

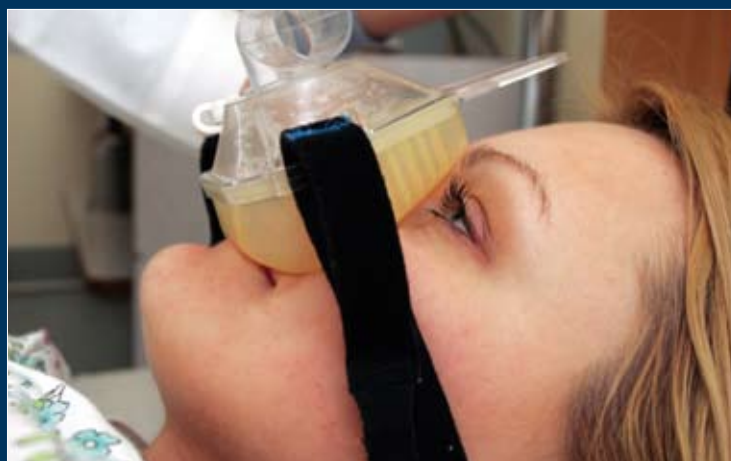
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

LIETUVOS GYDYTOJO ŽURNALAS
pia

PULMONOLOGIJA, IMUNOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA



Nr. 2 (4) 2008



ASTMOS IR EOZINOFILINIO BRONCHITO SUKELTAS KOSULYS

VAIKŲ LĒTINIS KOSULYS

LĒTINE OBSTRUKCINE PLAUCIŲ LIGA SERGANČIŲ LIGONIŲ REABILITACIJA

VIETINIŲ ANESTETIKŲ ŖALUTINIS POVEIKIS – ALERGIJA AR KITAS NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

IMUNOSUPRESINIS GYDYMAS PO PLAUCIŲ TRANSPLANTACIJOS

ISSN 1822 – 6884



Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, dr. doc.

Redakcinė kolegija:
Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Jolanta Kudzytė, dr. doc.
Violeta Kvedarienė, dr.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. doc.
Skaidrius Miliauskas, dr. doc.
Valdonė Misevičienė, dr.
Iveta Skurvydienė, dr.
Ilma Valatkienė
Arvydas Valavičius
Rolandas Zablockis, dr. doc.
Marius Žemaitis, dr.

Kalbos redaktorė
Rita Kliopmanienė
rita@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 527

Leidyba, dizainas
Dovilė Petrauskaitė
dovile@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 221 157

Reklamos projektų vadovė
Violeta Kučinskienė
violeta@efarmacija.lt
Tel. 8 ~ 610 31 322

Platinimo tarnyba
Rimantas Vadopalas
rimantas@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 527

Redakcijos adresas
UAB „Medicinos spaudos namai“
K. Mindaugo pr. 7, Kaunas, LT-44033
Tel. (8 ~ 37) 221 049, 8 ~ 686 06 491
Prenumeratos tel. (8 ~ 37) 221 157
Faksas (8 ~ 37) 221 157
El. paštas redakcija@efarmacija.lt

Viršelio nuotrauka A. Koroliovo.
Fotografuota KMU Pulmonologijos
ir imunologijos klinikoje.

Leidėjas
UAB „Medicinos spaudos namai“ ©

Spausdino
UAB „ARX Baltica“

Šiame žurnale pateikta informacija
skiriama tik specialistams.
Redakcijos nuomonė nebūtinai su-
tampa su straipsnių
autorių teiginiais. Už reklamų turinį
redakcija neatsako.

Perspausdinti straipsnius, platinti šio
leidinio tekstus ir vaizdo medžiagą
galima tik gavus raštišką leidėjo su-
tikimą.

Mieli skaitytojai,

prabėgo dar vieneri metai. Ar 2008-ieji pateisino mūsų lūkesčius? Ar galime pasakyti, kad jie praėjo ne veltui? Tai klausimai, kurie kas kartą iškyla Senųjų ir Naujųjų Metų sandūroje ir į kuriuos sau bandomė rasti atsakymus. Rankose laikote jau ketvirtąjį žurnalo „Pulmonologija, imunologija ir alergologija“ numerį. Jausdami Jūsų pritarimą ir susidomėjimą, mes toliau tęsiame straipsnių, medicinos naujienų publikavimą aktualiais pulmonologijos, alergologijos ir klinikinės imunologijos klausimais. Tačiau čia pat ir 2009 metai, laikas susimąstyti, ką jie mums atneš. 2009-ieji – tai geltonojo žemės Jaučio metai. Pagal horoskopus jie turėtų būti darbingi ir vaisingi. Puikiai žinome, kad norint pasiekti užsibrėžtą tikslą reikia daug ir kantriai dirbti. Taigi „Pulmonologijos, imunologijos ir alergologijos“ žurnalo redakcija sveikina visus savo skaitytojus su ateinančiais Naujaisiais Metais ir linki didelės kantrybės savo siekiams išsipildyti, sėkmės profesinėje veikloje, šilumos šeimos židinyje.

PIA redakcija

TURINYS

AKTUALIJOS

- Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos veikla nukreipta į ateitį 2
Europa vienijasi kovoti su alergija 3

PULMONOLOGIJA

- Astmos ir eozinofilinio bronchito sukeltas kosulys 5
Kosulys ir rūkymas 6
Kosulys otorinolaringologo požiūriu 10
Vaikų lėtinis kosulys 15
Idiopatinė plaučių fibrozė ir aktualūs jos diagnostikos
bei gydymo klausimai 19
Lėtine obstrukcine plaučių liga sergančių ligonių reabilitacija 24

ALERGOLOGIJA

- Vietinių anestetikų šalutinis poveikis – alergija ar kitas
nepageidaujamas poveikis 28

IMUNOLOGIJA

- Imunosupresinis gydymas po plaučių transplantacijos 33

FARMAKOTERAPIJA

- Symbicort SMART – pažangus metodas siekti astmos kontrolės 39
UPLIFT – ilgalaikių lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo
tyrimų gairės 42

KRONIKA, ANONSAI

- Pirmoji Lietuvoje kosulio problemoms spręsti skirta konferencija
„Kosulys gydytojo specialisto praktikoje“ 45
KONFERENCIJA „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė
imunologija – 2009“ 45

PRO MEMORIA

- Dr. Genius Alfonsas Norvaiša (1934–2008) 46

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJOS VEIKLA NUKREIPTA Į ATEITĮ



PROF. RAIMUNDAS SAKALAUŠKAS,

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJOS PIRMININKAS,
KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKOS VADOVAS

Neabejoju, jog kiekvieni metai tiek medikų draugijoms, tiek visiems Lietuvos piliečiams tikrai netampa lengvesni, nes iššūkių daugėja, konkurencija, Lietuvai įstojus į Europos Sąjungą, didėja, o dovanų laikotarpis baigėsi. Mums visiems nesvetimas noras savo profesijose, atliekamuose darbuose siekti lygiateisiškumo, kuris, beje, turi tam tikrus reikalavimus. Vykdydami Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos veiklos uždavinius, mes irgi žvelgiame į ateitį, turime su kuo lygintis. Matome, tarkime, Europos respiratologų sąjungos veiklos formas ir galimybes, kur šiandien keliami dideli reikalavimai ne tik gydytojų edukacijos, bet jų kvalifikacijos įgijimo, tobulinimosi srityse. Šiuo metu vyksta labai efektyvus darbas formuojant bendrą Europos pulmonologo specialybės sampratą, numatant europinę šios specialybės akreditaciją. Galbūt, vyresnių gydytojų požiūriu, tai nėra taip aktualu, bet mūsų draugijos veikla nukreipta į ateitį. Tiek rengdami rezidentus, tiek rūpindamiesi jų tobulinimusi, mes vadovaujamės europiniu uždaviniu – kad Lietuvos pulmonologai būtų rytdienos Europos pulmonologai, turintys visas tas pačias kompetencijas. Šiandien mūsų rezidentai, absolventai, baigę studijas, be abejo, moka ir gali daug daugiau negu prieš 15–20 metų. Mūsų draugijos nariai, specialistai turi žinoti, ko reikia rytdienai, ko reikia mums patiems, kiek mes būsime reikalingi pacientams ir kaip atrodysime Europos rinkoje.

Džiugu pasakyti, kad kai kurie dalykai, mūsų diegiami rezidentams mokytį Kauno medicinos universiteto bazėje, visiškai prilygsta Europos specialistų reikalavimams, kurie patvirtinti tam tikrais dokumentais, arba kartais net yra šiek tiek aukštesni. Galima paminėti ir kitus aspektus. Sakykime, Europoje ir apskritai išsivysčiusiame pasaulyje, edukacija, specialybės įgijimas yra glaudžiai susijęs su moksline veikla. Palyginus Europos

šalių ekonomines sąlygas, jų investicijas į mokslą, įvairių fondų, valstybės skiriamas lėšas mokslo projektams finansuoti, galima tik patvirtinti, jog esame gana keblioje padėtyje (jau nekalbant apie įrangą, tyrimų bazę). Todėl mūsų draugija kelia uždavinį – skatinti mokslo pasiekimus ir jų diegimą į gyvenimą. Kita vertus, paa-nalizuokime ir tokį kraštutinumą, kuris tiesiogiai nėra mūsų draugijos objektas, – palyginkime gydytojo pulmonologo, rytdienos pulmonologo, kuris turės daryti intervencines procedūras, saugumo garantijas. Deja, šiandien mūsų daktaras nėra apsaugotas. Mes turime griežčiausią pasaulyje pacientų žalos atlyginimo įstatymą, o gydytojas paliktas likimo valiai. Kai mūsų jauni kolegos atvažiuoja į užsienio centrus stažuotis, kad galėtų išbandyti naujoves, mokytis, pirmiausia išgirsta klausimą – kiek yra apsidraudę. Po atsakymo į tokį klausimą jie prie pacientų prieiti negali. Pas mus mėgstama daugiau kalbėti apie mediko atsakomybę, bet nieko nedaroma, kad dirbdamas jis jaustų savo ir savo šeimos saugumo garantijas, o įvykus nelaimėi ar klaidai neatsidurtų kalinio vietoje.

Pulmonologo, alergologo specialybės Europos ir Amerikos žemyne yra prestižinės, tačiau Lietuvoje to neįjuntame. Mums didžiulį rūpestį kelia tai, jog apmokėjimas toli gražu neprilygsta suteiktoms paslaugoms ir sąnaudoms, todėl ši specialybė darosi kaip išlaikytinė. Viena vertus, „bendras katilas“ padeda amortizuoti išlaidas, bet – mūsų tai netenkina ir sieksime, kad gydytojo specialisto darbas būtų įvertintas reikiamaisiai įkainiais.

Pulmonologai, alergologai, kaip ir kiti kolegos, pasiruošę tinkamai vykdyti savo profesinę pareigą, tačiau jie – ne visagaliai. Nepaisant visų medicinos laimėjimų, Europoje neseniai priimta Briuselio deklaracija dėl astmos labai aiškiai pabrėžia, kad spręsti respiracines sveikatos problemas – ne tik medikų,

bet ir politikų reikalas. Manau, kad tai tinka ne tik Europos Sąjungai, bet ir Lietuvai. Kita vertus, tokios sritys kaip pulmoonkologija irgi reikalingos didelių investicijų. Labai norisi, kad ligoniai, sergantys šiomis sunkiomis ligomis, turėtų galimybę kiek įmanoma lengviau nugyventi jiems likusį laiką, patirtų kuo mažiau kančių. Mes taip pat sieksime, kad mūsų gydomi pacientai turėtų ne prastesnes sąlygas negu kitų Europos šalių ligoniai.

Kaip ir visais metais, šiemet mūsų draugija kartu su universiteto klinika gana aktyviai dalyvavo renginiuose, skirtuose pasaulinėms lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, plaučių vėžio, nerūkymo dienoms paminėti. Tokių renginių metu visuomenei, rizikos grupėms bandome įrodyti rūkymo žalą, skatiname jo atsiskyti, kad būtų užkirstas kelias sunkioms vadinamosioms rūkymo ligoms, ir bent priminti, kad susikaupusių tabako dūmų ir kitų toksinių medžiagų poveikis kvėpavimo takams tęsiasi dešimtmečiais. Žinoma, šiandien dirbamo, aktyvinamo profilaktinio darbo rezultatus pastebėsime po 15–20 metų. Liūdnam tenka konstatuoti, jog sergamumas astma, alerginėmis ligomis didės, taigi norisi skatinti Lietuvos gyventojus, kad jie atsigręžtų į beprasmiškai cheminėmis medžiagomis, konservantais, detergentais teršiamos aplinkos apsaugą. Švari aplinka – šūkis, kuris atitiktų mūsų siekius. Kartu manau, kad šis žurnalas irgi turėtų padėti medikams geriau suvokti mūsų tikslus ir įgyvendinti juos profesinėje veikloje.

Artėjančių švenčių proga linkiu kolegoms, besirūpinantiems pacientu, visuomenės sveikata, nepamiršti, kad turi ir artimų žmonių, šeimą, draugų, bei atrasti pusiausvyrą tarp darbo, poilsio, pareigos, galimybių, tarp vargo, džiaugsmo ir malonumų. Linkiu, kad gyvenimas būtų visavertis ir laimingas – ne tik kančia, pasiaukojimas.

ĮVEIKIANT ALERGIJĄ IR ASTMĄ EUROPOJE: PROBLEMOS IR PERSPEKTYVA

Europa vienijasi kovoti su alergija



2008 lapkričio 17 d. Europos komisija Briuselyje organizavo seminarą-pasitarimą „Įveikiant alergiją ir astmą Europoje: problemos ir perspektyva“, į kurį sukviėtė Europos mokslininkus ekspertus, dirbančius alergologijos srityje, – atvyko 11 ekspertų iš Jungtinės Karalystės, Vokietijos, Prancūzijos, Švedijos, Šveicarijos, Olandijos, Belgijos, Čekijos. Į pasitarimą buvo pakviesta ir ekspertė iš Lietuvos – Kauno medicinos universiteto docentė Brigita Šitkauskienė.

Kadangi Europos FP7 programa jau paskelbta, Europos komisijos Sveikatos direktoratas siekia apibrėžti prioritetines kryptis, kurios turėtų būti įtrauktos į naujas mokslines programas. Viena iš tokių sričių – alergologija. Statistikos duomenimis, Europoje daugiau kaip 100 milijonų gyventojų serga alerginėmis ligomis, 25 proc. jų yra vaikai. Sergamumas šiomis ligomis pasaulyje sparčiai didėja. Alerginės ligos užima penktą vietą tarp visų amžiaus grupių lėtinių ligų ir yra trečia dažniausia vaikų iki 18 metų lėtinė liga. Jei sergamumas alerginėmis ligomis didės tokia pat sparta kaip iki šiol, numatyta, jog 2015 m. alergine liga sirgs kas antras pasaulio gyventojas, todėl alergija dažnai vadinama XXI amžiaus epidemija. Alerginės ligos ženkliai pablogina paciento gyvenimo kokybę, o kartais gali sukelti net mirtį. Alerginės ligos vis labiau vargina jaunesnius asmenis, todėl nukenčia žinių pasisavinimas studijuojant, darbo našumas, mažėja gebėjimas susikaupti, didėja nedarbo dienų skaičius ir pan. Didėjanti alergijos „našta“ visuomenei tampa vis svarbesnė finansiniu ir sveikatos apsaugos organizavimo požiūriu.

Savo pranešime doc. B. Šitkauskienė apžvelgė alergijos situaciją Lietuvoje ir Europoje, galimas sergamumo didėjimo priežastis, vykdomus mokslinius projektus ir pateikė veiklos kryptis, galinčias padėti pasiekti užsibrėžtą tikslą, – sumažinti/įveikti alergijos epidemiją.

Statistikos duomenimis, Lietuvoje sergamumas alerginėmis ligomis dar kol kas mažesnis nei kitose Europos šalyse, tačiau sparčiai didėja. Pirmieji tyrimų SPACE (angl. *Study on Preventions of Alergy in Children in Europe*) ir ISAAC (angl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), kuriuose aktyviai dalyvavo ir KMU doc. J. Bojarsko, doc. J. Kudzytės vadovaujama tyrėjų grupė, rezultatai rodo, kad 20–30 proc. Lietuvos vaikų yra alergiški dulkių erkėms, o 17 proc. serga atopiniu dermatitu. Nuo alerginio rinito kenčia maždaug 3–8 proc. Lietuvos žmonių, šia liga sergančiųjų Europoje skaičiai yra didesni. Nustatyta, kad astma serga maždaug 4–6 proc. lietuvių. Pastebėta, kad kuo stipresnė šalies ekonomika, tuo daugiau gyventojų kenčia nuo alergijos. Sergamumą alerginėmis



DR. MANUEL HALLEN (EUROPOS KOMISIJOS MEDICINOS IR VISUOMENĖS SVEIKATOS GRUPĖS VADOVAS), DOC. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ (KAUNO MEDICINOS UNIVERSITETAS), DR. ELIZABETH MILLS (MAISTO MOKSLINIŲ TYRIMŲ INSTITUTAS, JK), DR. PHILIPPE EIGENMANN (ŽENEVOS UNIVERSITETO VAIKŲ LIGONINĖ)

ligomis pirmiausia sąlygoja genetinių ir aplinkos veiksnių sąveika. Daugėja mokslinių duomenų, kad vakarietiškeji gyvenimo būdas, didėjanti urbanizacija, ekspozicija „naujiems“ alergenams (kombinuotas ir genetiškai modifikuotas maistas, agresyviai veikiantys odą cheminiai junginiai ir pan.) didina riziką sirgti alergija.

GA2LEN (angl. *Global Allergy and Asthma European Network*) yra EU FP6 fondo remiamas projektas, kurio tikslas – suvienyti mokslininkų pajėgas, plėsti aktualius alergijos mokslinius tyrimus ir kelti jų kokybę; įdiegti mokslo laimėjimus į klinikinę praktiką, harmonizuoti klinikinės priežiūros standartus; integruotai mokyti specialistus ir šviesti visuomenę apie alergines ligas; siekti mažinti sergamumą astma ir alerginėmis ligomis. Nuo 2006 m. Kauno medicinos universitetas ir Vilniaus universitetas yra GA2LEN bendradarbiavimo centrai. Tik vieninga ir partnerinė Europos institucijų, dirbančių alergijos ir astmos srityje, veikla gali padėti pasiekti bendrą tikslą – sumažinti alergijos naštą Europoje.

Parengė Eglė Žemaitienė

ASTMOS IR EOZINOFILINIO BRONCHITO SUKELTAS KOSULYS

PROF. PETRAS V. DIČPINIGAITIS

ALBERTO EINŠTEINO MEDICINOS KOLEDŽAS, NIUJORKAS

Reikšminiai žodžiai: kosulys, kosulio refleksas, astma, eozinofilinis bronchitas, kosulio astma, lėtinis kosulys.

Santrauka. Kosulys yra vienas dažniausių simptomų, dėl kurio žmonės kreipiasi į gydytoją. Astma ir eozinofilinis bronchitas – viena dažniausių lėtinio kosulio priežasčių. Straipsnyje aptariamos kosulio astmos ir eozinofilinio bronchito sukulto lėtinio kosulio diagnostikos ir gydymo problemos.

ASTMA

Kosulys yra vienas dažniausių simptomų, dėl kurių pacientai kreipiasi į gydytoją [1]. Daugelis perspektyviųjų tyrimų rodo, kad astma – viena dažniausių lėtinio kosulio priežasčių (apie 25 proc. atvejų) [2–4]. Daugelį astma sergančių ligonių vargina tipiški, astmai būdingi simptomai, kaip antai dusulys, švokštimas, bet dalis ligonių skundžiasi vieninteliu simptomu – kosuliu. Šie pacientai serga vadinamąja kosulio astma.

Sergant kosulio astma objektyvaus ir plaučių funkcijos tyrimo rezultatai būna normalūs. Astmos diagnozę patvirtina teigiamas bronchų provokacinis mėginys su metacholinu. Tačiau vien teigiamo bronchų provokacinio mėginio su metacholinu neužtenka, kad būtų pavirtinta, jog lėtinio kosulio priežastis – kosulio astma. Ankstesnių tyrimų duomenimis, tik 60 proc. pacientų, kurie skundėsi lėtiniu kosuliu ir kuriems bronchų provokacinis mėginys su metacholinu buvo teigiamas, būtent astma lėmė kosulį [5]. Kitiems pacientams nustatytos kitos lėtinio kosulio priežastys. Taigi lėtinio kosulio atvejais teigiamas bronchų provokacinis mėginys su metacholinu dar nepagrindžia kosulio astmos diagnozės. Kosulio astmos diagnozę patvirtinama tik praėjus kosuliui nuo vaistų, skirtų astmai gydyti.

Kosulio astmos gydymas nesiskiria nuo tipinės astmos. Kosulio astmai gydyti gali būti skiriama inhaliuojamųjų bronchus plečiančių beta 2 agonistų, inhaliuojamųjų ir geriamųjų gliukokortikosteroidų bei leukotrienų receptorių antagonistų (1 lentelė). Klinikiniai tyrimai rodo, kad gydant kosulio astmą bronchus plečiančiais vaistais kosulys sumažėja jau po vienos savaitės. Tačiau, kad kosulys visiškai išnyktų, prireikia iki 8 savaičių gydymo inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais [5].

Praktikos gydytojams svarbu žinoti, kad kosulio astma sergantiems asmenims inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai gali sustiprinti kosulį [6]. Tai lemia kosulį sukeliančios sudėtinės purškalo dalelės. Gydymas inhaliuojamaisiais vaistais gali būti neefektyvus dėl netaisyklingos vaisto įkvėpimo technikos. Jei manoma, kad astma yra lėtinio kosulio priežastis, o gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais nepadedą ar net pablogina kosulį, kosulio astmos diagnozei paneigti ar patvirtinti galima skirti sisteminio poveikio gliukokortikosteroidų kursą.

Leukotrienų receptorių antagonistai taip pat gali būti vartojami būtent kosulio astmai gydyti. Tyrimų duomenimis, zafirlukastas reikšmingai sumažino kosulį, kuris buvo neefektyviai gydytas inhaliuojamaisiais bronchus plečiančiais vaistais ir gliukokortikosteroidais, taip pat objektyviai sumažino kosulio reflekso jautrumą inhaliuojamajam kapsaicinui [7]. Kitas tyrimas rodo, kad monelukastas buvo efektyvesnis už placebo gydant ilgiau nei 4 savaites trukusį kosulį [8]. Patogeneziniai mechanizmai, kodėl leukotrienų receptorių antagonistai efektyvūs gydant kosulio astmą, nėra visiškai aiškūs. Manoma, kad šie vaistai moduliuoja eozinofilų stimuliuojamąjį poveikį kosulio receptoriams, esantiems kvėpavimo takų epitelyje [9].

Leukotienų receptorių antagonistai slopina astmos sukeltą kosulį. Tačiau nėra aišku, ar gydant astmą vien šiais vaistais lėtinis kvėpavimo takų uždegimas nuslopinamas pakankamai. Sergant kosulio astma, nors ir mažiau nei tipine, kvėpavimo takų poepitelinis sluoksnis būna storesnis nei sveikų asmenų [10]. Tai rodo, kad kosulio astmai taip pat būdingas lėtinis kvėpavimo takų uždegimas.

Kosulio astma nuo tipinės skiriasi ir pagal kitą požymį. Kosulio astmai būdinga padidėjęs kosulio reflek-

1 lentelė. KOSULIO ASTMOS GYDYMO PASIRINKIMO GALIMYBĖS

Inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai
Inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai
Geriamieji gliukokortikosteroidai
Leukotirenų receptorių antagonistai (LRA)*

*LRA, vartojami vieni, nesumažina kvėpavimo takų uždegimo ir neapsaugo nuo kvėpavimo takų remodeliacijos.

so jautrumas kapsaicinui [7], o tipinės astmos atvejais jis nesiskiria nuo sveikų asmenų. Manoma, kad didesnį kosulio reflekso jautrumą sergant kosulio astma lemia medžiagai P jautrūs imunoreaktyvieji nervai kvėpavimo takų epitelyje [11]. Įdomu, kad sergant kosulio astma kosulio receptorių jautrumas yra didesnis, o bronchų reaktyvumas metacholinui mažesnis, palyginti su tipine [7, 12–14]. Tai puikus pavyzdys, rodantis, kad kosulys ir bronchų obstrukcija yra kontroliuojama skirtingų neurofiziologinių mechanizmų.

Kokia yra natūrali kosulio astmos eiga? Vieno tyrimo, kuriame 5 metus buvo stebimi 28 suaugę kosulio astma sergantys pacientai, duomenimis, 35 proc. tiriamųjų kosulio astma perėjo į tipinę, pasireiškiančią švokštimu ir dusuliu [15]. Ilgesnė kosulio trukmė buvo tipinės astmos išsivystymo rizikos veiksnys. Kitu tyrimu, kuriame kosulio astma sergantys asmenys stebėti vidutiniškai 4 metus (nuo 1 iki 12,5 metų), nustatyta, kad 17 proc. jų pasireiškė tipinė astma. Šio tyrimo duomenimis, didesnis pradinis bronchų hiperreaktyvumas buvo tipinės astmos išsivystymo rizikos veiksnys [16]. Trečiame tyrime, kuriame dalyvavo 42 kosulio astma sergantys suaugusieji, švokštimas 4 metų laikotarpiu prasidėjo 31 proc. tiriamųjų. Tyrėjai nustatė, kad vienintelis požymis, skiriantis tuos, kuriems išsivystė švokštimas nuo tų, kuriems jis neišsivystė, buvo ankstyvas gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais [17].

EOZINOFILINIS BRONCHITAS

Eozinofilinis bronchitas pastaruoju metu laikomas svarbia lėtinio kosulio priežastimi ir yra įtrauktas į naujusias Amerikos krūtinės gydytojų kolegijos gaires [18]. Eozinofilinis bronchitas, kaip ir astma, sąlygoja lėtinį kosulį bei yra susijęs su kvėpavimo takų eozinofilija (> 3 proc. eozinofilų indukuotuose skrepliuose). Tačiau ne taip kaip astmai, eozinofiliniam bronchitui nebūdinga grįžtama kvėpavimo takų obstrukcija ir padidėjęs bronchų reaktyvumas metacholinui [19]. Be to, putliosios ląstelės astma sergančių asmenų yra kvėpavimo takų lygiuosiuose raumenyse, o eozinofiliniu bronchitu – kvėpavimo takų epitelyje [20] (2 lentelė).

Eozinofilinio bronchito sukeltas kosulys efektyviai gydomas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais. Dėl šios priežasties dažnai klaidingai diagnozuojama kosulio astma, nes daugelis gydytojų netiria skreplių eozinofilijai nustatyti ir neatlieka bronchų reaktyvumo metacholinui tyrimo. Eozinofilinis bronchitas yra gana dažna lėtinio kosulio priežastis. Vienas tyrimas,

2 lentelė. ASTMOS IR EOZINOFILINIO BRONCHITO PALYGINIMAS

	Skreplių eozinofilija	Grįžtama kvėpavimo takų obstrukcija	Bronchų hiperreaktyvumas metacholinui	Atsakas į IGKS*	Putliųjų ląstelių lokalizacija
Astma	taip	taip	taip	taip	kvėpavimo takų lygieji raumenys
Eozinofilinis bronchitas	taip	ne	ne	taip	kvėpavimo takų epitelis

kuriame dalyvavo lėtinio kosulio varginami asmenys, lankęsi specializuotame centre, rodo, kad eozinofilinis bronchitas, kaip lėtinio kosulio priežastis, nustatyta 13 proc. atvejų [21]. Pirminės sveikatos priežiūros grandyje eozinofilinis bronchitas lėtinio kosulio priežastimi įvardytas 11 proc. atvejų. Pirminiais tyrimų duomenimis, dažniausiai eozinofilinis bronchitas būna lėtinė liga, o astma ar stabili bronchų obstrukcija išsivysto tik nedidelei daliai pacientų [23].

COUGH IN ASTHMA AND EOSINOPHILIC BRONCHITIS

PETRAS V. DIČPINIGAITIS
ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE, NEW YORK

Key words: cough, cough reflex sensitivity, asthma, eosinophilic bronchitis, cough variant asthma, chronic cough.

Summary. Cough is among the most common complaints for which medical attention is sought. Asthma and eosinophilic bronchitis are one of the most common courses of chronic cough. Diagnostic and treatment problems of cough variant asthma and eosinophilic bronchitis are discussed in this article.

LITERATŪRA

- Burt CW, Schappert SM. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 1999-2000. *Vital Health Stat* 13, 2004;157:1-70.
- Irwin RS, Curley FJ, French CL. Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:640-647.
- Pratter MR, Bartter T, Akers S, et al. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med* 1993;119:977-983.
- McGarvey LPA, Heaney LG, Lawson JT, et al. Evaluation and outcome of patients with chronic non-productive cough using a comprehensive diagnostic protocol. *Thorax* 1998;53:738-743.
- Irwin RS, French CL, Smyrniotis NA, et al. Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma. *Arch Intern Med* 1997;157:1981-1987.
- Shim CS, Williams MH. Cough and wheezing from beclomethasone dipropionate aerosol are absent after triamcinolone acetonide. *Ann Intern Med* 1987;106:700-703.
- Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39:291-297.
- Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:232-236.
- Dicpinigaitis PV. Cough in asthma and eosinophilic bronchitis. *Thorax* 2004;59:71-72.
- Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, et al. Airway remodeling in cough-variant asthma. *Lancet* 2000;356:564-565.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 23).

KOSULYS IR RŪKYMAS

DR. KRISTINA STRAVINSKAITĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: kosulys, kosulio reflekso jautrumas, rūkymas, LOPL.

Santrauka. Kosulys – svarbus kvėpavimo sistemos apsauginis refleksas. Kosuliu skundžiasi 9–33 proc. Europos ir JAV gyventojų. Kosulys yra vienas dažniausių simptomų, dėl kurių pacientai kreipiasi į gydytoją. Vaistams nuo kosulio, nepaisant jų dalinio efektyvumo, išleidžiama šimtai milijardų dolerių. Taigi kosulio problema aktuali ne tik mediciniu, bet ir socialiniu bei ekonominiu požiūriu. Rūkymas yra vienas svarbiausių išvengiamų kvėpavimo ligų rizikos veiksnių. Rūkymas sumažina sveikų asmenų kosulio reflekso jautrumą, bet jis normalizuojasi jiems metus rūkyti. Sergančių LOPL rūkorių ir sergančių LOPL buvusių rūkorių kosulio reflekso jautrumas nesiskiria.

Kosulys yra svarbus kvėpavimo sistemos apsauginis refleksas. Kosint iš kvėpavimo takų pašalinama dėl sustiprėjusios gamybos ar sutrikusio mukociliarinio klirensa pagausėjęs kvėpavimo takų sekretas, įkvėptos dalelės, žalingos medžiagos, mikroorganizmai, svetimkūniai. Kosulio refleksas būna susilpnėjęs vyresniems asmenims, naujagimiams, ligoniams po plaučių transplantacijos, sergantiesiems nervų ir raumenų ligomis, esant paralyžiui, anestezijos metu. Susilpnėjęs kosulio apsauginei funkcijai, didėja aspiracijos ir kvėpavimo takų infekcijos rizika. Tačiau sergant kai kuriomis ligomis, pavyzdžiui, astma, LOPL, gastroezofaginio reflukso liga (GERL), viršutinių kvėpavimo takų sindromu, kosulys būna sustiprėjęs, neproduktyvus, užsitęsęs ir netgi gali būti žalingas kvėpavimo takų gleivinei. Toks kosulys blogina pacientų gyvenimo kokybę, gali sukelti įvairias komplikacijas ir priverčia pacientą kreiptis į gydytoją.

KOSULIO PAPLITIMAS

Kosuliu skundžiasi 9–33 proc. Europos ir JAV gyventojų. Europos respiratologų sąjungos (ERS) iniciatyva atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 18 277 asmenys nuo 20 iki 48 metų iš 16 Europos šalių, rodo, kad naktiniu kosuliu skundžiasi 30 proc., produktyviu – 10 proc., neproduktyviu – 10 proc. tiriamųjų. Nėra tikslių duomenų apie kosulio paplitimą Lietuvoje, tačiau atsitiktinės atrankos būdu ištyrus penkių Lietuvos rajonų gyventojus buvo nustatyta, kad kosuliu skundžiasi 17 proc. nerūkančiųjų, 18 proc. metusiųjų rūkyti ir 32 proc. rūkorių (1 pav.). Kosulio paplitimas kai kuriose Europos šalyse ir JAV pateiktas 1 lentelėje.

Kosulys yra vienas dažniausių simptomų, dėl kurių pacientai kreipiasi į gydytoją. JAV dėl kosulio per metus

pas gydytoją apsilankoma apie trys milijonus kartų. Į šeimos gydytoją dažniausiai kreipiasi pacientai, varginami ūminio kosulio, kuris lydi peršalimo ligas. Lėtiniu kosuliu besiskundžiantys pacientai sudaro 10–38 proc. visų ambulatorinių pacientų, kurie kreipiasi į gydytoją pulmonologą.

Vaistams nuo kosulio, nepaisant jų dalinio efektyvumo, Didžiojoje Britanijoje išleidžiama šimtai milijonai svarų sterlingų, o JAV keletas milijardų dolerių (2 lentelė). Tačiau šie duomenys neatspindi tikrųjų kosulio gydymo išlaidų, nes neįskaičiuoti vaistai peršalimo ligoms ir lėtinam kosuliui gydyti.

Taigi kosulio problema aktuali ne tik mediciniu, bet ir socialiniu bei ekonominiu požiūriu.

