 200–300 mg Skiriamas kas dvi savaites Leidžiamas į žastų, šlaunų arba pilvo poodę

Fe_{NO} – azoto monoksidas iškvepiamame ore; Ig – imunoglobulinas; IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IL – interleukinas; IL-4R – interleukino 4 receptorius; IL-5R – interleukino 5 receptorius; IL-13R – interleukino 13 receptorius. * kriterijus neprivalomas 6–11 metų amžiaus pacientams

Moksliniai darbai ir apžvalgos

praktikoje. Preliminarūs IIB fazės klinikinių tyrimų rezultatai rodo tezepelumabo veiksmingumą mažinant ligos simptomus, gerinant plaučių funkciją, retinant ligos paūmėjimus, prailginant laiką iki pirmo ligos paūmėjimo ir gerinant gyvenimo kokybę sergantiesiems astma. Vykdomi II ir III fazės klinikiniai tyrimai siekiant įvertinti tezepelumabo veiksmingumą ir saugumą [70]. Kadangi tezepelumabas jungiasi prie aliarmino TSLP, blokuojamas ir 2 tipo, ir ne 2 tipo uždegimas, o tai lemia platesnį tezepelumabo terapinį poveikį, lyginant su anksčiau minėtais prieš citokinus ir jų receptorių nukreiptais biologiniais vaistais [71].

Europos vaistų agentūros patvirtinti biologiniai vaistai sunkiai astmai gydyti pateikiami 2 lentelėje [72].

Naujai sukurti biologiniai vaistai sergantiesiems astma padeda pasiekti ligos kontrolę, retina ligos paūmėjimus, padeda išvengti nepageidaujamo sisteminių gliukokortikoidų poveikio, kuriuos neretai tenka vartoti ligai paūmėjus [13]. Dėl šių priežasčių biologinių vaistų sukūrimas prilyginamas sunkios astmos gydymo perversmui [73, 74].

Kalbant apie LOPL, daliai sergančiųjų šiuo metu skiriamas standartinis gydymas nėra pakankamai veiksmingas mažinant ligos simptomus, gerinant plaučių funkciją ir retinant ligos paūmėjimus. Nepaisant skiriamos trigubos terapijos, trečdaliui pacientų nepasiekama LOPL kontrolė [75]. Dėl šios priežasties siekiama biologinius vaistus pritaikyti ir sergantiesiems LOPL. Tikimasi, kad pacientams, kuriems būdingas 2 tipo kvėpavimo takų uždegimas, šie vaistai gali būti veiksmingi gydant LOPL kaip ir gydant astmą [76].

Pirmasis biologinis vaistas, kurio poveikis tirtas sergantiesiems LOPL, buvo mepolizumabas. Atlikus 2 III fazės mepolizumabo klinikinius tyrimus, kurių pirminė vertinamoji baigtis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis per metus, pastebėta, kad šis biologinis vaistas 18–20 proc. suretina LOPL paūmėjimus. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis, tai yra laiką iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, vieno iš klinikinių tyrimų rezultatai įrodė mepolizumabo klinikinį veiksmingumą prailginant šį laiką, o kito – rezultatai buvo kliniškai nereikšmingi. Vertinant kitas vertinamąsias baigtis – tai paūmėjimų, kai pacientui reikia gydymo Skubiosios pagalbos skyriuje arba stacionare, dažnį ir sergančiųjų LOPL gyvenimo kokybę, kliniškai reikšmingų skirtumų vartojant mepolizumabą ir lyginant su placebo nebuvo [75]. Šiuo metu vykdomi dar 2 III fazės klinikiniai tyrimai, kurių pabaiga numatoma 2023 m.

Tuo tarpu atlikus 2 III fazės klinikinius tyrimus su benralizumabu, kurių pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis per vienerius metus ir LOPL paūmėjimų retinimas, benralizumabo veiksmingumas nebuvo kliniškai reikš-

mingas. Vertinant antrines vertinamąsias baigtis – tai plaučių funkciją prieš bronchus plečiamuosius vaistus ir gyvenimo kokybę, benralizumabo veiksmingumas taip pat nebuvo kliniškai reikšmingas. Atsižvelgiant į šias pirmines ir antrines vertinamąsias baigtis bei jų rezultatus, tolesnė kitų vertinamųjų baigčių rezultatų analizė nebuvo skelbiama, nes negalėjo būti laikoma statistiškai reikšminga [77]. Šiuo metu analizuojamos galimos šių klinikinių tyrimų nesėkmės priežastys. Manoma, kad tai galėjo nutikti dėl ne visiškai tinkamai atrinktos tiriamųjų populiacijos.

Dupilumabas taip pat tiriamas kaip galimas biologinis vaistas sergantiesiems LOPL. Šiuo metu atliekamas III fazės klinikinis tyrimas, kurio tikslas – įvertinti dupilumabo veiksmingumą, saugumą ir toleravimą sergantiesiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL ir esant ≥ 300 eozinofilų kraujo mikrolitre. Dar tęsiamas pacientų įtraukimas, o numatoma tyrimo pabaiga 2023 m. [78].

Klinikinis tyrimas šiuo metu atliekamas ir su tezepelumabu. IIA fazės tyrimo tikslas – įvertinti tezepelumabo veiksmingumą ir saugumą gydant sergančiuosius vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL. Numatoma tyrimo pabaiga 2023 m. [79].

IŠVADOS

Astmos ir LOPL patogenezėje svarbus vaidmuo tenka 2 tipo kvėpavimo takų uždegimui. Pagerėjęs supratimas apie šio uždegimo išsivystymą, biologinių žymenų įdiegimas į klinikinę praktiką ir sėkmingas biologinių vaistų taikymas sukėlė perversmą gydant astmą ir atvėrė kelią tolesniems LOPL tyrimams.

Gauta 2021 08 06

Priimta 2021 08 26

LITERATŪRA

1. Kaplan A, van Boven JFM, Ryan D, Tsiligianni I, Bosnic-Anticevich S, Group REGAW. GINA 2020: Potential impacts, opportunities, and challenges for primary care. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9(4):1516-9.
2. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global initiative for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. The 2020 GOLD science committee report on COVID-19 and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203(1):24-36.
3. Dunican EM, Fahy JV. The role of type 2 inflammation in the pathogenesis of asthma exacerbations. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 Suppl 2:S144-9.
4. Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: progress to precision medicine. *Eur Respir J.* 2019; 54(2).
5. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019; 56(2):219-33.
6. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13:3341-8.
7. Fehrenbach H, Wagner C, Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.* 2017; 367(3):551-69.
8. Aghasafari P, George U, Pidaparti R. A review of inflammatory mechanism in airway diseases. *Inflamm Res.* 2019; 68(1):59-74.
9. Tliba O, Panettieri RA, Jr. Paucigranulocytic asthma: uncou-

- pling of airway obstruction from inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(4):1287-94.
10. **David B, Bafadhel M, Koenderman L, De Soyza A.** Eosinophilic inflammation in COPD: from an inflammatory marker to a treatable trait. *Thorax*. 2021; 76(2):188-95.
 11. **Henry EK, Inclan-Rico JM, Siracusa MC.** Type 2 cytokine responses: regulating immunity to helminth parasites and allergic inflammation. *Curr Pharmacol Rep*. 2017; 3(6):346-59.
 12. **Robinson D, Humbert M, Buhl R, Cruz AA, Inoue H, Korom S, et al.** Revisiting type 2-high and type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy*. 2017; 47(2):161-75.
 13. **Fahy JV.** Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15(1):57-65.
 14. **Pavord ID, Corren J.** Biomarkers of type 2 airway inflammation in airway disease: and then there were two. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; 8(8):2640-2.
 15. **Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY.** Role of IL-25, IL-33, and TSLP in triggering united airway diseases toward type 2 inflammation. *Allergy*. 2020; 75(11):2794-804.
 16. **Porsbjerg CM, Sverrild A, Lloyd CM, Menzies-Gow AN, Bel EH.** Anti-alarmins in asthma: targeting the airway epithelium with next-generation biologics. *Eur Respir J*. 2020; 56(5).
 17. **Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD.** Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016; 15(1):35-50.
 18. **Kleinjan A.** Airway inflammation in asthma: key players beyond the Th2 pathway. *Curr Opin Pulm Med*. 2016; 22(1):46-52.
 19. **Bhakta NR, Woodruff PG.** Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011; 242(1):220-32.
 20. **Zhu J.** T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015; 75(1):14-24.
 21. **Cai T, Qiu J, Ji Y, Li W, Ding Z, Suo C, et al.** IL-17-producing ST2(+) group 2 innate lymphoid cells play a pathogenic role in lung inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 143(1):229-44 e9.
 22. **Weller PF, Spencer LA.** Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(12):746-60.
 23. **Davoine F, Lacy P.** Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol*. 2014; 5:570.
 24. **Park YM, Bochner BS.** Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2010; 2(2):87-101.
 25. **O'Sullivan JA, Bochner BS.** Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(2):505-17.
 26. **Ueki S, Tokunaga T, Fujieda S, Honda K, Hirokawa M, Spencer LA, et al.** Eosinophil etosis and dna traps: a new look at eosinophilic inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016; 16(8):54.
 27. **Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ.** Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9:CD010834.
 28. **Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D.** Analysing the eosinophil cationic protein--a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir Res*. 2011; 12:10.
 29. **Narendra DK, Hanania NA.** Targeting IL-5 in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019; 14:1045-51.
 30. **Kunc P, Fabry J, Lucanska M, Pecova R.** Biomarkers of bronchial asthma. *Physiol Res*. 2020; 69(Suppl 1):S29-S34.
 31. **Narendra D, Blixt J, Hanania NA.** Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol*. 2019; 46:101332.
 32. **Nixon J, Newbold P, Mustelin T, Anderson GP, Kolbeck R.** Monoclonal antibody therapy for the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease with eosinophilic inflammation. *Pharmacol Ther*. 2017; 169:57-77.
 33. **Coumou H, Bel EH.** Improving the diagnosis of eosinophilic asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10(10):1093-103.
 34. **Simon HU, Yousefi S, Germic N, Arnold IC, Haczk A, Karaulov AV, et al.** The cellular functions of eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020; 181(1):11-23.
 35. **Brusselle G, Pavord ID, Landis S, Pascoe S, Lettis S, Morjaria N, et al.** Blood eosinophil levels as a biomarker in COPD. *Respir Med*. 2018; 138:21-31.
 36. **Nagase H, Ueki S, Fujieda S.** The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2020; 69(2):178-86.
 37. **Svenningsen S, Nair P.** Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4:158.
 38. **Barnes PJ.** Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138(1):16-27.
 39. **Badar A, Salem AM, Bamosa AO, Qutub HO, Gupta RK, Siddiqui IA.** Association between FeNO, total blood IgE, peripheral blood eosinophil and inflammatory cytokines in partly controlled asthma. *J Asthma Allergy*. 2020; 13:533-43.
 40. **Li W, Gao P, Zhi Y, Xu W, Wu Y, Yin J, et al.** Periostin: its role in asthma and its potential as a diagnostic or therapeutic target. *Respir Res*. 2015; 16:57.
 41. **Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ogawa M, Ono J, Mitamura Y, et al.** Periostin in inflammation and allergy. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(23):4293-303.
 42. **Izuhara K, Nunomura S, Nanri Y, Ono J, Takai M, Kawaguchi A.** Periostin: an emerging biomarker for allergic diseases. *Allergy*. 2019; 74(11):2116-28.
 43. **Takahashi K, Meguro K, Kawashima H, Kashiwakuma D, Kagami SI, Ohta S, et al.** Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J Asthma*. 2019; 56(3):236-43.
 44. **Caminati M, Pham DL, Bagnasco D, Canonica GW.** Type 2 immunity in asthma. *World Allergy Organ J*. 2018; 11(1):13.
 45. **Walsh GM.** Targeting eosinophils in asthma: current and future state of cytokine- and chemokine-directed monoclonal therapy. *Expert Rev Clin Immunol*. 2010; 6(5):701-4.
 46. **Zissler UM, Esser-von Bieren J, Jakwerth CA, Chaker AM, Schmidt-Weber CB.** Current and future biomarkers in allergic asthma. *Allergy*. 2016; 71(4):475-94.
 47. **Machura E, Rusek-Zychma M, Jachimowicz M, Wrzask M, Mazur B, Kasperska-Zajac A.** Serum TARC and CTACK concentrations in children with atopic dermatitis, allergic asthma, and urticaria. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012; 23(3):278-84.
 48. **Venge P.** Monitoring the allergic inflammation. *Allergy*. 2004; 59(1):26-32.
 49. **Wechsler ME.** Current and emerging biologic therapies for asthma and COPD. *Respir Care*. 2018; 63(6):699-707.
 50. **O'Dwyer DN, Moore BB.** The role of periostin in lung fibrosis and airway remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017; 74(23):4305-14.
 51. **Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M.** Biologics for severe asthma: treatment-specific effects are important in choosing a specific agent. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019; 7(5):1379-92.
 52. **Pelaia C, Calabrese C, Terracciano R, de Blasio F, Vatrella A, Pelaia G.** Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma: more than a decade of real-life effectiveness. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753466618810192.
 53. **Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al.** A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(11):1062-71.
 54. **Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L.** Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res*. 2019; 20(1):179.
 55. **Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al.** Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9842):651-9.
 56. **Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1198-207.
 57. **Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014; 371(13):1189-97.
 58. **Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Munoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al.** The clinical benefit of mepolizumab replac-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- ing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy*. 2019; 74(9):1716-26.
59. **Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al.** Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017; 5(5):390-400.
 60. **Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al.** Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med*. 2015; 3(5):355-66.
 61. **Bakakos A, Loukides S, Bakakos P.** Severe eosinophilic asthma. *J Clin Med*. 2019; 8(9).
 62. **Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G.** Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12:619-28.
 63. **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056):2115-27.
 64. **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016; 388(10056):2128-41.
 65. **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med*. 2017; 376(25):2448-58.
 66. **Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al.** Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26):2486-96.
 67. **Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al.** Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378(26):2475-85.
 68. **Busse WW, Maspero JF, Rabe KF, Papi A, Wenzel SE, Ford LB, et al.** Liberty asthma QUEST: phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate dupilumab efficacy/safety in patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma. *Adv Ther*. 2018; 35(5):737-48.
 69. **Harb H, Chatila TA.** Mechanisms of dupilumab. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50(1):5-14.
 70. **Dorey-Stein ZL, Shenoy KV.** Tezepelumab as an emerging therapeutic option for the treatment of severe asthma: evidence to date. *Drug Des Devel Ther*. 2021; 15:331-8.
 71. **Pelaia C, Pelaia G, Crimi C, Maglio A, Gallelli L, Terracciano R, et al.** Tezepelumab: a potential new biological therapy for severe refractory asthma. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(9).
 72. **European medicines agency.** Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>. Accessed 27-07-2021
 73. **Patel SS, Casale TB, Cardet JC.** Biological therapies for eosinophilic asthma. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18(7):747-54.
 74. **Agache I, Song Y, Rocha C, Beltran J, Posso M, Steiner C, et al.** Efficacy and safety of treatment with dupilumab for severe asthma: a systematic review of the EAAACI guidelines-recommendations on the use of biologicals in severe asthma. *Allergy*. 2020; 75(5):1058-68.
 75. **Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al.** Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2017; 377(17):1613-29.
 76. **Brandsma CA, Van den Berge M, Hackett TL, Brusselle G, Timens W.** Recent advances in chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis: from disease mechanisms to precision medicine. *J Pathol*. 2020; 250(5):624-35.
 77. **Criner GJ, Celli BR, Singh D, Agusti A, Papi A, Jison M, et al.** Predicting response to benralizumab in chronic obstructive pulmonary disease: analyses of GALATHEA and TERRANOVA studies. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(2):158-70.
 78. **EU Clinical Trials.** Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456673>. Accessed 27-07-2021.
 79. **EU Clinical Trials.** Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04039113>. Accessed 27-07-27.

Paveldima angioedema: patogenezė, diagnostika ir genetinės konsultacijos vaidmuo klinikinėje praktikoje

HEREDITARY ANGIOEDEMA: PATHOGENESIS, DIAGNOSIS AND THE ROLE OF GENETIC COUNSELLING IN CLINICAL SETTING

LINA KIEVIŠIENĖ¹, RASA UGENSKIENĖ¹, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ²

¹LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Paveldima angioedema (PAE, angl. *hereditary angioedema, HAE*) – tai reta paveldima liga, kuriai būdingi pasikartojantys poodžio arba pogleivio audinių tinimo epizodai dėl kraujagyslių išsiplėtimo ir padidėjusio jų pralaidumo. Dažniausiai pažeidžiamos sritys: veido, galūnių oda, virškinamasis traktas, kvėpavimo takai. Gali vystytis gyvybei pavojinga būklė – gerklų edema. Liga klasifikuojama į tris tipus, pastarieji – į smulkesnius potipius. Yra žinomi keli genai, susiję su PAE vystymusi. Didėjant naujos kartos sekoskaitos tyrimų prieinamumui, plečiasi genetinės PAE diagnostikos ir šių pacientų priežiūros galimybės. Geresnis sveikatos priežiūros specialistų supratimas apie PAE priežastis, kliniką ir diagnostiką gali pagerinti pacientų, sergančių PAE, gydymo baigtis. Straipsnio tikslas – aptarti PAE epidemiologiją, klasifikaciją, patogenezę, genetinę ligos pagrindą, klinikinės raiškos savitumus, diagnostikos ir tyrimo principus.

Reikšminiai žodžiai: paveldima angioedema, reta liga, genetinė konsultacija.

Summary. Hereditary angioedema (HAE) is a rare inherited disease characterized by recurrent episodes of swelling of the subcutaneous or submucosal tissues due to vasodilation and increased capillary permeability. Commonly affected areas are the skin of the face and limbs, gastrointestinal tract, and respiratory tract. Laryngeal edema – a life-threatening complication may develop. The disease is classified into three types and smaller subtypes. Several genes that are involved in the development of HAE have been identified. The emergence of next-generation sequencing tests for use in the clinical setting has led to an increase in its application in diagnostics and care for HAE patients. A better understanding of the causes, clinical presentation, and diagnosis of HAE may improve the course of the disease. The aim of this article is to review the epidemiology, classification, pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis of HAE with an emphasis on genetics.

Key words: hereditary angioedema, rare disease, genetic counselling.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.762>

ĮVADAS

Paveldima angioedema (angl. *hereditary angioedema, PAE*) – tai reta autosominiu-dominantiniu būdu paveldima liga, kuriai būdingi pasikartojantys poodžio arba pogleivio audinių tinimo epizodai dėl intensyvaus bradikinino išsiskyrimo sąlygotų kraujagyslių išsiplėtimo ir padidėjusio jų pralaidumo. Dažniausiai pažeidžiamos sritys: veido, galūnių oda, virškinamasis traktas, kvėpavimo takai. Tinimo epizodai lemia blogesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę ir padidėjusį mirtingumą nuo gerklų edemos sukeltos kvėpavimo takų obstrukcijos [1, 2]. PAE yra reta liga, kurios paplitimas, skirtingų šaltinių duomenimis, yra nuo 1:50 000 iki 1:100 000 [3]. Lietuvoje 2021 m. duomenimis asmenų, kuriems diagnozuota PAE, yra 30, tačiau daliai žmonių liga nustatoma daug vėliau nuo jos simptomų atsiradimo [4]. PAE patogenezei svarbus komplemento sistemos reguliacinis baltymas C1 esterazės inhibitorius (C1-INH), kuris reguliuoja

bradikinino kiekį organizme [5]. Pagal šio baltymo kiekio ir aktyvumo lygį liga klasifikuojama į tris pagrindinius tipus: PAE dėl C1-INH stygiaus, PAE dėl C1-INH funkcijos sutrikimo ir PAE, kai C1-INH kiekis ir funkcija yra normalūs [6]. Pirmąjį ir antrąjį tipą lemia *SERPING1* geno patogeniniai ir galimai patogeniniai variantai. Trečiasis tipas yra heterogeniška grupė, klasifikuojama į smulkesnius potipius priklausomai nuo geno, dalyvaujančio ligos patogenezėje [7]. Kuo anksčiau PAE diagnozuojama, tuo greičiau galima pradėti specifinį gydymą ir užkirsti kelią naujiems priepuoliams. Raktas į sėkmingą ligos diagnostiką ir savalaikį gydymą – klinikinis ligos įtarimas. Diagnozei patvirtinti dažnai pakanka biocheminių tyrimų, tačiau sudėtingesniais atvejais gali būti reikalingas ir genetinis tyrimas. Kadangi PAE yra paveldima liga, būtinas ir paciento šeimos narių tyrimas, siekiant kuo anksčiau išsiaiškinti sergančius asmenis, ypač tuos, kuriems simptomai dar nepasireiškė [8]. Geresnis sveikatos

Moksliniai darbai ir apžvalgos

priežiūros specialistų supratimas apie PAE priežastis, kliniką ir diagnostiką gali pagerinti šių pacientų gydymo rezultatus.

Straipsnio tikslas – aptarti PAE epidemiologiją, klasifikaciją, patogenezę, genetinį pagrindą, klinikinės raiškos savitumus, diagnostikos ir tyrimo principus.

BENDRIEJI KLINIKINIAI POŽYMIAI

PAE simptomai dažniausiai prasideda vaikystėje ar paauglystėje, eiga gali pablogėti brendimo laikotarpiu, liga išlieka visą paciento gyvenimą [9]. Klinika dažniausiai išryškėja maždaug 12 gyvenimo metais. Pusei mergaičių, sergančių PAE, iki 12 metų amžiaus jau yra pasireiškęs bent vienas priepuolis, sulaukus 23 metų, simptominių pacienčių dažnis siekia 90 proc. Berniukams klinika išryškėja 1–2 metais vėliau [8]. Moterims liga pasireiškia anksčiau ir jos eiga gali būti sunkesnė dėl estrogenų įtakos. Ankstyva ligos pradžia gali būti susijusi su sunkesne jos eiga [10]. Priepuolių dažnis ir sunkumas labai skiriasi kiekvienam pacientui, netgi tiems, kuriems PAE sukėlė tas pats patogeninis geno variantas.

Priepuolis gali ištikti be jokio provokuojančio veiksnio arba būti susijęs su trauma, medicininėmis procedūromis, emociniu stresu, mėnesinėmis, infekcija, medikamentų (pvz., egzogeninių estrogenų, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių) vartojimu [11]. Iki pusės priepuolių yra lydimi lokalių prodrominių simptomų (odos standumas, dilgčiojimas, kraštinė edema), kurie išryškėja nuo kelių valandų iki paros prieš tinimo pradžią [8,12]. Dažniausiai angioedema tęsiasi 2–5 dienas.

PAE priepuoliai pasireiškia vietiniu poodžio arba pogleivio patinimu. Būdingiausi simptomai – tai odos tinimas (veido, galūnių srityse) ir pilvo skausmai. Kitų sričių (lyties organų, šlapimo ir kvėpavimo takų) pažeidimas nustatomas rečiau. Patinimas yra ribotas, nesimetriškas, trikdančias pažeistos srities funkciją, gali būti skausmingas. Niežulys nebūdingas, paspaudus sutinusią sritį pirštu, odos įdubimas nesusidaro. PAE nėra susijusi su dilgėline [13]. Virškinamajame trakte progresuojanti visceralinė edema gali sukelti žarnų nepraeinamumą, vėmimą ir stiprius pilvo skausmus. Patinimui praėjus, gali prasidėti viduriavimas. Jei šie

1 lentelė. Paveldimos angioedemos klasifikacija, ligos tipų laboratorinių ir klinikinių duomenų palyginimas pagal Mauer, Busse ir Zuraw su bendraautorais [8, 14, 15]

Tipas	PAE dėl C1-INH stygiaus arba funkcijos sutrikimo (PAE-C1-INH)		PAE, kai yra normalūs C1-INH kiekis ir funkcija (PAE-nC1-INH)
	PAE-1	PAE-2	
PAE potipis	PAE-1	PAE-2	PAE-F12, PAE-ANGPT1, PAE-PLG, PAE-NM
Genai	<i>SERPING1</i>		<i>F12, ANGPT1, PLG</i>
C4 kiekis	Sumažėjęs	Sumažėjęs	Norma
C1-INH antigeno kiekis	Sumažėjęs	Norma arba padidėjęs	Norma
C1-INH funkcinis aktyvumas	Sumažėjęs	Sumažėjęs	Norma
C1q	Norma	Norma	Norma
C3	Norma	Norma	Norma
Paveldėjimo tipas, penetrantiškumas	Autosominis-dominantinis, visiškai penetrantiškumas Maždaug 75 proc. pacientų būdinga teigiama šeimos anamnezė, likusi dalis turi <i>de novo</i> mutaciją		Autosominis-dominantinis, ne visiškai penetrantiškumas (vyrams gali nebūti simptomų – nešiotojai, ypač PAE-F12)
Amžius pirmo priepuolio metu	Vaikystėje arba paauglystėje, paūmėja brendimo metu		Dažniausiai po paauglystės
Lytis	Moterys = vyrai		Moterys > vyrai
Fenotipas	Pasikartojantis odos ir pogleivio patinimas be dilgėlinės, trunkantis >48 val.		Fenotipas panašus į PAE-C1-INH Ilgesni intervalai be simptomų, gyvenimo eigoje įvyksta mažiau priepuolių
Pažeidimo lokalizacija	Galūnių pažeidimas ir pilvo skausmai dažnesni nei veido patinimas		Odos ir virškinamojo trakto pažeidimas PAE-F12 pacientams pasireiškia dažniau nei PAE-NM
Virškinamasis traktas	Beveik visiems pacientams		Pusei pacientų
Veidas	Kartais		Būdinga
Liežuvis	Nebūdinga		Būdinga (ypač PAE-PLG)
Pažeidimas keliose vietose vienu metu	Būdinga		Nebūdinga
Kraštinė eritema	Būdinga		Nebūdinga

C1-INH – C1 esterazės inhibitorius; C3 – komplementas 3; C4 – komplementas 4; PAE – paveldima angioedema; PAE-1 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus (1 tipo paveldima angioedema); PAE-2 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos sutrikimo (2 tipo paveldima angioedema); PAE-ANGPT1 – paveldima angioedema, susijusi su *ANGPT1* geno mutacija; PAE-F12 – paveldima angioedema, susijusi su *F12* geno mutacija; PAE-NM – paveldima angioedema, susijusi su nežinoma ar nenustatyta mutacija; PAE-PLG – paveldima angioedema, susijusi su *PLG* geno mutacija.

simptomai pasireiškia izoliuotai be odos pažeidimo, būklė gali būti neteisingai įvertinta kaip „ūminis pilvas“. Tikslī ir savalaikė diagnostika padeda išvengti nereikalingų chirurginių intervencijų ir jatrogeninių komplikacijų [12].

Gerklų edema, sukelta PAE, yra reta, tačiau gyvybei grėsminga būklė. Nepaisant to, kad viršutinių kvėpavimo takų patinimas sudaro tik apie 0,9 proc. visų priepuolių [2], daugiau nei pusei pacientų, sergančių PAE, gerklų edema įvyksta bent vieną kartą gyvenime [11]. Ankstyvieji simptomai yra burnos ar liežuvio patinimas, veržimas gerklės srityje, balso pokyčiai. Būklei progresuojant, per 20–30 min. pasunkėja rijimas, atsiranda stridoras. Asfiksija gali išsivystyti bet kurio amžiaus pacientams [12].

Amžius, kai liga pasireiškia pirmą kartą, pasiskirstymas tarp lyčių, tinimo lokalizacija, prodrominiai požymiai gali skirtis priklausomai nuo PAE tipo (1 lentelė).

PAE TIPAI

Išskiriami PAE tipai: PAE dėl C1-INH stygiaus arba funkcijos sutrikimo (PAE-C1-INH) ir PAE, kai yra normalūs C1-INH kiekis ir funkcija (PAE-nC1-INH) [8]. PAE-C1-INH toliau klasifikuojama į du potipus: PAE dėl C1-INH stygiaus (PAE-1), sudaranti apie 85 proc. visų PAE-C1-INH atvejų, ir PAE dėl C1-INH funkcijos sutrikimo (PAE-2), lemianti likusius 15 proc. PAE-1 ir PAE-2 kliniškai nesiskiria.

PAE PATOGENEZĖ IR GENETIKA

PAE-C1-INH

PAE-C1-INH vystosi dėl C1-INH stygiaus, sąlygotą jį koduojančio *SERPING1* geno patogeninių ir galimai patogeninių variantų (arba mutacijų). Šios mutacijos lemia sumažėjusią C1-INH koncentraciją kraujo plazmoje arba funkcijos sutrikimą, dėl to padidėja bradikinino išskyrimas. Bradikininas – tai fiziologiškai aktyviems plazmos polipeptidams priskiriamas nonapeptidinis kininas, susidarantis iš didelės molekulinės masės kininogeno, veikiant kraujo plazmos fermentui kalikreininui. Bradikininas plečia kraujagysles, didina jų pralaidumą ir lygiųjų raumenų tonusą, stimuliuoja skausmo receptorių [16]. Kliniškai tai pasireiškia kaip klasikiniai vietinio patinimo ir uždegimo požymiai [17].

