

# Pulmonologija ir alergologija

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL OJS  
OPEN ACCESS JOURNAL SYSTEMS

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

Nuotraukos autorius Andrius Aleksandravičius



PIA

2023 TOMAS 7 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Suaugusiųjų cistinė fibrozė

Alergenų specifinė imunoterapija klinikinėje praktikoje

Cryotherapy and immune checkpoint inhibitor therapy  
for treatment of metastatic non-small cell lung cancer

„Pulmonologija ir alergologija“ yra oficialus recenzuojamas mokslinis Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos žurnalas, indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąrašė (2021 m. indeksas 68,22)

„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 68.22 for 2021)

#### 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.  
Brigita Gradauskienė, dr. prof.  
Alvils Krams, dr. prof.  
Palmira Leišytė, dr. doc.  
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.  
Laura Malinauskienė, dr. prof.  
Skaidrius Miliuskas, dr. prof.  
Valdonė Mīsevičienė, dr. doc.  
Iveta Skurvydienė, dr.  
Laima Vaidelienė, dr. prof.  
Arvydas Valavičius  
Marius Žemaitis, dr. prof.

#### Redakcija

UAB „Vitae Litera“  
Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas

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

### Aktualijos

- 106 Naujos Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos
- 108 Įspūdžiai iš kasmetinio Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos kongreso Hamburge
- 109 Įspūdžiai iš Europos respiratologų draugijos organizuotų eozinofilinių plaučių ligų mokymų

### Pulmonologija ir alergologija

- 111 Suaugusiųjų cistinė fibrozė
- 121 Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo paūminta kvėpavimo takų liga
- 128 Progresuojančia plaučių fibroze pasireiškiančios intersticinės plaučių ligos (ne idiopatinė plaučių fibrozė). Naujosios tarptautinės klinikinės gairės
- 134 Skubioji pagalba vaikams astmos paūmėjimo metu
- 141 Nutukimas ir astma
- 145 Alergenų specifinė imunoterapija klinikinėje praktikoje

### Disertacijos

- 148 Effect of short-term continuous positive airway pressure on pulmonary and heart function, quality of life in patients with obstructive sleep apnea

### Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 157 Cryotherapy and immune checkpoint inhibitor therapy for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer

### Farmakoterapija

- 164 Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas nivolumabu ir ipilimumabu derinant su dvejais chemoterapijos kursais. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA ketverių metų stebėsenos duomenys
- 174 Itin smulkių dalelių fiksuotos dozės beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato derinio veiksmingumas, toleravimas ir saugumas, gydant sergančiuosius astma. Penkių klinikinės praktikos tyrimų sudėtinė analizė
- 181 Prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo saugumo analizė, gydant pacientus, sergančius metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu
- 189 Adjuvantinė imunoterapija atezolizumabu po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos IB–IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams. IMpower010 klinikinio tyrimo duomenys

### Informacija

- 197 Reikalavimai autoriams
- 199 Requirements for authors

## Naujos Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Naujos Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos parengtos praėjus aštuoneriems metams po paskutiniųjų, pasirodžiusių dar 2015 m. Per šį laikotarpį astmos diagnostikoje ir ypač gydyme įvyko daug svarbių pokyčių. Dabartines rekomendacijas rengė grupė Lietuvos ekspertų gydytojų pulmonologų bei alergologų ir klinikinių imunologų.

Pagal šiuolaikinę sampratą astma yra nevienalytė lėtinė uždegiminė bronchų liga, pasireiškianti kvėpavimo simptomais, tokiais kaip švokštimas, dusulys, spaudimas krūtinėje ir kosulys, kurių intensyvumas, bėgant laikui, keičiasi, bei kintamąja bronchų obstrukcija. Pabrėžiamas naujas požiūris į astmos patogenezę – svarbiausia grandimi tampa įgimto ir įgyto imuninio atsako sukeltas lėtinis bronchų uždegimas, kuris skirstomas į T2 (eozinofilinį) ir ne T2 (neeozinofilinį) uždegimus.

Diagnozuojant astmą, dėmesys skiriamas dviejų grupių kriterijams: 1) priepuoliniai arba nuolatiniai kvėpavimo simptomai (švokštimas, dusulys, krūtinės veržimas, kosulys); 2) kintamoji bronchų obstrukcija. Rekomendacijose atskirai išskiriama sunki astma, t. y. astma, kuri išlieka nekontroliuojama, nepaisant gydymo didelės įkvėpamojo gliukokortikoido (IGK) dozės ir ilgo veikimo  $\beta_2$  agonisto (IVBA) deriniu, arba kuriai reikalingas didelės IGK dozės ir IVBA derinys, kad ji netaptų nekontroliuojama. Atkreipiamas dėmesys, kad sunki astma turi būti atskiriama nuo sunkiai gydomos astmos (angl. *difficult-to-treat asthma*), kurios atveju gerą kontrolę trūkdo pasiekti tokie veiksniai, kaip gretutinės ligos (lėtinis rinosinusitas, gastroezofaginis refluksas, nutukimas), neoptimalaus arba netinkamas jų gydymas, skirto gydymo režimo nesilaikymas, nekoreguoti išoriniai (aplinkos) veiksniai. Pateikiamas detalus sunkios astmos diagnostikos algoritmas, apimantis astmos diagnozės patvirtinimą, gretutinių ligų ir sunkinančių veiksnių



išaiškinimą, astmos gydymo peržiūrą ir optimizavimą, atsako į gydymo optimizavimą vertinimą, sunkios astmos diagnozės ir fenotipo nustatymą. Sutarta, kad pagal kvėpavimo takų uždegimo pobūdį sunki astma skirstoma į du uždegiminius fenotipus: sunkią T2 astmą ir sunkią ne T2 astmą.

Rekomendacijose atkreipiamas dėmesys, kad astmos gydymas apima ne vien vaistų vartojimą, bet tai yra visas kompleksas ilgalaikių priemonių, naudojamų šios ligos priežasčių, simptomų bei pasekmių prevencijai ir šalinimui. Astmai gydyti vartojami trijų pagrindinių kategorijų vaistai:

1) *Kontroliuojamieji vaistai* – tai IGK arba vaistų deriniai, į kurių sudėtį įeina IGK, ir vartojami kvėpavimo takų uždegimui mažinti, simptomams kontroliuoti ir sumažinti paūmėjimų bei plaučių funkcijos blogėjimo riziką. Pacientams, sergantiems lengva astma, prireikus gali būti skiriamas mažos IGK dozės ir formoterolio derinys, kuris vartojamas pasireiškus simptomams bei prieš fizinį krūvį arba kontaktą su alergenais. Sergantiems vidutinio sun-

kumo arba sunkia astma, IGK ir formoterolio derinys skiriamas palaikomajam (nuolatiniam) gydymui bei papildomai simptomams lengvinti. O IGK ir IVBA (ne formoterolio) derinys vartojamas tik palaikomajam gydymui.

2) *Simptomus lengvinantys vaistai*, kurie vartojami pagal poreikį, siekiant palengvinti astmos simptomus, įskaitant ir astmos paūmėjimo metu. Jie taip pat rekomenduojami fizinio krūvio sukeltos bronchų obstrukcijos trumpalaikiai prevencijai. Prireikus gali būti vartojamas mažos IGK dozės ir formoterolio derinys (pageidautinas pasirinkimas) arba trumpo veikimo  $\beta_2$  agonistas (TVBA). Žinotina, kad dažnas TVBA (pvz., salbutamolio) vartojimas ( $\geq 3$  inhaliatorių per metus) padidina astmos paūmėjimų riziką.

3) *Papildomi vaistai* skiriami pacientams, kai pasireiškia nuolatiniai simptomai ir (arba) paūmėjimai, nepaisant optimizuoto gydymo didelės IGK dozės ir IVBA deriniu bei keičiamų rizikos veiksnių pašalinimo. Tai ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius tiotropio bromidas, leukotrie-

nų receptorių antagonistas montelukastas, biologiniai vaistai, tokie kaip anti-IgE vaistas omalizumabas, anti-IL-5/5R vaistai – mepolizumabas, benralizumabas, anti-IL-4R vaistas dupilumabas, anti-TSLP vaistas tezepelumabas. Papildomiems vaistams priskiriamas ir geriamasis gliukokortikoidas, kuris skiriamas tik kaip paskutinio pasirinkimo vaistas.

Rekomendacijose pateikiamos modifikuotos astmos medikamentinio gydymo pakopos, biologinių vaistų skyrimo algoritmas, jų veiksmingumo vertinimas. Atskiri skyriai skirti astmos paūmėjimo diagnostikai ir gydymui, gretutinėms ligoms ir būklėms, indikacijoms siūsti gydytojo pulmonologo arba alergologo ir klinikinio imunologo konsultacijai.

Šios rekomendacijos, kurios skirtos plačiam medikų ratui – nuo gydytojų rezidentų, šeimos gydytojų, vidaus ligų gydytojų iki gydytojų pulmonologų, alergologų ir klinikinių imunologų, kitų specialybių gydytojų, bus neabejotinai naudingos, sklaidžiant šiuolaikines žinias apie astmos diagnostiką ir gydymą.



# Įspūdžiai iš kasmetinio Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos kongreso Hamburge

JUSTINA ŠEMATONYTĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Kasmetinis Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) kongresas šiemet vyko Hamburge, Vokietijoje, birželio 9–11 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Imunologijos ir alergologijos klinikos dėstytojai, gydytojai ir mokslininkai aktyviai dalyvavo šiame mokslo renginyje, kurio tema „Kelias nuo tradicinės medicinos iki individualizuotos sveikatos priežiūros“. Renginio metu vyko daugiau nei 120 mokslinių sesijų, taip pat praktiniai seminarai, diskusijos ir kitos edukacinės programos.

LSMU Imunologijos ir alergologijos klinikos Imunologijos laboratorijos jaunoji mokslininkė Sandra Sakalauskaitė pristatė mokslinį darbą, kuriame nagrinėjamos molekulinės alergijos diagnostikos galimybės „Molecular profiles of nsLTP-sensitized patients: a pilot study“ (bendraautorai: dr. Edita Gasiūnienė, prof. Brigita Šitkauskienė). Medicinos mokslų daktarė Laura

Tamašauskienė, kuri neseniai apgynė disertaciją tema „Nuolatinio kvėpavimo takų uždegimo, kurį sukelia namų dulkių erkučių alergenai, vietiniai ir sisteminiai imuniniai žymenys“ (angl. *Local and systemic immune markers of persistent airway inflammation induced by house dust mites allergens*, darbo vadovė – prof. B. Šitkauskienė), laimėjo kongreso dotaciją „travel grant“ ir mokslininkės tyrimas „Changes IL-17 and IL-22 level after nasal challenge with *Dermatophagoideus pteronnisinus* allergen in patients with persistent allergic airway diseases“ bus publikuotas „Allergy“ žurnale (bendraautorai: dr. Viltė Marija Gintauskienė, prof. B. Šitkauskienė). Imunologijos ir alergologijos klinikos doktorantė Daina Bastytė pristatė tyrimą, kuriame vertinta 17-to tipo T limfocitų pagalbininkų, T reguliacinių limfocitų ir su jais susijusių citokinų reikšmė sergantiesiems atopinėmis ligomis (bendraautorai: dr. L. Tamašauskienė, Kamilija Briedė, prof. Skaidra Valiukevičienė, prof. B. Šitkauskienė), o gydytoja Justina Šematonytė su doc. Jūrate Staikūniene-Kozonis pristatė unikalų klinikinį atvejį – ypač ankstyvą retos genetinės ligos – paveldimos angioedemos – pasireiškimą dvejų metų amžiaus berniukui. Džiugu, kad doktorantės D. Bastytės ir gydytojos J. Šematonytės pranešimai buvo atrinkti tarp laureatų ir pristatyti renginio atidarymo ceremonijoje jaunųjų mokslininkų sesijoje.

LSMU Imunologijos ir alergologijos klinikos mokslininkai ir gydytojai, dirbantys alergologijos ir klinikinės imunologijos srityje, kasmet yra aktyvūs tarptautinio EAACI kongreso dalyviai. Kongrese pasidalyta patirtis su kitais šioje srityje dirbančiais specialistais bei įgytos naujausios žinios bus naudingos tiek gydant pacientus, sergančius astma, alerginėmis ir imuninėmis ligomis, tiek planuojant tolesnius mokslinius tyrimus.



Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (EAACI) kongreso Hamburge atidarymo akimirka (iš kairės – J. Šematonytė (LSMU), dr. A. R. D. van Bergen (Liverpulio universitetas), prof. B. Šitkauskienė (LSMU), prof. V. Kvedarienė (VU), D. Bastytė (LSMU))

# Įspūdžiai iš Europos respiratologų draugijos organizuotų eozinofilinių plaučių ligų mokymų

AIRIDAS RIMKŪNAS

LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

2023 m. birželio 6–7 d. Londone, Jungtinėje Karalystėje, vyko Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) organizuojami eozinofilinių plaučių ligų mokymai, skirti mokslininkams bei kliniciams, dirbantiems šioje srityje. Mokymų metu įvairiu formatu – paskaitomis, diskusijomis bei klinikiniais atvejais – buvo išsamiai apžvelgta eozinofilų biologinių funkcijų įvairovė homeostatinėmis ir pataloginėmis sąlygomis bei eozinofilinių kvėpavimo takų ligų, įskaitant astmą, kontrolės gairės ir jų atnaujinimai. Mokymų organizatorius prof. David J. Jack-

son (Jungtinė Karalystė) skaityti paskaitų bei pristatyti klinikinius atvejus pakvietė žymius specialistus, tokius kaip prof. Florence Roufosse (Belgija), prof. Ian Pavord (Jungtinė Karalystė), prof. Francesca Levi-Schaffer (Izraelis), prof. Parameswaran Nair (Kanada), prof. Isabelle Arnold (Vokietija), prof. Clare Lloyd (Jungtinė Karalystė), prof. Celeste Porsbjerg (Danija). Pirma kursų diena buvo skirta aptarti eozinofilų biologinių savybių tyrimų naujienas, eozinofilinio uždegimo biožymenis, sergant astma, eozinofilų laboratorinius eksperimentinius tyrimo metodus pelių ir



Akimirkos iš Europos respiratologų draugijos organizuotų Eozinofilinių plaučių ligų mokymų

# Aktualijos

žmonių modeliuose bei eozinofilų reikšmę kvėpavimo takų hiperreaktyvumui ligų paūmėjimų, virusinių infekcijų atveju. Antrą dieną dėmesys buvo skiriamas aktualioms, retesnėms klinikinėms eozinofilinėms ligoms – hipereozinofiliniam sindromui, eozinofilinei granulomatozei su poliangitu, lėtinei eozinofilinei pneumonijai, lėtiniam rinosinusitui ir polipozei bei eozinofilinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ir astmos diferenciacijai. Taip pat buvo pristatyti šiuo metu patvirtintų bei naujai vystomų biologinių vaistų prieš eozinofilus klinikinių tyrimų duomenys. Po kiekvieno pranešimo dalyviai tiek salėje, tiek virtualiai galėjo užduoti klausimus pranešėjams. Į šiuos mokymus kandidatavo bei ERS stipendijas gavo Lietuvos sveikatos mokslų universite-

to Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos ir Pulmonologijos laboratorijos doktorantai Jolita Palačionytė, Eglė Vasylė ir Airidas Rimkūnas. Doktorantai renginio metu su eozinofilinių kvėpavimo takų ligų srities specialistais diskutavo apie pažangias diagnostikos bei gydymo strategijas, taikytinus šiuolaikinius tyrimų metodus ir naujausias molekulinės technologijas eozinofilų tyrimuose, o tai padėjo kelti doktorantūros mokslinių tyrimų organizavimo kompetencijas bei megzti naujus tarptautinius kontaktus. ERS organizuojami kursai – tai puiki proga jauniems mokslininkams bei gydytojams tobulėti pulmonologijos tyrimų srityje, gaunant naujausią informaciją ir ateities išvalgas iš savo srities ekspertų.



# Suaugusiųjų cistinė fibrozė

## ADULT CYSTIC FIBROSIS

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Cistinė fibrozė (CF) yra monogeninė paveldima liga, kuria serga 54 000 žmonių Europoje ir 32 000 JAV. CF būdinga lėtinė plaučių infekcija, kasos egzokrininis nepakankamumas, vyrų nevaisingumas, taip pat gali pasireikšti gretutinės ligos, tokios kaip su cistine fibroze susijęs cukrinis diabetas arba kepenų liga. Gydomo strategija, įskaitant mukociliarinio klirenso didinimą, plaučių infekcijų gydymą, CF transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) moduliatorių įdiegimą, prailgino žmonių, sergančių CF, gyvenimo trukmę. Taigi, pagerėjęs CF sergančiųjų išgyvenamumas lėmė, kad vis daugiau pacientų sulaukia pilnametystės. Apžvalgoje pateikiamas šiuolaikinis supratimas apie CFTR mutacijas, ligos patofiziologiją, gydymo strategiją ir CFTR moduliatorių įtaką tiek plaučių, tiek daugiasistemėms CF komplikacijoms.

**Reikšminiai žodžiai:** cistinė fibrozė, suaugę, diagnozė, gydymas, CFTR modulatoriai.

**Summary.** Cystic fibrosis (CF) is a monogenic inherited disease affecting 54,000 people in Europe and 32,000 in the United States. CF is characterized by chronic lung infection, exocrine pancreatic insufficiency, male infertility, and co-morbidities such as cystic fibrosis-related diabetes or liver disease may also occur. A management strategy including increasing mucociliary clearance, treating lung infections, and introducing CF transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators has extended life expectancy in people with CF. Improved survival rates for people with CF have meant that more patients are living into adulthood. The review presents the current understanding of CFTR mutations, disease pathophysiology, management strategy, and the impact of CFTR modulators on both pulmonary and multisystem complications of CF.

**Keywords:** cystic fibrosis, adults, diagnosis, management, CFTR modulators.

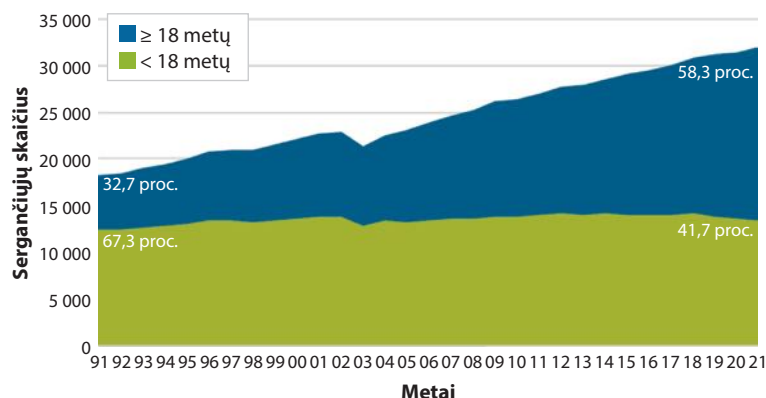
DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1232>

### ĮVADAS

Cistinė fibrozė (CF) yra blogos prognozės, nuolat linkusi progresuoti liga. Ji blogina sergančiųjų gyvenimo kokybę, riboja jų pasirinkimus tiek kasdienėje veikloje, tiek planuojant šeimos gyvenimą. Vis tik nauja pastarųjų keturių dešimtmečių gydymo strategija lėmė žymų CF sergančių asmenų gyvenimo trukmės ilgėjimą. Amžiaus mediana jau viršija 50 metų, nors ligos eigą ir sunkina kylančios komplikacijos. Jei anksčiau su šia liga beveik išimtinai susidurdavo tik vaikų gydytojai, CF jau gerai žinoma ir suaugusiųjų sveikatos specialistams. Vakarų Europos šalyse ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) suaugusių pacientų skaičius per pastaruosius keturis dešimtmečius padidėjo daugiau nei 400 proc. ir viršija 50 proc. visų CF sergančių pacientų. 2021 m. duomenimis, JAV CF sirgo 32 000 asmenų, iš kurių 58,3 proc. buvo 18 metų amžiaus ir vyresni, kuomet 1991 m. suaugęs asmenys sudarė tik 32,7 proc. visų sergančiųjų CF (1 pav.). Europos cistinės fibrozės draugijos pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) duomenimis, 2021 m. Europoje sirgo 54 000 asmenų, tarp kurių 54 proc. buvo suaugusieji [1, 2].

CF yra monogeninė, vieno geno nulemta

liga, paveldima autosominiu recesyviniu būdu [3]. Šios ligos patogenezėje svarbios CF transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) geno mutacijos. CFTR genas yra lokalizuotas 7 chromosomos ilgajame petyje, 7q31.2 srityje. Šiame gene nustatyta daugiau nei 2 000 mutacijų, kurios skirstomos į šešias klases pagal jų poveikį CFTR baltymų raiškai ir funkcijai (2 pav.). CF susergama iš abiejų tėvų paveldėjus po vieną defektyvią CFTR geno kopiją. Sergančiųjų CF patogeninio geno mutacijos perdavimo palikuonims tikimybė yra 100 proc., tačiau tai lemia defektyvaus geno mutacijos pernešimą, o ne pačią ligą. Tokie asmenys neserga CF, neturi jai būdingų klinikinių simptomų, tačiau turi pa-



1 pav. Sergančiųjų cistine fibroze skaičius 1991–2021 m. JAV [1]



# Pulmonologija ir alergologija

kitusį CFTR geno alelį vienoje 7 chromosomoje. Jei abu partneriai yra patogeninių geno mutacijų nešiotojai, tuomet tikimybė susilaukti CF sergančio vaiko yra 25 proc. Ligos nešiotojams galimi su CFTR genu siejami sutrikimai (angl. *CFTR-related disorders*), kurie pasireiškia vieno organo pažeidimu ir sutrikusia funkcija [4]. Daugiau nei 75 proc. CF diagnozuojama iki dvejų metų amžiaus, likusiems – vėlesniame amžiuje. CF gali būti diagnozuojama ir suaugusiesiems – tikėtina dėl „lengvesnių“ mutacijų ir besimptomės (arba su mažai simptomų) klinikinės CF eigos.

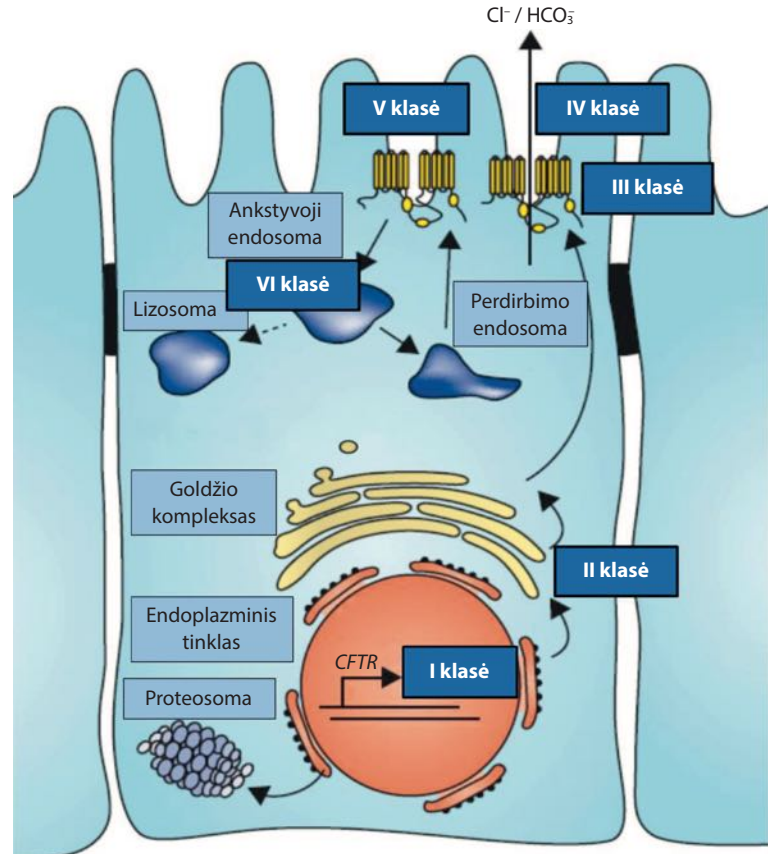
## DIAGNOSTIKA

### Klinikiniai simptomai, leidžiantys įtarti CF

CF požymiai gali būti nustatomi bet kurio amžiaus žmonėms, nors dažniausiai liga diagnozuojama naujagimystės, kūdikystės arba vaikystės laikotarpiu. Suaugusiajam liga paprastai nustatoma dėl nebūdingos ligos eigos, kai yra neišreikšti klinikiniai simptomai, nustačius neaiškios kilmės bronhektazes, susidūrus su nevaisingumo problema [5]. Klinikinė išraiška gali būti labai įvairi, priklauso nuo pažeidžiamų organų. Įtirti, ar nesergama, reikėtų, jei atsiranda CF būdingų simptomų ir (arba) šia liga serga nors vienas iš brolių, seserų.

Tais atvejais, kai CF nustatoma suaugusiam asmeniui, dažniausiai kvėpavimo organų pažeidimas, kasos funkcijos, kiti virškinamojo trakto veiklos sutrikimai yra lengvesni, lyginant su asmenimis, kuriems liga diagnozuota anksti – naujagimystėje, kūdikystėje arba vaikystėje. Vėlyvą CF diagnostiką lemia neryškūs (lengvi) simptomai. Suaugusiems asmenims aktualia problema tampa išsivystęs su CF susijęs cukrinis diabetas, nevaisingumas, mėnesinių ciklo sutrikimai, amenorėjos [6] – tai gali būti pirmieji CF simptomai. Visi išvardyti ligos požymiai ir komplikacijos nebūtinai pasireiškia, sergant CF, ir kiekvienam pacientui gali skirtis.

Fenotipiškai dažnai CF sergantys pacientai yra mažesnio svorio, žemesnio ūgio nei sveiki asmenys. Kai kurie pacientai turi į būgno lazdelės formą panašius pirštus ir laikrodžio stikliuką primenančius nagus. Tačiau vien simptomai arba tam tikri požymiai nepagrindžia CF diagnozės, o tik padeda ją įtarti. CF diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais simptomais (turi būti nors vieno organo arba organų sistemos pažaidą atitinkantys simptomai) ir su CFTR geno disfunkcija susijusiais požymiais (padidėjusi chloridų koncentraci-



2 pav. CFTR geno patogeninės mutacijų klasės [3]

CFTR mutacijos klasifikuojamos pagal jų poveikį CFTR baltymų raiškai ir funkcijai: dėl I klasės mutacijų nevyksta CFTR baltymo sintezė; dėl II klasės mutacijų sutrinka CFTR baltymo pernaša į ląstelės paviršių; III klasės mutacijos lemia tai, kad CFTR baltymas nefunkcionuoja – nevyksta jonų laidumas; IV klasės mutacijos lemia sutrikusią CFTR baltymo funkciją – sutrikęs jonų laidumas; V klasės mutacijos lemia sumažėjusį CFTR baltymo kiekį; VI klasės mutacijos sukuria mažiau stabilų CFTR baltymą, kurio pusinės eliminacijos laikas yra trumpas; kai yra IV–VI klasių mutacijos, išlieka tam tikra jonų pernaša.

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

ja prakaite, dviejų su CF susijusių CFTR geno mutacijų nustatymas). Su CFTR susijęs sutrikimas pasižymi tik vienos organų sistemos pažeidimu ir jos funkcijos sutrikimu (pvz., su CFTR siejamas metabolinis sindromas, izoliuota obstrukcinė azoospermija, lėtinis rinosinusitas, lėtinis pankreatitas, bronhektazės), bet pacientas gali neatitikti CF diagnostikos kriterijų. Įgimtas *vas deferens* nebuvimas yra labiausiai apibūdinantis iš šių sutrikimų, o tai sudaro 1–5 proc. vyrų nevaisingumo priežasčių.

### Prakaito mėginys

Prakaito mėginys yra paprastas, nebrangus ir informatyvus tyrimas [7]. Prakaitas išgaunamas jonoforės principu, pilokarpinu stimuliuojant prakaito liaukas. Prakaito mėginys laikomas teigiamu, jei chloridų koncentracija  $\geq 60$  mmol/l, jei 30–59 mmol/l – tyrimas vertinamas kaip abejotinas ir kartojamas. Sveikiems asmenims būdinga  $< 30$  mmol/l chloridų koncentracija prakaito. Egzistuoja CFTR mutacijos, susijusios su mažesne nei 30 mmol/l chloridų koncentracija prakai-

te, todėl, esant CF būdingiems simptomams arba požymiams, reikia spręsti dėl genetinių tyrimų. Prakaite mėginio rezultatai nesiskiria nuo tiriamojo amžiaus, peršalus arba susirgus kita ūmine liga. Tačiau chloridų koncentracija prakaite gali padidėti sergant kai kuriomis lėtinėmis ligomis, pvz., atopiniu dermatitu, ektodermine displazija, pseudohipoadosteronizmu, kai yra negydoma hipotirozė, taip pat netinkamai maitinantis arba sergant nervine anoreksija. Padidėjusi chloridų koncentracija prakaite gali būti susijusi ir su jatrogeninėmis priežastimis, tokiomis kaip mineralokortikoidų vartojimu, natrio chlorido infuzijomis, gydant priešepilepsiniu vaistu topiramatu. Pasireiškus būdingiems CF požymiams, ligos diagnozei patvirtinti užtenka dviejų teigiamų prakaito tyrimų, atliktų per vieną mėnesį. Vis tik, didėjant CF gydymo galimybėms, genetinis tyrimas, nustatant konkrečias CFTR geno mutacijas, turi būti atliekamas kiekvienu atveju.

## Genetiniai tyrimai

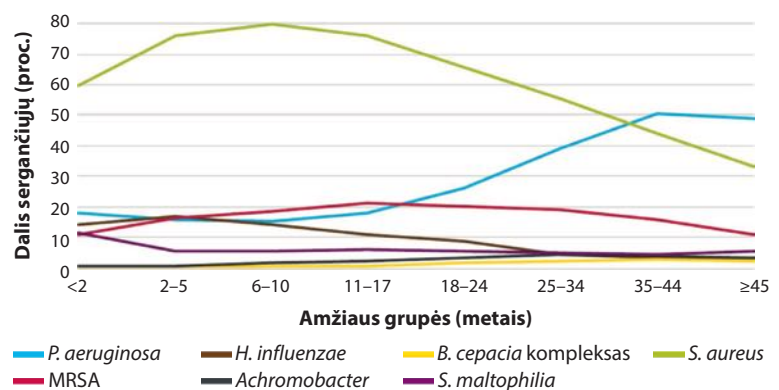
CF diagnostikai svarbu nustatyti CFTR geno mutacijas [8]. CFTR geno sekos analizė leidžia nustatyti 97–98 proc. visų patogeninių sekos mutacijų – pakaitas, trumpas iškritas, intarpus, sukirpimo mutacijas. Likusieji 2–3 proc. yra dideli CFTR geno persitvarkymai (dažniausiai iškritas), kuriems nustatyti naudojami kiti tyrimo metodai. Dažniausia patogeninė šio geno mutacija yra F508del. Vienam iš dviejų CF sergančių pacientų nustatomas homozigotinis F508del genotipas ir apie 80 proc. turi bent vieną F508del alelį. Atliekant CFTR geno mutacijų analizę, tikslinga atlikti dažniausių patogeninių CFTR geno mutacijų analizę, jei mutacijų nerandama – viso CFTR geno sekoskaitą, didelių iškritų, padvigubėjimų nustatymą. Nustačius dvi patogenines heterozigotines CFTR geno mutacijas, būtina identifikuoti jų poziciją viena kitos atžvilgiu (cis arba trans), t. y. įvertinti, ar mutacijos yra viename, ar abiejuose aleliuose. Dažniausiai šiam tikslui pasiekti tiriami paciento tėvai. Jei abiem tėvams nustatomas CFTR geno patogeninių mutacijų nešiojimas, pacientui patvirtinama mutacijų transpozicija, sudėtinis heterozigotinis genotipas ir genetinė CF diagnozė. Atliekant dažniausių CFTR patogeninių mutacijų analizę, naudojami įvairūs komerciniai rinkiniai, kurie vienu metu padeda analizuoti nuo kelių iki keliasdešimties šio geno mutacijų. Dažniausių mutacijų sąrašas varijuoja priklausomai nuo tiriamos populiacijos. Tarp pasaulyje dažniausių CFTR geno patogeninių mutacijų yra F508del (80 proc.), G542X (2,4 proc.), G551D (1,6 proc.), N1303K (1,3 proc.), W1282X (1,2 proc.) ir kt. Jei yra didelis CF įtarimas ir nenustatyta dažniausių CFTR geno patogeninių

mutacijų (arba nustatyta tik viena), tikslingas tolesnis paciento tyrimas, atliekant viso CFTR geno sekoskaitą. Naujos kartos sekoskaita taip pat gali būti naudojama CFTR geno mutacijų tyrimui, tačiau jos naudojimas yra veiksmingesnis, kai reikia tam pačiam pacientui, diferencijuojant tarp kelių patologijų, atlikti kelių arba keliasdešimties genų sekų analizę.

## Mikrobiologiniai tyrimai

Kvėpavimo takų infekcijas sąlygoja mišri fakultatyvinių aerobų ir obligatinių anaerobų bakterijų populiacija. Patogenai gali tik kolonizuoti kvėpavimo takus asimptomiškai, sukelti ligos paūmėjimus ir nevaldomą arba sunkiai kontroliuojamą uždegimą, kuris daro įtaką prastėjančiai plaučių funkcijai, sparčiam plaučių pažeidimo progresavimui, sunkesnei ligos eigai, blogėjančiai gyvenimo kokybei ir yra viena dažniausių mirštamumo priežasčių, sergant CF. Pagrindiniai CF patogenai turi ryškų genotipinį ir fenotipinį prisitaikymą prie plaučių aplinkos, todėl kvėpavimo takų infekcijos iš pradžių sukelia ligos paūmėjimą, o ilgainiui gali tapti lėtinės ligos formos priežastimi. Jei infekcija tampa lėtine (per vienerius metus > 50 proc. mikrobiologinių pasėlių, kai atlikta ne mažiau kaip keturi, nustatomas konkretus patogenas), bakterinių patogenų išnaikinti praktiškai neįmanoma, valdomi tik klinikiniai paūmėjusios ligos simptomai.

Skirtingame sergančiųjų CF amžiuje nustatomas skirtingas izoliuojamų patogenų dažnis (3 pav.). Ankstyvojoje vaikystėje dažniausiai randamas mikroorganizmas yra *Staphylococcus aureus* ir jo paplitimas iki 10 metų amžiaus grupėje siekia daugiau nei 50 proc. Suaugusiems pacientams pagrindinis ir vienas daugiausia problemų sukeliantis sukėlėjas yra *Pseudomonas aeruginosa*, o antras pagal dažnį – *S. aureus* [1]. Gleives gaminančios *P. aeruginosa* (mukoidinis fenotipas) yra vienas agresyviausių CF patogenų, susijęs su bakterijų mutacijomis, bioplėvelių susidarymu. Nustatoma ir nemažai kitų patogenų, tik jų pasireiškimo dažnis yra retesnis, nors kai kurios lemia sunkesnę CF eigą, pavyzdžiui, *Burkholderia cepacia* komplekso



3 pav. Kvėpavimo takų patogenų dažnis priklausomai nuo amžiaus grupės JAV cistinės fibrozės registro duomenimis, 2021 m. [1]

# Pulmonologija ir alergologija

bakterijos, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, ne tuberkuliozės mikobakterijos (NTM), grybeliai [9].

Kvėpavimo takų mikrobiologiniams tyrimams rekomenduojama naudoti skreplius arba bronchų išplovus, paimant jas bronchoskopijos metu. Suaugusiesiems tepinėlis iš gerklės neimamas dėl abejotinos klinikinės vertės. Pacientams tikslinga reguliariai – kas 3 mėn. arba dažniau – atlikti skreplių mikrobiologinį paselį, nustatyti patogenus ir jų jautrumą antibiotikams.

## Plaučių funkcijos tyrimai

Spirometrija leidžia įvertinti CF sergančių asmenų plaučių funkciją, ligos sunkumą, gydymo veiksmingumą. Obstrukcijos išsivystymas siejamas su bronchų spindžių susiaurėjimu tirštomis gleivėmis, sienelės struktūros pokyčiais, bronhektazių susidarymu; restrikcija – su fibrozinais ir uždegiminiais plaučių audinio pokyčiais. Sunkesnės eigos metu gali būti nustatomas ir mišrus ventiliacijos sutrikimas. Rekomenduojama spirometriją atlikti kas 3–6 mėn. Spartesnis plaučių funkcijos kritimas gali padėti prognozuoti artėjantį ligos paūmėjimą arba rodyti sunkėjančią ligos eigą. Jei nustatyta bronchų obstrukcija, tikslinga atlikti bronchų plėtimo mėginį su salbutamoliu, ypač kartojantis dusulio su švokštimu epizodams. Įprastai CF nebūdinga išnykstanti bronchų obstrukcija arba dideli tūrio prieaugiai, pavartojus bronchus plečiamojo vaisto. Kiti plaučių funkcijos tyrimai, tokie kaip dujų difuzijos tyrimas, kūno pletizmografija, kvėpavimo raumenų jėgos matavimas, atliekami, pasireiškus klinikinėms indikacijoms.

## Radiologiniai tyrimai

Radiologiniai tyrimai svarbūs tiek diagnozuojant CF, tiek įtariant paūmėjimą arba komplikacijas, vertinant plaučių struktūrinius pokyčius. Įprastai atliekami tyrimai yra krūtinės ląstos rentgenograma ir kompiuterinė tomografija. Vienas dažniausių radinių – storasienės bronhektazės, kurios iš pradžių būna cilindro formos, ligos eigoje pakinta iki varikozinių ir cistinių. Būdingi plaučių fibroziniai, retrakciniai pokyčiai. Nors CF pažeidžia abu plaučius, labiau būdingas centrinis (parahiliarinis) radiologinių pokyčių pasiskirstymas, į procesą labiau įtrauktos viršutinės plaučių skiltys ir apatinių skilčių viršūniniai segmentai. Kiti radiologiniai pokyčiai, nustatomi sergant CF, yra hiperinfliacija, konsolidacijos plotai, limfmazgių padidėjimas, pneumotoraksas, plautinė hipertenzija.

## MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Medikamentinis gydymas CF sergančiam asmeniui yra neatsiejama kasdienos

dalis. Jei infekcijos gydymas dažnam nėra nuolatinis, tad be atsikosėjimą lengvinančių, virškinimą gerinančių vaistų neapsieinama. Priklausomai nuo ligos išraiškos gydymas papildomas ir kitais vaistais. Pastarąjį dešimtmetį CFTR moduliatorių sukūrimas ir pritaikymas klinikinėje praktikoje sukėlė CF gydymo perversmą [10–12]. Todėl sergančiųjų CF gydymas turi būti individualizuotas, paremtas nustatytais CFTR geno mutacijomis. CF gydyti skiriami šių grupių vaistai:

1. CFTR moduliatoriai.
2. Bronchų sekreto evakuaciją gerinantieji vaistai.
3. Bronchus plečiantieji vaistai.
4. Kasos fermentai.
5. Priešmikrobiniai vaistai.
6. Priešuždegiminiai vaistai.

## CFTR moduliatoriai

Šie vaistai gali sustiprinti arba net atkurti specifinių CF sukeliančių mutacijų funkcinę išraišką (pasireiškus sutrikusiai baltymo raiškai, funkcijai, stabilumui arba šių pokyčių deriniui). CFTR moduliatoriai skirstomi į penkias pagrindines grupes, atsižvelgiant į jų poveikį CFTR baltymui:

- Nuskaitytojai (angl. *read-through*) – dalyvauja CFTR baltymo sintezėje, indukuoja ribosomas perskaityti priešlaikinio nutraukimo kodoną, sudarant sąlygas įtraukti svetimą aminorūgštį ir tęsti baltymo sintezę (kai yra I klasės mutacijos).
- Korektoriai (angl. *correctors*) – dalyvauja lankstant, apdorojant ir perduodant mutavusį CFTR baltymą į plazminę membraną, sustiprina baltymų konformacinį stabilumą jų lankstymo endoplazminiame tinkle proceso metu (kai yra II klasės mutacijos).
- Potenciatoriai (angl. *potentiators*) – atkuria CFTR kanalų laidumą, taip sudarydami sąlygas judėti

1 lentelė. CFTR moduliatoriai, patvirtinti Europos vaistų agentūros

Moduliatorius	Indikacijos	
	Amžius	Mutacijos
Ivakaftoras („Kalydeco“)	≥ 4 mėn.	Viena šių CFTR geno mutacijų: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R
Lumakaftoras ir ivakaftoras („Orkambi“)	≥ 1 m.	Homozigotinis F508del genotipas
Tezakaftoras ir ivakaftoras („Symkevi“ – Europoje; „Symdeko“ – JAV)	≥ 6 m.	Homozigotinis F508del genotipas Heterozigotinis F508del genotipas ir viena šių CFTR geno mutacijų: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T
Eleksaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras („Kaftrio“ – Europoje; „Trikafta“ – JAV)	≥ 6 m.	Heterozigotinis F508del genotipas



per kanalus anijonams (kai yra III ir IV klasės mutacijos).

- Stiprintuvai (angl. *amplifiers*) – padidina CFTR mRNR raišką ir, atitinkamai, CFTR baltymo sintezę (kai yra V klasės mutacijos).
- Stabilizatoriai (angl. *stabilizers*) – prtvirtina CFTR baltymą prie plazminės membranos ir taip užkertama kelią lizosomoms jį pašalinti ir suskaidyti (kai yra VI klasės mutacijos).

2012 m. klinicinei praktikai buvo aprobuotas pirmasis CFTR modulatorius ivakaftoras, veikiantis, kai yra III klasės G551D mutacija (šią mutaciją turi iki 5 proc. sergančiųjų CF). Ivakaftoras prailgina CFTR kanalų, esančių ląstelės paviršiuje, atsidarymo laiką, taip pagerindamas chloro jonų pernašą. Kiek vėliau sukurti vaistai pacientams, turintiems dažniausią CFTR geno mutaciją, priskirtą II klasei – F508del. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad CFTR modulatoriai pagerina sergančiųjų plaučių funkciją, retina ligos paūmėjimus, sumažina chloridų koncentraciją prakaitu.

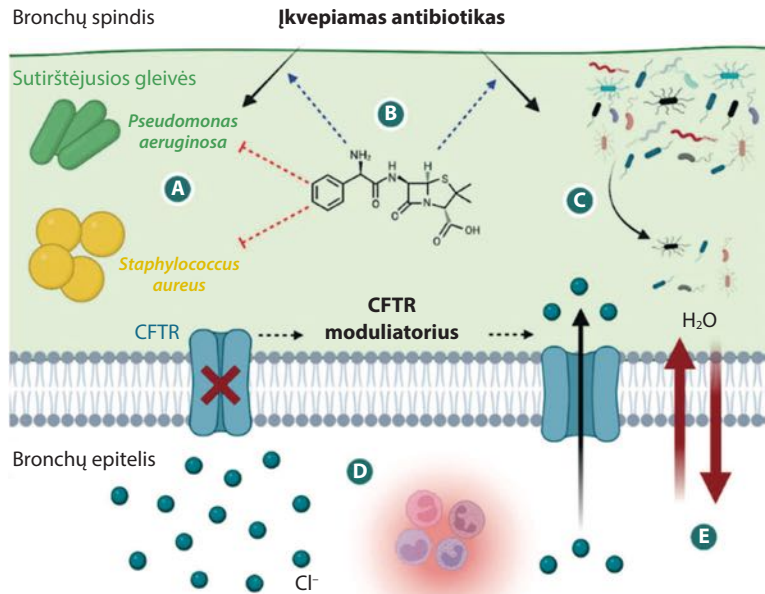
Skirtingos mutacijos sukelia skirtingus CFTR baltymo defektus, todėl iki šiol sukurti vaistai yra veiksmingi tik sergantiesiems CF, turintiems specifinių CFTR geno mutacijų. Klinikinėje praktikoje vartojamas ivakaftoras ir jo deriniai su kitais CFTR modulatoriais, kurie yra veiksmingi, kai yra kelių klasių mutacijos:

- Ivakaftoras, veikiantis kaip potenciatorius.
- Lumakaftoras ir ivakaftoras, veikiantys kaip korektoriai ir potenciatoriai.
- Tezakftoras ir ivakaftoras, veikiantys kaip korektoriai ir potenciatoriai.
- Eleksakaftoras, tezakakaftoras ir ivakaftoras, veikiantys kaip korektoriai ir potenciatoriai.

1 lentelėje pateikiamos Europos vaistų agentūros indikacijos skirti CFTR modulatorius.

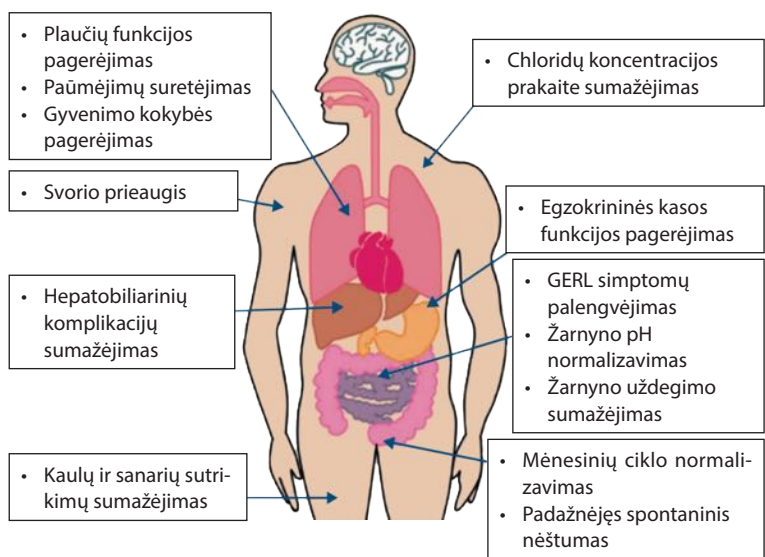
Svarbu tai, kad CFTR modulatoriai padeda kontroliuoti kvėpavimo takų infekciją, turėdami tiesioginių antimikrobinių savybių, pvz., prieš *S. aureus* ir *P. aeruginosa*, veikdami sinergiškai, vartojant antibiotikus, sumažina mikroorganizmų bionaštą ir keičia kvėpavimo takų mikrobiomą, pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis, paspartina bakterijų pašalinimą, gerindami bronchų gleivių hidrataciją ir mukociliarinį klirenšą (4 pav.) [9].

Be to, CFTR modulatoriai turi teigiamą gydomąjį poveikį įvairioms sergančiųjų CF organų sistemoms (5 pav.).



4 pav. CFTR moduliatorių poveikis kvėpavimo takų mikroorganizmams [9]

A) tiesioginis priešmikrobinis poveikis; B) sinerginis priešmikrobinis poveikis kartu vartojant antibiotikus; C) kvėpavimo takų mikrobiomos kaita; D) tiesioginis ir netiesioginis priešuždegiminis poveikis; E) bronchų gleivių hidratacija ir mukociliarinio klirenso gerėjimas.



5 pav. CFTR moduliatorių poveikis įvairiems organams, sergant cistine fibroze [13]

## Mukociliarinį klirenšą gerinamieji vaistai

CF sergančio asmens bronchų gleivinės paviršiuje esantis sekretas yra klampesnis nei sveikų žmonių dėl padidėjusios natrio ir vandens absorbcijos iš kvėpavimo takų. Jei vandens kiekis kvėpavimo takų paviršiuje yra nepakankamas, jonų apykaita yra sutrikusi, gaminamos gleivės tampa labai tirštos, koncentruojasi bronchų sekretas, sutrinkdama kvėpavimo takų gleivinėje esančių blakstienėlių funkcija bei mukociliarinis klirenšas – bronchų sekretas kaupiasi ir greitai nepašalinama.

Dornazė alfa („Pulmozyme“), fosforilinto glikozilo rekombinantinio žmogaus baltymo deoksiribo-

# Pulmonologija ir alergologija

nukleazė 1, mažina CF sergančiųjų kvėpavimo takų sekreto klampumą. Dornazė alfa žymiai sumažina CF paūmėjimų skaičių, jų sunkumą ir trukmę, pagerina plaučių funkciją. Vaistas yra įkvepiamas per srovinį purkštuvą (ultragarsiniai purkštuvai inhaliacijoms netinka) vieną kartą per parą, sunkiais atvejais – du kartus per parą. Dornazė alfa veiksmingai skystina tųjų bronchų sekretą, hidrolizuodama jame esančią neląstelinę DNR, sumažina skreplių klampumą bei palengvina sekreto atkosėjimą. Skreplių klampumą mažina ir įkvepiamasis N-acetilcisteinas (taip pat geriamosios vaisto formos), tačiau jo veiksmingumas, gydant CF, neįrodytas.

Taip pat galima inhaliuoti hipertominio natrio chlorido (7 proc.) tirpalo arba manitolio miltelių („Bronchitol<sup>®</sup>“). Tiek įkvepiamasis hipertominis natrio chlorido tirpalas, tiek manitolis dėl hiperosmosinio poveikio rehidratuoja kvėpavimo takų paviršiausiu sluoksni, gerina bronchų sekreto reologines savybes, mukociliarinį klirensą bei skatina produktyvų kosulį. Hipertominis natrio chlorido tirpalas inhaliuojamas du kartus per parą. Prieš inhaliaciją (tiek hipertominio natrio chlorido, tiek manitolio), siekiant apsaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos, tikslinga įkvėpti bronchus plečiamąjį vaistą. Įkvepiamasis hipertominis natrio chlorido tirpalas arba manitolio milteliai gali būti vartojami kartu su dornaze alfa, nes šių vaistų veikimo mechanizmai yra skirtingi ir papildo vienas kito poveikį, gerindami bronchų sekreto pašalinimą.

Pacientams, kuriems skiriami kelių rūšių įkvepiamieji vaistai, rekomenduojama tokia inhaliavimo tvarka: 1) bronchus plečiamasis vaistas; 2) po 5–15 min. mukociliarinį klirensą gerinamasis vaistas; 3) fizinės medicinos taikymas; 4) įkvepiamasis antibiotikas.

## Bronchus plečiamieji vaistai

Sergant CF, dėl įvairių priežasčių (pūlingam sekretui užkimšus kvėpavimo takus, dėl uždegimo sustorėjus bronchų sienelei arba susidarius bronchektazėms) gali išsivystyti bronchų obstrukcija. Kai kuriems pacientams dėl padidėjusio bronchų reaktyvumo gali pasireikšti astmai būdingi simptomai: kosulys, švilpimas krūtinėje, dusulys po kontakto su alergenais arba šaltu oru, krūvio metu. Pasitaiko ir alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės, galinčios kliniškai pasireikšti bronchų obstrukcija, atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriuose būtų vertinamas bronchus plečiamųjų vaistų ilgalaikis veiksmingumas sergantiesiems CF, nėra atlikta, bronchų obstrukcijos sukeliams simptomams mažinti gali būti skiriami įkvepiamieji trumpo arba ilgo veikimo β<sub>2</sub> adrenoreceptorių agonistai arba muskarino receptorių blokatoriai. Bronchus plečiamuosius vaistus rekomenduojama vartoti, siekiant pagerinti plaučių ventilaciją bei išvengti galimo bronchų spazmo, prieš atliekant bronchų sekreto pašalinimą

lengvinamuosius pratimus, prieš inhaliuojant mukociliarinį klirensą gerinamuosius vaistus.

## Kasos fermentai

Daugumai CF sergančių pacientų (apie 90 proc.) diagnozuojamas ne tik plaučių pažeidimas, bet ir egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumas, kuris vystosi tirštam, klampiam sekretui užkimšus kasos acinusus ir nepakankamam fermentų kiekiui patenkant į virškinamąjį traktą. Kliniškai tai pasireiškia funkcinė dispepsija arba funkcinio pilvo pūtimu, steatorėja. Todėl CF sergantiems asmenims, turintiems egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumą, skiriamas pakaitinis gydymas geriamaisiais kasos fermentų vaistiniais preparatais, kuriuose yra įvairus lipazės, proteazės ir amilazės kiekis.

## Priešmikrobiniai vaistai

Sergant CF, nuolat susiduriama su kvėpavimo infekcija, kuri gali būti paūmėjimų priežastimi arba ilgai virsti lėtine infekcija. Svarbu laiku skirti tinkamą gydymą, siekiant sutrumpinti ligos paūmėjimą, užkirsti kelią lėtinei infekcijai, o kai ja jau sergama – valdyti proceso intensyvumą, mažinti komplikacijų riziką, stengtis išlaikyti plaučių funkciją, retinti CF paūmėjimų dažnį. Kiekvieną kartą nustačius ūminę infekciją, turi būti dedamos pastangos ją eradikuoti, sumažinti galimybę jai tapti lėtine. Lėtinę infekciją gydyti sudėtinga, ji būna susijusi su sunkesne ligos eiga, dažnesniais paūmėjimais, sparčiau blogėjančia plaučių funkcija ir kitomis komplikacijomis.

Pasirenkant gydymą, remiamasi mikrobiologinių tyrimų rezultatais (naujausiu turimu tyrimu), jų neturint – gydymas skiriamas empiriškai, siekiant tikslingai gydyti dažniausiai pasitaikančius patogenus. Kvėpavimo takų lėtines infekcijas bei CF paūmėjimus sukiantys bakteriniai patogenai kinta su sergančiųjų amžiumi, kintant imuninei būklei, blogėjant plaučių funkcijai ir bronchų sekreto evakuacijai, išsivysčius CF komplikacijoms ir pan. Dažniausiai pasitaikantys sukėlėjai yra *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Sunkėjant CF eigai, neretai išskiriamos kitomis ligomis sergant retai pasitaikančios gramneigiamos bakterijos, pvz., *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ir daugelis kitų patogenų. Gali būti nustatoma ir grybelinė infekcija, tada gydymas papildomas vaistais nuo grybelio. Dažnai bakterinė infekcija paūmėja, pasireiškus ūminei virusinei infekcijai. Tačiau priešvirusinio gydymo galimybės yra ribotos, dėl nuolat kintamos virusų sudėties ir nepakankamo veiksmingų priešvirusinių vaistų pasirinkimo.

Pirmą kartą nustačius meticilinui jautraus *S. aureus* besimptomę infekciją arba lengvą jos sukeltą ligos paūmėjimą, skiriama geriamojo cefadroksilio, klindamicino arba cefuroksimo. Jei ligos paūmėjimas

yra sunkus, į veną skiriama oksacilino, cefazolino arba cefuroksimo. Jei *S. aureus* yra atsparus meticilinui, skiriamas vankomicinas, nepaisant paūmėjimo sunkumo.

Užsikrėtimas *P. aeruginosa* ir šio sukėlėjo persistavimas apatiniuose kvėpavimo takuose susijęs su sunkesne CF eiga, dažnesniais ir sunkesniais ligos paūmėjimais, didesniu sergančiųjų mirštamumu. Nustačius *P. aeruginosa*, rekomenduojama iš karto taikyti tinkamą gydymą, siekiant sunaikinti patogeną ir išvengti lėtinės infekcijos. Dėl šių priežasčių gali būti skiriamas inhaliuojamojo tobramicino su (be) geriamuoju ciprofloksacinu keturių savaičių gydymo kursas. Nepavykus sunaikinti bakterijos po skirto gydymo arba nustačius CF paūmėjimą, skiriami priešpseudomoniniai antibiotikai į veną. Pasireiškus lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai, skiriamas ilgalaikis ją slopinantis priešmikrobinis gydymas inhaliuojamuoju tobramicinu arba kolistinu, geriamuoju azitromicinu. Ilgalaikis gydymas azitromicinu (vartojant tris kartus per savaitę 6 mėn. ir ilgiau) pagerina sergančiojo plaučių funkciją, suretina CF paūmėjimus. Tačiau apibendrintų azitromicino veiksmingumo duomenų stokojama, todėl sprendimas dėl jo vartojimo priimamas individualiai.

*S. maltophilia* susijusi su atsparumu daugeliui priešmikrobinų vaistų. Pirmojo pasirinkimo vaistas – sulfametoksazolas ir trimetoprimas, alternatyva – levoflo-

ksacinas. Gydymo režimo pasirinkimas priklauso nuo infekcijos sunkumo. Jei infekcijos klinikinė išraiška nėra sunki, pakanka monoterapijos. Jei yra vidutinio sunkumo arba sunkios infekcijos požymių, arba yra imunosupresija, vaistai derinami, skiriant, pvz., sulfametoksazolo ir trimetoprimo derinį su levofloksacinu.

*B. cepacia* komplekso patogenų sukelta infekcija dažnai yra atspari daugeliui vaistų. Siekiama, kad priešmikrobinis gydymas būtų skiriamas pagal *in vitro* nustatytus jautrumus. Gydymo parinkimas paprastai yra ribotas. Kai kurios rūšys yra jautrios sulfametoksazolui ir trimetoprimui, doksiciklinui, ceftazidimui ir (arba) meropenemui. Kai nėra vienas antibiotikas nėra veiksmingas, skiriami dviejų arba daugiau antibiotikų deriniai.

NTM sukeltos infekcijos dažniausiai nustatomi patogenai yra *M. avium* ir *M. abscessus*. Tačiau netgi nustačius sukėlėją, gydymas svarstomas individualiai, nes šių bakterijų yra aplinkoje, todėl tai gali būti ne infekciniai patogenai, o kolonizantai. Įtarus NTM infekciją, pirmiausia reikia gydyti įprastus patogenus, jei tokie nustatyti, ir tada įvertinti, ar reikalingas gydymas prieš NTM. Esant *M. avium*, pasirenkami priešmikrobiniai vaistai gali būti klaritromicinas, azitromicinas, rifampicinas, etambutolis, nustačius *M. abscessus* – amikacinas, meropenamas, klaritromicinas.

Dažniausiai vartojami priešmikrobiniai vaistai ir jų dozės pateikiamos 2 lentelėje.