Lėtinio kosulio priežasčių yra labai daug, tačiau dažniausios, kurios sudaro apie 90 proc. visų yra astma, gastroezofaginio reflukso liga ir viršutinių kvėpavimo takų sindromas. Lėtinio kosulio priežastį pavyksta nustatyti nuo 75 iki 90 proc. atvejų. Tačiau patogeneziniai lėtinio kosulio mechanizmai nėra visiškai aiškūs. Kosulio ir jo reflekso jautrumo tyrimų dar nėra atlikta pakankamai, kad būtų atsakyta į svarbiausius klausimus. Pasaulyje yra tik keletas medicinos mokslo centrų, atliekančių kosulio ir jo reflekso jautrumo tyrimus.

RŪKymo PAPLITIMAS

Rūkymas yra vienas svarbiausių išvengiamų kvėpavimo ligų rizikos veiksnių. Rūkymas yra pagrindinis lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (LOPL) lemiantis veiksnys. Jis taip pat lemia apie 90 proc. plaučių vėžio atvejų. Sergamumas su rūkymu susijusiomis kvėpavimo orga-

1 lentelė. KOSULIO PAPLITIMAS ĮVAIRIOSE ŠALYSE

Šalis	Imtis	Paplitimas (proc.)
Lietuva	1 633	17 – nerūkančiųjų 18 – metusiųjų rūkyti 32 – rūkančiųjų
Šiaurės Švedija	6 610	11
Pietryčių Anglija	9 077	16
Šiaurės Anglija	4 003	12
Italija	18 000	11,9
Švedija	623	11 – neproduktyvus kosulys 8 – produktyvus kosulys 38 – naktinis kosulys
Šveicarija	9 651	9,2 – rūkorių 3,3 – niekada nerūkusiųjų
JAV	1 109	18
JAV (tik baltieji)	5 743	9,3

nų ligomis kasmet didėja. Lietuvoje kasdien rūko apie 24,5 proc. gyventojų (2 pav.). Vyrų Lietuvoje rūko 42,1 proc., o moterų – 9,8 proc., rūkančių vyrų skaičius nuo 2000 metų mažėja, o moterų – didėja.

Rūkymas kiekvienam asmeniui pažeidžia plaučius, tačiau skiriasi pažeidimo dydis ir sunkumas. Apie 30 proc. rūkorių kvėpavimo takų simptomai nepasireiškia, jų kvėpavimo funkcija normali, apie 50 proc. rūkorių būdingi lėtiniai kvėpavimo takų simptomai be kvėpavimo takų obstrukcijos, o 15–20 proc. rūkorių suseraga LOPL.

RŪKymo ĮTAKA KOSULIO REFLEKSO JAUTRUMUI

Rūkoriai, ypač tie, kurie rūko daug – daugiau nei 20 cigarečių per dieną, triskart dažniau skundžiasi kosuliu nei nerūkiantys asmenys. Metusieji rūkyti kosuliu skundžiasi taip pat kaip ir nerūkantieji (3 lentelė). Nustatyta, kad didėjant surūkyto tabako kiekiui per dieną didėja naktinio ir neproduktyvaus kosulio rizika, o didėjant pasyvaus rūkymo laikui – didėja produktyvaus kosulio rizika.

Nustatyta, kad rūkymas sumažina sveikų asmenų kosulio reflekso jautrumą, tačiau šio sumažėjimo mechanizmai nėra aiškūs. Manoma, kad ilgalaikis tabako dūmų poveikis sumažina kosulio receptorių jautrumą. Ši hipotezė galėtų paaiškinti, kodėl metus rūkyti trumpam laikui

2 lentelė. IŠLAIDOS NERECEPTINIAMS VAISTAMS NUO KOSULIO IR PERŠALIMO

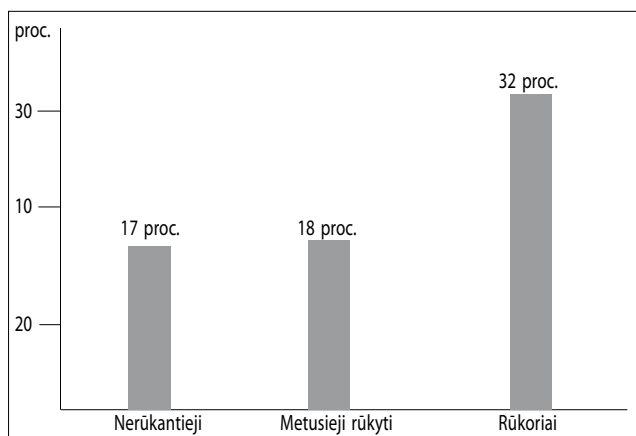
Vaistai nuo kosulio	Išlaidos (milijonais)
Jungtinė Karalystė	
vaistai nuo peršalimo ir gripo	£ 99,3
sirupas nuo kosulio	£ 92,5
vaistai nuo gerklės skausmo	£ 86,7
dekongestantai į nosį	£ 50,5
Jungtinės Amerikos Valstijos	
vaistai nuo peršalimo ir gripo	\$ 1 145
vaistai sinusitui gydyti	\$ 331
dekongestantai į nosį	\$ 169
mikstūros nuo kosulio	\$ 328
lašai nuo kosulio	\$ 247
vaistai nuo gerklės skausmo	\$ 79
tepalai krūtinei trinti	\$ 40

sustiprėja kosulys. Kita prielaida, kodėl rūkant sumažėja kosulio reflekso jautrumas, susijusi su padidėjusia gleivių sekrecija. Gleivės sudaro paviršinį barjerą, trukdantį kosulį sukeliančioms medžiagoms pasiekti kosulio receptorių. Negalima atmesti hipotezės, kad sveikų rūkorių kosulio reflekso jautrumas sumažėja ne dėl tabako dūmų poveikio, o dėl to, kad rūkorių natūralus kosulio reflekso jautrumas yra mažesnis ir jie toleruoja tabako dūmus.

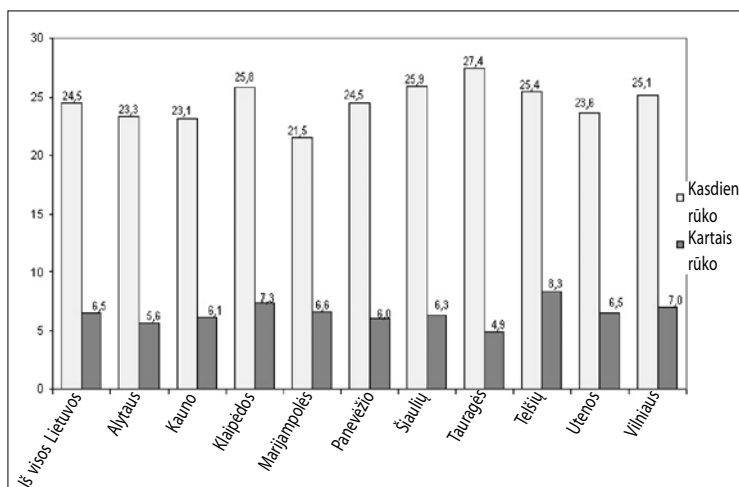
Kosulys yra svarbus apsauginis kvėpavimo sistemos refleksas, todėl sumažėjęs jo jautrumas yra kliniškai svarbus. Rūkoriais didėja virusinės ir bakterinės kvėpavimo takų infekcijos rizika. Padidėja aspiracinės pneumonijos rizika vyresniems ar insultu sergantiems asmenims. Cigarečių dūmai pažeidžia mukociliarinį aparatą, todėl pablogėja gleivių atkosėjimas. Kosulys yra dažnas LOPL simptomas, tačiau tyrimų kosulio reflekso pokyčius sergant LOPL įvertinti atlikta tik keltas. Jų duomenys prieštaringi: vieni tyrėjai nustatė, kad sergančiųjų LOPL kosulio reflekso jautrumas yra didesnis už sveikų asmenų, kiti skirtumą tarp sergančiųjų LOPL ir sveikų asmenų kosulio jautrumo nenustatė.

KOSULIO REFLEKSO JAUTRUMO POKYČIAI METUS RŪKYTI

Metusiems rūkyti sveikiems ir sergantiems LOPL asmenims sumažėja kvėpavimo takų simptomai ir lėčiau mažėja FEV1. Tačiau kvėpavimo takų uždegimas me-



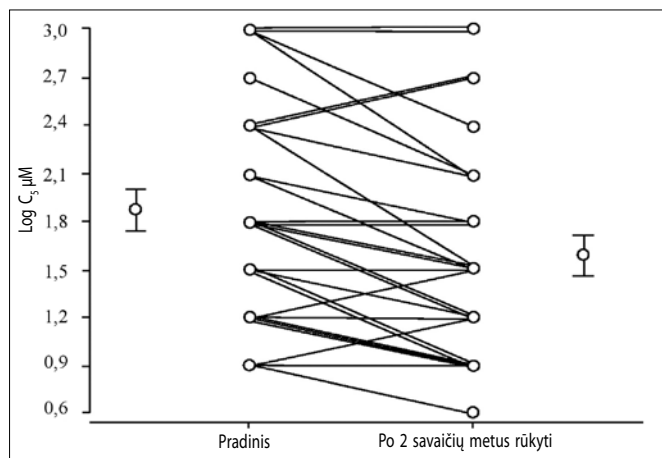
1 pav. KOSULIO PAPLITIMAS PENKIUOSE LIETUVOS RAJONUOSE



2 pav. RŪKymo PAPLITIMAS LIETUVOS APSKRITYSE (LIETUVOS STATISTIKOS DEPARTAMENTO 2005 M. DUOMENYS)

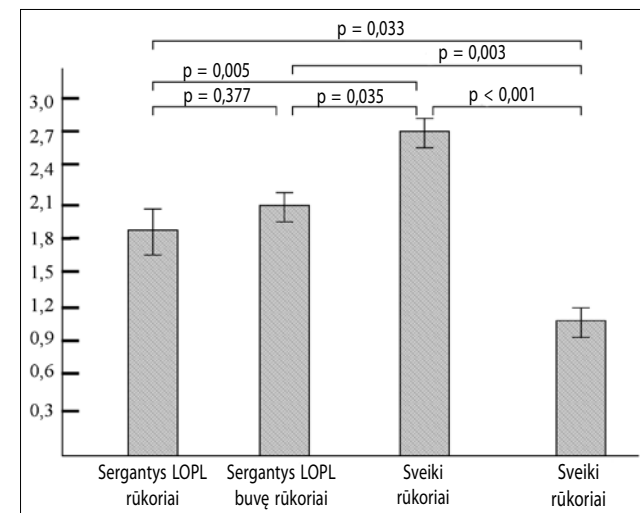
3 lentelė. KOSULIO DAŽNUMAS ATSIŽVELGIANT Į RŪKYMO ĮPROČIUS

	Dažnumas (proc.)			
	Nerūkan- tieji	Metę rūkyti	Rūkoriai (≤ 20 cig./d.)	Rūkoriai (> 20 cig./d.)
Naktinis kosulys	27,0	27,4	33,5	39,6
Neproduktyvus kosulys	8,2	6,7	12,4	18,7
Produktyvus kosulys	6,1	6,7	12,3	26,8



3 pav. KOSULIO REFLEKSO JAUTRUMO POKYČIAI SVEIKIEMS ASMENIMS NERŪKIUS DVI SAVAITES

Pradiniai rodikliai atspindi kosulio reflekso jautrumą, kol sveiki asmenys rūkė. Metus rūkyti per dvi savaites log C₅ sumažėjo nuo 1,86 ± 0,12 μM iki 1,60 ± 0,12 μM (p = 0,0004).



4 pav. KOSULIO REFLEKSO JAUTRUMAS (LOG C₅) TIRIAMŲJŲ GRUPĖSE

tusiems rūkyti LOPL ligoniams nesusilpnėja ar net sustiprėja, o neturintiems kvėpavimo takų simptomų, – susilpnėja ar normalizuojasi.

Tyrimų, kaip kinta kosulio reflekso jautrumas metus rūkyti, iki šiol nebuvo atlikta. Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje, bendradarbiaujant su Niujorko A. Einšteino medicinos koledžu, pirmą kartą Lietuvoje atlikti tyrimai, kuriais vertintas metimo rūkyti poveikis sveikų ir sergančių

LOPL asmenų kosulio reflekso jautrumui.

Tyrimų rezultatai rodo, kad metusių rūkyti sveikų asmenų kosulio reflekso jautrumas padidėja jau po pirmų dviejų savaitių (3 pav.).

Tiriamiesiems vėl pradėjus rūkyti, kosulio reflekso jautrumas vėl sumažėjo iki pradinio, kuris buvo prieš metant rūkyti.

Ištyrus sergančių LOPL rūkorių ir sergančių LOPL buvusių rūkorių kosulio reflekso jautrumą, nustatyta, kad jų kosulio reflekso jautrumas nesiskiria, tačiau yra mažesnis nei sveikų nerūkančių asmenų (4 pav.).

Taigi mūsų tyrimo rezultatai rodo, kad sveikų asmenų rūkymo sukeltas kosulio reflekso jautrumo sumažėjimas yra grįžtamas metus rūkyti. Sergančių LOPL rūkorių ir sergančių LOPL buvusių rūkorių kosulio reflekso jautrumas kapsaicinui nesiskiria. Tai sergant LOPL gali būti susiję su metus rūkyti besitęsiančiu kvėpavimo takų uždegimu ir struktūriniais, cigarečių dūmų sukeltais, kvėpavimo takų pokyčiais.

Šie tyrimo duomenys pagrindžia ankstyvo metimo rūkymo naudą sveikiems asmenims.

APIBENDRINIMAS

Kosulys – vienas dažniausių nusiskundimų, dėl kurių pacientai kreipiasi į gydytoją, tačiau tyrimų, vertinančių kosulio reflekso jautrumą, dar atlikta labai nedaug. Rūkymas sumažina sveikų asmenų kosulio reflekso jautrumą, tačiau metus rūkyti jo jautrumas padidėja jau po dviejų savaitių. Tai pagrindžia ankstyvo metimo rūkyti naudą.

COUGH AND SMOKING

KRISTINA STRAVINSKAITE
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: cough, cough reflex sensitivity, smoking, COPD.

Summary. Cough is an effective defence mechanism. The prevalence of cough in Europe and USA is 9-33 %. Cough is the most common complain leading patients to consult with physician. Several billion dollars are spent for cough cure products of that for the most part are at best only partially effective. Cough is relevant medical and economical problem. Smoking is one of the most important and avoidable risk factor of respiratory disease. Smoking decreases cough reflex sensitivity in healthy subjects. The decrease of cough reflex sensitivity induced by cigarette smoking is reversible in healthy subjects after stopping smoking. Cough reflex sensitivity in COPD ex-smoker does not differ from COPD smokers.

LITERATŪRA

1. Chung FK. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371:1364-74.
2. McCool FD. Global physiology and pathophysiology of cough. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129: S48-53.
3. Irwin RS. Introduction to the Diagnosis and Management of Cough: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2006 129: S25-27.
4. Schramm CM. Current concepts of respiratory complications of neuromuscular disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2000; 12:203-7.
5. Mosconi P, Langer M, Cigada M, et al. Epidemiology and risk factors of pneumonia in critically ill patients: Intensive Care Unit Group for Infection Control. *Eur J Epidemiol* 1991; 7:320-7.
6. Irwin R, Boulet L-P, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 1998; 114: S133-181.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 27).

KOSULYS OTORINOLARINGOLOGO POŽIŪRIU

DOC. DR. RŪTA PRIBUIŠIENĖ, PROF. HABIL. DR. VIRGILIJUS ULOZAS

KMU AUSŲ, NOSIES IR GERKLĖS LIGŲ KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: kosulys, gastroezofaginio reflukso liga, gerklų paralyžius, sinusitas, nosies polipozė, išorinės ausies ligos.

Santrauka. Nustatant kosulio priežastį neretai bendradarbiauja kelių specialybių gydytojai. Kadangi kosulį gali provokuoti viršutiniuose kvėpavimo takuose (ryklėje, gerklose) esančių refleksinių sričių dirginimas, svarbu otorinologinis paciento tyrimas. Otorinologai gali patvirtinti ar atmesti daugelį kosulio priežasčių: gastroezofaginio reflukso ligos laringofaringinę formą, gerklų darinius, svetimkūnius ar balso klosčių paralyžių, nosies ir prienosinių ančių bei išorinės klausomosios landos ligas. Tik kompleksinis priežastinis gydymas garantuoja laukiamą stabilų gydymo efektą.

ĮVADAS

Kosulys – vienas iš nusiskundimų, kurio priežastiai patikslinti reikalingas otorinologinis tyrimas. Vieni pacientai ausų, nosies, gerklės ligų specialisto konsultacijos būna siunčiami kitų specialybių gydytojų, kiti kreipiasi patys – pastarieji kosulį nurodo tarp kitų otorinologinių simptomų. Bene dažniausiai ieškant kosulio priežasties tenka bendradarbiauti su pulmonologais.

Tiriant kosuliu besiskundžiantį pacientą, svarbu nustatyti šio simptomo priežastį. Tik tokiu atveju galima tikėtis, kad gydymas bus veiksmingas ir ligos eiga palanki. Žinoma, kad kosulį gali sukelti ne tik apatinių kvėpavimo takų ligos, bet ir viršutiniuose kvėpavimo takuose esančių refleksogeninių zonų bei išorinės klausomosios landos dirginimas [1–3]. Šiuo atveju kosulys kyla dėl refleksinio atsako į pokyčius klajoklio nervo inervuojamose gleivinėse (ryklės, gerklų) ar odoje (išorinės klausomosios landos). Refleksogenines ryklės ir gerklų zonas gali pasiekti dirgikliai iš artimiausios aplinkos, dažniausi – išskyros iš nosies, nosiaryklės bei skrandžio sulčių refluksas. Pirmuoju atveju neretai priežastis yra lėtinis rinosinusitas su polipoze ar be jos, antruoju – gastroezofaginio reflukso liga (GERL).

Refleksinį kosulį sąlygojantis dirginimas gali būti ūmus, periodinis ir nuolatinis. Į burnaryklę ar gerklas patekęs svetimkūnis (kietas, skystas) sukelia ūmų, neretai gerklų spazmo lydimą kosulį. Periodiškai kvėpavimo takų refleksines zonas gali dirginti iš nosiaryklės ar stemplės ištekantis sekretas. Nuolatinis refleksinis kosulys neretai kyla dėl darinio gerklaryklėje ar gerklose (polipas, cista, granuloma), kakle (padidėjęs limfmazgis, cista, skydliaukės mazgas), gleivinių sausumo (anemija, cukrinis diabetas, eksikozė), aspiracijos. Aspiraciją dažniausiai lemia neurologinės priežastys, iš jų nemažą reikšmę turi sutrikęs gerklų judrumas (balso klosčių paralyžius), padidėjęs seilėtekis arba šių būklių derinys [4]. Nuolatinį ar periodinį refleksinį kosulį gali sąlygoti ir išorinės klausomosios landos dirginimas.

Otorinologologo vaidmuo tiriant kosuliu besiskundžiantį pacientą yra toks: žinoti, diagnozuoti ir kompleksiskai gydyti kosulį sukėlusius priežastinius sutrikimus. Neabejotinai sėkmingą gydymą lemia bendradarbiavimas su kitų sričių specialistais (alergologais, gastroenterologais, endokrinologais ir kt.).

Pateiksime keletą dažniausiai kasdiniame darbe pasitaikančių otorinologologo diagnozuojamų refleksinio kosulio modelių.

KOSULYS IR GERL

Kosulys tarp gastroezofaginio reflukso ligos (GERL) netipinių simptomų minimas bene seniausiai. Tai buvo patvirtinta klinikinėmis studijomis [5, 6] bei vykusiais gastroenterologų ir kitų GERL klausimus nagrinėjančių specialistų sutarimais [7, 8].

Lietuvoje kalbėti apie GERL netipinę otorinolaringologinę raišką pradėta 1991 metais VII Lietuvos otorinolaringologų suvažiavime (V. Uloza). Pirmieji spausdinti darbai Lietuvos recenzuojamuose žurnaluose pasirodė 2000 m. Vėliau ši tema buvo diegiama į klinikinę praktiką skaitant pranešimus, paskaitas, atliekant ir skelbiant mokslinius darbus apie ligos klinišnius simptomus, diagnostikos ir gydymo metodų pritaikymą Lietuvos gydymo įstaigose [9]. 2007 metais vykusioje respublikinėje Lietuvos otorinolaringologų konferencijoje nutarta otorinolaringologiniais simptomais pasireiškiančią GERL vadinti GERL laringofaringine forma (GERL LF). Konferencijoje priimtose ir Lietuvai adaptuotos diagnostikos ir gydymo nuorodos [10, 11].

GERL LF skiriasi nuo tipinės ligos formos patogenezėje, klinikiniais požymiais, diagnostika ir gydymu (1 lentelė).

GERL LF atveju morfologinius pokyčius ir funkcinius sutrikimus ryklėje ir gerklose sukelia viršstemplinis bei stemplinis gastroezofaginis refluksas (GER). Stemplinis GER lemia stemplinių simptomų (rėmens, šleikštulio) atsiradimą bei refleksiškai gali skatinti atsirasti kosulį, kaklo raumenų įtampą. Viršstemplinis GER (dar vadinamas gastrofaringiniu refluksu) dėl tiesioginio poveikio ryklės ir gerklų gleivinei sąlygoja nestemplinių simptomų (krenkštimo, užkimimo, kosulio, „kąsnio“ gerklėje ir kt.) genėžę. Pastariesiems būdingas lėtinis pasikartojantis pobūdis, daugiabiškumas. Diagnostikai svarbūs daugiau nei 1 mėn. besikartojantys simptomai [5, 6, 10].

Kosulys yra vienas dažniausių nestemplinių GERL simptomų. Literatūros duomenimis, 43 proc. atvejų vienintelė lėtinio kosulio priežastis yra GERL. Apie 75 proc. GERL sukkelto kosulio pacientų gali neturėti kitų GERL simptomų. GERL sukkelto kosulio diagnozė patvirtinama, kai kosulį efektyviai slopina specifinis antirefluksinis gydymas [12]. Kosulio reikšmę GERL diagnostikai pagrindė D. Book su kolegomis (2001), apibendrinę 415-os JAV ORL įstaigų duomenis. Jie nurodė, kad esant keturių nestemplinių simptomų deriniui (užkimimas, krenkštimas, „kąsnio“ pojūtis, lėtinis kosulys), GERL LF teisingai diagnozuojama 95–98 proc. atvejų [5]. Šiam teiginiui neprieštarauja ir KMUK studijų rezultatai [6].

Refluksinis laringitas (RL) – būdingiausia GERL LF išraiška. RL pasireiškia visų gerklų dalių įvairaus laipsnio paburkimu, paraudimu ir hipertrofija (1 pav.). Aktyvesnė acidifikacija ar šarminis refluksas gali sąlygoti granulomų susidarymą (2 pav.) ar net gerklų

1 lentelė. TIPINĖS GERL IR GERL LF SKIRTUMAI (ENT NEWS, VOL 14, 2005).

Požymiai	Tipinė GERL	GERL LF
Simptomai		
Rėmuo ir/ar atpylimai	++++	+
Užkimimas, krenkštymas, „kąsnis“, kosulys, ryklės persėjimas	+	++++
Tyrimai		
Ezofagitas	++++	+
Stemplės motorikos sutrikimas	+++	+
Stemplės apsivalymo (klirens) sutrikimas	+++	+
Gerklų pokyčiai	+	++++
Reflukso tipas		
Naktinis	++++	+
Dieninis	+	++++
Mišrus	+	+++
Atsakas į gydymą		
Dieta, mitybos režimo koregavimas	++	+
Sėkmingas gydymas PSI*1 k./d.	+++	+
Sėkmingas gydymas PSI*2 k./d.	++++	+++

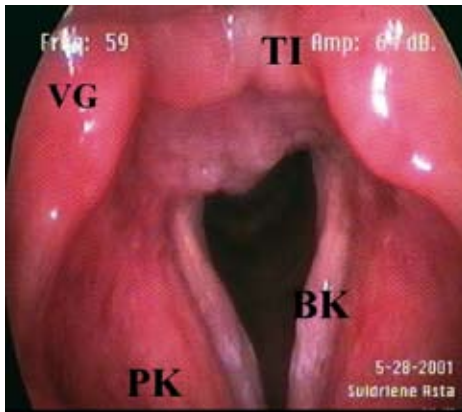
epitelio displaziją. Manoma, kad pataloginis GER lemia du trečdalius gerklų-ryklės ligų ir yra reikšmingas kofaktorius gerklų ir ryklės vėžio patogenezėje [13].

Diagnozuojant ir gydant GERL LF dažniausiai dalyvauja šeimos gydytojai, otorinolaringologai bei gastroenterologai (3 pav.). Diferencijuojant galimą simptomų kilmę, neretai pacientas konsultuojamas ir pulmonologų-alergologų. Kartais diagnozei pagrįsti reikalingas ir histologinis stemplės biopsijos tyrimas, kurio diagnostinė nauda per menkai vertinama. Nustatyta, kad GERL atveju stemplės biopsijos diagnostinis jautrumas yra 76 proc., specifiskumas – 85 proc. [14]

Nustatant GERL LF vertingas vieno mėnesio diagnostinis gydymas standartine protonų siurblio inhibitorių (PSI) doze (omeprazolio 20 mg) 2 kartus per parą. Jei diagnostinis gydymas veiksmingas, GERL LF galima diagnozuoti ir be kitų invazinių tyrimų [11]. Reikia atminti, kad diagnostinį gydymą PSI galima skirti tik jaunesniems nei 45 m. asmenims, neturintiems „grėsmingų“ simptomų, kuriems GERL simptomai išryškėja pirmą kartą [7, 8, 10, 11].

Gydant GERL LF laikomasi „step down“ principo. Gydymas pradedamas nuo protonų siurblio inhibitorių. Pagal užsienio šalių rekomendacijas bei Lietuvos otorinolaringologų bei gastroenterologų sutarimą PSI vartojami standartine doze, t. y. po 20 mg omeprazolio (ar kitų PSI: lansoprazolio, esomeprazolio, rabeprazolio) 2 kartus per dieną 30 min. prieš valgį ne mažiau kaip 3 mėn. [11, 15].

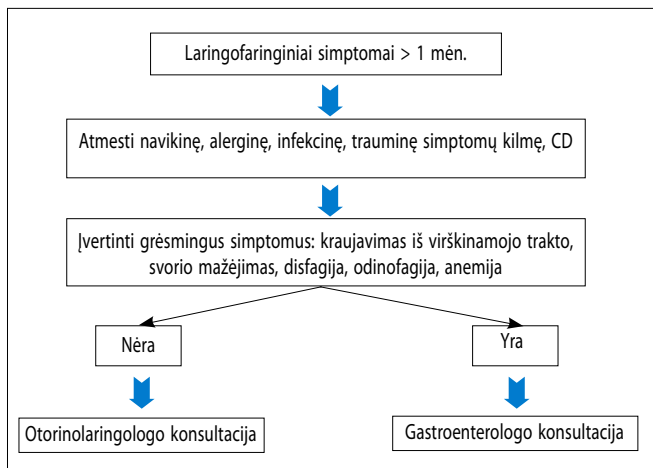
Neabejotinai reikšminga ir GERL LF simptomų pasireiškimo profilaktika, t. y. skirti PSI prieš operacijas, atliekamas endotrachėjinės neįautros sąlygomis, ilga-



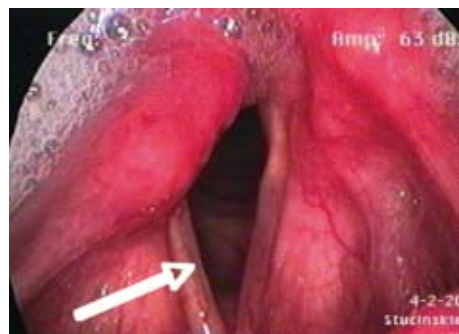
1 pav. REFLUKSINIS LARINGITAS
 Visų gerklų struktūrų paburkimas, paraudimas, hipertrofi-
 ja (KMU ANG ligų klinika, VLS)
 VG – vedeginiai gumburai, TI – tarpvedeginė išpjova,
 PK – prieangio klostės, BK – balso klostės.



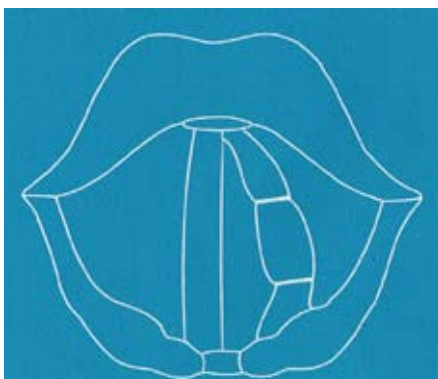
**2 pav. KONTAKTINĖS GRANULIOMOS ANT ABIEJŲ
 BALSO KLOŠČIŲ UŽPAKALINIŲ TREČDALIŲ (KMU
 ANG LIGŲ KLINIKA, VLS)**



**3 pav. PIRMINIS PACIENTŲ, KURIEMS PASIREIŠKIA LARINGOFARINGINIŲ
 SIMPTOMŲ, ĮVERTINIMAS IR PASKIRSTYMAS**



4 pav. VIENPUSIS GERKLŲ PARALYŽIUS
 Fonuojant dešinė balso klostė (rodyklė) lieka nejudri,
 stebimas seilių užtekėjimas į kvėpavimo takus.



5 pav. KAIRIOSIOS BK LATEROFIKSACIJA
 Schema ir laringoskopinis vaizdas
 (KMU ANG klinika)



**6 pav. GERKLŲ SPINDYJE ĮSTRIGĘS SVETIMKŪNIS
 (STENTAS)**



**7 pav. SIEROS KAMŠTIS IŠORINĖJE
 KLAUSOMOJOJE LANDOJE**

laikės dirbtinės plaučių ventilacijos metu, pacientams su nazogastriniu zondų ir kt. [11].

Išsami GERL LF diferencinė diagnostika, diagnostinių tyrimų seka, vertinimas, gydymas bei profilaktika pateikta 2008 m. išleistoje mokomojoje knygoje „GERL LF diagnostika ir gydymas“ bei „Medicinos“ žurnalo straipsniuose [10, 11].

KOSULYS IR GERKLŲ PARALYZIUS

Gerklų judrumo sutrikimas neretai pasireiškia pakitusio balso, kosulio bei springimo deriniu. Šios patologijos priežastys paprastai trauminės (buka kaklo trauma, skydliaukės operacijos), neurogeninės (smegenų insultas, galvos smegenų trauma, operacija, sisteminės progresuojančios neurologinės ligos) ar navikinės (peraugęs ryklės, gerklų, stemplės vėžys, metastazės tarpuplaučio limfmazgiuose). Dėl minėtų priežasčių išsivysto vienos ar abiejų pusių, viršutinio ar grįžtamojo gerklų nervo (ar abiejų) neuropatija ir balso klosčių (BK) paralyžius. Simptomatika priklauso nuo ne tik nuo BK nejudrumo, bet ir nuo tarpo tarp jų kvėpuojant ir fonuojant (4 pav.). Jei BK nevisiškai susiglaudžia (vienpusis BK paralyžius), fonacijos metu girdimas užkimimas, dėl susilpnėjusio apsauginio reflekso pacientas springsta bei kosti, negali atsikosėti [16, 17].

Abipusio BK paralyžiaus atveju pacientą vargina inspiracinis dusulys. Šiuo atveju balsas gali būti pakitęs nedaug. Esant centrinės kilmės paralyžiui, simptomatiką papildo ir dėl minkštojo gomurio nejudrumo pasireiškianti neaiški artikuliacija (atvirasis sniaukrojimas), maisto ir skysčių regurgitacija į nosį [16].

Gerklų paralyžius diagnozuojamas įvertinus anamnezę, nusiskundimus, balsą, kvėpavimą bei balso klosčių padėtį ir judrumą. Sąmoningiems ligoniams gerklos apžiūros veidrodėliu (netiesioginė laringoskopija) bei gerklų endoskopu (vaizdo laringoskopija). Šiuo atveju pacientas turi aktyviai, valingai dalyvauti tyrime: iškišti liežuvį ir prisilaikyti, fonuoti balsę /a/. Nesąmoningiems ligoniams gerklų judrumą galima įvertinti fibroskopija, endoskopą įkišus pro nosį [16].

Gerklų paralyžius pusę metų gydomas konservatyviai: antineuritiniais vaistais, fonopediniu mokymu, gerklų elektrine stimuliacija [16]. Jei po pusės metų balso kokybė vis dar nepakankama, rekomenduojamos nejudrią BK prie judriosios priartinančios operacijos: BK plastika naudojant paciento riebalus ar tioplastiką (BK medializacija) [17]. Esant inspiraciniam dusuliui, sąlygojančiam II, III laipsnio gerklų stenozę, atliekama BK laterofiksacija (5 pav.) ar tracheostomija [16, 18].

KOSULYS IR GERKLŲ SVETIMKŪNIAI

Gerklų svetimkūniai taip pat gali sukelti kosulį [2]. Maži svetimkūniai yra iškosimi, o didieji įstringa gerklų spindyje (6 pav.) ir sukelia įvairaus intensyvumo

gerklų dirginimą ir kosulį. Priklausomai nuo pobūdžio ir lokalizacijos svetimkūniai iš gerklų šalinami įvairiais būdais: gerklų žnyplėmis netiesioginės laringoskopijos metu; fibrobronchoskopu ar tiesioginės laringoskopijos metu. Kartais svetimkūniui pašalinti prireikia tracheostomos.

KOSULYS IR IŠORINĖS KLAUSOMOSIOS LANDOS LIGOS

Kadangi klajoklis nervas inervuoja išorinę klausomąją landą (IKL), įvairūs šios srities dirgikliai gali sąlygoti refleksinį kosulį [1, 2]. Kosulį gali provokuoti IKL sieros ar epiderminis kamštis (7 pav.), svetimkūniai, lėtinės ausies odos ligos: kontaktinis dermatitas, egzema, grybelinis otitas ar kaulinės išaugos. Sieros kamščiai linkę susidaryti esant priežastims, lemiančioms kramtymo sutrikimus; asmenims, nesimaudantiems vonioje ar saugojantiems ausis nuo vandens patekimo; neretai juos susidaryti skatina riebaus tipo oda, aktyvus IKL valymas.