C1-INH yra serino proteazių inhibitorius, priklausantis serpino baltymų superšeimai. Priešingai nei kiti serpinai (alfa-1-antitripsinas, antitrombinas-III), turintys gana siaurą taikinių spektrą, C1-INH veikia plačiai. Pagrindinė jo funkcija – komplemento sistemos ir kitų kaskadų, veikiančių bradikinino išskyrimą, inhibavimas [18]. C1-INH yra trijų kalikreino-kinino sistemos fermentų (XIIa, XIIb faktorių ir plazmos kalikreino) inhibitorius. Sumažėjus C1-INH kiekiui arba

sutrikus jo funkcijai, aktyvuojama minėta kaskada ir didėja bradikinino gamyba.

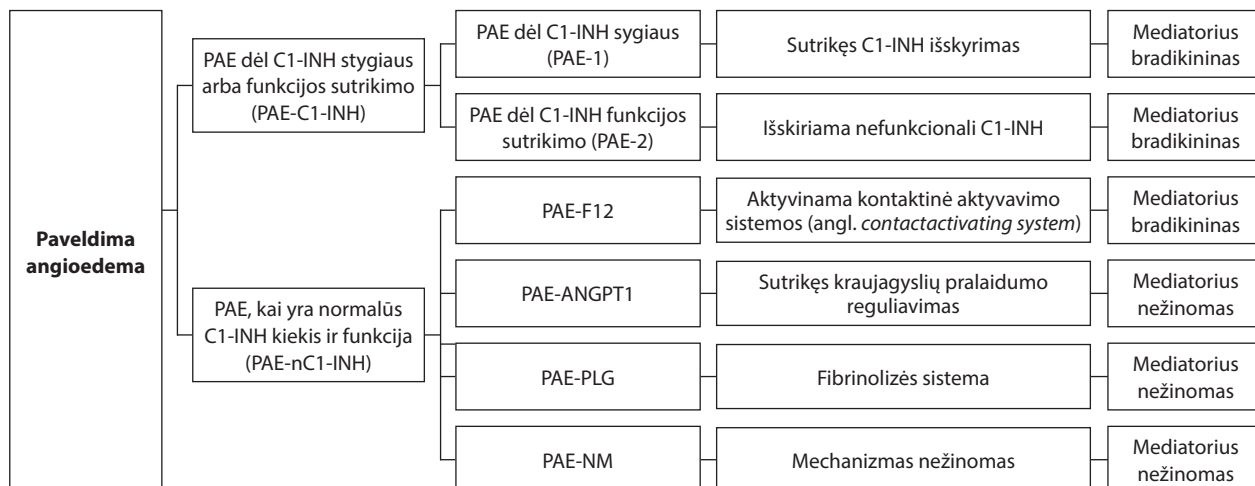
Maždaug ketvirtadalis PAE atvejų yra dėl įvykusių *de novo* mutacijų (genomo variantai, kurių neturi biologiniai tėvai, dažniausiai susidarę jų lytinėse ląstelėse iki apvaisinimo ir taip perduoti palikuonims), todėl diagnozei įtarti nebūtina teigiama šeimos anamnezė [19]. Taip pat galimas ir gonadų mozaicizmas, kurį galima įtarti, kai sveikiems tėvams gimsta du arba daugiau vaikų su autosomine-dominantine liga [20]. Visgi tokie klinikiniai atvejai yra itin reti – literatūroje aprašyti tik šeši *SERPING1* geno gonadų mozaicizmo atvejai [21]. Beveik visi asmenys, sergantys PAE, yra heterozigotai, turintys vieną ligą lemiantį alelį, nors literatūroje pateikiama atvejų, kai patogeniniai variantai nustatyti abiejuose aleliuose [22].

C1-INH koduojantis *SERPING1* genas yra 11 chromosomos ilgajame petyje ir turi aštuonis egzonus. Šiuo metu žinoma daugiau nei 700 *SERPING1* geno patogeninių ir galimai patogeninių variantų, lemiančių PAE-C1-INH [21]. PAE-1 genotipų mechanizmų grupė yra heterogeniška. Dažniausiai nustatomos kitos prasmės (angl. *missense*) (34 proc.), sukeliančios rėmelio poslinkį (angl. *frameshift*) (31 proc.), kirpimo vietos (angl. *splice site*) (10 proc.), beprasmės (angl. *nonsense*) (7 proc.) ir reguliacinių sričių (1 proc.) mutacijos [23]. Be to, iki 17 proc. atvejų yra dėl stambių patogeninių persitvarkymų (iškritų arba padvigubėjimų) [24]. PAE-2 dažniausiai vystosi dėl taškinių mutacijų baltymo aktyviajame centre ar šalia jo. Tokiu atveju baltymas yra sintetinas (C1-INH antigeno kiekis plazmoje normalus), tačiau jo funkcinis aktyvumas yra sumažėjęs. Baltymo kiekis gali būti net padidėjęs, nes pakitęs C1-INH negali sudaryti kompleksų su proteazėmis, todėl prailgėja jo pusinės eliminacijos laikas [25]. Iki 10 proc. PAE-C1-INH atvejų *SERPING1* geno patogeninių variantų nenustatoma [26]. Tai gali būti dėl nekoduojančių sekų pokyčių, keičiančių *SERPING1* geno raišką, arba kitų veiksnių, susijusių su padidėjusiu potransliaciniu C1-INH suvartojimu [27].

PAE-nC1-INH

Paveldimos angioedemos su normaliu C1-INH (PAE-nC1-INH) klinikinė išraiška iš esmės panaši į PAE-C1-INH. Šie pacientai turi normalius C1-INH kieki ir funkciją, be to, *SERPING1* gene mutacijų nenustatoma [28]. PAE-nC1-INH yra paveldima autosominiu-dominantiniu būdu, tačiau penetrantiškumas nedidelis, ypač vyrams (jiems daugiau nei 90 proc. atvejų simptomai nepasireiškia, moterims – 40 proc.) [29]. Sutrikimas klasifikuojamas į potipius pagal tai, kokio geno mutacija lėmė ligos išsivystymą: XII faktoriaus (*F12*), angiopoetino-1 (*ANGPT1*) arba plazminogeno (*PLG*) [30]. Visgi, didžiąsiai daliai pacientų, sergančių PAE-nC1-INH, minėtų genų patogeniniai

Moksliniai darbai ir apžvalgos



1 pav. PAE tipai ir potipiai, žinomi angioedemos vystymosi mechanizmai ir juose dalyvaujantys mediatoriai pagal Zuraw su bendraautoriais [35]

C1-INH – C1 esterazės inhibitorius; PAE – paveldima angioedema; PAE-1 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus (1 tipo paveldima angioedema); PAE-2 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos sutrikimo (2 tipo paveldima angioedema); PAE-ANGPT1 – paveldima angioedema, susijusi su *ANGPT1* geno mutacija; PAE-F12 – paveldima angioedema, susijusi su *F12* geno mutacija; PAE-NM – paveldima angioedema, susijusi su nežinoma arba nenustatyta mutacija; PAE-PLG – paveldima angioedema, susijusi su *PLG* geno mutacija.

variantai nenustatomi [8]. Kai šiuose genuose mutacijų nerandama, būklė vertinama kaip PAE su nežinoma arba nenustatyta mutacija (PAE-NM) (1 pav.).

PAE-nC1-INH mechanizmas yra mažiau išnagrinėtas nei PAE-C1-INH [31]. Manoma, kad jis susijęs su sustiprėjusiu bradikinino signalu. Yra duomenų, kad bradikinas gali vaidinti pagrindinį vaidmenį kai kurių tipų PAE-nC1-INH, ypač pacientams su *F12* geno mutacija [5,23,24]. Kai PAE vystosi dėl *ANGPT1* geno mutacijos, pažeidžiama normali kraujagyslių endotelio ląstelių citoskeleto struktūra [7]. Tai naujas mechanizmas, nesusijęs nei su krešėjimo, nei su kalikreino-kinino sistemomis, kurių vaidmuo PAE patogenezėi išnagrinėtas geriausiai.

F12 genas. Klinikinis PAE, sąlygotas *F12* geno mutacijos, fenotipas yra panašus į C1-INH stygiaus, tačiau ši būklė dažniau pasireiškia moterims dėl estrogenų poveikio. *F12* geno, koduojančio XII (Hagemano) krešėjimo faktorių, promotorius yra panašus į ERE (estrogenų atsako elemento (angl. *estrogen response element*)) geno promotorių, todėl estrogenas padidina XII faktoriaus koncentraciją kraujo plazmoje. Moterims angioedemos priepuolius gali sukelti nėštumas arba gydymas hormonine kontracepcija, pakaitine hormonų terapija [32]. Komplemento C4 kiekis ir C1-INH aktyvumas dažnai būna normalūs, išskyrus priepuolio metu. XII faktoriaus aktyvumo tyrimas netaikomas diagnozei nustatyti [7].

PLG genas. *PLG* genas koduoja baltymą plazminogeną. Plazminogenas yra fermento plazmino, kuris dalyvauja XII faktoriaus aktyvinime, pirmtakas. Esant *PLG* geno patogeniniam variantui, kraujo plazmoje didėja bradikinino, vystosi PAE [7]. Klinikinė išraiška pacientams su *PLG* geno mutacija skiriasi nuo PAE-

C1-INH. Ši būklė nustatoma suaugusiesiems, yra didesnė galvos ir kaklo srities (liežuvio, veido, gerklų) edemos tikimybė, santykinai rečiau pasireiškia galūnių arba lyties organų srities patinimai [33]. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai ir angiotenzino receptorių blokatoriai dažnai sukelia priepuolius. Efektyviausi vaistai yra ikatibantas ir traneksaminė rūgštis [34].

DIAGNOSTIKA

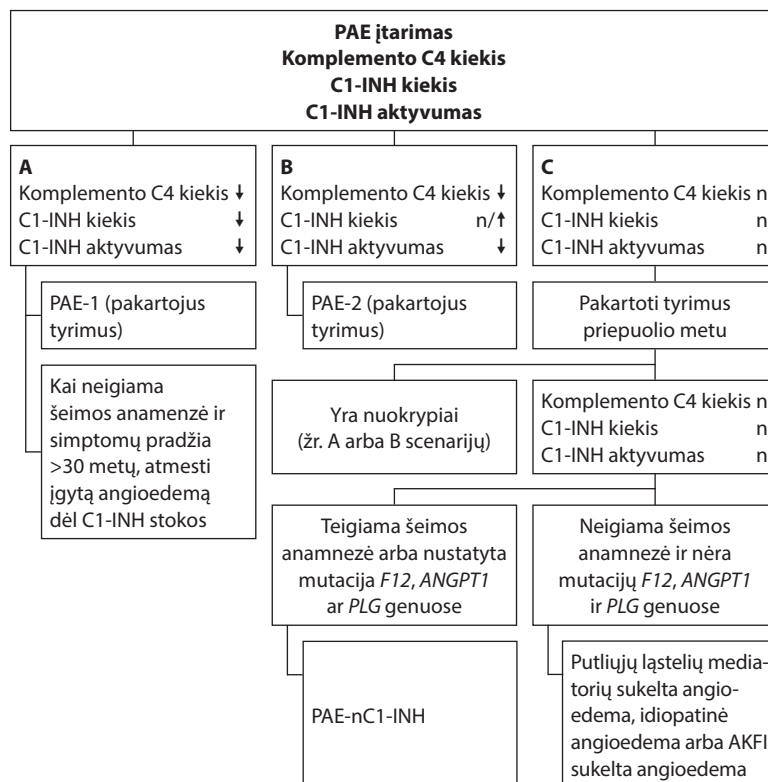
PAE reikia įtarti pacientui su pasikartojančiais edemos priepuoliais. Įtarimą sustiprinti padeda šie požymiai: 1) teigiama šeimos anamnezė (iki 25 proc. atvejų gali ir nebūti); 2) simptomai, atsiradę vaikystėje arba paauglystėje; 3) pasikartojantys pilvo skausmai; 4) viršutinių kvėpavimo takų edema; 5) neefektyvus gydymas antihistamininiais vaistais, gliukokortikoidais arba adrenalinu; 6) prodrominiai simptomai (standumas, dilgčiojimas, kraštinė edema) prieš išsivystant patinimui; 7) nėra dilgėlinės išbėrimo [8, 12].

Pacientams, kuriems įtariama PAE, reikalingi komplemento komponento C4 ir C1-INH kiekio bei aktyvumo tyrimai. Jei kuri nors iš šių analizių reikšmių yra sumažėjusi, diagnozei patvirtinti tyrimus rekomenduojama kartoti. Tiek PAE-1, tiek PAE-2 būdingas sumažėjęs C4 kiekis, tačiau šio tyrimo jautrumas yra ribotas [36]. 2–4 proc. pacientų, sergančių PAE, C4 kiekis ne priepuolio metu būna nepakitęs, todėl normali C4 koncentracija neleidžia atmesti PAE [37]. PAE-1 atveju C1-INH koncentracija ir aktyvumas yra sumažėję. Normali arba padidėjusi C1-INH koncentracija, esant sumažėjusiam aktyvumui, būdinga PAE-2 [38]. C3 koncentracija paprastai yra normali, todėl PAE diagnostikai šis tyrimas netikslingas [8]. Jaunesniems nei

vienerių metų vaikams galimi klaidingai teigiami arba klaidingai neigiami C1-INH rezultatai, nes šiame amžiuje referencinės reikšmės būna mažesnės dėl nebrandžios C1-INH raiškos, palyginus su suaugusiųjų [39,40]. Be to, C4 koncentracija paprastai pasiekia suaugusiųjų lygį nuo 2–3 metų amžiaus [41]. PAE diagnostikos algoritmas, parengtas Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (EAACI) bei Pasaulio alergologijos organizacijos (WAO), pateikiamas 2 pav.

Genetiniai tyrimai. Pasaulyje ir Lietuvoje plečiantis genetinio konsultavimo ir tyrimo indikacijoms bei didėjant naujos kartos sekoskaitos tyrimų prieinamumui, atsiveria galimybės tiksliai genetinių ligų diagnostikai ir tyrimų rezultatų pritaikymui pacientų konsultavimui bei priežiūrai. Visgi PAE galima diagnozuoti vien pagal kliniką, šeiminių anamnezę ir biocheminius tyrimus, be to, C1-INH tyrimas yra informatyvus bei pigesnis nei genetiniai tyrimai, todėl kaip pirmojo pasirinkimo tyrimai jie neatliekami [42], tačiau genetinis tyrimas yra informatyvi priemonė diagnostikai sudėtingesniais atvejais. Genetinis tyrimas gali būti naudingas, kai yra didelis klinikinis PAE įtarimas, tačiau biocheminiai tyrimai (C4 ir (arba) C1-INH kiekis ar funkcinis aktyvumas) yra ribiniai ir nepakankami diagnozei pagrįsti. Pavyzdžiui, kai diferencinė diagnostika tarp paveldimos ir įgytos angioedemos formos yra sudėtinga [23, 42]. Taip pat tais atvejais, jei C4 bei C1-INH kiekis ir aktyvumas yra normalūs, galima įtarti PAE-nC1-INH, tuomet diagnozei patvirtinti reikalingas XII faktoriaus (*F12*), angiopoetino-1 (*ANGPT1*), plazminogeno (*PLG*) genų tyrimas [43]. Kaip minėta, vaikams iki vienerių metų C1-INH nustatymas nėra patikimas diagnozuojant PAE [40], todėl genetinis tyrimas tikslingas nustatant PAE diagnozę vaikams, ypač tais atvejais, kai biocheminiai tyrimai neinformatyvūs ir žinoma tiksli tėvams rasta mutacija [6, 41, 44, 45]. Genetiniai tyrimai taip pat gali būti tikslingi siekiant suteikti pacientui genetinę konsultaciją, kai įtariamas gonadų mozaicizmas [20].

PAE-C1-INH diagnostikai svarbus yra *SERPING1* genas. Auksinis standartas – geno sekoskaita Sanger metodu. Pirma, amplifikuojami visi aštuoni *SERPING1* geno egzonus (įskaitant 5' - ir 3' -UTR dalis, introno-egzono ribas) [7]. Kai visuose aštuonuose *SERPING1* geno egzonuose patogeninių variantų nenustatoma, atliekama sudėtinė liguojamų zondų amplifikacija (angl. *multiplex ligatable probe amplification*, MLPA), ieškant didelių



2 pav. Pacientų, kuriems įtariama PAE, tyrimo algoritmas remiantis bendromis Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (EAACI) bei Pasaulio alergologijos organizacijos (WAO) 2017 m. atnaujintomis paveldimos angioedemos gydymo gairėmis [8]

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius; C1-INH – C1 esterazės inhibitorius; n – norma; PAE – paveldima angioedema; PAE-1 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus (1 tipo paveldima angioedema); PAE-2 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos sutrikimo (2 tipo paveldima angioedema); PAE-nC1-INH – paveldima angioedema, kai yra normalūs C1 esterazės inhibitoriaus kiekis ir funkcija.

geno fragmentų iškritų (delecijų), padvigubėjimų (duplikacijų). Įtariant PAE-nC1-INH, kitų genų (*F12*, *ANGPT1*, *PLG*) tyrimas atliekamas Sanger sekoskaitos metodu amplifikuojant egzonus, susijusius su žinomais patogeniniais variantais (2 lentelė). Be to, diagnozei patvirtinti gali būti taikoma ir naujos kartos sekoskaita, analizuojant žinomus genus, susijusius su PAE [7].

GENETINĖ KONSULTACIJA, GIMINAIČIŲ TYRIMAS

Pacientams, kuriems įtariama arba diagnozuota PAE, rekomenduojama gydytojo genetiko konsultacija, kurios metu analizuojama genealogija, konsultuojama dėl giminaičių tyrimo tikslingumo, aptariamas šeimos planavimo klausimas [6]. Pacientas turėtų būti informuotas apie ligos paveldėjimo tipą, penetrantiškumą, genetinį ir klinikinį heterogeniškumą.

Asmenų, sergančių PAE, šeimos nariai, įskaitant senelius, tėvus, brolius, seseris, vaikus ir anūkus, turi būti tikrinami dėl PAE atliekant komplemento komponento C4 ir C1-INH kiekio bei aktyvumo kraujo plazmoje tyrimus. Uždelsta ligos diagnostika ir gydymas lemia didesnę sergamumą ir blogesnę gyvenimo kokybę. Be to, yra rizika, kad pirmas PAE priepuolis

Moksliniai darbai ir apžvalgos

gali pasireikšti kvėpavimo takų edema ir netgi būti mirtinas [8].

Su pacientu, planuojančiu susilaukti vaikų, aptariama ligos paveldėjimo rizika, tinkamas medikamentinis PAE gydymas iki pastojimo, kitos tyrimo galimybės ir jų poreikis (pvz., naujagimio patikra) [6]. Planuojantiems nėštumą svarbu pabrėžti, kad kai kurie PAE gydymui skiriami medikamentai yra kontraindikuotini nėštumo ir laktacijos laikotarpiu. Pavyzdžiui, androgenai praeina placentos barjerą, veikia moteriškosios lyties vaisių, gali sukelti placentos funkcijos nepakankamumą, vaisiaus augimo sulėtėjimą [46]. Jei planuojama taikyti pagalbinio apvaisinimo metodus, būtina aptarti didelių dozių estrogenų skyrimo riziką, nes pati intervencija gali sukelti angioedemos priepuolį [47].

Prenatalinė PAE diagnostika klinikinėje praktikoje plačiai netaikoma dėl kelių priežasčių. Pirma, apie 10 proc. PAE atvejų genetinės mutacijos nenustatomos, antra, ligos pasireiškimo sunkumas gali labai skirtis netgi turintiems tą pačią mutaciją, trečia, medikamentinio gydymo galimybės reikšmingai pagerino pacientų, sergančių PAE, gyvenimo kokybę. Taigi, prenatalinė diagnostika neturi įtakos nėštumo taktikai, nes, gimus kūdikiui, sergančiam PAE, liga gali būti sėkmingai valdoma [23, 26, 27, 47].

PAE paveldima autosominiu-dominantiniu būdu, todėl pacientų, sergančių PAE, vaikai turi 50 proc. tikimybę paveldėti šią ligą. Ekspertai rekomenduoja sergančių tėvų vaikams diagnozę nustatyti kuo anksčiau, jei įmanoma – iki klinikinių požymių pasireiškimo. Iki tol, kol tyrimas dėl PAE nėra baigtas ir ligos diagnozė neatmesta, visus tėvų, sergančių PAE, vaikus rekomenduojama vertinti kaip potencialiai turinčius PAE [8]. Jei sveikiems tėvams gimsta kūdikis su autosomine-dominantine liga, tokie atvejai dažnai iškart vertinami kaip *de novo* pokyčiai. Visgi, itin retai tiems patiems sveikiems tėvams gimsta antras vaikas su tokia pačia autosomine-dominantine liga. Tuomet reikia įtarti gonadų mozaicizmą (kai patogeninis variantas yra tik dalyje vieno iš tėvų gametų (lytinių ląstelių), todėl asmuo klinikinių ligos požymių neturi, tačiau gali šį pokytį perduoti savo vaikams). Šiuo atveju ligos pasikartojimo palikuonims rizika yra didesnė nei esant izoliuotai atsitiktinei *de novo* mutacijai. Tikslią paveldėjimo riziką gonadų mozaicizmo atveju nustatyti sudėtinga, nes ji priklauso nuo to, kokia dalis lytinių ląstelių turi patogeninį pokytį.

IŠVADOS

PAE – tai reta, tačiau potencialiai gyvybei grėsminga liga, pasireiškianti galūnių, veido, virškinamojo trakto

2 lentelė. PAE tipai ir potipiai, juos lemiantys genai ir jų mutacijos pagal Bandaj su bendraautorais [7]

PAE tipas	PAE potipis	Geno pavadinimas	Žinomi patogeniniai variantai
PAE-C1-INH	PAE-1, PAE-2	<i>SERPING1</i>	Daugiau nei 700 patogeninių ir galimai patogeninių variantų [21]
PAE-nC1-INH	PAE-F12	<i>F12</i>	9-o egzono kitos prasmės (angl. <i>missense</i>) variantai (p.Thr309Lys) ir (p.Thr328Arg) 9-o egzono/9-o introno jungties 72 bazių porų iškrita (c.971_1018 + 24del72) ir 18 bazių porų padvigubėjimas (c.892_909dup)
	PAE-ANGPT1	Angiopoeitino (<i>ANGPT1</i>)	Kitos prasmės (angl. <i>missense</i>) variantas c.807G>T (p.Ala119Ser)
	PAE-PLG	Plazminogeno (<i>PLG</i>)	9-o egzono kitos prasmės (angl. <i>missense</i>) variantas c.988 A>G (p.Lys330Glu)
	PAE-NM	–	Mutacijų nė viename iš anksčiau minėtų genų nenustatyta

PAE – paveldima angioedema; PAE-1 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stygiaus (1 tipo paveldima angioedema); PAE-2 – paveldima angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus funkcijos sutrikimo (2 tipo paveldima angioedema); PAE-ANGPT1 – paveldima angioedema, susijusi su *ANGPT1* geno mutacija; PAE-C1-INH – paveldima angioedema, susijusi su C1 esterazės inhibitoriaus stygiu arba funkcijos sutrikimu; PAE-F12 – paveldima angioedema, susijusi su *F12* geno mutacija; PAE-nC1-INH – paveldima angioedema, kai yra normalūs C1 esterazės inhibitoriaus kiekis ir funkcija; PAE-NM – paveldima angioedema, susijusi su nežinoma arba nenustatyta mutacija; PAE-PLG – paveldima angioedema, susijusi su *PLG* geno mutacija.

ir viršutinių kvėpavimo takų patinimu. Bradikinas yra pagrindinis mediatorius, atsakingas už tinimo vystymąsi. Jo išsiskyrimą reguliuoja C1-INH, kuris yra koduojamas *SERPING1* geno. Dauguma PAE atvejų yra susiję su šio geno mutacijų sukeltais C1-INH stygiu arba funkcijos sutrikimu. Išskiriamas ir retesnis PAE tipas su normaliu C1-INH, kurio patogenezėi yra svarbūs kiti genai. Naujų PAE patogenezės mechanizmų išaiškinimas išplečia iki šiol turėtus žinias apie PAE diagnostiką ir gydymą, tačiau svarbiausia, siekiant kuo anksčiau diagnozuoti ligą, išlieka jos klinikiniai požymiai. Sudėtingų atvejų diagnostika ir ilgalaikis pacientų priežiūros parinkimas, įskaitant šeimos narių tyrimą, turėtų būti vykdomas dalyvaujant daugiadalykei komandai.

Gauta 2021 06 30

Priimta 2021 08 23

LITERATŪRA

1. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, Blanch A, Bork K, Bouillet L, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(3):S51-131.
2. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(3):692-7.
3. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care.* 2013; 19(7):s103-10.
4. Malinauskienė L, Chomičienė A, Žilėnaitė E, Černiauskas K,

- Bajoriūnienė I, Staikūnienė J, ir kt.** Paveldima angioedema: diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilniaus universiteto leidykla; 2021.
5. **Zeerleder S, Levi M.** Hereditary and acquired C1-inhibitor-dependent angioedema: from pathophysiology to treatment. *Ann Med.* 2016; 48(4):256–67.
 6. **Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al.** International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(3):901–11.
 7. **Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, Rawat A, Singh S.** An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis.* 2020; 7(1):75–83.
 8. **Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, et al.** The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2018; 11(1):1–20.
 9. **Bernstein JA.** Update on angioedema: Evaluation, diagnosis, and treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32(6):408–12.
 10. **Christiansen SC, Davis DK, Castaldo AJ, Zuraw BL.** Pediatric Hereditary Angioedema. *Clin Pediatr.* 2016; 55(10):935–42.
 11. **Patel G, Pongracic JA.** Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40(6):441–5.
 12. **Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al.** A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 131(6):1491–1493.e25.
 13. **Khan DA.** Hereditary angioedema: Historical aspects, classification, pathophysiology, clinical presentation, and laboratory diagnosis. *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32(1):1–10.
 14. **Busse PJ, Christiansen SC.** Hereditary Angioedema. *Longo DL, editor. N Engl J Med.* 2020; 382(12):1136–48.
 15. **Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, Banerji A, Christiansen SC, Castaldo A, et al.** Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012; 33(6):145–56.
 16. **Zuraw BL.** Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2008; 359(10):1027–36.
 17. **Nzeako UC.** Hereditary Angioedema. *Arch Intern Med.* 2001; 161(20):2417.
 18. **Davis A, Lu F, Mejia P.** C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2010; 104(11):886–93.
 19. **Pappalardo E, Cicardi M, Duponchel C, Carugati A, Choquet S, Agostoni A, et al.** Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(6):1147–54.
 20. **Ebo DG, van Gasse AL, Sabato V, Bartholomeus E, Reyniers E, Vanbellinghen J-F, et al.** Hereditary angioedema in 2 sisters due to paternal gonadal mosaicism. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(1):277–279.
 21. **Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, Ghannam A, Wagenaar-Bos IGA, Roem D, et al.** SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Hum Mutat.* 2020; 41(1):38–57.
 22. **López-Lera A, Favier B, de la Cruz RM, Garrido S, Drouet C, López-Trascasa M.** A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126(6):1307–10.e3.
 23. **Germenis AE, Speletas M.** Genetics of Hereditary Angioedema Revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51(2):170–82.
 24. **Tosi M.** Molecular Genetics of C1 Inhibitor. *Immunobiology.* 1998; 199(2):358–65.
 25. **Prada AE, Zahedi K, Davis AE.** Regulation of C1 inhibitor synthesis. *Immunobiology.* 1998; 199(2):377–88.
 26. **Pappalardo E, Caccia S, Suffritti C, Tordai A, Zingale LC, Cicardi M.** Mutation screening of C1 inhibitor gene in 108 unrelated families with hereditary angioedema: Functional and structural correlates. *Mol Immunol.* 2008; 45(13):3536–44.
 27. **Speletas M, Szilagyi A, Psarros F, Moldovan D, Magerl M, Kompoti M, et al.** Hereditary angioedema: Molecular and clinical differences among European populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135(2):570–573.e10.
 28. **Bork K.** Hereditary angioedema with normal C1 inhibition. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(4):280–5.
 29. **Caballero T, Canabal J, Rivero-Paparoni D, Cabanas R.** Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int J Womens Health.* 2014; 839.
 30. **Bork K.** Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1):15.
 31. **Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T.** The genetics of hereditary angioedema: A review. *J Rare Dis Res Treat.* 2017; 2(4):14–9.
 32. **Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J.** Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015; 70(8):1004–12.
 33. **Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al.** Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018; 73(2):442–50.
 34. **Germenis AE, Loules G, Zamanakou M, Psarros F, González-Quevedo T, Speletas M, et al.** On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema. *Allergy.* 2018; 73(8):1751–3.
 35. **Zuraw BL.** Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3):884–5.
 36. **Aabom A, Bygum A, Koch C.** Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem.* 2017; 50(15):816–21.
 37. **Tarzi MD, Hickey A, Förster T, Mohammadi M, Longhurst HJ.** An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol.* 2007; 149(3):513–6.
 38. **Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Longhurst HJ, Zuraw B, et al.** 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1):1–13.
 39. **Farkas H.** Pediatric hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1):18.
 40. **Charest-Morin X, Betschel S, Borici-Mazi R, Kanani A, Lacuesta G, Rivard G-É, et al.** The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018; 14(1):83.
 41. **Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, López-Trascasa M, Caballero T.** Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children. *J Clin Immunol.* 2016; 36(1):16–8.
 42. **Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I.** Diagnosis and Treatment of Bradykinin-Mediated Angioedema: Outcomes from an Angioedema Expert Consensus Meeting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014; (2):119–27.
 43. **Bowen T.** Hereditary angioedema: Beyond international consensus - circa December 2010 - The Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology Dr. David McCourtie Lecture. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011; 7(1):1.
 44. **Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al.** International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017; 72(2):300–13.
 45. **Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, Fisker N, Jakobsen MA, Bygum A.** Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2017; 12(1):55.
 46. **Brunskill PJ.** The effects of fetal exposure to danazol. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol.* 1992; 99(3):212–5.
 47. **Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al.** International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(2):308–20.

