

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

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

Kalbos redaktorė
Rita Kliopmanienė
rita@efarmacija.lt

Leidyba, dizainas
Dovilė Levišauskienė
dovile@efarmacija.lt

Reklamos projektų vadovai
Violeta Kučinskienė
violeta@efarmacija.lt
Tel. 8 ~ 610 31 322
Rimantas Nutautas
rimantasnutautas@gmail.com
Tel. 8 620 92 890

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.

Viršelio nuotraukos autorius
Vidas Skrelevičius

Turinys

AKTUALIJOS

Įspūdžiai iš Europos respiratologų draugijos surengtos Plaučių mokslo konferencijos Estorilyje	2
Pradėtas vykdyti naujas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“	3
Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“	5
COST programa – puiki patirtis jauniems mokslininkams	6

PULMONOLOGIJA

Nauji astmos patogenezės aspektai	8
Sunkios astmos samprata, diagnostika ir gydymas – ERS/ATS rekomendacijų praktiniai aspektai	11
Instrumentinės diagnostikos galimybės vaikų pulmonologijoje	16
Šiuolaikinės plaučių vėžio taikinių terapijos galimybės	21
Šiuolaikiniai miego apnėjos diagnostikos ir gydymo principai	28
Dūstantis pacientas: šeimos gydytojo taktika	33
Ambulatorinė neinvazinė ir mechaninė plaučių ventiliacija	35

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Antrinių imunodeficitų apžvalga	44
---------------------------------	----

MOKSLINĖS TEZĖS

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos konferencijos „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2014“ mokslinės tezės	47
--	----

FARMAKOTERAPIJA

Seebri Breezhaler (glikopironis) – didelio afiniteto inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti	38
Tiotropio vieta gydant LOPL paūmėjimą	54
Deguonies svarba gydant LOPL	58
Alerginio rinito gydymo efektyvumas priklauso nuo tinkamai pasirinkto vaisto	62

Įspūdžiai iš Europos respiratologų draugijos surengtos Plaučių mokslo konferencijos Estorilyje

Deimantė Hoppenot

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



Plaučių mokslo konferencijos dalyviai

Kovo 21–23 dienomis Portugalijos Estorilio mieste vyko dvyliktoji Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*) surengta Plaučių mokslo konferencija. Šiais metais konferencijos pranešimai bei mokslinės sesijos buvo skirtos plaučiuose vykstantiems uždegimo bei imuniniams procesams nagrinėti. Nedideliame Portugalijos mieste Estorilyje (apie 24 tūkst. gyventojų) vykstanti konferencija sukviečia mokslininkus, besidominčius plaučių ligomis. Konferencijos vieta Estorilis pasirenkamas jau keletą metų iš eilės. Miestelis yra nutolęs 18 km į vakarus nuo Portugalijos sostinės Lisabonos. Iš sostinės tarp miestiniai traukiniai į Estorilį (Kaskais kryptimi) važiuoja kas 20 minučių, o kelionė trunka apie pusvalandį. Estorilis – Portugalijos kurortas, išsidėstęs palei Atlanto vandenyno pakrantę. Ši žavi gyvenvietė turistų bei vietinių mėgstama ne vien dėl išpūdingų paplūdimių ar žuvingų pakrančių, bet ir dėl gerų golfo žaidimo aikštelių, čia organizuojamų motociklų lenktynių, regatų bei dėl vieno didžiausių ir seniausių Portugalijoje veikiančių kazino.

Šiuometėje Plaučių mokslo konferencijoje daug dėmesio skirta astmos ir alerginių mechanizmų kilmei, epitelio ląstelėms, naujoms tendencijoms imunologijos bei astmos srityje, imuniniam atsakui sergant lėtinėmis plaučių ligomis, taip pat kalbėta apie naujų vaistų tyrimus. Stendinių pranešimų sesijose dalyvavo gausus būrys jaunųjų mokslininkų, o geriausi pranešimai buvo pristatyti žodinių pranešimų sesijose. Jaunųjų tyrėjų žodinių pranešimų sesijoje savo tyrimus bei rezultatus pristatė *William MacNee* apdovanojimą pelnę jaunieji mokslininkai. Konferencijoje dalyvavo daugiau nei 170 mokslininkų iš įvairių pasaulio šalių. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinikai atstovavo doktoratės S. Lavinskienė ir D. Hoppenot. S. Lavinskienė mokslinėje sesijoje pristatė stendinį pranešimą „Sergančiųjų astma periferinio kraujo neutrofilų chemotaksis susijęs su skreplių neutrofilų kiekiu po bronchų provokacijos specifiniu alergenu“, o D. Hoppenot – „Periferinio kraujo 9 tipo limfocitų pagalbininkų kiekio padidėjimas ir eozinofilų apoptozės sulėtėjimas susijęs su alergeno sąlygotu vėlyvos fazės kvėpavimo takų uždegimu sergantiesiems astma“ (pranešimo duomenys yra gauti atliekant Lietuvos mokslo tarybos finansuojamą projektą, kurio finansavimo sutarties Nr. LIG-08/2012).

Šiais metais pirmą kartą Europos respiratologų draugijos konferencijų istorijoje buvo suorganizuota jaunųjų Europos respiratologų draugijos narių apskritojo stalo diskusija ir vykdoma mentorių programa. Į šią programą pateko 32 jaunieji mokslininkai (tarp jų ir LSMU MA doktoratės S. Lavinskienė bei D. Hoppenot), kurių pranešimus komisija įvertino kaip pažangius.



Pradėtas vykdyti naujas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“

Virginija Kalinauskaitė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Efektivaus astmos gydymo svarba neabejoja ja sergantys asmenys, ekonomine nauda – darbdaviai, socialine – visuomenės atstovai. Šia liga serga ištis daug žmonių – beveik 300 mln. planetos gyventojų, o kai kuriose pasaulio šalyse sergamumas siekia net iki 18 proc. populiacijos (PSO duomenimis). Europos plaučių fondo (angl. *European Lung Foundation*) ir Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) duomenimis, astma, būdama viena dažniausių kvėpavimo takų ligų, pagal tiesiogines ir netiesiogines metines išlaidas užima antrą vietą – 72,2 mlrd. eurų. Pagrindinis astma sergančių asmenų gydymo tikslas – gera astmos kontrolė. Naujų, dar neatrastų astmos patogenezės aspektų išsiaiškinimas gali turėti didelės naudos optimizuojant esamą ar kuriant naują astmos gydymo koncepciją. Pastaruoju metu ši sritis intensyviai tyrinėjama mokslininkų. Aktyvūs astmos patogenezės tyrimai vykdomi ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios patogenezei būdinga ne tik išnykstanti bronchų obstrukcija ir bronchų hiperreaktyvumas, padidėjęs aktyvių uždegimo ląstelių bei uždegimo mediatorių kiekis, bet ir bronchų struktūriniai pokyčiai. Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės, išskirdamos uždegimo mediatorius chemokinus, aktyviai dalyvauja kvėpavimo takų uždegimo procesuose. Nustatyta, kad sergant astma vyksta šių rau-

menų ląstelių proliferacija bei tarpląstelinės medžiagos baltymų gamyba. Kvėpavimo takų struktūriniai pokyčiai atsiranda padidėjus taurinių ląstelių kiekiui, formuojantis poepitelinei fibrozei, padidėjus kolageno nusėdimui kvėpavimo takų sienelėje, hipertrofuoiant kvėpavimo takų lygiesiems raumenims ir formuojantis naujoms kraujagyslėms. Struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai gali būti negrįžtami, paprastai pasireiškia klinikiniais simptomais ir blogina ligos eigą, todėl labai svarbu suprasti ir surasti, kokie yra pagrindiniai šiuos pokyčius sukiantys veiksniai. Manoma, kad eozinofilai, pagrindinės uždegimo ląstelės (ypač sergant alergine astma), skatina bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimąsi. Pirmą kartą eozinofilų įtaką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms tyrė Halwani su kolegomis (2013) ir nustatė, kad, sergant astma, bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferaciją netiesiogiai per išskiriamus leukotrienus sukelia eozinofilai, nors galimas ir tiesioginis eozinofilų poveikis ląstelėms per adheziją. Formuojantis poepitelinei fibrozei, svarbų vaidmenį atlieka beta transformuojantis augimo faktorius (TGF-β), kuris skatina tarpląstelinės medžiagos baltymų raišką. Eozinofilų gaminami citokinai keičia Th2 limfocitų atsaką, dėl to makrofagai pradeda gaminti TGF-β1, kuris stimuliuoja tarpląstelinės medžiagos gamybą (Fanta ir kt., 1999; Holgate, 2001). TGF-β yra susijęs su Wingless baltymo/integracijos-1 (WNT) signaliniu keliu ir dalyvauja kaupiantis tarpląstelinei medžiagai. Nepaisant,

kad bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse vyksta gausybės WNT ligandų raiška, galimai svarbiausias iš jų yra nekanoninis WNT-5A. Įdomu, kad astma sergančių ligonių bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse nustatoma WNT-5A raiška yra du kartus didesnė nei ja nesergančių. Sharma su kolegomis (2010) patvirtino, kad genų polimorfizmas WNT signaliniame kelyje yra susijęs su sutrikusia vaikų, sergančių astma, plaučių funkcija. Kumawat su kolegomis (2013) pirmą kartą nustatė nekanoninių WNT signalinę reikšmę bronchų lygiųjų raumenų ląstelių TGF- β sukeltai tarpląstelinės medžiagos raiškai. Tai leidžia daryti prielaidą, kad WNT-5A gali būti svarbus bronchų struktūros pokyčiams išsivystyti. Tačiau neaišku, ar WNT-5A sekrecijai daro įtaką eozinofilai. Masi ir kolegos (2002) savo tyrime nustatė proliferacinį eozinofilų lizatų, išskirtų iš sveikų asmenų, poveikį bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms.

Nepaisant plačiai pripažįstamos eozinofilų reikšmės astmos patogenezėje, jų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimuisi nėra gerai ištirta. Siekdama geriau suprasti astmos patogenezės eozinofilinį mechanizmą, LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkų grupė (prof. K. Malakauskas (projekto vadovas), prof. R. Sakalauskas, dokt. D. Hoppenot, dokt. S. Lavinskienė, j.m.d. V. Kalinauskaitė), bendradarbiaudama su Groningeno universiteto Molekulinės farmakologijos departamento profesoriumi R. Gosensu, nuo 2014 metų kovo mėnesio pradėjo vykdyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamą mokslininkų grupių projektą „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ (finansavimo sutarties Nr. MIP-010/2014, projekto biudžetas – 290,1 tūkst. Lt). R. Gosensas yra vienas žymiausių pasaulyje bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimosi įvairiuose astmos modeliuose tyrėjų. Jis pirmasis atskleidė WNT signalinių baltymų reikšmę bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimosi procesams sergant astma. Deja, duomenų apie eozinofilų įtaką WNT signalinių baltymų gamybai kol kas nėra. Taigi šiuo Lietuvos mokslo tarybos finansuojamu projektu siekiama įvertinti eozinofilų poveikį bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms nustatant TGF- β ir WNT-5A gamybą sergant astma; įvertinant eozinofilų integrinų įtaką bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacijai ir alergeno poveikį eozinofilų integrinų sąveikai su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis bei WNT-5A baltymo gamybai. Tyrimo tikslams įgyvendinti bus naudojamos žmonių eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kombinuotos kultūros. Tokie moksliniai tyrimai tik

pavieniai (*Meakins-Christie* laboratorija, *McGill* universitetas, Kanada), nes dauguma mokslinių laboratorijų taiko gyvūnų astmos modelius arba kitų ląstelių kombinuotas kultūras. Manoma, kad, nustačius astmos patogenezėje dalyvaujančių eozinofilų įtaką bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimuisi, bus reikšmingai prisidėta prie patogenezinio astmos gydymo kūrimo ir taikymo.

Tai jau ne pirmas mokslinis astmos patogenezės projektas Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje. Dauguma projekto pareiškėjų nuo 2005 m. aktyviai dirba tyrinėdami vietinio ir sisteminio uždegimo žymenis bei jų reikšmę sergant astma, pritaikė bei įdiegė uždegimo procese dalyvaujančių ląstelių (neutrofilų, limfocitų, eozinofilų) išskyrimo iš kraujo, indukuotų skreplių metodikas. LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje sėkmingai atlikti ar dabar vykdomi šie astmos projektai: nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Uždegimo ląstelių fenotipo ir funkcijų ypatumai alerginių kvėpavimo ligų eigos prognozavimui“ (2010–2011); Lietuvos, Latvijos ir Kinijos (Taivano) programos projektas „Proteosominių genų alelių, kaip bronchų astmos rizikos veiksnių, tyrimas Latvijos, Lietuvos ir Taivano populiacijose“ (2011–2013); nacionalinės mokslo programos „Lėtinės neinfekcinės ligos“ projektas „Th9 limfocitų raiškos ir eozinofilų aktyvumo reikšmė alerginių kvėpavimo ligų eigos prognozavimui“ (2012–2014).

LAUNCHED A NEW PROJECT "EOSINOPHIL INDUCED AIRWAY SMOOTH MUSCLE REMODELLING IN ASTHMA" FUNDED BY RESEARCH COUNCIL OF LITHUANIA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, eosinophils, airway smooth muscle, WNT-5A, remodelling.

Summary. Asthma is a common chronic inflammatory disease of the airways characterized by variable and recurring symptoms, reversible airflow obstruction and bronchospasm. Structural changes reported in the airways of asthmatics include epithelial fragility, goblet cell hyperplasia, angiogenesis, increased extracellular matrix protein secretion, increased airway smooth muscle mass, wall thickening. Airway smooth muscle (ASM) cells and eosinophils actively participate in airway remodelling. Despite the widely recognized importance of eosinophils in the pathogenesis of asthma and their influence on bronchial smooth muscle remodeling is not well understood. The research group from Department of Pulmonology and Immunology, Lithuanian University of Health Sciences in collaboration with the Department of Molecular Pharmacology, University of Groningen since March 2014 launched by Research Council of Lithuania funded researcher team's project "Eosinophil induced airway smooth muscle remodelling in asthma" (financing contract no. MIP-010/2014) in order to carry out detailed studies of airway remodeling.

Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“

Jurgita Jackutė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausių mirtingumą lemiančių onkologinių ligų ne tik Lietuvoje, bet ir pasaulyje. Nepaisant šiuolaikinio operacinio gydymo, chemoterapijos, spindulinio gydymo bei taikinių terapijos, plaučių vėžiu sergančių pacientų prognozė išlieka bloga, o penkerių metų išgyvenamumas siekia tik 15 proc. [1]. Nuo plaučių vėžio miršta daugiau žmonių nei nuo krūties, prostatos ir kolorektalinio vėžio kartu [2], todėl plaučių vėžys vis dar tebėra aktuali medicininė ir socialinė problema. Plaučių vėžio patogenezėje svarbią rolę turi genetinės ląstelių mutacijos, lėtinis uždegimas bei pakeičtos imuninės sistemos atsakas. Imuninį atsaką slopinančių limfocitų pagausėjimas susijęs su imunine tolerancija ir naviko augimu bei blogesne prognoze [3]. Siekiant geresnio pacientų, operuotų nuo plaučių vėžio, gydymo ir stebėjimo, svarbu nustatyti prognozės veiksnius [4]. Tiriamos įvairios imuninės ląstelės navikinėje medžiagoje, kurios gali turėti įtakos pacientų išgyvenamumui ir prognozei. Nustatyti nauji prognozės veiksniai leistų sudaryti efektyvesnius pooperacinio pacientų stebėjimo planus [4].

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje 2013 m. kovo mėn. pradėtas vykdyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas mokslininkų grupių projektas „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“ (finansavimo sutarties Nr. MIP-035/2013). Projektui vadovauja LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Onkologijos sektoriaus vadovas doc. Marius Žemaitis, o jame dirba LSMU MA mokslo darbuotojai prof. B. Šitkauskienė, prof. S. Miliauskas bei Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doktorantės S. Lavinskienė ir J. Jackutė.

Dalis šiame projekte atliekamų tyrimų yra tąsa anksčiau LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje vykdytų mokslinių darbų. Klinikos mokslininkai bei doktorantai nuo 2003 m. vykdė tyrimus, nagrinėjančius lėtinio neinfekcinio uždegimo reikšmę lėtinių obstrukcinių ligų patogenezėje, o nuo 2009 m. pradėti plaučių vėžio patogenezės tyrimai (tirtos uždegimo ląstelės kraujo serume bei bronchų ir alveolių nuoplovose).

Imuninių ląstelių tyrimai plaučių vėžio audinyje – tai naujas mūsų mokslininkų grupės tyrimų etapas. Projektas „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“ vykdomas bendradarbiaujant trims LSMU MA padaliniais: Pulmonologijos ir imunologijos, Patologinės anatomijos bei Krūtinės chirurgijos klinikoms. Projekte daugiausia dėmesio skiriama plaučių vėžio patogenezėje dalyvaujančioms imuninėms ląstelėms: reguliuojančioms T ląstelėms, efektorinėms T ląstelėms pagalbinėms, išskiriančioms

interleukiną 17, bei makrofagams. Šios ląstelės vertinamos tiriant plaučių vėžiu sergančių ligonių operacinę medžiagą bei analizuojamas jų ryšys su pacientų demografiniais, klinikiniais, morfologiniais, radiologiniais bei prognozės požymiais.

Pastaraisiais metais įrodyta imuninės sistemos svarba plaučių vėžio eigai bei gydymui. Tai nauja, daug žadanti tyrimų sritis, kurios rezultatai, manoma, atvers naujas plaučių vėžio gydymo galimybes. Nepaisant daug atliktų tyrimų, duomenys apie imuninių ląstelių įtaką plaučių vėžio eigai yra prieštaringi, todėl reikalingi tolesni tyrimai šioje srityje.

Tikimasi, kad mūsų projekto metu atliktų tyrimų rezultatai bus vertingi prognozuojant plaučių vėžio eigą, pacientų bendrąjį išgyvenamumą, laikotarpio iki ligos atkryčio trukmę ir sukurs prielaidas efektyviau stebėti plaučių vėžiu sergančius pacientus po operacijos.

THE PROJECT "IMMUNE RESPONSE IN LUNG CANCER" FUNDED BY THE RESEARCH COUNCIL OF LITHUANIA

JURGITA JACKUTĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: lung cancer, immune response, Research Council of Lithuania.

Summary. Lung cancer is the leading cause of cancer – related mortality worldwide. Each year, more people die of lung cancer than of colon, breast, and prostate cancers combined. Despite early lung cancer diagnostic relapse rate after surgical resection is high. Scientific literature indicates that not only tumor characteristics but also patient's immune status and response determines tumor development and progression. A new prognostic markers is required to select patients at high – risk for cancer relapse. Studies have shown, that accumulation of immunosuppressive lymphocytes maintain immunological self-tolerance and is associated with tumor growth and poor prognosis. According to the literature, tumor infiltrating immune cells are related to patient's survival and prognosis. The data about immune cells in lung cancer development and progression remains controversial. Many factors may lead to different endpoints. The molecular mechanisms which may help us better understand the role of immune cells in the development and progression of lung cancer remain to be elucidated. The new project "Immune response in lung cancer" was started on 2014-03-01 in Department of Pulmonology and Immunology Lithuanian University of Health Sciences Medical academy. This research is funded by a Grant (No. MIP-035/2013) from the Research Council of Lithuania. Great importance is to investigate suitable immune markers related with the lung cancer progression. The results of our research may reveal useful information in the course of immune response in lung cancer. The findings could also provide the opportunity to design efficacious follow up plans for surgically treated lung cancer patients.

COST programa – puiki patirtis jauniems mokslininkams

Simona Lavinskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



COST programos dalyvė Simona Lavinskienė su Groningeno universiteto Molekulinės farmakologijos departamento mokslininkų grupe

KAS YRA COST PROGRAMA IR JOS VEIKLOS

COST – Europos tarpvyriausybinių bendradarbiavimo programa mokslo ir technologijų srityje (angl. *European Cooperation in Science and Technology*), koordinuojanti nacionalinėmis lėšomis finansuojamus mokslinius tyrimus.

Programa skatina Europos valstybių bendradarbiavimą, siekia mažinti fragmentaciją mokslinių tyrimų srityje ir atverti Europos mokslinių tyrimų erdvę bendradarbiavimui pasaulyje.

Lietuva valstybės narės teisėmis COST programoje dalyvauja nuo 1999 metų. COST programa remia tarptautinius tinklus, t. y. COST veiklas, orientuotas į mokslinių tyrimų projektus tose srityse, kurios domina ne mažiau kaip penkias COST valstybes nares.

COST veikla – tai bendradarbiavimo tinklas, jungiantis Europos ir kitų valstybių tyrėjus, dirbančius atskiroje mokslinių tyrimų srityje. COST veiklos apima fundamentinius ir taikomojo mokslinius tyrimus.

COST VEIKLA BM1201 „LĒTINIŲ PLAUCIŲ LIGŲ KILMĖ IR RAIDA“

Lėtinės plaučių ligos yra viena dažniausių mirties priežasčių pasaulyje.

Efektyvių priemonių kovai su šia lėtine liga vis dar neatrasta. Naujausi mokslinių tyrimų duomenys rodo, kad įvairių rizikos veiksnių ekspozicija jau ankstyvame amžiuje nulemia lėtinių plaučių ligų išsivystymą vėlesniu gyvenimo periodu. Tokia koncepcija atveria galimybes modifikuoti rizikos veiksnių sukeltus pokyčius ir užkirsti kelią tolesniam ligos formavimuisi ar progresavimui. Tačiau konkretūs ligos vystymosi molekuliniai mechanizmai vis dar nėra išsamiai ištyrinėti. Jų išsiaiškinimas ir įgytų naujų žinių skleidimas ir tobulinimas jau esamas ligos profilaktikos, diagnostikos ir gydymo strategijas. Naujiems duomenims gauti ir skleisti itin svarbu glaudus tarpdisciplinis bendradarbiavimas. Taigi buvo sukurta ir patvirtinta COST *Action* BM1201 programa „Lėtinių plaučių ligų kilmė ir raida“ (angl. *Developmental Origins of Chronic Lung Disease*), vienijanti įvairių sričių mokslininkus: gydytojus, biologus, chemikus, bioinformatikus, kad bendromis pastangomis būtų ištyrta lėtinių plaučių ligų išsivystymo mechanizmai ir sukurtos naujos profilaktikos, diagnostikos bei gydymo strategijos.

COST *Action* BM1201 valdymo komiteto narys yra LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos profesorius K. Malakauskas. Pagal šią

COST veiklą 2013 m. spalio–lapkričio mėn. Groningeno universiteto Molekulinės farmakologijos departamente, vadovaujant prof. Reinoudui Gosensui, sėkmingai trumpalaikę mokslinę misiją (angl. *Short Term Scientific Mission*) atliko LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos doktorantė biologė Simona Lavinskienė. Misijos tikslas – perprasti eozinofilų ir bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kombinuoto kultivavimo ir jų interpretavimo metodus. S. Lavinskienės trumpalaikė mokslinė misija buvo pirmasis žingsnis pradedant bendradarbiavimą tarp Lietuvos sveikatos mokslų ir Groningeno universitetų. Nuo 2014 m. kovo 3 d. pradėtas vykdyti Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas projektas „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ (sutarties Nr. MIP-010/2014). Visa tai patvirtina, kad COST programa ir trumpalaikės mokslinės misijos yra puiki galimybė jauniems mokslininkams ne tik įgyti patirties, naujų žinių, bet ir plėtoti naujas mokslines idėjas bei bendradarbiavimą.

COST PROGRAM – A GREAT EXPERIENCE FOR YOUNG SCIENTISTS

SIMONA LAVINSKIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY
OF HEALTH SCIENCES

Keywords: COST, chronic pulmonary disease, Short Term Scientific Missions.

Summary: COST is an intergovernmental framework for European Cooperation in Science and Technology, allowing the coordination of nationally-funded research on a European level. Short Term Scientific Missions (STSMs) are travel grants aimed at strengthening the existing COST action network by allowing scientists to go to an institution or laboratory in another COST member state. STSM is the important step in the collaborative project „Eosinophil induced airway smooth muscle remodelling in asthma“ between Lithuanian University of Health Sciences and Groningen University. It confirms that COST Actions are the great opportunity for young scientists to gain invaluable experience in host institutions for the development scientific ideas and future collaborations.

Nauji astmos patogenezės aspektai

Virginija Kalinauskaitė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, eozinofilai, bronchų lygieji raumenys, remodeliavimasis, WNT-5A.

Santrauka. Astma yra lėtinė apatinių kvėpavimo takų uždegimo liga, kuriai būdinga praeinanti bronchų obstrukcija, bronchų hiperreaktyvumas; vyrauja uždegimo ląstelės ir jų išskiriami mediatoriai, struktūriniai bronchų pokyčiai (remodeliavimasis). Bronchų lygiųjų raumenų ląstelės aktyviai dalyvauja bronchų remodeliavimosi procese išskirdamos prouždegimo citokinus, chemokinus ir tarpląstelinės medžiagos baltymus. Eozinofilai, vienos pagrindinių uždegimo ląstelių, yra svarbūs vykstant bronchų remodeliavimuisi. Eozinofilai, išskirdami cisteinil-leukotrienus, skatina bronchų lygiųjų raumenų proliferaciją. Manoma, kad eozinofilai bronchų lygiųjų raumenų ląsteles veikia ir tiesiogiai adhezijos būdu. Duomenys rodo, kad naujas Wingless baltymo/integrazės-1 (WNT) signalų tarp ląstelių perdavimo kelias taip pat gali būti svarbus astmos patogenezėje ir bronchų remodeliavimosi procesuose. Nustatyta, kad, sergant astma, būna padidėjusi WNT-5a ligando raiška. Deja, eozinofilų poveikis WNT sekrecijai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse kol kas nėra gerai ištirtas. Nepaisant plačiai pripažįstamos eozinofilų reikšmės astmos patogenezėje, eozinofilų sukeltas bronchų lygiųjų raumenų remodeliavimosi mechanizmas nėra išsiaiškintas.

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad pastaraisiais dešimtmečiais ženkliai išaugo ir vaikų, ir suaugusiųjų sergamumas astma. Statistikos duomenimis, visame pasaulyje astma serga apie 300 mln. žmonių, o kai kuriose šalyse – net iki 18 proc. gyventojų [1]. Vien Europoje su astma susijusios išlaidos (tiek tiesioginės, tiek netiesioginės) sudaro apie 17,7 mln. eurų.

Vienas pagrindinių astmos gydymo tikslų – simptomų kontrolė. Šiam tikslui pasiekti dažniausiai skiriamas uždegimą slopinantis gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais ir bronchus plečiančiais vaistais. Tačiau astma turi daug fenotipų ir skiriasi uždegimo tipu, atsaku į gydymą [2, 3]. Nors atlikta nemažai tyrimų, vis dėlto astmos patogenezė nėra iki galo aiški. Neabejojama, kad vystantis astmai labai svarbią vietą užima kvėpavimo takų struktūros pokyčiai, t. y. jų remodeliavimasis. Pastaruoju metu diskutuojama apie eozinofilų poveikį bronchų lygiųjų raumenų ląstelėms ir jo sąlygojamą bronchų lygiųjų raumenų hiperplaziją, hipertrofią, pakitusias kontraktines savybes [4]. Bronchų lygiųjų raumenų proliferaciją skatina Th2 ląstelės, tačiau ir pačios bronchų lygiųjų raumenų ląstelės gali būti uždegimo mediatorių bei citokinų, ypač chemokinų, šaltinis ir prisidėti prie astmos patofiziologijos mechanizmų [4–6]. Duomenys apie naują Wingless baltymo/integrazės-1 (WNT) signalų tarp ląstelių perdavimo kelią ir WNT

reikšmę astmos patogenezėje kelia didelį susidomėjimą. Pastaraisiais metais tam, kad būtų įrodyta nauja astmos patogenezės grandis, pasaulyje plačiai naudojamos ląstelių kultūrų metodikos.

ASTMOS ETIOLOGIJA, FENOTIPAI, GYDYMO PRINCIPAI

Astma – kvėpavimo takų uždegimo liga, patofiziologiškai pasireiškianti neinfekciniu uždegimu, struktūriniais, funkciniais bronchų pokyčiais, sukeliančiais nespecifinį bronchų hiperreaktyvumą bei praeinančią bronchų obstrukciją, o kliniškai – būdingais simptomais: kosuliu, švokštimu krūtinėje, dusulio epizodais. Astmos atsiradimą, kaip ir epizodinius ligos paūmėjimus, gali provokuoti daugybė įvairių genetinių ir aplinkos veiksnių, dažniausiai virusinės infekcijos, alergenai, fizinė veikla, šaltas oras (1 pav.). Dėl skirtingos kvėpavimo takų ląstelių ir astmą provokuojančių ar ligą sukeliančių veiksnių tarpusavyje sąveikos formuojami skirtingi astmos fenotipai. Kadangi genitinių ir aplinkos veiksnių sąveikos rezultatai nėra aiškūs, sunku sukurti logiškai tikslų astmos tyrimo modelį.

Norint gerinti astma sergančių asmenų medicininę priežiūrą, sukurtos ir nuolat papildomos tarptautinės bei nacionalinės astmos diagnostikos, pacientų priežiūros ir gydymo gairės [1]. Astmos diagnozė grindžiama esamais ar anamnezės simptomais, plaučių funk-

cijos rodikliais (atliekant spiogramą), esant reikalui – bronchų, tam tikrais atvejais fizinio krūvio provokacinių mėginių rezultatais. Papildomos informacijos suteikia ir iškvėpamo azoto oksido koncentracijos, granulocitų skaičiaus indukuotuose skrepliuose nustatymas.

Astma gali svyruoti nuo lengvos iki sunkios, gali būti epizodinė (intermituojanti) arba nuolatinė (persistuojanti). Kol kas nėra aiškiai apibrėžto ar specifiniais patomorfologiniais žymenimis paremto astmos skirstymo į fenotipus, kas sukurtų pagrindą pacientui skirti efektyviausią individualų gydymą. Nustatyta, kad azoto oksido koncentracijos iškvėpiamame ore ir eozinofilų skaičiaus skrepliuose matavimas yra vertingas predikcinis rodiklis prognozuojant atsaką į gydymą gliukokortikoidais [7]. Bandytas skirstyti astmą pagal Th2 ląstelių kiekį kraujyje gali būti naudingas vertinant galimą gydymo anti IL-13 vaistu naudą [5, 8]. Remiantis klinikiniais astmos požymiais, atlikta klasterine astma sergančių pacientų, gydytų pirminės bei antrinės asmens sveikatos priežiūros įstaigose, analize. Astma pagal simptomus ir eozinofilinį uždegimo komponentą gali būti skiriama į penkis fenotipus: ankstyva atopinė astma, palankios eigos astma, nutukusiųjų neeozinofilinė astma, astma su vyraujančiu uždegimu, astma su vyraujančiais ankstyvais simptomais [2, 9]. Pagal granulocitų raišką indukuotuose skrepliuose astma gali būti skiriama į

eozinofilinę, neutrofilinę ir mišrią granulocitinę arba paucigranulocitinę astmą (kai nustatomas normalus eozinofilų ir neutrofilų kiekis); pagal atsaką į vartojamus vaistus – pavyzdžiui, į atsparią gydymui gliukokortikoidais, aspirininę. Yra ir daugiau nepaminėtų astmos fenotipų.

GINA (angl. *The Global Initiative for Asthma, Globalinė astmos gydymo ir profilaktikos strategija*) paskelbtos astmos gydymo rekomendacijos remiasi simptomų kontrole. Pagrindiniai astmai gydyti skiriami vaistai turi mažinti bronchų uždegimą (gliukokortikoidai) ir kliniškai lengvinti bronchų obstrukcijos sukeltus simptomus (beta 2 agonistai). Klinikiniuose tyrimuose įrodyta, kad inhaliuojamųjų gliukokortikoidų ir ilgai veikiančių beta 2 agonistų deriniai yra naudingesni nei tik inhaliuojamasis gliukokortikoidas. Leukotrienų modifikatoriai, kaip antai cisteinilleukotrieno 1 (CysLT1) receptorių antagonistai (montelukastas, zafirlukastas) ir 5-lipoksigenazės inhibitorius (zileutonas), taip pat gali būti skiriami astmai kontroliuoti. Dėl silpnesnio gydomojo poveikio, lyginant su mažomis inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozėmis, leukotrienų modifikatoriai dažniausiai skiriami kartu su gliukokortikoidais. Trumpai veikiantis teofilinas gali būti rezervinis bronchus plečiantis vaistas ir kontroliuojamasis vaistas, tačiau dėl jo skyrimo esant astmos paūmėjimui nuomonės prieštaringos. Pacientams, kuriems nepavyksta kontroliuoti astmos nepaisant vartojamų didelių gliukokortikoidų dozių, gali būti veiksmingas gydymas anti IgE vaistu (omalizumabu). Nepaisant turimo astmos gydymo, vis dar reikia naujų vaistų, ypač pacientams, sergantiems sunkia ar nekontroliuojama astma. Taigi naujų astmos gydymo taikinių nustatymas leistų sukurti ir naujus patogeneziniškai veikiančius vaistus. Daugėja astmos patogenezės tyrimų. Šiuo tikslu naudojami įvairūs astmos modeliai: nuo labai paprastų, žmogaus ląstelių mono- ar kombinuotų kultūrų, iki *in vivo* tyrimų su savanoriais. Deja, gyvūnų modeliai ne visuomet sutampa su žmogaus organizme vykstančiais procesais, todėl pastaraisiais metais pradėtos taikyti ir žmogaus ląstelių kultūrų metodikos.

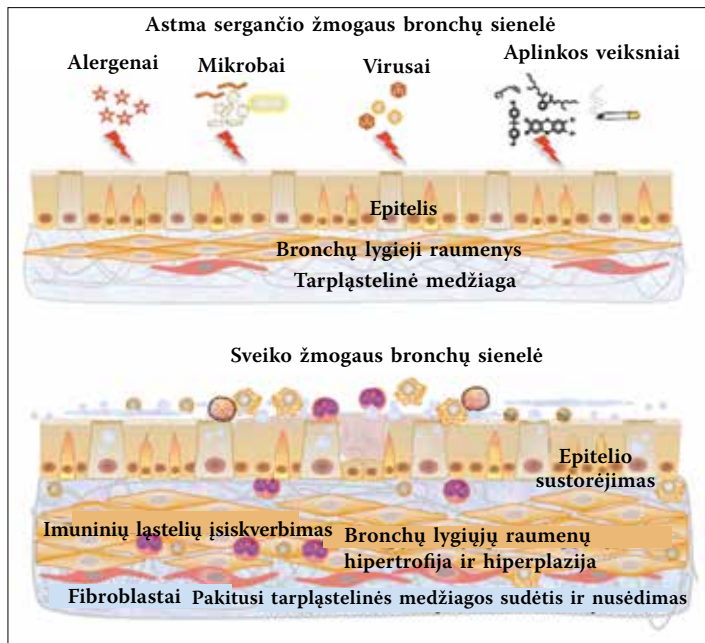
ASTMOS PATOGENEZĖ

Astmai būdingas bronchų uždegimas ir struktūros pokyčiai. Struktūriniai bronchų pokyčiai pasireiškia epitelio sustorėjimu, taurinių ląstelių metaplazija, hiperplazija, vystosi poepitelinė fibrozė, bronchų sienelę infiltruoja imuninės ląstelės, keičiasi tarpląstelinės medžiagos sudėtis, padidėja kolageno kaupimasis bronchų sienelėse, proliferuoja bronchų lygieji raumenys, aktyvėja angiogenezė [10, 11] (1 pav.). Kas yra tiesiogiai atsakingi už šiuos pokyčius, nėra gerai iširta. Astmos patogenezė sudėtinga, nes jai įtakos turi tiek genetiniai, tiek aplinkos veiksniai. Ilgą laiką buvo manoma, kad astma yra sąlygojama bronchų uždegimo, išprovokuoto aplinkos alergeno. Tačiau, epidemiologinių tyrimų duomenimis, stiprios ekonomikos šalyse iš 40 proc. gyventojų, turinčių atopiją, tik 7 proc. serga astma [12]. Šie duomenys leidžia manyti, kad be atopijos yra ir kitų mechanizmų, lemiančių astmos išsivystymą. Neutrofilų įtaka kvėpavimo takų uždegimui vystytis sergant alergine astma yra vienas dažniausiai tyrinėjamų objektų, tačiau vis dar iki galo neiširta [5, 9, 13–15]. Neabejojama, kad bronchų struktūros pokyčiai yra susiję su eozinofiliniu uždegimu [16, 17].

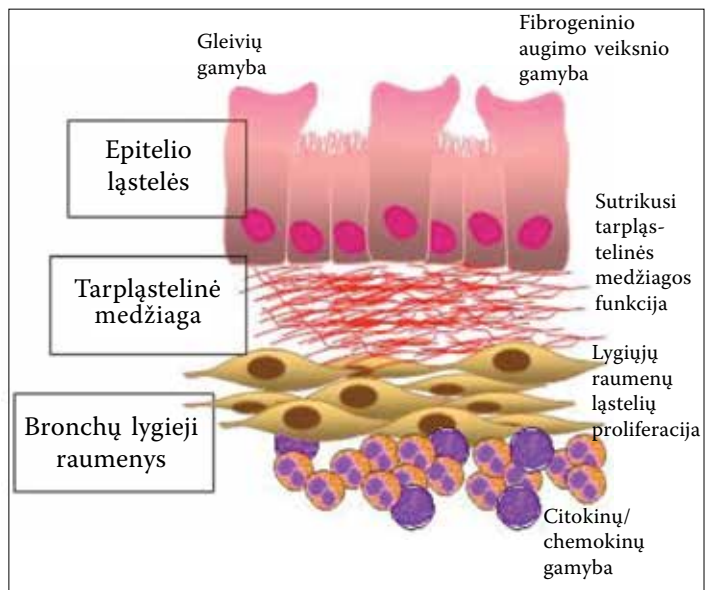
Bronchų epitelis apsaugo apatinius kvėpavimo takus nuo įkvėpiamųjų aplinkos veiksnių, todėl vaidina svarbų vaidmenį astmos patogenezėje. Apsauginės bronchų epitelio sa-

vybės gali būti sugrupuotos į tris dalis: *fizinis barjeras* dėl glaudaus ląstelių kontakto, tvirtų jų jungčių; *cheminis barjeras*, kurį formuoja epitelio ląstelių sekretas, pvz.: gleivės, antioksidantai; *imuninis barjeras* – imuninis atsakas, ląstelių sąveika adhezijos būdu, mediatorių atpalaidavimas, įskaitant citokinus ir chemokinus [18]. Yra įrodymų, kad bronchų epitelio funkcija sergant astma dėl genetinių ar aplinkos veiksnių būna sutrikusi [10]. Nėra iširta, ar tokie aplinkos veiksniai kaip oro tarša, tabako dūmai gali sukelti epigeninius pokyčius, kurie keistų genų raišką. Manoma, kad sutrikusios epitelio barjerinės funkcijos sudaro prielaidas greitesniam audinių pažeidimui, sutrikusiam gijimui. Atrodo, kad astma sergančių asmenų ir pažeisto epitelio gijimo mechanizmai yra sutrikę, formuojasi lėtinis žaizdos gijimo atsakas. Dėl to suaktyvėja epitelio ir mezenchimos struktūrinis funkcinis vienetas, lemiantis fibrozę, bronchų struktūros pokyčius ir remodeliavimąsi [10, 19] (2 pav.). Prie bronchų remodeliavimosi nuolatinio apatinių kvėpavimo takų uždegimo fone prisideda ir sąveikaujančių limfocitų bei monocitų išskiriami fibrogeniniai citokinai, sužadinantys ir skatinantys fibrozės procesus [19].

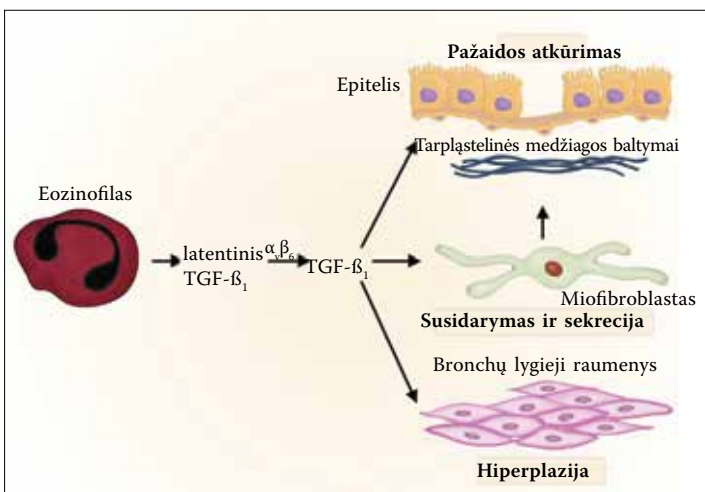
Eozinofilų įtaką bronchų remodeliavimuisi sergant astma paremia tyrimų duomenys, kad audinių eozinofilija, padidėjusi eozinofilų degranuliacija yra susijusios su fibrozės pokyčiais [19]. Dar manoma, kad eozinofilai bronchų lygiuosius raumenis veikia ir tiesiogiai (per adheziją). Ir nors tikslus eozinofilų vaidmuo astmos patogenezėje nėra aiškus, naujuose astmos tyrimuose eozinofilai vadinami svarbiomis uždegimo ląstelėmis bronchų remodeliavimuisi prasidėti ir vykti. Eozinofilai į plaučius patenka dėl netiesioginės reakcijos ir alergėnų ir atpalaiduoja medžiagas, skatinančias bronchų hiperreaktyvumą, išskiria citokinus, fibrogeninius veiksnius [19]. Astma sergančio žmogaus kvėpavimo takuose eozinofilai išskiria latentinį transformuojantį augimo veiksnį beta 1 (angl. *Transforming Growth Factor β 1*, TGF- β 1), skatinantį fibrozę [19]. Šis yra aktyvinamas epitelio ląstelių išskiriamo integrino $\alpha\beta_6$. Fibroblastų kiekis koreliuoja su TGF- β 1 raiška [19]. TGF- β 1 yra svarbus fibroblastų chemotaksio veiksnys, kuris skatina fibroblastų diferenciaciją į miofibroblastus, stimuliuoja bronchų lygiųjų raumenų hiperplaziją [19], sužadina tarpląstelinės medžiagos baltymų sekreciją (3 pav.). TGF- β yra susijęs ir su naujai nustatytu WNT signaliniu keliu [20]. Nepaisant, kad bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse vyksta daugelio WNT ligandų raiška, galimai svarbiausias jų yra nekanoninis WNT-5A. Padidėjusi WNT-5A baltymų gamyba bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant astma gali prisidėti formuojant struktūrinius ir funkcinius bronchų pokyčius, įskaitant tarpląstelinės medžiagos baltymų gamybą [20]. Įdomu, kad astma sergančių asmenų bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse nustatoma WNT-5A raiška yra du kartus didesnė nei ja nesergančių [20]. Sharma su kolegomis (2010) patvirtino, kad genų polimorfizmas WNT signaliniame kelyje yra susijęs su sutrikusia astma sergančių vaikų plaučių funkcija. Kumawat su kolegomis (2013) pirmą kartą nustatė nekanoninių WNT signalinę reikšmę bronchų lygiųjų raumenų ląstelių TGF- β sukeltai tarpląstelinės medžiagos raiškai. Tai leidžia daryti prielaidą, kad WNT-5A gali būti svarbus bronchų struktūros pokyčiams išsivystyti. Tačiau kol kas neaišku, ar WNT sekrecijai įtakos turi eozinofilai. Halwani su kolegomis (2013) nustatė, kad blokuojant eozinofilų tiesioginį kontaktą (adheziją) su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis specifiniais antikūnais, slopinama bronchų lygiųjų raume-



1 pav. Sveiko ir astma sergančio žmogaus bronchų struktūros pokyčiai
<http://ajplung.physiology.org/content/305/12/L912>



2 pav. Bronchų remodeliavimosi procesas molekulių ir ląstelių lygmenyse
<http://www1.imperial.ac.uk/nhli/respiratory/leukocyte/airway/>



3 pav. Eozinofilų sintetinamo TGF-β1 įtaka bronchų remodeliavimuisi
<http://www.jci.org/articles/view/21073/figure/1>

nų proliferacija [21]. Bronchų lygiųjų raumenų sintetinami citokinai sukelia eozinofilų diferenciaciją, brendimą iš kamieninių ląstelių ir taip skatina eozinofilinį uždegimą, bronchų remodeliavimąsi [21].