**2 lentelė. Priešmikrobinų vaistų dozės suaugusiems asmenims, sergantiems cistine fibroze**

Priešmikrobinis vaistas	Dozė	Pastabos
Amikacinas	20 mg/kg kūno svorio 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 1,5 g)	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje, o dozė koreguojama pagal inkstų funkcijos rodiklius
Amfotericinas (liposominis)	5 mg/kg 1 k./d.	Leidžiamas lėta infuzija per 1–2 val. į veną
Amoksicilinas	500 mg 3 k./d.	Geriamasis
Amoksicilinas su klavulano rūgštimi	875 mg 3 k./d.	Geriamasis
Azitromicinas	500 mg 1 k./d.	Geriamasis
Cefadroksilis	0,5–1 g 2 k./d.	Geriamasis
Cefazolas	2 g 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 6 g)	Leidžiamas į veną
Cefepimas	2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Ceftolozanas / tazobaktamas	2 g / 1 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Cefotaksimas	2 g 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 12 g)	Leidžiamas į veną
Ceftazidimas	2 g 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 12 g)	Leidžiamas į veną
Ceftazidimas / avibaktamas	2 g / 0,5 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Ceftriaksonas	2 g 2 k./d.	Leidžiamas į veną
Cefuroksimas	500 mg 2 k./d.	Geriamasis
	1,5 g 3–4 k./d.	Leidžiamas į veną
Ciprofloksacinas	500–750 mg 2 k./d.	Geriamasis
	400 mg 2–3 k./d.	Leidžiamas į veną Gali būti vartojamas vietoje aminoglikozido arba kolistino dėl mažesnio toksiškumo



# Pulmonologija ir alergologija

2 lentelės tęsinys. Priešmikrobinų vaistų dozės suaugusiems asmenims, sergantiems cistine fibroze

Priešmikrobinis vaistas	Dozė	Pastabos
Doksiciklinas	200 mg pirmą dieną, vėliau 100–200 mg 1 k./d.	Geriamasis
Flukonazolas	Įsotinamoji dozė 400 mg pirmą dieną, vėliau tęsiant po 200–400 mg 1 k./d.	Geriamasis
Imipenemas / cilastatinas	1 g / 1 g 3–4 k./d.	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Itrakonazolas	200 mg 2 k./d.	Geriamasis
Kaspofunginas	70 mg pirmą dieną, vėliau 50 mg 1 k./d.	Leidžiamas į veną
Klaritromicinas	500 mg 2 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną
Klindamicinas	600 mg 3–4 k./d. (didžiausia paros dozė – 2400 mg)	Geriamasis
	1200–2700 mg, dozę dalijant į 2–4 dozes (didžiausia paros dozė – 4800 mg)	Leidžiamas į veną
Kolistinas	< 60 kg: 50 000 TV/kg/d. (didžiausia paros dozė – 75 000 TV/kg, dozę dalijant į 3 dalis) > 60 kg: 1–2 mln. TV 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 6 mln. TV)	Leidžiamas į veną Stebėti dėl nefrotoksiškumo
	1 662 500 TV (apytiksliai – 125 mg) kolistimetato natrio druskos 2 k./d.	Įkvepiamasis Skiriamas, jei yra <i>P. aeruginosa</i> atsparumas tobramicinui, netoleruojama įkvepiamojo tobramicino arba priėmus klinikinį sprendimą skirti įkvepiamuosius tobramiciną ir kolistiną pakaitiniais kursais
Levofloksacinas	750 mg 1 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo
Linezolidas	600 mg 2 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Meropenemas	2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Meropenemas / vaborbaktamas	2 g / 2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Moksifloksacinas	400 mg 1 k./d.	Geriamasis Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo
Oksacilinas	2 g 4–6 k./d.	Leidžiamas į veną
Piperacilinas ir tazobaktamas	4,5 g 4 k./d.	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Sulfametoksazolas / trimetoprimas	960 mg 2 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną
Tobramicinas	8–10 mg/kg 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 600 mg)	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
	300 mg 2 k./d. arba 4 kapsulės po 28 mg 2 k./d. per „Podhaler“ prietaisą	Įkvepiamasis Kintamu režimu kas 28 d.
Vankomicinas	Įvadinė dozė 25–30 mg/kg. Po to dozė koreguojama, palaikant 15–20 mg/l vankomicino koncentraciją kraujyje (didžiausia paros dozė – 4 g, skiriant 2–3 k./d.)	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Vorikonazolas	< 40 kg: 200 mg 2 k./d. vėliau 100 mg 2 k./d., prireikus didinti iki 150 mg 2 k./d. > 40 kg: 400 mg 2 k./d., vėliau 200 mg 2 k./d., prireikus didinti iki 300 mg 2 k./d.	Geriamasis Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje

## Priešuždegiminiai vaistai

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo pasižymi ne tik uždegimą mažinamuoju, skausmą malšinamuoju, temperatūrą mažinamuoju, bet ir mucino sekreciją slopinamuoju poveikiu. Nustatyta, kad ibuprofenas CF sergantiems vaikams gali lėtinti plaučių funkcijos blogėjimą, suretinti hospitalizavimus dėl ligos paūmėjimų, tačiau suaugusiems pacientams ibuprofeno, kaip ir kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, veiksmingumas nėra įrodytas.

Gliukokortikoidai pasižymi stipriu uždegimą mažinamuoju poveikiu. Geriamieji gliukokortikoidai (prednizolonas, deksametazonas) dėl neįrodyto klinikinio veiksmingumo bei nepageidaujamų reakcijų (osteoporozė, cukrinis diabetas, katarakta ir kt.) ilgalaikiam CF gydymui nevertomi. Galimas trumpas geriamųjų arba intraveninių gliukokortikoidų kursas ligos paūmėjimo metu, tačiau nerekomenduojama gliukokortikoidų vartoti kiekvieno paūmėjimo metu. Įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (budezono, flutikazono, beklometazono) veiksmingumas, gydant CF, neįrodytas. Jei yra alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė arba į astmą panašūs klinikiniai simptomai, sprendimas pacientui skirti įkvėpiamųjų arba geriamųjų gliukokortikoidų priimamas individualiai.

## NEMEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Nemedikamentinis gydymas yra labai svarbus, siekiant išvengti ligos paūmėjimų bei būklės pablogėjimo [7]. Sergantiems CF dėl plaučių funkcijos pokyčių, kvėpavimo ir periferinių raumenų jėgos sumažėjimo, būdingas fizinio pajėgumo sumažėjimas, kuris glaudžiai susijęs su pacientų jaučiamu dusuliu ir raumenų nuovargiu fizinio aktyvumo metu. Bronchų obstrukcija dėl susikaupusio sekreto kvėpavimo takuose didina kvėpavimo raumenų darbą plaučių ventilacijai palaikyti. Sumažėjusiai periferinių raumenų jėgai, sergant CF, įtakos turi malabsorbcija, sisteminis uždegimas, nepakankamas fizinis aktyvumas. Tokie pacientai turi riziką nepakankamai kaulų mineralizacijai.

Nemedikamentinis CF gydymas susideda iš reabilitacijos ir kineziterapijos. Taikymo tikslas – sergančiojo fizinio krūvio toleravimo didinimas, sąsaus, klampaus sekreto pašalinimo iš kvėpavimo takų gerinimas. Taip pat taikomos įvairios kvėpavimo takų drenažą gerinančios technikos, pvz., aktyvus kvėpavimas, kosėjimo pratimai, autogeninis drenažas, kvėpavimas su teigiamu iškvėpimo slėgiu, teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukeltantys prietaisai, kosulio stimuliavimas.

## Mityba, maisto papildai

Sergant CF, nepakankama mityba atsiranda dėl energijos nuostolių, didelių energijos poreikių ir nepakankamo maistinių medžiagų suvartojimo, sumažėjus apetitui. Pagrindinė energijos praradimo priežastis – malabsorbcija, dažnai atsirandanti dėl virškinimo sutrikimo, kai kasos fermentų į žarnų spindį išsiskiria nepakankamai (egzokrininis kasos nepakankamumas). Energijos nuostoliai dar labiau padidėja, kai virškinimo sutrikimai yra susiję su medžiagų apykaitos pokyčiais, pvz., žarnyno uždegimu, bakterijų išvešėjimu plonosiose žarnose, mažu bikarbonatų išsiskyrimu, sutrikusia insulino sekrecija ir įvairaus laipsnio atsparumu insulinui (su CF susijęs cukrinis diabetas) bei sutrikusia kepenų funkcija (su CF susijusi kepenų liga). Energijos poreikis priklauso nuo paciento amžiaus ir esamos sveikatos būklės, įskaitant plaučių funkciją, malabsorbcijos sindromo ir su CF susijusios kepenų ligos požymių bei atsižvelgiant į CF genotipą. Todėl energijos poreikio spektras CF sergantiems pacientams yra labai platus – nuo sveikam asmeniui rekomenduojamos paros energijos poreikio iki 200 proc. rekomenduojamo poreikio.

## LITERATŪRA

1. Marshall B, Faro A, Brown W, Elbert A, Cromwell E, Ostrenga J, et al. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry annual data report 2021. 2022.
2. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J. ECFSPR annual report 2021. 2023.
3. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397(10290):2195-211.
4. Chen Y, Yu X, Yan Z, Zhang S, Zhang J, Guo W. Role of epithelial sodium channel-related inflammation in human diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1178410.
5. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing cystic fibrosis in adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(2):242-51.
6. Ticona JH, Lapinel N, Wang J. Future comorbidities in an aging cystic fibrosis population. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1305.
7. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė, Rokaitė R, et al. Cistinė fibrozė. Kaunas, 2022.
8. Ong T, Ramsey BW. Cystic fibrosis: a review. *JAMA*. 2023; 329(21):1859-71.
9. Thornton CS, Parkins MD. Microbial epidemiology of the cystic fibrosis airways: past, present, and future. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(2):269-86.
10. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR modulators: current status and evolving knowledge. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(2):186-95.
11. Allen L, Allen L, Carr SB, Davies G, Downey D, Egan M, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun*. 2023;14(1):693.
12. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis modulator therapies. *Annu Rev Med*. 2023;74:413-26.
13. Tewkesbury DH, Robey RC, Barry PJ. Progress in precision medicine in cystic fibrosis: a focus on CFTR modulator therapy. *Breathe (Sheff)*. 2021;17(4):210112.

# Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo paūminta kvėpavimo takų liga

NSAID-EXACERBATED RESPIRATORY DISEASE

LAURA MALINAUSKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) paūminta kvėpavimo takų liga (angl. *NSAID-exacerbated respiratory disease*, N-ERD) yra klinikinė būklė, kuriai būdingi nosies polipai, astma ir NVNU netoleravimas. Pagrindinis N-ERD mechanizmas yra sutrikęs arachidono rūgšties metabolizmo reguliavimas, dėl kurio vystosi nuolatinis eozinofilinis uždegimas viršutiniuose ir apatiniuose kvėpavimo takuose. N-ERD sergantiems pacientams pasireiškia nosies užburkimas, sunki hiposmija arba anosmija, tirštos išskyros iš nosies, taip pat apatinių kvėpavimo takų simptomai (kosulys, bronchų spazmas). N-ERD yra susijęs su sunkia astmos eiga, neretai reikalingas ilgalaikis sisteminių gliukokortikoidų vartojimas, daugybė endoskopinių sinusų operacijų. Galutinė N-ERD diagnozė nustatoma atliekant provokacinius testus su aspirinu, nes *in vitro* testas šiuo metu klinikinėje praktikoje neegzistuoja. Nepaisant įvairių gydymo metodų, pacientams, sergantiems N-ERD, simptomai dažnai pasikartoja. Pagrindinės N-ERD gydymo strategijos, be įprastinio gydymo, apima NVNU vengimą, desensibilizaciją aspirinui ir monokloninių antikūnų vartojimą. Veiksmingas N-ERD gydymas vis dar išlieka dideliu iššūkiu.

**Reikšminiai žodžiai:** nesteroidinių vaistų nuo uždegimo paūminta kvėpavimo takų liga, lėtinis rinosinusitas su polipais, padidėjęs jautrumas nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo, provokacinis mėginys su aspirinu, desensibilizacija su aspirinu.

**Summary.** Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-exacerbated respiratory disease (N-ERD) is a clinical condition characterized by nasal polyps, asthma, and intolerance to NSAIDs. The underlying mechanism of N-ERD involves an abnormal regulation of arachidonic acid metabolism, leading to persistent inflammation in the upper and lower airways and an exaggerated inflammatory response when NSAIDs are taken. Patients with N-ERD experience nasal symptoms such as congestion, reduced or complete loss of smell (hyposmia/anosmia), and nasal discharge, as well as lower airway symptoms, including coughing, shortness of breath, and chest tightness. N-ERD is associated with severe asthma, necessitating oral corticosteroid bursts, systemic corticosteroid dependence, and multiple endoscopic sinus surgeries. A definitive diagnosis is typically established through provocation tests with aspirin, as the *in vitro* test does not currently exist in clinical practice. Despite various treatment approaches, patients with N-ERD frequently experience symptom recurrence. The primary treatment strategies for N-ERD, beyond conventional therapy, include NSAID avoidance, aspirin desensitization, and the use of monoclonal antibodies. Addressing N-ERD effectively remains a significant challenge in the current medical landscape.

**Keywords:** Nonsteroidal anti-inflammatory drug-exacerbated respiratory disease, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin desensitization, provocation with aspirin.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1234>

## ĮVADAS

Nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) paūminta kvėpavimo takų liga (angl. *NSAID-exacerbated respiratory disease*, N-ERD) yra lėtinė eozinofilinė kvėpavimo takų liga, pasireiškianti pacientams, sergantiems astma ir (arba) lėtiniu rinosinusitu su nosies polipais, kuriems šių ligų simptomus paūmina NVNU, o ypač acetilsalicilo rūgštis (aspirinas). Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) iki šiol liga vadinama aspirino paūminta kvėpavimo takų liga (angl. *aspirin-exacerbated respiratory disease*, AERD). Europoje vartojamas N-ERD terminas, pabrėžiantis, kad bet kuris NVNU gali ją sukelti.

Pirmą kartą ši liga kaip klinikinis atvejis aprašytas 1922 m. Fernando Vidalia straipsnyje ir sėkmingai

pamiršta iki 1968 m., kai M. Samteris ir R. F. Beersas aprašė kelis atvejus bei apibendrino simptomus kaip triadą [1]. Kurį laiką būklė taip ir vadinta – Samterio triada (astma, lėtinis rinosinusitas su nosies polipoze ir padidėjęs jautrumas aspirinui). Vėliau šio sindromo patofiziologija išsamiai nagrinėta pasaulinį pripažinimą pelnusių lenkų gydytojų alergologų A. Szczekliko ir M. Kowalskio, tačiau iki šiol išlieka nemažai iššūkių gydant šią patologiją. Gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai į problemą žiūri kaip į specifinį padidėjusį jautrumą NVNU, kuris nėra tipiška alergija (tiesiogiai neįtraukiama įgytoji imuninė sistema), gydytojui pulmonologui – tai sunkiai gydomos astmos fenotipas, o otorinolaringologui iššūkių kelia vis ataugantys nosies polipai ir polipozinis etmoiditas. Iki šiol



# Pulmonologija ir alergologija

nėra būdų tai išgydyti, tačiau yra metodų, leidžiančių bent kiek suvaldyti šią patologiją.

Straipsnyje aptariama N-ERD epidemiologija, klinika, diagnostika ir galimi gydymo metodai.

## PAPLITIMAS IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Tikslus N-ERD paplitimas nežinomas (nėra konkretaus kodo pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikaciją). Apklausų duomenimis, bendrojoje europiečių populiacijoje apie 1,8 proc. asmenų patiria kvėpavimo simptomus, pavartoję NVNU, o tarp sergančiųjų astma tokių pacientų yra 5–20 proc. [2–4]. Metaanalizė parodė, kad suaugusiems asmenims, sergantiems astma, N-ERD pasireiškia 5,5–12,4 proc., tačiau jeigu atliekami provokaciniai tyrimai su aspirinu, padidėjęs jautrumas aspirinui nustatomas 21 proc. sergančiųjų astma [5].

Kuo sunkesnė astmos eiga, tuo didesnė N-ERD tikimybė [2]. Jeigu kartu su astma pasireiškia lėtinis rinosinusitas su nosies polipais, N-ERD nustatoma iki 40 proc. sergančiųjų, esant sunkiai astmai – N-ERD randama net 78 proc. atvejų [6]. Įdomu, kad iki 15 proc. tokių pacientų nežino turintys padidėjusį jautrumą NVNU [7].

Nustatyti rizikos veiksniai susirgti N-ERD: šeiminė N-ERD anamnezė, lėtinis polipozinis rinosinusitas ir (arba) astma [7]. Nesutariama, ar atopija didina riziką atsirasti N-ERD, vis tik atrodytų, kad taip [2, 7]. Moterys N-ERD patiria dažniau ir eiga sunkesnė nei vyrams.

## KLINIKA

### Ūminė reakcija į NVNU

Pasireiškus N-ERD, NVNU sukelia viršutinių ir (arba) apatinių kvėpavimo takų simptomus dažniausiai per 30–180 min. po jų vartojimo. Paprastai reakcija prasideda nosies užburkimu ir (arba) rinorėja, vėliau atsiranda švokštimas, kosulys ir dusulys. Jeigu astma nekontroliuojama, simptomai gali vystytis labai greitai ir netgi baigtis mirtimi [2]. Daliai N-ERD pacientų išsivysto ir odos reakcija – staigus paraudimas, dilgėlinė ir (arba) virškinamojo trakto simptomai [2]. Simptomų pradžia ir sunkumas konkrečiam pacientui priklauso nuo suvartotos NVNU dozės. Pavyzdžiui, simptomus provokuojanti aspirino dozė gali būti nuo 10 iki 300 mg, tačiau nurodoma, kad 60 mg daugumai išprovokuos simptomus [8].

Svarbu prisiminti, kad padidėjęs jautrumas NVNU nėra dėl imunoglobulino E (IgE), todėl ūminę reakciją, kliniškai tapačią alerginei, gali sukelti ir pats pirmas vaisto pavartojimas.

### Natūrali N-ERD eiga

Beveik visiems padidėjusio jautrumo NVNU reakcijos prasideda jau sergant astma arba nosies polipoze. Nėdidelei daliai padidėjusio jautrumo NVNU simptomai gali pasireikšti dar iki išsivystant astmai arba lėtiniam

rinosinusitui, tačiau vis tiek laiko atžvilgiu šios ligos yra labai artimos – po įvykusios NVNU sukeltos ūminės reakcijos per 1–5 metus išryškėja klinikiniai astmos arba lėtinio rinosinusito simptomai. Pagal N-ERD simptomų pasireiškimą anksčiausiai išsivysto lėtinis rinosinusitas (nors oficiali diagnozė dažnai atsiranda tik po astmos diagnozės), po 1–2 metų – astma ir tuomet padidėjęs jautrumas NVNU [6]. Paprastai N-ERD susergama 30–40 metų amžiuje, vidurkis – 34 metai. Nepaisant NVNU vengimo, lėtiniai kvėpavimo takų simptomai išlieka. Įdomu, kad atsiranda ir alkoholio netoleravimas – pavartojus alkoholinių gėrimų (ypač silpnų, pvz., raudonojo vyno), greitai atsiranda nosies ir bronchospazmo simptomų (75–83 proc. pacientų) [6, 9].

### Astma ir N-ERD

Dauguma N-ERD pacientų serga vidutinio sunkumo ir sunkia astma, o lengva astma yra retenybė. Tarp N-ERD pacientų sunki astma sudaro apie 15 proc., o tai 2–3 kartus daugiau, lyginant su bendrąja astma sergančiųjų populiacija [10]. Taigi, padidėjęs jautrumas NVNU yra nepriklausomas sunkios astmos rizikos veiksnys [11]. Sergant N-ERD, dukart padidėja rizika, kad astmos eiga bus nekontroliuojama, 60 proc. dažniau kartojasi astmos priepuoliai, 80 proc. dažniau kreipiamasi į skubiosios pagalbos skyrius ir 40 proc. dažniau hospitalizuojama dėl astmos, lyginant su bendrąja astma sergančiųjų populiacija [2].

### Lėtinis rinosinusitas ir N-ERD

Lėtinis rinosinusitas su nosies polipais (LRSNP) N-ERD sergantiems pacientams pirmiausia pasireiškia apsunkintu kvėpavimu per nosį, nuolatiniu nosies užburkimu, skausmu veide ir negausiomis tirštomis išskyromis per nosį arba užnosiniu nutekėjimu. Uoslės susilpnėjimas arba anosmija yra labai dažni ir klausimas apie uoslę patikimai padeda kliniškai įtarti N-ERD – teigiama predikcinė šio klausimo vertė siekia 80 proc. [12]. N-ERD pacientams dažniau reikalinga polipektomija ir simptomai sunkesni, lyginant su LRSNP, nesant padidėjusio jautrumo NVNU [12]. Po pirmos polipektomijos daugiau kaip vienam pacientui iš penkių prireiks pakartotinės operacijos penkerių metų laikotarpiu, o tai net penkis kartus dažniau, nei nesant N-ERD [13].

Rinoskopuojant arba atliekant nosies endoskopiją, stebima gleivinės edema, nosies polipai, mukopurulentinės išskyros, tačiau iš vaizdo neįmanoma nustatyti, ar LRSNP susijęs su padidėjusiu jautrumu NVNU [14]. Auksinis standartas vizualizacijai yra veido daubų kompiuterinė tomografija, o N-ERD patvirtinama provokaciniu mėginu su aspirinu.

### N-ERD vaikams

Padidėjęs jautrumas NVNU vaikams taip pat galimas, tačiau gerokai rečiau nei suaugusiems. Padidėjęs

jautrumas NVNU nustatomas apie 5 proc. astma sergančių vaikų. Jiems dažnai kartu pasireiškia ir ekstrapulmoninių NVNU alergijos požymių: viduriavimas ir pilvo skausmas, išgėrus šių vaistų, dilgėlinė (angioedema) [15–17]. Taip pat vaikams dažniau pirma pasireiškia NVNU netoleravimo simptomai, o vėliau išsivysto astma ir (arba) LRSNP [16, 17]. Astma ne taip, kaip suaugusiųjų, gali būti ir lengva arba vidutinio sunkumo.

## N-ERD PATOGENEZĖ

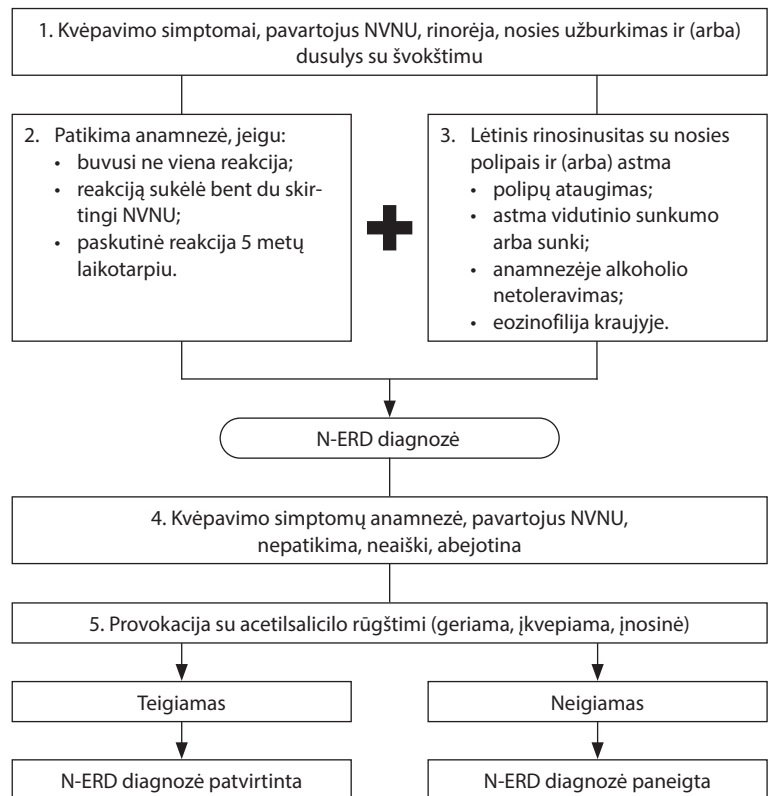
Žinoma, kad NVNU sukelia simptomus astma sergantiems pacientams, priklausomai nuo konkretaus NVNU stiprumo, slopinant prostaglandinų sintezę. NVNU sukeltos reakcijos pasireiškia dėl ciklo-oksigenazės 1 (COX-1), bet ne dėl COX-2 slopinimo [2, 20]. Manoma, kad prostaglandino E2 (PGE2) sintezės slopinimas, esant netoleravimui, aktyvuoja putliąsias ląsteles, bazofilus, eozinofilus ir trombocitus, jie gamina ir išskiria leukotrienus, PGD2, histaminą, triptazę ir kitus mediatorius, kurie atsakingi už klinikinius simptomus. Vis dar neišskus specifinis šių uždegiminių ląstelių aktyvavimo mechanizmas. Galbūt svarbu ir COX-1 afinitetas NVNU, PGE2 sintezės biocheminis defektas arba sutrikusi PGE2 receptorių funkcija [21].

N-ERD metu vystosi eozinofilinis T2 kvėpavimo takų uždegimas. Manoma, kad tai susiję su ciklo-oksigenazės ir lipooksigenazės kelių, metabolizuojant arachidono rūgštį, sutrikimais.

Nepaisant to, kad atrodo, jog N-ERD sukeltas maždaug numanomo kelio, išskiriami ir keli potipiai (N-ERD subendotipai), kurie skiriasi pagal eozinofilų skaičių periferiniame kraujyje, leukotrieno E4 (LTE4) koncentraciją šlapime ir pan. Šie subendotipai pasireiškia N-ERD fenotipiniais potipiais, pvz., kai kuriems pacientams tik vienas NVNU sukelia simptomus, o kitus jie gali toleruoti, kai kuriems kartu pasireiškia ir odos simptomai, ir pan. Tai toliau tyrinėjama bandant atrasti, kuris gydymo metodas labiausiai kokiam subendotipui tiktų (pvz., desensibilizacija su aspirinu arba biologiniai vaistai) [20, 21].

## DIAGNOSTIKA

Kliniškai N-ERD galima diagnozuoti, jeigu suaugusiam asmeniui, sergančiam astma (pradėjęs jau suaugusiojo amžiaus) ir atsinaujinančia nosies polipoze, išgėrus NVNU, per 1–2 val. išsivysto nosies simptomai arba bronchų spazmas [2]. Tačiau, remiantis vien anamneze, galimas ir klaidingas pa-



1 pav. N-ERD diagnostikos algoritmas [2]

N-ERD – nesteroidinių vaistų nuo uždegimo paūminta kvėpavimo takų liga; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

didėjusio jautrumo NVNU diagnozavimas arba kaip tik nepakankamas šios būklės įvertinimas [22]. Taigi, diagnostiniai tyrimai yra labai informatyvūs, patvirtinant NERD (1 pav.).

Auksiniu standartu N-ERD diagnostikoje yra peroralinis provokacinis mėginys su acetilsalicilo rūgštimi (aspirinu) [2], tačiau galimas inhaliacinis arba įnosinis (vartojant lizino acetilsalicilo rūgštį) mėginys. Pastarųjų atlikimą sunkina paties preparato gavimas (lizino acetilsalicilo rūgštis nėra registruota Europos Sąjungoje), papildomos aparatūros (pvz., rinomanometro) poreikis. Provokacinio mėginio esmė – vis didėjančios vaisto dozės suvartojamas kas 30 min., stebint simptomus ir pokyčius spirometrijoje. Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) sutarimu, bendra kumuliacinė aspirino dozė turėtų būti ne mažesnė kaip 500 mg, pageidautina 1 000 mg [23]. Mėginio metu pacientai stebimi dėl viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų simptomų, kitų organų reakcijų (akių junginių paraudimo, eritemos, dilgėlinės, pilvo skausmų ir pan.) bei matuojamas forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1<sup>st</sup> second*, FEV<sub>1</sub>). Mėginys teigiamas, jei FEV<sub>1</sub> sumažėja 20 proc. ir daugiau [23]. Peroralinio mėginio su aspirinu jautrumas yra 89 proc. o specifiskumas – 93 proc. [23].

# Pulmonologija ir alergologija

Įnosinis provokacinis tyrimas mažiau jautrus nei peroralinis, bet saugesnis ir greitesnis. Jį ypač rekomenduojama atlikti pacientams, kuriems pasireiškia tik nosies simptomai, ir tiems, kam kontraindikuotinas peroralinis mėginys (pvz., dėl sunkios nekontroliuojamos astmos). Šio mėginio specifiškumas – 95,7 proc., o jautrumas – 86,7 proc. Neigiama predikcinė mėginio vertė siekia 78,6 proc., taigi, jeigu nosies provokacinis mėginys neigiamas, vis tiek rekomenduojama atlikti peroralinį provokacinį testą [23].

Prieš atliekant provokacinį mėginį su aspirinu, svarbu, kad paciento astma būtų stabili ir kontroliuojama, FEV<sub>1</sub> >70 proc. individualios normos.

Kontraindikacijos provokaciniam tyrimui su aspirinu:

- buvusios anafilaksinės reakcijos po NVNU (tuomet galimas įnosinis provokacinis testas);
- nekontroliuojama astma;
- FEV<sub>1</sub> < 70 proc.;
- lėtinis inkstų funkcijos nepakankamumas arba kraujavimas iš virškinamojo trakto anamnezėje;
- kvėpavimo takų infekcija arba astmos paūmėjimas 4 sav. iki numatomo mėginio;
- nėštumas;
- betaadrenoblokatorių vartojimas.

Ieškoma ir patikimų biožymenų, leidžiančių įtarti N-ERD. Vienas šiuo metu geriausiai ištirtų ir praktikoje prieinamų – LTE4 koncentracijos matavimas šlapime [6].

## N-ERD GYDYMAS

Gydant N-ERD, reikia kelių specialistų konsultacijų, priklausomai nuo esančios patologijos – gydytojo pulmonologo, alergologo ir klinikinio imunologo bei otorinolaringologo.

### Padidėjusio jautrumo NVNU kontrolė

Reikia griežtai vengti NVNU, kuriam jautrumas yra padidėjęs, ir kryžmiškai reaguojančių preparatų, todėl labai svarbus pacientų mokymas, suteikiant jiems informaciją apie konkrečius NVNU, kuriuos galima ir negalima vartoti.

Kryžminių reakcijų tikimybė, esant padidėjusiam jautrumui NVNU, priklauso nuo to, kaip stipriai jie slopina COX-1, taigi, reikia vengti visų stipriai COX-1 slopinamųjų preparatų, nepriklausomai nuo jų struktūros (1 lentelė).

Selektyvūs COX-2 inhibitoriai (koksibai) yra saugūs beveik visiems N-ERD pacientams. Silpnai COX-1 slopinamieji vaistai (pvz., paracetamolis iki 1 000 mg parai) arba selektyvūs COX-2 inhibitoriai (pvz., nimesulidas, meloksikamas) vartojami terapinėmis dozėmis dažniausiai nerea-

guoja kryžmiškai, tačiau, skiriant juos kaip alternatyvą, rekomenduojama atlikti provokacinį mėginį, stebint paciento būklę bent 3 val. po pavartotos paskutinės dozės [2].

Nors dieta be salicilatų pagerina nosies simptomus, gyvenimo kokybę, astmos kontrolę, tačiau manoma, kad dar stinga daugiau tai patvirtinančių geros metodologijos tyrimų.

Riebiosios rūgštys (daug omega 3 arba mažai omega 6) nedideliuose tyrimuose taip pat turėjo teigiamos įtakos kvėpavimo simptomams, sumažino LTE4 koncentraciją šlapime [6].

Dauguma NERD pacientų alkoholio netoleruoja, todėl rekomenduojama jo vengti.

Padidėjęs jautrumas NVNU gali sumažėti (t. y. padidėja slenkstinė dozė, kuriai esant išprovokuojami simptomai) vartojant leukotrienų antagonistus, omalizumabą arba ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu po polipektomijos [4]. Mepolizumabas nepadidina tolerancijos NVNU [24]. Galbūt biologinio preparato ir desensibilizacijos aspirinu derinys galėtų būti dar veiksmingesnis gydymo metodas, bet kol kas trūksta klinikinių tyrimų rezultatų.

### Astmos gydymas, esant N-ERD

Astma, esant N-ERD, gydoma įprastai. N-ERD pacientų astma dažniau būna sunkiai gydoma, nekontroliuojama, todėl reikėtų atidžiau vertinti gydymo veiksmingumą ir jį koreguoti.

Atrodytų, kad papildomas gydymas leukotrienų receptorių antagonistais (montelukastu, ziletonu) turėtų papildomos naudos šiai pacientų grupei, tačiau tyrimai rodo, kad taip nėra – jie nesuteikia papildomos naudos, lyginant su NVNU toleruojančiais sergančiais astma [2].

Biologiniai vaistai gali būti veiksmingi, gydant N-ERD. Nors N-ERD metu uždegimas kvėpavimo takuose eozinofilinis, nėra aiški eozinofilų patogeninė reikšmė. Specifiškai N-ERD populiacijoje mepolizumabas toks pats veiksmingas, gydant astmą, leidžia saugiai sumažinti sisteminių gliukokortikoidų

1 lentelė. NVNU klasės pagal ciklooksigenazės (COX) slopinimo stiprumą [2]

<b>Stiprūs COX-1 inhibitoriai</b>	Piroksikamas, indometacinas, sulindakas, tolmetinas, ibuprofenas, naproksenas, fenoprofenas, oksazoprinas, mefenamino rūgštis, flurbiprofenas, diflunisalis, ketoprofenas, diklofenakas, ketorolakas, etodolakas, nabumetonas, acetilsalicilo rūgštis
<b>Silpni COX-1 inhibitoriai</b>	Paracetamolis, salsalatas
<b>Selektyvūs COX-2 inhibitoriai (mažos dozės) ir silpni COX-1 inhibitoriai (didelės dozės)</b>	Nimesulidas, meloksikamas
<b>Specifiniai COX-2 inhibitoriai</b>	Celekoksibas, etorikoksibas, parekoksibas

COX-1 – ciklooksigenazė 1; COX-2 – ciklooksigenazė 2.



vartojimą, o tai labai svarbu, nes N-ERD yra rizikos veiksnys ilgalaikiam sisteminių gliukokortikoidų vartojimui [20].

Mepolizumabas, benralizumabas ir dupilumabas taip pat vienodai veiksmingi, gydant N-ERD su astma – visų šių preparatų klinikiniuose tyrimuose iki 30 proc. populiacijos buvo diagnozuota N-ERD [25]. Mepolizumabas sumažina LTE4 kiekį bei PGD2 metabolitų, IgE kiekį nosies sekrete. Pogrupių analizės duomenys rodo, kad, esant dideliame bendro IgE kiekiui, mepolizumabas mažiau veiksmingas, esant N-ERD [26].

Dupilumabas gali būti veiksmingas pacientams, kuriems nepasiteisino gydymas vaistais, veikiančiais prieš interleukiną 5 (IL-5) [26, 27]. Įdomu, kad, remiantis biožymenų tyrimais, pastebėta, kad dupilumabas gali atstatyti COX-1 inhibitorių toleravimą – tai patvirtina ir klininių atvejų aprašymai, nors praktikoje tikrai ne kiekvienam pacientui to galima tikėtis [28].

Omalizumabas be poveikio IgE, slopina ir sumažina šlapime esančių LTE4 kiekį bei PGD2 metabolitų kiekį, sukelia eozinofilų apoptozę [27]. Klinikiniai tyrimai rodo, kad omalizumabas padidina toleranciją aspirinui [29]. Atrodo, kad omalizumabas ypač veiksmingas, esant N-ERD ir alerginei (atopinei) astmai.

## Lėtinio rinosinusito gydymas esant N-ERD

Esant N-ERD, LRSNP sunkiau pasiduoda gydymui tiek vaistais, tiek chirurgiškai. Remiantis gydymo sutarimais, galimas 2–3 sav. geriamųjų gliukokortikoidų kursas, siekiant suvaldyti išreikštus simptomus, kartu naudojant ir tęsiant dideles įnosinių gliukokortikoidų (pvz., flutikazono propionato 200 µg × 2 į kiekvieną nosies šnervę) dozes. Izotoniniai ir hipertoniniai nosies plovimai (irigacija, dušas) taip pat naudingi.

Renkantis įnosinių gliukokortikoidų formą, lašai, o ne aerozoliai yra veiksmingesni, tačiau Lietuvoje sisteminiu poveikiu nepasižymičių įnosinių preparatų lašais nėra, tenka pacientus siųsti į artimiausias užsienio šalis.

Jeigu simptomai išlieka sunkūs, nekontroliuojami, gali padėti chirurginis gydymas. Chirurginis gydymas ir atstatytas normalus kvėpavimas per nosį palengvina ir astmos eigą, sumažina simptomus, tačiau, esant N-ERD, labai tikėtinas LRSNP atsinaujinimas, lyginant su tokiais pačiais pacientais, kuriems nėra N-ERD. Svarbu, kad po operacijos įnosiniai gliukokortikoidai ilgą laiką būtų vartojami ir toliau [2, 14].

Nors keli biologiniai preparatai yra registruoti LRSNP gydymui, atrodo, kad, esant N-ERD, dupilumabas veiksmingiausiai veikė LRSNP simptomus, objektyvius polipų vertinimo požymius, sumažino LTE4 kiekį šlapime jau per pirmą gydymo mėnesį [30, 31]. Šis jo poveikis ryškesnis, esant nosies polipams ir N-ERD, nei toleruojant NVNU. N-ERD sukelia ryškų eozinofilinį uždegimą, todėl taip pat stebėtas mepolizumabo poveikis gydant su N-ERD susijusią

nosies polipozę. Omalizumabas sumažina polipų atsinaujinimą po operacijos [32]. Ekonominės analizės duomenimis, kol kas veiksmingiausias ir ekonomiškai naudingiausias gydymas – endoskopinė sinusų operacija [33].

Kol kas nėra bendro sutarimo, ar biologinę terapiją reikia pradėti po, ar prieš polipektomiją [13].

Indikacijos biologinei LRSNP terapijai yra išreikšti T2 uždegimo biožymenys (eozinofilija kraujyje), sisteminių gliukokortikoidų poreikis, įnosinių gliukokortikoidų neveiksmingumas, ryškus uoslės susilpnėjimas arba anosmija ir astma [14].

## Desensibilizacija su acetilsalicilo rūgštimi (aspirinu)

Desensibilizacijos su aspirinu veiksmingumas patvirtintas didelės imties ir placebo kontroliuotuose tyrimuose [2, 34]. Ji taikoma jau daugiau kaip 40 metų. Egzistuoja skirtingi desensibilizacijos protokoliai – kiekviena klinika, kurioje ši procedūra atliekama, pritaiko protokolus pagal save. Iš principo skiriamos mažos aspirino dozės (pvz., 40 mg, 80 mg, 160 mg ir 325 mg) kas 60–90 min., kol pacientas toleruoja 325 mg. Po desensibilizacijos palaikomoji aspirino dozė yra 650 mg du kartus per dieną ir sumažinama iki 325 mg du kartus per dieną [35]. Paskelbta duomenų, kad ir mažesnės dozės gali būti veiksmingos.

Svarbu, kad desensibilizacija turi būti atliekama prižiūrint gydytojui, nes didelė tikimybė, kad jos metu pacientas patirs tam tikrus simptomus.

Po desensibilizacijos gydymas aspirinu tęsiamas toliau: tolerancija, nutraukus aspiriną, greitai dingsta (per 48 val.) [35]. Nurodoma, kad desensibilizacijos poveikis labiausiai išryškėja po 6 mėn. Jeigu ji atliekama LRSNP atveju, ją rekomenduojama pradėti po operacijos praėjus 3–4 sav.

Remiantis sutarimais, po desensibilizacijos aspirinu daugumai pacientų sumažėja lėtinio rinosinusito simptomai, įnosinių gliukokortikoidų dozė, suretėja polipų atsinaujinimas ir sumažėja revizinių operacijų poreikis. Daliai pacientų taip pat palengvėja astmos simptomai ir pagerėja astmos kontrolė, tačiau poveikis astmai mažesnis nei LRSNP [2]. Vieno tyrimo JAV metu, per 30 mėn. stebėsenos net 91 proc. pacientų, sergančių LRSNP, nebuvo indikacijų pakartotinei operacijai po desensibilizacijos [36]. Neseniai paskelbtame tyrime nurodoma, kad per 52 sav. po desensibilizacijos aspirinu (palaikomoji dozė 650 mg) 82 proc. pacientų pagerėjo astmos ir LRSNP klinikiniai simptomai, FEV<sub>1</sub> padidėjo mažiausiai 100 ml, pagerėjo gyvenimo kokybė [19]. Moteriškoji lytis, išreikšti T2 uždegimo biožymenys ir didesnis ligos poveikis gyvenimo kokybei buvo susiję su geresniu desensibilizacijos poveikiu.

Veiksminga ilgalaikė palaikomoji aspirino dozė yra 300–1300 mg kasdien. Tai pakankamai didelė dozė ir

# Pulmonologija ir alergologija

nepageidaujamų poveikių rizika (daugiausia virškinamojo trakto simptomai) siekia iki 34 proc. Dėl jų prireikia ir kitokių medikamentų (pvz., *Helicobacter pylori* eradikacija, protonų pompos inhibitorių), todėl paciento motyvacija ilgą laiką vartoti aspiriną gali būti ir trumpalaikė. Vieno tyrimo metu dėl nepageidaujamų aspirino poveikių apie 15 proc. desensibilizuotų pacientų negalėjo tęsti palaikomojo gydymo [31].

EAACI sutarime [2] nurodoma, kad indikacijos desensibilizacijai su aspirinu yra šios:

- rinosinusito simptomai (pvz., anosmija), kurių neveikia medikamentai;
- dažni nosies polipų ataugimai;
- siekiant išvengti nosies polipų ataugimų po operacijos;
- N-ERD ir sunkiai kontroliuojama astma, norint nutraukti ar sumažinti geriamųjų gliukokortikoidų dozę;
- kai yra N-ERD ir reikalingas ilgalaikis gydymas aspirinu dėl išeminės širdies ligos arba kitų sutrikimų;
- jeigu NVNU reikalingi lėtinių uždegiminių ligų (pvz., reumatoidinio artrito ir pan.) gydymui.

Desensibilizacija pagerina (bet visiškai neatstato) ir alkoholio toleranciją, bet tik jei vartojamos didelės aspirino dozės, todėl manoma, kad alkoholio sukeltos reakcijos labiau atspindi uždegimą, o ne tiesioginį COX-1 slopinimą [18].

## IŠVADOS

N-ERD susijusi su sunkios eigos astma ir nosies simptomais, ypač suaugusiesiems. Šių pacientų atpažinimas, ankstyva gydymo korekcija, specifinės intervencijos padeda ne tik išvengti ūminių simptomų, tačiau pristabdo eozinofilinio uždegimo progresavimą ir tolesnę ligos sunkėjimą.

## LITERATŪRA

1. **Samter M, Beers RF Jr.** Intolerance to aspirin. Clinical studies and consideration of its pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1968;68(5):975-83.
2. **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.
3. **Makowska JS, Burney P, Jarvis D, Keil T, Tomassen P, Bislimovska J, et al.** Respiratory hypersensitivity reactions to NSAIDs in Europe: the global allergy and asthma network (GA(2) LEN). *Allergy.* 2016;71:1603-11.
4. **Haque R, White AA, Jackson DJ, Hopkins C.** Clinical evaluation and diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;148(2):283-91.
5. **Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH.** NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy.* 2015;70:828-35.
6. **Walters BK, Hagan JB, Divekar RD, Willson TJ, Stokken JK, Pinheiro-Neto CD, et al.** Aspirin-exacerbated respiratory disease and the unified airway: a contemporary review. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(1):107-24.
7. **Stevens WW, Peters AT, Hirsch AG, Nordberg CM, Schwartz**

- BS, Mercer DG, et al.** Clinical characteristics of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps, asthma, and aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:1061-70.
8. **Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD.** Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123:406-10.
9. **Cardet JC, White AA, Barrett NA, Feldweg AM, Wickner PG, Savage J, et al.** Alcohol-induced respiratory symptoms are common in patients with aspirin exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2:208-13.
10. **Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, Miller DP, Bleecker ER, Borish L, et al.** Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:970-5.
11. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. *Eur Respir J.* 2003;22:470-7.
12. **Mullol J, Picado C.** Rhinosinusitis and nasal polyps in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33:163-76.
13. **Hopkins C, Lund V.** Does time from previous surgery predict subsequent treatment failure in chronic rhinosinusitis with nasal polyps? *Rhinology.* 2021;59:277-83.
14. **Bachert C, Han JK, Wagenmann M, Hosemann W, Lee SE, Backer V, et al.** EUFOREA Expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: definitions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):29-36.
15. **Kowalski ML, Asero R, Bavbek S, Blanca M, Blanca-Lopez N, Bochenek G, et al.** Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy.* 2013;68:1219-32.
16. **Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Buyuktiryaki B, Sackesen C, Sekerel BE, et al.** Different phenotypes of non-steroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity during childhood. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167:211-21.
17. **Tuttle KL, Schneider TR, Henrickson SE, Morris D, Abonia JP, Spergel JM, et al.** Aspirin-exacerbated respiratory disease: not always "adult-onset". *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:756-8.
18. **Glicksman JT, Parasher AK, Doghramji L, Brauer D, Waldram J, Walters K, et al.** Alcohol-induced respiratory symptoms improve after aspirin desensitization in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8:1093-7.
19. **Tyrak KE, Pajdzik K, Jakiela B, Kupryś-Lipińska I, Ćmiel A, Kacorzyc R, et al.** Biomarkers for predicting response to aspirin therapy in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy* 2021;51:1046-56.
20. **Stevens WW, Cahill KN.** Mechanistic and clinical updates in AERD: 2021-2022. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(6):1448-56.
21. **Sokolowska M, Rovati GE, Diamant Z, Untermayr E, Schwarze J, Lukasik Z, et al.** Current perspective on eicosanoids in asthma and allergic diseases: EAACI Task Force consensus report, part I. *Allergy.* 2021;76(1):114-30.
22. **Stevenson DD, Kowalski ML.** An epidemic of over diagnosing drug allergies. *Allergy Asthma Proc.* 2014;35:92-4.
23. **Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al.** EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy.* 2007;62:1111-8.
24. **Martin H, Barrett NA, Laidlaw T.** Mepolizumab does not prevent all aspirin-induced reactions in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: a case series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9:1384-5.
25. **Van Broeck D, Steelant B, Scadding G and Hellings PW.** Monoclonal antibody or aspirin desensitization in NSAID-exacerbated respiratory disease (N-ERD)? *Front Allergy.* 2023; 4:1080951.
26. **Wangberg H, Spierling B, Osuna L, White AA.** Appraisal of the realworld effectiveness of biologic therapies in

- aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10:478-84.
27. **Sehanobish E, Asad M, Jerschow E.** New concepts for the pathogenesis and management of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2022;22(1):42-8.
  28. **Picado C, Mullol J, Roca-Ferrer J.** Mechanisms by which dupilumab normalizes eicosanoid metabolism and restores aspirin-tolerance in AERD: A hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151:310-3.
  29. **Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwara K, Watai K, Kamide Y, et al.** Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201: 1488-98.
  30. **Oykhman P, Paramo FA, Bousquet J, Kennedy DW, Brignardello-Petersen R, Chu DK.** Comparative efficacy and safety of monoclonal antibodies and aspirin desensitization for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis: A systematic review and network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1286-95.
  31. **White AA, Woessner K, Simon R.** Aspirin-exacerbated respiratory disease: update on medical management. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;6(4):241-7.
  32. **Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Kajiwara K, Watai K, Kamide Y, et al.** Omalizumab for aspirin hypersensitivity and leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease: a randomized controlled trial. *Am J Resp Crit Care Med.* 2020;201(12):1488-98.
  33. **Parasher AK, Glikzman M, Segarra D, Lin T, Rudmik L, Quast T.** Economic evaluation of dupilumab versus endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(6):813-20.
  34. **Kowalski ML, Wardzyńska A, Makowska JS.** Clinical trials of aspirin treatment after desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36:705-17.
  35. **Stevens WW, Jerschow E, Baptist AP, Borish L, Bosso JV, Buchheit KM, et al.** The role of aspirin desensitization followed by oral aspirin therapy in managing patients with aspirin-exacerbated respiratory disease: A Work Group Report from the Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(3):827-44.
  36. **Adappa ND, Ranasinghe VJ, Trope M, Brooks SG, Glickman JT, Parasher AK, et al.** Outcomes after complete endoscopic sinus surgery and aspirin desensitization in aspirin-exacerbated respiratory disease. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(1).

## Progresuojančia plaučių fibroze pasireiškiančios intersticinės plaučių ligos (ne idiopatinė plaučių fibrozė). Naujosios tarptautinės klinikinės gairės

INTERSTITIAL LUNG DISEASES WITH PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS (NON-IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS). NEW INTERNATIONAL CLINICAL GUIDELINES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Plaučių fibroze pasireiškia ne tik idiopatinė plaučių fibrozė (IPF), nors gydymo galimybės ilgus metus buvo galimos ir prieinamos tik sergant šia liga. Nors ligos prognozės išlieka blogos, tačiau, atsiradus priešfibrotiniams vaistams, reikšmingai prailgėjo pacientų išgyvenamumas. 2022 m. Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonijos respiratologų draugijos (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir Lotynų Amerikos krūtinės asociacijos (isp. *Asociacion Latinoamericana de Torax*, ALAT) klinikinės praktikos gairės papildytos ir progresuojančios plaučių fibrozės (anksčiau vadinta progresuojančia fibrozuojančia intersticine plaučių liga) terminu bei rekomendacijomis, kaip diagnozuoti ir gydyti intersticines plaučių ligas su progresuojančia plaučių fibroze, tačiau neatitinkančias IPF kriterijų. Straipsnyje apžvelgiamos rekomendacijos, kuriose aiškiai atskirti progresuojančios plaučių fibrozės ir IPF terminai, nurodomi progresuojančios plaučių fibrozės, sergant intersticinėmis plaučių ligomis (ne IPF), diagnostiniai kriterijai ir apžvelgiami esami priešfibrotinių vaistų veiksmingumo duomenys.

**Reikšminiai žodžiai:** progresuojanti plaučių fibrozė, diagnostiniai kriterijai, gydymas, nintedanibas, pifrenidonas.

**Summary.** Pulmonary fibrosis is not unique to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), although, for many years, treatment options were available only for this disease. The prognosis of the disease remains poor, but antifibrotic drugs have significantly prolonged the survivability of patients. In 2022 American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS), Japanese Respiratory Society (JRS) and Asociacion Latinoamericana de Torax (ALAT) clinical practice guidelines were supplemented with the term progressive pulmonary fibrosis (formerly known as progressive fibrosing interstitial lung disease) and recommendations on how to diagnose and treat interstitial lung diseases with progressive pulmonary fibrosis, but which do not meet the criteria of IPF. This article reviews guidelines that clearly distinguish between progressive pulmonary fibrosis and IPF, provides diagnostic criteria for progressive pulmonary fibrosis in interstitial lung disease (non-IPF), and reviews the current data on the efficacy and safety of antifibrotic drugs.

**Keywords:** progressive pulmonary fibrosis, diagnostic criteria, treatment, nintedanib, pifrenidone.

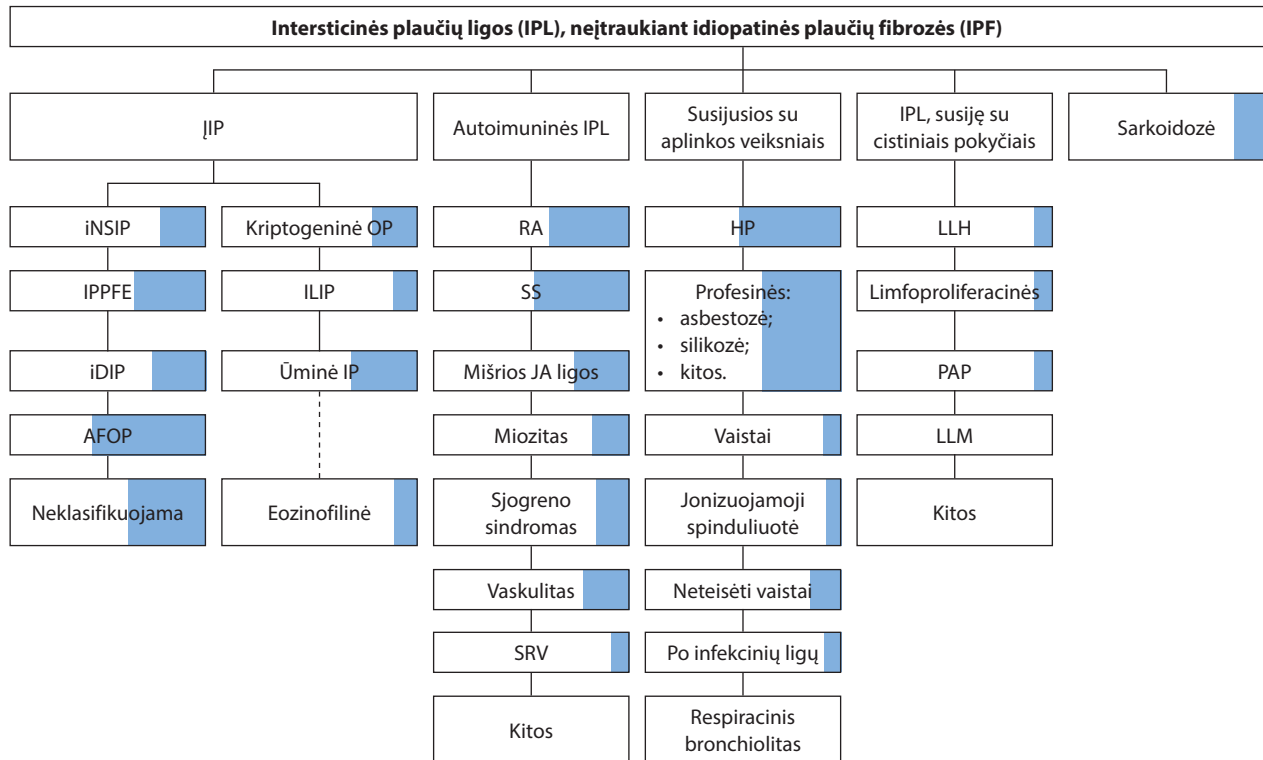
DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1241>

### IVADAS

Plaučių fibroze pasireiškia ne tik idiopatinė plaučių fibrozė (IPF), nors gydymo galimybės ilgus metus buvo galimos ir prieinamos tik sergant šia liga. Nors ligos prognozė išlieka bloga, tačiau, atsiradus priešfibrotiniams vaistams, pvz., nintedanibui, pifrenidonui, reikšmingai prailgėjo pacientų išgyvenamumas. Įvertinus atliktų klinikinių tyrimų duomenis, 2022 m. Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS), Japonijos respiratologų draugijos (angl. *Japanese Respiratory Society*, JRS) ir

Lotynų Amerikos krūtinės asociacijos (isp. *Asociacion Latinoamericana de Torax*, ALAT) klinikinės praktikos gairės papildytos ir progresuojančios plaučių fibrozės (anksčiau vadinta progresuojančia fibrozuojančia intersticine plaučių liga) terminu bei rekomendacijomis, kaip diagnozuoti ir gydyti intersticines plaučių ligas su progresuojančia plaučių fibroze, tačiau neatitinkančias IPF kriterijų. Straipsnyje apžvelgiamos rekomendacijos, kuriose atskirti progresuojančios plaučių fibrozės ir IPF terminai. Progresuojanti plaučių fibrozė nėra atskira liga ir gali pasireikšti esant daugeliui ligų, pavyzdžiui, fibrozuojančiai nespecifinei intersticinei pneumonijai,





**1 pav. Intersticinės plaučių ligos, pasireiškiančios progresuojančia plaučių fibroze**

Paryškinta sritis rodo pacientų, sergančių įvairiomis intersticinėmis plaučių ligomis, pasireiškiančiomis progresuojančia plaučių fibroze, proporciją. IPF nėra įtraukta į šią schemą, nes ji neįeina į progresuojančios plaučių fibrozės apibrėžimą. Priešfibrozinis gydymas skiriamas pacientams, sergantiems IPF. Kitoms intersticinėms plaučių ligoms (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze priešfibrozinis gydymas yra tik rekomendacinio pobūdžio. AFOB – ūminė fibrozuojanti organizuojanti pneumonija; HP – hipersensityvinis pneumonitas; iDIP – idiopatinė deskvamacinė intersticinė pneumonija; iLIP – idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija; iNSIP – idiopatinė nespecifinė pneumonija; IP – intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; IPL – intersticinė plaučių liga; IPPFE – idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastozė; IIP – įprastinė intersticinė pneumonija; JA – jungiamasis audinys; LLH – Langerhanso ląstelių histiocitozė; LLM – limfangiolejomiomatozė; OP – organizuojanti pneumonija; PAP – plaučių alveolinė proteinozė; PPF – progresuojanti plaučių fibrozė; RA – reumatoidinis artritas; SRV – sisteminė raudonoji vilkligė; SS – sisteminė sklerozė.

pleuroparenchiminei fibroelastozei, fibrozuojantiai organizuojantiai pneumonijai, deskvamacinei intersticinei pneumonijai, fibrozuojantiai su jungiamojo audinio ligomis susijusiai intersticinei plaučių ligai, fibrozuojančiam hipersensityviam pneumonitui, fibrozuojantiai intersticinei plaučių ligai, susijusiai su žalingais profesiniais veiksniais, fibrozuojantiai Langerhanso ląstelių histiocitozei, fibrozuojantiai sarkoidozei, neklasifikuotai fibrozuojantiai intersticinei plaučių ligai ir pan. (1 pav.).

## PROGRESUOJANTI PLAUČIŲ FIBROZĖ

Progresuojančios plaučių fibrozės terminas vartotinas su žinomos arba nežinomos etiologijos intersticine plaučių liga, bet ne IPF, kuriai esant radiologiškai stebima plaučių fibrozė bei per pastaruosius vienerius metus nustatomi mažiausiai du iš žemiau pateikiamų trijų kriterijų, kai nėra kito alternatyvaus paaiškinimo (1 lentelė):

- 1) progresuojantys kvėpavimo simptomai;
- 2) fiziologiniai ligos progresavimo požymiai (detalesiau skyriuje *Progresuojančios plaučių fibrozės fiziologiniai kriterijai*);
- 3) radiologiniai ligos progresavimo įrodymai (detalesiau skyriuje *Radiologiniai progresuojančios plaučių fibrozės kriterijai*).

## 1 lentelė. Progresuojančios plaučių fibrozės apibrėžimas

Pacientui, sergančiam žinomos arba nežinomos etiologijos intersticine plaučių liga (bet ne IPF), kuriai esant stebimi radiologiniai plaučių fibrozės požymiai, progresuojanti plaučių fibrozė nustatoma, kai yra bent du iš trijų kriterijų, atsiradusių per pastaruosius metus, be jokio kito paaiškinimo\*:

- 1) progresuojantys kvėpavimo simptomai;
- 2) fiziologiniai ligos progresavimo požymiai (bent vienas iš šių):
  - absoliutaus FVC sumažėjimas > 5 proc. normos per vienerius stebėsenos metus;
  - absoliutaus DLCOc sumažėjimas > 10 proc. normos per vienerius stebėsenos metus;
- 3) radiologiniai ligos progresavimo požymiai (vienas arba keli iš šių požymių):
  - padidėjęs tempimo bronchektazių ir bronchiolektazių kiekis ar sunkumas;
  - nauji matinio stiklo plotai su tempimo bronchektazėmis;
  - naujai atsiradęs smulkus retikulinis tinklas;
  - didesni ar grubesni buvę retikuliniai pokyčiai;
  - naujai susiformavęs arba prasiplėtęs korio vaizdas;
  - padidėjęs skilties tūrio praradimas.