Th22 and Th17 mediated inflammation in allergic airway diseases

TH22 IR TH17 VAIDMUO ALERGINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ LIGŲ METU

VILTĖ KRIŠTOPAITYTĖ, LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Summary. The most common allergic airway diseases are allergic rhinitis and allergic asthma, characterized by chronic inflammation of the upper and lower airways. Interaction between asthma and rhinitis is well known: over 80% of patients have both allergic asthma and allergic rhinitis, and 10%–40% of patients with allergic rhinitis develops allergic asthma. Allergic asthma and allergic rhinitis are complex and heterogeneous diseases; however, they share almost identical immune mechanisms. The main role is given to T lymphocyte helper (Th2) and their produced IL-4, IL-5 and IL-13, which cause type 2 inflammation. However, recent studies have been focusing on the new Th cell population: Th22 and Th17. There is evidence that Th17, Th22 cells and their cytokines play crucial roles in the pathogenesis of autoimmune diseases such as inflammatory bowel disease, multiple sclerosis and rheumatoid arthritis. The aim of this article is to review the newest evidence of the role of Th22 and Th17 in allergic airway diseases.

Keywords: Th22, Th17, IL-22, IL-17, allergic rhinitis, allergic asthma.

Santrauka. Dažniausios alerginės kvėpavimo takų ligos yra alerginis rinitas (AR) ir alerginė astma, kurioms būdingas lėtinis uždegimas viršutiniuose ir apatiniuose kvėpavimo takuose. Šios dvi ligos yra glaudžiai susijusios: net 80 proc. sergančiųjų astma serga ir AR, 10–40 proc. AR sergančių pacientų diagnozuojama astma. Alerginė astma ir AR yra heterogeniškos ligos, kurioms būdingi panašūs imunologiniai mechanizmai. Mokslinėje literatūroje plačiausiai nagrinėjamas 2-o tipo uždegimas, kurį lemia 2-o tipo T limfocitai pagalbininkai (Th2) bei šių ląstelių išskiriami IL-4, IL-5, IL-13. Vis tik gilėjant alerginių kvėpavimo ligų patogenezės sampratai, dėmesys krypta į naujas ląstelių populiacijas: Th22 ir Th17. Jau žinoma, kad šių ląstelių išskiriami citokinai atlieka svarbią funkciją autoimuninių ir lėtinių uždegiminių ligų, tokių kaip reumatoidinis artritas, išsėtinė sklerozė ir uždegiminių žarnyno ligų, patogenezėje. Šios apžvalgos tikslas yra pristatyti naujausią informaciją apie Th22 ir Th17 ląstelių bei jų išskiriamų citokinų reikšmę alerginių kvėpavimo ligų metu.

Reikšminiai žodžiai: 22 tipo ląstelės pagalbininkės, 17 tipo ląstelės pagalbininkės, IL-22, IL-17, alerginis rinitas, alerginė astma.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.763>

INTRODUCTION

The prevalence of allergic diseases is increasing worldwide. The most common allergic diseases are allergic rhinitis (1) and allergic asthma (2). These diseases are associated with poorer life quality, disturbed social life, daily activity and increased leave day at school and work (3, 4).

Immunologic mechanisms play a significant role in the development of allergic asthma and allergic rhinitis; however, the pathogenesis of these diseases is not fully investigated yet. Allergic airway diseases manifest in different phenotypes, which may depend on endotypes (5, 6). The main role is given to type 2 inflammation which is mediated by T lymphocyte helper (Th) 2 producing interleukin (IL) 4, IL-5 and IL-13 (5–7). However, there is evidence about the importance of Th17 and Th22 on allergic airway diseases. These cells and their produced mediators are already known as important factors in autoimmune and chronic non-allergic airway disorders (7, 8).

Despite the evidence that Th17 and Th22 and their

main cytokines can be important in the pathogenesis of allergic asthma and allergic rhinitis, it is not known if they act as a proinflammatory agent or anti-inflammatory agent (9, 10). The aim of this article is to review the newest evidence of the role of Th22 and Th17 in allergic airway diseases.

MATERIALS AND METHODS

Experimental and clinical studies in the English language performed during the past five years were searched in the PubMed database. The Medical Subject Heading (MeSH) terms of “rhinitis” or “asthma” and “IL-22” or “IL-17” or “Th22” or “Th17” were used. In addition, combined text words of (allergic rhinitis AND IL-22) OR (allergic asthma AND IL-22) OR (allergic rhinitis AND IL-17) or (allergic asthma AND IL-17) were used to find relevant studies.

Th22 and IL-22 in allergic rhinitis and allergic asthma

IL-22 was firstly described in 2000 (11). This cytokine is a member of the IL-10 family of cytokines

and plays its role via a heterodimeric transmembrane receptor complex consisting of IL-22R1 and IL-10R2 and subsequent Janus kinase–signal transducers and activators of transcription (JAK–STAT) signalling pathways (12). Initially, it was thought that it was secreted only by Th17. However, a new T cell subpopulation, Th22, which was identified by the production of IL-22, was described in 2009 (13). Now it is known that Th22 also produce and secrete other cytokines such as IL-13, IL-10 and TNF- α (10). IL-22 can be secreted by numerous immune cells such as Th1, Th2, Th17, Th22, natural killers, and innate lymphoid cells (14).

Th22 cells differentiate from naive precursor cells. Tumour necrosis factor– α (TNF- α) and IL-6 create a specific microenvironment for this process (9, 10). In some cases, IL-22 acts synergistically with other cytokines such as TNF- α , IL-1 β , and IL-17, but most functions of IL-22 are unique. IL-22 induces innate, non-specific immune responses, protects tissues from damage, and enhances regeneration (9, 10). The impact of Th22 cells and IL-22 on inflammatory diseases is described mainly with reference to their effect on keratinocytes in skin diseases.

During the last five years, several new experimental and clinical studies and some review articles focusing on Th22 and IL-22 on allergic airway inflammation were published. One experimental research aimed to investigate the role of IL-22 in the development of allergic airway inflammation induced by intratracheal administration of house dust mites (15). Results revealed that allergic airway inflammation and Th2 and Th17 cytokine production were exacerbated in IL-22-deficient mice. Scientists also found that IL-22 induced Reg3 γ production from lung epithelial cells through STAT3 activation and that neutralization of Reg3 γ significantly exacerbates house dust mites induced eosinophilic airway inflammation and Th2 cytokine induction (15). These results suggest that IL-22 reduces house dust mites induced allergic airway inflammation, possibly by inhibiting cytokine production from lung epithelial cells. Another experimental study performed by Castillo et al. showed that epicutaneously sensitization caused a systemic IL-22 response (16). Intranasal ovalbumin (OVA) challenge significantly more increased IL-22 mRNA levels in the lungs in mice epicutaneously sensitized with OVA, compared to control mice epicutaneously sensitized with saline (16). Scientists provided opposite data than Ito et al. concluding that IL-22 was important for airway inflammation and airway hyperresponsiveness in epicutaneously sensitized mice intranasally challenged with antigen and IL-22 and TNF- α synergized neutrophil airway inflammation.

Clinical studies also provide controversial data on the role of IL-22 in allergic airway diseases. According

to Bayrak Degirmenci, et al. and Shahsavan et al., plasma or serum IL-22 level was higher in patients with allergic rhinitis than control patients (17, 18). However, Shahsavan et al. showed that serum IL-22 level and IL-22 gene expression was significantly higher in patients with moderate/severe allergic rhinitis than patients with mild allergic rhinitis (18). Moreover, Shahsavan S. et al. also found significant positive correlations between serum level of IL-22 and total IgE, specific IgE, the degree of eosinophil infiltration into the nasal mucosa and total nasal symptom score (TNSS) in patients with allergic rhinitis (18). Bayrak Degirmenci did not find a link between IL-22 and disease severity (17). The study which investigated IL-22 level in allergic airway diseases (allergic rhinitis with or without asthma) revealed a tendency that IL-22 level in serum and nasal lavage was increased in patients with allergic airway diseases caused by house dust mite and positively correlated with IL-10 level in serum and nasal lavage (19). Moreover, IL-22 level in nasal lavage negatively correlated with eosinophil count in a nasal smear in patients with allergic rhinitis and allergic asthma. A negative link was found between serum IL-22 and (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) RQLQ in patients with allergic airway diseases (19). A systematic review analysing six clinical studies which investigated IL-22 level in patients with allergic airway diseases showed that IL-22 level and IL-22 gene expression in serum, plasma and nasal mucosa was higher in children and adults with allergic airway diseases than in healthy individuals (20). The majority of studies revealed a significant positive correlation between IL-22 level and disease severity and symptom score (19).

Th17 and IL-17 in allergic rhinitis and allergic asthma

In 2005 a third T-cell subset, known as Th17, was identified (21). These cells are characterized by the production of IL-17 and expression of retinoic acid-related orphan receptor gamma t (ROR γ t) (22), but also secrete other cytokines such as TNF- α , IL-22, IL-26 and IFN- γ (23). IL-17 was firstly described in 1995–1996 (24). This cytokine is known to be expressed not only by Th17 but also by other adaptive and immune cell types, including CD8+ T cells, $\gamma\delta$ T cells, natural killer T (NKT) cells, and innate lymphoid cells (25). It is known six IL-17 family cytokines: IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E and IL-17F, but IL-17A and IL-17F are best studied and most closely related (26). IL-17 family cytokines bind to the receptor IL-17R, which is expressed on non-immune cells, including epithelial cells, airway smooth muscle cells and fibroblastic cells (26). Upon IL-17R activation, proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, tumor

Moksliniai darbai ir apžvalgos

necrosis factor (TNF) and IL-8 are released, making the tissue more amenable to cellular infiltration and tissue inflammation (27). IL-8 is one of neutrophil chemoattractant which induces neutrophilic recruitment into the inflamed lung tissues (28).

IL-6 and transforming growth factor – β (TGF- β) are commonly recognized cytokines to induce differentiation of the Th17 subset (29, 30). The main function of Th17 cells is to clear extracellular and intracellular pathogens, such as *Candida*, *Klebsiella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia trachomatis* and viruses (22, 31). Another critical role is to protect mucosal homeostasis and to enhance neutrophil response (31). However, under certain conditions, these cells can also be associated with the pathogenesis of allergic airway diseases (32). Recent researches focused on Th17 and IL-17 contribution to type 2 low asthma, which is usually present in severe and corticosteroid-resistant asthma phenotype (33). Increased levels of IL-17 have been found in lung specimens, BALF, sputum as well as in peripheral blood of patients with severe asthma (34–36). High levels of IL-17 in asthma regulates the expression of proinflammatory cytokines and neutrophilic chemokines (34). The regulatory mechanisms of neutrophilic inflammation are not well understood. Peripheral neutrophils from allergic asthmatics are known to express higher IL-17 cytokine levels than those from healthy subjects: stimulating asthmatic neutrophils with IL-21, IL-23, and IL-6 cytokines enhanced the production of IL-17A and IL-17F at significantly higher levels compared to healthy controls (28). These findings suggest that modulated neutrophils provide a feedback mechanism that sustains inflammation.

Induction of asthma starts with professional antigen-presenting cells and specifically dendritic cells (DCs). DCs are the key for priming and inducing T helper cell response in asthma and allergy (37). A study of the murine asthma model proposes that the presence of IL-17 in asthma and allergy leads to enhanced activation, migration, and antigen presentation by dendritic cells, which contributes to the development and the course of the disease (34). A targeted approach aimed at DC migration and activation could be aimed in IL-17 dependent asthma.

IL-17 immunity has been linked to asthma exacerbations (33). A study of genome transcriptomic analysis of epithelial brushings and bronchial biopsy specimens from asthmatic patients showed that patients with IL-17 phenotype had reduced expression of several genes regulating tight epithelial junctions and mucosal barrier mechanisms (38). These finding, together with decreased microbiota diversity and IL-17 activation, could implicate susceptibility to infections and exacerbations seen in these patients (38). Another hypothesis

of increased exacerbation is the dual Th2/Th17 mechanism. The Th2 and Th17 immune pathways are generally viewed as separate, but significant interactions have been found between bronchial neutrophilia and eosinophilia: high neutrophilic asthmatics had increased serum IgE levels (35, 36). This data suggests that in a subset of neutrophilic asthmatics, allergic mechanisms may deviate to dual Th2/Th17 mediated immune response and are associated with increased frequency of exacerbation (36).

A number of studies have found high levels of serum IL-17 in patients with allergic rhinitis (17, 39, 40). The idea that Th17 cells and IL-17 are important in the pathogenesis of this disease was shown by active Th17 cells in a symptomatic period of both seasonal and perennial allergic rhinitis (17). Allergic rhinitis is typically associated with Th2 mediated immune response and eosinophil infiltration; however, recent studies suggest neutrophilic inflammation to be involved in allergic airway diseases (28). A significant correlation has been found between serum IL-17 and eosinophil cationic protein (ECP) (39). In a Th2 dominant environment, IL-17 can promote eosinophils survival and degranulation, leading to chronic nasal inflammation

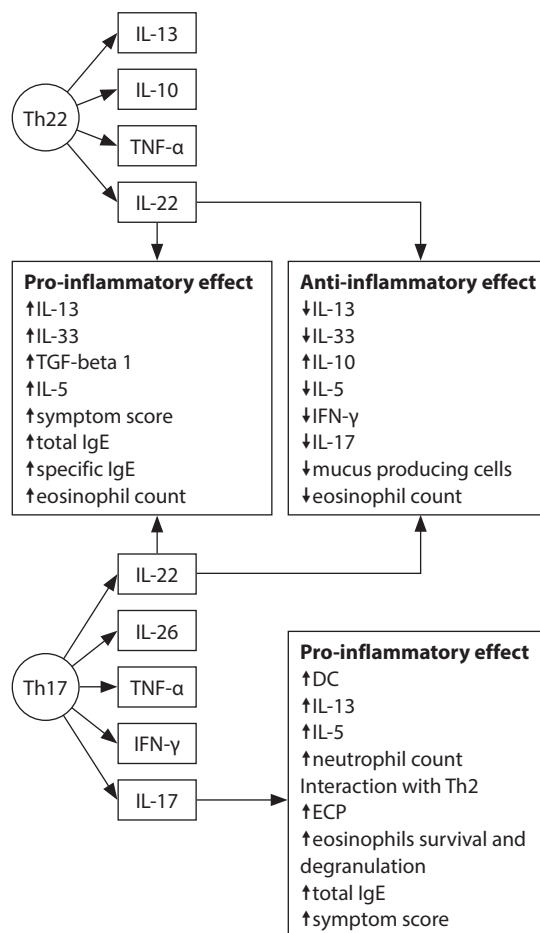


Figure. Main effect of IL-17 and IL-22 in allergic airway diseases

in allergic rhinitis (41). Besides, IL-17 enhances IL-13 induced STAT6 phosphorylation leading to eotaxin – 3 production (42). These factors contribute to eosinophilic inflammation. In addition to supporting the role of IL-17 in allergic rhinitis, IL-17 up-regulates thymic stromal lymphopoietin (TSLP) production by nasal fibroblasts in patients with allergic rhinitis (43). TSLP can activate DCs that prime the differentiation of CD4+ Th lymphocytes into Th2 cells, promoting Th2 inflammation (43).

Lipopolysaccharide (LPS) is a component of the Gram-negative bacteria cell wall which as an endotoxin, induces strong immune responses and recruits neutrophils to the tissue (28). A study aimed to elucidate the underlying mechanism of IL-17 in the pathogenesis of an LPS induced neutrophilic allergic rhinitis murine model. Immunohistochemistry of nasal mucosa showed that IL-17 and neutrophils increased in a dose-dependent manner of LPS (44). These findings prove that tissue neutrophilia is dependent on IL-17 and indicate the potential role of Th17/IL-17 in allergic airway pathogenesis.

The main effect of IL-22 and IL-17 in allergic airway diseases is summarized in the figure.

CONCLUSION

Th22 and Th17 and their main cytokines play an important role in the pathogenesis of allergic rhinitis and allergic asthma. Th17 and IL-17 are associated with neutrophilic inflammation and severe asthma but also may activate Th2 response and promote eosinophilic inflammation in allergic rhinitis. The role of Th22 and IL-22 is still controversial, and more studies need to be performed to evaluate the properties of these immune components.

Gauta: 2021 03 18

Priimta: 2021 04 16

REFERENCES

1. Passali D, Cingi C, Staffa P, Passali F, Muluk NB, Bellussi ML. The International Study of the Allergic Rhinitis Survey: outcomes from 4 geographical regions. *Asia Pac Allergy*. 2018; 25;8(1):e7.
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2020. Available from: <http://www.ginasthma.org>.
3. Valls-Mateus M, Marino-Sanchez F, Ruiz-Echevarria K, Cardenas-Escalante P, Jimenez-Feijoo R, Blasco-Lozano J, et al. Nasal obstructive disorders impair health-related quality of life in adolescents with persistent allergic rhinitis: A real-life study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017; 28(5):438–45.
4. Maspero J, Lee BW, Katelaris CH, Potter PC, Cingi C, Lopatin A, et al. Quality of life and control of allergic rhinitis in patients from regions beyond western Europe and the United States. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42(12):1684–96.
5. Global Initiative for Asthma. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2020). *Rev Fr d'Allergologie d'Immunologie Clin*. 2020; 36(6), 685–704.
6. Giavina-Bianchi P, Vivolo Aun M, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. United airway disease: Current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016; 9:93–100.
7. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; 135(3):626–35.
8. De Greve G, Hellings PW, Fokkens WJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy*. 2017; 7:22.
9. Ito T, Hirose K, Nakajima H. Bidirectional roles of IL-22 in the pathogenesis of allergic airway inflammation. *Allergol Int*. 2019; 68(1):4–8.
10. Tamasauskiene L, Sitkauskiene B. Role of Th22 and IL-22 in pathogenesis of allergic airway diseases: Pro-inflammatory or anti-inflammatory effect? *Pediatr Neonatol* 2018; 59(4):339–44.
11. Dumoutier L, Van Roost E, Ameys G, Michaux L, Renault JC. IL-TIF/IL-22: Genomic organization and mapping of the human and mouse genes. *Genes Immun*. 2000; 1(8):488–94.
12. Wolk K, Witte E, Witte K, Warszawska K, Sabat R. Biology of interleukin-22. *Semin Immunopathol*. 2010; 32(1):17–31.
13. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Palotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest*. 2009; 119(12):3573–85.
14. Eyerich K, Eyerich S. Th22 cells in allergic disease. *Allergo J Int*. 2015; 24(1):1–7.
15. Ito T, Hirose K, Saku A, Kono K, Takatori H, Tamachi T, et al. IL-22 induces Reg3γ and inhibits allergic inflammation in house dust mite-induced asthma models. *J Exp Med*. 2017; 214(10):3037–50.
16. Leyva-Castillo JM, Yoon J, Geha RS. IL-22 promotes allergic airway inflammation in epicutaneously sensitized mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 144(4):1142.
17. Degirmenci PB, Aksun S, Altin Z, Bilgir F, Arslan IB, Colak H, et al. Allergic rhinitis and its relationship with IL-10, IL-17, TGF-β, IFN-γ, IL-22, and IL-35. *Dis Markers*. 2018; 2018:9131432.
18. Shahsavan S, Pirayesh A, Samani OZ, Shirzad H, Zamani MA, Amani S, et al. The relationship between IL-17A and IL-22 expression and clinical severity in patients with moderate/severe persistent allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol – Head Neck Med Surg*. 2019; 40(2):173–8.
19. Tamasauskiene L, Gintauskiene VM, Bastyte D, Sitkauskiene B. Role of IL-22 in persistent allergic airway diseases caused by house dust mite: a pilot study. *BMC Pulm Med*. 2021; 21(1):36.
20. Tamasauskiene L, Sitkauskiene B. Interleukin-22 in Allergic Airway Diseases: A Systematic Review. *J Interf Cytokine Res*. 2020; 40(3):125–30.
21. Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol*. 2005; 6(11):1133–41.
22. Maddur MS, Miossec P, Kaveri SV, Bayry J. Th17 cells: Biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol*. 2012; 181(1):8–18.
23. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunol Rev*. 2008; 223:87–113.
24. Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol*. 1995; 155(12):5483–6.
25. Sutton CE, Mielke LA, Mills KHG. IL-17-producing γδ T cells and innate lymphoid cells. *Eur J Immunol*. 2012; 42(9):2221–31.
26. De Luca A, Pariano M, Cellini B, Costantini C, Vilella VR, Jose SS, et al. The IL-17F/IL-17RC Axis Promotes Respiratory Allergy in the Proximal Airways. *Cell Rep*. 2017; 20(7):1667–80.
27. Patel DD, Kuchroo VK. Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Genetics and Therapeutic Interventions. *Immunity*. 2015; 43(6):1040–51.
28. Halwani R, Sultana A, Vazquez-Tello A, Jamhawi A, Al-Masri AA, Al-Muhsen S. Th-17 regulatory cytokines IL-21, IL-23, and IL-6 enhance neutrophil production of IL-17 cytokines during asthma. *J Asthma*. 2017; 54(9):893–904.
29. Zhang S. Hero or villain? The heterogeneity of Th17 cells. *Mol Immunol*. 2019; 112:358–9.
30. Zhang S. The role of transforming growth factor β in T helper 17 differentiation. *Immunology*. 2018; 155(1):24–35.
31. Kamali AN, Noorbakhsh SM, Hamedifar H, Jadidi-Niaragh F, Yazdani R, Bautista JM, et al. A role for Th1-like Th17 cells in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune disorders. *Mol Immunol*. 2019; 105:107–15.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

32. **Gupta RK, Gupta K, Dwivedi PD.** Pathophysiology of IL-33 and IL-17 in allergic disorders. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017; 38:22–36.
33. **Ricciardolo FLM, Sorbello V, Folino A, Gallo F, Massaglia GM, Favatà G, et al.** Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(2):395–406.
34. **Jirmo AC, Busse M, Happel C, Skuljec J, Dalüge K, Habener A, et al.** IL-17 regulates DC migration to the peribronchial LNs and allergen presentation in experimental allergic asthma. *Eur J Immunol.* 2020; 50(7):1019–33.
35. **Chen JH, Qin L, Shi YY, Feng JT, Zheng YL, Wan YF, et al.** IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity. *Respir Med.* 2016; 121:48–58.
36. **Bullone M, Carriero V, Bertolini F, Folino A, Mannelli A, Stefano A Di, et al.** Elevated serum IgE, oral corticosteroid dependence and IL-17/22 expression in highly neutrophilic asthma. *Eur Respir J.* 2019; 54(5):1900068.
37. **Hammad H, Lambrecht BN.** Dendritic cells and epithelial cells: Linking innate and adaptive immunity in asthma. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8(3):193–204.
38. **Östling J, van Geest M, Schofield JPR, Jevnikar Z, Wilson S, Ward J, et al.** IL-17-high asthma with features of a psoriasis immunophenotype. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(5):1198–213.
39. **Amin K, Issa SM, Ali KM, Aziz MI, Hama Amieen HM, Bystrom J, et al.** Evidence for eosinophil and IL-17 mediated inflammation in allergic rhinitis. *Clin Mol Allergy.* 2020; 18:6.
40. **Erkan K, Bozkurt MK, Artaç H, Özdemir H, Ünlü A, Korucu EN, et al.** The role of regulatory T cells in allergic rhinitis and their correlation with IL-10, IL-17 and neopterin levels in serum and nasal lavage fluid. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2020; 277(4):1109–14.
41. **Bystrom J, Patel SY, Amin K, Bishop-Bailey D.** Dissecting the role of eosinophil cationic protein in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12(1):18–23.
42. **Wang WW, Zhu K, Yu HW, Pan YL.** Interleukin-17A potentiates interleukin-13-induced eotaxin-3 production by human nasal epithelial cells from patients with allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9(11):1327–33.
43. **Wang WW, Yu HW, Zhang B, Pan YL, Shao SW.** Interleukin-17A up-regulates thymic stromal lymphopoietin production by nasal fibroblasts from patients with allergic rhinitis. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2021; 278(1):127–33.
44. **Bae JS, Kim JH, Kim EH, Mo JH.** The Role of IL-17 in a Lipopolysaccharide-Induced Rhinitis Model. *Allergy, Asthma Immunol Res.* 2017; 9(2):169–76.

Flutikazono furoato/umeklidino/ vilanterolo įtaka sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga mirštamumui

IMPACT OF FLUTICASONE FUROATE/UMECLIDINIUM/VILANTEROL ON MORTALITY IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) trejų metų mirštamumas siekia iki 37 proc., kuris yra 2–6 kartus didesnis nei bendrosios populiacijos. IMPACT tyrimas įrodė, kad pacientams, sergantiems LOPL, gydymas trijų vaistų deriniu flutikazono furoatu / umeklidinu / vilanterolu (FF/UMEC/VI) vieną kartą per parą sumažino mirštamumą nuo visų priežasčių, palyginus su UMEC / VI. Duomenys gauti atlikus papildomą duomenų analizę, apimančią 99,6 proc. visų tiriamųjų (n = 10 355). Viso dokumentuotos 98 mirtys (2,36 proc.) FF / UMEC / VI grupėje, 109 (2,64 proc.) FF / VI grupėje ir 66 (3,19 proc.) UMEC / VI grupėje. FF / UMEC / VI grupėje mirties rizikos santykis buvo 0,72 (95 proc. pasikliautinis intervalas 0,53–0,99; p = 0,042), palyginus su UMEC / VI grupe ir 0,89 (95 proc. pasikliautinis intervalas 0,67–1,16; p = 0,387), palyginus su FF / VI grupe. Taigi, sergančiųjų simptomine LOPL su ligos paūmėjimais anamnezėje gydymas FF / UMEC / VI sumažina mirštamumo riziką nuo visų priežasčių.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, trijų vaistų derinys, mirštamumas.

Summary. Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) have a 3-year mortality rate up to 37%, 2–6 times higher than the general population. The IMPACT trial demonstrated a significant reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF / UMEC / VI) versus UMEC / VI in patients with COPD. It was reported vital status data for 99.6% of the intention-to-treat population (n = 10 355), documenting 98 (2.36%) deaths on FF / UMEC / VI, 109 (2.64%) on FF / VI, and 66 (3.19%) on UMEC / VI. For FF / UMEC / VI, the hazard ratio for death was 0.72 (95% confidence interval, 0.53–0.99; p = 0.042) versus UMEC / VI and 0.89 (95% confidence interval, 0.67–1.16; p = 0.387) versus FF / VI. In this analysis, FF / UMEC / VI triple therapy reduces the risk of all-cause mortality in patients with symptomatic COPD and a history of exacerbations.

Keywords: COPD, triple therapy, mortality.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.764>

ĮVADAS

Lėtine obstrukcinė plaučių liga (LOPL) pripažįstama trečia pagrindine mirties priežastimi pasaulyje. Dauguma LOPL sergančių pacientų mirčių yra susijusios su šios ligos paūmėjimais, širdies ir kraujagyslių sutrikimais bei vėžiu [1]. Sergančiųjų LOPL trejų metų mirštamumas siekia iki 37 proc., kuris yra 2–6 kartus didesnis nei bendrosios populiacijos. Iki šiol nebuvo įrodyta, kad medikamentinis gydymas mažina mirštamumą nuo visų priežasčių. Nustatyta, kad pacientų, sergančių LOPL, mirštamumą mažina metimas rūkyti [2], deguonies terapija, esant sunkiai hipoksemijai [3], ir plaučių tūrio mažinimo operacijos tam tikram pacientų pogrupiui su emfizema [4]. Ankstesni tyrimai, tokie kaip, TORCH [5], INSPIRE [6], UPLIFT [7] ir SUMMIT [8] prognozavo, kad išgyvenamumas gali prailgėti taikant medikamentinį gydymą, tačiau gauti rezultatai arba nepasiekė statis-

tinio reikšmingumo, arba juos ribojo metodologiniai tyrimų savitumai.

Klinikinis tyrimas IMPACT (angl. *Informing the Pathway of COPD Treatment*) buvo III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių, daugiacentris tyrimas, kurio metu vertintas gydymo trijų vaistų deriniu viename inhaliatoriuje veiksmingumas, saugumas ir toleravimas. Tyrime buvo lyginamas gydymas įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (IGK) flutikazono furoatu (FF), ilgai veikiančiu muskarino antagonistu (IVMA) umeklidinu (UMEC) ir ilgai veikiančiu β_2 agonistu (IVBA) vilanterolu (VI) (FF / UMEC / VI 100 / 62,5 / 25 μ g), palyginus su dviejų vaistų deriniais – IGK / IVBA (FF / VI 100 / 25 μ g) ir IVBA / IVMA (UMEC / VI 62,5 / 25 μ g) [9]. Visi vaistų deriniai buvo skiriami vieną kartą per dieną. Tyrimas įrodė gydymo FF / UMEC / VI veiksmingumą, palyginus su kitais dviejų vaistų deriniais, įskaitant vidutinio sunkumo arba

Farmakoterapija

sunkių paūmėjimų ir hospitalizavimo skaičiaus sumažėjimą, plaučių funkcijos ir su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimą [10].