Sieros kamščiai, svetimkūniai šalinami išplauinant IKL ar mikrochirurginiais instrumentais. Kaulinių išaugų atveju atliekamos operacijos. IKL odos ligos gydomos konservatyviai, medikamentinį gydymą derinant su ligą skatinančio veiksnio šalinimu [19]. Neretai gydant IKL odos ligas praverčia dermatologo konsultacija.

LĒTINIS KOSULYS IR VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ SINDROMAS

Medicinos literatūroje šiuo klausimu tebevyksta intensyvios diskusijos. Pastarojo meto kosulio metodinės rekomendacijos ir kosulio epidemiologijos tyrimai rodo didelius lėtinio kosulio etiologijos skirtumus įvairiose šalyse. Etiologiniai lėtinio kosulio ryšiai su rinosinusu (JAV vadinama užnosiniu varvėjimu/viršutinių kvėpavimo takų sindromu; JK – rinitu ar rinosinusu, Japonijoje – sinubronchiniu sindromu) ir eozinofilinėmis apatinių kvėpavimo takų ligomis, yra painiausi ir gali vieni kitus slėpti [20].

Vadinamojo užnosinio varvėjimo sindromo (UVS) simptomai ir klinikiniai požymiai yra nespecifiški, todėl tiksliai diagnozuoti UVS sukeltą kosulį vien iš anamnezės ir klinikinio tyrimo neįmanoma. Tarptautiniai ekspertai rekomenduoja UVS sampratos atsisakyti ir vietoje jos vartoti terminą „viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas“ [21]. Šis terminas apimtų įvairias nosies ir sinusų ligas, galinčias sukelti antrinį kosulį.

Kita vertus, otorinolaringologinėje literatūroje pateikiami gana prieštaraujantys aptartajam įprastiniam požiūriui duomenys, t. y. teigiama, kad tik maža dalis pacientų, sergančių pūliniu rinosinusu, skundžiasi kosuliu, jei nėra gretutinės krūtinės ląstos ligos. Nors nosies ligos gali būti svarbios lėtinio kosulio etiologijoje, manoma, kad tai nėra tokia įprastinė priežastis, kaip buvo iki šiol nurodoma literatūroje. Tikėtina, kad

užnosinė sekrecija nėra adekvati kosulio priežastis, todėl terminą „užnosinio varvėjimo sindromas“ tais atvejais, kai lėtinį kosulį, spėjama, sukelia nosies liga, siūloma keisti terminu „rinosinusitas“ [22].

Klinikinėje praktikoje pacientai, besiskundžiantys kosuliu ir turintys nosies ligų simptomų, turėtų būti siunčiami otorinolaringologo konsultacijos. Kolegiškai bendradarbiaujant būtų sėkmingiau sprendžiami lėtinio kosulio diferencinės diagnostikos ir gydymo klausimai.

LITERATŪRA

1. Udem BJ, Kollarik M. The role of vagal afferent nerves in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(4):355-60; discussion 371-2. Review.
2. Canning BJ. Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006 Jan;129(1 Suppl):335-475.
3. Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006 Jul;263(7):664-7.
4. Bartusch O, Finkl M, Jaschinski U. Aspiration syndrome: epidemiology, pathophysiology, and therapy. *Anaesthesist.* 2008 May;57(5):519-30; quiz 531-2. Review.
5. Book DT, Rhee JS, Toohill RJ, Smith TL. Perspectives in laryngopharyngeal reflux: an international survey. *Laryngoscope.* 2002 Aug;112(8 Pt 1):1399-406.
6. Pribušienė R, Uloza V, Jonaitis L. Typical and atypical symptoms of laryngopharyngeal reflux disease. *Medicina (Kaunas).* 2002;38(7):699-705. Lithuanian.
7. Dent J., Brun J., Fendrick A.M., Fennerty M.B. Janssens, Kahrilas P.J., Lauritsen K., Reynolds J.C., Shaw M., Talley N.J. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report. *Gut,* 1999, vol.44 (suppl. 2):99-103.
8. Vakil N et Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of GERD: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006 Aug;101(8):1900-20;
9. Pribušienė R., Uloza V. Lietuvos otorinolaringologų žinios apie GERL laringofaringinės formos diagnostiką ir gydymą. *Otorinolaringologijos aktualijos.* 2008,1: 41-3.
10. Pribušienė R, Uloza V, Šiupšinskiene N, Butkus E, Kupčinskas L. Suaugusių asmenų gastroezofaginio reflukso ligos laringofaringinės formos diagnostika. Lietuvos klinikinės praktinės nuorodos. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(6):508-15. Review. Lithuanian.
11. Šiupšinskiene N, Uloza V, Pribušienė R, Butkus E, Kupčinskas L. Šiuolaikinis požiūris į gastroezofaginio reflukso ligos gydymą. Lietuvos suaugusiųjų gydymo klinikinės praktinės nuorodos. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(10):832-9. Review. Lithuanian.
12. RH.Poe, MC Kallay, Chronic Cough and GERD, *Chest* 2003, 123, 3:679-684.
13. Koufman J.A. Gastroesophageal reflux and voice disorders. In Rubin et all. *Diagnosis and treatment of Voice Disorders, Chapter 11, New-York: Igaku-Shoin,* 1995.
14. Zentilin P. et all. Reassessment of the diagnostic value of histology in patients with GERD, using multiple biopsy sites and an appropriate control group. *Am J Gastroenterol.* 2005 Oct;100(10):2299-306.
15. Koufman JA et al. Laryngopharyngeal reflux: position statement of the committee on Speech, Voice and Swallowing Disorders of the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 127:32-5.
16. Uloza V. *Gerklių ligų atlasas.* Vilnius: Mokslas; 1986.
17. Uloza V, Pribušienė R, Saferis V. Multidimensional assessment of functional outcomes of medialization thyroplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005 Aug;262(8):616-21.
18. Uloza V, Balšvičius K. Surgical treatment of bilateral laryngeal paralysis by lateral fixation of the vocal fold. *Vestn Otorinolaringol.* 1998;(6):24-7. Russian.
19. Pribušienė R. Ausų sieros kamščiai. Lietuvos bendr. praktikos gydytojas 2004, 8: 505-7.
20. Niimi A. Geography and cough aetiology. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(4):383-7.
21. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006 Jan;129(1 Suppl):635-715.
22. O'Hara J, Jones NS. Post-nasal drip syndrome": most patients with purulent nasal secretions do not complain of chronic cough. *Rhinology.* 2006 Dec;44(4):270-3.

CHRONIC COUGH: AN OTORHINOLARYNGOLOGIST'S APPROACH

RŪTA PRIBUŠIENĖ, VIRGILIJUS ULOZAS
DEPARTMENT OF OTOLARYNGOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: cough, GERD, laryngeal paralysis, rhinosinusitis, diseases of external ear.

Summary. Chronic cough presents a rather complex entity; therefore establishment of etiology requires involvement of specialists of different medical areas. Otorhinolaryngologists enables to confirm or exclude various causes of chronic cough: laryngopharyngeal form of GERD, laryngeal paralysis and foreign bodies, diseases of external ear, rhinosinusitis, upper airway cough syndrome. In many cases only collaboration of several specialists may warrant an efficient management of chronic cough.

VAIKŲ LĒTINIS KOSULYS

DOC. DR. JOLANTA KUDZYTĖ,

KMU VAIKŲ LIGŲ KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: lėtinis kosulys, vaikai.

Santrauka. Priimta laikyti, kad vaikų lėtinis kosulys yra besitęsiantis ilgiau nei 4 savaites, o suaugusiųjų – ilgiau nei 8 savaites. Tačiau Britų torakalistų draugijos (BTS) metodinėse rekomendacijose lėtinis kosulys suskirstomas į smulkesnes grupes pagal kosulio pobūdį ir eigą. Straipsnyje pateikiami Europos respiratologų draugijos (ERS) ir BTS vaikų lėtinio kosulio diagnostikos algoritmai. Nustačius lėtinio kosulio kilmę, 80 proc. pacientų gydymas būna veiksmingas, todėl labai svarbu diagnozuoti kosulį sukėlusią ligą, o ne vartoti kosulį slopinančius vaistus.

Kosulys apsaugo žmogaus organizmą, pašalindamas skreplius, dirginamąsias medžiagas bei infekcijų sukėlėjus iš kvėpavimo takų. Taigi kosulys ne visada reiškia, jog vaikas serga [1, 2, 3, 9].

Vaikų peršalimo ligos, kurių pagrindinis simptomas yra kelias savaites trunkantis kosulys, – dažniausia tėvų kreipimosi į šeimos gydytojus priežastis. Kosulį vaikams gali sąlygoti daug įvairių kvėpavimo takų ligų, todėl labai svarbu surasti pagrindinę priežastį ir skirti reikiamą gydymą [2, 3, 6].

Visuomenės apklausos duomenimis, tėvai labai dažnai skundžiasi tik izoliuotu simptomu – vaiko kosuliu. Kosulys nesant peršalimo būna 10 proc. ikimokyklinio ir jaunesnio mokyklinio amžiaus vaikų, 28 proc. berniukų ir 30 proc. mergaičių [1, 2, 3].

Ūminį kosulį paprastai sukelia viršutinių kvėpavimo takų virusinė infekcija, o lėtinį – dažniau kitos būklės, kartais net labai sunkios. Vienintelė priežastis, kuri lemia lėtinį kosulį, nustatoma 82 proc. vaikų, o apie 25 proc. kosinčių vaikų randamos dvi ar daugiau etiologinių priežasčių. Jei kosulio kilmė žinoma, gydymas būna efektyvus 84–97 proc. atvejų, todėl kosulio priežasčių reikia ieškoti, o ne vartoti kosulį slopinančius vaistus [1, 5].

Daugelis autorių vaikų lėtinio kosuliu vadina tokį, kuris tęsiasi ilgiau nei 4 savaites, o suaugusiųjų – ilgiau nei 8 savaites, o Britų torakalistų draugijos metodinėse rekomendacijose lėtinis kosulys suskirstytas į keletą grupių pagal kosulio pobūdį, eigą ir trukmę [1, 2, 3, 4, 6, 8].

Lėtinis kosulys labai susijęs su aplinkos veiksniais (drėgme namuose, oro tarša) bei socialine ekonomine padėtimi. Jei šeimoje rūko abu tėvai, lėtinio kosulio paplitimas tarp vaikų iki 11 metų išauga iki 50 proc. [5].

Kosulys vargina ne tik vaikus, bet ir visus šeimos narius, neleidžia vaikui išsimiegoti, sukelia problemų

1 lentelė. DAŽNIAUSIOS LĒTINIO KOSULIO PRIEŽASTYS (P. Y. CHOW, 2004)

Kūdikystė
1. Gastroezofaginis refliuksas
2. Infekcija
3. Įgimtos sklaidos ydos
4. Įgimtos širdies ydos
5. Pasyvus rūkymas
6. Aplinkos užterštumas
7. Astma
Vaikystė
1. Povirusinis kvėpavimo takų hiperreaktyvumas
2. Astma
3. Užnosinis varvėjimas
4. Pasyvus rūkymas
5. Gastroezofaginis refliuksas
6. Svetimkūnis kvėpavimo takuose
7. Bronhektazės
Paauglystė
1. Astma
2. Užnosinis tekėjimas
3. Rūkymas
4. Plaučių tuberkuliozė
5. Bronhektazės
6. Psichogeninis kosulys

lankant darželį ar mokyklą, treniruotes, žaidžiant. Kosintis vaikas neleidžia išsimiegoti tėvams, trukdo mokytojams [7].

Naujausi tyrimai atskleidė, kad tėvai vaiko kosulį vertina kitaip nei gydytojai, todėl būtina išsami ligos anamnezė bei objektyvūs tyrimai [5].

Yra daug priežasčių, sąlygojančių lėtinį kosulį, dažniausios jų – užnosinis varvėjimas, astma, gastroezofaginio refliuksos liga, bronhektazės, tačiau mažesniems vaikams kosulį gali lemti įgimtos sklaidos ydos, įkvėpti svetimkūniai, ne mažiau svarbi aplinkos veiksnių įtaka [1, 8]. Dažniausios lėtinio kosulio priežastys pateiktos eilės tvarka pagal dažnumą (1 lentelė) [1].

Ieškant galimos kosulio kilmės, labai svarbu išsiaiškinti buvusias problemas naujagimystės periodu, rijimo ar valgymo sutrikimus, atliktus skiepus, persirgtas infekcines ligas, buvusias alergines reakcijas ir alergines ligas šeimoje, artimuosius, sergančius tuberkulioze, lėtines kvėpavimo takų ligas šeimoje, rūkymo įpročius, laikomus naminius gyvūnus. Labai svarbu įvertinti vaiko fizinę raidą – svorį ir ūgį, nes sulėtėjusio augimo priežastis gali būti sunki lėtinė liga [2, 3].

ERS lėtinio kosulio diagnostikos ir gydymo susitarime pateiktas vaikų lėtinio kosulio tyrimo algoritmas matyti 1 paveiksle [2].

BTS vaikų kosulio diagnostikos ir gydymo metodinėse rekomendacijose siūloma vaikų kosulį pagal pobūdį, eigą ir trukmę skirstyti taip:

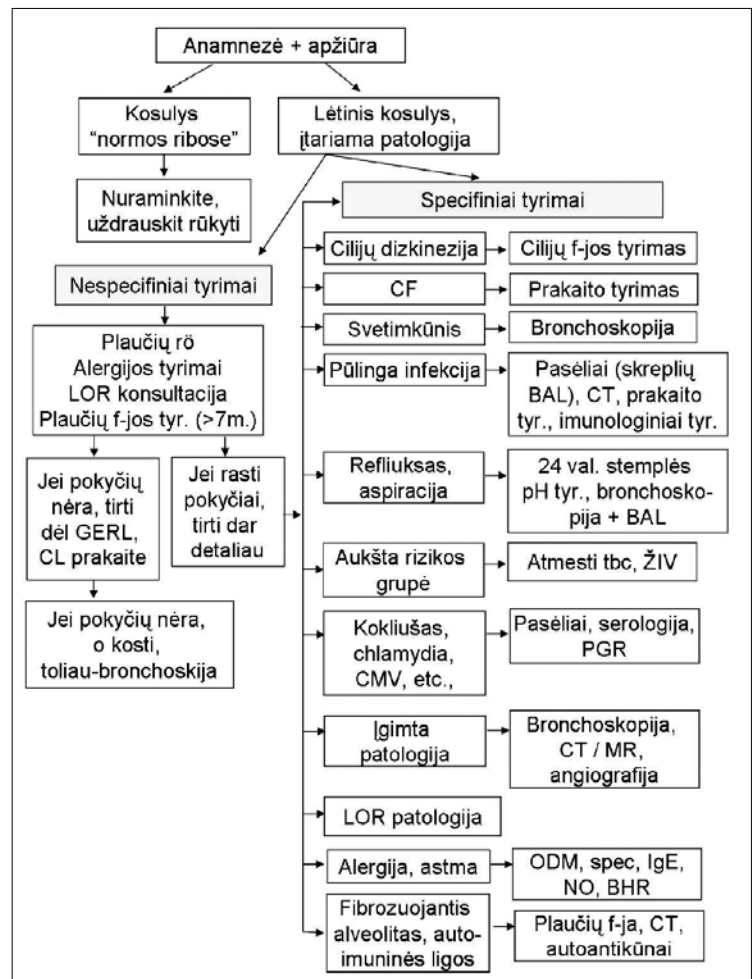
- Ūminis – iki 3 sav.
- Lėtinis > 8 sav.
- Ūminis užsitęsęs – 3–8 sav. (pvz., kokliušas, poverusinis kosulys).
- Pasikartojantis – kosulys neperšalus kartojasi du ar daugiau kartų per metus, trunka 7–14 d. Kai periodai dažni, sunku atskirti nuo lėtinio kosulio.
- Povirusinis – kosulys po virusinės VKT infekcijos, trunkantis ilgiau nei 3 sav.
- Nespecifinis – nuolatinis sausas kosulys nesant kitų kvėpavimo takų sistemos simptomų, nėra pokyčių plaučių rentgenogramoje, fizinė raida neatsilikusi, vaikas atrodo sveikas.
- Specifinis – rasta priežastis, sukėlusios kosulį.

Rekomenduojama išsiaiškinti, ar kosulys sausas ar produktyvus ir drėgnas, koks kosulio pobūdis: su reprimu būdingas kokliušui ar parakokliušui; *staccato* – mikoplazmos bei chlamidijos sukeltoms ligoms; „lojantis“ – laringitui, metalinis lyg „iš triūbos“ – psichogeniniam kosuliui; su krauju – tuberkuliozei ir t. t., kas paskatina kosulį: fizinis krūvis, valgymas ir t. t., ar yra kitų kvėpavimo takų ligų simptomų [3].

Pastarųjų metų moksliniai tyrimai, kuriuose naudota garso įrašų aparatūra, įrodė, jog sveikas (tuo metu nesergantis viršutinių kvėpavimo takų ligomis) vaikas sukosti 11 kartų per dieną, o kai kurie vaikai – net 30 kartų. Kosulys padažnėja susirgus viršutinių kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis. Kai kurie vaikai jomis serga 8–10 kartų per metus, ypač rudens, žiemos, pavasario sezonu. Kosulys paprastai tęsiasi ilgiau nei 7 dienas. Taigi kartais būna labai sunku, tačiau labai svarbu atskirti virusų sukeltą pasikartojantį kosulį „sveikai“ atrodančiam vaikui nuo sąlygoto sunkių lėtinių ligų [3].

Nerimą keliantys simptomai:

- Pradžia naujagimystėje;
- Kosulys valgant;
- Staigi kosulio pradžia;
- Lėtinis drėgnas (produktyvus) kosulys, kai atkosima skreplių;
- Prakaitavimas naktimis;
- Svorio mažėjimas;



1 pav. LĒTINIO KOSULIO TYRIMO ALGORITMAS (A. H. MORICE IR KT.; EUR RESPIR J, 2004)

- Nesiliaujantis ar net ryškėjantis (blogėjantis) kosulys;
- Lėtinių plaučių ligų simptomai.

Lėtinio kosulio sėkmingą gydymą lemia teisinga diagnozė [2, 3]. Diagnozuoti padeda keletas paprastų ir įprastų tyrimo metodų:

- Detali, kruoščiai surinkta ligos ir gyvenimo anamnezė;
- Detalus klinikinis ištyrimas;
- Krūtinės ląstos rentgenografija;
- Kvėpavimo funkcijos tyrimas be bronchų hiperreaktyvumo tyrimo ar su juo, kai vaikas geba tai atlikti (~6–7 m.);
- Skreplių tyrimas;
- Alergijos tyrimas (odos dūrio mėginiai ar specifiniai IgE);
- Jei reikia – bronchoskopija ir kompiuterinė tomografija.

Galimos „sveikai atrodančio“ vaiko kosulio priežastys ir tyrimai bei sunkių būklių tyrimai pateikti 2 ir 3 lentelėse. [3]

Taigi kosulys gali būti labai įvairus, tačiau daugelis vaikų serga nesunkiai ar yra sveiki. Įtarimas, kad kosintis vaikas serga sunkia lėtine liga, kyla gerai surinkus anamnezę bei apžiūrėjus vaiką. Nuodugni vaiko apžiūra padiktuoja vaikų gydytojui specialistui tolesnę tyrimų seką. Pasinaudojus kosulio tyrimų algoritmu, kosulio etiologija nustatoma 80 proc. atvejų ir jis veiks-

2 lentelė. „SVEIKAI ATRODANČIO“ VAIKO IZOLIUOTO KOSULIO PRIEŽASTYS

Liga	Simptomai	Priežastys	Tyrimai
Pasikartojantis virusinis bronchitas	Epizodinis, dažniau žiemą, susijęs su peršalimu	Virusinė infekcija. Vaikų kolektyvų lankymas. Gyvenimas mažoje erdvėje.	Krūtinės ląstos rentgenograma. Tirti vaiką, kai nėra simptomų
Povirusinis kosulys	Kosulys dieną ir naktį po virusinės infekcijos ir lėtai nykstantis per 2–3 mėn.	Virusinė infekcija, chlamidija, mikoplazma	Krūtinės ląstos rentgenograma. Serologiniai tyrimai. Gydomas nuo astmos <i>ex juvantibus</i> (gali būti bronchų astma)
Kokliušas ir kokliušą panašios ligos	Spazminis kosulys, retėjantis per 3–6 mėn., reprizai, vėmimas, dusulys	<i>B. Pertussis</i> , <i>parapertussis</i> , <i>adenovirusas</i> , <i>influenza</i> , <i>parainfluenza</i>	Krūtinės ląstos rentgenograma. Serologiniai tyrimai Pasėliai
Kosulio astma	Izoliuotas kosulys be švokštimo. Atopinė anamnezė	Astma	Krūtinės ląstos rentgenograma. Bronchų hiperreaktyvumo, alergijos tyrimai. Bronchoskopija. FeNO iškvėpiame ore. Atsakas į gydymą nuo astmos
Alerginis rinitas, užnosinis varvėjimas, sinusitas	Kosulys, kai „galva paliečia pagalvę“. Atkosėjimas, kai „priteka į gerklę“, alerginis salivatas	Alerginis rinitas	LOR konsultacija. Alergijos tyrimai. Krūtinės ląstos rentgenograma, jei reikia. Atsakas į 2 sav. alerginio rinito gydymą
Psichogeninis kosulys	Paauglystėje. Lieka po peršalimo: ryškėja streso sąlygomis, nekosti miego metu ar kai koncentruoja dėmesį		Atmesti kitas ligas

3 lentelė. SUNKIŲ BŪKLIŲ, KURIOMS BŪDINGAS LĒTINIS KOSULYS, TYRIMAS

Liga	Tyrimai
Cistinė fibrozė	Prakaito tyrimas, nosies potencialai, kasos funkcijos, genetiniai tyrimai
Imunodeficitas	Imunologiniai tyrimai
Pirminė cilijų diskinezija	FeNO, sacharino mėginys, cilijų funkcijos tyrimas
Užsitęsęs bakterinis bronchitas	Krūtinės ląstos Rė, skreplių pasėlis, bronchoskopija, HRCT, atsakas į 4–6 sav. antibiotikų kursą
Kartotinė aspiracija (vilko gomurys, tracheoefaginė fistulė, nervų-raumenų ligos, vaikų cerebrinis paralyžius, gastroefaginio reflukso liga ir kt.)	Tyrimas su bariu, 24 val. stemplės pH matavimas, pieno izotopų skenavimas, riebalų makrofagų indeksas, BAL, ezofagoskopija
Svetimkūnis kvėpavimo takuose	Krūtinės ląstos Rė ir /ar CT, bronchoskopija kietu bronchoskopu
Tuberkuliozė	Krūtinės ląstos Rė, Montoux reakcija, rytinis skrandžio sulčių aspiratas
Įgimtos anomalijos	Bronchoskopija, CT
Intersticinės plaučių ligos	Spirometrija (restrikcija), krūtinės ląstos Rė, HRCT, plaučių biopsija

mingas gydomas. Ketvirtadaliui ligonių kosulį sukelia keletas etiologinių priežasčių, todėl nesant efekto gydant vieną ligą, reikia ieškoti kitos galimos etiologinės priežasties ir gydyti. Pavyzdžiui, vaikai, sergantys astma, gali sirgti sinusitu ar gastroefaginio reflukso liga, kas blogina astmos būklę ir dar patys sukelia lėtinį kosulį. Taigi, norint sėkmingai diagnozuoti ir gydyti vaikų lėtinį kosulį, būtinas kelių subspecialybių vaikų gydytojų bendradarbiavimas [1, 4, 5].

CHRONIC COUGH IN CHILDREN

JOLANTA KUDZYTĖ
DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: chronic cough, children.

Summary. Cough is a common symptom that brings a child to medical attention. Usually, chronic cough in children is defined as coughing for more than four weeks, but BTS recommendations for the assessment of cough in children give several overlapping categories of chronic cough, defined with the help of good history and thorough physical examination. Diagnostic algorithms of chronic children cough are given in the article. A single cause can be found in up to 82 proc. of all cases of chronic cough and the majority of these can be successfully treated. Thus, it is imperative that one looks for the underlying cause and treat appropriately rather than use cough suppressants indiscriminately.

LITERATŪRA

1. PY Chow, D K K Ng. Chronic cough in children, Singapore Med. J 2004 Vol 45(10):462.
2. A.H.Morice at all. The diagnosis and management of chronic cough. Eur Respir J 2004; 24:481-492.
3. Michael D Shields, Andy Bush, Mark L Everard, Sheila A McKenzie and Rob Primhak. British Thoracic Society Guidelines Recommendations for the assessment and management of cough in children. Thorax published online 28 Sep 2007. doi:10.1136/thx.
4. Alyn H Morice, Andrew Bush. Cough. Current Medical Literature. 2003
5. Chronic Cough in Children. Baylor College of Medicine. www.bcm.edu/cme_demo/courses/oto_01/content_01.html
6. Laurie Barclay. Evidence -Based Approach for Diagnosis, Treatment of Chronic Cough. www.medscape.com/viewarticle/555784
7. Bailey EJ, Morris PS, Kruske SG, Chang AB. Clinical pathways for chronic cough in children. www.cochrane.org/reviews/en/ab006595.html
8. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, et al. Chronic cough in children had various aetiologies and common causes of adult cough were found in <10 proc.of children. Chest 2006; 129:1132-41.
9. Tips to Remember: Cough in Children. American Academy of Allergy Asthma & Immunology. www.aaaai.org/patient/punlicedmat/tips/coughinchildren.stm

IDIOPATINĖ PLAUČIŲ FIBROZĖ IR AKTUALŪS JOS DIAGNOSTIKOS BEI GYDYMO KLAUSIMAI

DOC. DR. DIANA BARKAUSKIENĖ, GYD. REZIDENTĖ VIKTORIJA STUKAITĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė (IPF), kriptogeninis fibrozinis alveolitas, lėtinis fibrozinis intersticinis plaučių uždegimas.
Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė, dar vadinama kriptogeniniu fibroziniu alveolitu, yra lėtinė, greitai progresuojanti, neaiškios kilmės intersticinė plaučių liga. Ji viena iš dviejų klasikinių intersticinių plaučių ligų – kita sarkoidozė [1]. Specifiniu požyriu IPF yra savito tipo, kuriam būdinga savita histologinė struktūra [2].

ETIOLOGIJA

Plaučių fibrozė dažnai vadinama autoimunine liga. Tiksliau ji apibūdinama kaip idiopatinė plaučių audinio fibrozė ir minimalus intersticinis uždegimas [3]. Pacientams, sergantiems idiopatine plaučių fibroze, retai nustatoma autoantikūnų, kurie yra specifinis autoimuninių ligų žymuo. Be to, daug autoimuninių ligų, siejamų su „plaučių fibroze“, kaip antai skleroderma, yra labiau jungiamojo audinio uždegimo liga [4]. Kartais ji siejama su rūkymu [5] ir surūkomo tabako kiekiu [6].

KLASIFIKACIJA

Idiopatinė plaučių fibrozė yra idiopatinio intersticinio plaučių uždegimo tipas, kuris priklauso intersticinių plaučių ligų grupei [7].

Idiopatinis intersticinis plaučių uždegimas apima:

- idiopatinę plaučių fibrozę (IPF) (bendriausias);
- nespecifinį intersticinį plaučių uždegimą;
- kriptogeninį organizuojantį plaučių uždegimą;
- ūminį intersticinį plaučių uždegimą;
- respiracinį bronchiolitą, susijusį su intersticinėmis plaučių ligomis;
- deskvamacinį intersticinį plaučių uždegimą;
- limfoidinį intersticinį plaučių uždegimą.

IPF dažniau serga vyrai ir vyresni nei 50 metų asmenys. Ši liga baigiasi mirtimi praėjus vidutiniškai 2,5–3,5 metų nuo diagnozės nustatymo – priklauso nuo sunkumo, bet kai kurie pacientai išgyvena daugiau negu 10 metų [7].

Ligos pradžioje simptomai laipsniški. Bendriausi yra dusulys (pasunkėjęs kvėpavimas), neproduktyvus kosulys, būgno lazdelių formos pirštai ir plaučių traškėjimas kvėpuojant [7]. Šie požymiai gali būti ir sergant kitomis plaučių ligomis.

Gydančiajam gydytojui sunku pagal anamnezės duomenis, klinikinius simptomus, plaučių radiologinius pokyčius ir funkcinių tyrimų rezultatus atskirti IPF nuo kitų plaučių ligų: asbestozės, intersticinės plaučių ligos, susijusios su sklerodermija, mišria jungiamojo audinio liga ar reumatoidinio artrito plautine išraiška, hipererginio pneumonito ar Langerhanso ląstelių histiocitozės; jonizuojančiosios spinduliuotės sukeltos fibrozės; taip pat plaučių pokyčių sukeltų chemoterapijos ciclofosfamidais, nitrofuranu, metotreksatu ir kitais toksiniais vaistais.

Tokiais atvejais, kai diagnozė abejotina, „aukso standartas“ – plaučių biopsija. Tačiau ji atliekama tik tuo atveju, kai procedūros keliamą pavoją pranoksta nustatytos diagnozės nauda, t. y. ji turės lemiamos įtakos gydymui ir ligos baigčiai. 2002 m. Amerikos krūtinės ląstos specialistų ir Europos respiratologų draugijų nutarimu buvo suformuluoti aiškūs diagnostiniai kriterijai, pagal kuriuos galima nustatyti IPF diagnozę be plaučių biopsijos [7].

IDIOPATINĖS PLAUČIŲ FIBROZĖS POŽYMIAI

Radiologiniai požymiai

Paprastose krūtinės ląstos rentgenogramose matyti sumažėjusi plaučio apimtis ir paryškėjęs deformuotas plaučio piešinys. Kai plaučių fibrozė jau pažengusi, matoma plaučių emfizema ir daugialypės oro prisipildžiusios ertmės. Kai liga lengvesnės stadijos, šie pokyčiai gali būti minimalūs.

Krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimo duomenys priklauso nuo ligos trukmės. Ligos pradžioje nustatomas matinio stiklo vaizdas (būdinga alveolitu

ar/ir pradinei fibrozei). Vėlyvojoje stadijoje matoma retikulinių ir cistinių plaučių pokyčių, trakcinių (tempimo) bronchektazių. Tipiškų plaučių pokyčių, nustatytų atliekant spiralinę kompiuterinę tomografiją, specifiskumas IPF – daugiau kaip 90 proc., jautrumas – apie 80 proc.

Plaučių funkcijos požymiai

Tiriant plaučių funkciją diagnozuojamas restrikcinio pobūdžio ventiliacinės plaučių funkcijos sutrikimas, sumažėjusi dujų difuzija. Sergant IPF, plaučių gebėjimas šalinti iš organizmo angies oksidą esti pablogėjęs – tai gali būti vienintelis diagnostinis kriterijus ankstyvoje ligos stadijoje [9].

Histologiniai požymiai

Norint nustatyti IPF histologiniu tyrimu, biopsinės medžiagos kiekis turi būti gana didelis, kad būtų įmanoma įvertinti pagrindinę plaučio architektūrą. Biopsinės medžiagos, paimamos iš plaučio per bronchus, nepakanka, todėl reikiamam jos kiekiui gauti reikia chirurginės torakotomijos arba torakoskopijos [7].

IPF atveju plaučio audinyje matyti fibrozė bei intersticiniam plaučių uždegimui būdingi pokyčiai [10]. Pagrindiniai IPF histologiniai kriterijai: fibroblastų židiniai, atsiradusios laikinos nevienalytės struktūros, plaučių audinio pertvarų ir popleurinė fibrozė ir palyginti švelnus lėtinis intersticinis uždegimas [7]. IPF atveju nematyti ryškaus uždegimo elementų, mikroorganizmų, eozinofilų ir asbesto kūnelių – tai padeda susiaurinti diferencinę diagnostiką.

DIAGNOZĖ

IPF diagnozė gali būti patvirtinta vien tik biopsija be klinikinių požymių ar tyrimų, aprašytų anksčiau. Gydytojo pulmonologo ir radiologo sutarimu, esant tipiškiems fibroziniams pokyčiams krūtinės ląstos kompiuterinėje tomogramoje ir tam tikrai klinikinei simptomatikai, galima įtarti IPF. Tuo remiantis 2002 m. ATS/ERS nutarimu patvirtinti pagrindiniai būtinieji 4 diagnostikos kriterijai, kuriems esant galima nustatyti IPF be plaučių audinio biopsijos [7]:

1. Nėra kitos galimos žinomos IPF priežasties.
2. Sutrikusi plaučių funkcija (restrikcinio pobūdžio), sumažėjusi dujų difuzija, hipoksemijos požymiai.
3. Krūtinės ląstos kompiuterinėje tomogramoje nustatoma plaučių fibrozės požymių.
4. Atlikus bronchoskopinę plaučių biopsiją ar bronchų ir alveolių nuoplovų tyrimą (BAL), nenustatoma kitos ligos požymių.

Mažieji kriterijai (būtinai trys iš keturių):

1. Amžius – daugiau kaip 50 metų;
2. Nepaaiškinamu dusuliu pasireiškianti ligos pradžia;
3. Ligos trukmė ilgesnė nei 3 mėnesiai;
4. Auskultuojant plaučius girdima pnaumofibrozinė kreptacija.

GYDYMAS

Šiuo metu nėra bendro susitarimo, kaip gydyti IPF, taigi specifinio gydymo nėra. Gydoma atsižvelgiant į konkretų ligos atvejį, ligos eigą ir sunkumą [12].

