

TURINYS

AKTUALIJOS

Astmos gydymo aktualijos	2
Laiškas redakcijai	3
Pulmonologų konferencijoje – šiandienos aktualijos	4

PULMONOLOGIJA

Šiuolaikinės plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo galimybės	6
Plaučių arterijos trombinės embolijos diagnostika	10
Alfa-1 antitripsino stoka – ar tikrai reta patologija	13
Plaučių tuberkuliozės ambulatorinio gydymo problemos ir sprendimai	17
Kvėpavimo organų ligomis sergančių ligonių darbingumo lygio nustatymas	21
Aspergiliozė	23

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Gegužės 4-oji – Pasaulinė astmos diena	25
Naujosios dilgėlinės diagnozavimo ir gydymo rekomendacijos	28
Eozinofilinis ezofagitas	31

MOKSLINĖS TEZĖS

FARMAKOTERAPIJA

Ko galima tikėtis pradėjus gydyti tiotropiu ankstyvos stadijos lėtinę obstrukcinę plaučių ligą	41
Symbicort SMART išplečia astmos kontrolės galimybes	44
Vaikų astmos gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais	48
Itin smulkių dalelių sudėtinis beklometazono dipropionato ir formoterolio vaistas astmai gydyti: įrodymai ir perspektyva	54

BŪSIMŲ RENGINIŲ KALENDORIUS

20

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, habil. dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

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.
Marius Žemaitis, dr. doc.

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

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

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

Platinimo tarnyba
redakcija@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 221 049

Redakcijos adresas
Karaliaus Mindaugo pr. 7,
Kaunas, LT-44033
Tel. (8 37) 221 049
Faks. (8 37) 221 157
El. paštas: redakcija@efarmacija.lt
Interneto svetainės adresas:
www.emedicina.lt
Prenumerata:
www.emedicina.lt, Prenumerata

Leidėjas
UAB „Medicinos spaudos namai“ ®

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

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

Astmos gydymo aktualijos

Astma serga daug vaikų ir suaugusiųjų, vyrų ir moterų – 4–5 proc. visos žmonių populiacijos. Apie ją sukaupta labai daug informacijos, atskleisti kai kurie patogenezės mechanizmai, įrodyta lėtinio uždegimo svarba ligos eigai. Nepaisant didžiulės mokslo pažangos, astmos išgydyti nepavyksta, todėl ieškoma vis naujų, veiksmingesnių ir specifiskesnių gydymo metodų, vaistų, kurie padėtų pašalinti ligos simptomus, kontroliuoti ligos eigą, apsaugoti nuo paūmėjimų, ligos progresavimo ir galimų gydymo komplikacijų. Apie dažniausiai iškytančias astmos gydymo problemas kalbamės su Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos pirmininku **prof. Raimundu Sakalausku**.

Ar sergamumas astma turi tendenciją didėti? Kas lemia tokius astmos didėjimo rodiklius?

Astma – viena iš labiausiai paplitusių lėtinių ligų. Pasaulyje ja serga 300 mln. žmonių, vis daugiau vaikų. Dėl nuolatos stiprėjančio ir įvairėjančio aplinkos užterštumo, alergizacijos sergamumas astma nuolatos didėja, ypač stipresnėse ekonomikos šalyse. Šia liga serga maždaug 10–20 proc. vaikų ir 2–5 proc. suaugusiųjų. Per pastaruosius 25 metus Europoje sergamumas astma padidėjo 5 kartus. Lietuvoje astmos simptomų patiria per 3 proc. gyventojų.

Kas šiuo metu kelia didžiausią nerimą pulmonologams ir alergologams, gydantiems astma sergančius suaugusių pacientus?

Astma yra heterogeninė liga, kuriai būdingi nuolatiniai simptomai, sukelti lėtinio kvėpavimo takų uždegimo, ir epizodiniai ligos pablogėjimai (paūmėjimai), sukelti suaktyvėjusio uždegimo proceso. Provokuojamieji veiksniai, ligos fenotipas, padidėjęs bronchų jaudrumas, bronchų obstrukcijos laipsnis ir uždegimo intensyvumas bronchuose kiekvienu atveju nulemia skirtingą astmos klinikinį pasireiškimą. Tai sukelia problemų nustatant ligos sunkumą ir parenkant gydymą.

Kokie užsibrėžiami astmos gydymo tikslai?

Astmos gydymo tikslą sudaro dvi pagrindinės dalys: astmos kontrolė ir galimos ligos ar jos gydymo sukeltos rizikos sumažinimas. Astmos kontrolė – tai ligos simptomų nebuvimas, normali kvėpavimo funkcija, normalus paciento fizinis aktyvumas bei pasitenkinimas

esamu gydymu. Nemažiau svarbu sumažinti galimą ligos ar gydymo sukeltą riziką, t. y. apsaugoti nuo astmos paūmėjimų, išvengti neatidėliotinos pagalbos poreikio, pristabdyti kvėpavimo funkcijos blogėjimą ir išvengti nepageidaujamo vaistų poveikio. Itin svarbu tai tapo, kai šiuolaikiškos astmos gydymo priemonės padėjo pacientams gerai valdyti kasdienes astmos simptomus, palaikyti normalią kvėpavimo funkciją ir normaliai gyventi neišsiskiriant iš bendruomenės.

Ar šiuolaikinis astmos gydymas sudėtiniais vaistais padėjo pasiekti astmos kontrolę?

Nauji sudėtiniai vaistai labai prisidėjo prie ligos kontrolės pagerinimo, vis dėlto daliai sunkia astma sergančių pacientų (apie 5 proc.), nepaisant ilgalaikio nuolatinio gydymo, ligos paūmėjimai kartojasi, ir dažnai jie koreguojami pavėluotai, reikia skirti maksimalias vaistų dozes, kurios neretai sukelia šalutinių reakcijų. Tai ypač aktualu, kai astmos uždegimui slopinti reikalingos didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės, nes didinant dozę didėja ir šalutinio poveikio rizika. Nuo to priklauso tiek vietinių (nusėdus vaistams burnoje, ryklėje, stemplėje), tiek sisteminių (patekus vaistams į sisteminę kraujotaką iš plaučių ir virškinamojo trakto) komplikacijų pasireiškimai.

Tikriausiai ne mažiau svarbus ir šeimos gydytojo bendravimas su astma sergančiu pacientu?

Per 90 proc. pacientų žino, kad astma gali būti mirtina liga, ir tik apie 50 proc. žino, kaip elgtis, kokių priemonių imtis ligai paūmėjus. Ne tik gydytojas pul-

monologas ir alergologas, bet ir šeimos gydytojas būtinai turi paaiškinti, kokių rezultatų pacientas turi siekti, kad gerai kontroliuotų ligą. Labai svarbu tinkamai pasinaudoti pokalbio laiku. Į gydytojo klausimą „kaip jaučiatės?“ paprastai pacientai atsako „gerai“. Tokį atsakymą išgirdęs gydytojas taip pat sako „gerai“ ir kviečia kitą pacientą. Taigi, realiai neišsiaiškinama, kaip pacientas jautėsi, jaučiasi šiuo metu, ar jis viską žino apie savo ligos kontrolės galimybes ir priemones. Gydytojo klausimai turi būti apgalvoti, tikslingi, siekiantys atskleisti tikrąją būklę. Taip pat reikia pacientui parengti gydymo ir savikontrolės planą, nuosekliai ir konkrečiai išaiškinti, kaip elgtis, būklei pablogėjus, bei akcentuoti taisyklingo inhalatorių naudojimą svarbą.

Kokios nuomonės esate apie rajonuose dirbančių pulmonologų ir alergologų kvalifikaciją? Ar jie pakankamai domisi astmos gydymo naujovėmis?

Didelio skirtumo tarp specialistų nėra, negalėtume akcentuoti, kad dirbame antrojo ar trečiojo lygmens sveikatos priežiūros įstaigoje, tik ištyrimo galimybės trečiojo lygmens ligoninėje daug didesnės, ypač atliekant intervencines procedūras. Visi pulmonologai ir alergologai domisi naujovėmis. Galime tik pasidžiaugti akivaizdžiai pagerėjusia rajonuose dirbančių gydytojų pulmonologų ir alergologų kvalifikacija, kuri artėja prie europinės. Be to, rajonuose dirbantys specialistai visada gali kreiptis į kolegas, jeigu jiems kas nors neaišku. Ryšys yra neblogas, specialisto iš rajono paklausti visada patarsime, pakonsultuosime telefonu. Padėti niekada neatsisakome. Mūsų specialistų nedaug, bet jie yra kompetentingi.

Laiškas redakcijai

Pamenu, kai prieš šešerius metus įstojau į Medicinos universitetą, svajojau būti chirurgu. Ne, manęs nežavėjo mintis, kad galėsiu perpjauti žmogaus pilvą ar kad savo ranka paliesiu plakančią širdį. Chirurgija traukė tuo, kad žmogaus ligą galėčiau paprasčiausiai „išpjauti“, ir jis vėl būtų sveikas. Visgi ilgainiui universitete supratau, kad nesu chirurginio profilio žmogus ir kad galbūt įdomesnės tos „neišpjaunamos“ ligos. Pasak vieno profesoriaus, vidaus ligų diagnozavimas – tikras detektyvo darbas, o toks darbas tikrai turėjo būti įdomus.

Nusprendus kur link pasukti medicinos mokslo platybėse dar reikėjo išsirinkti vieną vidaus ligų specialybę, kuri man labiausiai tiktų. Visas apsvairstysiu, likau prie pulmonologijos. Tiesiog dėl to, kad tuo metu atrodė suprantamiausia ir aiškiausia. Tačiau, kaip juokavo kažkuris dėstytojas: „Daugiausia išmanantys jaučiasi rezidentai, o mažiausiai – profesoriai“. Ką jau kalbėti apie studentus, išlaikiusius egzaminą tik iš specialybės pagrindų? Pradėjus labiau gilintis, pulmonologija nebeatrodė tokia paprasta – bet vis labiau įdomi.

Kita vertus, teko susidurti su tuo, kad nedaug su medicina susijusiems žmonėms užsiminusi apie norą stoti į pulmonologijos rezidentūrą nesulaukdavau pagyrų dėl gero pasirinkimo: „Tuberkuliozininkus gydysi? Nebaisu pačiai užsikrėsti? Geriau rinktumėis labiau prestižinę specialybę – kardiologiją, endokrinologiją...“ Kartą netgi vienas ne vidaus ligų rezidentas paklausė: „Tik tiek tesieki?“ Tokie komentarai iš tiesų privertė susimąstyti. Negi pulmonologija kažkuo blogesnė už kitas vidaus ligų specialybes? O gal žmonės ją nuvertina tik dėl nežinojimo?

Juk iš tiesų tai labai įvairiapusė specialybė, kurioje visko daug daugiau negu plaučių uždegimas ir tuberkuliozė (kurios jokių būdu negalima nuvertinti). Pulmonologija glaudžiai susijusi ne tik su kardiologija ir rinolaringologija (pavyzdžiui, tokiomis būklėmis kaip obstrukcinė miego apnėja ar širdies nepakankamumas), bet ir su intensyviaja terapija, onkologija (ne tik dėl plaučių vėžio, bet ir dėl to, kad plaučiuose

labai dažnos kitų piktybinių navikų metastazės), sisteminėmis ligomis (juk ne paslaptis, kad jos dažnai pažeidžia plaučius). Pacientų įvairovė taip pat didelė: nuo senuko, daugelio metų kamuojamo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, ar vyro intensyviai rūkiojusio 30 metų, o dabar besistebinčio, kodėl susirgo plaučių vėžiu, iki jauno žmogaus, sergančio cistinės fibrozės plaučių forma ar turinčio kažkokio dar nenustatyto piktybinio naviko metastazių plaučiuose; nuo paciento, kurį galbūt teks sutikti vieną kartą ir jį pagydzius išleisti namo, iki tokio, kuriam reikės ilgalaikio gydymo ir stebėjimo.

Pulmonologams tenka spręsti ir labai paplitusio rūkymo sukeltas sveikatos problemas, nors kartais kova su juo galbūt atrodo beviltiška – kaip Don Kichoto kova su vėjo malūnais. Pulmonologija man atrodo įdomi ir dėl intervencinių procedūrų gausos. Ant pulmonologų pečių laikosi ir turbūt viena nemaloniausių pacientams procedūrų – bronchoskopija. Ir kaip gražu pažiūrėti, kaip patyrę pulmonologai geba ją atlikti ne tik profesionaliai ir sėkmingai, bet taip, kad pacientas procedūros metu jaustųsi kuo geriau ir ramiau.

Taigi, linkiu visiems, pasirinkusiems šią specialybę, gydant ligas nepamiršti ir paciento bei visada sulaukti užsitarnauto įvertinimo. O aš, jei pavyks, maždaug po metų taip pat bandysiu prisidėti prie pulmonologijos mokslo ateities Lietuvoje.



KMU studentė
Greta Dvareckaitė

Pulmonologų konferencijoje – šiandienos aktualijos

Benedikta Klimienė

Gegužės 7 d. Kaune, viešbučio „Reval Hotel Neris“ konferencijų salėse, vyko Kauno medicinos universiteto ir Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos surengta tradicinė pavasarinė konferencija „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2010“. Į ją buvo pakviesti ne tik minėtų specialybių gydytojai bei gydytojai-rezidentai, bet ir šeimos, vidaus ligų, vaikų ligų gydytojai. Organizatorių komitetas – prof. R. Sakalauskas (pirmininkas), dr. K. Stravinskaitė, doc. K. Malakauskas, doc. S. Miliauskas – konferencijos dalyviams pasiūlė labai plačią ir įdomią programą.

Pasveikinęs konferencijos dalyvius su pirmąja išties pavasariška diena, bendram plenariniam posėdžiui kartu su doc. J. Kudzyte pirmininkavęs prof. R. Sakalauskas be ilgų įžanginių žodžių perleido tribūną pirmajam pranešėjui KMU docentui M. Žemaičiui. Jo paskaita „Intervencinė medicina – šiuolaikinės pulmonologijos pagrindas“ prikaustė konferencijos dalyvių dėmesį. Pranešėjas kalbėjo apie šiuolaikinius plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo metodus, pabrėždamas apsirūpinimo modernia technika svarbą, gana plačiai išdėstė endobronchinio ultragarsinio (EBUS) tyrimo, kuris atliekamas KMUK, privalumus, pristatė keletą klinikinių atvejų, priminė ir Europos bei JAV rekomendacijas.

Nors Pasaulinė astmos diena buvo minima kiek anksčiau, gegužės 4-ąją, kai prasidėjo pavasarinis augalų žydėjimas, tačiau budrumo, ypač šeimos gydytojams, negalima prarasti visus metus. Gal todėl ir doc. J. Kudzytės pranešimas konferencijos dalyvių išklaustas labai dėmesingai. Nors Lietuva, pranešėjos žodžiais, priskiriama prie pažangių šalių, astma pas mus serga 1–3 proc. gyventojų. Nemaža jų dalis – vaikai. Iš mažų vaikų daugiau serga berniukų, iš vyresnių – mergaičių. Pagrindinis astmos gydymas yra gera astmos kontrolė. Pabrėždama, kaip svarbu gerai kontroliuoti šią ligą, docentė priminė, jog ir šių metų šūkis yra „Jūs galite kontroliuoti astmą“. Žinoma, to reikia išmokyti šeimos gydytojus, į kuriuos pirmiausia ir kreipiasi pacientai. Pranešėja pateikė ir GINA 2009 m. mokslinių tyrimų apžvalgą, paminėjo klausimus, į kuriuos mokslininkai bandys atsakyti šiais metais.

Žinia, pavasarį būdingas ne tik alerginės astmos, bet ir kitų alerginių ligų paūmėjimas. Atbudusi gamta sukelia nemažai rūpesčių vabzdžių įkandimams alergiškiems žmonėms. Taigi KMU doc. J. Staikūnienės pranešimas „Alergija vabzdžių nuodams: neatidėliotinas ir ilgalais

gydymas“ buvo itin aktualus. Ji apsisoto ties neatidėliotina pagalba nukentėjusiesiems nuo dažniausiai alerginę reakciją sukeliančių vabzdžių: bičių, vapsvų, širšių, kamanių. Docentės pranešimas buvo palydėtas draugiškais plovimais.

Apie intensyvią terapinę pagalbą sergantiesiems plaučių ir alerginėmis ligomis pranešimą skaitė KMU docentas V. Pilvinis.

Bendras plenarinis posėdis pasibaigė farmacijos kompanijų „GlaxoSmithKline“ bei „AstraZeneca“ satelitiniais simpoziumais, kuriuos pristatė prof. R. Sakalauskas bei prof. B. Šitkauskienė. Per pertrauką konferencijos dalyviai susipažino su stendiniais moksliniais pranešimais. Geriausių pranešimų autorius komisija atrinko apdovanoti.

Popietiniams plenariniams posėdžiams konferencijos dalyviai pasiskirstė į dvi grupes. Vienoje salėje buvo tęsiami pranešimai aktualiais suaugusiųjų pulmonologijos klausimais, kitoje – vyko paskaitos ir diskusijos vaikų pulmonologijos, alergologijos ir klinikinės imunologijos klausimais, sulaukusios didžiulio dalyvių susidomėjimo. Posėdžiui pirmininkavo prof. B. Šitkauskienė bei Tauragės apskrities ligoninės gydytoja dr. I. Skurvydienė. Matyt, šių metų situacija padiktavo programos sudarytojams įtraukti į plenarinio posėdžio programą temą apie vaikų gripą. Šia tema pranešimą perskaitė KMU docentė L. Vaidelienė.

Naujausias dilgėlinės diagnostikos ir gydymo rekomendacijas Lietuvoje pristatė KMU docentė P. Leišytė. Beje, Lietuvos mokslininkų parengtas bei Lietuvos alergologų ir klinikinių imunologų bei dermatovenerologų sutarimu šiais metais priimtas dilgėlinės diagnostikos ir gydymo metodines rekomendacijas, išleistas atskira knyguote, gavo kiekvienas konferencijos dalyvis. Taigi, kas praslydo pro ausis, rasis atmintinėje.

Išsamų pranešimą apie alergiją beta laktaminiais antibiotikams pateikė Vilniaus universiteto dėstytoja dr.

V. Kvedarienė. Daktarė susilaukė nemažai klausimų, į kuriuos buvo išsamiai atsakyta. Ne mažiau susidomėta ir dr. V. Bubnaitienės (KMU) pranešimu „Vaikų eozinofilinis ezofagitas“. Klinikinius atvejus pristatė dr. I. Skurvydienė (Tauragės apskrities ligoninė) bei Klaipėdos vaikų ligoninės gydytoja J. Sivickienė.

Didžiojoje konferencijų salėje vykusiame plenariame posėdyje, kuriam pirmininkavo KMU docentas K. Malakauskas bei A. Valavičius, pirmasis savo pranešimą tema „Plaučių arterijos tromboembolija – europinis požiūris“ pristatė doc. S. Miliauskas (KMU). Į klausimą „Alfa 1 antitripsino stoka – ar tai reta patologija?“ pabandė rasti atsakymą dr. D. Serapinas, o klinikinius atvejus pristatė Marijampolės ligoninės gydytoja J. Burduolytė bei jos kolegė iš Panevėžio apskrities ligoninės A. Januškevičiūtė.

Ne tik didelio susidomėjimo susilaukė, bet ir diskusijų sukėlė NDNT Kauno IV teritorinio skyriaus atstovės V. Naseckienės pranešimas apie sergančiųjų kvėpavimo organų ligomis darbingumo lygio vertinimą. Mat nustatant darbingumo lygį plaučių tuberkulioze sergantiems žmonėms taikoma išimtis: sergančiam kita liga neįgalumas gali būti suteiktas tik po gydymo, o sergantiems plaučių tuberkulioze jis suteikiamas iškart po ligos nustatymo ir diagnozės patvirtinimo. Šie ligoniai, tarp kurių daugiausiai asocialių asmenų, gauna ne tik nemokamą gydymą, papildomą maitinimą, bet dar ir neįgalumo pašalpą. Turėdami pragyvenimo šaltinį, jie vengia gydytis, nesilaiko gydytojų nustatyto režimo, vaistų vartojimo grafiko ir kt. Tą patvirtino ir apie ambulatorinio plaučių tuberkuliozės gydymo problemas kalbėjusi Romainių tuberkuliozės ligoninės ambulatorinio skyriaus vadovė S. Manukian. Specialistų nuomone, tai neteisinga. Valstybė šių ligonių gydymui išleidžia milžiniškus pinigus, o jie į darbo rinką paprastai negrįžta. Po ilgų „gydymosi“ mėnesių ar metų jie dažniausiai miršta. Tad derėtų inicijuoti įstatymų pakeitimą, kuris nediskriminuotų sergančiųjų kitomis ne mažiau sunkiomis kvėpavimo takų ligomis. Be to, atkreiptas dėmesys dar ir į tai, kad sergančiųjų tuberkulioze ambulatorinę priežiūrą ir ambulatorinį gydymą vykdo miesto pakraštyje esanti tuberkuliozės ligoninė. Suprantama, ne kiekvienas ligonis sukrapšto pinigų transporto išlaidoms. Kilo teisėtas klausimas: ar nederėtų šių ligonių gydymo, kontrolės ir priežiūros perduoti atitinkamai arčiau gyventojų esantiems gydytojams pulmonologams ir šeimos gydytojams? Tačiau konferencijoje jokie kreipimosi ar kito dokumento šia tema priimti nepasiūlyta.

Diskusijoms užsitęsus, konferencija pasibaigė gerokai vėliau, negu buvo numatyta. Jos pabaigą vainikavo geriausių stendinių pranešimų autorių apdovanojimai. Pirmoji vieta skirta Neringos Vagulienės darbui „Reaktyviųjų deguonies formų sintezė sergant plaučiu vėžiu ir LOPL“, antroji – Mindaugo Vaitkaus stendiniam pranešimui „Endobronchialis ultragarsas Lietuvoje – pirmoji patirtis ir tyrimo vertė diagnozuojant plaučių ligas“.



LPAD PIRMININKO PROF. RAIMUNDO SAKALAUŠKO SVEIKINIMO ŽODIS



IR PATIEMS LEKTORIAMS SMALSU PAKLAUSYTI KOLEGŲ (IŠ KAIRĖS: DR. KRISTINA STRAVINSKAITĖ, DOC. SKAIDRIUS MILIAUSKAS, GYD. JOLITA VEDRICKAITĖ)



AUTORITETINGOS KOMISIJOS IŠRINKTA STENDINIO PRANEŠIMO PIRMOS VIETOS LAIMĖTOJA N. VAIGULIENĖ

Šiuolaikinės plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo galimybės

Dr. Kristina Stravinskaitė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, rūkymas, gydymas.

Santrauka. Plaučių vėžys – viena dažniausių piktybinių ligų pasaulyje. Plaučių vėžio diagnozė dažniausiai nustatoma pavėluotai, esant IV ar III stadijai, kai radikalus gydymas negalimas. Straipsnyje aptariamos šiuolaikinės plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo galimybės, padėsiančios pagerinti šia liga sergančių pacientų prognozę.

Kasmet nustatoma apie 1,35 mln. naujų plaučių vėžio atvejų, ir tai sudaro apie 12,4 proc. visų piktybinių navikų. Sergamumas plaučių vėžiu kiekvienais metais padidėja 3 proc., o miršta beveik 1,2 mln. žmonių. Vyrų mirštamumas nuo plaučių vėžio Europos Sąjungos šalyse 2004 m. buvo apie 178,4 atvejų 100 tūkst. gyventojų, o moterų – 55,9 atvejų 100 tūkst. gyventojų. Tai dažniausia vyrų ir trečia pagal dažnumą moterų mirtį lemianti onkologinė liga (1 ir 2 lentelės).

Plaučių vėžys dažniausia vyrų onkologinė liga ir Lietuvoje (19,7 proc. visų navikų). Lietuvos vėžio registro duomenimis, 2005 metais vyrų sergamumas buvo apytikriai 81,1 atvejų 100 tūkst. gyventojų, moterų – 15,2 atvejų 100 tūkst. gyventojų; vyrų mirtingumas – 73,5 atvejų 100 tūkst. gyventojų, moterų – 11,8 atvejų 100 tūkst. gyventojų. Paskutinius penkerius metus naujų vyrų plaučių vėžio atvejų skaičius Lietuvoje mažėja.

PLAUČIŲ VĖŽIO ETIOLOGIJA IR RIZIKOS VEIKSNIAI

Svarbiausias ir pagrindinis plaučių vėžio etiologinis veiksnys yra tabako rūkymas. Net 90 proc. plaučių vėžio atvejų yra siejami su tabako rūkymu. Cigarečių dūmuose yra daugiau kaip 40 žinomų kancerogenų. Rizika susirgti plaučių vėžiu tiesiogiai priklauso nuo

per dieną surūkomų cigarečių skaičiaus ir rūkymo trukmės. Pasyvus rūkymas taip pat padidina riziką susirgti plaučių vėžiu. Metus rūkyti plaučių vėžio rizika mažėja.

Neabejotiną reikšmę vėžio etiologijoje turi ir genetiniai veiksniai, kadangi tik 10–15 proc. rūkančiųjų suseraga plaučių vėžiu. Be to, nustatyta, kad santykinė rizika susirgti plaučių vėžiu sergančiojo plaučių vėžiu giminaičiams yra apie 2,4, o jei plaučių vėžiu sirgo vienas iš tėvų – santykinė rizika vaikams apie 5.

Prie profesinių plaučių vėžio etiologinių veiksnių priskiriami šie kancerogenai: arsenas, asbestas, chromas, formaldehidas ir kt.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra nepriklausomas plaučių vėžio rizikos veiksnys. Sergant LOPL, tikimybė susirgti plaučių vėžiu padidėja 2 kartus. Plaučių fibrozė – pneumokoniozė riziką didina 1,33 k., o tuberkuliozė – 100 proc. (jei tuberkulioze sergama daugiau nei 20 m.).

PLAUČIŲ VĖŽIO PROFILAKTIKA IR PATIKRA

Metimas rūkyti – vienintelė veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Krūtinės ląstos organų kompiuterinė tomografija (KT) plaučių vėžio patikrai nerekomenduojama.

PLAUČIŲ VĖŽIO PAGRINDINĖS GRUPĖS

Klinikinėje praktikoje išskiriamos dvi plaučių vėžio grupės:

- Nesmulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma (NLPV), kuriai priklauso:
 - Plokščiųjų ląstelių karcinoma;
 - Adenokarcinoma;
 - Adeno plokščiųjų ląstelių karcinoma;
 - Didelių ląstelių karcinoma.
- Smulkiųjų ląstelių plaučių karcinoma (SLPV)

PLAUČIŲ VĖŽIO DIAGNOSTIKA

Plaučių vėžio diagnozė dažniausiai nustatoma pavėluotai, esant IV (60 proc.) arba III stadijai (21 proc.), kai radikalus gydymas negalimas. Ir tik 19 proc. atvejų plaučių vėžys nustatomas I arba II stadijos. Todėl įtarti ir aktyviai tirti ieškant plaučių vėžio rekomenduojama pacientus, kurie priklauso didelės rizikos susirgti plaučių vėžiu grupei, t. y. vyresnius nei 40 m., intensyviai rūkčius (> 40 pakmečių) žmones, kuriems naujai atsirado ar pasikeitė kosulys arba skreplių kiekis ir pobūdis. Taip pat atkosėjus kraujo bei visus, kuriems dažnai kartojasi plaučių uždegimas ar nesirezorbuoja infiltracija po antibakterinio gydymo.

PLAUČIŲ VĖŽIO KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Apie 6 proc. pacientų nepasireiškia jokių klinikinių simptomų. Plaučių vėžio simptomai nėra specifiški. Jie priklauso nuo pačio vėžio lokalizacijos, intratorakalinio plitimo, paraneoplazinių sindromų bei esamų metastazių. Nustatyta, kad nesant klinikinių simptomų 5 metų išgyvenamumas siekia 18 proc., esant intratorakalinio plitimo simptomams – 6 proc., o esant metastazių sukeltai klinikai – nesiekia metų.

Plaučių vėžys dažniausiai sukelia šiuos simptomus: kosulį, svorio mažėjimą, dusulį, krūtinės skausmą, kraujo atkosėjimą, kaulų skausmą, karščiavimą, silpnumą.

Vėžiui išplitus į tarpuplautį, pasireiškia tokie intratorakalinio plitimo simptomai: krūtinės ląstos skausmas, pleuritas, perikarditas, *vena cava superior* sindromas (veido, kaklo, rankų edema), rijimo sutrikimas (dėl stemplės spaudimo), *n. laryngeus* pažeidimas (užkimimas, švokštimas, stridoras), esant Pankosto navikui – Hornerio sindromas (ptozė, miozė, *n. facialis* pažeidimas), dėl *n. phrenicus* pažeidimo – diafragmos parezė.

Plaučių vėžys gali metastazuoti į bet kurį organą, tačiau dažniausiai – į centrinę nervų sistemą (~ 20 proc.), kaklo limfmazgius (~ 15–60 proc.), kaulus (25 proc.), širdį ir perikardą (20 proc.), plaučius ir pleurą (8–15 proc.), antinksčius (2–22 proc.), kepenis (1–35 proc.), odą ir minkštuosius audinius (1–3 proc.).

Plaučių vėžio klinika gali pasireikšti ir paraneoplaziniais sindromais, t. y. simptomais, kuriuos sukelia paties naviko išskiriamos sisteminės biologiskai aktyvios

1 lentelė. VYRŲ MIRŠTAMUMAS NUO VĖŽIO (EUROPOS SAJUNGA, 2004)

Lokalizacija	Atvejai 100 tūkst. gyv.
Plaučiai	178,4
Gaubtinė ir tiesioji žarna	72,3
Prostata	68,2
Skrandis	39,2
Kasa	29,6
Šlapimo pūslė	26,9
Limfomos	27,4
Kepenys	26,6
Stemplė	21,0
Burnos ertmė ir ryklė	20,6

2 lentelė. MOTERŲ MIRŠTAMUMAS NUO VĖŽIO (EUROPOS SAJUNGA, 2004)

Lokalizacija	Atvejai 100 tūkst. gyv.
Krūtys	88,4
Gaubtinė ir tiesioji žarna	67,0
Plaučiai	55,9
Kasa	29,9
Kiaušidės	28,3
Skrandis	27,5
Limfomos	26,1
Gimda	25,4
Kraujo ligos	17,1
Ne Hodžkino limfoma	15,1

medžiagos, antikūnai, imuniniai kompleksai, citokinai. Dažniausiai pasitaikantys paraneoplaziniai sindromai nurodyti 3 lentelėje.

DIAGNOSTIKA

Kalbant apie plaučių vėžio nustatymą, svarbūs du tikslai: plaučių vėžio morfologinis patvirtinimas ir plaučių vėžio išplitimo įvertinimas. Diagnozės nustatymui svarbu pirmiausia įtarti plaučių vėžį. Tai padaryti padeda detalus klinikinis paciento ištyrimas (simptomai, gerai surinkta ligos anamnezė, rizikos veiksnių įvertinimas, šeiminė anamnezė, objektyvūs požymiai). Laboratoriniai žymenys nėra specifiški, tačiau bendrasis ir biocheminiai kraujo tyrimai vertingi vertinat ligos išplitimą, svarbūs prieš planuojamus radiologinius ir intervencinius tyrimus bei gydymo taktikai pasirinkti. Gali būti tiriami šie naviko žymenys: CYFRA 21-1, CEA, NSE, tačiau plaučių vėžiui jie yra nepakankamai specifiški, todėl klinikinėje praktikoje retai naudojami.

Pirmas radiologinis tyrimo metodas – tiesinė ir šoninė krūtinės ląstos rentgenogramos, kuriose gali būti matoma įvairių radiologinių sindromų: navikiniai maz-

3 lentelė. PARANEOPLAZINIAI SINDROMAI

- **Endokrininiai**

(hiperkalcemija, hiponatremija, Kušingo sindromas, ginekomastija, galaktorėja, hipoglikemija, akromegalija, hiperkalцитoninemija, hipertiroidizmas)

- **Neurologiniai**

(Lambert-Eaton miasteninis sindromas, poūmė sensorinė neuropatija, dauginis mononeuritas, encefalomyelitas, nekrozinė mielopatija, retinopatija)

- **Skeleto**

(hipertrofinė osteoartropatija)

- **Odos**

(*hypertrichosis lanuginosa*, paraneoplastinė akrokeratozė, *erytema gyratum*)

- **Inkstu**

(nefritinis ar nefrozinis sindromas)

- **Hematologiniai**

(anemija, autoimuninė hemolizinė anemija, leukocitozė, eozinofilija, monocitozė, trombocitozė, idiopatinė trombocitopeninė purpura)

- **Koaguliopatijos**

(DIK, tromboflebitas, trombozinis nebakterinis endokarditas)

- **Sisteminiai**

(karščiavimas, anoreksija, kacheksija, ortostatinė hipotenzija, hipertenzija)

- **Jungiamojo audinio**

(dermatomiozitas, polimiozitas, SRV, vaskulitas)

gai, infiltracija, sumažėjęs dalies plaučio oringumas ar atelektazė, tarpuplaučio organų poslinkis ir kt.

Kompiuterinė plaučių tomografija su intravenine kontrastine medžiaga svarbi ne tik įtariant plaučių vėžį jam nustatyti, bet ir įvertinti išplitimą į limfmazgius bei tarpuplaučio organus, nustatyti atokiąsias metastazes.

Plaučių vėžio histologija tiriama naudojant invazinius metodus: bronchoskopiją (atliekant bronchų išplovų ir nuobružų citologinį tyrimą endobronchinę biopsiją, transbronchinę biopsiją, kontroliuojamą rentgenų, ar transbronchinę adatinę aspiracinę biopsiją). Periferinio vėžio atveju gali būti taikoma transtorakalinė plaučių audinio biopsija, kontroliuojama ultragarsu, rentgenų ar KT. Nepavykus nustatyti morfologijos anksčiau išvardytais tyrimo metodais, plaučių audinio biopsija gali būti atlikta vaizduojamosios torakoskopijos ar torakotomijos metu.

Plaučių vėžio išplitimo įvertinimas

Norint įvertinti intratorakalinį plaučių vėžio išplitimą, būtina atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomogramą. Pankosto vėžio atveju rekomenduojamas magnetinio rezonanso tyrimas. Pozitronų emisijos kompiuterinė tomografija labai svarbi pavienių plaučių darinių piktybinio proceso išplitimui įvertinti planuojant chirurginį gydymą. Vėžio išplitimo įvertinimui ne mažiau svarbūs ir tokie tyrimo metodai kaip endobronchinė sritinių limfmazgių biopsija, kontroliuojama ultragarsu (EBUS procedūra), pleurocentezė, pleuros biopsija, mediastinoskopija, mediastinotomija ir vaizduojamoji torakoskopija.

Nustatant atokiąsias metastazes atliekama pilvo viršutinio aukšto kompiuterinė tomografija, viršutinio pilvo aukšto echoskopija, padidėjusių limfmazgių

punkcinė biopsija, galvos kompiuterinė tomografija ar magnetinio rezonanso tyrimas, kaulų scintigrafija ir rentgenogramos, kaulų čiulpų punkcija ir trepanobiopsija, antinksčių biopsija, kontroliuojama ultragarsu (EUS-NA).

Prieš planuojamą operacinį ar chemoterapinį gydymą būtina įvertinti paciento plaučių ir širdies funkcinę būklę. Plaučių funkcinei būklei įvertinti atliekama spirometrija, o planuojant chirurginį gydymą įvertinama ir kvėpavimo sistemos funkcija. Širdies funkcinei būklei įvertinti užrašoma elektrokardiograma, atliekama dvimatė echokardiografija, o esant širdies patologijai gali būti atliekami ir kiti tyrimai.

PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Plaučių vėžio gydymo metodai: chirurginis, spindulinis ir chemoterapinis. Plaučių vėžio gydymo metodo parinkimą lemia plaučių vėžio histologija (nesmulkiųjų ar smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys), išplitimas (pagal TNM klasifikaciją ir stadiją), ligozės funkcinę būklę (pagal ECOG klasifikaciją), kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemos būklę, gretutinės ligos.

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo principai

Neišplitusiam smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti turėtų būti taikomas chemospindulinis gydymas. Retais atvejais operuojama. Pasiėkus pilnutinį atsaką, taikomas profilaktinis galvos smegenų spindulinis gydymas dėl dažno smulkiųjų ląstelių vėžio metastazavimo į CNS. Išplitęs smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys gydomas chemoterapija.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NLPV) gydymo principai

Ankstyvoje stadijoje (I, II, kai kuriais atvejais IIIA st.) taikomas vien tik chirurginis arba chirurginis ir adjuvantinis chemoterapinis gydymas. Jei įvertinus anksčiau minėtus veiksnius pacientas netinkamas operuoti, taikomas radikalus spindulinis gydymas. Esant vietiškai išplitusiam NLPV (IIIA–IIIB st.), taikomas chemoterapinis gydymas platinos dupletais ir spindulinis gydymas.

Išplitęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (IIIB/IV st.) gydomas chemoterapija.

Tinkamumas chemoterapijai nustatomas įvertinus paciento funkcinę būklę, amžių, metastazių galvos smegenyse buvimą, gretutines ligas. Tinkantiems chemoterapijai, geros funkcinės būklės pacientams (0–1 balų pagal ECOG funkcinės būklės įvertinimą ir kai kuriems 2 funkcinės klasės) taikoma I eilės chemoterapija platinos dupletais. Vyresnio amžiaus pacientams ir tiems, kurių būklė pagal ECOG – 2 balai, gali būti skiriama monochemoterapija. Vyresnio amžiaus ir blogos funkcinės būklės pacientams (2–3 balai pagal ECOG) taikomas geriausias palaikomasis gydymas (angl. *Best supportive care*). Esant plaučių vėžio atkryčiui, gali būti taikoma II ir III eilės chemoterapija docetakseliu, pemetreksedu, gemcitabinu, vinorelbinu.

2002 m. atliktos metaanalizės duomenys parodė,

kad chemoterapija gydant išplitusį NLPV pasiekė plauto, t. y. įvairūs platinos dupletų deriniai neprailgino gyvenimo trukmės, trijų vaistų deriniai taip pat nedavė laukiamo efekto. Todėl buvo ieškoma ląstelių taikinių, kurias paveikus galima būtų sustabdyti vėžio augimą, ir kuriami nauji vaistai: tai EAFR/HER (epitelio augimo faktoriaus receptoriai) inhibitoriai (*Tarceva*, lapatinibas, matuzumabas, panitumumabas, cetuksimabas), angiogenezės inhibitoriai (bevacizumabas (*Avastin*), vatalanibas, vandetanibas, sunitinibas, motesanibas, sorafenibas) ir kitas molekules taikinius veikiančios vaistų grupės (beksarotenas, celecoksibas ir kt.). Kai kurie iš šių vaistų yra aprobuoti antros ir trečios fazės klinikiniuose tyrimuose.

Vieni iš biologinės terapijos vaistų yra angiogenezės inhibitoriai. Jų poveikis navikui pasireiškia dėl sukeliama jau esančių mikrokraujagyslių regresijos, subrendusių kraujagyslių normalizavimo, naujų kraujagyslių atsiradimo slopinimo. Klinikiniuose tyrimuose (E4599) buvo įrodyta, kad kartu su standartine pirmos eilės chemoterapija skiriant angiogenezės inhibitorių bevacizumabą (*Avastin*) pailgėja pacientų, sergančių išplitusiu NSPV, bendroji gyvenimo trukmė, palyginti su standartine chemoterapija. Kita ląsteles taikinius veikiančių vaistų grupė yra EAFR/HER inhibitoriai. Jų veikimo mechanizmas – slopinama naviko proliferacija, invazija, metastazavimas, angiogenezė, skatinama apoptozė. Klinikiniame tyrime įrodyta, kad skiriant EAFR/HER inhibitorių (*Tarceva*) išplitusio NSPV II–III eilės gydymui 27 proc. sumažėjo mirties rizika, palyginti su placebo.

Šių tyrimų pagrindu biologinės terapijos vaistai buvo įtraukti į plaučių vėžio gydymo gaires. Taigi šiuolaikinė išplitusio plaučių vėžio schema yra papildyta taip: jei tinkamas gydymas *Avastin*, I eilės gydymui skirti cisplatinos dupletus kartu su angiogenezės inhibitoriumi. II eilės gydymui rekomenduojama skirti chemoterapiją docetakseliu arba pemetreksedu ar monoterapiją *Tarceva*. III eilės gydymui galima rinktis monoterapiją *Tarceva* arba geriausią palaikomąjį gydymą. Parenkant šiuolaikinį gydymą labai svarbu įvertinti ir NSPV histologiją bei EAFR mutacijų buvimą – tai padeda parinkti tinkamiausią gydymą. Taigi šiuolaikinio išplitusio NPV gydymo pasirinkimą lemia tiek biologinės (histologija, molekuliniai žymenys), tiek ir klinikinės (funkcinė būklė, gretutinės ligos, naviko lokalizacija, anamnezėje kraujo atkosėjimas) charakteristikos.

Geriausio palaikomojo gydymo tikslas – sumažinti kančias ir užtikrinti geriausią įmanomą gyvenimo kokybę ligoniui ir jo šeimos nariams. Geriausias palaikomasis gydymas onkologijoje apima paliatyvųjį spindulinį gydymą, paliatyviąją chemoterapiją, paliatyvias operacijas ir invazines procedūras, vėžio sukulto skausmo malšinimą, simptominių gydymą ir slaugą, psichoterapiją ligonio šeimai. Paliatyvusis gydymas – tai aktyvus išplitusio vėžio simptomų gydymas, kai nebesitikima visiško išgyjimo, o tik siekiama palengvinti ligonio būklę.