\*Nors labai svarbu atmesti alternatyvius paaiškinimus dėl blogėjančių požymių visiems pacientams, kuriems įtariamas progresavimas, tai ypač svarbu pacientams, kuriems blogėja kvėpavimo takų simptomai ir (arba) sumažėja DLCO, atsižvelgiant į mažesnę šių savybių specifiskumą PPF, palyginus su FVC ir krūtinės ląstos kompiuterine tomografija. FVC – forsuoja gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); DLCOc – plaučių difuzinė geba (angl. *lung diffusing capacity*), koreguota pagal hemoglobino koncentraciją.

# Pulmonologija ir alergologija

Progresuojant kvėpavimo simptomams, svarbu įvertinti įvairias galimas juos sukėlusias priežastis, kurios gali būti ir nebūtinai respiracinės kilmės, išmatuoti forsuotą gyvybinę talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC) ir plaučių difuzinę gebą (angl. *lung diffusing capacity*, DLCO; koreguota pagal hemoglobino koncentraciją – DLCOc; mažiau specifiška nei FVC), įvertinti galimą fibrozės progresavimą, atliekant krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją.

Progresuojančios plaučių fibrozės kriterijai siejami tik su prognoze, tačiau nėra aišku, ar šie kriterijai tinkami kaip prognostiniai, siekiant identifikuoti asmenis, kuriems galėtų padėti priešfibrotinis gydymas. Gaires rengiantis komitetas svarstė, kurį terminą vartoti – progresuojanti fibrozuojanti intersticinė plaučių liga ar tiesiog progresuojanti plaučių fibrozė. Pasirinktas pastarasis variantas, nes: 1) ligos progresavimą lemia progresuojanti plaučių fibrozė, apimanti pokyčius ir už intersticiumo ribų; 2) ligos progresavimas sukelia į IPF panašią klinikinę eigą; 3) progresuojanti plaučių fibrozė siejasi su plačiai vartojamu „plaučių fibrozės“ terminu.

Histologiniai pokyčiai priklauso nuo pagrindinės intersticinės plaučių ligos, kuriai esant pasireiškia progresuojanti plaučių fibrozė.

## PROGRESUOJANČIOS PLAUČIŲ FIBROZĖS FIZIOLOGINIAI KRITERIJAI

Publikuotų duomenų yra nedaug. Progresuojančios plaučių fibrozės fiziologiniai kriterijai apibrėžti ekstrapoliuojant IPF sergančių pacientų duomenis, nes IPF ir progresuojančia plaučių fibroze pasireiškiančios ligos eiga ir prognozė yra panašios. Gairėse apibrėžti fiziologiniai ligos progresavimo požymiai (bent vienas iš jų), kai jų pokytis atitinka kitus duomenis, rodančius galimą fibrozės progresavimą:

- 1) absoliutaus FVC sumažėjimas > 5 proc. per vienerius stebėsenos metus;
- 2) absoliutaus DLCOc sumažėjimas > 10 proc. per vienerius stebėsenos metus.

Diskutuota ir apie nueito atstumo per 6 min. ėjimo testą, ligos paūmėjimų, stacionarinio gydymo atveju, naujai nustatytos ar progresuojančios plautinės hipertenzijos atveju, gyvenimo kokybės pokyčius – kaip apie galimus kriterijus, tačiau, įvertinus jų galimą greitą kaitą įvairiuose klinikiniuose kontekstuose, pasilikta prie FVC ir DLCOc vertinimo.

## FVC sumažėjimas

FVC yra fiziologinis parametras, dažniausiai taikomas stebint IPF sergančius pacientus ir sietinas su ligos prognoze. ATS / ERS / JTS / ALAT klinikinėse gairėse pasirinktas absoliutaus FVC sumažėjimas > 5 proc. per vienerius metus kaip ligos progresavimo kriterijus, ekstrapoliuojant iš prieinamos su IPF susijusios literatūros. Nors kai kuriuose tyrimuose plaučių

fibrozės progresavimui įvertinti naudojamas santykinis FVC pokytis, komitetas teikia pirmenybę absoliučiam pokyčiui, kuris padeda tiksliau nuspėti prastesnius rezultatus ir yra laikomas svarbiu mirtingumo, sergant IPF, rodikliu. Absoliutus FVC sumažėjimas apskaičiuojamas iš pradinio FVC vertės atimant galutinio FVC vertę, reliatyvus – kaip skirtumas tarp pradinės ir galutinės FVC vertės, padalijant iš pradinės FVC vertės.

## DLCOc sumažėjimas

Duomenys iš klinikinių tyrimų apie DLCOc vertinimą, sergant plaučių fibroze, prieštaringi – greičiausiai dėl matavimų skirtumų, naudojamų skirtingų metodų ir specifškumo trūkumo numatyti plaučių fibrozės progresavimą. Nepaisant šių apribojimų, DLCOc pokytis yra pastovus ir stiprus predikcinis mirtingumo rodiklis, sergant įvairiomis fibrozuojančiomis plaučių ligomis. Gairių komiteto sprendimas įtraukti DLCOc į progresuojančios plaučių fibrozės kriterijus yra paremtas ir tuo, kad, prieš priskiriant bet kokį DLCOc sumažėjimą progresuojančiai plaučių fibrozei, būtina atmesti alternatyvias DLCOc pablogėjimo priežastis. Reikalavimas, kad DLCOc sumažėjimas būtų siejamas su progresuojančia fibroze, įpareigoja atlikti papildomą vertinimą, paprastai įskaitant didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, kad būtų pašalintos alternatyvios DLCOc pablogėjimo priežastys. DLCOc sumažėjimas, kai nėra kito sumažėjimo paaiškinimo, gali būti progresuojančios plaučių fibrozės požymis, ypač kai jį papildo FVC sumažėjimas arba didesni fibrozės plotai, stebimi atlikus didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją. Komitetas kliniškai reikšmingą DLCOc sumažėjimą apibrėžė kaip absoliutų > 10 proc. sumažėjimą (įvertinus techninius apribojimus, turinčius įtakos šio matavimo atkuriamumui). Kaip ir FVC atveju, komitetas teikia pirmenybę absoliučiam pokyčiui, o ne santykiniam DLCOc pokyčiui. Pavyzdžiui, pacientui, kurio DLCOc yra 60 proc., absoliutus sumažėjimas ir ligos progresavimas būtų DLCOc pasiekus ≤ 50 proc. (taip absoliutus sumažėjimas būtų > 10 proc.), vertinant reliatyvų sumažėjimą, ligos progresavimas būtų įtariamas, kai DLCOc pasiektų 54 proc. arba mažiau (santykinis > 10 proc. sumažėjimas).

Nėra apibrėžtų rekomendacijų, kaip dažnai vertinti FVC ir DLCOc, siekiant identifikuoti ligos progresavimą. Skirtingų šaltinių duomenimis, varijuoja nuo 3 iki 6 mėn. Sprendimas gali būti priimamas individualiai, vertinant pagal paciento ligos simptomus ir eigą.

## RADIOLOGINIAI PROGRESUOJANČIOS PLAUČIŲ FIBROZĖS KRITERIJAI

Fibrozės progresavimas įtariamas kliniškai, vertinamas ne tik fiziologiniais, bet svarbiausia – vaizdiniais

tyrimais, remiantis kokių plaučių plotą pažeidė fibrozė. Šiuo tikslu atliekamas didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas, kuris pradžioje informatyvus, vertinant pradinius pokyčius, o dinamikoje – vertinant ligos eigą.

Didesnis plaučių audinio su fibrozės požymiais plotas rodo ligos progresavimą. Taip pat plaučių fibrozės progresavimo požymiai yra tempimo bronchektazės ir bronchiolektazės, nauji matinio stiklo plotai su tempimo bronchektazėmis, smulkūs retikuliniai pokyčiai, grubesni buvę retikuliniai pokyčiai, naujai susiformavęs arba prasiplėtęs korio vaizdas, padidėjęs skilties tūrio praradimas (pavyzdys pateikiamas 2 pav.).

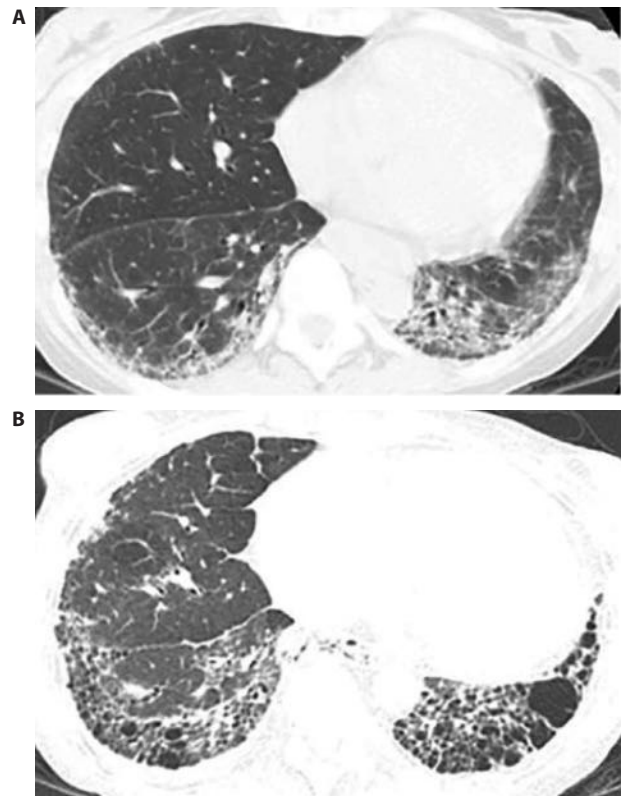
Progresuojant IPF, didėja plotai su įprastinei intersticinei pneumonijai būdingais pokyčiais. Taip pat įprastai stebimas ir didėjantis korio cistų dydis bei jų skaičius. Tempimo bronhektazių ir bronchiolektazių daugėjimas yra svarbus ir nepriklausomas IPF mirtingumo rodiklis. Kai yra kitų intersticinių plaučių ligų, ne IPF, jų progresavimo modelis gali būti įvairus, pvz., matinį stiklą gali keisti retikuliniai pokyčiai, kurie gali virsti korium ir (arba) gali padaugėti tempimo bronhektazių ir bronchiolektazių. Pokyčiai, sergant nespecifine intersticine pneumonija, gali progresuoti ir virsti į įprastinę intersticinę pneumoniją panašius kompiuterinės tomografijos pokyčius, taip pat formuojančius korio vaizdą.

Kaip dažnai reikėtų atlikti didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, siekiant nustatyti ligos progresavimą, nežinoma. Riboti duomenys rodo, kad pacientams, sergantiems, pvz., sisteminė skleroze, ir esant stabiliai plaučių funkcijai, didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją būtų tikslinga kartoti kas 12–24 mėn.

Sunku prognozuoti, kokiai daliai pacientų, sergančių intersticine plaučių liga, kita nei IPF, išsivystys progresuojanti plaučių fibrozė. Kai kurie pokyčiai didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrime gali padėti prognozuoti ligos progresavimą. Pavyzdžiui, jei pacientui jau yra nustatyti tokie radiologiniai plaučių pokyčiai, kaip korio vaizdas ir tempimo bronchektazės, kas yra siejama su bloga prognoze, tai besiplečiantys fibrozės pažeisti plotai prognozuoja didesnę mirtingumą nuo IPF, su reumatoidiniu artritu ar sisteminė skleroze susijusios intersticinės plaučių ligos, fibrozuojančio hipersensitivityvinio pneumonito, plaučių sarkoidozės, neklasifikuojamos intersticinės plaučių ligos.

Tam tikrais atvejais plaučių fibrozės pokyčiai plaučiuose aptinkami atsitiktinai, atliekant kitus tyrimus. Visais atvejais radiologiniai pokyčiai turi būti derinami su histologiniais pokyčiais.

Vertinant radiologinius pokyčius dinamikoje, per 4–6 metus mažiausiai 40 proc. atvejų fibrozės pokyčiai progresuoja.



**2 pav. Progresuojanti plaučių fibrozė dėl fibrozuojančios nespecifinės intersticinės pneumonijos**

A) 45 metų moters, sergančios sklerodermija, kompiuterinė tomografija: apatinėse plaučių dalyse subpleuraliai išreikšti retikuliniai pokyčiai ir matinio stiklo plotai, būdingi nespecifinei intersticinei pneumonijai; B) po devynerių metų fibrozė progresuoja: plečiasi retikuliniai pokyčiai, daugėja tempimo bronhektazių, retikulinius pokyčius keičia korio vaizdas. Abipus pleurose stebimas nedidelis skysčio kiekis.

## **ĮRODYMAIS PAGRĮSTOS REKOMENDACIJOS GYDYTI PROGRESUOJANČIĄ PLAUČIŲ FIBROZĘ, KAI TAI YRA NE IPF**

Nustačius IPF ir plaučių fibrozę, skiriami patvirtinti ligos gydymui priešfibrotiniai vaistai – nintedanibas arba pifrenidonas. Nustačius progresuojančią plaučių fibrozę ir sergant intersticine plaučių liga, kita nei IPF, duomenys yra riboti ir palankesni, gydant nintedanibu. Išsamesni tyrimai ateityje gali papildyti esamas žinias iš prieinamų klinikinių tyrimų ir gydymo rekomendacijas keisti. Žemiau pateikiami nintedanibo ir pifrenidono veiksmingumo ir saugumo duomenys, gydant progresuojančią plaučių fibrozę (nesant IPF).

### **Nintedanibo duomenys**

Nintedanibą rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra progresuojanti plaučių fibrozė ir buvo nesėkmingas standartinis fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos (ne IPF) gydymas (sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo). Tikslingi tęstiniai tyrimai, siekiant išsamiau vertinti jo veiksmingumą ir saugumą, gydant intersticines plaučių ligas (ne IPF), pasireiškiančias progresuojančia plaučių fibroze. Nintedanibas yra priešfibrotinis vaistas, kuris lėtina ligos progresavimą, sergant IPF. Tai geriamasis intraląsteli-



# Pulmonologija ir alergologija

nis tirozino kinazės inhibitorius, veikiantis fibrogenzės patogenetinius kelius. Sisteminė duomenų analizė, pateikiant rekomendacijas, vertinta iš vieno atsitiktinių imčių tyrimo ir vienos aposteriorinės (angl. *post-hoc*) analizės. Atsitiktinių imčių tyrime INBUILD analizuoti 663 pacientų, sergančių progresuojančia plaučių fibroze, duomenys. Tiriamieji atsitiktine tvarka buvo priskirti vartoti nintedanibą ir gydyti 52 sav. Aposteriorinėje analizėje buvo lyginamas nintedanibo ir placebo poveikis atskiriems intersticinių plaučių ligų, kurioms esant pasireiškė progresuojanti plaučių fibrozė, tipams. INBUILD tyrime FVC sumažėjo visiems pacientams, tiek vartojusiems nintedanibą, tiek placebo, tačiau vidutinis metinis sumažėjimas (107 ml) buvo žymiai mažesnis nintedanibo grupėje ir nintedanibas fibrozės progresavimo riziką sumažino 2,4 karto. Skirtumas tarp metinio FVC sumažėjimo, skiriant nintedanibą ir placebo pacientams, kuriems radiologiškai patvirtinta įprastinė intersticinė pneumonija, buvo 128 ml per metus, o pacientams, kuriems radiologiniai pokyčiai buvo kiti nei įprastinė intersticinė pneumonija – 75,3 ml per metus. Nintedanibas sumažino intersticinės plaučių ligos progresavimo riziką 2,3 karto tarp pacientų, kuriems buvo radiologinis įprastinės intersticinės pneumonijos modelis, tačiau reikšmingo skirtumo nenustatyta pacientams, kurie neturėjo įprastinės intersticinės pneumonijos. Pastebėta, kad pacientų, sergančių progresuojančia plaučių fibroze ir vartojusių nintedanibą, FVC per metus sumažėjo mažiau, jei jų pagrindinė intersticinė plaučių liga buvo susijusi su jungiamojo audinio liga (106,2 ml per metus mažiau, tirta  $n = 147$ ), fibrozuojanti nespecifinė intersticinė pneumonija (141,7 ml per metus mažiau, tirta  $n = 125$ ) arba fibrozuojanti profesinė plaučių liga (252,8 ml per metus mažiau, tirta  $n = 39$ ). INBUILD tyrime nenustatyta reikšmingų mirštamumo dėl visų priežasčių skirtumo.

Vertinant nepageidaujamas reakcijas, skiriant nintedanibą, dominavo dažnesnės virškinamojo trakto nepageidaujamos reakcijos: pilvo skausmas (4,2 karto), pykinimas (3,1 karto), vėmimas (3,6 karto), viduriavimas (2,8 karto), anoreksija (2,8 karto), svorio kritimas (3,7 karto), padidėjęs aspartataminotransferazės (3,2 karto) ir alanino aminotransferazės (3,6 karto) aktyvumas. Buvo atvejų, dėl kurių reikėjo mažinti vaisto dozę arba vaistą nutraukti. Nepageidaujamos reakcijos nesusiję su radiologinės įprastinės intersticinės pneumonijos buvimu, nepriklausė ir nuo pagrindinės intersticinės plaučių ligos tipo.

Priešfibrotinių vaistų skyrimo, sergant intersticinėmis plaučių ligomis (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze, įrodymų nėra daug. Ekspertai, teikdami rekomendacijas, remiasi turimais tyrimais, kurie rodo lėtesnį FVC mažėjimą ir toleruotiną nepageidaujamų reakcijų profilį, kai, nutraukus vaistų vartojimą, nepa-

geidaujamos reakcijos regresuoja. Vis tik visais atvejais priešfibrotinių vaistų skyrimas turi būti vertinamas individualiai.

Tikėtina, kad gydymo priešfibrotiniais vaistais poveikis ateityje gali skirtis, priklausomai nuo pagrindinės intersticinės plaučių ligos tipo, tačiau kol kas nėra pakankamai duomenų tokiems spėjimams pagrįsti.

## **Pirfenidonas**

Pirfenidonas – yra geriamasis priešfibrotinis vaistas, turintis priešuždegiminį, antioksidacinį ir antiproliferacinį poveikį, skiriamas gydant IPF. Rekomenduojama toliau tirti pirfenidono veiksmingumą ir saugumą gydyti intersticines plaučių ligas (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze. Atliekant analizę, rasti du atsitiktinių imčių tyrimai, kurių metu vertintas pirfenidono skyrimas pacientams, sergantiems intersticine plaučių liga (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze. Viename tyrimų, kuriame dalyvavo neklasifikuojama intersticinė plaučių liga sergantys pacientai, atsitiktine tvarka 253 pacientams skirtas gydymas pirfenidonu arba placebo. Jie buvo stebimi 24 sav. Kitame tyrime (RELIEF) atsitiktine tvarka 127 pacientams, sergantiems progresuojančia plaučių fibroze, skirtas gydymas pirfenidonu arba placebo; jie stebėti 48 sav. Šiame tyrime dalyvavo pacientai, sergantys lėtiniu hipersensyviu pneumonitu, su jungiamojo audinio liga susijusia intersticine plaučių liga, nespecifine intersticine pneumonija ir asbestozės sukelta plaučių fibroze. Tyrimas buvo anksti nutrauktas dėl per mažo įtraukimo, tačiau, vertinant turimus duomenis, šie buvo palankūs pirfenidonui. Apibendrinus atliktus tyrimus, metaanalizė parodė, kad per 24 sav. gydymo pirfenidonas sumažino FVC kritimą 100 ml, 2,3 proc. Pirfenidoną skiriant pacientams, kurie serga neklasifikuota intersticine plaučių liga, 1,6 karto sumažėjo tikimybė, kad FVC sumažės 0,5 proc., ir 1,9 karto, kad FVC sumažės 0,10 proc. Tačiau nenustatyta statistiškai reikšmingo išgyvenamumo be ligos progresavimo skirtumo. RELIEF tyrime, skiriant pirfenidoną, pastebėti FEV<sub>1</sub> ir bendrosios plaučių talpos pokyčiai, tačiau jie nebuvo statistiškai reikšmingi. RELIEF tyrimo duomenys parodė, kad pirfenidonas sumažino vidutinio DLCOc sumažėjimą 0,40 mmol/kPa/min., o pirfenidono poveikį neklasifikuotoms intersticinėms ligoms su progresuojančia plaučių fibroze vertinęs tyrimas rado, kad asmenims, vartojusiems pirfenidoną, DLCOc sumažėjimo rizika nuo 0,15 proc. buvo 3,7 karto mažesnė, tačiau statistinis reikšmingumas nepasiektas. Abiejuose tyrimuose kvėpavimo simptomai nepakito, vertinant šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, Lesterio kosulio klausimyną, Kalifornijos universiteto San Diego dusulio klausimyną arba Vizualinę analoginę kosulio skalę. Pirfenidonas padidino virškinamojo trakto diskomforto riziką 1,8 karto, jautrumą šviesai – 4,9 karto. Pirfenidonas pa-

didino bet kokių nepageidaujamų reakcijų riziką 1,2 karto ir su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką 1,5 karto.

## IŠVADOS

Progresuojanti plaučių fibrozė nėra atskira liga. Tai terminas, vienijantis intersticines plaučių ligas (ne IPF), kurioms esant stebima progresuojanti plaučių fibrozė. Tarptautinis daugiadisciplinis ekspertų komitetas aprašė fiziologinius ir radiologinius progresuojančios plaučių fibrozės kriterijus bei pateikė juos 2022 m. rekomendacijose. Nėra apibrėžtų rekomendacijų, kaip dažnai atlikti tyrimus, siekiant laiku nustatyti ligos progresavimą, tai dažnu atveju priklauso nuo simptomų ir ligos eigos. Dažnesniu atveju, siekiant laiku diagnozuoti ligos progresavimą, rekomenduojama vertinti FVC ir DLCOc kas 3–6 mėn., o skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją atlikti kas 12–24 mėn. Nors duomenų nėra daug, tačiau priešfibrotinis gydymas, kuris skiriamas esant IPF,

rodo gerus rezultatus ir sergant intersticine plaučių liga (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze. Šiuo metu yra daugiau duomenų su nintedanibu, lyginant su pirfenidonu. Vertinant atliktus tyrimus, suformuluota sąlyginė rekomendacija skirti nintedanibą gydyti progresuojančią plaučių fibrozę pacientams. Pirfenidonui tokia rekomendacija nesuteikta, reikalingi tolesni tyrimai. Rekomendacijos yra tik patarimo pobūdžio ir kiekvienas atvejis turi būti vertinamas individualiai. Išsamesni, tęstiniai tyrimai suteiktų daugiau informacijos apie priešfibrotinių vaistų veiksmingumą ir saugumą, gydant intersticines plaučių ligas (ne IPF) su progresuojančia plaučių fibroze.

SC-LT-00656

*Parengta remiantis Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(9):e18-47.*

## Skubioji pagalba vaikams astmos paūmėjimo metu

ACUTE ASTHMA EXACERBATION. TREATMENT IN A PEDIATRIC EMERGENCY  
DEPARTMENT

LINA JANKAUSKAITĖ<sup>1,2</sup>, URTĖ ONIŪNAITĖ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LSMU MA Medicinos fakultetas, <sup>2</sup>LSMU MA Vaikų ligų klinika

**Santrauka.** Astma vaikų amžiuje yra viena dažniausių lėtinių uždegiminių kvėpavimo takų ligų. Astmos paūmėjimas – tai staigus astmos simptomų paūmėjimas, kuris neretai sukelia respiracinį distresą. Dažnai įprastas gydymas astmos paūmėjimo metu gali būti neveiksmingas, todėl tokiu atveju vaikai kreipiasi į vaikų skubiosios pagalbos skyrių. Pagrindiniai astmos paūmėjimo veiksniai yra įvairūs. Virusinės kvėpavimo takų infekcijos – vienos dažniausių provokacinių veiksnių. Kiti veiksniai: alergenai, oro užterštumas, rūkymas, bloga astmos kontrolė. Astmos paūmėjimo metu pagalbos eiga – greitas ir objektyvus simptomų įvertinimas bei tiksli diferencinė diagnostika, tinkamai skirtas medikamentinis gydymas ir gyvybinių funkcijų užtikrinimas, siekiant pagerinti oksigenaciją, sumažinti respiracinio distreso simptomus bei ligos atkryčio riziką, būklės vertinimas dinamikoje, pagalbos teikimas pagal stebimą būklę, tolesnio gydymo plano sudarymas. Pagrindiniai astmos paūmėjimo gydymo principai: hipoksemijos korekcija, bronchospazmo sumažinimas, kvėpavimo takų uždegimo valdymas, būklės vertinimas dinamikoje, tolesnio gydymo stacionare indikacijų vertinimas, kitas gydymas (pvz., antipiretikai, pakankamo skysčių kiekio užtikrinimas), tolesnių paciento veiksmų planas. Po astmos paūmėjimo pacientą išleidžiant į namus, būtina suformuluoti aiškias ir tikslias tolesnes rekomendacijas, ką ir kaip vartoti namuose, kada kreiptis į šeimos gydytoją arba gydytoją specialistą.

**Reikšminiai žodžiai:** astmos paūmėjimas, vaikai, skubioji pagalba.

**Summary.** Asthma is one of the most common chronic inflammatory respiratory diseases in childhood. Asthma exacerbation is a sudden flare-up of asthma symptoms, often resulting in respiratory distress (RD). Often, conventional treatment can be ineffective during an asthma exacerbation, so children are often referred to a pediatric emergency department. There are various underlying factors for asthma exacerbations. Viral respiratory infections are among the most common provoking factors. Other factors include allergens, air pollution, smoking, and poor asthma control. The main elements of the asthma exacerbation care pathway are rapid and objective assessment of symptoms and accurate differential diagnosis; appropriately prescribed medication and life support to improve oxygenation, reduce symptoms of RD and the risk of relapse; assessment of the condition in a dynamic manner, provision of care according to the observed condition; and development of a treatment plan. Basic management of asthma exacerbations: correction of hypoxemia; reduction of bronchospasm; management of airway inflammation: assessment of the condition dynamically; assessment of indications for further inpatient treatment; other treatments: antipyretics, ensuring adequate fluid intake; follow-up plan for the patient. Clear and precise follow-up recommendations should be formulated at the time of discharge home after an asthma exacerbation, both in terms of what the patient should take at home and how and when to contact the family physician or specialist.

**Keywords:** asthma exacerbation, child, emergency medicine.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1242>

### IVADAS

Astma – vaikų amžiuje dažna, lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, susijusi su kvėpavimo takų obstrukcija ir padidėjusiu kvėpavimo takų reaktyvumu įvairiems dirgikliams. Dažniausiai pasireiškia vaikams, vyresniems nei 12 mėn., būdingi simptomai: pasikartojantys dusulio, švokštimo, spaudimo jausmo krūtinėje epizodai, kosulys [1].

Astmos paūmėjimas – staigus astmos simptomų paūmėjimas, kuris neretai sukelia respiracinį distresą (RD), netgi pavojų gyvybei. Dažniausiai astmos paū-

mėjimą sukelia virusinės kvėpavimo takų infekcijos arba vartojamas astmos gydymas [1].

Astmos paūmėjimo metu įprastas skirtas gydymas gali būti be atsako. Dėl šios priežasties ši būklė yra dažna vaikų kreipimosi į vaikų skubiosios pagalbos skyrių (VSPS) priežastis. Europoje net iki 36 proc. neplanuotų vizitų į VSPS yra dėl astmos paūmėjimo. Bendrai praleistų dienų skaičius dėl astmos arba su ja susijusio paūmėjimo skaičius pasaulyje pabrėžia svarbą kalbėti apie šios ligos eigą ir paūmėjimus [2]. Siekiant geresnės ligos eigos, svarbu kiek įmanoma anksčiau suvaldyti astmos paūmėjimus [3, 4].



## PAGRINDINIAI ASTMOS PAŪMĖJIMĄ SUKELIANTYS VEIKSNIAI

Tyrimai rodo, kad iki 85 proc. mokyklinio amžiaus vaikų ir 50 proc. suaugusiųjų astmos paūmėjimo simptomus sukelia virusinės kvėpavimo takų infekcijos [5, 6]. Keletas tyrimų parodė, kad astma sergantys pacientai yra imlesni virusinėms kvėpavimo takų infekcijoms, ypač dėl mažesnės interferonų gamybos kvėpavimo takuose bei dėl epitelio pažeidimo [7, 8]. Žmogaus rinovirusai (hRV) – tai vieni dažniausių virusų, sąlygojantys astmos paūmėjimą [9]. Didesnis hRV infekcijų dažnis rugsėjo–gruodžio mėn. ir pavasarį koreliuoja su hospitalizacijos dėl astmos paūmėjimu skaičiumi [9, 10]. Įsijautrinimas įvairiems alergenams (dulkių erkių, gyvūnų, pelėsio ir kt.) net dukart padidina astmos paūmėjimo riziką [11]. Kiti veiksniai, tokie kaip sportas, oro užterštumas, dūmai (gaisro), pasyvus arba aktyvus rūkymas, eteriniai aliejai taip pat gali sukelti astmos paūmėjimą. Labai svarbu prisiminti, kad net 70 proc. skubių vizitų dėl astmos paūmėjimų bus susiję su netinkamu medikamentų vartojimu (vartojimas ne per tarpinę, vartojimas netinkamomis dozėmis, netinkamas medikamentas ir kt.) [12, 13].

## ASTMOS PAŪMĖJIMO VALDYMAS VAIKŲ SKUBIOSIOS PAGALBOS SKYRIUJE

Susidūrus su astmos paūmėjimu, pagalba turėtų būti suteikiama šia eiga:

1. Greitas ir objektyvus simptomų įvertinimas bei tiksli diferencinė diagnostika.
2. Tinkamai skirtas medikamentinis gydymas ir gyvybinių funkcijų užtikrinimas, siekiant pagerinti oksigenaciją, sumažinti RD simptomus bei ligos atkryčio riziką.
3. Būklės vertinimas dinamikoje, pagalbos teikimas pagal stebimą būklę.
4. Tolesnio gydymo plano sudarymas.

### 1. Greitas ir objektyvus simptomų įvertinimas bei tiksli diferencinė diagnostika

Adekvaciai pagalbos suteikimui labai svarbu tinkamai įvertinti esamą paciento būklę bei diferencijuoti galimas simptomų priežastis. Vertinant būklę, kai pasireiškia ūminis kvėpavimo sutrikimas arba net nepakankamumas, svarbu įvertinti:

- RD ir kvėpavimo takų obstrukcijos simptomus bei gyvybinius rodiklius. Pastebėta, jog periferinio kraujo prisotinimas deguonimi ( $SpO_2$ )  $\leq 92$  proc. susijęs su didesniu mirtingumu ir nesėkmingu būklės valdymu VSPS [14]. Tačiau, ar  $SpO_2$  yra pakankamas rodiklis vertinti atsaką į gydymą VSPS? Yra

duomenų, kad ligininės sąlygomis  $SpO_2 < 91$  proc. yra susijęs su didesne tikimybe, kad pacientui reikės bronchus plečiamųjų vaistų ilgiau nei 4 val. Jei  $SpO_2$  yra  $< 89$  proc. – nustatyta sąsaja su bronchus plečiamuoju vaistų poreikiu ilgiau nei 12 val. Tačiau būtina įvertinti, ar sumažėjusi saturacija yra ne dėl hipoksijos, o dėl padidėjusios gleivių gamybos (padės padėties pakeitimas) [15, 16].

- Objektyvios būklės įvertinimas, atkreipiant dėmesį į kvėpavimo takų obstrukciją. Būklei vertinti galima naudoti *Paediatric Respiratory Assessment Measure* (PRAM) skaičiuoklę (1 lentelė), kuri padeda nustatyti ligos sunkumą, vertinant  $SpO_2$ , pagalbinių kvėpavimo raumenų darbą, oro patekimą į plaučius, švokštimą. Eggink ir bendraautorai pastebėjo bei aprašė šios skalės pranašumą, vertinant kvėpavimo sutrikimu besiskundžiantį vaiką [17].
- Papildomai galima įvertinti: nosies sparnelių virpėjimą, sumažėjusį aktyvumą (sunkiau maitinti, apsunkintas kalbėjimas), cerebrinės hipoksemijos požymius dėl kvėpavimo nepakankamumo (van gumas, sujaudinimas, sumišimas).
- Jei  $SpO_2$  yra mažiau nei 92 proc. ir pasireiškia bent vienas iš būdingų požymių („nebylūs plaučiai“, „menkos“ kvėpavimo pastangos, sujaudinimas, sutrikusi sąmonė arba cianozė), tai indikuoja, kad

1 lentelė. PRAM (astmos sunkumo laipsnio skaičiuoklė)

PRAM skalė		Balai	
$SpO_2$	$\geq 95$ proc.	0	
	92–94 proc.	1	
	$< 92$ proc.	2	
Suprasternalinės retrakcijos	Yra	2	
	Nėra	0	
Papildomų kvėpavimo raumenų dalyvavimas kvėpavime	Yra	2	
	Normalus	0	
	Nėra	0	
Plaučių auskultacijos duomenys <sup>(1)</sup>	Normalūs	0	
	Susilpnėjęs kvėpavimas ties baze	1	
	Susilpnėjęs kvėpavimas ties baze ir viršūne	2	
	Minimalūs arba jokių kvėpavimo garsų	3	
Švokštimas <sup>(2)</sup>	Nėra	0	
	Tik ekspiracinis	1	
	Inspiracinis $\pm$ ekspiracinis	2	
	Girdimas be stetoskopo arba „nebylūs plaučiai“	3	
<b>Balai</b>	0–3	4–7	8–12
<b>Sunkumas</b>	Lengvas	Vidutinis	Sunkus

PRAM – priemonė, skirta vertinti vaikų kvėpavimo sistemą;  $SpO_2$  – periferinio kraujo prisotinimas deguonimi.

# Pulmonologija ir alergologija

būklė yra gyvybei pavojinga ir pagalba turi būti neatidėliotina teikiama vaikų intensyvosios terapijos skyriuje (VITS).

- Svarbu išsiaiškinti paciento ligos bei gyvenimo istoriją:
- Kada paskutinį kartą buvo astmos paūmėjimas? Koks paūmėjimų dažnis?
- Ar pacientas buvo intubuotas, gydytas VITS?
- Kiek per pastaruosius metus buvo apsilankymų VSPS ar hospitalizacijų dėl astmos?
- Ar astma progresuoja, nepaisant gliukokortikoidų vartojimo?
- Ar per pastarąjį mėnesį suvartota  $\geq 1$  salbutamolio flakonėlių?
- Ar skirtas ir taikomas tinkamas astmos gydymas?
- Lėtinės ligos, turinčios įtakos astmai.
- Labai svarbūs ir psichosocialiniai aspektai.

Jei yra šių rizikos veiksnių, reikalingas agresyvesnis gydymas, patartina apsvarstyti ir hospitalizavimo poreikį.

- Plaučių funkcija tiriama, atliekant didžiausios iškvėpimo srovės (PEF) matavimą (PEF-metriją), spirometriją. Tai naudingas tyrimas objektyviai įvertinti kvėpavimo takų obstrukciją. Jei galima, PEF ir forsuoatą iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę ( $FEV_1$ ) reikėtų įvertinti per pirmą valandą nuo gydymo pradžios (žinoma, tai dažnai neįmanoma dėl paciento būklės: vidutinio sunkumo, sunkios astmos paūmėjimo metu arba gyvybei pavojingos būklės metu) [3].  $FEV_1 > 80$  proc. – norma,  $> 70$  proc. – lengvas paūmėjimas,  $50\text{--}70$  proc. – vidutinis,  $< 50$  proc. – sunkus. Šio tyrimo atlikimas bei vertinimas apsunkintas vaikams iki šešerių metų amžiaus. Taip pat astmos paūmėjimo kreipimosi metu į VSPS gali būti neatliekamas.
- Papildomi tyrimai **nerekomenduotini**.
  - Būdingam astmos paūmėjimui krūtinės ląstos rentgenograma nėra rekomenduotina. Vis tik, jei pacientai skundžiasi stipriu krūtinės skausmu, užsitęsusi karščiavimu, hipoksemija, išklauso ma išliekanti asimetrija auskultacijos metu ar būklė negerėja po suteikto adekvataus gydymo, tyrimas gali būti naudingas, siekiant atmesti komplikacijas (pneumotoraksą, pneumoniją) arba kitas patologijas (svetimkūnį kvėpavimo takuose, širdies nepakankamumą). Svarbu paminėti, jog krūtinės ląstos rentgenogramos atlikimas didina klaidingą pneumonijos diagnostikos riziką, nes, pasireiškus astmos paūmėjimui, krūtinės ląstos rentgenogramoje gali būti stebimi į pneumoniją panašūs pokyčiai [18].
  - Įprastas kraujo dujų tyrimas taip pat nerekomenduojamas. Rekomenduojamas tik tada, jei nestebima klinikinio pagerėjimo po suteikto agresyvaus medikamentinio gydymo. Norma-

lus kapiliarinis anglies dioksido ( $CO_2$ ) slėgis, nepaisant besitęsiančio RD, perspėtų apie prasideantį kvėpavimo nepakankamumą.

## 2. *Medikamentinis gydymas*

Astmos paūmėjimo gydymas:

- Hipoksemijos korekcija.
- Bronchospazmo sumažinimas:
  - Bronchus plečiamųjų vaistų skyrimas (įkvėpiamieji trumpo veikimo beta-2 agonistai  $\pm$  ipratropio bromidas).
- Kvėpavimo takų uždegimo valdymas:
  - Gliukokortikoidai.
- Būklės vertinimas dinamikoje.
- Tolesnio gydymo stacionare indikacijų vertinimas.
- Kitas gydymas: antipiretikai, pakankamo skysčių kiekio užtikrinimas.
- Tolesnių paciento veiksmų planas.

Gydymas turėtų būti suteiktas nedelsiant po būklės įvertinimo. Svarbu, jog paciento gyvybiniai rodikliai būtų stebimi nuolat. Pacientams, kurie turi sunkaus kvėpavimo nepakankamumo požymių, turi būti užtikrinta ABC (angl. *airway-breathing-circulation*, liet. kvėpavimo takai, kvėpavimas, cirkuliacija) [19–21]. Norint tai užtikrinti, gydymo įstaigoje turi būti tam pasirengęs personalas, reikalingos priemonės.

Gydymo algoritmas pateikiamas schemoje (1 pav.):

- *Dequonis*. Hipoksemija ( $SpO_2 < 92$  proc.) turi būti koreguojama, tiekiant papildomą drėkintą deguonį per veido kaukę arba nosines kaniules, tikslinis  $SpO_2 \geq 93\text{--}95$  proc. (6–11 metų vaikams – 94–98 proc.) [22]. Būtina prisiminti, kad hiperoksija gali sąlygoti tūrio sumažėjimą alveolėse ir kolapsą (atelektazę). Kai paciento būklė stabilizuojama, papildomo deguonies tiekimas nėra indikuotinas [3, 23].
- *Trumpo veikimo beta-2 agonistai (salbutamolius)*. Dozės, skyrimo dažnis priklauso nuo astmos paūmėjimo sunkumo bei atsako į skirtą gydymą. Dozuotės pateikiamos 2 lentelėje. Įprastai salbutamolį rekomenduojama skirti per inhaliatorių, tačiau jei astmos paūmėjimas sunkus, rekomenduotina nuolatinė salbutamolio inhaliacija nabulaizeriu (sukelia prailgintą bronchodilatacinį poveikį, lyginant su protarpine inhaliacija [1, 21, 24]). Paskutinė Kochrano analizė nurodė, kad nesvarbu, ar salbutamolis buvo skirtas per tarpinę, ar nebulaizeriu, skirtumo tarp hospitalizavimo dažnio, plaučių funkcijos rodiklių arba saturacijos nebuvo. Tačiau išryškėjo skirtumas tarp salbutamolio nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo dažnio. Salbutamolio nepageidaujamų reakcijų: tachikardija, hiperglikemija, hipokalemija, laktatų padidėjimas kraujyje, jei vartojamos netinkamos salbutamolio dozės, sukeliančios kompensatorinę hiperventiliaciją. Minėtos analizės metu, taikant nebulizuotą salbutamolį, nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo mažesnis [25].

# Pulmonologija ir alergologija

<b>PIRMINIS ĮVERTINIMAS</b> (gyvybiniai rodikliai, PRAM, objektyvi būklė, ligos istorija)		
Lengva (PRAM 0–3 b.)	Vidutinė (PRAM 4–7 b.)	Sunki (PRAM 8–12 b.)
SpO <sub>2</sub> palaikyti ≥ 92 proc.		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Salbutamolis kas 20 min. (pirmą valandą).</li> <li>Apsvarstyti gliukokortikoidų skyrimą, vaikams su didele sunkios astmos rizika arba nestebint salbutamolio poveikio).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patogi paciento padėtis, ramybė.</li> <li>Salbutamolis kas 20 min. (pirmą valandą).</li> <li>Jei PRAM 6–7 b. – apsvaustyti ipratropio bromido pridėjimą prie pirmų 3 salbutamolio įkvėpimų.</li> <li>Gliukokortikoidai p/o.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patogi paciento padėtis, ramybė.</li> <li>Salbutamolis su ipratropio bromidu, kas 20 min. 3 k.</li> <li>Gliukokortikoidai p/o.</li> <li><b>Jei PRAM 11–12 b. arba nėra atsako į gydymą:</b></li> <li>Kardiopulmoninės sistemos stebėseną.</li> <li>1–2 į/v katetriai.</li> <li>Nuolatinė salbutamolio ir ipratropio bromido inhaliacija nabulaizeriu pirmas 60 min.</li> <li>į/v gliukokortikoidai.</li> <li>į/v magnio sulfatas.</li> <li>Krūtinės ląstos rentgenograma, kraujo dujų tyrimas.</li> <li>Susisiekti su VITS.</li> </ul>
<b>PAKARTOTINIS ĮVERTINIMAS (2 gydymo val.)</b> (gyvybiniai rodikliai, PRAM)		
Lengva (PRAM 0–3 b.)	Vidutinė (PRAM 4–7 b.)	Sunki (PRAM 8–12 b.)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Svarstyti dėl išleidimo namo, jei PRAM 0–3 b. išlieka 1–2 val. po paskutinio skirto medikamento.</li> <li>Salbutamolis (nuo 4–10 įpurškimų kas 3–4 val., iki 6–10 įpurškimų kas 1–2 val. vaikams nuo 6 metų; 2–3 įpuškimai/val. vaikams, jaunesniems nei 5 metai).</li> <li>Sudaryti tolesnio ambulatorinio gydymo planą.</li> <li>Svarstyti dėl gliukokortikoidų p/o skyrimo namie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salbutamolis (nuo 4–10 įpurškimų kas 3–4 val., iki 6–10 įpurškimų kas 1–2 val. vaikams nuo 6 metų; 2–3 įpuškimai/val. vaikams, jaunesniems nei 5 metai).</li> <li>Jei PRAM 6–7 b. – apsvaustyti ipratropio bromido kas 30 min., pridėdant prie pirmų 3 salbutamolio įpurškimų, jei neduota per pirmą valandą.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nieko neduoti p/o.</li> <li>Salbutamolis kas 20 min. 3 k.</li> <li>Ipratropio bromidas kas 20 min. 3 k., jei dar neduota.</li> <li>Planuoti hospitalizaciją.</li> <li><b>Jei PRAM 11–12 b., nėra atsako į gydymą:</b></li> <li>Organizuoti hospitalizavimą VITS.</li> </ul>
<b>PAKARTOTINIS ĮVERTINIMAS (4 val. po gliukokortikoidų)</b> (gyvybiniai rodikliai, PRAM)		
Lengva (PRAM 0–3 b.)	Vidutinė (PRAM 4–7 b.)	Sunki (PRAM 8–12 b.)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Svarstyti dėl išleidimo namo, jei PRAM 0–3 b. išlieka 1–2 val. po paskutinio skirto medikamento.</li> <li>Sudaryti tolesnio ambulatorinio gydymo planą.</li> <li>Svarstyti dėl gliukokortikoidų p/o skyrimo namie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tęsti skirtą gydymą.</li> <li>Jei būklė negerėja, svarstyti apie hospitalizavimą.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nieko neduoti p/o.</li> <li>Tęsti skirtą gydymą.</li> <li>Organizuoti hospitalizavimą VITS.</li> </ul>

## 1 pav. Pirminio įvertinimo schema

į/v – į veną; p/o – geriamoji forma; PRAM – priemonė, skirta vertinti vaikų kvėpavimo sistemą; SpO<sub>2</sub> – periferinio kraujo prisotinimas deguonimi; VITS – vaikų intensyvios terapijos skyrius.

- Ipratropio bromidas.* Turėtų būti vartojamas papildomai kartu su salbutamolio inhaliacijomis kaip adjuvantas vidutinio sunkumo arba sunkiam astmos paūmėjimui. Pastebėta, jog kartu vartojamas ipratropio bromidas sumažina hospitalizacijų dažnį, pykinimą, tremorą, gerina plaučių funkciją [26]. Skiriamas kas 20–30 min., 60–90 min. laikotarpiu kartu su salbutamoliu (dozuotės pateikiamos 2 lentelėje).
- Gliukokortikoidai (į veną arba geriamieji).* Vaikams, kuriems stebimas vidutinio sunkumo arba

sunkus astmos paūmėjimas, per pirmas valandas, atvykus į VSPS, turėtų būti skiriami ir sisteminiai gliukokortikoidai. Rekomenduojami geriamieji. Metaanalizės tyrime pastebėta, jog gliukokortikoidų skyrimas susijęs su geresne ligos baigtimi (sumažina hospitalizacijų, atkryčio dažnį) bei sutrumpėjusia hospitalizacijos trukme [27] (vaisto dozuotės pateikiamos 2 lentelėje). Diskutuotinas gliukokortikoidų poreikis vaikams, kuriems stebimas lengvas astmos paūmėjimas. Svarbu įvertinti ankstesnių paūmėjimų istoriją, jei



# Pulmonologija ir alergologija

buvo reikalingos dažnos pakartotinės salbutamolio inhaliacijos, kurios buvo be žymaus poveikio, rekomenduotinas trumpalaikis geriamųjų gliukokortikoidų vartojimas.

Vaikai, kuriems diagnozuotas sunkus astmos paūmėjimas su vėmimu, taip pat jei nėra žymaus atsako į skirtą gydymą arba prasideda kvėpavimo nepakankamumas, rekomenduojama gliukokortikoidus skirti į veną. Kai kurie tyrimai rekomenduoja metiprednizoloną kaip pirmojo pasirinkimo hormoną (dozuotės pateikiamos 2 lentelėje). Literatūroje nestebimas reikšmingas geresnis poveikis suaugusiems asmenims, vartojusiems didesnes metilprednizolono dozes. Manoma, kad didžiausia 80 mg metilprednizolono dozė 1 k./d. yra pakankama. Tačiau naujausios gairės rekomenduoja kartoti metilprednizolono dozes kas 6 val. pacientams, kuriems pasireiškia sunkus astmos paūmėjimas be reikšmingos reakcijos į skiriamą gydymą [19]. Kitų tyrimų metu nurodoma, kad deksametazonas taip pat yra veiksmingas ir gali būti pirmojo pasirinkimo vaistas kvėpavimo takų uždegimui valdyti astmos paūmėjimo metu. Šis vaistas gerai toleruojamas, užtenka dviejų

jo dozių [28]. Išrašant pacientą į namus, galima skirti ir geriamojo prednizolono. Tyrimai rodo, kad 3–5 d. kursas yra pakankamas. Jei gydymui nebuvo skirtas gliukokortikoidas į veną, prednizolono dozė turėtų būti skiriama mažinančiu režimu [3].

Įkvėpjamieji gliukokortikoidai skiriami su (be) sisteminiais gliukokortikoidais ir per pirmas atvykimo į VSPS valandas gali sumažinti hospitalizacijos riziką [3]. Išrašant vaiką į namus, būtina suformuoti rekomendacijas dėl įkvėpjamųjų gliukokortikoidų vartojimo bei gydymo veiksmingumo vertinimo dinamikoje pas šeimos gydytoją. Gydymas tik trumpo veikimo beta-2 agonistais nebėra rekomenduojamas [3].

- *Magnio sulfatas į veną.* Lengvam astmos paūmėjimui nerekomenduojamas. Metaanalizėje pastebėta,

2 lentelė. Vaistų vartojimo būdai bei dozuotės

Vaistas	Vartojimo būdas	Didžiausia dozė	Nepageidaujami poveikiai
Salbutamolis	Inhaliatorius su tarpine	< 20 kg: 500 µg/dozę (5 įp. 100 µg/įp.) ≥ 20 kg: 1000 µg/dozę (10 įp. 100 µg/įp.)	Tachikardija Hipokalemija Hiperglikemija
	Vienkartinis nebulaizeris	< 20 kg: 2,5 mg (0,5 ml 5 mg/ml) ≥ 20 kg: 5 mg (1 ml 5 mg/ml) Skiesti NaCl 0,9 proc. iki 3 ml tūrio	
	Nuolatinis nebulaizeris	0,5 mg/kg/val. (maks. 15 mg/val.) ARBA < 20 kg: 7,5 mg/val. ≥ 20 kg: 15 mg/val. Skiesti NaCl 0,9 proc. Pirmą valandą gali būti skiriamas su ipratropiu.	
	į/v	Pradinė infuzija 1 µg/kg/min. (iki 80 µg/min.), titruoti dozuotę, maks. 5 µg/kg/min. Skiesti salbutamolio 1 mg/ml iki 0,5 mg/ml	Tremoras Tachikardija (supraventrikulinė) Arterinė hipertenzija Aritmija Hipokalemija Hiperglikemija Padidėję laktatai
Ipratropiumo bromidas	Inhaliatorius su tarpine	4 įp. (20 µg/įp.) × 3 dozės ≥ 30 kg: galima iki 8 įpurškimų	–
	Nebulaizeris	Per pirmą valandą kartu su salbutamoliu: 3 × 250 µg/1 val. ≥ 30 kg: galima iki 3 × 500 µg/ val.	
Deksametazonas	p/o (galima į/m ar į/v)	0,3–0,6 mg/kg (maks. 10–16 mg)	Antinksčių supresija, susijusi su ilgalaikiu vartojimu
Prednizolonas	p/o	1–2 mg/kg (maks. 50 mg)	
Metilprednizolonas	į/v	1–2 mg/kg (maks. 80–125 mg)	–
Hidrokortizonas	į/v	5–8 mg/kg (maks. 400 mg)	–
Magnio sulfatas	į/v	40–75 mg/kg per 20–30 min. (maks. 2,5 g) Skiesti Mg 50 proc. (500 mg/ml), kad gautųsi Mg 2 proc. (20 mg/ml)	Bradikardija Hipotenzija Pykinimas

į/m – į raumenis; į/v – į veną; Mg – magnis; p/o – geriamoji forma.

jog vaikams su vidutinio sunkumo arba sunkiu astmos paūmėjimu į veną skiriamas magnio sulfatas pagerina kvėpavimo funkciją bei mažina hospitalizacijų dažnį. Manoma, jog gydymas veiksmingesnis bei turi mažiau nepageidaujamų reakcijų, lyginant su į veną skiriamais beta-2 agonistais arba aminofilinu [29]. Magnio sulfatą skirti rekomenduojama, jei po įprastinio gydymo per 1–2 val. nėra pakankamo būklės pagerėjimo. Magnio sulfatas gali sukelti hipotenziją bei bradikardiją, todėl po injekcijos reikalinga kardiopulmoninės sistemos stebėseną. Įkvėpamojo magnio sulfato veiksmingumas dar neįrodytas.

- *Salbutamolio infuzijos į veną.* Šis gydymas gali būti skirtas, jei po įprastinės gydymo schemos nesulaukta teigiamo atsako ir svarstoma apie paciento intubaciją

[21]. Jei yra visiška kvėpavimo takų obstrukcija, įkvėpiamasis vaistas gali nesukelti pakankamo poveikio, todėl galima skirti salbutamolio infuzijas. Svarbu paminėti, jog, skiriant salbutamolį į veną, yra didelė nepageidaujamų reakcijų tikimybė, todėl šis gydymas rekomenduojamas pacientui esant VITS.

- *Heliuox*. Helio ir deguonies dujų mišinys, skiriamas VITS, kai pasireiškia sunkus astmos paūmėjimas be atsako į skirtą gydymą.
- *Aminofilinas į veną*. VITS, jei tęsiamas gydymas salbutamoliu per nebulaizerį, gliukokortikoidai į veną, magnio sulfatas į veną, nėra poveikio. Pastarosios gairės nerekomenduoja šio vaisto.
- *BiPAP ir CPAP*. Simptominiam hipoksijos gydymui VITS gali būti taikoma ventilacija dviejų lygių teigiamu slėgiu (BiPAP), nuolatinio teigiamu slėgiu kvėpavimo takuose (CPAP) arba didelės tėkmės (angl. *high-flow*) nosinės kaniulės.
- *Intubacija ir ventilacija*. Tai gali būti gyvybę gelbstinti procedūra, tačiau pastebėta, kad apie 45 proc. pacientų, kurie dėl astmos paūmėjimo buvo intubuoti, komplikavosi pneumonija, pneumotoraksu, pneumomediastinitu, širdies ir kraujagyslių sistemos kolapsu [30].
- *Kitas gydymas*. Leukotrienų receptorių antagonistai: mažai įrodymais pagrįstos informacijos, kad skiriami per burną arba į veną būtų veiksmingi astmos paūmėjimo metu. Antibiotikai: įprastai neskiriami. Skiriami tik tuo atveju, jei yra didelė pneumonijos tikimybė.

### 3. Būklės vertinimas dinamikoje

Indikacijos išleisti pacientą tolesniam gydymuisi namuose:

- $SpO_2 \geq 92$  poc. be papildomo deguonies;
  - minimalūs arba jokių RD požymių, PRAM išlieka  $\leq 3$  balai 1–2 val. po paskutinį kartą skirtų bronchus plečiamųjų vaistų;
  - teigiama dinamika, vertinant plaučių auskultaciją;
  - salbutamolio poreikis ne dažniau nei kas 4 val.;
  - nėra psichosocialinių veiksnių (aiškiai supranta astmos valdymo planą ir astmos paūmėjimo simptomus, moka naudotis tarpine, žino jos priežiūrą, taip pat žino, kada kreiptis į VSPS ir kt.).
- Svarstyti apie hospitalizaciją, jei:
- išlieka papildomo deguonies poreikis;
  - stebimas pagalbinių kvėpavimo raumenų darbas, kvėpuojant su vidutiniu arba sunkiu RD, PRAM  $\geq 4$  balai po gliukokortikoidų;
  - išliekantis salbutamolio poreikis dažniau nei kas 4 val., 4–6 val. po skirto gydymo;
  - kitos būklės ir veiksniai, dėl kurių reikalinga pacientui stebėseną (kitos lėtinės ligos, psichosocialiniai veiksniai).

Gydymas VITS indikuotinas, jei:

- išlieka sunkus RD be pagerėjimo 1–2 val. po skirto

gydymo (PRAM – 8–12 balų). Planuoti hospitalizaciją VITS. Iki transportavimo ir transportavimo metu galima skirti nuolatinis salbutamolio įkvėpimus nebulaizeriu, ipratropio bromidą (jei dar neskirtas), magnio sulfatą į veną.

### 4. Tolesnis gydymo planas

Kasdieniai gliukokortikoidų įkvėpimai vaikams ir jaunuoliams reikalingi, jei:

- du ar daugiau kartų per pastarąjį mėnesį pasireiškia astmos paūmėjimo simptomai arba vaikas nubunda dėl atsiradusio dusulio;
- prieš tai buvęs dar vienas vidutinio sunkumo ar sunkus astmos paūmėjimas su sisteminių gliukokortikoidų poreikiu per pastaruosius vienerius metus.

Ikimokyklinio amžiaus vaikui reikia įkvėpiamųjų gliukokortikoidų, jei:

- paūmėjimo simptomai  $\geq 8$  d. per mėnesį;
- vidutinis arba sunkus paūmėjimas su sisteminių gliukokortikoidų poreikiu.

Kitas gydymas:

- rekomenduojamas 1–5 d. geriamųjų gliukokortikoidų kursas, priklausomai nuo paūmėjimo laipsnio bei gliukokortikoidų rūšies. Sisteminiai gliukokortikoidų sumažina atkryčio tikimybę;
- tęsti trumpo veikimo beta-2 agonistų įkvėpimus kas 4 val., kol visiškai praeis paūmėjimo simptomai, toliau vartoti pagal poreikį, kreiptis pakartotinai, jei inhaliacijų poreikis dažnesnis nei 4 val.;
- patikrinti, ar pacientas tinkamai vartoja jam skirtus vaistus, ar skirtas pakankamas astmos gydymas?
- išsiaiškinti ir rekomenduoti pašalinti aplinkos veiksnius, kurie galėjo sukelti paūmėjimą;
- siųsti ambulatorinei konsultacijai pas šeimos gydytoją dėl tolesnės gydymo taktikos.

Kitos rekomendacijos:

- rekomenduojama kreiptis į šeimos gydytoją būklei įvertinti, praėjus 24–48 val. po kreipimosi į VSPS ir išleidimo į namus bei pakartotinai 1–2 mėn. laikotarpiu (įvertinant buvusio astmos paūmėjimo kliniką, socialinę bei praktinę kontekstą);
- būtina šalinti rizikos veiksnius (pvz., alergenai ir kt.);
- laiku atliekama vakcinacija (gripo ir kt.) gali padėti išvengti kvėpavimo takų infekcijų, kartu sumažinti astmos paūmėjimų riziką;
- nuolatinis žinių atnaujinimas apie vaistų vartojimą ir reikiamas priemonės (tarpinės, jų priežiūra, medikamentų skirtumus ir kt.);
- įprasti apsilankymai pas gydytoją vaikų pulmonologą (augant, gali kisti ligos eiga, reikiami medikamentai, kinta jų dozės ir kt.);
- vaiko aplinkos veiksnių įvertinimas – nors astma yra lėtinė liga, tačiau tai nėra indikacija vengti sporto arba kito fizinio krūvio.

## IŠVADOS

Astma vaikų amžiuje yra viena dažniausių lėtinių uždegiminių kvėpavimo takų ligų. Astmos paūmėjimai yra labai dažna priežastis, dėl kurios pacientai kreipiasi į VSPS. Tokiu atveju įprastas gydymas gali būti neveiksmingas ir reikalingi tolesni komandiniai veiksmai VSPS. Pagrindiniai astmos paūmėjimo veiksniai – įvairūs. Virusinės kvėpavimo takų infekcijos – vieni dažniausių provokacinių veiksnių. Kiti veiksniai: alergenai, oro užterštumas, rūkymas, bloga astmos kontrolė. Skubiosios pagalbos skyriuje pagrindiniai pagalbos veiksmai – greitas ir objektyvus simptomų įvertinimas bei tiksli diferencinė diagnostika; tinkamai skirtas medikamentinis gydymas ir gyvybinių funkcijų užtikrinimas, siekiant pagerinti oksigenaciją, sumažinti RD simptomus bei ligos atkryčio riziką; būklės vertinimas dinamikoje, pagalbos teikimas pagal stebimą būklę; tolesnio gydymo plano sudarymas. Pagrindiniai astmos paūmėjimo gydymo aspektai remiasi hipoksemijos korekcija, bronchospazmo sumažinimu, kvėpavimo takų uždegimo valdymu, būklės vertinimu dinamikoje, tolesnio gydymo stacionare indikacijų vertinimu, kitu gydymu (antipiretikai, pakankamo skysčių kiekio užtikrinimas), tolesnių paciento veiksmų planu.