IMPACT tyrimo pagrindinių duomenų analizė parodė kliniškai reikšmingą mirštamumo skirtumą, taip pat ir sumažėjusį mirštamumą nuo visų priešasčių tiriamųjų grupėse, kuriose buvo skiriamas IGK (FF / UMEC / VI ir FF / VI), palyginus UMEC / VI. Vis dėlto šios analizės metu stigo išsamios 574 tiriamųjų (5,5 proc. visų tiriamųjų) informacijos apie jų klinikinius duomenis baigus tyrimą. Siekiant analizės rezultatų patikimumo, papildomai buvo surinkti beveik visi trūkstami duomenys, pasiekiant 99,6 proc. visų tiriamųjų skaičiaus [11].

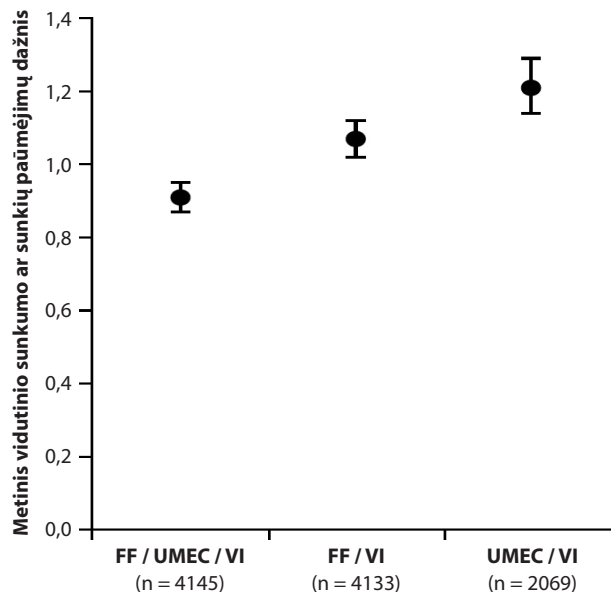
IMPACT KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

IMPACT tyrimas buvo 52 savaičių tyrimas, kuriame dalyvavo 10 355 pacientai ir buvo lyginamas gydymas trijų vaistų deriniu (IGK / IVMA / IVBA) su dviejų vaistų deriniais (IGK / IVBA ir IVMA / IVBA). Pagrindinis tyrimo tikslas – vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas. Tačiau buvo tirti ir kiti, t. y. antriniai tikslai, įskaitant ir mirštamumą nuo visų priešasčių.

IMPACT tyrimo pacientų atrankos kriterijai skyrėsi nuo anksčiau vykdytų TORCH ir SUMMIT tyrimų tuo, kad pacientai sirgo sunkesne LOPL ir anamnezėje buvo bent vienas vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas su gydymo stacionare poreikiu, esant forsuoto iškvėpimo tūriui per 1 sek. (FEV_1) <50 proc. normos, arba du vidutinio sunkumo, arba vienas sunkus paūmėjimas, jei FEV_1 buvo tarp 50 iki 80 proc. normos. Be to, apie 38 proc. pacientų iki įtraukimo į tyrimą jau buvo gydomi trijų vaistų deriniu. Tiriamųjų randomizacija į grupes buvo vykdoma santykiu 2:2:1: FF / UMEC / VI grupėje – 4151 tiriamųjų, FF / VI grupėje – 4134, o UMEC / VI grupėje – 2070.

Tyrimas įrodė pagrindinį tikslą, rodantį statistiškai reikšmingą ($p < 0,001$) vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų sumažėjimą iki 0,91 per metus, taikant gydymą trijų vaistų deriniu (FF / UMEC / VI), palyginus su FF / VI (1,07 per metus) ir UMEC / VI (1,21 per metus) (1 pav.). Tyrimas taip pat parodė reikšmingą gydymo trijų vaistų deriniu veiksmingumą, palyginus su abiem dviejų vaistų deriniais, atsižvelgiant į hospitalizavimų skaičių, pagerėjusią plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Įdomu tai, kad pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis nei 150 ląstelių mikrolitre, ir gavusiems IGK, t. y. IGK / IVMA / IVBA ir IGK / IVBA grupės, LOPL paūmėjimų dažnis sumažėjo labiau, palyginus su IVBA / IVMA grupe.

Pagrindinės analizės metu nustatyta, kad mirtis gydymo metu ištiko 1 proc. FF / UMEC / VI grupės tiriamųjų, 1 proc. FF / VI grupės tiriamųjų ir 2 proc.



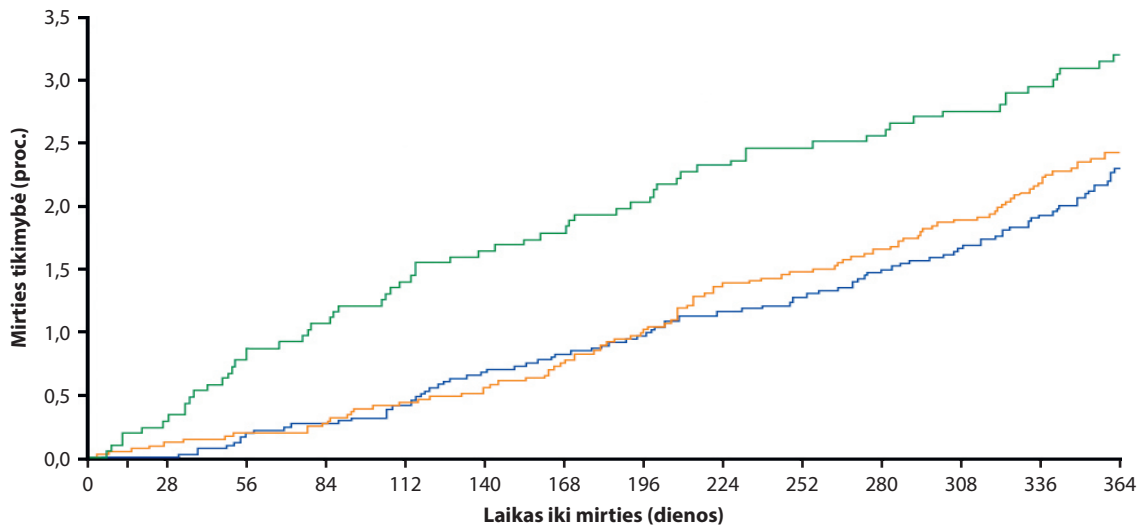
1 pav. Vidutinio sunkumo arba sunkūs LOPL paūmėjimai [10]

FF – flutikazono furoatas; UMEC – umeklidinas; VI – vilanterolis.

UMEC / VI grupės tiriamųjų. Mirštamumas nuo visų priešasčių buvo žymiai mažesnis, taikant gydymo režimą, į kurį buvo įtrauktas IGK (FF), palyginus su UMEC / VI. Gydymo trijų vaistų deriniu mirties rizikos santykis, palyginus su UMEC / VI, buvo 0,58 (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,38–0,88; $p = 0,01$), o FF / VI mirties rizikos santykis, palyginus su UMEC / VI, buvo 0,61 (95 proc. PI 0,40–0,93; $p = 0,02$). Analizuojant specifines mirties priežastis, nustatyta, kad IGK grupėse mirčių nuo širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo sistemos atvejų skaičius buvo mažesnis nei UMEC / VI grupėje. Mirčių skaičius nuo širdies ir kraujagyslių ligų 1000 pacientų metų buvo 4,2 (FF / UMEC / VI grupėje), 6,0 (FF / VI) ir 8,7 (UMEC / VI). Nustatyta, kad mirčių, susijusių su kvėpavimo sistemos priežastimis, skaičius 1000 pacientų metų buvo atitinkamai – 4,0, 3,4 ir 5,2, o mirčių nuo LOPL skaičius 1000 pacientų metų buvo 4,8, 4,0, ir 8,7.

Atlikus papildomą analizę, apėmusią 99,6 proc. visų tiriamųjų (nebuvo tik 42 tiriamųjų galutinių klinikinių duomenų), nustatytos 27 papildomas mirtys klinikinio tyrimo metu: 9 – FF / UMEC / VI grupėje, 12 – FF / VI ir 6 – UMEC / VI. Iš viso tyrimo metu dokumentuotos 98 mirtys (2,36 proc.) FF / UMEC / VI grupėje, 109 (2,64 proc.) FF / VI grupėje ir 66 (3,19 proc.) UMEC / VI grupėje [11]. Nustatyta, kad mirties rizikos santykis buvo 0,72 FF / UMEC / VI grupėje, palyginus su UMEC / VI (95 proc. PI 0,53–0,99; $p = 0,042$), o lyginant su FF / VI su UMEC / VI mirties rizikos santykis buvo 0,82 (95 proc. PI 0,60–1,11; $p = 0,190$).

Nustatyta, kad pneumonija buvo dažnesnė grupėse, kurių tiriamieji vartojo IGK (FF / UMEC / VI ir FF / VI) nei UMEC / VI grupėje, atitinkamai – 8 proc., 7



	0	28	56	84	112	140	168	196	224	252	280	308	336	364
FF / UMEC / VI	4,151	4,150	4,142	4,137	4,131	4,119	4,113	4,107	4,097	4,092	4,082	4,073	4,062	3,919
FF / VI	4,134	4,129	4,123	4,118	4,111	4,106	4,095	4,082	4,065	4,060	4,050	4,040	4,027	3,848
UMEC / VI	2,070	2,063	2,052	2,045	2,037	2,030	2,027	2,021	2,013	2,008	2,004	1,999	1,995	1,914

2 pav. Kaplano–Mejerio mirštamumo nuo visų priežasčių kreivės [11]

FF – flutikazono furoatas; UMEC – umeklidinas; VI – vilanterolis.

proc. ir 5 proc. Rizikos santykis, lyginant gydymą trijų vaistų deriniu su UMEC / VI, buvo 1,53 (95 proc. PI 1,22–1,92; $p < 0,001$). Nepaisant to, kad IGK / IVBA / IVMA buvo susiję su didesniu pneumonijos dažniu, derinys vis tiek parodė palankų FF / UMEC / VI naudą ir rizikos santykį, palyginus su FF / VI ir UMEC / VI.

APIBENDRINIMAS

IMPACT tyrimu įrodyta, kad simptominiams LOPL pacientams su ligos paūmėjimais anamnezėje gydymas FF / UMEC / VI reikšmingai sumažino mirties riziką nuo visų priežasčių, palyginus su UMEC / VI grupe. Šie duomenys papildo ankstesnius tyrimus, kuriuose buvo siekiama sumažinti sergančiųjų LOPL mirštamumą vartojant IGK turinčių vaistų derinius [5, 6, 8, 12, 13]. TORCH tyrimas [5] parodė 17,5 proc. mirties rizikos sumažėjimą, vartojant salmeterolio / flutikazono propionatą, palyginus su placebo ($p = 0,052$). INSPIRE tyrimas [6] parodė 52 proc. sumažėjusį mirštamumą nuo visų priežasčių, vartojant salmeterolio / flutikazono propionatą, palyginus su tiotropiumu (rizikos santykis – 0,48, 95 proc. PI 0,27–0,85; $p = 0,012$), tačiau tai buvo *post-hoc* duomenų analizė. SUMMIT tyrimas [8] parodė 12,2 proc. sumažėjusį mirštamumą nuo visų priežasčių FF / VI grupėje, palyginus su placebo (rizikos santykis – 0,88, 95 proc. PI 0,74–1,04; $p = 0,137$).

IMPACT tyrime pastebėtas 25 proc. sumažėjęs vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičius, lyginant FF / UMEC / VI su UMEC / VI, taip pat 34 proc. sumažėjęs hospitalizavimų skaičius [10]. Pasikartojančių paūmėjimų atvejų sumažėjimas greičiausiai pagerino pacientų savijautą ir sumažino hospitalizavi-

mų skaičių, o tai savo ruožtu sumažino mirštamumą, susijusį su hospitalizavimu. Todėl pacientams, atitinkantiems IMPACT tyrimo įtraukimo kriterijus, reikėtų atsargiai priimti sprendimą mažinti pastovaus gydymo intensyvumą, pvz., atsakant iš skiriamo vaistų derinio IGK. Ankstesni LOPL mirštamumo klinikiniai tyrimai truko mažiausiai 2–3 metus, kad būtų užtikrinta pakankamai atvejų, rodančių mirčių skaičiaus skirtumą. Tačiau IMPACT tyrimu pavyko įrodyti skirtumą, nepaisant to, kad jis truko tik vienerius metus, greičiausiai dėl tikslinės tiriamųjų atrankos.

Kitame vienerių metų trukmės ETHOS tyrime buvo įtraukti 8 509 pacientai, sergantys LOPL, anksčiau patyrę du vidutinio sunkumo paūmėjimus arba vieną sunkų paūmėjimą, jei FEV₁ buvo >50 proc. normos, arba bent vieną paūmėjimą, jei FEV₁ buvo <50 proc. normos [14]. Pacientai buvo atsitiktinai atrinkti gauti tuos derinius du kartus per dieną: LAMA / LABA (glikopirolatas / formoterolio fumaratas 18/9,6 μg), IGK / LABA (budezonidas / formoterolio fumaratas 320/9,6 μg) arba vieną iš dviejų IGK / LAMA / LABA (budezonidas / glikopirolatas / formoterolio fumaratas 320/18/9,6 μg arba 160/18/9,6 μg). Iš viso per tyrimo metus įvyko 170 mirčių, daugiausia dėl širdies ir kraujagyslių bei kvėpavimo takų priežasčių. Tiems, kurie gavo 320 μg budezonido kartu su glikopirolatu ir formoterolio fumaratu, mirties rizika sumažėjo 45 proc., palyginus su vartojusiais tik glikopirolatą / formoterolio fumaratą. Mažesnės 160 μg budezonido dozės reikšmingai neturėjo įtakos mirties rizikai nuo visų priežasčių. Taigi, manytina, kad trijų vaistų deriniai, į kuriuos įeina didesnės IGK dozės, mažina mirties riziką sergantiesiems sunkesne LOPL.

Farmakoterapija

Apibendrinus, galima teigti pirmą kartą perspektyviai buvo patvirtintas mirties rizikos nuo visų priežasčių sumažėjimas simptominiams pacientams, sergantiems LOPL, su anamnezėje buvusiais ligos paūmėjimais, jiems taikant farmakologinį gydymą vieną kartą per parą įkvėpiamaisiais FF / UMEC / VI. Šie duomenys yra svarbūs sveikatos priežiūros specialistams ir pacientams, sergantiems LOPL.

LITERATŪRA

1. **Soto-Campos JG, Plaza V, Soriano JB, Cabrera-López C, Almonacid-Sánchez C, Vazquez-Oliva R, et al.** Causes of death in asthma, COPD and non-respiratory hospitalized patients: a multicentric study. *BMC Pulm Med.* 2013; 13:73.
2. **Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group.** The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005; 142: 233-9.
3. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981; 1: 681-6.
4. **Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al.** A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003; 348: 2059-73.
5. **Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007; 356: 775-89.
6. **Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA.** The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 19-26.
7. **Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP.** Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 948-55.
8. **Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al.** Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387: 1817-26.
9. **Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N, Barnacle H, Brealey N, Mohindra R, et al.** A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J.* 2016; 48: 320-30.
10. **Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al.** Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018; 378: 1671-80.
11. **Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al.** Reduction in all-cause mortality with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 1508-16.
12. **Vestbo J, Fabbri L, Papi A, Petruzzelli S, Scuri M, Guasconi A, et al.** Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1801230.
13. **Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH.** Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019; 16: e1002958.
14. **Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al.** Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 553-64.

Metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas pembrolizumabu, pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais

PEMBROLIZUMAB, PEMETREXED AND PLATINUM FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF METASTATIC NON-SQUAMOUS NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas – tai pirmasis programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) inhibitorius, patvirtintas kaip monoterapija pirmos eilės lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiška (≥ 50 proc.) ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Šiuo metu patvirtinta, kad gydymas pembrolizumabu, kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais lemia reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, lyginant tik su chemoterapija, esant metastazavusiam neplokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Ši gydymo schema yra saugi ir gerai toleruojama. Tai yra šiuolaikinis metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymo standartas.

Reikšminiai žodžiai: pembrolizumabas, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija.

Summary. Pembrolizumab is the first programmed death protein 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first line locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer 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. It is currently approved that pembrolizumab together with pemetrexed and platinum significantly prolonged overall survival and progression-free survival rates compared with chemotherapy only regardless of PD-L1 expression for the metastatic non-small non-squamous cell lung cancer. This treatment regimen is safe and tolerable. This is a standard of modern treatment of metastatic non-small non-squamous cell lung cancer.

Keywords: pembrolizumab, non-small cell lung cancer, immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.765>

IVADAS

Žinoma, kad plaučių vėžys yra viena iš labiausiai paplitusių onkologinių ligų, nulemianti didžiausią mirtingumą [1]. 85 proc. atvejų nustatomas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys. Kai plaučių vėžys yra lokaliai išplitęs (ir negalimas spindulinis gydymas) arba metastazavęs, ligos prognozė yra bloga [2]. Šiuo atveju skiriamas tik sisteminis plaučių vėžio gydymas. „Sisteminio gydymo“ terminu apibūdinama chemoterapija, taikinių terapija bei imunoterapija. Prieš skiriant plaučių vėžio gydymą, įvertinami prognostiniai ir predikciniai veiksniai: histologinis tipas, molekuliniai pokyčiai, paciento amžius, funkcinė būklė, gretutinės ligos, svarbi ir pačio paciento nuomonė. Dar visai

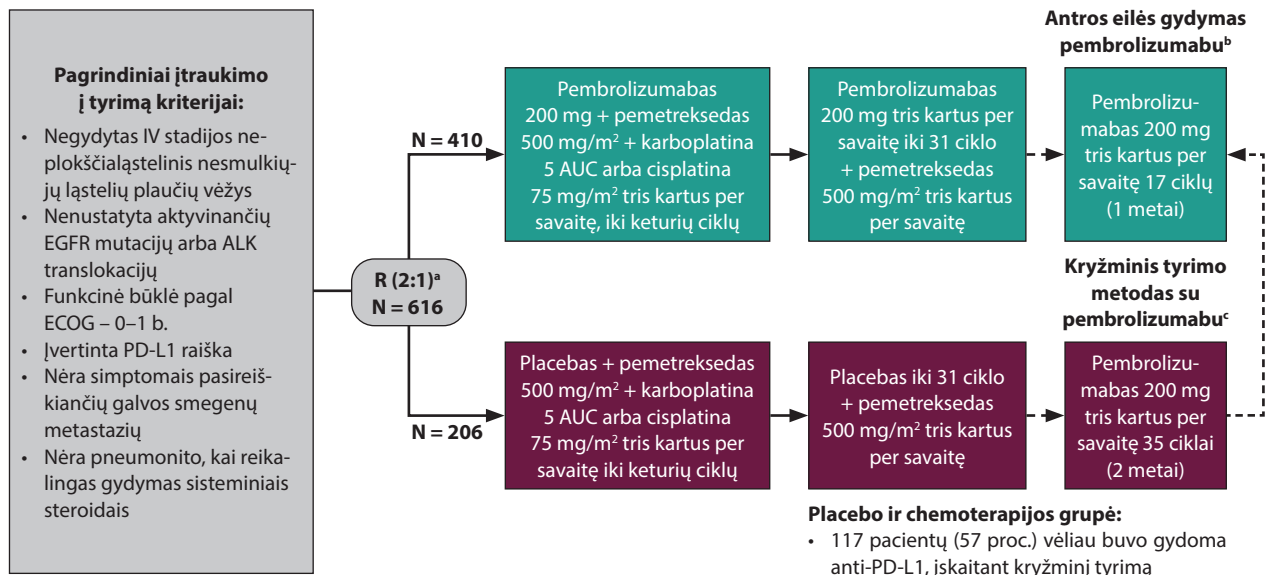
nesenai iki imunoterapijos atsiradimo chemoterapija platinos vaistinių preparatų pagrindu, nesant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) geno mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) geno translokacijos, buvo išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, esant galimybei kartu papildomai neplokščią ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės sisteminiam gydymui skirti angiogenezės slopintoją bevacizumabą [3, 4]. Imunoterapija – naujas ir veiksmingas plaučių vėžio sisteminio gydymo metodas, aktyvinant imuninės sistemos ląsteles, kad šios galėtų atpažinti ir sunaikinti vėžio ląsteles. Gydymas

imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais (angl. *immune check point inhibitors*), sutrumpintai dažniau vadinamas imunoterapija, ženkliai prailgina pacientų bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į gydymą ir yra gerai toleruojamas. Programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (angl. *Programmed Death-ligand 1*, PD-L1) nustatymas sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu navikiniame audinyje yra svarbus požymis parenkant gydymą. Įrodyta, kad PD-L1 raiškos intensyvumas, atliekant imunohistocheminį tyrimą, yra susijęs su geru atsaku į imunoterapiją [5, 6].

PEMBROLIZUMABAS NESMULKIJJŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYME

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *Programmed Cell Death Protein-1*, PD-1), pagamintas kininio žiurkėno patelės kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu. 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA), o vėliau ir Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino pembrolizumabo skyrimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma PD-L1 raiška. Remiantis III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 duomenimis, pembrolizumabas reikšmingai lėmė ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (angl.

progression free survival) ir bendrąją išgyvenamumą (angl. *overall survival*). 2016 m. pembrolizumabas patvirtintas pirmuoju imunoterapiniu vaistu, kuris skirtas pirmos eilės išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių gydymui kaip monoterapija, esant aukštai PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir neradus EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos [5, 7]. Būtent KEYNOTE-024 tyrimo duomenys pakeitė sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo gaires. Šio tyrimo metu nustatyta gyvenimo trukmė be ligos progresavimo, vertinant tyrimo rezultatus vidutiniškai po 25,2 mėn. stebėsenos, pembrolizumabo grupėje buvo 10,3 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 6,7 – nepasiekta) ir 6 mėn. (95 proc. PI 4,2–6,2) chemoterapijos grupėje (šansų santykis (ŠS) 0,50; 95 proc. PI 0,37–0,68; $p < 0,001$). Pembrolizumabas sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, esant ≥ 50 proc. PD-L1 raiškai navikiniame audinyje, 50 proc. sumažino ligos progresavimo ir mirties riziką, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu. Išgyvenamumo trukmės mediana pembrolizumabo grupėje siekė 30 mėn. (95 proc. PI 18,3 mėn. – nepasiekta) ir 14,2 mėn. (95 proc. PI 9,8–19 mėn.) chemoterapijos grupėje (ŠS 0,63; 95 proc. PI 0,47–0,86; $p = 0,002$) [6]. Tačiau žinoma, kad nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio dalis su aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) nėra didelė. Esant išplitusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, liga dažnai greitai progresuoja ir tik mažiau nei pusė visų sergančiųjų gauna antros eilės gydymą [8, 9]. Da-



1 pav. Klinikinio tyrimo KEYNOTE-189 dizainas [16]

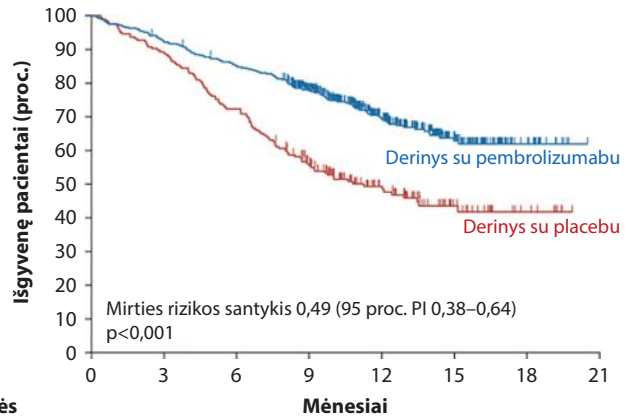
^aRandomizacija buvo vykdyta pagal: PD-L1 raišką (≥ 1 proc., palyginus su < 1 proc.), platinos chemoterapiją (cisplatina, palyginus su karboplatina) ir rūkymą (nerūkę, palyginus su rūkiais arba rūkančiais asmenimis); ^bPacientai, kurių liga buvo stabili arba stebėta teigiama dinamika, arba baigtas gydymas pembrolizumabu (35 ciklai), arba nutrauktas tyrimo gydymas po ≥ 8 gydymo ciklų pasiekus visišką atsaką, bet vėliau nustačius ligos progresavimą, galėjo gauti antros eilės gydymą pembrolizumabu 17 ciklų (~1 metus), jei nuo paskutinės pembrolizumabo dozės taikomas joks kitas naujas priešvėžinis gydymas; ^cPacientai galėjo pereiti prie monoterapijos pembrolizumabu po ligos progresavimo įvertinto pagal RECIST v1.1. ALK – anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*); AUC – plotas po kreive (angl. *area under the curve*); ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) pasiūlyta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*).

Farmakoterapija

bar jau žinoma, kad pirmos eilės gydymas derinant chemoterapiją ir imunoterapiją, padidina atsako į gydymą tikimybę ir gerina išgyvenamumą. Imuninio atsako moduliavimas slopinant PD-1 sustiprinamas imunogenetinėmis citotoksinės chemoterapijos poveikiais. Pavyzdžiui, gerėja antigenų kryžminis pateikimas („prezentacija“), kurį, įvykus naviko ląstelių destrukcijai, atlieka dendritinės ląstelės ir kt. [10].

2017 m., kai KEYNOTE–021 antros fazės klinikiniam tyrimo buvo gautas ryškus bendrojo atsako į gydymą pagerėjimas (angl. *overall response rate*), lyginant su gydymu tik su pemetreksedu ir karboplatina, FDA patvirtino pirmos eilės gydymo pembrolizumabu derinant su pemetreksedu ir karboplatina skyrimo indikaciją esant išplitusiam nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui [11, 12]. Žymiai geresnis pembrolizumabo, derinant su pemetreksedu ir karboplatina, gydymo schemos poveikis vėliau buvo patvirtintas ir pagrindiniu trečios fazės KEYNOTE–189 klinikinio tyrimu [13, 14]. Šio tyrimo pagrindu EMA 2018 m. patvirtino indikaciją, kad pembrolizumabas yra skiriamas derinyje su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistinėmis preparatais metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, kurių navikuose nenustatyta EGFR mutacija arba ALK translokacija nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

KEYNOTE–189 dvigubai aklame trečios fazės klinikiniam tyrimo 616 negydytų sergančiųjų metastazavusiu nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 2:1 (nesant EGFR aktyvinančių mutacijų arba ALK translokacijų) į dvi gydymo grupes: 1) chemoterapija, skiriant pemetreksedą su platinos vaistiniu preparatu ir pembrolizumabu; 2) chemoterapija skiriant pemetreksedą su platinos vaistiniu preparatu ir placebo (1 pav.). Pembrolizumabas (antroje gydymo grupėje vietoj pembrolizumabo buvo skiriamas placebo) ir chemoterapija buvo skiriamas 200 mg dozėmis kas tris savaites (iš viso 4 kursai), po to jį tęsiant palaikomajam gydymui su pemetreksedu iki 35 kursų. Pembrolizumabo grupėje, patvirtinus ligos progresavimą, buvo galimas gydymas tik pembrolizumabu. Pagrindiniai KEYNOTE–189 tyrimo tikslai buvo bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo. Radiologiniai tyrimai vertinti centralizuotai. Praėjus vidutinei 10,5 mėn. stebėsenos

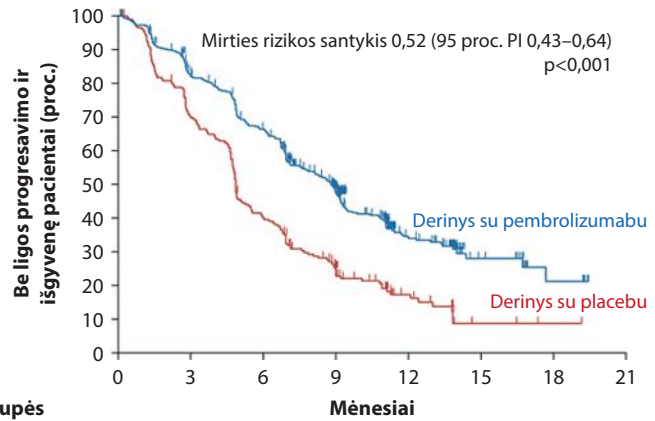


Rizikos grupės pacientai

Derinys su pembrolizumabu	410	377	347	278	163	71	18	0
Derinys su placebo	206	183	149	104	59	25	8	0

2 pav. KEYNOTE–189: pradiniai bendrojo išgyvenamumo duomenys

PI – pasikliautinis intervalas.



Rizikos grupės pacientai

Derinys su pembrolizumabu	410	322	256	149	60	17	5	0
Derinys su placebo	206	141	80	40	16	3	1	0

3 pav. KEYNOTE–189: pradiniai išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys

PI – pasikliautinis intervalas.