Norint pasiekti tinkamus gydymo rezultatus, būtinas onkologinis budrumas, o diagnostika ir gydymo sprendimai turi būti priimami įstaigoje, turinčioje būtinas šiuolaikines technologijas bei visus reikalingus specialistus (gydymo taktika turi būti pasirenkama daugiadisciplinio aptarimo metu). Daugiadisciplinę pulmoonkologinę komandą Kauno medicinos universiteto klinikose sudaro pulmonologas, krūtinės ląstos chirurgas, onkologas chemoterapeutas, onkologas radioterapeutas, radiologas, pataloganatomas, skausmo klinikos gydytojas, gydytojas dietologas. Koordinatorius funkcijos priskirtos gydytojams pulmonologams.

CONTEMPORARY LUNG CANCER DIAGNOSIS AND TREATMENT

KRISTINA STRAVINSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: lung cancer, smoking, treatment.

Summary. Lung cancer is the leading malignant disease in the world. Lung cancer is diagnosed in stage III or IV in most cases, when radical treatment is impossible.

The contemporary lung cancer diagnosis and treatment possibilities, which would help to improve these patients prognosis, are discussed in this article.

LITERATŪRA

1. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas 2007.
2. Schiller JH, et al. N Engl J Med 2002;346:92-8.
3. Sandler A, et al. N Engl J Med 2006;355:2542-50.
4. Shepherd F, et al. N Engl J Med 2005;353:123-32. Mok et al. N Engl J Med 2009;361.

Plaučių arterijos trombinės embolijos diagnostika

Doc. dr. Skaidrius Miliauskas, doc. dr. Marius Žemaitis
 KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: venų tromboembolija, plaučių arterijos trombinė embolija, diagnostikos ir gydymo rekomendacijos.
Santrauka. Straipsnyje pateikiama literatūros apžvalga apie plaučių arterijos trombinės embolijos diagnostiką.

Plaučių arterijos trombinės embolijos (PATE) klinikinė išraiška – nuo kliniškai nebylios eigos iki staigos mirties.

Kaip ir giliųjų venų trombozės (GVT) atveju, PATE negali būti diagnozuojama tik iš klinikinių duomenų, nes simptomai ir požymiai nėra pakankamai specifiški ir jautrūs (1 lentelė). Labai svarbu, įtariant PATE iš klinikinių simptomų, konkrečiu atveju teisingai interpretuoti tyrimų rezultatus ir pasirinkti tinkamą tolesnę diagnostikos strategiją.

PATE gali pasireikšti trimis sindromais: 1) ūmine plautine širdimi, *cor pulmonale* (dusulys, tachikardija, širdies plakimas, arterinio kraujospūdžio mažėjimas, obstrukcinis šokas) (mažiau kaip 10 proc.); 2) plaučių infarktu (pleuros skausmai, dusulys, kraujo atkosėjimas) (apie 65 proc.); 3) pasikartojančiu izoliuotu dusuliu (apie 20 proc.); kartais dar išskiriamas sinkopės

sindromas dėl blogo širdies ir plaučių rezervo sergant lėtinėmis širdies ar plaučių ligomis. Būna, kad PATE nustatoma atliekant radiologinius tyrimus dėl plaučių infiltrato arba atsitiktinai atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą ar spiralinę kompiuterinę tomografiją.

Daugiau kaip 90 proc. atvejų PATE įtariama atsiradus klinikinių simptomų: dusuliui, krūtinės skausmui ar sinkopei (kartu arba atskirai). Nesant širdies ar plaučių ligų, dusulys, tachipnėja ar krūtinės skausmai nustatomi 97 proc. PATE atvejų. Pastaruoju metu paskelbtų tyrimų, kuriuose 25 proc. ligonių buvo sirgę širdies ar plaučių ligomis, duomenimis, 97 proc. PATE atvejų pasireiškė ūminis dusulys, krūtinės skausmai ar sinkopė. Pleuros skausmas su dusuliu ar be jo atsiranda dėl distalinių embolų sąlygoto pleuros dirginimo, krūtinės ląstos rentgenogramoje gali būti matoma konsolidacija. Šis sindromas vadinamas „plaučių infarktu“, nors histologijos požiūriu – tai alveolių hemoragija, kuri gali būti susijusi su kraujo atkosėjimu. Izoliuotas ūminis dusulys dažniausiai būna dėl centrinių plaučių arterijų, esančių toliau nuo pleuros, okliuzijos. Hemodinaminės pasekmės ryškesnės būtent sergant „plaučių infarktu“. Ligoniams, kurie serga širdies ar plaučių ligomis, progresuojantis dusulys gali būti vienintelis PATE požymis. Šokas (sisteminė arterinė hipotenzija, oligurija, ūminis dešiniojo skilvelio nepakankamumas) rodo, kad greičiausiai yra centrinių plaučių arterijų embolų. Tiriant dėl PATE, būtina įvertinti rizikos veiksnius. Nesant aiškaus rizikos veiksnio, PATE ištinka retai. Atskiri klinikiniai požymiai nėra nei jautrūs, nei specifiški.

Kadangi PATE klinikinė raiška nespecifinė, svarbu jos nepažiūrėti ir PATE įtarti. Nepaisant įdiegtų naujų

1 lentelė. KLINIKINIAI SIMPTOMAI SERGANT GVT ARBA PATE

GVT simptomai	Ligoniai, kuriems yra GVT, proc.	Ligoniai, kuriems nėra GVT, proc.
Skausmas	75	80
Jautrumas	78	66
Homand požymis	40	45
Vienpusis kojos patinimas	45	37
Paviršinių venų išsiplėtimas	25	19
PATE simptomai	Ligoniai, kuriems yra PATE, proc.	Ligoniai, kuriems nėra PATE, proc.
Dusulys	32	35
Pleurinis skausmas	53	57
Kosulys	6	15
Kojų patinimas	32	26
Blauzdos skausmas	38	20
Hemoptizė	34	22

2 lentelė. KLINIKINĖS PATE TIKIMYBĖS ĮVERTINIMAS PAGAL WELLS IR GENEVA SKALES

Wells skalė		Geneva skalė	
Požymis	Taškai	Požymis	Taškai
Buvusi PATE ar GVT	1,5	Buvusi PATE ar GVT	2
ŠSD > 100 k./min.	1,5	ŠSD > 100 k./min.	1
Šviežia trauma ar imobilizacija	1,5	Ką tik atlikta operacija	3
Klinikiniai GVT požymiai	3	Amžius 60–79 m. ≥ 80 m.	1 2
Nepanašu, kad yra kita diagnozė	3	PaO ₂ kPa < 48,7 mm Hg 48,7–59,9 mm Hg 60–71,2 mm Hg	4 3 2
Atkosėjimas krauju	1	71,3–82,4 mm Hg	1
Vėžys	1	PaCO ₂ kPa < 36 mm Hg 36–38,9 mm Hg	2 1
		Atelektazė	1
		Pakilusi vienos pusės diafragma	1

Klinikinė tikimybė		Klinikinė tikimybė	
Maža	0–1	Maža	0–4
Vidutinė	2–6	Vidutinė	5–8
Didelė	≥ 7	Didelė	≥ 9

laboratorinių ir klinikinių diagnostinių tyrimų, įtariant PATE klinikinį objektyvų tyrimas išlieka būtinas ir svarbus įrankis. Kiekvienas gydytojas, remdamasis asmenine patirtimi, anamnezės ir objektyvaus tyrimo duomenimis, atlikęs įprastinius („pirmos eilės“) tyrimus (EKG, krūtinės ląstos rentgenogramą, arterinio kraujo dujų tyrimą), įvertina PATE tikimybę (didelė, vidutinė ar maža). Nors sukurta ir prieinamų formalių klinikinės PATE tikimybės algoritmų (*Wells* ir *Geneva* skalės) (2 lentelė), nėra įrodyta, kad jais pasirėmus geriau nei empirinio tyrimo duomenimis galima įtarti PATE diagnozę.

Pirmas žingsnis diagnozuojant – PATE klinikinės tikimybės nustatymas papildomai naudojantis „rutininiais“ instrumentiniais ir laboratoriniais tyrimais įtariant „nedidelės rizikos“ PATE. Šiuo metu tai visų diagnostinių algoritmų pagrindas.

PATE klinikiniai simptomai ir požymiai leidžia įtarti diagnozę ir pradėti profilaktinį gydymą anti-tromboziniais vaistais. Tačiau toliau PATE diagnozė turi būti patvirtinta arba atmesta pulmoangiografija, krūtinės ląstos spiraline kompiuterine tomografija su kontrastine medžiaga arba perfuzine/ventiliacine plaučių scintigrafija. Esant didelei klinicinei PATE tikimybei, gydymas turi būti pradėtas nedelsiant.

Iki šiol naudojama PATE klasifikacija:

- Masyvi (su šoku). Būna apie 5 proc. atvejų.
- Submasyvi (su dešiniojo skilvelio perkrova ir sienelės hipokineze, be šoko). Būna apie 30 proc. atvejų.
- Smulkiųjų plaučių arterijos šakų (nemasyvi). Būna apie 65 proc. atvejų.

Nesant šoko bei dešiniojo skilvelio perkrovos, prognozė yra gera.

Naujausiose 2008 metų PATE diagnostikos ir gydymo Europos rekomendacijose iš naujo įvertinti PATE diagnostikos metodai, apibrėžta, kaip tiksliai nustatyti prognozė ir parinkti gydymą. Ne taip kaip ankstesnėse rekomendacijose ir gairėse, laipsniais įvertintos ir diag-

3 lentelė. PLAUČIŲ ARTERIJOS TROMBINĖS EMBOLIJOS SUNKUMO POŽYMAI

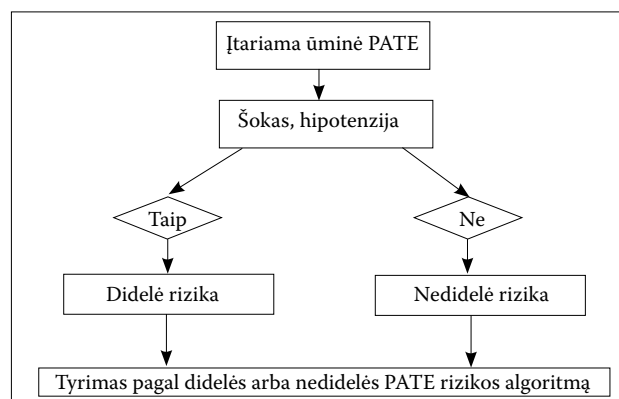
Klinikiniai požymiai	Šokas
	Hipotenzija (sAKS < 90 mm Hg arba AKS sumažėjimas ≥ 40 mm Hg virš 15 min.)
Dešiniojo skilvelio disfunkcijos požymiai	Dešiniojo skilvelio dilatacija, hipokinezė ar tūrio perkrova nustatoma echokardiografijos tyrimu. Dešiniojo skilvelio dilatacija, nustatoma kompiuterine tomografija. Padidėjęs BNP arba NT-proBNP kiekis. Padidėjęs spaudimas dešiniajame prieširdyje kateterizuojant širdį
Miokardo pažeidimo požymiai	Padidėjęs troponino T ar I kiekis

4 lentelė. PLAUČIŲ ARTERIJOS TROMBINĖS EMBOLIJOS SUNKUMO KLASIFIKACIJA

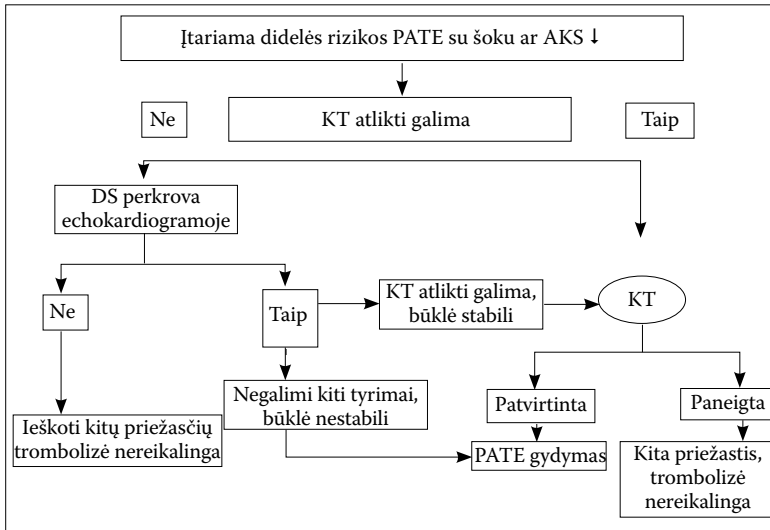
Ankstyvos mirties nuo PATE rizika	Rizikos žymenys		
	Klinikiniai: šokas, AKS ↓	Dešiniojo skilvelio perkrova	Miokardo pažeidimas
Didelė > 15 proc.	+	(+)	(+)
Nedidelė	Vidutinė 3–15 proc.	-	+ + -
	Maža < 1 proc.	-	-

nostinės procedūros. Taip pat siūloma naudoti naują PATE klasifikaciją pagal ligos sunkumą (3 lentelė). Plaučių arterijos trombinės embolijos sunkumas – individualiai nustatoma ankstyvos mirties nuo PATE (per 30 dienų) rizika (nepriklausomai nuo anatomių plaučių kraujotakos defektų).

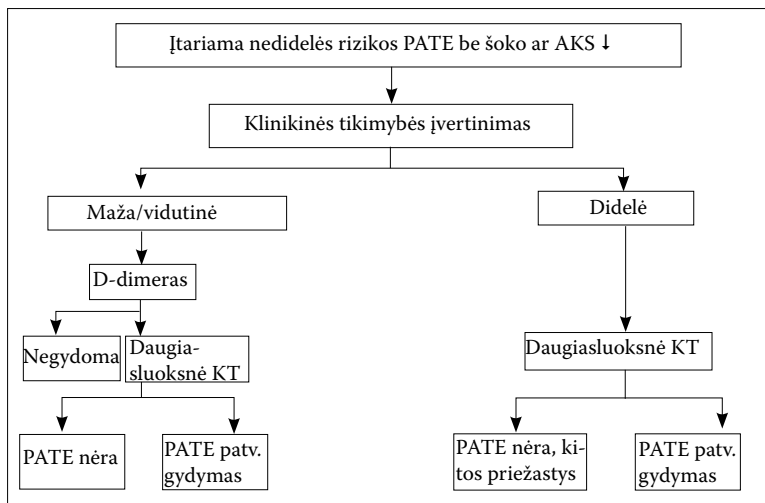
Siūloma atsisakyti terminų masyvi, submasyvi ar nemasyvi. Naudojant naująją PATE diagnostikos formulę, reikėtų rašyti „didelės rizikos (sunki) plaučių arterijos trombinė embolija“, „vidutinės rizikos (vidutinio sunkumo) plaučių arterijos trombinė embolija“, „mažos rizikos (lengva) plaučių arterijos trombinė embolija“ atsižvelgiant į jau esamus požymius (4 lentelė). Nesunku pastebėti, kad siūloma „vidutinės rizikos“ PATE atitinka iki šiol vartotą „submasyvios“ PATE terminą naujai apibrėžiant laboratorinių žymenų vietą.



1 pav. PATE DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO TAKTIKOS PARINKIMAS ATSIŽVELGIANT Į PATE RIZIKĄ



2 pav. DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ALGORITMAS ĮTARIANT DIDELĖS RIZIKOS PATE



3 pav. DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO ALGORITMAS ĮTARIANT NEDIDELĖS RIZIKOS PATE

PATE diagnostikos tyrimai:

- tyrimai, padedantys įtarti PATE (krūtinės ląstos rentgeninis tyrimas, EKG, arterinio kraujo dujų tyrimas – šie trys tyrimai naudojami klinikinei tikimybei įvertinti, dvimatė echokardiografija, D-dimerų koncentracijos nustatymas);
- tyrimai, patvirtinantys PATE (pulmoangiografija, krūtinės ląstos spiralinė kompiuterinė tomografija (KT) su kontrastine medžiaga, perfuzinė/ventiliacinė plaučių scintigrafija).

Iki 1990 metų PATE diagnozės algoritmai rėmėsi plaučių scintigrafijos ir pulmoangiografijos tyrimu. Ventiliacinė/perfuzinė scintigrama, daugiausiai naudota patikrai, diagnozę patvirtindavo mažiau nei pusė ligonių. Daugiau kaip 50 proc. visų PATE atvejų būdavo atliekama pulmoangiografija. Naujuose diagnostikos ir tyrimo algoritmuose pulmoangiografijų skaičius ne mažinamas, o plaučių scintigrafija ir pulmoangiografija keičiama spiraline kontrastine kompiuterine tomografija.

Įvertinus PATE riziką, pasirenkamas reikiamas diagnostikos ir gydymo algoritmas (2, 3 pav.).

RISK FACTORS FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM

SKAIDRIUS MILIAUSKAS, MARIUS ŽEMAITIS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: venous thromboembolism, pulmonary thromboembolism, guidelines for diagnosis and treatment.

Summary. Literary data concerning the diagnosis of pulmonary thromboembolism have been reviewed.

LITERATŪRA

1. Victor F. Tapson Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008;358:1037-52.
2. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism European Heart Journal (2008) 29, 2276–2315.
3. Buler HR, Agnelli G, Hull RD et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. Chest 2004;126:401S-428S.
4. Wells PS, Anderson DR, Fraile M et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000;83:416-420.
5. Wicki J, Perneger TV, Junod AF, Bounameaux H, Perrier A. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in emergency ward: a simple score. Arch Intern Med 2001;161:763-771.
6. Verhaege R, de Moerloose P, Huisman MV et al. Diagnostic aspects of pulmonary embolism. Eur Resp Mon, 2003,27, 15-24.
7. Verhaege R, Agnelli G, Becatini C et al. Therapeutic aspects of pulmonary embolism. Eur Resp Mon, 2003, 27, 25-32.
8. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. Ann Intern Med 2006;144:157–164.
9. Kauczor HU, Heussel CP, Thelen M. Update on diagnostic strategies of pulmonary embolism. Eur Radiol 1999; 9: 262-257.
10. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975;17:259–270.
11. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. Circulation 2003;107(23 Suppl. 1):I22–I30.

Alfa-1 antitripsino stoka – ar tikrai reta patologija

Dr. Danielius Serapinas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: alfa-1 antitripsino stoka, genotipai, lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

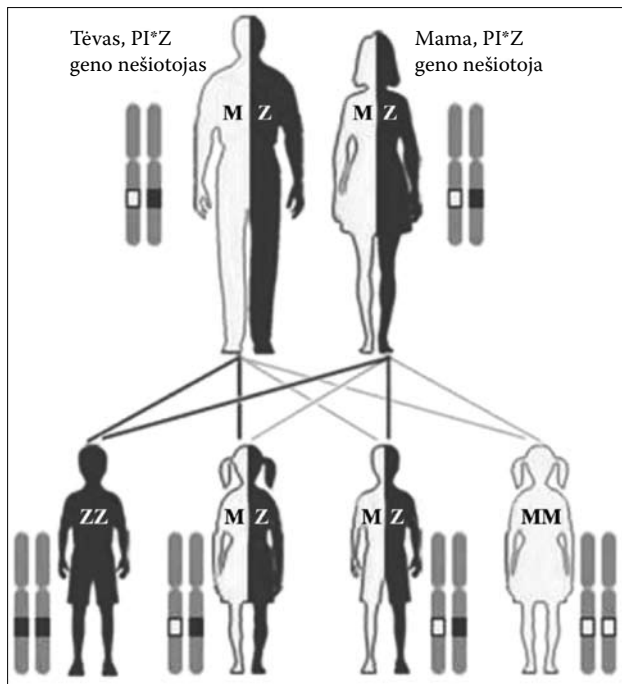
Santrauka. Alfa-1 antitripsino (AAT) stoka – viena dažniausių genetinių ligų europiečių populiacijoje, pasireiškianti maždaug 1 iš 1600–5000 asmenų. AAT – proteazių inhibitorius, apsaugantis plaučių audinį nuo žalingo proteazių poveikio. Kai šios antiproteazės stinga, suyra alveolių sienelės, formuojasi lėtinė obstrukcinė plaučių liga bei didėja rizika sirgti lėtinėmis kepenų ligomis. AAT stoka patikimai susijusi su ankstyvu LOPL išsivystymu ir sparčiu ligos progresavimu, ankstyvu neįgalumu, trumpesne gyvenimo trukme. AAT stoka nustatoma 1–3 proc. sergančiųjų LOPL. Kad stokotų AAT, pacientas turi būti gavęs po pakitusį PI geną (PI*Z, PI*S, PI*Null) iš abiejų tėvų, nes liga paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Daugeliu atvejų LOPL sergantiems pacientams AAT stoka lieka nedideliu būdu. Taigi anksti ištirti LOPL pacientus dėl alfa-1 antitripsino stokos yra svarbu nustatant ligos priežastinį veiksnį, prognozuojant ligos eigą, parenkant gydymą bei profilaktiką.

Alfa-1 antitripsinas (AAT) – vienas seniausiai atrastų serpinų (serino proteazių inhibitorių) šeimos narių [1, 2]. Jis yra 52 kDa alfa-1 glikoproteinas, kuris daugiausia sintetinamas hepatocituose, o mažesniais kiekiais ir kitose ląstelėse: žarnyno, kvėpavimo takų epitelinėse ląstelėse, monocituose ir makrofaguose [1]. Esant normalioms fiziologinėms sąlygoms, monocitai gamina 1 proc., o plaučių alveolių epitelinės ląstelės – 1,4 proc. viso AAT kiekio [3]. AAT per dieną pagaminama 34 mg/kg, o fiziologinė koncentracija suaugusio žmogaus serume svyruoja nuo 0,9 iki 2,6 g/l. Jei AAT kiekis serume mažesnis nei 35 proc. normalaus (0,5 g/l), yra labai didelė rizika susirgti plaučių emfizema ir LOPL [4].

AAT koduojantis *SERPINA1* genas (anksčiau vadinamas PI *Protease inhibitor*) yra 14 chromosomos ilgojo peties q31–32.1 segmente [5]. Tai 12,2 kilobazes turintis genas, kuris turi septynis egzonus ir šešis intronus. Tame pačiame chromosomos lokuse lokalizuojasi ir kitus serpinus (antichimotripsiną-1, antitrombiną III, baltymo C inhibitorių) koduojantys genai. Žinoma apie 100 genetinių AAT variantų. Jų klasifikacija pagrįsta AAT fenotipų judrumo greičiu izoelektrinio fokusavi-

mo metu [1]. Normalus AAT variantas yra vadinamas M (*medium mobility* – vidutinio judrumo), atitinkamai vyraujantis normalus genotipas yra PIMM. Svarbūs AAT patologiją lemiantys aleliai yra PI*Z, PI*S, PI*Null, PI*Pittsburgh. Kiti AAT stoką lemiantys aleliai aptinkami itin retai [1]. Esant ligą lemiančiam aleliui, pakinta jo koduojamo baltymo (AAT) struktūra – vyksta tam tikros aminorūgšties substitucija, pvz., PI*Z alelis sąlygoja Glu³⁴² → Lys, PI*S – Glu²⁶⁴ → Val, PI*Null - Try¹⁶⁰ iškrita, PI*Pittsburgh - Met³⁵⁸ → Arg.

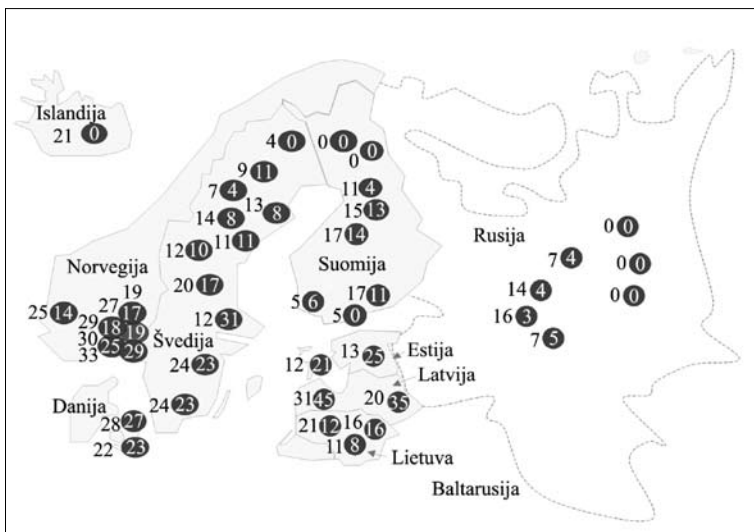
AAT PI*Z alelio mutacija lemia baltymo pakitimą: sutrinka ryšys tarp reaktyviojo centro kilpos ir beta vijos A, dėl to vienos AAT molekulės reaktyvusis centras įsiterpia į kitos AAT molekulės beta viją A – taip susiformuoja dimeras, kuris gali formuoti polimerų grandines. Kai reaktyvusis AAT molekulės centras yra susijungęs su kita AAT molekule, jis negali jungtis su proteaze. PI*S ir PI*Z alelinių koduojami baltymai suformuoja polimerus kepenyse, kurie yra kaupiami hepatocitų endoplazminiame tinkle. Minėti viduląsteliniai AAT polimerai lemia hepatitą vaikystėje bei didina kepenų vėžio riziką vyresniame amžiuje [1].



1 pav. ALFA-1 ANTITRIPSINO STOKOS (PIZZ) PAVELDĖJIMO SCHEMA

S baltymo variantas daug mažiau linkęs formuoti polimerus, palyginti su Z variantu, tai sąlygoja mažesnę kaupimąsi endoplazminiame tinkle ir kartu mažesnę AAT stoką serume. 90 proc. Z ir 40–50 proc. S baltymo kiekio lieka kepenyse. Dažniausiai pasitaikantys šeši AAT genotipų variantai yra šie: PIMM, PIMS, PIMZ, PISZ, PISS ir PIZZ [1, 7].

Daugiausiai AAT stoką sąlygojančių ligų lemia PI*Z alelis, o klinikinėje praktikoje 96 proc. pacientų, kenčiančių nuo AAT stokos, turi PIZZ genotipą. Likusius 4 proc. sudaro PISZ arba kiti reti stokos variantai [4].



2 pav. PI*S IR PI*Z ALELIŲ DAŽNUMAS (1000 GYV.) ŠIAURĖS EUROPOS ŠALYSE (TAMSESNĖI SKRITULIUKAI RODO PI*Z ALELIO DAŽNUMĄ)

ALFA-1 ANTITRIPSINO STOKĄ LEMIANTYS GENOTIPAI

AAT stoka yra viena dažniausių paveldimų ligų [7]. Ši liga paveldima autosominiu recesyviniu būdu. Tikimybė susilaukti kūdikio, turinčio homozigotinį genotipą PIZZ, yra 1 iš 4, jei abu tėvai yra PI*Z alelio nešiotojai (PIMZ) [1] (1 pav.). Jei vienas iš tėvų turi PIZZ genotipą, o kitas yra heterozigotas (nešiotojas), vaikai yra arba nešiotojai, arba serga AAT stoka (PIZZ).

Tyrimai rodo, kad PI*Z alelis atsirado šiaurės Europoje apytikriai prieš 6000 metų [5, 6], o PI*S – prieš 300–450 kartų pietvakarinėje Europos dalyje, *Iberian Peninsula* regione [1]. Nuo to laiko abu aleliai buvo aptinkami visose pagrindinėse rasinėse grupėse. Didžiausias PI*Z alelio dažnumas užfiksuotas Šiaurės ir Vakarų Europoje [7, 8], o PI*S alelis labiau paplitęs Pietų ir Rytų Europoje [1, 7]. Sunkią AAT stoką lemiančio PI*Z alelio dažnumas išskirtinai didelis Latvijoje, Norvegijoje, Švedijoje (2 pav.). Manoma, kad tai susiję su vikingų invazija į šias šalis. Tyrimų duomenimis, Lietuvos bendrojoje populiacijoje PI*S ir PI*Z alelių dažnumas panašus į kitų Šiaurės Europos šalių [6, 9]. Neženklių minėtų genų dažnumo skirtumų pastebėta net tarp skirtingų Lietuvos regionų: PI*S alelį žemaičiai turi dažniau nei aukštaičiai, o PI*Z – atvirksčiai. PIZZ genotipo dažnumas Lietuvoje – 1 atvejis iš 5 368 gyventojų [7].

Tyrimai rodo, kad 94–96 proc. Europos gyventojų nustatomas normalus PIMM genotipas [7]. 1 lentelėje pateikiamas pagrindinių AAT genotipų dažnumas Europoje ir AAT koncentracijos sumažėjimas pagal genotipą [1, 10].

Apie 2–3 proc. europiečių turi heterozigotinį AAT genotipą PIMZ. Įvairių šalių sergančiųjų LOPL grupėje PIZZ dažnumas skiriasi, bet vidutiniškai svyruoja nuo 1 iki 4,5 proc., o PIMZ dažnumas kai kuriose šalyse siekia net 17,8 proc. [8]. Daugiacentrių tyrimų duomenimis, pasaulyje 3,4 mln. žmonių turi vieną iš trijų AAT stoką lemiančių genotipų: PIZZ, PISZ ar PISS [7].

Lietuvoje 1 167 sergantiesiems LOPL buvo nustatytas AAT genotipas ir įvertinta AAT koncentracija serume [11]. 2 lentelėje pateikiamas PIMM, PIMZ, PIMS, PISS, PIZZ bei PISZ genotipų pasiskirstymas procentais. Iš viso identifikuoti aštuoni (0,7 proc.) sergantieji LOPL, turintys sunkią AAT stoką lemiantį homozigotinį genotipą PIZZ.

Literatūros duomenimis, AAT stokos dažnumas kitų Europos šalių LOPL ligonių grupėse labai smarkiai įvairuoja. Keli atvejo ir kontrolės tyrimai rodo, kad PI*Z heterozigotų dažnumas LOPL ligonių grupėje buvo 1,5–5 kartus didesnis nei bendrojoje populiacijoje [12, 13, 14]. Vykdam tikslinių grupių analizės programą, Ispanijoje ištyrus 2 137 sergančiuosius LOPL, nustatyti septyni PIZZ atvejai, t. y. PIZZ dažnumas LOPL ligonių grupėje – 0,37 proc. [13]. Italijoje atliktu tyrimu nustatytas daug didesnis PIZZ dažnumas – 6,4 proc. [15]. Tokį didelį AAT stokos dažnumą galėjo lemti ir tiriamųjų kontingentas, nes į tyrimą įtraukti

tik sergantieji LOPL, kuriems kliniškai buvo įtariama AAT stoka. Visiškai kitokius duomenis pateikė Vokietijoje atlikto tyrimo tyrėjai: iš 1 060 sergančiųjų LOPL PIZZ genotipas nenustatytas nė vienam [14]. Šis tyrimas išsiskyrė tuo, kad į jį buvo įtraukiami ne tik sergantieji LOPL, bet ir kitomis lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis. Kitame Vokietijoje atliktame tyrime, į kurį įtraukti 2 272 LOPL sergantys ligoniai, kuriems pirminio atrankinio tyrimo metu nustatyta mažesnė AAT koncentracija, išsiaiškinti 335 AAT stokojantys pacientai [16]. Danijos LOPL ligonių grupėje PIZZ AAT stokos dažnumas buvo 0,8 proc. [12].

Sunkią AAT stoką lemiančio genotipo PIZZ dažnumo skirtumus įvairiose šalyse galima paaiškinti tiek genų migracijos ypatybėmis tarp šalių, tiek tiriamųjų kontingentų bei tyrimų metodika.

ALFA-1 ANTITRIPSINO STOKOS DIAGNOSTIKOS IR STEBĖSENOS REKOMENDACIJOS

Paprasčiausias būdas nustatyti, ar yra AAT stoka, – išmatuoti AAT koncentraciją kraujo serume. AAT normos ribos yra 0,9–2,6 g/l [13]. Dažniausio AAT stokos varianto (PIZZ) atveju koncentracija tesiekia 20 proc. normalios koncentracijos (mažiau kaip 0,3 g/l), o nešiojimo atveju (PIMZ) – 80 proc. [11]. Tikslus AAT fenotipas nustatomas izoelektriniu fokusavimu. Diagnozuoti taikomi ir šiuolaikiniai tyrimai, pvz., molekuliniai genetiniai DNR tyrimai, kuriais nustatoma mutacija, lėmusi patologiinį fenotipą.

Tyrimų duomenimis, P¹*ZZ AAT stoka yra per retai diagnozuojama liga. Amerikos torakalistų ir Europos respiratologų asociacijos (ATA/ERA) yra parengusios AAT diagnostikos ir stebėsenos rekomendacijas, kurių tikslas – padėti specialistams nustatyti AAT stokos atvejus. Pateikiamas sąrašas ligų, kuriomis sergant, tikėtina, yra didelė AAT stokos rizika ir tikslingas kiekybinis AAT tyrimas:

1. Ankstyva plaučių emfizema (iki 45 metų amžiaus).
2. Visi LOPL atvejai.
3. AAT stoka giminėje.
4. Nežinomos kilmės kepenų liga.
5. Nežinomos kilmės suaugusiųjų bronhektazės.
6. Astma, kai spirometrijos rodikliai gydant nesinormalizuoja.
7. Įtariamas antiproteazės-3 vaskulitas.

Genetiniai AAT stokos tyrimai

Nustatyti, kad žmogus turi įgimtą ligą, gali būti šiek tiek pavojinga (psichologinis poveikis, netgi genetinė diskriminacija), todėl ATS/ERS specialistams rekomenduoja įvertinti galimą riziką ir aptarti ją su pacientu prieš pradėdant genetinius AAT tyrimus [1]. Pagal AAT genotipų tyrimų poreikį skiriamos keturios tyrimų kategorijos:

1. Diagnostiniai tyrimai (tiriami sergantys asmenys).
2. Predispoziciniai tyrimai (išsiaiškinami besimptomiai

1 lentelė. PAGRINDINIŲ ALFA-1 ANTITRIPSINO STOKĄ LEMIANČIŲ GENOTIPŲ DAŽNUMAS EUROPOS ŠALYSE

Genotipas	MZ	SS	MS	SZ	ZZ
Dažnumas	3/100	1/2200	3,7/100	1/1 500	1/2 700
Alfa-1 antitripsino koncentracija proc. nuo normalios	70	60	85	40	20

2 lentelė. SERGANČIŲ LOPL ALFA-1 ANTITRIPSINO GENOTIPŲ PASISKIRSTYMAS

Genotipas	Skaičius	Procentas
MM	1 076	92,2
MS	39	3,3
MZ	40	3,4
SS	1	0,1
SZ	3	0,3
ZZ	8	0,7
Iš viso	1 167	100

3 lentelė. REKOMENDACIJŲ ATLIKTI GENETINIUS TYRIMUS KLASIFIKACIJA

Tipas	Rekomendacija
A	Genetinis tyrimas rekomenduojamas
B	Genetinio tyrimo poreikis turėtų būti aptartas ir gali būti priimtas arba atmestas
C	Genetinis tyrimas nerekomenduojamas (nepatariama atlikti genetinio tyrimo)
D	Rekomenduojama neatlikti genetinio tyrimo

asmenys, kurie turi didelę įgimtos AAT stokos riziką).

3. Geno nešiojimo įvertinimas planuojant nėštumą.
4. Profilaktinė patikra.

Rekomendacijos atlikti genetinius tyrimus yra laipsniuojamos nuo A iki D tipo (3 lentelė). Kiekvienas rekomendacijos tipas nustatytas įvertinus įvairius veiksnius (AAT stokos penetrantiškumą, ligos klinikinę raišką, galimus gydymo būdus, psichologines ir socialines pasekmes, ekonominius veiksnius) bei galimus nepalankius tyrimų padarinius.

REKOMENDACIJOS PAGAL GENETINIŲ TYRIMŲ TIPUS

Diagnostinis tyrimas

A tipo rekomendacijos atlikti diagnostinį tyrimą:

- Simptomų patiriantys suaugusieji, sergantys emfizema, LOPL arba astma su nevisiškai grįžtama bronchų obstrukcija.
- Asmenys, sergantys neaiškios kilmės kepenų liga, įskaitant naujagimius, vaikus ir suaugusiuosius.
- Besimptomiai asmenys, kuriems nustatyta išlikusi bronchų obstrukcija atliekant plaučių funkcijos tyrimus, turintys žinomą rizikos veiksnių (cigarečių rūkymas, užteršta darbo aplinka ir kt.).

- Suaugusieji, sergantys nekroziniu panikulitu.
- B tipo rekomendacijos atlikti diagnostinį tyrimą:*
- Suaugusieji, sergantys neaiškios kilmės bronchektazėmis.
 - Paaugliai, kuriems nustatyta persistuojanti kvėpavimo takų obstrukcija.
 - Besimptomiai asmenys, kuriems nustatyta išliekanti bronchų obstrukcija, neturintys žinomų rizikos veiksnių.
 - Suaugusieji, sergantys antiproteazės-3 vaskulitu (C-ANCA teigiamu).
- C tipo rekomendacijos atlikti diagnostinį tyrimą:*
- Suaugusieji, kuriems nustatyta grįžtamoji kvėpavimo takų obstrukcija.

Predispozicinis tyrimas

- A tipo rekomendacijos atlikti predispozicinį tyrimą:*
- Pirmos kartos giminaičiai asmens, kuriam nustatyta AAT stoka.
- B tipo rekomendacijos atlikti predispozicinį tyrimą:*
- Asmenys, kurių giminėje yra ar buvo sergančių LOPL arba kepenų ligomis, nesusijusiomis su AAT stoka.
 - Tolimi giminaičiai asmens, turinčio homozigotinį AAT stokos variantą.
 - Vaikai arba tėvai asmens, turinčio heterozigotinį AAT stokos variantą.
 - Visi giminaičiai asmens, turinčio heterozigotinį AAT stokos variantą.
- D tipo rekomendacijos atlikti predispozicinį tyrimą:*
- Vaisiaus tyrimas.

Geno nešiojimo įvertinimas planuojant nėštumą

- B tipo rekomendacija:*
- Asmenys, turintys didelę riziką susirgti su AAT stoka susijusiomis ligomis.
 - Asmenys, kurie patys nerizikuoja susirgti AAT stoka, bet jų partneris turi homozigotinį arba heterozigotinį AAT stokos variantą.

Profilaktinė patikra

- C tipo rekomendacija:*
- Rūkantys asmenys, kurių plaučių funkcija normali.

D tipo rekomendacija:

- Naujagimiai, paaugliai, suaugusieji.

Išimtis (B tipo rekomendacija) – profilaktinė patikra galėtų būti atliekama tose šalyse, kurios atitinka tris kriterijus: 1) AAT stokos dažnumas yra didelis (apie 1 iš 1 500 ar didesnis); 2) didelis rūkymo paplitimas; 3) prieinamos atitinkamo lygio konsultacijos.

Apibendrinant galima teigti, kad Lietuvos LOPL ligonių grupėje AAT stoką lemiančio PIZZ genotipo dažnumas yra didelis, panašus į šiaurės Europos šalių. Minėtas AAT genotipo dažnumas bei didelis rūkymo, sąlygojančio LOPL, paplitimas Lietuvoje leidžia daryti prielaidą, kad būtina sergančiųjų LOPL, ypač jaunes-

nio amžiaus, patikra AAT stokai išsiaiškinti. Nustačius AAT stoką LOPL ligoniams, galima būtų sudaryti specialų ligos stebėjimo ir gydymo planą, pradėti tikslią genetinę šeimos narių konsultavimą bei valstybės mastu numatyti tinkamas gydymo ir profilaktikos priemones.

ALPHA-1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY: IS IT SO RARE DISEASE

DANIELIUS SERAPINAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: alpha-1 antitrypsin deficiency, genotypes, chronic obstructive pulmonary disease.

Summary. Alpha-1 antitrypsin deficiency is one of the most common genetically-linked lethal diseases among Caucasians, affecting approximately 1 in every 1600-5000. Alpha-1 antitrypsin is a serine protease inhibitor (serpin). It protects lung tissue from destructive effect of proteases. A lack of alpha-1 antitrypsin leads to alveolar destruction and development of COPD and increased risk for chronic liver diseases. Affected individuals become invalid in a shorter time. For 1-3 proc. individuals with COPD, alpha-1 antitrypsin deficiency is determined. AAT deficiency is disorder which is transmitted in an autosomal recessive form. Mutant alleles (Z, S, Null) individual inherits from both parent and this can lead to severe alpha-1 antitrypsin deficiency. Alpha-1 antitrypsin deficiency is an underdiagnosed condition in patients with COPD. We accentuate the importance of early analysis of alpha-1 antitrypsin in patients with COPD to determine exact disease reason – alpha-1 antitrypsin deficiency, its prognosis, treatment and prevention.