Įvairių šaltinių duomenimis, po gydymo pagerėja tik apie 10–30 proc. IPF sergančių ligonių būklė, tačiau visiems pacientams, kuriems diagnozuojama IPF, gydymą reikia skirti ir įvertinti jo veiksmingumą.

Paprastai skiriama geriamojo prednizolono po 0,5 mg/kg kūno svorio per parą. Gydymo efektas vertinamas po trijų mėnesių. Dauguma autorių gydymą rekomenduoja tęsti tik tada, kai yra palankus poveikis ir galima gydymo nauda yra didesnė už galimą žalą.

Šiuo metu vyksta klinikiniai tyrimai, kuriais vertinamas IPF gydymas prednizolonu kartu su ciklofosfamidu ir azatioprinu, pastebėta, kad derinys sukelia mielotoksinį poveikį.

Dar vienas tiriamas vaistas IPF gydyti yra gama 1b interferonas. Anksčiau jis buvo laikytas prioritetiniu antifibroziniu preparatu, bet manoma, kad ateityje, jei klinikinių tyrimų rezultatai bus sėkmingi, IPF bus gydoma pirfenidonu ir bosentanu. Nustatyta, kad prie gydymo prednizolono ir ciklofosfamido bei azatioprino deriniu pridėjus antioksidanto N-acetilcisteino, plaučių funkcija neblogėjo ilgiau nei 12 mėnesių [13].

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: ACTUAL DIAGNOSIS AND TREATMENT QUESTIONS

DIANA BARKAUSKIENĖ, VIKTORIJA STUKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), rypogenic fibrosing alveolitis, chronic fibrosing interstitial pneumonia.

Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), also known as cryptogenic fibrosing alveolitis, is a chronic, progressive interstitial lung disease with an unknown cause. It is one of the two classic interstitial lung diseases, the other being sarcoidosis[1].

More specifically, IPF is defined as a distinctive type of chronic fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause associated with a histological pattern of usual interstitial pneumonia (UIP) [2].

LITERATŪRA

1. Cooper, Daniel H.; Andrew J. Krainik, Sam J. Lubner, Hilary E. L. Reno (eds.). The Washington Manual of Medical Therapeutics, 32nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, 276. ISBN 978-0781781251.
2. "Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 161 (2): 646–664. February 2000. PMID 10673212.
3. Selman, Moisés; Talmadge E. King, Jr.; and Annie Pardo (2001). "Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy". Annals of Internal Medicine 134 (2): 136–51. PMID 11177318, <http://www.annals.org/cgi/content/abstract/134/2/136>.
4. King, Jr., Talmadge E. (2005). "Centennial review: clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 172 (3): 268–79. doi:10.1164/rccm.200503-483OE, <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/full/172/3/268>.
5. Nagai, Sonoko; Yuma Hoshino, Michio Hayashi, Isao Ito (2000). "Smoking-related interstitial lung diseases". Current Opinion in Pulmonary Medicine 6 (5): 415–9. doi:10.1097/00063198-200009000-00005. PMID 10958232, <http://www.co-pulmonarymedicine.com/pt/re/copulmonary/abstract.00063198-200009000-00005.htm>.
6. Baumgartner, KB; Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA (1997). "Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 155 (1): 242–248. PMID 9001319, <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/short/155/1/242>.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 13).

VEIKSNIAI, TURINTYS ĮTAKOS SVEIKŲ ŽMONIŲ KVĖPAVIMUI MIEGANT

ASTA JANUŠKEVIČIŪTĖ

PANEVĖŽIO APSKRITIES LIGONINĖ

Reikšminiai žodžiai: miegas, miego fazės, kvėpavimas, miego apnėja.

Santrauka. Miegas – periodiška sąlyginė ramybės būseną, kurios metu organizmas aktyviai atkuria jėgas. Kai žmogus miega, susilpnėja jo fiziologinės funkcijos, jis nemato ir negirdi, išnyksta sąmoningas psichikos aktyvumas. Miego metu keičiasi ir kvėpavimas. Straipsnyje nagrinėjami veiksniai, kurie turi įtakos miegančių sveikų žmonių kvėpavimui. Tyrimai rodo, jog amžius ir cheminės medžiagos bei vaistai, kaip antai alkoholis bei benzodiazepinai, slopina kvėpavimą, sumažina deguonies įsotinimą kraujyje, tuo tarpu lytis neturi ryškesnės įtakos kvėpavimui.

Miegas – periodiška sąlyginės ramybės būseną, kurios metu organizmas, iš dalies praradęs kontaktą su aplinka, aktyviai atkuria savo jėgas. Svarbiausias miego bruožas, kuris atskiria jį nuo budrios būsenos, yra suvokimo pertrūkis. Kai žmogus miega, susilpnėja jo fiziologinės funkcijos, jis nemato ir negirdi, išnyksta sąmoningas psichikos aktyvumas.

Miego klasifikacija:

- Aktyvus budrumas – žmogus guli atmerkęs akis, nustatomas greitas, mažos amplitudės bioelektrinis aktyvumas, akys ir vokai juda.
- Ramus budrumas – žmogus guli atsipalaidavęs, užsimerkęs, elektroencefalogramoje (EEG) matyti alfa pobūdžio (8–13 svyravimų per sekundę) bioelektrinis aktyvumas, akys nejuda.
- Lėtas miegas, kuris skirstomas į keturias stadijas:
 - I stadija – snaudimas (elektroencefalogramoje (EEG) užrašomos mažos amplitudės teta bangos, 3–7 svyravimai per sekundę);
 - II stadija – miego pradžia (EEG užrašomos verpstės – 5–6 bangų grupės, 12–14 svyravimų per sekundę bei K kompleksai – didelės amplitudės dvifazės lėtosios bangos);
 - III stadija (lėtosios bangos, 2–4 svyravimai per sekundę, užima 25–50 proc. laiko);
 - IV stadija (*delta bangos*, 0,5–2 svyravimai per sekundę, užima 50 proc. laiko).
- Paradoksinis (aktyvusis) miegas (EEG užrašomi mišraus aktyvumo teta bangų epizodai (dar vadinami „pjūklų dantų bangomis“, nes jų morfologija trikampė ir susimaišę su alfa ritmo pūpsniais), užima 20–25 proc. viso miego laiko, pastebimi greitai pavieniai ar dauginiai akių judesiai, raumenų tonusas išnykęs, trumpi raumenų iškrūviai), kurie

skiriami į fazinius ir toninius (skiriasi raumenų tonusu – ryški atonija ar faziniai, trumpi judesiai). Dėl greitų akių judesių šis miegas dar vadinamas REM miegu (angl. *rapid eye movements*, REM), o lėtas – NREM.

Miego mechanizmą, ypač lėtojo ir greitojo miego fazių kaitą, reguliuoja smegenų kamieno branduoliai. Lėtojo miego metu aktyvuojama gama aminosviesto rūgštis (GABA) bei serotoninerginė sistema, dalyvauja regimasis gumburas (*N. reticularis thalami*), atsakingas už lėtojo miego pradžią bei slopinantis cholinerginę impulsaciją, žievės antrojo sluoksnio nervinės ląstelės, atsakingos už delta bangų atsiradimą, smegenų kamieno siulės branduoliai (iš jų sklindanti serotoninerginė impulsacija palaiko gilesnį miegą – delta miegą, regimojo gumburo žievės neuronų hiperpolarizaciją) bei pagumburis (skatina prostaglandino D, insulino, adenoizino, DSIP (delta miegą indukuojančio specifinio peptido) gamybą). Paradoksinio miego metu veikia tilto ir pailgųjų smegenų branduolių struktūros (jos turi cholinoreceptinius neuronus IV skilvelio dugne ir per serotoninerginę bei noradrenerginę sistemas aktyvina žievę bei sukeliama raumenų atonija), keturkalnis (atsakingas už fazinio paradoksinio miego aktyvumą), pagumburio ir hipofizio struktūros (susijusios su neuromoduliacinių peptidų sekrecija) bei humoralinė sistema (išskirianti egzo- ir endogenines medžiagas: hormonus, peptidus ir kt.).

Miegas būtinas sveikam kūnui ir protui. Jis padeda kūnui pailsėti ir atsinaujinti visoms sritims:

- Atmintis, mokymasis ir socialiniai procesai – miegas padeda smegenims užkoduoti naują informaciją ir tinkamai ją saugoti. Neramus miegas aktyvina smegenų dalis, kurios kontroliuoja mokymąsi. Sme-

genų dalys, kurios kontroliuoja jausmus, emocijas, sprendimų priėmimą ir socialines sąveikas, miegant sulėtėja.

- Nervų sistema – miegant atsikuria neuronų funkcijos. Kai žmogui miego stinga, nervų sistema negali funkcionuoti efektyviai, todėl susilpnėja.
- Imuninė sistema – miegas padeda imuninei sistemai efektyviai funkcionuoti. Jei miegama per mažai, imuninė sistema susilpnėja ir organizmas tampa jautresnis infekcijoms ir ligoms.
- Augimas ir raida – vaikams reikia daug daugiau miego negu suaugusiesiems. Augimo hormonai atsipalaiduoja miegant, todėl miegas yra gyvybiškai svarbus deramai fizinei ir protinei raidai.

Miegant susilpnėja daugelis organizmo funkcijų. Viena jų – kvėpavimas. Kvėpavimas – tai nenutrūkstantis biologinis procesas, kurio metu kvėpavimo organai ir kvėpavimo takai dalyvauja pasisavinant deguonį ir pašalinant anglies dioksidą. Jis keičiasi priklausomai ir nuo miego stadijos: pirmai lėtojo miego stadijai būdinga nestabili kvėpavimo kontrolė, o per kitas lėtojo miego stadijas kvėpavimas tampa reguliarus, sumažėja kvėpavimo raumenų tonusas, gali pagilėti hypoventiliacija. Faziniam paradoksiniam miegui būdingas nereguliarus, paviršinis kvėpavimas. Šio miego metu diafragma yra vienintelis kvėpavimo raumuo, dalyvaujantis kvėpavimo procese, nes dėl bendros raumenų atonijos, kuri būdinga faziniam paradoksiniam miegui, tarpšonkauliniai krūtinės raumenys kvėpuojant nedalyvauja. Toniniam paradoksiniam miegui būdingas reguliarus, bet tai pat diafragminis kvėpavimas.

Kas dar turi įtakos miegančių sveikų žmonių kvėpavimui? Vienas iš miego tyrimo būdų yra polisomnografija. Ja įvertinama:

- smegenų bioelektrinis aktyvumas (EEG);
- akių obuolių judesiai;
- apatinio žandikaulio raumenų aktyvumas;
- knarkimas;
- kojų raumenų aktyvumas ir judesiai;
- širdies veiklos parametrai (EKG) ir pulso pokyčiai;
- deguonies įsotinimo kraujyje pokyčiai.

VEIKSNIAI, VEIKIANTYS KVĖPAVIMĄ MIEGANT

Lytis. Lyginant vyrų ir moterų kvėpavimo dažnį bei kvėpuojamąjį tūrį miego metu, skirtumų nenustatyta, tačiau vyrams būdingesnis viršutinių kvėpavimo takų pasipriešinimas. Manoma, jog šie skirtumai atsiranda dėl moteriškųjų hormonų poveikio kvėpavimo takų plėtikliams. Daugiausia hormonų būna liuteininėje fazėje, jų kiekis sumažėja folikulinėje fazėje ir ypač po menopauzės. Vyrams dažnesni deguonies įsotinimo sumažėjimo kraujyje epizodai tiek greitojo miego, tiek lėtojo miego fazių metu. Dauguma tyrimų lyčių įtakos kvėpavimo kokybei miego metu nenustatė. Kadangi dažnesni deguonies įsotinimo sumažėjimo epizodai miegant nustatomi žmonėms, turintiems antsvorio, manoma, kad kokybiškesnis moterų miegas gali būti siejamas su mažesne moterų kūno mase.

Amžius. Dėl centrinės nervų sistemos brendimo, raumenų bei kremzlių formavimosi naujagimių, kūdikių bei vaikų kvėpavimo sutrikimai skiriasi nuo suaugusiųjų, o paauglių kvėpavimo pokyčiai miego metu

yra panašūs į suaugusiųjų. Tiriant sveikus suaugusius žmones nustatyta, kad sumažėjęs deguonies įsotinimas ir periodinis kvėpavimas būdingesni vyresnio amžiaus žmonėms. Keleto tyrimų, kuriais tirti sveiki, jokių nusiskundimų dėl kvėpavimo sistemos neturintys vyresni nei 55 metų žmonės, duomenimis, nuo 30 iki 60 proc. tiriamųjų buvo požymių, kurie atitiko miego apnėjos (kvėpavimo pauzė, atsirandanti miegant ir trunkanti mažiausia 10 sekundžių) sindromo kriterijus – daugiau nei 5 apnėjos ar kvėpavimo sutrikimo epizodai per vieną miego valandą. Apnėja, nustatyta vyresnio amžiaus žmonėms, buvo tiek obstrukcinė (atsiradusi dėl viršutinių oro takų pokyčių), tiek centrinė (atsiradusi dėl nervinės kvėpavimo kontrolės sutrikimų), jų trukmė nesiskyrė nuo apnėjos epizodų trukmės žmonių, kuriems diagnozuotas obstrukcinės miego apnėjos sindromas. Nustatytas ir didelis panašumas pagal deguonies įsotinimo sumažėjimo kraujyje epizodų skaičių bei deguonies įsotinimo sumažėjimo laipsnį. Kyla klausimas – kodėl miego apnėja vyresnio amžiaus žmonėms nesukelia pastebimo poveikio sveikatai? Jie ne tik kad nejaučia simptomų, kuriuos turėtų sukelti miego apnėjos sindromas, bet ir nebūna pasekmių ateityje. Miego apnėjos išsivystymo mechanizmas vyresnio amžiaus sveikiems asmenims kol kas nėra aiškus. Nenustatyta ryšio tarp kūno masės, padidėjusio viršutinių kvėpavimo takų pasipriešinimo ir chemoreptorių jautrumo. Manoma, kad tam turi įtakos endokrininės sistemos sutrikimai, alkoholio bei migdomųjų vaistų vartojimas. Minutinio kvėpavimo tūrio sumažėjimas miegant buvo vienodas ir vyresnio amžiaus žmonių, kuriems nustatyta miego apnėjų, ir tų, kuriems jų nenustatyta, taip pat ir vyresnio, ir jaunesnio amžiaus žmonių grupėse. Tai rodo, kad ventiliacijos sumažėjimas nepriklauso nuo apnėjų atsiradimo vyresniame amžiuje. Taip pat šiems žmonėms nepadidėja ventiliacija reaguojant į chemines medžiagas. Manoma, kad svarbiausias veiksnys, sukiantis kvėpavimo nestabilumą vyresnio amžiaus žmonių grupėje, yra padidėjęs miego jautrumas. Tai ir sąlygoja tiek centrinės, tiek obstrukcinės apnėjos išsivystymą, tačiau nesukelia klinikinių simptomų.

Nėštumas. Dėl sumažėjusios funkcinės kvėpavimo talpos ir liekamojo tūrio, kaip ir dėl sumažėjusio širdies nuosrūvio gulint ant nugaros, nėščios moterys galėtų patirti didesnę hipoksemiją miegodamos, tačiau, tiriant 36 savaites nėščias bei jau pagimdžiusias moteris, ryškesnių skirtumų miego metu nenustatyta, bet hipopnėjos ir apnėjos buvo retesnės nėščiųjų grupėje, galbūt dėl stimuliuojančio progesterono poveikio kvėpavimo sistemai.

Cheminės medžiagos. Miegant kvėpavimą veikia daugelis vaistų ir cheminių medžiagų – vieni jį slopina, kiti aktyvina. Panagrinėsime dažniausia vartojamas chemines medžiagas – alkoholį ir benzodiazepinus.

Alkoholis kvėpavimą slopina nestipriai, tačiau jis padažnina miego apnėjų atsiradimą. Jo poveikis aiškina centrinės nervų sistemos bei viršutinių kvėpavimo takų raumenų jautrumo miegant slopinimu, dėl ko padidėja ryklės pasipriešinimas. Šią nuomonę palaiko ir pastebėjimas, kad alkoholis sukelia ar sustiprina knarkimą – būklę, lemiamą padidėjusio oro srauto ir sumažėjusio viršutinių kvėpavimo takų tonuso. Nedidelio laipsnio alkoholinė intoksikacija 50 proc. sumažina ventiliacijos atsaką į hiperkapniją ir hipoksiją. Ti-

riant 20 besimptomų 20–65 metų vyrų, nustatyta, kad jiems pavartojus alkoholio, gerokai padaugėjo apnėjos bei deguonies išotinio sumažėjimo epizodų, pailgėjo apnėjos bei hipopnėjos trukmė, tačiau moterims (net pomenopauzinio amžiaus) tokio poveikio nebuvo. Kai kuriais tyrimais lygintas alkoholio poveikis jauniems, knarkiantiems ir sveikiems vyrams. Skirtumų nebuvo pastebėta arba jie buvo menki. Tokie nevienodi rezultatai aiškinami tiriamų grupių skirtingumu. Tuo tarpu tiriant vyresnio amžiaus, atsvario turinčius vyrus alkoholio poveikis buvo akivaizdus. Alkoholio poveikis sveikų žmonių kvėpavimo funkcijai yra palyginti švelnus, o jo pavartojusiems vyrams, kuriems diagnozuotas obstrukcinis miego apnėjos sindromas, apnėjos epizodų padaugėja, pailgėja jų trukmė.

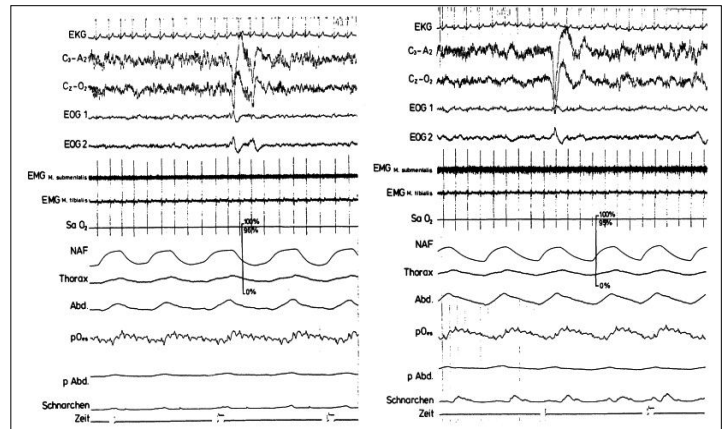
Taigi alkoholio poveikis yra trejopas:

1. Neknarkiantys pradeda knarkti;
2. Knarkiantiems atsiranda apnėja;
3. Esant obstrukcinės miego apnėjos sindromui, jis dar pasunkėja.

Daugelis raminamųjų vaistų veikia panašiai kaip alkoholis – svaigina. Vartojami siekiant slopinti nerimą, depresiją, gerinti miegą. Šių preparatų negalima vartoti kartu su alkoholiu, nes poveikis stiprėja ir yra sunkiai prognozuojamas.

Benzodiazepinai – vieni dažniausiai vartojamų migdomųjų vaistų. Jų poveikis sveikų žmonių kvėpavimui nėra labai stiprus, tačiau sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), esant ryškiai hiperkapnijai, organizmo jautrumas šiems vaistams padidėja. Jie veikia taip pat kaip alkoholis – mažina viršutinių kvėpavimo takų tonusą. Intraveninis midazolamas (0,1 mg/kg) sveikiems vyrams didina viršutinių kvėpavimo takų pasipriešinimą, sukelia tiek centrinę, tiek obstrukcinę apnėją. Tuo tarpu, kaip ir alkoholis, moterims vaistas poveikio nedaro. Manoma, kad jautrumas benzodiazepinams individualus, tačiau žmonėms, kuriems nustatytas obstrukcinis miego apnėjos sindromas, rekomenduojama šių vaistų neskirti. Centrinės apnėjos atsiradimo priežastys įvairios. Keleto tyrimų duomenimis, asmenims, vartojusiems benzodiazepinus, sumažėjo centrinės apnėjos epizodų skaičius. Toks rezultatas gautas gydant klonazepamo 1 mg nakčiai vieną savaitę prieš tyrimą. Kitas tyrimas rodo, kad, skyrus gydymą triazolamu (0,125 mg ar 0,25 mg/d) penkiems sveikiems vyrams, kuriems vyravo centrinė apnėja, palyginti su placebo, 50 proc. sumažėjo apnėjos epizodų skaičius, daugiausia centrinių, tuo tarpu obstrukcinių nepakito. Žalingas alkoholio bei benzodiazepinų poveikis kvėpavimui pasireiškė ne visiems tirtiems asmenims. Kyla klausimas – ar žmonės nevienodai jiems jautrūs, o gal miego apnėjos sindromo būta slapto ir vartojant šias medžiagas jis išryškėjo. Benzodiazepinus saugu skirti daugumai pacientų, kuriems diagnozuotas lengvo ar vidutinio laipsnio miego apnėjos sindromas ar LOPL be hiperkapnijos.

Narkotinės medžiagos smarkiai slopina kvėpavimą. Skyrus vienkartinę 10 mg morfino dozę sveikiems asmenims, 40–60 proc. sumažėjo kvėpavimo sistemos atsakas į hipoksemiją bei hiperkapniją bei PCO₂ kiekis kraujyje padidėjo nuo 2 iki 3 mm Hg. Narkotinių medžiagų poveikis kvėpavimui miegant nėra gerai ištirtas. Kvėpavimą slopina ir centrinę nervų sistemą veikian-



Pav. FLUNITRAZEPAMO (BENZODIAZEPINO) POVEIKIS KVĖPAVIMUI MIEGANT, Palyginti su PLACEBU

Dešinėje – polisomnograma, užrašyta skyrus placebo. Atkreipti dėmesį: nėra knarkimo (14 kanalas), slėgio svyravimai stemplėje tarp -5 ir -7 cm H₂O (12 kanalas). *Kairėje* – tyrimas atliktas tam pačiam asmeniui skyrus flunitrazepamo, polisomnograma rašyta tos pačios miego fazės metu, esant tokiai pačiai kūno padėčiai. Atkreipti dėmesį: yra knarkimas (14 kanalas), slėgis svyruoja tarp -12 ir -15 cm H₂O (12 kanalas). 1 kanalas – EKG (elektrokardiograma), 2 ir 3 kanalai – EEG, 4 ir 5 kanalai – okilogramos, 6 kanalas – smakro raumenų elektromiograma (EMG), 7 kanalas – *m. tibialis anterior* EMG, 8 kanalas – pulsoksimetrija, 9 kanalas – oro patekimas pro nosį ir burną, 10 kanalas – krūtinės judesiai, 11 kanalas – pilvo judesiai, 12 kanalas – slėgis stemplėje, 13 kanalas – slėgis pilve, 14 kanalas – mikrofonas knarkimui registruoti, 15 kanalas – laikas. BK – balso klostės.

tys anestetikai bei antidepresantai, o tokios cheminės medžiagos kaip nikotinas, teofilinas, acetazolamidas ir almitrinas kvėpavimą stimuliuoja.

Taigi miegas yra susijęs su aiškiais sveikų žmonių kvėpavimo funkcijos pokyčiais. Ar šie pokyčiai atlieka specifinę funkciją vis dar neaišku, kol kas nesuprastas ir visos miego funkcijos. Ventilacija miegant lengvai sutrikdoma, jai būdingas nestabilumas, yra pavojus, kad išsivystys viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija, hipoventiliacija, sutriks ventilacija ir perfuzija, o tai pažeidžia organizmo homeostazę.

FACTORS INFLUENCING BREATHING DURING SLEEP OF NORMAL SUBJECTS

ASTA JANUŠKEVIČIŪTĖ
PANEVĖŽYS HOSPITAL

Key words: sleep, sleep stages, breathing during sleep, sleep apnea.

Summary. Sleep is essential for human body. Regular sleep is necessary for survival. During sleep physiological functions of body seared, people can't see and listen, breathing changes. In this article some factors, which influence breathing during sleep in normal subjects have been reviewed. Several studies have demonstrated that age and chemical substances, such like alcohol and benzodiazepines, depresses breathing, worsens saturation. No significant differences between genders concerning breathing during sleep have been shown.

LITERATŪRA

1. Miegas. Iš Vikipedijos laisvoji enciklopedija [interaktyvus]. Vikipedija, 2008. Prieiga per internetą <<http://lt.wikipedia.org/wiki/Miegas>>.
2. Miliuskas S. Kvėpavimo sutrikimų miego metu diagnostika ir gydymas. Kaunas 2007 m.
3. Liesienė V, Pauza V. Miego medicina. Kaunas 1999 m.;
4. Manber R, Armitage R. Sex, steroids, and sleep: a review. *Sleep*. 1999; 22:540-555.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 17).

LĒTINE OBSTRUKCINE PLAUČIŲ LIGA SERGANČIŲ LIGONIŲ REABILITACIJA

DOVILĖ KRYŽIŪTĖ, JOLITA VEDRICKAITĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), rehabilitacija, kūno masės indeksas (KMI), kineziterapija.

Santrauka. Pagrindiniai plaučių ligų rehabilitacijos tikslai yra lengvinti simptomus, gerinti paciento gyvenimo kokybę ir skatinti fizinį bei emocinį aktyvumą. Sprendžiamos ir kitos problemos: fizinio krūvio toleravimo mažėjimo, santykinės socialinės izoliacijos, nuotaikos sutrikimų, ypač depresijos, raumenų nykimo ir kūno masės mažėjimo. Didžiąją dalį pacientų, kuriems skiriama pulmonologinė rehabilitacija, sudaro ligoniai, sergantys lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Straipsnyje apžvelgiamos naujausios Amerikos torakalistų bei Europos pulmonologų sąjungos parengtos pulmonologinės rehabilitacijos rekomendacijos.

ĮVADAS

Fizinė ir reabilitacinė medicina yra medicinos šaka, atsakinga už specializuotą pagalbą žmonėms, turintiems kokią nors fizinę negalią. Europoje ji pripažinta Europos medicinos specialistų sąjungos (UEMS) ir apibrėžiama kaip savarankiška medicinos specialybė, galinti pagerinti žmogaus fizinės ir pažinimo funkcijas, aktyvumą, gyvenimo kokybę, modifikuoti asmeninius ir aplinkos veiksnius. Pastaruoju metu itin suaktyvėjusį domėjimąsi pulmonologine reabilitacija lėmė didėjantis besikreipiančių pacientų skaičius ir gerėjantis lėtinių kvėpavimo takų ligų patofiziologijos ir pritaikymo pulmonologinėje reabilitacijoje supratimas, dėl vis dažniau atliekamų mokslinių, klinikinių bandymų.

Kaip žinia, LOPL yra viena labiausiai paplitusių ligų, lemianti netektis ir ekonominius nuostolius.

Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, lėtinė obstrukcinė plaučių liga serga maždaug 14 proc. pasaulio gyventojų. Pernai pacientų skaičius siekė net 600 mln., daugiausia vyresnių nei 40 metų. LOPL daugelyje šalių užima 4–6-ąją vietą tarp dažniausių mirties priežasčių. Mirtingumas nuo jos yra keliasdešimt kartų didesnis negu nuo astmos. Įvairiose šalyse nuo LOPL per vienerius metus miršta 100–400 vyrų iš 100 tūkst. ir apie 80 moterų iš 100 tūkst. Sergamumas LOPL ir mirtingumas nuo jos kasmet didėja. LOPL yra viena dažniausių laikinojo nedarbingumo ir invalidumo priežasčių. Vien JAV ja serga daugiau nei 15 mln. žmonių. Lietuvoje pirmą kartą pripažintų invalidais dėl lėtinio obstrukcinio bronchito skaičius 2006 m., palyginti su 1996 m., padidėjo 19,6 proc., o darbingo amžiaus asmenų – net 27 proc.

Taigi nenuostabu, kad 2006 m. paskelbtame Amerikos torakalistų sąjungos ir Europos pulmonologų sąjungos bendrame susitarime numatytos būtent lėtinėmis plaučių ligomis sergančių pacientų reabilitacijos gairės, ypatingą dėmesį skiriant lėtine obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams.

APIBRĖŽIMAS

Kvėpavimo sistemos ligomis sergančių ligonių reabilitacija – akivaizdžiai įrodytas daugiafunkcis ir visapusiškas poveikis lėtinėmis kvėpavimo ligomis sergantiems pacientams, kuriems liga pasireiškia simptomais ir riboja kasdienį aktyvumą.

Kvėpavimo sistemos ligomis sergančių ligonių reabilitacija, apimanti individualų gydymą, yra skirta simptomams palengvinti, nedarbingumui sumažinti, funkcinėi, psichologinei būklei optimizuoti bei sveikatos priežiūrai skirtoms lėšoms mažinti stabilizuojant ar stabdant sisteminius ligos požymius.

FIZINIO KRŪVIO NETOLERAVIMAS SERGANT LOPL

Svarbiausias veiksnys ribojantis lėtinėmis kvėpavimo ligomis sergančių ligonių aktyvumą yra fizinio krūvio netoleravimas. Pastaruoju metu daugėja tyrimų, kuriais nustatomi fizinio krūvio netoleravimo mechanizmai, tačiau daugiausia dėmesio skiriama būtent asmenims, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga. Pagrindi-

niai simptomai, ribojantys fizinį krūvį sergant lėtine obstrukcine plaučių liga, yra dusulys ir/ar nuovargis, kuriuos gali sukelti kvėpavimo organų sistemos, dujų apykaitos, periferinių raumenų funkcijos, širdies veiklos sutrikimai. Dažnai pabrėžiama, kad bloga nuotaika ir depresija turi įtakos simptomų suvokimui, vadinasi, gali lemti fizinio krūvio netoleravimą, tačiau tiesioginis ryšys tarp paciento emocinės būklės ir fizinio krūvio toleravimo dar nėra gerai ištirtas.

Kvėpavimo organų sistemos sutrikimai. Fizinio krūvio metu sergant LOPL pablogėja dujų apykaita, didėja ventilacijos poreikis, dažnėja kvėpavimas, didėja krūvis kvėpavimo raumenims (periferinių raumenų disfunkcija), dėl to vėliau išryškėja kvėpavimo diskomforto suvokimas.

Dujų apykaitos sutrikimai. Hipoksija fizinio krūvio toleravimą gali riboti ir tiesiogiai (stiprėja plaučių ventilacija, nes daugėja periferinių chemoreceptorių), ir netiesiogiai (skatina pieno rūgšties gamybą). Padidėjęs pieno rūgščių kiekis turi įtakos raumenų veiklos nepakankamumui ir plaučių ventilacijos stiprėjimui, o kad šie pokyčiai būtų normalizuoti, didėja CO₂ gamyba.

Širdies veiklos sutrikimai. Širdies ir kraujagyslių sistema yra veikiamą lėtinės plaučių ligos dėl daugelio priežasčių. Pagrindinė ta, kad dėl padidėjusio plaučių kraujagyslių pasipriešinimo hipertrofuoja dešinysis širdies skilvelis, ryškėja jo funkcijos nepakankamumas, įtakos turi ir tiesioginis kraujagyslių pažeidimas, hipoksinė vazokonstrikcija. Vėliau pasireiškęs kairiojo skilvelio nepakankamumas lemia mažesnį širdies pajėgumą, o miokardui hipertrofavus ar išsiplėtus prasideda tachiaritmijos. Be to, pats nejudrumas gali bloginti širdies ir kraujagyslių būklę, o dėl to ilginiui dar labiau mažėja fizinio krūvio toleravimas.

Skeleto ir raumenų sistemos funkcijos sutrikimas. Sergant lėtine obstrukcine plaučių liga vystosi šie patofiziologiniai pokyčiai: mažėja ir riebalų, ir neriebalinė kūno masė, tačiau santykinai riebalų masės organizme išlieka daugiau; raumenyse mažėja I tipo skaidulų bei skersinių skaidulų plotų, todėl vėliau raumenys atrofuojasi, blogėja ir kraujotaka juose, nes silpnėja kapiliarų ryšys su raumenų skersinių skaidulų plotais. Svarbu ir tai, jog sutrinka raumenų metabolinė veikla: mažėja oksidacinių enzymų kiekis (3-hidroksiacil-CoA dehidrogenazės, citochromo C oksidazės ir kt.), didėja citochromo C oksidazės aktyvumas esant hipoksijai; sutrinka metabolizmas ramybėje (po fizinio krūvio): mažėja ląstelės pH, daugėja laktatų ir inozino monofosfato, mažėja glikogeno. Taip pat gali atsirasti ar padaugėti uždegimo žymenų skeleto raumenyse, didėja oksidacinis stresas skeleto raumenyse po fizinio krūvio, tenkančio keturgalviui šlaunies raumeniui.

Kvėpavimo raumenų funkcijos sutrikimas. Pacientų sergančių lėtine obstrukcine plaučių liga diafragma prisitaiko prie ilgalaikės perkrovos ir yra atsparesnė nuovargiui. Pokyčiai ryškėja sparčiau nei spėja prisitaikyti skeleto raumenys. Atsiranda hiperinflacija, kuri sutrikdo kvėpavimo raumenų veiklą. Kvėpavimo raumenų silpnumas savo ruožtu sąlygoja hiperkapniją, dusulį, naktinę desaturaciją ir blogina fizinio krūvio toleravimą.

Fiziniai pratimai yra svarbiausia pulmonologinės reabilitacijos dalis bei geriausias būdas pagerinti lėtine obstrukcine plaučių liga ir, manoma, kitomis lėtinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių raumenų funkciją vei-

kiant skeleto ir raumenų funkcijos sutrikimą lemiančius minėtus patofiziologinius mechanizmus. Atliekant fizinius pratimus, didėja neriebalinė kūno masė (kartu vartojant maisto papildus), raumenyse daugėja skersinių skaidulų plotų, stiprėja kapiliarų ryšys su raumenų skersinių skaidulų plotais, didėja oksidacinių enzymų kiekis, mažėja laktatų, padaugėja oksiduoto glutationo. Be to, pagerėjus oksidaciniams procesams ir raumenų darbingumui, mažėja alveolinė ventilacija, o tai savo ruožtu lemia dinaminę hiperinflaciją, kartu ir dusulio mažėjimą.