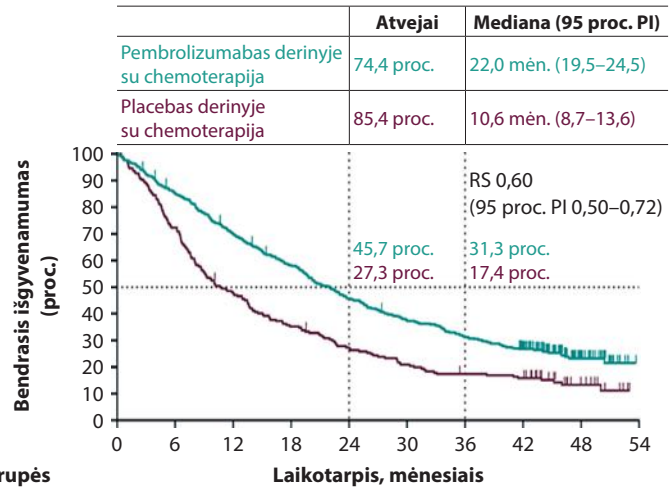
trukmei, pembrolizumabu su chemoterapija gydymo grupėje, vertinant pradinius tyrimo duomenis, 12 mėn. išgyveno 69,2 proc. (95 proc. PI 64,1–73,8) tiriamųjų, lyginant su 49,4 proc. (95 proc. PI 42,1–56,2) placebo grupėje (mirties ŠS buvo 0,49; 95 proc. PI 0,38–0,64; $p<0,001$) (2 pav.). Svarbu tai, kad ryškus bendrojo išgyvenamumo, tiek ir išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimas buvo konstatuotas visose PD-L1 raiškos kategorijose. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 8,8 mėn. (95 proc. PI 7,6–9,2) pembrolizumabo su chemoterapija ir 4,9 mėn. (95 proc. PI 4,7–5,5) placebo su chemoterapija grupėse (ligos progresavimo arba mirties ŠS 0,52; 95 proc. PI 0,43–0,64; $p<0,001$) (3 pav.). Nepageidaujamų poveikių dėl bet kokios priežasties nepriklausomai nuo skiriamo gydymo abiejose grupėse buvo registruota

atitinkamai – 99,8 proc. ir 99 proc. atvejų. Trečiojo ir didesnio laipsnio nepageidaujami poveikiai registruoti atitinkamai – 67,2 proc. ir 65,8 proc. tiriamųjų. Dėl nepageidaujamų poveikių gydymas visais klinikinio tyrimo vaistais nutrauktas 13,8 proc. pembrolizumabo su chemoterapija grupės ir 7,9 proc. placebo su chemoterapija grupės pacientų.

Šiais metais paskelbtoje KEYNOTE–189 aposteriorinėje (*post hoc*) analizėje nurodoma, kad dauguma trečiojo ir didesnio laipsnio nepageidaujamų poveikių pirmą kartą registruoti per 3 mėn. nuo vaisto pirmo paskyrimo klinikinio tyrimo pradžioje ir baigėsi per dvi savaites nuo atsiradimo pradžios [15]. Daugumoje atvejų gydymas dėl nepageidaujamų poveikių nutrauktas pirmųjų keturių gydymo kursų metu. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad toksikumas vėlesnio gydymo metu nesikaupia. Todėl reikalinga labai atidžiai vertinti ir spręsti, ar verta nutraukti palaikomąjį gydymą pemetreksedu, esant galimai aiškiai gydymo pemetreksedu (derinant su pembrolizumabu) naudai.

Šiais metais vykusiame virtualiame Pasauliniame plaučių vėžio kongrese (angl. *IASLC World Conference on Lung Cancer*) paskelbti atnaujinti keturių metų stebėsenos KEYNOTE–189 tyrimo duomenys [16]. Klinikinio tyrimo duomenų gavimo

data (angl. *cut-off date*) – 2020 m. rugpjūčio 28 diena. Ketvirtame paveiksle pateikiami bendrojo išgyvenamumo duomenys, penktame paveiksle – pagal PD-L1 raišką. Atitinkami išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys pateikiami šeštame ir septintame paveiksluose. Autoriai pateikia išvadas, kad, atliekant ilgalaikę KEYNOTE–189 tyrimo pacientų stebėseną

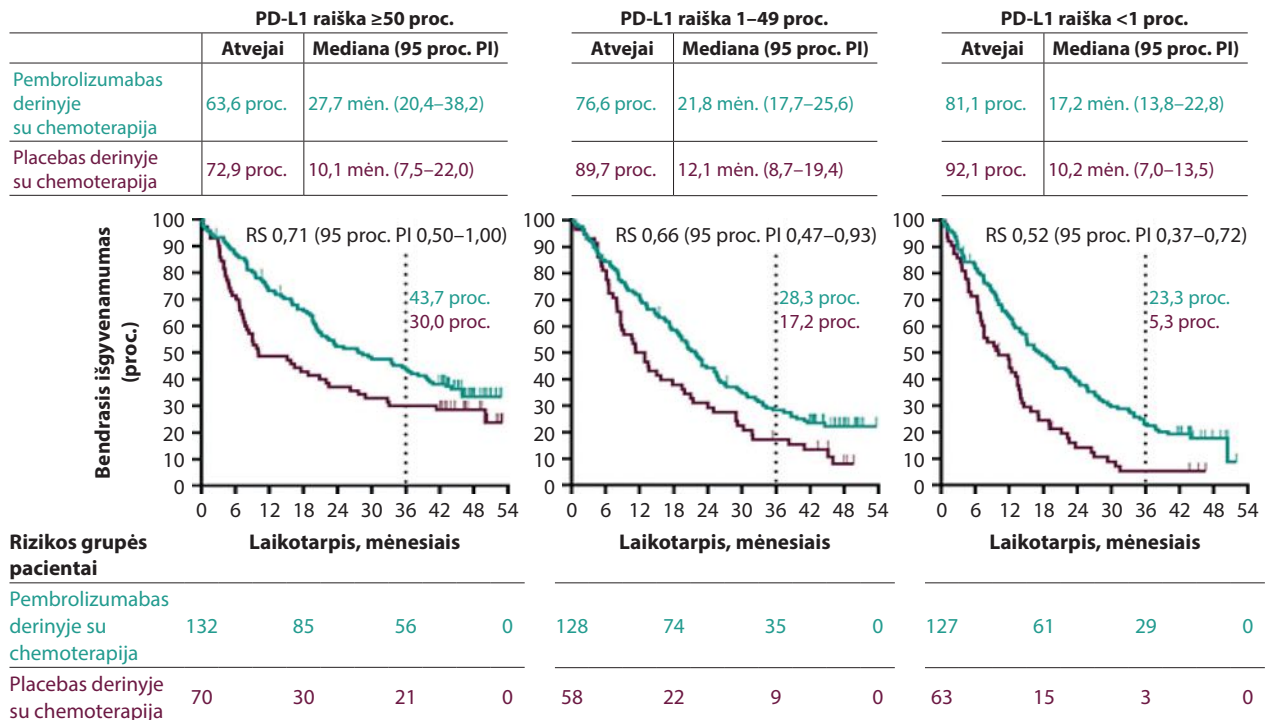


Rizikos grupės pacientai

Pembrolizumabas derinyje su chemoterapija	410	347	283	234	184	149	125	99	28	0
Placebas derinyje su chemoterapija	206	149	98	72	55	42	34	29	10	0

4 pav. Naujaisi KEYNOTE–189 bendrojo išgyvenamumo duomenys [16]

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



5 pav. Naujaisi KEYNOTE–189 bendrojo išgyvenamumo duomenys pagal PD-L1 raišką [16]

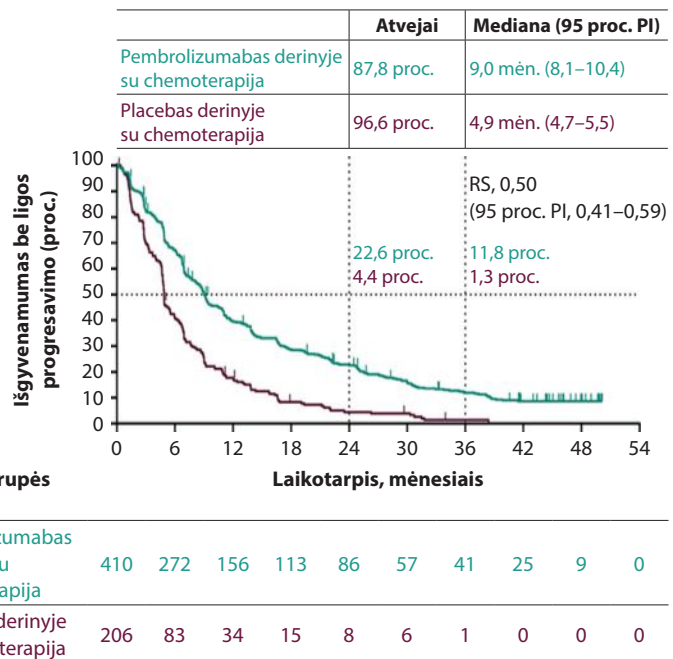
PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Farmakoterapija

(daugiau nei trejus metus), išlieka ir tęsiasi aiški pembrolizumabo su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais sergantiesiems metastazavusiu nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu be aktyvinančių EGFR mutacijų ir ALK translokacijų gydymo nauda. Bendrojo išgyvenamumo bei išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimas nepriklauso nuo pradinės PD-L1 raiškos. Trejų metų bendrasis išgyvenamumas tyrimo grupėse buvo atitinkamai – 31,3 ir 17,4 proc. Tiriamiesiems, kurie gavo 35 pembrolizumabo gydymo kursus, toliau stebimas besitęsiantis atsakas. Gydymas pembrolizumabu, derinant su pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais, pasižymi geru saugumo profiliu.

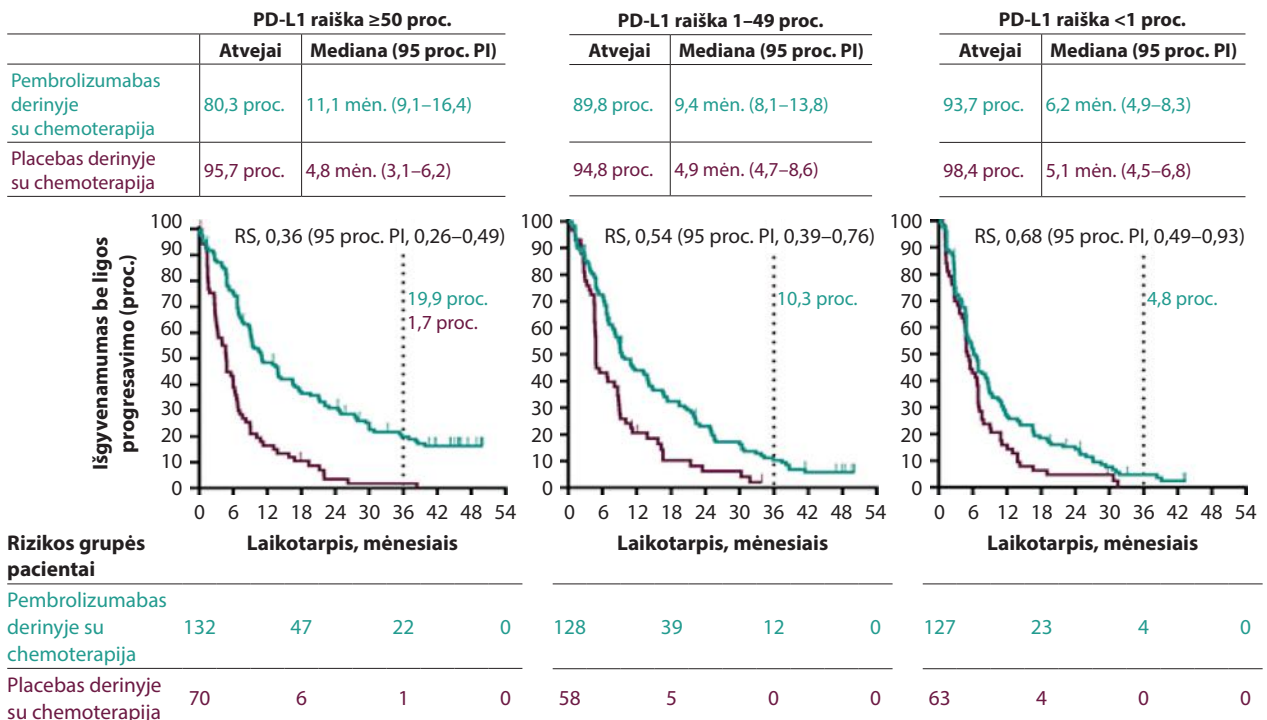
Yra žinoma, kad šiuo metu metastazavusio nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio, nesant EGFR aktyvinančių mutacijų arba ALK translokacijų sistemiam pirmos eilės gydymui yra patvirtinta ir keturių vaistų (atezolizumabo, bevacizumabo, paklitakselio ir karboplatinės) schema. III fazės IMpower 150 klinikinis tyrimas parodė, kad pirmos eilės gydymas atezolizumabu, karboplatina, paklitakseliu ir bevacizumabu statistiškai reikšmingai pagerino bendrąjį išgyvenamumą (ŠS 0,78; 95 proc. PI 0,64–0,96; $p = 0,020$) ir tyrėjų vertinamą išgyvenamumą be ligos progresavimo (ŠS 0,62; 95 proc. PI 0,52–0,74; $p < 0,001$) [17].

Šių dviejų gydymo galimybių skirtumų suvokimas yra labai svarbus priimant klinikinius sprendimus, ypač kai norima palyginti bendrąjį išgyvenamumą bei išgyvenamumą be ligos progresavimo, taip pat vertinant saugumą bei gydymo kainą. Nepaisant to, kad



6 pav. Naujaisi KEYNOTE-189 išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys [16]

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



7 pav. Naujaisi KEYNOTE-189 išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys pagal PD-L1 raišką [16]

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

pembrolizumabas su chemoterapija ir atezolizumabas su chemoterapija +/- bevacizumabas klinikiniuose tyrimuose parodė aiškią naudą, joks klinikinis tyrimas šių dviejų gydymo režimų tiesiogiai (angl. *head to head*) niekada nelygino. Tokio klinikinio tyrimo dizaino sukūrimas ir įvykdymas pareiklaustų didelių sąnaudų, reikėtų didelės tiriamųjų imties ir tektų ilgai laukti, kol būtų gauti patikimi rezultatai. Abu gydymo režimai lyginti netiesiogiai, atrenkant tinkamus atvejus (angl. *matching-adjusted indirect comparison*) naudojant turimus prieinamus klinikinių tyrimų duomenis [18]. Palyginimui naudota KEYNOTE-021 G kohortos (KN021 G) (pembrolizumabas + karboplatina + pemetreksedas; N = 59), KEYNOTE-189 (KN189) (pembrolizumabas + pemetreksedas + platina; N = 410) duomenys, publikuoti sujungti duomenys iš IMPower 130 (atezolizumabas + karboplatina + nab-paklitakselis; N = 451) ir IMPower 150 (atezolizumabas + karboplatina + paclitakselis + bevacizumabas; N = 356) tyrimų. Apibendrinami šios analizės rezultatus, autoriai nurodo didesnę gydymo pembrolizumabu su chemoterapija naudą bendrajam išgyvenamumui ir išgyvenamumui be ligos progresavimo. Saugumo profilis nelygintas ir nevertintas.

APIBENDRINIMAS

Nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais lemia reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, lyginant tik su chemoterapija, esant metastazavusiam neplokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Ši gydymo schema yra saugi ir gerai toleruojama. Tai yra šiuolaikinis metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymo standartas.

LT-KEY-0012

LITERATŪRA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394–424.
2. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances, *Transl. Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288–300.
3. Reck M. Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non-small-cell lung cancer. *Immunotherapy.* 2018;10(2):93–105.
4. Peters S, Reck M, Smit EF, Mok T, Hellmann MD. How to make the best use of immunotherapy as first-line treatment of advanced/metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(6):884–96.
5. 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(19):1823–33.
6. 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.
7. U.S. Food and Drug administration. Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: <http://www.fda.gov>.
8. Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Realworld treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review of recently published studies. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175679.
9. Lazzari C, Bulotta A, Ducceschi M, Viganò MG, Brioschi E, Corti F, et al. Historical Evolution of Second-line Therapy in Non-small Cell Lung Cancer. *Front Med (Lausanne).* 2017;4:4.
10. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014;21:15–25.
11. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019;14(1):124–9.
12. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1497–508.
13. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-small-cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1505–17.
14. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-small-cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2078–92.
15. Garon EB, Aerts J, Kim JS, Muehlenbein CE, Peterson P, Rizzo MT, et al. Safety of pemetrexed plus platinum in combination with pembrolizumab for metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer: A post hoc analysis of KEYNOTE-189. *Lung Cancer.* 2021;155:53–60.
16. Gray JE, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, et al. Pembrolizumab+Pemetrexed-Platinum for metastatic NSCLC: 4-year follow-up for KEYNOTE-189. Scientific thesis. *J Thorac Oncol.* 2021; 16(35):S224. Available at: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(21\)00183-0/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(21)00183-0/fulltext).
17. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378(24):2288–301.
18. Halmos B, Burke T, Kalyvas C, Vandormael K, Frederickson A, Piperdi B. Pembrolizumab+chemotherapy versus atezolizumab+chemotherapy +/-bevacizumab for the first-line treatment of non-squamous NSCLC: A matching-adjusted indirect comparison. *Lung Cancer.* 2021;155:175–82.

Nintedanibo tyrimų rezultatai įrodė veiksmingumą gydant plataus spektro fibrozuojančias intersticines plaučių ligas

CLINICAL TRIALS HAVE PROVEN THE EFFECTIVENESS OF NINTEDANIB TO TREAT A WIDE RANGE OF FIBROSING INTERSTITIAL LUNG DISEASE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Nintedanibas – tai tirozino kinazės inhibitorius, skiriamas idiopatinei plaučių fibrozei gydyti. Jo veiksmingumas įrodytas klinikiniuose tyrimuose. Vis tik fibrozuojančių intersticinių plaučių ligų yra ir daugiau, tačiau gydymo galimybės ribotos. Kadangi tiek idiopatinės plaučių fibrozės, tiek kitų fibrozuojančių intersticinių plaučių ligų patofiziologiniai procesai turi panašumų, atlikti ikiklinikiniai ir klinikiniai tyrimai parodė, kad nintedanibas gali būti veiksmingas plačiam fibrozuojančių intersticinių plaučių ligų spektrui.

Reikšminiai žodžiai: nintedanibas, su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga, fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos, FVC.

Summary. Nintedanib is a tyrosine kinase inhibitor used to treat idiopathic pulmonary fibrosis. Its effectiveness has been proven in clinical trials. Still, there are more fibrosing interstitial lung diseases, but treatment options are limited. Because of the similarities in the pathophysiological processes of both idiopathic pulmonary fibrosis and a number of fibrosing interstitial lung diseases, preclinical and clinical studies have shown that nintedanib may be effective in a wide range of fibrosing interstitial lung diseases.

Keywords: nintedanib, systemic-sclerosis associated interstitial lung disease, fibrosing interstitial lung diseases, FVC.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.766>

IVADAS

Nintedanibas – tai viduląstelinis tirozino kinazės inhibitorius, jis yra priešfibrozinis vaistas, patvirtintas idiopatinei plaučių fibrozei gydyti [1]. Atliktų tyrimų duomenimis, vaistas veiksmingai sulėtina šios ligos progresavimą, forsutos gyvybinės plaučių talpos (angl. *forced vital capacity*, FVC) mažėjimo greitį, paūmėjimų dažnį, nepriklausomai nuo sergančiųjų amžiaus, lyties ir plaučių funkcijos [2–6]. Gydymas nintedanibu yra saugus. Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis – viduriavimas, dėl kurio gydymas nintedanibu laikinai nutraukiamas arba sumažinama jo dozė tik mažai daliai pacientų. Nors nintedanibo veiksmingumas įrodytas sergant idiopatine plaučių fibroze, tačiau fibrozuojančių plaučių ligų yra daugiau. Deja, pastarosioms esamų priešfibrozinių vaistų veiksmingumas nėra pakankamai ištirtas. Nors priežastiniai veiksniai yra skirtingi, tačiau patofiziologiniai procesai turi panašumų [7–10]. Ikiklinikinių tyrimų metu nustatyta, kad nintedanibas pasižymi priešfibroziniu ir priešuždegiminiu poveikiu gydant su sistetine skleroze susijusią intersticinę plaučių ligą [1, 10–16], taip pat kitas fibrozuojančias intersticines plaučių ligas [1, 10, 12, 15–18]. Toliau pateikiami naujausi klinikiniai tyrimai.

SENCIS TYRIMAS

Žinoma, kad su sistetine skleroze susijusios intersticinės plaučių ligos eiga yra nevienoda, vis dėlto daugeliui pacientų liga progresuoja, FVC mažėja, didėja mirties rizika [19–21]. Siekiant išsamiau įvertinti nintedanibo saugumą ir veiksmingumą gydyti intersticinę plaučių ligą, susijusią su sistetine skleroze, atliktas atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuotas klinikinis tyrimas SENCIS [22]. Sistetine skleroze sergantys pacientai, kuriems pirmieji ne Raynaud sindromui būdingi simptomai pasireiškė per pastaruosius septynerius metus, o, atliekant didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą, plaučių fibrozės plotai sudarė mažiausiai 10 proc. (patvirtinus gydytoji radiologui ekspertui intersticinių plaučių ligų srityje), atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti į grupes. Vieniems buvo skirta išgerti 150 mg nintedanibo du kartus per parą (nintedanibo grupė), kitiems – placebo analoginiu režimu (placebo grupė). Pirminė vertinamoji baigtis buvo metinis FVC sumažėjimo greitis (tyrimo metu vertintas per 52 savaičių laikotarpį). Svarbiausios antrinės vertinamosios baigtys buvo balų, apskaičiuotų pagal modifikuotą Rodnano odos pažeidimo skalę ir šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George's*

Respiratory Questionnaire, SGRQ) pokytis per 52 savaites nuo pradinio, apskaičiuoto tyrimo pradžioje. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurių FVC buvo ne mažesnis kaip 40 proc. būtinojo dydžio, o plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui, koreguotas pagal asmens hemoglobino kiekį kraujyje (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide corrected for hemoglobin*, D_{LCOc}) – 30–89 proc. būtinojo dydžio. Tyrime galėjo dalyvauti ir tie pacientai, kurie vartojo prednizoloną iki 10 mg per parą arba mikofenolato, arba metotreksato pastovią dozę mažiausiai 6 mėn. (arba abiejų vaistų derinį) iki tyrimo pradžios. Tiriamųjų duomenys pateikiami 1 lentelėje. Jei tyrimo metu pasireiškė kliniškai reikšmingas sisteminės sklerozės pablogėjimas, buvo leidžiamas pridėtinis gydymas.

Iš viso 576 pacientai gavo bent vieną nintedanibo arba placebo dozę; 51,9 proc. sirgo difuzine odos sisteminė skleroze, 48,4 proc. tyrimo pradžioje vartojo mikofenolatą. Atliekant pirminę vertinamų baigčių analizę, koreguotas metinis FVC pokytis buvo –52,4 ml per metus nintedanibo grupėje ir –93,3 ml per metus placebo grupėje (skirtumas – 41,0 ml per metus; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 2,9–79,0, $p = 0,04$) (1 pav.). Modifikuotos Rodnano odos skalės balas ir bendras SGRQ balas 52 tyrimo savaitę grupėse reikšmingai nesiskyrė (skirtumai buvo –0,21, 95 proc. PI –0,94–0,53; $p = 0,58$ ir 1,69, 95 proc. PI, –0,73–4,12). Viduriavimas buvo dažniausiai pasitaikantis nepageidaujamas poveikis ir pasireiškė 75,7 proc. pacientų nintedanibo grupėje, 31,6 proc. – placebo grupėje (nepageidaujami poveikiai pateikiami 2 lentelėje).

Tyrimo duomenys parodė, kad pacientų, sergančių intersticine plaučių liga, susijusia su sisteminė skleroze, metinis FVC sumažėjimo greitis buvo mažesnis vartojant nintedanibą nei vartojant placebo. Klinikinė nintedanibo nauda kitoms sisteminės sklerozės apraiškoms nenustatyta. Nepageidaujamų nintedanibo poveikių profilis šiame tyrime buvo panašus į ankstesnių tyrimų, kuomet vertintas jo poveikis sergantiesiems idiopatine plaučių fibroze [2–6].

Placebą vartojusių pacientų metinis FVC mažėjimo greitis SENCIS tyrime buvo mažesnis nei pacientų, sirgusių idiopatine plaučių fibroze ir vartojusių placebo INPULSIS tyrimuose 11 (–93,3 ml SENCIS tyrime, palyginti su –223,5 ml INPULSIS tyrime), nintedanibopoveikis lėtinti FVC mažėjimo greitį, palyginti su placebo, buvo panašus (atitinkamai – 44 proc. ir 49 proc.).

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys [22]

Charakteristika	Nintedanibo grupė (n = 288)	Placebo grupė (n = 288)
Moteriškoji lytis, n (proc.)	221 (76,7)	212 (73,6)
Amžius, metais	54,6 ± 11,8	53,4 ± 12,6
Difuzinė odos sisteminė sklerozė, n (proc.)	153 (53,1)	146 (50,7)
Metai nuo pirmųjų ne Raynaud sindromui būdingų simptomų atsiradimo, vidurkis (intervalas)	3,4 (0,3–7,1)	3,5 (0,4–7,2)
Plaučių fibrozės dydis, vertinant didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimo duomenis, proc.	36,8 ± 21,8	35,2 ± 20,7
FVC, ml	2459 ± 736	2459 ± 736
FVC, proc. būtinojo dydžio	72,4 ± 16,8	72,7 ± 16,6
D_{LCO} , proc. būtinojo dydžio †	52,9 ± 15,1	53,2 ± 15,1
Nustatyti antitopoizomerazės antikūnai, n (proc.) ‡	173 (60,1)	177 (61,5)
Modifikuotos Rodnano odos pažeidimo skalės balas §	11,3 ± 9,2	10,9 ± 8,8
• Pacientai, sergantys difuzine odos sisteminė skleroze	17,0 ± 8,7	16,3 ± 8,9
• Pacientai, turintys ribotą odos sisteminę sklerozę	4,9 ± 4,2	5,4 ± 4,1
Bendras šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balas ¶	40,7 ± 20,2	39,4 ± 20,9
Gydomi mikofenolatu, n (proc.)	139 (48,3)	140 (48,6)
Gydomi metotreksatu, n (proc.)	23 (8,0)	15 (5,2)

D_{LCO} – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide*), lentelėje pateiktas koreguotas pagal asmens hemoglobino kiekį kraujyje; n – tiriamųjų skaičius; FVC – forsuoja gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*).

† DLCO vertė buvo koreguota atsižvelgiant į hemoglobino kiekį kraujyje. DLCO reikšmės buvo nustatytos 285 nintedanibu gydytiems pacientams ir 284 pacientams placebo grupėje.

‡ Duomenys apie antitopoizomerazės antikūnus buvo renkami iš medicininės dokumentacijos. Jei tokių duomenų nebuvo, tuomet buvo atliekami tyrimai centrinėje laboratorijoje.