LITERATŪRA

1. American Thoracic Society/ European Respiratory Society Statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 818-900.
2. Tsutsumi Y, Kuri B, Sengupta T, Wintrodde PL. The structural basis of serpin polymerization studied by hydrogen/deuterium exchange and mass spectrometry. *J Biol Chem* 2008; 283: 30804-30811.
3. Janciauskiene SM, Stevens T, Blanco I. New insights into the biology of alpha-1-antitrypsin and its role in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Respir Med Rev* 2007; 3: 147-158.
4. DeMeo DL, Silverman EK. Alpha-1-antitrypsin deficiency. 2: genetic aspects of alpha(1)-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004; 59: 259-264.
5. Byth BC, Billingsley GD, Cox DW. Physical and genetic mapping of the serpin gene cluster at 14q32.1: allelic association and a unique haplotype associated with alpha 1-antitrypsin deficiency. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 126-133.
6. Beckman L, Sikström C, Mikelsaar A, Krumina A, Kucinskas V, Beckan G. Alpha-1-antitrypsin P alleles as markers of West European influence in the Baltic Sea region. *Human Hered* 1999; 49: 52-55.
7. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of Pi*S and Pi*Z alleles of alpha-1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur respir J* 2006; 27:77-84.
8. De Serres F, Blanco I, Fernandez-Bustillo E. Pi*S and Pi*Z Alpha-1 antitrypsin deficiency worldwide. A review of existing genetic epidemiological data. *Monaldi Arch Chest Dis* 2007; 67: 184-208.
9. Stakissaitis D, Basys V, Benetis R. Does alpha-1 proteinase inhibitor play a protective role in coronary atherosclerosis? *Med Sci Monit* 2001; 7: 701-711.
10. Blanco I, Fernandez E, Bustillo EF. Alpha-1-antitrypsin PI phenotypes S and Z in Europe: an analysis of the published surveys. *Clin Genet* 2001; 60: 31-41.
11. Sitkauskienė B, Serapinas D, Blanco I, Fernandez-Bustillo E, Janciauskiene S, Sakalauskas R. Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency in Lithuanian patients with COPD. *Respiratory Medicine* 2008; 102: 1650-1654.
12. Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Lange P, Vestbo J, Nordestgaard BG. Change in lung function and morbidity from chronic obstructive pulmonary disease in alpha-1-antitrypsin MZ heterozygotes: a longitudinal study of the general population. *Ann Intern Med* 2002; 136: 270-279.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 16).

Plaučių tuberkuliozės ambulatorinio gydymo problemos ir sprendimai

Stanslava Manukian

Romanių tuberkuliozės liginė

Reikšminiai žodžiai: tuberkuliozė, tiesiogiai stebimo standartizuoto gydymo strategija (DOTS), daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė.
Santrauka. Tuberkuliozė – visuomenei pavojinga liga, todėl ją būtina kontroliuoti. Efektyviausias TB kontrolės metodas yra PSO rekomenduota tiesiogiai kontroliuojamo standartizuoto gydymo strategija (DOTS). Lietuvoje DOTS pradėta įgyvendinti 1998 metais ir dabar pagal šią strategiją dirba visa šalis. Žinant, kad tuberkuliozės išgydymas yra geriausia profilaktika, pagrindinis programos tikslas – nepertraukiamu, kontroliuojamu, standartiniu gydymu išgydyti daugiau kaip 85 proc. sergančiųjų atvirąja plaučių tuberkulioze (TB). Nepertraukiamą gydymą padeda užtikrinti socialinė parama, liginio ir jo šeimos narių mokymas. Svarbus vaidmuo kontroliuojant ambulatorinį sergančiųjų TB gydymą teks bendruomenės ir pirminės sveikatos priežiūros įstaigų bendrosios praktikos slaugytojams.

TUBERKULIOZĖS KONTROLĖS STRATEGIJA IR UŽDAVINIAI

Tuberkuliozė – viena labiausiai paplitusių infekcinių ligų pasaulyje: ja kasmet susergera per 8 milijonai gyventojų ir apie 2 milijonus miršta. 1991 metais PSO asamblėjoje tuberkuliozė buvo pripažinta globalia problema, o tuberkuliozės kontrolė – prioritetine veikla. Asamblėjoje priimtoje rezoliucijoje buvo numatyti uždaviniai, kaip kontroliuoti TB, – sumažinti sergamumą bei mirtingumą visuose pasaulio regionuose. Pagrindiniai rezoliucijos uždaviniai: išsiaiškinti atvirosiomis plaučių tuberkuliozės formomis sergančius asmenis (70 proc.) ir juos išgydyti (85 proc.).

1994 metais PSO patvirtina tiesiogiai kontroliuojamo standartizuoto gydymo strategiją (DOTS) kaip efektyviausią tuberkuliozės kontrolės priemonę. Strategiją sudaro penki pagrindiniai elementai:

1. Vyriausybės parama ir išipareigojimai įgyvendinant TB kontrolės priemones.
2. Ankstyvas atvirąja plaučių tuberkulioze sergančių asmenų išsiaiškinimas. Diagnostikos pagrindas – tiesioginė skreplių tepinėlio mikroskopija.
3. Standartizuotas gydymas pirmos eilės preparatais stebint medicinos personalui.
4. Centralizuotas, reguliarus vaistų nuo tuberkuliozės tiekimas, ne mažiau kaip 6 mėnesiams sukauptos vaistų atsargas.

5. Naujai išsiaiškintų liginų registravimas ir gydymo veiksmingumo koordinatorinė analizė.

Iki 2004 metų DOTS buvo įdiegta 182 pasaulio šalyse, Europoje – 39, išskyrus Suomiją, Prancūziją, Graikiją, Jungtinę Karalystę, Airiją, Liuksemburgą, Monaką, Ispaniją, Švediją, Šveicariją. Ukrainoje ir Kroatijoje DOTS strategija pradėta įgyvendinti 2006 metais. DOTS strategijos uždaviniai sėkmingai įgyvendinti tik trečdalyje valstybių: daugiau kaip 85 proc. atvirąja plaučių tuberkulioze sergančių liginų išgydyta 53 šalys, iš jų šiose Europos šalyse: Albanijoje, Bosnijoje, Maltoje, Kipre, Norvegijoje, Portugalijoje ir Slovėnijoje.

TB epidemiologiniai rodikliai stabilizavosi, bet ženkliai sergamumas nesumažėjo. Didelis sergamumas ir mirtingumas tebėra Afrikoje, Pietryčių Azijoje, Viduržemio regiono šalyse. Be to, išsikristalizavo naujos problemos:

- Didėja dviem infekcinėmis ligomis – ŽIV/AIDS ir TB – sergančių asmenų skaičius bei mirtingumas – 2008 metais užregistruota 1,4 mln. tokių liginų, 500 tūkst. iš jų mirė.
 - Daugėja asmenų, sergančių daugeliui vaistų atsparia TB – 2007 metais užregistruota 500 tūkst. atv., iš jų 40 tūkst. XDR (ypač atsparia daugeliui vaistų TB). Didesnis kaip 22 proc. pirminis atsparumas daugeliui vaistų nuo TB užregistruotas Indijoje, Kinijoje, Rusijoje, Afrikoje ir Bangladeše.
- Įvertinusi epidemiologinę situaciją bei naujas problemas, PSO 2006 metais

priima ir patvirtina strategiją STOP TB, kurią sudaro šešios dalys:

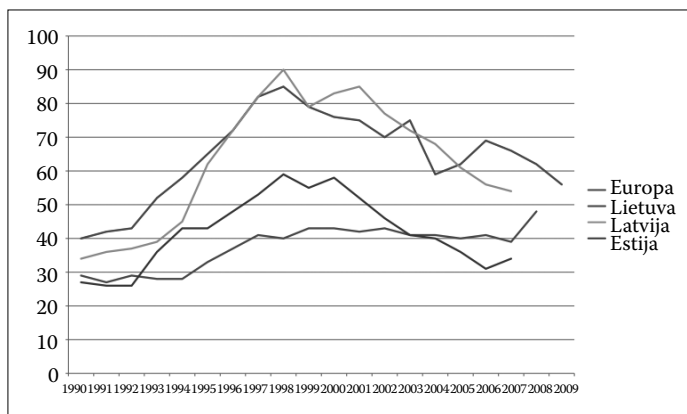
1. DOTS plėtra ir jos tobulinimas – laiku pradėtas, tinkamas, nenutrūkstamas ir užbaigtas bet kurios formos TB sergančių pacientų gydymas. Diagnostikos pagrindas – pasėliai bei jautrumo vaistams mėginys.
2. Daugeliui vaistų atsparios TB ir dviejų kartu pasireiškiančių infekcijų – ŽIV/AIDS ir TB – gydymas bei kontrolė.
3. Sveikatos priežiūros sistemos stiprinimas (mokymas, naujų diagnostikos technologijų įdiegimas, informacinių sistemų tobulinimas).
4. Pagalbos tuberkuliozės liginams teikimas įtraukiant į šį darbą visus priežiūros paslaugų tiekėjus.
5. Bendruomenių informavimas ir jų įtraukimas į paramos TB liginams teikimą.
6. Sąlygų moksliniams tyrimams sudarymas bei jų skatinimas.

Šios strategijos įdiegimas padėtų įgyvendinti globalinį TB planą, PSO numatytą 2007 metais, kuris orientuojasi į Jungtinių Tautų suformuluotus Tūkstantmečio tikslus.

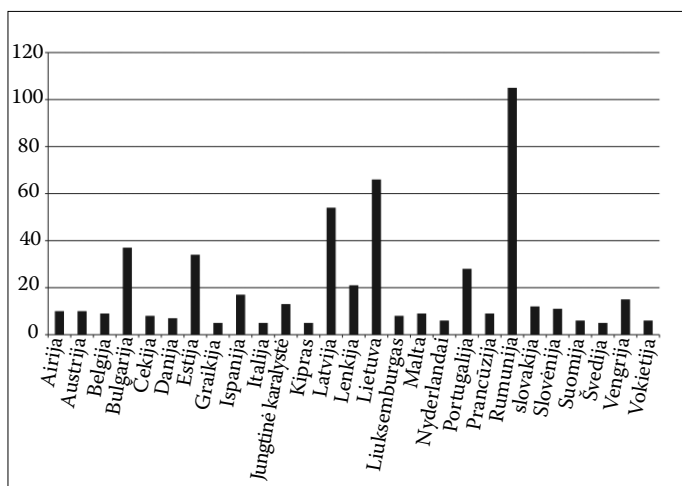
VEIKSMŲ PLANAS „SUSTABDYTI TUBERKULIOZĘ“

Tikslai:

- iki 2015 m. sergamumą ir mirtingumą sumažinti 50 proc., palyginti su 1990 metais;
- iki 2050 m. likviduoti TB, kaip problemą, – pasiekti, kad sergamumas



1 pav. SERGAMUMAS TB 100 TŪKST. GYV. 1990–2008 METAIS



2 pav. SERGAMUMAS TB ES 100 TŪKST. GYV. 2007 METAIS

TB būtų 1 atv. 1 mln. gyventojų.

Uždaviniai:

- prieinama ir kokybiška TB diagnostika;
- socialinės atskirties ir skurdo mažinimas;
- kokybiška pagalba (nepavėluota diagnostika, gydymas ir profilaktika) sergantiesiems daugeliui vaistų atsparia plaučių TB, taip pat ŽIV/AIDS ir TB kartu;
- naujų diagnostikos technologijų, vaistų ir vakcinų kūrimas ir spartesnis jų įdiegimas į praktiką.

DOTS STRATEGIJA LIETUVOJE

PSO rekomenduojama DOTS strategija Lietuvoje buvo įgyvendinama vykdant Valstybinės tuberkuliozės profilaktikos ir kontrolės programas. 1998–2000 metais strategija išbandyta Kaišiadorių, Kelmės, Varėnos rajonuose, nuo 2001 metų pradėtas antrasis tiesiogiai kontroliuojamo gydymo strategijos įgyvendinimo etapas Kaune, Vilniuje, Klaipėdoje, Šiauliuose ir Panevėžyje, o nuo 2007 metų DOTS veikia visoje Lietuvoje. Pradėjus įgyvendinti PSO rekomenduojamą strategiją, epidemiologiniai rodikliai per keletą metų stabilizavosi ir pradėjo laipsniškai gerėti (1 pav.). Sergamumas tuberkulioze nuo 81,4 atv. 100 tūkst. gyv. 1998 m. sumažėjo iki 56,6 atv. 2009 metais, bet vis tiek išlieka didžiausias Baltijos šalyse ir vienas didžiausių Europos Sąjungoje po Rumunijos (2 pav.).

Epidemiologinių rodiklių mažėjimą lėmė realizuoti uždaviniai: išsiaiškinta apie 80 proc. atvirąja plaučių tuberkulioze sergančių asmenų ir pavyko išgydyti 82,3

proc. 2008 metais. Įgyvendinus DOTS, Lietuvoje sumažėjo nutraukto gydymo atvejų nuo 13,4 proc. 1998 m. iki 8,1 proc. 2008 m.

STRATEGIJOS UŽDUOČIŲ ĮGYVENDINIMAS KAUNO MIESTE IR RAJONE

Teigiami epidemiologiniai pokyčiai vyksta ir Kauno mieste bei rajone: sergamumas nuo 70,7 atv. 100 tūkst. gyv. 2000 m. sumažėjo iki 54,7 2009 metais, mirtinumas taip pat mažėja: 2001 metais mirė 47 pacientai (12,3 atv. 100 tūkst.gyv.), 2009 m. – 27 (7,6 atv.). Nerimą kelia gan didelis vaikų sergamumas, daugiau nei dvigubai viršijantis Lietuvos rodiklius: šalyje – 15,45 atv. 100 tūkst. gyv., o Kaune – 42,52 atv. Bakteriologiškai nuo 2004 metų TB diagnozė patvirtinama 84–86 proc. Dažniausiai serga darbingo amžiaus vyrai (35–54 metų), apie 74 proc. naujai išsiaiškintų ligonių yra bedarbiai arba turintieji nenuolatines pajamas, apie 45 proc. piktnaudžiauja alkoholiu ir dažnai neturi motyvacijos pasveikti.

Nepaisant gan sudėtingos ligonių socialinės struktūros, teikiant socialinę paramą ambulatoriškai besigydantiems pacientams, pavyko pasiekti gerų rezultatų. Nutraukto gydymo atvejų nuo 17 proc. 2000 m. sumažėjo iki 4,6 proc. 2007 m. (3 pav.). 2003–2008 metais gydymo nebaigė 54 naujai atvirąja plaučių TB sirgę pacientai. Iš jų 39 (72 proc.) gydėsi apie 3–4 mėn., nustojo skirti *Mycobacterium tuberculosis* ir iki šiol bakteriologiškai yra neigiami, 7 pacientai mirė, 3 gydosi iš naujo ir tik 5 ligoniai liko epidemiologiniu požiūriu pavojingi aplinkiniams. Šiuos pacientus sudėtinga kontroliuoti, nes neturi nuolatinės gyvenamosios vietos ir nėra prisirašę prie šeimos gydytojo.

Tuberkuliozės kontrolę sunkina daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė. Pastarųjų 10 metų laikotarpiu bendras jos atvejų skaičius šalyje padidėjo nuo 196 asmenų 2000 m. iki 321 – 2009 m., pirminis atsparumas – apie 9,8 proc. Kaune kasmet nustatoma apie 10–12 naujų daugeliui vaistų atsparios TB atvejų (4 pav.), čia pirminis atsparumas yra apie 10 proc., o pakartotinai gydomų asmenų grupėje svyruoja nuo 35 iki 56 proc. Daug blogesni ir gydymo rezultatai: pasveiksta apie 50 proc. ligonių, sergančių naujai nustatyta daugeliui vaistų atsparia TB (5 pav.). Gydymą nutraukia apie 17 proc. naujų TB ligonių ir 45 proc. patyrusiųjų atkrytį, todėl epidemiologiniu požiūriu visuomenėje išlieka pavojingai didelis daugeliui vaistų atsparios TB rezervuaras.

AMBULATORINIO KONTROLIUOJAMO GYDYMO PROBLEMAS IR GALIMI SPRENDIMAI

Norint pasiekti gerų gydymo rezultatų, būtina kontroliuoti gydymą visais etapais – tiek stacionaro, tiek ambulatorijos sąlygomis. Iki šiol ambulatorinį kontroliuojamą gydymą vykdo II lygmens specialistai (ftiziatras ar pulmonologas) su savo komanda (bendrosios praktikos slaugytoju ir socialiniu darbuotoju):

- Vaistų ligoniams duodama kartą per savaitę bei 2 k./sav. kompensuojamos transporto išlaidos (nuvykti iki gydytojo ir parvykti);
- Pacientui nutraukus gydymą, pranešama tiesiogiai šeimos gydytojui, prie kurio yra prisirašęs.
- Pacientų, neturinčių nuolatinės gyvenamosios vietos, ieškoma informuojant seniūnijas.

- Savivaldybės gydytojas yra informuojamas (GKK sprendimas) apie asmenims, kuriems būtinas priverstinis gydymas nuo TB.

Norint užtikrinti kokybišką kontroliuojamą gydymą būtina plėtoti ligonių ir šeimos narių mokymus, nepertraukiamai ir nemokamai aprūpinti vaistais nuo tuberkuliozės, kontroliuoti jų išgėrimą artimiausiose pagal gyvenamąją vietą gydymo įstaigose, užtikrinti nuolatinę socialinę paramą tvarkingai besigydantiems ligoniams. Dabartiniu metu socialinė parama, vaistų priemokos kompensavimas priklauso nuo programų finansavimo, kuris yra labai netolygus ir nereguliarus. Nustatomas nedarbingumo lygis gydantis tuberkuliozė (neįgalumo grupė) dažnam ligoniui nėra paskata gydytis, o kartais netgi atvirkščiai – tikimasi, kad, nutraukus gydymą ir vėl laikinai atsigulus į ligoninę, grupė bus pratęsta.

Užtikrinti kokybišką kontroliuojamą gydymą padėtų:

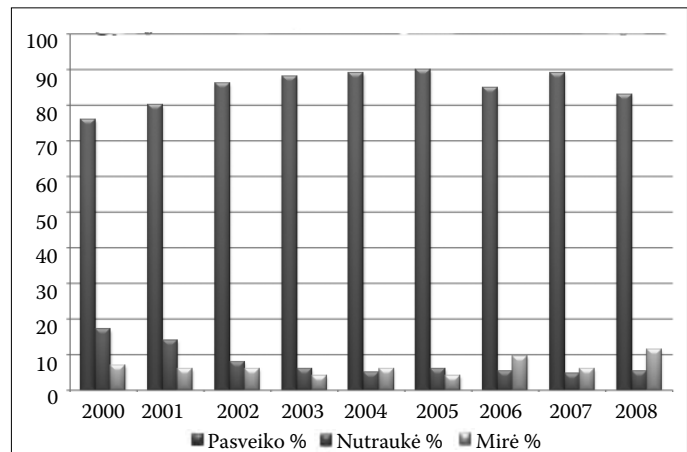
- Centralizuotas visų vaistų nuo tuberkuliozės pirkimas.
 - Kontroliuojamas vaistų išgėrimas artimiausioje gydymo įstaigoje:
 - II lygmens specialistas – paciento stebėseną visą gydymosi laikotarpį (subjektyvios ir objektyvios būklės stebėjimas, tyrimų atlikimas, gydymo rezultatų vertinimas);
 - tiesiogiai kontroliuojamas gydymas pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje, prie kurios pacientas yra prisirašęs ar kuri yra arčiausiai jo gyvenamosios vietos, – **kontroliuoja bendrosios praktikos ar bendruomenės slaugytojas** (ne šeimos gydytojas);
 - kontingentas – po intensyvaus gydymo fazės, kai neskiria *Mycobacterium tuberculosis*; daugeliui vaistų atsparia TB sergantys pacientai po 6 mėn. gydymo, kai 3 mėnesius paeilui pasėliuose neišauga *Mycobacterium tuberculosis*.
 - Socialinė parama – valstybės patvirtintos socialinės išmokos pacientams, kurie nepažeidžia gydymo režimo. Išmokos mokamos kas mėnesį, pateikus GKK pažymą Socialinės rūpybos skyriui.
- Sėkmingas DOTS strategijos įgyvendinimas ir plėtra priklauso nuo gero specialistų ir pirminės sveikatos priežiūros darbuotojų tarpusavio ryšio ir bendradarbiavimo, taip pat nuo Vyriausybės bei savivaldybių paramos kontroliuojant šią visuomenei pavojingą infekciją.

OUTPATIENT TB TREATMENT PROBLEMS AND SOLUTIONS

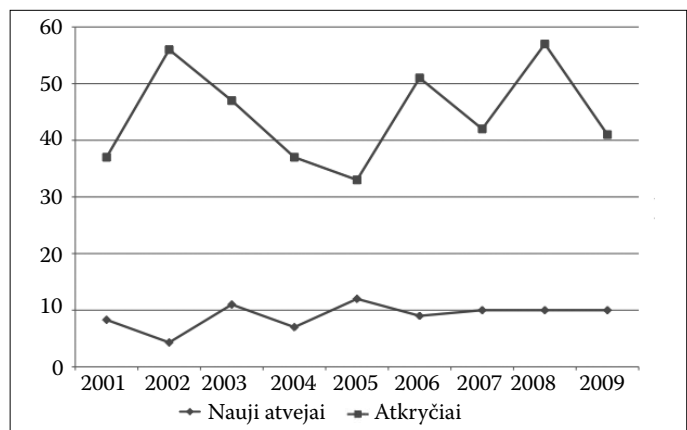
STANISLAVA MANUKIAN
ROMAINIU TUBERCULOSIS HOSPITAL

Key words: tuberculosis, DOTS, drug-resistant tuberculosis.

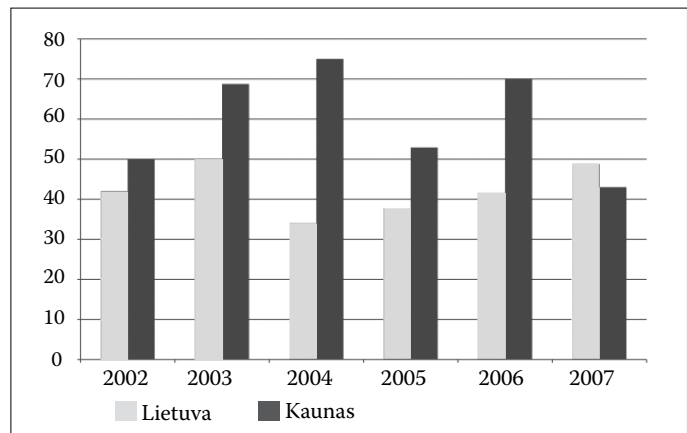
Summary. TB is a public-threatening illness, it is necessary to control the infection. The most effective TB control is the way the WHO recommended DOTS strategy. This strategy is the basis for national programs. DOTS was launched in Lithuania in 1998 and after ten years of this strategy is working across the country. Knowing that the cure of TB patients are the best prevention, because the main objective of the program, continuous monitoring, a standard treatment curing over 85 percent of patients with open pulmonary tuberculosis. Social support, patient and family teaching helps ensure uninterrupted treatment. Important role in controlling out-patient treatment of tuberculosis patients will play community nurses and primary health care nurses and local authorities.



3 pav. NAUJAI NUSTATYTOS ATVIROSIOS PLAUČIŲ TB GYDymo REZULTATAI* KAUNO MIESTE IR RAJONE
* Neįtraukti daugeliui vaistų atsparios TB atvejai



4 pav. DAUGELIUI VAISTŲ ATSPARIOS PLAUČIŲ TB PAPLITIMAS KAUNO MIESTE IR RAJONE



5 pav. NAUJAI NUSTATYTOS DAUGELIUI VAISTŲ ATSPARIOS PLAUČIŲ TB GYDymo REZULTATAI

LITERATŪRA

1. World Health Organisation. Stop TB Partnership. The Stop TB Strategy. 2006. 368.
2. World Health Organisation. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report. Geneva; 2007.
3. World Health Organisation. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. WHO Report. Geneva. 2006.
4. World Health Organisation. Practical Approach to Lung Health (PAL). 2010 prieiga internete www.who.int/tb/
5. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos. Vilnius. 2009.

Būsimų renginių kalendorius

Data	Renginys	Vieta
2010-08-26–29	Europos alergologų ir klinikinių imunologų asociacijos vasaros mokykla „Uždegimo įvertinimas ir stebėseną sergant alerginėmis ligomis“	Vilnius, Lietuva
2010-09-05–08	<i>38th Annual Conference of the European Teratology Society</i>	Barselona, Ispanija
2010-09-18–22	ERS (angl. <i>European Respiratory Society</i>) metinis kongresas, šventinis ERS 20-mečio paminėjimas	Barselona, Ispanija
2010-10-01	LPAD rudens seminaras	Lietuva
2010-10-07–09	<i>Noninvasive positive pressure ventilation; controversies and new horizons</i>	Hanoveris, Vokietija
2010-10-29–31	<i>ISMA 2010, 4th International Symposium on Molecular Allergology</i>	Miunchenas, Vokietija
2010-10-30–11-04	CHEST (angl. <i>American College of Chest Physicians</i>) metinė konferencija	Vankuveris, Kanada
2010-11-03–06	INTERASMA (angl. <i>International Association of Asthmology</i>) konferencija	Atėnai, Graikija
2010-11-04–05	<i>GRACE: Hot topics in lower respiratory tract infections</i>	Budapeštas, Vengrija
2010-11-04–06	<i>European Rhinitis and Asthma Meeting/ Symposium of Experimental Rhinology & Immunology of the Nose</i>	Briuselis, Belgija
2010-11-23–26	<i>Thoracoscopy and pleural techniques</i>	Marselis, Prancūzija
2010-11-11– 5	<i>41 st Union Word Conference on Lung Health</i>	Berlynas, Vokietija
2010-12-09–11	<i>Sleep Medicine</i>	Antverpenas, Belgija
2010-12-03–05	<i>12th Central European Lung Cancer Conference</i>	Budapeštas, Vengrija

Kvėpavimo organų ligomis sergančių ligonių darbingumo lygio nustatymas

Violeta Naseckienė

Neįgalumo ir darbingumo nustatymo tarnybos Kauno IV teritorinis skyrius

Darbingumo lygio (DL) nustatymas yra aktuali tema tiek neįgaliesiems, tiek juos gydantiems gydytojams, turinti platų atgarsį ir visuomenėje. Šio straipsnio tikslas – supažindinti su DL vertinimo naujovėmis ir akcentuoti reikalavimus bei dažniausiai pasitaikančius trūkumus siunčiant ligonius, sergančius kvėpavimo organų ligomis, į Neįgalumo ir darbingumo nustatymo tarnybą (NDNT) DL nustatyti.

Noriu priminti, kad liga ir neįgalumas nėra viena-reikšmės sąvokos. Žmogus gali sirgti viena ar kita liga, tačiau, tinkamai gydant, laikantis gydytojo paskirto režimo ir rekomenduotos gyvensenos, dažnai pasiekama gerų rezultatų, ir neįgalumo požymiai ilgai neišryškėja. Tačiau, jei visos galimos gydymo priemonės yra išnaudotos, tinkamai ir ilgą laiką gydant vis tiek išryškėja funkcijos sutrikimas, tada ligoniai siunčiami į NDNT DL nustatyti.

APLINKYBIŲ DARBUI KOEFICIENTAS

Nuo 2005 m. liepos 1 d. DL yra nustatomas įvertinus ne tik medicininius kriterijus, bet ir funkcinis, profesinius bei kitus, turinčius įtakos asmens DL bei jo įsidarbinimo galimybėms, t. y. valandų skaičių, kuris yra rekomenduojamas dirbti, išsimokslinimą, turimą specialybę, darbo patirtį, amžių, darbo aplinkos pritaikymą. Įvertinus šiuos kriterijus, nustatomas aplinkybių darbui koeficientas, kuris gali būti 0,7, jei vyrauja nepalankios darbui aplinkybės, 1,0 – jei vyrauja vidutinės darbui aplinkybės bei 1,3 – jei vyrauja palankios darbui aplinkybės. Šis koeficientas turi įtakos ir galutiniam DL procentui, nes DL yra bazinio darbingumo (BD), atitinkančio žmogaus sveikatos būklę, įvertintą pagal visas ligas, dėl kurių yra nustatyti organų funkcijos sutrikimai, ir aplinkybių darbui sandauga: $DL = BD \times$ aplinkybių darbui koeficientas. Todėl galimi variantai,

kai trims asmenims, kuriems dėl sveikatos būklės yra nustatytas vienodas BD, DL procentai gali būti skirtingi. Noriu pabrėžti, kad ne tik pagrindinė liga, bet ir gretutinės, įvardytos siuntime į NDNT, turi būti pagrįstos gydytojų specialistų konsultacijomis ir tyrimais, patvirtinančiais diagnozę bei funkcijos sutrikimą. Jei tokių dokumentų nėra, siuntime įvardytos ligos nevertinamos, kaip neatitinkančios Darbingumo lygio kriterijų aprašo reikalavimų, arba, jei pateikti dokumentai yra neišsamūs, siunčiamas prašymas GKK dėl papildomų dokumentų pateikimo. Nuo 2009 m. birželio 22 d. tik tos ligos, dėl kurių funkcijų sutrikimo BD yra 55 proc. ir mažiau, turi įtakos nustatant DL.

KVĖPAVIMO SISTEMOS LIGOMIS SERGANČIŲ PACIENTŲ PATEIKIAMA DOKUMENTACIJA

- Kvėpavimo sistemos ligomis sergančiųjų ligonių DL vertinamas pagal kvėpavimo funkcijos sutrikimo laipsnį, kuris nustatomas remiantis objektyviais kvėpavimo mėginiais: spirometrija, bronchodilataciniu mėginiu, dujų difuzijos tyrimu, fizinio krūvio toleravimo mėginiu, arterinio kraujo dujų tyrimu. Tyrimo duomenys turi būti pateikti spausdinta forma ir saugomi kartu su kitais mediciniais dokumentais. Tyrimo rezultatus įvertina ir išvadą pateikia gydytojas pulmonologas. Tiek šeimos gydytojų, tiek pulmonologų prašome įduoti tyrimo duomenis ligoniams į rankas. Tais atvejais, kai yra

- pateikiamos originalo kopijos, jos būtina turi būti patvirtintos tikrumo žyme GKK.
- Kvėpavimo sistemos funkcija yra vertinama, kai ligos eiga stabili, o ne paūmėjimo ar neadekvataus gydymo metu. Kartais ligoniai DL įvertinti yra siunčiami iškart po stacionarinio gydymo siuntimą į NDNT užpildžius epikrizės duomenų pagrindu. Diagnozėje būna įvardytas ligos paūmėjimas, kvėpavimo funkcijos tyrimai atlikti paūmėjimo metu, todėl DL vertinimas negalimas. Tokiais atvejais tenka prašyti pakartotinės pulmonologo konsultacijos ir funkcijos įvertinimo, kas sukelia tiek ligonių, tiek gydytojų nuostabą.
 - Pasitaiko atvejų, kai paprašius pateikti kompensuojamųjų vaistų sąrašą, paaiškėja, kad vaistai buvo išrašomi nereguliariai, su pertraukomis, gydymas suintensyvėdavo tik prieš pakartotinį siuntimą į NDNT arba skiriamų vaistų dozės neatitikdavo įvardyto funkcijos sutrikimo laipsnio.
 - Obstrukcinių ligų (BA, LOPL, bronhektazės, cistinė fibrozė) sąlygoti funkcijos sutrikimai yra vertinami pagal spirometrijos duomenis. Jeigu tyrimas atliktas taisyklingai, ligonis rodė pastangas, personalas, atliekantis tyrimą, kvalifikuotas ir reiklus, įvertintas bronchodilatacinis mėginys, patvirtinti bronchų obstrukcijos požymiai – problemų nekylo. Tačiau, jei nėra pagrindinio bronchų obstrukciją patvirtinančio rodiklio – FEV_1/VC ar FEV_1/FVC sumažėjimo < 70 proc., – vertinti tik pagal spirometrijos duomenis negalime. Obstrukcijos požymių gali nebūti dėl to, kad tiriamasis tinkamai neiškvėpia arba yra ekspiracinis bronchiolių kolapsas. Tokiu atveju būtina siūsti ligonių III lygmens pulmonologo konsultacijos kvėpavimo funkcijos sutrikimui patikslinti, atlikti plaučių talpų tyrimą, įvertinti liekamojo tūrio rodiklį (RV).
 - Sergant ligomis, pasireiškiančiomis diseminacija ir difuziniais intersticiniais pokyčiais plaučiuose (įvairios etiologijos fibrozė, sarkoidoze, pneumokonioze, limfangiolejomioatoze), būtinas dujų difuzijos tyrimas. Tyrimas tikslingas ir esant plaučių emfizemai, idiopatinei plautinei hipertenzijai. Kvėpavimo sistemos funkcijos sutrikimo laipsnis nustatomas pagal labiausiai pakitusius tyrimo rezultatus.
 - Fizinio krūvio toleravimo mėginį reikia atlikti tada, kai dusulio intensyvumas fizinio krūvio metu ar ramybėje neatitinka spirometrijos, dujų difuzijos ar arterinio kraujo dujų tyrimo duomenų.

TUBERKULIOZE SERGANTYS PACIENTAI

Vertinant tuberkulioze (TB) sergančių ligonių DL yra atsižvelgiama į proceso išplitimą, baciliarumą, tuberkuliozinių mikobakterijų atsparumą vaistams, intok-

sikaciją, gydymo efektą ir buvusius ar esamus režimo pažeidimus.

Pasitaiko ir piktnaudžiavimo atvejų, kai pripažinti neįgaliais ligoniai gydymą savavališkai nutraukia ir ambulatoriškai nesigydo, o baigiantis DL pažymos galiojimo terminui vėl gulasi į stacionarą ir taip tęsiasi keletą metų.

Iškyla problemų dėl kvėpavimo funkcijos vertinimo baigus gydymą nuo TB, kai rentgenu nustatoma didelių liekamųjų pokyčių, ertmių, ypač po buvusio diseminacinio proceso, o spirometrijos rodikliai lieka nepakitę. Tokiais atvejais pulmonologai ar šeimos gydytojai turėtų siūsti pacientą III lygmens pulmonologo konsultacijos funkcijai įvertinti tiriant dujų difuziją ar atliekant fizinio krūvio toleravimo mėginį.

ONKOLOGINĖS PLAUČIŲ LIGOMIS SERGANTYS PACIENTAI

Dar viena svarbi grupė – onkologinės plaučių ligomis sergantys ligoniai. Vertinant jų DL, atsižvelgiama į morfologinę formą, proceso išplitimą, skiriamą gydymą bei jo efektyvumą ir bendrąją ligonio būklę. Suprantame ligonius ir jų artimuosius, jog liga yra sunki, daugelis blogai toleruoja chemoterapiją ir spindulinį gydymą, jiems reikalinga šeimos narių pagalba, todėl gydantieji gydytojai ir šeimos gydytojai (dažnai artimųjų iniciatyva) pildo siuntimus į NDNT specialiesiems poreikiams nustatyti. Tačiau nuo 2008 m. birželio 28 d. yra patvirtintas naujas specialiųjų poreikių nustatymo kriterijų sąrašas, kurio 2.8 punkte nurodyta, kad SPP-2 poreikis yra nustatomas tuo atveju, kai piktybiniai navikai neoperuoti ar onkologinės ligos atsparios chemoterapijai ir (ar) spinduliniam gydymui, ir taikomas tik paliatyvusis gydymas (pateikta gydytojo onkologo radioterapeuto ar gydytojo chemoterapeuto, ar gydytojo specialisto išvada).

Visų anksčiau išvardytų kvėpavimo organų ligų atvejais, kai yra patvirtintas sunkus kvėpavimo sistemos funkcijos sutrikimas ar išplitęs piktybinis plaučių navikas ir gydantysis gydytojas nusprendžia, kad ligoniui reikalinga nuolatinė kito asmens priežiūra (pagalba) ar slauga, yra būtina įvertinti ligonio apsitarnavimo funkcijas, t. y. užpildyti Barthel indekso lentelę. Šio indekso nustatymas – gydytojo reabilitologo kompetencija. Stacionare gydomiems ligoniams ši lentelė nepildoma.

Baigdamas norėčiau priminti, kas nustatytas DL ar specialieji poreikiai nėra nekintantys dydžiai. Asmens sveikatai pablogėjus ar pagerėjus, t. y. pasikeitus tam tikroms organizmo būklėms, sprendimai yra peržiūrimi.

Aspergiliozė

Klinikinis atvejis

Asta Januškevičiūtė

Panevėžio ligoninė

Į Panevėžio ligoninę paguldyta 43 metų moteris, mies-
to gyventoja, dirbanti bendrosios praktikos slaugytoja.
Indikacija hospitalizuoti – užsitęsęs dešiniojo plaučio
uždegimas.

NUSISKUNDIMAI

Pacientė skundžiasi bendru silpnumu, neproduktyviu
kosuliu, subfebriliu karščiavimu, fizinio krūvio neto-
leravimu, dusuliu, apetito stoka.

ANAMNEZĖ

Septyniolikos metų pacientė buvo operuota nuo deši-
niojo plaučio viršutinės skilties absceso, serga reuma-
toidiniu artritu, kuriam gydyti vartoja vaistų nuo užde-
gimo bei gliukokortikoidų, plakvenilį. 2005 m. gydyta
Panevėžio ligoninėje paūmėjus reumatoidiniam artritui
bei užsitęsęs dešiniojo plaučio uždegimui. Tada nusta-
tyta infiltracija dešiniajame plautyje. Skreplių pasėlyje
išaugo *Klebsiela pneumoniae* bei *Moraxella catarrhalis*,
jautrus įprastiems antibiotikams, tačiau gydant plataus
spekro antibiotikais dinamika išliko vangi. Pacientei
atlikta krūtinės ląstos organų kompiuterinė tomogra-
fija (KT): nustačius likusią infiltraciją dešiniojo plaučio
apatinėje skiltyje, fibrozę bei pleuros druožetumą, nesant
klinikinio pagerėjimo, toliau tirti ir gydyti ligo-
nė perkelta į KMU Reumatologijos kliniką. Vyraujant
kvėpavimo funkcijos patologijai, ligonė konsultuota
pulmonologo, atliktas fibrobronchoskopinis tyrimas,
paimta medžiagos histologiniam ir citologiniam tyri-
mams. Citologiniuose mėginiuose rūgštims atsparių
bakterijų nerasta. Biopsinėje medžiagoje iš dešiniojo
viršutinio skiltinio broncho bigės – keliaeilis prizminis
virpamuojis epitelis padengtas aptraiškytos bronchų
sienelės, fragmentai su ryškia limfocitine infiltracija
bei grybelio hifais pogleivvyje. Tuomet atvejis aptartas
mikrobiologų bei pulmonologų konsiliume, kadangi
grybelinės infekcijos požymių nebuvo, rentgeninių
bei klinikinių požymių dinamiką teigiama, gydymas
vaistais nuo grybelių netaikytas.

Dabar pacientė blogai jaučiasi apie mėnesį laiko,
liga prasidėjo kaip virusinė infekcija: karščiavimu su
šaltkrėčiu, bendru silpnumu, apetito stoka, kosuliu.
Šeimos gydytojo skirtas gydymas cefuroksimu 500
mg 2 k./d., antipiretikais. Temperatūra sumažėjo iki
subfebrilios, tačiau savijauta negerėjo. Atliktus kraujo

tyrimus, nustatyta leukocitozė ir anemija, todėl mo-
teris siūsta hematologo konsultacijos – diagnozuota
geležies stokos anemija. Dėl karkalų plaučiuose mote-
ris konsultuota pulmonologo. Krūtinės ląstos organų
rentgeniniu tyrimu nustačius infiltraciją dešiniajame
plautyje, hospitalizuota gydyti pneumonijos.

APŽIŪRA

Bendra būklė patenkinama, temperatūra – 37,4° C, he-
modinamika stabili, plaučių dešinėje viršutinėje dalyje
alsavimo negirdėti, apatinėje dalyje – susilpnėjęs, gir-
dimi smulkūs drėgni karkalai. Periferiniai limfmazgiai
nepadidėję.

TYRIMAI

Kraujo tyrimais nustatyta saiki leukocitozė, anemija,
padidėjusi CRB koncentracija (1 lentelė), bet kiti ro-
dikliai nepakitę (2 lentelė).