Taigi fiziniai pratimai reikalingi lėtinėmis kvėpavimo ligomis sergantiems asmenims, kurie blogiau toleruoja fizinį krūvį, patiria dusulį ar nuovargį ir praranda kasdienį aktyvumą. Dar daugiau, išmokus daryti fizinius pratimus gali sustiprėti pacientų motyvacija, pagerėti nuotaika, palengvėti ligos simptomai, pagerėti širdies ir kraujagyslių sistemos funkcija.

PACIENTŲ ATRINKIMO REABILITACIJAI PRINCIPAI

Pulmonologinė reabilitacija dažniausiai skiriama lėtine obstrukcine liga sergantiems pacientams, kurių didžiausia problema – mažėjantis svoris ir nykstantys periferiniai raumenys (šie pokyčiai nustatomi apie 30 proc. ambulatorinių LOPL pacientų). Reabilitacija gali būti sėkmingai taikoma ir pacientams, ruošiamiems transplantuoti plaučius ar po transplantacijos. Rečiau reabilitacija taikoma sergantiems astma, bronchektazėmis, cistine fibroze, retai – sergantiems intersticinėmis plaučių ligomis. Reabilitacija nerekomenduojama ligoniams, kuriems yra deguonies terapija nekoreguojama hipoksemija, sergantiems nekontroliuojama gretutine psichikos ar širdies liga, rūkantiems, nesuprantantiems reabilitacijos prasmės, neturintiems motyvacijos ir/ar nenorintiems bendradarbiauti su reabilitacijos komanda. Prieš pradėdant reabilitacijos programą, pacientai testuojami, įvertinama kvėpavimo funkcijos nepakankamumas ir gretutinės ligos (ypač širdies ir kraujagyslių sistemos patologija), galinčios turėti įtakos saugumui atliekant fizinius pratimus, fizinio krūvio toleravimui ar jį riboti; atrankos tyrimų rezultatai (spirometrija, veloergometrija (nustatant Vo₂ max), SpO₂, dujų difuzijos tyrimas, kūno pletizmografija, rankų jėgos matavimas dinamometru, keturgalvio šlaunies raumens jėgos matavimas, kvėpavimo raumenų jėgos įvertinimas, 6 min. ėjimo mėginys ir kt.). Gyvenimo kokybė įvertinama pacientui užpildžius Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo anketą.

PULMONOLOGINĖS REABILITACIJOS PRINCIPAI

Kvėpavimo sistemos ligonių reabilitacija apima pagalbos priemones, padedančias rūpintis lėtine kvėpavimo liga sergančiais pacientais visą gyvenimą, ir garantuoja aktyvų paciento, šeimos ir gydytojo (sveikatos priežiūros darbuotojo) bendradarbiavimą. Reabilitacijai priskiriama pagalba metantiems rūkyti, pacientų būklės įvertinimas, fizinių pratimų atlikimas, pacientų mokymas, mitybos korekcija ir psichosocialinė pagalba. Reabilitacija vykdoma ligos remisijos metu, idealiausia – po LOPL paūmėjimo. Su pacientu dirba reabilitacijos komanda: pulmonologas, fizinės ir reabilitacinės medicinos slaugytoja, kineziterapeutas, psichologas, dietologas, socialinis darbuotojas, ergoterapeutas. Reabilita-

cijos tikslai ir programos (fizinio krūvio) intensyvumas, be abejonės, kiekvienam pacientui numatomi individualiai. Pulmonologinės reabilitacijos sudedamosios dalys:

- Fiziniai pratimai.
- Mokymo programos:
 - šeimos ir paciento mokymas;
 - mitybos programos (įskaitant svorio kontrolę);
 - metimas rūkyti (jei pacientas rūko);
 - imunizavimas ir apsauga nuo infekcijos.
- Medikamentinis gydymas:
 - inhaliatoriai (beta 2 agonistai ilgo ir trumpo poveikio, gliukortikosteroidai ir kt.);
 - atsikosėjimą gerinantys ir kt.;
 - oksigenoterapija.
- Terapijos technikos apmokymas:
 - inhaliavimo;
 - oksigenoterapijos;
 - namuose naudojamų inhaliatorių, deguonies aparatų, deguonies kondensatorių.
- Fizinės terapijos:
 - kvėpavimo mankštų apmokymas;
 - atsipalaidavimo pratimų apmokymas.
- Užimtumo terapija:
 - kasdienės veiklos įvertinimas.
- Psichosocialinė reabilitacija.
- Profesinė reabilitacija.

FIZINIŲ PRATIMŲ (REABILITACIJOS) PROGRAMOS VYKDYMAS SERGANT LĒTINE OBSTRUKCIINE PLAUCIŲ LIGA PASAULYJE IR LIETUVOJE

Reabilitacijos programa skiriama dažniausiai 2–6 mėnesiams (ne mažiau kaip 20 treniruočių po 2 val. 3 kartus per savaitę), pradedant nuo daugiau kaip 60 proc. maksimalaus paciento pradinio fizinio krūvio. Programos eigoje ir pabaigoje atliekami anksčiau minėti tyrimai, vertinamas fizinio krūvio toleravimas bei gyvenimo kokybės pokyčiai.

Nėra abejonų, kad ilgesnės trukmės reabilitacijos rezultatai geresni negu trumpesnės. Ambulatoriniams pacientams rekomenduojamas treniravimas du tris kartus per savaitę septynias savaites yra daug naudingesnis nei keturių savaitių. Rezultatai, pasiekti per dvidešimt užsiėmimų bus geresni nei po dešimties.

Pacientams dažniausiai rekomenduojama atlikti fizinius pratimus po dvi valandas mažiausiai tris kartus per savaitę prižiūrint specialistams, alternatyva galėtų būti – du užsiėmimai per savaitę prižiūrint specialistams ir vienas ar daugiau užsiėmimų savarankiškai namuose. Vienareikšmiškai teigiama, kad vienas užsiėmimas per savaitę neduoda laukiamos naudos. Mažo intensyvumo programos yra irgi ne tokios efektyvios kaip didesnio intensyvumo. Veiksmingiausi – labai intensyvūs (beveik maksimalūs konkrečiam žmogui) pratimai, tačiau jų dažnas ligonis nepajėgus atlikti dėl ligos sunkumo, simptomų, ligos paūmėjimų ir motyvacijos stokos.

Prieš fizines treniruotes būtina atlikti kvėpavimo mankštą ir raumenų apšilimą. Toliau atliekamais fiziniams pratimais daugiausia treniruojamos apatinės galūnės – tam naudojamas bėgtakis ar veloergometras, įvairūs treniruokliai. Yra ir viršutinėms galūnėms treniruoti skirtas veloergometras, naudojami svarmenys, elastinės gumos. Rankų raumenų treniravimas sumažina dusulį judinant viršutinės galūnės ir ventilacijos pokyčius keliant rankas.

Ištvėrmės treniruotėms naudojami dviračiai ar ėjimo pratimai. Optimali yra ilga (daugiau negu 30 min.), didelio intensyvumo treniruotė. Jei ligoniui sunku, treniruotes galima suskirstyti mažesniais intervalais su poilsio ar mažesnio intensyvumo fizinio krūvio pertraukėlėmis. Jėgos stiprinimo treniruotės efektyvios raumenims stiprinti ir jų masei didinti. Šie pratimai paprastai geriau toleruojami nei aerobiniai, rečiau būna dusulys. Geriausias metodas – derinti ištvėrmės ir jėgos stiprinimo treniruotes.

Kiek mažiau veiksmingi esti fiziniai pratimai, skirti įkvėpimo ir iškvėpimo raumenims lavinti (diafragminis kvėpavimas, kvėpavimas pro sučiauptas lūpas, forsuoti iškvėpimai).

Pacientai fizinius pratimus turėtų atlikti aktyviai patys. Tačiau jei yra labai nusilpę, pratimai atliekami pasyviai (pvz., naudojami specialūs dviračiai, kurios galima pritaikyti gulintiems ligoniams, ar taikoma elektrinė raumenų stimuliacija).

Papildomai fizinių pratimų metu pro kaniulę ar katertį iš nešiojamų deguonies balionų skiriama deguonies tiek esant nuolatinei hipoksemijai, tiek atsirandančiai fizinio krūvio metu sergant lėtine obstrukcine plaučių liga padeda pasiekti didesnę krūvio intensyvumą. Per treniruotes reikia stebėti ligonio arterinį kraujo spaudimą, širdies susitraukimų dažnį.

Iš fizioterapijos procedūrų rekomenduojama tik elektrinė raumenų stimuliacija (diafragmos raumens, periferinių raumenų). Kitų aparatinių fizioterapijų priemonių efektyvumas ir nauda neįrodyta.

Jei paciento kūno svoris per mažas ar per didelis, turi būti užtikrinta tinkama mityba: skiriamas reikiamas maisto kalorijų kiekis, baltymų kokteilai (jei reikia). Diskutuojama dėl mažų dozių anabolinių steroidų skyrimo esant labai mažam KMI ir atvirkščiai – augimo hormono esant per dideliu svoriui.

Šiuo metu Lietuvoje vykdoma pulmonologinė reabilitacija skiriama į du etapus. Pirmo etapo reabilitacija taikoma pacientui gydantis stacionare ar ambulatoriškai, praėjus ar sumažėjus LOPL paūmėjimo požymiams. Tolesnė antro etapo reabilitacija vykdoma reabilitacijos įstaigoje – 20 lovadienių. Reabilitacijos programa grindžiama fizioterapijomis procedūromis bei kvėpavimo mankštomis, neskiriamas pakankamas fizinis krūvis raumenims, neteikiama pagalba norintiems mesti rūkyti. Tai pat pacientai mokomi, sprendžiamos psichosocialinės problemos.

PULMONOLOGINĖS REABILITACIJOS NAUDA

Pulmonologinė reabilitacija pagerina fizinio krūvio toleravimą, ištvėrmę, kvėpavimo ir kitų periferinių raumenų darbą, lėtinėmis plaučių ligomis sergančių ligonių gyvenimo kokybę, sumažina nerimą ir depresiją, susijusią su lėtinėmis plaučių ligomis, pagerina pacientų psichosocialinę adaptaciją, sumažina hospitalizavimo dažnumą ir ligoninėje praleistų dienų skaičių, pailgina pacientų gyvenimo trukmę, todėl naudinga ir ekonominiu požiūriu.

Dauguma klinikinių tyrimų, skirtų įrodyti pulmonologinės reabilitacijos efektyvumą, yra atliekama su LOPL pacientais. Klinikinių tyrimų duomenimis, pacientų, kuriems taikyta pulmonologinė reabilitacija, mirtingumas yra mažesnis: nuo 1 metų iki 18 mėn. mirtingumo rizika reabilitacijos grupėje buvo 7,8 proc. (23 pacientai iš 315

mirė), o kontrolinėje – 9,9 proc. (28 pacientai iš 283 mirė). JAV atliktas klinikinis tyrimas rodo, kad per šešerius metus po taikytos pulmonologinės reabilitacijos gyvenimo trukmė ilgesnė 11 proc.

Be abejo, apžvelgus literatūrą, pastebima, kad po pulmonologinės reabilitacijos smarkiai pagerėja LOPL ligonių gyvenimo kokybė. Klinikiniu tyrimu, kurio metu 24 pacientai iš 31, įtraukti į 6 savaičių stacionarinę reabilitaciją, nustatyta, kad gyvenimo kokybė ir fizinis pajėgumas buvo daug geresni dvi savaites po išrašymo iš ligoninės, o 11 pacientų iš 24 – šešis mėnesius. Gyvenimo kokybė pagerėjo iki 18 mėn. tęsiant reabilitaciją ambulatoriškai.

Australijoje atliktas šešerių metų tyrimas, kuriame tirti 78 pacientai, įtraukti į ambulatorinę reabilitaciją, rodo, kad pulmonologinė reabilitacija pagerina fizinio krūvio toleravimą, sumažina hospitalizavimo ir ligoninėje praleistų dienų skaičių. Nustatytas ryškus 6 minučių ėjimo mėginio rezultato pagerėjimas: 404,2 +/- 114,6 m iki 439,6 +/- 115,0 m. Be to, 46 proc. sumažėjo hospitalizavimo dažnumas (nuo 71 iki 38) dėl paūmėjusios lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ir 62 proc. – ligoninėje praleistų dienų skaičius (nuo 1131 iki 432 dienų).

Vokietijoje atliktas tyrimas su sergančiais sunkia LOPL taip pat įrodė, kad sumažėjo hospitalizavimo dažnumas, be to, mažiau reikėjo trumpai veikiančių beta 2 agonistų per dieną. 14-ai iš 26 pacientų buvo taikyta 18 mėnesių reabilitacija, ir, palyginti su kontroline grupe, reabilituoti ligoniai rečiau hospitalizuoti (3, palyginti su 14), vartojo mažiau trumpai veikiančių beta 2 agonistų per dieną (2,4, palyginti su 5,7 įpurškimais per dieną).

Kito tyrimo tikslas buvo įrodyti, kad, taikant medikamentinę gydymą ir pulmonologinę reabilitaciją kartu, galima greičiau pasiekti geresnį PaO₂, PaCO₂, pagerinti fizinę būklę, sumažinti dusulį nei gydant vien vaistais. Tirta 60 pacientų, kurie suskirstyti į tris grupes pagal obstrukcijos sunkumo laipsnį. Gydymas truko 21 dieną. Rezultatai rodo, kad visiems pacientams, kuriems buvo taikytas sudėtinis gydymas, pagerėjo PaO₂ ir PaCO₂ rodikliai, fizinio krūvio toleravimas pagal 6 minučių ėjimo mėginį, sumažėjo dusulys.

APIBENDRINIMAS

Straipsnyje apžvelgtos naujausios pulmonologinės reabilitacijos tendencijos ir gairės reabilituojant lėtine obstrukcine liga sergančius pacientus pasaulyje.

Pulmonologinė reabilitacija, taikoma lėtine obstrukcine plaučių liga sergantiems ligoniams, pagerina fizinio krūvio toleravimą, ištvėmę, kvėpavimo ir kitų periferinių raumenų darbą, gyvenimo kokybę, sumažina nerimą ir depresiją, susijusią su lėtinėmis plaučių ligomis, taip pat pagerina pacientų psichosocialinę adaptaciją, sumažina hospitalizavimo atvejų ir ligoninėje praleistų dienų skaičių, pailgina pacientų gyvenimą, todėl naudinga ir ekonominiu požiūriu.

Pulmonologinė reabilitacija rekomenduojama visiems ligoniams, sergantiems lėtine plaučių liga, apribojusia jų kasdienę veiklą. Daugiausia dėmesio skiriama kineziterapijai: kvėpavimo mankštoms bei pacientų treniravimui – periferinių bei kvėpavimo raumenų stiprinimui. LOPL ligoniams rekomenduojamos 2–6 mėnesių reabilitacijos programos, kurių pagrindas – fiziniai pratimai, atliekami po 2 valandas mažiausiai 3 kartus per savaitę. Kartu pacientai mokomi, suteikiama pagalba norintiems mesti rūkyti, kontroliuojamas svoris

ir keičiama mityba, taikoma ergoterapija bei psichosocialinės priemonės. Fizioterapijos procedūros (išskyrus elektrinę raumenų stimuliaciją) nėra efektyvios, todėl nerekomenduojamos.

Reabilitacija pasiektas būklės pagerėjimas ilgai nima mažėti. Tačiau kol kas nėra efektyvios programos, kuri padėtų išlaikyti reabilitacijos poveikį ilgesnį laiką. Todėl lėtinėmis plaučių ligomis sergančius pacientus reikėtų skatinti nuolat (bent 2 ar 3 kartus per savaitę) aktyviai mankštintis.

Šiuo metu Lietuvoje vykdoma pulmonologinė reabilitacija nėra efektyvi ir neduoda norimų rezultatų, nes jos laikas per trumpas, nėra bendros efektyviai veikiančios pulmonologinės reabilitacijos programos, neskiriamas fizinis krūvis treniruojamuoju režimu.

Vis dėlto netolimoje ateityje tikimasi teigiamų poslinkių formuojant naują pulmonologinės reabilitacijos programos strategiją bei jos vykdymą Lietuvoje, siekiant pagerinti lėtinėmis plaučių ligomis sergančių pacientų gyvenimo kokybę, palengvinti simptomus, skatinti fizinį ir emocinį aktyvumą, spręsti psichosocialines problemas.

PULMONARY REHABILITATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

DOVILĖ KRYŽIŪTĖ, JOLITA VEDRICKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD, pulmonary rehabilitation, body mass index (BMI), exercise training.

Summary. Since the last statements on pulmonary rehabilitation by the American Thoracic Society (ATS; 1999) and the European Respiratory Society (ERS; 1997), there have been numerous scientific advances both in our understanding of the systemic effects of chronic respiratory disease as well as the changes induced by the process of pulmonary rehabilitation. And the new document had been developed by an international committee and had been endorsed by both the ATS and the ERS in 2006.

Individuals with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) still comprise the largest proportion of those referred for pulmonary rehabilitation. Exercise intolerance is one of the main factors limiting participation in activities of daily living among individuals with COPD. The cardinal symptoms of chronic respiratory disease that limit exercise in most patients are dyspnea and/or fatigue, which may result from ventilatory constraints, pulmonary gas exchange abnormalities, peripheral muscle dysfunction, cardiac dysfunction, or any combination of the above. Exercise training, widely regarded as the cornerstone of pulmonary rehabilitation is the best available means of improving muscle function in COPD and (probably) other chronic respiratory diseases. Pulmonary rehabilitation programs involve patient assessment, exercise training, education, nutritional intervention, and psychosocial support.

LITERATŪRA

1. Y. Lacasse et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford.
2. Nici L., Donner C., Wouters E., Zuwallack R., Ambrosino N., Bourbeau J. et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2006; 173(12):1390-1413.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 12).

VIETINIŲ ANESTETIKŲ ŠALUTINIS POVEIKIS – ALERGIJA AR KITAS NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS

SANDRA RAGAIŠIENĖ, DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: vietinio poveikio anestetikas, alergija, nepageidaujamas poveikis.

Santrauka. Straipsnyje aptartas galimas vietinių anestetikų nepageidaujamas poveikis, kurį sunku atskirti nuo tikrosios alergijos. Vietinio anestetiko sukeltus simptomus reikėtų laikyti vaisto nepageidajamu toksiniu poveikiu. Kartu reikia įvertinti kitas galimas priežastis: paciento susijaudinimą, hiperventiliaciją, klajoklio nervo ir kraujagyslines reakcijas bei adrenalino, esančio kai kurių vietinių anestetikų tirpaluose, poveikį. Taip pat svarbu įsitikinti, ar pacientas nėra įsijautri- nęs lateksui. Tikrąsias alergines reakcijas anestetikai sukelia labai retai – jos tesudaro 1 proc. visų nepageidajamų šių vaistų reakcijų. Gydytojams svarbu atskirti tikrosios alergijos ir kito nepageidajamo poveikio simptomus ir skirti tinkamą gydymą. Pacientą, kuriam įtariama buvusi alerginė reakcija vietiniam anestetikui, reikėtų siųsti pas alergologą. Alergijai patvirtinti paprastai atliekami odos ir didėjančių dozių provokaciniai mėginiai. Straipsnyje pateiktos alerginių reakcijų į vietinius anestetikus gydymo rekomendacijos.

1 lentelė. AMINOAMIDŲ GRUPĖS VIETINIŲ ANESTETIKŲ TIRPALAI, REGISTRUOTI LIETUVOJE

Bendrinis pavadinimas	Pavadinimas rinkoje	Pagalbinės medžiagos
Lidokainas	<i>Lidokainas Sanitas 20 mg/ml inj.tirp.</i>	Na hidroksidas*
	<i>Lidokaina hidroklorids 2 proc.</i>	Na hidroksidas*
	<i>Xylonor 3 proc. noradrenaline</i>	Na hidroksidas* Noradrenalinas Na metabisulfitas#
Artikainas	<i>Ubistesin forte</i>	Na hidroksidas* Adrenalinas Na sulfitas#
Mepivakainas	<i>Mepivastesin 3 proc.</i>	
	<i>Scandonest 3 proc. plain</i>	
Bupivakainas	<i>Bupivacain 0,5 proc.</i>	
	<i>Mercaine Spinal 0,5 proc. Heavy</i>	

* Medžiaga reikalinga reikiamam tirpalo pH užtikrinti; # antioksidantas.

Vietiniai anestetikai yra vaistai, mažinantys neurono membranos laidumą natrio jonams, blokuojantys pirminį nervinį impulsą bei jo plitimą nervinėmis skaidulomis, ir taip sukeliantys vietinę nejautrą.

Pagal cheminę struktūrą vietiniai anestetikai skirstomi į aminoesterius ir aminoamidus. Be pagrindinės vaistinės medžiagos, vietinių anestetikų tirpaluose gali būti stabilizuojamųjų medžiagų, antioksidantų ir kitų papildomų medžiagų, pvz., adrenalino. Antioksidantai reikalingi preparatuose su adrenalinu, kadangi adrenalino stabilumui užtikrinti tokių tirpalų pH turi būti mažesnis. Tirpalų sudėtyje esantis adrenalinas prailgina vietinių anestetikų veikimo trukmę – sukelia vazokonstrikciją ir sumažina absorbciją į sisteminę kraujotaką. Lietuvoje registruoti vietinių anestetikų tirpalai ir galimos jų pagalbinės medžiagos pateikiamos 1 lentelėje.

2001 m. „Pharmacotherapy“ nuorodose išvardytų dažniausiai vartojamų esterių ir amidų grupės vietinių anestetikų tirpalų sudėtyje dar buvo nurodoma galima pagalbinė medžiaga metilparabenas. Jos pastaruoju metu dėl dažnėjančių nepageidajamų reakcijų atsisakoma.

KAIP ATSKIRTI ALERGIJĄ NUO KITO VAISTO NEPAGEIDAUJAMO POVEIKIO

Pirmą kartą vietinių anestetikų sukelta alerginė reakcija literatūroje aprašyta 1920 m. W. H. Mook aprašė stomatologui pasireiškusį kontaktinį dermatitą. Gydytojas pacientų nejautrai sukelti naudodavo apotesiną

2 lentelė. DAŽNIAUSI VIETINIŲ ANESTETIKŲ NEPAGEIDAUJAMO/TOKSINIO POVEIKIO SIMPTOMAI

Vietinis	Sisteminis			
	CNS	Širdies ir kraujagyslių sistemos	Imuninės sistemos	Kiti
Parestezijos, kurios gali būti ir negrįžtamos	Pirmieji simptomai: - galvos svaigimas - regos ar klausos sutrikimai (sunku fokusuoti žvilgsnį, spengimas ausyse) - dezorientacija - mieguistumas	Tiesiogiai: - miokardo slopinimas - neigiamas inotropinis poveikis - kardiotoksinis poveikis - nėštumo metu	I tipo alerginės reakcijos: - dilgėlinė - rinorėja - angioedema - dusulys - tachikardija ir hipotenzija - anafilaksinis šokas	Methemoglobinemija: - cianozė - pilka odos spalva - tachipnėja - krūvio netoleravimas ir nuovargis - galvos svaigimas ir alpimas
Užtrukusi nejautra	Kiti simptomai (susiję su didesne vaisto doze): - raumenų trūkčiojimai - traukuliai - sąmonės praradimas - kvėpavimo slopinimas ir sustojimas - širdies ir kraujagyslių sistemos nepakankamumas	Periferinis poveikis: - mažos dozės sukelia kraujagyslių spazmą - didelės dozės – vazodilataciją ir hipotenziją	IV tipo alerginės reakcijos: - niežintis išbėrimas, gali būti su pūslėmis, injekcijos vietoje (kontaktinis dermatitas)	
		Simptomai: - krūtinės skausmas - oro stygius - dažnas širdies plakimas - galvos svaigimas - kraujospūdžio mažėjimas - alpimas		

(aminoesterių grupės vaistą). Jau nuo pat esterių pasirodymo vaistų rinkoje literatūroje kartas nuo karto buvo aprašomi nauji alerginių reakcijų į vietinius anestetikus atvejai. Vis dėlto alergija nesudaro net 1 proc. visų šių vaistų sukeliama šalutinių reakcijų. Taigi kyla klausimas, kodėl pacientai patys taip dažnai nurodo buvusią „alergiją anestetikams“?

Vietiniai anestetikai yra vieni iš dažniausiai skiriamų vaistų. Be jų šiuo metu neapsieinama stomatologinių, minimalių invazinių diagnostinių, chirurginių procedūrų metu. Apskaičiuota, kad odontologas vidutiniškai per metus suleidžia 1500–2000 vietinių anestetikų injekcijų. Apie 6 proc. pacientų nepaaiškinamai bijo adatų. Adrenalino turinčių tirpalų injekcijos į kraujagyslingą burnos gleivinės audinį dažnai pagreitina širdies plakimą. Tokį poveikį pacientai, o neretai ir gydytojai palaiko nepageidaujama alergine reakcija į vaistą. Lygiai taip pat ir kitoks nepageidaujamas poveikis, kuris pasitaiko labai dažnai, priskiriamas alerginėms reakcijoms.

Iš tiesų vietinių anestetikų sukeltos reakcijos galėtų būti skirstomos į:

- nepageidaujamą/toksinį vaisto poveikį;
- imuninę reakciją į vaistą – alergiją;
- organizmo reakciją į stresą, sukeliama procedūros.

Nepageidaujamas/toksinis vaisto poveikis

Nepageidaujama/toksinė vaisto poveikį dažniausiai lemia per didelė vietinio anestetiko koncentracija kraujyje. Tai įvyksta atsitiktinai suleidus tirpalo į kraujagyslę ar į kraujagyslingą audinį, skyrus didelę vaisto dozę bei dėl sutrikusio vaisto pašalinimo iš organizmo (inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumas).

Toksinis poveikis dažnesnis pacientams, kuriems yra respiracinė acidozė, širdies laidumo sutrikimų ar kitų širdies ligų. Vietinių anestetikų toksinio poveikio rizika didesnė nėščiosioms, vaikams bei senyviems pacientams, hipoksijos sąlygomis. Po vietinio anestetiko skyrimo atsiradusius simptomus visada pirmiausia reikėtų vertinti kaip toksinį vaisto poveikį.

Vietinių anestetikų toksinis poveikis gali būti vietinis ir sisteminis. Dažniausi simptomai esant nepageidaujamam/toksiniam poveikiui pateikiami 2 lentelėje.

Įprastas vietinių anestetikų vietinis poveikis yra nutirpimas ir parestезija, tačiau didelės vaisto dozės gali sukelti negrįžtamą laidumo sutrikimą. Taip pat galimas periferinis neurotoksinis poveikis – išnykusios jutimų ir motorinės funkcijos ilgai nesugrįžta.

Sisteminis nepageidaujamas vietinių anestetikų poveikis pirmiausia pasireiškia CNS bei širdies ir kraujagyslių sistemos simptomais. Pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių ligomis, dėl vaisto tiesioginio slopinančio poveikio miokardui ir sukeltos bradikardijos gali progresuoti širdies ir kraujagyslių nepakankamumas.

Kai kuriems anestetikams būdingas specifinis nepageidaujamas poveikis, pvz., benzokainui, labai retais atvejais ir lidokainui bei prilokainui – methemoglobinemija. Pacientas gali nieko nejusti, jei susidaręs methemoglobino kiekis yra mažas (1–3 proc.), tačiau didesnė jo koncentracija (10–40 proc.) sukelia simptomus (nurodyti 2 lentelėje).

Nepageidaujamų reakcijų riziką didina susijaudinimas, hiperventiliacija, nervo klajoklio ir kraujagyslinės reakcijos. Tik pavieniais atvejais (< 1 proc.) vietinis anestetikas gali sąlygoti intensyvesnę imunoglobulino E

3 lentelė. MAŽIAUSIOS VIETINIŲ ANESTETIKŲ TOKSINĖS DOZĖS

Vaistas	Mažiausia toksinė dozė (mg/kg)
Prokainas	19,2
Tetrakainas	2,5
Chloroprokainas	22,8
Lidokainas	6,4
Mepivakainas	9,8
Bupivakainas	1,6
Etidokainas	3,4

4 lentelė. LIETUVOJE REGISTRUOTI VIETINIAI ANESTETIKAI, SKIRTI ODOS IR GLEIVINIŲ NEJAUTRAI SUKELTI

Bendrinis pavadinimas	Pavadinimas rinkoje	Paskirtis
Benzokainas (aminoesteris)	<i>Menovazin</i>	Odos tirpalas
Lidokainas (aminoamidas)	<i>Lidocain 10 proc. spray</i>	Purškalas odos ir gleivinių nejautrai sukelti
	<i>Procto-Glyveno</i>	Tiesiosios žarnos kremas/žvakutės
	<i>Otipax</i>	Ausų lašai
	<i>Lidoposterin</i>	Tepalas nejautrai sukelti
	<i>Alvogyl</i>	Dantenų pasta
	<i>Cathejell L</i>	Šlapiplės gelis
	<i>Caustinerf</i>	Stomatologinė pasta

(IgE) gamybą – alerginę reakciją į vaistą. 3 lentelėje pateikiamos mažiausios vietinių anestetikų dozės, kurios gali sukelti nepageidaujamą toksinį poveikį.

VIETINIAI ANESTETIKAI, SKIRIAMSI GLEIVINIŲ IR ODOS NEJAUTRAI SUKELTI

Vaistų rinkoje yra nemažai vietinių anestetikų preparatų, skirtų gleivinių nejautrai sukelti. Šių vaistų (pvz.: tetrakaino, benzokaino, lidokaino) nepageidaujamas poveikis dažniausiai atsiranda dėl susidariusios per didelės koncentracijos kraujo plazmoje, kai skiriama per daug vaisto. Viena iš priežasčių – vaisto patenka ant nubrozdytos ar kitaip sužalotos gleivinės. Tokiais atvejais pacientas gali jausti deginimą ar dilgčiojimą vaisto veikimo vietoje. Burnos gleivinės nejautrai sukelti skiriamas lidokainas gali sąlygoti sisteminės toksinės reakcijas, ypač vaikams, kai vaisto ant gleivinės purškama kelis kartus. Sisteminės toksinės reakcijos pasireiškia CNS ir širdies bei kraujagyslių sistemos pažeidimais (pradžioje traukuliais, vėliau kvėpavimo sutrikimais, bradikardija, aritmijomis, hipotenzija, širdies ir kraujagyslių nepakankamumu, širdies sustojimu). Tirpalai su adrenalinu gali sukelti CNS stimuliuojantį poveikį, hipertenziją, tachikardiją ir miokardo išemiją. Specifiškesnis vietinių anestetikų poveikis gleivinėms – ryklės reflekso slopinimas. 4 lentelėje nurodyti šios grupės preparatai, registruoti Lietuvoje.

ALERGIJA VIETINIAMS ANESTETIKAMS

Kaip minėta, tikrosios alerginės reakcijos į vietinius anestetikus tesudaro 1 proc. visų nepageidaujamų šios grupės vaistų reakcijų. Manoma, kad alergines reakcijas lemia skilimo produktas, kuris atsiranda serumo pseudocholesterazei skaldant aminoesterius, – paraaminobenzoinė rūgštis (PABA). PABA pasižymi dideliu antigeniškumu ir sukelia humoralinį imuninį atsaką – antikūnų gamybą.

Alergija vietinių anestetikų tirpalams galima dėl šių priežasčių:

1. Alerginė reakcija į veikliąją medžiagą – aminoesterį ar aminoamidą.

Vietiniai anestetikai yra mažos organinės molekulės (mažiau nei 300 daltonų), todėl jos per mažos, kad galėtų būti antigeniškos, tačiau organizme prisijungusios audinių ar plazmos baltymus gali tapti haptenais.

Aminoesteriai yra PABA derivatai, dėl to galimos ūminės alerginės reakcijos. Alerginių reakcijų į aminoamidus dažnumas yra daug mažesnis, kadangi jų apykaitos metu PABA nesigamina. Itin reti atvejai, kai pacientas yra alergiškas ir aminoesteriams, ir aminoamidams.

Benzokaino turi daugelis losjonų nuo saulės ir tepalų, skirtų hemoroidams mazgams gydyti. Nustatyta, kad iki 5 proc. žmonių odos reakcija gali būti teigiama dėl šių produktų naudojimo.

2. Alergija tirpalo stabilizuojamosioms medžiagoms ir antioksidantams.

Vietinių anestetikų tirpalų sudėtyje gali būti metilparabeno, sulfitų (Na bisulfito, metabisulfito). Stabilizuojamosios medžiagos metilparabeno struktūra panaši į PABA, todėl ji gali sąlygoti alerginę reakciją, kuri yra labai reta aminoamidų grupės vaistams. Metilparabeno neturi mepivakaino tirpalai, todėl šiuo atveju juos skirti saugiausia. Dauguma pacientų dar prieš pirmą vaisto injekciją susiduria su parabenų junginiais. Metilparabenų ir propilparabenų yra daugelio losjonų, kosmetikos priemonių sudėtyje, taip pat purškiami ant maisto produktų, kad prailgėtų jų tinkamumo laikas. Pastebėta, kad apie 5 proc. pacientų būna teigiama odos reakcija į sulfonamidus. Sulfonamidai yra struktūriniai PABA analogai. Šios medžiagos taip pat plačiai naudojamos ne tik vietinių anestetikų gamyboje. Sulfitų antioksidantų dedama į vyną ir maistą, prailgina šių maisto produktų tinkamumo vartoti laiką. Antioksidantų dedama į vietinių anestetikų tirpalus su adrenalinu ar levonordefrinu.