Naujoms astmos patogenezės hipotezėms patikrinti reikalingi specialūs astmos tyrimo modeliai. Dauguma gyvūnų modelių yra alerginės kilmės bronchų uždegimo modeliai, kai bronchų uždegimas eksperimentiniam gyvūniui sukeltas po pradinio įjautrinimo alergenu. Tiesioginis tyrimų su gyvūnais palyginimas gali būti gana sudėtingas, o rezultatų interpretavimas ir pritaikymas žmonėms turi būti atsargus. Pelių alerginio bronchų uždegimo modeliai prisidėjo prie Th1 ir Th2 ląstelių kontroliuojamo imuninio atsako sergant astma supratimo. Kadangi kai kurie astmos tyrimai gali būti atliekami su astma sergančiais savanoriais [10], yra galimybė plėtoti *ex vivo* ir *in vitro* žmogaus bronchų struktūrinių pokyčių tyrimų modelius ir su jais atlikti tyrimus, kurie dėl griežtų etikos taisyklių negali būti atliekami *in vivo* [10]. Tyrimai skiriasi sudėtingumu – nuo paprastų monokultūrų su maža struktūrine sandara iki sudėtingų 3D kultūrų su gausybe įvairių ląstelių (fibroblastų, bronchų epitelio, lygiųjų raumenų ląstelių), išlaikančių struktūrinę sandarą (*ex vivo* audinių eksplantatai; *ex vivo* tyrimų atlikimą labai riboja laikas ir kiekybė dėl santykinai trumpo ląstelių gyvavimo periodo) arba imituojančių (audinių *in vitro* modeliai) žmogaus struktūrinius elementus. Ląstelių kultūrų linijos plačiai naudojamos tiriant ląstelių signalo perdavimo kelius ir pagrindinį ląstelinį atsaką, naujus astmos patogenezės aspektus. Pirminių ląstelių, išaugintų iš plaučių audinio, kultūrų linijos gaminamos ir komerciškai.

IŠVADOS

Nuolat vykstant intensyviems astmos patogenezės tyrimams, daugėja duomenų apie eozinofilų, TGF-β, WNT-5A baltymų svarbą bronchų remodeliavimuisi sergant astma. Tikėtina, kad tyrimų rezultatai padės ne tik pagilinti astmos patogenezės žinias, bet ir nustatyti naujus gydymo taikinius, prisidės kuriant naujas astmos gydymo strategijas.

NEW ASPECTS IN ASTHMA PATHOGENESIS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
 DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
 LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, eosinophils, airway smooth muscle, remodelling, WNT-5A.
Summary. Asthma is a chronic, inflammatory disease of the airway characterized by intermittent airflow limitation, airway hyperresponsiveness, presence of activated inflammatory cells and mediators, airway structural changes (remodelling). Airway smooth muscle (ASM) cells actively participate in the remodelling and inflammatory processes through proliferation, release of proinflammatory cytokines, chemokines, and extracellular matrix (ECM) proteins. Eosinophils as essential inflammatory cells may be of importance in ASM remodelling. Eosinophils induce ASM cells proliferation via the secretion of cysteinyl leukotrienes in asthmatics. However there is a possible direct eosinophil-ASM cells functional interaction by adhesion processes. Wingless/integrase-1 (WNT) signaling pathway may be important in the pathogenesis of asthma. The identified WNT-5A is the most abundant WNT ligand with increased expression in asthmatics. It demonstrates that WNT-5A could contribute to remodelling of the airways. Unfortunately, the effect of eosinophil on WNT secretion by ASM cells at present is unknown. Despite the widely acknowledged significance of eosinophils in asthma pathogenesis, the mechanism of eosinophil induced ASM remodelling is unsolved.

Literatūros šaltiniai (iš viso 21) redakcijoje.

Sunkios astmos samprata, diagnostika ir gydymas – ERS/ATS rekomendacijų praktiniai aspektai

Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Apžvalgoje aptariami naujųjų tarptautinių sunkios astmos rekomendacijų praktiniai aspektai: sunkios astmos samprata, diagnostika ir gydymas.

Sunkia astma serga iki 10 proc. visų astma sergančių asmenų. Tai patys sunkiausi pacientai, kurių gyvenimo kokybę liga pablogina labiausiai, o sveikatos priežiūros išlaidos yra didžiausios. Europos respiratologų draugijos (ERS) ir Amerikos krūtinės draugijos (ATS) kartu parengtose sunkios astmos rekomendacijose pateikiama ligos apibrėžimas, diagnostika ir gydymas.

SUNKIOS ASTMOS APIBRĖŽIMAS

Astma laikoma sunkia, kai astmos gydymo intensyvumas per praėjusius metus atitiko 4 ir 5 gydymo pakopą pagal GINA (didelė inhaliuojamojo gliukokortikoido dozė kartu su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu ar leukotrienų receptorių antagonistu/teofilinu) arba per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminio poveikio gliukokortikoidai tam, kad astma netaptų nekontroliuojama, arba, nepaisant taikomo šio gydymo, astma liko nekontroliuojama.

Sunki astma nustatoma trimis etapais.

Pirmas etapas: patvirtinti astmos diagnozę ir identifikuoti sunkiai gydomą astmą. Būtina atskirti asmenis, sergančius vadinamąja sunkiai gydoma astma (angl. *difficult asthma*), kuriems, nustačius ir / ar gydant gretutinę patologiją, esama būklė smarkiai pagerėja. Todėl rekomenduojama, kad, esant sunkiai gydomai astmai (kaip ir kitais astmos atvejais), liga būtų diagnozuojama ir gydoma gydytojų specialistų. Sunkios astmos sąvoka apima tik tuos atvejus, kai astma yra atspari (refrakte-

rinė) gydymui ar kai gretutinių ligų, kaip antai sunkaus sinusito ar nutukimo, gydymas išlieka nepakankamas.

Antras etapas: atskirti sunkią astmą nuo nesunkios astmos. Kai nustatoma astmos diagnozė ir įvertinamos gretutinės ligos, sunkia astma laikoma tokia, kuriai gydyti reikia didelių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozių (1 lentelė) kartu su kitu kontroliuojamuoju vaistu (ir / ar sisteminio poveikio gliukokortikoidu), kad astma netaptų nekontroliuojama ar, nepaisant gydymo, ji lieka nekontroliuojama. Į sunkios astmos kategoriją patenka ir tie pacientai, kuriems buvo skirtas adekvatus bandomasis gydymas, bet, nesant pakankamo klinikinio atsako, jis nutrauktas. Taigi sunkios astmos samprata apima sunkią vaistams atsparią (taip pat ir gliukokortikoidams) astmą bei astmą, kurios eigą komplikuoja gretutinės ligos.

Trečias etapas: įvertinti, ar sunki astma yra kontroliuojama ar nekontroliuojama. Astma laikoma nekontroliuojama, jei yra bent vienas iš toliau pateiktų keturių kriterijų:

1. *Bloga simptomų kontrolė.* Astmos kontrolės klausimynas $>1,5$ balų, astmos kontrolės testas <20 balų (arba nėra gerai kontroliuojama per paskutinius 3 mėnesius pagal GINA kriterijus).
2. *Dažni sunkūs astmos paūmėjimai.* Per praėjusius metus buvo skirti du ir daugiau gydymo sisteminio poveikio gliukokortikoidais kursai (kiekvienas ilgesnės nei 3 dienų trukmės).
3. *Sunkūs astmos paūmėjimai.* Per praėjusius metus ligonis bent vieną kartą gydytas lignoninėje ar

1 lentelė. Didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės pagal lignonio amžių

Inhaliuojamasis gliukokortikoidas	Slenkstinė paros dozė mikrogramais, kuri laikoma didelė	
	Amžius 6–12 m.	Amžius >12 m.
Beklometazono dipropionatas	≥800 (DMI ar CFC DAI) ≥320 (HFA DAI)	≥2000 (DMI ar CFC DAI) ≥1000 (HFA DAI)
Budezonidas	≥800 (MDI ar DMI)	≥1600 (MDI ar DMI)
Ciklezonidas	≥160 (HFA DAI)	≥320 (HFA DAI)
Flutikazono propionatas	≥500 (HFA DAI ar DMI)	≥1000 (HFA DAI ar DMI)
Mometazono furoatas	≥500 (DMI)	≥800 (DMI)
Triamcinolono acetonidas	≥1200	≥2000

DMI – dozuoti miltelių inhaliatoriai, CFC – chlorofluorokarbonas, DAI – dozuoti aerozolio inhaliatoriai, HFA – hidrofluoralkanas.

2 lentelė. Ligos, kurios gali būti palaikytos sunkia astma

- Disfunkcinis dusulys/balso klosčių disfunkcija
- Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
- Hiperventiliacija su panikos priepuoliais
- Obliteracinis bronchiolitas
- Širdies nepakankamumas
- Nepageidaujami vaistų reiškiniai, pvz., angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių vartojimas
- Bronchektazės / cistinė fibrozė
- Hipersensityvinis pneumonitas
- Hipereozinofiliniai sindromai
- Plaučių embolija
- Herpinis tracheobronchitas
- Endobronchiniai pažeidimai / svetimkūniai, pvz.: amiloidas, karcinoidas, trachėjos striktūra
- Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė
- Įgyta tracheobronchomaliacija
- Churg-Strauss sindromas

intensyvosios terapijos skyriuje, ar taikyta mechaninė plaučių ventiliacija.

4. **Bronchų obstrukcija.** Nepavartojus trumpai ar ilgai veikiančio bronchus plečiančio vaisto, FEV₁ <80 proc. normos, o FEV₁/FVC nesiekia apatinės normos ribos. Jei yra bent vienas nekontroliuojamos astmos kriterijus astmą gydant intensyviai (4 ir 5 pakopa pagal GINA), galima konstatuoti, kad pacientas serga sunkia astma. Pacientai, kuriems nekontroliuojamos astmos kriterijų nėra, bet astmos eiga pablogėja mažinant gliukokortikoidų dozę, irgi priskirtini sergantiems sunkia astma. Sunkios astmos nustatymas rodo, kad ateityje astmos eiga bus pavojinga (ligos paūmėjimai ir plaučių funkcijos praradimas), galimas vaistų šalutinis poveikis.

DIAGNOSTIKA

1 žingsnis. Nustatyti, ar pacientas serga astma. Paciento tyrimas turi būti pradedamas nuo nuodugnaus nusiskundimų ir ligos anamnezės išsiaiškinimo atkreipiant dėmesį į astmos simptomus: dusulį, kosulį, švilpimą krūtinėje, krūtinės veržimą, naktinius prabudimus. Be to, išsiaiškinami aplinkos, profesiniai ir kiti veiksniai, kurie

3 lentelė. Tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti lignoniams, sergantiems sunkia astma, ir tipinės situacijos, kai juos galima atlikti

Tyrimai	Pastabos
Fiziologiniai	
Plaučių tūriai	Esant neaiškios kilmės dusuliui, rūkoriams.
Dujų difuzija plaučiuose	Rūkoriams, galima ir suaugusiesiems, kuriems astma prasidėjo vėlai.
Nespecifinis bronchų provokacijos mėginys (fizinis krūvis, metacholinas, manitolis ir pan.)	Esant normaliai ar beveik normaliai plaučių funkcijai, kad būtų paneigta astmos diagnozė.
Nosies azoto oksidas (NO), elektroninė mikroskopija, cilijų judrumas ir funkcija, genetinis tyrimas	Įtariant pirminę ciliarinę diskineziją.
Širdies būklės įvertinimas su kardiopulmoninio krūvio mėginiu / EKG ar be jų	Kai pacientas dūsta esant pakankamai plaučių funkcijai.
Laboratoriniai	
<i>Aspergillus</i> specifiniai IgE (svarstyti ir kitų grybelių)	Kai padidėjęs bendrasis IgE, yra centrinės bronchektazės ar eozinofilija kraujyje.
IgG, IgA ir IgM kiekis	Įtariant imunodeficito būklę pacientams, kuriems kartojasi infekcijos, yra bronchektazių.
Chloro kiekis prakaitu (jei reikia, ir genetinis tyrimas)	Įtariant cistinę fibrozę, esant bronchektazėms, mukociliarinio klirenso sutrikimams, nevaisingumui, šeiminei anamnezei.
Antibranduoliniai citoplazminiai antikūnai (ANCA)	Įtariant Churg-Strauss sindromą ar vaskulitą.
Endoskopiniai	
Bronchoskopija su endobronchine biopsija ar torakoskopinė biopsija	Paneigti kitoms ligoms, galima ir astmos fenotipui nustatyti.
Radiologiniai	
Krūtinės ąstos kompiuterinė tomografija	Įtariant kitas plaučių ligas, esant pokyčiams krūtinės ąstos rentgenogramoje. Šie radiologiniai pokyčiai leidžia įtarti kitas diagnozes: <ul style="list-style-type: none"> • matinis stiklas: hipersensityvinis pulmonitas, respiracinis bronchiolitas – intersticinė plaučių liga (jei rūko), narkomanija (pvz., kokainas); • bronchektazės: alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, cistinė fibrozė, atipinės mikobakterijos ar kitos sisteminio imunodeficito būklės; • emfizema; • kvėpavimo takų augliai, svetimkūniai.
Psichologiniai	
Psichosocialinis/psichiatrinis įvertinimas	Sergantiems astma, kuriems psichosocialiniai sutrikimai gali būti pirminiai.

provokuoja astmos simptomus ar paūmėjimus. Beje, su nutukimu susiję kvėpavimo simptomai dažnai klaidingai interpretuojami kaip sukeliama astmos. Pasireiškiančius simptomus reikia atskirti ir nuo kitų ligų, kurios gali imituoti astmą ar būti su ja susiję (2 lentelė).

Kadangi išnykstamos bronchų obstrukcijos nustatymas yra sudėtinė astmos diagnostikos dalis, reikia atlikti spirometriją prieš bronchus plečiančio vaisto pavartojimą ir po to, pacientui forsuotai įkvėpiant bei iškvėpiant ir registruoti srovės–tūrio kreives. Kad bronchų obstrukcijos išnykstamumas būtų tiksliai įvertintas, pacientas tam tikrą laiką turi susilaikyti nuo reguliaraus bronchus plečiančių vaistų vartojimo. Kiti plaučių funkcijos tyrimai,

pavyzdžiui: dujų difuzijos tyrimas, bronchų provokaciniai mėginai naudojant metacholiną ar fizinį krūvį, gali būti svarstomi esant santykinai gerai išsilaikiusiai plaučių funkcijai, ypač kai nesutampa ligos anamnezės, objektyvaus ištyrimo ir spirometrijos duomenys.

Didelės raiškos krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija rutiniškai sergantiems sunkia astma neatliekama. Ji atliktina, kai sunkios astmos eiga yra netipinė, pvz.: gausi bronchų sekreto gamyba, greitas plaučių funkcijos blogėjimas, sumažėjusi dujų difuzija. Kiti tyrimai, kuriuos tikslinga atlikti ligoniams, sergantiems sunkia astma, pateikti 3 lentelėje.

2 žingsnis. Gretutinių ligų ir sunkinančių veiksmų nustatymas. Sunki astma dažnai esti susijusi su gretutinėmis ligomis ar būklėmis (4 lentelė). Visada reikia įvertinti ir tai, ar pacientas laikosi vaistų vartojimo režimo, ar taisyklinga vaistų įkvėpimo technika. Prednizolono, teofilino koncentracijos kraujyje nustatymas leidžia įvertinti šių vaistų vartojimą, kortizolio kiekio įvertinimas kraujyje – sisteminio poveikio gliukokortikoidų šalutinius reiškinius. 5 lentelėje pateikiami tyrimai, padedantys nustatyti gretutines ligas sergant sunkia astma, ir tipinės situacijos, kai juos galima atlikti.

3 žingsnis. Astmos fenotipo nustatymas. Fenotipas suprantamas kaip sudėtinės, matomos organizmo charakteristikos, atsirandančios dėl sąveikos tarp žmogaus genetinės sandaros ir aplinkos. Fenotipas yra gana stabilus, tačiau ilgainiui gali kisti. Paciento priskyrimas konkrečiam fenotipui atsižvelgiant į įvairius biologinius (molekulinius, ląstelinius, morfologinius, funkcinus) ir klinikinius požymius, leidžia siekti pagerinti ligos gydymą. Astma yra nevienalytė liga, įvairi savo klinikiniu vaizdu, patofiziologiniais mechanizmais ir baigtimis. Paciento, sergančio sunkia astma, priskyrimas kuriam nors fenotipui ir individualaus gydymo pritaikymas gali pagerinti astmos baigtį bei sumažinti vaistų šalutinį poveikį. Nors visuotinai priimtų astmos fenotipų nėra, klinikinėje praktikoje skiriami šie:

1. *Sunki alerginė astma*, pasireiškianti kraujo ir skreplių eozinofilija, didele IgE koncentracija serume, dideliu azoto oksido kiekiu iškvėpiamame ore (F_{eNO}).
2. *Eozinofilinė astma*, pasireiškianti kraujo ir skreplių eozinofilija, pasikartojančiais paūmėjimais, dideliu F_{eNO} .
3. *Neutrofilinė astma*, pasireiškianti atsparumu gliukokortikoidams, bakterinėmis infekcijomis.
4. *Astma su lėtine bronchų obstrukcija*, pasireiškianti bronchų sienelės sustorėjimu dėl kvėpavimo takų remodeliavimosi.
5. *Astma su pasikartojančiais paūmėjimais*, pasireiškianti skreplių eozinofilija, pablogėjusiu atsaku į inhaliuojamuosius ir / ar geriamuosius gliukokortikoidus.
6. *Atspari gliukokortikoidams astma*, pasireiškianti neutrofilų skaičiaus padidėjimu skrepliuose.

4 lentelė. Gretutinės ligos ir sunkinantys veiksniai

- Rinosinusitas / nosies polipai
- Psichologiniai veiksniai: individualios savybės, simptomų suvokimas, nerimas, depresija
- Balso klosčių disfunkcija
- Nutukimas
- Rūkymas/su rūkymu susijusios ligos
- Obstrukcinė miego apnėja
- Hiperventiliacijos sindromas
- Hormonų pokyčiai: premenstruacijos, menstruacijos, menopauzė, skydliaukės sutrikimai
- Gastroezofaginio reflukso liga (simptominė)
- Vaistai: aspirinas, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, beta adrenoblokatoriai, angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai

5 lentelė. Tyrimai, padedantys nustatyti gretutines ligas sergant sunkia astma, ir tipinės situacijos, kai juos galima atlikti

Tyrimai	Pastabos
PEF matavimas (matuojant PEF du kartus per dieną, pageidautina elektroniniu PEF matuokliu)	Įvertinamas PEF variabilumas, pvz., nustatant profesinę astmą.
Kotininio kiekis seilėse ar šlapime	Rūkymo poveikiui nustatyti.
Fibrooptinė rinoskopija/laringoskopija	Rinosinuitui, balso klosčių disfunkcijai nustatyti.
Prienosinių ančių kompiuterinė tomografija	Lėtiniam sinusitui nustatyti.
Psichosocialinis / psichiatrinis įvertinimas	Psichosocialiniams sutrikimams, turintiems įtakos gydymosi režimo laikymuisi, nustatyti.
Vaistų receptų knygelės įrašų tikrinimas	Gydymosi režimo laikymuisi įvertinti.

GYDYMAS

Sprendžiant, kokį gydymą skirti, rekomenduojama remtis ne tik klinikiniais kriterijais, bet ir eozinofilų kiekiu skrepliuose. Kadangi skreplių eozinofilijos vertinimas dar nestandartizuotas, skreplių citologinis tyrimas turėtų būti atliekamas tik specializuotuose centruose. Gydymas, grindžiamas eozinofilų kiekiu skrepliuose, tikėtina, būtų veiksmingas suaugusiems pacientams, kurie skrepliuoja, turi nuolatinę ar protarpinę eozinofiliją, serga sunkia astma, kuri dažnai paūmėja. Matuoti F_{eNO} nerekomenduojama nei suaugusiems, nei vaikams, sergantiems sunkia astma.

Gliukokortikoidai. Sunkios astmos sąvoka apima atsparumą gydymui gliukokortikoidais, kuris lemia ligos kontrolės nebuvimą ar praradimą sumažinus ar nutraukus gliukokortikoidų vartojimą. Kai kuriems sergantiems sunkia astma gali būti veiksmingos didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės. Tačiau nepakanka duomenų, ar labai didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės (>2000 $\mu\text{g}/\text{d}$. beklometazono ar ekvivalentiška kito inhaliuojamojo gliukokortikoido dozė) arba itin smulkių dalelių inhaliuojamieji gliukokortikoidai yra veiksmingi gydant sunkią astmą. Taigi, nors gliukokortikoidai yra pagrindiniai astmos vaistai, sunkiai astmai gydyti

reikalingi alternatyvūs vaistai, kad būtų paveiktas uždegimas ir pagerintas jautrumas gliukokortikoidams. Kad būtų palaikoma tam tikro lygio astmos kontrolė, iki 30 proc. sunkia astma sergančių asmenų, be inhaliuojamųjų gliukokortikoidų, reikia ir sisteminio poveikio gliukokortikoidų. Kai standartinis gydymas yra nepakankamai veiksmingas, dažnai skiriama geriamųjų gliukokortikoidų. Sergantiems sunkia astma eozinofilinį uždegimą ir bronchų obstrukciją sumažina ir paūmėjimus suretina į raumenis švirksčiamas triamcinolonas.

Svarbu turėti omenyje, kad ilgą laiką vartojami sisteminio poveikio gliukokortikoidai sukelia šalutinių reiškinių: kaulų lūžius, kataraktą, svorio didėjimą. Prieš kelis dešimtmečius norint sumažinti palaikomąją geriamųjų gliukokortikoidų dozę buvo skiriami vaistai, turintys imunosupresinių savybių, pvz.: metotreksatas, ciklosporas A, aukso druskos ir intraveninis imunoglobulinas G. Nors manoma, kad šie vaistai gali padidinti jautrumą gliukokortikoidams, jų veiksmingumas abejotinas, gali sukelti sunkių šalutinių reiškinių.

Beta 2 agonistai. Daugeliui sunkia astma sergančių ligonių, gydomų inhaliuojamuoju gliukokortikoidu ir trumpai ar ilgai veikiančiu beta 2 agonistu, nuolat laikosi bronchų obstrukcija. Padidinta inhaliuojamojo gliukokortikoido dozė, derinama su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu, labiau pagerina astmos kontrolę nei vien tik inhaliuojamojo gliukokortikoido skyrimas. Tačiau tik ilgai veikiančio beta 2 agonisto skyrimas be inhaliuojamojo gliukokortikoido pablogina astmos kontrolę. Perteklinis trumpai veikiančių beta 2 agonistų vartojimas susijęs su padidėjusiu mirštamumu nuo astmos.

Teofilinas gali pagerinti jautrumą gliukokortikoidams, tačiau tyrimų su sergančiais sunkia astma nėra atlikta.

Leukotrienų receptorių antagonistai. Nustatyta, kad montelukasto ir inhaliuojamojo gliukokortikoido derinys, siekiant išvengti astmos paūmėjimų ar palengvinti simptomus sergant vidutinio sunkumo astma, nėra toks veiksmingas kaip ilgai veikiančio beta 2 agonisto ir inhaliuojamojo gliukokortikoido derinys.

Ilgai veikiantys anticholinerginiai vaistai. Pacientams, vartojantiems dideles inhaliuojamojo gliukokortikoido dozes ir ilgai veikiančią beta 2 agonistą, papildomai skirtas tiotropio bromidas pagerina plaučių funkciją, sumažina trumpai veikiančių beta 2 agonistų poreikį ir sunkių paūmėjimų riziką.

Omalizumabas. Pacientams, sergantiems sunkia nuo IgE priklausoma alergine astma, kurios, nepaisant opti-

malus medikamentinio, nemedikamentinio gydymo ir alergenų vengimo, nepavyksta kontroliuoti, o bendrasis IgE kiekis kraujyje yra 30–700 IU/ml, galima skirti bandomąjį gydymą omalizumabu. Jei po keturių mėnesių bandomojo gydymo astmos kontrolė nepagerėja, nesuretėja jos paūmėjimai, nepagerėja gyvenimo kokybė, mažai tikėtina, kad tolesnis gydymas omalizumabu bus veiksmingas.

Metotreksatas. Dėl šalutinių reiškinių rizikos metotreksato nerekomenduojama skirti suaugusiesiems ir vaikams, sergantiems sunkia astma. Juo gydyti galima tik specializuotuose centruose pacientus, reguliariai vartojančius geriamuosius gliukokortikoidus. Prieš skiriant metotreksatą bei juo gydant, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą, bendrąjį kraujo tyrimą, kepenų fermentų, kreatinino tyrimus ir įvertinti dujų difuziją plaučiuose.

Makrolidai. Dėl neaiškaus klinikinio veiksmingumo bei galimo atsparumo makrolidams išsivystymo jų nerekomenduojama skirti nei sunkia astma sergantiems suaugusiesiems, nei vaikams.

Vaistai nuo grybelių rekomenduojami sunkia astma sergantiems suaugusiesiems, kuriems kartojasi alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės paūmėjimai. Esant nepatvirtintai alerginei bronchopulmoninei aspergiliozei, o tik įsijautrinimui grybeliams, t. y. teigiami odos dūrio mėginiai ar padidėjęs specifinių IgE kiekis kraujyje, gydymas vaistais nuo grybelių netaikomas.

DEFINITION, EVALUATION AND TREATMENT OF SEVERE ASTHMA – PRACTICAL ASPECTS OF ERS/ATS GUIDELINES

KĘSTUTIS MALAKAUKSAS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: severe asthma, evaluation, treatment.

Summary. New international guideline describes the definition of severe asthma, provides practical recommendations for an approach to diagnostics and treatment.

LITERATŪRA

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014, 43: 343-73.
2. Brusselle G, Kraft M. Trustworthy guidelines on severe asthma thanks to the ERS and ATS. *Eur Respir J* 2014, 43: 315-8.
3. GINA. Global strategy for asthma management and prevention. <http://www.ginasthma.com>. 2012: 1-110.

Instrumentinės diagnostikos galimybės vaikų pulmonologijoje

Laimutė Vaideliene

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: vaikai, plaučių ligos, diagnostika, kvėpavimo funkcijos tyrimas, spirometrija, bronchoskopija, plaučių audinio biopsija, torakoskopija.

Santrauka. Instrumentiniai tyrimai pulmonologijoje plačiai taikomi tiriant suaugusiuosius, tačiau vaikų tyrimą apsunkina mažųjų pacientų amžius, kvėpavimo sistemos anatominiai ir fiziologiniai ypatumai bei negebėjimas bendradarbiauti tyrimo metu. Taigi dauguma instrumentinių tyrimų, sukurtų suaugusiems pacientams, vaikams negali būti kokybiškai atlikti arba turi būti adaptuojami. Dažniausiai vaikų pulmonologijoje taikomi neinvaziniai instrumentinės diagnostikos metodai: kvėpavimo funkcijos tyrimai ir bronchoskopija. Invazinius tyrimus (biopsiją, torakoskopines procedūras) dėl sudėtingesnės atlikimo mažiems vaikams technikos, komplikacijų galimybės bei etinių aspektų stengiamasi pakeisti saugesniais metodais. Straipsnyje pateikiama šių tyrimų apžvalga, indikacijos, kontraindikacijos bei atlikimo galimybės ir apribojimai kūdikiams ir mažiems vaikams.

ĮVADAS

Kvėpavimo organų ligomis vaikai serga ir dėl jų yra konsultuojami gydytojų bei gydomi stacionare dažniausiai. Diagnozuojant ūminę ir lėtinę kvėpavimo sistemos patologiją, labai svarbu kruopščiai surinkti anamnezę bei atlikti fizinį paciento ištyrimą. Vis dėlto dažnai prireikia papildomų laboratorinių, radiologinių bei instrumentinių tyrimų. Vaikų laboratoriniai ir radiologiniai tyrimai atlikimo galimybėmis nenusileidžia suaugusiems atliekamiems tyrimams, bet instrumentinius tyrimus apsunkina mažųjų pacientų amžius, kvėpavimo sistemos ypatumai bei vaikų negebėjimas bendradarbiauti tyrimo metu. Taigi dauguma instrumentinių tyrimų, sukurtų suaugusiems pacientams, vaikams negali būti kokybiškai atlikti arba turi būti adaptuojami. Straipsnyje aptariami dažniausiai vaikų pulmonologijoje naudojami instrumentinės diagnostikos metodai: neinvaziniai (kvėpavimo funkcijos, bronchologiniai) bei invaziniai (biopsiniai bei torakoskopiniai) tyrimai. Pateikiamos jų indikacijos bei kontraindikacijos, apribojimai taikant juos kūdikiams ir mažiems vaikams.

VAIKŲ KVĖPAVIMO FUNKCIJOS IŠTYRIMO GALIMYBĖS

Kvėpavimo funkcijos tyrimas labai svarbus visų amžiaus grupių vaikams, kuriems įtariama ar diagnozuota kvėpavimo sistemos patologija. Tyrimai leidžia įvertinti normalią plaučių funkciją, plaučių augimą, diagnozuoti kvėpavimo

organų ligas bei stebėti natūralią lėtinių ligų (bronchopulmoninės displazijos, astmos, cistinės fibrozės, kitų pūlinių ar intersticinių plaučių ligų) eigą ir gydymo efektyvumą. Kvėpavimo funkcijos tyrimais galima nustatyti obstrukcijos vietą ir tipą (centrinę ar smulkiųjų kvėpavimo takų, nekintama ar grįžtama, intratorakalinė ar ekstratorakalinė), pažeidimo laipsnį, gydymo įtaką (bronchus plečiančių vaistų, gliukokortikoidų, diuretikų poveikį). Taip pat galima įvertinti aplinkos poveikį (pvz., tabako dūmų) kvėpavimo takams bei jų reaktyvumą [1, 30].

Įvairių kvėpavimo funkcijos tyrimų kokybė ir atlikimo sėkmė labai priklauso nuo vaiko amžiaus. Daugelio autorių duomenimis, vaikai nuo 6 metų amžiaus geba dalyvauti tyrime panašiai kaip suaugusieji [4]. Standartiniai tyrimai gali būti atliekami ir penkiamečiams, tačiau dažnai nekokybiškus tyrimus sunku teisingai interpretuoti [5]. Jaunesnių vaikų ir kūdikių tyrimai nėra rutininiai ir dažnai atliekami sukėlus sedaciją [6]. Tačiau Amerikos krūtinės draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) ir Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) nuostatuose teigiama, kad tyrimo metu slopinti ikimokyklinio amžiaus vaikus nepriimtina dėl etinių aspektų [7, 8].

Tiek kūdikių, tiek vaikų kvėpavimo funkcijos tyrimų rezultatams įtakos turi ir amžiaus nulemti krūtinės ląstos pokyčiai bei fiziologija, taip pat lytis, kūno dydis bei etiniai dalykai. Be to, duomenys dažnai būna skirtingi naudojant skirtingą įrangą, atliekant tyrimus skirtinguose tyrimų centruose bei naudojant skirtingus vaikų normų

žinytus [9, 10]. Pastaroji problema išspręsta prieš porą metų, kai Europos respiratologų draugijos iniciatyvinė grupė (angl. *ERS Global Lung Function Initiative*) paskelbė visuotines vyresnių nei 3 metų vaikų pagrindinių spirometrijos rodiklių (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , $FEV_{0,75}$, $FEV_{0,75}/FVC$, FEF_{75} ir FEF_{25-75}) normas [10]. Kiti rodikliai vertinami pagal senesnius žinytus [11, 12].

Kūdikiai ir maži vaikai nebendradarbiauja su tyrėjais, todėl atlikti kvėpavimo funkcijos tyrimus be tam tikros intervencijos sunku, o gauti kokybiškus rezultatus labai sudėtinga [2]. Sunkumų kyla ne vien dėl vaiko negebėjimo atlikti užduotį, bet ir dėl ilgo tyrimo laiko bei nepatrauklios tyrimo technikos. Todėl aprašoma nemažai tyrimo atlikimo technikų, modifikuotų specialiai tam tikrai vaikų amžiaus grupei. Dauguma jų atliekami vaikui būdraujant arba natūraliai miegant ir spontaniškai kvėpuojant. Kartais, norint įvertinti kvėpavimo funkciją forsuoto iškvėpimo metu, naudojama išorinio krūtinės ląstos ir pilvo suspaudimo technika, nes maži vaikai nesugeba atlikti gilaus staigaus iškvėpimo veiksmo. Taikant tokias metodikas, būtina užtikrinti vaiko saugumą, todėl vaiką reikia nuolat stebėti ir neapsieinama be sedacijos. Dar tyrimo metu rekomenduojama vertinti kraujo įsotinimą deguonimi (pulsoksimetrija) [13]. Dėl visų minėtų priežasčių šis metodas nėra labai plačiai taikomas.

Kūdikių ir mažų vaikų kvėpavimo funkcijos tyrimų tikslai taip pat šiek tiek skiriasi nuo suaugusiųjų. Dažniausiai siekiama:

- nustatyti, identifikuoti (diagnozuoti), plaučių ligą;
- įvertinti, stebėti ligos progresavimą (stebėti ir nustatyti pažeidimo laipsnį);
- įvertinti gydymo efektyvumą (stebėti ir optimizuoti).

Mažų vaikų kvėpavimo funkcijos tyrimai atliekami ir moksliniais tikslais, diegiant naujas tyrimo metodikas ir analizuojant rezultatus. Tai gali lemti ankstyvesnę diagnostiką ir anksčiau pradėti gydymą. Tokios naujos technikos padeda geriau suprasti kūdikių ir mažų vaikų kvėpavimo organų pažeidimo patogenezę. Pavyzdžiui, elektrinio impedanso tomografija (EIT) suteikė žinių apie kūdikių ir vaikų ventilacijos nehomogeniškumą [14, 15, 16, 17].

Dėl vaikų tyrimo specifikos kiekvienas tyrimas turi būti išaiškintas vaikui suprantamu būdu. Tam pasitelkiama vaizdinė interaktyvioji kompiuterinė animacija, ypač tinkama ikimokyklinio amžiaus vaikams [18, 19].

Mažų vaikų tyrimams reikalinga ir mažesnė įranga: vaikiški kandikliai, kaukės. Kadangi kūdikiai ir maži vaikai kvėpuoja išimtinai pro nosį, tyrimų rezultatams įtakos turi didelis viršutinių kvėpavimo takų pasipriešinimas (angl. *Raw*) [2]. Todėl tyrimai negali būti atliekami vaikui sergant viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

Visose vaikų amžiaus grupėse kvėpavimo funkcijos tyrimai dažniausiai taikomi obstrukcinėms plaučių ligoms diagnozuoti ir stebėti. Restrikinėmis plaučių ligomis vaikai serga daug rečiau nei suaugusieji. Svarbiausia nustatyti kvėpavimo takų pasipriešinimą ir maksimalius oro srautus. Kiti rodikliai – statiniai plaučių tūriai ar dujų difuzijos pokyčiai, rodantys restrikcinius plaučių pokyčius, – tiriami rečiau. Kadangi kvėpavimo takų uždegimas labai svarbus plaučių ligų patogenezėje, vis dažniau tiriama metabolinė plaučių funkcija – matuo-

1 lentelė. Vaikų kvėpavimo funkcijos tyrimo metodų panaudojimo galimybės [2]

Klinikinė problema, raiška	Tyrimo metodas
Oro spūstai	Viso kūno pletizmografija, dujų išplovimo technikos, RIP*
Kvėpavimo takų obstrukcija ir atsakas į mėginius	Spirometrija, viso kūno pletizmografija, kvėpavimo takų okliuzijos technikos (SOT, MOT)*, FOT, IOS*
Apnėjų nustatymas	RIP, EIT*
Uždegimo, gydymo efektyvumo vertinimas	Iškvėpto NO*; iškvėpto oro kondensato tyrimai
Obstrukcijos lokalizacija	FOT*, IOS*, EIT*, spirometrija, viso kūno pletizmografija
Pleuros pažeidimai	EIT*, viso kūno pletizmografija
Plaučių dujų apykaita	DLCO*
Kvėpavimo raumenų darbas	$P_{0,1}$, P_{imax} tyrimai
Restrikcija	Viso kūno pletizmografija, DLCO
Obstrukcijos grįžtamumas, vaistų efektyvumas	Spirometrija, viso kūno pletizmografija, kvėpavimo takų okliuzijos technikos (SOT, MOT), FOT, IOS, EIT*
Susirgimo sunkumo (pažeidimo laipsnio) nustatymas, intervencijos rizikos įvertinimas	Spirometrija, viso kūno pletizmografija, iškvėptas NO*
Kvėpavimo darbo įvertinimas (nesinchroniškas krūtinės ir pilvo darbas)	RIP*
Ventiliacijos nehomogeniškumas	Inertinių dujų išplovimo technikos, EIT*
Ventiliacijos ir perfuzijos sutrikimai	DLCO, EIT*

* RIP (angl. *respiratory inductive pletizmography*) – kvėpavimo indukuojama pletizmografija; SOT (angl. *single occlusion technique*) – vieno iškvėpimo uždarymo technika; MOT (angl. *multiple occlusion technique*) – ramaus kvėpavimo uždarymo technika; FOT (angl. *forced oscillation technique*) – priverstinių virpesių metodas; EIT (angl. *electrical impedance tomography*) – elektrinio impedanso tomografija; DLCO (angl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) – dujų difuzija plaučiuose tiriant anglies monoksidu (CO); NO – azoto monoksidas; $P_{0,1}$ – ramiai kvėpuojant, slėgis kvėpavimo takuose jiems atsidarius 0,1 sek. po okliuzijos (uždarymo); P_{imax} (angl. *maximal inspiratory mouth pressure*) – maksimalus slėgis burnoje įkvėpimo metu.

jamas iškvėpto azoto monoksido (NO) kiekis ar tiriamas iškvėpto oro kondensatas.

Visų tyrimų, atliekamų kūdikiams ir mažiems vaikams, kokybė labai priklauso nuo personalo patirties ir kvalifikacijos. Tik patyrę tyrėjai pasiekia gerą tyrimo kokybę ir atkarojamumą. Vaikai turi būti apmokyti ir motyvuoti, tačiau labai lengvai išsiblaško ar susinervina. Tik patyręs personalas, dirbantis su vaikais, sugeba išvengti tokių situacijų ar jas įveikti.

Dažniausi vaikų kvėpavimo funkcijos tyrimo metodai ir jų suteikiama informacija matyti 1 lentelėje.

Spirometrija yra bazinis kvėpavimo funkcijos tyrimo metodas, ypač mokyklinio amžiaus vaikams [3]. Kūdikiams ir mažiems vaikams spirometrija gali būti atliekama ramiai kvėpuojant, geriausiai natūralaus miego metu [22]. Tuomet kvėpavimo funkcijai įvertinti naudojami papildomi rodikliai, pvz.: srauto–tūrio kilpų formos bei maksimalaus ramaus iškvėpimo srauto ir iškvėpimo laiko santykis, kurio pokyčiai būdingi kūdikių obstrukcinėms plaučių ligoms [20].

Norint įvertinti mažų vaikų kvėpavimo funkciją staigaus iškvėpimo metu, tenka naudoti jau minėtą staigaus

krūtinės suspaudimo techniką – staigiai prisipučiančią liemenę. ERS ir ATS yra paskelbę keletą straipsnių, kuriuose pateiktos šio metodo atlikimo ir rezultatų vertinimo rekomendacijos [23, 24].

Spirometrija geriausiai atspindi pokyčius centriniuose kvėpavimo takuose, tuo tarpu pokyčiai periferijoje pastebimi prasčiau. Todėl periferinių kvėpavimo takų obstrukcijos sunkumas gali būti įvertintas nepakankamai. Tokiu atveju efektyviai pagelbėti gali bronchų reaktivumo tyrimai. Tačiau restrikcines ligas pagal spirometrijos duomenis galima tik įtarti. Tiek restrikciniams pokyčiams, tiek ir mišriems ventilacijos sutrikimams nustatyti naudojami kiti diagnostikos metodai.

Viso kūno pletizmografinis tyrimas yra auksinis standartas kvėpavimo takų pasipriešinimui ir plaučių talpoms nustatyti, nes matuoja visus statinius ir dinامينius rodiklius, įskaitant liekamąjį tūrį (RV), FRC (funkcinę liekamąją talpą) ir gyvybinę plaučių talpą (TLC). Tačiau šis tyrimas specialistų atliekamas tik dideliuose centruose, nes yra brangus. Vaikai dažnai bijo sėdėti stiklinėje pletizmografo kabinoje, nors tyrimo laikas tik truputį ilgesnis nei spirometrijos. Maži kūdikiai gali būti tiriami jiems specialiai sukurtu kūdikių kūno pletizmografu (angl. *baby body pletysmograph*), tačiau dažniausiai šis metodas naudojamas mokslinių tyrimų tikslais. Lietuvoje viso kūno pletizmografinis tyrimas atliekamas suaugusiesiems, o vaikų pulmonologijos centrai šios įrangos neturi. Todėl nėra patirties, kaip atlikti šiuos tyrimus ir vertinti duomenis.

Kvėpavimo indukuojama pletizmografija (RIP) – prie šio tyrimo vaikui prisidėti tereikia minimaliai, jis atliekamas be kaukės, kuri gąsdina mažus vaikus. Tačiau tai naujas, rutiniškai nenaudojamas tyrimas, kuris Lietuvoje vaikams neatliekamas.

Kvėpavimo takų uždarymo (okliuzijos) technikos plačiai naudojamos vaikų pulmonologijoje. Trumpalaikis kvėpavimo takų uždarymas skirtingose kvėpavimo ciklo fazėse suteikia informacijos apie pasyvios kvėpavimo sistemos mechaniką: kvėpavimo takų pasipriešinimą ir atsaką (angl. *compliance*). Vieno ramaus kvėpavimo ciklo metu įkvėpimo pabaigoje atliekamas kvėpavimo takų uždarymo tyrimas vadinamas SOT (angl. *single*

occlusion technique), o įvairiuose iškvėpimo taškuose atliekamas tyrimas – MOT (angl. *multiple occlusion technique*). Šiuos tyrimus lengva atlikti, aparatai nedideli bei paprasti, tačiau nėra standartizuoti, todėl rutiniškai nenaudojami.

Kvėpavimo raumenų funkcijai įvertinti naudojamas maksimalaus slėgio burnoje įkvėpimo metu tyrimas (angl. *maximal inspiratory mouth pressure, P_{imax}*) turi būti atliekamas vaikui bendradarbiaujant, todėl galimas tik mokyklinio amžiaus vaikams. Tai labai svarbus tyrimas, sergant nervų-raumenų ligomis. Daug žadantis naujas metodas, kurio metu, mažiems vaikams ramiai kvėpuojant, tiriamas slėgis kvėpavimo takuose P_{0,1}, jiems atsidarius 0,1 sek. po okliuzijos (uždarymo) kol kas naudojamas tik mokslinių tyrimų tikslais.