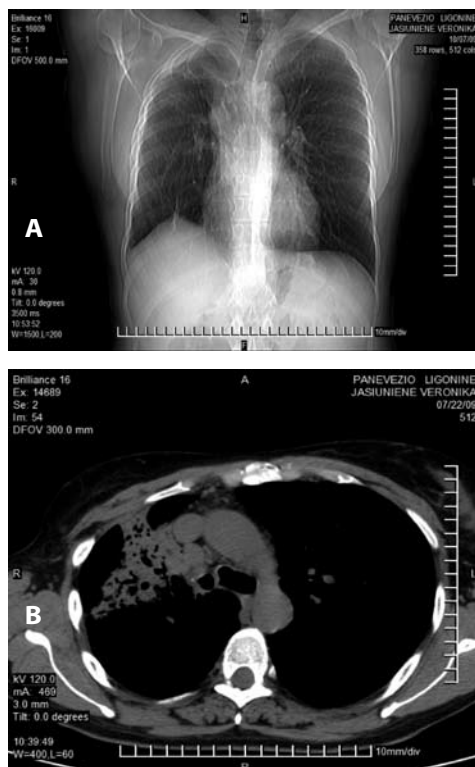
FBS: trachėja, karina – be pokyčių. Kairės pu-
sės bronchai praeinami, laisvi. Dešiniojo viršutinio

1 lentelė. KRAUJO TYRIMŲ REZULTATAI

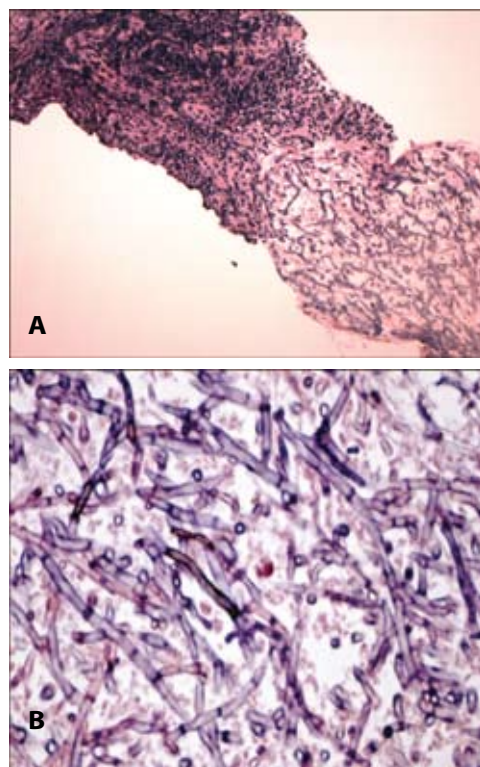
Rodikliai	Rezultatai	
	Liepos 15 d.	Liepos 20 d.
Leukocitai	11,5	10,3
Neutrofilai	7,82	7,4
Limfocitai	2,5	2,3
Eritrocitai	3,89	3,86
Hemoglobinas	114	112
Hematokritas	323	330
Trombocitai	423	413
ENG (pagal Westergreną)	59	
CRB		68,74

2 lentelė. KRAUJO TYRIMŲ REZULTATAI

Rodikliai	Rezultatai
K	4,3 mmol/l
ALT	17,54 U/l
AST	17,8 U/l
ALP	73,51 U/l
Kreatininas	81,2 μmol/l



1 a, b pav. KRŪTINĖS LĄSTOS ORGANŲ KT PRIEŠ GYDYMĄ



2 a, b pav. PLAUCIŲ AUDINIO BIOPSIJOS HISTOLOGINIS VAIZDAS

broncho skiltinio bigės srityje matyti gelsvos spalvos apnašų, jų sancaupa siūlės vietoje. Atlikta biopsija. Kiti bronchai deformuoti, plyšiniai, tačiau praeinami.

Krūtinės ląstos organų KT (liepos 22 d.): dešiniojo plaučio apimtis maža, grubūs fibrozės randai, deformuoti bronchai. Dešiniojo plaučio viršutinė skiltis maža, infiltruota, viršūnėje apie 50 mm ertmė. Apatinėje skiltyje – infiltracija. Tarpuplautis pasislinkęs į dešinę pusę. Sinusai laisvi (1 a, b pav.).

Skreplių pasėlis, kraujo pasėlis: patogeninių bakterijų nerasta. Bronchų išplovų pasėlis: patogeninių bakterijų nerasta. Skreplių mikroskopija dėl RAB – neigiama.

Biopsijos atsakymas: paviršiuje – daugiasluoksnis plokščiasis epitelis, poepiteliniuose audiniuose – gausi uždegimo infiltracija, pereinanti į grybelio hifų sancaupą. Hifai stori, dvigubu kontūru, septuoti, dischotomiškai besišakojantys. Rūgštims atsparių bakterijų nerasta. Išvada: aspergiliozė (2 a, b pav.).

GYDYMAS

Nustačius aspergiliozę, pradėtas gydymas vaistu nuo grybelio vorikonazoliu 200 mg 2 k./d. į veną 7 dienas. Po gydymo kurso pakartojus kraujo tyrimą, nustatyta, kad saiki leukocitozė išlikusi, bet anemija koreguota, normalizavosi CRB koncentracija (6,37 mg/l). Krūtinės ląstos organų rentgenograma rodė teigiamą dinamiką, bet visiškos rezorbcijos dar nebuvo. Ligonė išleista gydytis ambulatoriškai geriamuoju vorikonazoliu. Numatytas patikrinimas po 1 mėn.

DINAMIKA

Atvykusi po 1 mėn. moteris jautėsi daug geriau. Temperatūra buvo normali, pagerėjo savijauta, darbingu-



3 pav. KRŪTINĖS LĄSTOS ORGANŲ KT PO GYDYMO

mas. Pakartota krūtinės ląstos organų kompiuterinė tomograma: infiltracijos nėra, paryškėjęs piešinys, fibrozė, pleuros druožės (3 pav.).

APIBENDRINIMAS

Aspergiliozė – grybinė liga, kurią sukelia *Galvenio aspergillus* genties parazitiniai grybai. Užsikrečiama per kvėpavimo takus sporomis. Ši liga dažnėja. Dėl medicinos technologijų pažangos ligoniai išgyvena ilgiau. Sudėtingos operacijos, ilgalaikis gydymas intensyviomis terapijomis skyriuose, antibiotikų vartojimas, imunosupresinė terapija, transplantacija didina susirgimo invazine grybeline liga tikimybę. Transplantuotų ligonių grupėje invazinės aspergiliozės paplitimas, įvairių tyrėjų duomenimis, siekia 1–15 proc., o mirtingumas – 60–90 proc. Ankstyva diagnostika ir adekvatus gydymas būtini sergamumui ir mirštamumui sumažinti.

Gegužės 4-oji – Pasaulinė astmos diena

Doc. dr. Jolanta Kudzytė, Natalija Dobrova
KMU Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: Pasaulinė astmos diena, astma, GINA, gydymas, kontrolė, ilgo veikimo beta 2 agonistai (IVBA).

Santrauka. Gegužės 4-ąją Pasaulinė astmos diena pažymima tarptautiniu kasmetiniu renginiu, skirtu gerinti žinias apie astmą ir skatinti geresnę astmos kontrolę. Šių metų šūkis – „Jūs galite kontroliuoti savo astmą“. Astma yra viena dažniausių lėtinių ligų pasaulyje, kuria serga maždaug 300 mln. žmonių (apie 4,4 proc. populiacijos). Apskaičiuota, kad 2025 metais sergančiųjų astma gali būti 400 mln. Iš 250 mirčių pasaulyje vieną lemia astma. Daugumos jų būtų galima išvengti, nes mirties priežastys yra nepakankamas gydymas ir pavėluota pagalba ištikus priepuoliui. GINA yra partnerė Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) organizuoto judėjimo GARD (santalka prieš lėtines kvėpavimo takų ligas) geresnei astma sergančių pacientų priežiūrai užtikrinti. Tyrimai rodo, kad 50 proc. vaikų ir suaugusiųjų nevalo vaistų nuo astmos taip, kaip nurodo gydytojas. Paaugliai dažnai nesilaiko gydymo režimo ar visiškai nutraukia gydymą. Monoterapija ilgai veikiančiais beta 2 agonistais padidina nepageidaujamų astmos baigių dažnumą.

Gegužės 4-ąją Pasaulinė astmos diena pažymima tarptautiniu kasmetiniu renginiu, skirtu atkreipti visuomenės dėmesį į šią problemą, gerinti žinias apie astmą, parodyti sveikatos priežiūrą organizuojantiems ir teikiantiems asmenims, kaip svarbu garantuoti tinkamą astma sergančių ligonių priežiūrą, supažindinti su naujausių mokslinių tyrimų rezultatais ir skatinti geresnę astmos kontrolę. Šiais metais Pasaulinės astmos dienos šūkis – „Jūs galite kontroliuoti savo astmą“. Daugelyje šalių šią dieną organizuojami įvairūs renginiai. Renginių tikslas – sutelkti kuo daugiau astma sergančių žmonių, jais besirūpinančių šeimos narių, gydytojų, farmacininkų. Pavyzdžiui, Prancūzijoje vyko daugiau negu 100 įvairių renginių: organizuotos atvirų durų dienos astmos mokyklose, sportiniai renginiai, viešose vietose atlikti PEF matavimai, šia tema rodyta vaizdinė medžiaga, išleista specialių bukletų, skelbti interviu su pulmonologais laikraščiuose. Vienos Švedijoje ligoninės medicinos personalas šia proga nutarė ligoninėse nenaudoti jokių kvėpalų ir kitos parfumerijos, kad ligoniams neprovokotų astmos paūmėjimo. Tokios iniciatyvos siūloma imtis ir kitoms ligoninėms. Norvegijos astmos ir alergijos asociacija (NAAF) atkreipė dėmesį į ryšį tarp įsijautrinimo ir astmos atsiradimo, nes svarbiausia užkirsti kelią astmai atsirasti. Norvegų duomenimis, net 70 proc. dulkių erkutėms įsijautrinusių žmonių ir 44 proc. įsijautrinusiųjų žiedadulkėms vėliau suseraga astma.

ASTMOS PAPLITIMAS

Astma yra viena dažniausių lėtinių ligų pasaulyje, kuria serga apytikriai 300 mln. žmonių (apie 4,4 proc. populiacijos). Lietuvoje astma diagnozuota 44 165 pacientams (1,32 proc. gyventojų). Astmos paplitimas nuolat didėja dėl šiuolaikinės gyvenamos ir urbanizacijos. Per pastaruosius 10 metų Vakarų Europoje sergamumas astma padidėjo du kartus, o mokslininkai apskaičiavo, kad 2025 metais astma sergančių žmonių jau gali būti net 400 mln. Nepaisant vartojamų efektyvių vaistų astmai gydyti, astma gali paūmėti, tapti sunkiai kontroliuojama, netgi mirtina. Europoje kas 6 val. miršta vienas žmogus, sergantis sunkia astma, o pasaulyje per metus nuo astmos miršta vidutiniškai 250 tūkst. žmonių [1, 2, 3, 4, 5].

Nors apie astmos klinikos ypatumus diskutuojama jau kelis dešimtmečius, skelbiami tarptautiniai bei atskirų šalių astmos diagnostikos ir gydymo sutarimai, vis dėlto astma diagnozuojama nepakankamai dažnai. Lietuvoje iš 3,34 mln. gyventojų astmos simptomus nurodo patirį daugiau kaip 110 220 gyventojų (~ 3,0 proc.), tačiau astma diagnozuota tik pusei jų – 44 165 gyventojams (1,32 proc.) (Lietuvos statistikos departamento duomenys, 2008 m.). 1994–2002 m. KMU Vaikų ligų klinika dalyvavo ISAAC (Tarptautinis alergijos ir astmos simptomų paplitimo tyrimas) tyrime, į kurį įtraukti 6–7 ir 13–14 metų Kauno miesto vaikai. Pakartotinė apklausa atlikta po septynerių metų. Mūsų duomenimis, Lietuvoje astma sergančių vaikų taip pat

daugėja. Per septynerius metus statistiškai reikšmingai padidėjo diagnozuotos astmos dažnumas 6–7 metų vaikų (nuo 0,9 iki 2,6 proc.) ir 13–14 m. vaikų grupėse (nuo 2,1 iki 3,3 proc.), o astmos simptomus vardijo net 4–5 kartus daugiau (11–15 proc.) vaikų.

Astmos paplitimas įvairiose šalyse labai skirtingas, bet mirčių nuo astmos dažnumas nesusijęs su ligos paplitimu. Pavyzdžiui, didelis sergamumas astma yra Naujojoje Zelandijoje, Airijoje, JAV, Kosta Rikoje, Velse, Izraelyje, bet mirštamumas šiose šalyse mažas, tuo tarpu Albanijoje, Uzbekistane, Rusijos Federacijoje, Korėjos Respublikoje astmos paplitimas mažas, bet mirštamumo rodikliai labai dideli [5]. Iš 250 mirčių pasaulyje vieną lemia astma. Daugumos jų būtų galima išvengti, nes mirties priežastys yra nepakankamas gydymas ir pavėluota pagalba astmos priepuolio metu.

Kai kuriems pacientams astma gali būti laiku ne-diagnozuojama dėl netipiskų simptomų, panašių į daugelio kvėpavimo sistemos ligų. Tokių pacientų plaučių funkcijos spirometriniai rodmenys gali būti normalūs arba tik lengvai pakitę, tačiau nedarbingi jie būna ilgesnį laiką (> 2 sav.) [7]. Pulmonologo konsultacija tokiems suaugusiems pacientams reikalinga, jei teigiamai atsako bent į vieną specialiai sudaryto klausimyno klausimą:

- Ar kada nors per paskutinius 12 mėnesių Jūs krūtinėje jautėte švokštimą arba švilpimą?
- Ar kada nors per paskutinius 12 mėnesių Jūs pradote naktį dėl kosulio priepuolio?
- Ar kada nors per paskutinius 12 mėnesių Jūs pradote naktį dėl to, kad Jums trūko oro?
- Ar kada nors per paskutinius 12 mėnesių Jūs prabudote naktį jausdamas (jausdama) spaudimą krūtinėje?
- Ar Jums nedarbant arba atostogaujant simptomai pasireiškia rečiau ar jų nebūna visai?

Kalbantis su pacientu, būtina aktyviai rinkti anamnezę, nes į kai kuriuos simptomus (pvz., kosulį naktį arba užsitęsusius bronchitus su švilpimu) nekreipiama dėmesio, manant, jog tai nesvarbūs dalykai.

GINA ISTORIJA

Pasaulio gydytojų iniciatyva, norint pagerinti astmos diagnostiką ir kontrolę, 1993 metais įkurta GINA (Visuotinė kovos su astma iniciatyva). Po 2 metų, 1995-aisiais, buvo paskelbti GINA tikslai bei uždaviniai ir „Pasaulinė astmos gydymo ir profilaktikos strategija“. Dar vėliau, 2004-aisiais, nurodyti astmos gydymo ir kontrolės uždaviniai:

- minimalus skaičius ar jokių astmos simptomų dieną ir naktį;
- jokių fizinės veiklos apribojimų;
- minimalus bronchus plečiančių vaistų poreikis;
- beveik normali plaučių funkcija;
- labai reti paūmėjimai.

Nuo 2006 m. GINA yra partnerė Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) organizuoto judėjimo GARD (santalka prieš lėtines kvėpavimo takų ligas) geresnei astma sergančių pacientų priežiūrai užtikrinti. Kadangi astmos gydymas yra brangus, o ligos kontrolė priklauso nuo vaistų prieinamumo, labai svarbu, kad kiekvienoje šalyje būtų pakankamas vaistų pasirinkimas ir reguliuojama vaistų kompensavimo sistema.

GINA iniciatyva ruošiamos Tarptautinės astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, kurios vėliau turi būti adaptuojamos įvairių šalių nacionalinėms

reikmėms, atsižvelgiant į esamą situaciją ir ypatumus, kylančias problemas. Taigi, GINA ateities planai – tolesnis darbas su pirminės sveikatos priežiūros gydytojais bei sveikatos politikais, įgyvendinant parengtas astmos diagnostikos ir gydymo programas.

Įkūrus GINA, pirmoji užduotis buvo išleisti astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, kurios remtųsi tik patikimais mokslinių tyrimų rezultatais. Tuo tikslu 2002 metais buvo įkurtas GINA Mokslinis komitetas, kad kasmet apžvelgtų publikuotus astmos profilaktikos ir gydymo tyrimų duomenis ir paskelbtų naujienas GINOS tinklapyje.

GINA PATEIKTA 2009 METŲ MOKSLINIŲ TYRIMŲ REZULTATŲ APŽVALGA

Savo išvadas GINA Mokslinis komitetas grindė 2008-07-01–2009-06-01 laikotarpiu paskelbtais mokslinių tyrimų duomenimis [8].

Teigiama, kad, nors inhaliuojamieji gliukokortikoidai (IG) vaikams kaulų lūžių rizikos nedidina, berniukams jie mažina kaulų mineralizaciją ir ypač šis poveikis progresuoja brendimo metu. Vis dėlto nepageidaujamas efektas daug mažesnis nei pasireiškiantis vartojant geriamąsias prednizolono tabletes. Kiekviena 1000 µg/d. budezonido ar ekvivalentinė dozė padidina kaulų lūžių riziką 12 proc., tačiau ji mažesnė nei kiti rizikos veiksniai, sąlygojantys kaulų lūžius vyresnio amžiaus pacientams.

Tarp Churg-Strauss sindromo ir leukotrienų receptorių antagonistų (LTRA) vartojimo ryšio nenustatyta, nors šis retas sindromas siejasi su astmos sunkumu. Montelukastas nėra efektyvi IG alternatyva vaikams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia astma.

GINA Mokslinis komitetas, atsižvelgdamas į rizikos ir naudos santykį, astmai gydyti nerekomenduoja intraveninio imunoglobulino bei žmogaus monokloninių antikūnų prieš TNF-α. Imunomoduliuojamasis makrolidų poveikis dar tiriamas.

Įrodytas astmai gydyti vartojamų vaistų saugumas: teofilinas, IG, LTRA (montelukasto) ir beta 2 agonistai nedidina apsigimimų skaičiaus.

Kad pakeista mityba galėtų prisidėti prie astmos kontrolės taip pat neįrodyta: maisto papildai, pvz., selenas, nepagerino astmos kontrolės, efekto nedavė ir sumažintas druskos kiekis maiste. Atkreiptas dėmesys į šildymo priemones: įrengti mažesnės taršos šildymo prietaisai (kieto kuro, medžio drožlių, dujų katilų) nepagerina plaučių funkcijos, bet labai sumažina astmos simptomus vaikams.

Nors skreplių eozinofilijos ir iškvepiamo NO (FeNo) rodikliai svarbūs diagnozuojant astmą, neįrodyta, jog remiantis FeNO rezultatais, galima kontroliuoti astmą ar mažinti IG dozę.

Itin daug dėmesio GINA skiria astmos kontrolės kokybei, pacientų mokymui. Tyrimai rodo, kad pacientai, kuriems astma yra gerai kontroliuojama, rečiau patiria paūmėjimus nei tie, kuriems astma nėra gerai kontroliuojama. Deja, net 50 proc. vaikų ir suaugusiųjų neįvartoja vaistų nuo astmos taip, kaip nurodo gydytojas [8].

GINOS teiginius apie netinkamą savigydą patvirtina keletas naujausių tyrimų duomenys.

Įvertinti, kaip iš tiesų gydomi astma sergantys pacientai, galima apžvelgus Bavarijoje 2005–2006 metais atliktą tyrimą. Iš tirtų 483 051 paciento nuo 18–80 metų, astma diagnozuota panašiam skaičiui moterų ir vyrų (atitinkamai 4,8 proc. ir 4,5 proc.). Didžioji dalis

astma sergančių pacientų (net 68,3 proc.) buvo konsultuojami šeimos gydytojų, 10 proc. šeimos gydytojų ir pulmonologų, tik 8,3 proc. – pulmonologų, 14 proc. – kitų specialistų. 52,8 proc. pacientų buvo gydomi, remiantis patvirtintomis rekomendacijomis, kiti – vien tik inhaliuojamaisiais ilgai veikiančiais beta 2 agonistais (IVBA) (40,1 proc.) arba tik inhaliuojamaisiais trumpai veikiančiais beta 2 agonistais (TVBA) (59,9 proc.) [9]. Šio tyrimo duomenys akivaizdžiai rodo, kad realiai klinikinėje praktikoje skiriamas gydymas neatitinka astmos gydymo rekomendacijų. Pacientai beveik nekonsultuojami pulmonologų, jiems neskiriamas adekvatus gydymas, dėl to nukentčia astmos kontrolė. Tai dar vienas įrodymas, jog būtinas nuolatinis šeimos gydytojų ir pacientų švietimas bei mokymas.

Pacientai nelinkę laikytis, netgi specialisto paskirto gydymo režimo. Prancūzijoje buvo apklausti 204 pacientai, nuolat gydomi IG ne mažiau kaip 6 mėn. Jie patys pildė klausimyną apie vaistų vartojimą. Paaiškėjo, jog 31,6 proc. pacientų liovėsi vartoti vaistus pasijutę geriau; 25,4 proc. teigė, kad dažnai pamiršta suvartoti vaistus; 18,3 proc. – patys sau koregavo vaistų dozes. Ketvirtadalis pacientų manė, jog vartoti inhaliuojamuosius vaistus nesveika. Šie pacientai blogiau laikėsi gydymo režimo. Tyrimo rezultatai parodė, jog vyresni pacientai geriau laikėsi gydymo režimo nei jaunesnio amžiaus. Gydymo režimo geriau laikėsi pacientai, vartojantys IG su kitais vaistais, palyginti su gydomais vien tik IG. Simptomų nebuvimas įvardytas kaip pagrindinė priežastis nesilaikyti gydymo režimo [10].

Labiausiai gydymo režimo nesilaiko paaugliai. Paauglystė yra maištavimo ir savarankiškumo periodas, todėl paaugliai linkę neigti ligos buvimą ar sunkumą, nori išsivaduoti iš tėvų globos. Dėl šių priežasčių nustoja vykdyti gydytojo nurodymus ar visiškai nutraukia gydymą.

Iš apklaustų pacientų 60,3 proc. vartoja vaistus reguliariai, 26 proc. juos suvartoti pamiršta retkarčiais, 8,8 proc. – dažnai, 3,4 proc. vaistų nevartoja visiškai [11]. Taigi, Centrinėje Europoje 54 proc. pacientų astma nepakankamai kontroliuojama [12].

Pastarųjų metų tyrimai atskleidžia dar vieną blogybę – nepakankamą paciento ir gydytojo bendradarbiavimą, kas taip pat blogina astmos kontrolę. Dažniausios priežastys, kodėl pacientai tiksliai neinformuoja gydytojų apie savo sveikatos būklę yra šios: 22 proc. netiki, kad astmos simptomus galima pašalinti, 33 proc. yra įsitikinę, kad dėl simptomų neverta trukdyti gydytojo, 43 proc. linkę tiesiog prasitęsti skiriamų nuo astmos vaistų receptą, 90 proc. yra įpratę prie simptomų ir mano, kad tai normalu [12].

Vis dėlto, eidami pas gydytoją ir išsirašyti receptų, pacientai tikisi geresnės astmos kontrolės: mažiau paūmėjimų (58 proc.), galimybės daugiau nuveikti (54 proc.), mažiau vaistų simptomams slopinti (43 proc.), didesnio fizinio pajėgumo (34 proc.), mažiau naktinių simptomų (32 proc.), mažiau dienių simptomų (26 proc.) [14].

GINA atkreipė dėmesį į padidėjusią mirčių riziką, kai astmai gydyti vartojama vien tik IVBA. Atlikus 6 500 straipsnių metaanalizę, apėmusią duomenis 36 588 pacientų, kurių gydymo trukmė svyravo nuo 3 iki 12 mėn., IVBA poveikis palygintas su placebo bei IVBA ir IG derinių poveikiu. Nustatyta, kad vartojant beta 2 agonistų 2 kartus padidėjo nepageidaujamos astmos

baigties dažnumas (šansų santykis (ŠS) – 2). Statistiškai reikšmingai daugiau nepageidaujamų baigčių buvo tiek vartojant IVBA ± IG (ŠS – 1,83), palyginti su placebo, tiek ir IVBA ± IG, palyginti su monoterapija IG (ŠS – 3,65). Panašūs pokyčiai nustatyti ir vaikams, ir suaugusiesiems, gydomiems tiek formoteroliu, tiek salmeteroliu. 2008 m. JAV maisto ir vaistų kontrolės tarnyba (FDA) taip pat paskelbė nerekomenduojanti monoterapijos salmeteroliu ir formoteroliu gydant astmą. Kad būtų įrodytas sudėtinio IG ir IVBA vaisto viename inhaliatoriuje (*Seretide ir Symbicort*) saugumas, dar reikia daugiau tyrimų [15].

GINA ATEITIES PLANAI

2010 metais GINA mokslinių tyrimų rezultatų apžvalgoje tikimasi pateikti rekomendacijas dėl vis dar diskutuojamų ar net kontraversiškų teiginių, atskleisti įvairių gydymo metodų efektyvumo ir kainos santykį.

Taigi GINA keliami uždaviniai gerinti gydymo kokybę, kartu ir astmos kontrolę, mokyti medikus ir pacientus, dar neįgyvendinti, todėl būtina ir toliau atkakliai bei nuosekliai dirbti siekiant geresnių rezultatų.

MAY THE 4TH WORLD ASTHMA DAY

JOLANTA KUDZYTĖ, NATALIJA DOBROVA

CLINIC OF CHILDREN DISEASES KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: World Asthma Day, asthma, GINA, control, treatment, compliance, long-acting β -agonists.

Summary. May the 4th is World Asthma Day (WAD), an international annual event to raise awareness on asthma and encourage better care for this people with asthma. The theme is "You can control your asthma". Around 30 million people in Europe have asthma. Estimates have shown that the number of people with asthma will grow to as many as 400-450 million people worldwide by 2025. It is estimated that asthma accounts for about 1 in every 250 deaths worldwide. Many of the deaths are preventable, being due to suboptimal long-term medical care and delay in obtaining help during the final attack. GINA (Global Initiative for Asthma) is one of the founding participants in the World Health Organization's Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). Studies of adults and children with asthma have shown that around 50 proc. of those on long-term therapy fail to take medications as directed at least part of the time. Teenagers are less likely to take their asthma medication regularly than other patient groups. Long-acting β_2 -agonists increase the risk for asthma-related intubations and deaths, when used as monotherapy.

LITERATŪRA

1. PSO, 2007, <http://www.who.int>
2. Lietuvos Statistikos departamentas, 2009
3. Bousquet J, Ndiaye M, Ait-Khaled N, Annesi-Maesano I, Vignola AM. Management of chronic respiratory and allergic diseases in developing countries. Focus on sub-Saharan Africa. *Allergy* 2003;58:265-83
4. <http://www.european-lung-foundation.org>
5. Masoli M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy* 2004;59:469-78.
6. J.Kudzytė, E.Griška. Time trends of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis prevalence among Kaunas schoolchildren in 1984-2002 (ISAAC). *Medicina* 2008, T44 Nr. 12, 944-951.
7. L. Nathell, K. Larsson, I. Jensen. Determinants of undiagnosed asthma. *Allergy* 2002; 57: 687-693.
8. GINA update 2009.
9. J. Hasford, J. Urlicher et al. Persistence with asthma treatment is low in Germany especially for controller medication – a population based study of 483051 patients. *Allergy* 65 (2010) 347-354.
10. Laurent Laforest, Abdelkader El Hasnaoui et al. Asthma patients' self-reported behaviours toward inhaled corticosteroids. *Respiratory Medicine* (2009) 103, 1366-1375.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 15).

Naujosios dilgėlinės diagnozavimo ir gydymo rekomendacijos

Doc. dr. Palmira Leišytė
KMU Vidaus ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: dilgėlinė, angioedema, pūklė, antihistamininiai vaistai.

Santrauka. Dilgėlinė – dažna odos liga. Skiriami įvairūs jos tipai ir potipiai. Jie atspindi klasifikacijoje, kuri sudaryta atsižvelgiant į pūkšlių trukmę, dilgėlinės kartojimosi trukmę, sukeliančiuosius veiksnius. Naujosiose rekomendacijose pateikiami įvairių dilgėlinės tipų ir potipių diagnostikos ir gydymo principai atsižvelgiant į šiuolaikinį dilgėlinės priežasčių ir patomechanizmų supratimą. Pateikiamas lėtinės dilgėlinės gydymo algoritmas.

Dilgėlinės epizodą bent kartą gyvenime patiria 20–25 proc. žmonių, todėl suprantamas gydytojų praktikų ir mokslininkų dėmesys šiai, tokiai aktualiai problemai. Atliekami klinikiniai tyrimai, kaupiama ir analizuojama informacija, skelbiami nauji sutarimai ir rekomendacijos. 2009 m. atnaujintos Europos alergologų ir klinikinių imunologų (EAACI) / Europos Sąjungos GA2LEN tinklo specialistų / Europos dermatologų forumo (EDF) ir Pasaulio alergijos organizacijos (WAO) rekomendacijos dilgėlinės diagnostikos, klasifikacijos [1] bei gydymo klausimais [2], kurios patvirtintos Europos medicinos specialistų sąjungos (UEMS). 2009 m. paskelbtos ekspertų rekomendacijos fizinės ir cholinerginės dilgėlinės klausimais [3], kuriose dėmesys atkreiptas į šių dilgėlinės formų diagnostikos ypatumus, į standartizuotą mėginių atlikimą, pateikiamas detalus

diagnostinių mėginių aprašymas. 2010 m. pakartotinai išleistos Lietuvai pritaikytos dilgėlinės rekomendacijos, kuriose pateikiamas Lietuvos specialistų požiūris svarbiausiais dilgėlinės ir angioedemos klausimais [4].

Šiandien dilgėlinė laikoma grupe heterogeninių ligų, kurioms būdingas išbėrimas pūkšlėmis su angioedema ar be jos.

Pūkšlės požymiai:

- išbėrimo elemento centre įvairaus dydžio odos paburkimas, juosiamas eritemos;
- niežėjimas ar deginimo pojūtis;
- išbėrimas migruojančio pobūdžio, paprastai išnyksta be pėdsakų per 1–24 val.

Angioedemos požymiai:

- staigus gilesnių odos sluoksnių ir poodžio paburkimas;
- dažniau juntamas skausmas, o ne niežėjimas;
- dažnas gilus gleivinių paburkimas;
- nyksta lėčiau nei pūkšlės, paprastai praėina per 72 val.

DILGĖLINĖS KLASIFIKACIJA

Dilgėlinė skiriama į spontaniinę, atsirandančią savaime, kai nežinomas sukeliantysis veiksnys; fizinę, kurią sukelia fiziniai veiksniai, bei kitų tipų: vandens, cholinerginę, kontaktinę, fizinio krūvio anafilaksiją (1 lentelė). Tam pačiam pacientui gali būti kelių tipų dilgėlinė.

Pigmentinė dilgėlinė (odos mastocitozė), urtikarinis vasculitas, šeiminė šaltinio dilgėlinė ir nehistamininė angioedema (paveldima ar įgyta angioedema, nulemta komplekto C1 esterazės inhibitoriaus stokos) nėra dilgėlinės tipai.

Dilgėlinės simptomai yra kintantys, todėl, pavyzdžiui, gydymo efektyvumui vertinti rekomenduojama nustatyti jos aktyvumą kelių parų laikotarpiu. Dilgėlinės aktyvumas nustatomas pagal pūkšlių pobūdį ir niežėjimo intensyvumą (2 lentelė).

1 lentelė. DILGĖLINĖS KLASIFIKACIJA

Tipas	Potipis	Charakteristika/ Sukeliantieji veiksniai
Spontaniinė	Ūminė spontaniinė	Spontaniinės pūkšlės ir/ar angioedema kartojasi ne ilgiau kaip 6 sav.
	Lėtinė spontaniinė	Spontaniinės pūkšlės ir/ar angioedema kartojasi ilgiau kaip 6 sav.
Fizinė	Šaltinio	Šaltas oras, vanduo, vėjas, maistas, daiktai
	Spaudimo	Vertikalus spaudimas (latentinis periodas – 3–12 val.)
	Šilumos	Šiluma
	Saulės	UV spinduliai ar matoma šviesa
Dermografinė		Mechaninis poveikis (pūkšlės atsiranda po 1–5 min.)
	Vibracinė	Vibracija
Kitų tipų dilgėlinė	Vandens	Vanduo
	Cholinerginė	Pakilus kūno temperatūra dėl fizinių pratimų, aštraus maisto
	Kontaktinė	Kontaktas su urtikariogeninėmis medžiagomis
	Fizinio krūvio anafilaksija/dilgėlinė	Fizinis krūvis

2 lentelė. DILGĖLINĖS AKTYVUMO VERTINIMAS

Balai	Pūkšlių pobūdis	Niežėjimas
0	Nėra	Nėra
1	Lengvos eigos (< 20 pūkšlių per 24 val.)	Nedidelis
2	Vidutinio sunkumo (20–50 pūkšlių per 24 val.)	Vidutinis (varginantis, bet netrukdo kasdieni veiklai, miegui)
3	Intensyvus (> 50 pūkšlių per 24 val. ar didelės susiliejančios)	Stiprus (varginantis, trukdo kasdieni veiklai, miegui)

Dilgėlinė gali būti kartu su angioedema arba be jos. Kai angioedema yra be pūkšlių, reikėtų pagalvoti apie komplemento sistemą reguliuojančio baltymo C1 esterazės inhibitoriaus (C1 INH) stoką. Dėl C1 INH koduojančio geno mutacijų sumažėja C1 INH kiekis kraujyje (I tipas) arba jo funkcija (II tipas), žmogus serga paveldima angioedema (PAE). Paveldimos angioedemos priepuolius išprovokuoja stresas, traumas, infekcijos. Būdingas veido, galūnių, genitalijų, virškinamojo trakto gleivinės pabrinkimas, rečiau – gerklų angioedema. Įtarus paveldimą angioedemą, gerai išsiaiškinti šeimos anamnezę, nustatius šios formos angioedemą, reikėtų iširti ir šeimos narius. Aprašomas ir trečias paveldimos angioedemos tipas, kurio genetinis defektas neišsiaiškintas, nebūna C1 INH stokos, tačiau jis būdingas moterims ir yra susijęs su estrogenų koncentracijos kitimu [5]. Galimi ir kiti nealerginės angioedemos tipai (3 lentelė), pavyzdžiui, sukelti vaistų: aspirino ir kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI), angiotenzino II receptoriaus blokatorių (ARB) [6].

Nehistamininė angioedema vystosi dėl bradikinino kiekio padidėjimo suaktyvėjus komplemento sistemai (esant paveldimai ar įgytai angioedemai, vartojant AKFI ar ARB), vartojant NVNU, kai sutrikęs arachido rūgšties metabolizmas.

Naujosiose Lietuvos dilgėlinės rekomendacijose [4] pateikiami diagnozių pavyzdžiai pagal tarptautinę ligų klasifikaciją.

Diagnozių pavyzdžiai pagal tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10)

- Alerginė dilgėlinė. *Urticaria allergica* L50.0
- Nealerginė (idiopatinė) dilgėlinė. *Urticaria nonallergica (idiopathica)* L50.1
- Ūminė dilgėlinė. *Urticaria acuta*.
- Lėtinė dilgėlinė. *Urticaria chronica*. L50.8
- Dermografinė dilgėlinė. *Urticaria factitia (dermographismus)*. L50.3
- Spaudimo dilgėlinė. *Urticaria pressiois*.
- Šalčio dilgėlinė. *Urticaria frigoriga*. L50.2
- Šilumos dilgėlinė. *Urticaria calorica*. L50.2
- Saulės dilgėlinė. *Urticaria solaris*. L56.3
- Vibracinė dilgėlinė. *Urticaria vibrationis*. L50.4
- Vandens dilgėlinė. *Urticaria aquagenica*.
- Cholinerginė dilgėlinė. *Urticaria cholinergica*. L50.5
- Kontaktinė dilgėlinė. *Urticaria contacta*. L50.6
- Angioedema (ūminė, lėtinė). *Angioedema (acuta, chronica)*. T78.3

3 lentelė. NEALERGINĖS ANGIOEDEMOS TIPAI

Tipas	Sukeliantieji veiksniai	Mediatoriai
Spontaniinė angioedema	Nežinomi (spontaniinės dilgėlinės ekvivalentas)	Nežinomi
Neimuninė (pseudalerginė) angioedema	Aspirinas ir kiti NVNU	Cisteinilo leukotrienai
	AKFI, ARB	Bradikininas
Paveldima angioedema (PAE)	Paveldima C1 INH stoka	Bradikininas
Įgyta angioedema (IAE)	Įgyta C1 INH stoka (susirgus limfoma)	Bradikininas

4 lentelė. DILGĖLINĖ SUKELIANTYS VEIKSNIAI

Veiksmų grupės	Veiksniai
Vaistai ir cheminės medžiagos	Salicilatai ir NVNU, opiatai, radiokonstrastiniai preparatai, penicilinas, sulfonamidai, benzoatas, insulinas, tartrazinas (vitaminai, geltonos spalvos tabletės), maisto priedai
Maisto produktai	Riešutai, uogos, žuvis, jūros gėrybės, bananai, vynuogės, pomidorai, kiaušiniai, sūris ir kt.
Kontaktinės medžiagos	Vilna, šilkas, profesinės aplinkos veiksniai
Kosmetikos priemonės	Dažai, plaukų, nagų lakas, burnos skalavimo skystis, dantų pasta, kvepalai, rankų kremas, muilas, repelentai nuo vabzdžių
Fiziniai veiksniai	Dermografizmas, šviesa, spaudimas, šiluma, šaltis, vanduo, vibracija
Įkvepiamieji alergenai	Gyvūnų, žiedadulkių
Infekcijos	Dantų abscesas, sinusitas, otitas, cholecistitas, pneumonitas, cistitas, hepatitas, vaginitas, <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Mycoplasma pneumonia</i> , <i>Yersinia</i> ir kt.
Grybeliai ir kiti parazitai	<i>Tinea</i> , <i>Candida</i> , niežai, helmintai, pirmuonys
Sisteminės ligos	Reumatas, reumatoidinis jaunatvinis artritas, leukemija, jungiamojo audinio ligos, vaskulitai
Endokrininės ligos	Hipertirozė, menstruacijos, hormonų pokyčiai

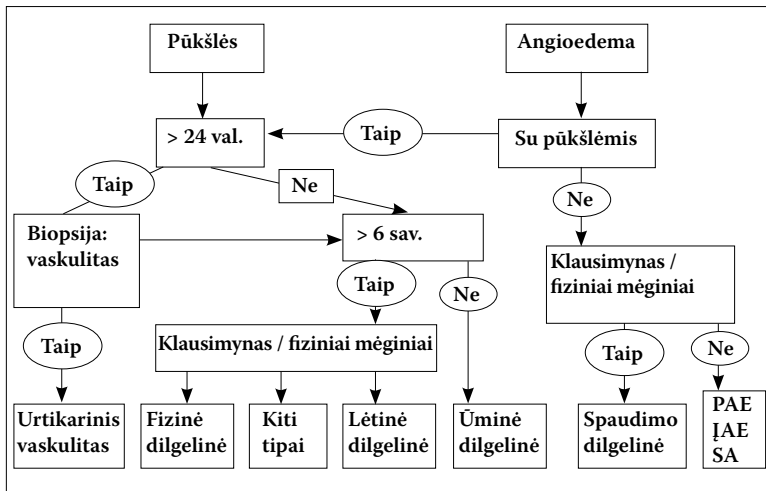
- C1 esterazės inhibitoriaus deficito sukelta įgimta angioedema. *Angioedema congenitum propter deficitus congenitum C1 esterasi inhibitorii*. D84.1

DILGĖLINĖS DIAGNOSTIKA

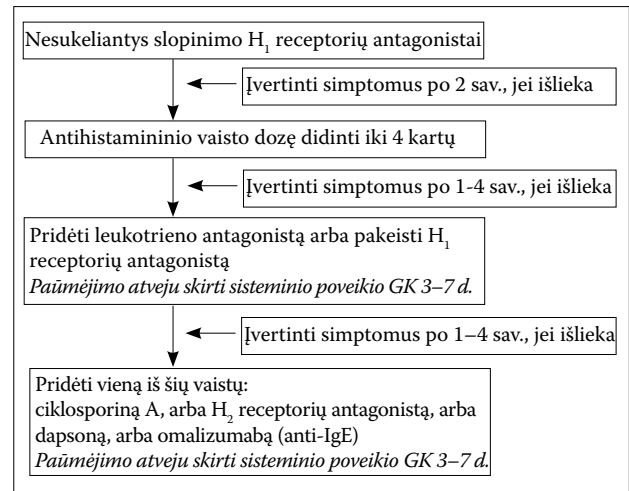
Sergančiojo dilgėline tyrimo etapai:

- Dilgėlinės, jos tipo ir aktyvumo nustatymas (klinikinis tyrimas).
- Dilgėlinės priežasties ir mechanizmo nustatymas. Klinikinio tyrimo metu išsiaiškinama išbėrimo trukmė, išbėrimo pradžios aplinkybės, pūkšlių pasikartojimo dažnumas, angioedemos buvimas, gretutinės ligos, infekcijos židiniai, šeiminė anamnezė (apie dilgėlinę, angioedemą, atopines ligas), virškinimo sutrikimai, ryšys su menopauze, menstruacijomis, vartojami vaistai, atsakas į dilgėlinės gydymą.

Antruoju etapu aiškinamasi, kokie veiksniai sukelia dilgėlinę (4 lentelė), atliekami mėgi-



1 pav. DILGĖLINĖS DIFERENCINĖS DIAGNOSTIKOS ALGORITMAS



2 pav. DILGĖLINĖS GYDYMO VAISTAIS ALGORITMAS

5 lentelė. DILGĖLINEI GYDYTI VARTOJAMI VAISTAI

Vaistų grupė	Vaistas
Antros kartos antihistamininiai vaistai	Desloratadinas
	Feksofenadinas
	Cetirizinas
	Levocetirizinas
	Ebastinas
	Loratadinas
Pirmos kartos antihistamininiai vaistai	Chlorpiraminas
	Klemastinas
	Difenhidraminas

niai dilgėlinės mechanizmui, formai patikslinti Laboratoriniai tyrimai ir specialūs provokaciniai mėginiai turi būti atliekami kiekvienam pacientui individualiai, pagal įtariamą dilgėlinę sukėlusį veiksni. Ūminės dilgėlinės atveju papildomi diagnostikos tyrimai atliekami tik įtarus alergiją.