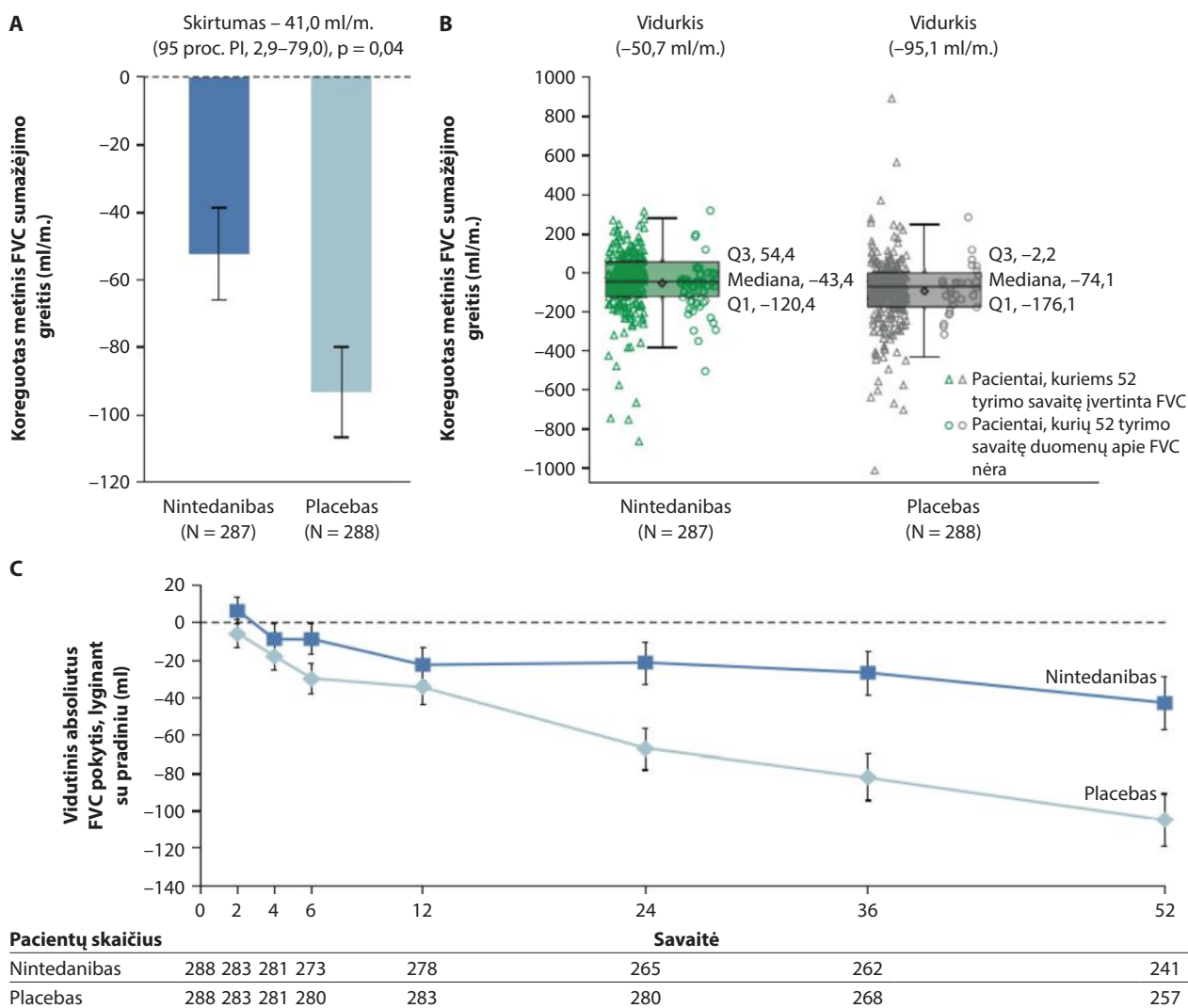
§ Modifikuotas Rodnano odos balas taikomas paciento odos storiui įvertinti palpuojant 17 sričių. Balai svyruoja nuo 0 iki 3 kiekvienoje srityje (maksimaliai iki 51 balo). Aukštesni balai rodo ryškesnę odos fibrozę. Šie duomenys gauti 288 pacientams nintedanibo grupėje ir 286 pacientams placebo grupėje. Difuzine odos sisteminė skleroze sergantiems pacientams šie balai buvo gauti 153 nintedanibo grupėje ir 144 placebo grupėje. Sergantiesiems ribota odos sisteminė skleroze balai buvo gauti 135 iš nintedanibo ir 142 iš placebo grupės pacientų.

¶ Bendrai SGRQ balai gali būti nuo 0 iki 100. Aukštesni balai rodo blogesnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Rezultatai buvo gauti iš 282 pacientų, gydytų nintedanibo grupėje, ir iš 283 pacientų, gydytų placebo grupėje.

IN BUILD TYRIMAS

Atliktas dvigubai aklas, placebo kontroliuotas 3 fazės klinikinis tyrimas IN BUILD [23]. Dalyvavo 15 šalių pacientai, sergantys fibrozuojančia plaučių liga, kai didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimu nustatyta fibrozė, apimanti daugiau nei 10 proc. plaučių tūrio. Tiriamieji buvo suaugusiojo amžiaus ir su jau nustatyta fibrozuojančia intersticine plaučių liga. Atsitiktine tvarka skirta išgerti 150 mg du kartus per parą nintedanibo arba tuo pačiu režimu ir doze placebo. Visiems tiriamiesiems, nepaisant gydymo, per paskutinius 24 mėn. buvo nustatytas intersticinės plaučių ligos progresavimas ir FVC buvo mažesnis kaip 45 proc. būtinojo dydžio numatytos vertės, D_{LCO} svyravo nuo 30 iki <80 proc. būtinojo dydžio. Randomizacija buvo stratifikuojama pagal intersticinių plaučių ligų radiologinės diagnostikos kriterijus atliekant didelės skiriamosios gebos kompiuterinę tomografiją

Farmakoterapija



1 pav. Forsuotos gyvybinės plaučių talpos sumažėjimas [22]

(A) pateikiamas koreguotas metinis FVC sumažėjimo greičio skirtumas tarp nintedanibo ir placebo grupių per 52 savaites. Duomenys apskaičiuoti su standartinė paklaida. (B) pateikiami koreguoti metiniai FVC sumažėjimo greičiai per 52 savaites nintedanibo ir placebo grupėse. Q1 žymi pirmąją kvartilę, Q3 – trečiąją kvartilę. (C) pavaizduotas FVC pokytis, lyginant su pradiniu. Duomenys apskaičiuoti su standartinė paklaida. FVC – forsutuota gyvybinė plaučių talpa (angl. forced vital capacity).

(įprasta intersticinė pneumonija arba kita intersticinių plaučių ligų grupė). Pirminė vertinamoji baigtis buvo metinis FVC sumažėjimo greitis. Vertinta bendroji populiacija ir pacientai, kuriems radiologiškai buvo nustatytas įprastos intersticinės pneumonijos vaizdas.

Iš viso tyrime dalyvavo 663 pacientai (demografiniai ir svarbiausi klinikiniai duomenys pateikiami 3 lentelėje). Įtraukti asmenys, kuriems nepaisant skiriamo gydymo kitais vaistinėmis preparatais (bet ne nintedanibu ar pifrenidonu), per paskutinius 24 mėn. nustatytas bent vienas iš intersticinės plaučių ligos progresavimo kriterijų: santykinis FVC sumažėjimas ne mažiau kaip 10 proc. būtinojo dydžio, santykinis FVC sumažėjimas nuo 5 proc. iki <10 proc. būtinojo dydžio ir kvėpavimo simptomų pablogėjimas arba padidėjęs fibrozės plotas, remiantis didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos duomenimis, arba kvėpavimo simptomų pablogėjimas ir padidėjęs fibrozės plaučiuose plotas. Įtraukimo į ty-

rimą metu tiriamųjų FVC turėjo būti ne mažesnis kaip 45 proc. būtinojo dydžio, o D_{LCOc} – nuo 30 iki <80 proc. būtinojo dydžio. Pacientai, kurie buvo gydomi azatioprinu, ciklosporinu, mikofenolato mofetiliu, takrolimusu, rituksimabu, ciklofosfamidu arba geriamaisiais gliukokortikoidais (>20 mg/d.), į tyrimą neįtraukti. Po 6 mėn. tyrimo gydymo minėtus vaistus buvo galima vartoti su sąlyga, jei kliniškai reikšmingai progresuoja intersticinė plaučių arba jungiamojo audinio liga.

Vertinant visus tyrime dalyvavusius asmenis, koreguotas FVC sumažėjimo greitis vartojant nintedanibą buvo 80,8 ml per metus, vartojant placebo – 187,8 ml per metus; skirtumas tarp grupių – 107,0 ml per metus (95 proc. PI 65,4–148,5, $p < 0,001$) (2 pav., 4 lentelė). Pacientams, turintiems radiologiškai tikėtiną įprastinę intersticinę pneumoniją, koreguotas FVC sumažėjimo greitis vartojant nintedanibą buvo 82,9 ml per metus, vartojant placebo – 211,1 ml per metus; skirtumas tarp

2 lentelė. Nepageidaujami poveikiai* [22]

Įvykis	Nintedanibo grupė (n = 288)	Placebo grupė (n = 288)
	Pacientų skaičius, n (proc.)	
Bet koks nepageidaujamas poveikis	283 (98,3)	276 (95,8)
Dažniausi nepageidaujami poveikiai †		
Viduriavimas	218 (75,7)	91 (31,6)
Pykinimas	91 (31,6)	39 (13,5)
Odos opa	53 (18,4)	50 (17,4)
Vėmimas	71 (24,7)	30 (10,4)
Kosulys	34 (11,8)	52 (18,1)
Nazofaringitas	36 (12,5)	49 (17,0)
Viršutinių kvėpavimo takų infekcija	33 (11,5)	35 (12,2)
Pilvo skausmas	33 (11,5)	21 (7,3)
Nuovargis	31 (10,8)	20 (6,9)
Svorio sumažėjimas	34 (11,8)	12 (4,2)
Sunkus nepageidaujamas poveikis ‡	52 (18,1)	36 (12,5)
Sunkius padarinius sukėlęs nepageidaujamas poveikis §	69 (24,0)	62 (21,5)
Mirtimi pasibaigęs nepageidaujamas poveikis	5 (1,7)	4 (1,4)
Nepageidaujamas poveikis, kai reikėjo nutraukti dalyvavimą tyrime	46 (16,0)	25 (8,7)

*Nepageidaujami poveikiai per 52 tyrimo savaites bei 28 dienas po gydymo.

† Dažniausiai pasitaikantys nepageidaujami poveikiai buvo tie, kurie pasireiškė >10 proc. tiriamųjų bet kurioje grupėje.

‡ Sunki nepageidaujamo poveikio vadintas įvykis, kuris sukėlė neįgalumą dirbti arba užsiimti įprasta veikla.

§ Sunkius padarinius sukėlusiu nepageidajamu poveikiu buvo apibrėžiamas įvykis, pasibaigęs mirtimi, keliantis pavojų gyvybei, kai reikėjo stacionarinio gydymo arba ilgesnės stacionarinio gydymo trukmės, sukėlęs nuolatinę arba kliniškai reikšmingą negalią arba nedarbingumą, fiksuota įgimta anomalija arba apsigimimas, arba yra kita sunki būklė dėl bet kokios kitos priežasties.

3 lentelė. Pradiniai demografiniai ir klinikiniai visų IN BUILD tyrimo tiriamųjų duomenys* [23]

Charakteristika	Nintedanibo grupė (n = 332)	Placebo grupė (n = 331)
Moteriškoji lytis, n (proc.)	179 (53,9)	177 (53,5)
Amžius, metais	65,2±9,7	66,3±9,8
Rūkęs (-iusi) arba rūkantis (-i), n (proc.)	169 (50,9)	169 (51,1)
Į įprastinę intersticinę pneumoniją panašūs radiologiniai požymiai, vertinant DSGKT duomenis, n (proc.)	206 (62,0)	206 (62,2)
Ligos progresavimo kriterijai per paskutinius 24 mėn., n (proc.)	160 (48,2)	172 (52,0)
Santykinis FVC sumažėjimas ≥10 proc. būtiną dydžio	110 (33,1)	97 (29,3)
Santykinis FVC sumažėjimas nuo 5 proc. iki <10 proc. būtiną dydžio ir kvėpavimo simptomų pasunkėjimas arba padidėjęs fibrozės laipsnis, vertinant DSGKT duomenis		
Kvėpavimo simptomų pasunkėjimas arba padidėjęs fibrozės laipsnis, vertinant DSGKT duomenis	62 (18,7)	61 (18,4)
FVC, ml (proc. būtiną dydžio)	2340±740 (68,7±16,0)	2321±728 (69,3±15,2)
DLCO, mmol/min./kPa (proc. būtiną dydžio) †	3,5±1,2 (44,4±11,9)	3,7±1,3 (47,9±15,0)
Bendras K-BILD klausimyno balas ‡	52,5±11,0	52,3±9,8

DLCO – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide*); DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa (angl. *forced vital capacity*); K-BILD – Kingo trumpasis intersticinės plaučių ligos klausimynas (angl. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*); n – tiriamųjų skaičius.

*duomenys pateikiami vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu.

† DLCO vertė buvo koreguota atsižvelgiant į hemoglobino kiekį kraujyje.

‡ K-BILD klausimyno balai svyruoja nuo 0 iki 100; aukštesni balai rodo geresnę sveikatos būklę.

4 lentelė. Veiksmingumo vertinamos baigtys [23]

Vertinamoji baigtis	Nintedanibo grupė (n = 332)	Placebo grupė (n = 331)	Skirtumas (95 proc. PI)
Pirminė vertinamoji baigtis			
Metinis FVC sumažėjimo greitis 52-ą tyrimo savaitę, ml/m.			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	-80,8±15,1	-187,8±14,8	107,0 (65,4–148,5)‡
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	-82,9±20,8	-211,1±20,5	128,2 (70,8–185,6)‡
Pacientai, kurie turi kitų fibrozės plaučiuose požymių	-79,0±21,6	-154,2±21,2	75,3 (15,5–135,0)§
Antrinės vertinamosios baigtys			
Absolūtus K-BILD balo pokytis per 52 tyrimo savaites, lyginant su pradine verte tyrimo pradžioje¶			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	0,55±0,60	-0,79±0,59	1,34 (-0,31–2,98)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	0,75±0,80	-0,78±0,79	1,53 (-0,68–3,74)§
Intersticinės plaučių ligos paūmėjimas arba mirtis per 52 tyrimo savaites, įvykių skaičius, bendras skaičius (proc.)			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	26/332 (7,8)	32/331 (9,7)	0,80 (0,48–1,34)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	17/206 (8,3)	25/206 (12,1)	0,67 (0,36–1,24)§

Farmakoterapija

4 lentelės tęsinys

Vertinamoji baigtis	Nintedanibo grupė (n = 332)	Placebo grupė (n = 331)	Skirtumas (95 proc. PI)
Mirtis per 52 tyrimo savaites, n (proc.)			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	16/332 (4,8)	17/331 (5,1)	0,94 (0,47–1,86)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	11/206 (5,3)	16/206 (7,8)	0,68 (0,32–1,47)§
Papildomos vertinamosios baigtys iki pirmos duomenų analizės			
Intersticinės plaučių ligos paūmėjimas arba mirtis, įvykių skaičius, bendras skaičius (proc.)			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	41/332 (12,3)	59/331 (17,8)	0,68 (0,46–1,01)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	28/206 (13,6)	44/206 (21,4)	0,61 (0,38–0,98)§
Mirtis, įvykių skaičius/bendras skaičius (proc.)			
Bendrojoje tyrimo populiacijoje	27/332 (8,1)	38/331 (11,5)	0,70 (0,43–1,15)§
Pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių	20/206 (9,7)	31/206 (15,0)	0,63 (0,36–1,10)§

PI – pasikliautinis intervalas.

* Pokytis nuo pradinio vizito, priklausomai nuo statistinio metodo, pateiktas vidurkiu ± standartine klaida. Analizuotos dvi pagrindinės populiacijos – bendroji tyrimo populiacija ir pacientai, kurie turi į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių fibrozinį pokyčių.

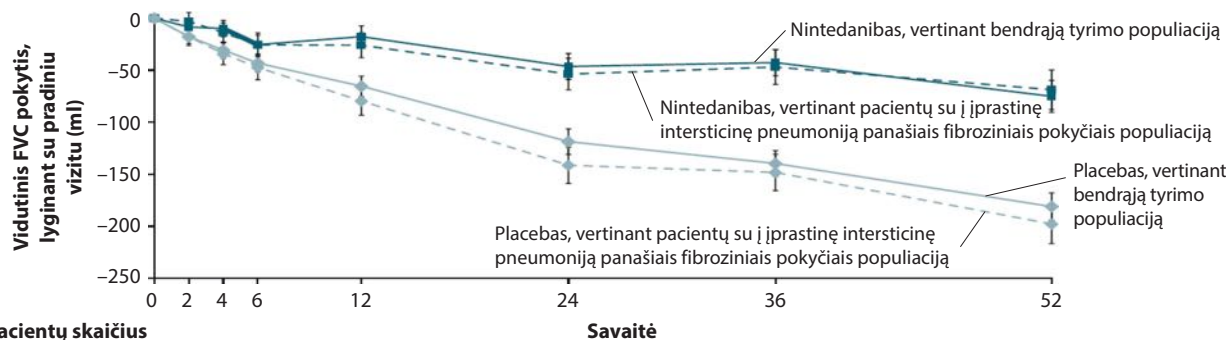
† Pirminei vertinamajai baigčiai įvertinti turintiesiems į įprastinę intersticinę pneumoniją panašių požymių į kiekvieną tyrimo grupę įtraukta po 206 pacientus. Kitų fibrozės plaučiuose požymių turinčių tiriamųjų grupėje buvo 126 asmenys, kuriems skirtas nintedanibas, 125 asmenys, kuriems skirtas placebo.

‡ p<0,001.

§ Pasikliautiniai intervalai nustatyti ne visiems palyginimams, todėl galutinis gydymo poveikis nevertintas.

¶ Analizuojant K-BILD klausimyno balus bendrojoje tyrimo populiacijoje, 332 pacientai vartojo nintedanibą ir 330 pacientai placebo. Vertinant pacientų su į įprastinę intersticinę pneumoniją panašiais fibroziniais pokyčiais populiaciją, analizuoti 206 pacientų nintedanibo grupėje ir 205 pacientų placebo grupėje duomenys.

|| Skirtumas įvertintas kaip rizikos santykis.



Pacientų skaičius	Savitė							
Bendroji populiacija								
Nintedanibas	332	326	320	322	314	298	285	265
Placebas	331	325	326	325	320	311	296	274
Pacientai su į įprastinę intersticinę pneumoniją panašiais fibroziniais pokyčiais								
Nintedanibas	206	203	200	199	193	180	171	160
Placebas	206	202	202	201	197	190	176	162

2 pav. FVC sumažėjimas per 52 tyrimo savaites lyginant su pradine verte [23]

Pateiktas vidutinis FVC pokytis per 52 tyrimo savaites, palyginus su pradine verte. Analizuota visa tiriamųjų populiacija ir atskirai vertinta pacientų su į įprastinę intersticinę pneumoniją panašiais fibroziniais pokyčiais populiacija (patvirtinta atliekant didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą). Paveiksle esančios atskiros žymėjimo juostelės rodo standartinę paklaidą.

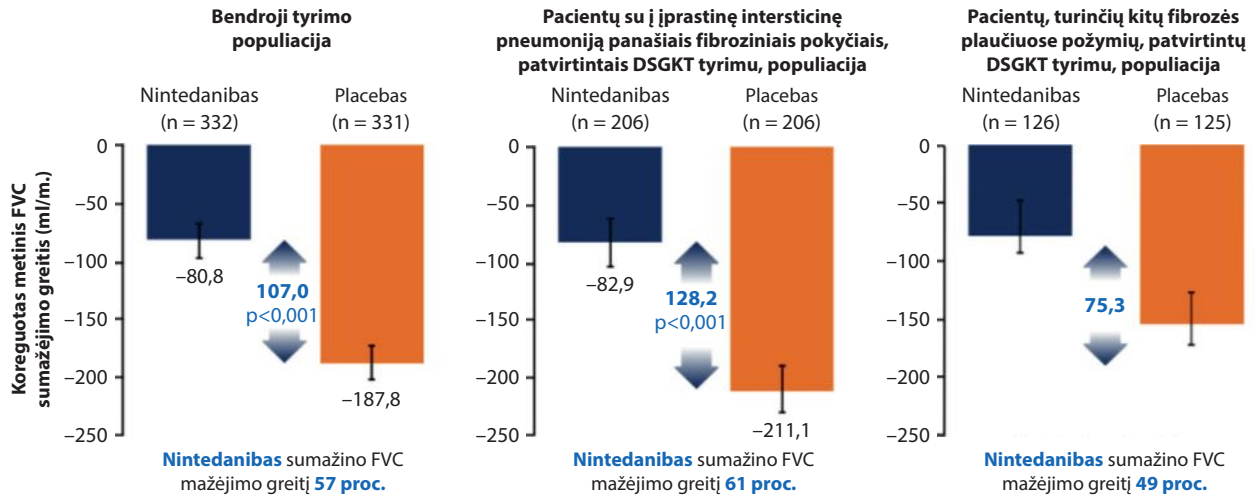
grupių – 128,2 ml (95 proc. PI 70,8–185,6, p<0,001) (2 pav., 3 pav.). Duomenys apie vertinamųjų baigčių rezultatus pateikiami 4 lentelėje. Dažniausias nepageidaujamas poveikis buvo viduriavimas, apie kurį pranešė 66,9 proc. nintedanibą vartojusių pacientų, 23,9 proc. placebo grupės tiriamųjų. Kepenų funkcijos sutrikimas dažniau nustatytas vartojusiems nintedanibą, palyginus su placebo grupe.

Taigi, intersticine plaučių liga su progresuojančia

fibroze sergantiems pacientams metinis FVC mažėjimo greitis buvo žymiai mažesnis nintedanibu gydytiems pacientams nei vartojusiems placebo.

APIBENDRINIMAS

Nintedanibas – tai viduląstelinis tirozino kinazės inhibitorius, priešfibroziškai veikiantis vaistas, patvirtintas idiopatinei plaučių fibrozei gydyti. Esminiai tokio gydymo aspektai: sulėtinti ligos progresavimą,



3 pav. Nintedanibo poveikis lėtinti FVC mažėjimą palyginus su placebo [23]

DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija; FVC – forsuta gyvybinė plaučių talpa (angl. forced vital capacity).

forsuotos gyvybinės plaučių talpos mažėjimą, retinti ligos paūmėjimus. Tačiau idiopatinė plaučių fibrozė yra santykinai reta liga, o kitų fibrozuojančių intersticinių ligų daug, taigi, veiksmingo gydymo nėra. Įvertinus panašius patofiziologinius mechanizmus, atlikta tyrimų, vertinant nintedanibo veiksmingumą gydant su sisteminė skleroze susijusią bei kitas įjprastinę intersticinę pneumoniją panašiais fibrozuojančiais intersticines plaučių ligas. Pavyko reikšmingai sumažinti metinį forsuotos gyvybinės plaučių talpos mažėjimo greitį, sulėtinti ligos progresavimo greitį, nekeičiant jau nustatyto vaisto saugumo profilio.

LITERATŪRA

- Wollin L, Wex E, Pautsch A, Schnapp G, Hostettler KE, Stowasser S, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2015;45:1434–45.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011;365:1079–87.
- Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2071–82.
- Rodriguez-Portal JA. Efficacy and safety of nintedanib for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update. *Drugs R D*. 2018;18(1):19–25.
- Richeldi L, Kreuter M, Selman M, Crestani B, Kirsten AM, Wuyts WA, et al. Long-term treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis with nintedanib: results from the TOMORROW trial and its open-label extension. *Thorax*. 2018;73(6):581–3.
- Richeldi L, Cottin V, Bois RM, Selman M, Kimura T, Bailes Z, et al. Nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Combined evidence from the TOMORROW and INPULSIS trials. *Respir Med*. 2016;113:74–9.
- Kikuchi K, Kadono T, Ihn H, Sato S, Igarashi A, Nakagawa H, et al. Growth regulation in scleroderma fibroblasts: increased response to transforming growth factor-β1. *J Invest Dermatol*. 1995;105:128–32.
- Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:783–94.
- Lam AP, Flozak AS, Russell S, Wei J, Jain M, Mutlu GM, Budinger GR, et al. Nuclear β-catenin is increased in systemic sclerosis pulmonary fibrosis and promotes lung fibroblast migration and proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011; 45:915–22.
- Huang J, Maier C, Zhang Y, Soare A, Dees C, Beyer C, et al. Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76:1941–8.
- Hostettler KE, Zhong J, Papakonstantinou E, Karakioulakis G, Tamm M, Seidel P, et al. Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res*. 2014;15:157.
- Wollin L, Maillet I, Quesniaux V, Holweg A, Ryffel B. Anti-fibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014;349:209–20.
- Huang J, Beyer C, Palumbo-Zerr K, Zhang Y, Ramming A, Distler A, et al. Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:883–90.
- Ackermann M, Kim YO, Wagner WL, Schuppan D, Valenzuela CD, Mentzer SJ, et al. Effects of nintedanib on the microvascular architecture in a lung fibrosis model. *Angiogenesis*. 2017;20:359–72.
- Redente EF, Aguilar MA, Black BP, Edelman BL, Bahadur AN, Humphries SM, et al. Nintedanib reduces pulmonary fibrosis in a model of rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018;314: L998–L1009.
- Wollin L, Distler JHW, Denton CP, Gahlemann M. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019;4(3):212–8.
- Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J*. 2018;51(5): 1800692.
- Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2019;54(3).
- Moore OA, Proudman SM, Goh N, Corte TJ, Rouse H, Hennessy O, et al. Quantifying change in pulmonary function as a prognostic marker in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(91):S111–6.
- Goh NS, Hoyle RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1670–8.
- Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1248–54.
- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26): 2518–28.
- Fabre A, Nicholson AG. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;382(8):780.

Sergančiųjų nekontroliuojama astma gydymas itin smulkių dalelių trijų vaistų deriniu viename inhaliatoriuje: TRIMARAN ir TRIGGER tyrimai

SINGLE INHALER EXTRAFINE TRIPLE THERAPY IN UNCONTROLLED ASTHMA: TRIMARAN AND TRIGGER TRIALS

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Iki šiol nebuvo atlikta tyrimų, vertinusių trijų vaistų derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą gydant sergančiuosius astma. Šiame straipsnyje pristatomi du nauji klinikiniai tyrimai, kurie pirmą kartą įvertino itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato (BDP), formaterolio fumarato (FF) ir glikopironio (G) derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą, lyginant su BDP ir FF deriniu, gydant sergančiuosius nekontroliuojama astma. Tyrimų rezultatai parodė, kad sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems įkvepiamaisiais gliukokortikoidais bei ilgo veikimo β_2 agonistais, pridėjus ilgo veikimo muskarino antagonistą, pagerėja plaučių funkcija bei sumažėjo paūmėjimų dažnis.

Reikšminiai žodžiai: astma, itin smulkios dalelės, triguba terapija, ilgo veikimo muskarino antagonistai.

Summary. To date, no studies have assessed the efficacy of single-inhaler triple therapy in asthma. Two studies that compared the single-inhaler extra-fine combination of beclometasone dipropionate (BDP; inhaled corticosteroid), formoterol fumarate (FF; long-acting β_2 agonist) and glycopyrronium (G; long-acting muscarinic antagonist) with the combination of BDP with FF will be presented in this article. In uncontrolled asthma, adding a long-acting muscarinic antagonist to inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 agonist therapy improves lung function and reduces exacerbations.

Key words: asthma, extra-fine particles, triple therapy, long-acting muscarinic antagonist.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.767>

IVADAS

Astma – viena dažniausių lėtinių kvėpavimo takų ligų. Gydant astmą, siekiama dviejų pagrindinių tikslų – pasiekti ir išlaikyti simptomų kontrolę bei sumažinti riziką ateityje, ypač paūmėjimų [1]. Astma apibūdinama kaip lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, o įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK) yra pagrindiniai kontroliuojamieji vaistai astmai gydyti. Daugeliui pacientų pavyksta pasiekti ligos kontrolę gydant įkvepiamųjų gliukokortikoidų ir ilgo veikimo β_2 agonistų deriniu (IVBA) [2]. Tačiau pasirinkimo galimybių pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti astmos kontrolės, gydant šiuo deriniu, yra vos keletas.

Ankščiau atlikti tyrimai parodė, kad sergantiesiems astma, kuriems yra nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija ir jie gydomi IGK bei IVBA, pridėjus ilgo veikimo muskarino antagonistą tiotropį, pagerėja kvėpavimo funkcija ir, kaip parodė ilgesnės trukmės tyrimai (48 savaičių trukmės), sumažėja paūmėjimų rizika [3–5]. Tačiau, pridėjus tiotropį, astma sergantys pacientai turi naudoti du inhaliatorius, kurie yra

skirtingo dizaino, naudojimo technikos bei neretai ir skirtingo dozavimo režimo. Toks derinys nėra patogus nei pacientui, nei sveikatos priežiūros specialistui, kuris apmoko inhaliavimo technikos, taip pat tai gali neigiamai paveikti gydymo režimo laikymąsi bei gydymo tęstinumą [6–9].

Itin smulkių dalelių (vidutinis aerodinaminis skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) $<2 \mu\text{m}$) triguba terapija viename inhaliatoriuje, susidedanti iš beklometazono dipropionato (BDP), formaterolio fumarato (FF) ir glikopironio (G), yra skiriama per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhalers*, pMDI). Tokia itin smulkių dalelių forma pagerina vaisto nusėdimą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [10], o tai potencialiai svarbu sergantiesiems astma, kuriems yra sutrikusi smulkiųjų kvėpavimo takų funkcija. Šių pacientų astmos kontrolė, gyvenimo kokybė būna blogesnė, o paūmėjimų rizika didesnė [11].

Šiame straipsnyje pateikiami du pirmieji tyrimai, kurių metu vertinta itin smulkių dalelių trigubos te-

rapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumas gydant skirtingus astma sergančius pacientus, t. y. ne tik tuos, kuriems yra nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija. Tyrimai trečios fazės 52 savaičių trukmės: TRIMARAN (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA*) – triguba terapija sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis IGK dozėmis bei IVBA, ir TRIGGER (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium*) – triguba terapija skiriant dideles IGK dozes sergantiesiems astma, lyginant su gydymu didelėmis IGK dozėmis, IVBA ir tiotropiu. Itin smulkių dalelių trigubos terapijos (BDP/FF/G), skiriant vidutines IGK (BDP) dozes TRIMARAN tyrime ir dideles IGK dozes (BDP) TRIGGER tyrime, veiksmingumas ir saugumas buvo lygintas su gydymu dviguba terapija (BDP/FF), skiriant vidutines IGK (BDP) dozes TRIMARAN tyrime ir dideles IGK (BDP) dozes TRIGGER tyrime, gydant pacientus, sergančius nekontroliuojama astma, kurie iki tyrimo buvo gydyti vidutinėmis – didelėmis IGK dozėmis ir IVBA.