Svarbu nepamiršti, kad gydymas VSPS yra tik viena dalis paciento astmos gydyme, nes po astmos paūmėjimo, pacientą išleidžiant į namus, būtina suformuluoti aiškias ir tikslias tolesnes rekomendacijas, ką ir kaip vartoti namuose, kada kreiptis į šeimos gydytoją arba gydytoją specialistą.

## LITERATŪRA

- 2022 GINA Main Report – Global Initiative for Asthma – GINA [Internet]. [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
- Fu LS, Tsai MC. Asthma exacerbation in children: a practical review. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(2):83-91.
- 2023 GINA Main Report – Global Initiative for Asthma – GINA [Internet]. [cited 2023 Aug 21]. Available from: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>
- Allen D, Gillen E, Rixson L. Systematic review of the effectiveness of integrated care pathways: what works, for whom, in which circumstances? *Int J Evid Based Healthc.* 2009;7(2):61-74.
- Kusel MM, de Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(5):1105-10.
- Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(7):667-72.
- Nakagome K, Nagata M. Innate immune responses by respiratory viruses, including rhinovirus, during asthma exacerbation. *Front Immunol.* 2022;13:865973.
- 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.
- Lee WM, Lemanske RF Jr, Evans MD, Vang F, Pappas T, Gangnon R, et al. Human rhinovirus species and season of infection determine illness severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):886-91.
- Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Keadze T, Keith PK, et al. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):132-8.
- Haselkorn T, Zeiger RS, Chipps BE, Mink DR, Szeffler SJ, Simons FE, et al. Recent asthma exacerbations predict future exacerbations in children with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):921-7.
- Bloomberg GR. The exacerbation component of impairment and risk in pediatric asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(2):155-60.
- Rust G, Zhang S, Reynolds J. Inhaled corticosteroid adherence and emergency department utilization among Medicaid-enrolled children with asthma. *J Asthma.* 2013;50(7):769-75.
- Ducharme FM, Zemek R, Chauhan BF, Gravel J, Chalut D, Poonai N, et al. Factors associated with failure of emergency department management in children with acute moderate or severe asthma: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(12):990-98.
- Mehta SV, Parkin PC, Stephens D, Keogh KA, Schuh S. Oxygen saturation as a predictor of prolonged, frequent bronchodilator therapy in children with acute asthma. *J Pediatr.* 2004;145(5):641-5.
- Inwald D, Roland M, Kuitert L, McKenzie SA, Petros A. Oxygen treatment for acute severe asthma. *BMJ.* 2001;323(7304):98-100.
- Eggink H, Brand P, Reimink R, Bekhof J. Clinical scores for dyspnoea severity in children: a prospective validation study. *PLoS One.* 2016;11(7):e0157724.
- Building bridges between radiology and emergency medicine: consensus conference on imaging safety and quality for children in the emergency setting. Proceedings of the ALARA conference. February 23-24, 2008. Orlando, Florida, USA. *Pediatr Radiol.* 2008;38(4):S625-734.
- Allen D, Gillen E, Rixson L. Systematic review of the effectiveness of integrated care pathways: what works, for whom, in which circumstances? *Int J Evid Based Healthc.* 2009;7(2):61-74.
- Managing an acute asthma exacerbation in children | Canadian Paediatric Society [Internet]. [cited 2023 Aug 12]. Available from: <https://cps.ca/en/documents/position/managing-an-acute-asthma-exacerbation?fbclid=IwAR2mxPMWpmTqMB3zUkFyDE9FVRdrP0svAaEY9ZuLrwVnF6bmk5fffZaet8M#ref2>
- Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M; Italian Panel for the management of acute asthma attack in children Roberto Bernardini. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr.* 2018;44(1):46.
- Helmerhorst HJ, Schultz MJ, van der Voort PH, de Jonge E, van Westerloo DJ. Bench-to-bedside review: the effects of hyperoxia during critical illness. *Crit Care.* 2015;19(1):284.
- Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD000052.
- Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr.* 2004;145(2):172-7.
- Griffiths B, Ducharme FM. Combined inhaled anticholinergics and short-acting beta2-agonists for initial treatment of acute asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD000060.
- Kirkland SW, Vandermeer B, Campbell S, Villa-Roel C, Newton A, Ducharme FM, et al. Evaluating the effectiveness of systemic corticosteroids to mitigate relapse in children assessed and treated for acute asthma: A network meta-analysis. *J Asthma.* 2019;56(5):522-33.
- Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, Levas MN, Kessler EA, Hill GD, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(3):493-9.
- Singhi S, Grover S, Bansal A, Chopra K. Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. *Acta Paediatr.* 2014;103(12):1301-6.
- Rampa S, Allareddy V, Asad R, Nalliah RP, Allareddy V, Rotta AT. Outcomes of invasive mechanical ventilation in children and adolescents hospitalized due to status asthmaticus in United States: a population based study. *J Asthma.* 2015;52(4):423-30.

## Nutukimas ir astma

OBESITY AND ASTHMA

DŽILDA VELIČKIENĖ

LSMU MA Endokrinologijos klinika, Endokrinologijos institutas

**Santrauka.** Nutukimas pasaulyje ir Lietuvoje yra didėjantis sveikatos iššūkis, susijęs su įvairiais genetiniais, aplinkos veiksniais ir gyvenimo būdu. Nutukimo gydymui šiuo metu skiriama gyvenosenos korekcija, keičiant mitybą ir fizinį aktyvumą, medikamentinis gydymas ir chirurginis nutukimo gydymas. Nutukimu sergantys asmenys dažnai turi kvėpavimo problemų dėl riebalų kaupimosi aplink vidaus organus ir krūtinės ląstą. Tai gali sukelti kvėpavimo takų restrikciją, sutrikdyti plaučių funkciją. Pastaraisiais metais daugėja įrodymų apie riebalinio audinio sukeltą sisteminių uždegimą, hormoninius pokyčius, kurie gali prisidėti prie astmos vystymosi ir pasunkinti jos eigą. Nutukimas gali mažinti astmos gydymo gliukokortikoidais veiksmingumą, sunkinti ligos eigą ir didinti hospitalizacijos riziką. Pastaraisiais metais išskiriamas nutukusių asmenų astmos sindromas, kuris gali būti kelių fenotipų. Tyrimai rodo, kad svorio mažinimas gali pagerinti astmos kontrolę, plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę nutukusiems asmenims.

**Reikšminiai žodžiai:** nutukimas, astma, nutukimo gydymas.

**Summary.** Obesity worldwide and in Lithuania is an increasing health challenge associated with various genetic, environmental factors, and lifestyle. Traditionally obesity is treated with lifestyle intervention, pharmacological and surgical treatment could be prescribed. Individuals with obesity often experience respiratory problems due to the accumulation of fat around internal organs and the chest cavity. This can lead to respiratory restriction and disrupt lung function. In recent years, there has been a growing body of evidence regarding the systemic inflammation caused by adipose tissue, hormonal changes that can contribute to the development and exacerbation of asthma. Research indicates that obesity can reduce the effectiveness of asthma treatment with glucocorticoids, worsen the course of the disease, and increase the risk of hospitalization. Most studies show that weight loss can improve asthma control, lung function, and quality of life for individuals with obesity. In recent years Obese asthma syndrome has been described and includes many phenotypes. When treating obesity, it is important to consider lifestyle changes, dietary adjustments, and physical activity.

**Keywords:** obesity, asthma, obesity treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1235>

### ĮVADAS

Astma – tai viena dažniausių lėtinių kvėpavimo takų ligų, kuria sergamumas pastaraisiais dešimtmečiais didėja. Remiantis epidemiologiniais tyrimais, astmos sergamumo didėjimas siejamas su jau epidemija tapusiu nutukimu. Ryšys tarp astmos ir nutukimo pirmą kartą nustatytas Camargo ir kolegų, kurių tyrime kūno masės indeksas (KMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 2,6 karto didino astmos riziką [1]. Taip pat žinoma, jog nutukimas sunkina astmos eigą – būdinga blogesnė ligos kontrolė ir prastesnis atsakas į gydymą. Dėl artimo ligų ryšio kai kurie autoriai aprašo nutukusių asmenų astmos sindromą bei jo fenotipus. Šiame straipsnyje apžvelgiama nutukimo epidemiologija, gydymas, nutukimo ir astmos patofiziologiniai mechanizmai, gliukokortikoidų (GKK), skiriamų astmai gydyti, vartojimo savitumai nutukusiems pacientams ir nutukimo gydymo įtaka astmos eigai.

### NUTUKIMO PROBLEMA PASAULYJE IR LIETUVOJE, DIAGNOSTIKA BEI ETIOPATOGENEZĖ

Pasaulyje nutukimu serga apie 600 milijonų žmonių ir šis skaičius nuolat auga. Europoje, 2019 m. duome-

nimis, antsvoriu ir nutukimu sirgo 53 proc. gyventojų, apie 17 proc. – nutukimu. Antsvorio ir nutukimo dažnis skiriasi amžiaus ir socialinėse grupėse [2]. Lietuvoje, 2019 m. duomenimis, per didelį kūno svorį turėjo beveik 58 proc. gyventojų: antsvorį – beveik 39 proc., nutukimą – 19 proc. Antsvoris ir nutukimas diagnozuojamas dažniausiai pagal KMI, nors egzistuoja ir kiti metodai. Antsvoris patvirtinamas, kai KMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, nutukimas – kai KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> [3].

Nutukimui atsirasti įtakos turi individo (genetinė predispozicija, intrauterinis lakotarpis, epigenetika, gyvenimo būdas, vaikystėje patirtos psichologinės traumos, dabartinis streso lygis, šeimos tradicijos, gretutinės ligos ir vartojami vaistai, gyvenimo tarpsnis) ir aplinkos (pragyvenimo lygis šalyse, švietimo, sveikatos apsaugos, susisiekimo sistemų lygis, maisto politika šalyje, tradicijos šalyje ir kt.) veiksniai [4]. Nutukimas vystosi sutrikus neuro-hormonalinei energijos homeostazės reguliacijai, alkio–sotumo pusiausvyrai, dalyvaujant virškinimo sistemai, autonominėi nervų sistemai, pagumburiui, smegenų žievei [5].



## **NUTUKIMAS IR ASTMA. PATOFIZIOLOGINIAI MECHANIZMAI TRUMPAI**

Nutukusiems asmenims riebalai kaupiasi aplink krūtinės ląstą, pilvo srityje, aplink vidaus organus. Tai lemia kvėpavimo restrikciją, plaučių įkvėpimo ir iškvėpimo slėgių pokyčius, o didėjant intrabdominaliniam slėgiui ir pakilus diafragmai, mažėja jos judesių amplitudė įkvėpimo metu. Dėl šių pokyčių mažėja bendra plaučių talpa ir iškvėpimo rezervinis tūris, kolaptuoja daugiau alveolių, atsiranda ventilacijos, perfuzijos neatitikimas. Nors nutukimas labiau siejamas su kvėpavimo takų restrikcija nei obstrukcija, kai kurių tyrimų duomenimis, jis gali sukelti kvėpavimo takų jautrumo padidėjimą [6]. Vieno tyrimo duomenimis, KMI > 29 kg/m<sup>2</sup> buvo siejamas su 10 kartų didesne tikimybe išsivystyti jautrumui metacholinui [7].

Aukščiau aprašytas mechanistinis požiūris į astmą ir nutukimą nepaaiškina, kodėl, tyrimų duomenimis, KMI labiau susijęs su astmos blogėjimu nei juosmens apimtis (šis matavimas siejamas su centriniu nutukimu, kuris labiau keičia kvėpavimo biomechaniką). Pastaraisiais metais daugėja informacijos apie riebalino audinio sisteminį uždegiminį veikimą tiek sergant, tiek nesergant astma, nors abi būklės (nutukimas ir astma) turi sudėtinį uždegiminį aktyvumą (didina uždegimo mediatorių kiekį, kvėpavimo takų uždegimą, keičia įvairių lokalizacijų mikroflorą) [8]. Astma sergančių ir nutukusių pacientų vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos tyrimo duomenimis, plaučiuose randamas didesnis radioaktyviai žymėtų eozinofilų kiekis, palyginus su pacientais, kurių KMI yra normalus [9]. Įdomu tai, jog dėl riebalinio audinio moduluojamo uždegimo nutukusiems asmenims eozinofilai kaupiasi kvėpavimo takų pogrėivėje, bet ne spindyje, todėl, remiantis ankstesniais skreplių tyrimais, klaidingai manyta, jog nutukusiems asmenims būdingas sumažėjęs eozinofilų kiekis [10]. Zheng ir kolegų tyrimo duomenimis, nutukusių, ne atopinės kilmės astma sergančių pacientų skrepliuose aptikta padidėjęs neutrofilų, o nutukusių, atopinės kilmės astma sergančių – makrofaagų kiekis [11].

Kitame tyrime, palyginus astma sergančius nutukusius ir normalaus KMI pacientus, pastebėtas ir surfaktanto baltymo A, moduluojančio atsaką į infekcinis sukelėjus, kiekio sumažėjimas nutukusių asmenų grupėje [12]. Nutukimo metu randamas didesnis leptino bei mažesnis adiponektino kiekis. Žmogaus kvėpavimo takų epitelio ląstelės ekspresuoja leptino receptorių, kurio kiekis kvėpavimo takuose koreliuoja su plazmos leptino kiekiu ir KMI. Šių receptorių kiekis sumažėja, esant sunkiai astmai dėl kvėpavimo takų remodeliacijos. O adiponektinas siejamas su apsauginiu poveikiu ir mažesne astmos rizika, tačiau reikalingi tolesni tyrimai, pagrindžiantys uždegimą slopinamąjį poveikį [8].

## **NUTUKUSIŲ ASMENŲ ASTMOS SINDROMAS. KAS TAI?**

Pastaraisiais metais vis dažniau pradedamas vartoti nutukusių asmenų astmos sindromo terminas. Epidemiologinių ir eksperimentinių tyrimų duomenimis, nutukimo sukeliamas sisteminis uždegimas, plaučių funkcijos pokyčiai, medžiagų apykaitos sutrikimai gali skatinti astmos vystymąsi. Kita vertus, astma, kaip fizinį aktyvumą ribojantis ir gyvenimo kokybę bloginantis veiksnys, gali prisidėti prie nutukimo progresavimo. Vienos nuomonės, kas lemia šio sindromo vystymąsi, nėra: ar nutukimas sąlygoja astmą, ar atvirkščiai (o gal abu šių ligų mechanizmai bendrai sąlygoja vienas kitą), bet vis tik daugiau duomenų, jog būtent lėtinis uždegimas, metaboliniai sutrikimai ir atsparumas insulinui yra patys svarbiausi rizikos veiksniai [13]. Dabar išskiriami keli nutukusių asmenų astmos sindromo fenotipai: ankstyvos pradžios, vėlyvos pradžios, o kai kurie autoriai išskiria ir trečią – neutrofilinio kvėpavimo takų uždegimo astmos fenotipą. Ankstyvos pradžios fenotipu sergantiems pacientams būdingas didesnis Th2 ląstelių kiekis ir sunki ligos eiga. Vėlyvos pradžios nutukusių asmenų astmos fenotipu dažniausiai serga moterys, nustatomas reikšmingas uždegiminis aktyvumas riebaliniame audinyje ir tik nežymus kvėpavimo takų uždegimas. Trečiasis fenotipas yra susijęs su neutrofiliniu kvėpavimo takų uždegimu ir šiam fenotipui būdingas astmos pagerėjimas, sumažėjus kūno svoriui [13].

## **NUTUKIMAS IR ASTMOS GYDYMAS GLIUKOKORTIKOIDAIS**

Nutukusiems pacientams būdinga prastesnė astmos kontrolė ir atsakas į įkvėpiamuosius GKK, blogesnė gyvenimo kokybė. Nustatyta, jog nutukusiems, astma sergantiems asmenims hospitalizacijos rizika yra nuo 4 iki 6 kartų didesnė nei nenutukusiems pacientams [14].

Manoma, jog nutukusiems pacientams atsakas į GKK sutrinka dėl kelių priežasčių:

1. Riebalinio audinio sekretuojami uždegiminiai citokinai slopina atsaką į steroidus dalyvaujančią mitogenų aktyvuotą fosfatazę-1 [15].
2. Nutukusiems pacientams astma dažnai vystosi dėl kitų (aukščiau aprašytų), ne alerginių priežasčių, todėl tradiciniai medikamentai yra mažiau veiksmingi [16].
3. Anksčiau buvo manoma, jog nutukusių pacientų astmos kontrolė yra prastesnė dėl vitamino D stygiaus, tačiau pastarųjų metų tyrimai rodo, jog vitamino D papildų vartojimas nekeitė astmos kontrolės (tyrimo pirminė baigtis – laikas iki astmos paūmėjimo, taikant gydymą) [17].

Atsparumas GKK apibrėžiamas kaip < 15 proc. forsuito iškvėpimo tūrio padidėjimas per 1 sek., taikant adekvatų gydymą GKK 2 savaites. Iki šiol nėra

žymenų atsparumui GKK nustatyti, todėl pacientai vartoja vis didesnes GKK dozes astmos kontrolei pasiekti, iki kol diagnozuojamas atsparumas GKK. Šie pacientai susiduria su nepageidaujamu ilgalaikio GKK vartojimo poveikiu (pvz., padidėjusia infekcijų, osteoporozės, hiperglikemijos rizika ir kt.) [18]. Įdomu tai, jog astmai gydyti vartojamų GKK poveikis kūno svorio pokyčiams priklauso nuo lyties. Vieno tyrimo duomenimis, didėjant įkvėpamojo GKK dozei, vyrų kūno masė mažėja, o moterų – didėja (flutikazono dozei padidėjus 500 µg, vyrų kūno masė sumažėjo 1,3 kg (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – –2,84–0,25), moterų padidėjo 0,94 kg (95 proc. PI – 0–1,89) [19]. Fardet ir kolegos, tyrę pacientų, ilgą laiką (> 3 mėn.) sistemškai vartojusių GKK, svorio pokyčius, nustatė, jog 39,6 proc. pacientų svorio prieaugis buvo daugiau nei 2 kg, o svorio prieaugis daugiau nei 10 proc. nustatytas dešimtdaliui pacientų. Šiame tyrime taip pat nustatyta didesnio svorio prieaugio tendencija moterų grupėje. Visgi, autorių nuomone, atsižvelgus į įprastą svorį ir į natūralų svorio kitimą, sisteminių GKK sukeltas svorio prieaugis yra mažesnis, nei įprasta manyti [20].

## **NUTUKIMO GYDYMAS. AR JIS KEIČIA ASTMOS KONTROLĘ?**

Nutukusiems astma sergantiems pacientams svorio netekimas siejamas su geresne astmos kontrole, geresniais plaučių funkcijos rodikliais ir gyvenimo kokybe. Šių rodiklių pagerėjimas tiesiogiai priklauso nuo netekto svorio kiekio, ypač jei pagerėja ir metaboliniai rodikliai, bet ne nuo to, koku būdu tas svoris sumažintas. Astmos būklės pagerėjimui pasiekti rekomenduojama, kad svorio sumažėjimas būtų ne mažiau 7–8 proc. [21].

Šiuo metu nutukimo gydymui taikomi keli metodai:

1. Gyvensenos korekcija. Mitybos korekcija ir fizinis aktyvumas kartu su elgesio terapija – tai gydymo pagrindas, rekomenduojamas ne tik sergantiesiems nutukimu visą gyvenimą (kai KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), bet ir visiems žmonėms. Gydymas vertinamas kaip veiksmingas, jei pasiekiamas svorio sumažėjimas ne mažiau nei 5 proc. kūno svorio ir svorio sumažėjimas išlaikomas ne mažiau nei 0,5–1,0 metus [22, 23].
2. Medikamentinis gydymas rekomenduojamas tais atvejais, kai gyvensenos korekcijos neužtenka, kad būtų pasiektas reikiamas svorio sumažėjimas sergantiesiems nutukimu ir asmenims, kuriems KMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> bei yra antsvorio komplikacijos (arterinė hipertenzija, angliavandenių apykaitos sutrikimai ir kt.) arba KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. Dabar Lietuvoje nutukimui gydyti patvirtini du medikamentai: orlistatas ir naltreksono-bupriono derinys „Mysimba“. Pasaulyje vartojami ir kiti medikamentai, kurie tikėtina, greitai laiku bus

prieinami ir Lietuvoje – liraglutidas, semaglutidas. Medikamentis nutukimo gydymas laikomas veiksmingu, jei kūno svoris sumažėja ne mažiau 5 proc. po 3 mėn., taikant rekomenduotas didžiausias vaisto dozes [22].

3. Chirurginis nutukimo gydymas (bariatrinės operacijos ir endoskopinis nutukimo gydymas) rekomenduojamas, kai KMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> arba jei KMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> ir yra nutukimo komplikacijų (cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, miego apnėja ir kt.). Svarstyti šią gydymo galimybę rekomenduojama ir kai KMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, pasireiškus nutukimo komplikacijoms [22].

Nustatyta, jog fizinis aktyvumas prisideda ne tik prie svorio netekimo, bet ir slopina kvėpavimo takų uždegimą. Mendes ir kolegos ištyrė, jog aerobiniai pratimai (3 mėn. trukmės programa, sudaryta iš 24 pusvalandžio trukmės treniruočių, naudojantis bėgimo takeliu, pasiekiant 60–80 proc. didžiausio deguonies suvartojimo) mažina skreplių eozinofiliją ir azoto monoksido frakciją iškvėpiamame ore vidutine–sunkia astma sergantiems pacientams. Šiame tyrime didesnis pagerėjimas pastebėtas, esant labiau išreikštam kvėpavimo takų uždegimui [24].

Nutukusiems pacientams bariatrinė chirurgija gerina plaučių funkciją. Huisstede ir kolegų tyrime, restrikcijos rodikliai, smulkiųjų kvėpavimo takų funkcija pagerėjo abejuose lyginamosiose grupėse (nutukę pacientai, sergantys ir nesergantys astma), tačiau obstrukcijos rodikliai – tik nutukusių pacientų, nesergančių astma, grupėje. Tyrime taip pat nustatytas kliniškai reikšmingas su astma susijęs gyvenimo kokybės pagerėjimas po bariatrinės operacijos, tačiau bariatrinės operacijos nekeitė pacientų vartojamų medikamentų arba jų dozių [25]. Tiesa, kitų tyrimų duomenimis, bariatrinės operacijos gali daugiau nei trečdaliu sumažinti astmos gydymui reikalingų medikamentų kiekį [26]. Kitame tyrime lygintas metabolinio sindromo kriterijus atitinkančių ir neatitinkančių astma sergančių pacientų atsakas į bariatrinę operaciją. Nustatyta, jog pacientams, kurie neatitinka metabolinio sindromo kriterijų, astmos kontrolės testo rezultatai ir astmos kontrolė po 12 mėn. pagerėjo (nuo 20,4 iki 22,1 proc. ir nuo 58 iki 78 proc. atitinkamai), o kriterijus atitinkantiems – rezultatai po bariatrinės operacijos reikšmingai nepakito. Taip pat pastebėta, jog tyrimo dalyviai, kuriems metabolinis sindromas išliko ir po bariatrinės operacijos, turėjo didžiausią nekontroliuojamos astmos riziką [27]. Šie rezultatai leidžia daryti prielaidą, jog metabolinis sindromas savaime yra rizikos veiksnys blogesnei astmos kontrolei, nepriklausomai nuo svorio pokyčių.

## **APIBENDRINIMAS**

Antsvoriu ir nutukimu serga daugiau nei pusė visuo-

# Pulmonologija ir alergologija

taip pat didėja, o tai siejama su epidemija tapusiu nutukimu. Ryšys tarp abiejų ligų aiškinamas tiek su pakitusia kvėpavimo biomechanika, tiek su nutukimo sąlygotu lėtiniu uždegimu. Astma, kaip fizinį aktyvumą ribojantis ir gyvenimo kokybę bloginantis veiksnys, gali prisidėti prie nutukimo progresavimo. Pastaraisiais metais išskiriamas nutukusių asmenų astmos sindromas, kurio skirtingi fenotipai turi skirtingą ligos eigą ir prognozę. Astmos gydymas įkvepiamaisiais GKK daliai pacientų siejamas su nežymiu svorio prieaugiu. Nutukimas sunkina astmos eigą: stebima blogesnė ligos kontrolė ir prastesnis atsakas į gydymą, o bet kokiais nutukimo gydymo būdais sumažinus kūno svorį ir pagerėjus metaboliniams rodikliams, gerėja astmos eiga. Astmos būklės pagerėjimui pasiekti rekomenduojama, kad svorio sumažėjimas būtų ne mažiau 7–8 proc.

Nutukimas ir astma – dvi glaudžiai tarpusavyje susijusios lėtinės ligos, kurių geram valdymui reikalinga ilgalaikė gydymo strategija, paciento ir jo artimųjų įtraukimas ir įgalinimas valdyti ligą, įvairių specialistų bendradarbiavimas.

## LITERATŪRA

1. **Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE.** Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. *Arch Intern Med.* 1999;159(21):2582-8.
2. Over half of adults in the EU are overweight. Available at: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/>. Date last updated: July 21 2021. Date last accessed: August 10 2023.
3. Health of Population of Lithuania (edition 2020). Available at: <https://osp.stat.gov.lt/en/lietuvos-gyventoju-sveikata-2020/kmi>. Date last updated: 2020. Date last accessed: August 10 2023.
4. Obesity an underestimated threat public perceptions of obesity in Europe. Available at: <https://cdn.easo.org>. Date last updated: 2015. Date last accessed: August 10 2023.
5. **Chapelot D, Charlot K.** Physiology of energy homeostasis: Models, actors, challenges and the glucoadipostatic loop. *Metabolism.* 2019;92:11-25.
6. **Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al.** An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2010;7(5):325-35.
7. **Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST.** Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the normative aging study. *Thorax.* 2002;57(7):581-5.
8. **Baffi CW, Winnica DE, Holguin F.** Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res Pract.* 2015;1:1.
9. **Farahi N, Loutsios C, Tregay N, Wright AKA, Berair R, Lok LSC, et al.** In vivo imaging reveals increased eosinophil uptake in the lungs of obese asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(5):1659-1662.e8.
10. **McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al.** A large subgroup of mild-to moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(6):612-9.
11. **Zheng J, Zhang X, Zhang L, Zhang HP, Wang L, Wang G.** Interactive effects between obesity and atopy on inflammation: A pilot study for asthma phenotypic overlap. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117:716-7.
12. **Lugogo N, Francisco D, Addison KJ, Manne A, Pederson W, Ingram JL, et al.** Obese asthmatic patients have decreased surfactant protein A levels: Mechanisms and implications. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):918-926.e3.
13. **Peters U, Dixon AE, Forno E.** Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1169-79.
14. **Holguin F, Bleeker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al.** Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1486-93. e2
15. **Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY.** Body mass and glucocorticoid response in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;178:682-7.
16. **Forno E, Acosta-Perez E, Brehm JM, Han YY, Alvarez M, Colon-Semidey A, et al.** Obesity and adiposity indicators, asthma, and atopy in Puerto Rican children. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1308-14, 1314.e1-5.
17. **Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F.** Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(20):2083-91.
18. **Henderson I, Caiazzo E, McSharry C, Guzik TJ, Maffia P.** Why do some asthma patients respond poorly to glucocorticoid therapy? *Pharmacol Res.* 2020;160:105189.
19. **Rizk AK, Lavoie KL, Pepin V, Wright A, Bacon SL.** Sex differences in the effects of inhaled corticosteroids on weight gain among patients with asthma. *Int Sch Res Notices.* 2012; 2012: 1-7.
20. **Fardet L, Nazareth I, Petersen I.** Long-term systemic glucocorticoid therapy and weight gain: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1502-11.
21. **Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al.** European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40-66.
22. **Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al.** Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875-91.
23. **Cawley J, Meyerhoefer C, Biener A, Hammer M, Wintfeld N.** Savings in medical expenditures associated with reductions in Body Mass Index Among US Adults with Obesity, by Diabetes Status. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(7):707-22.
24. **Mendes FA, Almeida FM, Cukier A, Stelmach R, Jacob-Filho W, Martins MA, et al.** Effects of aerobic training on airway inflammation in asthmatic patients. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(2):197-203.
25. **van Huisstede A, Rudolphus A, Castro Cabezas M, Biter LU, van de Geijn GJ, Taube C, et al.** Effect of bariatric surgery on asthma control, lung function and bronchial and systemic inflammation in morbidly obese subjects with asthma. *Thorax.* 2015;70(7):659-67.
26. **Guerron AD, Ortega CB, Lee H-J, Davalos G, Ingram J, Portenier D.** Asthma medication usage is significantly reduced following bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2019;33(6):1967-75.
27. **Forno E, Zhang P, Nourai M, Courcoulas A, Mitchell JE, Wolfe BM, et al.** The impact of bariatric surgery on asthma control differs among obese individuals with reported prior or current asthma, with or without metabolic syndrome. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214730.

# Alergenų specifinė imunoterapija klinikinėje praktikoje

ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY IN CLINICAL PRACTICE

JÜRATĖ STAIKŪNIENĖ-KOZONIS

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Alergenų specifinė imunoterapija (SIT) yra moduluojamasis imunoglobulino E medijuotų alerginių kvėpavimo organų ligų gydymo būdas. Įrodyta, kad SIT gali susilpninti alergeno sukeltus alerginio rinokonjunktyvito ir astmos požymius, sumažinti simptomus slopinamųjų vaistų poreikį, sumažinti astmos paūmėjimų dažnį ir turi ilgalaikį poveikį, išliekantį nutraukus gydymą. Tarptautinės astmos gydymo taisyklės GINA 2022 rekomenduoja poliežuvio alergenų imunoterapiją vaikams, vyresniems nei 12 metų amžiaus, ir suaugusiesiems, kuriems patvirtinta namų dulkių erkių alergija. Šiame straipsnyje pateikiamos SIT klinikinės indikacijos, imunologinės tolerancijos alergenui mechanizmai, veiksmingumo įrodymai.

**Reikšminiai žodžiai:** alergenų specifinė imunoterapija, alerginio rinokonjunktyvito alergenų imunoterapija, astmos alergenų imunoterapija.

**Summary.** Allergen-specific immunotherapy (SIT) represents the unique disease-modifying treatment strategy for IgE-mediated allergic diseases. SIT can induce clinical improvement of allergic rhinoconjunctivitis and asthma, including reduced symptoms, medication use, and a lower rate of annual asthma exacerbations, with a long-lasting effect after cessation of treatment. Notably, the current asthma guidelines GINA 2022 now recommend sublingual immunotherapy as an add-on therapy for asthma in adults and adolescents more than 12 years age with house dust mite allergy. Clinical indications of SIT, mechanisms of immunological tolerance to allergens, and clinical efficacy outcomes are presented in this article.

**Keywords:** allergen-specific immunotherapy, allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis, allergen immunotherapy for asthma.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1236>

## ALERGINIŲ LIGŲ KONTROLĖS BŪDAI

Alergiški pacientai, kurie serga lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis, gydantiems gydytojams dažnai pateikia klausimą – ar galima išgydyti alergiją? Europoje kas trečias asmuo patiria alerginio rinito simptomus; dauguma serga nuolatinės eigos rinitu ir turi padidėjusią astmos riziką. Alerginė astma serga daugiau nei pusė sergančiųjų astma. Alergeno ir provokuojamųjų veiksnių nustatymas bei jų vengimas, farmakoterapija, biologinė terapija ir alergenų specifinė imunoterapija (SIT) bei paciento mokymas, juos suderinus kartu, padeda kontroliuoti alerginę kvėpavimo organų ligą, tačiau daliai sergančiųjų liga išlieka nekontroliuojama [1–5].

Alergeno vengimo priemonės yra pirmaeilės ir pageidautinos, tačiau alergiškam pacientui išvengti alergeno nepavyksta, pavyzdžiui, žiedadulkių augalų žydėjimo metu, kontakto su gyvūnais visuomeniniame gyvenime. Nauji astmos ir alerginio rinito vaistai yra veiksmingi ir saugūs, tačiau vaistus reikia vartoti visą ligos laikotarpį. Daliai pacientų alerginės ligos simptomai išlieka ir vartojant vaistus arba jų derinius. Nuo 5 iki 10 proc. sergančiųjų astma serga sunkia ligos eiga, jiems astmos kontrolę padeda

pasiekti biologiniai preparatai. Biologinė terapija antikūnais, blokuojančiais imunoglobulino (Ig) E (antiIgE, pvz., omalizumabas), interleukino (IL) 4 (IL-4) ir IL-5 (antiIL4R, antiIL5, pvz., dupilumabas, reslizumabas, mepolizumabas ir benralizumabas), užkrūčio liaukos stromos limfopoetino (antiTSLP, pvz., tezepelumabas) poveikius, gali būti taikoma labai mažai daliai sunkia nekontroliuojama astma ir alerginiu rinitu sergančių paauglių bei suaugusių asmenų [5–8]. Dėl šių priešasčių alergenų SIT išlieka populiarus ir pradedama pradiniuose astmos ir alerginio rinito gydymo etapuose. Jungtinėse Amerikos Valstijose apklausus gydytojus alergologus ir kliniki-nius imunologus, otorinaringologus, šeimos gydytojus, oftalmologus ir vaikų ligų gydytojus paaiškėjo, kad gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai reikšmingai dažniau negu kitų specialybių gydytojai rekomenduoja SIT ( $p < 0,001$ ). Reikšmingai dažniau gydytojai alergologai ir klinikiniai imunologai SIT taiko, kai alerginio rinokonjunktyvito simptomai lengvos (38 proc.,  $p < 0,001$ ) arba vidutinio sunkumo eigos (94 proc.,  $p < 0,001$ ). Dauguma visų specialybių gydytojų nurodė, kad, pasireiškus alerginio rinito ir astmos simptomams, rekomenduoja SIT [9].



# Pulmonologija ir alergologija

## ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS MECHANIZMAI

Alergenų specifinės imunoterapijos mechanizmai, lemiantys klinikinį veiksmingumą, yra sudėtiniai. Alergijos metu nustatomas sisteminis ir vietinis imuninio signalo sutrikimas, dėl to sutrinka alergenui specifinių efektorinių ir reguliuojamųjų ląstelių funkcija [10]. SIT reguliuoja ir pakeičia imuninį atsaką į alergenus, skatina toleranciją jam. Reikšmingiausias SIT poveikis yra T reguliuojamųjų limfocitų ( $T_{reg}$ ) skatinimas. Dėl to padaugėja šių ląstelių išskiriamų citokinų – IL-10, transformuojamojo augimo veiksnio beta (TGF- $\beta$ ) ir IL-35 – bei ląstelių paviršiaus molekulių – CTLA4 ir PD1 – kiekis. Dėl sukeltos imunosupresijos slopinamas antrojo tipo T limfocitų pagalbininkų ( $Th2$ ), bazofilų, eozinofilų, putliųjų ląstelių aktyvumas ir didėja alergenui specifinių B reguliuojamųjų limfocitų ( $B_{reg}$ ) aktyvumas, sumažėja alergenui specifinių IgE ir padidėja IgG1, IgG4 poklasio bei IgA kiekis, padidėja IgG4 / IgE santykis. Toleranciją alergenui sukelia ir užtikrina reguliuojamosios B, natūraliosios žudikės (NK), įgimtos limfoidinės ląstelės (ILC; atitinkamai  $B_{reg}$ ,  $NK_{reg}$ ,  $ILC_{reg}$ ). Taikant SIT, plazmoje ir audiniuose pasikeičia reguliuojamųjų ląstelių raiška [11–14].

## ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS KLINIKINĖS INDIKACIJOS

Pasaulyje milijonams pacientų, sergančių alerginiu rinokonjunktyvitu ir astma, taikyta poodinė specifinė imunoterapija (angl. *subcutaneous immunotherapy*, SCIT), atlikta dešimtys atsitiktinių imčių klinikinį tyrimų dvigubai aklų metodu su placebo grupe, sukurtos standartizuotos alergenu vakcinos. Poliežuvinė imunoterapija (angl. *sublingual immunotherapy*, SLIT), kai alergeno ekstrakto lašai laikomi po liežuvio 2–3 min. ir po to nuryjami, pradėta prieš keturis dešimtmečius. Egzistuoja įrodymų apie jos veiksmingumą bei saugumą gydant vyresnius nei penkerių metų amžiaus vaikus ir suaugusiuosius, sergančius alerginėmis kvėpavimo takų ligomis [14–18].

Alergenų imunoterapijai šiuo metu vis plačiau vartojami alergoidai, kurie sutrumpina įvadinę SIT fazę ir padidina saugumą. Tai cheminiu būdu modifikuoti alergenu preparatai, polimerizuoti su gliutaraldehidu arba formaldehidu. Polimerizacija sumažina alergenu susijungimą su IgE, išlaikomas junginasis su T limfocitais, dėl to didėja alergeno preparato saugumas, galima saugiai ir greičiau didinti dozę vienos koncentracijos tirpalu. Tai vadinama klasterine imunoterapija (angl. *cluster immunotherapy*). Alergoidai sujungiami su adjuvantais, siekiant sustiprinti imuninį atsaką, paskatinti IgG gamybą. Aliuminis, tirozinas, kalcio fosfatas yra pirmos kartos adjuvantai; antros kartos adjuvantai, tarp jų monofosforilo lipidai A, stimuliuoja nespecifinio imuninio atsako receptorių (*Toll like* receptorių,

TLR). Yra bandymų naudoti alergeno junginius su liposomomis – į virusą panašiomis dalelėmis (viruso kapsidės baltymais). Klinikiniuose tyrimuose IgG antikūnų gamybą ir SIT saugumą padidina alergeno dalelės, turinčios epitopo savybių – alergenu peptidai, rekombinantiniai alergenai [19–21].

Specifinės imunoterapijos indikacijos ir kontraindikacijos paskelbtos Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO), Europos alergologų ir klinikinį imunologų draugijos (EAACI), tarptautinėse alerginio rinito ir astmos gydymo rekomendacijose ARIA ir GINA [3, 4, 5, 16, 17, 22, 23]. SIT su įkvepiamųjų alergenu preparatais taikoma:

- sergant nuolatiniu vidutinio sunkumo ir sunkios eigos alerginiu rinokonjunktyvitu, kai simptomai išlieka, skiriant farmakoterapiją, ir sąlygoja kasdienį gyvenimą bei miegą;
- kai pacientai pageidauja gydytis alerginę ligą moduluojamąja terapija, pasireiškus mažesnio intensyvumo simptomams;
- sergant kontroliuojama alergine astma.

SIT neskiriama sergant nekontroliuojama astma, aktyvia sisteminė autoimunine liga, piktybiniu naviku. Daugėja literatūros duomenų, kad dėl biologinės terapijos pasiekus alerginės astmos kontrolę, galima saugiai skirti SIT [24]. Nerekomenduojama SIT pradėti nėštumo laikotarpiu, tačiau SIT tęsti nėščiosioms yra saugu. SIT skiriama atsargiai, tik kai nauda žymiai viršija galimą riziką; jei pacientas vartoja beta blokatore, serga sunkia širdies ir kraujagyslių liga, organui specifine autoimunine liga arba sisteminė autoimunine liga remisijos fazėje, serga pirminiu arba antriniu imunodeficitu, pasireiškus psichikos sutrikimams, jei nesilaiko gydymo režimo arba patyrė sunkias sisteminės reakcijas, skiriant SIT.

## ALERGENŲ SPECIFINĖS IMUNOTERAPIJOS VEIKSMINGUMAS

SIT bus veiksminga tik tada, kai ligos simptomus sukeliantis alergenas patvirtinamas, atliekant odos dūrio mėginius, nustačius specifinį IgE alergenu arba jo komponentams kraujyje, arba neaiškiais atvejais atlikus provokacinį mėginį su alergenu. SCIT ir SLIT žymiai sumažina alerginio rinito simptomus ir juos slopinamųjų vaistų vartojimą, lyginant su placebo ( $p < 0,0001$ ), naudojant visas įkvepiamųjų alergenu rūšis, išskyrus pelėsius. 66 proc. sergančiųjų astma yra įsijautrinę namų dulkių erkių alergenams; šiems pacientams kontaktas su alergenu pablogina astmos kontrolę. Įrodyta, kad SCIT ir SLIT namų dulkių erkių alergenais gali sumažinti astmos simptomus ir įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozes vaikams ir suaugusiems asmenims. SLIT namų dulkių erkių tabletėmis gali apsaugoti nuo astmos paūmėjimų ir rekomenduojama kartu su įkvepiamaisiais uždegimą mažinamaisiais

vaistais [5, 17, 22, 23]. SIT veiksmingumas yra ilgalaikis, išliekantis nutraukus gydymą. Durham su bendraautoriais pirmą kartą įrodė, kad sergantiesiems sunkios eigos žolių sukelta polinoze 3–4 metus trunkanti SCIT žolių alergenų vakcina sumažina polinozės simptomų ir vaistų poreikį ne tik per visą SIT taikymo laikotarpį, bet ir trejus metus po jos nutraukimo [25]. SIT turi ligą moduluojamąjį poveikį, gali apsaugoti nuo astmos. PAT klinikinio tyrimo rezultatai patvirtino, kad tarp vaikų, kuriems taikyta SCIT, astmos dažnis buvo mažesnis nei tarp tų, kurie buvo gydyti vaistais (24 proc. SCIT grupėje ir 44 proc. kontrolinėje grupėje,  $p < 0,05$ ) [26]. Dėl to šis imuninę sistemą reguliuojantis gydymas rekomenduojamas alerginės ligos pradžioje.

Nėra duomenų, ar SCIT, ar SLIT yra veiksmingesnė arba brangesnė, dėl to gydytojas ir pacientas gali pasirinkti individualų imunoterapijos būdą. SCIT žiedadulkių alergenų preparatais rekomenduojama skirti prieš sezoną, ją galima tęsti sezono metu (A rekomendacijų lygmuo) [14–16]. Namų dulkių erkių ir gyvūnų sukelta alergija yra nuolatinė, todėl SIT tęsiama ištiesus metus. Trūksta literatūros duomenų apie negiminingų alergenų mišinių viename preparate veiksmingumą ir tik vienas klinikinis tyrimas įrodė SLIT su namų dulkių erkių ir žolių žiedadulkių alergenų mišiniu veiksmingumą vaikams. Alergenai yra baltymai, dėl namų dulkių erkių proteolizininio aktyvumo susilpnėja kito alergeno aktyvumas mišinyje, dėl to rekomenduojama vartoti tik taksonomiškai susijusius, pavyzdžiui, kelių žolių alergenų, mišinius [15]. Pasireiškus reikšmingam įsijautrinimui keliems alergenams, tikslinga skirti SIT su atskirais alergenų ekstraktais.

## APIBENDRINIMAS

SIT įkvepiamaisiais alergenais išlieka reikšmingu gydymo būdu, pagerinančiu alerginio rinokonjunktyvito ir astmos kontrolę. Dėl imuninės sistemos reguliacijos SIT poveikis yra ilgalaikis, galintis apsaugoti nuo ligos progresavimo, astmos išsivystymo. Taikant SIT, vyksta glaudus kelerius metus trunkantis paciento ir gydytojo bendradarbiavimas, kurio tikslas – sumažinti alergiją įkvepiamiems alergenams.

## LITERATŪRA

1. Durham SR, Leung DY. One hundred years of allergen immunotherapy: time to ring the changes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127:3-7.
2. Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Baiardini I, Bosnic-Anticevich S, Walter Canonica G, et al. Allergic rhinitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):95.
3. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma working group. Next-generation allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on grading of recommendations assessment, development and evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):70-80.
4. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102:558-62.
5. 2022 GINA Report, Global strategy for asthma management and prevention. 2023. Available at: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
6. Tosca MA, Olcese R, Licari A, Ciprandi G. Allergen immunotherapy and asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(24):46-8.
7. Licari A, Marseglia G, Tosca MA, Ciprandi G. Asthma control in children and adolescents: a study in clinical practice. *J Asthma.* 2020;57(6):645-7.
8. Castagnoli R, Brambilla I, Giovannini M, Marseglia GL, Licari A. New approaches in childhood asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23(4):319-26.
9. Leatherman B, Skoner DP, Hadley JA, Walstein N, Blaiss MS, Dykewicz MS, et al. The Allergies, immunotherapy, and rhinoconjunctivitis (AIRS) survey: *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(10):779-88.
10. Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, Karagiannidis C, Cramer R, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med.* 2004;199(11):1567-75.
11. Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy.* 2000;55(6):522-30.
12. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy.* 2006;61(S81):11-4.
13. Jutel M, Van de Veen W, Agache I, Azkur KA, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and novel ways for vaccine development. *Allergol Int.* 2013; 62:425-33.
14. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:24.
15. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Anotegui JJ, Durham SR, Van Gerth WR, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765-98.
16. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(11):1597-631.
17. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017; 72: 1825-48.
18. Kappen JH, Durham SR, Veen HI, Shamji MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2017;11(1):73-86.
19. Mösges R, Valero Santiago A, Allekotte S, Jahed N, Astvatsatourou A, Sager A, et al. Subcutaneous immunotherapy with depigmented-polymerized allergen extracts: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:29.
20. Klimek L, Uhlig J, Mösges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster-protocol. *Allergy.* 2014;69(12):1629-38.
21. Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. Allergen immunotherapy: current and future trends. *Cells.* 2022;11(2):212.
22. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1-101.
23. Novakova P, Tiotiu A, Baiardini I, Krusheva B, Chong-Neto H, Novakova S. Allergen immunotherapy in asthma: current evidence. *J Asthma.* 2021;58(2):223-30.
24. Gülsen A, Wallis S, Jappe U. Combination of immunotherapies for severe allergic asthma. *J Asthma.* 2021;58(1):75-78.
25. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999;341(7):468-75.
26. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(2):251-6.

## Effect of short-term continuous positive airway pressure on pulmonary and heart function, quality of life in patients with obstructive sleep apnea

TRUMPALAIKIO GYDYMO NUOLATINIŲ TEIGIAMŲ SLĖGIŲ POVEIKIS PLAUČIŲ IR ŠIRDIES FUNKCIJAI BEI GYVENIMO KOKYBEI PACIENTAMS, SERGANTIEMS OBSTRUKCIŠKINE MIEGO APNĖJA

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Summary.** Laima Kondratavičienė successfully defended a doctoral dissertation “Effect of short-term continuous positive airway pressure on pulmonary and heart function, quality of life in patients with obstructive sleep apnea” at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on June 1, 2023. The Dissertation has been prepared at Department of Pulmonology of Faculty of Medicine of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2018–2022 year. The article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Skaidrius Miliauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The Defense Council:

Prof. Dr. Olivija Dobilienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Saulius Lukoševičius (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Edvardas Danila (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001);

Prof. Dr. Luke Howard (Imperial College London (United Kingdom), Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

**Santrauka.** 2023 m. birželio 1 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto viešajame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Laima Kondratavičienė sėkmingai apgynė daktaro disertaciją „Trumpalaikio gydymo nuolatiniu teigiamu slėgiu poveikis plaučių ir širdies funkcijai bei gyvenimo kokybei pacientams, sergantiems obstrukcine miego apnėja“. Disertacija rengta 2018–2022 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Pulmonologijos klinikoje. Šiame straipsnyje pateikiami pagrindiniai disertacijos rezultatai.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Skaidrius Miliauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacijos gynimo taryba:

prof. dr. Olivija Dobilienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Saulius Lukoševičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Edvardas Danila (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001);

prof. dr. Luke Howard (Londono imperatoriškasis koledžas (Jungtinė Karalystė), medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1237>

### INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic condition characterized by recurrent breathing pauses during sleep, followed by episodes of hypoxia and fragmented sleep [1, 2]. Although OSA is the most common cause of respiratory diseases when sleeping, its incidence rate is unknown. According to the Wisconsin Sleep Cohort

Study, 4% of middle-aged men and 2% of middle-aged women had OSA [3], but the incidence of it varies in different studies [4]. The exact incidence rate of OSA in the Lithuanian population is not known.

Upper airway obstruction is associated with considerably lower intra-thoracic pressure during inspiration. This drop in pressure results in an enhanced return of



venous blood to the heart as well as higher wall stress on both the atrium and ventricles [5]. Hypoxia can affect the tissue remodeling processes and the severity of cardiovascular diseases (CVD) [6]. This association may have several underlying pathogenetic causes, some of which include oxidative stress, endothelial dysfunction, sympathetic hyperactivity, systemic inflammation, and hemodynamic alterations [7]. As a consequence, OSA has been demonstrated to be a significant risk factor for CVD, such as coronary artery disease, myocardial infarction, heart failure (HF), arterial hypertension (AH), cardiac arrhythmias, and stroke [8].

The standard treatment for moderate to severe OSA is continuous positive airway pressure (CPAP) therapy [9]. Several studies have looked for potentially helpful biomarkers that may be used for OSA screening; however, there are only a few that might be used to assess the effectiveness of CPAP therapies for the cardiovascular system in OSA patients. Although CPAP is a gold standard, adherence to treatment remains a problem. Response to therapy is a major challenge, as patients often perceive only subjective changes, for example, daytime symptoms. Therefore, it is very important to demonstrate improvement in patients using objective data, such as a change in serum biomarkers and an improvement in cardiac function, as examined in our study.

The cardiopulmonary exercise test (CPET) is an additional diagnostic method for evaluating exercise tolerance by monitoring cardiovascular and respiratory capabilities. The CPET provides data on the muscles, metabolic activity of interconnected tissues during exercise, and the cardiopulmonary and oxygen transport systems [10]. Questionnaires are another tool to assess compliance and adherence to CPAP therapy. Typically, questionnaires are used for OSA screening. However, it is more important to ensure the treatment's efficacy for patients using CPAP. It is crucial to closely monitor patient care and track treatment results. To assess sleep efficiency and health-related quality of life (HRQL), questionnaires are straightforward and low-effort methods.

The aim of this study was to evaluate the short-term effect of CPAP therapy on pulmonary function and heart function, quality of life in patients with OSA. In order to complete this aim, these subjects were raised:

1. To evaluate lung volumes, diffusing capacity, and exercise tolerance before and after three months of CPAP treatment in patients with moderate and severe OSA.

2. To assess geometry, function, and deformation parameters of the heart using two-dimensional speckle-tracking echocardiography (2D ST echocardiography).
3. To visualize subtle changes in the right heart using cardiac magnetic resonance imaging (MRI) in patients with OSA who have been treated with CPAP for a short period of time.
4. To analyze changes in blood serum biomarkers (galectin-3, soluble suppression of tumorigenesis-2 (sST2), and endothelin-1 (ET-1) associated with cardiovascular dysfunction and their impact on adherence to CPAP treatment in OSA patients.
5. To examine the sleep structure, its fragmentation, and HRQL during short-term CPAP treatment for moderate and severe OSA patients

## METHODS

### Study population and design

Newly recruited subjects who had never been studied before made up the entire study population. Between January 2020 and June 2021, a total of 34 patients who had been diagnosed with moderate to severe OSA were enrolled in the study. After a course of CPAP therapy lasting for three months, the final evaluation was performed on seventeen patients. The diagnostic steps of the clinical trial included quality of life and sleep assessment (using three different questionnaires [11–17]: Epworth sleepiness scale, Short Form 36 Medical Outcomes Study questionnaire (SF-36), and Pittsburgh sleep quality index (PSI), pulmonary function tests (CPET (18), spirometry, pulmonary diffusion test, and whole-body plethysmography), 2D ST echocardiography [19–23], cardiac MRI [24–25], and blood serum biomarker (galectin-3, sST2, and ET-1) testing. The design of the study can be seen in Figure 1.

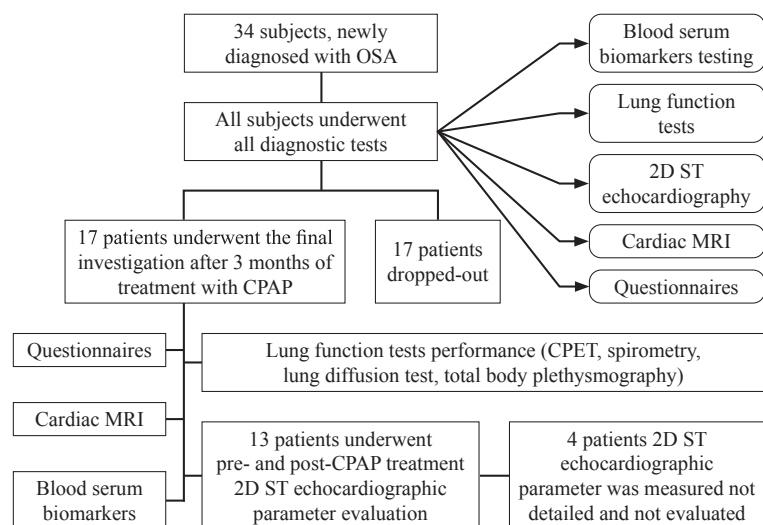


Figure 1. Study design.



# Disertacijos

Inability to tolerate CPAP, widespread outbreak of coronavirus (COVID-19), and financial concerns (CPAP devices are not reimbursed in Lithuania) were the primary factors that led to the discontinuation of the study.

The following were the inclusion criteria: age between 18 and 65 years old, a diagnosis of moderate to severe OSA, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, and a signed informed consent form from the patient.

The following were considered as exclusion criteria: subjects younger than 18 years and older than 65 years; significant mental and/or internal organ disease that could interfere with the study protocol; absence of signed informed consent. Also, patients with significant ischemic heart disease (class  $\geq 3$  based on the New York Heart Association (NYHA) Functional Classification), severe valvular heart disease (grade  $\geq 3$ ), or uncontrolled AH (an average systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or an average diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg while taking or not antihypertensive medicaments) were not included in the study.

All of the individuals were put through an extensive clinical examination, during which their symptoms, medical and surgical histories, and comorbidities were documented. Additionally, a full physical assessment was carried out on each participant. Patients were evaluated at the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos Outpatient Clinic, and an otolaryngologist consulted each patient to rule out the possibility of any nasal disease (e.g., nasal polyposis, deviated nasal septum, insufficiency of the nasal valve). Complaints were recorded on the first visit, and the ESS was used to evaluate the patient's level of subjective daytime sleepiness.

Those who were suspected of having OSA were referred to the Sleep Laboratory in the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos Pulmonology Department for overnight diagnostic polysomnography. This study was performed using the Alice 6 LDx diagnostic sleep system (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA). The absence of airflow for more than 10 s was defined as apnea, and the decrease in airflow for at least 10 s, accompanied by a 3% reduction in SpO<sub>2</sub> or arousal as hypopnea. The apnea-hypopnea index (AHI) is the combined average number of apneas and hypopneas recorded per hour of sleep during the study. Patients with OSA were classified according to the AHI: mild OSA was defined as AHI  $\geq 5$  but  $< 15$ , moderate OSA as AHI  $\geq 15$  but  $< 30$ , and severe OSA as AHI  $\geq 30$  [26, 27].

After OSA diagnosis, each patient spent another night in the sleep laboratory for CPAP titration to select the optimal pressure at which the CPAP device eliminated abnormal breathing events. Patients diagnosed with moderate or severe OSA were invited to participate in the clinical study.

The Regional Ethics Committee for Biomedical Research of the Lithuanian University of Health Sciences (LSMU) in Kaunas approved the study protocol (Protocol no. BE-2-23, 19 May 2020, Kaunas, Lithuania). After being informed of the ongoing investigation, each participant provided signed informed consent.

## Control groups

This clinical study included two control groups: one for comparison of 2D ST echocardiographic parameters, and the second for comparison of MRI parameters.

The control group for the 2D ST echocardiographic parameters included thirteen patients. All of the subjects in this control group went through the exact same diagnostic procedures as the subjects in the OSA group. The inclusion criteria were: age 18–65 years old, diagnosis of mild OSA (AHI  $\geq 5$  but  $< 15$ ) or no OSA diagnosis after diagnostic overnight PSG (AHI  $< 5$ ), body mass index (BMI)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, and signed informed consent form.

A second control group was selected for the purpose of comparing the cardiac MRI characteristics. This group consisted of 17 healthy patients who were not obese (their BMI was less than 30 kg/m<sup>2</sup>) and who did not have any other disorders at the same time. The people in the control group had a cardiac MRI because it was thought that they might have myocardial pathology. However, the results of the examinations showed that there was no evidence of myocardial injury. This included good general systolic function in both ventricles, good regional contraction, unchanged valvular anatomy and function, and no evidence of myocardial fibrosis in the late gadolinium enhancement sequence.

Patients with moderate or severe OSA (AHI  $\geq 15$ ) who were not treated were not included as a control group in the study because it would be unethical not to suggest treatment to these patients.

## Interventions and follow-up

Three months after CPAP therapy began, study participants were asked to return for a follow-up appointment. Data downloaded from the CPAP device was used to evaluate CPAP therapy compliance. We defined treatment compliance as using the CPAP device for more than 4 hours per night for more than 70% of the nights and having an AHI of less than 5.

After three months of CPAP use, lung function tests (spirometry, lung diffusion tests, and whole-body plethysmography), CPET, 2D ST echocardiography, and cardiac MRI were performed, blood samples were taken, and questionnaires were completed.

For the control groups, 2D ST echocardiography and cardiac MRI were performed just once as baseline (as no treatment with CPAP was initiated).

## Statistical analysis

IBM Corp.'s SPSS Statistics for Windows version 27.0 (Armonk, New York, USA) was used for statistical analysis. For describing quantitative variables, the mean and standard deviation, as well as the median at the 25th–75th percentiles, were chosen.

Non-parametric statistical methods were applied for non-parametric data analysis. The Wilcoxon matched-pairs signed-rank two-sided test was applied for dependent groups. Mann–Whitney two-sided U-test was applied for significant differences between two independent groups. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the results with the hypothetical value. The minimum limit for statistically significant values –  $p < 0.05$ .

**Table 1. Baseline characteristics of subjects and sleep data**

		Before treatment (n = 17)	3 months after CPAP treatment (n = 17)	p-value*
		Mean (standard deviation)		
Gender, %	Male	15 (88.2)	–	–
	Female	2 (11.8)	–	–
Age, years		52.15 (8.89)		
Concomitant diseases, %	Arterial hypertension	14 (82)	–	–
	Type 2 diabetes	7 (50)	–	–
	Gout	4 (24)	–	–
	Rheumatoid arthritis	1 (6)	–	–
	Well-controlled asthma	1 (6)	–	–
BMI, kg/m <sup>2</sup>		39.23 (6.1)	38.3 (5.5)	> 0.05
Polysomnography	AHI, per h	76.14 (24.32)	67.73 (26.64)	<b>0.049*</b>
	ODI	71.42 (23.95)	29.24 (31.05)	<b>0.001*</b>
	Mean SpO <sub>2</sub> , %	91.53 (2.26)	92.56 (2.19)	0.144
	Minimum SpO <sub>2</sub> , %	66.42 (12.84)	72.00 (11.21)	0.099
	TST, min	361.74 (61.25)	348.54 (55.44)	0.356
	Non-REM, %	80.14 (6.53)	85.25 (5.21)	<b>0.017*</b>
	REM, %	19.96 (7.37)	14.75 (7.45)	<b>0.016*</b>
	Sleep efficiency, %	76.93 (12.61)	82.05 (12.01)	<b>0.037*</b>
	Arousal index, per h	75.82 (23.39)	72.28 (23.91)	0.309

\*p-value < 0.05, according to the nonparametric Wilcoxon test. CPAP: continuous positive airway pressure; AHI: apnea-hypopnea index; BMI: body mass index; ODI: oxygen desaturation index; TST: total sleep time; REM: rapid eye movement.