3. Alergija lateksui.

Atsiradus reakcijai po vietinio anestetiko injekcijos, visada reikėtų patikrinti dėl alergijos lateksui, kadangi dėl dažno kontakto su lateksinėmis pirštinėmis stomatologijos ir kitų medicininių procedūrų metu, pacientas gali būti įsijautrinęs lateksui.

Alergija vienai iš vietinių anestetikų tirpalų sudedamajai medžiagai – adrenalinui – negalima. Tačiau adrenalinas gali sukelti tokius simptomus:

- dažną širdies plakimą;
- nekontroliuojamą drebulį;

- šalto prakaito pylimą;
- dažną kvėpavimą ir dėl to galvos svaigimą, dilgčiojimą rankų ir kojų pirštuose ir lūpose.

Mažai tikėtina, kad tirpalų sudėtyje esantis adrenalinas sukels tokius simptomus, kadangi jo kiekis preparate daug mažesnis nei tas, kurį išskiria organizmas stresinės situacijos (procedūros) metu. Vis dėlto, atsitiktinai suleidus vaisto į kraujagyslę, gali pradėti labai dažnai plakti širdis, todėl, prieš leidžiant vietinius anestetikus su adrenalinu, labai svarbu pacientą perspėti apie galimą širdies veiklos padažnėjimą, kuris yra nepavojingas.

Alerginė reakcija į vietinį anestetiką gali būti dviejų tipų (pagal *Gell ir Coombs* klasifikaciją). I tipo alerginė reakcija pasireiškia dėl specifinio antigeno – anestetiko (dažniausiai kaip hapteno) ar tirpale esančios pagalbinės medžiagos. Šios reakcijos metu didėja IgE gamyba, stimuliuojami mastocitai, į audinius gausiai išsiskiria bioaminų, dėl to pasireiškia būdingi simptomai. Alergijos simptomai paprastai prasideda per kelias minutes.

IV tipo reakcijos yra lėto tipo, nesusijusios su IgE gamyba ir bioaminų išskyrimu. Reakcija pasireiškia injekcijos vietoje po paros ar vėliau.

Dažniausia šių alerginių reakcijų klinikinė išraiška matyt 5 lentelėje.

Ką reikėtų žinoti gydytojui, jei pacientas pamini prieš keletą metų buvusią reakciją į anestetikus. Anksčiau didžioji dalis anestetikų buvo esterių grupės, todėl alerginių reakcijų, nors ir retai, bet pasitaikydavo. Anksčiau gamintų anestetikų šiuo metu rinkoje nebėra. Dažnai vartotas novokainas buvo esterių grupės. Pastaruoju metu esterių grupės vietiniai anestetikai skiriami odontologijoje kaip skausmą malšinantis tirpalai ir geliai (benzokainas). Kadangi jų nepatenka į kraujotaką, ir pavojingų reakcijų paprastai nepasitaiko. Kita pagalbinė tirpalo medžiaga, kurios irgi atsisakoma, yra metilparabenas (vietinių anestetikų preparatuose, kuriuos šiuo metu naudoja odontologai, jos nėra). Šių medžiagų, kaip minėta, yra vaistuose, kosmetikos priemonėse ir maisto produktuose, todėl jų sukeliama alerginių reakcijų padaugėjo.

ALERGIJOS VIETINIAMS ANESTETIKAMS TYRIMAI

Viena iš pagrindinių kontraindikacijų skirti vietinį anestetiką – nustatyta alergija preparatui. Įtarus buvusią alerginę reakciją, būtina pacientą siųsti alergologo konsultacijos.

Literatūroje teigiama, kad nėra nė vieno 100 proc. patikimo tyrimo alergijai vietiniam anestetikui diagnozuoti. Alergologų susitarimuose nurodoma, kad aukštinis standartas yra alerginiai odos dūrio (AODM) ir įodiniai mėginiai. 6 lentelėje nurodyti galimi tyrimai diagnozuoti alergiją vietiniam anestetikui.

AODM gali būti atliekamas ne anksčiau kaip praėjus 6 savaitėms po buvusios reakcijos. Jei tyrimas atliekamas anksčiau, didesnė klaidingai neigiamo rezultato tikimybė. Tokiu atveju vertinami tik teigiami rezultatai.

5 lentelė. ALERGINIŲ REAKCIJŲ Į VIETINIUS ANESTETIKUS TIPAI IR DAŽNIAUSIA KLINIKINĖ IŠRAIŠKA

Alerginės reakcijos tipas	Klinikinė išraiška
I tipas	Dilgėlinė, rinorėja, angioedema, dusulys, tachikardija, hipotenzija, anafilaksinis šokas
IV tipas	Kontaktinis dermatitas. Injekcijos vietoje atsiranda niežintis išbėrimas, gali būti su pūslelėmis

6 lentelė. PAGRINDINIAI TYRIMAI ALERGIJAI VIETINIAM ANESTETIKUI NUSTATYTI (PAGAL JOINT COUNCIL OF ALLERGY, ASTHMA, AND IMMUNOLOGY (JCAAI) REKOMENDACIJAS)

<i>In vivo</i>	Alerginis odos dūrio mėginys
	Įodinis mėginys didėjančiomis preparato dozėmis
	Odos aplikacinis mėginys
	Provokacinis mėginys
<i>In vitro</i>	Limfocitų transformacijos mėginys
	Leukocitų histamino išskyrimo mėginys
	Specifiniai IgE lateksui (diferencinei diagnozei)

Mėginys turi būti atliktas su vietiniu anestetiku, kurio tirpale nėra stabilizatorių (metilparabeno). AODM atliekamas su neskiestu tirpalu. Labai svarbu mėginį atlikti su vietiniu anestetiku, kurio tirpalo sudėtyje nėra adrenalino, kadangi galimos klaidingai neigiamos reakcijos. Kaip ir kitų įprastų mėginių atveju, būtina atlikti neigiamos (su skiedikliu) ir teigiamos kontrolės (su histamino tirpalu) tyrimus. Teigiama AODM reakcija vertinama, kai po 20 minučių atsiranda papulė, kurios skersmuo yra 3 mm ir didesnis nei neigiamos kontrolės ir toks pat ar didesnis nei pusė teigiamos kontrolės papulės skersmens. Jei šie mėginiai neigiami, atliekamas įodinis mėginys.

Įodinis mėginys yra 100 kartų jautresnis nei AODM. Jis pradedamas vietinio anestetiko tirpalu, praskiestu santykiu 1:1000 (skiedžiama fiziologiniu tirpalu, kuriame yra 5 proc. fenolio). Esant neigiamai reakcijai, toliau kas 20 minučių švirkščiami 0,03–0,05 ml 10 kartų mažiau praskiesto tirpalo. Mažiausias įodinių tirpalų skiedimo santykis – 1:10. Įodiniai mėginiai su grynu tirpalu neatliekami dėl galimų klaidingai teigiamų rezultatų. Teigiama įodinio mėginio reakcija vertinama, kai po 20 minučių atsiranda 8 mm ar didesnė papulė, kuri yra bent dvigubai didesnė nei odos pakilimas dėl injekcijos.

Pacientui svarbu atlikti tyrimus dėl galimo įsijautrinimo lateksui. Standartiškai atliekami AODM su paruoštais komerciniais ekstraktais. Galima iširti specifinius IgE lateksui.

Provokacinis mėginys (anestetikams ar lateksui) atliekamas tik tuo atveju, kai AODM ir įodinis mėginiai yra neigiami. Provokacinių mėginių metu gydytojo prižiūrimam pacientui suleidžiamas toks kiekis vaisto kaip per minimalias procedūras. Atliekant mėginį su vietiniu anestetiku, skiriama 0,5–1,0 ml neskiesto tirpalo, kurio sudėtyje nėra adrenalino. Pacientas dėl anafilaksinės reakcijos stebimas 30 minučių. Jei tyrimo

Kortikosteroidai		
Adrenalinai		
Antihistamininiai vaistai		
Lengva reakcija	Vidutinio sunkumo reakcija	Sunki reakcija

Pav. GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI PAGAL ALERGINĖS REAKCIJOS SUNKUMĄ

metu jokių reakcijų nėra, galima teigti, jog ši vaistą pacientui skirti saugu. Atliekant provokacinį mėginį lateksui, pacientui 15 minučių užmaunama lateksinė pirštinė. Mėginys yra neigiamas, jei per 30 minučių toje vietoje neatsiranda dilgėlinės pobūdžio išbėrimo.

Jei pacientui reakcija į vaistą injekcijos vietoje išryškėja po kelių valandų ar dienų, galima įtarti kontaktinį dermatitą. Tokiu atveju įsijautrinimas anestetikui patvirtinamas odos aplikaciniu mėginiu. Galima naudoti standartinę TRUE testą, kurio sudėtyje yra kelių anestetikų mišinys. Mišinys vadinamas „Caine Mix“, į jį įeina vienas aminoamidų ir du aminoesterių grupės anestetikai.

Leukocitų histamino mėginį rekomenduojama atlikti pacientams, kuriems anksčiau įtariamas alergenų nebuvimas. Šis tyrimas yra papildomas greta AODM. *In vitro* mėginiai nepatvirtina alerginės reakcijos dėl susidariusių haptenuų. RAST tyrimas specifiniams IgE vietiniams anestetikams neatliekamas. *In vitro* tyrimai rekomenduojami pacientams, kuriems buvusi sunki anafilaksinė reakcija.

GYDYMAS BEI TINKAMO VIETINIO ANESTETIKO PARINKIMAS

Įtarus bet kokį nepageidaujamą vaistą poveikį, pirmiausia svarbu užtikrinti paciento gyvybines funkcijas, laiku pradėti simptominių gydymą ir užkurti kelių reakcijos progresavimui bei įvertinti kitus galimus priežastinius veiksnius.

Vietinio anestetiko sukeltos alerginės reakcijos gydymas priklauso nuo jos sunkumo (pav.).

Lengvai alerginei reakcijai slopinti skiriama klemastino 2 mg į vieną ar gerti (suaugusiesiems) 0,025 mg/kg (vaikams). Vidutinio sunkumo reakcijos atveju papildomai skiriama adrenalino s/c (1:1000). Kortikosteroidai (125 mg metilprednizolono į v. ar 60 mg prednizolono gerti) būtini sunkios reakcijos (pvz.: kvėpavimo sutrikimai, hipotenzija) atveju.

Dėl nepageidaujamo/toksinio vaisto poveikio atsiradusių sutrikimų gydymas taip pat nėra specifinis. Iki šio nėra visuotinai priimtų CNS pažeidimų simptominių gydymo rekomendacijų. Paprastai traukuliams slopinti skiriama benzodiazepinų ir barbitūratų. Tokiu atveju griežtai draudžiama skirti fenitoino, kadangi jis veikia per tuos pačius natrio kanalus ir gali stiprinti toksinį vietinio anestetiko poveikį. Sumažėjęs arterinis kraujo spaudimas reguliuojamas skysčių infuzijomis į veną ir vazokonstriktoriais.

Jei įtariama alergija kuriam nors vietiniam anestetikui, bet nėra galimybės jos patvirtinti tyrimais, pakartotinės nejaunos atveju reikėtų rinktis preparatą, kurio

molekulinė struktūra kitokia. Pavyzdžiui, lidokainas savo struktūra panašiausias į prilokainą ir etidokainą, o mepivakainas į bupivakainą. Unikali molekulinės struktūros yra tik artikainas. Atliekant odontologines procedūras, prieš vietinio anestetiko injekciją gleivinės nejaunrai reikėtų naudoti lidokaino tirpalą. Netinka benzokainas, nes jis gali didinti alerginės reakcijos riziką.

Vietinių anestetikų parinkimas kitos procedūros metu

Jei pacientui nustatyta alergija:

- aminoesterių grupės vietiniam anestetikui, skirkite aminoamidų grupės preparatą;
- aminoamidų grupės vietiniam anestetikui, skirkite aminoesterių grupės preparatą;
- metilparabenui ar/ir aminoesteriams ir aminoamidams kartu, skirkite metilparabeno neturintį tirpalą;
- antioksidantams ar sulfitam, pasitikslinkite tirpalo sudedamąsias dalis.

SIDE EFFECTS OF LOCAL ANESTHETICS - ALLERGY OR OTHER UNDESIRABLE EFFECTS

SANDRA RAGAIŠIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: local anesthetic, allergy, undesirable, effect.

Summary. The article reviews the possible undesirable effects of local and topically applied anesthetics, which can not be easily distinguished from true allergic reaction. After the administration of local anesthetic agents, new symptoms should be considered as a possible signs of drug adverse effect - toxicity. Adverse effects are usually caused by high plasma concentrations of the local anesthetic. Other causes and triggering factors should also be considered, such as anxiety, hyperventilation, vaso-vagal reactions, as well as reactions to epinephrine, which is frequently added to local anesthetic solutions. Because of common use of latex gloves during the medical procedures, the possibility of latex allergy should always be excluded. Hypersensitivity reactions to local anesthetics are extremely rare, they occur in less than 1 proc. of all reactions. True allergic reaction is usually due to preservative or antioxidant used in the local anesthetic solutions. Recognizing signs and symptoms of an allergy and other adverse effects to local anesthetics and administering emergency care in relation to the severity of the reaction are essential. The patient experienced adverse effect to local anesthetic should be referred to an allergist to elucidate a suspected allergy to used drug. Skin testing and incremental dose challenges can be performed if future local anesthesia is necessary. Recommendations concerning appropriate use of local anesthetics and alternative therapies in patients with documented local anesthetic allergies are given.

LITERATŪRA

1. Zamanian RT, Su M, Kapitanyan R, Olsson JK. Toxicity, local anesthetics. *Emedicine, toxicology.* updated March 2008.
2. McLeod IK, Gallagher III DJ, Revis Jr DR, Seagle MB. Local Anesthetics. *Emedicine, Pharmacology.* updated July 2008.
3. Phillips JF, Yates AB, Deshazo RD. Approach to patients with suspected hypersensitivity to local anesthetics. *Am J Med Sci.* Sep 2007;334(3):190-6.
4. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, Aberer W, Ring J, Pichler WJ, Demoly P. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2005;15(2):91-101.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 9).

IMUNOSUPRESINIS GYDYMAS PO PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJOS

EDITA GASIŪNIENĖ¹, VALDAS ŠARAUSKAS², DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ¹

¹ KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

² KMU PATOLOGINĖS ANATOMIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: indukcinė imunosupresija, palaikomoji imunosupresija, atmetimo reakcijos, plaučių transplantacija.

Santrauka. Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos duomenimis, 2000–2006 metais indukcinė imunosupresija buvo taikyta 54 proc. pacientų po plaučių transplantacijos. Indukcinei imunosupresijai naudoti šie imunosupresiniai vaistai: polikloniniai antikūnai, IL-2 antagonistai, monokloniniai antikūnai. Palaikomajai imunosupresijai skiriamas trijų vaistų derinys, į kurį įeina kalcineurino inhibitorius, antiproliferacinis vaistas ir gliukokortikosteroidas. Gydant persistuojančią ūminę atmetimo reakciją pirmiausia ciklosporinas A pakeičiamas takrolimusu. Gydant lėtinę atmetimo reakciją modifikuojama palaikomoji imunosupresija, imunosupresinis gydymas papildomas kitų grupių vaistais, skiriama imuninę sistemą moduliuojanti terapija (limfmazgių švitinimas, fotoferezė).

Per pastaruosius 20 metų plaučių transplantacija tapo gyvybę gelbstintis gydymas pacientams, sergantiems paskutinių stadijų plaučių ligomis. Jei transplantacija sėkminga, atsitaiso plaučių funkcija, labai pagerėja šių sunkiai sergančių pacientų gyvenimo kokybė. Deja, vėlyvieji plaučių transplantacijos rezultatai nėra tokie džiuginantys. Penkerių metų išgyvenamumas po plaučių transplantacijos siekia 50 proc. Dvi pagrindinės priežastys, lemiančios mirtį po plaučių transplantacijos, – tai obliteracinis bronchiolitas, kuris, manoma, yra alotransplantato bronchų ar bronchiolių lėtinio atmetimo išraiška, bei infekcija. Abi komplikacijos yra nepakankamos imunosupresijos ženklas, todėl norint pagerinti vėlyvuosius plaučių transplantacijos rezultatus labai svarbu optimizuoti imunosupresinį gydymą.

Esminis dalykas, padėjęs pagerinti vėlyvuosius plaučių transplantacijos rezultatus, buvo ciklosporino A sukūrimas. Iki tol, plaučių transplantacijos baigdavosi nesėkmingai, nes imunitetui slopinti vartotos didelės steroidų dozės kartu su azatioprinu – toks gydymas sukeldavo anastomozės problemas ir buvo nepakankamas kontroliuoti ūmines atmetimo reakcijas.

INDUKCINĖ IMUNOSUPRESIJA

Indukcinės imunosupresijos tikslas – išvengti ūminių atmetimo reakcijų per pirmąsias keletą savaičių po plaučių transplantacijos, t. y. tada, kai jų dažnumas pats didžiausias

[1]. Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos duomenimis, 2000–2006 metais indukcinė imunoterapija buvo taikyta 54 proc. pacientų, kuriems transplantuoti plaučiai. Indukcinei imunosupresijai buvo vartojami šie imunosupresiniai vaistai: polikloniniai antikūnai (ATG), IL-2 antagonistai (baziliksimumabas, daklizumabas), o nuo 2003 metų pradėtas vartoti monokloniniai antikūnai (alemtuzumabas). Imunosupresiniai vaistai, jų veikimo mechanizmai ir šalutinis poveikis pateikti 1 lentelėje.

Polikloniniai antitimocitiniai antikūnai. Antitimocitinis globulinas (ATG) – preparatas, gaunamas iš triušių arba arklių imunizuotų žmogaus užkrūčio liaukos ląstelių ar limfocitais. Vėliau atskiriamai bei išgryninami antikūnai prieš žmogaus ląsteles. Šie antikūnai „puola“ daugybę membranos antigenų, kai kurie iš jų būna išskirtinai ant T limfocitų (CD3, CD4, CD8), o kai kurių randama ant daugelio cirkuliuojančių ląstelių (adhezijos molekulės CD11b, CD18) [2]. Pradėjus gydyti, greitai pasireiškia gili leukopenija, todėl reikia nuolat stebėti limfocitų koncentraciją kraujyje, o dėl to padidėja indukcinės imunoterapijos kaštai, bet taip pavyksta išvengti per didelės imunosupresijos bei hematologinių komplikacijų [3, 4].

Interleukino-2 receptorių monokloniniai antagonistai (baziliksimumabas, daklizumabas). Pagrindinis skirtumas tarp monokloninių bei polikloninių antikūnų yra tas, kad monokloniniai antikūnai prieš IL-2 receptorių blokuoja tik suaktyvėjusias T ląsteles, o polikloniniai – ir suak-

1 lentelė. IMUNOSUPRESINIAI VAISTAI, JŲ VEIKIMO MECHANIZMAS, ŠALUTINIS POVEIKIS

Vaistų grupė	Vaisto pavadinimas	Veikimo mechanizmas	Šalutinis vaisto poveikis
Polikloniniai antikūnai (antilimfocitų antikūniai)	ATG	Fiksuoja antigenus ant limfoidinių ląstelių; mažina cirkuliuojančių limfocitų skaičių	Citokinus atpalaiduojantis sindromas; leukocitopenija, trombocitopenija
Monokloniniai antikūnai (antilimfocitų antikūniai)	OKT3	Fiksuoja CD3, esančius ant T-limfocitų; mažina cirkuliuojančių limfocitų skaičių	Citokinus atpalaiduojantis sindromas; prokoaguliacinis poveikis
	Alemtuzumabas	Fiksuoja CD52 ant B ir T limfocitų paviršiaus, mažina cirkuliuojančių limfocitų skaičių	Limfocitopenija, trombocitopenija, hipotenzija
IL-2 receptorių antagonistai	Daklizumabas	Sujungia IL-2 receptorių alfa grandinę; blokuoja IL-2 sukeltą proliferaciją	Dispepsijos reiškiniai, infekcinės komplikacijos
	Baziliksimumabas	Sujungia IL-2 receptorių alfa grandinę; blokuoja IL-2 sukeltą proliferaciją	Šlapimo takų bei kitos infekcijos, hipertenzija, anemija
Kalcineurino inhibitoriai	Ciklosporinas A	Sujungia ciklofiliną, slopina kalcineuriną; slopina citokinų genų transkripciją	Nefrotoksiškumas, hipertenzija, hipercholesterolemija, hipertrichozė, dantenu hipertrofija
	Takrolimas	Sujungia FKBP-12; slopina kalcineuriną; slopina citokinų genų transkripciją	Nefrotoksiškumas, hipertenzija, cukrinis diabetas, neurotoksiškumas, alopecija
Antiproliferaciniai vaistai	Azatioprinas	Slopina purinų biosintezę ir limfocitų proliferaciją	Leukocitopenija
	Mikofenolato mofetilis	Slopina purinų biosintezę ir limfocitų proliferaciją	Leukocitopenija, viduriavimas
	Sirolimas/everolimas	Sujungia FKBP-12; slopina citokinų bei augimo faktoriaus proliferacinį poveikį	Hiperlipemija, trombocitopenija, artralgija

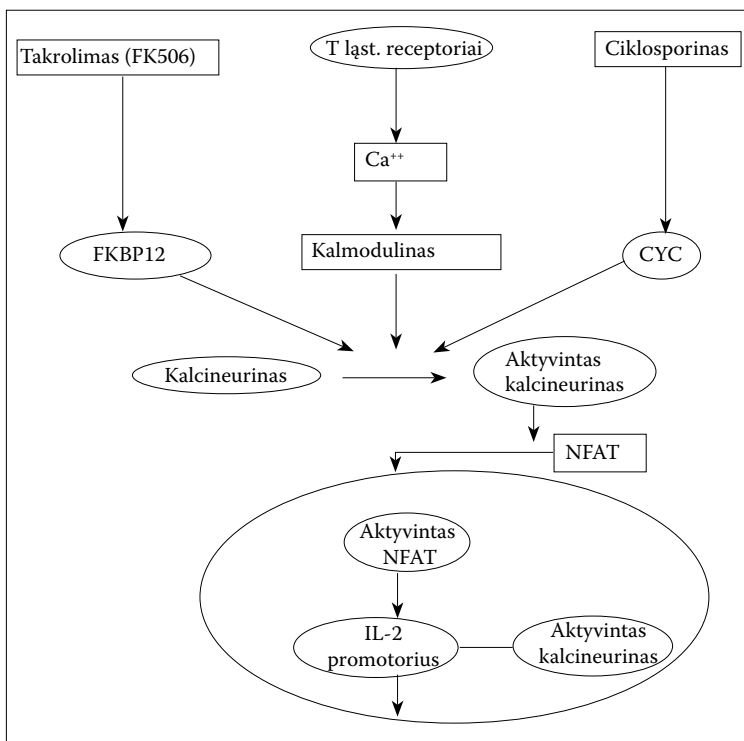
tyvėjusias, ir nesuaktyvėjusias. Brock ir kolegų [5] vykdytame 4 metų trukmės perspektyviajame tyrime, į kurį buvo įtraukti 87 pacientai po plaučių transplantacijos, tiriamieji buvo išskirstyti į tris indukcinės imunoterapijos grupes: pirmieji gavo OKT3, antrieji – ATG, o tretieji – daklizumabo. Per dvejus metus statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių vertinant ūminių plaučių atmetimo

reakcijų dažnumą ir obliteracinio bronchiolito sindromo (OBS) pasireiškimą nebuvo. Pacientams, gavusiems OKT3, statistiškai reikšmingai dažniau nustatytos infekcijos (daugiausia bakterinės), šis skirtumas išryškėjo praėjus dviem mėnesiams po plaučių transplantacijos. Garrity su kolegomis [6] retrospektyviai lygino ūminių plaučių atmetimo reakcijų pasireiškimo dažnumą 27 pacientų grupėje, kuriems indukcinė imunosupresijai skirta daklizumabo, su 34 pacientų grupe, kurie gavo takrolimo, azatioprino, steroidų. Per šešių mėnesių laikotarpį ūminė atmetimo reakcija tiriamojame grupėje pasireiškė 18 proc. pacientų, kontrolinėje grupėje – 48 proc. Didesnio infekcijos dažnumo nenustatyta.

PALAIKOMOJI IMUNOSUPRESIJA

Palaikomosios imunosupresijos tikslas – apsaugoti nuo ūminės bei lėtinės plaučių atmetimo reakcijos. Palaikomajai imunosupresijai skiriami kalcineurino inhibitorius, antiproliferacinis vaistas ir gliukokortikosteroidas – trimis vaistais gydomi dauguma pacientų po plaučių transplantacijos [7]. Remiantis Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos 2004–2007 metų duomenimis, pagrindiniai palaikomosios imunosupresijos vaistų deriniai buvo šie: ciklosporinas A kartu su mikofenolato mofetiliu (41,5 proc.), ciklosporinas A su azatioprinu (59,3 proc.), takrolimas su mikofenolato mofetiliu (27,8 proc.), takrolimas su azatioprinu (30,5 proc.). Visi šie vaistai buvo vartojami kartu su steroidais.

Kalcineurino inhibitoriai. Ciklosporino A (CsA) imunosupresinės savybės nustatytos 1976 metais. CsA



1 pav. IMUNOSUPRESINIŲ VAISTŲ VEIKIMO MECHANIZMAS

– ciklinis peptidas, išgaunamas iš grybo *Tolypocladium inflatum*. CsA, patekęs į ląstelę, jungiasi su citoplazmos baltymu ciklofilinu, tada CsA ir ciklofilino kompleksas jungiasi su kalcineurinu, slopina jo fosfatazės aktyvumą ir taip sumažina IL-2, -3, -4, -5, gama interferono, TNF-alfa bei granulocitų/makrofaugų kolonijas stimuliuojančių faktorių gamybą (1 pav.)

Takrolimas (Tac) – hidrofobinis makrociklinis laktanas, išskirtas iš aktinomiceto *Streptomyces isukubaensis*, 1984 metais. Ląstelių citoplazmoje Tac jungiasi su baltymu FKBP-12. Susidaręs kompleksas jungiasi su kalcineurinu ir toliau veikia labai panašiai kaip CsA. Tac *in vitro* yra 50–100 kartų aktyvesnė medžiaga nei CsA.

CsA ar Tac. CsA ir Tac efektyvumas po plaučių transplantacijos lygintas tik keliais tyrimais. Keenan su kolegomis [42, 43] atliko atsitiktinių imčių tyrimą, kuriame dalyvavo 133 pacientai po plaučių transplantacijos. Jie buvo gydomi arba CsA, arba Tac kartu su azatioprinu bei steroidais. Mažiau ūminių plaučių atmetimo reakcijų bei statistiškai reikšmingai mažiau OBS atvejų (38 proc., palyginti su 22 proc.) buvo nustatyta Tac grupėje. Pastebėtas statistiškai nereikšmingas didesnis dviejų metų išgyvenamumas bei vėlesnis OBS išsivystymas Tac grupėje [8, 9]. Treede su kolegomis [10] vertino CsA bei Tac derinį su mikofenolato mofetiliu (2 g per dieną) bei steroidais. Į atvirą perspektyvųjį atsitiktinių imčių tyrimą įtraukta 50 pacientų po plaučių transplantacijos – indukcinėi imunosupresijai jiems skirta ATG 3 dienas. Pastebėta, kad ūminių plaučių atmetimo reakcijų 6 ir 12 mėnesių laikotarpiu buvo mažiau Tac grupėje, tačiau 12 mėnesių išgyvenamumas buvo panašus.

Ląstelių ciklo inhibitoriai arba antiproliferaciniai vaistai. Azatioprinas (Aza) slopina DNR bei RNR sintezę ir taip mažina purinų biosintezę bei limfocitų proliferaciją, tačiau neveikia citokinų gamybos. Šiam vaistui būdingas ir uždegimą slopinantis poveikis.

Mikofenolato mofetilis (MMF) – tai provaistas, mikofenolinės rūgšties (MPA) esteris. Ši rūgštis išskirta iš *Penicillium sp.* kultūrų. Vaisto veikimo principas panašus į Aza. MMF gerai tirpsta mažo pH terpėje – viršutiniame virškinamajame trakte ir yra greitai absorbuojamas. Kepenyse MMF greitai hidrolizuojamas į MPA bei neveiklųjį metabolitą. Pastebėta, kad MPA koncentracija kraujyje būna mažesnė vartojant MMF kartu su CsA, o ne su Tac.

Aza ar MMF. Palmer su kolegomis [11] atliko daugiacentrį perspektyvųjį atsitiktinių imčių tyrimą, į kurį įtrauktas 81 pacientas po plaučių transplantacijos. Pacientai gydyti CsA, steroidais bei Aza (2 mg/kg per dieną) arba MMF (2 g per dieną). Histologiškai patvirtintų ūminių atmetimo reakcijų ($\geq A2$) per 6 mėnesius MMF grupėje (63 proc.) nustatyta daugiau nei Aza grupėje (58 proc.). CMV infekcijos dažnumas bei išgyvenamumas 6 mėnesių laikotarpiu statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Tyrėjai išvadose teigia, kad bendras ūminių atmetimo reakcijų dažnumas bei išgyvenamumas per 6 mėnesius

buvo panašūs abiejose pacientų grupėse. Tačiau trijų nedidelių neatsitiktinių imčių tyrimų duomenimis, vartojant MMF sumažėja histologiškai įrodytų ūminių atmetimo reakcijų epizodų skaičius ir/ar OBS dažnumas, ir/ar OBS pasideda vėliau [12, 13, 14].

Steroidai. Šiuo metu trijų vaistų palaikomoji imunosupresinė terapija po plaučių transplantacijos vis dar tebėra būtina. Dauguma transplantacijos centrų gydymą gliukokortikosteroidais pradeda ankstyvuoju pooperaciniu periodu: skiriama metilprednizolono į veną didelėmis dozėmis, vėliau pereinama prie geriamojo prednizolono. Jeigu indukcinėi imunosupresijai skiriama ATG, tai metilprednizolono į veną leidžiama tik keletą dienų, o geriamasis prednizolonas pradedamas vartoti tik prieš nutraukiant ATG, t. y. apytikriai 9–14 dieną po transplantacijos. Kol kas nėra atlikta tyrimų nustatyti, ar po plaučių transplantacijos galima slopinti imunitetą be steroidų.

ŪMINĖS ATMETIMO REAKCIJOS PO PLAUCIŲ TRANSPLANTACIJOS

Atmetimo reakcijų dažnumas po plaučių transplantacijos yra kur kas didesnis nei po kitų organų. Per pirmuosius metus po plaučių transplantacijos ūminė atmetimo reakcija pasireiškia nuo 27,8 iki 59,3 proc. atvejų, o po inkstų transplantacijos – nesiekia 17 proc. [15]. Paaškinimų, kodėl ūminių atmetimo reakcijų po plaučių transplantacijos būna daugiau, gali būti keletas. Pirmia, neįmanoma atlikti perspektyviojo HLA suderinamumo testo. Antra, plaučių transplantatas, ne taip kaip visi kiti transplantuoti organai, nuolat sąveikauja su išorine aplinka ir taip nuolat veikiamas įkvepiamų dūmų, toksinų, infekcinių veiksnių, kurie gali sukelti vietinį uždegimą ir paskatinti ūminę atmetimo reakciją. Trečia, plaučių transplantatas turi daug donoro ląstelių, išskiriančių antigenus, kurie nuolat gamina ir išskiria HLA aloantigenus recipientų limfocitams, pradedantiems imuninio atpažinimo procesą.

Ūminių plaučių atmetimo reakcijų diagnostika bei klasifikacija

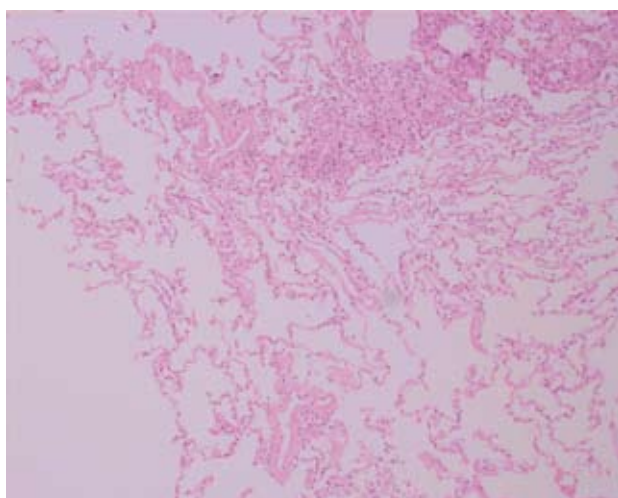
Lengva ūminė atmetimo reakcija gali būti besimptomė. Pasireiškiantys simptomai parastai būna nespecifiniai: dusulys, subfebrili temperatūra, kosulys, hipoksemija ramybės ar fizinio krūvio metu.

Neinvaziniai ūminės plaučių atmetimo reakcijos diagnostikos metodai. Forsuoto iškvepiamo tūrio per pirmąją sekundę (FEV_1) matavimo jautrumas ligoninėje diagnozuojant atmetimo reakciją svyruoja nuo 60 iki 75 proc. [16, 17]. Tuo remiantis pacientai kasdien atlieka spirometrinius matavimus namuose naudodami nešiojamąjį spirometrą. Ūminė plaučių atmetimo reakcija įtariama, jei spirometriniai rodmenys, registruoti namuose bei kiekvieno apsilankymo gydymo įstaigoje metu, pablogėja: FEV_1 sumažėja daugiau kaip 10 proc. (ar FEF_{25-75} – 10–15 proc.), palyginti su geriausiu asmeniniu dydžiu.