Priverstinių virpesių metodas (angl. *forced oscillation technique, FOT*) ir impulsinė oscilometrija (angl. *impulse oscillometry, IOS*) leidžia įvertinti kvėpavimo sistemos mechanines savybes, matuojant kvėpavimo takų atsaką į išorinius skirtingų dažnių ir slėgių virpesius. Lietuvoje mažų vaikų kvėpavimo takų pasipriešinimui įvertinti naudojami IOS ir pertraukiamasis Rint metodas (angl. *interrupted resistance*). Tai neinvaziniai tyrimai, kuriuos galima atlikti bet kurio amžiaus vaikui, sutinkančiam ramiai kvėpuoti apžiojus kandiklį. Deja, mažiems vaikams būdingas didelis viršutinių kvėpavimo takų pasipriešinimas daro nepageidaujamą įtaką tyrimo rezultatams. Vis dėlto šie metodai padeda ankstyvame amžiuje atskirti astma sergantį vaiką nuo sveiko bei įvertinti bronchų išplėtimo mėginio efektyvumą.

Plaučių talpoms (dažniausiai FRC) įvertinti vaikams taikomas palyginti nesudėtingas **helio praskiedimo metodas** [25, 26]. Tai lengvai atliekamas tyrimas vaikui ramiai kvėpuojant. Tačiau išmatuojamas tik ventiliacijoje dalyvaujantis tūris, oro spąstų šiuo metodu nustatyti negalima.

Inertinių dujų (helio, sieros heksafluorido ar azoto) iškvėpavimo metodas leidžia įvertinti ventilacijos nehomogeniškumą ir nustatyti FRC [27]. Metodas tinkamas nustatyti ventilacijos sutrikimams esant smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimams, kurių negalima nustatyti spirometrija ar

viso kūno pletizmografija [27]. Dar viena labai svarbi tyrimo panaudojimo sritis – ankstyva plaučių ligų diagnostika vaikams esant minimaliems klinikiniais simptomams. Tyrimas gali būti atliekamas bet kurio amžiaus vaikams, yra nesudėtingas, nereikalingas aktyvaus paciento bendradarbiavimo. Dažniausiai naudojamas cistine fibroze sergantiems pacientams. Inertinių dujų iškvėpavimo metodu galima nustatyti plaučių audinio ankstyvus funkcinis pakitimus ir net naudoti kaip alternatyvą kompiuterinei tomografijai norint išvengti apšvitos, bet įvertinti ligos dinamiką. LSMU MA Vaikų ligų klinikoje šiems tikslams naudojamas azoto (N₂) iškvėpavimo mėginys.

Alternatyvus metodas panašioms pažeidimams nustatyti yra **elektrinio impedanso tomografija (EIT)**, tačiau šis naujas tyrimas kol kas rutiniškai neatliekamas.

Azoto monoksido (NO) frakcijos iškvėptame ore tyrimas naudojamas kaip kvėpavimo takų uždegimo žymuo [28]. Nors metodas dažniausiai taikomas astma sergantiems pacientams, iš tiesų NO nėra specifinis kokios nors vienos kvėpavimo takų uždegimo ligos žymuo ir patenka į iškvėptą orą tiek iš viršutinių, tiek iš apatinių kvėpavimo takų. NO kiekis labai jautrus gydymui gliukokortikoidais, todėl patogus astmos eigai stebėti. Atskirai iš nosies iškvėpto NO kiekio sumažėjimas nustatomas sergant pirmine cilijų diskinezija ir cistine fibroze [29].

Kadangi NO matuojamas vieno iškvėpimo metu, mažiems vaikams dažnai nepavyksta pastoviu greičiu iškvėpti orą bent 4 sekundes, o oro srauto kitimas gali turėti įtakos rezultatams. Mokyklinio amžiaus vaikams tyrimas lengvai ir greitai atliekamas.

Iškvėpto oro kondensato tyrimai vaikams Lietuvoje neatliekami, tačiau iškvėpto oro garuose esančios dalelės gali suteikti įdomios informacijos apie oksidacinį stresą ar kvėpavimo takų uždegimą sergant astma, cistine fibroze ar kitomis kvėpavimo takų uždegimo ligomis [31]. Tyrimas lengvai atliekamas, bet dėl ilgesnės trukmės (ramiai kvėpuoti reikia 10 min.) mažiems vaikams sunkiau pritaikomas. Kūdikiams gali būti atliktas tik su specialia veido kauke, nes jie kvėpuoja tik pro nosį.

Dujų difuzijos tyrimai atliekami įvairaus amžiaus vaikams O_2 ir CO_2 pernašos per alveolės–kapiliario membraną efektyvumui nustatyti. Mokyklinio amžiaus vaikams taikomas populiariausias vieno įkvėpimo metodas tiriant anglies monoksido difuziją iš alveolinio oro į plaučių kapiliarinę kraują (DL_{CO}). Mažesniems vaikams dujų difuziją galima įvertinti jiems ramiai kvėpuojant 10 sek., tačiau pastarasis metodas nėra ideali alternatyva dėl ilgos trukmės. Tyrimo atlikimą gali apsunkinti ir krūtinės ląstos deformacijos, o rezultatams įtakos turi vaikams dažniau pasitaikančios mažakraujystė, širdies ydos.

Dalis kvėpavimo funkcijos tyrimų, kaip antai spirometrija ar viso kūno pletizmografija, stiprios ekonomikos šalyse vaikams atliekami kasdienėje praktikoje ir vadinami aushiniu standartu. Kiti metodai – IOS, srauto pertraukimo technikos ar dujų iškvėpavimo metodai ramiai kvėpuojant – dar tik ateina į kasdienę praktiką ir gali suteikti papildomos informacijos apie mažų vaikų kvėpavimo funkciją. Tuo tarpu tokie nauji metodai kaip EIT ar kvėpavimo raumenų funkcijos tyrimai naudojant $P_{0,1}$ kol kas atliekami tik keliuose centruose moksliniams tyrimams.

Kūdikų ir mažų vaikų kvėpavimo funkcijos tyrimų pažanga pastaraisiais metais labai sparti, dauguma metodų dabar standartizuojami, rengiami jų naudojimo susitarimai ir metodinės rekomendacijos. Visi šie tyrimai diegiami siekiant kuo anksčiau atskirti kvėpavimo ligų fenotipus ir pagerinti jų gydymą bei baigtis.

ENDOSKOPIJA LANKSČIUOJU BRONCHOSKOPU VAIKŲ PULMONOLOGIJOJE

Fibrooptinė bronchoskopija (FBS) lanksčiuoju bronchoskopu jau daugiau nei 20 metų plačiai naudojama pediatrijoje, įskaitant vaikų ir naujagimių intensyviosios terapijos skyrius. Ji apima vaikų nosies, ryklės, gerklų ir tracheo-bronchinio medžio apžiūrą ir turi daugybę indikacijų. Plačiai naudojamos *ERS Task Force* vaikų fibrooptinės bronchoskopijos metodinės rekomendacijos, parengtos 2003 metais [32].

Yra keletas svarbių skirtumų atliekant FBS vaikams ir suaugusiesiems. Pirmiausia dėl anatominų ypatumų. Skirtingo amžiaus vaikų kvėpavimo takų spindis skiriasi: pvz.: kūdikio trachėjos skersmuo yra apie 5 mm, o 8 m. vaiko – 10 mm (suaugusiojo – 22 mm). Į tai turi būti atsižvelgiama parenkant lanksčiojo bronchoskopo dydį konkrečiam pacientui.

Naujausi labai mažo skersmens lankstieji bronchoskopai (išorinis skersmuo – 2,7 mm, turi 1,2 mm išsiurbimo kanalą) tinkami labai mažo svorio neišnešiotiems naujagimiams. Modernūs anestezijos metodai taip pat palengvina labai mažų ir labai sunkios būklės kūdikių ištyrimą.

Įvairaus amžiaus kūdikių ir vaikų endobronchinis vaizdas skiriasi, t. y. kas normalu kūdikiui, 5 m. vaikui gali būti patologija ir atvirkščiai. Pavyzdžiui, naujagimio bronchų vaizdas panašus į suaugusiojo: gleivinė minkšta, matomos kremzlės, o trachėjos bifurkacija yra smaila. 6 mėn. kūdikio bronchų vaizdas jau visai kitoks: gleivinė stora, kremzles įžiūrėti sunkiau, bifurkacija buka.

2 lentelė. Fibrobronchoskopijos indikacijos vaikams

Kvėpavimo takų obstrukcija

- stridoras / triukšmingas kvėpavimas
- nuolatinis / pasikartojantis švokštimas

Radiologiniai pakitimai

- atelektazė
- pasikartojantys / nuolatiniai konsolidacijos plotai
- atipiniai / neaiškios kilmės infiltratai
- lokali hiperinfliacija

Lėtinis kosulys

- įtariamas springimas, svetimkūnis kvėpavimo takuose
- kraujavimas iš kvėpavimo takų
- papildomų jungčių su kitomis organų sistemomis įvertinimas

Gydomoji bronchoskopija

- kvėpavimo takų praeinamumo atkūrimas
- gleivių kamščiai ar krešuliai
- alveolių ligos (alveolinė proteinozė, lipidinė pneumonija)

Specialiosios procedūros

- bronchų ir alveolių nuoplovų tyrimas
- bronchų gleivinės nuobūžių paėmimas ar biopsija
- endobronchinių pažeidimų biopsija
- transbronchinė biopsija
- vaistų instiliacijos
- endoskopinė intubacija

Vaikams būdinga kitokia kvėpavimo sistemos patologija nei suaugusiesiems: įgimtos kvėpavimo organų anomalijos, stenozė, obstrukcinis bronchitas, kvėpavimo takų svetimkūniai, o navikai pediatrijos bronchologų praktikoje yra reta patologija. Kai kurios ligos būdingos ir vaikams, ir suaugusiesiems: astma, bronhektazės, tuberkuliozė, tačiau jų klinikinė raiška skiriasi.

Vaikų FBS indikacijos taip pat skiriasi nuo suaugusiųjų. Bet kurio amžiaus vaikams FBS atliekama, kai nauda pranoksta riziką, ir tyrimas yra geriausias informacijai gauti. Sprendimas atlikti FBS vaikui visuomet grindžiamas individualia vaiko anamneze, fizinio tyrimo duomenimis bei anksčiau atliktų tyrimų rezultatais. FBS kontraindikacijos yra endobronchinio svetimkūnio šalinimas (naudojamas standusis bronchoskopas), masyvaus kraujavimo stabdymas ir ūminio epiglotito diagnostika. Tačiau vienintelė absoliučia kontraindikacija įvardijama procedūra, nesuteikianti jokios informacijos. FBS indikacijų yra labai daug ir jos priklauso nuo vaiko amžiaus. Indikacijos atlikti FBS vaikams pateiktos 2 lentelėje [32, 33]. Tyrimų duomenimis, dažniausia FBS indikacija vaikams – viršutinių ar apatinių (ar abiejų) kvėpavimo takų obstrukcija [32].

Neonatologijoje FBS taikymo dažnumas auga kartu su labai mažo svorio naujagimių išgyvenamumo rodikliais, nes kyla poreikis įvertinti kvėpavimo takus naujagimiams, kuriems buvo taikyta ilgalaikė mechaninė ventiliacija ir deguonies terapija. Naujos technologijos – 2,2 mm išorinio skersmens lankstusis bronchoskopas – leidžia atlikti tiek diagnostines, tiek gydomąsias procedūras: įvertinti kvėpavimo takų anatomiją, praeinamumą, išsiurbti gleives, atlikti vaistų instiliacijas. Paryžiaus kūdikių ligoninės *Hospital des Enfants Malades* duomenimis, 1982–1992 m. atlikta 201 FBS, o jos dažniausios indikacijos naujagimiams ir kūdikiams buvo ilgai

išliekančios atelektazės (n = 77, 38 proc.), neaiškūs cianozės epizodai (n = 23, 11 proc.), nepaaiškinamas kvėpavimo sutrikimas (n = 20, 10 proc.) ir stridoras (n = 14, 7 proc.) [32].

Tobulėjanti technika atveria naujas FBS galimybes, o vaizdo aparatūra įgalina tyrimą dokumentuoti bei palengvina procedūros mokymąsi.

SPECIALIOSIOS IR INTERVENČINĖS PROCEDŪROS

Diagnostinė bronchoskopijos vertė padidėja, jei kartu atliekamos papildomos procedūros: bronchų ir alveolių nuoplovų tyrimas ar bronchų gleivinės biopsija. Nors kai kurias procedūras naudojant lankščiojo bronchoskopo darbinį kanalą galima atlikti net mažiems kūdikiams, vis dėlto intervencines procedūras geriau atlikti standžiuoju bronchoskopu. Lankstusis bronchoskopas naudojamas, pvz., įšvirkšti kontrastinei medžiagai į darbinį FBS kanalą bronchografijai atlikti.

Endobronchinės biopsijos saugios diagnozuojant tuberkuliozę ar kitus infekcines ir granulomines ligas. Dar šis metodas tinkamas paimti virpamojo epitelio mėginiui diagnozuojant pirminę cilių diskineziją, tačiau Lietuvoje nėra galimybės atlikti elektroninės mikroskopijos tokio mėginio tyrimui. Moksliniais tikslais atliekamos bronchų gleivinės biopsijos bronchų uždegimui įvertinti sergant astma ar cistine fibroze [36, 37]. Mūsų šalyje vaikams tokie tyrimai neatliekami tiek dėl etiinių, tiek ir dėl ekonominių aspektų.

Transbronchinės biopsijos (TBB) metu paimamas periferinio plaučio audinio mėginys histopatologiniams ir mikrobiologiniams tyrimams. Technika plačiausiai naudojama transplantuotiems pacientams ir yra auksinis standartas diagnozuoti ūmines transplantuoto plaučio atmetimo reakcijas bei oportunistines infekcijas [32]. Jo nauda nustatant smulkiųjų kvėpavimo takų patologiją (obliteracinę ir kitos kilmės bronchiolitą, intersticines plaučių ligas) vertinama prieštarinčiai dėl mažo informatyvumo (sunku paimti periferinį plaučio audinį) bei komplikacijų rizikos [38]. Šiuo atveju galima rinktis informatyvesnę procedūrą – transtorakalinę adatinę biopsiją. Tačiau smulkiųjų kvėpavimo takų

pažeidimų histologiniai pokyčiai dažnai būna nespecifiniai, todėl vaikams paprastai rekomenduojamas alternatyvus sprendimas – kompiuterinis tomografinis tyrimas, kurio saugumo ir informatyvumo santykis nepalyginamai geresnis [34].

Tiek bronchų ir alveolių nuoplovų tyrimas, tiek endobronchinės, transbronchinės biopsijos (TBB) stiprios ekonomikos šalyse gali būti atliekamos ir neišnešiotiems naujagimiams. Tačiau dėl mažo amžiaus bei galimų komplikacijų TBB stengiamasi taikyti kuo rečiau. Dažniausia TBB komplikacija – pneumotoraksas (3 proc.), o bronchų ir alveolių nuoplovų tyrimą gali lydėti nedidelės hemoragijos ir praeinantys kvėpavimo sutrikimai. Transtorakalinės biopsijos iki 15 proc. gali komplikuo­ti pneumotoraksu, tuo tarpu kraujavimas pasitaiko tik 1 proc. atvejų [32].

Kadangi bronchoskopija ir jos metu atliekami intervenciniai tyrimai yra sudėtingos procedūros, atliekamos sukėlus bendrąją neįautrą, visada atsižvelgtina ir į etinius dalykus. Todėl visuose sutarimuose pabrėžiamas privalomas pacientų ar jų globėjų rašytinis sutikimas. Kita vertus, tai riboja mokslinius tyrimus ir gautų duomenų kiekį.

Kelis pastaruosiu dešimtmečių vaikų pulmonologijoje diagnostikos ir gydymo tikslais atliekama **torakoskopija**. Torakoskopines operacijas atlieka ir LSMU vaikų chirurgai. Vis dėlto šis metodas dažniau naudojamas ne diagnostikos, o gydymo tikslais. JAV autorių duomenimis, torakoskopinės procedūros vaikams dažniausiai taikytos atliekant dekortikacijas ir fibrino sąaugų pašalinimą sergant pleuros empiema (34 proc.), taip pat plaučio rezekciją (16 proc.), o plaučių audinio biopsijos įtariant difuzinius parenchimos pažeidimus torakoskopijos metu atliktos tik 6,5 proc. atvejų [35].

Daugumai vaikų, sergančių kvėpavimo sistemos ligomis, nereikia sudėtingų tyrimų, tačiau kai kada jie turi didžiulę diagnostinę vertę. Instrumentiniai kūdikių ir mažų vaikų tyrimo metodai vaikų pulmonologijoje jau įsitvirtino ir vis plačiau taikomi kasdienėje praktikoje. Nauja, mažiems vaikams pritaikyta technika sukuria sąlygas kuo anksčiau diagnozuoti kvėpavimo sistemos patologiją ir anksčiau skirti efektyvesnį gydymą.

THE POSSIBILITIES OF INSTRUMENTAL TESTING IN PAEDIATRIC PULMONOLOGY

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES,
CLINIC OF CHILDREN DISEASES

Keywords: children, pulmonary diseases, diagnostics, lung function testing, spirometry, bronchoscopy, lung biopsy, thoracoscopy.

Summary. Instrumental tests are widely used in adult pulmonology, however, testing of children is often limited by the patients' young age, anatomical and physiological peculiarities of the respiratory system and by the inability to cooperate during the testing. Therefore, the majority of instrumental diagnostic equipment developed for adults cannot be fully utilized for children and should be adapted. The most commonly used non-invasive methods of instrumental diagnostics in pediatric pulmonology – pulmonary function tests and bronchoscopy. It is usually attempted to change to safer methods for performing invasive tests (biopsy, thoracoscopic procedures) on young children due to the sophisticated techniques required, the possibility of complications and the ethical aspects.

This paper provides an overview for instrumental tests, indications of their performance, contraindications and the options of action and the limitations of infants and young children.

LITERATŪRA

1. B Vogt, C Falkenberg, N Weiler, I Frerichs. Pulmonary function testing in children and infants, *Physiological Measurement* Vol.35, 59–90, 2014.
2. American Thoracic Society and European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171 912–30, 2005.
3. Miller M R et al (ATS/ERS Task Force) Standardisation of spirometry *Eur. Respir. J.* 26 319–38, 2005.
4. Enright P L, Linn W S, Avol E L, Margolis H G, Gong H Jr and Peters J M. Quality of spirometry test performance in children and adolescents: experience in a large field study *Chest* 118, 665–71, 2000.
5. Kanengiser S and Dozor A J. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr. Pulmonol.* 18, 144–9, 1994.
6. Godfrey S, Bar-Yishay E, Avital A and Springer C. What is the role of tests of lung function in the management of infants with lung disease? *Pediatr. Pulmonol.* 36 1–9, 2003.
7. Beydon N et al (ERS Working Group on Infant and Young Children Pulmonary Function Testing). An official ATS/ERS statement: pulmonary function testing in preschool children *Am. J. Respir., Crit. Care Med.* 175 1304–45, 2007.
8. Beydon N, Mahut B, Maingot L, Guillo H, La Rocca M C, Medjahdi N, Koskas M, Boule M and Delclaux C Baseline and post-bronchodilator interrupter resistance and spirometry in asthmatic children *Pediatr. Pulmonol.* 47 987–93, 2012.
9. Kirkby J, Bonner R, Lum S, Bates P, Morgan V, Strunk R C, Kirkham F, Sonnappa S and Stocks J. Interpretation of pediatric lung function: impact of ethnicity *Pediatr. Pulmonol.* 48 20–26, 2013.
10. Quanjer P H et al (ERS Global Lung Function Initiative). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function equations *Eur. Respir. J.* 40 1324–43, 2012.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 38) redakcijoje.

Šiuolaikinės plaučių vėžio taikinių terapijos galimybės

Virginija Kalinauskaitė, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, taikinių terapija, individualizuotas gydymas, tirozino kinazės inhibitoriai, monokloniniai antikūnai.

Santrauka. Onkologinės ligos – šiandienos visuomenės rykštė. Didžiosios Britanijos vėžio tyrimų fondo (angl. *Cancer Research UK*) duomenimis, 2012 metais vėžys diagnozuotas 14,1 mln. suaugusiųjų (iš jų 13 proc. plaučių vėžys), o nuo jo mirė 8,2 mln. žmonių (iš jų 19 proc. nuo plaučių vėžio). Viena labiausiai visame pasaulyje paplitusių onkologinių ligų yra plaučių vėžys, kasmet vis „gerinantis“ savo sergamumo ir mirtingumo rodiklius. Statistikos duomenimis, Lietuvoje šia liga 2008 m. sirgo apie 81 vyras ir 10 moterų iš 100 tūkst. gyventojų. Pagrindinė plaučių vėžio priežastis – rūkymas, todėl nenuostabu, kad tai viena dažniausia vyrų onkologinė liga tiek Lietuvoje, tiek pasaulyje [1, 2]. Pastaruoju metu rūkymui tampant įprastine socialine bendravimo norma, vis dažniau liga diagnozuojama ir moterims. Didėjantis plaučių vėžiu sergančių žmonių skaičius kelia nerimą dėl itin blogos ligos prognozės: 5 metų išgyvenamumas Lietuvoje tesiekia vos 9 proc., Europoje – 10 proc., pasaulyje – 15 proc. [3]. Standartinis lokaliai išplitusio ar metastazinio plaučių vėžio gydymas yra chemoterapija. Mokslininkams detaliau ištyrus vėžines ląsteles ir nustačius jų augimą skatinančius veiksnius, sukurti vaistai, tikslingai veikiantys būtent juos (taikinių terapija). Kovoiant su nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), nauji ligos patogenezės molekuliniai ir genetiniai aspektai atvėrė kelią taikinių terapijai bei individualizuotam plaučių vėžio gydymui.

PLAUČIŲ VĖŽIO ETIOPATOGENEZĖ

Tiksli plaučių, kaip ir kitų lokalizacijų vėžio, priežastis nėra žinoma, bet plaučių vėžio rizikos veiksniai gana detaliai ištyrinėti. Svarbiausi jų – rūkymas (aktyvus ir pasyvus), profesiniai veiksniai (pvz.: kontaktas su asbestu, anglies dervos produktais, arsenu), oro tarša, neprofesinės jonizuojančios spinduliuotės ekspozicijos poveikis. Plaučių vėžio išsivystymui įtakos gali turėti gretutinės plaučių ligos (pvz., obstrukcinė plaučių liga padvigubina tikimybę susirgti plaučių vėžiu), svarbus ir genetinis polinkis. Pagrindinis rizikos veiksnys, rūkymas, lemia net 95 proc. visų plaučių vėžio atvejų (kancerogenezę skatina kancerogeninės medžiagos, rūkant susikaupiančios plaučiuose). Cigarečių dūmuose yra apie 4 tūkst. cheminių medžiagų, iš jų daugiau kaip 40 žinomų kancerogenų. Ilgai veikiant šioms medžiagoms, pažeidžiama genetinė ląstelės informacija, ir ji pradeda intensyviai, nevaldomai dalytis formuodama auglį. Rizika susirgti plaučių vėžiu tiesiogiai priklauso tiek nuo surūkomų per dieną cigarečių skaičiaus, tiek nuo rūkymo trukmės. Tikimybę susirgti plaučių vėžiu beveik dvigubai padidina ir pasyvus rūkymas.

Patogeneziškai plaučių vėžys vystosi etapais. Veikiant kancerogenams, atsiranda negrįžtamų nuolat pažeidžiamų

ląstelių genetinės informacijos pokyčių, aktyvacijos metu ląstelės įgauna vis daugiau vėžinių savybių ir iš ikinavikinių tampa navikinėmis, formuojančiomis navikinį darinį ir sukeliančiomis klinikinius simptomus. Pastaruoju metu intensyviai tyrinėjami biologiniai NSLPV patogenezės žymenys: epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) aktyvinančios mutacijos, kraujagyslių endotelio veiksniai (pvz., kraujagyslių endotelio augimo veiksnys, angl. *Vascular endothelial growth factor*, VEGF), anaplazinės limfomos tirozino kinazės (angl. *Anaplastic lymphoma kinase*, ALK) ir kiti. Šie biologiniai žymenys turi bendrą bruožą – skatina nekontroliuojamą ląstelių augimą bei piktybinių navikų susidarymą ir yra naujausio plaučių vėžio gydymo – taikinių terapijos – objektas.

MOLEKULINIAI PLAUČIŲ VĖŽIO ŽYMENYS

Molekuliniai vėžio žymenys leidžia prognozuoti ligos agresyvumą, jautrumą gydymui [1]. Plaučių navikams būdingos ląstelės ciklo valdymo, augimo signalų perdavimo, apoptozės mechanizmų pažeidimas [4]. Padidėjusi EGFR ir / ar jo ligandų (EGE, TGF- α , amfiredulino) raiška susijusi su bloga naviko ląstelių diferenciacija, didesne proliferacija,

vėlesne ligos stadija, metastazių rizika ir trumpesniu išgyvenamumu [2, 4, 5, 6]. VEGF-A genas (lokusas 6p12) koduoja kraujagyslių augimo veiksnį A. Padidėjusi šio veiksnio ar jo receptoriaus raiška būdinga daugelio lokalizacijų navikams ir siejama su naviko kraujagyslių tinklo intensyvumu, naviko išvešėjimu, plitimu į limfmazgius. NSLPV aktyvinančios VEGF-A pažaidos lemia metastazavimą, trumpesnį išgyvenamumą [2]. Kartu su VEGF-A vykstančios kitų genų (TP53, RB ir BCL2) pažaidos gali sąlygoti atsparumą gydymui cisplatina [2, 7]. Molekulinių pakitimų specifiskumas sergant vėžiu lėmė naujos kartos taikinių terapijos eros pradžią. NSLPV atveju sprendžiant gydymo parinkimo klausimą, svarbiausi yra EGFR, VEGF-A, ALK žymenys.

EGFR – ląstelės paviršiaus baltymas, paprastai dalyvaujantis ląstelėms augant ir dalijantis. Nustatyta, kad EGF ir jo receptorių (EGFR [HER1; ErbB1]) atlieka esminį vaidmenį vykstant normalių ir vėžinių ląstelių augimui bei proliferacijai. EGFR aktyvinanti mutacija vėžio ląstelėje yra svarbus veiksnys, skatinantis naviko ląstelių augimą, blokuojantis apoptozę, didinantis angiogenezės faktorių gamybą ir palengvinantis metastazavimo procesą [1, 2]. Todėl kai kurios NSLPV ląstelės, turėdamos per daug EGFR, padeda navikinėms ląstelėms augti greičiau ir vėžiui progresuoti. Dažniausios EGFR mutacijos – 19 egzono delecija ir L858R [1]. EGFR aktyvinančios mutacijos dažniau nustatomos moterims, nerūkantiems ir esant adenokarcinomos histologiniam plaučių vėžio variantui. Efektyviai EGFR signalinį kelią blokuoja ir neleidžia navikinėms ląstelėms augti EGFR tirozino kinazių inhibitoriai [2, 8–10].

VEGF-A. Kraujagyslių endotelio augimo veiksnys (VEGF-A) – signalinė molekulė, skatinanti naviko kraujagyslių augimą (angiogenezę), ląstelių migraciją ir apoptozės blokavimą [2, 8–10]. Navikas augdamas formuoja kraujagysles, kad užsitikrintų sau pakankamą mitybą. Didelė VEGF-A koncentracija blogina NSLPV prognozę [2, 8]. Taikinių terapija turi blokuoti naujų kraujagyslių augimą. Anti-VEGFA mažina naviko kraujagyslių kiekį, normalizuoja išlikusias kraujagysles, blokuoja naujų kraujagyslių augimą. Sutrikus kraujagyslių formavimuisi, navikinės ląstelės, negaudamos maisto medžiagų, nustoja dalytis ir augti [11].

ALK. Apie 5 proc. NSLPV sergančių žmonių turi ALK geną su translokacijomis (aberacijomis) [2, 8, 9]. ALK genas su translokacijomis paprastai nustatomas nerūkiesiems arba „mažo rūkymo stažo“ asmenims, turintiems histologiškai nustatytą adenokarcinomos tipo NSLPV. Persitvarčius ALK genai, gaminamas nenormalus ALK baltymas, skatinantis ląsteles augti greičiau ir plisti [8].

PD-1, PD-L1. Pasaulyje nuolat vyksta tyrimai, kurių metu siekiama surasti naujų molekulinį plaučių vėžio žymenų, galinčių būti saugesnio gydymo taikinių. Pastaruoju metu intensyviai tyrinėjamas programuotos ląstelių žūties 1 (angl. *Programmed cell Death-1*, PD-1) signalinis kelias ir programuotos ląstelių žūties ligandas 1 (angl. *Programmed cell Death Ligand-1*, PD-L1) bei atitinkamai PD-1 ir PD-L1 inhibitoriai. Manoma, PD-1 signalinis kelias yra labai svarbus imuninei sistemai bandant

kontroliuoti vėžį. Blokuojant šį kelią PD-1 ir PD-L1 monokloniniais antikūnais, galima tikėtis gero NSLPV atsako į gydymą ir sėkmingai kontroliuoti ligą.

TAIKINIŲ TERAPIJOS PRINCIPAI

Taikinių terapija – tai vienas iš naujausių ir sparčiai tobulinamų pažengusio plaučių vėžio gydymo metodų, kurio tikslas – kontroliuoti arba sustabdyti vėžinių ląstelių augimą. Biologiniai vaistai sąveikauja su pakitusiu baltymu, aptinkamu tik vėžinėse ląstelėse, ir atrankiai jį blokuoja. Vėžinė ląstelė dažniausiai ne nužudoma, o tik sustabdomas jos augimas ir dauginimasis [2]. Naujos kartos vaistai labai efektyvūs, tačiau tinka tik tiems ligoniams, kurių navike nustatomas vaisto taikinytis. Taikinių terapijos raidai postūmį davė šiuolaikiniai mokslo pasiekimai, jais pagrįstos naujos technologijos. Taikinių terapijos pranašumas yra selektyvumas tam tikram taikiniui navikinėse ląstelėse, mažai nepageidaujamo poveikio reiškinių ir kartu didelis antinavikinis efektyvumas, geresnis ligonių išgyvenamumas [2, 3, 8]. Taikinių terapija esant NSLPV gali būti skiriama kaip pirmos arba antros eilės gydymas, kaip sudėtinio gydymo dalis ar viena. Šiuo metu Lietuvoje skiriami taikinių terapijos vaistai yra tirozino kinazės inhibitoriai, blokuojantys EGFR, ir monokloniniai antikūnai, blokuojantys VEGF receptorių. Augimo veiksniai, jų receptoriai turi įtakos vėžinių ląstelių proliferacijai, išgyvenamumui ir plitimui. Šių veiksmų raiška labai padidėja sergant onkologinėmis ligomis ir yra antinavikinės terapijos taikiniai. EGF hipersekrecija siejama su agresyvia ligos eiga ir prognoze [2]. Diagnozavus NSLPV ir priimant sprendimą dėl chemoterapijos ir (ar) biologinės (taikinių) terapijos gydymo, būtina įvertinti prognozinis ir predikcinis veiksnis. Remiantis Lietuvoje galiojančiomis plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis [12], nustačius aktyvinančią EGFR mutaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais. Jei aktyvinanti EGFR mutacija nustatoma jau taikant pirmos eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama ją nutraukti ir tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais. Jei aktyvinančios EGFR mutacijos nenustatoma ar tyrimas neatliktas, vienas iš galimų gydymo variantų yra monokloninio antikūno bevacizumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu.

TAIKINIŲ TERAPIJOS VAISTAI

Pagrindinės taikinių terapijos vaistų grupės – tirozino kinazės inhibitoriai ir monokloniniai antikūnai.

Tirozino kinazės – tai fermentai, kurie perkelia fosfato grupes ant tirozino liekanų; daugelio signalinių kaskadų mediatoriai. EGFR tirozino kinazės inhibitorius ląstelėse slopina EGFR fosforilinimą. EGFR raiška vyksta ant normalių ir vėžinių ląstelių paviršiaus. Tiriant neklinikiniais modeliais, EGFR fosfotirozino slopinimas sukelia ląstelių sąstingį ir (arba) žūtį. EGFR mutacijos gali sukelti sudėtinį apoptozę slopinančių ir proliferaciją skatinančių signalų perdavimo mechanizmų aktyvinimą.

Monokloninis antikūnas – tai žmogaus sukurta specifinių imuninės sistemos baltymų versija, kai baltymas, atpažinęs vadinamąjį antigeną, prie jo prisijungia. Sutrikdomas naviko angiogenezės procesas.

Erlotinibas (*Tarceva*[®]) yra tirozino kinazės inhibitorius, skiriamas pirmos eilės lokaliai išplitusiam arba metastaziniam NSLPV gydyti, kai yra nustatyta EGFR aktyvinančių mutacijų. Gali būti skiriamas vienas palaikomajam gydymui asmenims, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastaziniu NSLPV, kuriems liga stabilizavosi po keturių kursų standartinės pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu arba po bent vieno ankstesnio nesėkmingo chemoterapijos kurso [10, 13]. Stiprus erlotinibo poveikis blokuojant signalų perdavimo, kuriame dalyvauja EGFR, mechanizmus auglių, kuriuose nustatoma šių EGFR mutacijų, ląstelėse paaiškinamas stipriu erlotinibo prisijungimu prie EGFR mutavusio kinazės domeno ATF jungimosi sričių. Dėl nuoseklaus signalų perdavimo blokavimo ląstelių proliferacija sustoja, o per vidinį apoptozę skatinantį mechanizmą sukeliama ląstelės žūtis [13]. *Tarceva*[®] veiksmingumas skiriant pirmos eilės gydymui NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nustatytos EGFR aktyvinančios mutacijos, buvo įrodytas III fazės atviru klininiu atsitiktinių imčių tyrimu (ML 20650, EURLAC). Tyrime dalyvavo metastaziniu arba lokaliai išplitusiu (IIIB ir IV stadijos) NSLPV sergantis baltaodžiai pacientai, kuriems anksčiau nebuvo skirta chemoterapija ar kitoks sisteminis išplitusio vėžio gydymas ir kuriems buvo nustatytos EGFR tirozino kinazės srities mutacijos (19 egzono delecija arba 21 egzono mutacija). Pacientai atsitiktiniu būdu suskirstyti santykiu 1:1 į dvi grupes: vieni buvo gydomi 150 mg *Tarceva*[®] paros doze, kiti – iki 4 kursų chemoterapija dviem preparatais, iš kurių vienas buvo platinos darinys. Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo. *Tarceva*[®] grupėje šio laikotarpio mediana buvo 9,4 mėn., chemoterapijos grupėje – 5,2 mėn., o rizikos santykis (RS) – 0,42, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,27–0,64, $p < 0,0001$ [3]. Palaikomojo gydymo *Tarceva*[®], skiriamo NSLPV gydyti po pirmos eilės chemoterapijos, saugumas ir veiksmingumas buvo įrodytas klinikiniam atsitiktinių imčių dvigubai aklame placebo kontroliuojamame tyrimo (BO18192, SATURN). Jame dalyvavo 889 pacientai, sirgę lokaliai išplitusiu arba metastaziniu NSLPV, kuris neprogresavo po keturių kursų chemoterapijos dubletų platinos preparatų pagrindu. Atsitiktine tvarka santykiu 1:1 suskirstyti pacientai iki ligos progresavimo buvo gydomi arba geriamąja *Tarceva*[®] 150 mg doze vieną kartą per parą, arba placebo doze vieną kartą per parą. Pagrindinė vertinamoji baigtis – visų pacientų ir pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR aktyvinanti mutacija, išgyvenamumas be ligos progresavimo. Pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG buvo daugiau kaip 1 balas, ir tie, kurie sirgo reikšmingomis kepenų ar inkstų ligomis, į šį tyrimą neįtraukti. *Tarceva*[®] grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo RS, lyginant su placebo grupe, buvo 0,71 (95 proc. PI 0,62–0,82; $p < 0,0001$). *Tarceva*[®] gydytų

grupėje išgyvenamumas be ligos progresavimo vidutiniškai siekė 22,4 sav., placebo grupėje – 16,0 savaičių [8]. Pagrindinę analizę papildanti pacientų, kurių auglyje nustatyta EGFR, populiacijos ($n = 621$) duomenų analizė parodė, kad išgyvenamumo be ligos progresavimo RS buvo 0,69 (95 proc. PI 0,58–0,82; $p < 0,0001$), vidutinė trukmė *Tarceva*[®] grupėje – 22,8 sav., placebo grupėje – 16,2 sav. Pacientų, kurių liga neprogresavo iki 6 mėnesio, *Tarceva*[®] ir placebo grupėse buvo atitinkamai 27 proc. ir 16 proc. Analizuojant antrą vertinamąją baigtį, bendrąjį išgyvenamumą, nustatyta, kad RS buvo 0,81 (95 proc. PI 0,70–0,95; $p = 0,0088$). *Tarceva*[®] grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 12,0 mėn., o placebo grupėje – 11,0 mėn. [10]. Antros ir trečios eilės gydymo *Tarceva*[®] veiksmingumas ir saugumas įrodytas atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrimu (BR.21). Tirtas 731 ligonis, sergantis lokaliai išplitusiu arba metastaziniu NSLPV po nesėkmingo gydymo bent viena chemoterapijos schema. Pacientai į grupes suskirstyti atsitiktine tvarka santykiu 2:1, vieni buvo gydomi *Tarceva*[®] 150 mg, kiti – placebo kartą per parą. Pagrindinė vertinamoji baigtis – išgyvenamumas. Dvylika mėnesių išgyvenusių ligonių *Tarceva*[®] grupėje buvo 31,2 proc., o placebo – 21,5 proc. Bendrasis išgyvenamumas *Tarceva*[®] grupėje buvo 6,7 mėn. (95 proc. PI 5,5–7,8 mėn.), palyginti su 4,7 mėn. (95 proc. PI 4,1–6,3 mėnesio) placebo grupėje [10]. Palankios įtakos išgyvenamumui *Tarceva*[®] turi ir tuo atveju, kai pagal solidinių navikų atsako į gydymą kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST) nebuvo objektyvaus naviko atsako į gydymą.

Gefitinibas (*Iressa*[™]) – tirozino kinazės inhibitorius, skiriamas suaugusiųjų lokaliai išplitusiam ar metastaziniam NSLPV, turinčiam EGFR tirozino kinazę aktyvinančią mutaciją, gydyti [14, 15]. Kliniškai reikšmingo gefitinibo poveikio EGFR mutacijų neturintiems pacientams nenustatyta.

Gefitinibo, kaip pirmos eilės vaisto, efektyvumas gydant NSLPV įrodytas klinikinuose tyrimuose. Į IPASS pirmąjį III fazės klinikinį atsitiktinių imčių tyrimą atrinkti 1217 pacientai remiantis klinikiniais atrankos kriterijais, leidžiančiais numatyti EGFR tirozino kinazių veiksmingumą (azijiečiai, nerūkantys ar anksčiau rūkę minimaliai, sergantys plaučių adenokarcinoma). Tiriamieji pagal gydymą buvo suskirstyti į grupes: gefitinibo ir chemoterapijos (karboplatinos ir paklitakselio). Pacientams, gydytiems gefitinibu, buvo nustatytas reikšmingai ilgesnis vienu metų išgyvenamumas be ligos progresavimo (24,9 proc.), lyginant su gydytais chemoterapija (6,7 proc.). Ištyrus navikinį audinį, aktyvinančios EGFR geno mutacijos buvo nustatytos 59,7 proc. tiriamųjų. Grupėje pacientų, kuriems buvo nustatyta aktyvinanti EGFR geno mutacija ir skirtas gydymas gefitinibu, atsako į gydymą dažnumas buvo reikšmingai didesnis (71,2 proc.), išgyvenamumas be ligos progresavimo ilgesnis (9,5 mėn.), lyginant su pacientais, gydytais chemoterapija (atitinkamai 47,3 proc. ir 6,3 mėn.). Nesant

aktyvinančių EGFR geno mutacijų, chemoterapija buvo veiksmingesnė už gefitinibą. IPASS tyrimo metu nustatyti bendrojo išgyvenamumo rezultatai viršijo lūkesčius – prailgino ligonių gyvenimo trukmę iki 22 mėn., palyginti su 8–10 mėn. skiriant standartinę chemoterapiją. Vėlesniuose analogiškuose III fazės klinikiniuose tyrimuose nustatytas bendras atsako į gydymą gefitinibu dažnumas buvo 62,1–84,6 proc., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 8,0–10,8 mėn., gyvenimo kokybės pagerėjimas gefitinibo grupėje buvo reikšmingai didesnis nei chemoterapijos – atitinkamai 30,7–37,5 proc. ir 5,4–6,6 mėn. [3]. Bendrojo išgyvenamumo mediana siekė net 38,8 mėn. [3]. Gydymas gefitinibu šiuose III fazės klinikiniuose tyrimuose buvo gerai toleruojamas, o nepageidaujami reiškiniai reikšmingai retesni nei standartinės chemoterapijos grupėse. Kadangi dauguma iki tol klinikinių tyrimų atlikta azijiečių populiacijoje, 2013 metais pristatytas IV fazės klinikinis tyrimas IFUM (perspektyvusis atviras vienos grupės), kuriame gefitinibas, kaip pirmos eilės vaistas, buvo skiriamas baltaodžiams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastaziniu NSLPV, kurie turėjo EGFR aktyvinančią mutaciją. Į tyrimą įtraukti vyresni nei 18 metų IIIA–IV stadijos NSLPV sergantys ligoniai, kuriems nustatytos aktyvinančios EGFR geno mutacijos esant gerai funkcinėi būklei (0–2 balai pagal ECOG). Geriamasis gefitinibas vartotas 250 mg doze 1 kartą per dieną kaip pirmos eilės vaistas. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – atsakas į gydymą, antrinės: ligos kontrolės dažnumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo, bendrasis išgyvenamumas, vaisto saugumas. Iš 1060 tiriamųjų aktyvinančios EGFR mutacijos buvo nustatytos 108 pacientams, o į tyrimą įtraukti 106. Vidutinis pacientų amžius – 65 metai, 70,8 proc. tiriamųjų buvo moterys, 92,5 proc. NSLPV buvo IV stadijos, 97 proc. histologiškai nustatyta adenokarcinoma. Tiriamieji buvo geros funkcinės būklės (tik 6,6 proc. 2 balai pagal ECOG), 94,4 nerūkantys arba metę rūkyti. IFUM klinikinio tyrimo duomenimis, atsakas į gydymą gefitinibu buvo net 70 proc. (95 proc. PI 61–78) – panašus kaip IPASS klinikiniame tyrimo. Antriniu gefitinibo efektyvumo vertinimo kriterijumi pasirinkta ligos kontrolė (visiškas ar dalinis atsakas į skiriamą gydymą arba ligos stabilumas ≥ 6 sav.), jos rodiklis siekė 91 proc. (95 proc. PI 84–95), apskaičiuotas vidutinis išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpis buvo 9,7 mėn., numatoma bendrojo išgyvenamumo mediana – 19 mėn. Nepageidaujamas gefitinibo poveikis reikšmingai nesiskyrė nuo nustatytų kituose klinikiniuose tyrimuose.