TYRIMO DIZAINAS IR DALYVIAI

TRIMARAN ir TRIGGER – tai du atsitiktinių imčių, paralelinių grupių, dvigubai akli, aktyviai kontroliuoti trečios fazės tyrimai. Pagrindinis skirtumas tarp šių tyrimų yra IGK dozė, kurią pacientai vartojo iki tyrimo ir tyrimo metu. TRIMARAN tyrime pacientai vartojo vidutines, o TRIGGER – dideles IGK dozes.

TRIMARAN tyrime dalyvavo pacientai iš 16 šalių, 171 tyrimo centro, o TRIGGER tyrime – iš 17 šalių 221 centro. Tyrimo centrai buvo antrinio ir tretinio lygio sveikatos priežiūros paslaugas teikiantys centrai, specializuoti tyrimų padaliniai. 121 tyrimų centras dalyvavo abiejuose tyrimuose.

Įtraukimo į tyrimą kriterijai. Pacientai buvo įtraukti į tyrimą, jei buvo 18–75 metų amžiaus; astma diagnozuota bent vienerius metus prieš atrankos vizitą ir jaunesniame nei 40 metų amžiuje; forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) prieš bronchų plėtimo mėginį mažesnis nei 80 proc. būtiną dydžio, o FEV₁ pokytis po 10–15 min. po 400 µg salbutamolio įkvėpimo daugiau nei 12 proc. ir daugiau nei 200 ml. Kiti įtraukimo kriterijai: nekontroliuojama astma (Astmos kontrolės klausimynas–7 (angl. *Asthma Control Questionnaire–7*, ACQ–7) $\geq 1,5$; bent vienas astmos paūmėjimas per pastaruosius 12 mėn., kurio gydymui reikėjo sisteminų gliukokortikoidų arba vizito į Skubiosios pagalbos skyrių, arba stacionarinio gydymo; taip pat pacientai turėjo vartoti pastovias IGK ir IVBA dozes bent keturias savaites iki tyrimo (TRIMARAN tyrime – vidutines, o TRIGGER – dideles IGK dozes).

Pagrindiniai neįtraukimo į tyrimą kriterijai. Anamnezėje pacientas buvo gydytas Intensyvosios

terapijos skyriuje dėl astmos; sunkus astmos paūmėjimas keturios savaitės iki įtraukimo į tyrimą arba įtraukimo metu; bet kokia kita plaučių liga, kuri gali turėti įtakos tyrimo rezultatams; pacientas rūkorius arba buvęs rūkorius daugiau nei 10 pakmečių, arba metė rūkyti prieš metus ir mažiau iki atrankos vizito; pacientas gydomas monokloniniais antikūniais arba kitais biologiniais vaistais.

TYRIMO PROCEDŪROS

Pacientai, kurie atitiko įtraukimo ir neturėjo neįtraukimo į tyrimą kriterijų, atrankos metu turėjo pakeisti astmos gydymą į itin smulkių dalelių dvigubą terapiją BDP/FF. TRIMARAN tyrime pacientai gydyti 100 µg BDP ir 6 µg FF, o TRIGGER – 200 µg BDP ir 6 µg FF po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI. Toks gydymas skirtas dvi savaites. Pasibaigus dviejų savaičių įtraukimo laikotarpiui, pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į tyrimo grupes. TRIMARAN tyrime pacientai arba tęsė gydymą BDP/FF tokiomis pačiomis dozėmis, arba gavo itin smulkių dalelių BDP/FF/G, kur 100 µg BDP ir 6 µg FF, 10 µg G, po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI. TRIGGER tyrime pacientai arba tęsė gydymą BDP/FF tokiomis pačiomis dozėmis po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI, arba gavo itin smulkių dalelių BDP/FF/G, kuriame 200 µg BDP, 6 µg FF ir 10 µg G, po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI, arba nekoduojant gavo itin smulkių dalelių BDP/FF, kur 200 µg BDP ir 6 µg FF po du įkvėpimus du kartus per dieną per pMDI ir tiotropį 2,5 µg po du įkvėpimus vieną kartą per dieną per smulkią miglą sukuriantį inhaliatorių (*Respimat*, *Boehringer Ingelheim*, *Ingelheim am Rhein*, Vokietija). Per 52 savaites trukusį tyrimą pacientai vizitui turėjo atvykti 4, 12, 26, 40 ir 52 gydymo savaites. Kaip skubiosios pagalbos medikamentą pacientai galėjo vartoti salbutamolį per pMDI.

Gydymo laikotarpiu kiekvieno vizito metu buvo atliekama spirometrija (15 min. prieš vaisto dozę bei 30 min., 1 val., 2 val., ir 3 val. po dozės) ir pildytas ACQ–7. Viso tyrimo metu fiksuoti astmos paūmėjimai. Pacientai taip pat kasdien pildė elektroninius dienynus, kuriuose žymėjo didžiausią iškvėpimo srovę (angl. *peak expiratory flow*, PEF) ryte ir vakare, astmos simptomus, tyrimo bei skubiosios pagalbos medikamentų vartojimą.

TYRIMŲ VERTINAMOS BAIGTYS

Pirminė vertinama baigtis buvo rytinio FEV₁ prieš vaisto dozę pokytis po 26 gydymo savaičių, lyginant su pradiniu, ir vidutinio sunkumo bei sunkių paūmėjimų dažnis per 52 gydymo savaites. Antrinė vertinama baigtis buvo didžiausio FEV₁ ir vidutinio rytinio PEF pokytis per pirmas 26 gydymo savaites, lyginant su pradiniu, bei sunkių paūmėjimų dažnis.

Farmakoterapija

VEIKSMINGUMO ĮVERTINIMAS

TRIMARAN tyrime dalyvavo 1155 pacientai, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti į BDP/FF/G (n = 579) arba BDP/FF grupes (n = 576). TRIGGER tyrime dalyvavo 1437 pacientai, kurie buvo atsitiktinai paskirti į BDP/FF/G (n = 573), BDP/FF (n = 576) arba BDP/FF ir tiotropio grupes (n = 288). Pradiniai demografiniai pacientų duomenys tarp penkių grupių nesiskyrė. TRIGGER tyrime pacientų plaučių funkcijos duome-

nys (FEV₁ prieš salbutamolį) buvo kiek blogesni, o grįžtamumas po salbutamolio įkvėpimo didesnis nei TRIMARAN tyrime (1 lentelė).

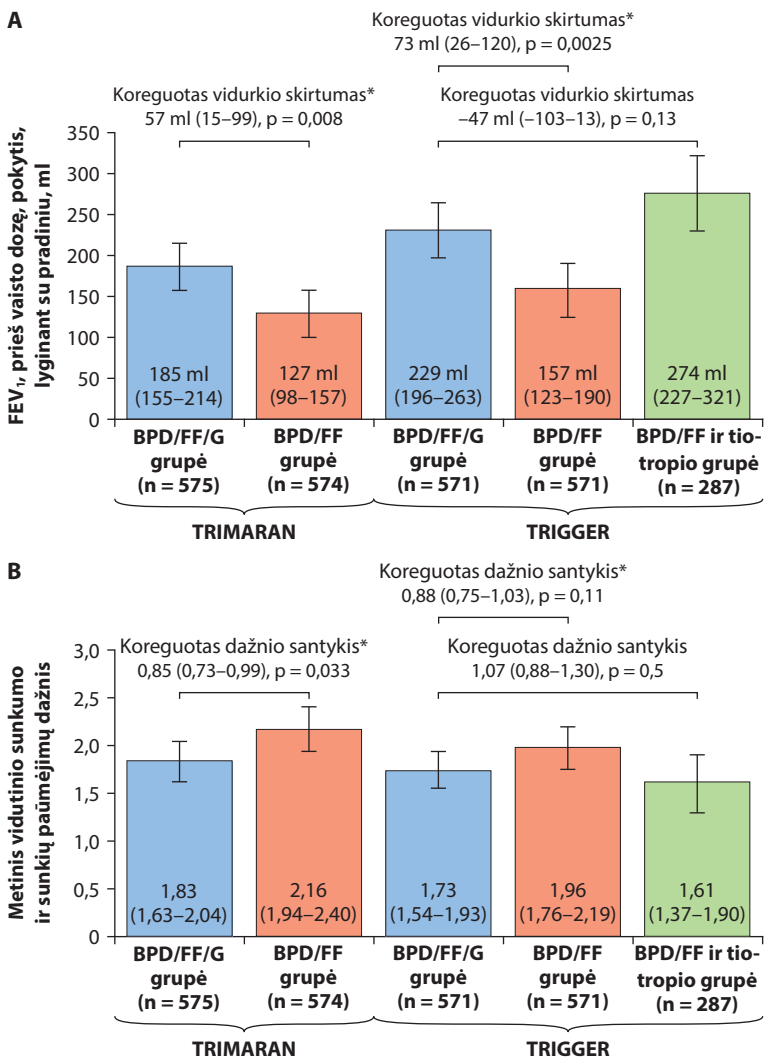
Pirminė vertinamoji baigtis, vertinant FEV₁ pokytį prieš vaisto dozę po 26 gydymo savaitių, lyginant su pradiniu, buvo pasiekta abiejuose tyrimuose. TRIMARAN tyrime nustatytas reikšmingas FEV₁ prieš vaisto dozę pokytis tarp BDP/FF/G ir BDP/FF grupių – 57 ml (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 15–99;

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

		TRIMARAN		TRIGGER		
		BDP/FF/G grupė (n = 576)	BDP/FF grupė (n = 574)	BDP/FF/G grupė (n = 571)	BDP/FF grupė (n = 573)	BDP/FF ir tiotropio grupė (n = 287)
Lytis, n (proc.)	Vyrai	221 (38)	221 (39)	212 (37)	245 (43)	103 (36)
	Moterys	355 (62)	353 (61)	359 (63)	328 (57)	184 (64)
Rasė, n (proc.)	Azijiečiai	0	0	2 (<1)	0	0
	Baltieji	575 (100)	574 (100)	569 (>99)	573 (100)	286 (>99)
	Kiti	1 (<1)	0	0	0	1 (<1)
Amžius, metais		52,6 (12,4)	52,5 (12,2)	53,1 (12,2)	54,0 (11,9)	51,6 (12,3)
Kūno masės indeksas, kg/m ²	<30, n (proc.)	28,0 (4,81)	27,9 (5,07)	28,4 (5,14)	28,7 (5,87)	28,5 (5,21)
	≥30, n (proc.)	173 (30)	170 (30)	204 (36)	205 (36)	102 (36)
Rūkymas	Buvę rūkoriai, n (proc.)	92 (16)	76 (13)	83 (15)	80 (14)	42 (15)
	Nerūkantys, n (proc.)	484 (84)	498 (87)	488 (85)	493 (86)	245 (85)
	Rūkymo istorija, pakmečiai	4,1 (2,4)	4,8 (2,5)	4,9 (2,4)	4,8 (2,3)	5,6 (2,6)
Astmos trukmė, metais		24,8 (12,9)	25,2 (12,8)	24,8 (12,2)	26,2 (12,6)	24,5 (12,4)
Paūmėjimai per pastaruosius metus, n (proc.)	1	474 (82)	473 (82)	439 (77)	452 (79)	229 (80)
	>1	102 (18)	101 (18)	132 (23)	121 (21)	58 (20)
Prieš salbutamolį FEV ₁ , l		1,7 (0,56)	1,7 (0,56)	1,6 (0,56)	1,6 (0,57)	1,6 (0,59)
Prieš salbutamolį FEV ₁ , proc. būtinąjo dydžio		55,2 (12,3)	55,7 (12,0)	51,9 (13,5)	51,8 (13,5)	52,1 (13,2)
Grįžtamumas, proc.		32,5 (24,72)	30,8 (20,53)	33,2 (20,21)	33,9 (21,87)	34,9 (26,99)
Prieš salbutamolį FEV ₁ /FVC santykis		0,60 (0,12)	0,61 (0,12)	0,59 (0,12)	0,59 (0,13)	0,59 (0,12)
Po salbutamolio FEV ₁ /FVC santykis		0,65 (0,11)	0,65 (0,11)	0,63 (0,12)	0,63 (0,12)	0,63 (0,12)
Prieš tyrimą vartotas gydymas IGK arba IVBA, n (proc.)	IGK	61 (11)	72 (13)	153 (27)	144 (25)	67 (23)
	IGK/IVBA	531 (92)	515 (90)	525 (92)	520 (91)	267 (93)
	IVBA	55 (10)	66 (11)	74 (13)	71 (12)	35 (12)
ACQ–7 skalė, balais		2,3 (0,52)	2,3 (0,53)	2,5 (0,53)	2,4 (0,54)	2,4 (0,53)
PEF, l/min.	Ryte	297 (107,5)	299 (106,0)	279 (104,2)	275 (101,2)	287 (106,4)
	Vakare	310 (108,2)	314 (107,6)	292 (104,7)	287 (103,1)	299 (107,6)
Kasdinių astmos simptomų skalė, balais		0,76 (0,49)	0,77 (0,50)	0,81 (0,52)	0,83 (0,51)	0,84 (0,50)
Dienos be astmos simptomų, proc.		9,9	11,0	10,2	9,5	10,8
Dienos, kai astma buvo kontroliuojama, proc.		9,1	10,4	9,9	8,9	10,1

Duomenys pateikiami n (proc.), vidurkiu (SN) arba intervalas. TRIMARAN – trigubos terapija sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis IGK dozėmis bei IVBA tyrimas (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA study*); TRIGGER – triguba didelių IGK dozių terapija sergantiesiems astma, lyginant su gydymu didelių dozių IGK/IVBA ir tiotropiu tyrimas (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium study*).

ACQ–7 – Astmos kontrolės klausimynas–7 (angl. *Asthma Control Questionnaire–7*); BDP – beklometazono dipropionatas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek. (angl. *forced expiratory volume in 1 second*); FF – formoterolio fumaratas; FVC – forsuota gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); G – glikopironis; IGK – įkvėpiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β-2 agonistas; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė (angl. *peak expiratory flow*).



1 pav. TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų pirminės vertinamosios baigtys

(A) FEV₁ prieš vaisto dozę pokytis 26 gydymo savaitę, lyginant su pradiniu. (B) Metinis vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis. TRIMARAN (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA*) – triguba terapija sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis IGK dozėmis bei IVBA; TRIGGER (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium*) – triguba terapija skiriant dideles IGK dozes sergantiesiems astma, palyginus su gydymu didelėmis IGK dozėmis, IVBA ir tiotropiu. BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek.

p = 0,0080), o TRIGGER tyrime – 73 ml (95 proc. PI 26–120; p = 0,0025) (1A pav.). TRIGGER tyrime FEV₁ prieš vaisto dozę po 26 gydymo savaičių nesiskyrė tarp BDP/FF/G bei BDP/FF ir tiotropio grupių (–45 ml, –103 iki 13; p = 0,13). TRIMARAN tyrime vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis reikšmingai (15 proc.) sumažėjo BDP/FF/G grupėje, lyginant su BDP/FF grupe (SR 0,85, 95 proc. PI 0,73–0,99; p = 0,033; 1B pav.). TRIGGER tyrime paūmėjimai sumažėjo 12 proc., tačiau šis sumažėjimas nebuvo nereikšmingas (0,88, 95 proc. PI 0,75–1,03; p = 0,11). Taip pat TRIGGER tyrime nenustatyta paūmėjimų dažnio skirtumo tarp BDP/FF/G grupės ir BDP/FF ir tiotropio grupės (1,07, 95 proc. PI 0,88–1,30; p = 0,50) (1B pav.).

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys: verti-

nant didžiausią FEV₁ 26 gydymo savaitę ir vidutinį rytinį PEF per 26 gydymo savaites, pokytis, lyginant su pradiniu, buvo didesnis BDP/FF/G grupėje, lyginant su BDP/FF grupe abiejuose tyrimuose (didžiausiam FEV₁ p = 0,0002 ir vidutiniam rytiniam PEF p = 0,0006 TRIMARAN tyrime bei didžiausiam FEV₁ p < 0,0001 ir vidutiniam rytiniam PEF p = 0,0014 TRIGGER tyrime). Tačiau TRIGGER tyrime nenustatyta reikšmingo skirtumo tarp BDP/FF/G grupės ir BDP/FF su tiotropiu grupės (didžiausiam FEV₁ p = 0,27 ir vidutiniam rytiniam PEF p = 0,95; 2A ir 2B pav.). Vertinant bendrus abiejų tyrimų duomenis, pacientai gydyti BDP/FF/G grupėje patyrė reikšmingai mažiau sunkių paūmėjimų, lyginant su BDP/FF grupės pacientais (23 proc.; p = 0,0076; 2C pav.).

TRIGGER tyrime nenustatyta kliniškai reikšmingo skirtumo tarp BDP/FF/G ir BDP/FF grupių arba BDP/FF plus tiotropis grupės, vertinant ACQ–7 bendrą balų skaičių arba atsaką bei skubiosios pagalbos medikamentų vartojimą. Tačiau pažymėtina, kad abiejų tyrimų metu, lyginant su tyrimų pradžia, pagerėjo astmos simptomai, astmos kontrolė ir sumažėjo skubiosios pagalbos medikamentų vartojimas visose penkiose tyrimų grupėse.

Bendrai nepageidaujamų poveikių proporcingai vienetui nustatyta visose penkiose tyrimų grupėse. Daugelis nepageidaujamų poveikių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo, keletas buvo susiję su gydymu. Dažniausias nepageidaujamas poveikis visose grupėse buvo astmos paūmėjimas, tačiau jis buvo retesnis trigubos terapijos grupėje nei BDP/FF grupėje

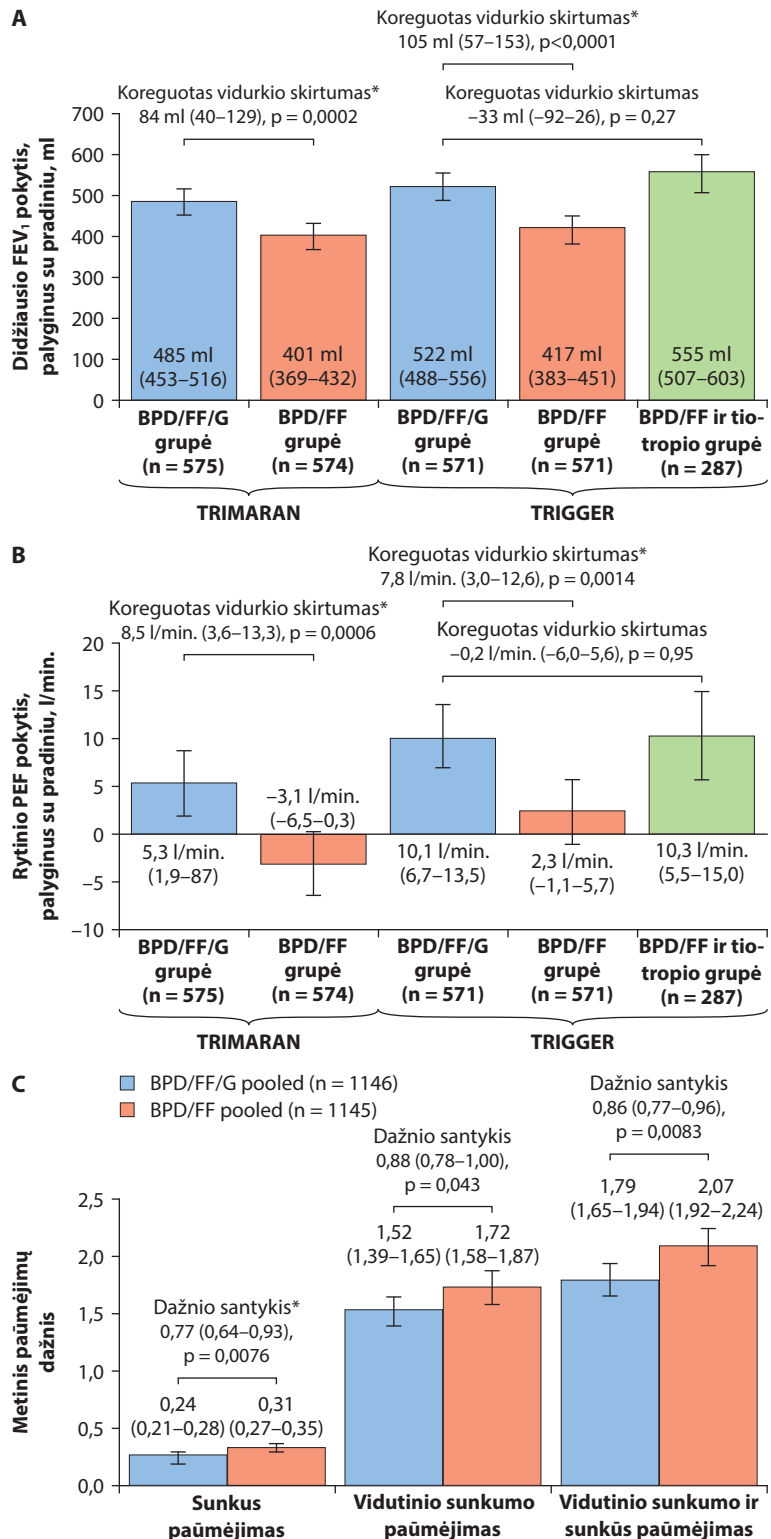
abiejuose tyrimuose. Keturiems pacientams nustatyti sunkūs su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai: prieširdžių virpėjimas TRIMARAN tyrimo BDP/FF/G grupėje, stemplės kandidozė TRIGGER tyrimo BDP/FF/G grupėje, pneumonija bei glaukoma TRIGGER tyrimo BDP/FF grupėje. Dėl visų šių sunkių su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių gydymo keisti nereikėjo.

APTARIMAS

TRIMARAN ir TRIGGER yra pirmieji tyrimai, įvertinę itin smulkių dalelių trigubos terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumą ir saugumą gydant sergančius astma. Plaučių funkcijos pagerėjimas (FEV₁, vertinant prieš vaisto dozę) kaip pirminis tyrimo tikslas buvo pasiektas abiejuose tyrimuose. Nežymiai didesnis

plaučių funkcijos pagerėjimas nustatytas TRIGGER tyrime. Kitas pirminis tyrimo tikslas – vidutinio sunkumo ir sunkių astmos paūmėjimų dažnio sumažėjimas pasiektas tik TRIMARAN tyrime. Šiame tyrime reikšmingai 15 proc. sumažėjo paūmėjimų dažnis BDP/FF/G gydytų pacientų grupėje, lyginant su BDP/FF grupe. Panašus poveikis užfiksuotas ir TRIGGER tyrime, astmos paūmėjimų dažnis sumažėjo 12 proc., tačiau šis pokytis buvo statistiškai nereikšmingas. Siekiant pagrindinio antrinio tyrimo tikslo, analizuoti bendrieji abiejų tyrimų duomenys parodė, kad BDP/FF/G net 23 proc. sumažina sunkių astmos paūmėjimų dažnį. Bendra abiejų tyrimų duomenų analizė, siekiant su paūmėjimais susijusių tikslų, parodė, kad BDP/FF/G 12 proc. sumažina vidutinio sunkumo paūmėjimų dažnį ir 14 proc. bendrai vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnį. Laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus astmos paūmėjimo, gydant BDP/FF/G, buvo ilgesnis, nei gydant BDP/FF. Visi šie paūmėjimų duomenys rodo, kad nekontroliuojamos astmos gydymas BDP/FF/G labiau apsaugo nuo paūmėjimų nei gydymas BDP/FF.

Vertinti klinikinę TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų rezultatų reikšmę pakankamai sudėtinga, nes analizuojamas pridėtinio gydymo veiksmingumas, jį pridėdant prie jau žinomo veiksmingo astmos gydymo IGK/IVBA. Nustatytas skirtumas tarp BDP/FF/G ir BDP/FF grupių, vertinant pvz., kvėpavimo funkciją, skaitmenine išraiška yra labai nežymus ir tai rodo tik vidutinį trigubos terapijos veiksmingumą. Tačiau šiame tyrime dalyvavusių pacientų populiacija turi mažai pridėtinio gydymo pasirinkimo galimybių, todėl netgi vidutinis pagerėjimas gali būti vertingas. Taip pat šie tyrimai parodė, kad bet kuris grupės gydymas yra gerai toleruojamas ir pridėtas ilgo veikimo muskarino antagonistas nepadidina nepageidaujamų poveikių dažnio. Pasaulinėje astmos iniciatyvoje (angl. *The Global Initiative for Asthma*, GINA) jau yra rekomendacija apie ilgo veikimo muskarino antagonistus, kurią, kaip pridėtinę terapiją, patartina vartoti pacientams, kurių astma nėra kontroliuojama gydant įkvėpiamaisiais IGK ir IVBA. Itin smulkių dalelių BDP/FF/G derinys viename inhaliatoriuje turė-



2 pav. TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys

(A) Didžiausias FEV₁ pokytis 26 savaitę, palyginus su pradiniu. (B) Vidutinis rytinio PEF pokytis 26 sav., palyginus su pradiniu. (C) Metinis sunkių, vidutinio sunkumo ir vidutinio sunkumo ir sunkių kartu paūmėjimų dažnis (bendra abiejų tyrimų duomenų analizė). TRIMARAN (angl. *Triple in Asthma With Uncontrolled Patients on Medium Strength of ICS + LABA*) – triguba terapija sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis IGK dozėmis bei IVBA; TRIGGER (angl. *Triple in Asthma High Strength Versus ICS/LABA HS and Tiotropium*) – triguba terapija skiriant dideles IGK dozes sergantiesiems astma, palyginus su gydymu didelėmis IGK dozėmis, IVBA ir tiotropiu. BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio fumaratas; G – glikopironis; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per 1 sek.; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė.

Farmakoterapija

tų būti patrauklus pasirinkimas tiek pacientams, tiek sveikatos priežiūros specialistams.

APIBENDRINIMAS

TRIMARAN ir TRIGGER tyrimų rezultatai parodė, kad sergantiesiems nekontroliuojama astma ir gydomiems vidutinėmis–didelėmis įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozėmis ir ilgo veikimo β_2 agonistais, pridėjus ilgo veikimo muskarino antagonistą ir skiriant itin smulkių dalelių trigubą terapiją BDP/FF/G viename inhaliatoriuje, pagerėja kvėpavimo funkcija, taip pat toks gydymas susijęs su teigiamu poveikiu mažinant sunkių astmos paūmėjimų dažnį, astmos simptomus ir siekiant astmos kontrolės.

Parengta pagal straipsnį Virchow J, Kuna P, Paggiaro P, Papi A, Singh D, Corre S, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. Lancet. 2019;394(10210):1737–49.

LITERATŪRA

1. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: treatment of asthma with short acting bronchodilators alone is no longer recom-

mended for adults and adolescents. Eur Respir J. 2019; 53: 1901046.

2. Hirst C, Calingaert B, Stanford R, Castellsague J. Use of long acting β agonists and inhaled steroids in asthma: metaanalysis of observational studies. J Asthma. 2010; 47:439–46.
3. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. N Engl J Med. 2012; 367:1198–207.
4. Ohta K, Ichinose M, Tohda Y, Engel M, Moroni-Zentgraf P, Kunimitsu S, et al. Long term once daily tiotropium respimat is well tolerated and maintains efficacy over 52 weeks in patients with symptomatic asthma in Japan: a randomised, placebo controlled study. PLoS One. 2015; 10: e0124109.
5. Hoshino M, Ohtawa J, Akitsu K. Effects of the addition of tiotropium on airway dimensions in symptomatic asthma. Allergy Asthma Proc. 2016; 37:147–53.
6. Delea TE, Hagiwara M, Stanford RH, Stempel D. Effects of fluticasone propionate/salmeterol combination on asthma related health care resource utilization and costs and adherence in children and adults with asthma. Clin Ther. 2008; 30:560–71.
7. Marceau C, Lemièrre C, Berbiche D, Perreault S, Blais L. Persistence, adherence, and effectiveness of combination therapy among adult patients with asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006; 118:574–81.
8. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. J Allergy Clin Immunol. 2004; 113: 245–51.
9. Stempel DA, Stoloff SW, Carranza Rosenzweig JR, Stanford RH, Ryskina KL, Legorreta AP. Adherence to asthma controller medication regimens. Respir Med. 2005; 99:1263–67.
10. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. Lancet Respir Med. 2014; 2: 497–506.

Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems nustatyta aukšta PD-L1 raiška, gydymas atezolizumabu

ATEZOLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH HIGH PD-L1 EXPRESSION

NERINGA VAGULIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Atezolizumabas – tai programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymui, kuomet navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijos arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijos. Klinikinių tyrimų duomenimis, tokiems pacientams monoterapija atezolizumabu lemia reikšmingai ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę nei gydymas chemoterapija platinos pagrindu. Tai veiksmingas imunoterapinis vaistas išplitusiam arba metastazavusiam NSLPV gydyti, kai nustatoma aukšta PD-L1 raiška.