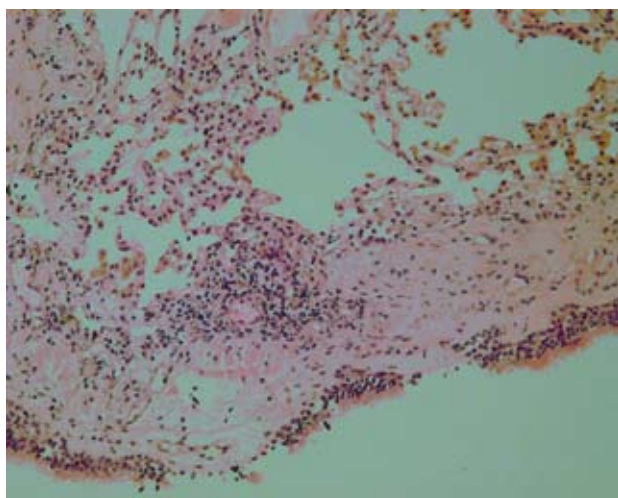
Atlikti du kryžminių grupių klinikiniai tyrimai, kuriais kaip ūminės plaučių atmetimo reakcijos žymuo vertintas iškvepiamas NO. Vieno tyrimo rezultatai paro-

2 lentelė. HISTOLOGINĖ PLAUČIŲ ATMETIMO REAKCIJOS KLASIFIKACIJA

Plaučių atmetimo reakcijos laipsniai	Histologinis vaizdas
A0	Normali histologija (2 pav.)
A1 (minimalus)	Pavieniai negausūs perivaskuliniai mononukleariniai infiltratai plaučių alveolių parenchimoje, kurie nėra akivaizdūs tiriant mažai padidinus (3 pav.)
A2 (lengvas)	Gausūs perivaskuliniai mononukleariniai infiltratai, apsupantys venules bei arterioles, lengvai matomi mažai padidinus
A3 (vidutinio sunkumo)	Tankūs perivaskuliniai mononukleariniai ir uždegimo infiltratai, įsiliejantys į perivaskulinę bei perialveolinę pertvarą bei oro ertmės
A4 (sunkus)	Difuziniai perivaskuliniai ir intersticiniai bei oro tarpų mononukleariniai infiltratai, žymus alveoliocitų pažeidimas, susijęs su makrofagais, hialininėmis membranomis, hemoragijomis bei neutrofilais
Ax	Dėl bioptato nekokybiškumo nevertinama



2 pav. ATMETIMO REAKCIJA A0 – PLONASIENĖS ALVEOLĖS, MATYTI DVI NORMALIOS STRUKTŪROS KRAUJAGYSLĖS BE LIMBOCITINĖS REAKCIJOS SIENELĖSE



3 pav. ATMETIMO REAKCIJA A1 – PAVENIAI MONOMORFONUKLEARINIAI INFILTRATAI ALVEOLIŲ PARENCHIMOJE

dė, kad iškvėpavimo NO kiekis padidėja esant ūminiam kraujagysliniam atmetimui, kito – esant limfocitiniam

3 lentelė. KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMO HISTOLOGINĖ KLASIFIKACIJA

Kvėpavimo takų uždegimo laipsnis	Histologinis vaizdas
B0	Nėra kvėpavimo takų uždegimo
B1 (minimalus)	Retos pavienės mononuklearinės ląstelės bronchų ar bronchiolių pogleivyje
B2 (lengvas)	Apskritimo formos mononuklearinių ląstelių sankaupos su pavieniais eozinofilais bronchų ar bronchiolių pogleivyje, nėra epitelio nekrozės ar invazijos į epitelį
B3 (vidutinio sunkumo)	Tankios apskritimo formos mononuklearinių ląstelių sankaupos bronchų ar bronchiolių pogleivyje, limfocitų ir eozinofilų migracija per epitelį, epitelio citų apoptozė
B4 (sunkus)	Apskritimo formos mononuklearinių ląstelių sankaupos bronchų ar bronchiolių pogleivyje, susijusios su epitelio atsiskyrimo nuo pamatinės membranos, epitelio išopėjimu, epitelinių ląstelių nekroze, fibroplingu eksudatu bronchiolių spindžiuose
Bx	Dėl bioptato nekokybiškumo nevertinama

alveolitui [19, 20]. Tačiau šis metodas nėra plačiau taikomas atmetimo reakcijoms nustatyti.

Krūtinės ląstos rentgenogramoje gali būti matoma aiški, židininė alveolių ar intersticinė infiltracija, pleurito požymių. Pokyčius kartais sunku atskirti nuo pneumonijos.

Klinikinių požymių (dusulio, subfebrilaus karščiavimo, kosulio) bei neinvazinių tyrimų (plaučių funkcijos įvertinimo, krūtinės ląstos rentgenogramos) duomenų atskirti plaučių infekciją nuo plaučių atmetimo reakcijos nepakanka.

Invaziniai ūminės plaučių atmetimo reakcijos diagnostikos metodai. Auksinis standartas plaučių transplantato atmetimo reakcijoms nustatyti tebėra plaučių audinio biopsija ir bronchų bei alveolių nuoplovų (BAL) histologinis tyrimas. Ūminės plaučių atmetimo reakcijos klasifikuojamos pagal Tarptautinę širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos pateiktą klasifikaciją (2 ir 3 lentelės). Kad būtų nustatyta, ar yra ūminė plaučių atmetimo reakcija, vertinami du kriterijai. Pagrindinis ūminės plaučių atmetimo reakcijos vertinimo kriterijus – mononuklearinė infiltracija apie periferiniame plaučių audinyje esančias smulkiąsias kraujagysles (A0–A4). Kaip svarbus veiksnys vystytis lėtinei atmetimo reakcijai, papildomai vertinami uždegimo sukelti pokyčiai (B0–B4) smulkiuosiuose kvėpavimo takuose (bronchuose, bronchiolėse). Biopsijos rezultatai turi būti vertinami gydytojo patologo, turinčio patirties vertinti plaučius po transplantacijos.

Tarptautinės širdies ir plaučių transplantacijos asociacijos duomenimis, 66 proc. centrų atlieka transbronchines biopsijas (TBB) pagal protokolą tam tikrais intervalais per pirmuosius dvejus metus (kas 3 mėn., vėliau kas 6 mėn.) po transplantacijos, tačiau kiti centrai TBB atlieka tik tada, kai atsiranda naujų simptomų ar požymių [21]. Tyrimai rodo, kad TBB, atliekamos pagal protokolą pacientams, kuriems nėra simptomų, ūminę atmetimo reakciją gali parodyti nuo 22–73 proc. atvejų [22, 23]. Pažymėtina, kad perspektyviųjų tyrimų,

skirtų įvertinti stebimųjų TBB įtaką OBS atsiradimui ar išgyvenamumui, neatlikta. Kai kurie centrai pateikia duomenis, paremiančius nuomonę, kad klinikiniai rezultatai geri ir nekartojant TBB [24].

Ūminės ir lėtinės plaučių atmetimo reakcijos ryšys

Ūminė plaučių atmetimo reakcija nesukelia mirties, išskyrus keletą užfiksuotų pavienių atvejų. Tačiau ūminės atmetimo reakcijos (ypač labai ryškios kliniškai, pasikartojančios ir/ar vėlyvosios) laikomos pagrindiniu rizikos veiksniu obliteraciniam bronchiolitui (OB) ar obliteracinio bronchiolito sindromui prasidėti [25]. Kol kas ryšys tarp ūminių atmetimo reakcijų bei OBS vystymosi neaiškus. Kai kuriais atvejais OBS pasireiškia ir toliau progresuoja tuoj po ūminės plaučių atmetimo reakcijos, kitais – po atmetimo reakcijos ir sėkmingo jos gydymo praeina daug laiko, kol pasireiškia OBS. Galiausiai yra pacientų, kuriems OBS prasideda, nors nebuvo diagnozuota nė vieno ūminės plaučių atmetimo reakcijos epizodo [26–28]. Bet koku atveju veiksminga ūminių plaučių atmetimo reakcijų profilaktika turi būti pagrindinis imunosupresinio gydymo po plaučių transplantacijos tikslas.

Ūminių plaučių atmetimo reakcijų gydymas

Nekomplikuotai ūminei atmetimo reakcijai gydyti dažniausiai skiriama metilprednizolono į veną pulsiniu režimu keletą dienų, vėliau pereinama prie geriamojo prednizolono.

Gydant persistuojančią ar pasikartojančią ūminę plaučių atmetimo reakciją, svarbiausia ciklosporiną A pakeisti takrolimu. Tac buvo sėkmingai gydomos sunkiai paveikiamos ūminės bei lėtinės atmetimo reakcijos po inkstų [29], kepenų [30] bei širdies [31] transplantavimo.

Po plaučių transplantacijos persistuojančių bei pasikartojančių ūminių atmetimo reakcijų gydymo efektyvumas pakeitus CsA į Tac vertintas keliais nedideliais tyrimais. Griffith ir kolegų [32] tyrime dalyvavo 13 pacientų: pasikartojanti ūminė plaučių atmetimo reakcija išgydyta aštuoniems pacientams, o dviem nustatytas ženklus pagerėjimas. Horning su kolegomis [33] tyrė 14 pacientų. CsA pakeitus Tac, gerokai sumažėjo plaučių atmetimo reakcijų epizodų vertinant histologinį atmetimo laipsnį. Onsager ir kolegų [34] tyrimo duomenimis, histologiškai patvirtinta, kad ūminė plaučių atmetimo reakcija praėjo aštuoniems pacientams, o trims pacientams stabilizavosi FEV₁, tačiau keturiems pacientams gydymas Tac vietoj CsA nebuvo veiksmingas. Tarptautiniu retrospektyviuoju tyrimu (dar nepublikuota) vertinti 110 pacientų, kuriems diagnozuota persistuojanti/pasikartojanti ūminė plaučių atmetimo reakcija, duomenys. Nustatyta, kad, CsA pakeitus į Tac, smarkiai sumažėjo ūminių plaučių atmetimo reakcijų skaičius (diagnozuota histologiškai ar kliniškai) bei protarpinio gydymo steroidais dažnumas. Net 94 proc. pacientų sumažėjo ūminės plaučių atmetimo reakcijos epizodų, o ūminė atmetimo reakcija ciklosporiną A pakeitus takrolimu buvo nustatyta tik 22 proc. pacientų.

Jau yra naujų tyrimų duomenų, rodančių, kad Tac stabdo OBS progresavimą netgi gydant pažengusią ligą

[35]. Taigi šiuo metu ciklosporino pakeitimas takrolimu yra pirmasis žingsnis gydant atsparią, persistuojančią ūminę atmetimo reakciją [36]. Antras žingsnis – monokloninių (baziliksimumas) ar polikloninių anti-limfocitų antikūnų (ATG) pridėjimas.

Papildomos gydymo galimybės: metotreksatas [37], aerosolinės steroidų [38] ar ciklosporino formos [39], fotoferezė [40], limfmazgių švitinimas [41], didelių dozių (2 g/kg) intraveninių imunoglobulinų infuzija. Pastarojo metodo efektyvumas buvo įrodytas gydant ūminės atmetimo reakcijas po inkstų bei širdies transplantacijų [42].

LĒTINIŲ PLAUČIŲ ATMETIMO REAKCIJŲ DIAGNOSTIKA BEI KLASIFIKACIJA

Lėtinė plaučių atmetimo reakcija – pagrindinė mirties po plaučių transplantacijos priežastis. Obliteracinis bronchiolitas – tai patologinis procesas, pažeidžiantis smulkiuosius kvėpavimo takus, kai limfocitai prasiskverbia pro pamatinę membraną į epitelį ir taip sukelia epitelinių ląstelių nekrozę. Atsivalaidavę citokinai bei kiti uždegimo mediatoriai veikia neutrofilus, kurie stimuliuoja fibroblastų migraciją. Tai sąlygoja granuliacinio audinio formavimąsi bei, tikėtina, smulkiųjų kvėpavimo takų spindžio randėjimą [43]. Lėtinio atmetimo diagnozė transbronchine biopsija yra sunkiai nustatoma (20 proc.). Paprastai OB diagnozuojamas padarius atvirą plaučių biopsiją, eksplantaciją ar retransplantaciją arba net autopsijos metu. Tarpautinė širdies ir plaučių transplantacijos asociacija suformulavo klasifikacijos sistemą, apibūdinančią klinikinį sindromą, kuris pasireiškia esant histologiškai patvirtintam OB [44]. OBS pagrindžiamas klinikinių, radiologinių bei plaučių funkcijos mėginių deriniu. OBS stadija nustatoma pagal FEV₁ ar FEF₂₅₋₇₅ sumažėjimą procentais, palyginti su geriausiais asmeniniais potransplantaciniais duomenimis (4 lentelė).

Norint diagnozuoti OBS, reikia atmesti kitas ligas (infekciją, ūminę atmetimo reakciją, anastomozinę striktūrą, bronchomalaciją, progresuojančią įgimtą plaučių ligą) ir būtina atlikti bronchoskopiją su transbronchine biopsija.

Lėtinių plaučių atmetimo reakcijų gydymas susideda iš kelių veiksmų: 1) modifikuojama palaikomoji imunosupresija; 2) rekomenduojama pridėti inhaliuojamųjų imunosupresinių vaistų (bet Lietuvoje jie neįregistruoti); 3) imunosupresinis gydymas papildomas

4 lentelė. OBLITERACINIO BRONCHIOLITO SINDROMO KLINIKINĖS STADIJOS

Stadija	Apibūdinimas	FEV ₁ (proc. geriausio asmeninio dydžio)
OBS 0	Nėra OB	> 90 (FEF ₂₅₋₇₅ > 75)
OBS 0p	Galimas OB	81–90 (ir/ar FEF ₂₅₋₇₅ < 75)
OBS 1	Lengvas OB	66–80
OBS 2	Vidutinio sunkumo OB	51–65
OBS 3	Sunkus OB	< 50

kitų grupių vaistais (ATG, ciklofosfamidų, metotrekstatu); 4) taikomas imuninę sistemą moduluojantis gydymas (limfmazgių švitinimas, fotoferezė).

Palaiikosios imunosupresijos modifikavimas. Visų pirma rekomenduojama CsA pakeisti į Tac. Keliais nedideliais tyrimais vertintas CsA pakeitimo į Tac veiksmingumas gydant pacientus, kuriems diagnozuotas OBS [45–48]. Visų tyrimų rezultatai rodo, kad vietoj CsA vartojamas Tac statistiškai reikšmingai sumažino FEV1 blogėjimą bei stabilizavo šį rodiklį.

Dar rekomenduojama azatiopriną pakeisti mifofenolatu. Keletas centrų įrodė, jog pakeitus Aza į MMF pacientams, kuriems yra OBS, stabilizavosi plaučių funkcijos rodikliai [49, 50].

Inhaliuojamųjų imunosupresinių vaistų pridėjimas. Manoma, jog, gydant lėtinę atmetimo reakciją inhaliuojamais imunosupresantais, susidaro didesnė vaisto koncentracija būtent patologinėje vietoje (t. y. apatiniuose kvėpavimo takuose) bei išvengiama sisteminio vaistų poveikio. Tuo remdamiesi Lacono su kolegomis [51] atliko tyrimą, kuriame septyniems iš devynių pacientų, patyrusių lėtinę atmetimo reakciją, gydant inhaliuojamuoju CsA stabilizuota plaučių funkcija. Tačiau šiuo metu inhaliuojamasis CsA toliau tiriamas ir kol kas nėra vartojamas klinikinėje praktikoje.

Imunosupresinio gydymo papildymas. Pirmą kartą diagnozavus OBS, dažniausiai skiriama metilprednizolono pulsiniu režimu, nors šis gydymo būdas yra empirinis ir nebuvo moksliai įrodytas. Jei nėra klinikinio atsako į dideles gliukokortikosteroidų dozes, dažnu atveju pridedama antilimfocitinio globulino (ATG) arba IL-2 receptorių antagonistų (baziliksimumo, daklizumabo). Trijų retrospektyviųjų tyrimų duomenimis, paskyrus ATG pacientams, sergantiems OBS, stabilizuojama plaučių funkcija ar pristabdomas plaučių funkcijos blogėjimas 3–12 mėnesių laikotarpiu [52–54].

Vienu retrospektyviuoju tyrimu vertintas įprastinės imunosupresinės terapijos kartu su metotrekstatu poveikis 10 pacientų, sergančių progresuojančiu OBS. Klinikinis atsakas nustatytas aštuoniems pacientams: dviem pastebėtas klinikinis pagerėjimas, penkiems – stabilizavosi plaučių funkcija (per 6 stebėjimo mėnesius), vieno paciento būklė pablogėjo [55]. Gydymas ciklofosfamidų vertintas tiriant septynis pacientus, kuriems buvo lėtinė plaučių atmetimo reakcija. Šešiams pacientams stabilizavosi ar padidėjo FEV1 [56]. Kol kas nuomonės apie gydymą metotrekstatu bei ciklofosfamidų prieštaringos, kadangi nėra atlikta didelių tyrimų, be to, šių vaistų toksiškumas labai didelis.

Imunomoduliuojamasis gydymas. Paraaortinių limfmazgių apšvitinimas sumine 8 Gy doze. Habib su kolegomis [57] retrospektyviai palygino 26 pacientams, sergantiems 2 ar 3 stadijos OBS, taikytas dvi gydymo taktikas. Vieniems jų CsA pakeistas Tac, kitiems – švitinti limfmazgiai. Abiejų gydymo būdų veiksmingumas buvo vienodas, tačiau Tac grupėje pastebėta mažesnė infekcijų rizika bei mirtingumas. Tuo remiantis, siūloma visų pirma CsA pakeisti takrolimu, o tik vėliau taikyti limfmazgių apšvitinimą.

Fotoferezė – tai leukoferezės pagrindu grįstas imunomoduliuojamasis gydymas, kai limfocitai, paveikti 8-metoksipsoraleno (8-MOP), apšvitinti UVA spin-

duliais, gražinami į paciento kraujotaką. O'Hagan su kolegomis [58] paskelbė 5 pacientų, kurie buvo gydomi fotofereze nuo OBS, duomenis. Visų penkių būklė pagerėjo bei stabilizavosi plaučių funkcija, tačiau vienas pacientas mirė nuo oportunistinės infekcijos.

Slovic su kolegomis [59] tyrė tris OBS sergančius pacientus, kuriems plaučių funkcija blogėjo, įprastinė imunosupresija poveikio nedarė bei nebuvo atsako į ATG, jie gydyti fotofereze. Vienam pacientui nustatytas plaučių funkcijos pagerėjimas, dviem – simptomų stabilizavimasis. Būtina paminėti, kad fotoferezė nesukelia jokio ženklesnio šalutinio poveikio.

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY AFTER LUNG TRANSPLANTATION

EDITA GASIŪNIENĖ¹, VALDAS ŠARAUSKAS², BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ¹

¹DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY

²DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL ANATOMY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: induction immunosuppressive therapy, maintenance immunosuppressive therapy, rejection, lung transplantation.

Summary. Data from the Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) indicated that in 2000-2006 54 proc. patients after lung transplantation received induction therapy, with antilymphocyte antibodies, monoclonal antibody or anti-interleukin-2-receptor monoclonal antibodies. The vast majority of lung transplant recipients receive a triple-drug maintenance regimen including a calcineurin inhibitor, a cell-cycle inhibitor and steroids. Shift from cyclosporin A to tacrolimus has emerged as the first treatment step of refractory acute rejection followed by high-dose steroids or antilymphocyte agents, total lymphoid irradiation or photopheresis. The treatment of chronic rejection remains deceptive and includes varied strategies such as modification of the maintenance regimen, augmentation of the immunosuppression and/or total lymphoid irradiation and photopheresis.

LITERATŪRA

1. Abramowicz D, Wissing KM, Broeders N. Induction therapy with anti-CD3 antibodies. *Curr Opin Organ Transplant* 1999; 4: 312–317.
2. Bourdage JS, Hamlin DM. Comparative polyclonal antithymocyte globulin and antilymphocyte/anti-lymphoblast globulin anti-CD antigen analysis by flow cytometry. *Transplantation* 1995; 59: 1194–1200.
3. Abouna GM, al-Abdullah IH, Kelly Sullivan D, et al. Randomized clinical trial of antithymocyte globulin induction in renal transplantation comparing a fixed daily dose with dose adjustment according to T cell monitoring. *Transplantation* 1995; 59: 1564–1568.
4. Djamali A, Turc-Baron C, Portales P, et al. Low dose antithymocyte globulins in renal transplantation: daily versus intermittent administration based on T-cell monitoring. *Transplantation* 2000; 69: 799–805.
5. Brock MV, Borja MC, Ferber L, et al. Induction therapy in lung transplantation: a prospective, controlled clinical trial comparing OKT3, antithymocyte globulin, and daclizumab. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 1282–1290.
6. Garrity ER, Villanueva J, Bhorade SM, Husain AN, Vigneswaran WT. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001; 71: 773–777.
7. Glanville AR, Corris PA, McNeil KD, Wahlers T. Mycophenolate mofetil vs. azathioprine in lung transplantation for the prevention of bronchiolitis obliterans syndrome: results of a 3-year international randomised trial. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: Suppl. 1, S207.
8. Keenan RJ, Konishi H, Kawai A, et al. Clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 580–585.
9. Keenan RJ, Dauber JH, Iacono AT, Zaldonis D, Griffith BP. Long-term follow-up clinical trial of tacrolimus versus cyclosporine for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 61.
10. Treede H, Klepetko W, Reichenspurner H, et al. Tacrolimus versus cyclosporine after lung transplantation: a prospective, open, randomized two-center trial comparing two different immunosuppressive protocols. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 511–517.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 61).

SYMBICORT SMART – PAŽANGUS METODAS SIEKTI ASTMOS KONTROLĖS

DOC. DR. BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

Reikšminiai žodžiai: astmos kontrolė, paūmėjimai, palaikomasis ir simptomus slopinantis gydymas.

Santrauka. Pagrindinis astmos gydymo tikslas, t. y. astmos kontrolė, pasiekiamas gerinant klinikinių ligos simptomų valdymą ir kartu mažinant paūmėjimų riziką. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad taikant palaikomąjį ir simptomus slopinantį gydymą vienu inhaliatoriumi – budesonido ir formoterolio deriniu (*Symbicort SMART*) – suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia astma, pavyksta geriau kontroliuoti ligą nei gydant įprastiniu būdu: vien inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais arba inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais ir ilgai veikiančių beta 2 agonistų fiksuota doze, o simptomus slopinant trumpai veikiančiais beta 2 agonistais.

Sergamumas astma sparčiai didėja visame pasaulyje, taip pat ir Lietuvoje. Šiuo metu pasaulyje astma diagnozuota maždaug 300 milijonų žmonių, Lietuvoje – 4–6 proc. gyventojų. Atsižvelgiant į sergamumo didėjimo tendencijas, manoma, kad iki 2025 m. sergančių astma skaičius padidės dar 100 milijonų.

Pagrindinis visuotinai priimtas šiuolaikinis astmos gydymo tikslas – pasiekti ir išlaikyti astmos kontrolę. „GINA“ rekomendacijos gerai kontroliuojamą astmą apibrėžia taip: nėra varginančių simptomų nei dieną, nei naktį, simptomus slopinančius vaistus pacientas vartoja retai arba iš viso nevartoja (jų neprireikia), plaučių funkcija artima normaliai, nėra sunkių paūmėjimų, dėl kurių pacientą reikėtų gydyti ligoninėje arba skubiosios pagalbos skyriuje. Visiška astmos kontrolė pasiekama ir gerinant esamą klinikinę ligos kontrolę, ir kartu mažinant astmos paūmėjimų, galinčių išsivystyti ateityje, riziką.

Svarbiausias astmos patofiziologinis mechanizmas – nuolat persistuojantis uždegimas, kuris epizodiškai paūmėja ir lemia tolydžio blogėjančią plaučių funkciją. Šiuo metu veiksmingiausi vaistai astmos uždegimui gydyti – inhaliuojamieji gliukokortikosteroidai (IKS), skirtini palaikomajam gydymui. Jei gydant mažomis ar vidutinėmis IKS dozėmis nepavyksta kontroliuoti astmos, rekomenduojama taikyti gydymą IKS ir ilgai veikiančių beta 2 agonistų (IVBA) deriniais. Dažniausiai naudojami du fiksuotų dozių deriniai: salmeterolis ir flutikazonas (Seretide); budesonidas ir formoterolis (*Symbicort*). Abu deriniai simptomų, plaučių funkcijos

ir paūmėjimų požiūriu yra veiksmingesni už gydymą vien tik IKS, nors ir dvigubai didesne doze. Greta astmos palaikomojo gydymo kontroliuojamuoju vaistu, esant reikalui, pacientui skiriami ir simptomus šalinantys vaistai, paprastai trumpai veikiantys beta 2 agonistai (TVBA), kurie greitai mažina bronchų konstrikciją ir simptomus. Padidėjęs simptomus slopinančių preparatų poreikis rodo, kad ligos kontrolė blogėja ir reikia intensyviai palaikomąjį uždegimo gydymą.

FACET tyrimas (A. E. Tattersfield ir kt.), kuriame buvo atlikta 425 sunkių astmos paūmėjimų analizė, parodė, kad 5–7 dienas prieš paūmėjimą pacientas jaučia ankstyvuosius išpėjamuosius simptomus, pavyzdžiui, didesnę dusulį ir poreikį vartoti daugiau TVBA. Šiuo „galimybių lango“ laikotarpiu paskirta ar padidinta IKS dozė slopintų uždegimą ir būtų galima išvengti simptomų intensyvėjimo bei paūmėjimo (1 pav.).

Didelių klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų, kuriais buvo lyginti įprastiniai gydymo metodai su palaikomuoju ir simptomus slopinančiu gydymu budesonido ir formoterolio deriniu (*Symbicort SMART*), duomenimis, visose tiriamųjų grupėse astmos simptomų kontrolė bei plaučių funkcijos pagerėjimas esti vienodai geras, tačiau, gydant SMART metodu, toks rezultatas pasiekiamas vartojant mažesnę IKS dozę (2 pav.). SMART metodo pranašumas tas, kad palaikomasis ir simptomus slopinantis gydymas budesonido ir formoterolio deriniu, palyginti su fiksuotomis, nors ir didesnėmis dozėmis IKS ir IVBA bei TVBA simptomams slopinti, veiks-

mingiau mažina sunkių paūmėjimų dažnumą (3 pav.). AHEAD klinikiniu tyrimu nustatyta, kad, palyginti su gydymu, kai vartojama didžiausia astmai gydyti patvirtinta salmeterolio ir flutikazono dozė, palaikomasis ir simptomus slopinantis gydymas budesonido ir formoterolio deriniu sumažino bendrą paūmėjimų dažnumą 21 proc., taip pat sumažėjo gydymo nuo astmos ligoninėje ir skubiosios pagalbos skyriuje dažnumas, reikšmingai sumažėjo geriamųjų gliukokortikosteroidų, skiriamų paūmėjimams gydyti, poreikis. Taikant palaikomąjį ir simptomus slopinantį gydymą budesonidu ir formoteroliu, astma geriau kontroliuojama vartojant mažiau gliukokortikosteroidų negu gydant fiksuotomis salmeterolio ir flutikazono, budesonido ir formoterolio dozėmis bei TVBA.

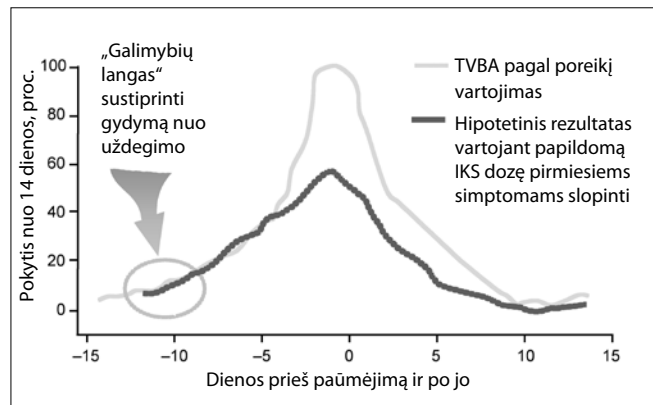
Taigi klinikinių tyrimų rezultatai rodo, kad vartojant budesonido ir formoterolio derinį (*Symbicort*) nuolatiniam astmos gydymui ir simptomams slopinti (SMART metodu), pavyksta sėkmingai įgyvendinti pagrindinius astmos gydymo tikslus, nurodytus GINA rekomendacijose ir Lietuvos vaikų bei suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo 2007 metų susitarime:

- pasiekti ir palaikyti simptomų kontrolę;
- palaikyti normalų aktyvumą (įskaitant fizinio krūvio toleravimą);
- palaikyti plaučių funkciją, kad ji būtų kuo artimesnė normaliai;
- apsaugoti nuo astmos paūmėjimų;
- išvengti nepageidaujamo astmos gydymo preparatų poveikio;
- apsaugoti nuo astmos lemiamų mirčių.

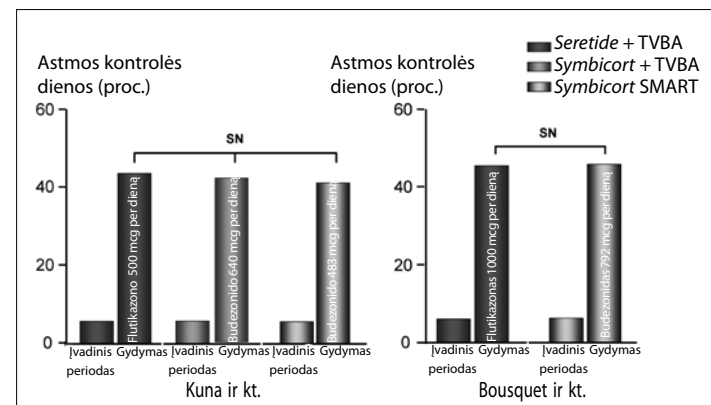
O svarbiausia, kad, taikant palaikomąjį ir simptomus slopinantį gydymą budesonidu ir formoteroliu, būna mažiau sunkių paūmėjimų vartojant mažesnes IKS dozes.

SMART metodui pritaria ir „GINA“. Palaikomasis ir simptomus slopinantis gydymas budesonidu ir formoteroliu yra vienintelis gydymo būdas IKS ir IVBA deriniu, kurį „GINA“ rekomenduoja taikyti pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia astma, kai ligos nepavyksta kontroliuoti vien tik IKS.

Gydant *Symbicort* SMART metodu, rekomenduojama palaikomoji dozė yra dvi inhaliacijos per dieną (160 ir 4,5 µg budesonido/formoterolio vienoje), jei reikia, preparato įkvėpiant papildomai. Sunkiau sergantiems ligoniams galima skirti dviejų inhaliacijų du kartus per dieną palaikomąją dozę. Palaikomasis ir simptomus slopinantis astmos gydymas budesonidu ir formoteroliu yra paprastesnis, priimtinesnis, nes naudojamas vienas inhaliatorius, taigi pacientai turėtų geriau laikytis gydymo nurodymų.

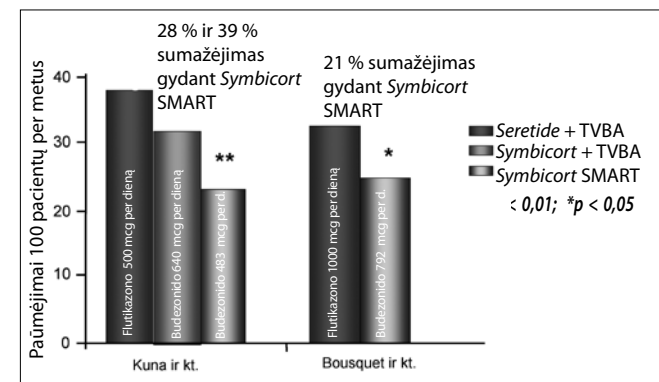


1 pav. „GALIMYBIŲ LANGAS“ APSAUGOTI NUO ASTMOS PAŪMĖJIMO (PAGAL A. E. TATTERSFIELD IR KT.)



2 pav. ASTMOS SIMPTOMŲ KONTROLĖ VIENODAI GERA VISOSE GYDYMO GRUPĖSE

Symbicort SMART grupėje toks rezultatas pasiektas mažesne IKS doze.



3 pav. MAŽIAU SUNKIŲ ASTMOS PAŪMĖJIMŲ GYDANT SYMBICORT SMART

Symbicort SMART grupėje toks rezultatas pasiektas mažesne IKS doze.

SYMBICORT SMART – A PROGRESSIVE METHOD GAINING ASTHMA CONTROL

BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Keywords: asthma control, exacerbations, maintenance and reliever therapy.
Summary: The main goal of asthma management – asthma control – is achieved by improving both current clinical control and reducing the future risk of asthma exacerbations. Clinical trials show that asthma control is significantly improved by budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in adults with moderate to severe asthma compared with conventional therapies consisting of an ICS or ICS/LABA plus SABA for relief.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention - updated 2007. Available at: www.ginasthma.com. Accessed July 26, 2007.
2. Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A ir kt. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. Kaunas, 2007.
3. Šitkauskienė B. Astmos kontrolė vienu inhaliatoriumi – nauja astmos gydymo strategija. Pulmonologija, imunologija ir alergologija 2007; 2:56-59.
4. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:836-844.
5. Bai TR, Vonk JM, Postma DS, et al. Severe exacerbations predict excess lung function decline in asthma. Eur Respir J 2007; 30:452-456.
6. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. J Allergy Clin Immunol 2004; 114:40-47.
7. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. Eur Respir J 2007; 29:587-595.

Kiti literatūros šaltiniai – redakcijoje (iš viso 10).

Stripsnis publikaciją remia AstraZeneca.

UPLIFT – ILGALAIKIŲ LĒTINĖS OBSTRUKČINĖS PLAUČIŲ LIGOS GYDYMO TYRIMŲ GAIRĖS

PROF. DR. RAIMUNDAS SAKALAUSKAS

KMU PULMONOLOGIJOS IR IMUNOLOGIJOS KLINIKA

2008 m. spalio 5 d. Berlyne vykusiame Europos respiratologų draugijos (ERS) kasmetiniame kongrese buvo viešai paskelbti UPLIFT® (angl. *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tyrimo rezultatai.