Afatinibas (Giotrif[®]) – tirozino kinazės inhibitorius, skiriamas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais negydytų suaugusiųjų lokaliai išplitusio ar metastazinio NSLPV, turinčio aktyvinančią EGFR mutaciją, monoterapijai. Afatinibas stipriai, selektyviai ir visam laikui blokuoja ErbB šeimą. Jis kovalentinėmis jungtimis prisijungia ir visam laikui blokuoja signalus iš visų homodimerų ir heterodimerų, suformuotų ErbB šeimos narių: EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2) ErbB3 ir ErbB4. Iiklinikinių ligos modelių su išsiregulavusiu ErbB atveju vien afatinibas

veiksmingai blokuoja ErbB receptoriaus signalinį kelią, o tai lemia naviko augimo slopinimą ar naviko regresiją. NSLPV navikai su dažnai pasitaikančiomis aktyvinančiomis (Del 19, L858R) ir keliomis rečiau pasitaikančiomis EGFR mutacijomis 18-ame (G719X) ir 21-ame (L861Q) ekzonuose yra itin jautrūs gydymui afatinibu (patvirtinta ikiklinikiniais ir klinikiniais tyrimais) [16]. Afatinibas išlaiko reikšmingą antinavikinį aktyvumą NSLPV ląstelių eilėms *in vitro* ir (ar) navikų modeliams *in vivo* (heterologiniai transplantatai arba transgeniniai modeliai), veikiamiems mutantinių EGFR izoformų, kurios yra atsparios laikino poveikio EGFR inhibitoriams erlotinibui ir gefitinibui, pvz., T790M arba T854A. Įrodyta, kad kliniškai pasireiškė poveikis ir navikams, turiniems T790M mutaciją 20-ame ekzone. Ribotas ikiklinikinis ir (ar) klinikinis poveikis buvo nustatytas ir gydant NSLPV su mutacijomis, įsiterpusiomis į 20-ą ekzoną.

LUX-Lung 3 klinikinio tyrimo (daugiacentris atviras atsitiktinių imčių) buvo vertinamas pirmaeilio gydymo *Giotrif[®]* veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu ar metastaziniu NSLPV (IIIB arba IV stadijos), turinčiu EGFR mutaciją. Pacientai į grupes buvo suskirstyti atsitiktiniu būdu (2:1). Viena grupė pacientų buvo gydoma 40 mg *Giotrif[®]* kartą per parą, kita – pemetreksedo ir cisplatinos deriniu iki 6 kursų. 65 proc. tyrimo dalyvavusių asmenų buvo moterys, pacientų amžiaus mediana – 61 metai, funkcinė būklė pagal ECOG – 0–1 balas; 26 proc. pacientų buvo baltosios rasės, 72 proc. – azijiečiai. Pagrindinė vaisto efektyvumo vertinamoji baigtis – išgyvenamumas be ligos progresavimo. Pirminės analizės metu (nepriklausoma peržiūra) *Giotrif[®]* gydytų pacientų grupėje (n = 230) išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 11,1 mėn., pemetreksedo ir cisplatinos grupėje (n = 115) – 6,9 mėn. (RS – 0,58, 95 proc. PI 0,43–0,78, p = 0,0004), bendra išgyvenamumo trukmė – atitinkamai 28,1 mėn. ir 28,2 mėn. (RS – 0,91, 95 proc. PI 0,66–1,25), p = 0,55); objektyvaus atsako dažnumas *Giotrif[®]* grupėje – 56,1 proc., pemetreksedo ir cisplatinos grupėje – 22,6 proc. (šansų santykis (ŠS) – 4,66, 95 proc. PI 2,77–7,83, p < 0,0001) [16]. Iš anksto išskirto pogrupio su dažnai pasitaikančiomis mutacijomis (Del 19, L858R), gydyto *Giotrif[®]* (n = 204) arba chemoterapija (n = 104) grupėse, išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo atitinkamai 13,6 mėn. ir 6,9 mėn. (RS – 0,47; 95 proc. PI 0,34–0,65; p < 0,0001), bendro išgyvenamumo mediana – 30,3 mėn. ir 26,2 mėn. (RS – 0,82; 95 proc. PI 0,59–1,14; p = 0,2244) [16]. Nepriklausomai nuo išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės, palengvėjo juntami simptomai, pailgėjo laikas iki jų progresavimo [16].

Giotrif[®] veiksmingumą ir saugumą patvirtina LUX-Lung 6 atviras III fazės atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame pirmaeilis gydymas afatinibu lygintas su chemoterapija cisplatina ir gemcitabinu gydant EGFR aktyvinančią mutaciją turinčius azijiečius, sergančius išplitusiu NSLPV, kuriems histologiškai nustatyta plaučių adenokarcino-

ma [17]. Pacientai atsitiktine tvarka (2:1) buvo priskirti afatinibo arba chemoterapijos (1000 mg/m² gemcitabino, 75 mg/m² cisplatinos pagal schemą iki 6 kursų) grupei. Pagal pirminę vertinamąją analizę (nepriklausoma peržiūra) išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 11,0 mėn. afatinibo ir 5,6 mėn. chemoterapijos cisplatinos ir gemcitabino grupėse (RS – 0,28, $p < 0,0001$) [17]. Patikslintų rezultatų peržiūros duomenys buvo panašūs: afatinibo grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmės mediana buvo 13,7 mėn., palyginti su 5,6 mėn. cisplatinos ir gemcitabino grupėje (ŠS – 0,26, $p < 0,0001$). Objektivus atsakas afatinibo grupėje – 66,9 proc., chemoterapijos cisplatinos ir gemcitabino – 23,0 proc. ($p < 0,0001$), ligos kontrolė – atitinkamai 92,6 proc. ir 76,2 proc. ($p < 0,0001$). Su afatinibu susiję nepageidaujami reiškiniai buvo lengvesni, retesni nei sukelti standartinės chemoterapijos [17].

Krizotinibas (Xalkori®) skirtas gydyti ALK geno translokaciją turintiems suaugusiesiems, sergantiems išplitusiu NSLPV, kurie jau buvo gydomi anksčiau. *Xalkori®* priskiriamas antinavikinių vaistinių preparatų, slopinančių baltymo kinazes, grupei. Krizotinibas yra selektyvus tirozino kinazės ALK receptorių bei jų onkogeninių variantų inhibitorius ir hepatocitų augimo faktoriaus receptoriaus (HGFR, c-Met) tirozino kinazės inhibitorius. Nustatyta, kad, priklausomai nuo koncentracijos, krizotinibas slopina ALK ir c-Metkinazės aktyvumą biologiniuose mėginiuose, fosforilinimą ir moduliuoja nuo kinazės priklausomus fenotipus ląstelių mėginiuose. Nustatyta, kad krizotinibas pasižymi stipriu selektyviu augimą slopinančiu poveikiu ir sužadina apoptozę naviko ląstelių linijose, kuriose pasireiškia ALK translokacija (įskaitant EML4-ALK ir NPM-ALK) arba ALK ar MET geno lokuso amplifikacija [18]. Krizotinibo antinavikinis veiksmingumas, įskaitant didelį citoredukcinį antinavikinį aktyvumą, buvo įrodytas pelių navikų ksenotransplantato audiniuose, kuriuose vyko ALK translokacijos baltymų raiška. Krizotinibo antinavikinis veiksmingumas priklausė nuo dozės ir buvo susijęs su farmakodinaminio ALK translokacijos baltymų (įskaitant EML4-ALK ir NPM-ALK) fosforilinimo slopinimu navikuose *in vivo*.

Išplitusio NSLPV, esant ALK translokacijai, gydymas vienu vaistiniu preparatu *Xalkori®* buvo tirtas keliuose centruose vienos grupės tyrimų (A8081001 ir A8081005 tyrimai) metu [18]. Visiems šiuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams anksčiau buvo skirtas sisteminis lokaliai išplitusio ar metastazinio NSLPV gydymas. Abiejų tyrimų pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnumas pagal RECIST. Antrinės vertinamosios baigtys: naviko atsakas, atsako trukmė, ligos kontrolė, išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendrojo išgyvenamumo trukmė. Į tyrimą A8081001 buvo įtraukti 125 pacientai. Gydymo trukmės mediana – 42 savaitės. A8081005 tyrime galėjo dalyvauti tik ALK translokaciją turintys pacientai. Analizuoti 261 paciento duomenys. Gydymo trukmės mediana buvo 25 savaitės. A8081001 tyrime objektyvaus atsako dažnumas –

60 proc., išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 9,2 mėn., A8081005 tyrime – objektyvaus atsako dažnumas – 53 proc., išgyvenamumas be ligos progresavimo – 8,5 mėn. [18].

Vertinant krizotinibo efektyvumą ir saugumą, atliktas III fazės tyrimas Profile1007 [19]. Tyrime dalyvavo 350 pacientų iš 105 centrų, esančių 21 valstybėje. Visi į tyrimą įtraukti pacientai sirgo išplitusiu NSLPV, progresavusiu po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu, ir turėjo ALK geno translokaciją. Tyrimo dalyviai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes: krizotinibo ir chemoterapijos pemetreksedu ar docetakseliu. Chemoterapijos grupės pacientams tyrimo metu nustatčius ligos progresavimą gydymas galėjo būti keičiamas į krizotinibą. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmė. Išgyvenamumas be ligos progresavimo krizotinibo grupėje buvo daugiau nei dvigubai ilgesnis (7,7 mėn.), lyginant su chemoterapijos (3 mėn.). Vertinant ligos atsaką ir gydymą, nustatyta, kad krizotinibo grupėje (65 proc.) jis buvo didesnis nei chemoterapijos (20 proc.) [19]. Bendrasis išgyvenamumas abiejose grupėse ženkliau nesiskyrė [18]. Maždaug du trečdaliai pacientų, patekusių į chemoterapijos grupę, tyrimo metu dėl NSLPV progresavimo buvo paskirti į krizotinibo grupę. Nepageidaujamų reiškinių chemoterapijos grupės pacientams nustatyta dažniau nei krizotinibo.

Bevacizumabas (Avastin®) – monokloninis antikūnas, skiriamas išplitusiam, metastaziniam arba atsinaujinusiame NSLPV gydyti kartu su chemoterapija platinos pagrindu. Bevacizumabas jungiasi prie VEGF, pagrindinio vaskulogenezės ir angiogenezės veiksnio, ir taip trukdo VEGF jungtis prie jo receptorių, esančių ant endotelio ląstelių paviršiaus. Neutralizuodamas VEGF biologinį aktyvumą, jis sukelia navikų vaskuliarizacijos regresavimą, normalizuoja likusį naviko kraujagyslių tinklą, slopina naujų naviko kraujagyslių formavimąsi ir kartu naviko augimą.

Avastin® poveikis išplitusiam, metastaziniam, atsinaujinusiame NSLPV vertintas tyrime, kuriame dalyvavo 878 pacientai. *Avastin®* ir chemoterapijos platinos pagrindu derinio veiksmingumas buvo lyginamas su chemoterapijos veiksmingumu. E4599 ir BO17704 klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamas NSLPV sergantiems pacientams pirmaeiliam gydymui papildomai prie chemoterapijos platinos pagrindu skiriamo *Avastin®* saugumas ir veiksmingumas. Palanki įtaka bendrajam išgyvenamumui įrodyta E4599 tyrimu, kuriame bevacizumabo vartota po 15 mg/kg kas 3 sav. BO17704 tyrimas parodė, kad ir 7,5 mg/kg kas 3 sav. ir 15 mg/kg kas 3 sav. bevacizumabo dozės pailgina išgyvenamumą iki ligos progresavimo ir padidina atsako dažnumą.

E4599 buvo atviras daugiacentris klinikinis atsitiktinių imčių aktyviai kontroliuojamas tyrimas, skirtas įvertinti pirmaeilio gydymo *Avastin®* veiksmingumą pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu (IIIB stadijos su piktybine eksudacija į pleuros ertmę), metastaziniu ar atsinaujinusiame NSLPV. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – išgyvena-

mumo trukmė. Tik karboplatinės ir paklitakselio grupėje bendroji išgyvenamumo mediana siekė 10,3 mėn., o karboplatinės ir paklitakselio kartu su *Avastin*[®] grupėje – 12,3 mėn. (RS – 0,80, 95 proc. PI 0,69–0,93; p = 0,003).

BO17704 III fazės atsitiktinių imčių dvigubai aklame tyrime palygintas cisplatinės ir gemcitabino bei *Avastin*[®] derinio poveikis su cisplatinės ir gemcitabino bei placebo derinio poveikiu gydant pacientus, sergančius lokaliai išplitusiu, metastaziniu ar atsinaujinusiū neplokščiųjų ląstelių NSLPV, kuriems anksčiau chemoterapija netaikyta. Vienas iš tyrimo tikslų – įvertinti bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be NSLPV progresavimo trukmę. Cisplatinės ir gemcitabino bei placebo derinio grupėje bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 13,1 mėn., o cisplatinės ir gemcitabino bei *Avastin*[®] po 7,5 mg/kg kas 3 sav. grupėje – 13,6 mėn., cisplatinės ir gemcitabino bei *Avastin*[®] po 15 mg/kg kas 3 sav. grupėje – 13,4 mėn. [11].

IŠVADOS

Taikinių terapija – tai naujas ir efektyvus NSLPV gydymo standartas, pailginantis plaučių vėžiu sergančių ligonių gyvenimo trukmę ir pagerinantis gyvenimo kokybę. Tikimasi, kad nauji molekuliniai plaučių vėžio žymenų tyrinėjimai netolimoje ateityje duos rezultatų, kurie suteiks pagrindą NSLPV gydyti dar veiksmingiau.

MODERN OPPORTUNITIES OF TARGETED THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ, MARIUS ŽEMAITIS

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: lung cancer, targeted therapy, individualized treatment, tyrosine kinase inhibitors, monoclonal antibodies.

Summary. Oncological diseases – the scourge of modern society. According to the Cancer Research UK data, in 2012 years cancer diagnosis was established for 14.1 million adults (13 percent of them – lung cancer); 8.2 million people died in the same year due to these diseases (19 percent of them – from lung cancer). One of the most common oncological diseases worldwide is lung cancer which is "improving" its morbidity and mortality rates every year. According to statistics data, about 81 men and 10 women out of 100 000 inhabitants had lung cancer in Lithuania in 2008. The main cause of lung cancer is smoking. It is not surprising that lung cancer is one of the most common malignancies in Lithuanian men as well as in other world countries [1,2]. Smoking worldwide becomes a normal social interaction standard, therefore recently lung cancer is rising among women. Lung cancer prognosis is poor – 5-year survival rate in Lithuania reaches just 9 percent, in Europe – 10 percent, in the world – 15 percent [3]. Standard treatment of advanced non-small lung cancer is chemotherapy. As researchers have learned more about the changes in lung cancer cells that help them grow, they have developed newer drugs that specifically target these changes. These targeted drugs work differently from standard chemotherapy(chemo) drugs. New aspects of the molecular and genetic pathogenesis of the non-small cell lung cancer (NSCLC) looks promising and it opened the way for targeted therapy and individualized lung cancer treatment.

LITERATŪRA

- Dobrovolskienė N, Characiejus D. Plaučių vėžio imunoterapija. *Medicinos teorija ir praktika*, 2010, 16(1):91-96.
- Ščesnaitė A, Jarmalaitė S. Molekuliniai plaučių vėžio žymenys. *Medicinos teorija ir praktika*, 2011, 17(1), 99–105.
- Žemaitis M. Taikinių terapija – efektyviausias plaučių vėžio gydymo būdas. *Lietuvos gydytojo žurnalas*, 2014 (1):11-14.
- Tolozá EM, Morse MA, Lyerly HK. Gene therapy for lung cancer. *J Cell Biochem*, 2006,99 (1):1-22.
- Brambilla E, Gazdar A. Pathogenesis of lung cancer signaling pathways: roadmap for therapies. *Eur Respir J*. 2009; 33(6): 1485–97.
- Sato M, Shames DS, Gazdar AF, Minna JD. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2007; 2(4): 327–43.
- Duarte RLM, Paschoal MEM. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. *J Bras Pneumol*. 2005; 32(1): 56–65.
- Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis*, 2013, 5 (S5):S479-S490.
- Aisner DL, Marshall CB. Molecular Pathology of Non-Small Cell Lung Cancer A Practical Guide. *American Journal of Clinical Pathology*, 2012,138, 332-346.
- Tarceva[®] preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, http://www.ema.europa.eu/docs/LT_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf (žiūrėta 2014 04 10).
- Avastin[®] preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, http://www.ema.europa.eu/docs/LT_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (žiūrėta 2014 04 10).
- Žemaitis M, Basevičius A, Česas A ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, 2013.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J, et al. Erlotinib in lung cancer – molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med*. 2005; 353(2): 133–44.
- Cappuzzo F, Varella-Garcia M, Shigematsu H, Domenichini I, Bartolini S, Ceresoli GL, et al. Increased HER2 gene copy number is associated with response to gefitinib therapy in epidermal growth factor receptor-positive non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22): 5007–18;
- Iressa[™] preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009062459389/anx_59389_lt.pdf (žiūrėta 2014 04 10).
- GIOTRIF[®] preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga http://www.ema.europa.eu/docs/LT_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002280/WC500152392.pdf (žiūrėta 2014 04 10).
- LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung. Internetinė prieiga <http://meetinglibrary.asco.org/content/112318-132>(žiūrėta 2014 04 10).
- XALKORI[®] preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121023124213/anx_124213_lt.pdf (žiūrėta 2014 04 10).
- Crizotinib Improves Progression-Free Survival in Some Patients with Advanced Lung Cancer. Internetinė prieiga <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/results/summary/2013/crizotinib-NSCLC0613>, žiūrėta 2014 04 10).

Šiuolaikiniai miego apnėjos diagnostikos ir gydymo principai

Guoda Pilkauskaitė, Skaidrius Miliauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: miego apnėja, polisomnografija, nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (CPAP ventiliacija).

Santrauka. Straipsnyje aptariama miego apnėjos klasifikacija, šiuolaikinis požiūris į diagnostiką ir gydymo galimybes.

„...Kai žmogus, ypač vyresnio amžiaus, guli ant nugaros giliai miegodamas ir garsiai knarkia, labai dažnai atsitinka, kad kartkartėmis įkvėptas oras negali nugalėti pasipriešinimo ryklėje, dėl kurio girdimas knarkimas, ir tada bus visiškai tyla, trunkanti du, tris ar keturis kvėpavimo ciklus, kurių metu matyti nesėkmingi krūtinės judesiai; galų gale oras įtraukiamas su garsiu šnarpštimu...“

Taip 1877 metais W. H. Broadbent žurnale *Lancet* vaizdžiai ir tiksliai aprašė obstrukcinės miego apnėjos (OMA) požymius [1]. Tada buvo kalbama apie visiems gydytojams nuo studijų metų žinomą terminą „Cheine-Stokes kvėpavimą“. Vėliau buvo diskutuojama apie nutukusius, mieguistus žmones ir jie tapatinti su žymaus anglų rašytojo Čarlzo Dikenso knygos „Pikviko užrašai“ herojumi. 20 a. septintajame dešimtmetyje pradėtas taikyti polisomnografijos tyrimas akivaizdžiai parodė, kad miegantis žmogus gali protarpiais nustoti kvėpuoti [2]. 10 sekundžių ir ilgiau trunkančios kvėpavimo pauzės pavadintos apnėjomis, o pasikartojančios apnėjos, lydimos

knarkimo, nepailsėjimo miegant, rytinių galvos skausmų ar intelekto pokyčių, pavadintos miego apnėjos sindromu [3]. Paaaiškėjo, kad miegant registruojami kvėpavimo įvykiai gali būti įvairūs. Išskirtos centrinės, obstrukcinės, mišrios apnėjos, hipopnėjos, kvėpavimo pastangų sukelti prabudimai (angl. *respiratory effort related arousal*, RERA) (1 pav.). Skirtingi kvėpavimo įvykiai pasireiškia sergant skirtingomis ligomis, nors pacientų nusiskundimai gali būti panašūs. 1999 m. Amerikos miego medicinos akademija (angl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) pateikė miego apnėjos sindromų apibrėžimus ir diagnostikos technikos aprašymus, kuriais dažniausiai Europoje vadovaujamosi iki šiol [4].

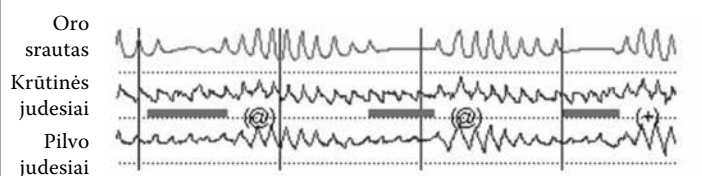
2005 metais paskelbtas Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijos antrasis leidimas (angl. *International Classification of Sleep Disorders, Second Edition*, ICDS-2) [5]. Jame išskiriama atskira miego sutrikimų grupė – kvėpavimo sutrikimai miego metu. Jie dar suskirstyti į tris grupes: obstrukcinės miego apnėjos (OMA) sindromas (OMAS), centrinė miego apnėja (ši sąvoka apima ir *Cheine-Stokes* kvėpavimą esant lėtiniam širdies nepakankamumui) ir miego hipoventiliacijos sindromas.

Šiandien Lietuvoje gydytojai vadovaujasi 2008 metais parengta Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtojo pataisyto ir papildyto leidimo Australijos modifikacija (TLK-10-AM) [6]. Miego apnėja koduojama kodu G47.3 ir dar smulkiau skiriama taip:

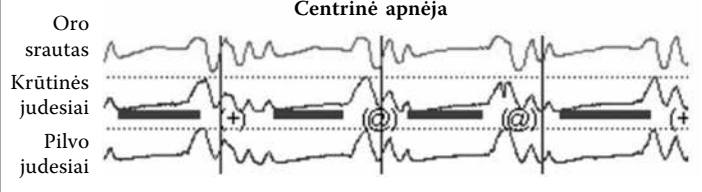
- G47.31 – centrinės miego apnėjos sindromas;
- G47.32 – obstrukcinės miego apnėjos sindromas;
- G47.33 – miego hipoventiliacijos sindromas;
- G47.39 – kitokia miego apnėja.

TLK-10-AM klasifikacijoje Pikviko sindromas koduojamas kodu E66.2 ir apibūdinamas kaip didelio laipsnio nutukimas su alveolių hipoventiliacija, o *Cheine-Stokes* kvėpavimas esant lėtiniam širdies nepakankamumui koduojamas kaip centrinės miego apnėjos sindromas – G47.31 [5].

Obstrukcinė apnėja



Centrinė apnėja



1 pav. Obstrukcinė ir centrinė miego apnėja

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS SINDROMAS

Obstrukcinės miego apnėjos sindromas yra dažniausia kvėpavimo sutrikimų miegant priežastis. Sergant OMA miego metu dėl dalinio ar visiško virš balso plyšio esančių minkštųjų audinių subliūškimo kuriam laikui kvėpavimas sustoja (kvėpavimo pauzės). Pasikartojantys kvėpavimo sustojimai sukelia hypoventiliaciją, hipoksemiją ir audinių bei ląstelių hipoksiją. Organizmas, bandydamas apsaugoti nuo „uždusimo“, žadina ligonį – taip kvėpavimo pauzės nutraukiamos žadinimo (mikroprabudimo) arba atsibudimo. Miegas tampa fragmentuotu, nekokybišku.

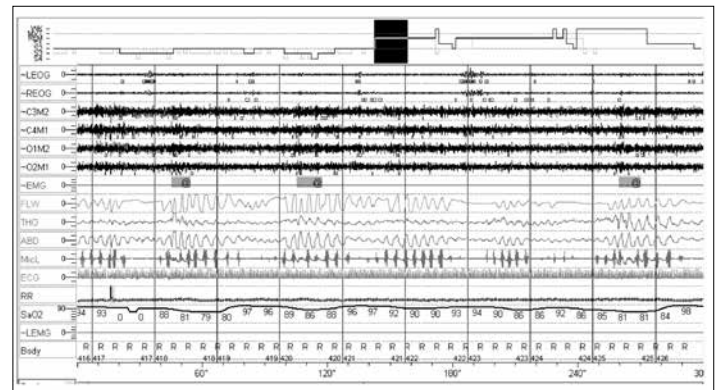
Obstrukcinės miego apnėjos sindromo paplitimas nėra tiksliai žinomas. Manoma, kad stiprios ekonomikos šalyse šia liga serga apie 4 proc. vidutinio amžiaus vyrų ir 2 proc. vidutinio amžiaus moterų [7]. Jose sergamumas OMAS didėja dėl nutukimo plitimo – antsvorio turi apie 70 proc. ligonių [8]. Daliai žmonių nustatomos kvėpavimo pauzės net ir nesant ligos simptomų. Tai vadinama OMA [9]. OMA paplitimas tarp vyrų gali siekti net 20 proc. [9]. Kadangi pastaraisiais metais daugėja įrodymų, kad negydoma OMA didina širdies ir kraujagyslių ligų riziką, yra susijusi su metaboliniais pokyčiais organizme, siūloma kalbėti apie OMA, o ne sindromą.

Diagnostika. OMA turėtų įtarti kiekvienas gydytojas pagal anamnezės duomenis. Simptomai pasireiškia ne tik pacientui miegant, bet ir esant budriam (1 lentelė) [10]. Reikia įvertinti paciento mieguistumą, tam naudojami įvairūs klausimynai (pvz., *Epworth* mieguistumo skalė) [8]. Pageidautinas nosiaryklės anatomijos, žandikaulių formos, kūno sandaros (svorio, pilvo ir kaklo apimties), gretutinių ligų įvertinimas. 2 lentelėje pateikti požymiai, siejami su didesne OMA rizika suaugusiems žmonėms [10]. Kartais OMA gali būti sąlygota kitų ligų, kaip antai hipotirozės ar akromegalijos. Pasitaiko ir nėsčiosioms pasireiškianti OMA.

Diagnozė turėtų būti patikslinta specializuotame tyrimų centre kvalifikuotų specialistų komandos. Dažnai komandas sudaro pulmonologai, neurologai, ausų, nosies ir gerklės gydytojai, veido ir žandikaulių chirurgai, dietologai, kartais kardiologai, psichiatrai.

Miego apnėjai diagnozuoti reikia atlikti polisomnografijos tyrimą (2 pav.). Polisomnografija – tai daugelio gyvybinių funkcijų registravimas naktį. Tyrimo metu specialiais davikliais registruojama elektroencefalograma, elektrokardiograma, deguonies įsotinimas kraujyje, raumenų tonuso pokyčiai, oro srovės pro nosį ir burną kreivės, mikrofonas fiksuoja skleidžiamus garsus, stebimi krūtinės, pilvo, kojų judesiai. Šis tyrimas yra laikomas o „auksiniu standartu“ nustatant OMA, o kartu jis padeda patvirtinti ar paneigti kitus kvėpavimo ar miego sutrikimus [4]. Polisomnografiją įvertina gydytojai pagal specialią vertinimo sistemą ir pateikia išvadas [4]. Tai daug laiko užimantis darbas. Iki šiol nėra nė vienos programinės įrangos, kurios pateikiama automatinė analizė tiksliai nustatytų miego stadijas ir būtų tinkama naudoti klinikinėje praktikoje.

Nustačius OMA, įvertinamas ligos sunkumas pagal rodiklį, vadinamą apnėjų ir hipopnėjų indeksu (AHI).



2 pav. Obstrukcinė miego apnėja sergančio ligonio polisomnograma 5 min. ištraukoje matomi kvėpavimo srovės amplitudės (FLW) išnykimo epizodai – apnėjos. Tarpuose tarp apnėjų kvėpavimo amplitudė nepakitusi, bet mikrofonas (MicL) fiksuoja protarpinius garsus – knarkimą. LEOG, REOG – okulograma; C3M2, C4M1, O1M2, O2M1 – encefalograma; EMG – smakro raumenų miograma; ECG – elektrokardiograma; RR – širdies susitraukimų dažnis; LEMG – kojų raumenų tonusas; Body (R) – kūno padėtis (R – guli ant dešiniojo šono).

1 lentelė. Obstrukcinės miego apnėjos simptomai (parengta pagal 10)

Dienos simptomai	Nakties simptomai
Padidėjęs mieguistumas	Knarkimas
Galvos skausmai rytais	Artimųjų pastebimi kvėpavimo sustojimai
Sutrikusi atmintis, dėmesio koncentracija	Neramus miegas, dažni prabudimai
Depresija	Impotencija
Dirglumas, nuotaikų kaita	Prakaitavimas
Rėmuo	Dažnas noras šlapintis
Susilpnėjęs lytinis potraukis	Širdies ritmo sutrikimai
Aukštas arterinis kraujo spaudimas rytais	

2 lentelė. Požymiai, susiję su didesne OMA rizika suaugusiems žmonėms (parengta pagal 10)

Vyriškoji lytis
Pomenopauzė
Nutukimas, ypač pilvinio tipo
Viršutinių kvėpavimo takų anatominiai pokyčiai
Arterinė hipertenzija: vaistams atspari arterinė hipertenzija arba naktį nesumažėjantis arterinis kraujo spaudimas (angl. <i>non-dipping</i>)
Širdies ligos: išeminė širdies liga, infarktas, širdies nepakankamumas
Metabolinis sindromas su 2 tipo cukriniu diabetu ar be jo

AHI rodo apnėjų ir hipopnėjų skaičių per vieną miego valandą. Jeigu AHI nesiekia 5 per valandą, duomenų patvirtinti OMA nepakanka, reikia ieškoti kitos ligos. Kai AHI – 5–15 per val., laikoma, kad yra lengva OMA, AHI 16–30 per val. – vidutinio sunkumo OMA, o AHI, viršijantis 30 per val., – sunki OMA. Pagal ligos sunkumą ir galimas jos priežastis sudaromas individualus gydymo planas.

Gydymas. Nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) ventilacija yra OMA gydymo būdas, kurio efektyvumas įrodytas klinikiniais tyrimais esant tiek lengvai, tiek vidutinio sunkumo ar sunkiai ligai. Gydymas taikomas tik miego metu. Pro ventilacinę kaukę suslėgtas kambario oras pučiamas į nosiaryklę, ir taip oro srovė neleidžia subliūšksti kvėpavimo takams. Pacientas gali kvėpuoti įprastu ritmu, išnyksta deguonies kiekio svyravimai kraujyje, miegas tampa ramus, be pertrūkių. Šiuolaikiniai ventilatoriai turi atminties korteles,

kuriose fiksuojama informacija ne tik apie ventilacijos trukmę, bet ir jos efektyvumą, registruoja oro nuotėkius, o kartais ir kvėpavimo sutrikimus. Tai padeda garantuoti gydymo kokybę. Ne visi pacientai gerai toleruoja gydymą CPAP ventilacija. Yra žinoma, kad gydymas CPAP ventilacija bent 4 valandas per naktį sumažina mieguistumą, o 5–6 val. – pagerina pažinimo funkcijas ir mažina širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčius [11]. Kai kuriems ligoniams apnėjos gali sukelti širdies ritmo sutrikimus ar net asitoliją, tada CPAP ventilacija yra gyvybiškai būtina visada miegant. Tokiais atvejais kartu su kardiologais reikėtų apsvarstyti ir kitas gydymo galimybes ir spręsti dėl elektrinio širdies stimulatoriaus reikalingumo.

Daliai ligonių OMA priežastis yra per didelis svoris. Būtent jiems dieta padeda, jei ne išgydyti ligą, tai bent ją palengvinti. Dažnai OMA sergantys asmenys būna pavargę, mieguisti, todėl rekomendacija mažinti svorį ne visada efektyvi, tenka kartu parinkti ir kitus gydymo metodus.

Pacientams, kuriems kvėpavimo sustojimai miegant, o dažnai ir knarkimas būna tik gulint ant nugaros, rekomenduojama pozicinė terapija [12]. Tai priemonės, kurios neleidžia miegant gulėti ant nugaros. Vienas iš būdų – į pažamos marškinėlių nugarą įsisiūti lauko teniso kamuoliuką. Jis pakankamai kietas, nesprogs, bet bus nepatogu atsigtulti ant nugaros.

Lengva ir vidutinio sunkumo OMA gali būti gydoma operaciniu būdu. Operacijos metodą parenka ausų, nosies ir gerklės gydytojas. Jei OMA yra sąlygota žandikaulių patologijos, tuo atveju efektyvus veido ir žandikaulių chirurgų taikomas operacinis gydymas [12].

Burnos korekcijos prietaisai yra vienas iš lengvos ir vidutinio sunkumo OMA gydymo metodų [12]. Tai specialūs įtaisai, patraukiantys apatinį žandikaulį į priekį. Dažna šio gydymo komplikacija – žandikaulio sąnario uždegimas, todėl nevertėtų mėginti individualiai nepritaikytų, vaistinėse parduodamų burnos korekcijos prietaisų.

Iki šiol nėra jokių vaistų, kurie tiesiogiai padėtų pašalinti OMA priežastis [12]. Visos priemonės, kurios skatina organizmo atsipalaidavimą, iš jų ir migdomieji vaistai bei alkoholis, sunkina ligą.

CENTRINĖS MIEGO APNĖJOS SINDROMAS

Centrinės miego apnėjos sindromas – tai pasikartojantys apnėjos epizodai miegant be viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos, dėl kurių paprastai sumažėja kraujo įsotinimas deguonimi, dažnai prabundama ir pasireiškia simptomai dieną. Centrinė miego apnėja gali būti neurologinės kilmės, susijusi su širdies nepakankamumu arba idiopatinė, kai nuodugnai ištyrus paneigiama neurologinė ir kardiologinė patologija [6]. Pastaraisiais metais daugėja įrodymų, kad centrinę miego apnėją gali sukelti narkotikų vartojimas. Nereikėtų pamiršti, kad ją galima išprovokuoti ir slopinant skausmą narkotiniais analgetikais. Diagnozė patvirtinama, kai polisomnografija nustatomas centrinių apnėjų indeksas yra ≥ 5 per miego valandą. Pirmiausia reikėtų detaliai iširti, ar nėra kokios nors kardiologinės

ar neurologinės patologijos ir, jei yra, ją tinkamai gydyti. Išliekant apnėjoms arba esant idiopatinei centrinei miego apnėjai, skiriamas gydymas CPAP ventilacija. Daliai pacientų CPAP ventilacija nepanaikina centrinių apnėjų, tada skiriama prisitaikanti pagalbinė ventilacija (ASV, angl. *adaptive servo ventilation*) [13].

KOMPLEKSINĖ MIEGO APNĖJA

Tai centrinė apnėja, pasireiškianti taikant gydymą CPAP ventilacija [14]. Diagnozė nustatoma polisomnografijos tyrimu, kai OMA sergančiam asmeniui ventilacijos metu patvirtinamas centrinių apnėjų indeksas ≥ 5 per miego valandą. Kadangi per didelis slėgis gali skatinti centrinę apnėjas, rekomenduojama gydymui parinkti mažiausią teigiamą slėgį, kuris koreguoja apnėjas ir palikti kvėpavimo srovės ribojimo (angl. *flow limitation*) epizodus. Kompleksinė miego apnėja linkusi praeiti savaime, ilgesnį laiką taikant gydymą CPAP ventilacija. Daliai pacientų dėl kompleksinės miego apnėjos prireikia sudėtingesnių ventilacijos režimų, pvz., ASV.

VIRŠUTINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ PASIPRIEŠINIMO SINDROMAS

Viršutinių kvėpavimo takų pasipriešinimo (rezistentiškumo) sindromas pasireiškia OMA būdingais simptomais ir nustatomas polisomnografijos metu registruojant RERA. Jis buvo pašalintas iš TLK-10-AM klasifikacijos nustačius, kad literatūroje nepakanka įrodymų pagrįsti šį sindromą kaip atskirą, su unikalia patofiziologija, todėl klinikinėje praktikoje nerekomenduojama vartoti šio termino [6].

OBSTRUKCINĖ MIEGO APNĖJA – SOCIALINĖ PROBLEMA

Obstrukcine miego apnėja sergantys asmenys dažnai po miego jaučiasi nepailsėję, vėliau tampa mieguisti ir dieną, o tai trukdo kasdienei veiklai. Negydoma OMA blogina gyvenimo kokybę, didina sergamumą kitomis ligomis ir mirtingumo riziką. M. A. Martinez-Garcia ir bendr. apibendrino daug klinikinių tyrimų duomenų ir atskleidė, kad negydoma OMA 1,37 karto padidina sergamumą arterine hipertenzija, 1,58 karto – infarktu, 2,38 karto – širdies nepakankamumu, 1,7 karto – cukriniu diabetu tikimybe [15]. Mirties tikimybė padidėja 6,2 karto, lyginant su sveikais asmenimis [15]. Reikėtų nepamiršti, kad OMA yra dažniausia antrinės arterinės hipertenzijos priežastis [16]. Be to, OMA nustatoma daugiau nei 30 proc. sergančių vaistams atsparia arterine hipertenzija [17].

Vis plačiau visame pasaulyje nagrinėjama nelaimingų atsitikimų darbe ir eismo įvykių problema. Dėl mieguistumo OMA ligoniams 2,2 karto dažniau dirbdami patenka į situacijas, kuriose susižaloja, o eismo įvykių tikimybė išauga 6,3 karto, jei transporto priemonę vairuoja žmogus, kuriam OMA negydoma [15]. Tinkamai gydant OMA pokyčiai yra

grįžtami [18]. Trejus metus buvo stebėta 210 pacientų, gydytų CPAP ventiliacija. Nustatyta, kad eismo įvykių rizika sumažėjo iki sveikų asmenų lygmens. Autorius apibendrina, kad nėra tikslo sergantiems OMA riboti teisę vairuoti, nes gydymas visiškai koreguoja simptomus [18].

Iki šiol Lietuvoje, kaip ir daugelyje Europos šalių, nėra jokių apribojimų vairuoti transporto priemonės asmenims, sergantiems OMA [2]. Turime gerų žinių – Europos komisija parengė projektą, pagal kurį keičiama Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2006/126/EB dėl vairuotojo pažymėjimų. Tai reiškia, kad visiems Europos Sąjungos piliečiams prieš išduodant vairuotojo pažymėjimą bus įvertinta OMA rizika, jei reikės, jie bus siunčiami nuodugnai ištirti ir gydyti. Tikimasi, kad tai padės sumažinti avarių keliuose.

Kaip matyti, miego apnėja yra paplitusi sveikatos problema. Liga dažnai lieka nedidžiama, todėl labai svarbus bendrosios praktikos gydytojų vaidmuo ne tik įtariant miego apnėją, bet ir ją gydant (3 lentelė). Tik visų sveikatos priežiūros grandžių bendradarbiavimas gali garantuoti tinkamą miego apnėja sergančių asmenų priežiūrą.

CURRENT ATTITUDE TOWARDS DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF SLEEP APNEA

GUODA PILKAUSKAITĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: sleep apnea, polysomnography, continuous positive airway pressure (CPAP) ventilation.

Summary. Conception and classification of sleep apnea as well as current approach to diagnostic and treatment is presented in this article.

LITERATŪRA

1. Broadbent WH. On Cheyne-Stokes respiration in cerebral haemorrhage. *Lancet* 1877;109: 307-9.
2. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 1965;112:568-79.
3. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-84.

3 lentelė. Svarbiausios pirminės sveikatos priežiūros specialistų funkcijos įtariant ir gydant miego apnėją (parengta pagal 15)

Ligonių atranka	Kiekvienam pacientui reikėtų užduoti tris klausimus: apie knarkimą, pastebėtas kvėpavimo pauzes miegant, mieguistumą.
Anamnezės dokumentavimas	Anamnezės dokumentavimas padeda išvengti klaidų.
Prioritetų nustatymas	Didelis mieguistumas, profesijos, susijusios su nelaimingų atsitikimų rizika, širdies ligų rizika.
Pacientų informavimas	Apie rizikos veiksnius, pasekmes, gydymo galimybes.
Rizikos veiksnių kontrolė	Rekomenduoti dietą ir skirti nespacializuotą gydymą.
Pacientų, gydomų CPAP ventiliacija, priežiūra	Stebėti, ar pacientai toleruoja CPAP ventiliaciją, jei reikia, pakartotinai siūsti specialisto konsultacijos.

4. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-689.
5. International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. 2nd Ed. Rochester, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
6. TLK-10-AM. <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp>
7. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
8. Lindberg E. Epidemiology of OSA. In: McNicolas WT, Bonsignore MR. European respiratory monograph Sleep Apnoea (editors) 2010; 482: 51-68.
9. Verbraecken J. Definitions of sleep disordered breathing. *ERS Handbook Respiratory Sleep Medicine*. 2012; 250: 21-24.
10. Tkacova R, Dorkova Z. Clinical presentations of OSA in adults. In: McNicolas WT, Bonsignore MR (editors). European respiratory monograph Sleep Apnoea 2010;423: 86-103.
11. Verbraecken J, Oksenberg A, Marklund M, Boudewyns A. Treatment of obstructive sleep apnoea. *ERS Handbook Respiratory Sleep Medicine*. 2012; 250: 147-156.
12. Randerath M J, Verbraecken J, Andreas S et al. The European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea. *Eur Respir J* 2011; 37:1000-1028.
13. Randerath W. Treatment of central sleep apnoea. *ERS Handbook Respiratory Sleep Medicine*. 2012; 250: 164-168.
14. Verbraecken J. Complex sleep apnoea syndrome. *Breathe* 2013; 420:373-380.
15. Martinez-Garcia M A, Catala Serra P. Is sleep apnoea a specialist condition? The role of general practitioners. *Breathe* 2010;200:145-156.
16. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2012;30(4):633-46.
17. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2013.
18. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001;56(7):508-12.
19. Alonderis A, Barbé F, Bonsignore M, Calverley P, De Backer W; COST Action B-26. Medico-legal implications of sleep apnoea syndrome: driving license regulations in Europe. *Sleep Med*. 2008;9(4):362-75.

Dūstantis pacientas: šeimos gydytojo taktika

Gediminas Urbonas

LSMU MA Šeimos medicinos klinika

Reikšminiai žodžiai: dusulys, šeimos gydytojas, pirminė sveikatos priežiūra.

Santrauka. Dusulys literatūroje apibrėžiamas kaip sunkaus kvėpavimo pojūtis, priklausantis ne tik nuo patofiziologinių pokyčių žmogaus organizme, bet ir nuo paciento emocinės būklės bei jo charakterio savybių. Dusulys skiriamas į ūminį ir lėtinį. Staiga atsiradus dusuliui, pacientai dažniausiai patenka tiesiai į skubiosios pagalbos skyrių, ambulatoriškai konsultuojami retai. Lėtinio dusulio atveju šeimos gydytojui dažniausiai tenka atskirti, širdies ar plaučių ligos jį sukelia; neretai abiejų organų patologija būna kartu. Diferencijuojant dusulio priežastį, itin svarbi anamnezė. Dusulys iškvėpimo metu būdingas tiek plaučių, tiek širdies patologijai. Nervinės kilmės dusuliui būdinga tai, kad dusulys prasideda ramybėje, pacientui sunku įkvėpti. Dusulio diferencinei diagnostikai būtinas spirometrinis tyrimas. Neaiškiais atvejais šeimos gydytojas turėtų siųsti pacientus pas kardiologą ir (ar) pulmonologą diagnozės patikslinti.

Dusulys – dažnas pacientų nusiskundimas, girdimas šeimos gydytojo kabinete. Nors iš pirmo žvilgsnio simptomas aiškus ir visiems suprantamas, pacientai dusulį apibūdina įvairiai: sunkumas, veržimas, diskomfortas krūtinėje; oro stoka; švokštimas ir t. t. Dusulys literatūroje apibrėžiamas kaip sunkaus kvėpavimo pojūtis, priklausantis ne tik nuo patofiziologinių pokyčių žmogaus organizme, bet ir nuo paciento emocinės būklės bei jo charakterio savybių.