## RESULTS

### Characteristics of subjects and sleep data

Seventeen individuals with newly diagnosed moderate or severe OSA (15 men and 2 women, mean age  $52.15 \pm 8.89$ ) were included in this study. The included subjects' mean baseline BMI and AHI were  $39.23 \pm 6.1$  kg/m<sup>2</sup> and  $76.14 \pm 24.32$  events/hour, respectively. CPAP therapy for three months resulted in no change in BMI ( $p > 0.05$ ). Concomitant diseases and baseline characteristics are shown in Table 1.

After three months of starting CPAP therapy, the oxygen desaturation index (ODI) and AHI significantly changed from baseline values ( $p = 0.049$  and  $p = 0.001$ , respectively). During the three-month CPAP therapy period, the sleep architecture, which is comprised of REM and non-REM sleep phases, changed. After starting CPAP therapy, the length of REM sleep reduced but the length of non-REM sleep increased ( $p = 0.016$  and  $p = 0.017$ , respectively). Before and after three months of CPAP therapy, other polysomnographic data did not alter (Table 1).

### The effect of CPAP treatment on pulmonary function and the change in CPET data

Table 2 shows the findings that were obtained from the CPET test. Before beginning therapy with CPAP, the primary VO<sub>2</sub> max was calculated to be  $84.36 \pm$

**Table 2. CPET data**

	Before treatment (n = 17)	3 months after CPAP treatment (n = 17)	p-value*
Maximum load, %	79.86 (15.8)	85.5 (16.35)	0.093
Maximum load, W	170.36 (39.25)	174.29 (45.18)	0.662
VO <sub>2</sub> , L/min	2.14 (0.41)	2.23 (0.44)	0.706
VO <sub>2</sub> , %	84.36 (18.08)	87.21 (17.48)	0.706
VO <sub>2</sub> , mL/kg/min	17.52 (3.79)	18.6 (3.40)	0.255
VO <sub>2</sub> /kg, %	83.77 (18.68)	88.92 (18.36)	0.195
VCO <sub>2</sub> , L	2.61 (0.61)	2.67 (0.67)	0.889
VCO <sub>2</sub> , %	93 (20.21)	93.86 (18.63)	1
HR rest, beats/min	86.08 (10.10)	88.83 (12.47)	0.906
HR max, beats/min	135.5 (20.66)	132.38 (18.13)	0.432
HR max, %	90.25 (12.74)	88 (12.14)	0.283
O <sub>2</sub> pulse, mL/beat	16.69 (3.11)	16.46 (3.66)	0.925
O <sub>2</sub> pulse, %	72.64 (16.57)	72.14 (16.53)	0.826
VE <sub>AT</sub> , L/min	44.51 (10.59)	38.60 (7.52)	<b>0.03*</b>
VE <sub>AT</sub> , %	43.21 (21.19)	37.86 (17.77)	<b>0.028*</b>
VE max load	74.53 (20.04)	69.81 (17.77)	0.51
VE max load, %	68.84 (22.18)	66.36 (24.24)	0.615
VE/VCO <sub>2</sub>	23.47 (2.73)	20.63 (3.52)	<b>0.042*</b>
RER max load	1.19 (0.14)	1.21 (0.09)	0.109

\*p-value < 0.05, according to the nonparametric Wilcoxon test. VO<sub>2</sub>: O<sub>2</sub> consumption; VCO<sub>2</sub>: CO<sub>2</sub> production; AT: anaerobic threshold; HR: heart rate; O<sub>2</sub> pulse: oxygen pulse; VE: pulmonary ventilation; VE at AT: pulmonary ventilation at the anaerobic threshold; VE/VCO<sub>2</sub>: ventilator equivalent for carbon dioxide; RER: respiratory exchange ratio.

# Disertacijos

18.08 % (a  $VO_2$  max of more than 80% is considered to be a normal result), and the absolute value was  $17.52 \pm 3.79$  mL/kg/min. During therapy with CPAP, there was a trend toward an increase in  $VO_2$  max; however, this trend did not reach statistical significance (after 3 months of treatment, 87.21% and 18.6 mL/kg/min;  $p = 0.255$ ). The use of CPAP therapy was also associated with an improvement in work performance, but without statistical significance (maximum load increased from 79.86% to 85.5%;  $p = 0.093$ ). Pulmonary ventilation at the anaerobic threshold ( $VE_{AT}$ ) was 44.51 L/min (43.21%) during the baseline visit, but it considerably dropped after the treatment period of three months (38.60 L/min and 37.86%;  $p = 0.03$  and  $p = 0.028$ , respectively). During the short-term CPAP therapy period, the patient's Ventilator Equivalent for Carbon Dioxide ( $VE/VCO_2$ ) dropped from 23.47 to 20.63, resulting in a significant reduction ( $p = 0.042$ ).

The patients' pulmonary function tests were normal and did not change after the three-month CPAP treatment period (Table 3).

**Table 3. Lung function test data (spirometry, lung diffusion test, whole body plethysmography) data**

	Before treatment (n = 17)	3 months after CPAP treatment (n = 17)		p-value*
		Mean (standard deviation)		
Spirometry	FVC, L	4.43 (0.95)	4.38 (0.72)	0.666
	FVC, %	90.31 (11.84)	89.64 (8.29)	0.906
	FEV <sub>1</sub> , L	3.59 (0.78)	3.54 (0.59)	0.906
	FEV <sub>1</sub> , %	93.46 (13.79)	92.57 (9.44)	0.969
	FEV <sub>1</sub> /VC	81.12 (3.31)	81.17 (3.78)	0.221
	FEV <sub>1</sub> /VC, %	102.92 (4.27)	102.86 (4.46)	0.404
Lung diffusion test	DLCO, %	92.94 (8.57)	93.84 (8.35)	0.683
Whole body plethysmography	sGAW	0.87 (0.27)	1.00 (0.24)	0.099
	sGAW, %	99.67 (30.39)	114.78 (0.43)	0.099
	sRAW	1.24 (0.43)	1.05 (0.27)	0.096
	sRAW, %	109.0 (38.41)	92 (22.08)	0.109
	FRC	2.94 (0.58)	3.06 (0.52)	0.490
	FRC, %	84.21 (15.1)	87.21 (11.53)	0.593
	RV	2.21 (0.36)	2.31 (0.47)	0.49
	RV, %	99.43 (13.23)	102.71 (16.63)	0.638
	TLC	6.49 (0.96)	6.72 (0.96)	0.149
	TLC, %	91.78 (9.98)	95.07 (9.15)	0.116
	RV/TLC	34.33 (5.06)	34.64 (7.04)	1.0
	RV/TLC, %	99.21 (10.49)	99.00 (14.52)	0.925

\* p-value < 0.05, according to the nonparametric Wilcoxon test. FVC: forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in 1 s; FEV<sub>1</sub>/VC: forced expiratory volume in 1 s – vital capacity ratio; DLCO: diffusing capacity of carbon monoxide; sGAW: specific airway conductance; sRAW: specific airway resistance; FRC: functional residual capacity; RV: residual volume; TLC: total lung capacity; RV/TLC: residual volume – total lung capacity ratio.

## Impact of CPAP treatment on echocardiographic parameters

LV end-diastolic diameter, volume, and EF were similar in both OSA and control groups, whereas patients in OSA group had higher LV end-systolic volume and lower global longitudinal strain (GLS) ( $p = 0.015$  and  $p = 0.035$ , respectively). Indexed by height, OSA group patients had a greater prevalence of LV diastolic dysfunction ( $p = 0.023$ ) and a higher LV Mmi ( $p = 0.007$ ). Although there was no difference in LA volume between the groups, patients in the OSA group had significantly reduced LA reservoir strain ( $p = 0.001$ ).

The RV GLS was decreased in OSA patients ( $p = 0.026$ ), but the conventional RV longitudinal and global function measures (S', fractional area change

**Table 4. Echocardiographic parameters of patients in the control group and the OSA group**

	Control group (n = 13)	OSA group (n = 34)	p-value*	
LV EDD, mm	47.62 ± 3.97	50.08 ± 4.69	0.165	
LV EDV, mL	102.55 ± 26.05	142.25 ± 26.84	<b>0.026*</b>	
LV ESV, mL	44.08 ± 12.72	67.06 (14.77)	<b>0.015*</b>	
LV Mmi, g/m <sup>2</sup>	79.56 ± 2.92	88.98 ± 13.51	0.084	
LV Mmi by height, g/m <sup>2.7</sup>	38.96 ± 5.90	46.11 ± 8.23	<b>0.007*</b>	
IVS, mm	10.6 ± 1.09	11.42 ± 1.32	<b>0.006*</b>	
LV EF, %	56.45 ± 2.35	54.15 ± 3.59	0.055	
LV GLS, %	-23.20 ± 2.44	-16.56 ± 3.31	<b>0.035*</b>	
LA diameter, mm	36.23 ± 3.08	43.58 ± 8.19	<b>&lt; 0.001*</b>	
LA volume, mL	64.35 ± 3.09	70.97 ± 13.80	0.191	
LA dilatation (volume index by BSA, > 34 mL/m <sup>2</sup> )	1 (7.7)	5 (14.70)	0.324	
LA dilatation (volume index by height > 18.5 mL/m <sup>2</sup> men, > 16.5 mL/m <sup>2</sup> women)	9 (69.2)	19 (55.88)	0.289	
LV diastolic dysfunction	Normal	7 (53.8)	4 (15.4)	0.781
	Grade 1	6 (46.2)	22 (80.8)	<b>0.023*</b>
	Grade 2	0 (0)	1 (3.8)	0.923
	Grade 3	0 (0)	0 (0)	0
LA reservoir strain, %	31.01 ± 1.56	26.56 ± 1.38	<b>&lt; 0.001*</b>	
RV diameter, mm	35.46 ± 4.23	36.55 ± 4.57	0.419	
RA diameter, mm	37.62 ± 4.48	40.58 ± 3.4	<b>0.043*</b>	
RV S', cm/s	13.18 ± 2.27	14.06 ± 6.16	0.941	
RV FAC, %	43.72 ± 5.92	41.51 ± 4.66	0.415	
RV GLS, %	-25.03 ± 3.21	-19.65 ± 3.75	<b>0.026*</b>	
Mean PAP, mmHg	22.19 ± 7.60	28.59 ± 7.08	<b>0.037*</b>	

Data presented as mean ± SD (standard deviation), N (%). \*p-value < 0.05, according to the nonparametric Mann-Whitney U test. OSA: obstructive sleep apnea, LV: left ventricle, EF: ejection fraction, GLS: global longitudinal strain, EDD: end-diastolic diameter, ESV: end-systolic volume, EDV: end-diastolic volume, MM: myocardial mass, LA: left atrial, RV: right ventricle, RA: right atrium, FAC: fractional area change, PAP: pulmonary artery pressure, IVS: interventricular septum.

**Table 5. Changes in echocardiographic parameters in individuals with OSA following CPAP therapy**

		OSA group (N = 13)		p-value*
		Before treatment	3 months after CPAP treatment	
		Mean (standard deviation)		
LV EDD, mm		50.08 (4.69)	49.75 (3.57)	0.504
LV EDV, ml/L		142.25 (26.84)	127.08 (33.8)	<b>0.022 *</b>
LV ESV, mL		67.06 (14.77)	53.74 (17.8)	<b>0.037 *</b>
LV EF, %		54.15 (3.59)	54.83 (3.27)	0.473
LV Mmi, g/m <sup>2</sup>		88.98 (13.51)	80.06 (20.79)	0.963
LV Mmi by height, g/m <sup>2.7</sup>		46.11 (8.23)	43.63 (6.29)	0.480
LV GLS, %		-16.28 (3.82)	-18.82 (3.04)	<b>0.005 *</b>
LA reservoir strain, %		25.82 (7.6)	32.45 (5.64)	<b>0.008 *</b>
LA volume, mL		64.35 (3.09)	67.56 (11.24)	0.328
LA diameter, mm		43.58 ± 8.19	43.79 ± 2.27	0.874
LV diastolic dysfunction	Normal	4 (15.4)	6 (46.15)	0.657
	Grade 1	22 (80.8)	6 (46.15)	<b>0.024 *</b>
	Grade 2	1 (3.8)	1 (7.7)	0.973
	Grade 3	0 (0)	0 (0)	0
RV diameter, mm		36.55 (4.57)	39.17 (3.83)	0.411
RA diameter, mm		40.58 (3.4)	41.92 (3.75)	0.623
RV S', cm/s		14.06 (6.16)	13.62 (3.72)	0.624
RV FAC, %		41.51 (4.66)	43.49 (7.68)	0.104
RV GLS, %		-19.65 (3.75)	-21.15 (4.57)	0.608
Mean PAP, mmHg		28.59 (7.08)	29.62 (8.19)	0.075

\*p-value < 0.05, according to nonparametric Wilcoxon test. OSA: obstructive sleep apnea, CPAP: continuous positive airway pressure, EF: ejection fraction, GLS: global longitudinal strain, RS: reservoir strain; EDD: end-diastolic diameter, MM: myocardial mass, LA: left atrial, RV: right ventricle, RA: right atrium, FAC: fractional area change, PAP: pulmonary artery pressure, E: early diastolic transmitral velocity, E': early diastolic mitral annular velocity, S': myocardial systolic excursion velocity, IVS: interventricular septum, E/A: the ratio of the early (E) to late (A) ventricular filling velocities, LV LS: left ventricular longitudinal strain.

**Table 6. Cardiac MRI parameters of control and OSA group patients**

	OSA (n = 32)	Control (n = 17)	p-value*
	Mean (standard deviation)		
<b>LV parameters</b>			
LV EDVI, mL/m <sup>2</sup>	79.44 (21.02)	71.58 (15.59)	0.438
LV ESVI, mL/m <sup>2</sup>	30.89 (11.69)	27.47 (10.94)	0.438
LV EF, %	61.62 (5.28)	62.71 (9.45)	0.506
LV GLS, %	-24.86 (4.85)	-23.64 (4.89)	0.532
LV GCS, %	-35.14 (4.67)	-39.11 (7.01)	0.063
<b>RV parameters</b>			
RV GLS, %	-25.72 (10.93)	-21.54 (5.87)	0.096
RV EDVI, mL/m <sup>2</sup>	70.46 (14.77)	58.65 (14.31)	<b>0.042*</b>
RV ESVI, mL/m <sup>2</sup>	33.56 (11.67)	22.88 (9.19)	0.069
RV EF, %	53.69 (8.91)	61.35 (9.08)	<b>0.016*</b>

p-value < 0.05, according to the nonparametric Mann-Whitney U test. OSA: obstructive sleep apnea; LV: left ventricle; RV: right ventricle; LA: left atrium; RA: right atrium; EDVI: end-diastolic volume index; ESVI: end-systolic volume index; EF: ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; GCS: global circumferential strain.

**Table 7. The effects of CPAP therapy on the cardiac MRI characteristics of individuals with OSA**

	Before treatment (n = 17)	3 months after CPAP treatment (n = 17)	p-value*
	Mean (standard deviation)		
	<b>LA and LV parameters</b>		
LV EDV, mL	182.68 (43.81)	197.93 (30.28)	0.102
LV EDVI, mL/m <sup>2</sup>	75.92 (17.51)	81.79 (10.67)	0.136
LV ESV, mL	70.03 (21.58)	77.66 (16.17)	0.163
LV ESVI, mL/m <sup>2</sup>	29.12 (8.86)	32.26 (7.04)	0.193
LV SV, mL	114.43 (26.31)	122.47 (20.14)	0.210
LV SVI, mL/m <sup>2</sup>	47.49 (10.14)	50.63 (7.26)	0.246
LV EF, %	61.78 (4.89)	62.08 (5.94)	0.906
LV mass	125.65 (30.39)	120.39 (26.13)	0.266
LA, cm <sup>2</sup>	31.61 (9.16)	25.65 (5.13)	0.724
LV GLS, %	-23.76 (4.10)	-24.29 (3.91)	0.981
LV GCS, %	-35.42 (4.79)	-34.88 (5.51)	0.850
LA GLS, %	20.45 (7.25)	26.05 (14.00)	<b>0.043*</b>
<b>RA and RV parameters</b>			
RV EDV, mL	164.82 (32.57)	180.16 (39.09)	<b>0.042*</b>
RV EDVI, mL/m <sup>2</sup>	68.82 (12.74)	74.81 (14.74)	0.067
RV ESV, mL	78.33 (23.64)	77.45 (21.77)	0.846
RV ESVI, mL/m <sup>2</sup>	32.53 (9.27)	32.94 (8.21)	0.791
RV EF, %	53.35 (9.36)	57.09 (7.51)	0.151
RA, cm <sup>2</sup>	21.94 (2.68)	23.48 (4.19)	0.129
RV GLS, %	-24.21 (7.37)	-27.31 (5.19)	0.480
RA GLS, %	21.04 (7.14)	26.18 (7.17)	<b>0.043*</b>

p-value < 0.05, according to the nonparametric Wilcoxon test. OSA: obstructive sleep apnea; LV: left ventricle; RV: right ventricle; LA: left atrium; RA: right atrium; EDVI: end-diastolic volume index; ESVI: end-systolic volume index; SV: stroke volume; SVI: stroke volume index; EF: ejection fraction; GLS: global longitudinal strain; GCS: global circumferential strain.

(FAC)) did not differ between the groups. The mean PAP and RA diameter were considerably greater in OSA patients (p < 0.05) (Table 4).

Table 5 shows the modifications made to biventricular geometry and function as well as atrial remodeling in individuals with OSA before and three months after the start of CPAP therapy.

Following therapy, there was no change in the LV diameter, Mmi, or LV ejection fraction. The LV diastolic function parameters and the global longitudinal strain of the LV both improved. We discovered that the OSA group had a higher prevalence of LV diastolic dysfunction. After three months, CPAP therapy improved LV diastolic function.

No changes in LA volume were seen during treatment, but three months later, CPAP therapy significantly improved LA reservoir function (p = 0.008). The geometry, function, and deformation parameters of the right ventricle remained unchanged.



## Impact of CPAP treatment on cardiac MRI parameters

Several statistically significant results were discovered when comparing the baseline cardiac MRI parameters of the OSA group with those of the control group. The left heart's MRI characteristics did not change. In the OSA group, the RV end-diastolic volume was greater than in the control group ( $70.46 \pm 14.77$  mL/m<sup>2</sup> and  $58.65 \pm 14.31$  mL/m<sup>2</sup>, respectively;  $p = 0.042$ ). Additionally, it was discovered that the OSA group's RV ejection fraction was lower than that of the control patients ( $53.69 \pm 8.91\%$  and  $61.35 \pm 9.08\%$ , respectively;  $p = 0.016$ ) (Table 6).

After three months of CPAP therapy, the LA and RA GLS both improved ( $20.45 \pm 7.25\%$  and  $26.05 \pm 14.00\%$ ,  $p = 0.043$ ;  $21.04 \pm 7.14\%$  and  $26.18 \pm 7.17\%$ ,  $p = 0.049$ , respectively). Although there was a trend to improve, RV GLS did not significantly change over that time ( $-24.21 \pm 14.32\%$  and  $-27.31 \pm 5.19\%$ ,  $p = 0.642$ ). Additionally, it was shown that CPAP treatment improved the RV end-diastolic volume significantly ( $164.82 \pm 32.57$  mL and  $180.16 \pm 39.09$  mL,  $p = 0.042$ ), even if the RV EF did not change (Table 7).

## Impact of CPAP treatment on blood serum biomarkers

After three months of CPAP therapy, concentrations of galectin-3 and sST2 decreased significantly; however, we could not detect any significant changes in the concentration of ET-1 (Table 8).

## Evaluation of sleepiness and health-related quality of life

We found a considerable improvement in the patients' HRQL scores after three months of CPAP therapy. The overall SF-36 score increased from  $499.8 \pm 122.3$  to  $589.6 \pm 124.7$  ( $p = 0.012$ ). After three months of CPAP therapy, the SF-36 scores of role limitation due to emotional problems ( $p = 0.012$ ), energy (fatigue) ( $p = 0.035$ ), and general health ( $p = 0.002$ ) domains significantly improved. After combining the physical and mental component scores from the SF-36 domains, we discovered a substantial improvement in mental component scores in the post-treatment group ( $p = 0.009$ ) (Table 9).

After three months of CPAP therapy, there were also significant changes in the sleep quality assessment using

**Table 8. Changes in blood serum biomarkers during 3 months of CPAP treatment**

	Before treatment	3 months after CPAP treatment	p-value*
	Mean (standard deviation)		
Galectin-3, ng/mL	$17.52 \pm 1.19$	$11.64 \pm 0.97$	<b>0.001*</b>
sST2, ng/mL	$0.56 \pm 0.47$	$0.41 \pm 0.56$	<b>0.047*</b>
ET-1, pg/mL	$3.82 \pm 2.27$	$3.56 \pm 2.27$	0.28

\*p-value < 0.05, according to nonparametric Wilcoxon test. CPAP: continuous positive airway pressure, sST2: soluble suppression of tumorigenesis - 2, ET-1: endothelin-1.

**Table 9. SF-36 domains before therapy and three months after CPAP use**

	Pretreatment (n = 17)	Posttreatment (n = 17)	Mean, 95% Confidence Interval of the difference (lower-upper)	p-value
	Mean (standard deviation)			
Physical functioning	67.35 (25.98)	74.12 (22.93)	6.77 (-5.0-20.0)	0.12
Role limitations due to physical health	52.06 (40.04)	73.53 (35.87)	21.47 (0-25.0)	0.102
Role limitations due to emotional problems	54.9 (47.06)	86.28 (23.75)	31.38 (0-66.7)	<b>0.012*</b>
Energy (fatigue)	58.41 (16.12)	66.76 (12.24)	8.35 (-5.0-20.0)	<b>0.035*</b>
Emotional wellbeing	67.18 (16.39)	75.52 (13.03)	8.34 (-8-20.0)	0.238
Social functioning	77.39 (21.83)	86.59 (16.92)	9.2 (0-12.5)	0.163
Pain	68.82 (27.94)	72.38 (29.70)	3.56 (10.0-10.0)	0.347
General health	51.18 (14.63)	62.64 (17.06)	11.46 (0-20.0)	<b>0.002*</b>
Physical component score	60.01 (21.87)	70.67 (22.48)	10.66 (6.25-11.8)	0.058
Mental component score	64.47 (21.49)	78.78 (14.06)	11.31 (0.6-21.4)	<b>0.009*</b>

\*p-value < 0.05, according to nonparametric Wilcoxon test. CPAP: continuous positive airway pressure.

**Table 10. PSQI and ESS scores at the beginning of treatment and three months after CPAP use**

PSQI	Pretreatment (n = 17)	Posttreatment (n = 17)	Difference (95% CI)	p-value
	Frequency (%)			
PSQI ≤ 5	0	53.3		
5 < PSQI ≤ 10	26.7	40		
10 < PSQI ≤ 15	46.7	6.7		
15 < PSQI ≤ 21	26.7	0		
	Mean (standard deviation)		Difference (95% CI)	p-value
PSQI general score	12.6 (2.9)	5.5 (2.3)	7.7 (2.9)	<b>0.001*</b>
ESS	10.9 (5.7)	5.3 (3.2)	5.6 (5.7)	<b>0.002*</b>

\*p-value < 0.05, according to nonparametric Wilcoxon test. CPAP: continuous positive airway pressure, ESS: Epworth sleepiness scale, PSQI: Pittsburgh sleep quality index. PSQI ≤ 5: no sleep disorder, 5 < PSQI ≤ 10: episodic sleep disorder, 10 < PSQI ≤ 15: moderate sleep disorder, 15 < PSQI ≤ 21: severe sleep disorder.

the PSQI questionnaire: the mean score at baseline was  $12.6 \pm 2.9$ , and in the posttreatment group, it was  $5.5 \pm 2.3$  ( $p = 0.001$ ). Even 53.3% of those who received short-term CPAP therapy reported no sleep problems. None of the pretreatment data fell into this group.

When analyzing the ESS score during CPAP therapy, the perception of sleepiness also decreased significantly: the pretreatment ESS mean score was  $10.9 \pm 5.7$ ; after 3 months, it was  $5.3 \pm 3.2$  ( $p = 0.002$ ) (Table 10).

We found significant PSQI and SF-36 mental component score distributions using the nonparametric Kruskal–Wallis one-way analysis of variance (even though the SF-36 questionnaire domains did not change independently, the physical component score was  $p = 0.133$ , and the mental component score was  $p = 0.047$ ).

The results of the Spearman correlation analysis showed that there was a significant direct link between changes in ESS score and SF-36 (role limitations due to emotional problems domain ( $r = 0.631$ ,  $p = 0.012$ ) and the social functioning domain ( $r = 0.54$ ,  $p = 0.038$ )) (Figure 2).

The ESS score also showed a significant increase in the SF-36 mental component score ( $r = 0.676$ ,  $p = 0.006$ ), however, this improvement was not seen in the physical component score ( $r = 0.111$ ,  $p = 0.693$ ) (Figure 3).

## CONCLUSIONS

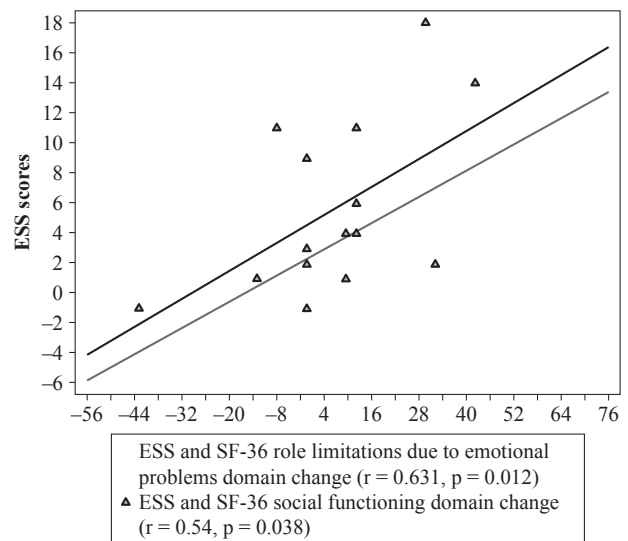
Although short-term CPAP therapy showed a tendency to improve exercise capacity and pulmonary ventilation, this treatment had no effect on lung volumes measured by pulmonary function tests.

Increased LV myocardial mass index, LV diastolic dysfunction, decreased LV and RV longitudinal strain, and decreased LA reservoir function are all signs of OSA that are linked to the left heart remodeling process. Short-term, 3-month CPAP therapy improved LV global longitudinal strain and LA reservoir function but it had no effect on the geometry of the left heart chambers, assessed by 2D ST echocardiography.

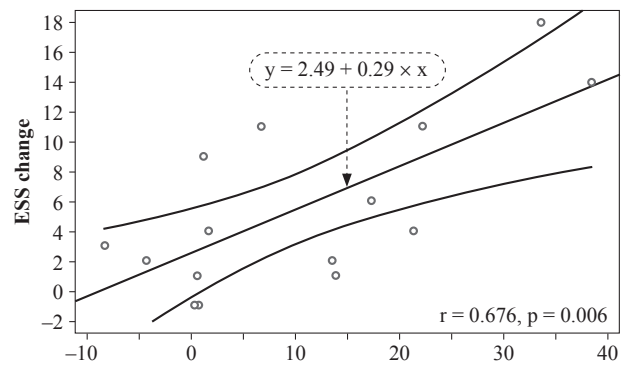
As shown by cardiac MRI FT analysis, three-month CPAP therapy improved the function of both atria (effect of CPAP therapy by improving their global longitudinal strains), as well as RV end-diastolic volume. Cardiac MRI could provide high-resolution images for an accurate and thorough noninvasive evaluation of heart structure, function, and their subtle changes throughout the treatment period.

After three months of CPAP therapy, the concentrations of galectin-3 and sST2 decreased significantly; however, we did not detect any significant changes in the concentration of ET-1. The evaluation of the relationship between echocardiographic measures and galectin-3, sST2, and ET-1 in CPAP therapy requires more research. Blood serum biomarkers could evaluate the efficacy of CPAP treatment and its impact on the cardiovascular system.

In patients with moderate to severe OSA, short-term CPAP therapy improved mental elements of HRQL, as CPAP often restores normal breathing patterns dur-



**Fig. 2. Scatter plot showing the relationship between changes in SF-36 role limitations due to emotional problems and social functioning domains and the Epworth Sleepiness Scale (ESS)**



**Fig. 3. A scatter plot demonstrating the link between CPAP therapy and changes in the SF-36 mental component score and the Epworth Sleepiness Scale (ESS)**

ing sleep and mostly relieves symptoms (e.g., snoring, daytime sleepiness, and vigilance). No improvement in the physical component of quality of life in the questionnaire SF-36 was observed. Perception of sleepiness, measured with ESS, and sleep quality, assessed with the PSQI questionnaire, improved.

## PRACTICAL RECOMMENDATIONS

The results of the study provided additional knowledge about the pathogenesis of OSA and its impact on quality of life from three different perspectives. We propose to use questionnaires as a tool to assess both HRQL and sleep efficiency in clinical practice to achieve better CPAP compliance. We suggest performing 2D ST echocardiography and cardiac MRI at least three months after starting CPAP therapy to assess the status of the cardiovascular system. When talking about techniques of 2D ST echocardiography, in overweight and obese individuals, LV mass should be routinely indexed to height to prevent a systematic misclassification of cardiovascular risk.

# Disertacijos

Although further in-depth studies are ongoing, blood serum indicators have the potential to serve as predictive indicators of the interaction between OSA and cardiovascular disease. Assessment of blood serum biomarkers could help to evaluate adherence to CPAP treatment. Further studies with a larger number of patients and more attention in this specific area are needed to better understand the overall effect of CPAP.

## PUBLICATIONS, WHERE THE RESULTS OF THE DISSERTATION WERE PUBLISHED

1. **Kondratavičienė L, Padervinskienė L, Lapinskas T, Ereminienė E, Malakauskas K, Žemaitis M, et al.** Effect of Short-Term Treatment with Continuous Positive Airway Pressure on Cardiopulmonary Exercise Tolerance, Pulmonary and Cardiac Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(2):326.
2. **Kondratavičienė L, Malakauskas K, Vaitukaitienė G, Balsevičius T, Žemaitis M, Miliauskas S.** Short-Term Continuous Positive Air Pressure Treatment: Effects on Quality of Life and Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3):350.
3. **Kondratavičienė L, Tamulėnaitė E, Vasylė E, Januškevičius A, Ereminienė E, Malakauskas K, et al.** Changes in Left Heart Geometry, Function, and Blood Serum Biomarkers in Patients with Obstructive Sleep Apnea after Treatment with Continuous Positive Airway Pressure. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1511.

## REFERENCES

1. **Jun JC, Chopra S, Schwartz AR.** Sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):12-8.
2. **West SD, Turnbull C.** Obstructive sleep apnoea. *Eye*. 2018;32(5):889-903.
3. **Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S.** The Occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
4. **Franklin KA, Lindberg E.** Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population – a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1311-22.
5. **Coniglio AC, Mentz RJ.** Sleep breathing disorders in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2020;16(1):45-51.
6. **Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V.** Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
7. **Abe H, Semba H, Takeda N.** The Roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(9):884-94.
8. **Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ.** Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
9. **Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT.** Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163(5):565-71.
10. **Weber KT, Newman KP.** Principles and applications of cardiopulmonary exercise testing. In: Grippi MA, Elias JA, Fishman JA, et al., eds. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*, 5e. McGraw-Hill Education; 2015.
11. **Johns MW.** A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
12. **Balsevičius T, Uloza V, Sakalauskas R, Miliauskas S.** Peculiarities of clinical profile of snoring and mild to moderate obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome patients. *Sleep Breath*. 2012;16(3):835-43.
13. **Uloza V, Balsevičius T, Sakalauskas R, Miliauskas S, Žemaitienė N.** Changes in emotional state of snoring and obstructive sleep apnea patients following radiofrequency tissue ablation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(9):1469-73.
14. **Uloza V, Balsevičius T, Sakalauskas R, Miliauskas S, Žemaitienė N.** Changes in emotional state of bed partners of snoring and obstructive sleep apnea patients following radiofrequency tissue ablation: a pilot study. *Sleep Breath*. 2010;14(2):125-30.
15. **Rugiene R, Dadoniene J, Venalis A.** [Adaptation of health-related quality of life (“SF-36”) questionnaire, its validation and assessment of performance for control group and patients with rheumatoid arthritis]. *Med Kaunas Lith*. 2005;41(3):232-9.
16. **Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ.** The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
17. **Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al.** ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc*. 2019;28(154):180101.
18. **Singh M, Sethi A, Mishra AK, Subrayappa NK, Stapleton DD, Pellikka PA.** Echocardiographic imaging challenges in obesity: guideline recommendations and limitations of adjusting to body size. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e014609.
19. **Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al.** Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14.
20. **Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al.** Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314.
21. **Badano LP, Koliaas TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al.** Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591-600.
22. **Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, et al.** Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography-A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2016;12:45-51.
23. **Padervinskienė L, Hoppenot D, Krivickienė A, Gumauskienė B, Nedzelskienė I, Simkus P, et al.** Identification of cardiac MRI and bio-marker thresholds for one-year survival in pre-capillary pulmonary hypertension: prospective study. *Med Kaunas Lith*. 2020;56(4):167.
24. **Padervinskienė L, Krivickienė A, Hoppenot D, Miliauskas S, Basevičius A, Nedzelskienė I, et al.** Prognostic value of left ventricular function and mechanics in pulmonary hypertension: a pilot cardiovascular magnetic resonance feature tracking study. *Med Kaunas Lith*. 2019;55(3):73.
25. **Sateia MJ.** International classification of sleep disorders-third edition. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
26. **Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, et al.** Proposed supplements and amendments to “A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects”, the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;55(3):305-10.

# Cryotherapy and immune checkpoint inhibitor therapy for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer

KRIOTERAPIJA IR IMUNINĖS PATIKROS SLOPIKLIŲ TERAPIJA METASTAZAVUSIO NESMULKIŲJŲ LĄSTELIŲ PLAUCIŲ VĖŽIO GYDYMUI

GEDIMINAS VASILIAUSKAS<sup>1</sup>, EVELINA SABECKYTĖ<sup>2</sup>, ERIKA SKRODENIENĖ<sup>2</sup>, LINA POŠKIENĖ<sup>3</sup>, SKAIDRIUS MILIAUSKAS<sup>1</sup>, MARIUS ŽEMAITIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonology, Lithuanian University of Health Sciences,

<sup>2</sup>Department of Laboratory Medicine, Lithuanian University of Health Sciences,

<sup>3</sup>Department of Pathology, Lithuanian University of Health Sciences

**Summary.** Lung cancer remains among the most frequently diagnosed and deadliest diseases in the world. While immune checkpoint inhibitors revolutionized the cancer treatment landscape, only a relatively small proportion of patients benefit from this treatment, likely due to the ability of cancer cells to evade or even exclude the immune system from tumors. Cryotherapy offers a possible way to counteract this process by inducing an inflammatory response and helping in cancer neoantigen presentation, increasing the effectiveness of immunotherapy. While preclinical studies seem to support this claim, further investigation is needed to conclude the benefits and risks of cryotherapy in combination with immune checkpoint inhibitors.

**Keywords:** lung cancer, cryotherapy, immunotherapy

**Santrauka.** Plaučių vėžys išlieka viena dažniausiai nustatomų ir mirtį lemiančių ligų pasaulyje. Nors imuninės patikros slopikliai sukėlė revoliuciją vėžio gydymo srityje, šis gydymas naudingas tik santykinai nedidelei pacientų daliai, tikėtina dėl vėžio ląstelių gebėjimo išvengti ar net išstumti imuninės sistemos ląsteles iš navikinio audinio. Krioterapija yra potencialus būdas neutralizuoti šį procesą dėl skatinamo uždegimo ir efektyvaus vėžio neoantigenų pateikimo imuninei sitemai, taip padidinant imunoterapijos veiksmingumą. Nors ikiklinikiniai duomenys rodo krioterapijos ir imuninės patikros slopiklių derinio efektyvumą, reikalingi detalesni tyrimai nustatyti galimas naudas ir rizikas pacientams.

**Reikšminiai žodžiai:** plaučių vėžys, krioterapija, imunoterapija.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1262>

## INTRODUCTION

Lung cancer is one of the most common oncological diseases in the world. According to the International Agency for Research on Cancer (IARC), more than 2.2 million cases were diagnosed in 2020 alone (11.4% of all new cancer cases), as well as almost 1.8 million deaths (18.0% of all cancer deaths) [1]. The close incidence and mortality rates of lung cancer are caused by patients often presenting with advanced disease, while according to a 2016 International Association for the Study of Cancer (IASLC) study the five-year survival rates for stages IIIA-IIIC non-small cell lung cancer (NSCLC) is 13–36%, and for stages IVA-IVB it is less than 10% [2, 3].

The most prevalent form of lung cancer is NSCLC, accounting for approximately 85% of all cases [3]. For years, the standard treatment for metastatic lung cancer was chemotherapy. Developing understanding of lung cancer etiopathogenesis led to new treatment options, such as tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and immune checkpoint inhibitors (ICIs) [3, 4]. Unfor-

tunately, these new treatments are still not reliable treatment options in all cases.

Most NSCLC tumors, harboring activating driver mutations and translocations, treated with TKIs or monoclonal antibodies are identified in only a small proportion of lung cancer patients – typically non-smokers, female patients and adenocarcinoma histological type [4]. Another disadvantage of these methods of treatment is that cancer cells inevitably acquire resistance. NSCLC patients without specific targetable genetic alterations are usually treated with immunotherapy as monotherapy or in combination with chemotherapy. The choice of ICI monotherapy or combination with chemotherapy as a first-line treatment currently depends on the expression of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) on lung cancer cells [3]. Unfortunately, phase 3 clinical trials show that patients, treated with ICI pembrolizumab monotherapy, achieve overall response in only 44.8% of cases and 47.6% with a pembrolizumab-chemotherapy combination [5, 6].



# Moksliniai darbai ir apžvalgos

Immunotherapy has proven itself as a valuable tool in select cases of lung cancer, but for most patients this treatment is insufficient or only has a transient effect. Currently, identifying and eliminating the mechanisms of tumor resistance to immunotherapy is an area of active research. One promising direction in this field is cancer cell destruction using local ablative techniques, such as thermal ablation or cryotherapy, to release cancer cell contents as neoantigens for improved priming of the immune system and boosting the effectiveness of immunotherapy [7]. Bronchoscopic cryotherapy is already in use as a safe and effective option for the palliative treatment of airway stenosis, cough or hemoptysis in lung cancer patients [8]. The aim of this review is to provide evidence of possible systemic therapeutic effects this treatment method might have for NSCLC patients receiving immunotherapy.

## Cancer immune landscape

Depending on the path of individual tumor pathogenesis the immune landscape of cancer may present in different ways. Each of them would present distinct characteristics, affecting prognosis and possible treatment modalities. In 2015 Teng et al presented a pragmatic classification of tumors, depending on tumor infiltrating lymphocyte counts and PD-L1 expression, to identify types for which ICI treatment would be most effective [9]. This classification was later refined to include tumor mutation burden (TMB), neoantigen burden and inflammation gene signature to separate the following subtypes [10]:

- Type 1 tumors exhibit high TMB and inflammation gene signature, indicating the existence of a suppressed, but still ongoing immune response. This microenvironment, commonly found in lung carcinomas, has the best probability of responding to ICIs.
- Type 2 tumors contain a low TMB, lack expression of an inflammatory gene signature and were earlier described as immune-desert or an immune cell-excluded phenotypes. The absence of an immune response represents impaired antigen presentation and results in poor outcomes when treated with ICIs. Therapies that could increase the amount of neoantigens in the microenvironment, like local ablative procedures, would potentially be of great benefit in this tumor type.
- Type 3 tumors have higher TMB than type 2 tumors, while still exhibiting an absence of inflammatory genes. This points to an exclusion of T-cells and Natural killer cells from the microenvironment by cancer cells, as well as other cells, such as cancer-associated fibroblasts. Local destruction of the tumor tissue may be able to

ignite an acute inflammation, providing sufficient chemoattractants to counter this effect.

- Type 4 tumors contain a low TMB while maintaining high levels of inflammatory gene expression. The presence of these genes suggests some immune activity, although it most likely consists of immunosuppressive cells and favors tumor growth and metastasizing. The most likely ways to counteract these tumor types would be to either deplete these immunosuppressive cells or repolarize their phenotype to a proinflammatory state.

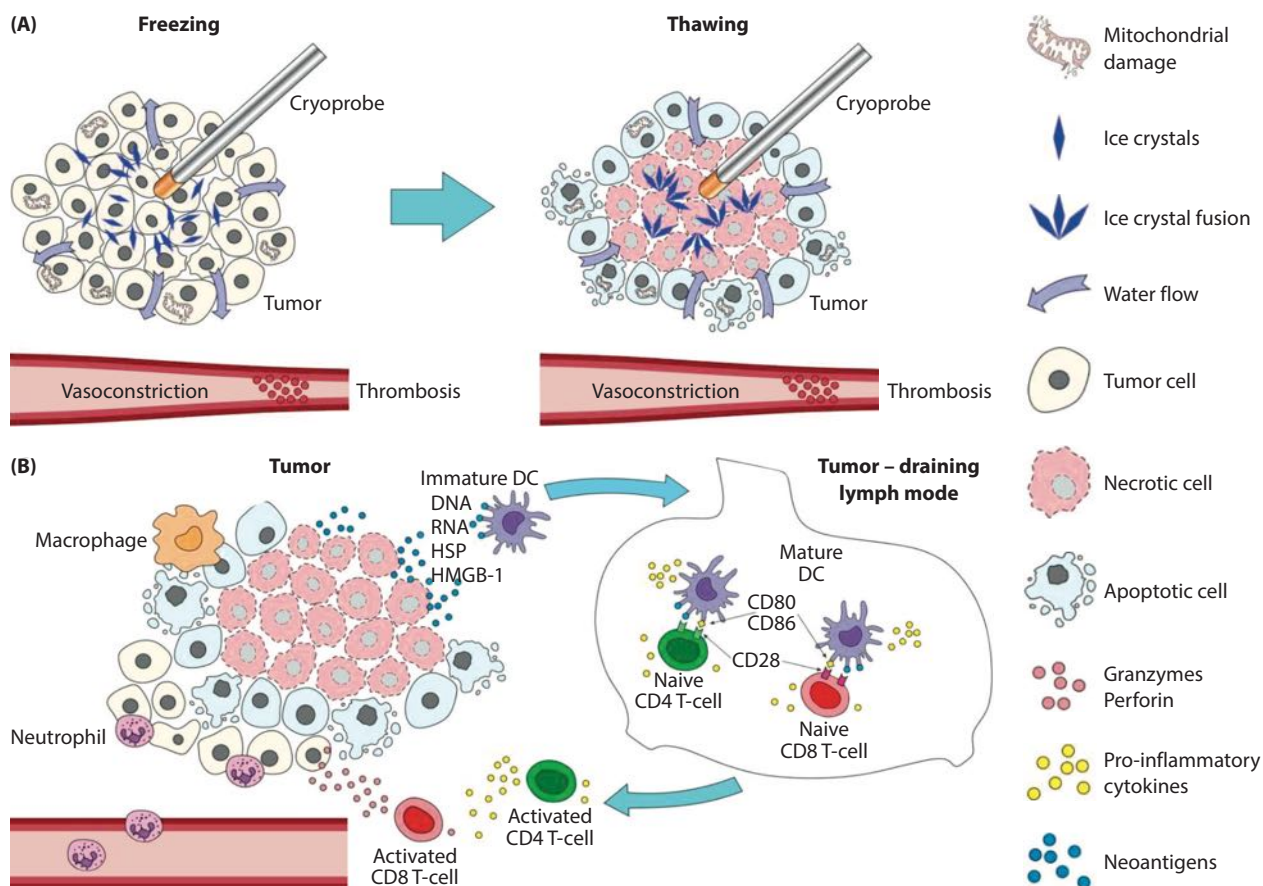
## CRYOIMMUNOTHERAPY

### Physical effects of cryotherapy

Cryotherapy, also known as cryosurgery or cryoablation, is a medical procedure that uses extreme cold for local destruction of abnormal tissue. It was first used as a cancer treatment in the 19th century, for palliation of breast, uterine and skin cancers, but the range of applications has been steadily expanding ever since [11]. After first being used for treating endobronchial tumors in 1968, bronchoscopic cryotherapy is now recommended as a safe and effective option for a variety of reasons, such as cryorecanalization, cryoextraction of foreign bodies or treatment of low-grade airway malignancies [12, 13]. Furthermore, transbronchial lung cryobiopsy is used for the diagnosis of interstitial lung diseases and pulmonary malignancies [14, 15].

The physical effects of cryotherapy on cancer cells have been studied extensively. During the freezing phase, extracellular water forms ice crystals, which in turn shear and damage cell membranes (Figure 1a). At lower rates of freezing, this causes a shift in osmotic pressure and intracellular water flow out of cells, causing their dehydration. Meanwhile at higher freezing rates intracellular water also forms ice crystals, resulting in lethal damage to organelles. Afterwards, a thawing phase occurs, during which smaller ice crystal fuse together, increasing mechanical damage. As these crystals thaw, water rapidly flows to now hypertonic intracellular space, causing cells to burst [16–18]. Furthermore cryotherapy causes local vasoconstriction and thrombosis via damage to endothelial cells, leading to edema, ischaemia and a secondary spike of necrosis days later [19, 20]. Further from the cryoprobe, disturbance of mitochondrial functions triggers apoptosis [21]. As connective tissue is particularly resistant to freezing injury, the architecture of the tissue remains for subsequent repair [22].

The effects of cryotherapy are most pronounced close to the cryoprobe and diminish going outward, although repeated freezing cycles and slow thawing phases increase the amount of extracellular fluids, expanding the cryoablation zone [18]. Depending on



**Figure 1. Effects of cryotherapy: a) Physical effects of cryotherapy; b) Immunologic effects of cryotherapy.**

DNA – Deoxyribonucleic acid; RNA – Ribonucleic acid; HSP – Heat shock proteins; HMGB-1 – High mobility group box chromosomal protein 1; DC – Dendritic cell.

the distance from the cryoprobe and, subsequently, the temperature cancer cells are subjected to, their death occurs either by necrosis or apoptosis [18, 19]. As necrosis results in release of pro-inflammatory cytokines, resulting in immune activation, and apoptosis is immunosuppressive, the immunologic effects of cryotherapy stem from their balance [20, 23].

### Local immunologic effects of cryotherapy

A growing amount of evidence suggests that cancer cell death after cryotherapy is also caused by an increase in proinflammatory cytokine levels and tumor specific T-cell activation [24–26]. Proteins, DNA and RNA released from cancer cells dying during cryotherapy remain in the patient's body as neoantigens and a sort of vaccination. Furthermore, “danger signals” such as uric acid or the chromosomal high mobility group box chromosomal protein 1 (HMGB-1) are released [20]. These molecules act as chemokines and cytokines for immune cells with tumor microenvironment (Figure 1b) [20, 26].

In murine cancer models, within hours after cryoablation surrounding blood vessels become congested, exhibiting endothelial cell activation and intravascular polymorphonuclear cell recruitment. Within days,

polymorphonuclear leukocytes infiltrate the peritumoral area and reach their highest concentration [24]. Polymorphonuclear cells promote CD8 lymphocyte recruitment and activation by producing T-cell attracting chemokines (such as CCL3, CXCL9, and CXCL10), pro-inflammatory cytokines (IL-12, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, and VEGF) and may also activate dendritic cells via cell to cell contact and through secretion of TNF- $\alpha$  [27]. Therefore, they are followed by infiltration and maturation of antigen-presenting cells – macrophages and dendritic cells into the cryoablated tissue [20, 24].

Mature dendritic cells transport neoantigens to the regional lymph nodes and present them to CD4 and CD8 T lymphocytes via Major histocompatibility complex (MHC) class II and I molecules respectively, activating lymphocytes specific for the presented neoantigens [28, 29]. In contrast to tumor cells, which may also present antigens through the MHC class I molecule, but often co-express immunosuppressive molecules, such as PD-L1, dendritic cells co-present stimulatory CD80 and CD86 proteins and secrete interleukins such as IL-12, important for Th1 immune responses [24, 28]. This way, naive CD8 lymphocytes receive proper signals of the antigen, co-stimulation, and inflammation during priming and initial activa-

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

tion [30]. Since peptide bonds are preserved during cryoablation, protein denaturation is reversible and cryoablation releases the most non-denatured proteins, compared to other local destructive therapies [31]. Subsequently, dendritic cells present neoantigens more efficiently in tumors treated with cryotherapy, compared to surgery, which is immunosuppressive due to subsequent tissue repair and suppressed inflammatory response, or radiofrequency ablation, which causes irreversible protein denaturation due to heat [28, 31, 32].

Neoantigens, released after cryotherapy prime the immune system solely against similar cancer cells to those destroyed. Kim et al performed cryoablation or radical excision on RENCA tumors generated in mice [33]. Once rechallenged with RENCA cell line, only 11.1 % of cryoablated mice developed tumors. In contrast, inoculation with a completely different CT26 colon carcinoma cell line led to 94.1% of these mice developing tumors, showing signs of antigen-specific immune response.

## **Systemic immune response following cryotherapy and the abscopal effect**

Activated tumor-specific T-cells infiltrate the cryoablated tumor tissue to destroy cancer cells locally, while some may enter the systemic circulation and reach sites of distant metastases [34]. The subsequent reduction in the size of distant untreated metastases after the destruction of the primary tumor is called the abscopal effect (from latin 'ab' – away from, 'scopus' – target). Cases of cryotherapy inducing the abscopal effect in cancer patients have been reported since at least the 1970 [35, 36]. Conversely, later research showed that cryotherapy alone may not be counted upon to create a reliable and sustained effect [37].

Preclinical studies of solid murine tumors have shown the potential for the systemic effect of local cryotherapy. Sabel et al performed surgery or cryotherapy on 4T1 mammary carcinoma cells, injected and grown in mice [38]. Mice with primary tumors treated with cryoablation at a high freeze rate exhibited significantly fewer pulmonary metastases (4.89 nodules/mouse) when compared to controls (47.2 nodules/mouse) or surgical excision (9 nodules/mouse). Furthermore, Yakkala and colleagues performed cryoablation on in vivo murine B16F10 melanoma model, where cryoablation was shown to initiate local immune responses [39]. In addition to increased frequencies of CD8+ T-cells in the local tumor draining lymph node, an increase of CD4+ conventional T-cells in non-draining lymph nodes were observed as a sign of systemic immunity. After re-challenge with the same melanoma cells, signs of immunological memory were observed with restricted tumor growth and extended survival.

Conversely, Waitz et al observed no significant changes in abscopal tumors in TRAMP-C2 murine model of prostate cancer treated with cryotherapy alone, suggesting that it may not always create a robust antitumor immune response, which would inhibit the growth of metastases and prevent disease recurrence [40].

It has also been reported that a certain extent of cryodestruction on tumor tissue may be best for inducing systemic antitumor response. Takhshi et al performed cryotherapy on mice with Lewis lung carcinoma cells inoculated subcutaneously into bilateral flanks [26]. Cryosurgery was administered in one, two or three freezing cycles on a tumor in one flank with contralateral tumor left untreated, followed by lipopolysaccharide injection 2 hours and 2 days later for immune stimulation. Immunohistochemistry showed that 20.74% of the tumor was destroyed with one cycle, 73.83% with two and 89.22% with three cycles. All three groups showed significantly slower growth of the contralateral tumor when compared to controls that only received lipopolysaccharide injection, although the effect was most pronounced after two cycles of cryotherapy and approximately three-fourths of the cryoablated tumor was destroyed. Whether the remaining cancer cells provide further stimulation for the immune system, or some other mechanisms are at play, remains unclear.

As mentioned before, both immunotherapy and cryotherapy can individually enhance the antitumor immunity, although this effect may not be universal. Further preclinical research, combining cryotherapy with immune checkpoint inhibitors, provided evidence of a possible synergy between these treatments. Combined cryotherapy and anti-CTLA-4 immunotherapy treatments have shown significant benefits in murine melanoma and prostate cancer models, with mice exhibiting increased counts of tumor-specific T-cells [29, 40]. These changes further translate to improved resistance against rechallenge with the same cancer cells. Similar results have been observed when combining cryotherapy with PD-L1/PD-1 axis inhibition. Mice, implanted with murine breast or renal carcinoma cells on bilateral flanks, showed signs of considerable abscopal effect once tumors on one side were treated with cryoablation and anti-PD-1 antibodies were administered [41, 42]. One study in particular showed that after cryoablation the proportion of PD-1 positive CD8 cells increases significantly, with malignant cells counteracting the antitumor response via IFN- $\gamma$  induced upregulation of PD-L1 expression, tempering the systemic effect of cryotherapy [42]. The addition of PD-1 inhibitors neutralized these changes and provided a similar abscopal effect to that observed after SABR radiotherapy in PD-1 knockout mice [43]. It is reasonable to suspect that anti-CTLA-4 therapy would work similarly, maintaining



the cryotherapy induced anti-tumor immune response by preventing T-cell inhibition, although it remains to be seen which immunotherapy is more beneficial in combination with cryotherapy.

## Clinical trials of cryotherapy and immune checkpoint inhibitors

Currently, no trials investigating the immune response and clinical outcomes in advanced NSCLC patients receiving cryotherapy and ICI therapy have been completed. In other cancer types, several studies have been conducted, showing the safety and efficacy of this combination.

In a pilot study of 19 women with stage I-II breast cancer were treated with preoperative tumor cryoablation, single-dose ipilimumab or both [44]. These treatments were safe and tolerable without delaying the planned surgery. Furthermore, combination therapy was associated with elevated Th1-type cytokines, as well as activation and proliferation of CD4 and CD8 T-cells. Another study of patients with metastatic renal cell carcinoma, randomized to receive tremelimumab or cryoablation plus tremelimumab, showed a more significant increase in T-cells and CD8 T-cells in the total tumor microenvironment upon treatment with cryo-tremelimumab combination therapy compared with tremelimumab monotherapy [45]. However, these changes did not translate to better patient outcomes, possibly due to a small sample size and mixed (clear and non-clear) tumor histologies, that are have different drivers of tumor development and responses to therapy.

Clinical trials, examining the efficacy of cryotherapy and ICIs in NSCLC settings have not presented their results yet and are detailed in Table 1.

An ongoing trial in Massachusetts General Hospital, United States [NCT03290677], aims to demonstrate the effectiveness and safety of cryoablation in reigniting a response to immune checkpoint inhibitors in stage IV lung cancer patients with disease progression. First, a biopsy sample is taken from an enlarging tumor to confirm a malignant growth and disease progression, after which percutaneous cryoablation on the same tumor is performed. The safety and feasibility of the procedure is determined based on observed adverse events. As a secondary outcome measure, the radiologic response rate is measured. Another trial at New York University, United States [NCT04049474], aims to evaluate the safety and feasibility of bronchoscopic cryoimmunotherapy on peripheral lung tumors in advanced NSCLC. Patients are allowed to receive concomitant chemotherapy, immunotherapy and/or radiation therapy, although no stratification by these treatment modalities is mentioned. The researchers are collecting peripheral blood samples from patients before the procedure, as well as 1 and 2 weeks after it, to assess for antitumor immune responses by multiplex flow cytometry and gene expression. These findings are planned to be correlated with pretreatment bronchoalveolar lavage specimens from the tumor environment. The patients are also set to be followed longitudinally for changes in tumor size and evaluated for progression-free and overall survival. Additional outcomes to be measured include the length of fluoroscopy exposure and the procedure itself and the ability of radial endobronchial ultrasound to identify peripheral lung tumors.

A multicenter CRYOMUNE trial in France [NCT04339218] aims to compare the one-year survival benefit of percutaneous cryoablation with ICI pembrolizumab and platinum-based chemotherapy over

**Table 1. Recently ended and ongoing clinical studies, examining cryoimmunotherapy**

NCT number	Condition	Cryotherapy procedure	Systemic treatment	Location	Current status	Completion date
NCT02469701	Stage IIIB or IV NSCLC	Cryoablation or thermal ablation	Nivolumab	Brown University USA	Terminated (Lack of accrual)	February 17, 2020 (Actual)
NCT03290677	Progressive metastatic lung cancer or melanoma	Percutaneous cryoablation	Immune checkpoint inhibitor therapy	Massachusetts General Hospital, USA	Recruiting	March 2025 (Estimated)
NCT04049474	Advanced inoperable NSCLC	Bronchoscopic cryotherapy	N/A	NYU Langone Health, USA	Recruiting	December 2024 (Estimated)
NCT04339218	Metastatic lung adenocarcinoma	Percutaneous cryoablation	Pembrolizumab + Pemetrexed + Carboplatin	Institut Bergonié, France	Recruiting	August 2023 (Estimated)
NCT04793815	Metastatic NSCLC	Bronchoscopic cryotherapy	Pembrolizumab monotherapy	Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Canada	Completed	June 27, 2023 (Actual)
NCT06000358	Metastatic NSCLC	Bronchoscopic cryotherapy	Pembrolizumab monotherapy or combination with platinum based chemotherapy	Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania	Recruiting	March 2026 (Estimated)



# Moksliniai darbai ir apžvalgos

pembrolizumab and chemotherapy alone in metastatic lung adenocarcinoma patients. In addition, overall response rate, progression-free survival and adverse events are measured. Furthermore, peripheral blood samples are collected at baseline, day 1 of the 2<sup>nd</sup> cycle, and day 1 of the 3<sup>rd</sup> cycle of systemic treatment and progression, as well as stool samples (optional), likely for evaluation of immune responses and gut microbiome respectively. An interesting point is that patients are asked to provide samples of biopsy tissue at screening, at the time of the 3<sup>rd</sup> treatment cycle and disease progression. Pathological examination of biopsy samples at different time points before and during treatment could evaluate changes in tumor microenvironment, possibly tying them to the changes in peripheral blood samples and providing invaluable information for future studies, such as the search for biomarkers of disease response.

A recently initiated study at the Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania [NCT06000358], aims to provide an analysis of synergy between bronchoscopic cryotherapy and immunotherapy in prospectively enrolled metastatic NSCLC patients. The study population encompasses two main groups, frequently encountered in clinical practice – patients treated with pembrolizumab monotherapy or pembrolizumab and platinum based chemotherapy. The main goal of the study is to evaluate changes in T lymphocyte counts and function in peripheral venous blood, assessed via flow cytometry, RNA expression and cytokine panels before and during treatment. These results are planned to be correlated with clinical outcomes, including objective response rate, progression-free survival and overall survival. To accomplish study aims, funding has been generously provided by the Research Council of Lithuania and Future Biomedicine Fund.