DILGĖLINĖS GYDYMAS

Dilgėlinės gydymas apima ne vien vaistų vartojimą, bet visą kompleksą priemonių, taikomų siekiant išvengti ir pašalinti šios ligos priežastis, mechanizmus, simptomus. Visais ligos atvejais būtina siekti išsiaiškinti dilgėlinę skatinančius veiksnius (vaistus, maistą, fizinius veiksnius, lėtines uždegimo ligas ir infekcijas) ir juos šalinti. Sergant idiopatine spontanine dilgėline, trečdaliui pacientų veiksminga dieta be pseudoalergenų, tačiau jos reikėtų laikytis bent tris savaites, kad būtų galima identifikuoti asmenis, kuriems ji būtų naudinga [8]. Funkcinių autoantikūnų pašalinimas galėtų būti veiksmingas gydant vaistams atsparią lėtinę spontanine dilgėlinę, kai nustatoma autoantikūnų. Tokiais atvejais gydoma plazmaferezėmis, galimas ir imunomoduliuojamasis gydymas ciklosporinu. Antros kartos antihistamininiai vaistai, t. y. nesukeliantys slopinimo H₁ receptorių antagonistai, yra pirmaeiliai vaistai dilgėlinei gydyti (5 lentelė). Pirmos kartos antihistamininiai vaistai vis rečiau vartojami dėl savo nepageidaujamo poveikio [9]. Jų skiriama skubiosios pagalbos atvejais, kai reikia vaisto sušvirkšti. Gydymui atsparių formų atvejais gali būti skiriama ciklosporino A, dapsono, omalizumabo [10]. Esant ūminiam angioedemos epizodui dėl C1 INH

stygiaus, rekomenduojama šviežiai šaldytos plazmos infuzija, perspektyvoje – C1 INH koncentratai, bradikinino-2 receptoriaus antagonistai.

IŠVADOS

1. Naujosios dilgėlinės rekomendacijos apibendrina ir susistemina žinias apie šią patologiją.
2. Dilgėlinės diagnostika turi būti paremta sukeliančių veiksnių išsiaiškinimu, ligos mechanizmo supratimu, ligos formos ir aktyvumo nustatymu.
3. Pirmaeiliai dilgėlinei gydyti yra antros kartos antihistamininiai vaistai.

NEW GUIDELINES FOR URTICARIA

PALMIRA LEISYTE

CLINIC OF INTERNAL DISEASES KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: urticaria, angioedema, wheals, antihistamines.

Summary. Urticaria is a frequent disease. The wide diversity and number of different urticaria subtypes have been identified. New guidelines provide recommendations for diagnostic approaches in different subtypes of urticaria. Classification on the basis of its duration, frequency and causes is presented. New guidelines for urticaria covers recommendations for correct treatment, taking into account the recent progress in understanding causes and pathomechanisms. The algorithm for chronic urticaria treatment is presented.

LITERATŪRA

1. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*, 2009, 64, 10: 1417-1426.
2. Zuberbier T., Asero R., Bindslev-Jensen C. et al. EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline: management of urticaria. *Allergy*, 2009, 64, 10: 1427-1443.
3. Magerl M., Borzova E., Gimenez-Arnau A. et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias- EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy*, 2009, 64, 12: 1715-1721.
4. Šitkauskienė B., Bylaitė M., Dubakienė R. ir kt. Dilgėlinės diagnostika ir gydymas. Kaunas, 2010, 1-28.
5. Serrano C., Guilarte M., Tella R. et al. Oestrogen-dependent hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: description of six new cases and review of pathogenic mechanism and treatment. *Allergy*, 2008, 63, 6: 735-741.
6. Bas M., Adams V., Suvorava T. et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*, 2007, 62, 8: 842-856.
7. Konstantinou G.N., Asero R., Sabroe R.A. et al. EAACI/GA2LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy*, 2009, 64, 9: 1256-1268.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 10).

Eozinofilinis ezofagitas

Dr. Vilija Bubnaitienė
KMU Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: eozinofilinis ezofagitas, alergija, disfagija, vaikai.

Santrauka. Eozinofilinis ezofagitas (EE) vis dažniau diagnozuojamas tiek vaikams, tiek suaugusiesiems. Šiame apžvalginiame straipsnyje apibendrinama išplėstinės *PubMed/Medline* paieškos (1977–2009) metu rasta informacija apie EE – epidemiologija, patofiziologija, klinikinė išraiška, diagnostiniai kriterijai, gydymas ir prognozė. Tikslus EE paplitimas pasaulyje nežinomas, tačiau naujausi tyrimai rodo, kad EE paplitimas yra apie 2,5 atv. 10 tūkst. suaugusiųjų ir apie 4,3 atv. 10 tūkst. vaikų. EE diagnozė paremta tiek klinikiniais simptomais, tiek patologiniais radiniais stemplės biopsinėje medžiagoje. EE dažniausiai pasireiškia gastroezofaginio reflukso ligos ir/arba stemplės disfunkcijos simptomais; būdinga tai, kad stemplės gleivinės biopate randama ≥ 15 eozinofilų smarkiai padidintame lauke. Kol kas standartizuotų EE gydymo protokolų nėra. Gali būti taikomi įvairūs EE gydymo būdai, įskaitant dietą, sisteminio ar vietinio poveikio gliukokortikoidus, imunomoduliuojamąjį gydymą ir endoskopinę stemplės dilataciją. Gydymo būdo pasirinkimas labai priklauso nuo paciento amžiaus bei ligos stadijos, dažnai derinami keli EE gydymo būdai. Daliai kūdikių ir mažų vaikų, kuriems EE sukėlė maisto alergenai, daugiausia pieno baltymas, galima visiška remisija, išsivysčius pripratimui prie priežastinio maisto alergeno. Deja, dažniausiai EE eiga lėtinė, pasikartojanti.

Apie sergamumą virškinamojo trakto alerginėmis ligomis tikslų duomenų kol kas nėra, tačiau pastarąjį dešimtmetį tiek vaikams, tiek suaugusiesiems vis dažniau diagnozuojamas eozinofilinis ezofagitas (EE) (dar žinomas idiopatinio EE, pirminio EE, alerginio EE pavadinimais) – izoliuotos formos arba kartu su eozinofiliniu gastroenteritu.

Apie EE pradėta kalbėti 1970-aisiais. Vienas pirmųjų EE atvejų, apibūdinantis vyrą, kuriam buvo disfagija ir eozinofilinė stemplės infiltracija, aprašytas 1977 m. [1]. Ilgą laiką EE buvo laikomas idiopatinium, vėliau dauguma mokslinių tyrimų susitelkė į gastroezofaginio reflukso ligą (GERL), kaip pirminę EE priežastį, o tai rodo menką ligos patogenezės supratimą. 1995 m. pirmą kartą aprašyti atvejai pacientų, kuriems buvo EE, alergijos simptomų ir susiaurėjusi stemplės proksimalinė dalis, sėkmingai gydytų sisteminio poveikio gliukokortikoidais [2]. Vaikų EE, kaip atskira liga, pirmą kartą aprašyta 1993 m. [3]. Per kitus 15 metų EE buvo vis dažniau nustatomas tiek vaikams, tiek ir suaugusiesiems, gilinamasi į jo etiologiją, patogenezę, klinikinę raišką, kuri vaikams ir suaugusiesiems šiek tiek skiriasi, diagnostikos ypatumus bei gydymo galimybes [4–14].

EPIDEMIOLOGIJA

Kurį laiką EE buvo laikomas reta patologija, tačiau pastaruoju metu stiprios ekonomikos šalyse EE atvejų

ėmė itin sparčiai daugėti. Ilgą laiką nebuvo aiškių ir bendrų EE diagnostikos kriterijų, o dabartinis EE apibrėžimas priimtas tik 2007 m., todėl EE plitimą galima sieti tiek su didėjančiu sergamumu atopinėmis ligomis, tiek su geresne šios ligos diagnostika [15]. Tikslus EE paplitimas pasaulyje nežinomas, tačiau naujausi tyrimai rodo, kad suaugusiųjų grupėje EE paplitimas gali būti 2,5 atv. 10 tūkst. asmenų, vaikų – apie 4,3 atv. 10 tūkst. [14, 16]. Vienu didžiausių Europoje tyrimu nustatyta, kad suaugusiųjų EE paplitimas per 15 metų laikotarpį išaugo nuo 0,2 atv. iki 2,3 atv. 10 tūkst. asmenų [16]. Dramatišką EE paplitimo didėjimą, ypač vaikų grupėje, rodo ir kitų stiprios ekonomikos šalių tyrimai: Vakarų Australijoje vaikų EE paplitimas 1995–2004 m. laikotarpiu padidėjo nuo 0,05 atv. iki 0,89 atv. 10 tūkst. [17], JAV – nuo 0,9 atv. 2000 m. iki 4,3 atv. 2003 m. [18].

Geografinis EE pasiskirstymas platus, EE atvejai registruojami Šiaurės ir Pietų Amerikoje, Europoje, Azijoje, Australijoje ir Japonijoje [14]. EE labiau paplitęs baltųjų populiacijoje [19], vyriškosios lyties asmenys serga dažniau nei moteriškosios (2:1–3:1) tiek vaikų, tiek suaugusiųjų grupėje, liga gali pasireikšti bet kurio amžiaus asmenims [8, 20, 21].

ETIOPATOGENEZĖ

EE priežastys vis dar nėra visiškai aiškios, tačiau ši liga dažniausiai glaudžiai susijusi su kitomis atopinėmis li-

1 lentelė. KLINIKINĖ EE RAIŠKA

EE klinikinė raiška gali kisti priklausomai nuo amžiaus	Kūdikiai ir maži vaikai	<ul style="list-style-type: none"> • Nenoras valgyti • Blogas svorio augimas
	Vyresni vaikai	<ul style="list-style-type: none"> • Pykinimas • Vėmimas • Epigastriumo skausmas
	Paaugliai ir suaugusieji	<ul style="list-style-type: none"> • Rėmuo • Intermituojanti disfagija • Maisto strigimas stemplėje
Susijusios būklės	Apie 50–90 proc. sergančiųjų EE pasireiškia atopinių ligų – atopinio dermatito, alerginio rinito, bronchų astmos – simptomų. Daliai sergančiųjų EE pasireiškia ir gerklų pažeidimo simptomai: prikimimas, grubus kosulys, stenozinis laringitas, kvėpavimo sutrikimai miego metu	
Kiti	Nėra atsako į gydymą protonų siurblio inhibitoriais!	

2 lentelė. ENDOSKOPINIAI EE YPATUMAI

Endoskopinis požymis	Apibūdinimas
• Stemplės vagos	Gilios išilginės stemplės raukšlės
• „Katės stemplė“	Daug koncentrinė stemplės gleivinės žiedų, kurie gali būti taisyklingos formos, sustorėję arba panašūs į voratinklį
• Mažo diametro stemplė	Proksimalinė ir/ar distalinė stemplės stenozė
• Baltos plokštelės	1–2 mm diametro balto eksudato plokštelės, kurios neatkimba nuo gleivinės
• „Crêpe paper“	Gležna, neelastinga, greitai pradedanti kraujuoti gleivinė

* Endoskopiniai radiniai gali būti labai nežymūs ir likti nepastebėti endoskopinio tyrimo metu. Dėl to, esant klinikinėms indikacijoms, stemplės biopsiją reikėtų atlikti net ir esant normaliam endoskopiniam stemplės vaizdui.

gomis. Nustatyta, kad 50–90 proc. ligonių, sergančių EE, serga atopinėmis ligomis, kaip antai atopiniu dermatitu, alerginiu rinitu ir alergine astma [14, 22–28].

Maisto alergija nustatoma 60–73 proc. vaikų, sergančių EE, tuo tarpu suaugusiesiems maisto alergijos įtaka EE išsivystyti svyruoja nuo 25 iki 82 proc. [23, 27, 28]. Maisto alergenų reikšmė EE išsivystyti įrodyta tyrimais: jų duomenimis, tiek EE sergantiems vaikams, tiek suaugusiesiems, gydytiems elementine ir eliminacine dieta, histologiniais tyrimais patvirtinami pagerėję klinikiniai simptomai [4, 9, 18, 29]. Sergant EE dažniausi maisto alergenai yra pienas, soja, kiaušinis, kviečiai, žemės riešutai ir vėžiagyviai [9, 18, 29]. Įrodyta, kad EE susijęs tiek su IgE sąlygota, tiek su ne IgE sąlygota maisto alergija [9, 18, 26]. Maisto sukelta anafilaksija yra pasireiškusi tik nedidelei daliai sergančiųjų EE (10–30 proc.) [25].

Tyrimais patvirtintas ir EE ryšys su įkvepiamaisiais alergenais [24, 28, 30–32]. Atvejai sergančiųjų EE ir šienligė, kuriems maisto alergija, kaip priežastinis veiksnys, buvo paneigta, rodo akivaizdų ryšį tarp alerginės ligos simptomų paūmėjimo ir eozinofilijos stemplėje padidėjimo žydėjimo sezono metu bei reikšmingą klinikinį ir histologinį pagerėjimą žydėjimo sezonui pasibaigus [30–32]. Žiedadulkių sukeliama EE mechanizmas, dar reikalingas gilesnės analizės, panašus į maisto alergenų sukeliama burnos (oralinės) alergijos

sindromo mechanizmą: įkvepiamieji alergenai, nusėdę nosies gleivinėje ir vėliau nuryti, sukelia alerginę reakciją stemplėje panašiai kaip ir burnos (oralinės) alergijos sindromo atveju [30]. Eksperimentiniais tyrimais su pelėmis nustatytas ryšys tarp EE ir įkvepiamųjų pelėsinių grybelių [33].

Vis gausėjantys klinikinį tyrimų duomenys rodo, kad EE turi paveldimą pagrindą. Apie aštuonių procentų EE sergančių vaikų bent vienas brolis ar sesuo arba vienas iš tėvų taip pat serga EE [14]. Be to, neseniai atliktas žmonių, sergančių EE, genų rinkinių tyrimas parodė padidėjusią geno raišką eotoksinui-3, chemokinui, skatinančiam eozinofilų migraciją į stemplę [34].

Mechanizmai, sukeliantys eozinofilų telkimąsi stemplėje, dar nėra gerai ištirti. Padidėjęs eozinofilų telkimasis stemplėje nustatomas įvairiomis ligomis sergantiems pacientams, įskaitant GERL, EE, eozinofilinį gastroenteritą, parazitines infekcijas. Eozinofilinis uždegimas sergant EE siejamas su alerginiu procesu. Siekiant suprasti EE molekulinę patogenezę, buvo sukurti eksperimentiniai gyvūnų modeliai [33]. Šių tyrimų duomenimis, EE daugiausia susijęs su Th2 imuniniu atsaku ir padidėjusia lokalia arba sisteminė Th2 citokinų, iš kurių svarbiausi IL-5 ir IL-13, gamyba bei jų sukeltu eozinofiliniu uždegimu [35, 36, 37]. IL-5 atsakingas už eozinofilų proliferaciją, stimuliaciją, skatina jų migraciją iš kaulų čiulpų į kraują. IL-13 skatina eozinofilų telkimąsi stemplėje, didindamas eotaksino-3 kiekį [36]. EE uždegimo patogenezėje dalyvauja ir putliosios ląstelės. Suaktyvėję eozinofilai ir putliosios ląstelės gamina uždegimo mediatorius, kurie skatina lygiųjų raumenų spazmus, padidina kraujagyslių pralaidumą ir skatina gleivių gamybą; šių ląstelių atpalaiduoti leukotrienai savo ruožtu stemplės gleivinėje skatina telktis naujas uždegimo ląsteles iš kraujo. Be to, eozinofilai ir putliosios ląstelės yra beta transformuojančio augimo faktoriaus (TGFB), indukuojančio audinių fibrozę, skatinančio formuotis stemplės žiedus ir striktūras, šaltinis [38].

DIAGNOSTIKA

Klinikiniai ypatumai

EE pasireiškia nespecifiniais simptomais, apimančiais viršutinį virškinamąjį traktą ir viršutinius kvėpavimo takus (1 lentelė). Viršutinio virškinamojo trakto simptomai paprastai skiriami į GERL primenančius simptomus (pykinimas, vėmimas, rėmuo, epigastriumo skausmas ir kt.) ir stemplės disfunkcijos simptomus (disfagija, maisto strigimas stemplėje).

Klinikinė vaikų ir suaugusiųjų EE raiška šiek tiek skiriasi (1 lentelė). Gali būti, kad tai susiję su skirtingu gebėjimu apibūdinti diskomfortą arba atspindi skirtingas ligos stadijas.

Kūdikiams ir mažiems vaikams EE dažniausiai pasireiškia nenoru valgyti ir blogu svorio augimu, vyresniems vaikams būdingas pykinimas, atpylimas, vėmimas, epigastriumo skausmas, o paaugliams ir suaugusiesiems – rėmuo, regurgitacija, intermituojanti disfagija (skausmingas kieto maisto rijimas), dažnai lydima maisto strigimo stemplėje [4, 8, 10, 20, 21, 23, 39, 40]. Rėmuo,

3 lentelė. ENDOSKOPINIŲ EE YPATUMŲ PRIKLAUSOMYBĖ NUO AMŽIAUS [23, 43]

	Vaikai	Suaugusieji
	<ul style="list-style-type: none"> • Gilios išilginės raukšlės (41 proc.) • Normalus stemplės gleivinės vaizdas (32 proc.) • Baltos plokštelės (15 proc.) • „Katės stemplė“ (12 proc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gilios išilginės raukšlės (80 proc.) • „Katės stemplė“ (64 proc.) • Mažo diametro stemplė (28 proc.) • Baltos plokštelės (16 proc.) • Striktūros (12 proc.)

4 lentelė. HISTOPATOLOGINIAI GERL IR EE YPATUMAI

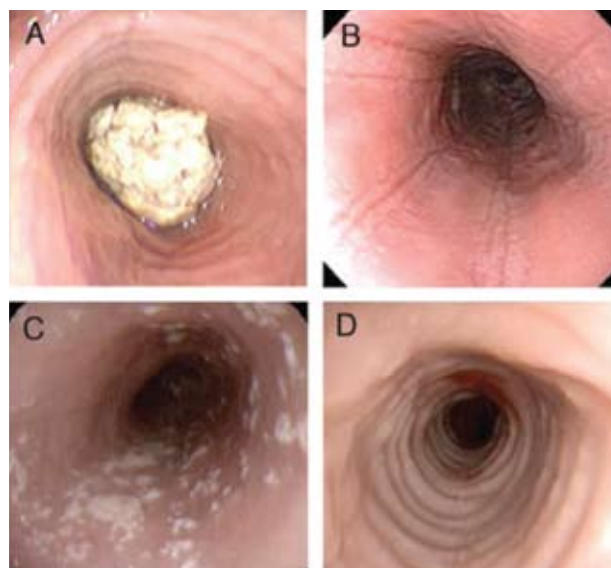
	GERL	EE
Eozinofilinė plokščiojo gleivinės epitelio infiltracija	< 5–10 eozinofilų	≥ 15 eozinofilų
Ezofagitas	Distalinis	Proksimalinis, proksimalinis ir distalinis
Kiti ypatumai	Intestinalinė metaplazija	Eozinofilų telkimasis paviršiniame gleivinės sluoksnyje Eozinofilų mikroabscesai Eozinofilų degranuliacija Epitelio hiperplazija (gaurelių pailgėjimas, pamatinės zonos proliferacija)

pasireiškiantis apie 28 proc. sergančių EE paauglių ir suaugusiųjų, labai apunkina EE diferencijavimą nuo GERL [40, 43, 44]. Ūmus maisto įstrigimas stemplėje yra viena pagrindinių priežasčių, dėl kurios sergantieji EE skubiai kreipiasi į lignonę [10, 40, 43, 44].

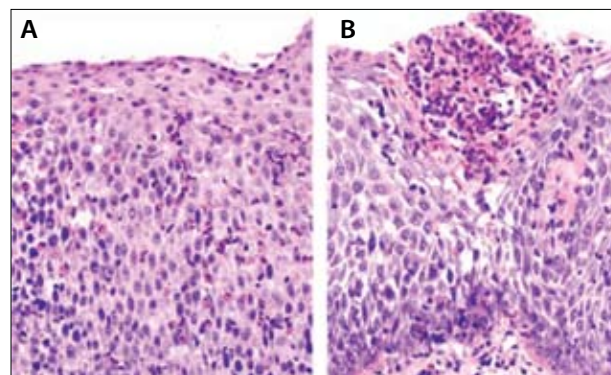
Daugiau kaip 50 proc. EE sergančių vaikų ir suaugusiųjų pasireiškia ir kitų atopinių ligų (atopinio dermatito, alerginio rinito, alerginės astmos) simptomų [14, 22–28, 40, 41]. EE sergantiems pacientams gali pasireikšti gerklų pažeidimo simptomai, kaip antai: lėtinis užkimimas, lėtinis grubus kosulys, pasikartojantys stenozinio laringito priepuoliai, kvėpavimo sutrikimai miegant [42].

Endoskopiniai požymiai

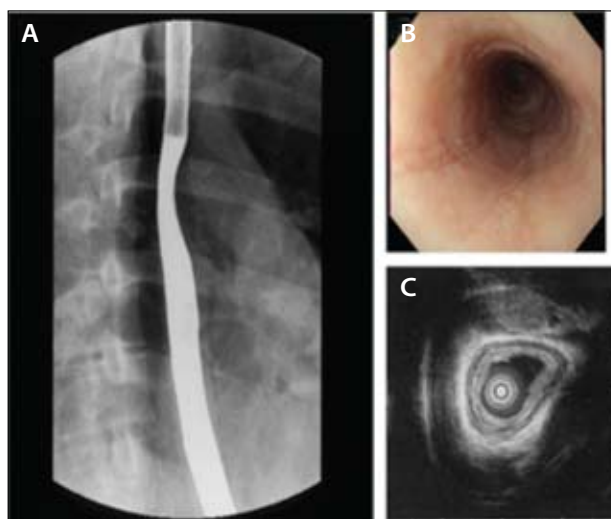
Stemplės endoskopija. Endoskopiniai stemplės pažeidimo požymiai gali svyruoti nuo vos pastebimų iki labai ryškių. Stemplės gleivinė gali atrodyti visiškai normali arba joje gali būti pastebima tik nespecifinių uždegimo požymių: paraudimas, edema. Nepriklausomi tyrėjai nurodo dažniausiai sergantiesiems EE nustatomus endoskopinius požymius: giliai išilginės stemplės raukšlės (stemplės vagos), linijiniai stemplės įtrūkiai, išilginės stemplės įplėšos, koncentriniai stemplės gleivinės žiedai (trachealizacija, arba „katės stemplė“), proksimalinė ir/ar distalinė stemplės stenozė (mažo diametro stemplė), stemplės grūdėtumas dėl eozinofilų sankaupų (mikroabscesų), baltos eksudato plokštelės, atitinkančios per stemplės gleivinę išsiveržusius eozinofilų mikroabscesus, stemplės gleivinės trapumas ir polinkis greitai kraujuoti („*crêpe paper*“) [5, 10, 13, 20, 23, 43] (2 lentelė, 1 pav.). Deja, nė vie-



1 pav. ENDOSKOPINIAI EE YPATUMAI: A) KONCENTRINIAI GLEIVINĖS ŽIEDAI PER VISĄ STEMPLĖS ILGJ ESANT MAISTO STRIGIMUI; B) GILIOS IŠILGINĖS STEMPLĖS RAUKŠLĖS; C) BALTOS PLOKŠTELĖS; D) KONCENTRINIAI GLEIVINĖS ŽIEDAI IR MAŽO DIAMETRO STEMPLĖ



2 pav. FOTOMIKROGRAFIJOS, ATSPINDINČIOS EE HISTOPATOLOGINIUS YPATUMUS: A) DIDELIS EOZINOFILŲ KIEKIS PLOKŠČIAJAME STEMPLĖS GLEIVINĖS EPITELYJE (X 400); B) EOZINOFILINIS MIKROABSCESSAS, BESIVERŽIANTIS PER PLOKŠČIAJĄ STEMPLĖS GLEIVINĖS EPITELĮ (X 400)



3 pav. BARIO EZOFAGOGRAMA, STEMPLĖS ENDOSONOGRAMA: A) BARIO EZOFAGOGRAMOJE MATOMA MAŽO DIAMETRO STEMPLĖ, IZOLIUOTAS STEMPLĖS SUSIAURĖJIMAS; B) ENDOSKOPINĖJE NUOTRAUKOJE – BLYŠKI, GLEŽNA STEMPLĖS GLEIVINĖ; C) ENDOSONOGRAMOJE MATOMA SUSTORĖJUSI VISI STEMPLĖS SIENA

nas iš šių požymių nėra patognominis EE, tačiau visi kartu jie atspindi ūminį eozinofilinį uždegimą (grūdėtumas, eksudato plokštelės) ir lėtinį, ilgai užsitęsusį eozinofilinį uždegimą (stemplės vagos, trachealizacija, mažo diametro stemplė).

Endoskopiniai požymiai, kaip ir klinikiniai EE simptomai, vaikų ir suaugusiųjų šiek tiek skiriasi – atspindi skirtingas ligos stadijas (3 lentelė). EE sergantiems vaikams dažniausiai endoskopiniu tyrimu nustatoma gilios išilginės stemplės raukšlės (41 proc.), normalus vaizdas (32 proc.), gleivinės žiedai (12 proc.) ir baltos eksudato plokštelės (15 proc.) [23], o suaugusiesiems – gilios išilginės stemplės raukšlės (80 proc.), gleivinės žiedai (64 proc.), mažo diametro stemplė (28 proc.), baltos eksudato plokštelės (16 proc.) ir stemplės striktūros (12 proc.) [43].

Viršutinių kvėpavimo takų endoskopija. Sergantiems EE, kuriems kartojasi stenozinio laringito priepuoliai ar yra kitų gerklų pažeidimo požymių, endoskopinio tyrimo metu dažnai pastebima difuzinė gerklų edema, balso stygų mazgeliai [42].

Histologiniai požymiai

Sveiko žmogaus stemplės gleivinėje eozinofilų nerandama, todėl nustatytas padidėjęs skaičius eozinofilų stemplės gleivinėje yra patognominis EE požymis (4 lentelė). Nepriklausomi tyrėjai nurodo, kad ≥ 15 –20 eozinofilų, rastų smarkiai padidintame regėjimo lauke tiriant stemplės gleivinės plokščiąjį epitelį, yra diagnostinis EE kriterijus [7, 10, 15, 20, 40, 43]. GERL taip pat gali skatinti stemplės gleivinės intraepitelinę eozinofilinę infiltraciją, tačiau GERL atveju randama ne daugiau kaip 5–10 eozinofilų smarkiai padidintame regėjimo lauke [45, 46]. Be to, esant GERL, eozinofilai dažniausiai telkiasi distalinėje stemplės dalyje. Tuo tarpu EE būdinga eozinofilinė infiltracija proksimalinėje ir/ar distalinėje stemplės dalyse, todėl rekomenduojama gleivinės biopsinės medžiagos imti tiek iš proksimalinio, tiek iš distalinio stemplės galų.

Kiti histologiniai EE požymiai naudingi, tačiau neesminiai diagnozei nustatyti: eozinofilų telkimas paviršiniame gleivinės sluoksnyje, eozinofiliniai mikroabscesai (≥ 4 eozinofilų telkiniai), eozinofilų degranuliacija bei epitelio hiperplazija (gaurelių pailgėjimas ir pamatinės zonos proliferacija) [41, 45] (2 pav.).

Pagalbiniai diagnostiniai tyrimai

Radiologiniai tyrimai. Radiologiniai tyrimai, kaip antai bario ezofagogramos, gali būti taikomi EE diagnozei nustatyti, tačiau jie dažnu atveju būna neinformatyvūs [2]. Radiologiniu tyrimu nustatomi požymiai, kurie siejais su endoskopiniais, yra mažo diametro stemplė, izoliuotas stemplės susiaurėjimas, stemplės žiedai [11] (3 pav.).

Endoskopinis ultragarsinis tyrimas (UGT). Kadangi EE būdinga stemplės motorinė disfunkcija, stemplės biopsija galima įvertinti uždegimą tik paviršinėje gleivinėje, gali būti atliekamas endoskopinis stemplės UGT, leidžiantis įvertinti stemplės sienos uždegimo gylį. Kelių tyrimų metu, lyginant vaikų, sergančių EE, ir sveikų vaikų stemplės audinius endoskopiniu UGT, nustatyta, kad sergant EE būna sustorėjusi visa stemplės siena, uždegimas apėmęs gleivinę, pogleivį ir raumeninį sluoksnį [48].

pH matavimas. Tyrimai rodo, kad EE sergančių pacientų distalinės stemplės dalies pH būna normalus [7, 8, 41]. Šis tyrimas padeda atskirti EE nuo GERL.

Laboratoriniai tyrimai, alergijos mėginiai. Apie 60–90 proc. vaikų ir 30–50 proc. suaugusiųjų nustatoma periferinė eozinofilija; 40–73 proc. vaikų ir 55 proc. suaugusiųjų randamas padidėjęs bendrojo IgE kiekis [10, 13, 27, 40]. Specifiniai IgE, odos dūrio mėginiai (ODM) ir odos lopo mėginiai (OLM) gali būti naudingi, nustatant potencialius priežastinius maisto alergenų. Specifiniai IgE, ODM reikšmingi, jei alergija maistui yra priklausoma nuo IgE (greitojo tipo). OLM atspindi vėlyvąją alerginės reakcijos fazę ir naudingi ne nuo IgE priklausomos (lėtojo tipo) maisto alergijos atveju. Spergel su kolegomis pranešė apie labai sėkmingus klinikinio pagerėjimo atvejus, patvirtintus biopsijos rezultatais, pacientams, kuriems taikytos eliminacinės dietos, pagrįstos gauta mišria informacija apie maisto alergiją remiantis ODM ir OLM duomenimis [9, 18].

Diagnozė

EE dažnai diagnozuojamas pavėluotai. Įprastai iš pradžių nustatoma GERL diagnozė ir tik tada, kai pakeitus mitybos įpročius ir režimą, vartojant dideles PSI dozes, o kartais ir atlikus Nissen fundoplikaciją, paciento būklė nepagerėja, pagalvojama apie EE diagnozę [49]. Apytikriai 15 proc. pacientų, kuriems pradžioje diagnozuojama GERL, iš tikrųjų serga EE

[29]. Laikotarpis tarp simptomų atsiradimo ir endoskopinės diagnozės dažniausiai ilgas, trunka nuo vienerių iki kelerių metų [26]. Taigi, jei pacientui pasireiškia GERL, stemplės disfagijos simptomų ir nėra atsako į diagnostinį gydymą didelėmis PSI dozėmis, reikėtų rimtai apsvarstyti EE tikimybę.

Labai svarbu atsižvelgti ir į tai, kad endoskopiniai požymiai gali būti labai nežymūs ir likti nepastebėti endoskopinio tyrimo metu. Dėl to, esant klinikinėms indikacijoms, kaip antai: atsparūs gydymui rėmuo ar krūtinės skausmas, neaiškios kilmės disfagija, stemplės biopsijas reikėtų atlikti net ir esant normaliam endoskopiniam stemplės vaizdui. Stemplės biopsijas rekomenduojama atlikti ne anksčiau kaip po 4 sav. gydymo didelėmis PSI dozėmis.

Ilgą laiką EE diagnostiką sunkino ir aiškių bei bendrų EE diagnostikos kriterijų nebuvimas. Šiuo metu, atsižvelgiant į 2007 m. Amerikos gastroenterologų asociacijos ir Šiaurės Amerikos vaikų gastroenterologijos, hepatologijos ir mitybos draugijos iniciatyva atliktą sistemine apžvalgą ir priimtą sutarimą, vaikų ir suaugusiųjų EE apibrėžiamas kaip liga, kuriai būdingos šios klinikinės patologinės savybės: gastroezofaginio reflukso ligos ir/arba klinikiniai stemplės disfunkcijos (disfagija, maisto strigimas stemplėje) simptomai; ≥ 15 eozinofilų smarkiai padidintame regėjimo lauke tiriant stemplės gleivinės epitelį; GERL charakterizuojančių kriterijų stoka – stemplės disfunkcijos atsparumas gydymui didelėmis PSI dozėmis (iki 2 mg/kg per parą) 1–2 mėn. arba normalūs distalinės stemplės pH rodikliai [15].

Gydymas

Kol kas standartizuotų EE gydymo protokolų nėra. EE gali būti gydomas įvairiais būdais: 1) priežastinio veiksnio vengimas arba pašalinimas (eliminacinės, elementinės dietos); 2) imunomoduliuojamasis gydymas (sisteminio poveikio gliukokortikoidais, vietinio poveikio gliukokortikoidais, leukotrienų antagonistais, monokloniniais antikūnais prieš IL-5 ir kt.); 3) endoskopinė stemplės dilatacija. Gydymo būdo pasirinkimas labai priklauso nuo paciento amžiaus bei ligos stadijos. Dažnai derinami keli gydymo būdai. Atsakas į gydymą turėtų būti vertinamas kartojant endoskopinį tyrimą ir stemplės biopsijas.

Gydymas dieta. Kūdikiams ir mažiems vaikams dažniausiai pasirenkamas gydymas dieta. Nustačius priežasti-

nį maisto alergeną specifinių IgE, ODM ar OLM tyrimais, skiriama eliminacinė dieta. Nenustačius priežastinio maisto alergeno arba eliminacinei dietai esant neveiksmingai, pasirenkama elementinė dieta – labai hidrolizuotų baltymų mišiniai („Peptidi Tutteli“, „Aptamil allergy care“, „Aptamil digestive care“, „Alfare“) arba aminorūgščių mišiniai („Neocate“, „Neocate Advance“). Dieta gydoma 4–8 sav. Pasiekus remisiją, maisto produktai gali būti palaipsniui vėl gražinami į mitybą atsizvelgiant į jų toleravimą. Neretai, grįžtant prie įprasto maisto, EE simptomai atsinaujina.

Tiek eliminacinės, tiek elementinės dietų efektyvumą vaikams patvirtino daug tyrimų [4, 9, 18, 29]. Suaugusiųjų gydymo eliminacinėmis ir elementinėmis dietomis tyrimų atlikta labai mažai. Be to, vyresni vaikai ir suaugusieji blogai toleruoja aminorūgščių mišinį dėl kartaus skonio, todėl jiems dažniau skiriami kiti EE gydymo būdai.

Gliukokortikoidai (GK). Vyresni vaikai, suaugusieji bei tie pacientai, kuriems gydymas dieta neveiksmingas, gali būti gydomi sisteminio arba vietinio poveikio GK.

Sisteminio poveikio GK yra labai efektyvūs, ypač gydant pirmą kartą diagnozuotą EE, kai GK iki tol dar nebuvo vartoti [23]. Jei gydant sisteminio poveikio GK pirmą kartą diagnozuotą EE efekto nėra, reikėtų peržiūrėti diagnozę. EE gydyti skiriamos mažos ir vidutinės GK dozės, pvz., 0,5–2 mg/kg per parą prednizolono arba ekvivalentinė metilprednizolono dozė per 2 kartus 2–4 sav., toliau pradinė dozė per 6 savaites palaipsniui mažinama ir vaisto vartojimas nutraukiamas.

Vietinio poveikio GK. Kadangi ilgą laiką vartoti sisteminio poveikio GK trukdo įvairios jų sukeltos šalutinės reakcijos, EE imta gydyti vietinio poveikio GK. Vartojami aerozoliniai inhaliatoriai be tarpinių arba miltelių inhaliatoriai: supurkštas GK aerozolis ar iš inhaliatoriaus įkvėpti milteliai nuryjami, po to negalima skalauti burnos ir 30 min. valgyti bei gerti. Dažniausiai vartojamas ir efektyviausias yra flutikazonas. Lyginant geriamojo prednizolono ir nuryto flutikazono efektyvumą gydant EE, nenustatyta, kad geriamasis prednizolonas pranoktų nuryjamą flutikazoną: EE simptomai palengvėjo ir stemplės gleivinės eozinofilija sumažėjo vienodai abiejose grupėse [50]. Pradinė nuryjamo flutikazono paros dozė – 220–440 µg vaikams ir 880–1760 µg paa-

gliams bei suaugusiesiems per 2 kartus, gydymas tęsiamas 4–8 sav.

Deja, atkryčių rizika nutraukus gydymą GK, grybelinės stemplės infekcijos gydant vietinio poveikio GK ir kitų šalutinių reiškinių gydant sisteminio poveikio GK pavojus riboja GK vartojimą EE gydyti, todėl EE mėginama gydyti ir kitais imunomodulatoriais.

Leukotrienų inhibitoriai. Gydymo montelukastu duomenys prieštaringi, nėra nustatyta bendrų gydymo jais rekomendacijų. Viename klinikiniame tyrime pacientai pradėti gydyti 10 mg geriamojo montelukasto paros doze, toliau paros dozė palaipsniui didinta iki 100 mg, o išryškėjus poveikiui, – mažinta iki minimalios efektyvios (20–40 mg), gydymas tęstas 4–14 mėn. Daugeliui tiriamųjų EE simptomai palengvėjo, bet keliems stemplės eozinofilinė infiltracija nesumažėjo [11]. Kaip matyti, EE simptomams sumažinti reikalingos labai didelės montelukasto dozės, kurias ne visi pacientai toleruoja, dažnai pasireiškia šalutinis poveikis: pykinimas ir mialgija.

Anti IL-5 efektyvumas gydant EE vertintas tik keliais klinikiniais tyrimais. Vieno tyrimo metu į veną lašintos 3 mepolizumabo dozės (10 mg/kg) kas 4 savaites, pacientai stebėti 18 sav. po pirmosios infuzijos. Nustatyta, kad, gydant monokloniniu antikūnu prieš IL-5 (mepolizumabu), reikšmingai sumažėjo EE simptomai ir stemplės eozinofilija [12].

Anti IgE reikšmingai sumažina eozinofilų skaičių kraujyje ir plaučiuose astma sergantiems pacientams, todėl yra galimas vaistas ir EE gydyti, bet kol kas jis tebetiriamas [51].

Endoskopinis gydymas. Stemplės dilatacija naudinga tiems EE sergantiems pacientams, kuriems atsiranda fiksuota stemplės striktūra, sukelianti maisto strigimą. Prieš atliekant endoskopinę stemplės dilataciją, turėtų būti išmėgintas medikamentinis gydymas.

PROGNOZĖ

Daliai kūdikių ir mažų vaikų, kuriems EE sukėlė maisto alergenai, daugiausia pieno baltymas, galima visiškai remisija išsivysčius pripratimui prie priežastinio maisto alergeno. Deja, dažniausiai EE eiga lėtinė, pasikartojanti. Nekontriuojamais atvejais lėtinis eozinofilinis uždegimas gali sukelti poepitelinę fibrozę ir remodeliaciją, dėl to palaipsniui formuojasi obstrukcinė disfagija, siaurėja stemplė.

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

VILIJA BUBNAITIENĖ

CLINIC OF CHILDREN DISEASES KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: eosinophilic esophagitis, allergy, dysphagia, children.

Summary. Eosinophilic esophagitis (EE) is increasingly recognized in children and adult. This review summarizes the current knowledge of EE including the epidemiology, pathophysiology, clinical presentation, diagnostic criteria, treatment, and prognosis. An extensive search of PubMed/Medline (1977-2009) for available English literature for EE was completed. The estimated incidence is 4,3/10 000 in children and 2,5/10000 in adults. The diagnosis of EE is based on the presence of both typical symptoms and pathologic findings on esophageal biopsy. Patients usually present with reflux-like or esophageal dysfunction symptoms, and biopsy of the esophagus shows more than 15 eosinophils per high-power field. There are no standardized protocols for the therapy of EE. A variety of therapeutic approaches including dietary modifications, topical or systemic corticosteroids, immunomodulators and endoscopic dilatation of esophagus can be used alone or in combination. The long-term prognosis of EE is largely unknown. In some infants and young children with food protein-induced EE, the disease may remit due to development of oral tolerance to the offending food protein. However, EE usually follows a chronic relapsing course.

LITERATŪRA

1. Dobbins JW, Sheahan D, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology*. 1977; 72:1312-1316.
2. Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johnson JC, Greenson JK, Caldwell JH. Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom Imaging*. 1995; 20:406-413.
3. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993; 38(1):109-116.
4. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JHY, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an aminoacid-based formula. *Gastroenterology*. 1995; 109:1503-1512.
5. Gupta S, Fitzgerald J, Chong S, Croffie J, Collins M. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true manifestation of esophagitis in children. *Gastrointest Endosc*. 1997; 45:485-489.
6. Faubion W, Perrault J, Burgart L, Zein N, Clawson M, Freese D. Treatment of eosinophilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998; 27:90-93.
7. Walsh SV, Antonioli DA, Goldman H, et al. Allergic esophagitis in children; a clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol*. 1999; 23:390-396.
8. Orenstein SR, Shalaby TM, Di Lorenzo C, Putnam PE, Sigurdsson L, Kocochis S. Spectrum of eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95(6):1422-1430.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 51).

Mokslinės tezės

Reaktyviųjų deguonies formų sintezė sergant plaučių vėžiu ir lėtine obstrukcine plaučių liga

Neringa Vagulienė¹, Marius Žemaitis¹, Agnė Babušytė², Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² KMU Biomedicininio tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Reaktyvios deguonies formos (angl. *reactive oxygen species*, ROS) yra svarbios ne tik plaučių vėžio, bet ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezėje. Polimorfonukleariniai neutrofilai (PMN) – vienos pagrindinių ROS gaminančių ląstelių. Žinoma, kad ir sergant plaučių vėžiu, ir LOPL savaiminis oksidacinio streso procesas vyksta intensyviau. Tačiau nėra duomenų apie ROS sintezės intensyvumą sergant šiomis ligomis kartu.

Tikslas – įvertinti ROS sintezę periferinio kraujo neutrofiluose sergant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NLPV), NLPV ir LOPL bei LOPL.