Dusulys skiriamas į ūminį ir lėtinį. Staiga atsiradus dusuliui, pacientai dažniausiai patenka tiesiai į skubiosios pagalbos skyrių, ten apžiūrimi ir, esant reikalui, hospitalizuojami. Jei toks pacientas konsultuojamas ambulatoriškai, šeimos gydytojui reikėtų prisiminti dažniausias ūminio dusulio priežastis (1 lentelė). Preliminarią diagnozę padeda nustatyti anamnezė (pirmą kartą atsiradęs ar pasikartojantis dusulys, anksčiau diagnozuotos ligos ir kt.), dusulį lydintys simptomai (karščiavimas, kosulys, odos pokyčiai ir pan.), objektīvų tyrimas (plaučių ir širdies auskultacijos duomenys) bei greitai atliekami ir kiekvienam šeimos gydytojui prieinami instrumentiniai tyrimai (EKG). Šeimos gydytojo taktika ūminio dusulio atveju priklauso nuo dusulio intensyvumo ir įtariamų ligos. Jei akivaizdu, kad reikia stacionarinio gydymo, pacientas turėtų būti skubiai siunčiamas į skubiosios pagalbos skyrių tokios liginės, kurioje

yra konkretaus atvejo gydymui būtinos pagalbos priemonės.

Lėtinis dusulys šeimos gydytojui sukelia daugiau keblumų. Dažniausiai tenka atskirti, ar jis nulemtas širdies ar plaučių ligų; neretai abiejų organų patologija būna kartu (2 lentelė). Tokiais atvejais konsultacijos metu būtina nustatyti, kuri patologija vyrauja. Šeimos gydytojo taktika priklauso nuo paciento funkcinės būklės, organo nepakankamumo laipsnio ir prognozės.

Lėtinį dusulį dažniausiai sukelia širdies ar / ir plaučių nepakankamumas. Dėl deguonies stokos suaktyvėja audinių metabolizmą reguliuojantys receptoriai, o tai sąlygoja centrinės nervų sistemos stimuliaciją ir kvėpavimo raumenų susitraukimą.

Diferencijuojant dusulio priežastį, itin svarbi anamnezė. Kai kurių autorių duomenimis, vien tinkamai surinkta informacija dusulio priežastį padeda nustatyti 75 proc. atvejų. Jei pacientas skundžiasi dusuliu, būtina išsiaiškinti dusulio pobūdį (nuolatinis ar priepuolinis); sąlygas, predisponuojančias dusulio atsiradimą; dusulio trukmę; aplinkybes, kurioms esant dusulys išnyksta ar palengvėja; dusulį lydinius simptomus. Nepaisant to, kai kuriais atvejais atsakyti į klausimą, širdies ar plaučių patologija sąlygoja dusulį, būna sunku. Dusulys iškvėpimo metu būdingas tiek plaučių, tiek širdies patologijai. Nors manoma, kad dusulio

1 lentelė. Dažniausios ūminio dusulio priežastys

- Staigus širdies (kairiojo skilvelio) funkcijos sutrikimas
- Bronchospazmas
- Pneumonija
- Plaučių embolija
- Nerimas (panikos priepuolis)

2 lentelė. Dažniausios lėtinio dusulio priežastys

Širdies ligos

- Lėtinis širdies nepakankamumas
- Dviburio vožtuvo ligos (stenozė, nesandarumas)

Plaučių patologija

- Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
- Sunki astma
- Intersticinės plaučių ligos
- Plautinė hipertenzija

Mechaniniai veiksniai

- Kifoskoliozė
- Ascitas
- Nutukimas
- Skystis pleuros ertmėje

Psichikos sutrikimai

- Generalizuotas nerimas, panikos priepuoliai

Kraujo ligos

- Lėtinė mažakraujystė

priepuoliai naktį būdingesni širdies nepakankamumui, tuo gali skūstis ir plaučių liga sergantis pacientas. Pavyzdžiui, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) atveju naktį neretai sustiprėja kvėpavimo takų sekrecija ir sąlygoja bronchų obstrukciją. Dėl obstrukcijos pacientas pajunta dusulį, verčiantį atsisėsti. Toks paciento patiriamas simptomas gali sąlygoti klaidingą širdies astmos diagnozę.

Švokštimas nėra specifinis konkretaus organo pažeidimo simptomas ir

rodo stambiųjų bronchų spazmą, kuri gali sąlygoti tiek obstrukcinę plaučių ligą, tiek širdies nepakankamumą. Todėl itin svarbi gyvenimo ir ligos anamnezė. Jei dusulį lydi nuolatinis kosulys, skrepliavimas, pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos, yra rūkymo ar žalingų darbo sąlygų anamnezė – labiau tikėtina plaučių patologija. Bet ir tokiais atvejais būtina prisiminti, kad dusulys gali būti mišrios kilmės. Sausas, neatkosint skreplių kosulys gali būti širdies nepakankamumo sąlygotas dusulio atitikmuo, jei atsiranda fizinės įtampos metu ar gulint ir palengvėja gydant širdies nepakankamumą.

Generalizuoto nerimo atveju paciento nusiskundimai gali priminti širdies ar plaučių patologijos sąlygotą dusulį. Panikos priepuoliams būdinga tai, kad dusulys prasideda ramybėje, pacientui sunku įkvėpti; dusulį lydi spaudimas krūtinėje bei oro stoka. Diferencinės diagnostikos sunkumų kyla, kai kartu yra ir minimalių objektyvių širdies ar plaučių ligos požymių. Diferencijuoti padeda dusulį lydintys emociniai pergyvenimai ir daug kitų juntamų negalavimų (pvz., virškinimo takto), neturinčių morfologinio pagrindo. Generalizuoto nerimo sąlygotą dusulį reikėtų atskirti ne tiek nuo LOPL ar širdies nepakankamumo, kiek nuo plaučių hipertenzijos simptomų; kartais jaunų pacientų patiriamas plautinės hipertenzijos sukeltas dusulys gali būti palaikytas nervinės kilmės dusuliu.

Konsultacijos metu reikia įvertinti ir fizinio krūvio, sąlygojančio dusulį, intensyvumą; pažeisto organo funkcijos nepakankamumo laipsnį bei įvertinti ligos sunkumą. Dėl darbo specifikos (tęstinė sveikatos priežiūra, tų pačių pacientų konsultavimas ilgą laiką) šeimos gydytojas turi unikalią galimybę stebėti ligos pokyčius ir palyginti paciento nurodomus simptomus su kitų to paties amžiaus žmonių nusiskundimais. Vertindamas dusulį lydinčius simptomus, šeimos gydytojas paciento turėtų paklausti, ar neatkosio kraujo. Esant šiam simptomui, reikėtų pagalvoti apie emboliją ir plaučius, plaučių vėžį, bronhektazes.

Fizinio tyrimo metu pirmiausia būtina atkreipti dėmesį į širdies susitraukimų ir kvėpavimo dažnį. Kūno svorio didėjimą gali sąlygoti pablogėjęs širdies nepakankamumas. Krūtinės ląstos apžiūra (pvz., matomas pagalbinis

raumenų dalyvavimas kvėpuojant) ne tik padeda „objektyvizuoti“ dusulį, bet ir leidžia nustatyti, ar nėra krūtinės ląstos kaulinės patologijos (pvz., kifoskoliozės), galinčios sąlygoti dusulį. Plaučių auskultacija šeimos gydytojo darbe itin vertinga, kai girdima sausų cypiančių (astma, LOPL) ar drėgnų krepituojančių (širdies nepakankamumas) karkalų.

Dusuliu besiskundžiančiam pacientui šeimos gydytojas būtinai turi atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą ir EKG. Rentgenogramoje reikia įvertinti plaučių venų būklę, infiltratus, galimus intersticinius pakitimus, širdies dydį ir kalcifikatus. Širdies nepakankamumo atveju EKG gali būti randami kairiosios širdies dalies, plaučių ligų atveju – plaučių hipertenzijos sąlygoti dešiniojos širdies dalies pažeidimo požymiai. Dusulio diferencinei diagnostikai būtinas spirometrinis tyrimas. Šeimos gydytojo darbe pakanka paprasčiausio spirometro, matuojančio FEV₁ ir FVC. Šių rodiklių pakanka, kad ne tik būtų nustatytas vyraujantis kvėpavimo funkcijos surikimo pobūdis (obstrukcija ar restrikcija), bet ir sutrikimo sunkumas. Deja, spirometrinis tyrimas Lietuvos šeimos gydytojo darbe atliekamas retai, todėl neatmestina tikimybė, kad dalis LOPL atveju lieka nedidinozuoti. Lietuvoje galiojantis širdies nepakankamumo diagnostikos ir gydymo aprašas nurodo, kokius tyrimus gydytojas privalo atlikti, diagnozuodamas širdies nepakankamumą. Kai diferencinė diagnostika sunki, rekomenduojama atlikti natriurezinių peptidų (BNP) koncentracijos tyrimus. Šie tyrimai itin naudingi, kai pacientas serga ir lėtine obstrukcine plaučių liga, ir širdies nepakankamumu. BNP turi ir prognozinę vertę, tačiau jų įtaka vertinant gydymo veiksmingumą dar nėra apibrėžta. Kadangi šie ir būtini instrumentiniai tyrimai (pvz., širdies echoskopija) neatliekami pirminėje sveikatos priežiūros grandyje, neaiškiais atvejais šeimos gydytojas turėtų siūsti pacientus pas kardiologą ir (ar) pulmonologą diagnozės patikslinti.

Nustačius lėtinio dusulio priežastį, svarbus lėtine liga sergančio paciento mokymas. Apie gydymą bei paūmėjimų profilaktiką turi būti informuoti ir ligonio artimieji. Tuo turėtų užsiimti ne tik pats šeimos gydytojas, bet ir kartu dirbanti slaugytoja. Mokytas pacientas ir jo artimieji turi ne tik vengti pablogėjimų, bet ir žinoti konkrečias priemones, kurių turi imtis ištikus pa-

ūmėjimui. Šeimos gydytojas kiekvienos konsultacijos metu turi skatinti pacientą atsisakyti žalingų įpročių (pvz., rūkymo), jei tokių esama. Pirminės sveikatos priežiūros specialistų vaidmuo itin svarbus taikant suaugusiųjų imunoprofilaktiką. Tiek dėl širdies nepakankamumo, tiek dėl lėtinės plaučių ligos dusulį jaučiantis pacientas turėtų būti paskiepytas pneumokoko vakcina ir kasmet sezoninio gripo vakcina. Čia vėl svarbus ne tik šeimos gydytojo, bet ir jo komandos (slaugytojų) vaidmuo.

Ypatingą vietą šeimos gydytojo darbe užima dūstantis, namuose slaugomas pacientas. Ambulatorinė specialisto konsultacija (ne tik sudėtingesni tyrimai, bet ir krūtinės ląstos rentgenograma) tokiu atveju ligoniui tampa sunkiai pasiekiamą. Lankydamas pacientą namuose, šeimos gydytojas visų pirma turi įvertinti paciento būklės stabilumą. Dusuliui sustiprėjus, ypač jei būklė greitai blogėja ir / ar kartojasi naktinis dusulys, pacientas turėtų būti nedelsiant siunčiamas gydyti į stacionarą.

EVALUATION OF DYSPNEA IN GENERAL PRACTICE

GEDIMINAS URBONAS
FAMILY MEDICINE DEPARTMENT, KAUNAS UNIVERSITY
OF HEALTH SCIENCES

Keywords: dyspnea, general practitioner, primary health care.

Summary. Dyspnea is the subjective sensation of difficult breathing and depend not only on pathophysiological changes but on patient emotional status also. In case of acute dyspnea patient often presents in the urgent care setting and rarely in the primary care practice. Heart and lung diseases account for most cases of chronic dyspnea. At times, the differentiation can be difficult; moreover, these causes often coexist. History remains the single most useful diagnostic modality. Exertional dyspnea occurs in both cardiac and pulmonary disease. Onset at rest in conjunction with inability to take in air are characteristic features of chronic anxiety. Simple pulmonary function tests are necessary for the differential diagnosis. In case if diagnosis remains unclear patients should be referred to pulmonologist or cardiologist.

LITERATŪRA

1. Širdies ligos: universiteto vadovėlis. Sudarytojas Remigijus Žaliūnas. Kaunas: UAB Kardiologijos projektai, 2009.
2. Vidaus ligų diagnostikos pagrindai: vadovėlis. Albinas Naudžiūnas, Saulius Sadauskas, Alvydas Unikauskas ir kt. Kaunas: UAB Vitae Litera, 2013.
3. Primary care medicine: office evaluation and management of adult patient. Edited by Allan H. Goroll, Lawrence A. May, Albert G. Mulley et al. Boston, 2000; 267-271.

Ambulatorinė neinvazinė ir mechaninė plaučių ventiliacija

Vilhelma Jakutytė, Skaidrius Miliauskas, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: neinvazinė plaučių ventiliacija, kvėpavimo nepakankamumas.

Santrauka. Straipsnyje trumpai aptariami invazinės ir neinvazinės plaučių ventiliacijos principai, indikacijos, ventiliacijos režimai ir organizavimas.

Neinvazinės plaučių ventiliacijos (NIV) istorija siekia apie 100 metų: 1927 m. Drinker ir Shaw išrado „geležinius plaučius“, pirmą kartą panaudotus Bostono vaikų ligoninėje nesąmoningai mergeitei, kuriai buvo kvėpavimo nepakankamumas. Jos greitas pasveikimas išpopuliarino „Drinker ventiliatorių“. Po kelių metų Emerson patobulino ventiliatoriaus prototipą: sukūrė mažesnę, pigesnę, lengvesnę ir tylėsnę. 1940–1950 metais jis buvo naudotas poliomieliito epidemijos metu ūminiam kvėpavimo nepakankamumui koreguoti. 10 proc. ventiliuotų pacientų išgyveno, tačiau jiems reikėjo ilgalaikės ventiliacijos. Norint išvengti ilgalaikės ventiliacijos ligoninėje, pradėtos kurti ambulatorinės ventiliacijos programos. Pastarųjų 25 metų NIV laikotarpis vadinamas moderniąja era – sukurti naujos kartos ventiliatoriai, kuriais pacientai gydomi teigiamo slėgio ventiliacija pro nosies kaukę (1 pav.). NIV istorija pavaizduota laiko juostoje (2 pav.).

Neinvazinė plaučių ventiliacija – tai ventiliavimas pro viršutinius kvėpavimo takus naudojant veido ar nosies kaukę. Kai ventiliuojama pro endotrachėjinį vamzdelį, laringinę kaukę ar tracheostomą, apeinant viršutinius kvėpavimo takus, – tai invazinė plaučių ventiliacija. Išski-

riamas atskiras ventiliacijos būdas – nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (angl. *positive airway pressure*, CPAP), kai naudojamas tik vieno dydžio pastovus slėgis. Invazinė ventiliacija pro tracheostomą arba NIV gali būti skiriama ambulatoriškai. NIV taikoma esant lėtiniam hiperkapniam hipoksemijai (II tipo) kvėpavimo nepakankamumui. Ligos, kuriomis sergant pasireiškia lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, yra įvairios (1 lentelė), kaip antai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), nutukimo hipoventiliacijos sindromas (scheminis gydymo algoritmas 3 pav.), įgimtos ar įgytos krūtinės ląstos deformacijos, įvairios nervų–raumenų sistemos ligos (motoneurono liga) ir kt. Sutrikus ventiliacinei funkcijai, didėja anglies dvideginio kiekis arteriniame kraujyje (PaCO_2), ryškėja hipoksemija. Efektyvios ventiliacijos tikslas – palengvinti klinikinius simptomus: dusulį, rytinius galvos skausmus, miego sutrikimus, sumažinti PaCO_2 ir pasiekti normokapniją. Taip pagerinama gyvenimo kokybė, ilgėja gyvenimo trukmė.

Šiandien šiuolaikiniai pulmonologijos centrai neįsivaizduojami be modernios NIV. 2002 metais buvo atlikta apklausa 11-oje Europos šalių. Anketomis apklaustas

1 lentelė. Ligos, kurios dažniausiai sąlygoja lėtinį kvėpavimo nepakankamumą

Nervų–raumenų ligos Lėtai progresuojančios

- Poliomieliitas
- Aukšta nugaros smegenų trauma
- Nugaros raumenų atrofija
- Miotoninė distrofija
- Įgimta miopatija

Greitai progresuojančios ligos

- Motoneurono liga

Krūtinės ląstos ligos

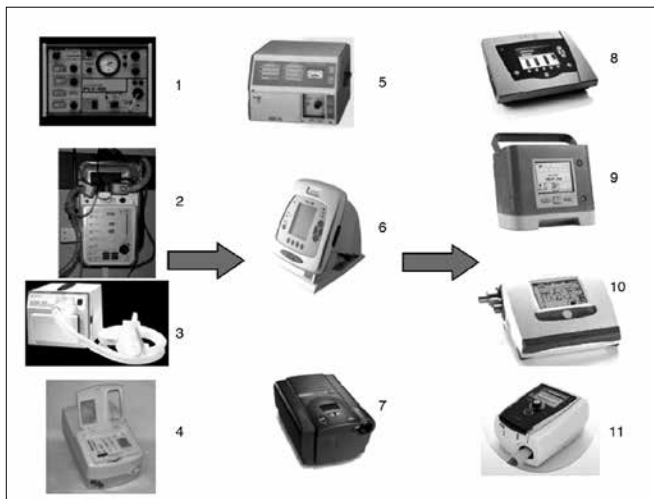
- Kifoskoliozė
- Po tuberkulioziniai pokyčiai
- Nutukimo hipoventiliacijos sindromas

Plaučių ligos

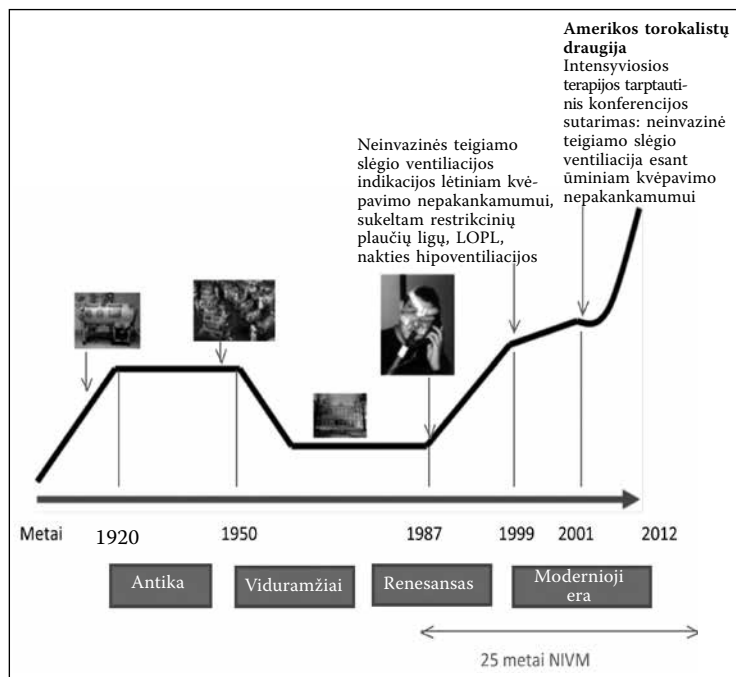
- Lėtinė obstrukcinė plaučių liga
- Cistinė fibrozė
- *Overlap* sindromas

Kvėpavimo centro ligos

- CNS insultas, infekcijos, navikas.
- Įgimta centrinė hipoventiliacija
- Pirminė alveolinė hipoventiliacija



1 pav. Šiuolaikinių ambulatorinių ventiliatorių pavyzdžiai



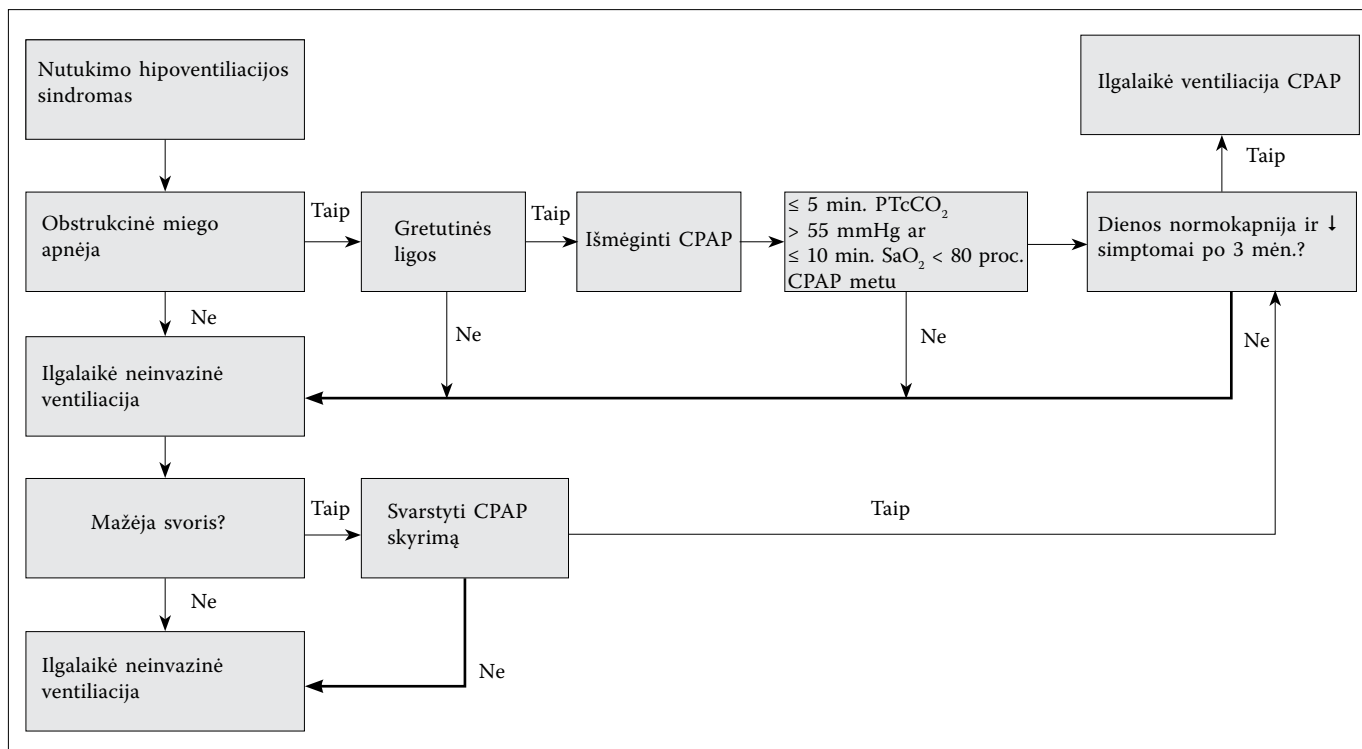
2 pav. Neinvazinės ventilacijos istorija
LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

personalas 57 ligoninių, kuriose buvo gydomi LOPL sergantys pacientai, turintys lėtinį kvėpavimo nepakankamumą, kuriems liga dažnai paūmėdavo ir reikėjo intensyvaus gydymo, slaugos ir ventilacijos. Ligoninėse, kuriose ventiliuojamų pacientų priežiūra buvo vykdoma intensyviosios terapijos skyriuje, apie 58 proc. pacientų ūminiam kvėpavimo nepakankamumui koreguoti taikyta pacientų invazinė mechaninė ventilacija, 23 proc. pacientų – taikyta NIV ir tik 19 proc. pacientų užteko vien būklės stebėsenos. Ligoninėse, kuriose kvėpavimo nepakankamumo gydymas buvo

taikomas intensyvaus stebėjimo palatose, dažniau buvo taikyta NIV (52 proc.), invazinės ventilacijos poreikis buvo mažesnis. Intensitysiosios terapijos skyriuose LOPL paūmėjimas gydomas daug ilgiau, ligoniai gerokai ilgiau ventiliuojami. LOPL sergančių ventiliuojamų pacientų gydymas ir slauga intensitysiosios terapijos skyriuje užsitęsia ženkliai ilgiau, kas sąlygoja dažnesnes ventilacijos komplikacijas. Be to, gydymas intensitysiosios terapijos skyriuje kainuoja gerokai brangiau.

Apibendrinus Europos ligoninėse taikomos ventilacijos patirtį, šiuo metu priežiūra skiriama į tris lygmenis (2 lentelė).

Pacientams, kuriems yra lėtinis kvėpavimo nepakankamumas, ventilacija – vienintelis tinkamas gydymo būdas ir ji reikalinga nuolatos, todėl jau daugelį metų taikoma ir ambulatoriškai. Ambulatorinė NIV ir invazinė plaučių ventilacija organizuojama specializuoto centro, turinčio patirties diagnozuojant bei gydant ligas, sukeliančias lėtinį kvėpavimo nepakankamumą, ir stebint pacientą ambulatoriškai. Prieš pradėdant ventilaciją, ligonį reikia nuodugnai iširti. Atliekami šie tyrimai: laboratoriniai, EKG, arterinio kraujo dujų tyrimas dienos ir nakties metu, be deguonies ir tiekiant deguonį, plaučių funkcijos, kvėpavimo raumenų jėgos tyrimai, krūtinės ląstos rentgenograma (dviejų krypčių), polisomnografijos tyrimas, 6 minučių ėjimo mėginys, o esant širdies ir kraujagyslių sistemos ligai – širdies echokardiografija. Gydytojai nustato indikacijas taikyti ambulatorinę ventilaciją, parenka ventilatoriaus tipą, ventilacijos režimą ir parametrus. Ventilacija pradama miego laboratorijoje ar specialiai įrengtoje palatoje. Miegas yra kritinė būklė dėl pakitusio ventilacijos reguliavimo, todėl beveik visiems pacientams būtina naktinė ventilacija. Jei naktinės ventilacijos nepakanka, galima derinti naktinę ir dieninę ventilaciją, individualiai kiekvienam pacientui parenkant jos trukmę. Ventilacijos efektyvumas turi būti įvertintas pagal PaCO₂, spontaniš-



3 pav. Nutukimo hipoventiliacijos sindromo gydymo algoritmas
PtcCO₂ – transkutatinis anglies dvideginio kiekis, SaO₂ – deguonies išotinis arteriniame kraujyje, CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio ventilacija.

2 lentelė. Ligonių, sergančių paūmėjusia lėtine obstrukcine plaučių liga su kvėpavimo nepakankamumu, priežiūros organizavimo lygmenys pagal 2002 metais atliktą Europos šalių ligoninių apklausą

	Intensyviosios terapijos skyrius	Tarpinis respiracinis / intensyviosios priežiūros skyrius	Stebėsenos skyrius (ar poskyris)
Pagrindiniai kriterijai			
Pacientų skaičius vienai slaugytojai per pamainą	>1:3	1:3 ar 1:4	<1:4
Įranga	<ul style="list-style-type: none"> Polifunkciniai monitoriai su pulsoksimetru, elektrokardiografu, arterinio kraujo spaudimo ir kvėpavimo dažnio matuokliais Gyvybę palaikantys ventiliatoriai 	<ul style="list-style-type: none"> Polifunkciniai monitoriai su pulsoksimetrija, elektrokardiografu, arterinio kraujo spaudimo ir kvėpavimo dažnio matuokliais Ventiliatoriai (neinvazinės plaučių ventiliacijos, esant reikalui, prijungiami gyvybę palaikantys ventiliatoriai) 	<ul style="list-style-type: none"> Polifunkciniai monitoriai su pulsoksimetrija, elektrokardiografu, arterinio kraujo spaudimo ir kvėpavimo dažnio matuokliais Ventiliatoriai (neinvazinei ventiliacijai)
Gydymas	Plaučių ar daugiau nei vieno organo nepakankamumas	Plaučių nepakankamumas (vieno organo)	Plaučių nepakankamumas (vieno organo)
Gdytojo pasiekiamumas	Nuolat budi skyriuje (24 val. per parą)	Skubiai pasiekiamas (per 24 val.)	Iškviečiamas telefonu (yra ligoninėje)
Ventiliacija	Invazinė ar neinvazinė	Invazinė ar neinvazinė	Neinvazinė
Antraeiliniai kriterijai			
Bronchoskopija	Skyriuje	Skyriuje	Skyriuje ar ligoninėje
Arterinio kraujo dujų analizatorius	Skyriuje	Skyriuje	Skyriuje ar ligoninėje

kai kvėpuojant bei ventiliacijos metu ir pagal registruotus nakties duomenis. Ambulatorinės NIV organizavimo ir priežiūros rekomendacijos pateikiamos 3 lentelėje. Labai svarbu apmokyti pacientą artimuosius, nes ne visi pacientai yra pajėgūs pasirūpinti savimi. Itin sudėtingas laikotarpis – pirmosios dienos pacientą išrašius iš ligoninės: reikalingas psichologinis palaikymas ir kompetentinga priežiūra. Naujos kartos ventiliatoriai turi atminties korteles, kuriose fiksuojami ventiliacijos parametrai, o tai garantuoja ventiliacijos kontrolę ir palengvina gydytojo darbą. Bet kokie ventiliacinės sistemos parametrų pakeitimai privalo būti atliekami tik gydytojo nurodymu ir pageidautina stacionare.

VENTILIACIJOS REŽIMAI

Invazinė plaučių ventiliacija

Kontroliuojama mechaninė ventiliacija (angl. *pressure controlled ventilation*, PCV) – tai visiška ventiliacija, kai nereikalingos paciento pastangos, parenkami kvėpavimo dažnio per minutę ir tūrio parametrai. Taikoma nesant spontaninio kvėpavimo.

Pagalbinis kontroliuojantis režimas (angl. *assist-control*, AC) yra dažniausiai naudojamas intensyviosios terapijos skyriuose. Pagrindinis principas – nustatomas vienodas kvėpuojamasis tūris (angl. *tidal volume*, TV), nesvarbu, ar pacientas spontaniškai įkvėpia ar yra ventiliuojamas. Kvėpavimo ciklo pradžioje, spontaniškai įkvėpiant ar yra registruojamas

neigiamas slėgis kvėpavimo takuose ar įkvėpimo srautas (paciento pastangos įkvėpti), ventiliatorius tiekia nustatytą kvėpimo tūrį. Jei pacientas pats per nustatytą laiką neįkvėpia, aparatas atlieka numatyto dydžio įpūtimą.

Slėgio palaikymo ventiliacija (angl. *pressure support ventilation*, PSV) – įkvėpimas yra paskatinamas paciento pastangų, papildomas slėgiu, siekiant sumažinti endotrachėjinio vamzdelio pasipriešinimą ar padidinti spontaninių įkvėpimų tūrį. Šis ventiliacijos režimas gali būti taikomas ir NIV metu.

Sinchronizuota pertraukiamoji (intermituojanti) priverstinė ventiliacija (angl. *synchronized intermittent mandatory ventilation*, SIMV) – tai derinys slėgio kontrolės (PCV) ir sinchronizuoto pagalbinio slėgio (PSV), esant spontaniniam paciento įkvėpimui, kontroliuojant tūrį.

Neinvazinė plaučių ventiliacija

Nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) nepriskiriama nei invazinei ventiliacijai, nei NIV. Ventiliacijos metu naudojama nuolatinė teigiamo slėgio oro srovė atviriems viršutiniams kvėpavimo takams palaikyti. Tai pirmaeilis būdas pacientams, sergantiems obstrukcine miego apnėja. Serganti obstrukcine miego apnėja, naktį atspalaiduoja, subliūkšta viršutiniai kvėpavimo takai, taip užsiveria kelias laisvai įkvėpti. Taikant CPAP ventiliaciją, palaikomi atviri kvėpavimo takai ir sumažinamas knarkimas.

3 lentelė. Ambulatorinės neinvazinės ventiliacijos organizavimo rekomendacijos

- Ambulatorinė neinvazinė plaučių ventiliacija turi būti pradama taikyti pulmonologijos centre.
- Neinvazinės ventiliacijos tikslas – pasiekti normokapnią dieną, mažinant CO₂ ir didinant O₂.
- Pasiekus optimalius ventiliacijos parametrus, turi būti peržiūrėti papildomo deguonies skyrimo kriterijai.
- Ventiliacija turi būti kontroliuojama 4–8 savaites vertinant ventiliacijos efektyvumą.
- Ventiliacijos parametrus keičia gydytojas, pageidautina stacionare.

CO₂ – anglies dvideginis, O₂ – deguonis.

Bilevel ventiliacija (angl. *biphasic positive airway pressure*, BiPAP) – dažniausiai taikoma NIV, kurios metu palaikomas teigiamas įkvėpimo (IPAP) ir iškvėpimo (EPAP) slėgis.

Lietuvoje iki šiol nėra patvirtintų ambulatorinės NIV ir invazinės ventiliacijos rekomendacijų. Šis gydymo metodas skiriamas išimties tvarka gydytojų konsiliumo sprendimu (3 lentelė).

HOME NON-INVASIVE AND MECHANICAL VENTILATION

VILHELMA JAKUTYTĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS,
MARIUS ŽEMAITIS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF
HEALTH SCIENCES

Keywords: non-invasive ventilation, chronic respiratory failure.
Summary. Indications, ventilation modes and organization of invasive and non-invasive are reviewed in this article.

Literatūros šaltiniai (iš viso 10) redakcijoje.

Seebri Breezhaler (glikopironis) – didelio afiniteto inhaliuojamasis anticholinerginis vaistas LOPL gydyti

Kristina Biekšienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, glikopironis, anticholinerginis.

Santrauka. Klinikinėje praktikoje pradėtas vartoti naujas didelio afiniteto inhaliuojamasis ilgai veikiantis anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas glikopironio bromidas (glikopironis). Tai miltelinis vieną kartą per parą vartojamas vaistas, patvirtintas LOPL gydyti. Glikopironiui būdinga greita veikimo pradžia – jo bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 minutes po pirmosios dozės inhaliacijos. Bronchus plečiantis glikopironio bromido poveikis trunka 24 valandas ir nesilpnėja vaistą nuolat vartojant ilgą laiką. Glikopironis yra toks pat efektyvus, saugus ir gerai toleruojamas kaip ir kitas vienintelis iki šiol turėtas ilgo veikimo anticholinerginis vaistas tiotropio bromidas. Glikopironio bromidas irgi reikšmingai sumažina vidutinio sunkumo bei sunkių LOPL paūmėjimų skaičių ir pagalbinių trumpo veikimo vaistų vartojimą. Taigi vieną kartą per parą vartojamas glikopironis (*Seebri Breezhaler*) gali būti alternatyva šiuo metu kompensuojamam ilgo veikimo anticholinerginiam vaistui tiotropiui LOPL sergantiems pacientams gydyti.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje – ji ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis. Numatoma, kad artimiausiu metu LOPL toliau plis, o mirtingumas nuo šios ligos didės. Europoje LOPL paplitimas yra 4–6 proc. [1]. Lietuvoje, turimų epidemiologinių tyrimų duomenimis, serga apie 3 proc. suaugusių gyventojų. Nuo LOPL Europoje kasmet miršta iki 300 tūkst. žmonių, Lietuvoje – apie vieną tūkstantį [2].

LOPL – tai patologinė būklė, kurios įmanoma išvengti, ji pasireiškia nevaisingai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija ir yra gydytina. Kvėpavimo takų obstrukcija paprastai progresuoja, ji siejama su neįprastu plaučių atsaku uždegimu į įkvėpiamąsias kenksmingas daleles arba dujas, pirmiausia cigarečių rūkymą. Nors LOPL pažeidžia plaučius, ji sukelia ir reikšmingų sisteminių padarinių [3].

Pagrindiniai tikslai gydant LOPL yra sumažinti simptomus ir juos kontroliuoti, retinti paūmėjimų skaičių bei sunkumą, pagerinti sveikatos būklę bei padidinti fizinio krūvio toleravimą. LOPL gydymo pagrindas – inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai [3]. Plačiai vartojami pirmos eilės bronchus plečiantys vaistai LOPL gydyti yra ilgo veikimo muskarininių receptorių antagonistai. Svarbiausiomis idealaus ilgai veikiančio anticholinerginio vais-

to savybėmis laikomos šios: stiprus selektyvumas trečio tipo muskarininiams receptoriams (M3), ilgas veikimo laikas (geriausia 24 val.), greita veikimo pradžia, gebėjimas sukelti kliniškai reikšmingą bronchus plečiantį poveikį bei saugumas [3, 4, 5].

Iki šiol vienintelis visame pasaulyje plačiai vartojamas ilgo veikimo anticholinerginis vaistas LOPL gydyti buvo tiotropis. Jis pagerina kvėpavimo funkciją, fizinio krūvio toleravimą, sveikatos būklę, sumažina dusulį, paūmėjimų skaičių bei mirtingumą, lyginant su placebo. Tačiau tiotropio veikimo pradžia yra lėta, jis sukelia šalutinius anticholinerginius reiškinius: burnos sausumą, šlapinimosi sutrikimus ir vidurių užkietėjimą [6].

Santykinai neseniai klinikinėje praktikoje pradėtas vartoti kitas, naujai sukurtas didelio afiniteto inhaliuojamasis ilgai veikiantis anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas glikopironio bromidas (glikopironis). Tai miltelinis vieną kartą per parą vartojamas vaistas, patvirtintas LOPL gydyti. Glikopironio bromido veikimas yra unikalus, lyginant su kitais anticholinerginiais vaistais LOPL gydyti. Vaistui būdinga greita veikimo pradžia, kuri yra greitesnė nei trumpo veikimo anticholinerginio preparato ipratropio bei ilgo veikimo anticholinerginio preparato tiotropio. Glikopironio bronchus plečiantis poveikis pasireiškia

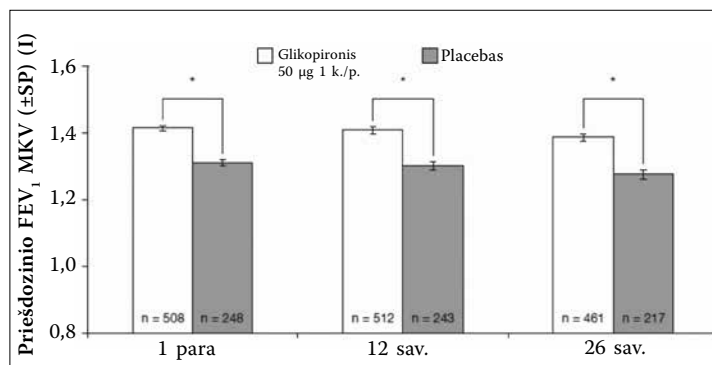
per 5 minutes po pirmosios dozės inhaliacijos, o ipratropio – per 15 min., tiotropio – per 30 min. po inhaliacijos. Bronchus plečiantis glikopironio poveikis trunka 24 val., t. y. tiek pat kaip tiotropio. Kaip ir kiti inhaliuojamieji ilgai veikiantys anticholinerginiai bronchus plečiantys vaistai, glikopironis blokuoja M1 ir M3 muskarininius receptorių kvėpavimo takuose. Blokuodamas šiuos receptorių, glikopironis slopina bronchų lygiųjų raumenų susitraukimą (atpalaiduoja lygiuosius raumenis) [7, 8, 9, 10].

GLIKOPIRONIO BROMIDO KLINIKINIŲ TYRIMŲ APŽVALGA

Glikopironio bromido (*Seebri Breezhaler*) efektyvumas, saugumas gydant LOPL buvo patvirtintas klinikiniais tyrimais, kurių pagrindiniai čia apžvelgiami.

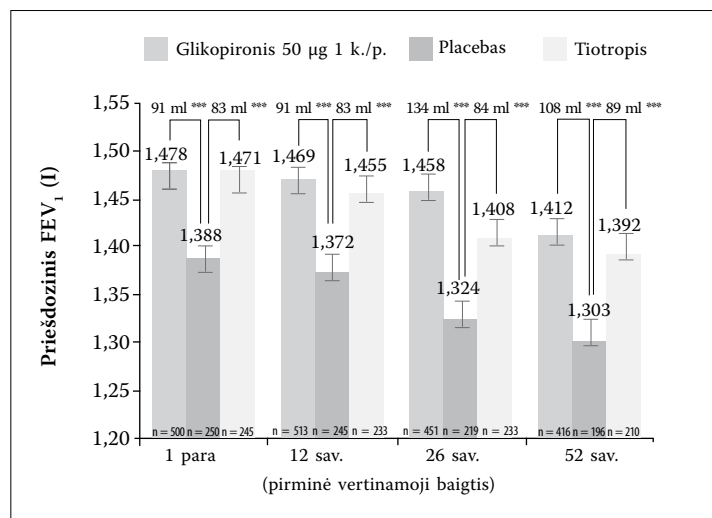
D'Urzo ir bendr. atliktame klinikiniame tyrime GLOW1 (angl. *glycopyrronium bromide in COPD airways clinical study*) buvo tiriamas glikopironio bromido efektyvumas, saugumas bei toleravimas gydant vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergančius pacientus, lyginant su placebo [9]. Atsitikinės atrankos būdu į grupes suskirstyti pacientai (n = 822) dvigubai aklu metodu buvo gydomi glikopironio bromidu 50 µg kartą per parą (n = 552) arba placebo (n = 270) 26 savaites. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) 12-tą gydymo savaitę. GLOW1 tyrimo rezultatai parodė, kad, gydant glikopironio bromidu, 12 savaitę FEV₁ buvo reikšmingai didesnis nei placebo grupėje (1 pav.). FEV₁ padidėjimas buvo pastebėtas per pirmąsias 5 min. bei padidėjęs laikėsi 24 val. jau nuo pirmos gydymo dienos ir toks išliko visas 26 gydymo savaites. Gydant glikopironiu, reikšmingai sumažėjo dusulys, paūmėjimų rizika (31 proc.), pagalbinių vaistų vartojimas (0,46 įpurškimo per dieną) bei pagerėjo gyvenimo kokybė. Šalutinių reiškinių daugiau nustatyta placebo, o ne glikopironio grupėje.

Kitą, labai reikšmingą, klinikinį tyrimą GLOW2 paskelbė Kerwin su bendr. [11]. Jame buvo vertinamas glikopironio bromido efektyvumas ir saugumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL 52 savaites. Tai daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai aklas kontroliuojamasis tyrimas, kuriame glikopironio bromidas lygintas su tiotropiu (atvira grupė) ir placebo. Šiame klinikiniame tyrime dalyvavo 1066 pacientai, į gydymo grupes suskirstyti santykiu 2:1:1 (glikopironis, placebo, tiotropis). Tyrimą baigė 76 proc. pacientų. Pagrindinė GLOW2 tyrimo vertinamoji baigtis buvo FEV₁ dydis po 12 gydymo savaitių. Šio klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad 12-tą gydymo savaitę tiek glikopironis (97 ml), tiek tiotropis (83 ml) statistiškai reikšmingai padidino FEV₁ lyginant su placebo grupe (2 pav.). Padidėjęs FEV₁ glikopironio grupėje buvo nustatytas jau pirmos gydymo paros pabaigoje ir išliko padidėjęs 26-tą bei 52-tą gydymo savaitę, lyginant su placebo, ir buvo panašus į FEV₁ padidėjimą tiotropio grupėje (2 pav.). Labai svarbu tai, kad suvartojus pirmą dozę pirmą gydymo dieną po 5 min. ir iki keturių valandų glikopironio bronchus plečiantis poveikis buvo reikšmingai didesnis nei tiotropio ir placebo grupėse (3 pav.). Tyrimo rezultatai rodo,



1 pav. Priešdozinis FEV₁ pirmą parą, 12-ą ir 26-ą savaitę

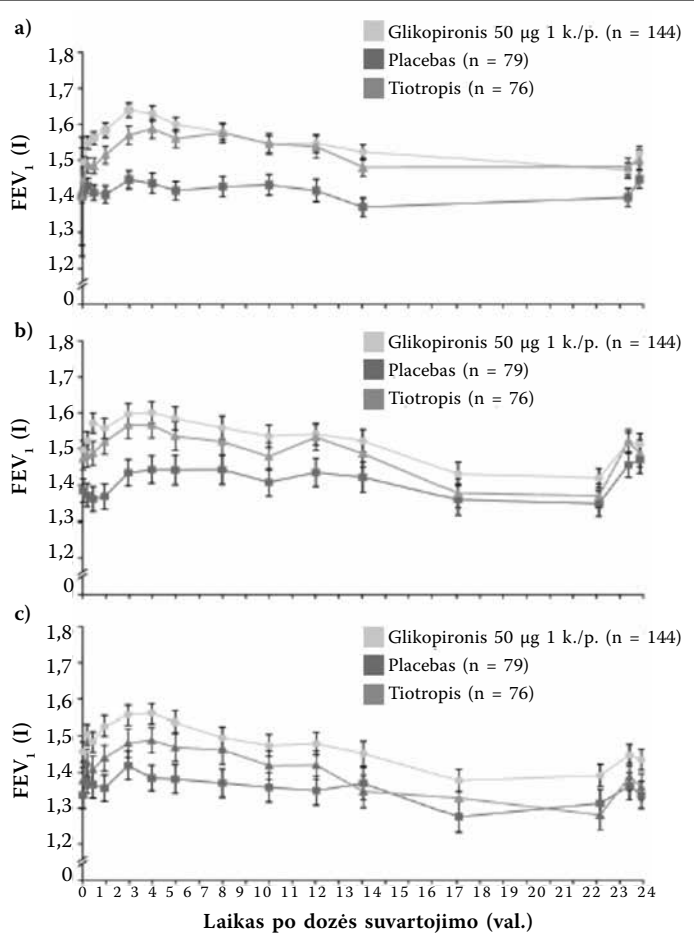
Duomenys yra MKV ± standartinė paklaida. *p < 0,001, palyginti su placebo poveikiu. Skirtumas tarp gydymo grupių pirmą parą – 105 ± 10,9 ml, 12 savaitę – 108 ± 14,8 ml ir 26 savaitę – 113 ± 16,5 ml. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; MKV – mažiausių kvadratų vidurkis, SP – standartinė paklaida.