Finally, the CRYOVATE trial has been recently completed in Montreal, Canada [NCT04793815], with results yet to be released. The aim of this study was to evaluate the safety and efficacy of bronchoscopic cryotherapy in patients with previously untreated advanced NSCLC, set to receive pembrolizumab monotherapy. The primary endpoint of the study was the overall response rate, with secondary endpoints of treatment-related adverse events, progression-free survival and overall survival. The project authors also aimed to collect biopsy samples before treatment, 4 weeks and 3 months during it and upon disease progression, to describe the pro-inflammatory changes associated with cryoactivation using immunohistochemistry, flow cytometry, RNA sequencing and cytokine panels.

## CONCLUSION

The observed ability of cryotherapy to release neoantigens for the immune system provides an enticing new prospect in the fight against cancer. Currently the

preferred method of performing cryotherapy for pulmonary tumors is percutaneous cryoablation, aiming for complete tumor destruction, which is related to a high risk of complications, such as pneumothorax or hemothorax. While bronchoscopic cryotherapy allows for peripheral tumors to be reached directly through the airway, minimizing this risk, only partial tumor destruction is usually achieved, mostly relegating it to a palliative role, preclinical research shows, that partial ablation may be sufficient for systemic antitumor effects. The upcoming studies will likely bring valuable information on various immunological effects of cryotherapy, either alone or supplementing ICIs in the setting of advanced lung cancer.

Gauta 2023 08 21

Priimta 2023 09 05

## REFERENCES

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al.** The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11(1):39-51.
3. **Duma N, Santana-Davila R, Molina JR.** Non-small cell lung cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(8):1623-40.
4. **Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G.** Molecular epidemiology of the main druggable genetic alterations in non-small cell lung cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(2):612.
5. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, et al.** Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33.
6. **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.
7. **Rangamuwa K, Leong T, Weeden C, Asselin-Labat ML, Bozinovski S, Christie M, et al.** Thermal ablation in non-small cell lung cancer: a review of treatment modalities and the evidence for combination with immune checkpoint inhibitors. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(6):2842-57.
8. **Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, Rouviere D, Didier A, Hermant C.** Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):378-91.
9. **Teng MW, Ngiew SE, Ribas A, Smyth MJ.** Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015;75(11):2139-45.
10. **O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ.** Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(3):151-67.
11. **Cooper SM, Dawber RP.** The history of cryosurgery. *J R Soc Med.* 2001;94(4):196-201.
12. **Bolliger CT, Mathur PN, Beams JE, Becker HD, Cavaliere S, Colt H, et al.** ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society.* *Eur Respir J.* 2002;19(2):356-73.
13. **DiBardino DM, Lanfranco AR, Haas AR.** Bronchoscopic cryotherapy. Clinical applications of the cryoprobe, cryospray, and cryoadhesion. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(8):1405-15.
14. **Korevaar DA, Colella S, Fally M, Camuset J, Colby TV, Hagemeyer L, et al.** European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2022;60(5):2200425.

15. Kinoshita K, Morikawa K, Tsuruoka H, Chosokabe M, Kida H, Handa H, et al. Efficacy of combined transbronchial lung cryobiopsy and conventional forceps biopsy for lung malignancies: a prospective cohort study. *Sci Rep.* 2023;13(1):1850.
16. Baust JG, Gage AA, Bjerklund Johansen TE, Baust JM. Mechanisms of cryoablation: clinical consequences on malignant tumors. *Cryobiology.* 2014;68(1):1-11.
17. Erinjeri JB, Clark TW. Cryoablation: mechanism of action and devices. *J Vasc Interv Radiol.* 2010;21(8):S187-91.
18. Yakkala C, Chiang CL, Kandalaf L, Denys A, Duran R. Cryoablation and immunotherapy: an enthralling synergy to confront the tumors. *Front Immunol.* 2019;10:2283.
19. Forest V, Peoc'h M, Campos L, Guyotat D, Vergnon JM. Effects of cryotherapy or chemotherapy on apoptosis in a non-small-cell lung cancer xenografted into SCID mice. *Cryobiology.* 2005;50(1):29-37.
20. Sabel MS. Cryo-immunology: a review of the literature and proposed mechanisms for stimulatory versus suppressive immune responses. *Cryobiology.* 2009;58(1):1-11.
21. Kwak K, Yu B, Lewandowski RJ, Kim DH. Recent progress in cryoablation cancer therapy and nanoparticles mediated cryoablation. *Theranostics.* 2022;12(5):2175-204.
22. Gage AA, Baust JM, Baust JG. Experimental cryosurgery investigations in vivo. *Cryobiology.* 2009;59(3):229-43.
23. Bertheloot D, Latz E, Franklin BS. Necroptosis, pyroptosis and apoptosis: an intricate game of cell death. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(5):1106-21.
24. Gazzaniga S, Bravo A, Goldszmid SR, Maschi F, Martinelli J, Mordoh J, et al. Inflammatory changes after cryosurgery-induced necrosis in human melanoma xenografted in nude mice. *J Invest Dermatol.* 2001;116(5):664-71.
25. Takahashi Y, Matsutani N, Nakayama T, Dejima H, Uehara H, Kawamura M. Immunological effect of local ablation combined with immunotherapy on solid malignancies. *Chin J Cancer.* 2017;36(1):49.
26. Takahashi Y, Izumi Y, Matsutani N, Dejima H, Nakayama T. Optimized magnitude of cryosurgery facilitating anti-tumor immunoreaction in a mouse model of Lewis lung cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(8):973-82.
27. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: "N1" versus "N2" TAN. *Cancer Cell.* 2009;16(3):183-94.
28. Sánchez-Paulete AR, Teijeira A, Cueto FJ, Garasa S, Pérez-Gracia JL, Sánchez-Arráez A, et al. Antigen cross-presentation and T-cell cross-priming in cancer immunology and immunotherapy. *Ann Oncol.* 2017;28(12):xii74.
29. den Brok MH, Suttmuller RP, Nierkens S, Bennink EJ, Frielink C, Toonen LW, et al. Efficient loading of dendritic cells following cryo and radiofrequency ablation in combination with immune modulation induces anti-tumour immunity. *Br J Cancer.* 2006; 95(7):896-905.
30. Kurachi M. CD8+ T cell exhaustion. *Semin Immunopathol.* 2019; 41(3):327-37.
31. Shao Q, O'Flanagan S, Lam T, Roy P, Pelaez F, Burbach BJ, et al. Engineering T cell response to cancer antigens by choice of focal therapeutic conditions. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):130-8.
32. He XZ, Wang QF, Han S, Wang HQ, Ye YY, Zhu ZY, et al. Cryo-ablation improves anti-tumor immunity through recovering tumor educated dendritic cells in tumor-draining lymph nodes. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1449-58.
33. Kim HK, Pyun JH, Cho S, Kang SG, Lee JG, Kim JJ, et al. Tumor-specific immunity induced by cryoablation in a murine renal cell carcinoma model. *Korean J Urol.* 2014;55(12):834-40.
34. Katzman D, Wu S, Serman DH. Immunological aspects of cryoablation of non-small cell lung cancer: a comprehensive review. *J Thorac Oncol.* 2018;13(5):624-35.
35. Soanes WA, Ablin RJ, Gonder MJ. Remission of metastatic lesions following cryosurgery in prostatic cancer: immunologic considerations. *J Urol.* 1970;104(1):154-9.
36. Soanes WA, Gonder MJ, Ablin RJ. A possible immuno-cryothermic response in prostatic cancer. *Clin Radiol.* 1970;21(3):253-5.
37. Baust JG, Snyder KK, Santucci KL, Robilotto AT, Van Buskirk RG, Baust JM. Cryoablation: physical and molecular basis with putative immunological consequences. *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):10-6.
38. Sabel MS, Su G, Griffith KA, Chang AE. Rate of freeze alters the immunologic response after cryoablation of breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(4):1187-93.
39. Yakkala C, Dagher J, Sempoux C, Chiang CL, Denys A, Kandalaf LE, et al. Rate of freeze impacts the survival and immune responses post cryoablation of melanoma. *Front Immunol.* 2021;12:695150.
40. Waitz R, Solomon SB, Petre EN, Trumble AE, Fassò M, Norton L, et al. Potent induction of tumor immunity by combining tumor cryoablation with anti-CTLA-4 therapy. *Cancer Res.* 2012;72(2):430-9.
41. Annen R, Kato S, Demura S, Miwa S, Yokka A, Shinmura K, et al. Tumor-specific immunoenhancing effects after local cryoablation for metastatic bone tumor in a mouse model. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9445.
42. Zhu C, Lin S, Liang J, Zhu Y. PD-1 blockade enhances the anti-tumor immune response induced by cryoablation in a murine model of renal cell carcinoma. *Cryobiology.* 2019;87:86-90.
43. Park SS, Dong H, Liu X, Harrington SM, Krco CJ, Grams MP, et al. PD-1 Restrains radiotherapy-induced abscopal effect. *Cancer Immunol Res.* 2015;3(6):610-9.
44. McArthur HL, Diab A, Page DB, Yuan J, Solomon SB, Sacchini V, et al. A pilot study of preoperative single-dose ipilimumab and/or cryoablation in women with early-stage breast cancer with comprehensive immune profiling. *Clin Cancer Res.* 2016;22(23):5729-37.
45. Campbell MT, Matin SF, Tam AL, Sheth RA, Ahrar K, Tidwell RS, et al. Pilot study of tremelimumab with and without cryoablation in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2021;12(1):6375.

# Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas nivolumabu ir ipilimumabu derinant su dvejais chemoterapijos kursais. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA ketverių metų stebėsenos duomenys

FIRST-LINE TREATMENT WITH NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB AND TWO CYCLES OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER FROM CHECKMATE 9LA: 4-YEAR UPDATE

SKAIDRIUS MILIAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais yra pirmasis Europos Sąjungoje patvirtintas dviguba imunoterapija pagrįstas gydymo būdas, sergant išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), kai nėra aktyvuojančių epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų. Šis gydymo būdas patvirtintas trečios fazės klinikinio tyrimo CheckMate 9LA duomenimis. Ketveri šio tyrimo stebėsenos metai parodė toliau gerėjančius veiksmingumo duomenis, skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį su chemoterapija, lyginant su gydymu vien tik chemoterapija, nepriklausomai nuo naviko programuotos ląstelių žūties ligando (PD-L1) raiškos ar morfologijos. Taip pat pastebėta galima bendrojo išgyvenamumo nauda, skiriant nivolumabą su ipilimumabu ir chemoterapija, lyginant tik su chemoterapija, esant tiek acinariniam, tiek ir solidiniam naviko histologiniams potipiems. Nepastebėta naujų grėsmingų saugumo ar gydymo rizikos ženklų. Nivolumabas ir ipilimumabas kartu su dviem chemoterapijos ciklais yra veiksmingas pirmos eilės gydymas esant metastazavusiam NSLPV, ypač kai naviko PD-L1 raiška yra mažiau 1 proc. arba nustatomas plokščiųjų ląstelių NSLPV.

**Reikšminiai žodžiai:** nivolumabas, ipilimumabas, metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, dviguba imunoterapija.

**Summary.** The combination of nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy is the first dual immunotherapy-based treatment option approved for adult patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors have no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation in the European Union. This regimen was approved based on the results of the randomized phase 3 CheckMate 9LA study. With a 4-year minimum follow-up, patients treated with nivolumab together with ipilimumab and two chemotherapy cycles continued to derive long-term, durable overall survival benefit vs chemotherapy alone regardless of tumor PD-L1 expression or histology. Exploratory analyses suggested an overall survival benefit within both acinar and solid tumor histologic subtypes during treatment with dual immunotherapy and chemotherapy. No new safety signals were reported across tumor histologic subtypes. The combination of nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy is the efficacious first-line treatment option for patients with metastatic NSCLC, particularly for those with tumor PD-L1 < 1% or squamous cell histology.

**Key words:** nivolumab, ipilimumab, metastatic NSCLC, dual immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1238>

### IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų, sąlygojančių didžiausią mirtingumą [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų. Prognozė būna

bloga, kai vėžys yra lokaliai išplitęs (nebegalima taikyti spindulinio gydymo) arba jau yra metastazavęs [2]. Tada galimas tik sisteminis gydymas chemoterapija, taikinių terapija bei imunoterapija. Prieš gydant, visada įvertinami prognostiniai ir predikciniai veiksniai: his-

tologinis tipas, molekuliniai pokyčiai, paciento amžius, funkcinė būklė, gretutinės ligos. Taip pat svarbi ir paties paciento nuomonė.

Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas plaučių vėžio sisteminio gydymo metodas. Skiriant imunoterapiją, aktyvinamos imuninės sistemos ląstelės, kad jos galėtų atpažinti ir sunaikinti vėžio ląsteles. Imunoterapija (gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais) reikšmingai padidino NSLPV sergančių pacientų galimybę gyventi ilgiau [3–12]. Programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (angl. *programmed death ligand 1*, PD-L1) nustatymas sergančiųjų NSLPV navikiniame audinyje yra svarbus požymis parenkant gydymą. Įrodyta, kad PD-L1 raiškos intensyvumas, atliekant imunohistocheminį tyrimą, yra susijęs su geru atsaku į imunoterapiją [3, 13].

Esant didelei PD-L1 raiškai ( $\geq 50$  proc.) ir neradus aktyvuojančių epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) geno translokacijos, gali būti skiriamas gydymas tik imunoterapija (pembrolizumabu arba atezolizumabu), o esant PD-L1 raiškai ( $< 50$  proc.), galimi trys gydymo režimai: tik dviguba imunoterapija (nivolumabas ir ipilimumabas); dviguba imunoterapija (nivolumabas ir ipilimumabas) su dviem chemoterapijos ciklais; imunoterapija (pembrolizumabas arba atezolizumabas), derinant su chemoterapija.

Nivolumabas – tai programuotos ląstelės žūties baltymo-1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) antikūnas – ir ipilimumabas – citotoksinio T limfocitų baltymo-4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte protein 4*, CTLA4) antikūnas – yra imuninės kontrolės taško inhibitoriai, turintys skirtingus, bet vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus [12]. Nivolumabas atkuria priešnavikinę T ląstelių funkciją, o ipilimumabas sukelia priešnavikinę T ląstelių atsaką, skatina T ląstelių proliferaciją, atminties T ląstelių padidėjimą, modifikuoja T reguliatorines ląsteles [14]. 3 fazės CheckMate 227 klinikinio tyrimo rezultatai parodė geresnį bendrąjį išgyvenamumą ir ilgalaikį atsaką, skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį, palyginus vien tik su chemoterapija išplitusio NSLPV gydymui,

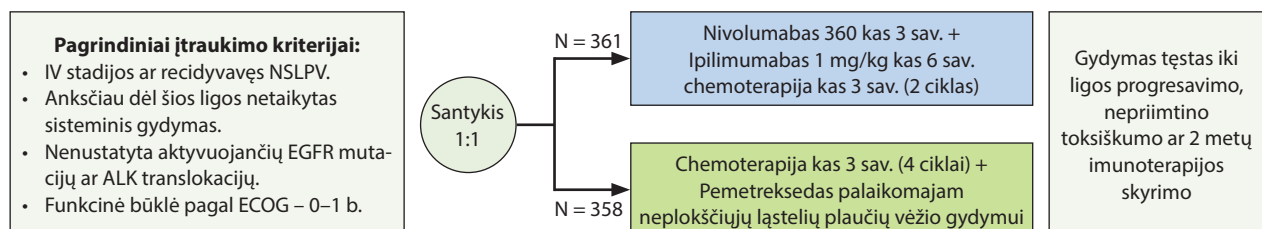
nepriklausomai nuo naviko histologijos arba PD-L1 raiškos [15]. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir kitose šalyse nivolumabas kartu su ipilimumabu patvirtinti pirmos eilės išplitusio NSLPV gydymui, kai PD-L1 raiška yra bent 1 proc. ir nėra aktyvinančių EGFR geno mutacijų arba ALK geno translokacijų [12].

CheckMate 9LA (NCT03215706) yra daugiacentris išplitusio NSLPV pirmos eilės gydymo 3 fazės atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kurio metu vertintasi nivolumabo ir ipilimumabo derinio su dviem chemoterapijos kursais veiksmingumas ir saugumas, lyginant su gydymu, skiriant tik chemoterapiją (iš viso keturiais kursais). Toks gydymo būdas pasirinktas siekiant užtikrinti, kad ribotas chemoterapijos (dvių kursų) skyrimas kartu su nivolumabu ir ipilimumabu leistų pasiekti greitą pradinę ligos kontrolę, potencialiai leidžiant užtikrinti ilgalaikį atsaką į gydymą ir geresnį išgyvenamumą, skiriant dvigubą imunoterapiją [16, 17]. Taip pat mažėja chemoterapijos sukeltų nepageidaujamų poveikių skaičius ir intensyvumas.

Remiantis pozityviais 3 fazės CheckMate 9LA klinikinio tyrimo rezultatais, 2020 m. lapkričio 9 d. Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino nivolumabo ir ipilimumabo derinimą su chemoterapija platinos pagrindu (2 kursais) pirmos eilės gydymui metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų, nepriklausomai nuo naviko histologijos arba PD-L1 raiškos. 2020 m. gegužę JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino šį pirmos eilės gydymą metastazavusiam arba atsinaujinusiam NSLPV, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų [21].

## CheckMate 9LA KLINIKINIO TYRIMO DIZAINAS

Nuo 2017 m. rugpjūčio mėn. iki 2019 m. sausio mėn. į CheckMate 9LA tyrimą įtraukta 719 pacientų, kurie atsitiktinės atrankos būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi tyrimo grupes: 1) nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija; 2) vien chemoterapijos (1 pav.). Abi tiriamosios grupės buvo gerai subalansuotos. Pacientai suskirstyti pagal lytį, naviko histologiją (plokščiųjų ląstelių, palyginus su neplokš-



1 pav. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA dizainas [18]

ALK – anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*); ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*).



# Farmakoterapija

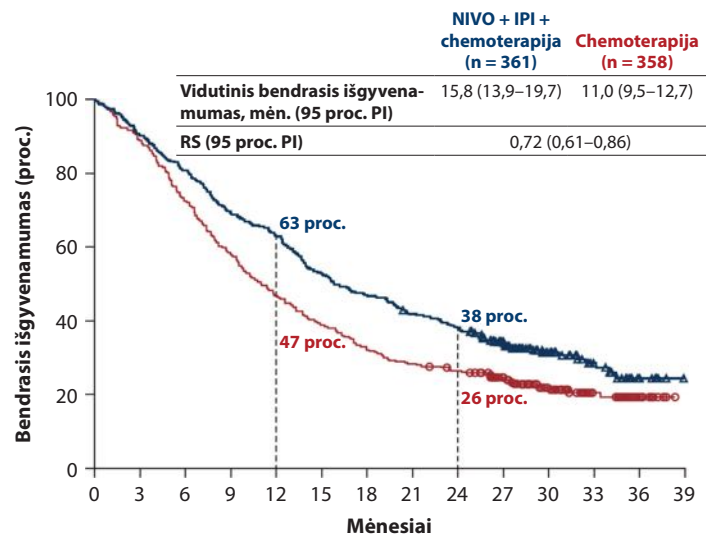
čiųjų ląstelių), PD-L1 raišką (< 1 proc., palyginus su ≥ 1 proc.). Asmenys, kuriems dėl įvairių priežasčių nebuvo galima įvertinti PD-L1 raiškos navikiniame audinyje (10 proc. visų pacientų), priskirti į grupę, kur PD-L1 raiška < 1 proc. Tiriamosios grupės pacientams (n = 361) skirtas nivolumabas 360 mg kas tris savaites, ipilimumabas 1 mg/kg kas šešias savaites ir chemoterapija platinos pagrindu (du kursai kas tris savaites), kontrolinės grupės (n = 358) – tik chemoterapija (keturi ciklai kas tris savaites) [12, 19]. Gydytą gavo 99 proc. tiriamosios grupės ir 97 proc. kontrolinės grupės pacientų. Chemoterapija visada buvo parenkama atsižvelgiant į naviko histologiją. Gydytas nivolumabu ir ipilimumabu tęstas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba maksimaliai imunoterapija buvo skiriama iki dvejų metų. Kontrolinės grupės pacientai, sergantys neplokščiuųjų ląstelių plaučių vėžiu, galėjo gauti palaikomąjį gydymą pemetreksedu (500 mg/m<sup>2</sup>), kol liga progresuos arba pasireikš nepriimtinas toksiškumas. Atsakas vertintas remiantis RECIST (angl. the *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versija 1.1. Kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimai buvo atliekami kas šešias savaites pirmus 12 mėn., vėliau – kas 12 sav. iki ligos progresavimo arba gydymo nutraukimo. Klinikinio tyrimo tiriamųjų šakų persikryžiavimas nebuvo leidžiamas, tačiau, tyrėjas savo nuožiūra galėjo toliau skirti imunoterapiją, pasibaigus tiriamųjų vaistų skyrimui.

Iš visų atsitiktinai atrinktų atvejų, tiriamojoje grupėje tolesnis sisteminis gydymas buvo skirtas 37 proc. tiriamosios grupės pacientų, ir 49 proc. kontrolinės grupės (gavusiems tik chemoterapiją) pacientų. Atitinkamai imunoterapija

buvo skirta 7 ir 36 proc., o tolesnė chemoterapija platinos pagrindu – 20 ir 6 proc. atvejų.

## VEIKSMINGUMO VERTINIMAS

Pirminė CheckMate 9LA klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas, antrinės vertinamosios baigtys apėmė išgyvenamumą be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako į gydymą dažnį.

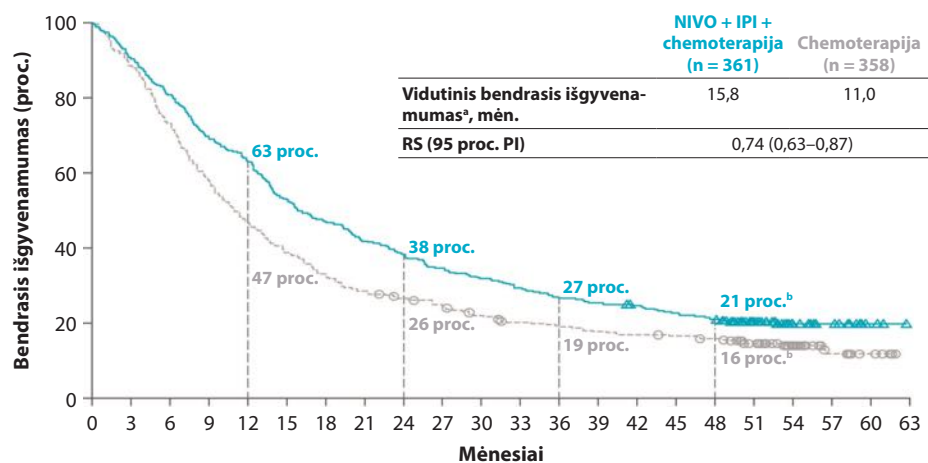


### Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

NIVO + IPI + chemoterapija	361	326	292	250	227	191	170	150	137	95	50	23	7	0
Chemoterapija	358	319	260	208	168	139	115	102	93	69	40	18	8	0

2 pav. Bendrojo išgyvenamumo duomenys (visi atsitiktinai atrinkti atvejai, 24,4 mėn. stebėsenos laikotarpis)

IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



### Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

NIVO + IPI + chemoterapija	361	326	292	250	227	191	170	151	138	125	115	106	96	92	87	80	74	47	21	14	4	0
Chemoterapija	358	319	260	208	168	139	115	102	93	86	77	66	63	58	55	53	50	38	22	10	5	0

3 pav. Bendrojo išgyvenamumo duomenys (visų atsitiktinai atrinkti atvejai, ketverių metų stebėjimo trukmė)

IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

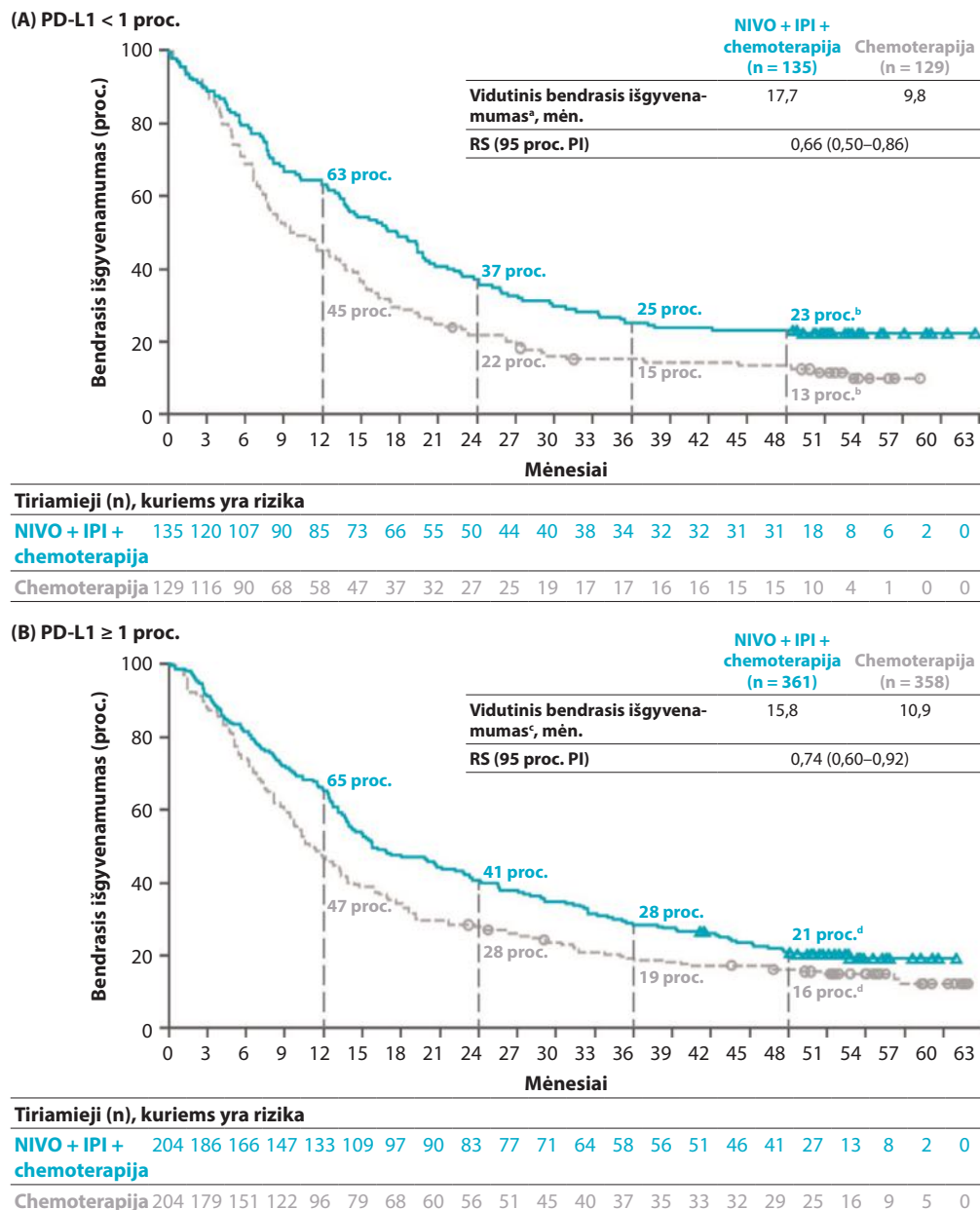
Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn.

95 proc. PI buvo atitinkamai: \*13,9–19,7 NIVO + IPI + chemoterapija grupėje ir 9,5–12,7 chemoterapijos grupėje; <sup>b</sup>17–25 NIVO + IPI + chemoterapija grupėje ir 12–20 chemoterapijos grupėje.

Tarpinė tyrimo analizė (atlikta vidutiniškai po 9,7 mėn. stebėsenos) parodė, kad CheckMate 9LA klinikinis tyrimas pasiekė pirminę vertinamąją baigtį – bendrojo išgyvenamumo prailgėjimą. Gydimui skiriant nivolumabą ir ipilimumabą kartu su chemoterapija, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 3,4 mėn. ilgesnė, nei skiriant tik chemoterapiją (14,1 mėn., palyginus su 10,7 mėn.; santykinė mirties rizika – 0,69;  $p = 0,00065$ ). Praėjus vidutinei 13,2 mėn. stebėsenos trukmei, 12 mėn. išgyveno 63 proc. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 57,7–67,6) tiriamosios grupės pacientų, palyginus su 47 proc. (95 proc. PI 41,6–51,9)

kontrolinės grupės pacientų. Antrinės vertinamosios baigtys – išgyvenamumas be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako į gydymą dažnis reikšmingai pagerėjo tiriamojoje grupėje, palyginus su kontroline. CheckMate 9LA rezultatai parodė, kad nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais statistiškai reikšmingai sumažina ligos pablogėjimo arba mirties riziką, palyginus vien su chemoterapija (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 6,8 mėn., palyginus su 5,0 mėn.; šansų santykis (ŠS) = 0,70; 97,48 proc. PI – 0,57–0,86,  $p = 0,00012$ ).

Tęsiant tolesnę stebėseną, nustatyta kad nivoluma-



**4 pav. (A–B) Bendrojo išgyvenamumo duomenys, esant įvairiai PD-L1 raiškai ir histologiniam potipiui**

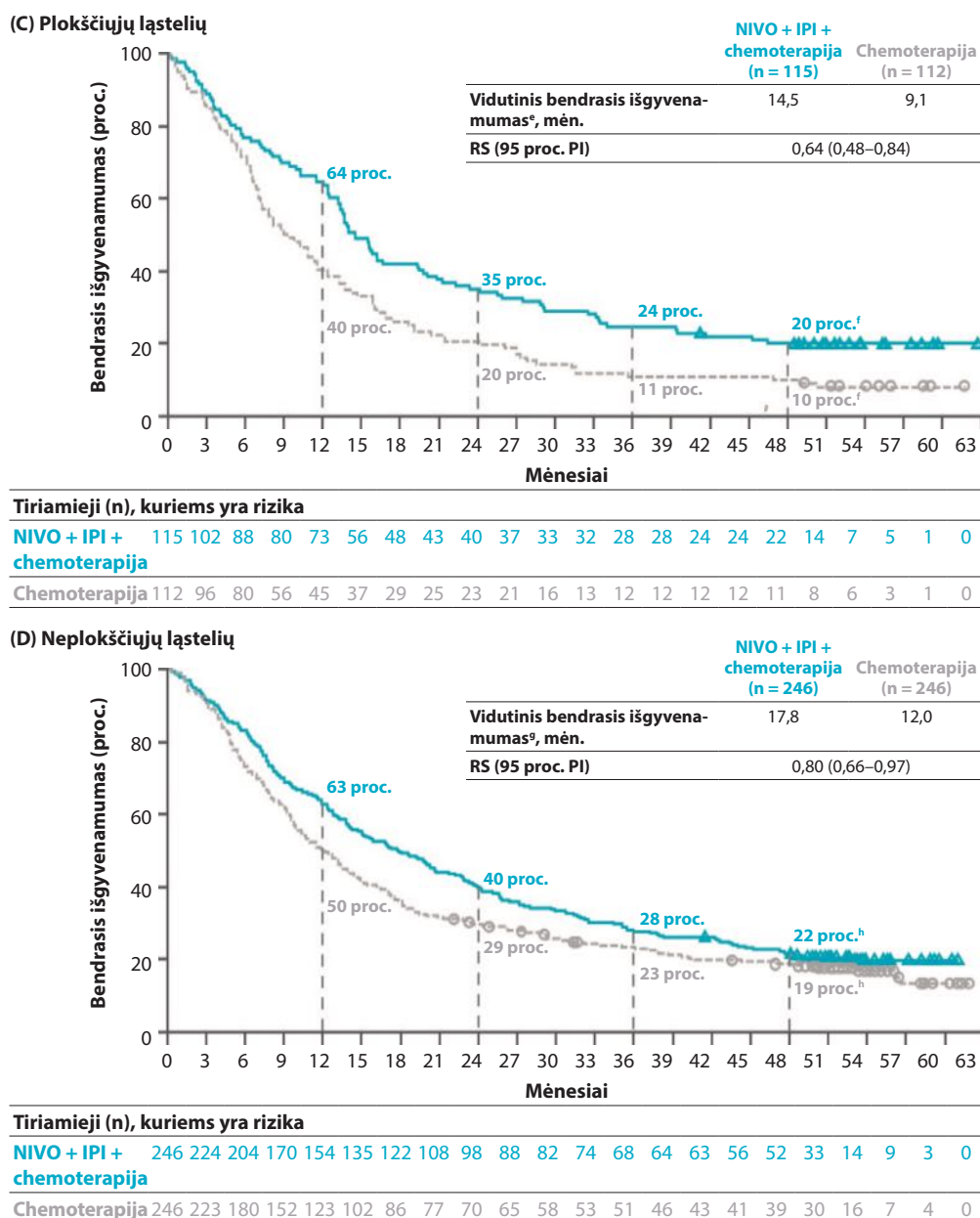
IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis. Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn. 95 proc. PI NIVO + IPI + chemoterapija ir tik chemoterapija grupėse buvo atitinkamai: <sup>a</sup>13,7–20,3 ir 7,7–13,5; <sup>b</sup>16–30 ir 8–20; <sup>c</sup>13,8–22,2 ir 9,5–13,2; <sup>d</sup>16–27 ir 11–22.

# Farmakoterapija

bas ir ipilimumabas kartu su chemoterapija prailgino bendrąjį išgyvenamumą, palyginus su tik chemoterapija, 24,4 mėn. stebėsenos laikotarpiu. Bendrojo išgyvenimo mediana buvo 15,8 mėn. (95 proc. PI – 13,9–19,7) tiriamojoje grupėje ir 11 mėn. (9,5–12,7) kontrolinėje grupėje (ŠS 0,72; 95 proc. PI – 0,61–0,86; 2 pav.). Dvejus metus atitinkamai išgyveno 38 proc. ir 26 proc. tiriamųjų. Ilgesnis bendrasis tiriamosios grupės pacientų išgyvenamumas, palyginus su kontroline grupe, nustatytas daugumoje pogrupių, įskaitant skirtingą PD-L1 raišką (< 1 proc., ≥ 1 proc., 1–49 proc. ir ≥ 50 proc.) ir histologiją. Atkreiptinas dėmesys, kad

pacientams, kuriems, prieš skiriant tiriamuosius vaistus, jau buvo gydytos (angl. *pretreated*) centrinės nervų sistemos metastazės (o jų nustatymas diagnozės metu yra savaime blogos prognozės ženklas), nustatytas geresnis bendrasis išgyvenamumas, gydant nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, lyginant su kontroline tik chemoterapijos šaka, atitinkamai 19,9 ir 7,9 mėn. (ŠS – 0,47 (95 proc. PI – 0,31–0,71)).

Atliekant tolesnį rezultatų vertinimą (vidutiniškai po 30,7 mėn. stebėsenos), nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje išliko reikšmingai prailgėjęs išgyvenamumo be ligos progresavimo



4 pav. (C–D) Bendrojo išgyvenamumo duomenys, esant įvairiai PD-L1 raiškai ir histologiniam potipiui

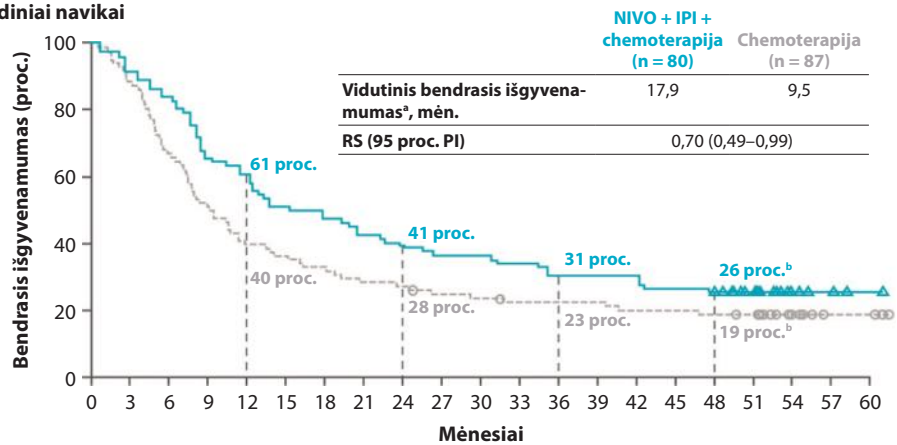
IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis. Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn. 95 proc. PI NIVO + IPI + chemoterapija ir tik chemoterapija grupėse buvo atitinkamai: <sup>a</sup>13,1–19,3 ir 7,2–11,6; <sup>f</sup>13–28 ir 5–16; <sup>g</sup>14,1–20,7 ir 9,9–13,9; <sup>h</sup>17–27 ir 14–24.

laikotarpis, palyginus su vien chemoterapijos grupe (ŠS – 0,67, 95 proc. PI – 0,56–0,79), atitinkamai 20 proc. ir 8 proc. šių grupių pacientų išgyveno dvejus metus be ligos progresavimo. Vidutinė atsako į gydymą trukmė išliko ilgesnė tiriamojame grupėje, palyginus su kontroline grupe (13,0 ir 5,6 mėn.). Objektivaus atsako į gydymą dažnis nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje buvo 38,0 proc., o vien chemoterapijos grupėje – 25,4 proc., atitinkamai visiško atsako į gydymą dažnis buvo 3,3 proc., palyginus su 1,1 proc. Keturiems tiriamosios grupės pacientams, kuriems buvo stebėtas dalinis atsakas į gydymą ankstesnės duomenų analizės metu, po dvejų metų stebėsenos nustatytas visiškasis atsakas (angl. *complete response*) į gydymą.

Šiais metais ASCO (angl. *American Society of Clinical Oncology*) kongrese pristatyti ketverių metų klinikinio tyrimo CheckMate

9LA stebėsenos duomenys [20]. Nivolumabo ir ipilimumabo derinys su chemoterapija toliau rodė gerėjančius veiksmingumo duomenis, lyginant su tik chemoterapijos gydymo grupe po ketverių metų, nepriklausomai nuo naviko PD-L1 raiškos arba morfologijos (2–4 pav.). Esant nustatytam neplokščiujų ląstelių NSLPV, vidutinis bendrasis išgyvenamumas buvo ilgesnis nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje tiek esant solidiniam, tiek ir acinariniam naviko histologiniams potipiams (5 pav.). 1 lentelėje pateikiami naujausi duomenys apie išgyvenamumą be ligos progresavimo, objektyvaus atsako į gydymą dažnį bei atsako trukmę.

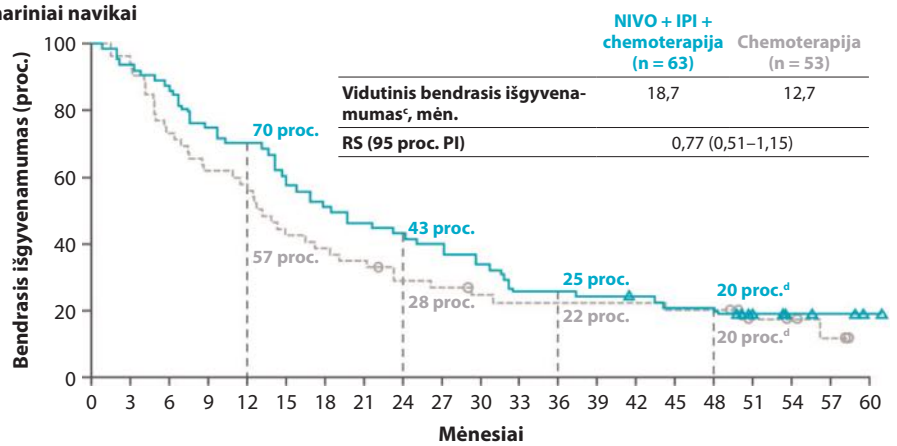
(A) Solidiniai navikai



Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

	80	73	68	53	49	42	40	35	33	30	30	28	25	25	25	22	21	14	5	3	1
NIVO + IPI + chemoterapija	80	73	68	53	49	42	40	35	33	30	30	28	25	25	25	22	21	14	5	3	1
Chemoterapija	87	78	59	46	35	32	29	25	24	21	20	18	18	18	6	16	15	14	7	3	3

(B) Acinariniai navikai



Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

	63	59	55	47	44	37	32	29	27	25	21	16	16	15	14	12	12	7	5	4	1
NIVO + IPI + chemoterapija	63	59	55	47	44	37	32	29	27	25	21	16	16	15	14	12	12	7	5	4	1
Chemoterapija	53	50	38	32	30	22	20	18	14	13	11	10	10	10	10	9	9	5	4	2	0

5 pav. Bendrojo išgyvenamumo duomenys, priklausomai nuo histologinio potipio

IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn.

95 proc. PI NIVO + IPI + chemoterapija ir tik chemoterapija grupėse buvo atitinkamai: <sup>a</sup>11,9–25,7 ir 7,4–13,5; <sup>b</sup>18–38 ir 12–30; <sup>c</sup>14,2–27,1 ir 7,5–18,4; <sup>d</sup>12–33 ir 11–34.

## SAUGUMAS

Ankstesnio 2020 m. kovo 9 d. duomenų vertinimo metu gydymas buvo skiriamas 21 proc. tiriamosios grupės ir 8 proc. kontrolinės grupės pacientų. Vidutinė gydymo trukmė šiose grupėse buvo 6,1 mėn. ir 2,4 mėn. Saugumas buvo įvertintas visiems pacientams, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaisto dozę. Gydymo laikotarpiu nepageidaujami poveikiai pasireiškė 92 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, bei 88 proc. pacientų, gydytiems tik chemoterapija; 3–4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių atitinkamai buvo 47 proc. ir 38 proc. (2 lentelė). Didžioji dalis 3–4 laipsnio su gydymu susijusių



# Farmakoterapija

**1 lentelė. Kiti veiksmingumo duomenys (visi atsitiktinai atrinkti atvejai ir subgrupės pagal PD-L1 ar histologiją)**

	ITT		PD-L1 < 1 proc.		PD-L1 ≥ 1 proc.		Plokščiuųjų ląstelių		Neplokščiuųjų ląstelių	
	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 361)	Chemoterapija (n = 358)	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 135)	Chemoterapija (n = 129)	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 204)	Chemoterapija (n = 204)	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 115)	Chemoterapija (n = 112)	NIVO + IPI + chemoterapija (n = 246)	Chemoterapija (n = 246)
Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo, mėn. (95 proc. PI)	6,7 (5,6–8,0)	5,3 (4,4–5,6)	5,8 (4,4–7,7)	5,0 (4,2–5,8)	6,9 (5,6–8,9)	4,7 (4,2–5,6)	5,6 (4,3–9,7)	4,3 (4,2–5,2)	6,9 (5,5–8,4)	5,6 (4,6–5,8)
RS (95 proc. PI)	0,70 (0,59–0,83)		0,70 (0,53–0,92)		0,70 (0,56–0,87)		0,64 (0,48–0,86)		0,75 (0,61–0,91)	
Ketverių metų išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklis, proc. (95 proc. PI)	12 (8–15)	5 (3–8)	12 (7–19)	3 (0–8)	12 (8–17)	6 (3–11)	8 (4–15)	4 (1–11)	13 (9–18)	5 (3–10)
Bendras atsako dažnis, n (proc.) [95 proc. PI]	137 (38) [33–43]	90 (25) [21–30]	42 (31) [23–40]	26 (20) [14–28]	87 (43) [36–50]	56 (28) [22–34]	56 (49) [39–58]	35 (31) [23–41]	81 (33) [27–39]	55(22) [17–28]
Gydymo atsakas ketvirtais metais, proc. (95 proc. PI)	25 (17–13)	12 (6–20)	29 (15–45)	0	24 (15–34)	15 (7–26)	17 (8–29)	6 (1–17)	30 (19–41)	16 (7–28)

IPI – ipilimumabas; ITT – (angl. *intense-to-treat*) – ketinti gydyti; NIVO – nivolumabas; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasi-kliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.

Duomenų „užrakinimas“ ir vertinimas: 2023 m. vasario 13 d.; mažiausias, vidutinis stebėsenos laikotarpis, vertinant bendrąjį išgyvenamumą: 47,9, 54,5 mėn.

nepageidaujamų poveikių tiriamojoje grupėje pasireiškė skiriant pirmus du gydymo kursus, o kontrolinėje grupėje – iki 7–8 gydymo ciklų. 30 proc. tiriamosios grupės ir 18 proc. kontrolinės grupės pacientų nustatyti sunkūs su gydymu susiję nepageidajami poveikiai. Dažniausiai su gydymu susiję sunkūs nepageidajami poveikiai tiriamojoje grupėje buvo: viduriavimas (3 proc.), febrilinė neutropenija (3 proc.) ir anemija (2 proc.); kontrolinėje grupėje: anemija (3 proc.), febrilinė neutropenija (3 proc.) ir trombocitopenija (2 proc.). Su gydymu susijusius nepageidajamus poveikius koregavus pagal skirto gydymo trukmę, bendras jų dažnis buvo mažesnis, skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį su chemoterapija, palyginus vien su chemoterapija. Naujausio vertinimo metu saugumo duomenys atitiko jau paskelbtus anks-

**2 lentelė. Su gydymu susiję nepageidajami poveikiai**

Su gydymu susiję nepageidajami poveikiai <sup>a</sup> , proc.	Nivolumabas ir ipilimumabas su chemoterapija (n = 358)		Chemoterapija (n = 349)	
	Bet kurio laipsnio	3–4 laipsnio	Bet kurio laipsnio	3–4 laipsnio
Bet kokie	92	47	88	38
Lėmę vaistų vartojimo nutraukimą	19	16	7	5
Sunkūs	30	25,4	18	15
Lėmę mirtį	2		2	

Minimali stebėsenos trukmė – 12,2 mėn. <sup>a</sup>Nepageidajami poveikiai, pasireiškę nuo pirmos vaistų dozės iki 30 d. po paskutinės vaistų dozės.

čiau. Nebuvo nustatyta jokių naujų saugumo signalų, vertinant navikų su skirtingais histologiniais potipiais gydymą (3 lentelė).

**3 lentelė. Saugumo duomenys po ketverių metų stebėsenos**

Pacientai, n (proc.)	NIVO + IPI + chemoterapija				Chemoterapija			
	Solidiniai navikai (n = 80)		Acinariniai navikai (n = 63)		Solidiniai navikai (n = 83)		Acinariniai navikai (n = 52)	
	Bet koks laipsnis	3–4 laipsnis	Bet koks laipsnis	3–4 laipsnis	Bet koks laipsnis	3–4 laipsnis	Bet koks laipsnis	3–4 laipsnis
Su gydymu susiję nepageidajami poveikiai <sup>a</sup>	73 (91)	36 (45)	56 (89)	31 (49)	75 (90)	31 (37)	47 (90)	19 (36)
Su gydymu susiję sunkūs nepageidajami poveikiai <sup>a</sup>	21 (26)	18 (22)	24 (38)	20 (32)	15 (18)	14 (17)	10 (19)	9 (17)
Su gydymu susiję nepageidajami poveikiai, lėmę vaistų nutraukimą <sup>a</sup>	20 (25)	15 (19)	15 (24)	13 (21)	5 (6)	3 (4)	4 (8)	3 (6)
Su gydymu susiję mirtys <sup>b</sup>	2 (2)	–	2 (3)	–	0	–	1 (2)	–

<sup>a</sup>Apima nepageidajamus poveikius, apie kuriuos pranešta nuo pirmosios dozės iki 30 dienų po paskutinės tiriamojo gydymo dozės. <sup>b</sup>Mirtys, susijusios su tiriamųjų vaistų toksiškumu, įvykusiu bet kuriuo metu; NIVO + IPI + chemoterapija, solidinių navikų potipis: viduriavimas ir širdies ir kraujagyslių nepakankamumas, viduriavimas krauju (n = po 1); NIVO + IPI + chemoterapija, acinarinių navikų potipis: hepatotoksiškumas ir sepsis (n = po 1); chemoterapija, acinarinių navikų potipis: kvėpavimo nepakankamumas (n = 1).

IPI – ipilimumabas; NIVO – nivolumabas.

## APIBENDRINIMAS

Apibendrinus galima teigti, kad nivolumabas ir ipilimumabas kartu su dviem chemoterapijos ciklais užtikrina ilgalaikę bendrojo išgyvenamumo ir klinikinę naudą, palyginus vien tik su chemoterapija, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos arba naviko histologijos. Veiksmingumo ir saugumo duomenys patvirtina teigiamą nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija rizikos ir naudos santykį, skiriant jį pirmos eilės metastazavusio NSLPV gydymui.

Vertinant klinikinio tyrimo CheckMate 9LA ketverių metų stebėsenos duomenis, didžiausia bendrojo išgyvenamumo nauda, skiriant nivolumabą ir ipilimumabą kartu su dviem chemoterapijos ciklais, stebėta, esant naviko PD-L1 < 1 proc. arba esant plokščiųjų ląstelių NSLPV; ketverių metų bendrasis išgyvenamumas, palyginus su tik chemoterapijos grupe, atitinkamai buvo 23 proc. ir 13 proc. bei 20 proc. ir 10 proc. Šioje tiriamųjų kategorijoje (PD-L1 < 1 proc. arba plokščiųjų ląstelių NSLPV), vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo bei atsako trukmę, taip pat patvirtinta išliekanti gydymo nauda.

Gydymo nivolumabu ir ipilimumabu kartu su chemoterapija nutraukimas dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių neturėjo neigiamo poveikio ilgalaikiai klinicinei ir veiksmingumo naudai. Ketverių metų bendrasis išgyvenamumas buvo 41 proc., o 27 proc. šių sergančiųjų buvo gyvi be jokio gydymo praėjus ketveriems metams po tiriamųjų vaistų nutraukimo.

Papildoma tiriamoji analizė parodė galimą bendrojo išgyvenamumo naudą, skiriant nivolumabą su ipilimumabu ir dviem chemoterapijos kursais, lyginant tik su chemoterapija esant tiek acinariniam, tiek ir solidiniam (pastarasis potipis susijęs su bloga prognoze) histologiniams potipiems. Nepastebėta naujų saugumo ar gydymo rizikos ženklų.

Visi šie duomenys dar kartą patvirtino, kad nivolumabas ir ipilimumabas kartu su dviem chemoterapijos ciklais yra veiksmingas pirmos eilės gydymas, esant metastazavusiam NSLPV, ypač kai naviko PD-L1 raiška yra mažiau 1 proc. arba nustatomas plokščiųjų ląstelių NSLPV.

*Straipsnis paruoštas bendradarbiaujant su kompanija Bristol Myers Squibb.*  
7356-ELR-2300217. 09/2023.

## 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, 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.
4. 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;378:2078–92.
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Güimús M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040–51.
6. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819–30.
7. 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;378:2288–301.
8. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2020–31.
9. 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;38:1505–17.
10. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:924–37.
11. Spigel D, de Marinis F, Giaccone G, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. IMPOWER110: Interim overall survival (OS) analysis of a phase III study of atezolizumab (atezo) vs platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment (TX) in PD-L1- selected NSCLC. Presented at: the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress. September 27–October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract 6256.
12. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(2):289–308.
13. 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.
14. Das R, Verma R, Sznol M, Boddupalli CS, Gettinger SN, Kluger H, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol.* 2015;194(3):950–9.
15. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018; 378(22):2093–104.
16. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Lee J-S, Urban L, Caro RB, Park K, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 4-year update from CheckMate 227. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):9016.
17. Paz-Ares LG, Ciuleanu T-E, Lee J-S, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) versus chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): 4-year update from CheckMate 227. Paper presented at the ASCO Annual Meeting. 2021; Virtual.
18. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open.* 2021;6(5):100273.
19. Matulionė J. Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas nivolumabu ir ipilimumabu derinyje su dvejais chemoterapijos kursais. *Pulmonologija ir alergologija.* 2022; 6(1):97–104.
20. Carbone DP, Ciuleanu TE, Schenker M, Cobo-Dols M, Bordeave S, Juan-Vidal O, et al. First-line nivolumab + ipilimumab + chemotherapy vs chemotherapy alone in patients with metastatic non-small cell lung cancer from CheckMate 9LA: 4-year clinical update and outcomes by tumor histologic subtype. Available at: <https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/220588>.
21. OPDIVO (nivolumab) injection label. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2022/125554s112lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125554s112lbl.pdf)

## Itin smulkių dalelių fiksuotos dozės beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato derinio veiksmingumas, toleravimas ir saugumas, gydant sergančiuosius astma. Penkių klinikinės praktikos tyrimų sudėtinė analizė

COMBINED ANALYSIS OF FIVE NON-INTERVENTIONAL STUDIES OF THE EFFECTIVENESS, TOLERABILITY AND SAFETY OF THE EXTRAFINE FIXED DOSE BECLOMETHASONE/FORMOTEROL COMBINATION IN THE TREATMENT OF ASTHMA

KRISTINA BIEKŠIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Šiame straipsnyje aprašoma bendra penkių klinikinės praktikos tyrimų analizė. Šių tyrimų tikslas – įvertinti itin smulkių dalelių fiksuotos dozės beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato (BDP / FF) derinio, skiriamo per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhaler*, pMDI) arba sausų miltelių inhaliatorių (angl. *dry powder inhaler*, DPI), veiksmingumą ir saugumą klinikinėje praktikoje, gydant sergančiuosius astma, kurių astma buvo nekontroliuojama skiriant ankstesnį gydymą. Tyrimai atlikti Austrijoje. Bendra penkių klinikinės praktikos tyrimų, kuriuose dalyvavo labai heterogeniškos pacientų grupės, analizė parodė, kad sergančiųjų astma gydymas itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF deriniu per pMDI arba DPI inhaliatorių yra veiksmingas ir saugus. Po 12 sav. gydymo reikšmingai pagerėjo astmos kontrolė, kvėpavimo funkcija, astmos simptomai ir šie teigiami pokyčiai nepriklausė nuo rūkymo įpročių, fizinio aktyvumo arba prieš tyrimą taikyto gydymo. Taigi, itin smulkių dalelių BDP / FF derinys yra veiksmingas ir saugus gydyti pacientus kasdienėje klinikinėje praktikoje. **Reikšminiai žodžiai:** astma, itin smulkios dalelės, beklometazono dipropionatas ir formoterolio fumaratas, klinikinės praktikos tyrimas.

**Summary.** A combined analysis of five non-interventional studies is presented in this article. Thus, the present underlying studies were designed to evaluate whether the treatment with a fixed dose of beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate (BDP/FF) combination using a pressurized metered dose inhalers, pMDI, or dry powder inhaler (DPI) in an extra fine formulation is effective and safe in treating asthma patients who were not fully controlled with previous medication in a real-world setting in Austria. The pooled data of five individual NISs demonstrate the effectiveness and safety of a fixed dose of extra fine beclomethasone/formoterol treatment, delivered by pMDI or DPI, in a real-world setting with a heterogeneous patient population suffering from asthma. Significant improvements occurred in asthma control, lung function and symptom scores and these improvements were largely independent of smoking habits, physical activity, and previous treatment. The extra fine fixed dose beclomethasone/formoterol treatment is thus an effective treatment option in routine clinical practice.

**Keywords:** asthma, extra fine particles, beclomethasone dipropionate/formoterol fumarate, non-interventional study.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1239>

### IVADAS

Astma – tai viena dažniausių lėtinių kvėpavimo takų ligų. Astma apibūdinama, kaip lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, o įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) yra pagrindiniai kontroliuojamieji vaistai astmai

gydyti. Pasaulinė astmos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA), tuomet, kai buvo atlikti penki straipsnyje pateikiami tyrimai, t. y. 2009–2014 m., pateikė rekomendaciją – jei vartojamų mažų arba vidutinių dozių IGK nepakanka, norint pasiekti astmos

kontrolę, turėtų būti pridėtas įkvėpiamasis ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistas (IVBA), o ne didinama IGK dozė [1].

Itin smulkių dalelių (vidutinis aerodinaminis skersmuo, angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD,  $< 2 \mu\text{m}$ ) dviguba terapija viename inhaliatoriuje, susidedanti iš beklometazono dipropionato (BDP) ir formoterolio fumarato (FF), skiriama per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhaler*, pMDI) arba sausų miltelių inhaliatorių (angl. *dry powder inhaler*, DPI). Tokia itin smulkių dalelių formuluotė pagerina tolygią vaisto depoziciją tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose [2, 3]. Inhaliatoriaus naudojimo paprastumas yra esminis veiksnys, susijęs su geresniu gydymo režimo laikymusi ir geresniais klinikiniais rezultatais [4, 5]. Atsiktinės atrankos klinikiniais tyrimams pacientai paprastai atrenkami ir stebimi griežčiau nei klinikinės praktikos tyrimuose. Šie veiksniai gali sumažinti vaisto veiksmingumą klinikinės praktikos tyrimuose, palyginus su tuo, kas buvo dokumentuota atsiktinės atrankos tyrimuose.

Taigi, šiame straipsnyje aprašomų tyrimų tikslas – įvertinti itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF derinio, skiriamo per pMDI arba DPI, veiksmingumą ir saugumą klinikinėje praktikoje, gydant sergančius astma, kurių astma buvo nekontroliuojama, skiriant ankstesnius vaistus. Tyrimai atlikti Austrijoje.

Norint parodyti pacientų, su kuriais susiduriama klinikinėje praktikoje, heterogeniškumą, į šiuos tyrimus įtraukti pacientai, kuriems buvo reikalingas gydymas IGK / IVBA deriniu, neatsižvelgiant į astmos sunkumą, ligos trukmę, gretutines ligas ir gydymo istoriją. Pacientai gavo itin smulkių dalelių BDP / FF, skiriamo per pMDI arba BDP / FF, skiriamo per DPI, derinį daugiau nei 12 sav. Iš viso ši analizė jungė penkis klinikinės praktikos tyrimus, kurie buvo atlikti per pirmuosius metus po to, kai itin smulkių dalelių BDP / FF per pMDI arba BDP / FF per DPI buvo pradėtas vartoti klinikinėje praktikoje, t. y. 2009–2014 m. Šiuose penkiuose tyrimuose dalyvavo daugiau nei 900 astma sergančių pacientų.

## TYRIMO DIZAINAS IR DALYVIAI

Kiekvienas atskiras šios apibendrintos analizės tyrimas buvo suplanuotas kaip perspektyvusis, daugiacentris, atviras klinikinės praktikos tyrimas. Vaistai buvo skiriami pagal įprastinę klinikinę praktiką, nesvarstant, ar pacientas bus, ar nebus įtrauktas į tyrimą. Diagnostiniai tyrimai buvo griežtai atliekami pagal kasdienę medicininę praktiką be jokių papildomų stebėsenos procedūrų, išskyrus epidemiologinius metodus, taikomus surinktų duomenų analizei.