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

Summary. Atezolizumab is a programmed death protein ligand 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first-line advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy, when tumor expresses a 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. Atezolizumab significantly prolonged overall survival compared with platinum-based chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression. It is an effective immunotherapy drug for advanced or metastatic NSCLC treatment with high PD-L1 expression.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.768>

IVADAS

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų ir yra viena iš dažniausių mirties nuo vėžio priežasčių [1, 2]. Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas sisteminis plaučių vėžio gydymo metodas, kuris prailgina sergančiųjų išplitusiu NSLPV bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į taikomą gydymą ir yra gerai toleruojamas [3, 4]. Programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) ir programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PDL-1) inhibitoriai, skiriami kaip monoterapija arba kartu su chemoterapija bei derinyje su angiogenezės inhibitoriumi bevacizumabu arba be jo, yra naujas išplitusio NSLPV gydymo standartas, kuomet navikiniame audinyje nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų [3]. PD-1 inhibitorius pembrolizumabas – pirmasis patvirtintas Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir Europos Sąjungoje kaip monoterapija pirmos eilės sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV gydyti, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) [4,

5]. Ši indikacija JAV buvo išplėsta ir patvirtinta sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška >1 proc., tačiau visgi tyrimai parodė, kad didesnė klinikinė nauda yra tos grupės pacientams, kurių navikiniame audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) [6]. Kitas imunoterapinis vaistas, kuris taip pat patvirtintas kaip monoterapija pirmos eilės sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV gydyti, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.), tai PD-L1 monokloninis antikūnis atezolizumabas. Antros fazės klinikiniai tyrimai BRICH ir POLAR bei trečios fazės klinikinis tyrimas OAK parodė, kad sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) ir liga progresuoja po skirtos chemoterapijos, monoterapija PD-L1 inhibitoriumi atezolizumabu lemia reikšmingai ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę, lyginant su docetakseliu [7–9]. Atezolizumabo vietą pirmos eilės gydyme sergantiesiems metastazavusiu NSLPV patvirtino IMpower110 klinikinis tyrimas.

Farmakoterapija

IMpower110 TYRIMAS

Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo IMpower110 metu buvo vertinas atezolizumabo, PD-L1 inhibitoriaus, veiksmingumas ir saugumas skiriant pirmos eilės gydymui monoterapija sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška, ir lyginta su tais pacientais, kuriems buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu [10]. Pagrindinis tyrimo tikslas buvo bendrasis išgyvenamumas, atsižvelgiant į PD-L1 raišką. 2015 m. liepos mėn. – 2018 m. vasario mėn. į šį klinikinį tyrimą įtraukti 572 sergantieji metastazavusiu NSLPV, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę 0–1 balai, prieš tai neskirtas gydymas chemoterapija: 285 skirtas gydymas atezolizumabu ir 287 skirtas gydymas chemoterapija platinos pagrindu (4–6 kursai). Tyrimo metu vertinimas atliktas atsižvelgiant į PD-L1 raišką: aukšta PD-L1 (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), vidutinė ir aukšta PD-L1 raiška (≥ 5 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir bet kokia PD-L1 raiška (≥ 1 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių). 205 sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nerasta EGFR geno mutacijų arba ALK translokacijų, nustatyta aukšta PD-L1 raiška, iš jų 107 pacientams, skirtas gydymas atezolizumabu, 98 pacientams skirta chemoterapija platinos pagrindu. Sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmė buvo ilgesnė 7,1 mėn., lyginant su gydymu chemoterapija (20,2 mėn., paly-

ginus su 13,1 mėn.; santykinė mirties rizika – 0,59; $p = 0,01$) (1 pav.) Šios grupės pacientams, kuriems nustatyta aukšta PD-L1 raiška, tyrėjo vertinimu atsakas į gydymą gautas 38,3 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, ir 28,6 proc., kuriems skirta chemoterapija, bei tyrimo uždarymo metu, patvirtintas atsakas į gydymą tęsėsi 68,3 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, ir 35,7 proc., kuriems skirtas gydymas chemoterapija. Tiriamojoje grupėje, kurią sudarė sergantieji NSLPV su vidutine arba aukšta PD-L1 raiška, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 18,2 mėn., skiriant gydymą atezolizumabu, 14,9 mėn., skiriant gydymą chemoterapija (santykinė mirties rizika – 0,72; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,52–0,99; $p = 0,04$) (1 pav.). Šios grupės pacientams, kuriems nustatyta vidutinė arba aukšta PD-L1 raiška, tyrėjo vertinimu atsakas į gydymą gautas 30,7 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 32,1 proc., kuriems skirta chemoterapija bei patvirtintas atsakas į gydymą tęsėsi 70,6 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 34,6 proc., kuriems skirtas gydymas chemoterapija. Tiriamojoje grupėje, į kurią įtraukti sergantieji NSLPV su bet kokia PD-L1 raiška, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 17,5 mėn., skiriant gydymą atezolizumabu, 14,1 mėn., skiriant gydymą chemoterapija (santykinė mirties rizika – 0,83; 95 proc. PI 0,65–0,107) (1 pav.). Šios grupės pacientams, esant bet kokiai PD-L1 raiškai, tyrėjo vertinimu atsakas į gydymą gautas 29,2 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 31,8 proc., kuriems skirta chemoterapija, bei patvirtintas atsakas į gydymą tęsėsi 70,6 proc., kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 34,6 proc., kuriems skirtas gydymas chemoterapija.

Lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai

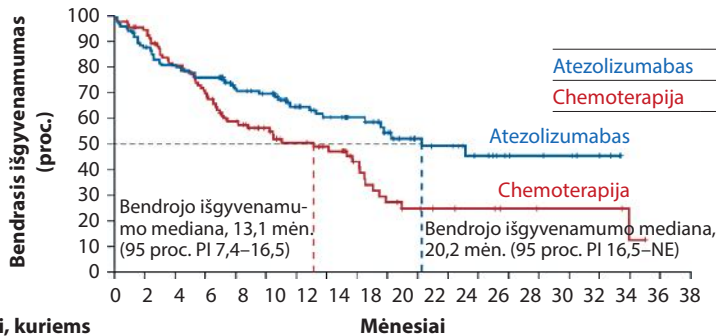
Nepageidaujami poveikiai	Atezolizumabas (n = 286)			Chemoterapija (n = 263)		
	Visi laipsniai, n (proc.)	3–4 laipsnis, n (proc.)	5 laipsnis n (proc.)	Visi laipsniai, n (proc.)	3–4 laipsnis, n (proc.)	5 laipsnis n (proc.)
Visi nepageidaujami poveikiai	285 (90,2)	86 (30,1)	11 (3,8)	249 (94,7)	138 (52,5)	11 (4,2)
Anemija	44 (15,4)	5 (1,7)	0	125 (47,5)	48 (18,3)	0
Apetito sumažėjimas	44 (15,4)	2 (0,7)	0	50 (19,0)	0	0
Pykinimas	39 (13,6)	1 (0,3)	0	89 (33,8)	5 (1,9)	0
Astenija	37 (12,9)	2 (0,7)	0	46 (17,5)	5 (1,9)	0
Nuovargis	37 (12,9)	2 (0,7)	0	46 (17,5)	5 (2,3)	0
Vidurių užkietėjimas	35 (12,2)	3 (1,0)	0	57 (21,7)	2 (0,8)	0
Hiponatremija	17 (5,9)	6 (2,1)	0	12 (4,6)	6 (2,3)	0
Pneumonija	14 (4,9)	7 (2,4)	0	17 (6,5)	9 (3,4)	1 (0,4)
Hiperkalemija	12 (4,2)	6 (2,1)	0	8 (3,0)	3 (1,1)	0
Trombocitopenija	7 (2,4)	1 (0,3)	0	44 (16,7)	19 (7,2)	0
Neutropenija	4 (1,4)	2 (0,7)	0	74 (28,1)	46 (17,5)	0
Febrili neutropenija	0	0	0	9 (3,4)	9 (3,4)	0
Mirtis	2 (0,7)	0	2 (0,7)	3 (1,1)	0	3 (1,1)

NEPAGEIDAUJAMI POVEIKIAI: IMpower110 TYRIMO DUOMENYS

Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo IMpower110 gydymo laikotarpiu nepageidajami poveikiai nustatyti 90,2 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 94,7 proc. pacientų, kuriems skirta chemoterapija. 3 arba 4 laipsnio nepageidajami poveikiai nustatyti 30,1 proc. pacientų, kuriems skirtas

gydymas atezolizumabu, 52,5 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija (lentelė). Nepageidajami poveikiai, susiję su imuninės sistemos aktyvinimu, buvo apibrėžti, kuomet reikalingas gydymas sisteminiais gliukokortikoidais arba endokrininei patologijai gydyti skirtais vaistais, nustatyti 40,2 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, 16,7 proc. pacientų, kuriems skirta chemoterapija. 3 arba 4 laipsnio imu-

A Aukšta PD-L1 raiška



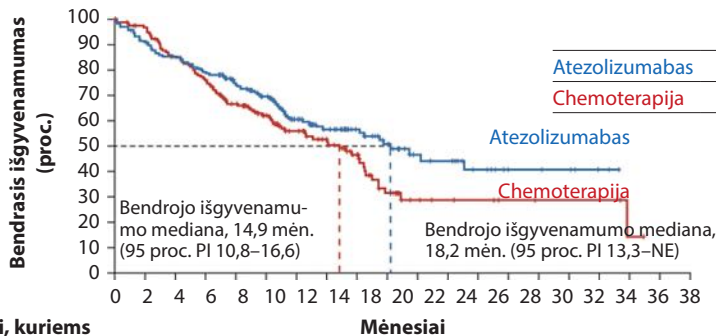
Tiriamųjų skaičius	6 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)	12 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)
Atezolizumabas	107	76,3 (68,2–84,4)
Chemoterapija	98	70,1 (60,8–79,4)

Santykinė mirties rizika, 0,59 (95 proc. PI 0,40–0,89), $p = 0,01$
Stebėjimo mediana, 15,7 mėn. (range, 0–35)

Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	107	94	85	80	66	61	48	40	34	25	18	16	11	7	6	5	2	0	0
Chemoterapija	98	89	75	65	50	40	33	28	19	12	9	7	6	4	3	3	3	1	0

B Aukšta ar vidutinė PD-L1 raiška



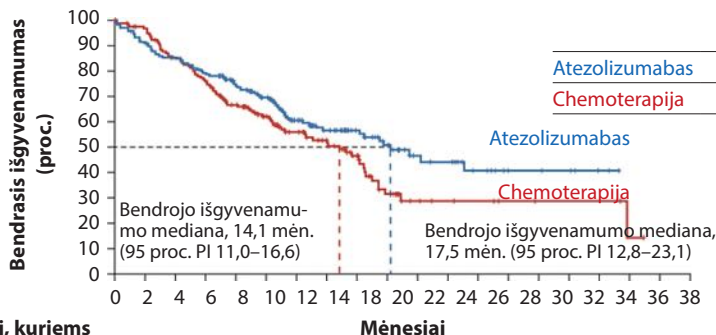
Tiriamųjų skaičius	6 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)	12 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)
Atezolizumabas	166	79,1 (73,1–85,5)
Chemoterapija	162	76,1 (69,3–82,8)

Santykinė mirties rizika, 0,72 (95 proc. PI 0,52–0,99), $p = 0,04$
Stebėjimo mediana, 15,2 mėn. (range, 0–35)

Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	166	151	139	128	108	92	66	54	42	30	19	17	11	7	6	5	2	0	0
Chemoterapija	162	150	131	117	95	75	57	46	32	17	9	7	6	4	3	3	3	1	0

C Bet kokia PD-L1 raiška



Tiriamųjų skaičius	6 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)	12 mėn. bendrasis išgyvenamumas (95 proc. PI)
Atezolizumabas	277	76,2 (71,1–81,3)
Chemoterapija	277	75,7 (70,5–80,9)

Santykinė mirties rizika, 0,83 (95 proc. PI 0,65–1,07)
Stebėjimo mediana, 13,4 mėn. (range, 0–35)

Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	277	252	226	204	170	134	93	74	58	37	22	17	11	7	6	5	2	0	0
Chemoterapija	277	254	223	199	153	108	79	63	43	24	10	7	6	4	3	3	3	1	0

1 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė

(A) Kai nustatyta aukšta PD-L1 raiška; (B) Kai nustatyta aukšta ar vidutinė PD-L1 raiška; (C) Bet kokia PD-L1 raiška.

Farmakoterapija

ninės sistemos sukelti nepageidaujami poveikiai nustatyti atitinkamai – 6,6 proc. ir 1,5 proc. pacientų. 5 laipsnio nepageidaujamų poveikių, susijusių su imuninės sistemos aktyvinimu, nenustatyta [10].

IMUNOTERAPIJA PIRMOS EILĖS NSLPV GYDYME

2021 m. liepos mėn. Roy Herbst su bendraautorais publikavo metaanalizę, kuri atlikta įtraukiant atsitiktinių imčių klinikinius tyrimus, duomenis, kuriuose sergantiesiems metastazavusiu NSLPV su navikiname audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.), skirtas pirmos eilės gydymas imunoterapija ir lyginta su chemoterapija [11]. Į šią metaanalizę įtraukta 17 klinikinių tyrimų ir analizuota, atsižvelgiant į NSLPV histologiją trijose grupėse: plokščiųjų ląstelių karcinoma ir neplokščiųjų ląstelių karcinoma bendrai (mišri histologinė grupė); plokščiųjų ląstelių karcinoma bei neplokščiųjų ląstelių karcinoma. Šios metaanalizės duomenys parodė, kad mišrios histologijos grupėje, kurių navikiname audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.), bendrojo išgyvenamumo trukmė buvo reikšmingai ilgesnė skiriant gydymą atezolizumabu (10,4 mėn.; 95 proc. PI 1,9–18,2), pembrolizumabu (7,2 mėn.; 95 proc. PI 2,2–12,3) ir cemiplimabu (13,0 mėn.; 95 proc. PI 4,2–21,0), palyginus su chemoterapija (2 pav.). Taip pat šios metaanalizės metu nustatyta, kad mišrios histologijos grupėje, skiriant imunoterapiją atezolizumabu arba pembrolizumabu, nustatoma reikšmingai mažiau su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių nei skiriant chemoterapiją.

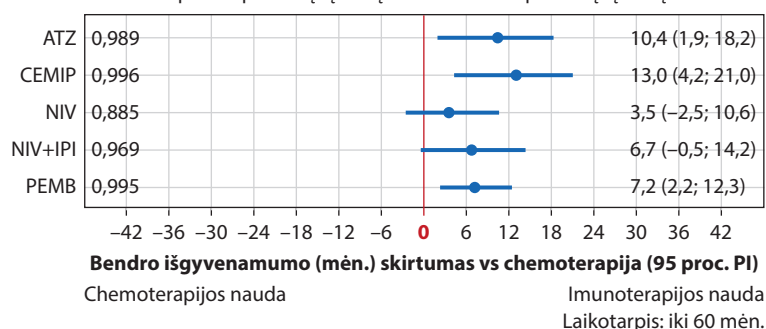
Ši metaanalizė parodė imunoterapinio vaistų pasirinkimo galimybes sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiname audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.).

APIBENDRINIMAS

Sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, nustačius navikinę ląstelęse aukštą PD-L1 raišką (≥ 50 proc.) ir nenustačius EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos, pirmos eilės gydymui rekomenduojama imunoterapija PDL-1 inhibitoriumi atezolizumabu, kuris, lyginant su chemoterapija, lemia reikšmingai ilgesnę bendrąją gyvenimo trukmę ir yra gerai toleruojamas.

Remiantis IMpower110 tyrimo duomenimis, JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) bei Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino monoterapiją PD-L1 inhibitoriumi atezolizumabu lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, esant aukštai PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos. Tikimasi, jog pagal minėtą indikaciją vaistas

PD-L1 raiška ≥ 50 proc. – plokščiųjų ląstelių karcinoma ir neplokščiųjų ląstelių karcinoma



2 pav. Tikėtini bendro išgyvenamumo skirtumai skiriant chemoterapiją ir imunoterapiją 60 mėn. laikotarpiu

ATZ – atezolizumabas; CEMIP – cemiplimabas; NIV – nivolumabas; IPI – nivolumabas Ž ipilimumabas; PEMB – pembrolizumabas.

taps prieinamu sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV ir Lietuvoje.

M-LT-00000546

Straipsnio publikaciją remia farmacijos kompanija „Roche Lietuva“.

LITERATŪRA

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung (Accessed July 30, 2021).
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65(2):87–108.
3. National Comprehensive Care Network. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 5.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (Accessed July 30, 2021).
4. 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;375:1823–33.
5. 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;37:537–46.
6. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-smallcell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;393:1819–30.
7. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol*. 2017;35:2781–9.
8. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanzet M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-smallcell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1837–46.
9. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-smallcell lung cancer (OAK): a phase 3, openlabel, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255–65.
10. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnengo A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328–39.
11. Herbst R, Jasse J, Abogunrin S, James D, McCool R, Bellelli R, et al. A Network Meta-Analysis of Cancer Immunotherapies Versus Chemotherapy for First-Line Treatment of Patients With Non-Small Cell Lung Cancer and High Programmed Death-Ligand 1 Expression. *Front Oncol*. 2021;11:676732.

Informacija

Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2021 metų recenzentams

Nuoširdžiai dėkojame 2021 m. žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ straipsnių recenzentams:

Dr. Ievai Bajoriūnienei, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika
Doc. Kristinai Biekšienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Doc. Andželikai Chomičienei, VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika
Prof. Eglei Ereminienei, LSMU MA Kardiologijos klinika
Dr. Virginijai Kalinauskaitei-Žukauskei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Danutei Labeikytei, VU Gyvybės mokslų centro Biomokslų institutas
Prof. Skaidriui Miliauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Evelinai Pajėdienei, LSMU MA Neurologijos klinika
Prof. Danieliui Serapinui, Mykolo Romerio universitetas
Doc. Jūratei Staikūnienei-Kozonis, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika
Doc. Virginijai Šileikienei, VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika
Prof. Brigitai Šitkauskienei, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika
Dr. Guodai Vaitukaitienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Paulinai Vaitkienei, LSMU Molekulinės neurobiologijos laboratorija
Prof. Daliai Žaliūnienei, LSMU MA Akių ligų klinika

Vyr. redaktorius prof. K. Malakauskas

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Autorius, pateikdamas rankraštį žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcijai, patvirtina, kad kiti bendraautorai (jei tokių yra) rankraštį peržiūrėjo, sutinka publikuoti, nėra interesų konflikto. Rankraščio pateikimas redakcijai, prilyginamas pasirašytam „Autorinių teisių patvirtinimo dokumentui“. 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 tyrimą, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

- Tiesiogiai dalyvavę planuojant tyrimą (iškeliant hipotezes, parenkant tyrimo metodus) arba analizuojant ir interpretuojant rezultatus.
- Rašę straipsnį arba konsultavę rašantįjį konkrečios temos klausimais.
- Sutinkantys su visa informacija, pateikiama galutinėje straipsnio versijoje, ir prisiimančys 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 grąžintos 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 atitiktens – lotyniškai. Už terminus atsako pats autorius.

1.10. Autorius gali turėti slaptos recenzijos teisę, kuomet recenzentui nepateikiama informacija apie rankraščio autorius. Dėl to jis išpėja vyriausiąjį 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 30 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles), išskyrus „Farmakoterapija“ skyriaus straipsnius, kurie neturi viršyti 25 000 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. Pusp lapiai ir eilutės 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).
 - Disertacijos.
 - 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. Tyrimo 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, tirtų asmenų ar medžiagos skaičius ir apibūdinimas, aprašomas gydymas arba intervencijos, naudoti sta-

tistinės 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 2.11 punkte).

2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai). Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir, pageidautina, atitiktų mokslinio straipsnio struktūrinės dalis (žr. 2.4.), tačiau mokslinėje apžvalgoje 2.4. 3–7 punktus nebūtina išskirti atskirai (minėtų punktų nuoseklumas gali būti juntamas tekste), atsisakant tik punktų, kurie pagal rankraščio pobūdį būtų nelogiški. Rankraštis neturi viršyti 30 000 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 struktūrinės santraukos dalis: Įvadas. Tyrimo 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. Svoriui, matmenims, 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 bei 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. Jei tekste pateikiama tik viena lentelė, ji skaičiaus neturi (t. y. Lentelė).

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 50 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 100 literatūros šaltinių; pageidautina paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai sąraše 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**
Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. Respiratory medicine. 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **Knyga**
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. Lung transplantation: principles and practice. 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC: 2015.
- **Interneto adresų ir kitų elektroninių šaltinių įrašai**
WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

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

2.13. Reikalavimų autoriams, recenzijos ir autorių teisių patvirtinimo dokumento (kurio pasirašymui prilyginamas rankraščio pateikimas redakcijai) pavyzdžio elektroninės formos pateikiamos el. adresu <http://www.pulmoalerg.lt>

Requirements for authors

1. GENERAL INFORMATION

1.1. By submitting the manuscript to the editorial office of the journal "Pulmonology and Allergology", the author confirms that the other co-authors (if there is any) have reviewed the manuscript agreed to publish it; there is no conflict of interest. Manuscript submission to the editorial office is equivalent to a signed "Copyright Confirmation Document". Thus, the publisher acquires the right to the manuscript, protecting it from illegal copying and reproduction.

1.2. The published material must be new and relevant; correct, accurate, clearly and logically analyzed and discussed in all cases.

1.3. Previously published articles may not be submitted, except those published as abstracts, lectures or reviews. If at least one of the authors has previously published an article using the same research material or part of it, he must inform the publisher by providing a copy(s) of the previously printed article(s).

1.4. The number of manuscript authors should not exceed six. Recommendations do not object to authorship restrictions. Each author of the manuscript must be actively involved both in the study and in writing the manuscript.

1.5. Authors can be individuals:

- Directly involved in planning the study (hypothesizing, selecting research methods) or analyzing and interpreting the results.
- Writing a manuscript or advising the writer on a specific topic.
- Agree to all information provided in the final version of the manuscript and take full responsibility for the accuracy of that information.

All authors must meet all three criteria listed. Other people who contributed to the manuscript may be mentioned separately in the section 'Acknowledgments'.

1.6. Assessments, opinions and recommendations of the authors reflected in the articles do not necessarily coincide with the opinions of the editors or the publisher. Therefore, neither the editors nor the publisher accepts responsibility for this information.

1.7. The manuscript must be free of typing errors.

1.8. Each manuscript is reviewed by a journal editor, language editor, the layout is performed, and forwarded to the author for review before printing. The author is responsible for finding typing errors; text changes and additions are made if necessary. Proofread PDF files must be returned to the publisher within 48 hours. After this last alignment, the manuscript will be published. Subsequent additions will not be accepted.

1.9. Manuscript in the "Scientific Papers and Reviews" section of the journal is **peer-reviewed**. Scientific articles must be written in accordance with the requirements of the scientific language style, and the terms must be written in the original language of the manuscript or in Latin if there is no equivalent. The terms are the responsibility of the author.

1.10. The author may choose a secret review whilst the reviewers are not provided with information about the author of the manuscript. In this case, the author must request the

editor-in-chief for a secret review in an email when sending the manuscript.

1.11. Information on newly published books is printed after the original non-returnable copy of the book has been received by the editorial office.

2. REQUIREMENTS FOR THE STRUCTURE OF THE MANUSCRIPT

2.1. The whole manuscript must not exceed 30,000 characters, counting without spaces (including tables), except for articles in the Pharmacotherapy section, which must not exceed 25,000 characters, counting without spaces (including tables). The description of clinical cases should not exceed 5,000 characters, based on up to 10 literature sources.

2.2. The manuscript must be submitted by email as a Word text document, 6 mm between printed lines (1.5 intervals), font size Times New Roman 12 pt., alignment of 2.5 cm the margin on both sides. The lines and pages of the manuscript must be numbered.

2.3. All scientific papers have the same general format. They are divided into distinct sections, and each section contains a specific type of information:

- **Title page:** Title of the manuscript (in Lithuanian and English), names and surnames of the authors, their workplaces, person contacting the editorial board, email address, preferably, a mobile number. Specified section of the journal wherein the manuscript should be printed:
 - Topic news.
 - Recommendations.
 - Pulmonology and allergology.
 - Dissertations.
 - Scientific articles and reviews (articles are peer-reviewed).
 - Scientific theses.
 - Pharmacotherapy.

- **Manuscript summary and keywords** (in Lithuanian and English). Each summary must not exceed 1,000 characters, except for scientific papers and reviews, up to 2,000 characters, without spaces. Up to five informative words or phrases as keywords.

The summary of the manuscript in the "Scientific articles and reviews" section should be structured, all others are written in standard.

Structured summary. Up to 2,000 characters. Consists of the following parts: *Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion/Summary.*

Standard summary. Up to 1,000 characters. The clinical case summary should not exceed 600 characters.

2.4. **Requirements for a scientific article (peer-reviewed):**

- *Introduction.* Names the purpose of the scientific research project, the most important scientific works in the field, the aim and objective(s) of the research, novelty and the originality of the research idea.
- *Materials and methods* section indicates the location of the research project, the number and description of subjects or substances tested, describes the treatment or interventions and statistical analysis methods used.

Informacija

If any methods used are uncommon or not commonly accepted, the reasons for the authors choice must be stated. Original methods should be described or references to standard methods provided in references, any used equipment should be specified. Research involving human must be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

- *Results* section describes the outcome of the study, provides a concise, consistent and logical summary, and indicates its statistical reliability. Some of the results can be presented in the form of graphs, tables.
- *Discussion of results*. At the beginning of the discussion, we recommend presenting the main original statements (conclusions) of the article, derived from the research data. It is recommended to structure the discussion of results by distinguishing subtopics (we recommend discussing each original statement discovered in a separate subtopic). Results and conclusions of the research are compared with the analogous data published by other authors; their identities and differences are evaluated. It is especially important to emphasize the originality and novelty of the research. Avoid repeating the facts presented in the research results section.
- *Conclusion/summary* describe the importance and usefulness of the research results. Indication of perspectives of further research is recommended.
- *References* (detailed requirements are given below).

2.5. Requirements for scientific review (peer-reviewed).

Scientific articles must be written in accordance with the requirements of the scientific language style and preferably comply with the structural parts of the scientific article (see 2.4). However, when submitting a scientific review, singling out points 2.4.3–2.4.7 is not necessary (the coherence of these points can be felt in the text), omitting points that would be illogical by the nature of the manuscript. The manuscript must not exceed 30,000 characters without spaces (including tables). The summary should be in a standard format, with 1,500–3,000 characters without spaces and 3–5 keywords.

The methods section should indicate the databases used. The results of retrospective and prospective studies are summarized separately. Requirements for the bibliography can be found in 2.10.

2.6. Requirements for scientific thesis. The text must be written in accordance with the requirements of the scientific language style and comply with the parts of the structural summary: Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion, Summary. The volume of the thesis must not exceed 2,000 characters without spaces. There can be one table or graph.

2.7. Text writing style. Arabic numerals and the International System of Units (SI): kg, g, mg, mmol, m, cm, etc. must be used to indicate weights, dimensions, percentages and degrees. The % sign is used in English text and tables. Use the abbreviation 'proc.' in the Lithuanian text. Indicate the international names of all pharmacological preparations (medicinal products), the group to which they belong and, where appropriate, the trade name and company name in brackets. Abbreviations mentioned for the first time in the text should be explained.

The fractional part of numbers in Lithuanian is separated by a comma (for example, 2,15), in English – by a dot (for example, 2.15).

2.8. Figures (preferably no more than 4-5 figures) are marked in Arabic numerals in sequence and presented in a

separate document from the main text. The title is written below the figure, first marking the sequence number of the figure, e.g., Figure 1. Submit images in an open format (for editing). All numerical or alphanumeric markings in the figure must be clear and of sufficient size (1.5–2 mm).

2.9. Tables. The title of each table must be numbered in Arabic numerals and printed on a separate sheet. Only standard universally understood abbreviations explained below the table should be used. The authors must prepare the material of the tables in an understandable way. In the text, they must be marked as "Table 1", etc.

2.10. Acknowledgements. Acknowledgements are written only to individuals or organizations who were directly involved in or supported the study, both intellectually and materially.

2.11. References. The bibliography is based on the Vancouver system and the Uniform Requirements for Manuscripts of Biomedical Journals (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA. 1997; 277: 927–34). A maximum of 50 references should be cited, with the exception of scientific reviews and recommendations, a maximum of 100 references; preferably in the last decade. References are listed in the language in which they were published, and in the manuscript, they are indicated in Arabic numerals in square brackets starting with a citation from [1]. Indicate all authors if there are six or fewer. When there are more authors, the first six are listed and "ir kt." (in Lithuanian) or "et al." (in English) is written.

Examples of references:

- **A journal article:**
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.
- **An article from conferences, congresses:**
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.*
- **An article from a book:**
Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. *Respiratory medicine.* 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **A book:**
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. *Lung transplantation: principles and practice.* 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC; 2015.
- **The internet addresses and other electronic sources:**
WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

2.12. Manuscripts for the sections "Scientific Papers and Reviews" and "Scientific Theses" of the journal are submitted by March 1 or 1 August of the current year, other articles - until 15 March or August 1, respectively.

2.13. Electronic forms of the requirements for authors, the review and the copyright confirmation document (the signing of which is equivalent to the submission of the manuscript to the editor) are submitted at <http://www.pulmoalerg.lt>