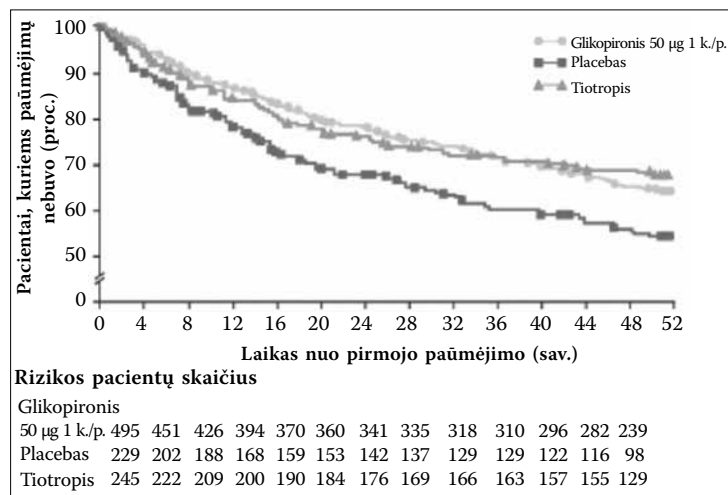
2 pav. Priešdozinis FEV₁ pirmą parą, 12-ą, 26-ą ir 52-ą savaitę

Duomenys yra MKV ± standartinė paklaida. ***p < 0,001, palyginti su placebo poveikiu. † p < 0,007, palyginti su atvira tiotropio grupe. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; MKV – mažiausių kvadratų vidurkis, SP – standartinė paklaida.

kad bronchus plečiantis glikopironio poveikis išlieka 24 val. nuo pirmos dienos iki 12-os ir 52-os gydymo savaitės (3 pav.). Glikopironis taip pat reikšmingai kaip tiotropis sumažino dusulį, vidutinių ir sunkių paūmėjimų skaičių (4 pav.), pagalbinių vaistų vartojimą (atitinkamai 0,37 inhaliacijomis per dieną (p = 0,039) ir 0,63 (p = 0,003)) bei pagerino su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, lyginant su placebo. Vertinant saugumą, pabrėžtina, kad nepageidaujamo poveikio dažnumas gydant glikopironio bromidu (76,6 proc.) buvo panašus į gydymo tiotropio bromidu (74,2 proc.) ir labai nedaug skyrėsi nuo placebo (76,5 proc.). Taigi apibendrinus GLOW2 tyrimo rezultatus galima teigti, kad vieną kartą per parą vartojamam 50 µg glikopironiui būdinga greita veikimo pradžia, jis išlieka efektyvus 24 val., yra saugus ir gerai toleruojamas vaistas. Glikopironio efektyvumas panašus į tiotropio, taigi gali būti alternatyvus ilgo veikimo anticholinerginis vaistas LOPL gydyti. Įvertinus GLOW2 tyrimo rezultatus, glikopironio bromidas buvo registruotas LOPL gydyti.



3 pav. Serijinė spirometrija a) pirmą parą, b) 26-ą sav., c) 52-ą sav.



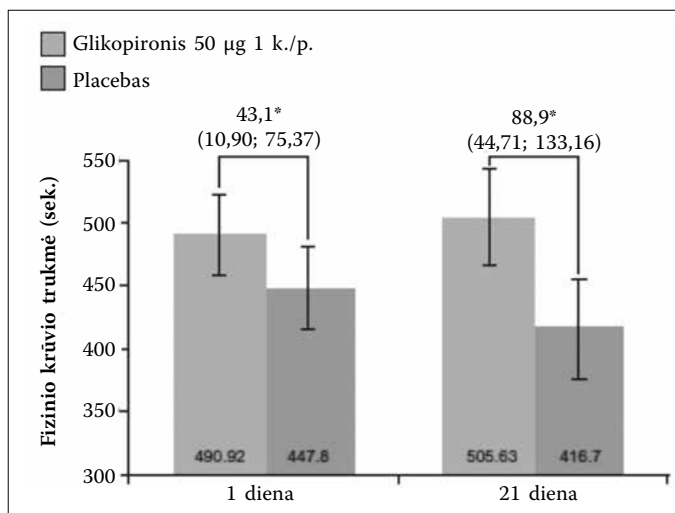
4 pav. Kaplano-Mejerio kreivė, vaizduojanti laiką iki pirmo vidutinio sunkumo ar sunkaus lėtinės obstrukcinės plaučių ligos paūmėjimo

rino fizinio krūvio toleravimą, lyginant su placebo, – iš-tvermė pailgėjo 43,1 sek. (10 proc.), o tyrimo pabaigoje (21 dieną) buvo ilgesnė net 88,9 sek. (21 proc.) (5 pav.). Po trijų gydymo glikopironiu savaitių sumažėjo plaučių hiperinflacija (FRC, RV, sGAW, TLC), lyginant su placebo ($p < 0,05$). Vertinant LOPL simptomus, 21-tą gydymo dieną Borg dusulio skalė gydant glikopironiu buvo sumažėjusi 20 proc. Gydymo grupėje reikėjo daug mažiau pagalbinių vaistų nei placebo grupėje.

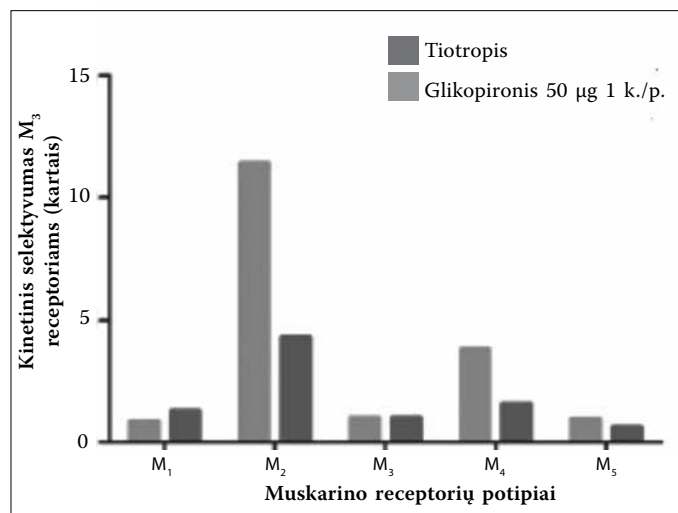
Chapman su bendr. paskelbė GLOW5 klinikinį tyrimą, kuriame pirmą kartą buvo įvertintas glikopironio bromido efektyvumas ir saugumas, lyginant su akla skiriamu tiotropiu, gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL 12 savaitių [13]. Pagrindinė vertinamoji baigtis – FEV₁ po 12 gydymo savaitių. GLOW5 tyrimas patvirtino rezultatus, gautus GLOW2 tyrime, ir dar kartą parodė, kad glikopironio bromidas kaip ir tiotropis yra efektyvus, saugus, gerai toleruojamas vaistas LOPL gydyti. Šis tyrimas atskleidė, kad, įvertinus kasdinių simptomų dienyną, bendras LOPL simptomų dažnumas glikopironio grupėje buvo reikšmingai mažesnis nei tiotropio ($p = 0,035$).

Sykes su bendr. atliko tyrimą, kuriame vertino receptorių kinetikos įtaką glikopironio ir tiotropio veikimo pradžia, trukmei bei terapiniam indeksui fiziologinėmis sąlygomis [14]. Šiuo tyrimu nustatyta, kad radioaktyviaisiais izotopais žymėtų preparatų glikopironio ir tiotropio receptorių disociacijos (atsipalaidavimo) pusperiodis yra gerokai trumpesnis (atitinkamai 11,4 ir 46,2 min.) nei buvęs nefiziologinėmis sąlygomis (atitinkamai 173 ir 462 min.) [15]. Šie rezultatai privertė suabejoti, kad ilgo veikimo anticholinerginių vaistų 24 val. klinikinio poveikio trukmė priklauso tik nuo receptorių rezidencijos (vaisto ir receptoriaus jungties) laiko. Jau ankstesnių tyrimų rezultatai įrodė, kad glikopironio veikimo trukmė yra 24 val., nepaisant, kad jo susijungimo trukmė trumpesnė nei tiotropio [7, 10, 16]. Tolesni šio tyrimo duomenys atskleidė, kad glikopironis M3 receptorių veikia selektyviau (10,7 karto) nei M2, o atsipalaidavimo laikas nuo M2 receptorių yra trumpesnis (1,07 min.) nei nuo M3 (11,4 min.) (6 pav.). Tuo tarpu tiotropio selektyvumas M3 receptoriams yra tik 4,3 karto didesnis nei M2. Tyrimo duomenimis, glikopironio susijungimas su M4 ir M5 receptoriais taip pat trunka trumpiau nei tiotropio. Dėl šių skirtumų glikopironio terapinis indeksas gali būti geresnis nei tiotropio.

Apibendrinus atliktų tyrimų rezultatus galima teigti, kad vaistinis preparatas glikopironio bromidas (*Seebri Breezhaler*) yra šiek tiek efektyvesnis (statistiškai nereikšmingai) už dabar kompensuojamą vaistinį preparatą tiotropio bromidą vertinant FEV₁ po 12 gydymo savaitių. Glikopironis pasižymi greita veikimo pradžia, t. y. bronchus plečiantis poveikis pasireiškia per 5 minutes po pirmosios dozės ir trunka 24 valandas. Tai turi teigiamą poveikį nuo rytinių simptomų ir sumažėjusio aktyvumo kenčiantiems LOPL pacientams. Glikopironio bronchus plečiantis poveikis nesilpnėja vaistą vartojant ilgą laiką (6–12 mėn.). Glikopironis, kaip ir tiotropis, reikšmingai sumažina vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų



5 pav. Fizinio krūvio toleravimo trukmė ryte pirmą ir 21 dieną. Pacientai buvo tiriami per valandą po dozės pavartojimo. Duomenys yra MKV (95 proc. PI) *p < 0,001. MKV – mažiausių kvadratų vidurkis; PI – pasikliautinis intervalas.



6 pav. Glikopironio ir tiotropio santykinis kinetinis selektyvumas M1–5 receptoriams

skaičių bei pagalbinių trumpo veikimo vaistų vartojimą. Vertinant saugumą, pabrėžtina, kad glikopironio bromidas yra gerai toleruojamas. Nepageidaujamo poveikio dažnumas gydant glikopironio bromidu buvo panašus kaip gydant tiotropio bromidu ir labai nedaug skyrėsi nuo placebo. Taigi vieną kartą per parą vartojamas glikopironis (*Seebri Breezhaler*) gali būti alternatyva šiuo metu kompensuojamam ilgo veikimo anticholinerginiams vaistui tiotropiui LOPL sergantiems pacientams gydyti.

SEEBRI BREEZHALER (GLYCOPYRRONIUM) – HIGH AFFINITY INHALED ANTICHOLINERGIC FOR THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

KRISTINA BIEKŠIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, glycopyrronium, anticholinergic.
Summary. Glikopironium bromide (glycopyrronium) - the new, high affinity, inhaled, long acting anticholinergic bronchodilator started to use in clinical practice. It is dry-powder, once-daily used medication, approved for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Glycopyrronium has rapid onset of action – its bronchodilation effect starts within 5 minutes after the first dose inhalation. Bronchodilation effect of glycopyrronium sustains 24-hours and does not diminish using this medication continually for a long time. Glycopyrronium is effective, safe and well tolerated as the only known long-acting anticholinergic, tiotropium bromide. glycopyrronium significantly reduced moderate and severe COPD exacerbation rate and the use of short acting rescue medication. Once daily used glycopyrronium (*Seebri Breezhaler*) could be an alternative choice to currently reimbursed long acting anticholinergic tiotropium, for the treatment of patients with COPD.

LITERATŪRA

1. Viegi G, Scognamilio A, Baldacci S, Pistelli F, Carrozzi L. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respiration* 2001;68:4–19.
2. Malakauskas K, Sakalauskas R, Dudzevičius V, Šitkauskienė B, Milašauskienė Ž. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ir astmos paplitimas penkiuose Lietuvos rajonuose. (Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in five rural regions of Lithuania.) *Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas* 2002;6:235–9.
3. GOLD: Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2010 [http://www.goldcopd.com/].
4. Donohue JF. Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2: 2005; 111–124.
5. Vogelmeier C, Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 5: 2011;163–173.
6. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 61: 2006;854–862.
7. Verkindre C, Fukuchi Y, Fle' male A, Takeda A, Overend T, Prasad N, Dolker M. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 104: 2010;1482–1489.
8. Vogelmeier C, Verkindre C, Cheung D, Galdiz JB, Gu" c, lu" SZ, Spangenthal S, Overend T, Henley M, Mizutani G, Zeldin RK. Safety and tolerability of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 23:2010;438–444.
9. D'Urzo A, Ferguson GT, Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, Lu Y, Banerji D, Overend T. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory Research* 2011, 12:156.
10. Fogarty C, Hattersley H, Di Scala L, and Drollmann A (2011) Bronchodilatory effects of NVA237, a once daily long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir Med* 105:337–342.

Antrinių imunodeficitų apžvalga

Raminta Krujalskytė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: antrinis imunodeficitas, nepakankama mityba, infekcija, sisteminės ligos, imunosupresija.

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiamos dažniausios antrinio imunodeficito priežastys. Imuninį atsaką neigiamai paveikti gali tiek išoriniai, tiek vidiniai veiksniai, o dėl to padidėja infekcinių, piktybinių ir autoimuninių ligų rizika. Koregavus antrinio imunodeficito priežastį, imuninis pažeidimas paprastai išnyksta.

Imuninį atsaką neigiamai paveikti gali tiek išoriniai, tiek vidiniai veiksniai (pav.), o dėl to padidėja infekcinių, piktybinių ir autoimuninių ligų rizika. Kasdienėje klinikinėje praktikoje susiduriama su įvairiomis būklėmis, kurios gali sukelti antrinį imunodeficitą, – tai mitybos nepakankamumas, metabolinės ligos, gydymas imunosupresiniais vaistais bei lėtinės ar sunkios ūminės infekcijos. Infekcinių ligų dažnumas ir sunkumas priklauso nuo imuninio atsako pažeidimo laipsnio.

INFEKcinės ligos

Lėtinė infekcija gali būti imunodeficito požymis, bet ir pati gali lemti imuninius pokyčius, ypač jei yra sunki, užsitęsusi liga. Tai viena dažniausiai gydytojo klinikinėje praktikoje pasitaikanti antrinio imunodeficito priežastis. Jau dvidešimto amžiaus pradžioje buvo pastebėta paradoksali reakcija: skiepijant BCG vakcina tymų infekcijos metu tuberkulino odos mėginiai buvo neigiami [1]. Kai kurie infekcinių ligų sukėlėjai, jų toksinai ar metabolitai, intensyviai stimuliuodami imuninį atsaką, sukelia antrinį jo nepakankamumą, pvz.: esant stafilokokiniam šokui dėl mikroorganizmų superantigenų atsiranda T limfocitų anergija ir jų skaičiaus sumažėja iki sunkios limfopenijos [2, 3]. Esant mikroorganizmų invazijai, kuri sukelia uždegimą ir audinių pažeidimą, didėja rizika pasireikšti antrinei infekcijai [4]. Ūminės virusinės infekcijos, sukeltos tymų, Ebšteino-Bar (EBV), citomegalo (CMV), gripo virusų, taip pat gali lemti limfopeniją, tačiau įprastai tokia būklė būna laikina. Lėtinės persistuojančios virusinės infekcijos, kaip antai: CMV, EBV, virusinių hepatitų, žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV), yra antrinio ląstelinio imunodeficito priežastis dėl susidarantios limfopenijos,

T limfocitų funkcijos išsekimo bei sutrikusios atminties ląstelių gamybos [5, 6, 7]. Panašius pokyčius gali sąlygoti viduląsteliniai parazitai, pvz., maliarija [7, 8].

Jei neskiriamas antivirusinis ŽIV gydymas, beveik visada pasireiškia įgytas imunodeficito sindromas (angl. *Acquired immune deficiency syndrome, AIDS*). Būdingiausia AIDS klinikinė išraiška yra limfopenija, navikai bei oportunistinės infekcijos (Kapoši sarkoma, Hodžkino limfoma, *Pneumocystis carinii* pneumonija) [9].

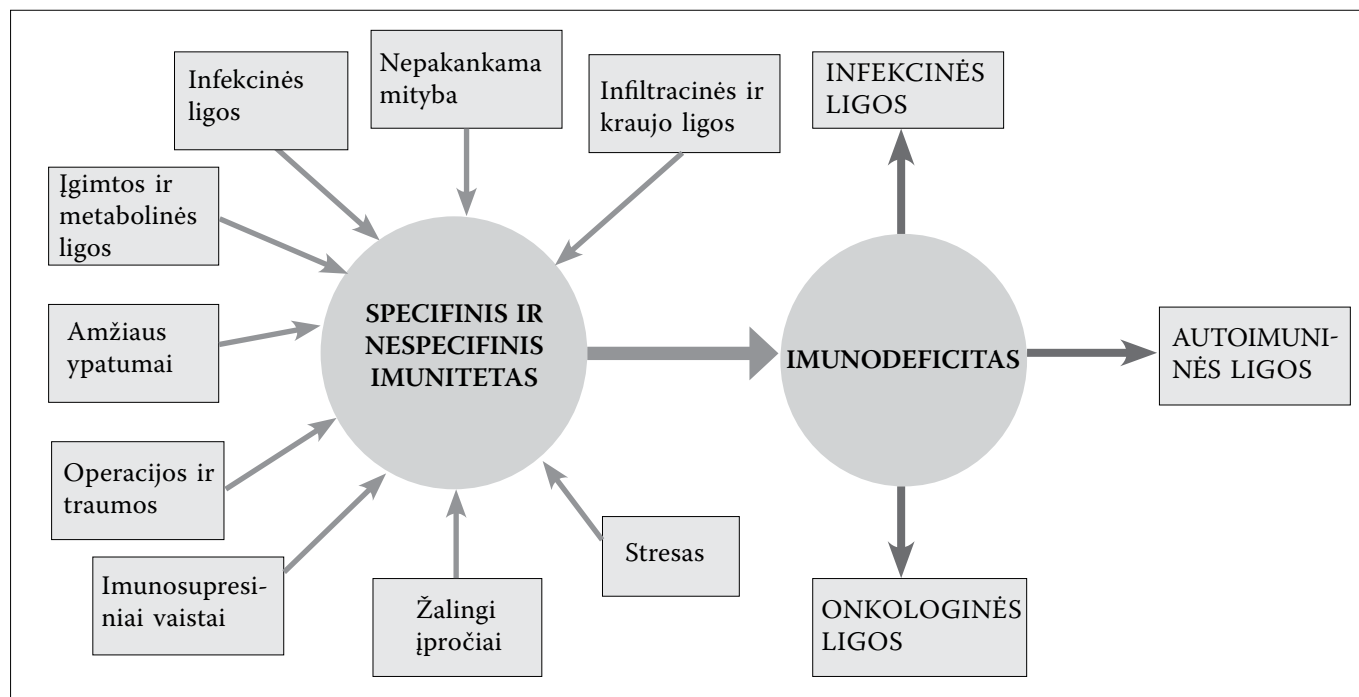
Esant infekcijos sukeltam antriniam imunodeficitui, itin svarbu skirti adekvatų patogenezinį ir simptominių pirminės priežasties gydymą. Pakaitinis gydymas imunoglobulinų preparatais tokiais atvejais indikuotinas tik esant antikūnų nepakankamumui [10].

SISTEMINės ligos

Lėtinės sisteminės ligos, sukeldamos metabolinius pokyčius, gali pažeisti imuninį atsaką.

Esant lėtinei hiperglikemijai, sutrinka fagocitozė, makrofagų chemotaksis ir sumažėja odos T limfocitų atsakas į antigeną, bet, užtikrinus glikemijos kontrolę, minėti pokyčiai išnyksta [11]. Kiti mechanizmai, didinantys imlumą infekcijoms: sutrikęs gliukozės metabolizmas, nepakankamas aprūpinimas deguonimi, denervacija. Cukriniu diabetu sergantiems žmonėms dažniau pasireiškia odos, kvėpavimo bei šlapimo takų infekcinės ligos, sisteminės virusinės infekcijos [1, 12].

Sergant lėtiniu inkstų funkcijos nepakankamumu, esant lėtinei uremijai, pažeidžiamas įgimtas ir įgytas imunitetas, atsakas į skiepus būna nevisavertis arba nepakankamas, sumažėja fagocitų chemotaksis ir jų mikrobicidinis aktyvumas [13]. Yra duomenų, kad pažeidžiama ir oksidacinio



Pav. Išorinių ir vidinių veiksnių įtaka imuniniam atsakui

streso sistema [14]. Todėl, esant lėtiniam inkstų funkcijos nepakankamumui, ne tik dažniau sergama infekcinėmis ligomis, bet ir didėja piktybinių ligų rizika [13].

Tam tikros ligos (pvz.: nefrozinis sindromas, Krono liga), kurios sukelia padidėjusį baltymų netekimą ir katabolizmą, sąlygoja antrinę hipogamaglobulinemiją. Tokie pacientai itin imlūs infekcijoms, kurias sukelia gramneigiamos bakterijos. Piktybinės ir infiltracinės ligos gali pažeisti B limfocitų kloną ir taip slopinti imunoglobulinų gamybą [9, 15].

VARTOJAMI VAISTAI

Vaistai, slopinantys imuninį atsaką, klinikinėje praktikoje vartojami sergant autoimuninėmis, alerginėmis ligomis ar atliekant transplantaciją, kad būtų apsaugota nuo atmetimo reakcijos. Pagal veikimą ir molekulinę struktūrą imunosupresinius vaistus galima grupuoti į gliukokortikoidus, kalcineurino inhibitorius ir citotoksinius vaistus [1]. Visi vaistai pasižymi gebėjimu slopinti limfocitų proliferaciją, tačiau nėra specifiški ligai, todėl pacientams padidėja rizika sirgti bakterine, grybeline ar virusine infekcija, priklausomai nuo imuninio atsako slopinimo laipsnio [16, 17].

Vis plačiau vartojami biologiniai vaistai (pvz.: infliksimabas, adalimumabas, anakinra) buvo sukurti imunosupresinio poveikio specifiskumui padidinti. Jie veikia specifines imuninės reakcijos medžiagas citokinus ir limfocitų subpopuliacijas.

Kai kurie vaistai, kurių veikimo mechanizmas nėra tiesiogiai susijęs su imunosupresija, tam tikriems asmenims gali sukelti antrinius imuninės reakcijos sutrikimus, pvz.: vartojantiems vaistus epilepsijai gydyti, sulfametoksazolą/trimetoprimą gali išsivystyti hipogamaglobulinemija ir leukopenija [1].

OPERACIJA IR TRAUMA

Operacijos ar traumos pažeistas epitelinis barjeras ir ląstelių žūtis sukelia nespecifinio uždegimo reakciją, skatinančią gijimą ir vietinį mikrobiologinį aktyvumą. Patyrus sunkų audinių pažeidimą ar dauginę traumą, prasideda perteklinė uždegimo mediatorių gamyba ir sutrinka ląstelinis imunitetas. Užsitęsus imuninės reakcijos sutrikimui, vystosi viena iš šių būklių: aktyvus uždegimas, imunosupresija arba abi vienu metu, pastaroji neišvengiamai sąlygoja dauginių organų funkcijos nepakankamumą [18].

Pacientams, kuriems yra įgimta ar įgyta aspleniija, padidėja imlumas bakterinėms infekcijoms: *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, pneumokokų, streptokokų ir kt. Esant aspleniijai, serume labai sumažėja imunoglobulino (Ig) M bei komplemento komponentų, sutrinka įprastas limfocitų subpopuliacijų santykis. Tokiems pacientams rekomenduojama vakcinacija, profilaktinė antibiotikoterapija [9].

ĮGIMTI SINDROMAI, KURIE NĖRA TIESIOGIAI SUSIJĘ SU IMUNODEFICITU

Esant įgimtiems sindromams, sutrikdantiems medžiagų apykaitą, neuroendokrininę reguliaciją, pasikeičia imuninis atsakas, todėl dažnėja infekcinės ir piktybinės ligos. Dauno sindromu sergantys asmenys dažniau serga infekcinėmis ligomis, tačiau jos nebūna sunkios (odos abscesai, periodontitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcijos). Tiriando Dauno sindromu sergančių vaikų imuninę būklę, nustatomas nedaug ar vidutiniškai sumažėjęs B ir T limfocitų skaičius, bet suaugusiųjų grupėje tokių pokyčių nebūna. Suaugusiųjų ir vaikų seilėse nustatomas ženklus bendrojo ir

specifinio IgA kiekio sumažėjimas, tuo paaiškinami dažni periodontitai; neutrofilai *in vitro* rodė sumažėjusį chemotaksį ir fagocitozę [19].

Autizmo sindromu sergantiems pacientams dažnai pasireiškia virškinimo trakto simptomų: pilvo skausmas, viduriavimas ar vidurių užkietėjimas. Tikslus simptomų dažnumas nežinomas, kelių tyrimų duomenimis, sergančių autizmo sindromu grupėje jis svyruoja nuo 20 proc. iki 84 proc. Šių pacientų virškinimo trakto gleivinėje nustatytas didesnis limfocitų ir jų išskiriamų uždegimo mediatorių kiekis. Tokiu būdu pažeidžiamas gleivinės vientisumas, ir didėja pacientų jautrumas virškinimo trakto infekcijoms [20].

NEPAKANKAMA MITYBA

Svoriui sumažėjus gerokai daugiau nei normos vidurkis, sutrinka imuniteto funkcija. Blogos mitybos pacientai dažniau nei sveiki serga sunkesnėmis infekcinėmis ligomis, kartais net pavojingomis gyvybei. Esant nevisavertei ar nepakankamai mitybai, sutrinka odos ir gleivinių vientisumas, humoralinis ir ląstelinis imuninis atsakas [21]. Organizmas gali pristigti tik mikroelementų arba kartu ir baltymų. Vitamino A stoka didina viduriavimo, kvėpavimo takų infekcijos, ypač lėtinio ausies uždegimo, riziką, nes yra svarbus virškinimo trakto bei kvėpavimo takų gleivinių apsaugai bei vientisumui [22]. Vitaminas E pagerina imuninės sistemos funkciją senyvo amžiaus žmonėms, skatinamas naiviųjų T limfocitų dalijimąsi ir padidindamas jų išskiriamų mediatorių kiekį. Atliktų tyrimų duomenimis, vitamino E papildai, skiriami slaugos namų gyventojams, sumažina riziką sirgti viršutinių kvėpavimo takų infekcijomis [23]. Vitaminas D būtinas imuniteto apsaugai nuo viduląstelinųjų patogenų, ypač *Mycobacterium tuberculosis* [24]. Cinko trūkumas sumažina neutrofilų, NK ląstelių ir komplemento aktyvumą, taip pat T ir B limfocitų kiekį ir slopina uždelstą citotoksiinę reakciją bei antikūnų gamybą [22, 25, 26]. Esant baltymų nepakankamumui, vystosi limfoidinio audinio atrofija, sutrinka limfocitų proliferacija ir atsakas į mitogenus, tai ypač neigiamai paveikia T limfocitus. Tokiais atvejais slopinamas humoralinis atsakas, priklausantis nuo T limfocitų, bei sekrecinio IgA gamyba [27, 28]. Adekvati mityba svarbi visose amžiaus grupėse, esant jos nepakankamumui vaikystėje slopinamas užkrūčio liaukos vystymasis, todėl ilgam sumažėja periferinių limfocitų skaičius [29].

Koregavus mitybą kaloringu, baltymais ir mikroelementais papildytu maistu, imuninis pažeidimas greitai išnyksta.

AMŽIAUS YPATUMAI

Naujagimiai turi didesnę polinkį sirgti infekcinėmis ligomis nei vyresnio amžiaus vaikai [30]. Ankstyvame amžiuje būna sumažėjusi CD 21 raiška B ląstelėse, todėl silpnėjęs B ląstelių specifinis atsakas [31]. Neišnešioti naujagimiai labiau pažeidžiami infekcijų, nes jie turi mažesnę iš mamos per placentą gautą IgG kiekį [32]. Maitinami motinos pienu, naujagimiai gauna sekrecinį IgA ir saikų kiekį IgM.

Vyresniame amžiuje padidėja piktybinių ligų, bakterinių bei virusinių infekcijų dažnumas, nes sumažėja neutrofilų ir makrofagų fagocitinis pajėgumas, naiviųjų T ir B ląstelių kiekis. Dėl šių priežasčių sumažėja limfocitų proliferacinis atsakas į mitogenus, susilpnėja atsakas į vakcinaciją [33].

REVIEW OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCIES

RAMINTA KRUIJALSKYTĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: secondary immunodeficiency, malnutrition, infection, systemic diseases, immunosuppression.

Summary. This paper provides an overview of most common secondary immunodeficiency causes. Extrinsic and intrinsic factors can adversely affect immune responses, producing states of secondary immunodeficiency and consequent increased risk of infections and malignancy. Management of the primary condition often results in improvement of the immunodeficiency.

LITERATŪRA

- Javier Chinen, MD, PhD, and William T. Shearer, MD, PhD. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010
- Mahlknecht U, Herter M, Hoffmann MK, Niethammer D, Dannecker GE. The toxic shock syndrome toxin-1 induces anergy in human T cells in vivo. *Hum Immunol.* 1996.
- John K. McCormick Jeremy M. Yarwood and Patrick M. Schlievert. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens. *Annual Review of Microbiology.* 2001
- Orrego JC, Montoya CJ. Epidemiological assessment of mucocutaneous infections in patients with recurrent infection syndrome. *Int J Dermatol.* 2005
- E. John Wherry, Rafi Ahmed. Memory CD8 T-Cell Differentiation during Viral Infection. *J. Virol.* 2004.
- Shin H, Wherry EJ. CD8 T cell dysfunction during chronic viral infection. *Curr Opin Immunol.* 2007.
- J D M Edgar. T cell immunodeficiency. *J Clin Pathol.* 2008.
- Langhorne J, Ndungu FM, Sponaas AM, Marsh K. Immunity to malaria: more questions than answers. *Nat Immunol.* 2008.
- Šitkauskienė Brigita. *Imunodeficitai.* Medicina. 200.
- L. Mouthon_ and O. Lortholary. Intravenous immunoglobulins in infectious diseases: where do we stand?. *Clinical Microbiology and Infection.* 200.
- Daoud AK, Tayyar MA, Fouda IM, Harfeil NA. Effects of diabetes mellitus vs. in vitro hyperglycemia on select immune cell functions. *J Immunotoxicol.* 2009
- Nirmal Joshi, M.D., Gregory M. Caputo, M.D., Michael R. Weitekamp, M.D., and A.W. Karchmer, M.D. Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1999.
- Amanda C. Raff, Timothy W. Meyer, Thomas H. Hostetter. New insights into uremic toxicity. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2008.
- Sawako Kato, Michal Chmielewski, Hirokazu Honda. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. *Clin J American Society of Nephrology.* 2008
- Elizabeth F. Jaffe, MD, PhD, M. Christine Lejtenyi, MD, Francisco J.D. Noya, MD. Secondary hypogammaglobulinemia. *Immunology and Allergy Clinics of North America.* 2001.
- Joachim Listing, Kerstin Gerhold, Angela Zink. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology.* 2013.
- Heike Scha"cke, Wolf-Dietrich Do"cke, Khusru Asadullah. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids *Pharmacology & Therapeutics.* 2002.
- Sven K. Tschoeke, Wolfgang Ertel. Immunoparalysis after multiple trauma. *Int. J. Care Injured.* 2007.
- G. Ram ,J. Chinen. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clinical and Experimental Immunology.* 2011.
- Paul Ashwood, Sharifa Wills, Judy Van de Water. The immune response in autism: a new frontier for autism research. *Journal of Leukocyte Biology.* 2006 .
- Derek Macallan. Infection and malnutrition. *Medicine.* 2009.
- Peter Katona, Judit Katona. The Interaction between Nutrition and Infection. *Clin Infect Dis.* 2008.
- Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. *Immunol Rev.* 2005.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 33) redakcijoje.

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir
Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos
konferencijos

„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2014“

mokslinės tezės

2014 m. gegužės 16 d.

Padidėjęs CD4⁺IL9⁺ limfocitų skaičius ir sulėtėjusi
eozinofilų apoptozė yra susiję su alergeno sukeltu vėlyvosios
fazės kvėpavimo takų uždegimu sergant astma

**Deimantė Hoppenot, Kęstutis Malakauskas, Simona Lavinskienė, Ieva Bajoriūnienė,
Virginija Kalinauskaitė, Raimundas Sakalauskas**
LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Neseniai atrasta nauja T limfocitų pagalbininkų subpopuliacijai priklausanti ląstelė – devinto tipo T limfocitas pagalbininkas (CD4⁺IL9⁺), kuri, manoma, dalyvauja alerginio uždegimo patogenezėje, tačiau šios ląstelės reikšmė bei santykis su periferinio kraujo eozinofilais alerginių kvėpavimo takų ligų patogenezėje nėra gerai ištirtas.

Tikslas – įvertinti CD4⁺IL9⁺ limfocitų skaičius ir eozinofilų apoptozės pokyčius periferiniame kraujyje po provokacijos specifiniu alergenu sergantiems alergine astma.

Metodai. Ištirta 16 lengva/vidutinio sunkumo astma bei 14 alerginiu rinitu sergančių asmenų (kontrolinė grupė – 16 sveikų asmenų). Periferinis kraujas tirtas 24 val. prieš bronchų provokacijos specifiniu alergenu mėginį bei 24 val. po jo. CD4⁺IL9⁺ limfocitai ir apoptoziniai eozinofilai tirti tėkmės citometru (*FACSCalibur*). Interleukinas-9 (IL-9) kraujo serume nustatytas imunofermentiniu ELISA (angl. *Enzyme linked immunosorbent assay*) metodu.

Rezultatai. Prieš bronchų provokaciją sergantiems alergine astma nustatytas didesnis periferinio kraujo CD4⁺IL9⁺ limfocitų skaičius, lyginant su sergančiais alerginiu rinitu bei sveikų žmonių grupe ($p < 0,01$). Po provoka-

cijos specifiniu alergenu, CD4⁺IL9⁺ limfocitų skaičius statistiškai reikšmingai padidėjo alerginės astmos ir alerginio rinito grupėje, lyginant su sveikų žmonių grupe ($\Delta 0,54 \pm 0,27$ proc., $\Delta 0,20 \pm 0,09$ proc., palyginti su $\Delta 0,05 \pm 0,04$ proc., $p < 0,01$). Panaši tendencija pastebėta nustatant IL-9 koncentraciją kraujo serume ($\Delta 13,7 \pm 9,0$ pg/ml, $\Delta 5,8 \pm 3,6$ pg/ml, palyginti su $\Delta 1,6 \pm 1,0$ pg/ml, $p < 0,01$). Po bronchų provokacijos specifiniu alergenu sergančių alergine astma bei alerginiu rinitu grupėje periferinio kraujo apoptozinių eozinofilų skaičius (procentais) statistiškai reikšmingai sumažėjo, lyginant su sveikųjų grupe ($\Delta -1,56 \pm 1,3$ proc., $\Delta -0,92 \pm 1,06$ proc., palyginti su $\Delta 0,06 \pm 1,17$ proc., $p < 0,05$). Serumo IL-9 kiekis koreliavo su periferinio kraujo CD4⁺IL9⁺ limfocitų skaičiumi ($r = 0,87$, $p < 0,001$) bei neigiamai koreliavo su apoptozinių eozinofilų skaičiumi alerginės astmos grupėje ($r = -0,61$, $p < 0,05$).

Išvada. Sergant alergine astma, alergeno sukulto vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu padidėja CD4⁺IL9⁺ limfocitų bei IL-9 kiekis periferiniame kraujyje, o sulėtėjusi eozinofilų apoptozė – atvirkščiai koreliuoja su serumo IL-9 kiekiu.

Atopinė alergija sergančių motinų mityba nėštumo metu

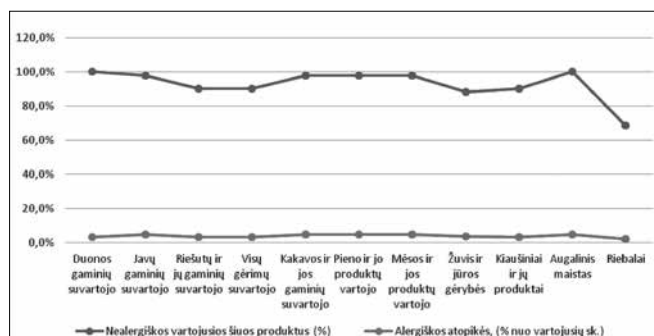
Ieva Laukytė, Dalia Vaicekuskaitė, Rūta Dubakienė

Vilniaus universitetas Medicinos fakultetas

Tikslas – išsiaiškinti pirmosios Lietuvos naujagimių kohortos PLANK-K nėščių moterų mitybą ir įvertinti jų atopinį alergiškumą.

Metodai. Iš 205 motinų kohortos 90 moterų pateiktos anketos su 198 klausimais apie nėštumo metu vartotus maisto produktus. Iš viso atsakytos 68 anketos, 54 iš jų atitiko reikalavimus ir buvo naudojamos atliekant statistinius skaičiavimus *Microsoft Excel* programa.

Rezultatai. Apklausoje vertinti maisto produktai suskirstyti į 11 pagrindinių maisto grupių. Iš 51 nealergiškų motinų 100,0 proc. vartojo duonos produktus, 98,0 proc. – grūdines kultūras ir jų produktus, 90,2 proc. – riešutus, 90,2 proc. – gėrimus (alkoholinius ir nealkoholinius), 98,0 proc. – kakavos produktus, 98,0 proc. – pieno produktus, 98,0 proc. – mėsos produktus, 88,2 proc. – žuvį ir jūros gėrybes, 90,2 proc. – kiaušinių produktus, 100,0 proc. – augalinius produktus (vaisius, daržoves, uogas), 68,6 proc. – įvairius riebalus. Atopinę alergiją turinčios nurodė 3 moterys: 3,3 proc. moterų, vartojusių duonos gaminius, 4,9 proc. vartojusios javų produktus, 3,5 proc. – riešutus ir jų produktus, 3,5 proc. – įvairius gėrimus, 4,9 proc. – kakavos turinčius produktus, 4,9 proc. – pieno produktus, 4,9 proc. – mėsos produktus, 3,6 proc. – žuvį ir jūros gėrybes, 3,5 proc. – kiaušinių produktus, 4,8 proc. – augalinį maistą, 2,2 proc. – riebalus. Skirtumo tarp atopiškai alergiškų ir nealergiškų motinų p reikšmės buvo didesnės nei 0,05, taigi skirtumas statistiškai nereikšmingas.



Pav. Atopiškai alergiškų ir nealergiškų moterų mityba nėštumo metu

Išvados. Remiantis pirmosios Lietuvos naujagimių kohortos duomenimis, daugiausiai moterys vartojo duonos ir augalinės kilmės produktų (vaisių, daržovių, uogų). Taip pat nėštumo metu dauguma vartojo grūdų, kakavos, pieno, mėsos produktus. Mažiausiai vartojami buvo riebalai. Didžiausias procentas turinčiųjų atopinę alergiją buvo tarp javų, kakavos ir pieno produktus vartojusių moterų, toliau augalinį maistą, o mažiausias – tarp vartojusiųjų riebalinių maistą. Statistiškai reikšmingo skirtumo tarp atopinio alergiškumo ir nealergiškumo priklausomybės nuo šių produktų vartojimo nerasta. Tokiems rezultatams įtaką galėjo padaryti maža imtis, todėl bus atliekami tolesni tyrimai aiškinantis ryšį tarp nėščiųjų mitybos ir jų atopinio alergiškumo.

Virsinės infekcijos dažnumas ir klinikinės eigos ypatumai paūmėjus cistinei fibrozei

Virginija Kalinauskaitė^{1,2}, Rūta Nutautienė¹, Kęstutis Malakauskas^{1,2}, Astra Vitkauskienė^{2,3}, Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMUL Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centras, ³ LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Įvadas. Dažniausiai cistinės fibrozės (CF) paūmėjimus sukelia bakterinė infekcija. Nustatyta, kad paūmėjimų atvejais iki 64 proc. vaikų ir iki 68 proc. suaugusiųjų kartu randama ir virusinė infekcija, kas gali pasunkinti CF paūmėjimo eigą. Nustatyti virusinę infekciją svarbu siekiant optimizuoti CF ligonių gydymą.

Tikslas – nustatyti virusinės infekcijos dažnumą ir klinikinės eigos ypatumus esant CF paūmėjimui.

Metodika. Perspektyvusis tyrimas, vykdytas nuo 2012 m. lapkričio mėn. iki 2013 m. gegužės mėn. Į tyrimą įtraukti visi minėtu laikotarpiu CF paūmėjimą patyrę

ir LSMUL KK Suaugusiųjų CF centre gydyti pacientai. Visiems pacientams, patyrusiems CF paūmėjimą, buvo atliktas skreplių mikrobiologinis tyrimas, tirti virusai iš nosiaryklės sekreto polimerazės grandinės reakcijos būdu naudojant *Anyplex TM II RV16 Detection* paletes. Taip pat spirometriškai vertinta plaučių funkcija, uždegimo atsakas (CRB, leukocitų kiekis kraujyje), stacionarinio gydymo trukmė. Gautų duomenų analizė atlikta statistine programa SPSS 20.0. Rodiklių reikšmės pateiktos kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis.