UPLIFT®, viename didžiausių kada nors atliktų lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) tyrimų, dalyvavo 5 993 LOPL sergantys pacientai iš 490 tyrimo centrų 37 pasaulio šalyse, įskaitant Lietuvą. Tyrimui vadovavo profesorius Marc Decramer, Belgijos Liuvono (Leuven) mieste esančio Katalikų universiteto liginės Pulmonologijos skyriaus vadovas.

Tiriamųjų kontingentas – ne jaunesni kaip 40 metų pacientai, kurių forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV_1) neviršijo 70 proc. būtiną dydį bei jo santykis su forsuota gyvybine plaučių talpa (FEV_1/FVC) neviršijo 70 proc. po bronchus plečiančių vaistų (ipratropiumo ir albuterolio) inhaliacijų. Tiriamųjų su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei įvertinti buvo naudojamas šv. Jurgio liginės klausimynas (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire, SGRQ*).

Šiame itin plačios apimties atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame paralelių grupių 4 metų trukmės tyrime lygintas tiotropio, vartojamo po 18 µg vieną kartą per dieną, ir placebo poveikis LOPL (nuo vidutinio sunkumo iki labai sunkios) sergantiems pacientams. Tiriamiesiems leista vartoti kitus jiems gydytojų skirtus kvėpavimo takus veikiančius vaistus, išskyrus inhaliuojamuosius anticholinerginius.

Į tyrimą įtraukti atsitiktinai atrinkti pacientai pakartotinai buvo tiriami po 1 mėn., po 3 mėn., o vėliau kas 3 mėn. 4 metų laikotarpiu.

46 proc. tyrime dalyvavusių pacientų buvo nustatyta antra ligos stadija pagal GOLD. Tai viena didžiausių kada nors tirtų antros stadijos LOPL sergančių liginė grupių. Ši stadija labai svarbi klinikiniu požiūriu, nes būtent nuo tada liginis pradeda varginti pirmieji LOPL simptomai.

TYRIMO REZULTATAI

Plaučių funkcijos mažėjimo greitis

Vidutinis pobronchodilatacinis FEV_1 greičiau mažėjo pacientams, kurie pirma nutraukė gydymą (55 ± 4 ml/m. tiotropio grupėje ir 57 ± 4 ml/m. placebo gru-

pėje), palyginti su pilnutinai programą įvykdžiusiais pacientais ($38 + 1$ ml/m. tiotropio grupėje ir 40 ± 1 ml/m. placebo grupėje).

Vertinant gydymo poveikį vidutiniam ikibronchodilatacinių ir pobronchodilatacinių FEV_1 ir FVC rodmenų mažėjimo greičiui nuo 30-tos dienos iki gydymo pabaigos, skirtumo tarp grupių nenustatyta.

Tiotropio grupėje vidutiniai ikibronchodilatacinio ir pobronchodilatacinio FEV_1 rodmenys reikšmingai pagerėjo ir išliko didesni visuose tyrimo etapuose po atsitiktinės atrankos. Analogiškas palankus tiotropio poveikis nustatytas ir vertinant FVC kitimus. Vidutinis FEV_1 prieš bronchodilatorių inhaliavimą tiotropio grupėje padidėjo nuo 87 iki 103 ml, po jo – nuo 47 iki 65 ml, palyginti su placebo ($p < 0,001$).

Išanalizavus 1 554 pacientų, kurie tyrimo pradžioje nevartojo inhaliuojamųjų gliukokortikosteroidų arba ilgai veikiančių beta 2 agonistų, spirometrijos duomenis, nustatyta, kad tiotropio vartojusių pacientų vidutinio pobronchodilatacinio FEV_1 mažėjimo greitis buvo mažesnis (40 ± 3 ml), palyginti su placebo grupe (47 ± 3 ml, $p = 0,046$).

3 421 pacientui vidutinis ikibronchodilatacinio FEV_1 mažėjimo greitis nuo tyrimo pradžios iki 30 dienos po tyrimo reikšmingai nesiskyrė tarp tiotropio (15 ml/m.) ir placebo grupių (17 ml/m.) ($p = 0,25$). Tačiau įvertinus 3 418 pacientų, kurie techniškai gerai atliko pobronchodilatacinę spirometriją, duomenis, vidutinis pobronchodilatacinis FEV_1 mažėjo statistiškai reikšmingai lėčiau tiotropio grupėje (27 ml/m.), palyginti su placebo grupe (32 ml/m.; $p = 0,01$).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

Tiotropis statistiškai reikšmingai pagerino SSSGK, vertintą pagal ŠJKK ($p < 0,001$). Įvairiais 4 metų tyrimo laikotarpiais pacientų, vartojusių tiotropio, gyvenimo kokybė buvo geresnė nei tyrimo pradžioje – bendras vidutinis ŠJKK balų skaičiaus sumažėjimas bet kuriuo laikotarpiu buvo 2,7 (95 proc. PI 2,0–3,3) ($p < 0,001$).

Gydant tiotropiu daug didesnei daliai pacientų, palyginti su placebo grupe, SSSGK pagerėjo kliniškai reikšmingai (t. y. balų suma sumažėjo ≥ 4 balais): po 1 metų atitinkamai 49 proc. ir 41 proc., po 2 metų – 48 proc. ir 39 proc., po 3 metų – 46 proc. ir 37 proc., po 4 metų – 45 proc. ir 36 proc. (visais atvejais $p < 0,001$).

Paūmėjimai

Gydant tiotropiu, statistiškai reikšmingai (4,1 mėnesio), palyginti su placebo grupe, pailgėjo laikas iki pirmojo LOPL paūmėjimo: tiotropio grupėje laiko iki paūmėjimo mediana buvo 16,7 mėn., o placebo grupėje – 12,5 mėn. Tiotropio grupėje 14 proc. sumažėjo vidutinis paūmėjimų skaičius vienam pacientui per metus (santykinė rizika (SR) – 0,86, 95 proc. PI 0,81–0,91; $p < 0,001$), palyginti su placebo. Be to, ženkliai suretėjo paūmėjimų, kai reikalingas stacionarinis gydymas, (SR – 0,86; $p < 0,002$), palyginti su kontroline grupe.

Gydant tiotropiu, statistiškai reikšmingai (14 proc.) pailgėjo laikas iki pirmojo hospitalizavimo dėl LOPL (SR – 0,86, 95 proc. PI 0,78–0,95).

Mirštamumas

Išanalizavus visų ketintų gydyti pacientų (įskaitant pirma numatyto laiko nutraukusių tyrimą) 4 metų ir 30 dienų laikotarpio (1 470 d.) duomenis, nustatyta, kad mirė 941 pacientas: 14,9 proc. tiotropio ir 16,5 proc. placebo grupėse (SR – 0,89, 95 proc. PI, 0,79–1,02; p = 0,09).

Analizuojant tik tyrimo laikotarpį (1 440 d.) ir pacientus, apie kurių gyvybinę būklę gauta duomenų, nustatyta, kad mirė 921 pacientas: 14,4 proc. tiotropio ir 16,3 proc. placebo grupėse. Tai statistiškai reikšmingas skirtumas (SR – 0,87, 95 proc. PI, 0,76–0,99).

Statistiškai reikšmingas 16 proc. mirties rizikos sumažėjimas (p = 0,016) nustatytas tiotropį vartojusių ligonių grupėje. Šis rodiklis nepakito net ir tada, kai analizuojant rezultatus, buvo įskaičiuotos mirtys pacientų, prieš laiką nutraukusių dalyvavimą tyrime (p = 0,034). Mirties rizikos sumažėjimas buvo vertintas ir praėjus 30 dienų po tyrimo pabaigos, tačiau gautas skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (p = 0,086).

Gyvenimo kokybė

Tiotropis statistiškai reikšmingai pagerino gyvenimo kokybę, nustatytą pagal St. George kvėpavimo ligų klausimyną (SGRQ, p < 0,001). Pacientų, vartojusių tiotropį, įvairiu laiku per ketverius metus gyvenimo kokybė buvo geresnė nei tyrimo pradžioje.

Vaisto saugumas ir šalutinis poveikis

Šalutinių reiškinių buvo užregistruota 92,6 proc. tiotropio grupės tiriamųjų ir 92,3 proc. placebo. Kaip ir ankstesniuose tiotropio tyrimuose, dažniausias šalutinis poveikis – burnos džiūvimas.

Pabrėžtina, jog tiotropis sumažino sergamumą kvėpavimo (p < 0,05) ir širdies ligomis (p < 0,05).

APIBENDRINIMAS

Didelis LOPL sergančių pacientų tyrimas UPLIFT parodė, kad LOPL pacientų, jau gydomų kitais įprastiniais vaistais, gydymas tiotropiu nors nesumažina šiai ligai būdingo plaučių funkcijos (tiriant FEV₁ ir FVC) blogėjimo spartos, bet, palyginti su placebo:

- reikšmingai pagerina plaučių funkcijos rodiklius;
- reikšmingai pagerina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę;
- statistiškai reikšmingai pailgina laiką iki pirmojo LOPL paūmėjimo, 14 proc. sumažina hospitalizavimo dėl LOPL paūmėjimo riziką, 14 proc. sumažina vidutinį paūmėjimų skaičių vienam pacientui per metus;
- turi tendenciją mažinti mirštamumą;
- yra saugus, sumažina sergamumą kvėpavimo sistemos ir širdies ligomis. Geri sergančiųjų antros stadijos LOPL gydymo tiotropiu rezultatai pagrindžia klinikinėje praktikoje skiriamą ilgalaikį gydymą tiotropiu jau ankstyvuojų ligos periodu.

LITERATŪRA

1. D. P. Tashkin, B. Celli, S. Senn at al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med*, 359:15, 2008.

BŪSIMŲ RENGINIŲ KALENDORIUS

Data	Renginys	Vieta
2009-02-15–18	9-asis kasmetinis simpoziumas: šiuolaikinė koncepcija pulmonologijoje ir skubiojoje pagalboje	Havajai, JAV
2009-03-13–17	Kasmetinis AAAAI (angl. <i>American Academy of Allergy Asthma and Immunology</i>) susitikimas	Vašingtonas, JAV
2009-03-26–29	Pirmasis Vidurio Rytų ir Azijos alergijos, astmos ir imunologijos kongresas	Dubajus, Jungtiniai Arabų Emyratai
2009-03-27–29	7-oji ERS (angl. <i>European Respiratory Society</i>) plaučių mokslo konferencija. Ląstelių proliferacija, diferenciacija ir karcinogenezė	Estorilis, Portugalija
2009-05-15–20	Tarptautinė ATS (angl. <i>American Thoracic Society</i>) konferencija	San Diegas, JAV
2009-05-29	LPAD konferencija „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija – 2009“, skirta Lietuvos tūkstantmečiui	Kaunas, Lietuva
2009-05-29–06-02	ASCO (angl. <i>American Society of Clinical Oncology</i>) metinė konferencija	Orlandas, JAV
2009 06 06–10	28-asis EAACI (angl. <i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>) kongresas	Varšuva, Lenkija
2009-06-11–15	FOCIS (angl. <i>Federation of Clinical Immunology Societies</i>) metinė konferencija	San Franciskas, JAV
2009-06-17–20	10-asis tarptautinis plaučių vėžio kongresas	Kohala pakrantė, Havajai, JAV
2009-07-22–26	Imunologijos mokslinė tarptautinė FIRN (angl. <i>Frontiers in Immunology Research Network</i>) konferencija	Havajai, JAV
2009-07-31–08-04	Pasaulinė plaučių vėžio konferencija	San Franciskas, JAV
2009-09-12–16	ERS (angl. <i>European Respiratory Society</i>) metinis kongresas	Viena, Austrija
2009-09	Kasmetinė rudens LPAD konferencija	Lietuva
2009-09-22–25	INTERASTHMA (angl. <i>International Association of Asthmology</i>) konferencija	Kanarų salos, Ispanija
2009-10-31–11-05	CHEST (angl. <i>American College of Chest Physicians</i>) metinė konferencija	San Diegas, JAV
2009-12-03–07	40-oji jungtinė pasaulio plaučių ligų konferencija	Kankunas, Meksika
2009-12-06–10	21-asis WAO (angl. <i>World Allergy Organisation</i>) kongresas	Buenos Aires, Argentina

PIRMOJI LIETUVOJE KOSULIO PROBLEMOMS SPREŠTI SKIRTA KONFERENCIJA „Kosulys gydytojo specialisto praktikoje“

2008 m. rugsėjo 19 dieną Norviliškėse (Šalčininkų rajonas) įvyko pirmoji Lietuvoje konferencija, skirta kosulio problemoms spręsti, „Kosulys gydytojo specialisto praktikoje“. Konferenciją organizavo Kauno medicinos universiteto (KMU) Pulmonologijos ir imunologijos klinika bei Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija.

Nepaisant to, kad dažniausias lėtinio kosulio priežastys yra žinomos, patogeneziniai kosulio ir kosulio reflekso jautrumo pokyčių mechanizmai nėra visiškai aiškūs. Pasaulyje yra tik keli medicinos centrai, kuriuose atliekami moksliniai kosulio ir kosulio reflekso tyrimai. Bendradarbiaujant KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikai bei A. Einšteino medicinos koledžui (Niujorkas), kosulio reflekso jautrumo tyrimai pradėti ir Lietuvoje. Gydytojas specialistas dažnai susiduria su lėtinio kosulio diagnostikos ir gydymo problemomis. Todėl pirmą kartą Lietuvoje buvo surengta konferencija „Kosulys gydytojo specialisto praktikoje“, skirta svarbiausioms kosulio problemoms. Skaityti pranešimus šioje konferencijoje buvo pakviesti žymūs kosulio ekspertai: prof. P. Dičpinigaitis iš A. Einšteino medicinos koledžo (Jungtinės Amerikos Valstijos), su kuriuo KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika bendradarbiauja jau daugelį metų, bei prof. G. Fontana iš Florencijos universiteto (Italija).

Konferenciją pradėjo prof. R. Sakalauskas apžvelgdamas kosulio paplitimą Lietuvoje ir pasaulyje, kosulio priežastis, galimas komplikacijas, taip pat diagnostikos ir gydymo problemas. Prof. P. Dičpinigaitis pristatė pranešimą apie astmos ir eozinofilinio bronchito sukeltą lėtinį kosulį, jo diagnostikos, diferencinė diagnostikos ir gydymo

aspektus. Viena dažniausių lėtinio kosulio priežasčių yra gastroezofaginio reflukso liga. Pranešimą šia tema skaitė prof. G. Fontana – aptartos svarbiausios diagnostikos ir gydymo problemos.

Antroje konferencijos dalyje buvo nagrinėjama kita dažna lėtinio kosulio priežastis – viršutinių kvėpavimo takų sindromas. Prof. V. Uloza pristatė šios patologijos diagnostikos ir gydymo galimybes. Konferencijoje buvo nagrinėjamas ne tik suaugusiųjų, bet ir vaikų lėtinis kosulys. Doc. J. Kudzytė skaitė pranešimą „Kosintis vaikas“, kuriame apžvelgė vaikų kosulio priežastis, diagnostikos ir gydymo ypatybes. Rūkymas yra vienas dažniausių kvėpavimo sistemos ligų rizikos veiksnių. Rūkantys asmenys tris kartus dažniau skundžiasi kosuliu už nerūkančiuosius. Pranešimą „Rūkymas ir kosulys“ perskaitė dr. K. Stravinskaitė, kuri konferencijos išvakarėse šia tema apgynė daktaro disertaciją.

Konferencijos dalyviai lektoriams pateikė daug klausimų. Tai dar kartą rodo, kad kosulio problema yra aktuali, tačiau dar reikia atlikti nemažai išsamių kosulio tyrimų, kad būtų atsakyta į svarbiausius su juo susijusius klausimus.

Dr. *Kristina Stravinskaitė*
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

KONFERENCIJA „PULMONOLOGIJA, ALERGOLOGIJA IR KLINIKINĖ IMUNOLOGIJA – 2009“

Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinika rengiasi pažymėti Lietuvos vardo paminėjimo tūkstantmetį ir organizuoja jungtinę konferenciją „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija – 2009“. Konferencijoje bus pateiktos dvidešimt pirmojo amžiaus suaugusiųjų ir vaikų dažniausių plaučių, alerginių ir imuninių ligų diagnostikos ir gydymo naujienos, skirtos suaugusiųjų ir vaikų gydytojams specialistams bei bendrosios praktikos gydytojams. Konferencija rengiama keturių Lietuvos specialistų draugijų – Lietuvos pulmonologų ir alergologų (LPAD), Lietuvos pulmonologų (LPD), Lietu-

vos alergologų ir klinikinių imunologų (LAKID), Lietuvos vaikų pulmonologų (LVPD) – pastangomis. Šį renginį oficialiai remia Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija (EAACI). Pranešimus skaitys Kauno medicinos universiteto bei Vilniaus universiteto lektoriai, žymūs užsienio mokslininkai: J. Lötvall (Švedija), G. Joos (Belgija), S. Jančiauskienė (Švedija). Konferencija įvyks 2009 m. gegužės 29 d. Kaune, viešbutyje „Neris Reval“. Išsamesnė informacija tinklapyje www.pulmoalerg.lt

Dr. *Jūratė Staikūnienė*
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

DR. GENIUS ALFONSAS NORVAIŠA (1934–2008)



Šių metų rugsėjo pirmą dieną užgeso amžiams vieno žymiausio Vakarų Lietuvos medicinos veikėjo, vidaus ligų gydytojo, pulmonologo, sveikatos organizatoriaus Geniaus Alfonso Norvaišo nerami gyvastis.

TALENTAS IR PATIRTIS – PULMONOLOGIJAI

Pradėjęs savo profesinę gydytojo veiklą 1960 metais Klaipėdos pirmosios internatinės mokyklos medicinos punkto vedėju, padirbėjęs Klaipėdos miesto sveikatos skyriaus vedėjo pavaduotoju, dvyliką metų kūrė ir tobulino Klaipėdos miesto Greitosios medicinos pagalbos stotį, daugiau kaip dvidešimt darbo metų atidavė terapinės pagalbos organizavimui Vakarų Lietuvos – Klaipėdos krašte. Tuo pačiu metu vadovavo Respublikinės Klaipėdos ligoninės terapijos skyriui, kurį 1988 metais perorganizavo į pulmonologijos skyrių. Taigi Genius užgeso jo įkurtam skyriui švenčiant trijų dešimčių metų jubiliejų. Jis šį skyrių kūrė, lipdė, eksperimentavo, kovojo už teisę lygiomis teisėmis egzistuoti ar net pirmauti kardiologijos neproporcingo

plėtojimo bumo laikotarpiu. Visus vėlesnius gyvenimo metus savo didžiulį organizacinį talentą ir patirtį Genius atidavė pulmonologijai. Jo veikla šioje srityje būtina nuodugnesnio tyrimo – to meto sąlygomis dr. Genius panaudojo savo patirtį moksliniais pagrindais organizuoti darbą pulmonologijos skyriuje, sukūrė pirmąją skyriaus veiklos kompiuterizuotą duomenų bazę, apie ką Lietuvoje dar net nebuvo šnekama. Plačiai diegiami nauji diagnostikos ir gydymo metodai: deguonies ilgalaikė terapija, sukuriama haloterapijos ir vaistų inhaliavimo kabinetai, pagal to meto galimybes plėtojamas bronchoskopinis tyrimo metodas.

PACIENTAMS – MOKYMAS, GYDYTOJAMS – NAUJOVIŲ SKLAIDA

Dr. Genius, suprasdamas, kad stacionarinė pagalba negali išspręsti visų plaučių ligų problemų, pradeda vieną iš svarbiausių savo darbų – kvėpavimo ligomis sergančių žmonių mokymą bei jų įtraukimą į aktyvų dalyvavimą gydymo procese. 1988 metais organizuojamas bronchų astmos ligonių klubas. Toks klubas buvo pirmasis ne tik Lietuvoje, bet ir Europoje – vėliau jie paplito po beveik visus šalies rajonus ir susibūrė į didelę asociaciją. Visi gerai atsimename pirmąsias astma sergančiųjų mokyklas, jų plėtrą rajonuose. Su Dr. Geniaus vardu susijęs Lietuvos pulmonologų išėjimas į Europos pulmonologijos erdvę. Nuo 1991 m. Genius tampa Europos respiratologų draugijos nacionaliniu delegatu, organizuoja Lietuvos Europos respiratologų draugijos (ERS) narių asociaciją, pradeda rengti tarptautines konferencijas Klaipėdoje. Aktyviai dalyvauja GINA, GOLD komitetų darbe. Jo dėka plėtojama jau anksčiau paties pradėta gydytojų švietimo pulmonologijos klausimais sistema Lietuvoje. Šio darbo tikslą jis apibrėžė taip: Europos ir pasaulio medicinos žinių plėtra, kad kuo daugiau gydytojų ir pacientų gautų išsamią informaciją apie visas naujoves. Remiamas farmacijos kompanijos „Boehringer-Ingelheim“ atstovybės Lietuvoje verčia ir išleidžia Tarptautines astmos diagnostikos ir gydymo taisykles (1994), ERS LOPL profilaktikos ir gydymo taisykles.

O jo laiškai sergantiems bronchų astma... Pacientai gaudyte gaudydavo tuos laiškus dėl jų aiškaus, suprantamo, praktiško pobūdžio. Nestigo dėmesio ir LOPL – organizuojami LOPL ankstyvos diagnostikos ir mokymo kabinetai.

Pacientų mokymo sistemą ir kitą savo veiklą apibendrinu gausybėje straipsnių ir pranešimuose ERS kongresuose bei leidiniuose. Lietuvoje turbūt nebuvo nė vieno rimtesnio gydytojų sambūrio, kuriame Genius aktyviai nedalyvautų – tai su parnešimu, tai diskusijose.

PIRMAUJANTIS SOVIETIJOJE DARBO ORGANIZATORIUS

Jo veikla pulmonologams gerai žinoma. Negalima pamiršti ir jo darbų kituose sveikatos priežiūros baruose. Jau savo gydytojo veiklos pradžioje organizuoja pirmąjį moksleivių sveikatos kompleksinį patikrinimą, kuris vėliau tapo privalomas. Kaip minėta, didelis jo įnašas į greitosios medicinos pagalbos organizavimą Lietuvoje. Jo vadovaujama Klaipėdos greitosios medicinos pagalbos stotis tapo pirmaujančia Sovietų Sąjungoje – pavyzdžiu diegiant mokslinio darbo organizavimo bei gydymo principus. Sukurta visiškai automatizuota GMP organizacijos, apskaitos, pagalbos kokybės kontrolės, nuolatinio ryšio su miesto gydymo įstaigomis, kasdienio duomenų perdavimo jomis sistema. Jo iniciatyva organizuota pirmoji Klaipėdoje intensyvaus gydymo palata (reanimacijos). Būdinga, kad jau tada dr. Genius pirmasis sovietijoje darbo apskaitai ir teikiamos pagalbos kontrolei stebėti įdiegia perforuotų kortelių sistemą – būsimos kompiuterizacijos pirmąją. Buvo pateikta 13 racionalizacinių pasiūlymų ir vienas išradimas. Visą šios veiklos patirtį apibendrinu tuo metu vadinamoje kandidatiniame disertacijoje. Jam buvo suteiktas medicinos mokslų daktaro laipsnis.

„KIEMO DAKTARŲ“ IDĖJOS PLĖTOTOJAS

Kitas didelis jo veiklos baras (1976–1994 m.) – Klaipėdos krašto vyriausiojo terapeuto pareigos. Jo įnašas terapinės pagalbos organizavimą tikrai svarus. Suprasdamas, kad sveikatos priežiūros negalima susiaurinti vien tik iki specializuotos medicininės pagalbos organizavimo, plėtojo 1978 m. Pasaulio sveikatos organizacijos Alma Atos konferencijoje paskelbtas pirminės sveikatos priežiūros idėjas. Dėl to prasidėjo trintis su akademinio medicinos sluoksniu. Kad ir kaip būtų, dr. Geniui priklauso vadinamųjų kiemų daktarų, tai yra šeimos gydytojų, organizacijos Klaipėdos krašte sukūrimas. Jo gana originalios organizacinės idėjos dažnai kirsdavosi su priimamais iš aukščiau sprendimais, bet savo pažiūras mokėdavo argumentuotai ginti.

EKSPERIMENTŲ ŠALININKAS

Niekas negali paneigti jo nuolatinio rūpinimosi ir pastangų kelti gydytojų kvalifikaciją, jo praktinio požiūrio į išskylančias problemas, reikalavimų moksliskai pagrįsti ir eksperimentu išbandyti ketinamą priimti kokį nors organizacinį sprendimą šalies mastu. Jo nuomone, ne teoriniai modeliai, o tik realiu eksperimentu išmėginti gali būti diegiami į praktiką.

PAGALBA EILINIAM GYDYTOJUI

Keletas asmeninio pobūdžių štrichų. Man teko artimai bendradarbiauti su dr. Geniumi, kaip vyriausiuoju terapeutu, diskutuoti įvairiais sveikatos priežiūros klausimais, planuoti įvairias priemones. Ilgus metus abu dirbome gydytojų atestacijos komisijoje. Mane stebindavo jo taktas ir pagalba eiliniams atestuojamiems gydytojams. Iš gydytojų pateikiamų veiklos apžvalgų galėdavai pastebėti nuolatinį darbą su eiliniaisiai ambulatorijų, poliklinikų gydytojais, jo idėjų plėtrą tarp gydytojų.

HISTORIA EST MAGNA MAGISTRA VITAE

Ech, nebėra Tavo. Išėjai. Mes dar likome, laukdami savo valandos. Manau, kad Klaipėdos krašto gydytojai, gal būve jo bendradarbiai, gal Klaipėdos universiteto Sveikatos fakulteto magistrantai, galėtų atidžiau apibendrinti Geniuso Norvaišo veiklą, nes ji yra krašto istorija, to krašto sveikatos priežiūros istorija, o historia est magna magistra vitae.

Doc. dr. Eduardas Razgauskas
Vilniaus universiteto Antakalnio ligoninė

KLINIKINIAI TYRIMAI

Hospitalizavimo dėl respiracinio sincitinio viruso prognozinis modelis per anksti gimusiems (33–35 nėštumo savaitių) kūdikiams, remiantis FLIP tyrimo duomenimis

Respiracinis sincitinis virusas (RSV) sukelia sunkias apatinių kvėpavimo takų ligas. Jos sąlygoja didelį prieš laiką gimusių kūdikių sergamumą. Naujagimių, gimusių iki 35 nėštumo savaitių, plaučiai bei imuninė sistema, kuri yra labai svarbi kovojant su infekcija, nėra iki galo susiformavę. Apskaičiuota, jog dėl RSV infekcijos hospitalizuojama 1–3 proc. iki tol sveikų kūdikių, o kūdikių, gimusių tarp 33 bei 35 nėštumo savaitės, hospitalizavimo dėl RSV dažnumas svyruoja nuo 3,75 proc. iki 9,8 proc. Tyrimai rodo, jog tarp 33 bei 35 nėštumo savaitės gimusių kūdikių, kuriems yra RSV rizika, sergamumas bei sveikatos priežiūros sąnaudų panašios į kūdikių, gimusių iki 32 nėštumo savaitės.

Įrodyta, jog palivizumabas, žmogaus monokloninis antikūnas, yra saugus ir efektyvus mažinant per anksti gimusių kūdikių (iki 35 savaičių imtinai) RSV infekcijos paplitimą. Remiantis *Impact* RSV tyrimo rezultatais, 1999 metais palivizumabas patvirtintas Europoje: rekomenduojama skirti kūdikiams, gimusiems iki 35 savaičių imtinai. Remiantis rekomendacijomis, pasyvi imunoprofilaktika rizikos grupės kūdikiams, gimusiems 33–35 nėštumo savaitę, taikoma tik keliose Europos šalyse. Pasyvi visų kūdikių, gimusių 33–35 nėštumo savaitę, imunoprofilaktika finansiškai neapsimoka, tačiau didelės rizikos kūdikiams ji galėtų būti skiriama. Tyrimais nustatyti rizikos veiksniai yra chronologinis amžius, brolių/seserų skaičius, atopija anamnezėje, žindymo trukmė, pasyvus rūkymas gimus, vyriškoji lytis. Nepaisant šių duomenų, nėra sukurta prognozinių įrankio, galinčio padėti nustatyti, kuriems naujagimiams hospitalizavimo dėl RSV rizika yra didžiausia.

Prognozinis modelis buvo kuriamas vadovaujantis ispanų atlikto FLIP tyrimo duomenis, kuriame dalyvavo 183 kūdikiai, gimę 33–35 savaitę bei hospitalizuoti dėl RSV infekcijos, o kontrolinę grupę sudarė 371 panašaus amžiaus kūdikiai. Pradinis 15 kintamųjų modelis kurtas taikant 72 proc. diskriminantės funkciją, o plotas po ROC kreive buvo 0,795. Galutiniame modelyje liko 7 kintamieji: gimimas \pm 10 savaičių nuo metų laiko pradžios, gimimo svoris, žindymas \leq 2 mėnesiai, seserys/broliai \geq 2 metų, šeimos narių atopija, šeimos narių švokštimas, lytis. Šio modelio diskriminantinė funkcija – 71 proc., o plotas po ROC kreive – 0,791. Jautrumas – 0,75, o klaidingai teigiami rezultatai – 0,33.

Taigi šis modelis gali būti pritaikytas ir naudojamas įvairiose Europos šalyse siekiant nustatyti, kuriems kūdikiams, gimusiems 33–35 nėštumo savaitę, yra didelė hospitalizavimo dėl RSV rizika, ir taip optimizuoti profilaktiką.

Švokštimą sukeliančios rinovirusinės infekcijos ankstyvame amžiuje pranašauja astmos išsivystymą didelės rizikos vaikams

Švokštimą sukeliančios virusinės kvėpavimo takų ligos kūdikystėje paprastai yra pirmasis dažniausias vaikystės lėtinės ligos, astmos, požymis. Vis dėlto didelė dalis vaikų, kuriems kūdikystėje sergant virusinėmis ligomis pasireiškė švokštimas, astma nesusergs. Tai rodo, jog virusų bei šeimininko veiksniai gali turėti įtakos astmos patogenezei. Ankstesniuose tyrimuose buvo siekiama įvertinti galimą ryšį tarp ankstyvos RSV infekcijos bei vėlesnės rizikos susirgti astma bei alergine liga. Nustatyta, jog rinovirusai yra svarbūs patogenai, sąlygojantys švokštimą ankstyvoje vaikystėje. Hospitalizavimas dėl rinovirusinės infekcijos kūdikystėje yra ankstyvas astmą pranašaujantis veiksnys. CO-AST tyrimas taip pat parodė, jog ambulatorinis rinovirusinių infekcijų sąlygotas švokštimo gydymas buvo reikšmingiausias švokštimo per ateinančius 3 metus prognozinis veiksnys. Kitas tyrimas rodo, jog yra ryšys tarp švokštimo, ambulatoriškai gydant rinovirusinę ar RSV sukeltą infekciją, bei nuolatinio švokštimo penktaisiais gyvenimo metais. Taigi šie duomenys rodo, jog ligos sunkumas, virusinė kilmė, alerginė sensibilizacija gali turėti įtakos nuolatiniam švokštimui ir/ar astmai prasidėti. Visgi reikia papildomų duomenų, norint tiksliai apibrėžti ryšį tarp specifinių virusinių švokštimo epizodų ankstyvoje vaikystėje bei astmos išsivystymo.

259 vaikai buvo stebimi nuo gimimo 6 metus. Specifinės virusinės infekcijos sukulto švokštimo etiologija bei trukmė buvo vertinama remiantis nosies lavažo, kultūros ir sudėtinio RT-PGR rezultatais. Analizuota, koks yra ryšys tarp virusinės infekcijos sukulto švokštimo, kitų rizikos veiksnių bei astmos išsivystymo.

90 proc. švokštimo atvejų nustatyta virusinė kilmė. Nuo gimimo iki 3 metų amžiaus švokštimas esant RSV (šansų santykis (ŠS) – 2,6), rinovirusui (ŠS – 9,8) bei abiem (rinovirusui ir RSV) (ŠS – 10) buvo susijęs su padidėjusia astmos rizika sulaukus šešerių metų. Tiek rinovirusinės infekcijos švokštimas (ŠS – 2,8), tiek alergija (ŠS – 3,6) pirmaisiais metais nepriklausomai padidino astmos riziką 6 metų vaikams. Nuo 3 metų amžiaus rinovirusinės infekcijos sąlygotas švokštimas (ŠS – 25,6) buvo labiau susijęs su astmos išsivystymu 6 metų amžiaus vaikams nei alergija (ŠS – 3,4). Beveik 90 proc. (26 iš 30) vaikų, kuriems pasireiškė rinovirusinės infekcijos sąlygotas švokštimas būnant trejų metų, sulaukus šešerių nustatyta astma.

Taigi tarp ambulatoriškai gydomo virusinės infekcijos sukulto švokštimo kūdikystėje bei ankstyvoje vaikystėje rinovirusinės infekcijos yra reikšmingiausias astmos išsivystymo 6 metų vaikams prognozinis veiksnys, kai yra didelė rizika.

Literatūra

1. Simoes EAF, Carbonell-Estarys X et al. A predictive model for respiratory syncytial virus (RSV) hospitalisation of premature infants born at 33–35 weeks of gestational age, based on data from spanish FLIP study. *Respiratory Research* 2008; 9:78.
2. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD et al. Wheezing Rhinovirus Illness in Early Life Predict Asthma Development in High Risk Children. *AJRCCM Articles in Press* 2008; June 19.