Metodai. Tirtos neutrofilų suspensijos, išskirtos iš 26 sergančiųjų NLPV, 23 sergančiųjų NLPV ir vidutinio sunkumo LOPL (NLPV/LOPL), 27 sergančiųjų vidutinio sunkumo LOPL bei 16 sveikų asmenų periferinio kraujo ėminių. ROS sintezė stimuliuota 0,1–30 nM forbolio miristato acetatu (PMA) 45 minutes. Susidariusiems ROS nustatyti naudotas DHR-123. Santykinis ROS sintezės kiekis nustatytas vertinant fluorescencijos intensyvumą neutrofilų populiacijose

tėkmės citometru.

Rezultatai. Spontaninė ROS sintezė sergančiųjų NLPV ir NLPV/LOPL neutrofiluose buvo intensyvesnė nei sergančiųjų LOPL bei sveikų asmenų ($30,9 \pm 4,8$ proc. ir $32,4 \pm 5,9$ proc., palyginti su $20,4 \pm 3,7$ proc., atitinkamai $p < 0,05$). Cheminiu stimuliatoriumi PMA aktyvintuose neutrofiluose nustatyta tiesioginė ROS susidarymo priklausomybė nuo PMA koncentracijos visose grupėse. Didžiausias ROS sintezės prieaugis nustatytas tarp 0,1–0,3 nM koncentracijų PMA ($p < 0,05$) sergančiųjų NLPV ($98,9 \pm 9,6$ kartų) bei sergančiųjų NLPV/LOPL ($92,3 \pm 10,1$ karto) grupėse, tuo tarpu sergančiųjų LOPL ir sveikų asmenų grupėse – tarp 0,3–1 nM koncentracijų PMA ($82,4 \pm 11,2$ karto ir $43,8 \pm 8,7$ kartų, atitinkamai $p < 0,05$). ROS susidarymo neutrofiluose plato nustatyta stimuliuojant juos 3 nM koncentracijos PMA visose grupėse.

Išvada. Sergančiųjų NLPV bei NLPV/LOPL neutrofiluose ROS sintezė intensyvesnė nei sergančiųjų LOPL ir sveikų asmenų.

C reaktyviojo baltymo pokyčiai sergant plaučių vėžiu ir lėtine obstrukcine plaučių liga

Neringa Vagulienė¹, Marius Žemaitis¹, Brigita Šitkauskienė^{1,2}, Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² KMU Biomedicininio tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtinumą sukeliančių onkologinių ligų pasaulyje. Pastaruoju metu daug kalbama apie lėtinio neinfekci-

nio uždegimo vaidmenį ne tik plaučių vėžio, bet ir lėtinės obstrukcinės ligos (LOPL) patogenezėje, tačiau išsamesnių sergančiųjų abiem šiomis ligomis tyrimų

nėra atlikta. Vienas informatyviausių uždegimo proceso baltymų, kuris plačiai tiriamas įvairių lėtinių ligų atvejais sisteminiam uždegimui įvertinti, yra C reaktyvusis baltymas (CRB).

Tikslas – įvertinti CRB kiekį plazmoje pacientams, sergantiems plaučių vėžiu, plaučių vėžiu ir LOPL bei LOPL.

Metodika. Ištirti 134 asmenys: 43 sergantieji plaučių vėžiu (amžius – $62,26 \pm 1,48$), 34 sergantieji plaučių vėžiu ir LOPL (amžius – $67,94 \pm 1,18$), 41 sergantis LOPL (amžius $65,34 \pm 1,18$) ir 16 sveikų asmenų (amžius – $54,69 \pm 2,55$). Įvertinta visų tiriamųjų CRB koncentracija kraujo plazmoje, kuris buvo ištirtas kraujo plazmos baltymų analizatoriumi BNTM100, naudojant *N High Sensitivity CRP* reagentų rinkinius.

Rezultatai. Sergančiųjų plaučių vėžiu ir plaučių vėžiu bei LOPL kraujo plazmoje nustatyta didesnė CRB koncentracija nei sergančiųjų LOPL ir kontrolinės grupės tiriamųjų ($22,49 \pm 2,48$ ir $25,52 \pm 3,13$, palyginti su $8,37 \pm 0,91$ ir $2,38 \pm 0,58$ mg/l, atitinkamai, $p < 0,001$). Sergančiųjų lokaliai ir sistemiškai

išplitusiu plaučių vėžiu ($n = 61$ (79,2 proc.)) plazmoje nustatyta didesnė CRB koncentracija nei sergančiųjų neišplitusiu plaučių vėžiu ($n = 16$ (20,8 proc.)) ($26,25 \pm 2,30$, palyginti su $14,59 \pm 2,23$ mg/l, atitinkamai, $p < 0,001$). Sergančiųjų neišplitusiu plaučių vėžiu CRB koncentracija kraujo plazmoje buvo statistiškai reikšmingai didesnė nei sergančiųjų LOPL ir kontrolinės grupės tiriamųjų ($14,59 \pm 3,36$ mg/l, palyginti su $8,37 \pm 0,91$ ir $2,39 \pm 0,58$ mg/l, atitinkamai $p < 0,05$).

Išvados. Sergančiųjų plaučių vėžiu bei plaučių vėžiu ir LOPL plazmoje CRB koncentracija didesnė nei sergančiųjų LOPL ar sveikų asmenų. Sergančiųjų lokaliai ir sistemiškai išplitusiu plaučių vėžiu plazmoje vėžiu CRB koncentracija didesnė nei sergančiųjų neišplitusiu plaučių. Sergančiųjų neišplitusiu plaučių vėžiu CRB koncentracija plazmoje didesnė nei sergančiųjų LOPL ar sveikų asmenų. Remiantis tyrimo duomenimis, galima daryti prielaidą, kad lėtinis neinfekcinis uždegimas yra reikšmingas abiejų ligų patogenezėje, tačiau sergant plaučių vėžiu jis yra intensyvesnis nei sergant LOPL.

Sergančiųjų alergine astma ir įsijautrinusiųjų *Dermatophagoides spp.* alergenams klinikiniai ir plaučių funkcijos ypatumai

Rasa Žemaitaitė¹, Ieva Bajoriūnienė¹, Kęstutis Malakauskas^{1,2}

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² KMU Biomedicinos tyrimų institutas

Įsijautrinimas oro alergenams ir nuo antrojo tipo T limfocitų pagalbinių priklausomas kvėpavimo takų uždegimas bei padidėjęs bronchų reaktyvumas yra alerginės astmos patogenezės pagrindas. Klinikinių tyrimų duomenys rodo, jog įsijautrinimas namų dulkių erkių (*D. pteronyssinus* ir *D. farinae*) alergenams yra susijęs su padidėjusiu bronchų reaktyvumu. Papulės dydis, sukeltas šių alergenų, siejasi su padidėjusiu bronchų reaktyvumu metacholinui sergant alergine astma, nors ir ne visi klinikiniai tyrimai tą patvirtina.

Tikslas – nustatyti sergančiųjų alergine astma ir įsijautrinusiųjų *D. pteronyssinus* ir *D. farinae* alergenams klinikinį požymį ir plaučių funkcijos ypatumus.

Metodai. Retrospektyviai analizuoti 92 asmenų ambulatorinių kortelių duomenys, kurie buvo tirti ir gydyti 2009 metais alergologo ir klinikinio imunologo Kauno medicinos universiteto klinikų Konsultacinėje poliklinikoje. Visiems asmenims buvo nustatytas įsijautrinimas namų dulkių erkių (*D. pteronyssinus* ir *D.*

farinae) alergenams, patvirtintas teigiamais odos dūrio mėginiais (*Stallergenes S. A.*, Prancūzija). Įsijautrinimo stiprumas vertintas pagal vidutinį papulės dydį. Iš jų 29 asmenims (31,5 proc.) (15 moterų ir 14 vyrų, nuo 18 iki 77 metų) remiantis astmos simptomų buvimu, ligos anamneze bei padidėjusiu bronchų reaktyvumu, nustatyta alerginė astma. Plaučių ventilacija tirta spirometru, bronchų reaktyvumas metacholinui vertintas apskaičiavus provokacinę metacholino dozę, kuri sukėlė FEV₁ sumažėjimą 20 proc., palyginti su pradiniu FEV₁ dydžiu (PD20). Dusulio suvokimas (PS20) vertintas pagal modifikuotą Borg skalę, apskaičiuojant dusulio intensyvumą sumažėjus FEV₁ 20 proc., palyginti su pradiniu FEV₁ dydžiu.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant SPSS/W programinį paketą, statistiškai reikšminga laikyta ribinė $p < 0,05$ reikšmė. Rezultatai pateikti kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis.

Rezultatai. Sergančiųjų alergine astma am-

žiaus vidurkis buvo $38,5 \pm 16,5$ m. Vidutinis papulės dydis atlikus odos dūrio mėginius su namų dulkių erkių alergenais – $4,9 \pm 2,1$ mm, FEV_1 – $3,40 \pm 0,20$ l ($98,8 \pm 0,4$ proc. normos), PD20 – $0,32 \pm 0,04$ mg metacholino, PS20 – $1,55 \pm 0,23$.

Statistiškai reikšmingas ryšys nustatytas tarp vidutinio papulės dydžio ir PD20 ($r = -0,48$, $p = 0,013$), taip pat tarp PD20 ir PS20 ($r = 0,511$, $p = 0,005$). Reikšmingų sąsajų tarp klinikinių požymių (dusulio epizodų dažnumo dieną ir naktį, fizinio aktyvumo ri-

botumo, ligos sunkumo bei vidutinio papulės dydžio) ir kvėpavimo funkcijos nenustatyta.

Išvada. Sergantiesiems alergine astma, kurie yra įsijautrinę namų dulkių erkių alergenams, nustatyta įsijautrinimo sunkumo sąsaja su bronchų reaktyvumu. Tai galėtų pagrįsti alergine astma sergančių asmenų, įsijautrinusių *D. pteronyssinus* ir *D. farinae* alergenams, etiopatogenetinio gydymo specifinės imunoterapijos preparatais veiksmingumą.

Plaučių transplantacija Lietuvoje – trejų metų patirtis

E. Gasiūnienė¹, K. Malakauskas¹, L. Jankauskienė², A. Vitkauskienė³, V. Šarauskas⁴, N. Vagulienė¹, E. Širvinskas⁵, R. Bolyš⁶, R. Benetis⁶, R. Sakalauskas¹

¹ KМУ Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² KМУ Kardiologijos klinika, ³ KМУ Laboratorinės medicinos klinika,

⁴ KМУ Patologinės anatomijos klinika, ⁵ KМУ Anesteziologijos klinika, ⁶ KМУ Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinika

Kauno medicinos universiteto klinikose nuo 2007 m. liepos mėn. iki 2010 m. balandžio mėn. penkiems ligoniams atliktos abiejų plaučių transplantacijos (PTx) (trims moterims bei dviem vyrams) ir dviem ligoniams atliktos širdies ir plaučių transplantacijos (ŠPTx) (dviem vyrams). Recipientų amžius – nuo 25 iki 54 metų (amžiaus vidurkis – 44 metai). Išgyvenamumo vidurkis – 12 mėn. (nuo 1 mėn. iki 33 mėn.).

Pirmoji plaučių transplantacija atlikta 45 metų moteriai, kuri sirgo limfangioleiomiomatoze. Praėjus 19 mėnesių po plaučių transplantacijos, išvešėjo dantenos ir dislokavosi dantys; dėl šios priežasties ciklosporinas A pakeistas į takrolimą. Praėjus 26 mėn. po plaučių transplantacijos, pacientė pasiskundė sausu kosuliu, dusuliu, atkosėjimu su kraujo priemaiša. Atlikus spiogramą, nustatyta, kad FEV_1 sumažėjęs daugiau nei 30 proc., palyginti su geriausiu pooperaciniu dydžiu. Histologinis plaučių audinio tyrimas atskleidė atmetimo reakciją A1B1. Būklė laikyta obliteracinio bronchiolito sindromu ir skirtas ilgalaikis gydymas azitromicinu. Antrasis recipientas – 25 metų vyras, sirgęs abipusėmis bronhektazėmis. Praėjus 22 mėn. po transplantacijos, rimtesnių komplikacijų nebuvo. Trečias ligonis – 52 m. vyras, sirgęs alfa-1 antitripsino stoka, kuriam, praėjus 3 mėn. po transplantacijos, nustatyta invazinė plaučių aspergiliozė, gydyta vorikonazoliu ir kaspofunginu. Praėjus 5 mėn. po PTx, atlikus plaučių audinio biopsiją bei histologinį tyrimą, nustatyta ūminė vidutinio sunkumo plaučių atmetimo reakcija (A1B3), gydyta metilprednizolonu pulsiniu režimu. Praėjus 6 mėn. po PTx pacientas mirė nuo kvėpavimo funkcijos nepakankamumo, kuris išsivystė dėl plaučių audinio

daugiažidininės diseminuotos destrukcijos. Ketvirtoji PTx atlikta 44 metų moteriai, kuri sirgo idiopatine plaučių fibroze. Pacientė išgyveno 4 savaites ir mirė nuo pooperacinių infekcinių komplikacijų bei ūminio inkstų funkcijos nepakankamumo. Penktoji ligonė, kuriai atlikta PTx, sirgo abipusėmis bronhektazėmis. Po transplantacijos donoro plaučiai buvo kolonizuoti *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida spp.*, pacientė gydyta antipseudomoniniais cefalosporiniais (vėliau karbapenemais, amikacinu), preparatais nuo grybelių. Praėjus 4 mėn. po PTx pacientei nugriuvus, diagnozuotas šlaunikaulio kaklelio lūžis, atlikta šlaunikaulio protezavimo operacija. Praėjus 6 mėn. po PTx pacientei išsivystė sepsis, dauginis organų funkcijos nepakankamumas ir pacientė mirė.

Pirmoji širdies ir plaučių transplantacija atlikta 28 metų vyrui, kuriam diagnozuota Falo tetrada bei Eisenmengerio sindromas, tačiau pacientas mirė antrą parą po transplantacijos nuo pooperacinio kraujavimo. Antroji ŠPTx atlikta 48 metų vyrui, kuris sirgo pirminė plaučių hipertenzija bei širdies nepakankamumu. Praėjus 6 mėnesiams po transplantacijos, rimtesnių komplikacijų nebuvo.

Visiems ligoniams po transplantacijos taikoma indukcinė bei palaikomoji imunosupresija. Indukcinei imunosupresijai skiriama antitimosinių globulino bei metilprednizolono. Palaikomajai imunosupresijai vartojamas trijų vaistų derinys: ciklosporino A, mikofenolato mofetilio ir prednizolono. Pacientams reguliariai atliekami klinikiniai bei biocheminiai kraujo tyrimai, detalūs plaučių funkcijos, radiologiniai tyrimai bei transbronchinės plaučių audinio biopsijos.

Endobronchinis ultragarsas Lietuvoje – pirmoji patirtis ir tyrimo vertė diagnozuojant plaučių ligas

Mindaugas Vaitkus^{1,2}, Marius Žemaitis¹, Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

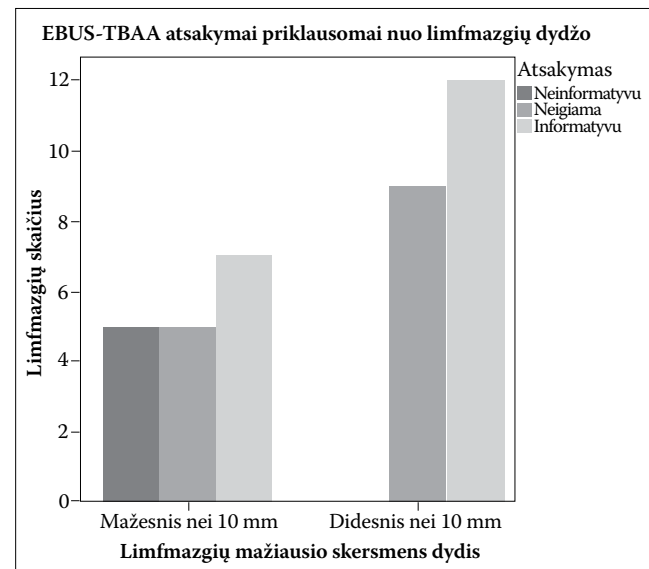
Tikslas. Endobronchinis ultragarsas – tai naujas metodas plaučių ligoms diagnozuoti. Endobronchinio ultragarso transbronchinė adatinė aspiracija (EBUG-TBAA) – tai minimaliai invazinė procedūra, kurios metu įmanoma paimti tyrimams medžiagos iš tarpuplaučio darinių ar limfmazgių. Ši procedūra Lietuvoje pirmą kartą atlikta 2009 m. balandžio mėnesį Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje. Tyrimo tikslas – apžvelgti mūsų patirtį atliekant EBUG-TBAA ir tyrimo vertę diagnozuojant plaučių ligas.

Metodika. Ištirti 26 pacientai (15 vyrų (57,7 proc.) ir 11 moterų (42,3 proc.)), amžiaus vidurkis – 53,8 metai (nuo 24 iki 78 metų), kuriems atlikus radiologinį tyrimą tarpuplaučyje rasta limfmazgių, o standartinės fibrobronchoskopijos metu pataloginių pokyčių nerasta. Visiems tiriamiesiems limfmazgių punkcijai naudotos *Olympus* 19G skersmens adatos.

Rezultatai. 26 pacientams kontroliuojant EBUG iš viso punktuoti 38 rasti limfmazgiai. Limfmazgiai, kurių mažiausias skersmuo buvo didesnis kaip 10 mm, laikyti padidėjusiais (21 iš 38, 55,3 proc.), mažesnis kaip 10 mm – nepadidėjusiais (17 iš 38, 44,7 proc.). 23 atvejais iš 26 (88,5 proc.) gauti informatyvūs atsakymai. EBUG-TBAA tyrimo diagnostinis jautrumas – 69,2 proc. (18/26 atvejais, 13 plaučių vėžio ir 5 sarkoidozės diagnozės). Limfmazgio struktūra normali buvo 5 atvejais (5 iš 26, 19,2 proc.). EBUG kontroliuojamos

punkcijos atsakymai ištyrus limfmazgius, kurių mažiausias skersmuo buvo didesnis kaip 10 mm, buvo informatyvūs 100 proc. (21 iš 21), o kurių mažiausias skersmuo mažesnis nei 10 mm – 71 proc. (12 iš 17) ($p < 0,05$). Tyrimo metu ir po jo komplikacijų nepasitaikė. Tiriamieji, kuriems atlikus EBUG-TBAA atsakymas buvo neigiamas, toliau stebėti kliniškai.

Išvada. EBUG-TBAA yra efektyvi ir saugi procedūra tarpuplaučio limfmazgiams ištirti.



Dinaminė hiperinflacija fizinio krūvio metu sergantiesiems obstrukcine miego apnėja

Guoda Pilkauskaitė¹, Kęstutis Malakauskas^{1,2}, Skaidrius Miliauskas¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² KMU Biomedicininų tyrimų instituto Pulmonologijos laboratorija

Dinaminė hiperinflacija pacientams, segantiems obstrukcine miego apnėja, nėra tyrinėta. Literatūros duomenimis, kai kuriems nutukusiems pacientams išsivysto

dinaminė hiperinflacija fizinio krūvio metu, tačiau jos atsiradimą nulemiantys veiksniai nėra žinomi. Dauguma sergančiųjų obstrukcine miego apnėja yra nutukę.

Tyrimo tikslas – įvertinti pacientų, sergančių obstrukcine miego apnėja, ventiliacijos apribojimo išsivystymą fizinio krūvio metu bei su tuo galimai susijusius veiksniai.

Metodai. Ištirta 16 pacientų, kuriems polisomnografija nustatyta obstrukcinė miego apnėja. Tirti tik vyrai, siekiant išvengti skirtingų lyčių įtakos duomenų tikslumui. Pagal tiriamųjų ūgį ir svorį apskaičiuotas kūno masės indeksas (KMI). Pacientų mieguistumas vertintas *Epworth* mieguistumo skale. Atlikta spirometrija, kūno pletizmografija ir fizinio krūvio toleravimo mėginys. Ventiliacijos apribojimas buvo vertintas pagal tai, ar kvėpuojamasis tūris (Vt) didėjančio fizinio krūvio metu kerta maksimalaus forsuito iškvėpimo oro srovės greičio-tūrio kreivę, registruotą ramybėje. Dusulys bei kojų nuovargis fizinio krūvio metu vertintas pagal *Borg* skalę. Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS 16.0 programa. Duomenys pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis, skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, jei $p < 0,05$.

Rezultatai. Visų pacientų spirometrijos būdu nustatyta plaučių funkcija buvo nesutrikusi (FEV_1 97,8 ±

9,7 būtinojo dydžio). Ventiliacijos apribojimas fizinio krūvio metu išsivystė devyniems iš šešiolikos tiriamųjų. Pagal tai tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes. Pacientų, kuriems išsivystė ventiliacijos apribojimas, amžius, kūno masės indeksas statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo kitos grupės pacientų (atitinkamai amžius – 42 ± 12 ir 41 ± 10 metų, KMI – $38,4 \pm 6,9$ ir $31,8 \pm 7,0$ kg/m²). Apnėjų/hipopnėjų indeksas buvo statistiškai reikšmingai didesnis pacientų, kuriems išsivystė dinaminė hiperinflacija, grupėje ($65,9 \pm 26,8$ /val.) nei kitoje grupėje ($19,4 \pm 10,6$ /val., $p = 0,003$, *Mann-Whitney U* testas). Pacientų mieguistumas pagal *Epworth* skalę, maksimalus deguonies suvartojimas bei *Borg* skalės duomenys statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Išvados. Pacientams, kuriems išsivystė ventiliacijos apribojimas fizinio krūvio metu, buvo nustatyta sunkesnė obstrukcinė miego apnėja, pasireiškianti didesniu apnėjų/hipopnėjų indeksu miego metu. Galbūt tai susiję su mechaniniais ventiliacijos pokyčiais miegant. Detalesni didesnių imčių tyrimai galėtų paaiškinti šiuos pokyčius.

Sergančiųjų cistine fibroze CFTR geno mutacijų ypatybės

I. Pocevičienė¹, D. Serapinas¹, A. Vitkauskienė², I. Nasvytienė², R. Sakalauskas¹

¹ KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² KMU Laboratorinės medicinos klinika

Cistinė fibrozė (CF) yra viena iš dažniausių ligų, paveldimų autosominiu recesyviniu būdu, jos paplitimas Europoje yra 1 : 1600–4000. CF dažniausiai pasireiškia kvėpavimo ir/ar virškinimo sistemos organų pažeidimu, gali būti vyrų nevaisingumo priežastis.

Mutacijų, galinčių lemti CF, nustatyta daugiau nei 1000, bet dažniausia iš jų – F508del (70 proc.), kitos dažnesnės yra šios: G542X, G551D, R553X, W1282X, N1303K.

Per 2004–2009 metų laikotarpį buvo ištirti 95 pacientai dėl CFTR geno mutacijų. Mutacijos tirtos KMUK Klinikinės laboratorijos klinikoje INO-LIPACFTR 19 mutacijų rinkiniu (*Innogenetics, Belgija*).

Rezultatai. Ištyrus 95 lėtinėmis kvėpavimo takų

ligomis sergančius pacientus, kuriems įtarta cistinė fibrozė, mutacija CFTR gene aptikta 22 pacientams (23,16 proc.). F508del mutacija nustatyta dažniausiai – 81,82 proc. visų nustatytų mutacijų. Trims pacientams nustatyta CFTRdel2,3 (21kb) mutacija – 13,64 proc. visų nustatytų mutacijų. R553X nustatyta vienam pacientui (4,54 proc.). Pagal F508del mutaciją išsiaiškinti 4 pacientai homozigotai (F508del/F508del) ir 10 heterozigotų (iš jų vienas pacientas turėjo dvi mutacijas: F508del ir CFTRdel2,3). Vienam pacientui nustatytos dvi kitos mutacijos: R553X ir CFTRdel2,3.

Išvada. Nustatytų CFTR geno mutacijų variantai atitinka Europos regionui būdingas mutacijas vyraujant F508del mutacijai.

Ko galima tikėtis pradėjus gydyti tiotropiu ankstyvos stadijos lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

Doc. dr. Kęstutis Malakauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: vidutinio sunkumo lėtinė obstrukcinė plaučių liga, tiotropis, ankstyvas gydymas.

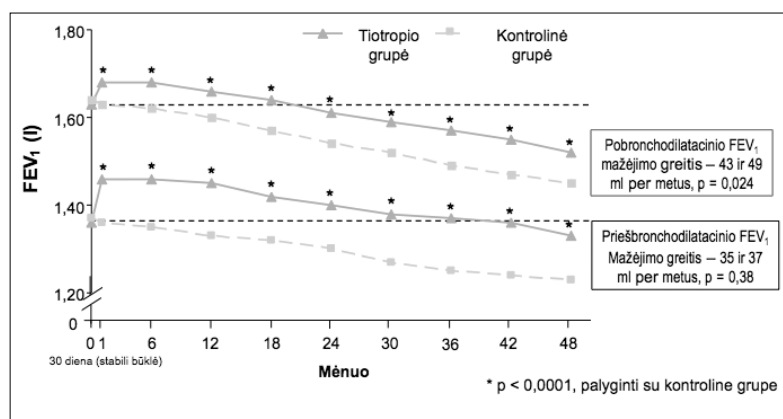
Santrauka. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) medikamentinio gydymo veiksmingumas yra gerai ištirtas, tačiau duomenų apie ankstyvųjų stadijų LOPL gydymą stokoja. Nustatyta, kad tiotropis sergantiesiems vidutinio sunkumo LOPL lėtina plaučių funkcijos blogėjimo greitį. Tiotropio skyrimas asmenims, prieš tai nuolat nevartojusiems vaistų nuo LOPL, lemia akivaizdžiai palankų poveikį klinikinei ligos eigai. Tai leidžia teigti, kad gydyti turi būti pradėta jau ankstyvos stadijos LOPL.

Pagal šiuolaikinę sampratą lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) laikoma būklė, pasireiškianti nevisiškai išnykstant kvėpavimo takų obstrukcija, kuri paprastai esti progresuojančio pobūdžio ir susijusi su pakitusiu plaučių atsaku uždegimu į kenksmingas daleles ar dujas. Pabrėžtina, kad LOPL yra liga, kurios diagnozė kasdienėje praktikoje grindžiama spirometrijos rezultatais, ypač FEV₁ matavimo rodmenimis. Daugelyje tyrimų FEV₁ rodiklis naudojamas kaip LOPL gydymo veiksmingumo kriterijus. Iki šiol tyrimais įrodyta, kad plaučių funkcijos blogėjimo greitis sumažėja tik metus rūkyti. Įvairių tyrimų duomenimis, LOPL sergančių asmenų mirštamumą padeda sumažinti metimas rūkyti, nuolatinis gydymas deguonimi bei plaučių tūrio mažinimo operacija tinkamai atrinktiems pacientams.

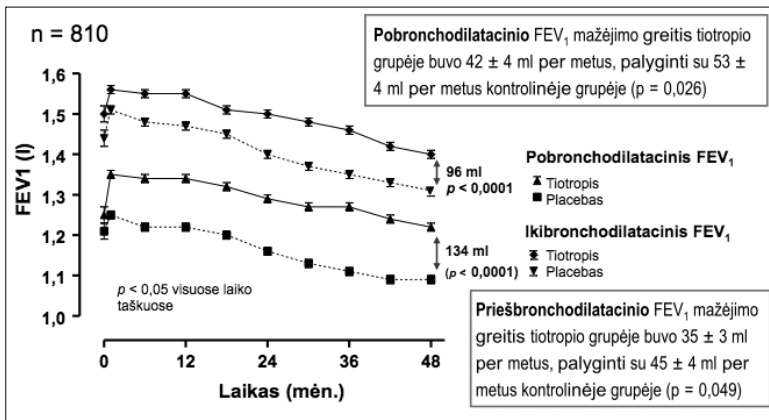
Beta 2 adrenerginių receptorių agonistai, inhaliuojamieji gliukokortikoidai, šių dviejų grupių vaistų deriniai ir ilgai veikiantys anticholinerginiai vaistai (pvz., tiotropis) reikšmingai pagerina LOPL sergančių pacientų gydymo rezultatus: plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, sumažina ligos paūmėjimų dažnumą. Itin svarbu retinti LOPL paūmėjimus, nes kiekvienas iš jų skatina greičiau blogėti plaučių funkciją. Daugumoje šių tyrimų, dalyvavo pacientai, sergantys sunkia ir labai sunkia LOPL. O apie ankstyvųjų stadijų LOPL, pavyzdžiui, vidutinio sunkumo, gydymo veiksmingumą žinoma nepakankamai, nes neatlikta detalesnių klinikinių tyrimų. Tai yra aktualu, nes sergančiųjų aktyvumas yra ribojamas pačios ligos, jos paūmėjimų, taip pat atsiranda ir gretutinių ligų, todėl tikslinga pradėti adekvatų gydymą. Deja, kol kas nėra aiškių tokio LOPL gydymo naudos įrodymų.

Iki šiol didžiausia vidutinio sunkumo LOPL sergančiųjų pacientų grupė buvo tirta tyrimu UPLIFT (angl. *Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*) [1]. Iš 5 993 dalyvavusių visų UPLIFT tyrime atsitiktinai atrinktų pacientų 46 proc.

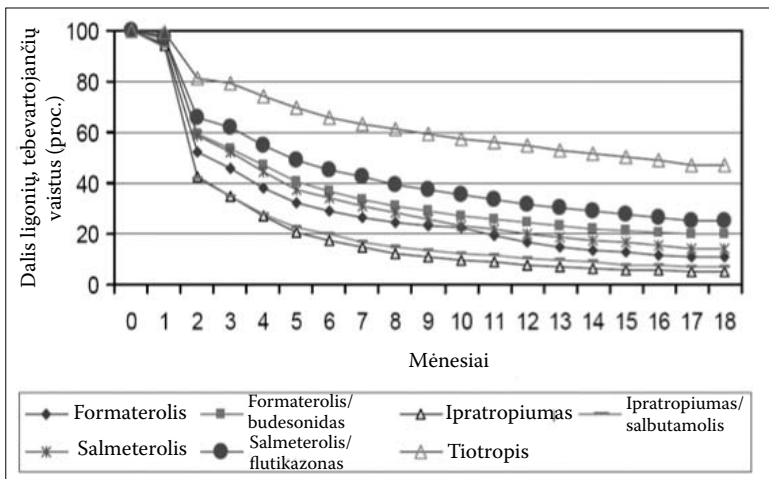
(2 793) sirgo vidutinio sunkumo LOPL. Todėl papildoma duomenų analizė atlikta būtent asmenų, sirgusių vidutinio sunkumo LOPL, pogrupyje [2]. Nustatyta, kad pobronchodilatacinio forsuoto iškvėpimo tūrio per vieną sekundę (FEV₁) mažėjimo greitis buvo reikšmingai mažesnis tiotropį vartojusiųjų grupėje – 43 ml per metus, palyginti su 49 ml per metus kontrolinėje grupėje ($p = 0,024$) (priešbronchodilataciniai FEV₁ dydžiai nesiskyrė) (1 pav.). Bet kuriuo tyrimo laikotarpiu vidutinio FEV₁ prieš bronchodilataciją ir po jos pokyčiai buvo didesni tiotropio grupėje, palyginti su kontrole ($p < 0,001$), skirtumas tarp grupių svyravo atitinkamai nuo 101 iki 119 ml ir nuo 52 iki 82 ml. Vertinant sergančiųjų gyvenimo kokybę, tiotropio grupėje bet kuriuo tyrimo laikotarpiu sveikatos būklė buvo geresnė nei kontrolinėje grupėje ($p < 0,006$). Tolesnė pogrupio analizė parodė, kad paūmėjimo rizika mažesnė tiotropio grupėje, palyginti su kontrole, ir vartojusiems inhaliuojamųjų gliukokortikoidų nuo tyrimo pradžios (santykinė



1 pav. PLAUČIŲ FUNKCIJOS KITIMAS GYDANT TIOTROPIU SERGANČIUOSIUS VIDUTINIO SUNKUMO LOPL (PAGAL [2])



2 pav. ANKSČIAU NEGYDYTŲ SERGANČIŲJŲ LOPL PLAUČIŲ FUNKCIJOS KITIMAS GYDANT TIOTROPIU (PAGAL [3]).



3 pav. SERGANČIŲJŲ LOPL VAISTŲ VARTOJIMO PASTOVUMAS (PAGAL [5]).

rizika (SR) – 0,85; 95 proc. pasikliaunamasis intervalas (PI) 0,76–0,96, $p = 0,0098$) ir jų nevartojusiems (SR – 0,76, 95 proc. PI 0,65–0,89, $p = 0,0006$). Vidutinio sunkumo LOPL sergančių pacientų mirties nuo LOPL rizika ir bendrasis mirštamumas buvo mažesni tiotropio grupėje, palyginti su kontrole, nors skirtumas tarp grupių nebuvo statistiškai reikšmingas.

Papildoma analizė buvo atlikta grupėje sergančiųjų vidutinio sunkumo LOPL, kurie iki pradėdami vartoti tiotropį nuolat nevartojo jokių kitų vaistų: inhaliuojamųjų gliukokortikoidų, ilgai veikiančių beta agonistų, teofilino ar anticholinerginio vaisto [3]. Nustatyta, kad plaučių funkcijos blogėjimo greitis buvo mažesnis vartojant tiotropį: priešbronchodilacinio FEV₁ mažėjimo greitis tiotropio grupėje buvo 35 ± 3 ml per metus, palyginti su 45 ± 4 ml per metus kontrolinėje grupėje ($p = 0,049$), o pobronchodilacinio FEV₁ mažėjimo greitis atitinkamai buvo 42 ± 4 ml per metus ir 53 ± 4 ml per metus ($p = 0,026$) (2 pav.). Pastebėta ir tai, kad tiotropio grupėje, palyginti su placebo, ir pagerėjo su sveikata susijusi gyvenimo kokybė ($p < 0,001$).

Yra tam tikru prielaidų, kad vaistų poveikis gali būti susijęs su ligonio lytimi. Nustatyta, kad rūkančioms moterims FEV₁ mažėja sparčiau nei rūkantiems vyrams; metusioms rūkyti moterims plaučių funkcija pagerėja labiau nei vyrams, bet joms vėl pradėjus rūkyti, priešingai, blogėja ryškiau; sergančiosioms LOPL per pirmuosius 6 mėn. pastebimas geresnis inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poveikis (vertinant pagal FEV₁ padidėjimą) nei vyrams. Siekiant įvertinti, ar tiotropio poveikis gali būti susijęs su sergančiųjų

LOPL lytimi, atlikta papildoma analizė [4]. Skirtumų tarp abiejų lyčių LOPL sergančių asmenų plaučių funkcijos blogėjimo greičio, paūmėjimų skaičiaus ar gyvenimo kokybės pokyčių, nenustatyta.

Neseniai paskelbti Kanados tyrimo, skirto įvertinti sergančiųjų LOPL vaistų vartojimo pastovumą [5]. Tuo tikslu buvo atlikta per 30 tūkst. LOPL sergančių asmenų duomenų bazės analizė. Pasirodo, kad vaisto vartojimo dažnumas per dieną susijęs su vaisto vartojimo pastovumu. Gydant tiotropiu, kuris vartojamas vieną kartą per dieną, gydymo režimo buvo laikomasi geriausiai – 18 mėn. reguliariai vartojo 53 proc. sergančiųjų LOPL, tuo tarpu iprotropiumą – tik 7 proc., o formoterolį/budezonidą ar flutikazoną/salmeterolį – per 20 proc. (3 pav.).

Taigi, tiotropio ankstyvas ir nuolatinis skyrimas sergantiesiems vidutinio sunkumo LOPL yra pagrįstas klinikinio vaisto veiksmingumu – sumažina plaučių funkcijos mažėjimo greitį ir ligos paūmėjimo riziką. Taip pat nustatyta, kad pradėjus nuolat gydyti tiotropiu pacientus, iki tol negydytus kitais vaistais, pastebimas akivaizdus klinikinis efektas. Kadangi nustatyta, kad tiotropio grupėje plaučių funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo geresnė nei kontrolinėje, gydymą reikėtų pradėti esant vidutinio sunkumo LOPL. Gauti rezultatai patvirtina, kad gydymas ilgo veikimo anticholinerginiu vaistu tiotropiu suteikia papildomos naudos sergantiesiems vidutinio sunkumo LOPL, todėl rekomenduojama gydymą pradėti kuo anksčiau. Duomenys rodo, kad sėkmingas vidutinio sunkumo LOPL sergančių pacientų gydymas galėtų paskatinti sveikatos priežiūros specialistus tiksliau diagnozuoti ligą ir skirti gydymą remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis.

WHAT TO EXPERT DURING TREATMENT WITH TIOTROPIUM IN PATIENTS WITH EARLY STAGE COPD

KEŠTUTIS MALAKAUSKAS
 DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
 KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Keywords: moderate chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, early treatment.

Summary. The beneficial effects of pharmacotherapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are well established. However, there are few data for treatment in the early stages of the disease. Tiotropium reduces the rate of decline of lung function in patients with moderate COPD. In patients with moderate COPD not on maintenance therapy, tiotropium is associated with significant benefits in disease progression. These findings and the other improvements in outcomes suggest that treatment of COPD should begin at an early stage of the disease.

LITERATŪRA

1. Tashkin D, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
2. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin D. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009; 374:1171-8.
3. Troosters T, Celli B, Lystig T, Kesten S, Mehra S, Tashkin D, Decramer M. Tiotropium as a First Maintenance Drug in COPD: Secondary Analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; doi: 10.1183/09031936.00127809.
4. Tashkin D, Celli B, Kesten S, Lystig T, Decramer M. Effect of tiotropium in men and women with COPD: Results of the 4-year UPLIFT trial. *Respiratory Medicine* 2010; doi:10.1016/j.rmed.2010.03.033.
5. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2007;14:25-9.

"Kai dusulys pradėjo trukdyti gyventi, gydytojas priėmė sprendimą",

– sako II LOPL
stadija pagal
GOLD serganti
Kotryna

Kam laukti?

IŠSPAUSDINTI NAUJI 4 metų trukmės
UPLIFT®* tyrimo duomenys

II LOPL stadijos pagal GOLD subanalizė atskleidė, jog pacientai,
vartojantys SPIRIVA®†:

kvėpuoja lengviau
rečiau vargina paūmėjimai
ir toliau džiaugiasi gyvenimu

SPIRIVA® - pirmojo pasirinkimo pagrindinis vaistas palaikomajam
LOPL gydymui

ANKSTYVESNIS
LOPL GYDYMAS*

aktyvus gyvenimas rytoj^{3,4}

*Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium

†Sergančiais II LOPL stadija pagal GOLD pacientams UPLIFT tyrimo siebėti ženkli pagerėję FTV, SGRX balai ir sumažėję paūmėjimų lyginant su kontroline grupe

‡1. Dažniausiai pasitaūjė išsivystęs vaistas palaikomajam LOPL gydymui

SPIRIVA 18 mikrogramų inhaliaciniai milteliai, kietos kapsulės. Vienoje kapsulėje yra 18 mikrogramų tiotropio (bromido monohidrato pavidalu). **Indikacijos:** letinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) palaikomas bronchų plečiamasis gydymas, simptomų lengvinimas. **Dozavimas:** rekomenduojama tiotropio paros doze yra viena SPIRIVA kapsulė. **Kontraindikacijos:** tiotropio miltelių negalima inhaliuoti žmonėms, kurie yra alergiški tiotropio bromidui, atropinui ar jo dariniams, pvz., ipratropiui arba pagalbinei vaisto medžiagai laktozės monohidratui. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės:** prasidėjusiam ūmiam bronchų spazmui šalinti, t.y. skubiai pagalbai, tiotropio bromidas netinka. Tiotropio miltelių inhaliavus, galima ūmine organizmo padidėjusio jautrumo reakcija. Del anticholinerginio aktyvumo ligonius, sergančius uždarą kampo glaukoma, prostatos hiperplazija ar šlapimo pūslės kaklelio obstrukcija, tiotropio bromidu reikia gydyti atsargiai. Spiriva kapsulėse yra laktozės monohidrato. SPIRIVA gydymus pacientus būtina įspėti, kad jie saugotųsi, jog tiotropio miltelių nepatektų į akis. Jeigu atsiranda uždarą kampo glaukomos požymių ar simptomų, preparato vartojimą būtina nutraukti ir nedelsiant kreiptis į gydytoją. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika:** nors specialių sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau tiotropio bromido inhaliacinių miltelių vartojant kartu su kitais medikamentais, kuriais paprastai gydoma LOPL, pvz., bronchus plečiančiais simpatikomimetikais, metilksantinais, geriamaisiais ar inhaliuojamaisiais steroidais, klinikinių sąveikos požymių nebuvo. **Nėštumo ir žindymo laikotarpis:** nėščias moteris SPIRIVA galima gydyti tik būtinu atveju. Žindymo laikotarpiu SPIRIVA vartoti nerekomenduojama. **Nepageidaujamas poveikis:** kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu dažnas nepageidaujamas poveikis buvo anticholinerginis nepageidaujamas poveikis, pvz., burnos džiūvimas, kuris pasireiškė maždaug 4% pacientų. Su amžiumi anticholinerginis poveikis gali dažnėti. Nedidžias šalutinis poveikis: tai galvos svaigimas, galvos skausmas, skonio pojūčio sutrikimas, prieširdžių virpėjimas, faringitas, kosulys, stomatitas, rėmuo, pykinimas, išberimas, diuizija. Retai gali pasireikšti vaivorykštinių ratilų ar spalvotų vaizdinių aplink šviesos šaltinį matymas, akispūdzio padidėjimas, glositas, burnos ir ryklės kandidamikoze, disfgagja, nježėjimas, šlapimo organų infekcija, šlapimo susilaikymas, vidurių užkietėjimas. (Nepageidaujamo poveikio dažnis: dažni -

SPIRIVA®
(tiotropis)
Ir gyvenimas tęsiasi...