Rezultatai. Tiriamuoju laikotarpiu bent vieną CF

paūmėjimą patyrė 11 pacientų (7 vyrai ir 4 moterys), kuriems iš viso įvyko 15 CF paūmėjimo epizodų. 86,7 proc. visų CF paūmėjimo atvejų ligoniai buvo gydyti stacionare. Bakterinės infekcijos sukėlėjai skreplių pasėliuose nustatyti visiems CF paūmėjimą patyrusiems asmenims. Dominuojantys patogenai buvo *Staphylococcus aureus* – 9 iš 15 paūmėjimų atvejų (60,0 proc.), *Burkholderia cepacia* – 5 iš 15 (33,3 proc.), *Pseudomonas spp.* – 4 iš 15 (26,7 proc.). Virusai iš nosiaryklės sekreto išskirti 46,7 proc. pacientų: 4 atvejais *Rhinovirus*, 2 atvejais *Influenza A*, 1 asmeniui rastas *Coronavirus NL63*. Vidutinė stacionarinio gydymo trukmė esant bakterinei + virusinei infekcijai buvo $15,5 \pm 4,2$ d., esant tik bakterinei infekcijai – $11,6 \pm 3,4$ d., atitinkamai $FEV_1 - 45,1 \pm 23,7$

proc. ir $40,5 \pm 25,3$ proc.; CRB – $36,9 \pm 30,7$ mg/l ir $27,6 \pm 28,3$ mg/l, leukocitų kiekis kraujyje – $13,1 \pm 3,5$ ir $10,8 \pm 3,1 \times 10^9/l$. Nurodytieji rodikliai tarpusavyje statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Išvados. Virusinė infekcija nustatyta beveik kas antro CF paūmėjimo metu (46,7 proc. dažnumu). Plaučių funkcijos, uždegimo rodiklių, stacionarinio gydymo trukmės reikšmingų skirtumų tarp bakterinės bei bakterinės + virusinės kilmės CF paūmėjimų nenustatyta. Tačiau pastebėta, kad bakterinės + virusinės kilmės CF paūmėjimą patyrusiems pacientams, uždegimo rodikliai kraujyje (CRB, leukocitų skaičius) linkę būti mažesni, stacionarinio gydymo trukmė ilgesnė, nors dėl nepakankamo tiriamų atvejų skaičiaus patikimų išvadų daryti negalima.

Lėtiniu rinosinusitu ir astma sergančių asmenų klinikinių požymių profilis

Margarita Paulauskienė¹, Jūratė Staikūnienė², Saulius Vaitkus³

¹ LSMU MA MF, ² LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika,

³ LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika

Įvadas. Lėtinis rinosinusitas (LRS) – ilgiau nei 12 savaičių trunkantis nosies ir prienosinių ančių gleivinės uždegimas, kuriam būdingi vietiniai, vėlyvieji ir bendrieji simptomai. Tyrimų duomenimis, 94 proc. LRS sergančių asmenų pablogėja gyvenimo kokybė. Sergantiems astma dažnai diagnozuojamas rinosinusitas, dėl kurio pablogėja astmos kontrolė.

Tikslas – įvertinti pacientų, sergančių LRS ir astma, klinikinius požymius ir jų reikšmingumą gyvenimo kokybei.

Metodika. Ištirti pacientai, kurie atvyko tretinio lygio alergologo ir klinikinio imunologo bei otorinolaringologo konsultacijos. Pacientams astma nustatyta remiantis GINA kriterijais, lėtinis rinosinusitas patvirtintas klinikiniais požymiais ir veido daubų kompiuterinės tomografijos duomenimis. Tiriamieji suskirstyti į 2 grupes: sergantys LRS ir astma (I); sergantys tik LRS (II). LRS sunkumas nustatytas remiantis 10 cm vaizdo analogijos skale (VAS) (1–4 cm – lengvos eigos, 5 cm ir daugiau – vidutinio sunkumo–sunkios eigos LRS). Atlikti odos dūrio mėginiai su įkvėpiamaisiais alergenais, nustatytas nosies polipozės dažnumas, iš anamnezės – nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) toleravimas. Simptomai įvertinti pagal adaptuotą nosies ir prienosinių ančių ligomis sergančių asmenų gyvenimo kokybės (NSGK) klausimyną. Astmos kontrolės lygis nustatytas pagal astmos kontrolės testą (AKT).

Rezultatai. Ištirti 23 pacientai, 18 sergančių LRS ir astma (I gr.) ir 5 sergantys tik LRS (II gr.). Nosies polipozė nustatyta 22 (95,6 proc.) tiriamiesiems. LRS simptomų trukmė I grupėje buvo $14 \pm 9,7$ metų, II grupėje $5 \pm 3,2$ metų. Rinosinusito simptomų intensyvumas pagal VAS I grupėje – $5,9 \pm 2$ cm, II grupėje – $3,6 \pm 1,1$ cm ($p > 0,05$). Įsijautrinimas įkvėpiamiesiems alergenams sergant LRS ir astma nustatytas 64,3 proc. tiriamųjų, tik LRS – 40 proc., dažnumas tarp grupių reikšmingai nesiskyrė. Jautrumas NVNU nustatytas 6 astma sergantiems pacientams

(33,3 proc.). Astmos kontrolė pagal AKT: visiškai kontroliuojama (25 balai) – 1 (5,6 proc.), gerai kontroliuojama (20–24 balai) – 8 (44,4 proc.), nekontroliuojama (<20 balų) 9 (50 proc.) tiriamųjų. Pagal NSGK klausimyną įvertinti simptomai pateikti lentelėje.

Išvados. Viršutinių kvėpavimo takų simptomų trukmė, eigos sunkumas, įsijautrinimo įkvėpiamiesiems alergenams dažnumas sergant LRS ir astma bei tik LRS nesiskiria. Trečdaliui sergančių LRS ir astma yra padidėjęs jautrumas NVNU, pusei pacientų astma nekontroliuojama pagal astmos kontrolės testą. Sergant LRS, vietiniai simptomai (uoslės arba skonio praradimas, noras išsipūsti nosį, sekreto tekėjimas iš nosies, užgulusi nosis, čiaudulys) bei vėlyvieji (atsibunda pavargę, gėda) yra labiausiai pacientus varginantys požymiai.

Lentelė. Simptomų įvertinimas pagal NSGK klausimyną

Simptomų svarbos procentinis pasiskirstymas, pacientams sergantiems LRS ir astma (n = 23)	Problemos nėra (0 balų)	Nereikšminga problema (1 balas)	Mažai reikšminga problema (2 balai)	Vidutinė problema (3 balai)	Opi problema (4 balai)	Labai didelė problema (5balai)	Svarbiausi simptomai
1. Nosies išsipūsti nosį	4.3% (1)	4.3% (1)	4.3% (1)	26.1% (6)	34.8% (8)	26.1% (6)	+
2. Čiaudulys	4.3% (1)	8.7% (2)	30.4% (7)	21.7% (5)	30.4% (7)	4.3% (1)	+
3. Sekretų tekėjimas iš nosies	0%	13% (3)	13% (3)	26.1% (6)	21.7% (5)	26.1% (6)	+
4. Užgulusi nosis	4.3% (1)	4.3% (1)	13% (3)	26.1% (6)	26.1% (6)	26.1% (6)	+
5. Uoslės arba skonio praradimas	17.4% (4)	0%	30.4% (7)	13% (3)	8.7% (2)	30.4% (7)	+
6. Kosulys	26.1% (6)	17.4% (4)	21.7% (5)	17.4% (4)	8.7% (2)	8.7% (2)	
7. Išskyros nosiaryklė	13% (3)	17.4% (4)	21.7% (5)	34.8% (8)	4.3% (1)	8.7% (2)	+
8. Tirštos išskyros iš nosies	21.7% (5)	0%	8.7% (2)	39.1% (9)	26.1% (6)	4.3% (1)	
9. Ausų užgulimas	17.4% (4)	17.4% (4)	30.4% (7)	21.7% (5)	8.7% (2)	4.3% (1)	
10. Galvos svaigimas	30.4% (7)	13% (3)	43.5% (10)	4.3% (1)	8.7% (2)	0%	
11. Ausų skausmas	47.8% (11)	17.4% (4)	21.7% (5)	8.7% (2)	4.3% (1)	0%	
12. Skausmas/ spaudimas veido srityje	43.5% (10)	13% (3)	17.4% (4)	8.7% (2)	13% (3)	4.3% (1)	
13. Sunkiai užmigate	34.8% (8)	21.7% (5)	26.1% (6)	4.3% (1)	8.7% (2)	4.3% (1)	
14. Atsibundate naktį	30.4% (7)	17.4% (4)	26.1% (6)	13% (3)	8.7% (2)	4.3% (1)	
15. Gera neišsimegate per naktį	30.4% (7)	17.4% (4)	30.4% (7)	4.3% (1)	8.7% (2)	8.7% (2)	
16. Atsibundate pavargę	30.4% (7)	26.1% (6)	8.7% (2)	21.7% (5)	0%	13% (3)	+
17. Jaučiatės pavargę, išsekę	34.8% (8)	17.4% (4)	21.7% (5)	17.4% (4)	8.7% (2)	0%	
18. Sumazėjęs darbingumas	30.4% (7)	17.4% (4)	26.1% (6)	13% (3)	8.7% (2)	4.3% (1)	
19. Susilpnėjęsi koncentracija	34.8% (8)	8.7% (2)	30.4% (7)	21.7% (5)	4.3% (1)	0%	
20. Dirglumas/ nermas/ irzlumas	47.8% (11)	17.4% (4)	8.7% (2)	26.1% (6)	0%	0%	
21. Nusiminimas	43.5% (10)	21.7% (5)	17.4% (4)	13% (3)	8.7% (2)	4.3% (1)	
22. Gėda (dėl patiriamų nosies simptomų)	26.1% (6)	0%	21.7% (5)	21.7% (5)	21.7% (5)	8.7% (2)	+

Padidėjęs skreplių neutrofilų kiekis po bronchų provokacijos alergenu yra susijęs su periferinio kraujo neutrofilų chemotaksiniu sergant alergine astma

Ieva Janulaitytė, Augustė Vadišiūtė, Simona Lavinskienė, Jolanta Jeroch, Kęstutis Malakauskas, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

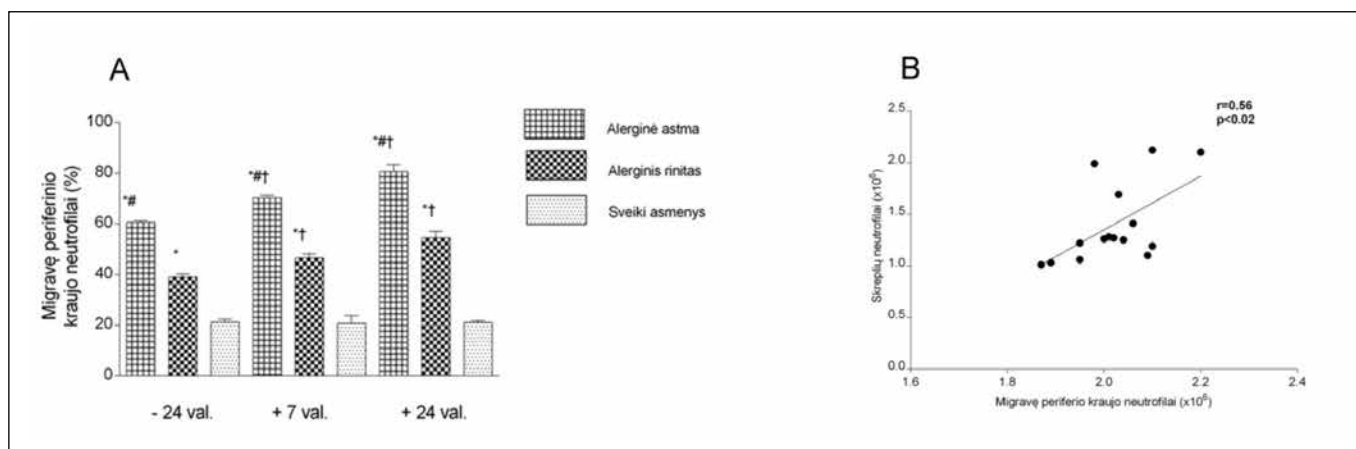
Manoma, kad neutrofilų migracija į kvėpavimo takus gali būti susijusi su alergenu sukeltos vėlyvosios fazės uždegimo išsivystymu.

Tikslas – įvertinti skreplių neutrofilų kiekį ir periferinio kraujo neutrofilų chemotaksį bei galimas jų tarpusavyo sąsajas po bronchų provokacijos specifiniu alergenu sergant alergine astma.

Metodai. Iširta 15 alergine astma (AA), 13 alerginiu rinitu (AR) sergančių ligonių ir 8 sveiki kontrolinės grupės asmenys (SA). Periferinio kraujo ir skreplių mėginiai paimti 24 val. prieš provokaciją, 7 ir 24 val. po provokacijos *D. pteronyssinus* alergenu. Skreplių ląstelių sudėtis vertinta May-Grünwald-Giemsu metodu. Periferinio kraujo neutrofilų chemotaksis analizuotas tėkmės citometru (FACSCalibur).

Rezultatai. Neutrofilų kiekis skrepliuose 7 ir 24 val. po provokacijos AA grupėje buvo padidėjęs, lyginant su duomenimis 24 val. prieš provokaciją ir su AR bei SA grupėmis ($p < 0,05$). Intensyvesnis periferinio kraujo neutrofilų chemotaksis nustatytas AA grupėje, lyginant su AR ir SA grupėmis 24 val. prieš provokaciją alergenu, taip pat praėjus 7 val. ir 24 val. po provokacijos (pav. A). Praėjus 24 val. po provokacijos neutrofilų chemotaksis intensyviausias buvo AA grupėje, lyginant AR ir SA grupėmis (pav. A). Nustatyta teigiama koreliacija tarp periferinio kraujo neutrofilų chemotaksio ir skreplių neutrofilų kiekio praėjus 24 val. po bronchų provokacijos alergenu sergant AA (pav. B).

Išvada. Padidėjęs skreplių neutrofilų kiekis po bronchų provokacijos alergenu yra susijęs su sustiprėjusiu periferinio kraujo neutrofilų chemotaksiniu sergant alergine astma.



Pav. Periferinio kraujo neutrofilų chemotaksis aktyvinant 30 ng/ml IL-8 prieš provokaciją *D. pteronyssinus* alergenu ir po jos sergant AA, AR ir SA (A); koreliacija tarp skreplių neutrofilų kiekio ir migravusių periferinio kraujo neutrofilų 24 val. po provokacijos alergenu sergant AA (B).

* $p < 0,05$, lyginant su SA; † $p < 0,05$, lyginant su AR; ‡ $p < 0,05$, lyginant su pradiniais duomenimis.

Ondansentrono sukelta dilgėlinė Klinikinis atvejis

Raminta Krujalskytė, Ieva Bajoriūnienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Aktualumas. Dilgėlinė – viena dažniausių odos ligų, kuri nors kartą pasireiškia net ketvirtadaliui populiacijos, tačiau priežastys sunkiai nustatomos. Vienas iš galimų provokuojančių veiksnių – chemoterapiniai vaistai. Ondansentronas yra selektyvus 5-hidroksitriptamino3 receptorių antagonistas, kuris plačiai naudojamas chemoterapijos su-

kelto pykinimo bei vėmimo profilaktikai ir gydymui, tačiau padidėjusio jautrumo reakcijos ondansentronui pasireiškia itin retai. *PubMed* duomenų bazėje aprašyta tik 8 šio vaisto sukeltos hipererginės reakcijos atvejai: nuo IgE priklausomos (4 atvejai) ir nuo IgE nepriklausomos anafilaksinės reakcijos (4 atvejai). Įsijautrinimo šiam vaistui diagnostika

sunki, nes nėra visuotinai patvirtinto alerginiams mėginams rekomenduojamo vaisto koncentracijų protokolo.

Klinikinis atvejis. 60 metų vyrui 2010 metais nustatyta plokščiųjų ląstelių gerklų karcinoma, kurios gydymui skirtas chemoterapijos cispplatina, fluorouracilu bei ondansentronu kursas, operacinis ir spindulinis gydymas. Tuomet alerginių reakcijų nepastebėta. 2013 metais dėl stemplės karcinomos pakartotinai skirta chemoterapija cispplatina, 5-fluorouracilu ir ondansentronu. Po pirmo chemoterapijos kurso praėjus 8 valandoms, atsirado odos niežulys, kuris paskyrus pirmos kartos H1 receptorių antagonistą (klemastiną) išnyko. Po antro chemoterapijos kurso praėjus šešioms valandoms, išryškėjo intensyviai niežtintis išbėrimas pūkslėmis, kuris kartojosi tris dienas, nepaisant vartojamų antihistaminų vaistų (klemastino, cetirizino), bei sustiprėdavo antroje dienos pusėje suvartojus vaistą nuo pykinimo.

Kadangi pirmieji simptomai atsirado per pirmąsias 24 valandas po chemoterapinių vaistų skyrimo, įtartos šių vaistų sukeltos nuo IgE priklausomos alerginės reakcijos. Siekiant nustatyti, kurie vaistai galėjo sukelti išsijautrinimą, atlikti odos dūrio ir įdiniai mėginiai su cispplatina ir 5-fluorouracilu, po 15 min. ir po 24 val. jie buvo neigiami. Odos dūrio mėginys su ondansentronu taip pat

Lentelė. Mėginių rezultatai

Koncentracija	Vaistai		Cispplatina		5-fluorouracilas		Ondansentronas	
ODM	-	-	-	-	-	-	-	-
1:100	-	-	-	-	-	-	+	-
1:10	-	-	-	-	-	-	neatlikta	
Vertinimo laikas	15 min.	24 val.	15 min.	24 val.	15 min.	24 val.		

buvo neigiamas, tačiau įdinis mėginys su šiuo 0,02 mg/ml koncentracijos vaistu buvo teigiamas (lentelė). Literatūros duomenimis, tyrimui naudojant ondansentrono 0,02 mg/ml iritacinių reakcijų nebūna. Ondansentroną pakeitus kitu 5-hidroksitriptamino3 receptorių antagonistu – granisetronu, pacientui toliau taikant chemoterapiją, dilgėlinė ar kitos alerginės reakcijos nepasireiškė.

Išvados. Pateiktas retai pasitaikantis dilgėlinės, kilusios nuo ondansentrono sukeltos hipererginės reakcijos, atvejis. Netoleruojamo antiemetinio vaisto pakeitimas kitu 5-hidroksitriptamino3 receptorių antagonistu sudarė prielaidas sėkmingai tęsti chemoterapiją.

Endobronchinio ultragarso vertė diagnozuojant plaučių ligas

Giedrė Naudžiūnaitė, Alina Leščinskaitė, Marius Žemaitis, Skaidrius Miliauskas, Mindaugas Vaitkus, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Įvadas. Endobronchinis ultragarsas (EBUG) – tai minimaliai invazinis endobronchinis tyrimo metodas, kuriuo echoskopiskai vizualizavus šalia kvėpavimo takų esančius patologinius darinius ir (ar) limfmazgius, galima jų punkcinę adatinę aspiraciją realiu laiku paimant medžiagos citologiniam ir histologiniam tyrimui.

Tikslas – nustatyti EBUG vertę diagnozuojant plaučių ligas.

Metodika. Retrospektyviai analizuota 215 pacientų, kuriems 2012-04–2014-02 Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje atliktas EBUG tyrimas, medicininė dokumentacija. Vertinta tyrimo indikacija, informatyvumas (I), atsakymas, jautrumas (J), specifiškumas (S), teigiama (TPV) ir neigiama (NPV) prognozė, komplikacijų dažnumas.

Rezultatai. Tyrimo indikacijos: 59,5 proc. (128 iš 215) – plaučių vėžio diagnostika, 16,3 proc. (35 iš 215) – sarkoidozės diagnostika, 11,2 proc. (24 iš 215) – plaučių vėžio išplitimo įvertinimas, 11,2 proc., (24 iš 215) – neaiškios kilmės limfadenopatija, 1,9 proc. (4 iš 215) – tarpplaučio navikų diagnostika. Nustatyta diagnozė: plaučių vėžys – 58,1 proc. (125 iš 215), sarkoidozė – 24,0 proc. (52 iš 215), reaktyviniai limfmazgiai – 8,8 proc. (19 iš 215), tuberkuliozė – 2,3 proc. (5 iš 215), metastaziniai/nepatikslinti navikai – 1,9 proc. (4 iš 215), 4,7 proc. (10 iš 215) – toliau nebestebėti. I, J, S, TPV ir NPV rezultatai pateikti lentelėje. Komplikacijų nepastebėta (0 iš 215).

Išvada. EBUG turi didelę diagnostinę vertę ir yra saugus diagnozuojant plaučių vėžį ir sarkoidozę.

Lentelė. EBUG vertė diagnozuojant plaučių vėžį ir sarkoidozę

	Citologija	Histologija	Citologija ir histologija
Sarkoidozė			
Jautrumas	55,8 proc. (29 iš 52)	65,4 proc. (34 iš 52)	78,8 proc. (41 iš 52)
Specifiškumas	100 proc. (163 iš 163)	100 proc. (161 iš 161)	100 proc. (163 iš 163)
TPV	100 proc. (29 iš 29)	100 proc. (34 iš 34)	100 proc. (41 iš 41)
NPV	87,6 proc. (163 iš 186)	89,9 proc. (161 iš 179)	93,7 proc. (163 iš 174)
Informatyvumas	80,8 proc. (42 iš 52)	67,3 proc. (35 iš 52)	90,4 proc. (47 iš 52)
Plaučių vėžys			
Jautrumas	72,9 proc. (78 iš 108)	73,6 proc. (78 iš 106)	84,1 proc. (90 iš 107)
Specifiškumas	100 proc. (108 iš 108)	100 proc. (107 iš 135)	100 proc. (108 iš 108)
TPV	100 proc. (78 iš 78)	100 proc. (78 iš 78)	100 proc. (90 iš 90)
NPV	78,8 proc. (108 iš 136)	79,3 proc. (107 iš 135)	86,4 proc. (108 iš 125)
Informatyvumas	87,9 proc. (94 iš 107)	77,6 proc. (83 iš 107)	94,4 proc. (101 iš 107)

Pacientų, kuriems LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Miego laboratorijoje 2012–2013 metais skirta ambulatorinė neinvazinė plaučių ventiliacija, retrospektyvioji duomenų analizė

Greta Musteikienė, Guoda Pilkauskaitė, Skaidrius Miliauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Įvadas. Terminu „neinvazinė plaučių ventiliacija“ (NIV) vadinama liginio ventiliacija pro nosies ar veido kaukę taikant bet kurį plaučių ventiliacijos režimą, išskyrus nuolatinio teigiamo slėgio (CPAP, angl. *continuous positive airway pressure*) ventiliaciją. Ambulatorinis gydymas NIV kai kuriems ligoniams, sergantiems lėtinėmis ligomis, kaip antai: nervų–raumenų ligos, miego apnėja, esant nutukimo hipoventiliacijos sindromui (NHS) ar krūtinės ląstos deformacijoms, yra vienintelis tinkamas gydymo metodas, koreguojantis kvėpavimo nepakankamumą bei prailginantis gyvenimo trukmę, padedantis išlaikyti geresnę gyvenimo kokybę.

Tikslas – retrospektyviai išanalizuoti pacientų, kuriems LSMUL KK Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Miego laboratorijoje 2012–2013 metais skirta ambulatorinė NIV, duomenis: indikacijas, ventiliacijos režimus, tolesnę gydymo eigą.

Metodai. Duomenų bazėje atrinkti 2012–2013 metais Miego laboratorijoje gydytų NIV pacientų duomenys, analizuota medicininė dokumentacija. Statistinėje duomenų analizėje taikyti neparаметriniai kriterijai.

Rezultatai. Ambulatorinė NIV skirta 16 pacientų (10 vyrų ir 6 moterims nuo 24 iki 78 m., amžiaus mediana –

60 m.). Indikacijos: sunki obstrukcinė miego apnėja ir nutukimas – (kūno masės indekso (KMI) mediana – 40,8 kg/m²), NHS – 6 (KMI – 46,67 kg/m²), kifoskoliozės sąlygotas kvėpavimo nepakankamumas – 3, šoninė amiotrofinė sklerozė – 1, centrinė miego apnėja – 2 atvejai.

BiLevel ventiliacija skirta 13 pacientų, uždaro kontūro PSV režimu – 1, *AutoServo* – 2. Pacientų, kuriems skirta NIV *AutoServo* ir PSV režimais išlaidas kompensavo Valstybinė ligonių kasa. *BiLevel* ventiliacija 6 pacientai toliau nesigydydė, nes negalėjo įsigyti ventiliatoriaus arba atsisakė gydymo, 7 – gydėsi savo lėšomis. Iš jų 4 būklė gydymo metu pagerėjo, ir *BiLevel* pakeista į CPAP ventiliaciją, nes išnyko mieguistumas (*Epworth* mieguistumo skalės balų vidurkis prieš gydymą – 15,29, po – 4,6, $p < 0,05$), sumažėjo hipoksemija ir hiperkapnija dienos metu, svoris reikšmingai nepakito (KMI mediana prieš gydymą – 43,69, po – 43,18 kg/m², $p > 0,05$). 3 pacientai toliau gydomi *BiLevel* ventiliacija.

Išvados. Dažniausia NIV indikacija buvo nutukimo hipoventiliacijos sindromas. Net ir nustačius tokią pačią diagnozę buvo reikalingi skirtingi NIV režimai. Ambulatorinė NIV koregavo kvėpavimo nepakankamumą, palengvino pacientų būklę. Tikslinga ambulatorinės NIV išlaidas kompensuoti valstybės lėšomis.

PSMA6, PSMC6 ir Pasma3 genų polimorfizmo pasireiškimo tarp Lietuvos ir iš Šiaurės bei Vakarų Europos kilusių gyventojų palyginimas

Laura Žilinskaitė¹, Živilė Žemeckienė², Edita Gasiūnienė¹, Brigita Šitkauskienė¹, Raimundas Sakalauskas¹

¹ LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, ² LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Įrodyta, kad genai, koduojantys proteosomas, turi įtakos lėtinių ligų patogenezėi. Manoma, kad šių genų polimorfizmas didina lėtinio uždegimo ligų išsivystymo riziką.

Tikslas – palyginti proteosominių genų (PSMA6, PSMC6 ir Pasma3) polimorfizmo pasireiškimą tarp Lietuvos gyventojų ir tiriamųjų, kurių protėviai buvo kilę iš Šiaurės ir Vakarų Europos (CEU).

Metodai. Tyrime dalyvavo 150 atsitiktinai atrinktų asmenų iš Lietuvos (53 vyrai ir 97 moterys), kurie nesirgo ūminėmis ar lėtinėmis ligomis, galinčiomis turėti įtakos tyrimo rezultatams. Tiriamųjų, kurių protėviai buvo kilę iš Šiaurės ir Vakarų Europos, duomenys buvo paimti iš *HapMap* duomenų bazės, kurioje pateikiami 60 asmenų (30 vyrų ir 30 moterų) tyrimo rezultatai. Buvo

analizuojamas proteosominių genų PSMA6 (rs1048990 ir rs2277460), PSMC6 (rs2295827 ir rs2295827) ir PSMA3 (rs2348071) polimorfizmas. Šis tyrimas yra tarptautinio projekto „Proteosominių genų alelių kaip astmos rizikos veiksnių tyrimas tarp Latvijos, Lietuvos ir Taivano populiacijų“ dalis.

Rezultatai. Vertinant Lietuvos ir *HapMap*-CEU duomenis, reikšmingi skirtumai buvo rasti tarp PSMC6 rs2295826 genotipų: AA (0,70 proc., palyginti su 0,88 proc., $p < 0,01$), AG (0,26 proc., palyginti su 0,12 proc., $p < 0,05$), PSMC6 rs2295827 genotipų: CC (0,70 proc., palyginti su 0,88 proc., $p < 0,01$), CT (0,26 proc., palyginti su 0,12 proc., $p < 0,05$) ir tarp PSMA6 rs2277460 genotipų: CC (0,81 proc., palyginti su 0,98 proc.,

$p \leq 0,01$), CA (0,19 proc., palyginti su 0,02 proc., $p \leq 0,01$); tačiau reikšmingo skirtumo tarp abiejų tiriamųjų grupių nenustatyta tarp PSMA3 rs2348071 genotipų: GG (0,54 proc., palyginti su 0,53 proc.), GA (0,38 proc., palyginti su 0,40 proc.), AA (0,07 proc., palyginti su 0,07 proc.) ir PSMA6 rs1048990 genotipų: CC (0,71 proc., palyginti su 0,78 proc.), CG (0,30 proc., palyginti su 0,20 proc.), GG (0,13 proc., palyginti su 0,02 proc.) polimorfizmo dažnumo.

Išvados. Daugelio PSMA6, PSMC6 ir PSMA3 genų polimorfizmo dažnumas Lietuvos tiriamųjų grupėje nesisiskiria nuo tiriamųjų, kurių protėviai buvo kilę iš Šiaurės ir Vakarų Europos, tačiau rs2295826 AG, rs2295827 CT ir rs2277460 CA genotipai dažniau nustatyti Lietuvos grupėje.

Gyvenimo kokybės klausimyno, skirto pacientams besiskundžiantiems lėtiniu kosuliu, lingvistinis validizavimas ir patikimumo įvertinimas

Ieva Merkytė, Kristina Biekšienė, Raimundas Sakalauskas

LSMU MA Pulnologijos ir imunologijos klinika

Kosulys – vienas dažniausių nusiskundimų, dėl kurio pacientai kreipiasi į gydytoją. Lėtinis, užsitęsęs kosulys vargina pacientą ir blogina jo gyvenimo kokybę.

Tikslas – atlikti klausimyno, skirto pacientų, besiskundžiančių lėtiniu kosuliu, gyvenimo kokybei vertinti, lingvistinį validizavimą ir įvertinti jo patikimumą bei tinkamumą naudoti.

Metodika. Gyvenimo kokybės klausimyno kalbinė ir kultūrinė adaptacija buvo atlikta nuodugnai ir metodiškai, laikantis tarptautinių gyvenimo kokybės klausimynų adaptacijos rekomendacijų.

Klausimynas ir gyvenimo kokybės vaizdo analogijos skalė (VAS) buvo pateikta 53 lėtiniu kosuliu (>8 savaites) besiskundžiantiems ambulatoriniams pacientams. Kvėpavimo funkcija buvo normali kreipimosi dieną ir po trijų savaičių.

Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS 20 versijos statistikos paketu. Klausimynas suskirstytas į tris sritis: psichologinę, fizinę ir socialinę. Klausimyno konvergentinis pagrįstumas įvertintas apskaičiavus *Pearson* koreliacijos koeficientą. Vidinis klausimyno nuoseklumas įvertintas apskaičiuojant *Cronbach's* alfa koeficientą. Stabilumas pakartotiniams tyrimams (angl. *test-retest reliability*) įvertintas apskaičiuojant tarpklasinių koreliacijos koeficientą (angl. *Intraclass Correlation Coefficient*) klausimyno sritims.

Rezultatai. Klausimyno visų atsakymų vidurkis – $4,08 \pm 1,05$, fizinės srities – $4,24 \pm 1,01$, psichologinės – $3,76 \pm 1,15$, socialinės – $4,33 \pm 1,36$; VAS – $50,06 \pm 24,36$. Tarp visų klausimyno sričių nustatytas stiprus koreliacinis ryšys: stipriausias tarp psichologinės ir socialinės ($r = 0,891$, $p < 0,01$), silpniausias – tarp fizinės ir socialinės ($r = 0,732$, $p < 0,01$). Klausimynas statistiškai reikšmingai koreliavo su VAS ($r = -0,396$, $p < 0,01$). Silpni ryšiai nustatyti tarp VAS ir atskirų klausimyno sričių: fizinės ($r = -0,329$, $p < 0,01$), psichologinės ($r = -0,406$, $p < 0,01$) ir socialinės ($r = -0,365$, $p < 0,01$). Nustatytas labai aukštas visų klausimyno sričių vidinis nuoseklumas – fizinei (0,787), psichologinei (0,863), socialinei (0,835) sritimis ir visiems klausimyno atsakymams (0,927). Nustatytas labai stiprus stabilumas pakartotiniams tyrimams: intraklasinis koreliacijos koeficientas klausimyno sritimis – 0,89 (PI 0,84–0,92, $p < 0,0001$).

Išvados. 1. Klausimyno, skirto pacientų besiskundžiančių lėtiniu kosuliu gyvenimo kokybei vertinti, paruoštas lietuviškas variantas atitinka originalą ir suprantamas pacientams. 2. Klausimynas yra tinkamas ir statistiškai patikimas pacientų, besiskundžiančių lėtiniu kosuliu, gyvenimo kokybei vertinti. 3. Lėtiniu kosuliu besiskundžiančių pacientų labiausiai nukenčia psichologinė, mažiau – fizinė ir socialinė gyvenimo kokybė.

Tiotropio vieta gydant LOPL paūmėjimą

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė, LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšmingi žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, tiotropis, paūmėjimas.

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – progresuojanti kvėpavimo takų liga, viena dažniausių neįgalumo ir mirties priežasčių pasaulyje. Kvėpavimo takų praplėtimas, bronchus plečiančių vaistų parinkimas yra LOPL gydymo pagrindas. Tiotropis – ilgo veikimo anticholinerginis vaistas, patvirtintas LOPL gydyti, efektyviai sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą.

Straipsnyje pristatomi LOPL paūmėjimo apibrėžimai, pagrindiniai diagnostikos kriterijai, medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo principai.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra rimta sveikatos priežiūros ir ekonominė problema, nes mirštamumo priežasčių skalėje užima 4 vietą po išeminės širdies ligos, piktybinių navikų ir smegenų kraujagyslių ligų [1]. Be to, prognozuojama, kad 2020 metais ji bus trečia pagal dažnumą mirties priežastis [2].

Numatant LOPL ligonio ilgalaikio gydymo taktiką, svarbu nustatyti ligos sunkumą, jos poveikį paciento sveikatos būklei ir ligos paūmėjimo, paciento hospitalizavimo bei mirties riziką. Vien LOPL sergančių asmenų, hospitalizuotų dėl hiperkapnijos, hospitalinis mirštamumas siekia 10 proc., o metinis mirštamumas – 40 proc., todėl kiekvienam pacientui, kuriam diagnozuota LOPL, gydytojas turi paaiškinti, kaip atpažinti ir įvertinti savo būklės pablogėjimą, kaip elgtis paūmėjus ligai.

LOPL PAŪMĖJIMO DIAGNOSTIKA

LOPL paūmėjimu vadinamas ūmus ligonio būklės pablogėjimas, pasireiškiantis suintensyvėjusiu dusuliu, kosuliu

ir (ar) skrepliavimu, dėl kurio tenka keisti reguliarių paciento gydymą [3]. Diagnozuojant LOPL paūmėjimą, be pagrindinių požymių (dusulio, kosulio ir skrepliavimo), galimi ir kiti, nespecifiniai, požymiai: tachikardija, padažnėjęs alsavimas, nemiga ar mieguistumas, nuovargis, depresija, dezorientacija, pablogėjęs krūvio toleravimas, karščiavimas, todėl visada būtina įvertinti ir kitas galimas būklės pablogėjimo priežastis: pneumoniją, pneumotoraksą, eksudacinį pleuritą, plaučių arterijos emboliją, širdies aritmiją, širdies nepakankamumą.

Naujausios LOPL diagnostikos ir gydymo rekomendacijose teigiama, kad prieš parenkant LOPL gydymą pacientui atsižvelgiama ne vien į jo plaučių funkciją, bet ir į paūmėjimų skaičių anamnezėje (lentelė). Tiksliausiai prognozuoti dažnus LOPL paūmėjimus (2 ir daugiau per metus) galima vertinant ligonio anamnezės duomenis apie anksčiau įvykusius ir gydytus ligos paūmėjimus. Be to, bronchų obstrukcijos pablogėjimas susijęs su padidėjusia LOPL paūmėjimų ir mirties rizika. Kadangi patys ligos paūmėjimai greitina plaučių funkcijos blogėjimą, blogina sveikatos būklę ir didina mirties riziką, paūmėjimų rizikos įvertinimas laikytinas ir nepalankios baigties rizikos įvertinimu. Todėl pastarųjų metų LOPL gydymo rekomendacijose vienas pagrindinių LOPL gydymo tikslų – paūmėjimų profilaktika [3].

LOPL PAŪMĖJIMO GYDYMAS

Pagal atnaujintas 2014 metų GOLD LOPL diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijas šia liga sergančių ligonių pagrindiniai gydymo tikslai sugrupuoti į 2 grupes: mažinti simptomų dažnumą (simptomų slopinimas, fizinio krūvio toleravimo ir sveikatos būklės gerinimas) ir mažinti riziką (progresavimo profilaktika, paūmėjimų gydymas bei profilaktika ir mirštamumo mažinimas) [3].

Pacientai, kuriems LOPL paūmėjimo nebūtina gydyti ligoninėje, gali būti gydomi namuose. Tokiu atveju,

Lentelė. LOPL rizikos vertinimas

- A grupės pacientas – maža rizika, mažiau simptomų. Paprastai GOLD 1 ar GOLD 2 (lengva ar vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija) ir (ar) ≤ 1 paūmėjimas per metus ir mMRC < 2 ar CAT < 10 balų.
- B grupės pacientas – maža rizika, daugiau simptomų. Paprastai GOLD 1 ar GOLD 2 (lengva ar vidutinio sunkumo bronchų obstrukcija) ir (ar) ≤ 1 paūmėjimas per metus ir mMRC ≥ 2 ar CAT ≥ 10 balų.
- C grupės pacientas – didelė rizika, mažiau simptomų. Paprastai GOLD 3 ar GOLD 4 (sunki ar labai sunki bronchų obstrukcija) ir (ar) ≥ 2 paūmėjimai per metus ir mMRC < 2 ar CAT < 10 balų.
- D grupės pacientas – didelė rizika, daugiau simptomų. Paprastai GOLD 3 ar GOLD 4 (sunki ar labai sunki bronchų obstrukcija) ir (ar) ≥ 2 paūmėjimai per metus ir mMRC ≥ 2 ar CAT ≥ 10 balų.

GOLD – globali LOPL iniciatyva (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*); mMRC – modifikuotas D. Britanijos medicinos tyrimų tarybos klausimynas (angl. *modified British Research Council questionnaire*, mMRC); CAT – LOPL vertinimo testas (angl. *COPD Assessment test*, CAT).

be tinkamo ar koreguoto gydymo, papildomai galima skirti (pageidaujama pro tarpinę) trumpai veikiančią inhaliuojamąją beta 2 agonistą ar didinti jau iki paūmėjimo vartoto šio vaisto dozę ir (ar) vartojimo dažnumą. Jei trumpai veikiantis anticholinerginis vaistas dar nebuvo vartotas iki ligai paūmėjant, jo gali būti skiriama papildomai, kol palengvės LOPL simptomai. Geriamieji gliukokortikoidai greitina sveikimą, gerina plaučių funkciją bei mažina hipoksemiją LOPL paūmėjimo metu, todėl skirtini pacientams, kurių FEV₁ <50 proc. Rekomenduojama 30–40 mg dozė vartoti 7–10 dienų.

Stacionarinis LOPL gydymas turi būti pradėtas nuo kontroliuojamos oksigenoterapijos, geriamųjų ir (ar) į veną leidžiamų gliukokortikoidų ir didinant bronchus plečiančių vaistų vartojimą. Iki dviejų trečdalių visų LOPL paūmėjimų sukelia kvėpavimo takų bakterinė ar virusinė infekcija. Todėl antibakterinis gydymas, jei LOPL paūmėjusi, tinka ne visais atvejais, o tik atsiradus bakterinės infekcijos požymių.

BRONCHUS PLEČIANTYS VAISTAI

Bronchus plečiantys vaistai užima svarbią vietą gydant LOPL ir yra simptominio gydymo pagrindas. Pagal GOLD gydymo rekomendacijas ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai skirtini palaikomajam gydymui vidutinio sunkumo ir sunkesnės stadijos LOPL sergantiems pacientams. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad ilgo veikimo anticholinerginiai vaistai, kurių vienintelis atstovas yra tiotropis, rekomenduojami kaip pirmaeiliai B, C ir D grupių LOPL pacientams, o kaip antraeiliai – visų grupių LOPL pacientams [3].

Tiotropis – tai anticholinerginis vaistas, kuris veikia per pagrindinį grįžtamąjį LOPL mechanizmą, t. y. cholinerginį bronchų spazmą. Tiotropis pasižymi ilgalaikiu bronchus plečiančiu poveikiu ir hiperinfliacijos (oro spąstų) mažinimu.

UPLIFT (angl. *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tyrimo duomenys pirmą kartą paskelbti 2008 metais. Tai itin didelės apimties tyrimas, kuriame dalyvavo 5993 LOPL sergančių pacientai iš 490 tyrimo centrų 37 pasaulio šalyse, įskaitant Lietuvą. Šiame tyrime, kuris truko ketverius metus, lygintas tiotropio po 18 µg vieną kartą per parą ir placebo poveikis LOPL ir nustatyta, kad tiotropis sumažina plaučių funkcijos blogėjimo spartą ir ligos paūmėjimų riziką [4]. Atlikus vidutinio sunkumo LOPL pogrupo analizę pastebėta, kad pradėjus nuolat gydyti tiotropiumi pacientus, iki tol negydytus kitais vaistais (inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais, ilgai veikiančiais beta agonistais, teofilinu ar anticholinerginiais), plaučių funkcijos blogėjimo sparta buvo mažesnė ir pagerėjo klinikiniai simptomai [7]. Kadangi nustatyta, kad tiotropio grupėje plaučių funkcija ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo geresnė nei kontrolinėje, gydymą rekomenduojama pradėti esant vidutinio sunkumo LOPL. Kiti klinikiniai tyrimai patvirtino šiuos rezultatus. Negro su bendr. atliko retrospektyvų tyrimą: analizavo duomenis lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančių pacientų, kuriems skirtas gydymas tiotropio 18 µg vieną kartą per parą. Jie nustatė, kad tiotropis veiksmingesnis gydant pacientus, kurių bronchų obstrukcija mažesnė, bei patvirtino gydymo tiotropiumi naudą esant ankstyvųjų sta-

dijų ligai [8]. Tyrimų duomenys patvirtina, kad gydymas ilgo veikimo anticholinerginiu vaistu tiotropiumi suteikia papildomos naudos sergant vidutinio sunkumo LOPL, todėl rekomenduojama gydymą pradėti kuo anksčiau.

Kitame didelės apimties atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame tyrime dalyvavo 3991 LOPL pacientas (FEV₁ <60 proc.) [9]. Tiriamieji 48 sav. gydyti 5 µg tiotropio per parą, vartojamo per *Respimat* inhaliatorių, kartu buvo leidžiama vartoti ir kitus inhaliuojamuosius vaistus, išskyrus anticholinerginius. Pagrindiniai tyrimo tikslai buvo pasiekti: statistiškai reikšmingai pagerėjo FEV₁ bei po gydymo prailgėjo laikas be LOPL paūmėjimo. Van Noord ir bendr. [10] palygino efektyvumą bei saugumą tiotropio, vartojamo per *Respimat* inhaliatorių, ir tiotropio, vartojamo per *HandiHaler*. Jie išanalizavo du panašius tyrimus ir palygino 5 µg ir 10 µg tiotropio *Respimat* grupes su 18 µg tiotropio *HandiHaler* grupe bei placebo grupe. Pagrindinis tyrimo tikslas – palyginti FEV₁ pokyčius grupėse. Visose grupėse, kuriose gydyta tiotropiumi, reikšmingai pagerėjo FEV₁, lyginant su placebo grupe. 5 ir 10 µg tiotropio *Respimat* grupėse FEV₁ pokyčiai nesiskyrė, bet buvo statistiškai reikšmingai geresni nei tiotropio *HandiHaler* grupėje. II fazės klinikinio tyrimo, kuriame lygintos 5 µg tiotropio *Respimat* ir *HandiHaler* grupės, rezultatai buvo panašūs, nors tyrimas buvo mažesnės apimties ir trumpesnės trukmės [11].