Pacientus tyrimui atrinko gydytojai pulmonologai ir šeimos gydytojai visoje Austrijoje. Į tyrimus buvo įtraukti vyresni nei 13 metų astma sergantys asmenys, kuriems gydymas IGK ir trumpo veikimo  $\beta_2$  agonistu

(TVBA) buvo nepakankamas, o gydymas IGK / IVBA deriniu buvo indikuotinas. Pacientai į tyrimą buvo įtraukti nepriklausomai nuo astmos sunkumo, ligos trukmės, rūkymo įpročių, gretutinių ligų, anksčiau taikyto gydymo. Dėl šios priežasties tyrime dalyvavo daug skirtingų astma sergančių pacientų (kaip būna kasdienėje klinikinėje praktikoje). Tyrimai vyko 2009–2014 m. Vaisto apraše nurodytos kontraindikacijos vaisto skyrimui bei dalyvavimas atsiktinės atrankos tyrimuose buvo vieninteliai neįtraukimo kriterijai.

## TYRIMO PROCEDŪROS

Pacientai, kurie atitiko įtraukimo ir neturėjo neįtraukimo į tyrimą kriterijų, buvo įtraukti į tyrimus. Kiekviename tyrime pacientai buvo tiriami tris kartus – prieš pradėdant gydymą itin smulkių dalelių BDP / FF, skiriamu per pMDI, arba BDP / FF, skiriamu per DPI (pradinis, vizitas 1, V1), tarp ketvirtos ir aštuntos savaitių (stebėseną 1) ir po 12 sav. gydymo (stebėseną 2, vizitas 2, V2). Tyrimo metu astmos kontrolė buvo vertinama balais, naudojant supaprastintą šešių klausimų astmos kontrolės klausimyną, kvėpavimo funkciją, paūmėjimų dažnį (paūmėjimų dažnį per pastaruosius 12 mėn.). Astmos kontrolės klausimyno kiekvienas klausimas vertintas balais, o astmos kontrolė vertinta bendra balų suma. Balai svyravo nuo 0 iki 7. Kuo mažesnis balų skaičius, tuo geresnė astmos kontrolė. Tai leido suskirstyti astmos kontrolę į astmos kontrolės lygius: kontroliuojama (nėra jokių simptomų); iš dalies kontroliuojama (simptomai pagal vieną arba du klausimus, bet nėra paūmėjimų); nekontroliuojama (simptomai pagal daugiau nei du klausimus ir (arba) paūmėjimai). Kvėpavimo funkcija vertinta atliekant spirometriją visuose trijuose vizituose. Registruota didžiausia iškvėpimo srovė (angl. *peak expiratory flow*, PEF), forsuito iškvėpimo srovė per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>), forsuita gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*, FVC).

Papildomai buvo vertinti astmos simptomai (dusulys, švokštimas, oro stygius, kosulys) pagal GINA 2010 m. gaires, naudojant 4 balų skalę, paciento vartota itin smulkių dalelių BDP / FF dozė, paciento pasitenkinimas gydymu, naudojant pasitenkinimo astmos gydymu klausimyną, pasitenkinimas inhaliatoriumi (4 balų skalė) bei vaistų nepageidaujami poveikiai.

Tyrime pacientai gydyti 100  $\mu\text{g}$  BDP ir 6  $\mu\text{g}$  FF po du įkvėpimus du kartus per dieną, ryte ir vakare (2-0-2), skirtų per pMDI arba DPI. Toks gydymas skirtas 12 sav. Gydančio gydytojo nuožūra pacientai galėjo įkvėpti vaistus ir kitu režimu (2-0-1 arba 2-2-2). Paciento vartojama vaisto dozė vertinta kiekvieno tyrimo vizito metu.

## TYRIMŲ VERTINAMOS BAIGTYS

Pagrindinis tikslas – įvertinti fiksuotos dozės itin smulkių dalelių BDP / FF derinio poveikį astmos kont-



# Farmakoterapija

rolei, plaučių funkcijai, gydant sergančiuosius astma klinikinėje praktikoje. Taip pat gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF, skiriamų per pMDI arba DPI, toleravimą, nepageidaujamas reakcijas. Papildomai buvo vertintas gydymo poveikis astmos simptomams bei rūkymo įpročių, fizinio aktyvumo ir ankstesnio gydymo įtaka gydymui itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu.

## REZULTATAI

Penkiuose tyrimuose iš viso dalyvavo 891 pacientas. Pacientų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

Pacientų amžius, fiziniai duomenys, astmos trukmė, prieš tyrimą vartotas gydymas IGK / IVBA deriniu, rūkymo įpročiai, fizinis aktyvumas, gretutinės ligos rodo, kokia įvairialypė tyrimuose dalyvavusių astma sergančių asmenų populiacija.

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

<b>Amžius, metais (intervalas)</b>	49,3 (13–93)
<b>Lytis, n (proc.)</b>	
Vyrai	415 (46,6)
Moterys	476 (53,4)
<b>KMI, kg/m<sup>2</sup> (intervalas)</b>	27,23 (15,62–55,36)
<b>Astmos trukmė metais (n, proc.)</b>	
< 1	167 (18,9)
1–5	251 (28,4)
5–10	172 (19,5)
> 10	294 (33,3)
<b>Prieš tyrimą vartotas gydymas IGK / IVBA deriniu, n</b>	
BUD / FF	182
FP / S (pMDI)	63
FP / S (DPI)	140
BDP / FF	12
<b>Rūkymas, n (proc.)</b>	
Nerūkantys	506 (58,0)
Buvę rūkoriai	158 (18,1)
Rūkoriai	208 (23,9)
<b>Fizinis aktyvumas, n (proc.)</b>	
Taip	250 (30)
Ne	584 (70)
<b>Gretutinės ligos, n (proc.)*</b>	
Alergija	440 (49,3)
Nutukimas	173 (19,4)
Knarkimas	121 (13,6)
Obstrukcinė miego apnėja	36 (4,0)
Arterinė hipertenzija	36 (4,0)

\*Penkios dažniausios gretutinės ligos.

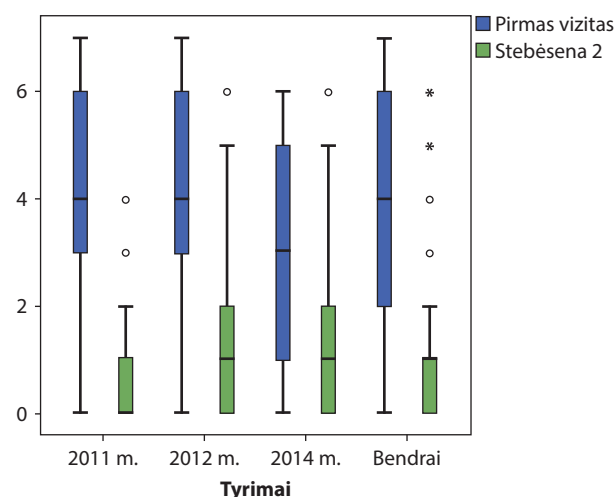
BDP / FF – beklometazono dipropionatas / formoterolio fumaratas; BUD / FF – budezonidas / formoterolio fumaratas; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistas; KMI – kūno masės indeksas; FP / S (DPI) – flutikazono propionatas / salmeterolis per sausų miltelių inhaliatorių; FP / S (pMDI) – flutikazono propionatas / salmeterolis per suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatorių.

Standartinis itin smulkių dalelių BDP / FF dozavimas – du įkvėpimai ryte ir du vakare (2-0-2). Taip BDP / FF vartojo 86,9 proc. visų pacientų tyrimo pradžioje. Po 12 sav. gydymo taip vaistą vartojančiųjų sumažėjo iki 78,0 proc. ir padaugėjo vartojančiųjų vaistus 2-0-1 schema. Pastarąja schema vartojančiųjų asmenų padidėjo nuo 9,7 proc. tyrimo pradžioje iki 16,1 proc. 12 sav.

Astmos gydymo veiksmingumas per 12 sav. gydymo laikotarpį buvo vertintas astmos kontrolės šešių klausimų klausimynu. Kiekvienas klausimas vertintas balais, o astmos kontrolė – bendra balų suma. Astmos kontrolė šiuo klausimynu buvo įvertinta 2011, 2012 ir 2014 m. atliktais tyrimais, todėl pateikiami tik šių tyrimų apibendrinti duomenys. Astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo, vidutinis balų skaičius nuo  $3,7 \pm 1,9$  (standartinis nuokrypis, SN) prieš gydymą ( $n = 497$ ) sumažėjo iki  $1,0 \pm 1,3$  (SN) po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu ( $p < 0,001$ ). Reikšmingas astmos kontrolės balo sumažėjimas užfiksuotas ir kiekvienoje studijoje atskirai (1 pav.).

Apibendrinta tyrimų analizė parodė, kad astma gydymo pradžioje buvo kontroliuojama 5,9 proc., iš dalies kontroliuojama – 28,4 proc., nekontroliuojama – 65,8 proc. sergančiųjų. Po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo, t. y. kontroliuojama astma buvo 59,5 proc., iš dalies kontroliuojama – 19,6 proc. ir tik 20,9 proc. – nekontroliuojama ( $p < 0,001$ ) sergančiųjų (2 lentelė). Reikšmingas astmos kontrolės pagerėjimas užfiksuotas ir kiekviename tyrime atskirai (2 lentelė).

Tokie patys reikšmingai teigiami astmos kontrolės pokyčiai nustatyti vertinant ir atskirus astmos kont-



1 pav. Astmos kontrolės pokytis balais atskiruose tyrimuose ir bendrai prieš ir po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato deriniu

Mažesnis balas rodo geresnę astmos kontrolę. Duomenys pateikiami mediana (stora horizontali linija), tarpkvartiliniu intervalu (stulpelis) ir duomenų intervalu (statmena linija), o standartiniai nuokrypiai – atvirais apskritimais.

rolės klausimyno klausimus trijuose iš keturių klinikinės praktikos tyrimų (2 pav.). Pacientų, patiriančių astmos simptomus du arba mažiau kartų per savaitę, reikšmingai padidėjo nuo 6,1 proc. prieš gydymą iki 68,4 proc. po 12 sav. gydymo ( $p < 0,001$ , 2A pav.) bendrojoje tyrimų populiacijoje. Dalyvių, patiriančių astmos simptomus daugiau nei du kartus per savaitę, sumažėjo nuo 66,4 proc. bendrojoje tyrimų populiacijoje prieš gydymą iki 9,4 proc. po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu ( $p < 0,001$ , 2B pav.). Tokie patys pokyčiai užfiksuoti ir atskiruose tyrimuose. Labai reikšmingai sumažėjo ir pacientų, patiriančių naktinius astmos simptomus – nuo 60,7 proc. tyrimo pradžioje iki 8,2 proc. po 12 sav. gydymo ( $p < 0,001$ , 2C pav.). Daugiau nei du kartus per savaitę TVBA vartojančių astma sergančių pacientų bendras skaičius sumažėjo nuo 66,4 proc. prieš gydymą iki 15,3 proc. po 12 sav. gydymo ( $p < 0,001$ , 2D pav.). Taip pat gydymo metu reikšmingai sumažėjo pacientų, kurių plaučių funkcijos rodikliai  $< 80$  proc. būtino dydžio (nuo 78,1 proc. iki 29,3 proc.) ( $p < 0,001$ , 2E pav.). Reikšmingai sumažėjo ir pacientų, patiriančių paūmėjimus vieną arba daugiau kartų per metus (nuo 48 proc. iki 27,9 proc.) ar per savaitę (nuo 4,3 proc. iki 0,5 proc.), skaičius ( $p < 0,001$ , 2F pav.).

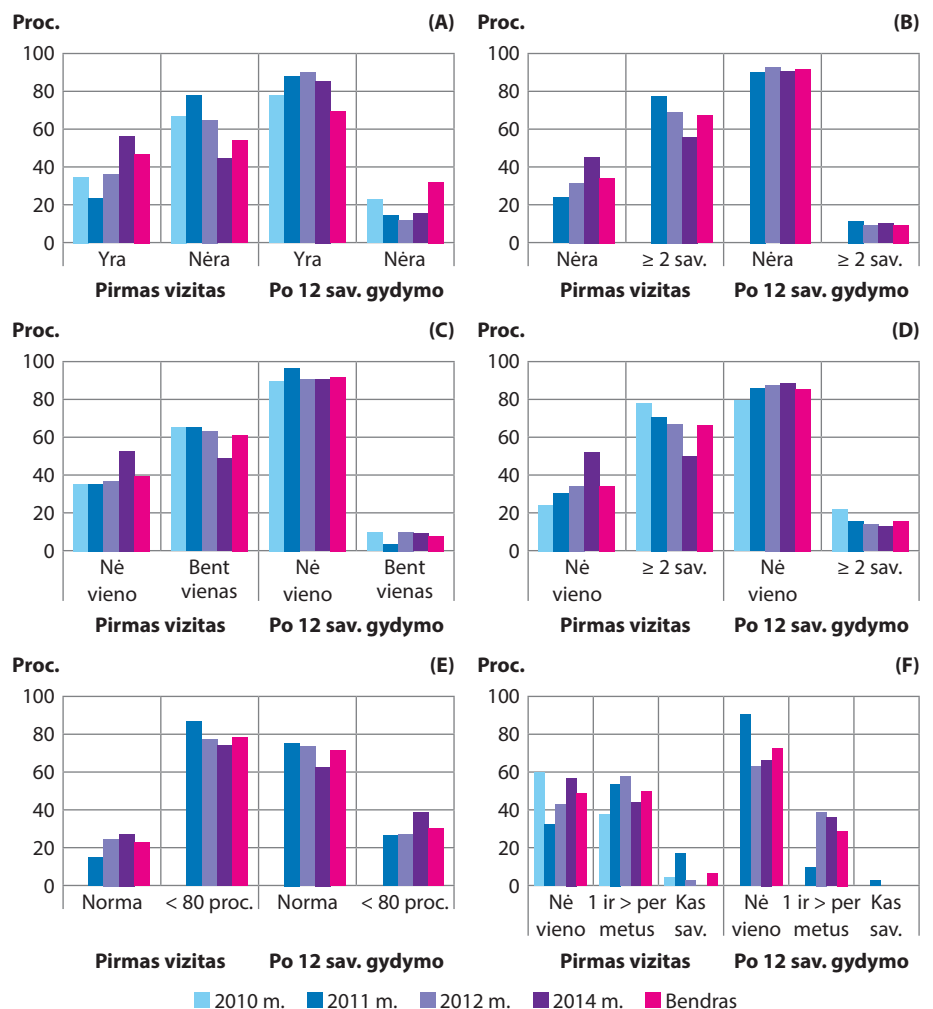
Visi trys vertinti kvėpavimo funkcijos parametrai – PEF, FEV<sub>1</sub> ir FVC – reikšmingai pagėrėjo po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu (3 lentelė).

Astmos simptomai – dusulys, švokštimas, spaudimas

**2 lentelė. Astmos kontrolė prieš gydymą ir 12 sav. po (stebėseną 2) gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato deriniu**

Astmos kontrolė			Tyrimas					Iš viso
			2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2014 m.	
Pirmas vizitas	Kontroliuojama	n	2	24	13	7	6	52
		proc.	14,3	10,30	6,10	2,80	3,40	5,90
	Iš dalies kontroliuojama	n	10	108	50	42	42	252
		proc.	71,4	46,20	23,60	16,60	24,00	28,40
	Nekontroliuojama	n	2	102	149	204	127	584
		proc.	14,30	43,60	70,30	80,60	72,60	65,80
Stebėseną 2	Kontroliuojama	n	11	192	140	110	62	515
		proc.	78,60	81,40	66,40	44,20	39,70	59,50
	Iš dalies kontroliuojama	n	3	42	50	37	38	170
		proc.	21,40	17,80	23,70	14,90	24,40	19,60
	Nekontroliuojama	n	0	2	21	102	56	181
		proc.	0,0	0,80	10,00	41,00	35,90	20,90

Stebėseną 2 – po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato deriniu.



**2 pav. Šeši astmos kontrolės klausimyno klausimai: (A) astmos įtaka kasdienei veiklai; (B) dienos simptomai; (C) nakties simptomai; (D) trumpo veikimo bronchus plečiamieji vaistai; (E) plaučių funkcija, normali / PEF < 80 proc. būtino dydžio arba FEV<sub>1</sub> < 80 proc. būtino dydžio; (F) paūmėjimų dažnis.**

FEV<sub>1</sub> – forsuta iškvėpimo srovė per pirmą sekundę; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė.

# Farmakoterapija

krūtinėje ir kosulys – vertinti balais. Visi jie gydymo metu reikšmingai pagerėjo visose tiriamųjų populiacijose ir subpopuliacijose. Visuose tyrimuose reikšmingai sumažėjo vidutinio sunkumo ir sunkius simptomus jaučiančių pacientų ir padaugėjo lengvus simptomus jaučiančių arba visai jų neturinčių pacientų. Pavyzdžiui, sunkumą krūtinėje gydymo pradžioje jautė 8,5 proc. ir tik 0,2 proc. po 12 sav. gydymo. Simptomų nejautė 22,4 proc. gydymo pradžioje ir 80,1 proc. tyrimo pabaigoje. Panašūs reikšmingi pokyčiai nustatyti ir vertinant kitus simptomus ( $p < 0,001$ ).

Tik keturi iš 864 pacientų patyrė nepageidaujamą reakciją po 12 sav. gydymo. Du pacientai jautė galvos skausmą, vienas jautė drebulį ir širdies plakimą, vienas – dilbio ir blauzdos niežulį. Gydymą labai gerai toleravo 86,6 proc., gerai – 11,6 proc., priimtina – 1,3 proc. ir blogai – 0,6 proc. astma sergančių pacientų. Atitinkamai 94,6 proc. pacientų pageidavo tęsti gydymą. Nutraukti gydymą norėjo trys pacientai dėl nepageidaujamų reakcijų, aštuoni – dėl nepakankamo gydymo atsako, 25 – dėl kitų priežasčių. BDP / FF, skiriamą per pMDI, vartoti buvo labai lengva – 84,8 proc., lengva – 14,2 proc. ir patenkinamai – 1 proc. tyrimų pacientų.

Norint įvertinti rūkymo įtaką astmos kontrolei, pacientai suskirstyti į rūkorus ( $n = 110$ ; 25 proc.), buvusius rūkorus ( $n = 93$ ; 18 proc.) ir nerūkančiuosius ( $n = 281$ ; 58 proc.). Prieš gydymą nerūkančiųjų astmos kontrolės balas buvo mažesnis, bet nereikšmingai, lyginant su rūkoriais arba buvusiais rūkoriais. Po 12 sav. gydymo astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo visose grupėse ( $p < 0,001$ ). Tai rodo, kad gydymas veiksmingas, nepriklausomai nuo rūkymo įpročių (3 pav.) Taip pacientai vertinti ir pagal fizinį aktyvumą – suskirstyti į sportuojančius ir nesportuojančius. Tiek prieš gydymą, tiek po 12 sav. gydymo sportuojančių pacientų astmos kontrolė buvo geresnė (3 pav.). Vertinant gydymo itin smulkių dalelių BDP / FF poveikį astmos kontrolei pagal prieš tyrimą vartotą IGK / IVBA derinį, nustatyta,

**3 lentelė. Kvėpavimo funkcijos pokyčiai po 4–8 sav. (V1) ir po 12 sav. (V2) gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumaratu deriniu**

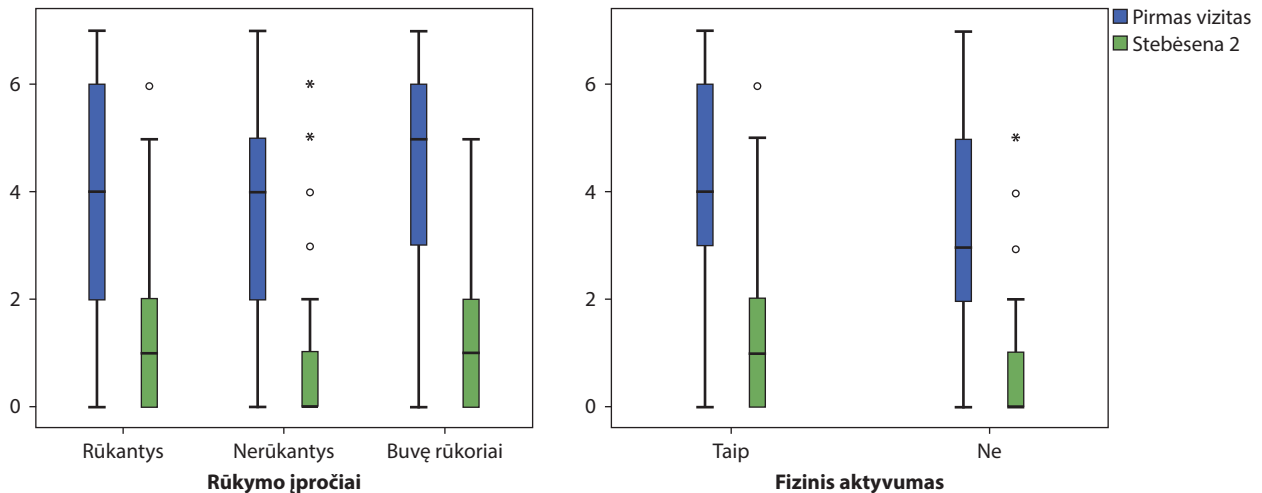
Rodiklis			Tyrimai					Iš viso
			2009 m.	2010 m.	2011 m.	2012 m.	2014 m.	
PEF, l/min.	Pradinis	Vidurkis	284,4	315,0	313,2	328,8	311,4	317,4
		SN	80,4	142,2	129	121,2	126,6	129,6
		N	14	222	213	245	174	868
	Stebė-sena 1	Vidurkis	322,8	358,8	359,4	372,0	334,2	357,6
		SN	73,2	133,2	134,4	116,4	130,8	128,4
		N	12	216	194	240	159	821
	Stebė-sena 2	Vidurkis	341,4	370,8	387,0	396,0	351,6	377,4
		SN	113,4	133,8	126,0	121,8	133,8	129,0
		N	14	213	167	237	156	787
FEV <sub>1</sub> , l	Pradinis	Vidurkis	2,23	2,49	2,58	2,52	2,36	2,49
		SN	0,84	1,04	1,65	0,98	0,96	1,19
		N	14	214	213	244	175	860
	Stebė-sena 1	Vidurkis	2,8	2,83	2,98	2,83	2,52	2,81
		SN	0,8	1,05	1,64	1,00	0,89	1,18
		N	12	210	193	237	159	811
	Stebė-sena 2	Vidurkis	2,78	2,92	3,18	2,96	2,67	2,93
		SN	1,09	1,06	1,4	1,07	0,94	1,13
		N	14	208	167	236	156	781
FVC, l	Pradinis	Vidurkis	3,02	3,27	3,28	3,36	3,05	3,24
		SN	1,38	1,24	1,36	1,3	1,14	1,26
		N	14	165	144	192	174	689
	Stebė-sena 1	Vidurkis	3,62	3,59	3,65	3,59	3,25	3,52
		SN	1,16	1,24	1,5	1,26	1,15	1,29
		N	12	155	136	186	159	648
	Stebė-sena 2	Vidurkis	3,62	3,59	3,96	3,7	3,33	3,63
		SN	1,49	1,22	1,64	1,32	1,06	1,32
		N	14	153	117	184	156	624

FEV<sub>1</sub> – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; PEF – didžiausia iškvėpimo srovė; SN – standartinis nuokrypis.

kad astmos kontrolė reikšmingai pagerėjo, nepriklausomai nuo prieš tyrimą vartoto vaistų derinio.

## APTARIMAS

Ši penkių prospektyviųjų klinikinės praktikos tyrimų analizė labai aiškiai parodė, kad iš dalies kontroliuojamos arba nekontroliuojamos astmos gydymas itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF deriniu yra veiksmingas. Taip patvirtinti ankstesnių tyrimų, kuriuose buvo vertintas IGK / IVBA veiksmingumas, duomenys [6]. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad sergančiuosius astma gydant itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF deriniu per pakankamai trumpą (12 sav.) laikotarpį, didelėje tiriamųjų grupėje reikšmingai pagerėja astmos kontrolė, plaučių funkcija, simptomai. Šie rezultatai sutampa su atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų, kuriuose tiriamieji būna atrinkti pagal griežtus kriterijus, duomenimis. Tiesioginis tyrimų palyginimas negalimas dėl skirtingų tyrimų vertinamųjų baigčių bei skirtingos tyrimų trukmės. Šiame



**3 pav. Astmos kontrolės pokytis balais pagal rūkyimo įpročius ir fizinį aktyvumą prieš ir po 12 sav. gydymo itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato deriniu**

Mažesnis balas rodo geresnę astmos kontrolę. Duomenys pateikiami mediana (stora horizontali linija), tarpkvartiliniu intervalu (stulpelis) ir duomenų intervalu (statmena linija), o standartiniai nuokrypiai – atvirais apskritimais.

tyrime pacientai nebuvo gydomi vieno inhaliatoriaus metodika, kai fiksuotos dozės BDP / FF vartojamos ir nuolatiniam gydymui, ir simptomams malšinti (angl. *maintenance and reliever therapy*, MART), todėl negalima tiesiogiai palyginti tyrimų, kuriuose pacientai buvo gydomi MART metodika. Vis tik reikšmingas astmos kontrolės pagerėjimas, vertintas balais ir astmos kontrolės lygiu, užfiksuotas visuose straipsnyje aprašytuose tyrimuose, atliktuose skirtingais metais. Labai svarbu, kad reikšmingas pagerėjimas nustatytas atsakant į visus šešis astmos kontrolės klausimyno klausimus. Gydymas itin smulkių dalelių BDP / FF deriniu turėjo teigiamą poveikį fiziniam aktyvumui, dienos simptomams, nakties simptomams, sumažėjo skubiosios pagalbos inhaliatorių poreikis, pagerėjo plaučių funkcija, sumažėjo paūmėjimų dažnis. Šie rezultatai svarbūs ir tuo, kad siejasi su sumažėjusia astmos pablogėjimo rizika ateityje [7]. Taip pat svarbu, kad teigiami pokyčių rezultatai gauti ne tik apibendrinimo analizėje, bet ir vertinant kiekvieną tyrimą atskirai.

## APIBENDRINIMAS

Bendra penkių klinikinės praktikos tyrimų, kuriuose dalyvavo labai heterogeniškos pacientų grupės, analizė parodė, kad sergančiųjų astma gydymas itin smulkių dalelių fiksuotos dozės BDP / FF deriniu, skiriamu per pMDI arba DPI, yra veiksmingas ir saugus. Po 12 sav. gydymo reikšmingai pagerėjo astmos kontrolė, kvėpavimo funkcija, astmos simptomai. Šie teigiami pokyčiai nepriklausė nuo rūkyimo įpročių, fizinio aktyvumo

arba prieš tyrimą taikyto gydymo. Taigi, itin smulkių dalelių BDP / FF derinys yra veiksmingas ir saugus gydyti pacientus kasdienėje klinikinėje praktikoje.

*Parengta pagal straipsnį: Renner A, Marth K, Breyer-Kohansal R, Pohl W. Combined analysis of five non-interventional studies of the effectiveness, tolerability, and safety of the extrafine fixed dose beclomethasone/formoterol combination in the treatment of asthma in Austria. Respir Med. 2023; 207:107097.*

## LITERATŪRA

1. Archived reports – Global Initiative for asthma (n.d.). Available at: <https://ginasthma.org/archi ved-reports/>.
2. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):497-506.
3. Virchow JC, Poli G, Herpich C, Kietzig C, Ehlich H, Braeutigam D, et al. Lung deposition of the dry powder fixed combination beclomethasone dipropionate plus formoterolfumarate using NEXThalerR device in healthy subjects, asthmatic patients, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2018;31(5):269-80.
4. Nicolini G, Scichilone N, Bizzi A, Papi A, Fabbri LM. Beclomethasone/formoterol fixed combination for the management of asthma: patient considerations. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(5):855-64.
5. Scichilone N. Asthma control: the right inhaler for the right patient. *Adv Ther.* 2015;32(4):285-92.
6. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):23-31.
7. Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J.* 2007;29(1):56-62.



# Prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo saugumo analizė, gydant pacientus, sergančius metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu

SAFETY ANALYSIS OF EXTENDED PEMBROLIZUMAB DOSING FOR METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

GEDIMINAS VASILIAUSKAS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Pembrolizumabas yra monokloninis antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *programmed cell death protein-1*, PD-1), skiriamas metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui (NSLPV) gydyti kaip monoterapija arba kartu su chemoterapija, priklausomai nuo programuotos ląstelės žūties baltymo ligando (angl. *programmed cell death-ligand 1*, PD-L1) raiškos navikiniame audinyje. Prailginto pembrolizumabo dozavimo režimas leidžia sumažinti pacientų vizitų sveikatos priežiūros įstaigose skaičių, išlaikant gydomąjį poveikį ir nepadidinant nepageidaujamų reiškinių dažnio. Ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas nepageidaujamų reiškinių atsiradimui, pereinant nuo standartinio pembrolizumabo dozavimo režimo prie prailginto, nes šie reiškiniai gali atsirasti po pirmųjų režimo pakeitimo ciklų ir gali padėti prognozuoti atsaką į gydymą.

**Reikšminiai žodžiai:** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, pembrolizumabas, su imunine sistema susiję nepageidaujami reiškiniai.

**Summary.** Pembrolizumab is a monoclonal antibody against programmed cell death protein-1 (PD-1) for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC), either as monotherapy or in combination with chemotherapy, depending on the programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) expression in tumor tissue. The prolonged dosing regimen of pembrolizumab allows to reduce the number of patient visits to health care facilities while maintaining the therapeutic effect and without increasing the frequency of adverse reactions. Special attention should be paid to the occurrence of immune related adverse reactions when switching from the standard pembrolizumab dosing regimen to the extended one, since these reactions may occur after the first cycles of the new regimen and may help predict treatment response.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, immune-related adverse events.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1240>

## IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena dažniausiai nustatomų onkologinių ligų pasaulyje. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) duomenimis, 2020 m. ši liga nustatyta daugiau nei 2,2 mln. pacientų (11,4 proc. visų naujų vėžio atvejų) ir lėmė beveik 1,8 mln. mirčių (18,0 proc. visų mirčių nuo vėžio) [1]. Ilgą laiką pagrindinis pažengusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymas buvo chemoterapija, tačiau tobulėjant šios ligos patogenezės suvokimui, klinikinėje praktikoje pritaikyti nauji gydymo metodai, tarp jų ir imunoterapija [2]. Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino G4 antikūnas, prisijungiantis ir blokuojantis programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1). Šis vaistas rekomenduojamas Europos medicininės onkologijos draugijos (angl.

*European Society for Medical Oncology*, ESMO) ir Tarptautinė plaučių vėžio tyrimų asociacijos (angl. *The International Association for the Study of Lung Cancer*, IASLC) metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, navikiniame audinyje nenustačius epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno aktyvinamosios mutacijos arba anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*, ALK) geno translokacijos ir gali būti skiriamas kaip monoterapija arba derinama su chemoterapija, priklausomai nuo programuotos ląstelės žūties baltymo ligando-1 (angl. *programmed cell death-ligand 1*, PD-L1) raiškos navikiniame audinyje. III fazės klinikinių tyrimų KEYNOTE-024, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 rezultatai lėmė, kad veiksminga ir gerai toleruojama imunoterapija pembrolizumabu

# Farmakoterapija

tapo neatsiejama metastazavusio NSLPV gydymo dalis [3–5].

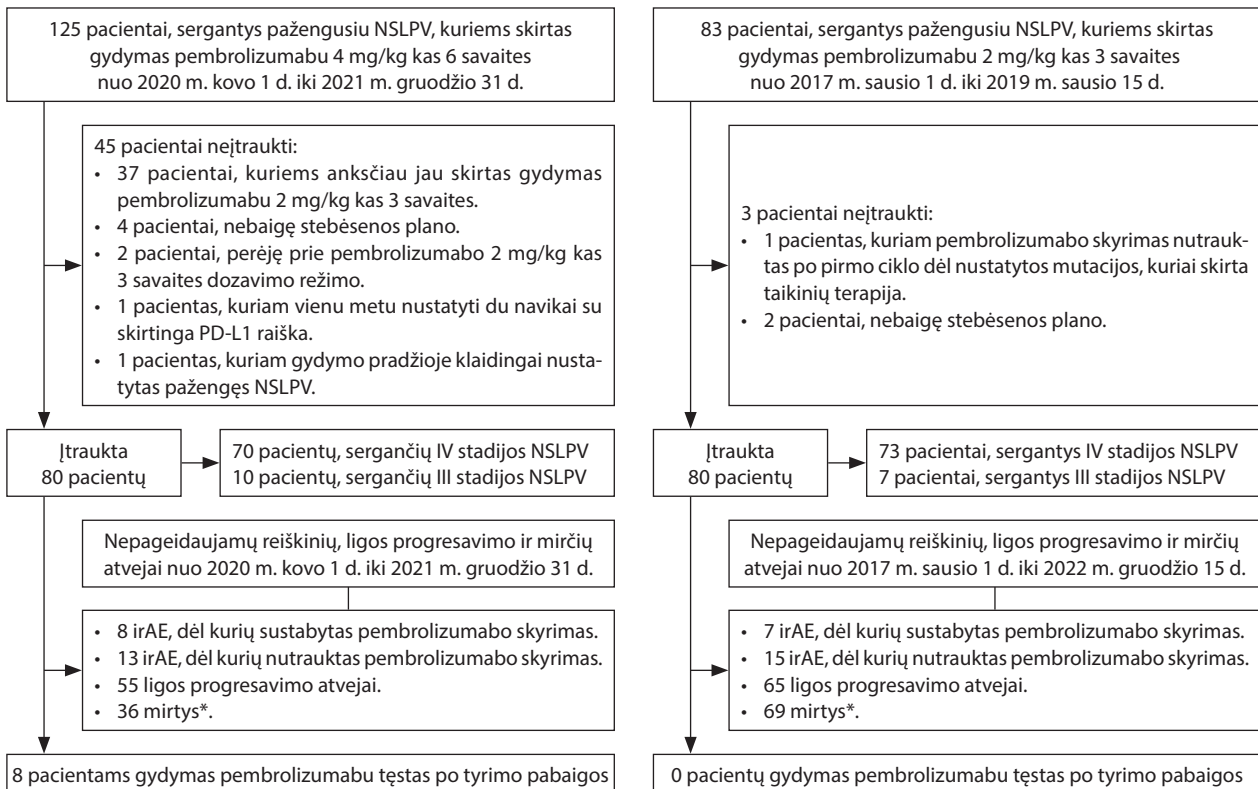
Standartinio pembrolizumabo dozavimo, skiriant vaistą 2 mg/kg arba 200 mg kas 3 savaites (Q3W), veiksmingumas įrodytas, tačiau ilgėjanti pacientų gyvenimo trukmė, didėjančios sveikatos priežiūros išlaidos ir neseniai pasaulį sukrėtusi COVID-19 pandemija lėmė augantį poreikį mažinti pacientų vizitų sveikatos priežiūros įstaigose skaičių. Tai sukėlė susidomėjimą alternatyviais vaisto dozavimo režimais. Klinikiniais tyrimais pagrįsto farmakokinetikos modelio duomenimis, prailgintas pembrolizumabo dozavimo režimas po 4 mg/kg arba 400 mg kas 6 savaites (Q6W) sukelia ir palaiko panašų tikslių PD-1 molekulių išotiniumą kaip ir standartinis Q3W dozavimas [6]. Be to, dėl plataus pembrolizumabo terapinio indekso didžiausia vaisto koncentracija, dozuojant Q6W režimu, reikšmingai mažesnė už tą, kuri buvo pasiekta klinikinių tyrimų metu, skiriant didžiausią gerai toleruojamą vaisto dozę (t. y. 10 mg/kg kas 2 savaites).

Kanadoje atliktas retrospektyvusis tyrimas palygino IV stadijos NSLPV sergančių pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., gydymo rezultatus, skiriant pembrolizumabo monoterapiją Q3W ir Q6W režimais. Sutapatinus pacientų, gydytų pembrolizumabo imunoterapija Q3W ir Q6W režimais, atvejus 2:1, bendras išgyvenamumas buvo 13,5 mėn.

Q3W grupėje (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 11,4–15,7) ir 22,3 mėn. Q6W grupėje (95 proc. PI – 13,8–30,8), reikšmingų skirtumų tarp grupių nenustatyta ( $p = 0,145$ ) [7]. Tyrimo metu nebuvo vertintas nepageidaujamų reiškinių dažnis. Po Japonijos Nacionalinio vėžio centro ligoninėje atlikto pažengusių NSLPV sergančių pacientų tyrimo iškilo klausimas, ar pembrolizumabo dozavimo režimo pakeitimas iš Q3W į Q6W lėmė dažnesnius su imunine sistema susijusius nepageidaujamus reiškinius (angl. *immune-related adverse events*, irAE) arba jų pasunkėjimą [8]. Po dozavimo režimo pakeitimo per pirmus tris ciklus šie reiškiniai pasireiškė arba pasunkėjo 37,8 proc. pacientų (trečio arba sunkesnio laipsnio – 15,6 proc.). Dažniausiai nustatytas autoimuninis pneumonitas (24,4 proc. pacientų). Šio tyrimo rezultatų pritaikymą gali lemti skirtumai tarp azi-jiečių ir kaukazių rasių, todėl svarbu atlikti skirtingų pembrolizumabo dozavimo režimų palyginimą kitose populiacijose. Toliau pateikiami dviejų klinikinių tyrimų, kurių metu vertintas prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo saugumas, rezultatai.

## PRAILGINTO PEMBROLIZUMABO DOZAVIMO REŽIMO SAUGUMAS

Kanados Kvebeko kardiologijos ir pulmonologijos institute atliktas retrospektyvusis tyrimas, kuriame dalyvavo pažengusių NSLPV sergantys pacientai,



1 pav. Tirtų asmenų pasiskirstymas

\*Pacientai galėjo būti daugiau nei vienoje kategorijoje.

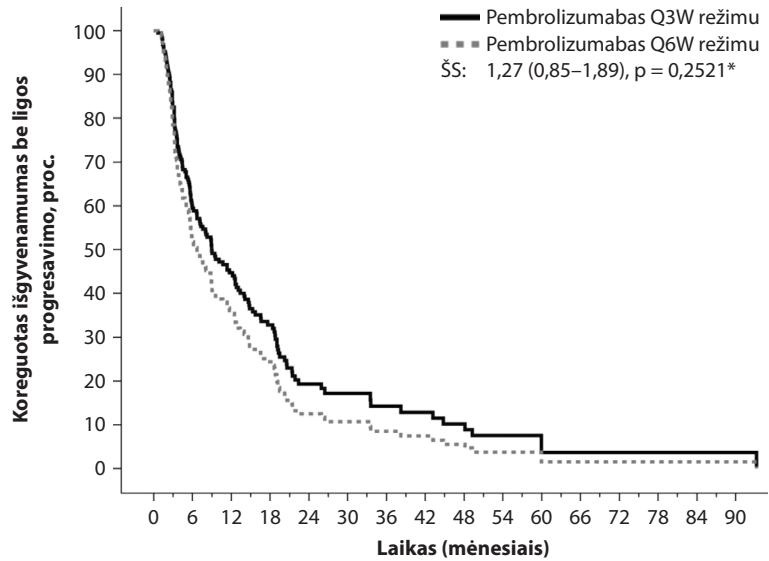
irAE – su imunine sistema susiję nepageidaujami reiškiniai; NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; PD-L1 – programuotos ląstelės žūties baltymo ligandas-1.

kurie nuo 2020 m. kovo 1 d. iki 2021 m. gruodžio 31 d. gydyti pembrolizumabo monoterapija 4 mg/kg Q6W režimu [9]. Į šią grupę nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau skirtas gydymas pembrolizumabu Q3W su (be) chemoterapija. Į lyginamąją grupę įtraukti visi pacientai, kurių pažengusios stadijos NSLPV gydymui nuo 2017 m. sausio 1 d. iki 2019 m. sausio 15 d. skirtas gydymas pembrolizumabo monoterapija 2 mg/kg Q3W režimu. Pirminiai tyrimo tikslai buvo palyginti bendrojo išgyvenamumo trukmę, gyvenimo trukmę be ligos progresavimo bei irAE dažnį ir sunkumą tarp pažengusia NSLPV sergančių pacientų, skiriant pembrolizumabą Q6W arba Q3W režimu. Antrinis tyrimo tikslas – nustatyti dozavimo režimo toksiškumo įtaką imunoterapijos tęsimui kiekvienoje grupėje.

Iš 125 pažengusių NSLPV sergančių ir Q6W pembrolizumabo dozavimo režimu gydytų pacientų įtraukimo kriterijus atitiko 80 (1 pav.). Iš jų 70 pacientų nustatytas IV stadijos NSLPV, o 10 pacientų – vietiskai išplitęs NSLPV, kuriam gydyti nebuvo galima skirti chirurginio arba radikalaus chemospindulinio gydymo. Į lyginamąją Q3W grupę pateko 80 pacientų (1 pav.), tarp jų 73 sergantieji IV stadijos NSLPV ir septyni pacientai, sergantys vietiskai išplitusiu NSLPV, kuriems nebuvo galimas radikalus gydymas. Stebėsenos trukmės mediana buvo  $14,5 \pm 8,6$  mėn. Q6W grupėje ir  $18,3 \pm 19,6$  mėn. Q3W grupėje.

Siekiant standartizuoti rezultatus tarp grupių, viena 4 mg/kg Q6W pembrolizumabo dozė vertinta kaip du gydymo ciklai. Pagal šį režimą, pacientams, gydytiems Q6W dozavimo režimu, vidutiniškai skirti aštuoni pembrolizumabo ciklai, o Q3W grupėje – šeši ciklai. Tyrimo pabaigoje Q6W grupėje pilnas dvejų metų gydymo kursas skirtas penkiems pacientams (6 proc.), tęsiamas dar aštuoniems (10 proc.). Q3W grupėje dvejų metų gydymo kursą sėkmingai baigė 6 pacientai (8 proc.). Stebėsenos laikotarpiu 55 pacientams (69 proc.) Q6W grupėje nustatytas ligos progresavimas, iš jų 33 (60 proc.) skirtas vėlesnės eilės gydymas, 36 (45 proc.) šios grupės pacientai mirė. Q3W grupėje ligos progresavimas užfiksuotas 65 pacientams (81 proc.), iš kurių 35 (54 proc.) toliau taikytas vėlesnės eilės gydymas, 69 tiriamieji (86 proc.) mirė.

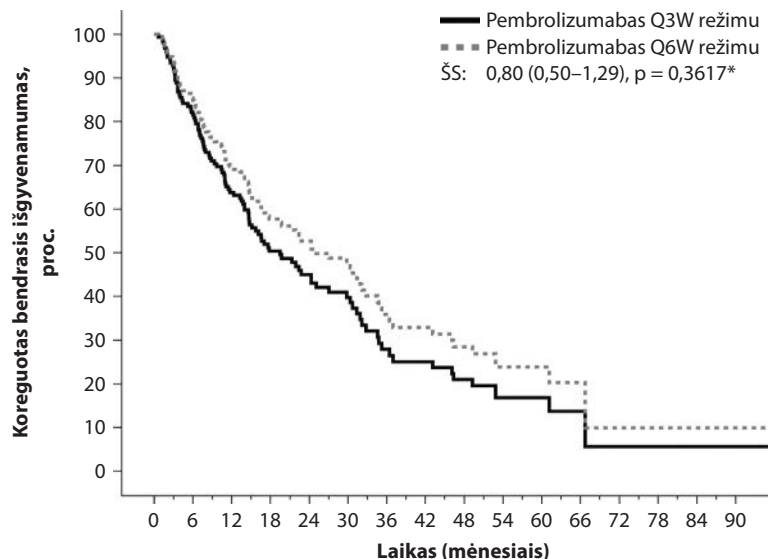
Lyginant gydymo veiksmingumo rezultatus tarp tiriamųjų grupių, bendrojo išgyvenamumo trukmės



2 pav. Q6W ir Q3W grupių išgyvenamumas be ligos progresavimo

\*ŠS skaičiavimo atskaitos grupė – Q3W.

Q3W – standartinio pembrolizumabo dozavimo režimo grupė, skiriant vaistą kas 3 savaites; Q6W – prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo grupė, skiriant vaistą kas 6 savaites; ŠS – šansų santykis.



3 pav. Q6W ir Q3W grupių bendrasis išgyvenamumas

\*ŠS skaičiavimo atskaitos grupė – Q3W.

Q3W – standartinio pembrolizumabo dozavimo režimo grupė, skiriant vaistą kas 3 savaites; Q6W – prailginto pembrolizumabo dozavimo režimo grupė, skiriant vaistą kas 6 savaites; ŠS – šansų santykis.

mediana Q6W grupėje nepasiekta, o Q3W grupėje buvo 20,5 mėn. (95 proc. PI – 13,7–29,8), o statistškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta (koreguotas šansų santykis (ŠS) – 0,80, 95 proc. PI – 0,50–1,29) (2 pav.). Q6W grupėje gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėn. (95 proc. PI – 5,0–10,7), palyginus su 8,9 mėn. (95 proc. PI – 5,6–14,1) Q3W grupėje ir taip pat reikšmingai nesiskyrė (koreguotas ŠS – 1,27, 95 proc. PI – 0,85–1,89) (3 pav.).

Nepageidaujamų reiškinių sunkumas tyrimo metu vertintas pagal bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. *Common Terminology*

# Farmakoterapija

Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0 versiją. Nepageidaujamų reiškinių pasireiškimo pradžios mediana Q6W ir Q3W grupėse buvo atitinkamai  $4,1 \pm 4,2$  ir  $4,2 \pm 6,0$  mėn. Lyginant irAE dažnius, Q6W grupėje irAE nustatyti 61 (76 proc.) pacientui, trečio arba aukštesnio laipsnio irAE pasireiškė 14 (18 proc.). Panašūs rezultatai užfiksuoti ir Q3W grupėje, kurioje irAE nustatyti 59 (74 proc.) pacientams, o trečio arba aukštesnio laipsnio – 15 (19 proc.), tačiau šioje grupėje fiksuotas vienintelis penkto laipsnio irAE – miokardito atvejis (1 lentelė). Q6W grupėje imunoterapija dėl irAE sustabdyta aštuoniems pacientams (10 proc.), o nutraukta – 13 (16 proc.). Q3W grupėje gydymo sustabdymo prireikė septyniems pacientams (9 proc.), tačiau gydymo nutraukimo prireikė dažniau nei Q6W grupėje – 15 pacientų (19 proc.). Nors Q6W režimo grupėje pneumonito dažnis buvo mažesnis – šešiams pacientams (8 proc.), palyginus su devyniais pacientais (11 proc.) Q3W grupėje, sunkus trečio arba aukštesnio laipsnio pneumonitas abiejose grupėse nustatytas panašiu dažniu – atitinkamai keturiems (5 proc.) ir trimis (4 proc.) pacientams. Gydymo imunosupresantais dėl irAE prireikė 26 pacientams (33 proc.) Q6W grupėje ir 23 (29 proc.) Q3W grupėje.

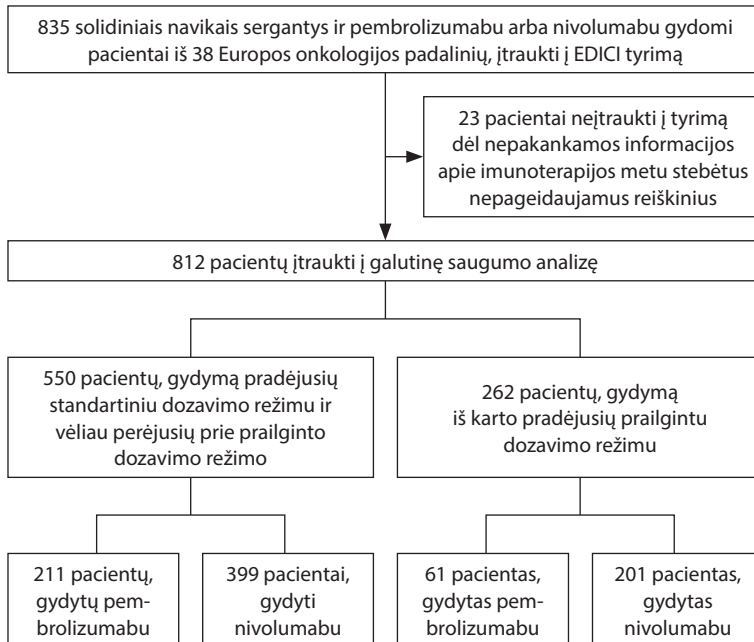
Neseniai publikuoto daugiacentrio EDICI tyrimo metu siekta įvertinti perėjimo nuo standartinio prie prailginto imunoterapijos dozavimo įtaką gydymo saugumui, esant skirtingiems vėžio tipams, taip pat apibūdinti vėžiu sergančių pacientų, kuriems iš anksto skirtas prailginto dozavimo režimas, irAE spektrą ir galimą ryšį tarp irAE ir bendrojo išgyvenamumo [10]. Tyrimo laikotarpiu (nuo 2015 m. balandžio iki 2021 m. gruodžio mėn.) trisdešimtyje Europos centrų retrospektyviai identifikuoti pacientai, kuriems nustatyti piktybiniai navikai ir pagal indikacijas skirtas gydymas pembrolizumabo arba nivolumabo monoterapija. Įtraukti 18 metų arba vyresni pacientai. Tirtos dvi pacientų grupės: pacientai, kuriems pembrolizumabo arba nivolumabo monoterapijos dozavimo režimas gydymo metu pakeistas iš standartinio į prailgintą, ir pacientai, kuriems gydymas pembrolizumabu arba nivolumabu iš karto po ligos nustatymo pradėtas prailgintu režimu.

irAE sunkumas vertintas pagal CTCAE 5.0 versiją, toliau detalizuojant irAE pagal organą arba sistemą,

1 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami reiškiniai

	Prailgintas (Q6W) dozavimo režimas (N = 80)		Standartinis (Q3W) dozavimo režimas (N = 80)	
	Bet kurio laipsnio irAE	3–5 laipsnio irAE	Bet kurio laipsnio irAE	3–5 laipsnio irAE
Bet kuris irAE	61 (76 proc.)	14 (18 proc.)	59 (74 proc.)	15 (19 proc.)
Odos bėrimas	13 (16 proc.)	2 (3 proc.)	15 (19 proc.)	5 (6 proc.)
Hipotiroidizmas	11 (14 proc.)	11 (14 proc.)	7 (9 proc.)	0 (0)
Hipertiroidizmas	1 (1 proc.)	0 (0)	1 (1 proc.)	0 (0)
Antinksčių nepakankamumas	3 (4 proc.)	0 (0)	2 (3 proc.)	0 (0)
Cukrinis diabetas	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)
Kolitas	7 (9 proc.)	2 (3 proc.)	6 (8 proc.)	1 (1 proc.)
Burnos mukozitas	1 (1 proc.)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pankreatitas	0 (0)	0 (0)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)
Hepatitis	2 (3 proc.)	2 (3 proc.)	6 (8 proc.)	1 (1 proc.)
Pneumonitas	6 (8 proc.)	4 (5 proc.)	9 (11 proc.)	3 (4 proc.)
Artritas	10 (13 proc.)	2 (3 proc.)	8 (10 proc.)	2 (3 proc.)
Inkstų pažeidimas	3 (4 proc.)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)	0 (0)
Neuropatija	1 (1 proc.)	0 (0)	1 (1 proc.)	0 (0)
Konjunktivitas	1 (1 proc.)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Burnos sausumas	1 (1 proc.)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Miokarditas	0 (0)	0 (0)	1 (1 proc.)	1 (1 proc.)

irAE – su imunitetu susiję nepageidaujami reiškiniai.



4 pav. Tirtų asmenų pasiskirstymas

EDICI – prailginto dozavimo intervalo režimo tyrimas pacientams, gydytiems imuninės patikros slopikliais (angl. *Extended interval Dosing in patients receiving Immune Checkpoint Inhibitors study*).

remiantis Vėžio imunoterapijos draugijos (angl. *Society for Immunotherapy of Cancer*) gairėmis. Pacientų, kurių gydymo režimas pakeistas iš standartinio į prailgintą, bendrojo išgyvenamumo trukmė skaičiuota nuo šio



pakeitimo datos, o standartinio dozavimo režimo bendrasis išgyvenamumas nevertintas, nes visiems šiems pacientams dozavimo režimas buvo pakeistas, o tam pacientas turėjo būti išgyvenęs iki pakeitimo momento ir anksčiau nebuvo galima tikėtis mirties.

Iš 835 tyrime dalyvavusių pacientų 812 buvo įtraukti į galutinę saugumo analizę (4 pav.). 23 pacientai neįtraukti dėl nepakankamo informacijos apie imunoterapijos metu pastebėtus nepageidaujamus reiškinius. Dažniausi navikų histologiniai tipai buvo melanoma ir NSLPV, nustatyti atitinkamai 456 (56,2 proc.) ir 204 (25,1 proc.) pacientų. 663 pacientams (81,6 proc.) nustatyta lokaliai pažengusi arba metastazavusi liga. Gydytas pembrolizumabu skirtas 272 pacientams (33,5 proc.). Daugumai, t. y. 550 pacientų (67,7 proc.), gydymas imunoterapija pradėtas standartiniu dozavimo režimu ir toliau pakeistas į prailgintą, likę 262 pacientai (32,3 proc.) iš karto gydymą pradėjo prailgintu režimu. Taikant standartinį dozavimo režimą, pacientams vidutiniškai skirta 13 gydymo kursų, o prailgintą – septyni (vieno prailginto dozavimo ciklo trukmė atitiko dviejų standartinio). Dažniausia perėjimo prie prailginto dozavimo priežastis – gydančio gydytojo sprendimas 465 atvejų (84,6 proc.), o 73 (13,2 proc.) – paciento pageidavimas.

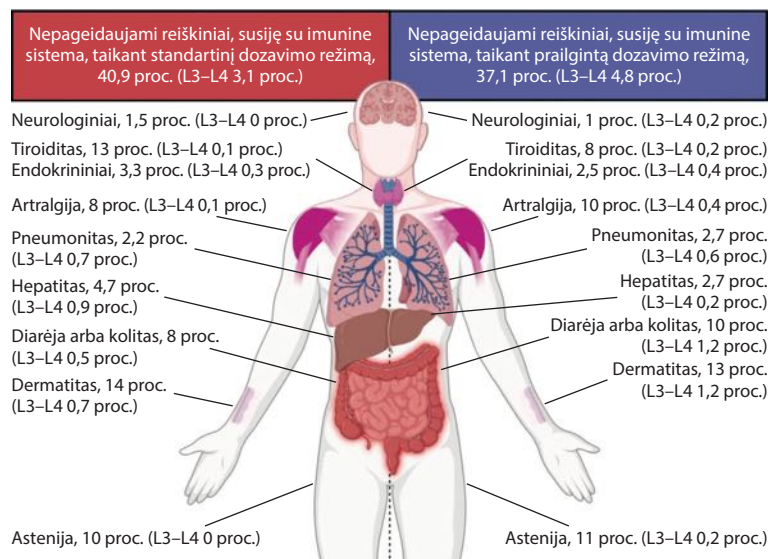
Tyrimo metu bent vieną irAE patyrė 368 pacientai (45,3 proc.), trečio arba ketvirto laipsnio – 52 pacientai (6,4 proc.). Pembrolizumabo monoterapija gydytiems pacientams irAE nustatyti 128 atvejais (47,1 proc.). 550 pacientams, gydytiems imunoterapija standartiniu dozavimo režimu, irAE stebėta 225 atvejais (40,9 proc.), o trečio arba ketvirto laipsnio irAE – 17 (3,1 proc.). Perėjus prie prailginto dozavimo režimo, šiems pacientams irAE nustatyti 179 atvejais (37,1 proc.), o trečio arba ketvirto laipsnio irAE – 23 (4,8 proc.). Pažymėtina, kad beveik pusė visų irAE, t. y. 78 (44,6 proc.), nustatyta po gydymo režimo pakeitimo prieš tai jų neturėjusiems pacientams. 12 atvejų (52,2 proc.) nustatyti trečio arba ketvirto laipsnio irAE. Jau po pirmo prailginto dozavimo režimo kurso pasireiškė 43 proc. visų nustatytų ir 30,4 trečio arba ketvirto laipsnio irAE. 34 pacientai (6,2 proc.) grįžo prie standartinio dozavimo režimo, o dažniausia (15 pacientų (44,1 proc.)) grįžimo priežastis – gydymo toksiškumas. 262 pacientams, kuriems gydymas iškart pradėtas prailgintu režimu, irAE nustatyti 107 atvejų (40,8 proc.), o trečio arba ketvirto laipsnio – 14 (5,3 proc.). Iš 18 pacientų, kurie nuo prailginto dozavimo perėjo prie standartinio, septyni (38,8 proc.) – dėl pasireiškusio toksiškumo.

Pritaikius daugiavarės logistinės regresijos modelį ir atsižvelgiant į gydymo ciklą

skaičių, perėjimas prie prailginto dozavimo režimo buvo susijęs su mažesne irAE tikimybe (koreguotas ŠS – 0,83, 95 proc. PI – 0,64–0,99), o trečio arba ketvirto laipsnio irAE tikimybė nepakito (koreguotas ŠS – 1,55, 95 proc. PI – 0,81–2,94), o NSLPV sergančiųjų pogrupyje nebuvo pastebėta pokyčių tarp standartinio ir prailginto dozavimo įtakos irAE nei bet kurio laipsnio (koreguotas ŠS – 1,31, 95 proc. PI – 0,80–2,12), nei trečio arba ketvirto laipsnio irAE atžvilgiu (koreguotas ŠS – 2,97, 95 proc. PI – 0,73–11,98).

Dažniausios irAE išraiškos pacientams, gydomiems imunoterapija standartiniu režimu, buvo dermatitas, tiroiditas ir astenija (5 pav.). Perėjus prie prailginto dozavimo režimo, irAE pobūdis ir dažnis žymiai nepasikeitė nei naujo gydymo režimo pradžioje, nei eigoje. Pakeitus gydymo režimą, dažniausiai nustatyti irAE buvo dermatitas, astenija ir viduriavimas arba kolitas (5 pav.). Pacientams, kurie iš karto pradėjo gydymą prailgintu režimu, dažniausiai nustatytas dermatitas (n = 32, 12,2 proc.), viduriavimas arba kolitas (n = 32, 12,2 proc.) ir tiroiditas (n = 26, 9,9 proc.).

Vertinant sunkesnius irAE, pneumonitas nustatytas 12 pacientų (2,2 proc.), kuriems taikytas standartinis dozavimo režimas, ir trims pacientams (0,6 proc.) po perėjimo prie prailginto dozavimo (p = 0,45). Nuo gydymo pradžios taikyto prailginto dozavimo režimo grupėje duomenys buvo panašūs – pneumonitas nustatytas 13 pacientų (2,7 proc.). O hepatitas pasireiškė 26 pacientams (4,7 proc.) standartinio dozavimo metu, šešiams (1,2 proc.) – perėjus prie prailginto dozavimo (p = 0,12) ir 13 (2,7 proc.) – pradėjus gydymą nuo prailginto dozavimo režimo. Daugiasistemiai irAE nustatyti 104 pacientams (18,9 proc.), skiriant imunoterapiją standartiniu dozavimo režimu, ir 79 (16,4 proc.) –



5 pav. Nepageidaujamų reiškinių spektras vėžiui sergantiems pacientams standartinio imunoterapijos dozavimo metu ir perėjus prie prailginto dozavimo režimo

L – sunkumo laipsnis.