>1/100, <1/10, ne dažni - >1/1000, <1/100, reti - >1/10000, <1/1000). **Perdozavimas:** didelės tiotropio dozės gali sukelti anticholinerginį poveikį. **Pagalbinių medžiagų sąrašas:** laktozės monohidrato (jame yra pieno baltymų). **Farmakoterapinė grupė** – kiti vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų inhaliacijoms, anticholinerginiai, ATC kodas – R03B B04. **Pakuotė:** kartoninė dėžutė, kurioje yra HandiHaler inhaliatorius ir 30 kapsulių (3 lizdinės plokštelės). Receptinis vaistinis preparatas. **Rinkodaros teisės turėtojas:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Vokietija. **Teksto peržiūros data:** 2010 m. vasario mėn.

Literatūra: 1. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lysig T, Mehra S, Tashkin DP, on behalf of the UPLIFT® investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT®): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1171-1178. 2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Updated 2009. <http://www.goldcopd.org/Guidelinesitem.asp?11-2&L=1&indd=2003>. Accessed December 21, 2009. 3. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al, on behalf of the UPLIFT® study investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:1543-1554. 4. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest*. 2005;127:809-817. 5. GlobalIMS data 2009.

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co. KG Lietuvos filialas
Tautos pr. 141, LT-51132 Kaunas, tel. (37) 473199, faksas (37) 473177; el. paštas: lietuva@boehringer-ingelheim.com
Visos teisės rezervuotos. Prieš skiriant vaistą, perskaitykite produkto charakteristikų santrauką
© 2010 m. Boehringer Ingelheim

 **Boehringer
Ingelheim**

Symbicort SMART išplečia astmos kontrolės galimybes

Prof. habil. dr. Brigita Šitkauskienė
KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astmos kontrolė, *Symbicort SMART*, paūmėjimai, rizika ateityje.

Santrauka. Naujausios astmos gydymo rekomendacijos nurodo, kad gydymas turėtų užtikrinti ne tik esamą kontrolę, bet ir sumažinti su liga susijusią riziką ateityje. Retrospektyvioji astmos klinikinių tyrimų analizė rodo, kad gydant *Symbicort SMART* metodu pavyksta ne tik pasiekti gerą astmos kontrolę, bet ir reikšmingiau sumažinti astmos paūmėjimų dažnumą nei gydant tradiciniu metodu, – taip išplečiamos galimybės kontroliuoti astmą.

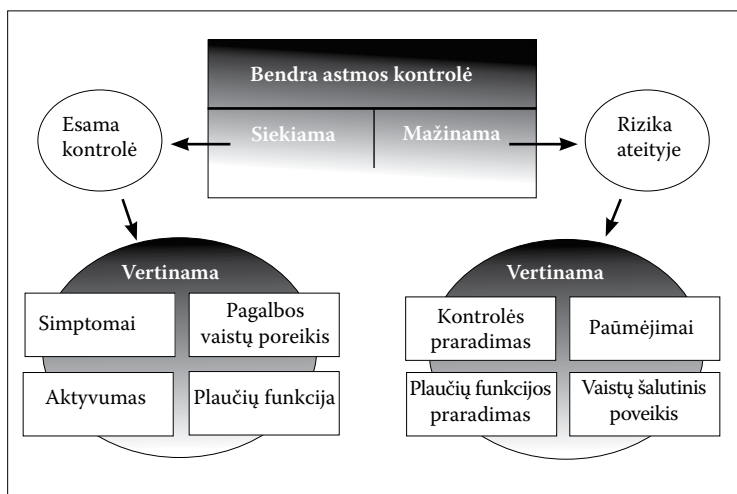
Astma yra viena dažniausių lėtinių ligų, kuria serga maždaug 300 mln. pasaulio gyventojų, t. y. apie 4,4 proc. populiacijos. Astmos paplitimas sparčiai didėja dėl šiuolaikinio gyvenimo būdo ir urbanizacijos. Statistikos duomenimis, per pastaruosius 10 metų sergamumas astma Vakarų Europoje padidėjo du kartus. Apskaičiuota, kad 2025 metais pasaulyje sergančiųjų astma gali būti 400 mln., jei ir toliau laikysis tokios pačios tendencijos. Nepaisant šiuolaikinių astmos diagnostikos ir gydymo metodų, pasaulyje per metus nuo astmos miršta vidutiniškai 250 tūkst. žmonių. Taigi astma – aktuali problema, reikalinga naujo požiūrio į

gydymą, kuris turėtų būti veiksmingas, saugus ir pritaikytas pagal ligos eigos ypatumus.

ASTMOS KONTROLĖS SAMPRATA

Neseniai paskelbtose Pasaulio astmos gydymo ir profilaktikos strategijos (GINA) komiteto rekomendacijose ir Amerikos torakalistų sąjungos/Europos respiratologų sąjungos parengtame dokumente pateikiamas papildytas astmos kontrolės apibūdinimas (1 pav.). Kaip ir kitų lėtinių ligų atvejais, astmos kontrolės apibrėžimas apima ne tik esamą kontrolę, bet vėlyvuosius ilgalaikius kontrolės komponentus – „riziką ateityje“. Esama kontrolė vertinama atsižvelgiant į klinikinius simptomus ir funkcinę būklę. Vertinant ateities riziką, dėmesys kreipiamas į šiuos dalykus: paūmėjimų riziką, nestabilumą (pasikartojančius netinkamos kontrolės epizodus), išliekančią blogesnę plaučių funkciją, vartojamų vaistų šalutinį poveikį.

Daugelio lėtinių ligų, kaip antai cukrinio diabeto, arterinės hipertenzijos, svarbiausias gydymo tikslas – užtikrinti, kad apibrėžta ligos kontrolė sumažintų komplikacijų riziką ateityje. Tokiam ryšiui tarp esamos astmos kontrolės ir rizikos ateityje anksčiau buvo teikiama mažai dėmesio. Astmos paūmėjimai, kai reikia hospitalizuoti ar net mirtini, yra svarbiausi rizikos ateityje kriterijai, o nestabili astmos eiga, atspindinti blogą ligos kontrolę, susijusi su blogėjančia gyvenimo kokybe ir psichosocialiniais bei ekonominiais padariniais. Be to, kai kuriems sergantiesiems astma gali



1 pav. ASTMOS GYDYMO TIKSLAI

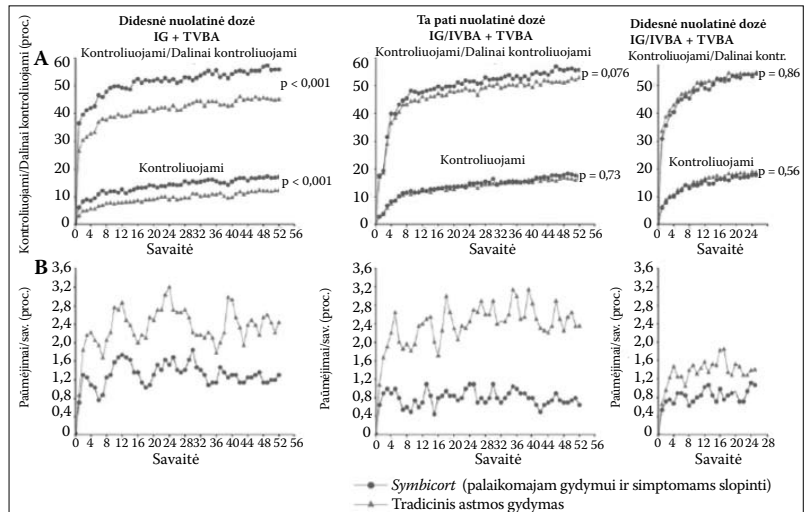
sparčiau blogėti plaučių funkcija, tai vadinamoji „re-modeliacija“.

Šiandien abejonių nekelia, kad svarbiausias astmos patogenezės mechanizmas – nuolat persistuojantis uždegimas kvėpavimo takuose, o inhaliuojamieji gliukokortikoidai (IG) yra pagrindiniai vaistai, veiksmingiausiai slopinantys šį uždegimą. Įrodyta, kad pacientams, kuriems nepavyksta kontroliuoti astmos mažomis IG dozėmis, papildomai, bet tik kartu su IG, skiriant ilgai veikiančių inhaliuojamųjų beta 2 agonistų (IVBA salmeterolio arba formoterolio) sumažėja simptomų, gerėja plaučių funkcija, suretėja astmos priepuoliai, t. y. astma tampa geriau kontroliuojama. Vartojant minėtų grupių vaistų sudėtinius preparatus: flutikazono ir salmeterolio (*Seretide*®, „GlaxoSmithKline“) bei budesonido ir formoterolio (*Symbicort*®, „AstraZeneca“), pasireiškia jų adityvinis poveikis, leidžiantis sumažinti IG dozę, sėkmingiau koreguojamas astmos patofiziologinis procesas bei greičiau pasiekama astmos kontrolė. Sudėtiniai šių vaistų preparatai garantuoja abiejų vaistų molekulių patekimą į kvėpavimo takus vienu metu, jie patogūs vartoti ir pagerina vaistų vartojimo nurodymų vykdymą.

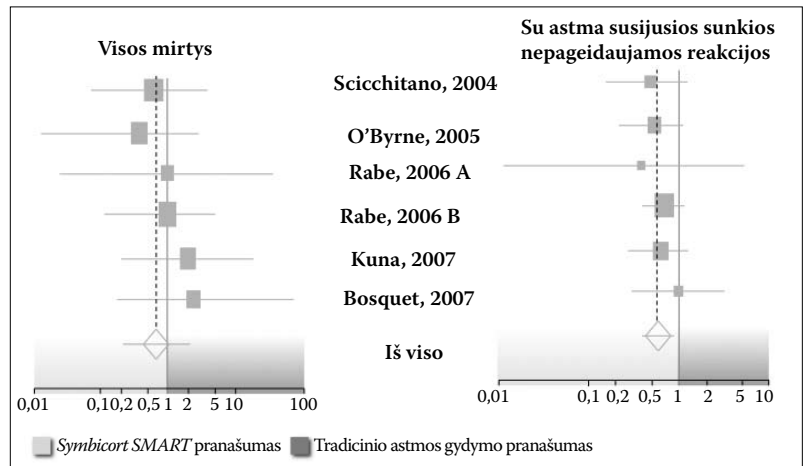
GOAL (angl. *Gaining Optimal Asthma Control*) klinikinis tyrimas parodė, kad gydant astmą (flutikazonu ir salmeteroliu) pakopiniu būdu pagal kontrolės kriterijus didelei daliai pacientų pavyko pasiekti gerą ligos kontrolę, – 74 proc. dienų be astmos simptomų. Tačiau žinoma, kad astmos eiga yra kintama, priklauso nuo įvairių veiksnių: virusinių infekcijų, alergenų ir kt., galinčių sukelti paūmėjimus. 2005 m. publikuoti INSPIRE tyrimo duomenys rodo, kad net ir tų pacientų, kurių astma gerai kontroliuojama, būklė vertinant pagal astmos kontrolės klausimyną (ACQ) pablogėja vidutiniškai 7 kartus per metus. Tai rodo, kad astmos gydymas turėtų būti lankstesnis, pritaikytas prie šių ligos eigos ypatumų.

SYMBICORT SMART METODAS

Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad formoterolį ir budesonidą viename inhaliatoriuje galima skirti ne tik ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui, bet ir papildomai simptomams šalinti (vietoj trumpai veikiančių beta 2 agonistų (TVBA)). Tokia gydymo metodika pavadinta SMART (angl. *Single inhaler for maintenance and relief therapy*) ir yra patvirtinta daugelyje pasaulio šalių astmai gydyti. Klinikinių tyrimų duomenimis, gydant *Symbicort SMART* metodu pavyksta pasiekti ne tik gerą astmos kontrolę, bet ir sumažinti astmos paūmėjimų (privalumas lyginant su kitais gydymo būdais). Be to, ši metodika sudaro galimybę veiksmingai kontroliuoti astmą mažesnėmis IG dozėmis ir taip sumažinti galimą vaistų šalutinį poveikį. Atliktuose tyrimuose šio gydymo rezultatai buvo lyginti su gydymu didesne palaikomąja budesonido doze, arba tokia pačia ar didesne IG/IVBA doze kartu skiriant TVBA pagal poreikį simptomams šalinti, kaip ir GOAL tyrime (2



2 pav. KONTROLIUOJAMA/DALINAI KONTROLIUOJAMA ASTMA (A) IR PAŪMĖJIMAI (B) GYDANT SYMBICORT SMART IR TRADICINIŲ ASTMOS GYDYMO BŪDU



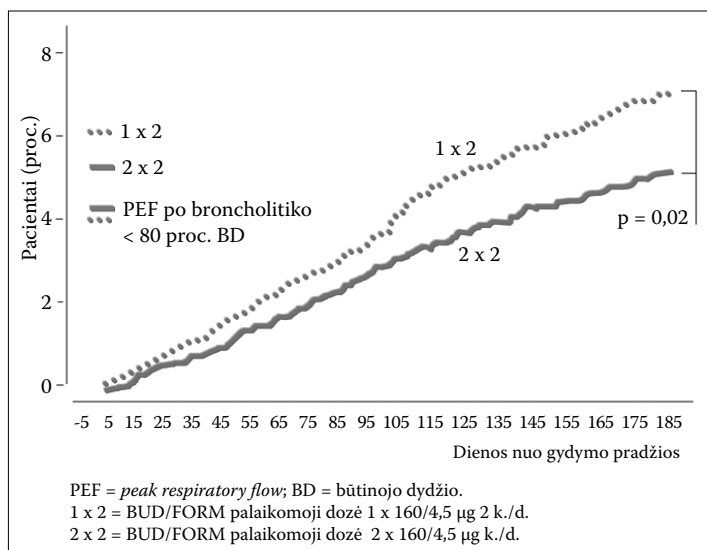
3 pav. SYMBICORT SMART GYDYTŲ PACIENTŲ GRUPĖSE BUVO MAŽIAU MIRČIŲ IR SUNKIŲ SU ASTMA SUSIJUSIŲ NEPAGEIDAUJAMŲ REAKCIJŲ NEI GYDYTŲ TRADICINIŲ BŪDU

pav.). E. D. Bateman ir kolegų atlikta retrospektyvioji tyrimų, kuriuose buvo taikomas *Symbicort SMART* metodas, analizė parodė, kad *Symbicort SMART* ne tik užtikrina esamą kontrolę, bet sėkmingai sumažina ligos keliamą riziką ateityje.

M. R. Sears ir F. Radner atlikta klinikinių tyrimų, kuriuose *Symbicort SMART* lygintas su tradiciniu astmos gydymo būdu, analizė parodė, kad *Symbicort SMART* metodu skiriamas gydymas ne tik gerai toleruojamas, bet ir yra saugus (3 pav.).

EUROSMART TYRIMAS

EUROSMART – vienas didžiausių kada nors atliktų astmos klinikinių tyrimų, į kurį buvo įtraukta daugiau kaip 8 tūkst. pacientų iš 14 Europos šalių. Šio tyrimo rezultatai buvo plačiai aptarti paskutiniame (2009 m.) Vienoje vykusiame Europos respiratologų sąjungos (ERS) kongrese. EUROSMART tyrimo tikslas buvo įvertinti *Symbicort SMART* veiksmingumą, kai budesonido/formoterolio 160/4,5 µg palaikomajam gydymui buvo skiriama po 1 įkvėpimą 2 kartus per



4 pav. SYMBICORT (160/4,5 µg BUDEZONIDO/FORMOTEROLIO) SMART SKIRIANT PALAIKOMĄJĄ DOZĘ PO 2 ĮKVĖPIMUS 2 KARTUS PER DIENĄ REIKŠMINGAI LABIAU PAILGĖJA LAIKAS IKI PIRMO SUNKAUS PAŪMĖJIMO TIEMS PACIENTAMS, KURIŲ PRADINIS PEF PO BRONCHOLITIKO (IKI GYDYMO) BUVO MAŽESNIS KAIP 80 PROC. BŪTINOJO DYDŽIO

dieną (1 x 2) arba po 2 įkvėpimus 2 kartus per dieną (2 x 2); gydymo trukmė – 6 mėnesiai. Abiejose grupėse pacientų, kurių astma buvo nekontroliuojama, skaičius vertinant pagal astmos kontrolės klausimyną (ACQ) gydant sumažėjo perpus: nuo 61 proc. iki 30 proc. Daugumos pacientų astma buvo gerai kontroliuojama *Symbicort SMART* 1 x 2 palaikomoji dozė, tačiau atlikus detalesnę tyrimo duomenų analizę nustatyta, kad geresnį terapinį atsaką į *Symbicort SMART* 2 x 2 palaikomąją dozę pasiekia tie pacientai, kurių pradinis PEF (iki gydymo) po broncholitiko buvo mažesnis kaip 80 proc. būtinojo dydžio (4 pav.). Šio tyrimo rezultatai

LITERATŪRA

- Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: The relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 600-608.
- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 59-99.
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Updated 2008. Internetinė prieiga: <http://www.ginasthma.com>
- Bateman ED, Bousquet J, Busse WW, et al. Stability of asthma control with regular treatment: an analysis of the Gaining Optimal Asthma control (GOAL) study. *Allergy* 2008; 63: 932-938.
- Haughney J, Aubier M, Buhl R, et al. Patient characteristics to determine an appropriate maintenance dose of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy. Abstract presented during the European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 12-16 September 2009.
- Sears MR, Radner F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials. *Respir Med* 2009; 103: 1960-1968.
- Šitkauskienė B. Astmos kontrolė vienu inhaliatoriumi – nauja astmos gydymo strategija. *Pulmonologija, imunologija ir alergologija* 2007; 2: 56-59.
- Šitkauskienė B. *Symbicort SMART* – pažangus metodas siekiant astmos

sudaro prielaidą pateikti tokią klinikinę rekomendaciją: astma sergantiems pacientams, kurių pradinė plaučių funkcija yra blogesnė (pvz., PEF mažesnis kaip 80 proc. būtinojo dydžio) arba nėra patikslinta, pradinė vaisų dozė gydant *Symbicort SMART* turėtų būti 160/4,5 µg budesonido/formoterolio 2 x 2 ir pagal poreikį iš to paties inhaliatoriaus esant simptomų.

APIBENDRINIMAS

Symbicort SMART gydymo metodas padeda užtikrinti ne tik esamą astmos kontrolę (gydant tinkama palaikomoji vaisto dozė slopinamas nuolat rusenantis uždegimas), bet ir papildomai vartojant simptomams šalinti iš to paties inhaliatoriaus (vietoj TVBA) slopina uždegimą tada, kai to labiausiai reikia, – beprasidedant paūmėjimui. Taigi gydymas vienu inhaliatoriumi ne tik supaprastina astmos gydymą ir garantuoja optimalią vaisto dozę, bet ir padeda išvengti paūmėjimų – sumažinti riziką ateityje.

Publikaciją remia UAB „AstraZeneca Lietuva“
1006/01.

SYMBICORT SMART EXPANDS POSSIBILITIES OF ASTHMA CONTROL

BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Keywords: asthma control, *Symbicort SMART*, exacerbations, „future risk“.

Summary: Asthma guidelines emphasize both maintaining current control and reducing future risk. The retrospective analysis of *Symbicort SMART* studies showed that budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy achieves good asthma control and reduces exacerbations versus comparators – predicts future risk of asthma instability.

- kontrolės. *Pulmonologija, imunologija ir alergologija* 2008; 2: 39-41.
- Sakalauskas R, Bagdonas A, Blažienė A, ir kt. Lietuvos vaikų ir suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas. *Kaunas* 2007; 56 p.
- Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29: 587-595.
- Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006; 6:13.
- Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-912.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 129-136.
- Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomised, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-256.
- Lundborg M, Wille S, Bjermer L, et al. Maintenance plus reliever budesonide/formoterol compared with a higher maintenance dose of budesonide/formoterol plus formoterol as reliever in asthma: an efficacy and cost-effectiveness study. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 809-821.
- Edwards MR, Johnson MW, Johnston SL. Combination therapy: synergistic suppression of virus-induced chemokines in airway epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34: 616-624.



SMART

Symbicort SMART – astmos gydymo laisvė viename inhaliatoriuje



SMART – Symbicort **M**aintenance **A**nd **R**eliever **T**herapy

Symbicort nuolatiniam astmos gydymui ir simptomams slopinti

Symbicort 160/4,5 µg, 80/4,5 µg

Skirtas suaugusiems (18 metų ir vyresniems)

Symbicort
budezonidas/formoterolis

Symbicort Turbuhaler (Budezonidas/Formoterolio fumaratas dihidratas) 80/4,5 arba 160/4,5 mikrogramo inhaliaciniai milteliai

Receptinis vaistas. Symbicort Turbuhaler viena inhaliuojamoji dozė yra atitinkamai 80 arba 160 mikrogramų budezonido ir 4,5 mikrogramo formoterolio fumarato dihidrato. **Pakuotė.** Daugiadozė talpyklė, 120 dozių. **Farmakoterapinė grupė** – adrenerginiai ir kiti vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų. **Terapinės indikacijos.** Bronchų astma: Symbicort Turbuhaler skirtas reguliariam vartojimui sergant bronchų astma, kai tikslinga gydyti inhaliuojamojo kortikosteroido ir ilgai veikiančio beta, agonisto deriniu. *Lėtinė obstrukcinė plaučių liga:* sunkiai lėtinei obstrukcinėi plaučių ligai simptomiškai gydyti, jei kartojasi jos paūmėjimai, arba reikšmingų simptomų būleka reguliariai vartojant ilgai veikiančius bronchus plečiančius vaistus. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs organizmo jautrumas (alergija) budezonidui, formoteroliui arba inhaliuojamajai laktozei. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Dozuojama individualiai. Mažinti dozė iki minimalios, kurios pakanka veiksmingai simptomų kontrolei palaikyti. *Bronchų astmos palaikomajam gydymui:* suaugusiems – po 1-2 inhaliacijas 2 kartus/parą. Kai kuriems pacientams - iki 4 inhaliacijų 2 kartus/parą. Paaugliams (12-17m.) – po 1-2 inhaliacijas 2 kartus/parą. Symbicort Turbuhaler 80/4,5 mcg: vaikams (6-11m.) – po 2 inhaliacijas 2 kartus/parą.

Bronchų astmos palaikomajam gydymui ir simptomams palengvinti. Suaugusiems: palaikomoji dozė: Symbicort Turbuhaler 80/4,5 – 2 inhaliacijos/parą; Symbicort Turbuhaler 160/4,5 – 2 inhaliacijos/parą arba 2 inhaliacijos 2 kartus/parą. Prireikus atliekama 1 papildoma inhaliacija simptomams palengvinti. Vieno priepuolio metu inhaliuoti ne daugiau kaip 6 kartus. Daugiau kaip 8 inhaliacijų/parą dažniausiai nereikia, tačiau laikinai galima vartoti iki 12 inhaliacijų/parą. *Lėtinė obstrukcinė plaučių liga:* Symbicort Turbuhaler 160/4,5 mcg: po 2 inhaliacijas 2 kartus/parą. **Nepageidaujamas poveikis.** Symbicort Turbuhaler yra budezonido ir formoterolio, todėl, jį vartojant, gali pasireikšti tokio pat pobūdžio nepageidaujamų poveikių kaip šias veikliąsias medžiagas vartojant atskirai. Jas vartojant kartu, nepageidaujamų reakcijų padažnėjimo nepastebėta. Dažniausios su Symbicort susijusios nepageidaujamos reakcijos yra pagal beta, agonistų farmakologines savybes numatomi jų nepageidaujami poveikiai. **Sąveika su kitais vaistais.** Vaistai, kurie stipriai slopina CYP3A4, gali padidinti budezonido koncentraciją plazmoje. Beta adreno-blokatoriai gali susilpninti formoterolio poveikį.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės. Negalima staiga nutraukti vartojimo. Nepradėti vartoti bronchų astmos paūmėjimo metu. Vartojant inhaliacinius kortikosteroidus gali pasireikšti sisteminių poveikių. Formoterolis gali sukelti koreguoto QT intervalo prailgėjimą. Vartojant kartu, Symbicort ir beta adrenerginių vaistų poveikis gali sumuotis.

Rinkodaros teisės turėtojas: AstraZeneca AB.

Atstovas Lietuvoje: UAB „AstraZeneca Lietuva“, J. Jasinskio g. 16A, LT-01112 Vilnius. Tel. 8 5 266 05 50, faks. 8 5 2660555

Paskutinės peržiūros data: 2009 gruodžio 23 d.

AstraZeneca 

Vaikų astmos gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais

Dr. Valdonė Misevičienė
KMU Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: vaikai, astma, inhaliuojamieji gliukokortikoidai, gydymas.

Santrauka. Straipsnyje supažindinama su naujausiu požiūriu į vaikų astmos gydymą inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IG) atsižvelgiant į naujausių tyrimų rezultatus ir GINA 2009 metų sutarimą. Daugiausia dėmesio skiriama gydymo IG saugumui, individualumui, intensyvumui ir trukmei.

Astma yra dažniausia vaikų lėtinė kvėpavimo takų liga [1, 2]. Nepaisant to, kad yra įvairių efektyvių vaistų astmai gydyti, ja pasaulyje serga vis daugiau žmonių, o liga lieka nepakankamai kontroliuojama, nors iškelti gydymo tikslai maksimalūs [3, 4, 5]. Tyrimais įrodyta, jog pasiekti ir įgyvendinti šiuos tikslus yra įmanoma, tačiau įvairios priežastys nulemia tai, kad astmos gydymas ne visada būna sėkmingas [5, 6].

Nustatyta, kad svarbiausia reikšmė astmos patogenezėje tenka išplitusiam ir daugiakomponenčiam kvėpavimo takų uždegimui, kurio raidą nulemia įvairios ląstelės bei jų išskiriami mediatoriai. Dėl jų poveikio kvėpavimo takų ląstelėms taikiniams padidėja bronchų reaktyvumas (BHR) ir išryškėja astmos simptomai [3, 7, 8]. Taigi pagrindinis astmos gydymo tikslas – slopinti uždegimą ir taip sumažinti BHR bei astmos simptomus [3].

Kalbant apie vaikų astmą ir jos gydymą, pirmiausia reikėtų prisiminti, jog suaugusiųjų modelis čia ne visada tinka. Įvairūs aprašyti vaikų švokštimo fenotipai turi skirtingus patogenezės veiksnius, skirtingą eigą ir prognozę bei skirtingai reaguoja į tam tikrą gydymą [9]. Diagnostikos priemonių ir įrodymų apie kvėpavimo takuose egzistuojantį uždegimą stoka palieka vietos abejonėms dėl diagnozės teisingumo, gydymo reikalingumo, taktikos ir trukmės [2, 10]. Nepaisant to, nustatyta, kad jau ankstyvoje ligos stadijoje būna bronchų sienelės uždegimas, o vaikų nuolatinės astmos imunopatologiniai pokyčiai, nors ir ne identiški, bet labai panašūs į suaugusiųjų [11, 12].

Astmos gydymą apibrėžia įvairios tarptautinės ir jų pagrindu sukurtos bei adaptuotos šaliai nacionalinės astmos gydymo rekomendacijos [3, 13, 14]. Pasirenkamą astmos gydymo apimtį turėtų nulemti paciento būklė ir astmos simptomai, eigos sunkumo laipsnis, pakopinio medikamentinio astmos gydymo principai, skiriamo gydymo nauda ir rizika, gydymo kaina, pa-

ciento amžius ir galimybė taikyti tam tikros formos medikamentinį gydymą [3]. Tačiau tenka pastebėti, kad gydymo rekomendacijų dažnai nesilaikoma, ir viena iš priežasčių – nepagrįsta baimė gydyti vaikus inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IG) [3, 15].

IG – PIRMAEILIAI VAISTAI ILGALAIKIAM ASTMOS GYDYMUI

Visuose įrodymais pagrįstuose astmos gydymo sutarimuose nurodoma, jog šiuo metu IG yra patys efektyviausi uždegimą slopinantys ilgalaikės profilaktikos vaistai, rekomenduojami įvairaus amžiaus vaikų įvairaus sunkumo nuolatinei astmai gydyti (A lygmens rekomendacija) [3, 15].

Dažniausiai pateikiamos vaikų iki 5 metų amžiaus ir vyresnių vaikų astmos gydymo rekomendacijos (1, 2 lentelės) [3, 14]. Tokių grupavimą paaškina anksčiau minėti faktai apie mažų vaikų astmos diagnostikos, gydymo ir prognozės neaiškumus. Taigi nenuostabu, kad naujose GINA 2009 m. rekomendacijose požiūris į šio amžiaus vaikų astmos gydymą yra atsargesnis. Vis dėlto, jei nusprendžiama, kad tokį vaiką gydyti reikia, pasirinktinis vaistas turėtų būti IG. Taip pat nurodoma ir kita pasirinkimo galimybė [3].

Jau seniai įrodyta, kad, pradėjus inhaliuoti IG, greitai išnyksta astmos simptomai, sumažėja kvėpavimo takų alerginio uždegimo žymenys ir BHR, o ankstyvas gydymas IG efektyvesnis nei vėlai pradėtas. Tada geresnę plaučių funkciją ir ligos kontrolę galima pasiekti mažesnėmis IG dozėmis ir greičiau [16, 17, 18, 19, 20].

Atlikta daug objektyvių ir ilgalaikių tyrimų, skirtų palyginti IG su placebo bei kitais uždegimą slopinančiais ir kontroliuojančiais vaistais. Nustatyta, kad IG akivaizdžiai efektyvesni beveik visų astmos požymių atžvilgiu [21, 22, 23, 24].

1 lentelė. JAUNESNIŲ NEI 5 METŲ AMŽIAUS VAIKŲ ASTMOS GYDYMAS

Astma kontroliuojama TVBA p r.	Astma iš dalies kontroliuojama TVBA p r.	Astma nekontroliuojama TVBA p r.
Tolesnio gydymo parinkimas		
Tęsti TVBA p r.	Maža dozė IG	Dvigubinti IG dozę
	LTRA	Maža dozė IG + LTRA

p r. – pagal reikalą

2 lentelė. VYRESNIŲ NEI 5 METŲ AMŽIAUS VAIKŲ ASTMOS GYDYMAS (GINA, 2009)

1 pakopa	2 pakopa	3 pakopa	4 pakopa	5 pakopa
TVBA	Trumai veikiantis β2 agonistas (TVBA)			
Ilgalaikis, astmos kontrolę užtikrinantis gydymas	Pasirinkti vieną	Pasirinkti vieną	Pasirinkti vieną arba kelis	Prie 4 pakopos pridėti vieną ar kitą
	Maža dozė IG	Maža dozė IG + IVBA	Vidutinė arba didelė dozė IG + IVBA	Geriamasis GK (mažiausia dozė)
	LTRA	Vidutinė arba didelė dozė IG	LTRA	Anti IgE
		Maža dozė IG + LTRA	Prailginto veikimo teofilinas	
		Maža dozė IG + prailginto veikimo teofilinas		

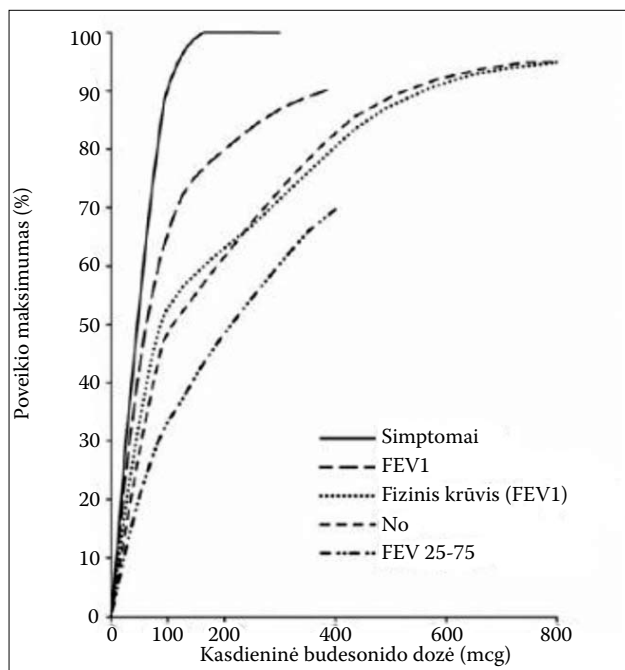
Kol kas pasaulyje vartojami penkių cheminių pavadinimų IG: beklometazono dipropionatas (BDP); budesonidas (BUD); flunisolidas (FLU); flutikazono propionatas (FP) ir triamcinolono acetatas (TA). Be to, kuriamos naujos IG formos: mometazono furoatas (MF) bei ciklesonidas (CIC) [25]. Lietuvoje populiariausi yra BUD ir FP.

OPTIMALI IG DOZĖ ATSAKUI PASIEKTI

IG dozės ir klinikinio atsako ryšį vertino daugelis klinikinų studijų [25]. Jų rezultatai rodo, kad yra tam tikras tiesioginis dozės ir klinikinio atsako ryšys, tačiau dažniausiai tik keturis ir daugiau kartų didesnės dozės šiek tiek statistiškai reikšmingai veiksmingesnės kontroliuojant ligos eigą ir mažinant uždegimo rodiklius. Daugeliu atvejų pakanka mažų IG dozių (100–400 µg budesonido) ligos simptomams valdyti bei kvėpavimo funkcijai pagerinti ir beta 2 agonistų poreikiui sumažinti (1 pav.).

Dar 1998 metais G. Shapiro su bendradarbiais [26] dvigubai aklu placebo kontroliuojamu tyrimu nustatė, kad gydant vaikus, sergančius vidutinio sunkumo ir sunkios eigos astma, poveikio skirtumas tarp 200 µg/p. budesonido, vartojamo per turbuhalerį, ir placebo, buvo daug reikšmingesnis nei tarp mažos ir didelės budesonido dozės (1600 µg/p.). Panašūs rezultatai gauti, atlikus tyrimą su 100, 200 ir 400 µg/p. budesonido, inhaliuojamo per aerolinį inhaliatorių ir didelio tūrio tarpines [27]. Įvairių studijų duomenys, gauti įvertinus įvairių FP dozių poveikį astmos kontrolei patvirtina tą patį [25, 28].

2009 metų IG apžvalga parodė, kad visų šiuo metu rinkoje esančių IG terapinis indeksas yra geras: užtikrinamas pakankamas gydymo efektyvumas ir saugumas gydant mažomis bei vidutinėmis vaistų dozėmis [29]. Visi



1 pav. MAŽŲ IG DOZIŲ EFEKTYVUMAS DAUGELIO ASTMOS POŽYMIŲ ATŽVILGIU (PAGAL BARNES PJ, 1998)

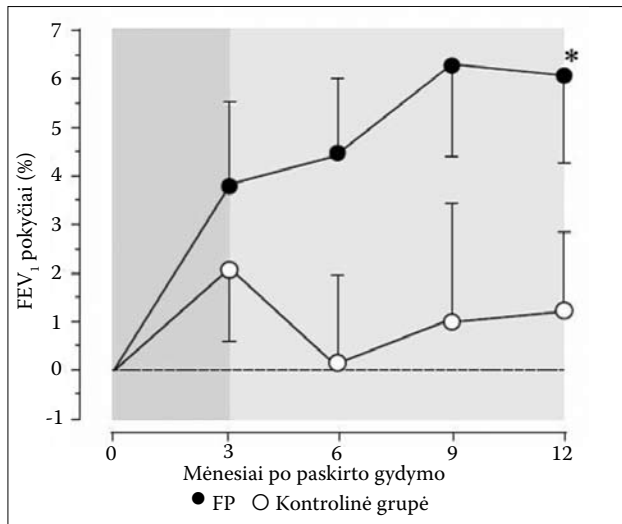
IG gerai kontroliuoja ligą net ir vartojami vieną kartą per parą, tačiau geresnių rezultatų pasiekiami suvartojant IG paros dozę per du kartus, išskyrus budesonidą – jis pasirodė esąs tinkamiausias IG vartoti vieną kartą per parą. Nustatyta, kad, palyginti su kitais IG, būtent budesonido efektyvumas nuo gydymo režimo priklauso mažiausiai [30, 31, 32]. Tačiau, kaip rodo septynių atvirų atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimų analizė, panašiam terapiniam efektui pasiekti BUD dozių reikia dvigubai didesnių nei FP [33]. Atsižvelgdama į vaistų uždegimą slopinančio poveikio stiprumą ir terapinį ekvivalentiškumą, GINA 2009 pateikė naujas lyginamąsias IG dozes vaikams ir suaugusiesiems [3] (3 lentelė).

GYDYMO IG TRUKMĖ

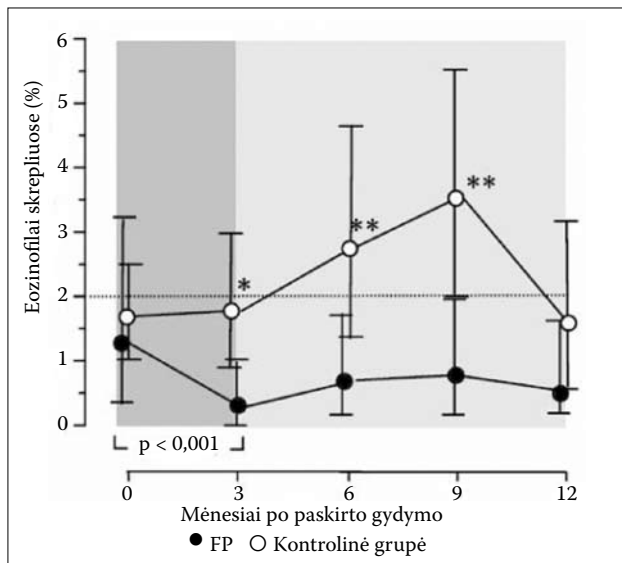
Daugeliu studijų įrodyta, kad palankus IG poveikis astmos simptomams, taip pat kvėpavimo funkcijai ir BHR pasireiškia gana greitai [20, 25, 34]. Sergančiųjų astma morfologiniai kvėpavimo takų gleivinės pokyčiai atsitauso jau po trijų mėnesių IG kurso [35], todėl kasdienėje praktikoje kyla natūralus klausimas, kiek laiko gydyti astmą, kai simptomai išnyksta.

Louis-Philippe Boulet ir kolegų [28] 2008 m. atlikto tyrimo rezultatai aiškiai įrodo, kad ilgesnis gydymas IG užtikrina didesnius kvėpavimo funkcijos rodiklius, mažėjančią BHR ir geresnę ilgalaikį uždegimo slopinamąjį poveikį (2, 3, 4 pav.). Pasiekus kontrolę didesnėmis IG dozėmis, vėliau tolesniam terapiniam efektui išlaikyti bei minėtiems pokyčiams dar labiau mažinti pakanka mažesnių dozių. Taigi tokie įrodymai skatintų uždegimą slopinančią astmos gydymą minimaliomis palaikomosiomis IG dozėmis taikyti ilgesnį laiką. Tokią nuostatą patvirtina ir T. W. Guilbert su kolegomis [36] atliktų tyrimų rezultatai, kurie rodo, jog nutraukus IG vartojimą, astmos simptomai atsinaujina.

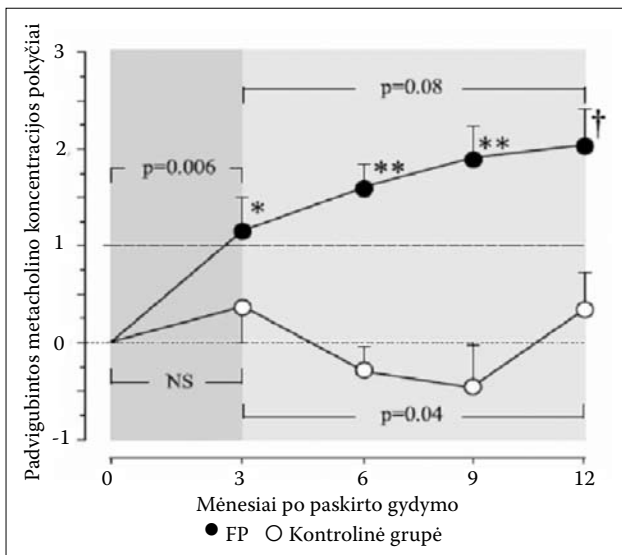
Išanalizavus IG poveikį mažų vaikų astmos eigai ir prognozei, deja, tenka pripažinti, kad, nors gydymo IG



2 pav. FEV1 POKYČIAI PER LAIKĄ GYDANT FP 250 µg/p. 3 MĖN., O VĒLIAU DAR 6 MĖN. 100 µg/p., PALYGINTI SU PLACEBO GRUPE



3 pav. EOZINOFILŲ KIEKIO SKREPLIUOSE POKYČIAI PER LAIKĄ GYDANT FP 250 µg/p. 3 MĖN., O VĒLIAU DAR 6 MĖN. 100 µg/p., PALYGINTI SU PLACEBO GRUPE



4 pav. BHR POKYČIAI GYDANT FP 250 µg/p. 3 MĖN., O VĒLIAU DAR 6 MĖN. 100 µg/p., PALYGINTI PLACEBO GRUPE

efektyvumas akivaizdus, jų poveikis ligos eigai kol kas neįrodytas [36, 37, 38]. Todėl, kol nėra pakankamai gerų priemonių mažų vaikų astmos fenotipui bei vyraujančiam patogenezės mechanizmui nustatyti, ikimokyklinio amžiaus vaikams IG nederėtų skirti ilgai. Rekomenduojama gydymą po 1–3 mėnesių nutraukti ir vėl atnaujinti, pasikartojus astmos simptomams. Tokia taktika padėtų įrodyti, kad ilgalaikis IG vartojimas būtent tam pacientui yra naudingas ir reikalingas [3, 7, 13].

VEIKSNIAI, LEMIANTYS GERĄ ATSAKĄ Į GYDYMĄ IG

Maži vaikai dažniausiai švokščia dėl virusinių infekcijų esant tam tikriems rizikos veiksniams, tačiau paaugusiems jiems paprastai astma nesikartoja. Taigi įvairių vaikų atsakas į gydymą yra skirtingas [7, 9].

Mažiems vaikams atsaką į IG įvertinti sudėtinga ne tik dėl skirtingų švokštimo priežasčių ir tą švokštimą sąlygojančių skirtingų patogenezės mechanizmų, bet ir dėl to, kad vaistas sunkiau patenka į plaučius dėl nepakankamo paciento bendradarbiavimo jį įkvėpiant [13]. Vis dėlto nemažai studijų įrodė, kad ir šiuo atveju IG sumažina simptomus, BHR, pagerina kvėpavimo funkciją, sumažina geriamųjų gliukokortikoidų bei broncholitikų poreikį, kai nėra kitų esminių švokštimo priežasčių ir kitoks gydymas buvo neefektyvus [24, 39].

Šiuo metu nuolatiniam astmos gydymui rekomenduojamos dvi pagrindinės uždegimą slopinančių vaistų grupės: IG ir leukotrienų receptorių antagonistai (LTRA) [3, 12, 13, 14]. Daug mokslinių darbų atlikta, norint išsiaiškinti, koks gydymas efektyvesnis, kas nulemia atsaką į vienos ar kitos grupės vaistą ir kokiais kriterijais reikėtų vadovautis parenkant pradinį astmos gydymą.

Aprašytos studijos atliktos įvairiais metodais, buvo įvairios trukmės ir vertino įvairaus amžiaus vaikų gydymo efektyvumą pagal daugelį skirtingų požymių [39]. Apibendrinus jas, nustatyta, kad atsakas į gydymą IG pasireiškia maždaug 80 proc. vaikų, todėl IG rekomenduojami kaip pirmaeiliai vaistai visų amžiaus grupių vaikų astmai gydyti. Esant eozinofiliniam uždegimui, prastai plaučių funkcijai bei genetiniam polinkiui sirgti astma, prognozuojamas geras atsaką į gydymą IG, o mažas pacientų amžius (< 10 metų), padidėjęs LTE4 kiekis šlapime ir vien tik virusų išprovokuotas švokštimas leidžia tikėtis geresnio efekto gydant montelukastu [7, 21, 22, 24, 25].

IG BIOPRIEINAMUMAS, EFEKTYVUMAS IR SAUGUMAS

Biologinis pasisavinimas (bioprieinamumas) – tai suvartotos vaisto dozės dalis, kuri pasiekia sisteminę kraujotaką nepakitusio vaisto pavidalu ir gali sukelti nepageidaujamą sisteminį poveikį. Biologinis pasisavinimas priklauso ne tik nuo vaisto savybių, bet ir nuo paciento skrandžio pH, žarnų sienelių ir kepenų fermentų aktyvumo bei žarnyno motorikos [40].

Kalbant apie IG, svarbu išskirti kelis dalykus [40, 41]:

- vaisto farmakokinetikos / farmakodinamikos (FK/FD) savybes;
- oralinį bioprieinamumą;
- gebėjimą prisijungti prie tam tikrų receptorių;

3 lentelė. EKVIVALENTĖS IG DOZĖS VAIKAMS

Vaistas	Maža paros dozė (µg)		Vidutinė pa- ros dozė (µg)	Didelė paros dozė (µg)
	< 5 m.	≥ 5 m.		
Beklo- meta- zono dipropi- onatas	100	200–500	> 500–1000	> 1000– 2000
Budezo- nidas	200 (DAI) 500 (nebul.)	200–400	> 400–800	> 800– 1600
Fluti- kazono propio- natas	100	100–250	> 250–500	> 500– 1000

4 lentelė. PAGRINDINIŲ IG FARMAKOKINETIKOS SAVYBĖS (PAGAL DERENDORF, 1997)

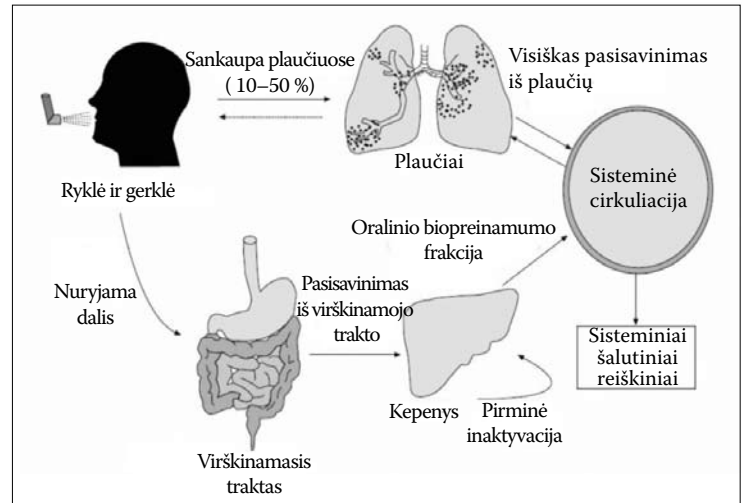
Vaisto pavadinimas	Išgerto vaisto bioprieinamumas (proc.)	Sisteminis klirensas (l.h -1)	Tūrinis pasiskirstymas (l)	Skilimo pusperio- dis (h)	Afinite- tas GK recepto- riams
BDP	15	230	20	0,1	53
BUD	11	84	183	2,8	935
FP	7	69	318	14,4	1800

- vaisto skilimo pusperiodį, sisteminį klirensą bei tūrinį pasiskirstymą;
- gebėjimą prisijungti prie baltymų;
- vaisto išlikimo plaučiuose trukmę.

Vaisto FK savybės sietinos su vaisto koncentracijos kraujyje kitimu laiko atžvilgiu, o FD – su vaisto koncentracija organo taikinio vietoje ir farmakologiniu efektu. FK/FD santykis yra svarbus, vertinant vaisto poveikį ir/ar šalutinių reiškinių atsiradimą laiko atžvilgiu. Kitaip sakant, šalutinių reiškinių atsiradimas ir sisteminis IG poveikis priklauso ne tik nuo to, kokia vaisto dalis pateks į bendrąją kraujotaką, bet ir kaip greitai vaistas pasišalins iš organizmo [42]. Pastaroji IG savybė nėra mažiau svarbi už pirmąją, tačiau, kalbant apie vaistų saugumą ir lyginant IG tarpusavyje, ji dažnai pamirštama.

Įkvėptos vaisto dalies patekimą į sisteminę kraujotaką lemia du veiksniai: oralinis bioprieinamumas, kuris rodo, kokia nuryta IG dalis per virškinamąjį traktą pateko į sisteminę kraujotaką, ir vaisto dalis, patekusi į bendrąją kraujotaką iš plaučių [42, 43] (5 pav.). Į plaučius paprastai patenka tik 10–60 proc. įkvėpto gliukokortikoido, o kita dalis nuryjama. Į plaučius patekusi vaisto dalis absorbuojama į kraują visa, o nuryta – kiekvieno IG skirtinga. Idealaus gliukokortikoidų oralinis bioprieinamumas turėtų būti lygus nuliui, tačiau, net ir sukūrus naujausias formules, pasiekti to nepavyko. FP, CIC bei MF bioprieinamumas, palyginti su kitais gliukokortikoidais, yra mažiausias [25, 42] (4 lentelė). Tai svarbus parametras, ypač vaikams, nes, palyginti su suaugusiaisiais, vaikų orofaringinėje virškinamojo trakto dalyje lieka didesnė IG dalis [44].

Kvėpavimo takų diametras, esanti bronchų obstrukcija taip pat turi labai didelės įtakos FK ir FD vaisto savybėms, tuo pačiu sisteminio bioprieinamumo ir ša-



5 pav. IG BIOPRIEINAMUMAS (PAGAL DERENDORF, 2006)

lutinių reiškinių rizikai [25]. Nustatyta, kad tos pačios suvartotos FP dozės maksimali koncentracija ir sisteminis bioprieinamumas buvo mažesnis esant didesnei bronchų obstrukcijai ir labiau sutrikusiai plaučių funkcijai, palyginti su sveikais asmenimis [40]. Praktiniu požiūriu tai reiškia, kad maža IG dozė sveikam asmeniui gali būti pavojingesnė nei didelė dozė sergančiajam sunkia astma. Todėl, norint išvengti nepageidaujamo IG poveikio, labai svarbu, kad gydymas IG būtų paskirtas atsakingai, o parinkama vaisto dozė atitiktų astmos sunkumo laipsnį.

Vaisto išlikimo plaučiuose trukmė – kitas svarbus veiksnys, nusakantis bioprieinamumą [42]. Dėl savo lipofiliškumo visi IG plaučiuose išbūna gana ilgai, todėl vaistas į bendrąją kraujotaką patenka vėliau. Kraujyje susidaranti gliukokortikoidų koncentracija nuo keliasdešimt iki 100 kartų mažesnė nei plaučiuose, todėl jų vietinis uždegimą slopinantis poveikis yra stiprus.

Kuo vaistas lipofiliškesnis, tuo ilgiau jis išsilaiko plaučiuose. FP yra lipofiliškiausias iš visų gliukokortikoidų, todėl, atrodytų, būtent FP vartojimas vieną kartą per parą turėtų būti labiausiai pagrįstas. Tačiau išsilaikymo plaučiuose trukmė pailgėja, jei ląstelės viduje IG geba esterifikuotis su riebalų rūgštimis ir sudaryti riebalų rūgščių konjugatus, kitaip sakant, lėto vaisto atsipalaidavimo depą. Tokią savybę turi tik BUD ir CIC. Tai paaiškina faktą, kad tik šie IG gal būti vartojami vieną kartą per parą ir yra pakankami saugūs [25].

Skilimo pusperiodis, sisteminis klirensas ir vaisto pasiskirstymo tūris nėra labai geri kriterijai, lyginant IG tarpusavyje, nes dėl didelio lipofiliškumo, nesvarbu, koks jų pulmoninis selektyvumas, visų IG skilimo pusperiodis yra ilgas. Kaip minėta anksčiau, FP pasižymi ypatingu lipofiliškumu. Jo pasiskirstymo tūris ir skilimo pusperiodis yra ilgesnis nei BUD, todėl gebėjimas slopinti antinksčių funkciją taip pat yra didesnis [42].

Dar vienas praktikoje svarus dalykas yra tas, kad kuo ilgesnis skilimo pusperiodis, tuo ilgiau užtrunka pasiekti stabilią vaisto koncentraciją kraujyje. Whelan su bendradarbiais neseniai nustatė, kad, inhaliuojant FP 352 µg 2 k./p. per dozuotą aerozolio inhaliatorių, pasiekti stabilią vaisto koncentraciją užtrunka ilgiau nei savaitę, todėl skiriant gydymą ir laukiant efekto reikėtų tai turėti omenyje [45].

Gebėjimas prisijungti prie gliukokortikoidų receptorių dažnai nurodomas kaip privalumas, tačiau tą galima koreguoti parenkant tam tikrą dozę, todėl ekvivalentės įvairių gliukokortikoidų dozės yra skirtingos [42] (3 lentelė). Gebėjimas prisijungti prie kuo daugiau gliukokortikoidų receptorių neabejotinai rodo stipresnę vaisto uždegimą slopinantį poveikį, tačiau turint galvoje, kad visose ląstelėse, išskyrus raudonosios kraujo kūnelius, yra gliukokortikoidų receptorių, reikėtų tikėtis ir stipresnio šalutinio poveikio. Pagal afinitetą receptoriams FP turi didžiausią vietinį potencialą, palyginti su kitais IG: FP > BUD > BDP > TA > FLU [25].

Prietaisas ir įkvėpimo technika labai svarbūs veiksniai, turintys įtakos gliukokortikoido patekimui į apatinius kvėpavimo takus. Šiuo metu yra trys didelės grupės vaistų prietaisų, naudojamų astmai gydyti: dozuoti aerosolio inhaliatoriai (DAI), dozuoti miltelių inhaliatoriai (DMI) ir sroviniai vaistų purkštuvai. Kuo smulkesnes daleles generuoja inhaliatorius, tuo geriau jos patenka į plaučius ir smulkiausias kvėpavimo takus [46]. Skirtingais inhaliatoriais išpurkšta įvairių IG dozė, patenkanti į plaučius, yra skirtinga, todėl tai irgi gali turėti reikšmės vaisto pasisavinimui ir sukeliams tiek palankiems, ar nepalankiems efektams [25, 40, 46].

Sroviniai vaistų purkštuvai tiekia smulkesnes daleles nei kiti inhaliatoriai, todėl tikėtina, kad patenkanti į plaučius dozė yra didesnė. Būtent dėl šios priežasties sroviniai purkštuvai labiau rekomenduojami kūdikiams, nes šie pacientai negeba bendradarbiauti [42, 46].

Tarpinės, naudojamos kartu su dozuotais inhaliatoriais, taip pat gali turėti reikšmės vaisto patekimui į plaučius bei šalutinių reiškinių atsiradimui. Naudojant tarpinę, dozės išpurškimo greitis sumažėja, todėl vaistas neatsitrenkia į užpakalinę ryklės sienelę ir jos neigiamai neveikia, be to, atsiranda daugiau laiko mažoms dalelėms atsiskirti nuo didelių, kurios nusėda ant tarpinės sienelių ir nelieka burnoje [41, 46].

Akivaizdu, kad IG poveikis organizmui yra sudėtingas, o jų bioprieinamumas ir su tuo susijęs saugumas nulemtas daugelio veiksnių, kurių negalima nagrinėti izoliuotai. Būtina kompleksiskai įvertinti paciento būklę, aplinkybes ir tik tada numatyti tinkamiausią pacientui individualų gydymą.

SISTEMINIS IR ŠALUTINIS IG POVEIKIS

Iki šiol labai daug diskutuojama, ar gydymas IG yra saugus. Daugiausiai dėmesio

skiriama antinksčių slopinimui, vaiko augimo sulėtėjimui ir sutrikusiai kaulų mineralizacijai.

Žinoma, kad kraujyje esančios vidutinės ir didelės egzogeninio gliukokortikoido dozės gali slopinti antinksčių veiklą, tačiau trūksta įrodymų, kad vien tik gydymas IG gali lemti antinksčių funkcijos nepakankamumą [47]. Kortizolio kiekio pokyčiai kraujyje per 24 valandas, kortizolio kiekis paros ar naktiniame šlapime bei provokaciniai mėginiai su adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) geriausiai atspindi antinksčių funkciją, todėl naudojami galimam šalutiniam IG poveikiui tirti [25].

Daugeliu tyrimų įrodyta, kad mažos IG dozės yra saugios, o didelės dozės poveikis antinksčių funkcijai menkas, jos slopinimą labiau rodo tam tikri tyrimai, o ne klinikiniai požymiai [25]. Pavyzdžiui, tiriant ikimokyklinio amžiaus vaikus, kurie 3–5 metus buvo gydyti BUD (200–300 µg/p.) ženklesnių kortizolio kiekio pokyčių kraujyje nenustatyta [48]. Kitas tyrimas parodė, kad BUD 400 µg paros dozė, vartojama per aerosolio inhaliatorių, ir BUD 200 µg paros dozė, vartojama per turbuhalerį, neturėjo įtakos kortizolio kiekiui šlapime [49], o lyginant FP ir BUD tarpusavyje, nustatyta, kad FP 200 µg ir BUD 800 µg paros dozės buvo vienodai saugios ir nepadidino kortizolio kiekio kraujyje po AKTH stimuliacijos [49].

Remiantis dabartiniais įrodymais, galima teigti, kad, vartojant iki 400 µg BUD ir iki 200 µg FP per parą, papildomai tirti antinksčių funkcijos nereikia. Jei gydoma kelių formų gliukokortikoidais, šalutinių reiškinių tikimybė didėja, taigi periodiškai reikėtų tirti kortizolio kiekį kraujyje. Jei kortizolio kiekis kraujyje būtų mažesnis nei 10 µg /dl, reikėtų atidžiau įvertinti situaciją ir peržiūrėti gydymą [25].

Kol kas įtikinamų įrodymų apie IG, net ir didelių dozių, poveikį vaikų kaulų mineralizacijai, nepakanka [25]. Be to, vaikams augant, kaulų tankis didėja, todėl šio galimo nepageidaujamo poveikio tikimybė dar labiau sumažėja. Paveldimumas, mitybos ypatumai, fizinis aktyvumas bei endokrininė patologija čia taip pat turi įtakos, todėl tiriant kaulų mineralizacijos sutrikimus, reikėtų įvertinti ir šiuos veiksnius [25, 50].

Daug tyrimų atlikta, vertinant IG įtaką vaikų augimo sulėtėjimui. Nustatyta, kad, nors egzistuoja tam tikra priklausomybė tarp vaikų ūgio ir IG, mažos dozės bei ligos sunkumo laipsnį atitinkantis astmos gydymas dažniausiai nebūna su tuo susijęs [25, 51].

IG sukelia ne tik sisteminius, bet ir vietinius šalutinius reiškinius, dažniausi jų – burnos kandidozė, disfonija ir kosulys po inhaliacijų. Nepatogumų galima išvengti tinkamai inhaliuojant vaistus ir skalaujant burną, be to, minėti reiškiniai išnyksta, kai gydymas nutraukiamas [44].

Apibendrinus įvairių tyrimų rezultatus, galima daryti išvadą, kad baimė vartoti IG dažnai esti nepagrįsta ir nulemta žinių šiuo klausimu stokos. Prasta astmos kontrolė ir dažnas geriamųjų gliukokortikoidų poreikis, gali būti kur kas pavojingesnis nei nuolatinis gydymas IG.

IŠVADOS

- Pagrindinis astmos gydymo tikslas – pasiekti, kad vaiko gyvenimo kokybė būtų kuo geresnė, taikant patį minimaliausią paciento poreikius atitinkantį gydymą.
- IG yra pirmaeiliai vaistai įvairaus amžiaus vaikų įvairaus sunkumo laipsnio astmai gydyti.
- Įrodyta, kad visų šiuo metu vartojamų IG terapinis indeksas yra geras: užtikrinamas pakankamas gydymo efektyvumas ir saugumas gydant mažomis bei vidutinėmis vaistų dozėmis.
- Tik individualus požiūris į pacientą ir astmos gydymą gali padėti parinkti tinkamiausią vaistą ir garantuoti geriausią ligos kontrolę.

INHALED CORTICOSTEROIDES IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD ASTHMA

VALDONĖ MISEVIČIENĖ
CLINIC OF CHILDREN DISEASES
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: children, asthma, inhaled corticosteroids, treatment.

Summary. The place and the role of inhaled corticosteroids in the treatment of childhood asthma according to new GINA 2009 guidelines is discussed in the article. The safety of ICS in children, bioavailability, dosing and duration of treatment is the main points of the paper.

LITERATŪRA

1. Boner A.L., Martinati L.C. Diagnosis of asthma in children and adolescents//Eur Respir. Rev.-1997, vol.7, p.3-7.
2. Mitka M. New evidence-based guidelines focus on treatment of children with asthma. JAMA. 2008;299(10):1122-1123.
3. GINA: WHO/ NHLBI Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2009).
4. Caller P, Milnes C, Verduyn L et al. Children and Parents See Asthma a Little Differently. Br J Gen Pract 2003; 53: 185-190.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 51).

Kvėpuok lengvai su **Easyhaler**[®]



Easyhaler[®]
Trys viename:

lengva išmokti* lengva naudoti* lengva dozuoti*

* Antti Ahonen et al. Patient satisfaction with Easyhaler and compared with other inhalation systems in the treatment of Asthma. A Meta-Analysis. Current Therapeutic Research Vol.61, No. 2, February 2000.

VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS. Diffumax Easyhaler. **VAISTO GRUPĖ.** Receptinis vaistas. **KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS.** Vienoje įkvėpiamoje dozėje yra 12 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato. Pakuotėje 120 dozių. **VAISTO FORMA.** Inhalaciniai milteliai. **FARMAKOTERAPIJOS GRUPĖ.** Selektivūs β_2 adrenoreceptorijų agonistai. **TERAPINĖS INDIKACIJOS.** Bronchinės astmos gydymas. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymas. **DOZAVIMAS IR VARTOJIMAS.** Astma. Po vienos inhaliacijos (12 mikrogramų) du kartus per parą, prireikus dozė padidinama iki dviejų inhaliacijų (24 mikrogramų) du kartus per parą. Didžiausia paros dozė yra 4 inhaliacijos (po 2 inhaliacijos du kartus per parą). LOPL. Įprastinė dozė yra viena inhaliacija (12 mikrogramų), kuri reikiama iki 2 kartus per parą. Didžiausia paros dozė yra 2 inhaliacijos (po 1 inhaliacijos du kartus per parą). Vaikams. Įprastinė dozė yra viena inhaliacija (12 mikrogramų). Didžiausia paros dozė yra 4 inhaliacijos (4–2 inhaliacijos, įkvėpiamos du kartus per parą). **KONTRINDIKACIJOS.** Padidėjęs jautrumas formoterolio fumarato dihidratui arba laktozės monohidratui (kurioje yra nedidelis kiekis pieno baltymų) arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. **SAVEIKLA SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS.** Skiriamas Diffumax Easyhaler kartu su kitais simpatikomimetiniais preparatais, gali pasireikšti papildomas poveikis ir sustiprėti jo tiek pagaldaujamas, tiek ir nepagaldaujamas poveikis. Galiama formoterolio sąveika su MAO inhibitoriais, todėl jo negalima skirti vartoti kartu su MAO inhibitoriais, taip pat kol nepaais 14 dienų po šių preparatų vartojimo. Skiriamas kartu su triukšiais antidepresantais, gali padidėti aritmijos susidarymo pavojus. **ATSARGUMO PRIEMONĖS.** Gydymo šiuo vaistu nereikėtų pradėti esant ligos paūmėjimui. Astmos priepuoliu metu reikia skirti trumpai veikiančią β_2 agonistų. **NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS.** Galvos skausmas. Plėkimas. Tremoras. Labai retai pasitaiko hiperglikemija, prieširdžių virpėjimas, supraventrikulinė tachikardija, ekstrasistolija. **REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURETOJAS.** Menarini International Operations Luxembourg S.A. ĮGALIOJOTAS ATSTOVAS LIETUVOJE UAB Berlin Chemie Menarini Baltic. **TEKSTO PERŽIŪROS DATA:** 2006 m. sausio 18 d.

VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS. Neplit Easyhaler. **VAISTO GRUPĖ.** Receptinis vaistas. **KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS.** Vienoje nustatytoje dozėje yra 200, 400 mikrogramų budesonido. Atitinkamai dozių skaičius pakuotėje yra 200, 100. **VAISTO FORMA.** Inhalaciniai milteliai. **FARMAKOTERAPIJOS GRUPĖ.** Glukokortikoidai. **TERAPINĖS INDIKACIJOS.** Lengvas, vidutinio sunkumo arba užsitęsęs sunkios astmos gydymas. **DOZAVIMAS IR VARTOJIMAS.** Vaisto pradinė dozė suaugusiems (įskaitant senyvo amžiaus žmones, vaikus ir vyresnius kaip 12 metų jaunuolius), sergančius lengva astma (II laipsniu) ir 6–12 metų vaikams 200–400 mikrogramų per parą. Prireikus, dozė galima didinti iki 800 mikrogramų per parą. Prireikus, dozė galima didinti iki 800 mikrogramų per parą, kuri dalijama į dvi dalis: kai astmos eiga tampa stabili, dozė palaipsniui mažinama. **KONTRINDIKACIJOS.** Padidėjęs jautrumas budesonidui arba pieno baltymams. **SAVEIKLA SU KITAIS VAISTINIAIS PREPARATAIS.** Budesonido ir jo lėtina medžiagos, kurių metabolizmui reikalingas CYP3A4 fermentas (tai yra, itraknazolis, ritonaviras, nefliravinas, aldosteronas, etinilestradiolis ir toleandomicinas). Skiriamas kartu vartoti šiuos CYP3A4 inhibitorius gali padidinti budesonido koncentraciją kraujyje. **ATSARGUMO PRIEMONĖS.** Keičiant geriamuosius vaistus inhaluojamųjų budesonidu, gali atsirasti ligos simptomai, kurių nebūna gydant sisteminius glukokortikoidais, pvz., alerginis rinitas, egzema, raumenų ir sąnarių skausmas. Šiems būklėms gydyti reikia skirti tam tikrų vaistų. **NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS.** Nosiaraktes kandidozė, užkimimas, kosulys, ryklės dirginimas, psoriazės paūmėjimas. Labai retai pasitaiko antinksčių slopinimas, katarakta, glaukoma, sumažėjęs kaulinio audinio tankumas. **REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURETOJAS.** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Įgaliotasis atstovas Lietuvoje UAB Berlin Chemie Menarini Baltic. **TEKSTO PERŽIŪROS DATA:** 2006 m. kovo 16 d.

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Itin smulkių dalelių sudėtinis beklometazono dipropionato ir formoterolio vaistas astmai gydyti: įrodymai ir perspektyva

Rūta Nutautienė

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, beklometazono dipropionatas, formoterolis, *Modulite*[®] technologija.

Santrauka. Gydytas sudėtinis beklometazono ir formoterolio vaistu ypatingas tuo, kad naująją *Modulite*[®] technologija pagaminto vaisto dalelės yra labai mažo dydžio ir įkvėptos gerai pasiskirsto smulkiuosiuose apatiniuose kvėpavimo takuose.

Sergant lėtine kvėpavimo takų uždegimo liga astma, uždegimas lemia tiek klinikinius simptomus, tiek ir struktūrinius kvėpavimo takų pokyčius (remodeliaciją). Paprastai ligos simptomai esti ilgalaikiai, tačiau tinkamai kontroliuojami vaistais jie neturėtų labai paveikti įprastinio astma sergančio žmogaus gyvenimo.

Moderniausias, mokslo įrodymais pagrįstas astmos gydymo būdas – inhaliuojamieji sudėtiniai vaistai, kuriuos sudaro gliukokortikoidų ir ilgo poveikio bronchus plečiančių vaistų derinys viename inhaliatoriuje. Tokių inhaliatorių tobulinimas, naujų farmacijos pramonėje diegiamų technologijų pažanga lemia naujų vaistų arsenalą gydytojo praktikai plėtimą. Taikant naujausią *Modulite*[®] technologiją pagamintas itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinis vaistas viename inhaliatoriuje *Foster*.

GYDYMAS INHALIUOJAMUOJU ITIN SMULKIŲ DALELIŲ SUDĖTINIŲ GLIUKOKORTIKOIDO IR ILGAI VEIKIANČIO BETA 2 AGONISTO VAISTU

Vidutinio sunkumo ir sunkios astmos gydymas inhaliuojamuoju sudėtinis gliukokortikoido (IG) ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto (IVBA) vaistu yra pagrindinis [1]. Anksčiau atliktų tyrimų rezultatai parodė,

kad, prie beklometazono (BDP) pridėjus formoterolio (F), gydymas būna veiksmingesnis nei padidinus vien IG dozę pacientams, kuriems astma buvo prastai kontroliuojama taikant monoterapiją IG [5, 6].

Vaistų derinys veikia dvejopai: slopina uždegimą (gliukokortikoidas) ir plečia bronchus (beta 2 agonistas). Taip užtikrinama reikalinga molekulinė IG bei IVBA sąveika [2, 3], kuri lemia didesnę ilgalaikį sudėtinio vaisto viename inhaliatoriuje veiksmingumą, palyginti su dviejų atskirai vartojimų preparatų veiksmingumu [4]. Be to, inhaliuojamieji sudėtiniai vaistai turi nemažai kitų privalumų, pavyzdžiui, patogesni pacientui vartoti, kas lemia geresnį gydymo režimo laikymąsi.

Inhaliatorių tobulinimas, technologijų pažanga leido sukurti naują veiksmingą ir patogų vartoti sudėtinį beklometazono dipropionato ir formoterolio preparatą viename inhaliatoriuje – itin smulkių dalelių aerosolio „debesėlio“ preparatą *Foster*. Tai nauja gydymo priemonė, padėsianti pasiekti geresnių gydymo rezultatų.

Naujasis beklometazono ir formoterolio sudėtinio vaisto sraigtinis aukšto slėgio dozuojamasis (ASD) inhaliatorius, kuriame nėra chloro, pagamintas remiantis *Modulite*[®] technologija, čia propelentas yra tetrafluoretanas (*hydrofluoroalkane*, HFA). Tetrafluoretanas turi

visas fizines savybes, būtinas aerosolinio inhaliatoriaus propellentui.

Toksikologiniai tyrimai rodo, kad preparatas saugus žmogui. Kiekvienoje išpurškiamoje sudėtinio vaisto dozėje yra 100 µg beklometazono ir 6 µg formoterolio. Abiejų vaistinių medžiagų, ir beklometazono, ir formoterolio, dalelės yra mažesnės nei tradiciniuose chlorfluorometano (*chlorofluorocarbon*, CFC) inhaliatoriuose [7].

NAUJA PAŽANGI *MODULITE*® TECHNOLOGIJA

Naujoji pažangi *Modulite*® technologija buvo sukurta Italijos farmacijos kompanijos „Chiesi“. Mokslininkai siekė pakeisti CFC dozatorius naujais inhaliatoriais, į kurių sudėtį įeity aplinkai nekenksmingas propelentas HFA [8].

Kad vaisto būtų įkvėpta į plaučius, dozuotose aerosoliniuose inhaliatoriuose yra propelento, kuris vaistą paverčia įkvėpti tinkamų dalelių aerosoliniu „debesėliu“. „Debesėlio“ dalelių dydis ir greitis, kuriuo jos įpurškiamos, lemia vaisto patekimo į kvėpavimo takus gylį, taip pat daro įtaką klinikiniam vaisto veiksmingumui ir toleravimui.

Pateikta daugybė įrodymų, kad, sergant astma, uždegimas bei remodeliacijos procesas vyksta visose kvėpavimo takų dalyse, taip pat ir smulkiausiose periferinėse bronchiolėse. Taigi idealu, kad vaisto patektų ir į centrinius, ir į periferinius kvėpavimo takus. *Modulite*® technologija puikiai padeda itin smulkių dalelių BDP ir F aerosoliui pasiekti šį tikslą – taip sumažinamas veiksmingas vaisto kiekis, mažėja ir šalutinio poveikio, pasireiškiančio esant stambesnėms preparatų dalelėms, tikimybė. Tam tikras kiekis vaisto pasiekia plaučius netgi kiek vėliau, po inhaliacijos [7].

Svarbi *Modulite*® technologijos savybė yra ta, kad su propelentu norfluranu (HFA-134a) sujungiant tinkamą tirpiklį įmanoma suformuoti tirpalą, o ne suspensiją – taip sukuriama homogeniškas dviejų sudedamųjų dalių pasiskirstymas bei tiksliau suformuojama dozė.

Įdomu tai, kad *in vitro* inhaliacijos metu beklometazono ir formoterolio dalelės susidaro panašaus dydžio [9]. Daroma prielaida, jog dėl to beklometazonas ir formoterolis kartu nusėda bronchų medyje ir sąveika tarp šių dviejų vaistų būna potencialiai geresnė. Beklometazono ir formoterolio sąveika buvo atskleista dviejų eksperimentinių tyrimų metu. Pirmuoju nustatyta, kad gydant sudėtinio beklometazono ir formoterolio vaistu viename inhaliatoriuje citokinų išsiskyrimas iš astma sergančių ligonių skreplių ląstelių buvo kliniškai reikšmingai mažesnis nei gydant vaistais, vartojamais iš atskirų inhaliatorių, o antruoju tyrimu įrodyta, kad, vartojant sudėtinį beklometazono ir formoterolio preparatą geriau stabdoma remodeliacija [10].

NAUJI ITIN SMULKIŲ DALELIŲ SUDĒTINIO BDP IR F VAISTO VEIKSMINGUMO ĮRODYMAI

Sudėtinio BDP ir F vaisto efektyvumas buvo įrodytas keliais klinikiniais daugiacentriniais atsitiktinių imčių dvigubai aklais tyrimais, kuriose dalyvavo įvairaus

sunkumo astma sergantys pacientai.

Viename tyrime nepakankamai kontroliuojama vidutinio sunkumo astma sergantys pacientai, gydyti maža BDP doze, buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į dvi grupes: vieni vartojo sudėtinį BDP ir F preparatą 100/6 µg doze 2 k./p. (paros dozė – 200/12 µg), kiti – dvigubą ekvivalentės galios (tokio pat veiksmingumo) BDP (ASD HFA) doze – po 500 µg 2 k./p. (paros dozė – 1000 µg). Gydomo kursas – aštuonios savaitės [11]. Veiksmingumas vertintas pagal rytinės vidutinės didžiausios iškvėpimo srovės (angl. *peak expiratory flow*, PEF) per paskutines dvi gydymo savaites dydžius, palygintus su pradiniais. Tyrimo duomenimis, sudėtinio BDP ir F preparato grupėje rytinė PEF buvo padidėjusi statistiškai reikšmingai, palyginti su BDP grupe.

Kitame dvigubai aklame tyrime lygintas nevisiškai kontroliuojama vidutinio sunkumo ar sunkia astma sergančių pacientų gydymas sudėtinio BDP ir F vaistu, vartojamu 100/6 µg doze 2 k./p. (paros dozė – 400/12 µg) su gydymu ekvivalentės galios BDP (HFA) doze (po 500 µg 2 k./p., paros dozė – 1000 µg) ir formoterolio 12 µg doze 2 k./p. iš atskirų inhaliatorių (visa paros dozė – 1000/24 µg). Ankstesnis gydymas (BDP 700–1000 µg/p. arba ekvivalentėmis dozėmis) nebuvo vertinamas [12]. Trečios, kontrolinės, grupės tiriamieji buvo gydomi 500 µg BDP (CFC) 2 k./p. (paros dozė – 1000 µg).

Šešerių mėnesių trukmės tyrimo pabaigoje rytinė PEF buvo statistiškai reikšmingai didesnė dviejose sudėtinio gydymo grupėse, palyginti su kontroline, monoterapijos BDP, grupe, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų sudėtinio gydymo grupių nenustatyta. Dienų be klinikinių astmos simptomų statistiškai reikšmingai daugiau buvo sudėtinio BDP ir F vaisto grupėje – tai įrodo didesnę sudėtinio vaisto viename dozatoriuje gydymo efektyvumą, palyginti su kartu vartojamais vaistais iš atskirų inhaliatorių. Paūmėjimų dažnumas taip pat buvo statistiškai reikšmingai mažesnis sudėtinio BDP ir F vaisto grupėje, palyginti su gydymu vien BDP.

Tai pirmas atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas, kuriuo palyginti astmos kontrolės rodiklių skirtumai gydant sudėtinio IG ir IVBA preparatu viename inhaliatoriuje su tais pačiais vaistais, vartojamais atskirai. Pažymėtina, kad gydymo pabaigoje rytinio serumo kortizolio kiekis didesnis, palyginti su pradiniu, buvo BDP/F grupėje, o kitose dviejose – ne. Tai rodo, kad sudėtinis vaistas pogumburio-hipofizio ašį slopina mažiau nei kiti lyginti gydymo būdai.

SUDĒTINIO BDP IR F VAISTO (*FOSTER*) DOZAVIMO REKOMENDACIJOS

Preparato *Foster* sudėtyje esančių veikliųjų medžiagų dozė kiekvienam pacientui nustatoma atsižvelgiant į ligos sunkumą, kurį reikia įvertinti ne tik pradendant gydyti, bet ir keičiant dozę. Jei pacientui reikalingos kitokios dozės nei fiksuotos inhaliatoriuje, turi būti skiriami atskiri inhaliatoriai, kuriuose yra reikiamos

beta 2 adrenoreceptorių agonisto ir (arba) gliukokortikoido dozės.

Kaip minėta, *Foster* sudėtyje esantis beklometazono dipropionatas išpurškiamas labai mažomis dalelėmis, todėl šio vaistinio preparato poveikis stipresnis nei beklometazono propionato, kurio dalelės nėra tokios mažos: 100 µg *Foster* sudėtyje esančio beklometazono propionato, kurio dalelės yra itin smulkios, poveikis atitinka 250 µg beklometazono propionato, kurio dalelės nėra tokios smulkios. Bendra *Foster* sudėtyje esančio beklometazono propionato paros dozė turi būti mažesnė nei beklometazono propionato, kurio dalelės ne tokios smulkios.

APIBENDRINIMAS

Sudėtinis BDP ir F vaistas, išpurškiamas ASD inhaliatoriumi su HFA propelentu, – pirmasis itin smulkių dalelių BDP ir F fiksuotų dozių derinys. Tokia formulė sukuria tolygų gerą pasiskirstymą plaučiuose (apie 40 proc. išpurkštos dozės), o tai lemia didesnę veiksmingumą gydant vidutinio sunkumo ir sunkią astmą mažesne BDP doze, palyginti su BDP, kurio dalelės nėra tokios smulkios. Vartojant mažesnę BDP dozę, palyginti su ankstesne naudojant CFA, susilpnėja ir sisteminis šalutinis vaisto poveikis [13]. Tyrimų metu pirmą kartą nustatytas daug stipresnis simptomus mal-

šinantis sudėtinio BDP ir F vaisto poveikis bei geresnis astmos kontroliavimas nei derinant tuos pačius vaistus, vartojamus iš atskirų inhaliatorių. Tai galėtų paaiškinti itin smulkių dalelių technologija.

Galima daryti išvadą, kad nauja itin smulkių dalelių sudėtinio BDP ir F vaisto HFA formulė gali būti veiksminga alternatyva turimiems sudėtiniais vaistams nuo astmos.

EXTRAFINE BECLOMETHASONE DIPROPIONATE/FORMOTEROL HYDROFLUOROALKANE-PROPELLED INHALER IN ASTHMA

RŪTA NUTAUTIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: asthma, beclomethasone dipropionate, formoterol, *Modulite*® technology.

Summary. The fixed combination of beclomethasone and formoterol (BDP/F) is an extrafine hydrofluoroalkane-propelled formulation characterized by a small particle size and high particle deposition in the lower airways. The product is manufactured using a specific technology known as *Modulite*®, the advantages of which include a stable and uniform dose delivery and flexibility to tailor particle size.

LITERATŪRA

- Global Initiative for Asthma, National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute, NHLBI/WHO Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report no. 02–3659 January 1995, updated 2006.
- Nelson HS, Chapman KR, Pyke SD, Johnson M, Pritchard JN. Enhanced synergy between fluticasone propionate and salmeterol inhaled from a single inhaler versus separate inhalers. *J. Allergy Clin. Immunol.* 112, 29–36 (2003).
- Barnes PJ. Scientific rationale for inhaled combination therapy with long-acting β₂-agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 19, 182–191 (2002).
- Rosenhall L, Elvstrand A, Tilling B et al. One-year safety and efficacy of budesonide/formoterol in a single inhaler (Symbicort Turbuhaler) for the treatment of asthma. *Respir. Med.* 97, 702–708 (2003).
- Bouros D, Bachlitzanakis N, Kottakis J et al. Formoterol and beclomethasone versus higher dose beclomethasone as maintenance therapy in adult asthma. *Eur. Respir. J.* 14, 627–632 (1999).
- Mitchell C, Jemkins C, Scicchitano R et al. Formoterol (Foradil) and medium-high doses of inhaled corticosteroids are more effective than higher doses of corticosteroids in moderate-to-severe asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 16, 299–306 (2003).
- Dhillon S, Keating GM. Beclomethasone dipropionate/formoterol in an HFA-propelled pressurised metered-dose inhaler. *Drugs* 66, 1475–1483 (2006).
- Acerbi D, Brambilla G, Kottakis I. Advances in asthma and COPD management: delivering CFC-free inhaled therapy using Modulite technology. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 20, 290–303 (2007).
- Lewis D, Johnson S, Meakin BJ et al. Presented at: Respiratory Drug Delivery VI. Hilton Head, SC, USA, 3–7 May 1998.
- Descalzi D, Folli C, Nicolini G et al. Anti-proliferative and anti-remodelling effect of beclomethasone dipropionate, formoterol and salbutamol alone or in combination in primary human bronchial fibroblasts. *Allergy* 63(4), 432–437 (2008).
- Bonnet-Gonod F, Kottakis I, Ballabio M et al. Superior efficacy of a low dose of a new fixed combination of beclomethasone dipropionate/formoterol pMDI compared to an increased daily dose of BDP in moderate persistent asthma: a 3 month clinical study. 16th Annual Congress of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 28(Suppl. 50), P1237 (2006) (Abstract).
- Bonnet-Gonod F, Kottakis I, Hofman T et al. Beclomethasone dipropionate/formoterol in a single inhaler improves lung function and clinically meaningful outcomes in moderate to severe asthma. 16th Annual Congress of the European Respiratory Society. *Eur. Respir. J.* 28(Suppl. 50), P1230 (2006) (Abstract).
- Derendorf H, Nave R, Drollmann A et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* 28, 1042–1050 (2006).
- Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109(2 Suppl.), S447–S460 (2002).