# Farmakoterapija

perėjus prie gydymo prailgintu režimu ( $p = 0,21$ ). Į analizės modelį įvedus skirtų ciklų skaičių, perėjimas prie prailginto dozavimo režimo buvo susijęs su mažesne daugiasistemių irAE pasireiškimo tikimybe (koreguotas ŠS – 0,80, 95 proc. PI – 0,58–0,99). Imunoterapiją nuo gydymo pradžios dozuojant prailgintu režimu, bet kurio laipsnio pneumonitas ir hepatitas atitinkamai nustatyti 16 (6,1 proc.) ir 12 (4,6 proc.) pacientų, o daugiasistemiai irAE – 30 (11,4 proc.) pacientų.

Tyrimo duomenimis, irAE, išsivystę prailginto dozavimo režimo metu, buvo susiję su reikšmingai ilgesne pacientų bendrojo išgyvenamumo trukme. Pacientai, perėję nuo standartinio dozavimo režimo prie prailginto ir kuriems nustatyta bent vienas irAE, nepasiekė bendrojo išgyvenamumo trukmės medianos. Nenustačius irAE, išgyvenamumo mediana siekė 40,4 mėn. (95 proc. PI – 26,4–nepasiekta,  $p = 0,005$ ) (6A pav.). Atitinkami rezultatai nustatyti ir pacientams, kuriems gydymas imunoterapija nuo ligos pradžios pradėtas pagal prailginto dozavimo režimą. Pasireiškus irAE, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 34,2 mėn. (95 proc. PI – 19,1–nepasiekta), nesant irAE – 23,4 mėn. (95 proc. PI – 17,4–27,1) (6B pav.).

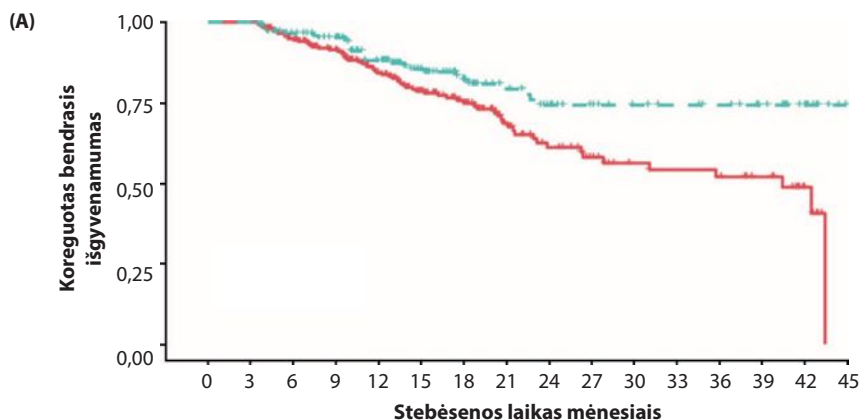
Ryšys tarp irAE atsiradimo ir bendrojo išgyvenamumo trukmės patvirtintas naudojant kelių kintamųjų modelį, apimančią naviko histologinį tipą, gydymo tipą (adjuvantinis arba sisteminis pirmos arba vėlesnės eilės) ir funkcinę būklę pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) paciento bendros būklės vertinimo skalę (ECOG). Nuo standartinio dozavimo režimo perėjusių pacientų grupėje koreguotas ŠS buvo 0,53 (95 proc. PI – 0,34–0,82), o prailginto režimo gydymą iškart pradėjusių pacientų – 0,57 (95 proc. PI – 0,35–0,93).

## APTARIMAS

Pateikti retrospektyvieji tyrimai, pagrįsti klinicine praktika ir joje kylančiais iššūkiais. Dėl plataus pembrolizumabo pritaikymo įvairioms klinikinėms indikacijoms retesnis vaisto dozavimas suteikia daugiau

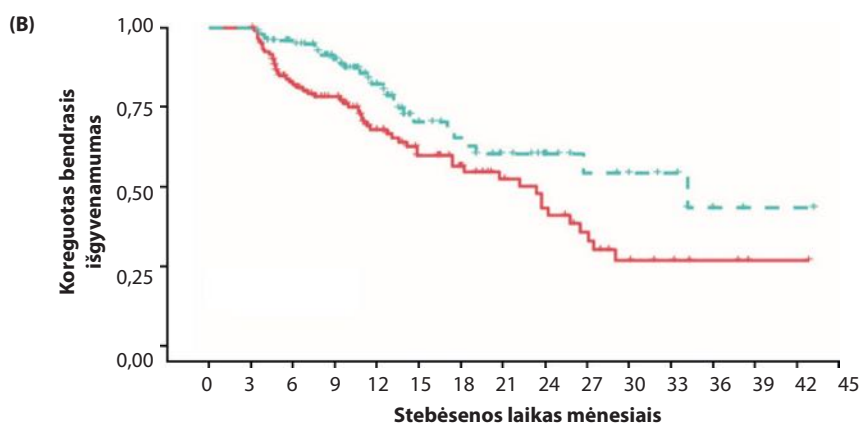
lankstumo sveikatos priežiūros įstaigoms ir patogumo vėžiu sergantiems pacientams.

Prailginto pembrolizumabo dozavimo režimas klinikinėje praktikoje pritaikytas pagal farmakokinetinį modelį, pagrįstą KEYNOTE-001, KEYNOTE-002, KEYNOTE-006 ir KEYNOTE-010 tyrimų rezultatais [6]. Nors KEYNOTE-555 tyrimas, kuriame dalyvavo nerezektabilia III arba IV stadijos melanoma sergantys ir pembrolizumabo monoterapija Q6W gydyti pacientai, parodė mažesnę pembrolizumabo ekspozicijos kintamumą nei prognozuota pagal modelį, didžiausia vaisto koncentracija plazmoje po pirmos dozės buvo apie du kartus didesnė, nei vartojant 200 mg Q3W, o po vėlesnių – apytiksliai 1,5 karto [11]. Šiame straipsnyje aptariamieji tyrimai pateikia informaciją apie pembrolizumabo dozavimo režimo farmakokinetikos išraišką klinikinėje praktikoje.



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

irAE nenustatyta	270	270	228	202	165	127	90	59	45	34	27	25	24	18	7	0
Nustatyta bent viena irAE	174	174	158	149	116	90	68	51	41	34	30	28	26	21	11	0



Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

irAE nenustatyta	122	122	91	74	55	41	33	24	19	13	8	6	3	1	1	0
Nustatyta bent viena irAE	101	101	87	69	47	31	26	20	15	9	8	6	3	1	1	0

6 pav. Bendra išgyvenamumo trukmė pagal irAE pasireiškimą pacientams, gydytiems prailgintu imunoterapijos dozavimo režimu, perėjus nuo standartinio dozavimo režimo (A) ir gydymą prailgintu dozavimo režimu pradėjus iš karto (B)

irAE – su imunine sistema susiję nepageidaujami reiškiniai.

Pirmame tyrime pacientų bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana Q6W grupėje nepasiekta, o Q3W grupėje – 20,5 mėn. Šie rezultatai panašūs kaip ir III fazės klinikinių tyrimų KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 PD-L1  $\geq$  50 proc. grupės (atitinkamai 26,3 mėn. ir 20,0 mėn.) [3, 12]. Gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėn. Q6W grupėje ir 8,9 mėn. Q3W grupėje, o statistškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenumatyta. Šie duomenys taip pat atitiko klinikinių tyrimų rezultatus ir buvo pasiekti išlaikant panašų irAE dažnį: Q6W grupėje bet kurio laipsnio irAE nustatyti 76 proc. pacientų, trečio arba aukštesnio laipsnio – 18 proc., Q3W grupėje – atitinkamai 74 proc. ir 19 proc. Šie irAE duomenys žymiai skiriasi nuo stebėtų KEYNOTE-024, KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407, tokiam skirtumui įtakos galimai turėjo skirtingų irAE, tokių kaip odos reakcijos, vertinimas [3–5]. Tyrimo metu pneumonito dažnis tarp Q6W ir Q3W grupių nežymiai kito ir atitiko KEYNOTE-024 duomenis, pagal kuriuos pneumonitas nustatytas 8,4 proc., o trečio arba aukštesnio laipsnio – 3,2 proc. pacientų [3]. Q3W grupėje imunoterapija dėl irAE nutraukta dažniau nei Q6W. Q3W grupė rinkta anksčiau (2017–2019 m.) nei Q6W (2020–2021 m.), todėl šiuos skirtumus galima paaiškinti augančia su onkologiniais pacientais ir imunoterapija dirbančių gydytojų patirtimi ir gerėjančiu imuninės patikros slopiklių toksiškumo supratimu bei valdymu.

Daugiacentrio Europos populiacijos EDICI tyrimo duomenimis, irAE nustatyti 45,3 proc. pacientų, gydytų pembrolizumabo arba nivolumabo monoterapija, trečio arba ketvirto laipsnio – 4,8 proc. pacientų bei atitiko rezultatus, kurių galima tikėtis praktikoje pagal kitų klinikinių tyrimų duomenis [3, 12, 13]. Vaistų dozavimo režimo pakeitimas ne tik nepadidino, bet galimai sumažino irAE pasireiškimo dažnį, perėjusių į prailginto dozavimo režimo pacientų grupėje, stebint 37,1 proc. bet kurio laipsnio ir 4,8 proc. trečio arba ketvirto laipsnio irAE dažnį. Tai greičiausiai lėmė itin mažą (tik 6,2 proc.) prie ankstesnio dozavimo režimo grįžti nusprendusių pacientų skaičių.

Pacientams perėjus prie prailginto gydymo režimo, po pirmo kurso pasireiškė 43 proc. visų ir 30,4 proc. trečio arba ketvirto laipsnio šioje grupėje nustatytų irAE. Šie rezultatai rodo ankstesnio Japonijos NSLPV pacientų tyrimo duomenis [8]. Dėl retesnių vizitų šios pacientų grupės stebėseną pirmųjų ciklų metu turėtų būti intensyvesnė.

Tarp gydymą imunoterapija prailgintu režimu iš karto pradėjusių pacientų bet kurio laipsnio irAE nustatyti 40,8 proc., o trečio arba ketvirto laipsnio – 5,3 proc. dažniu. Dėl šio tyrimo dalyvavusios standartinio dozavimo režimo grupės tendencingumo atrinkti ilgiau išgyvenančius ir gerai gydymą toleruojančius pacientus, kurie galėtų vėliau pereiti prie prailginto

dozavimo režimo, irAE dažnio šiose grupėse tiesioginis palyginimas nebuvo galimas. Lyginant su KEYNOTE-024, KEYNOTE-042 ir retrospektyviųjų klinikinių tyrimų duomenimis, ilgesnis imunoterapijos dozavimo režimas irAE dažniu nežymiai skiriasi nuo standartinio [3, 12, 14, 15]. Ši tendencija rodo gana gerą imunoterapijos nepageidaujamų reiškinių kontrolę kasdienėje praktikoje, nepaisant retesnių pacientų vizitų ir mažesnės kontakto su gydytoju trukmės.

Vis daugiau dėmesio skiriama irAE, kaip atsako į gydymą imunoterapija žymens, reikšmę. Klinikinių tyrimų duomenimis, rastas glaudus ryšys tarp autoimuninių reakcijų ir priešnavikinio imunoterapijos poveikio [16]. EDICI tyrimo duomenimis, pacientai, gydyti prailginto imunoterapijos dozavimo režimu ir kuriems nustatytas bent vienas irAE, pasižymėjo ilgesne bendrojo išgyvenamumo trukme nei tie, kuriems irAE nenumatyta. NSLPV sergančių ir pembrolizumabo monoterapija gydytų pacientų duomenys rodo, kad bet kurio laipsnio irAE nustatymas yra susijęs su didesniu bendrojo atsako į gydymą dažniu, ilgesniu bendruoju išgyvenamumu ir išgyvenamumu be ligos progresavimo [14, 15]. Nors trečio arba ketvirto laipsnio irAE taip pat susiję su didesniu bendrojo atsako į gydymą dažniu, išgyvenamumas nežymiai prailgėja, tikėtina dėl neigiamų pasekmių, nusveriančių gydymo naudą [15]. Nors ir atsirandantis tik gydymo metu, irAE galėtų būti vertingas ir gana anksti nustatomas predikcinis imunoterapijos veiksmingumo žymuo.

Kaip rodo aptartieji tyrimai, prailgintas imunoterapijos, o tarp jų ir pembrolizumabo, dozavimo režimas yra pakankamai veiksmingas ir saugus, taikant klinikinėje praktikoje. Tai leidžia numatyti tolesnius prospektyvinius tyrimus, kurie galėtų ne tik atsižvelgti į prailginto imunoterapijos dozavimo režimo saugumą ir veiksmingumą, bet įvertinti ir ekonominę bei socialinę šio pasirinkimo naudą.

## APIBENDRINIMAS

Imunoterapija pembrolizumabu yra veiksminga ir gerai toleruojama gydant įvairių lokalizacijų vėžį, tarp jų ir NSLPV. Platus vaisto terapinis indeksas leidžia vaistą skirti didesnėmis dozėmis, taip prailginant veikimo laiką ir sumažinant paciento apsilankymų sveikatos priežiūros įstaigose dažnį. Nepaisant to, ypatingas dėmesys turėtų būti skiriamas nepageidaujamų reiškinių atsiradimui, pereinant nuo standartinio pembrolizumabo dozavimo režimo prie prailginto.

LT-KEY-00264

## LITERATŪRA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209-49.
2. Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-small cell lung

- cancer: epidemiology, screening, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019; 94(8):1623-40.
3. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al.** Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score  $\geq 50$ . *J Clin Oncol.* 2021; 39(21):2339-49.
  4. **Garassino MC, Gadgeel S, Speranza G, Felip E, Esteban E, Dómine M et al.** Pembrolizumab plus pemetrexed and platinum in nonsquamous non-small-cell lung cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-189 study. *J Clin Oncol.* 2023;41(11):1992-8.
  5. **Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11):1999-2006.
  6. **Lala M, Li TR, de Alwis DP, Sinha V, Mayawala K, Yamamoto N, et al.** A six-weekly dosing schedule for pembrolizumab in patients with cancer based on evaluation using modelling and simulation. *Eur J Cancer.* 2020;131:68-75.
  7. **Jones L, Rittberg R, Leung B, Shokoohi A, Pender A, Wong S, et al.** Alternate pembrolizumab dosing interval in advanced NSCLC with PD-L1 TPS  $\geq 50\%$ : 3 weekly compared to 6 weekly dosing. *Curr Oncol.* 2022; 29(11):8686-92.
  8. **Higashiyama RI, Yoshida T, Yagishita S, Ohuchi M, Sakiyama N, Torasawa M, et al.** Safety implications of switching pembrolizumab dosage from 200 mg every 3 weeks to 400 mg every 6 weeks in patients with advanced NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2022;17(10):1227-32. *J Thorac Oncol.* 2022;17(10):1227-32.
  9. **Dubé-Pelletier M, Labbé C, Côté J, Pelletier-St-Pierre AA.** Pembrolizumab every 6 weeks versus every 3 weeks in advanced non-small cell lung cancer. *Oncologist.* 2023:oyad182.
  10. **Cantini L, Paoloni F, Pecci F, Spagnolo F, Genova C, Tanda ET, et al.** Safety of extended interval dosing immune checkpoint inhibitors: a multicenter cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2023;115(7):796-804.
  11. **Jacobs C, Rapoport B, Chan SW, Ruff P, Arance AM, Mujika K, et al.** KEYNOTE-555 cohort B: efficacy, safety, and PK of pembrolizumab (pembro) 400 mg every 6 weeks (Q6W) as 1L therapy for advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(15):9541.
  12. **de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al.** Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score  $\geq 1\%$  in the KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11):1986-91.
  13. **Topalian SL, Sznol M, McDermott DE, Kluger HM, Carvajal RD, Sharfman WH, et al.** Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014; 32(10):1020-30.
  14. **Cortellini A, Friedlaender A, Banna GL, Porzio G, Bersanelli M, Cappuzzo F, et al.** Immune-related adverse events of pembrolizumab in a large real-world cohort of patients with NSCLC with a PD-L1 expression  $\geq 50\%$  and their relationship with clinical outcomes. *Clin Lung Cancer.* 2020; 21(6):498-508.e2.
  15. **Grangeon M, Tomasini P, Chaleat S, Jeanson A, Souquet-Bressand M, Khobta N, et al.** Association between immunerelated adverse events and efficacy of immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2018;S1525-7304(18):30263-8.
  16. **Das S, Johnson DB.** Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1):306.



# Adjuvantinė imunoterapija atezolizumabu po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos IB–IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams. IMpower010 klinikinio tyrimo duomenys

ADJUVANT ATEZOLIZUMAB AFTER RADICAL RESECTION AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY IN STAGE IB–IIIA NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. IMPOWER010 CLINICAL TRIAL

JURGITA MATULIONĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Siekiant optimizuoti išgyvenamumo rezultatus po radikalaus operacijos ankstyvos stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) sergantiems pacientams, reikalingos naujos adjuvantinio gydymo strategijos. IMpower010 klinikinis tyrimas parodė, kad atezolizumabas, skiriamas po radikalaus operacijos ir adjuvantinės chemoterapijos II–IIIA stadijos NSLPV sergantiems pacientams, prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginus su geriausiu palaikomoju gydymu. Žymesnė nauda pastebėta pacientų, kurių navikiniame audinyje programuotos ląstelių žūties baltymo ligando-1 (PD-L1) raiška  $\geq 1$  proc., pogrupyje. Nenustatyta naujų saugos signalų. Atezolizumabo skyrimas po adjuvantinės chemoterapijos ir radikalaus operacijos yra daug žadantis gydymo būdas ankstyvos stadijos NSLPV sergantiems pacientams.

**Reikšminiai žodžiai:** atezolizumabas, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, adjuvantinis gydymas, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas-1, PD-L1.

**Summary.** Novel adjuvant strategies are needed to optimise outcomes after complete surgical resection in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). IMpower010 showed a disease-free survival benefit with atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in patients with resected stage II–IIIA NSCLC, with pronounced benefit in the subgroup whose tumours expressed programmed death-ligand 1 (PD-L1) on 1% or more of tumour cells, and no new safety signals. Atezolizumab after adjuvant chemotherapy offers a promising treatment option for patients with resected early-stage NSCLC.

**Keywords:** atezolizumab, non-small cell lung cancer; adjuvant therapy, programmed cell death ligand 1, PD-L1.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1243>

## IVADAS

Plaučių vėžys yra viena agresyviausių onkologinių ligų, sąlygojanti daugiau nei 25 proc. visų mirčių nuo vėžio atvejų [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro 80–85 proc. naujai diagnozuotų plaučių vėžio atvejų. Maždaug 50 proc. pacientų, kuriems diagnozuojamas NSLPV, nustatoma ankstyva (I ir II stadijos) arba lokaliai išplitusi (III stadijos) liga [2].

Žinoma, kad chirurginis gydymas suteikia plaučių vėžiu sergantiems pacientams geriausią ilgo išgyvenamumo galimybę [3]. Chirurginis gydymas skiriamas I ir II stadijos bei IIIA stadijos NSLPV sergantiems

pacientams. Po operacinio gydymo penkerių metų išgyvenamumas mažėja didėjant stadijai – nuo 92 proc., kai yra IA1 stadijos NSLPV, iki 36 proc., kai yra IIIA stadijos NSLPV [4]. Tai rodo, kad kai kuriems pacientams chirurginės plaučių vėžio rezekcijos metu organizme gali būti mikrometastazių. Vienas pagrindinių iššūkių – pagerinti ankstyvosios stadijos NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumą [2]. Adjuvantinis gydymas atlieka svarbų vaidmenį šalinant mikrometastazes ir užkertant kelią plaučių vėžio atsinaujinimui. Šiuo metu adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu yra standartinis radikaliai išoperuoto IB (navikas

# Farmakoterapija

≥ 4 cm) – IIIA stadijos NSLPV gydymas. Tyrimai parodė, kad po plaučių vėžio operacijos skiriama adjuvantinė chemoterapija cisplatinos pagrindu lemia tik 4–5 proc. geresnį penkerių metų išgyvenamumo rodiklį, palyginus tik su chirurginiu gydymu [3]. E1505 klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad bevacizumabo pridėjimas prie adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu nepagerino nei išgyvenamumo be ligos progresavimo, nei bendrojo išgyvenamumo [5]. ADAURA klinikinis tyrimas parodė adjuvantinio gydymo osimertinibu naudą išgyvenamumui be ligos progresavimo ankstyvos stadijos NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatytos aktyvuojančios epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos [6]. Deja, daugumai ankstyvos stadijos NSLPV sergančių pacientų nenustatoma aktyvuojančių EGFR mutacijų, todėl išlieka naujų adjuvantinio gydymo strategijų poreikis.

Pastarasis dešimtmetis pasižymėjo didele pažanga metastazavusiu NSLPV sergančių pacientų gydymo srityje. Specifinių antikūnų prieš programuotos ląstelių žūties baltymą-1 (PD-1) ir jo ligandą (PD-L1) bei citotoksinį su T limfocitais susijusį baltymą-4 (CTLA4) sukūrimas sukėlė revoliuciją pažengusio NSLPV gydyme [7]. Imunoterapija, skiriama viena arba derinant su chemoterapiniais preparatais, žymiai pagerino pažengusiu NSLPV sergančių pacientų išgyvenamumą. Šiandien beveik visi pacientai, sergantys metastazavusiu NSLPV (išskyrus pacientus, kuriems navikiniame audinyje randama EGFR mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų), gauna PD-1 arba PD-L1 inhibitorius pirmos eilės gydymui. Atsižvelgiant į sėkmingus metastazavusio plaučių vėžio gydymo imunoterapija rezultatus, padidėjo susidomėjimas imunoterapijos nauda pacientams, sergantiems ankstyvos stadijos NSLPV [1]. Šiuo metu patvirtinti keli PD-L1 ir PD-1 inhibitoriai, skirti gydyti metastazavusiam NSLPV [8, 9], kurie veiksmingi ir gerai toleruojami, skiriant juos kaip monoterapiją arba derinant su chemoterapija. Kai kurie III fazės klinikiniai tyrimai nustatė ryšį tarp PD-L1 raiškos navikiniame audinyje ir imunoterapijos naudos didėjimo [10–13]. PD-L1 inhibitorius atezolizumabas parodė klinikinę naudą ir toleruojamą saugumą, sergant metastazavusiu NSLPV, bei buvo patvirtintas pirmos ir antros eilės arba vėlesnės eilės plaučių vėžiui gydyti [11, 13, 14]. Remiantis teigiamais ankstesnių tyrimų rezultatais, didėja susidomėjimas atezolizumabo nauda ankstyvos stadijos NSLPV sergantiems pacientams.

IMpower010 III fazės klinikinis tyrimas atliktas, siekiant įvertinti adjuvantinio gydymo atezolizumabu naudą, palyginus su geriausiu palaikomoju gydymu, po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu IB–IIIA stadijos NSLPV sergantiems pacientams. Be IMpower010,

atliekami kiti III fazės klinikiniai tyrimai su IB–IIIA stadijos radikaliai išoperuotu NSLPV: ANVIL, AL-CHEMIST tyrimas (vienerių metų adjuvantinis gydymas nivolumabu ar stebėseną po standartinio gydymo adjuvantine chemoterapija arba spindulinės terapijos); PEARLS (vienerių metų adjuvantinis gydymas pembrolizumabu arba geriausias palaikomasis gydymas po standartinio adjuvantinio gydymo); Kanados vėžio tyrimų grupės tyrimas BR31 (gydymas durvalumabu, palyginus su placebo). IMpower010 duomenys yra pirmieji, gauti iš III fazės klinikinų tyrimų, tiriančių adjuvantinės imunoterapijos naudą radikaliai išoperuotu IB–IIIA stadijos NSLPV sergantiems pacientams [4].

## KLINIKINIO TYRIMO DIZAINAS

IMpower010 yra atsitiktinių imčių, daugiacentris, atviras, 3 fazės klinikinis tyrimas, vertinęs adjuvantinio gydymo atezolizumabu, palyginus su geriausiu palaikomoju gydymu, naudą po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu IB–IIIA stadijos NSLPV sergantiems pacientams. Tyrimas vyko 227 centruose 22 šalyse ir regionuose. Jį sudarė du etapai – atrankos ir randomizacijos. Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų, geros funkcinės būklės (ECOG – 0–1 balų) pacientai, sergantys IB (navikas ≥ 4 cm) – IIIA (T2–3 N0, T1–3 N1, T1–3 N2 ir T4 N0–1) stadijos NSLPV, kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminis gydymas. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems nustatytos aktyvuojančios EGFR mutacijos arba ALK translokacijos. Pacientams 28–84 d. iki įtraukimo turėjo būti atlikta radikali NSLPV rezekcija (lobektomija, bilobektomija arba pneumonektomija). Taip pat visiems tiriamiesiems buvo reikalingas navikinis mėginys tyrimui. Įtraukimo fazė prasidėdavo praėjus 28–84 d. po radikalaus NSLPV operacijos. Pacientams buvo skirta viena iš keturių adjuvantinės chemoterapijos cisplatinos pagrindu schemų iki keturių 21 d. trukmės gydymo kursų: cisplatina ir vinorelbinas, docetakselis, gemcitabinas arba pemetreksedas (esant neplokščiųjų ląstelių NSLPV). Antrasis tyrimo etapas prasidėdavo baigus chemoterapiją cisplatinos pagrindu, nesant NSLPV atsinaujinimo. Praėjus 3–8 sav. po paskutinės adjuvantinės chemoterapijos dozės, pacientai atsitiktine tvarka (santykiu 1:1) buvo priskirti arba į atezolizumabo grupę, arba į geriausio palaikomojo gydymo grupę. Stratifikuota pagal lytį (moterys arba vyrai), naviko histologiją (plokščiųjų ląstelių arba neplokščiųjų ląstelių), ligos išplitimą (IB stadija, II stadija arba IIIA stadija) ir PD-L1 raišką navikiniame audinyje. Po randomizacijos buvo skiriamas atezolizumabas 1200 mg kas 21 d. iki 16 gydymo kursų (arba vienerius metus) arba geriausias palaikomasis gydymas. Geriausias palaikomasis gydymas apėmė pacientų stebėseną ir reguliarius radiologinius tyrimus, siekiant įvertinti

dėl galimo ligos atsinaujinimo. Perėjimas iš geriausio palaikomojo gydymo grupės į atezolizumabo grupę nebuvo leidžiamas. EGFR mutacijos ir ALK translokacijos vertintos vietiškai arba centralizuotai. Pacientams krūtinės ląstos ir viršutinės pilvo dalies kompiuterinė tomografija (KT) buvo atliekama tyrimo pradžioje ir pirmaisiais metais – kas 4 mėn., antraisiais – kas 6 mėn. Pacientams, kuriems liga nepasikartojė, buvo tęsiama stebėseną, pakaitomis atliekant krūtinės ląstos KT ir rentgenogramas kas 6 mėn. 3–5 metais, o vėliau kartą per metus atliekant rentgenogramą. Naviko mėginiuose PD-L1 raiška buvo analizuojama naudojant SP142 žymenį. Remiantis naujais PD-L1 diagnostiniais metodais, protokolai buvo iš dalies pakeisti – pirminis tyrimo tikslas vertintas pacientų populiacijoje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška buvo  $\geq 1$  proc. (PD-L1 raiška įvertinta, naudojant SP263 žymenį) [15].

Pagrindinis pirminis tyrimo tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo, vertintas II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška buvo  $\geq 1$  proc., visų II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje ir ketintų gydyti pacientų (angl. *intent-to-treat*, ITT) populiacijoje. Antriniai tyrimo tikslai – bendras išgyvenamumas ketintų gydyti pacientų populiacijoje; išgyvenamumas be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc.; trejų ir penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc.; visų II–IIIa stadijos NSLPV pacientų grupėje; ketintų gydyti pacientų grupėje.

Impower010 buvo sukurtas planuojant įtraukti 1 005 pacientus, siekiant įvertinti pagrindinį klinikinio tyrimo tikslą – išgyvenamumą be ligos progresavimo. Tyrimo atsitiktinė atranka buvo stratifikuota pagal PD-L1 raišką navikiniame audinyje (naudojant SP142 žymenį). 2020 m. vasario 11 d. (likus beveik metams iki tarpinės analizės atlikimo) atliktas protokolo pakeitimas – PD-L1 pogrupis, kuriam bus vertinamas išgyvenamumas be ligos progresavimo, pakeistas į II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc. (įvertinta naudojant SP263 žymenį), pogrupį.

Išgyvenamumas be ligos progresavimo apibrėžtas kaip laikas nuo randomizacijos iki pirmo NSLPV atsinaujinimo, naujo pirminio NSLPV išsivystymo arba mirties nuo bet kokios priežasties (atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau). Tarpinė išgyvenamumo be ligos progresavimo analizė II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų pogrupyje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc., suplanuota, nustačius apie 190 ligos progresavimo atvejų. Saugumas vertintas saugumo populiacijoje, kuri apibrėžiama kaip visi randomizuoti

pacientai, kuriems buvo skirtas atezolizumabas arba geriausias palaikomasis gydymas.

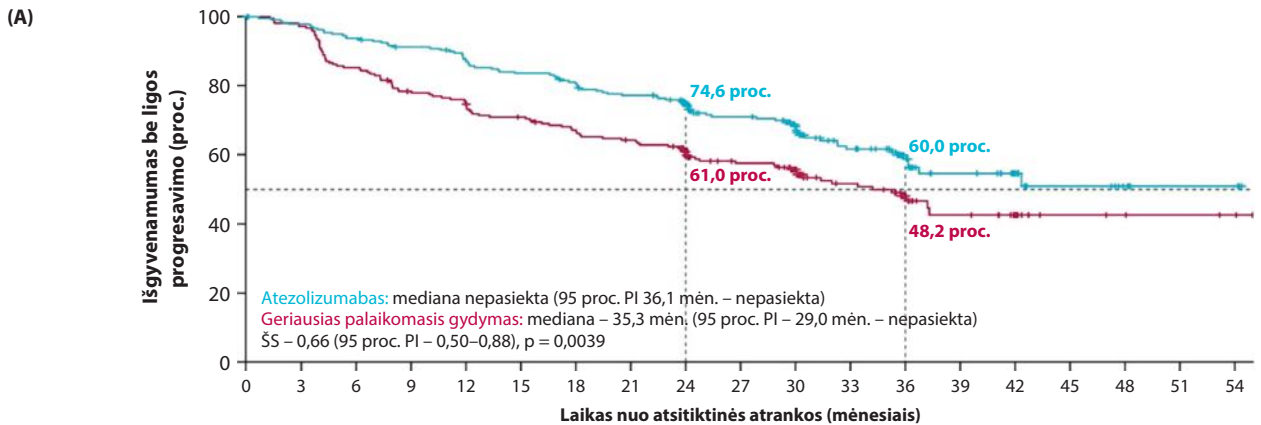
## REZULTATAI

Nuo 2015 m. spalio 7 d. iki 2018 m. rugsėjo 19 d. po radikalaus plaučių vėžio rezekcijos į tyrimą įtraukta 1 280 pacientų, o 1 269 iš šių pacientų skirta adjuvantinė chemoterapija. Įtraukimo fazės metu 472 pacientams skirta cisplatina ir pemetreksedas, 406 – cisplatina ir vinorelbinas, 205 – cisplatina ir gemcitabinas, o 186 – cisplatina ir docetakselis (nuo vieno iki keturių kursų). Po randomizacijos 507 pacientams skirtas atezolizumabas, o 498 – geriausias palaikomasis gydymas, jie sudarė ketintų gydyti pacientų grupę; 882 randomizuotiems pacientams diagnozuotas II–IIIa stadijos NSLPV, o iš jų 476 pacientams navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc. (pagal SP263). Šios pacientų grupės sudarė tris pagrindines veiksmingumo vertinimo populiacijas. Navikiniame audinyje PD-L1 raiška ištirta 979 pacientams (97 proc.).

Duomenų vertinimo metu (2021 m. sausio 21 d.) stebėsenos trukmės mediana buvo 32,8 mėn. (27,6–39,0) II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc. (SP263), grupėje, 32,2 mėn. (27,4–38,3) – visų II–IIIa stadijos NSLPV pacientų grupėje ir 32,2 mėn. (27,5–38,4) – ketintų gydyti pacientų grupėje. Pacientų, sergančių II–IIIa stadijos NSLPV, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc., grupėje ligos progresavimas nustatytas 88 (35 proc.) iš 248 pacientų, gydytų atezolizumabu, ir 105 (46 proc.) iš 228 pacientų, kuriems skirtas geriausias palaikomasis gydymas (šansų santykis (ŠS) – 0,66; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,50–0,88;  $p = 0,0039$ ; 1A pav.). Visų II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje ligos progresavimas nustatytas 173 (39 proc.) iš 442 pacientų, gydytų atezolizumabu, ir 198 (45 proc.) iš 440 pacientų, gavusių geriausią palaikomąjį gydymą, o išgyvenamumo be ligos progresavimo ŠS buvo 0,79 (95 proc. PI – 0,64–0,96;  $p = 0,020$ ; 1B pav.). Ketintų gydyti pacientų grupėje ligos progresavimas nustatytas 187 (37 proc.) iš 507 atezolizumabu gydytų pacientų ir 212 (43 proc.) iš 498 pacientų, kuriems buvo skirtas geriausias palaikomasis gydymas. Ketintų gydyti pacientų grupėje, kurią sudarė IB–IIIa stadijos NSLPV sergantys pacientai, išgyvenamumo be ligos progresavimo statistiškai reikšmingų skirtumų nebuvo nustatyta, ŠS buvo 0,81 (95 proc. PI – 0,67–0,99;  $p = 0,040$ ; 1C pav.).

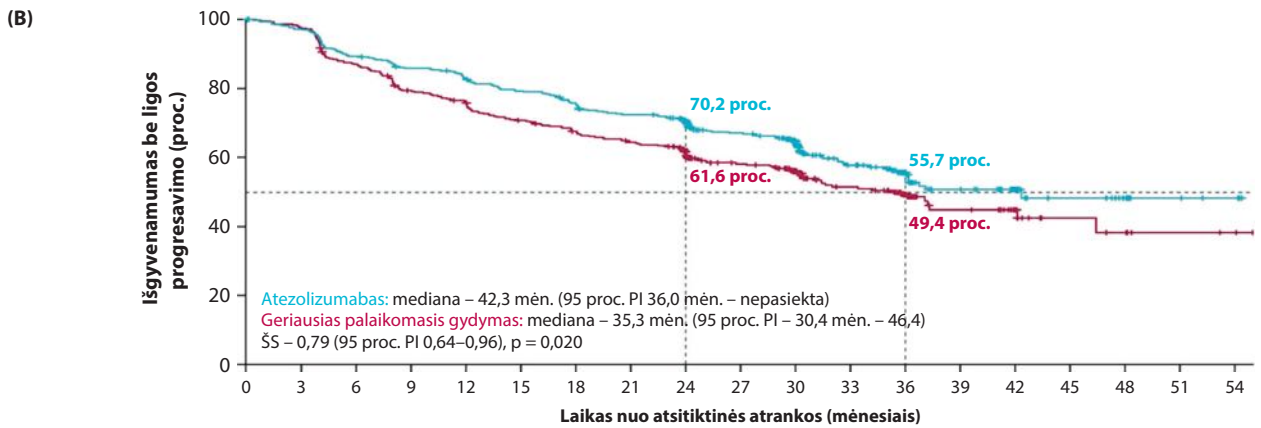
Pacientų, sergančių II–IIIa stadijos NSLPV, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc., pogrupyje trejus metus be ligos progresavimo išgyveno 60 proc. tiriamųjų, gydytų atezolizumabu, ir 48 proc. tiriamųjų, kuriems skirtas geriausias palaikomasis gydymas. Visų II–IIIa stadijos NSLPV populiacijoje trejų metų išgyvenamumas be ligos progresavimo

# Farmakoterapija



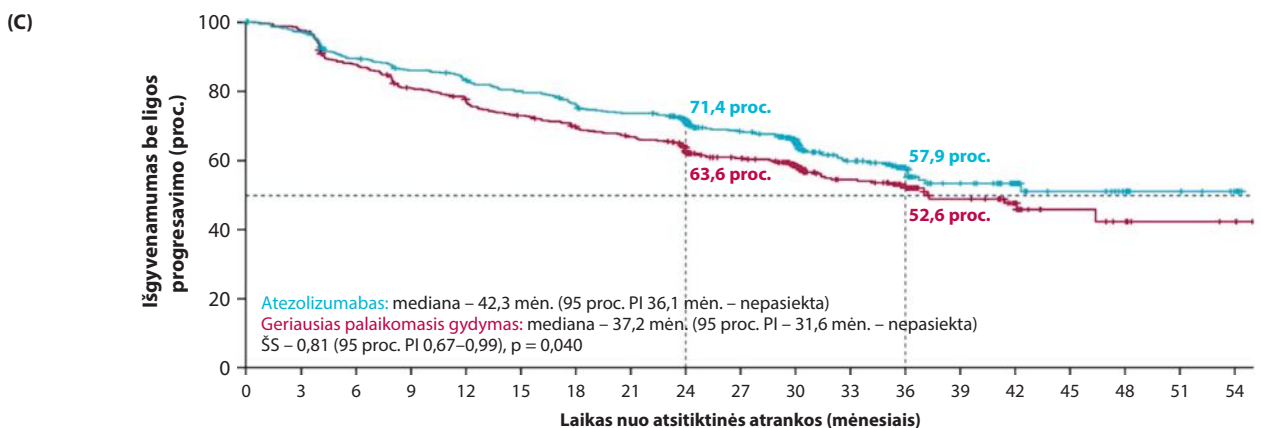
Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	248	235	225	217	206	198	190	181	159	134	111	76	54	31	22	12	8	3	3
	(0)	(8)	(8)	(10)	(11)	(11)	(12)	(13)	(29)	(47)	(65)	(91)	(111)	(130)	(139)	(148)	(152)	(157)	(157)
Geriausias palaikomasis gydymas	228	212	186	169	160	151	142	135	117	97	80	59	38	21	14	7	6	4	3
	(0)	(10)	(10)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)	(27)	(41)	(55)	(71)	(88)	(102)	(109)	(116)	(117)	(119)	(120)



Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	442	418	384	367	352	337	319	305	269	225	185	120	84	48	34	16	11	5	3
	(0)	(12)	(12)	(14)	(15)	(16)	(17)	(19)	(46)	(79)	(111)	(160)	(192)	(222)	(236)	(253)	(258)	(264)	(266)
Geriausias palaikomasis gydymas	440	412	366	331	314	292	277	263	230	182	146	102	71	35	22	10	8	4	3
	(0)	(17)	(19)	(22)	(24)	(25)	(27)	(28)	(50)	(86)	(116)	(150)	(177)	(209)	(222)	(233)	(234)	(238)	(239)



Tiriamieji, kuriems yra rizika

Atezolizumabas	507	478	437	418	403	387	367	353	306	257	212	139	97	53	38	19	14	8	4
	(0)	(15)	(18)	(20)	(21)	(22)	(23)	(25)	(62)	(99)	(135)	(192)	(230)	(268)	(283)	(301)	(306)	(312)	(316)
Geriausias palaikomasis gydymas	498	467	418	383	365	342	324	309	269	219	173	122	90	46	30	13	10	5	4
	(0)	(19)	(21)	(24)	(26)	(27)	(30)	(31)	(57)	(95)	(134)	(175)	(203)	(243)	(258)	(274)	(276)	(281)	(282)

1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (atezolizumabo grupės, palyginus su geriausio palaikomojo gydymo grupe): (A) pacientų, sergančių II–III A stadijos NSLPV, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc. grupėje; (B) visų II–III A stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje; (C) ketintų gydyti (angl. *intent-to-treat*, ITT) pacientų grupėje

NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas-1; PI – pasikliautinas intervalas; ŠS – šansų santykis.



buvo 56 proc. atezolizumabo grupėje ir 49 proc. geriausio palaikomojo gydymo grupėje, o ketintų gydyti pacientų pogrupyje – atitinkamai 58 proc. ir 53 proc. Tarpinės duomenų analizės metu penkerių metų išgyvenamumas be ligos progresavimo nebuvo įvertintas nė vienoje gydymo grupėje. Antrinis tyrimo tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., ŠS buvo 0,43 (95 proc. PI – 0,27–0,68). Atezolizumabo nauda išgyvenamumui be ligos progresavimo nustatyta daugumoje II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc., pogrupių. Bendrasis išgyvenamumas nebuvo įvertintas, duomenų vertinimo metu tik 187 (19 proc.) iš 1 005 buvo mirę: 97 pacientai (19 proc.) atezolizumabo grupėje ir 90 pacientų (18 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje. ŠS buvo 1,07 (95 proc. PI – 0,80–1,42) ketintų gydyti pacientų populiacijoje, ŠS – 0,99 (95 proc. PI – 0,73–1,33) visų II–IIIa stadijos NSLPV pacientų populiacijoje ir ŠS – 0,77 (95 proc. PI – 0,51–1,17) II–IIIa stadijos NSLPV pacientų populiacijoje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc.

Atsinaujinus plaučių vėžiui, 57 pacientams (11 proc.) atezolizumabo grupėje ir 82 pacientams (16 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje skirtas spindulinis gydymas (pagal tyrimo protokolą pooperacinis spindulinis gydymas nebuvo leidžiamas), 27 (5 proc.) atezolizumabo grupės pacientams ir 36 (7 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupės pacientams atlikta plaučių vėžio operacija, o 102 pacientams (20 proc.) atezolizumabo grupėje ir 131 pacientui (26 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje buvo skirtas sisteminis priešvėžinis gydymas.

Saugumas vertintas saugumo grupėje, kurią sudarė 990 pacientų: po 495 pacientus atezolizumabo ir geriausio palaikomojo gydymo grupėse. Gydymo atezolizumabu trukmės mediana buvo 10,4 (4,8–10,6) mėn. Atezolizumabo gydymo kursų mediana buvo 16 (7–16). 323 pacientai (65 proc.) gavo 16 atezolizumabo kursų. Bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 459 pacientams (93 proc.), kuriems skirtas atezolizumabas, ir 350 pacientų (71 proc.), kuriems skirtas geriausias palaikomasis gydymas; trečio arba ketvirtą laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 108 pacientams (22 proc.) ir 57 pacientams (12 proc.), o penkto laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos atitinkamai aštuoniems pacientams (2 proc.) ir trims pacientams (1 proc.). Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 87 pacientams (18 proc.) atezolizumabo grupėje ir 42 pacientams (8 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje. Atezolizumabo grupėje su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 335 (68 proc.) pacientams, o trečio arba ketvirtą sunkumo laipsnio – 53

pacientams (11 proc.), penkto laipsnio – 4 pacientams (1 proc.). Dažniausios su atezolizumabu susijusios nepageidaujamos reakcijos: hipotirozė – 53 pacientams (11 proc.), niežulys – 43 pacientams (9 proc.) ir bėrimas – 40 pacientų (8 proc.). Atezolizumabo skyrimas dėl nepageidaujamų reakcijų nutrauktas 90 pacientų (18 proc.). 256 pacientams (52 proc.) atezolizumabo grupėje ir 47 pacientams (9 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje pasireiškė su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų: 3–4 sunkumo laipsnio 39 pacientams (8 proc.) atezolizumabo grupėje ir trims pacientams (1 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje. Penkto laipsnio – dviem pacientams (< 1 proc.) atezolizumabo grupėje.

Pirmoji iš anksto numatyta tarpinė bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta nustačius 251 mirties atvejį ketintų gydyti pacientų grupėje. Rezultatai vertinti vidutiniškai 45,3 mėn. stebėsenos. 2022 m. balandžio 18 d. 127 iš 507 pacientų (25 proc.) atezolizumabo grupėje ir 124 iš 498 pacientų (24,9 proc.) geriausio palaikomojo gydymo grupėje buvo mirę. Ketintų gydyti pacientų grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana nebuvo įvertinta; ŠS buvo 0,995 (95 proc. PI – 0,78–1,28). II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje (n = 882), bendrojo išgyvenamumo ŠS buvo 0,95 (95 proc. PI – 0,74–1,24); ŠS – 0,71 (95 proc. PI – 0,49–1,03) II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kai PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc. (n = 476); ir ŠS – 0,43 (95 proc. PI – 0,24–0,78) II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų grupėje, kai PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc. (n = 229). Su atezolizumabu susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis išliko kaip ankstesnės analizės: 3–4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė atitinkamai 53 (10,7 proc.), o penkto laipsnio – keturiems (0,8 proc.) iš 495 pacientų [16].

## DISKUSIJA

IMpower010 tyrimo metu vertintas pagrindinis tikslas – išgyvenamumas be ligos progresavimo pacientams, vartojusiems adjuvantinį atezolizumabą, palyginus su geriausiu palaikomuoju gydymu II–IIIa stadijos NSLPV sergančių pacientų populiacijoje, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc., ir visoje II–IIIa stadijos NSLPV pacientų populiacijoje. Atezolizumabas, palyginus su geriausiu palaikomuoju gydymu, sumažino NSLPV atsinaujinimo, naujo NSLPV išsivystymo arba mirties riziką 34 proc. II–IIIa stadijos NSLPV pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc., ir 21 proc. – visų II–IIIa stadijos NSLPV populiacijoje. IMpower010 yra pirmasis atsitiktinių imčių III fazės klinikinis tyrimas, parodęs reikšmingą adjuvantinio gydymo atezolizumabu naudą išgyvenamumui be ligos progresavimo po radikalaus chirurginio gydymo ir adjuvantinės chemoterapijos ankstyvos stadijos NSLPV pacientams.

# Farmakoterapija

Didesnė atezolizumabo nauda išgyvenamumui be ligos progresavimo buvo pastebėta pacientams, kurių navikiniame audinyje nutatyta PD-L1 raiška, ypač II–IIIa stadijos NSLPV sergantiems pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc.

Tyrimo nutraukimo iki randomizacijos dažnis buvo didesnis nei tikėtasi (apie 20 proc., palyginus maždaug su 10 proc.). Dažniausios priežastys buvo paciento atsakymas tęsti dalyvavimą tyrime (31 proc.) ir NSLPV atsinaujinimas (20 proc.), o tai gali būti susiję su adjuvantiniu gydymu ir ankstyva ligos stadija. Numatytas 16 ciklų gydymo atezolizumabu laikotarpis atitiko kituose tyrimuose naudotą adjuvantinio gydymo skyrimo laikotarpį [8], beveik du trečdaliai tiriamųjų (65 proc.) gavo visas 16 atezolizumabo dozių. Tyrimo metu nenustatyta jokių naujų saugumo požymių, o toksikiškumo rodikliai atitiko ankstesnių tyrimų, kurių metu skirta monoterapija atezolizumabu [13, 14]. Kaip ir buvo tikėtasi, su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos dažniau pasireiškė pacientams, kuriems skirtas atezolizumabas. Dažniausios su imunine sistema susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo kepenų fermentų padidėjimas, bėrimas ir hipotirozė. Dauguma su imunine sistema susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos (pirmo arba antro laipsnio), kurias pavyko valdyti, nutraukus gydymą arba skiriant gydymą. Apie pusę pacientų gydymas buvo nutrauktas dėl pirmo arba antro laipsnio nepageidaujamų reakcijų. Tai gali reikšti, kad, esant ankstyvam NSLPV, tyrėjai gydymą nutraukdavo, pasireiškus lengvesniems šalutiniams poveikiams nei metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams. Atezolizumabo grupėje buvo pastebėtas didesnis toksiškumas nei geriausio palaikomojo gydymo grupėje, tačiau, vertinat bendrą gydymo atezolizumabu naudos ir rizikos santykį, didesnė nauda nustatyta skiriant atezolizumabą II–IIIa stadijos NSLPV pacientams, kai navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc.

2004 m. atliktas Tarptautinis plaučių vėžio adjuvantinio gydymo tyrimas, kurio metu nustatytas [17] adjuvantinės chemoterapijos veiksmingumas, gydant NSLPV, kai išgyvenamumo be ligos progresavimo ŠS buvo 0,83 (95 proc. PI – 0,74–0,94), o bendrojo išgyvenamumo ŠS – 0,86 (95 proc. PI – 0,76–0,98) [17, 18]. Rezultatus pavyko pagerinti tik po 15 metų, kai buvo atliktas ADAURA klinikinis tyrimas. Jo metu vertinta trejų metų adjuvantinio gydymo osimertinibu nauda NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatytos EGFR mutacijos [6, 19]. Remiantis ADAURA tyrimo rezultatais, osimertinibas patvirtintas adjuvantiniam gydymui sergantiesiems NSLPV, kuriems nustatytos EGFR mutacijos [16]. IMpower010 tyrimo rezultatai įrodė adjuvantinio gydymo naudą radikaliai išoperuotu NSLPV sergantiems pacientams. Visi tyrimo dalyviai gavo chemoterapiją, kuri išlieka svarbia adjuvantinio

gydymo dalimi. IMpower010 pogrupių analizė parodė, kad II–IIIa stadijos NSLPV pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc., adjuvantinio gydymo atezolizumabu nauda išgyvenamumui be ligos progresavimo buvo panaši pacientams, kuriems nustatytos EGFR mutacijos, nenustatytos EGFR mutacijos arba jos neiširtos. Tačiau šių duomenų vertinimą riboja nedidelis pacientų, kuriems nustatytos EGFR mutacijos, skaičius ( $n = 43$ ). Dauguma pacientų, kuriems neiširtos EGFR mutacijos (89 proc.) arba ALK translokacijos (81 proc.), sirgo plokščiuųjų ląstelių NSLPV.

Atlikus papildomą 13 mėn. stebėseną, naujų saugumo signalų nepastebėta. Ketintų gydyti pacientų grupėje stebima teigiama bendrojo išgyvenamumo tendencija, palanki atezolizumabui, ypač II–IIIa stadijos NSLPV pacientų pogrupyje, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc. Kartu šie duomenys patvirtina teigiamą adjuvantinio gydymo atezolizumabu naudos ir rizikos santykį [16].

IMpower010 tyrimo rezultatai papildė anksčiau skelbtus duomenis apie adjuvantinės imunoterapijos naudą melanoma sergantiems pacientams [20]. Kitų atliekamų randomizuotų III fazės klinikinių tyrimų (PEARLS, BR31 [NCT02273375], ANVIL, ALCHEMIST, MERMAID-1, ir MERMAID-2) duomenys gali patikslinti adjuvantinio gydymo PD-L1 ir PD-1 inhibitoriais naudą ankstyvos stadijos radikaliai išoperuotu NSLPV sergantiems pacientams. Dar neišsiaiškinta, ar PD-L1 ir PD-1 inhibitoriai būtų saugesni ir veiksmingesni, prailginant išgyvenamumą, skyrus juos neoadjuvantiniam gydymui (nepašalintas navikas ir limfmazgiai gali būti svarbūs PD-1 kelio sukeliama T ląstelių aktyvavimui) [21]. Daug žadantį ankstyvos stadijos NSLPV neoadjuvantinio gydymo PD-L1 ir PD-1 inhibitoriais veiksmingumą bei saugumą parodė II fazės klinikiniai tyrimai, šiuo metu atliekami keli III fazės klinikiniai tyrimai, vertinantys neoadjuvantinės imunoterapijos naudą ankstyvos stadijos NSLPV sergantiems pacientams [21].

IMpower010 tyrimo pranašumai: apima didelės imties pacientų populiaciją, standartizuota adjuvantinė chemoterapija ir standartizuoti tyrimo tikslai, galintys parodyti skirtumus tarp gydymo grupių. Tyrimo apribojimai galimi dėl to, kad tyrimas buvo atviras ir nebuvo placebo grupės. Atvira tyrimo koncepcija buvo pasirinkta dėl pacientų saugumo, atsižvelgiant į to meto gydymo ir priežiūros standartą. Klinikinis tyrimas vykdytas vadovaujantis Geros klinikinės praktikos, Nacionalinės vėžio draugijos (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) [22] ir Europos Medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) [22] gairėmis, siekiant užtikrinti standartizuotą pacientų priežiūrą ir sumažinti galimą atviro klinikinio tyrimo šališkumą. Placebo grupė nebuvo įtraukta į tyrimą, kad pacientams, po

radikalios operacijos ir adjuvantinės chemoterapijos nereikėtų vienerius metus 3 sav. intervalais atvykti intraveniniam placebo skyrimui. Manoma, kad adjuvantinė chemoterapija gali sustiprinti atsaką į gydymą adjuvantine imunoterapija [4]. IMpower010 nederino adjuvantinės imunoterapijos su chemoterapija, todėl nežinoma, ar atezolizumabo ir chemoterapijos derinys galėjo dar labiau padidinti klinikinį veiksmingumą.

Apibendrinant, galima teigti, kad adjuvantinis gydymas atezolizumabu, palyginus su geriausiu palaikomuoju gydymu, lemia reikšmingai geresnę išgyvenamumą be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV populiacijoje, kai navikiniame audinyje PD-L1 raiška  $\geq 1$  proc. bei visiems II–IIIa stadijos NSLPV sergantiems pacientams. Šios tyrimo išvados ir saugumo profilis, atitinkantis ankstesnių klinikinių tyrimų duomenis, bei jokių naujų saugumo signalų nebuvimas rodo, kad atezolizumabas po adjuvantinės chemoterapijos ir radikalios operacijos yra daug žadantis gydymo būdas, prailginantis išgyvenamumą be ligos progresavimo II–IIIa stadijos NSLPV sergantiems pacientams, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška 1 proc. arba daugiau naviko ląstelių ir ypač tiems, kuriems PD-L1 raiška navikiniame audinyje yra  $\geq 50$  proc.

M-LT-00001068

## LITERATŪRA

1. Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res.* 2019;11:943-53.
2. Tang WF, Ye HY, Tang X, Su JW, Xu KM, Zhong WZ, et al. Adjuvant immunotherapy in early-stage resectable non-small cell lung cancer: A new milestone. *Front Oncol.* 2023;13:1063183.
3. Bendzsak AM, Waddell TK, Urbach DR, Darling GE. Surgery and surgical consult rates for early stage lung cancer in Ontario: a population-based study. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(3):906-10.
4. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csósz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;398(10308):1344-57.
5. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1610-23.
6. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(18):1711-23.
7. 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.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(20):1919-29.
9. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Fairweather C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(4):iv192-237.
10. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50.
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65.
12. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2415-26.
13. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre 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.
14. Ardizzoni A, Azevedo S, Rubio-Viqueira B, Rodríguez-Abreu D, Alatorre-Alexander J, Smit HJM, et al. Primary results from TAIL: a global single-arm safety study of atezolizumab monotherapy in a diverse population of patients with previously treated advanced non-small cell lung cancer. *J Immunother Cancer.* 2021;9(3):e001865.
15. Rebelatto MC, Midha A, Mistry A, Sabalos C, Schechter N, Li X, et al. Development of a programmed cell death ligand-1 immunohistochemical assay validated for analysis of non-small cell lung cancer and head and neck squamous cell carcinoma. *Diagn Pathol.* 2016;11(1):95.
16. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallieres E, Martínez-Martí A, Rittmeyer A, et al. Overall survival with adjuvant atezolizumab after chemotherapy in resected stage II-IIIa non-small cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Ann Oncol.* 2023;S0923-7534(23)00764-0.
17. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351-60.
18. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):35-42.
19. Herbst RS, Wu YL, John T, Grohe C, Majem M, Wang J, et al. Adjuvant osimertinib for resected EGFR-mutated stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer: updated results from the phase III randomized ADAURA trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(10):1830-40.
20. Longo C, Pampena R, Lallas A, Kyrgidis A, Stratigos A, Peris K, et al. Adjuvant therapy for cutaneous melanoma: a systematic review and network meta-analysis of new therapies. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(5):956-66.
21. Vansteenkiste J, Wauters E, Reymen B, Ackermann CJ, Peters S, De Ruysscher D. Current status of immune checkpoint inhibition in early-stage NSCLC. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1244-53.
22. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(4):iv1-21.



# Reikalavimai autoriams

## 1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Autorius, pateikdamas rankraštį žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcijai, patvirtina, kad kiti bendraautoriai (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 ir 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. Rekomendacijoms 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 skirsnelyje.

1.6. Straipsniuose pateikti autorių vertinimai, nuomonės ir rekomendacijos 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 atitikmens – lotyniškai. Už terminus atsako pats autorius.

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

1.11. Informacija apie išleistas naujas knygas spaus-

dinama atsiuntus originalų knygos egzempliorių, kuris negražinamas.

1.12. Rankraščio pateikimas yra nemokamas.

## 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. Puslapiai 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.
  - Rekomendacijos.
  - 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 arba medžiagos skaičius ir api-



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

- *Rezultatų* dalyje aprašoma tyrimų baigtis, pateikiamas glaustas, nuoseklus ir logiškas apibendrinimas, nurodomas jų statistinis patikimumas. Dalis rezultatų gali būti pateikti grafikų, lentelių pavidalu.
- *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* (geriau išsamesni reikalavimai pateikiami 2.11 punkte).

**2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai).** Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir, pageidautina, atitikti mokslinio straipsnio struktūrinę 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 struktūrinę 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.** Svoriumi, matmenimis, procentams ir laipsniams žymėti turi būti vartojami arabiški skaitmenys ir tarptautinės (SI) vienetų sistemos žymėjimas: kg, g, mg, mmol, m, cm ir t. t. Ženklas % vartojamas angliškame tekste ir lentelėse. Lietuviškame tekste rašoma proc. Nurodykite visų farmakologinių preparatų (medikamentų) tarptautinius pavadinimus, grupę, kuriai jie priklauso ir, kur reikia, skliaustuose pažymėkite firminį pavadinimą 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 sąrašė pateikiami ta kalba, kuria buvo išspausdinti, straipsnyje jie nurodomi arabiškais skaičiais laužtiniuose skliaustuose pradedant citavimą nuo [1]. Nurodyti visus autorius, jei jų yra šeši ir mažiau. Kai autorių yra daugiau, išvardijami pirmieji šeši ir rašoma „ir kt.“, „et al.“.

## Literatūros sąrašo pavyzdžiai:

### • Straipsnis iš žurnalo

Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 precedes IL-5 in regulating eosinophil commitment and is required for eosinophil homeostasis. J Immunol. 2016; 197(9):3445-53.

### • Straipsnis iš konferencijų, kongresų, suvažiavimų medžiagos

Pelosi P. Acute respiratory failure and critical care. In: Pneumo update Europe 2017, 4<sup>th</sup> 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. 3<sup>rd</sup> Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64-81.

### • Knyga

Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. Lung transplantation: principles and practice. 1<sup>st</sup> 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](http://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 and 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.

1.12. Manuscript submission is free of charge.

## 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, 4<sup>th</sup> 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.* 3<sup>rd</sup> Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **A book:**  
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. *Lung transplantation: principles and practice.* 1<sup>st</sup> 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](http://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>