TIOTROPIO BROMIDO SAUGUMAS

Klinikinis tyrimas TIOSPIR (angl. *Tiotropium Safety and Performance in Respimat*) – atsitiktinių imčių dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas, kurio tikslas – palyginti saugumą ir efektyvumą tiotropio, vartojamo per *Respimat* inhaliatorių, su tiotropiumi, vartojamu per *HandiHaler* (atkreipiant dėmesį į mirties riziką ir širdies kraujagyslių ligas (ŠKL) [6]. Tyrime dalyvavo 17 135 LOPL sergantys pacientai. Kiekvienas tyrime dalyvavęs pacientas gavo po 2 inhaliatorius (vieną *Respimat* inhaliatorių su 1,25 µg ar 2,5 µg arba 18 µg *HandiHaler* inhaliatorių), tačiau tik viename iš jų buvo tiotropio (kitame – placebo).

Pacientai stebėti 12 savaičių, paskutinis vizitas – praėjus 30 dienų po gydymo. Iš tyrime dalyvavusių gydytų pacientų 13 199 (77,1 proc.) nenutraukė gydymo anksčiau laiko. Grupių charakteristikos reikšmingai nesiskyrė. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 65 ± 9 metai, 71 proc. sudarė vyrai, iš kurių 38 proc. teberūkė tyrimo metu, o vidutinis FEV₁ buvo 48 proc. numatytojo dydžio. Gydymo pradžioje apie 50 proc. pacientų vartojo vaistų nuo ŠKL, taip pat ilgo veikimo beta 2 agonistų (62 proc. vartojo iki tyrimo, o 68 proc. – tyrimo metu), gliukokortikoidų (59 proc. vartojo iki tyrimo, 68 proc. – tyrimo metu). Apie 11 proc. tiriamųjų anamnezėje būta aritmijų. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – mirtis nuo bet kurios priežasties. Nustatyta, kad bendrojo mirštamumo santykinė rizika (SR) 5 µg *Respimat* grupėje buvo 0,96, palyginti su *HandiHaler* grupe (95 proc. PI 0,84–1,09), o 2,5 µg *Respimat* grupėje – 1,00, palyginti su *HandiHaler* grupe (95 proc. PI 0,87–1,14). Kadangi PI viršutinė riba geroškai nesiekė iš anksto numatytos 1,25 reikšmės, abi tiotropio *Respimat* dozės prilygo tiotropiumi *HandiHaler* pagal

bendrojo mirštamumo riziką. Mirtis nuo bet kurios priežasties ištiko 7,7 proc. pacientų 2,5 µg tiotropio *Respimat*, 7,4 proc. – 5 µg tiotropio *Respimat* ir 7,7 proc. – 18 µg tiotropio *HandiHaler* grupėse. Panašūs rezultatai gauti ir analizuojant pacientų, gavusių bent vieną vaisto dozę, duomenis (atitinkamai 6,3 proc., 5,7 proc. ir 6,3 proc.). Mirties priežasčių pasiskirstymas tarp grupių buvo panašus, įskaitant ir mirties nuo ŠKL (atitinkamai 2,1 proc., 2,0 proc. ir 1,8 proc.). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp abiejų dozių tiotropio *Respimat* ir tiotropio *HandiHaler* grupių neužfiksuota. Didesnė mirties rizikos nenustatyta ir tiems pacientams (n = 1 221), kurie buvo patyrę aritmijas (bendrasis mirštamumas 5 µg tiotropio *Respimat* grupėje – 10,6 proc., o 18 µg tiotropio *HandiHaler* – 12,9 proc.; SR – 0,81, 95 proc. PI 0,58–1,12).

Kita pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – pirmasis LOPL paūmėjimas. Lyginant LOPL paūmėjimų dažnumą 5 µg tiotropio *Respimat* ir 18 µg *HandiHaler* grupėse, SR buvo 0,98 (95 proc. PI 0,93–1,03), o skirtumas buvo statistiškai nereikšmingas (p = 0,42).

Sunkių nepageidaujamų reiškinių pasireiškė trečdaliui tiriamųjų. Kaip ir tikėtasi, daugiausia buvo kvėpavimo takų sutrikimų (17,8 proc. – 2,5 µg *Respimat*, 16,8 proc. – 5 µg *Respimat* ir 17,0 proc. – *HandiHaler* grupėse). Nepageidaujamų ŠKL komplikacijų visose tiriamųjų grupėse pasireiškė panašiai: atitinkamai 3,9 proc., 3,9 proc. ir 3,6 proc. Aritmijų dažnumas buvo atitinkamai 2,3 proc., 2,1 proc. ir 2,1 proc. Taigi, ištyrus daugiau nei 17 tūkst. LOPL sergančių pacientų, galima teigti, kad tiotropio dozės, vartojamos per skirtingų tipų inhaliatorius, yra panašiai saugios ir veiksmingos, todėl gali būti drąsiai skiriamos LOPL gydyti.

APIBENDRINIMAS

Atnaujintose 2014 metų GOLD LOPL gydymo gairėse daug dėmesio skiriama LOPL paūmėjimų profilaktikai ir gydymui, ypač sunkių, kuriuos reikia gydyti stacionare. Įrodyta, kad jie turi įtakos galimų paūmėjimų dažnumui ateityje, LOPL sunkumui, pacientų gyvenimo kokybei, be to, didina mirštamumo riziką. Todėl LOPL gydymas turi būti parenkamas kiekvienam pacientui individualiai. Beveik visų grupių pacientams kaip pirmos eilės ir visų grupių pacientams kaip antros eilės vaistas gali būti skiriamas ilgo veikimo anticholinerginis vaistas tiotropis, kuris veiksmingai sumažina LOPL paūmėjimų dažnumą bei yra saugus kaip kiti inhaliuojamieji preparatai.

UPLIFT tyrime mirties tikimybė per 4 metus tiotropio grupėje buvo 14,4 proc., o placebo – 16,3 proc. Panašūs mirtingumo rodikliai nustatyti tiek ilgai veikiančio beta 2 agonisto salmeterolio, tiek inhaliuojamojo gliukokortikoido flutikazono grupėse TORCH (angl. *Towards a Revolution in COPD Health*) klinikiniame tyrime – tikėtinas mirtingumas per 3 metus flutikazono grupėje buvo 16,0 proc., salmeterolio grupėje – 13,5 proc., flutikazono ir salmeterolio derinio grupėje – 12,6 proc. TIOSPIR tyrimo duomenimis, mirtingumas pacientų, sirgusių ŠKL, tiotropio *Respimat* grupėje nebuvo didesnis nei tiotropio *HandiHaler* grupėje. Tiotropio *Respimat* grupėje per visą

tyrimą nenustatyta ir dažnesnių ritmo sutrikimų. TIOSPIR tyrimo rezultatai prieštarauja neseniai paskelbtoms išvadoms, jog tiotropį *Respimat* vartojančių LOPL pacientų mirštamumas yra didesnis nei vartojančių tiotropį *HandiHaler*. Tyrimo autoriai pabrėžia, kad klinikiniame tyrime tiotropiu *Respimat* gydyti tiriamieji sirgo sunkesne LOPL, ŠKL nei gydyti tiotropiu *HandiHaler*. Analizuojant TIOSPIR klinikinio tyrimo duomenis, nenustatyta jokių reikšmingų skirtumų tarp trijų tiriamųjų grupių vertinant tiek sunkius, gyvybei grėsmingus ar mirtimi pasibaigusius nepageidaujamus reiškinius, tiek nepageidaujamus reiškinius, susijusius su širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimu. Tiotropio *Respimat* grupėse, lyginant su *HandiHaler*, pirmojo LOPL paūmėjimo rizika nebuvo didesnė, LOPL paūmėjimai nebuvo dažnesni. Taigi tiotropio 2,5 µg ir 5,0 µg *Respimat* ir tiotropio 18 µg *HandiHaler* grupėse tiotropio efektyvumas ir saugumas TIOSPIR tyrime buvo panašūs.

ROLE OF TIOTROPIUM IN THE TREATMENT OF COPD

RŪTA NUTAUTIENĖ

REPUBLICAN HOSPITAL OF KAUNAS, DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, tiotropium, exacerbation

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive that restricts patients lives over time and is a major cause of death and disability throughout the world. Bronchodilators represent the maintenance therapeutic choice of COPD treatment. Tiotropium is a long-acting anticholinergic drug that is proved to be safe and efficient for prevention in COPD exacerbation.

This paper presents definitions of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations, basic diagnostic criteria, pharmacological and non-pharmacological aspects of management.

LITERATŪRA

1. World Health Organization. World Health Report. Geneva: World Health Organization, 2000.
2. Murray C.J.L., Lopez A.D. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 1997, 349, 1269–1276.
3. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Prieiga per internetą: <<http://www.goldcopd.org/>>.
4. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54
5. Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R, et al. A randomized study of tiotropium *Respimat*® Soft Mist inhaler vs ipratropium pMDI in COPD. *Respir Med* 2008;102:32-41.
6. Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium *Respimat* Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342
7. Decramer M, Celli B, Kesten S et al. 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.
8. Dal Negro RW, Bonadiman L, Micheletto C et al. Changes of clinical outcomes and health care resources in moderate and in Severe COPD treated uniquely with tiotropium 18 mcg od for twenty-four months. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:373-6.
9. Bateman ED, Tashkin D, Siafakas N et al. A one-year trial of tiotropium *Respimat*® plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010;104:1460-72.
10. Van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL et al. The efficacy of tiotropium administered via *respimat* soft mist inhaler or *HandiHaler* in COPD patients. *Respir Med* 2009;103:22-9.
11. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5 microg via *Respimat* and 18 microg via *HandiHaler*: efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Resp Med* 2010;104:228-36.

Deguonies svarba gydant LOPL

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė, LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, deguonis, kvėpavimo nepakankamumas.

Santrauka. Straipsnyje aptariama nauja LOPL vertinimo samprata, remiantis simptomų ryškumu, paūmėjimų rizika, bronchų obstrukcijos sunkumu, gretutinėmis ligomis bei deguonies terapijos svarba gydant LOPL.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – būklė, sukelia lėtinio bronchito, plaučių emfizemos ir smulkiųjų kvėpavimo takų ligos. Tai viena dažniausių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje [1]. Pagrindinė LOPL priežastis – rūkymas, o veiksmingiausias būdas užkirsti kelią ligai progresuoti – atsikratyti šio žalingo įpročio [2, 3]. Šiandien išgydyti LOPL galimybių nėra, tačiau kai kurie nemedikamentinio gydymo metodai (pvz., rehabilitacija [4, 5], plaučių tūrio mažinimo operacijos [6, 7], taip pat ir medikamentinis gydymas gali palengvinti simptomus ir pagerinti gyvenimo kokybę, sumažinti paūmėjimų skaičių ir ligos sunkumo laipsnį, hospitalizavimo dažnumą [8, 9]. Vienas tokių gydymo metodų yra ilgalaikis gydymas deguonimi, kuris dažniausiai skiriamas sergantiems LOPL. Gydymo deguonimi tikslas – palengvinti ligos eigą, o svarbiausia – pagerinti gyvenimo kokybę bei pailginti jo trukmę.

PATOLOGIJA IR PATOFIZIOLOGIJA SERGANT LOPL

LOPL būdingų patologinių uždegimo pokyčių randama centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose, plaučių parenchimoje ir plaučių kraujagyslėse [10]. Įvairiose plaučių audinio vietose padaugėja makrofagų, T limfocitų (labiausiai CD8⁺) ir neutrofilų. Suaktyvėjusios uždegimo ląstelės išskiria įvairių mediatorių, kaip antai: leukotrieną B₄, interleukiną 8, alfa naviko nekrozės faktorių ir kitų, pažeidžiančių plaučio struktūrą ir (arba) palaikančių neutrofilų sukeltą uždegimą. Manoma, kad, be uždegimo, LOPL patogenezėi svarbūs dar du procesai: sutrikusi plaučių proteazių bei antiproteazių pusiausvyrą ir oksidacinis stresas. Šie skirtingi patogeniniai mechanizmai sukelia patologinių pokyčių, kurie savo ruožtu lemia LOPL būdingus fiziologinius sutrikimus: gleivių hipersekreciją, mukociliarinę disfunkciją, kvėpavimo takų obstrukciją bei hiperinflaciją, dujų apykaitos sutrikimus, plaučių hipertenziją, sisteminių poveikį.

Kaip išsivysto lėtinis kvėpavimo nepakankamumas sergant LOPL

Smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukcija ir respiracinių bronchiolių jungčių su alveolėmis destruktija lemia ekspiracinę bronchiolių kolapsą – patologinį spindžio susiaurėjimą ar visišką subliūškimą iškvėpimo metu. Tai sukelia oro spąstus, dėl kurių atsiranda plaučių hiperinflacija, vystosi plaučių emfizema. Dėl plaučių išsipūtimo mažėja įkvėpimo talpa, didėja plaučių funkcinė liekamoji talpa.

Tai sukelia dusulį ir riboja fizinį pajėgumą. Manoma, kad plaučių išsipūtimas prasideda ankstyvuoju ligos laikotarpiu ir yra svarbiausias veiksnys, lemiantis dusulį fizinio aktyvumo metu.

Kvėpavimo takų obstrukcija ir plaučių emfizema sutrikdo alveolių ventilaciją ir plaučių ventilacijos perfuzijos santykį. Tai sukelia hipoksemiją, o vėlyvųjų stadijų metu – ir hiperkapniją. Hipoksija ir dėl emfizemos susidarantis plaučių kapiliarų tinklo retėjimas sukelia plaučių bendrojo kraujagyslių spindžio siaurėjimą, plautinę hipertenziją, lėtinę plautinę širdį ir dešiniojo skilvelio nepakankamumą.

Dėl sutrikusio bronchų sekreto pašalinimo ir pakitusio imuninio atsako kvėpavimo takuose kaupiasi bakterijos. Ligos pradžioje bronchuose dažniausiai persistuoja *Streptococcus pneumoniae* ir *Haemophilus influenzae*, ligai įsisenėjus – *Haemophilus influenzae*, gaminantis beta laktamazes, *Moraxella catarrhalis*, vėlyvųjų stadijų metu – neretai *Pseudomonas aeruginosa*. Šie pokyčiai lemia dujų apykaitos plaučiuose sutrikimą ir hipoksemiją, o vėlyvųjų stadijų metu – plautinę hipertenziją ir sisteminius pokyčius: kacheksiją, skeleto raumenų atrofiją, osteoporozę, antrinę eritremiją, normochrominę, normocitinę anemiją, lėtinę plautinę širdį, depresiją, padidėjusią uždegimo žymenų (C reaktyviojo baltymo ir kitų) koncentraciją kraujyje.

PAGRINDINIAI ATNAUJINTŲ GOLD REKOMENDACIJŲ AKCENTAI

Dar 2001 metais Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) ir JAV nacionalinis širdies, plaučių ir kraujo institutas, paskatinti grupės pasaulio mokslininkų, ėmėsi iniciatyvos spręsti LOPL problemas – buvo sudaryta GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) ekspertų komisija. Tais pačiais metais buvo priimtas GOLD susitarimas „Globalinė LOPL diagnostikos ir gydymo strategija“, kuri atnaujinama kas dvejus trejus metus. Naujausios GOLD lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, paskelbtos 2011 metais ir atnaujintos 2014 metais, apima visus gydytojai praktikai svarbiausius dalykus: ligos diagnostiką, paciento priskyrimą prie tam tikros grupės (klasifikacijos) ir gydymo principus.

Ligai diagnozuoti būtini LOPL būdingi klinikiniai simptomai ir spirometrijos rodikliai. Nustatytas forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę santykis su forsuito gyvybine plaučių talpa (FEV₁/FVC) turi būti mažesnis

Kokia Jūsų lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) būklė? Atlikite LOPL vertinimo testą (COPD Assessment Test, CAT)

Šis klausimynas padės Jums ir Jūsų sveikatos priežiūros specialistui nustatyti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos poveikį Jūsų savijautai ir kasdieniam gyvenimui. Jūsų atsakymai ir testo balai gali padėti Jums ir Jūsų sveikatos priežiūros specialistui geriau tvarkytis su lėtine obstrukcine plaučių liga ir gauti didžiausią naudą iš gydymo.

Prie kiekvieno toliau pateikiamo punkto, kuris geriausiai apibūdina Jūsų būklę šiuo metu, pažymėkite (X). Kiekvienam klausimui pažymėkite tik vieną atsakymą.

Pavyzdys: Aš esu labai laimingas 0 1 2 3 4 5 Aš esu labai nelaimingas

BALAS

Aš niekada nekosėjau	0 1 2 3 4 5	Aš visą laiką kosėjau	<input type="text"/>
Mano plaučiuose visiškai nėra skreplių (gleivių)	0 1 2 3 4 5	Mano plaučiai labai pilni skreplių (gleivių)	<input type="text"/>
Visai nejaučiu krūtinės veržimo (sunkumo)	0 1 2 3 4 5	Jaučiu stiprų krūtinės veržimą (sunkumą)	<input type="text"/>
Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, neuždūstu	0 1 2 3 4 5	Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, labai uždūstu	<input type="text"/>
Mano atliekama veikla namuose neribota	0 1 2 3 4 5	Mano atliekama veikla namuose labai ribota	<input type="text"/>
Nepaisant mano plaučių būklės išeidamas iš namų jaučiuosi užtikrintas	0 1 2 3 4 5	Dėl savo plaučių būklės išeidamas iš namų jaučiuosi visiškai neužtikrintas	<input type="text"/>
Miegu kietai	0 1 2 3 4 5	Dėl savo plaučių būklės miegu neketai	<input type="text"/>
Turiu daug energijos	0 1 2 3 4 5	Visiškai neturiu energijos	<input type="text"/>
BENDRAS BALAS			<input type="text"/>

1 pav. LOPL vertinimo testas

kaip 70 proc. po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos. Bronchų dilatacijos mėginys nei diagnostikai, nei diferencinei diagnostikai, nei gydymo efektui prognozuoti nerekomenduojamas. Naujosiose GOLD neliko senosios LOPL klasifikacijos tik pagal FEV₁ rodiklio reikšmę. Pagal šiuos kriterijus pacientas tik priskiriamas GOLD I, II, III ar IV bronchų obstrukcijos sunkumo grupei [9].

LOPL pacientai grupuojami į keturias grupes: A, B, C ir D. Konkrečiai grupei jie priskiriami pagal klinikinius simptomus (1 lentelė, 1 pav.), bronchų obstrukcijos sunkumą (2 lentelė) ir paūmėjimų dažnumą praėjusiais metais.

LOPL paūmėjimų riziką galima įvertinti dvejopai. Vienas būdas – naudotis GOLD spirometrine klasifikacija (2 lentelė), kurioje didelę paūmėjimų riziką rodo GOLD 3 ar GOLD 4 kategorijos. Antrasis metodas remiasi individualia LOPL paciento paūmėjimų anamneze – didelę riziką rodo įvykę du ir daugiau paūmėjimų per paskutinius 12 mėn.

Pirmiausia vertinami klinikiniai simptomai naudojantis mMRC klausimynu ar CAT, po to nustatoma LOPL paūmėjimų rizika pagal spirometrinę bronchų obstrukcijos GOLD sunkumo kategoriją arba paciento patirtų paūmėjimų skaičių per paskutinius 12 mėn.

Įvertinus simptomų pasireiškimą ir paūmėjimų riziką, LOPL sergantis pacientas priskiriamas vienai iš keturių grupių.

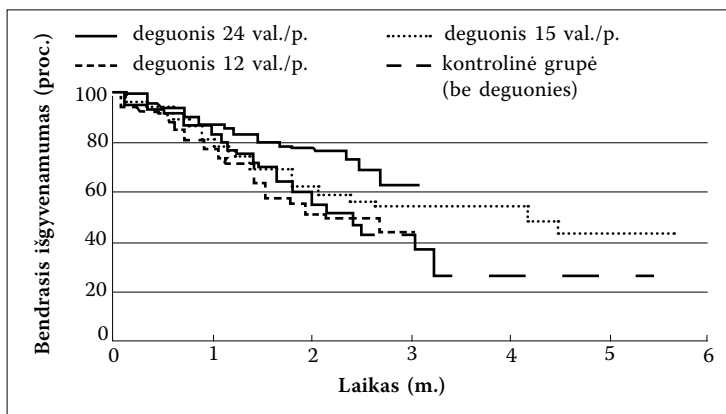
1 lentelė. Modifikuotas D. Britanijos medicinos tyrimų tarybos (mMRC) klausimynas dusuliui įvertinti

Laipsnis	Dusulio apibūdinimas
0	Aš uždūstu tik sunkaus krūvio metu.
1	Aš uždūstu, kai skubu eidamas lygia vieta ar lipdamas į kalnelį.
2	Aš einu lėčiau lygia vieta dėl dusulio nei bendraamžiai arba turiu sustoti atsikvėpti eidamas sau įprastu greičiu.
3	Aš turiu sustoti atsikvėpti nuėjęs 100 m ar po kelių minučių ėjimo.
4	Dėl dusulio aš negaliu išeiti iš namų arba aš dūsta rengdamasis

NEMEDIKAMENTINIO LOPL GYDYMO PAGRINDAS – DEGUONIES TERAPIJA

Deguonies terapija – sunkia ir labai sunkia LOPL sergančių ligonių nemedikamentinio gydymo pagrindas. Įrodyta, kad ilgalaikis gydymas deguonimi (>15 val. per dieną) pailgina gyvenimo trukmę pacientų, kuriems yra lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (2 pav.). Be to, nustatyta, kad ilgalaikis gydymas deguonimi sumažina slėgį plaučių arterijoje, pagerina hemodinamiką, reologines kraujo savybes, fizinio krūvio toleravimą, plaučių mechanines savybes, mentalinę būklę.

Pagrindinis gydymo deguonimi tikslas – padidinti PaO₂ ramybės metu ≥60 mm Hg ir (ar) SaO₂ ≥90 proc., kad



2 pav. Ilgalaikis gydymas deguonimi (≥ 15 val. per parą) pailgina hipoksijos būklės LOPL sergančių ligonių gyvenimo trukmę

būtų užtikrintas reikiamas audinių aprūpinimas deguonimi ir išlaikytos gyvybinės organų funkcijos. Deguonies terapija gali būti trejopa: 1) ilgalaikė; 2) fizinio krūvio metu; 3) ūminio dusulio ar LOPL paūmėjimo metu.

Indikacijos skirti ilgalaikį gydymą deguonimi yra šios:

- $PaO_2 \leq 55$ mm Hg arba $SaO_2 \leq 88$ proc., su hiperkapnija arba be jos arba
- PaO_2 55–60 mm Hg ar $SaO_2 \leq 88$ proc., jeigu yra plautinė hipertenzija, lėtinio širdies nepakankamumo sukelta periferinė edema ar policitemija (hematokritas > 55 proc.).

Prieš ilgalaikį gydymą deguonimi būtina parinkti pacientui tinkamiausią, priimtinausią metodą ir prietaisą, numatyti deguonies ir oro mišinio srautą, trukmę, kitus parametrus. Dažniausiai naudojami deguonies koncentratoriai, gydoma ne trumpiau kaip 15 val. per parą. Tyrimai rodo, kad deguonies terapija fizinio krūvio metu tiems pacientams, kuriems minimalus krūvis sukelia hipoksemiją, pagerina ir pailgina krūvio toleravimą, palengvina dusulį.

Deguonies kvėpuoti skiriama tol, kol reikia. Ilgalaikės ambulatorinės deguonies terapijos reikalingumui nustatyti ir skirti taikomi labai griežti kriterijai. Gydymas deguonimi skiriamas gydytojų konsiliumo sprendimu būtinai dalyvaujant pulmonologui.

Prieš nusprendžiant, ar reikia skirti deguonies, būtina ištirti arterinio kraujo dujas. Konkrečiai nustatyta, koks turi būti deguonies parcialinis slėgis ($PaO_2 \leq 55$ mm Hg) arba deguonies šotinis ($SpO_2 \leq 88$ proc.). Gydymas deguonimi skiriamas ir tai atvejais, kai kvėpavimo nepakankamumas komplikuojasi plautine hipertenzija arba antrine eritrocitoze, kai deguonies PaO_2 yra 56–59 mm Hg. Nustatius, kad reikia ilgalaikio gydymo deguonimi, parenkamas reikalingas deguonies srautas (titruojama).

Daliai LOPL pacientų kraujyje padaugėja anglies dvideginio (hiperkapnija). Dėl didesnio įkvėpamo deguonies kiekio gali sustoti kvėpavimas ir ištikti mirtis. Minėtais atvejais svarbu parinkti tinkamą deguonies kiekį (nustatyti deguonies srautą).

Kaip minėta, svarbiausia tai, kad gydymas deguonimi pagerina gyvenimo kokybę ir jį pailgina. Didesnės deguonies koncentracijos oru ligonis kvėpuoja ne mažiau kaip 15 val. per parą (dažniausiai per 1 min. įkvėpiama 1,5–2 l deguonies), paprastai pro nosies kateterį – ir gyvenimas pailgėja beveik dvigubai. Šiuo būdu gydomi ligoniai turi laikytis keleto reikalavimų: jiems kategoriškai draudžiama rūkyti, patalpa, kurioje būna, turi būti vėdinama.

2 lentelė. Spirometrinė bronchų obstrukcijos klasifikacija sergant LOPL

Bronchų obstrukcijos sunkumo kategorija	Podilatacinio FEV ₁ dydis (kai FEV ₁ /FVC < 0,70)
GOLD 1 (lengva)	FEV ₁ ≥ 80 proc. normos
GOLD 2 (vidutinio sunkumo)	50 proc. \leq FEV ₁ < 80 proc. normos
GOLD 3 (sunki)	30 proc. \leq FEV ₁ < 50 proc. normos
GOLD 4 (labai sunki)	FEV ₁ < 30 proc. normos

Taigi deguonies terapijai skirti būtinas gydytojų konsiliumas dalyvaujant gydytojui pulmonologui, arterinio kraujo dujų tyrimas, nesant ligos paūmėjimo, deguonies srauto titravimas.

APIBENDRINIMAS

Ilgalaikis gydymas deguonimi dažniausiai skiriamas sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga. Ši liga artimiausiu metu taps trečią pagal dažnumą mirties priežastimi pasaulyje. Tačiau vien LOPL diagnozė nereiškia, kad žmogui būtinas deguonis, jis skiriamas tik tada, kai LOPL yra sunki, komplikuojasi lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu. Be to, gydymas deguonimi kompensuojamas ir sergant vėžiu, kartotinė plaučių arterijos embolija, širdies nepakankamumu, kai patvirtinama, kad kraujyje stinga deguonies – būtent tada reikalingas gydymas deguonimi.

Ilgalaikis gydymas deguonimi naudojant deguonies koncentratorius ambulatorinėje praktikoje yra skiriamas po gydytojo pulmonologo rekomendacijų. Pasaulinė medicininė dujų gamintojų įmonė AGA (Linde Healthcare), turinti šimtametę patirtį medicinos srityje, šiuos aparatus nuomoja Lietuvoje – ir stacionarius (stovinčius namuose), ir nešiojamuosius (su kuprinėje nešiojamais deguonies balionėliais). Valstybinė ligonių kasa kompensuoja gydymą priklausomai nuo ligos stadijos. Tokiu atveju ne tik aparato atvežimas, apmokymas, kaip juo naudotis, bet ir jo priežiūra ligoniui nekainuoja.

THE IMPORTANCE OF OXYGEN IN THE TREATMENT OF COPD

RŪTA NUTAUTIENĖ

REPUBLICAL HOSPITAL OF KAUNAS, DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, oxygen, respiratory failure.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Expected COPD prevalence and mortality will increase in the near future. This paper presents a new concept of COPD assessment based on the patient's level of symptoms, future risk of exacerbations, the severity of airflow limitation, and the identification of comorbidities. And the importance of oxygen therapy in the treatment of COPD.

LITERATŪRA

1. Hanania N.A., Marciniuk D.D. A unified front against COPD: clinical practice guidelines from the American College of Physicians, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the European Society. *Chest*, 2011, 140 (3), 565–566.
2. Anthonisen N.R., Connett J.E., Murray R.P. Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, 166 (5), 675–679.
3. Maltais F., Dennis N., Chan C.K. Rationale for earlier treatment in COPD: a systematic review of published literature in mild-to-moderate COPD. *COPD*, 2013, 10 (1), 79–103.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 10) redakcijoje.

AGA (Linde Healthcare) kompanija: www.linde-healthcare.lt
Nemokama telefono linija 8 800 23222

Alerginio rinito gydymo efektyvumas priklauso nuo tinkamai pasirinkto vaisto

Ieva Bajoriūnienė, Virginija Kalinauskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: vidutinio sunkumo, sunkus alerginis rinitas, azelastinas, flutikazonas.

Santrauka. Pastaruoju metu augant alerginėmis ligomis sergančių asmenų skaičiui, didėja ir alerginio rinito (AR) nustatymo dažnumas. Europoje nuo AR kenčia 25 proc. [1], JAV – 30 proc. populiacijos [2]. Nors AR nėra pavojingas gyvybei, tačiau neabejojama jo socioekonominė našta. Išlaidos, tenkančios AR gydymui, atsiliepia tiek ligoniui, tiek valstybei, o varginantys simptomai varžo paciento kasdienę veiklą, darbo galimybes, blogina gyvenimo kokybę. Vien tiesioginės medicinos išlaidos, tenkančios vieno Europos gyventojų, sergančio AR, gydymui per metus yra apie 4260 eurų, JAV – 3,4 mlrd. dolerių visiems AR sergantiems asmenims. Todėl pagrindinis ligonio ir jį prižiūrinčio gydytojo tikslas – kaip įmanoma greičiau sušvelninti AR simptomus arba jų visiškai išvengti, skiriant tinkamą, naujausiais moksliniais tyrimais pagrįstą gydymą. Geru AR gydomuoju poveikiu (efektyviai mažinančiu nosies ir akių simptomus sergant vidutinio sunkumo ar sunkiu AR), vaisto saugumu klinikiuose tyrimuose pasižymėjo *Dymista*[®] (*azelastine hydrochloride/fluticasone propionate*).

ALERGINIS RINITAS – NUO ETIOLOGIJOS IKI GYDYMO

Alerginis rinitas apibrėžiamas kaip alergenų sukeltas ir IgE nulemtas dažniausiai lėtinis nosies gleivinės uždegimas su būdingais požymiais (vienu ar daugiau): nosies užburkimu, vandeningo sekreto varvėjimu iš nosies, čiauduliu, nosies niežuliu [3, 4]. Galimas ir sekreto tekėjimo pojūtis gerklėje, galvos, ausų skausmas, gerklės perštėjimas, sutrikęs miegas. Pagrindiniai AR etiologiniai veiksniai yra šie: namų dulkių erkės (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), naminių gyvūnų (kačių, šunų, triušų, jūrų kiaulyčių ir kt.) epidermis, vabzdžiai (tarakonai), pelėsiniai grybeliai (*Alternaria arternata*, *Penicillium*, *Aspergillus*), medžių (beržų, lazdynų, alksnių ir kt.), žolių (motiejukų, miglių, eraičinų ir kt.) ir piktžolių žiedadulkės, sezoninių mikroskopinių grybų sporos [5], kiti alergenai. AR pagal skirtingas klasifikacijas skiriamas į epizodinį ir nuolatinį nepriklausantį. Remiantis ARIA (angl. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, liet. Alerginis rinitas ir jo įtaka astmai) gairėmis, pastaruoju metu naudojama AR skirstymo į epizodinį ir nuolatinį klasifikacija. Aprašant anksčiau atliktus klinikinius tyrimus, naudojama ir sezoninio bei nuo sezono nepriklausančio AR sąvoka. Epizodinio. Epizodinio AR simptomai trunka ne daugiau kaip 4 dienas per savaitę ir ne ilgiau kaip 4 savaites. Būdingas sezoniškumas ir cikliškumas. Kliniškai epizodinis AR dažniausiai pasireiškia nosies niežuliu, čiauduliu, rinorėja, kartu būna alerginio konjunktyvito požymių. Nuolatinio AR

simptomai vargina daugiau nei 4 dienas per savaitę ir trunka ilgiau nei 4 savaites. Nuolatinis AR tęsiasi beveik ištisus metus, būdingas nosies užgulimas, neretai kartu diagnozuojamas ir rinosinusitas, astma. Pagal ligos eigą AR gali būti lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkus. Esant lengvam rinitui, juntami simptomai minimalūs, nevargina paciento, nereikia riboti kasdienės veiklos. Kai rinitas vidutinio sunkumo, sunkus, juntami simptomai pradeda varginti pacientą: sutrinka miegas, ribojama kasdienė veikla, susilpnėja dėmesio koncentracija [5]. Pastebėta, kad ilgainiui keičiasi AR klinikinis vaizdas [6–8]: sunkėja rinito eiga – nuo nesunkaus iki vidutinio sunkumo ir sunkaus [9], dažnesnės mišrios formos [7], daugiau pacientų įsijautrinę keliems alergenams (polisensibilizacija), atsiranda gydymui atsparių fenotipų (maždaug 30 proc. AR sergančių pacientų) [8].

Įtarus AR, svarbu tiksliai surinkti anamnezę (ypač dėl galimo įsijautrinimo alergenams, kitų alerginių ligų). Apžiūrint pacientą, dažnai pastebima skersinė nosies raukšlė, ratilai paakiuose, „alergijos saliuotas“ [3, 10]. Diagnozei patikslinti atliekami odos dūrio mėginiai – dėl galimo įsijautrinimo konkreitiems alergenams, priekinės rinoskopijos metu apžiūrima nosies gleivinė, tam tikrais atvejais gali būti atliekama ir nosies endoskopija kitoms klinikinių simptomų priežastims paneigti. Papildomos informacijos teikia ir nosies sekreto citologinis tyrimas (įvertinamas eozinofilų kiekis nosies sekrute infekciniam rinitui paneigti). Gali būti tiriamas ir specifinis IgE, jei nėra galimybės atlikti odos dūrio mėginį.

Šiandieninėje farmacijos rinkoje yra daugybė vaistų, skirtų AR gydyti, todėl reikia laikytis tam tikrų gydy-

mo principų [2, 5]: iš aplinkos šalinti alergenų ir nespecifinius dirgiklius (vengti kontakto su įtariamais ar nustatytais alergenais); gydymą vaistais skirti pakopomis, priklausomai nuo ligos sunkumo, vaistus vartoti reguliariai, jei numatomas neišvengiamas kontaktas su alergenu – tikslinga vaistą skirti anksti [3]. Dažniausiai klinikinėje praktikoje gydoma į nosį vartojamais vaistais, kurie yra AR gydymo pagrindas: antihistamininių vaistų ir / ar gliukokortikoidų (GKK) purškais [4, 11, 12]. Lengvos eigos epizodinis rinitas gydomas geriamaisiais arba į nosį purškiamais antihistamininiais vaistais (sumažina niežėjimą, čiaudulį, sekreciją iš nosies, tačiau gana menkai veikia nosies užgulimą). Kartu gali būti skiriama dekonjestantų (ne ilgiau kaip 5–7 dienas). Epizodinis vidutinio sunkumo ar sunkios eigos bei lengvos eigos nuolatinis AR dažniausiai gydomas pirmos eilės vaistais geriamaisiais II kartos H1 antihistamininiais preparatais ir/ar GKK nosies purškais. Vaikams neretai skiriama kromonų, o sergantiems astma – leukotrienų receptorių antagonistų. Svarbu reguliariai atlikti nosies tualeto, taip pat iki 5–7 dienų galima skirti dekonjestantų. Nuolatinis vidutinio sunkumo ar sunkios eigos AR gydomas GKK nosies purškais. Jeigu po 2–4 savaičių būklė nepagerėja laikantis nurodyto gydymo režimo ir nėra infekcijos požymių, tikslinga padidinti į nosį purškiamų GKK dozę. Esant nosies niežuliui, čiauduliui pridėjamas geriamasis II kartos H1 antihistamininis vaistas, o jei nosies gleivinė lieka užburkusi, rekomenduojama pridėti trumpą kursą dekonjestanto ar geriamojo GKK. AR gydymui gali būti taikoma ir specifinė imunoterapija (SIT), atliekama su alergenų, kuriems pacientas yra įsijautrinęs, ekstraktais (ugdomas specifinių alergenų toleravimas). SIT veiksmingumas siekia 80–90 proc., tačiau toks gydymas trunka ilgai – 3–5 metus. SIT sustabdo įsijautrinimą naujiems alergenams, sumažina astmos riziką ir yra laikoma antrinės profilaktikos priemone [3, 13, 14]. Negydant AR, dažnai vystosi komplikacijos: rinosinusitas, vidurinės ausies eksudacinis uždegimas, nosies polipai, klausos sutrikimai, konjunktyvitai [3, 10].

Norint objektyvizuoti AR gydymo efektą, AR nosies ir akių simp-

tomai vetinami balais ryte ir vakare pagal skalę nuo „0“ (simptomų nėra) iki „3“ (sunkūs), simptomų balus sudedant. Nosies simptomų balas (rTNSS) nustatomas pagal nosies užgulimą, nosies niežėjimą, išskyras iš nosies, čiaudulį (didžiausias balas – 24), akių simptomų balas (rTOSS) – pagal akių niežėjimą, akių paraudimą, akių ašarojimą (didžiausias balas – 18).

DYMISTA®

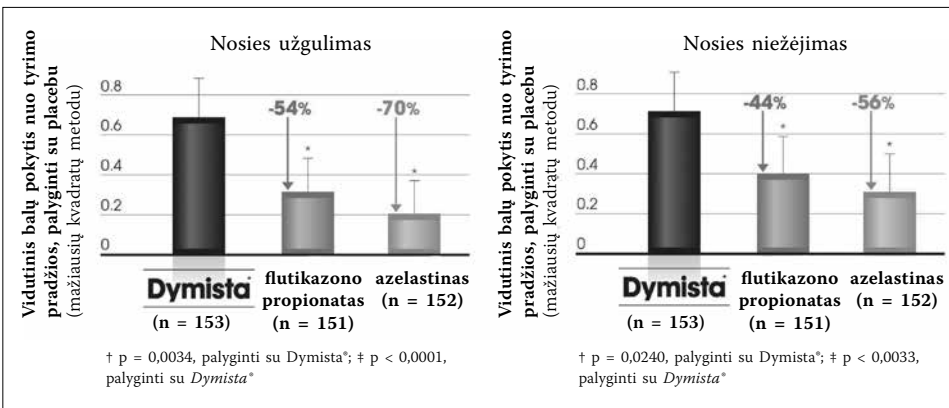
Dymista® skiriama simptominiams vidutinio sunkumo ir sunkiam sezoniniam ir nuolatiniam AR gydyti, kai monoterapija nosies antihistamininiais vaistinėmis preparatais ar GKK purškais yra nepakankamai veiksminga [15]. *Dymista*® nosies purškale yra azelastino hidrochlorido ir flutikazono propionato, kurių veikimo mechanizmai skirtingi, todėl papildo vienas kito poveikį slopinant AR ir rinokonjunktyvito simptomus. Flutikazono propionatas – tai sintetinis GKK, o azelastinas priskiriamas prie stipriai ir ilgai veikiančių antihistamininių vaistinių preparatų, kuriam būdingos selektyvios H1 antagonistinės, putliąsias ląsteles stabilizuojančios ir uždegimą slopinančios savybės. *In vivo* ir *in vitro* tyrimų duomenys rodo, jog azelastinas slopina cheminių mediatorių, dalyvaujančių ankstyvosios ir vėlyvosios stadijos alerginėse reakcijose (leukotrienų, histamino, trombocitus aktyvinančio faktoriaus ir serotonino), sintezę ar atpalaidavimą.

Naujausi klinikiniai tyrimai, įrodantys *Dymista*® saugumą ir efektyvumą

Atliktas ilgalaikis atsitiktinių imčių, paralelinių grupių vaisto saugumo tyrimas MP29-02, kuriame vertintas sudėtinio į nosį purškiamo vaisto – azelastino hidrochlorido ir flutikazono propionato (tyrimo metu žinomo kaip MP29-02, vėliau – kaip *Dymista*®) specialiaje purkštuvė – efektyvumas ir saugumas gydant lėtinį alerginį ir nealerginį (vazomotorinį) rinitą [17]. Tyrimas truko vienerius metus, jame dalyvavo 612 asmenų, lėtiniu rinitu sergančių ne trumpiau kaip vienerius metus. Tiriamieji atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes santykiu 2:1 – vienos grupės tiriamieji į kiekvieną nosies landą purškė po vieną įpurš-

kimą vaistinio preparato MP29-02 du kartus per parą (bendra azelastino hidrochlorido ir flutikazono propionato paros dozė buvo atitinkamai 548 ir 200 µg); kitos grupės – vieną kartą per parą į kiekvieną nosies landą po 2 įpurškimus flutikazono propionato (bendra paros dozė – 200 µg).

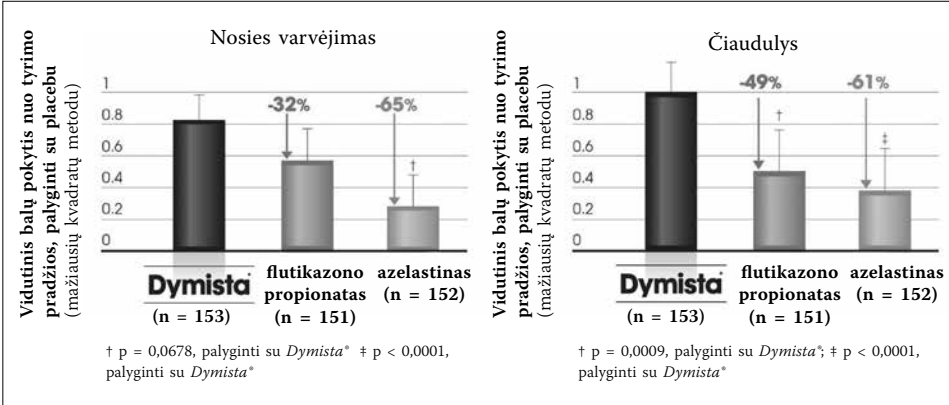
Tiriamąjį vaistinio preparato MP29-02 saugumas ir toleravimas klinikinio tyrimo metu buvo vertinami praėjus 1, 3, 6, 9 ir 12 mėn. nuo MP29-02 vartojimo pradžios. Vaisto saugumo duomenys buvo vertinami atsižvelgiant į nepageidaujamų reiškinių dažnumą, tipą ir sunkumą. Lengvu nepageidaujamu reiškiniu laikyta būklė, kai tiriamasis jautė tam tikrus rinito simptomus, tačiau jie nekėlė diskomforto ir buvo laikomi kliniškai nereikšmingais; vidutinio sunkumo nepageidaujamu reiškiniu – kai tiriamasis jautė diskomfortą dėl AR simptomų, buvo sutrikdyta įprastinė veikla ir laikyta, kad būklės pokyčiai turi tam tikros klinikinės reikšmės; sunkus – kai tiriamasis negalėjo normaliai dirbti arba atlikti įprastų kasdienių darbų, o pakitusios būklės klinikinė reikšmė neabejota [17]. Su tiriamuoju vaistu susijusių nepageidaujamų reiškinių dažnumas buvo mažas tiek MP29-02 (9,4 proc.), tiek flutikazono propionato (11,1 proc.) grupėse. Neišryškėjo ir jokių vėlyvųjų nepageidaujamų reiškinių. Atliekant nuolatinę nosies pertvaros, gleivinės apžiūrą, ypač atkreipiant dėmesį į MP29-02 grupės pacientus, nepastebėta nei nosies gleivinės opėjimo, nei pertvaros perforacijos. Neregistruota ir jokių neįprastų nepageidaujamų akių reiškinių ar kliniškai svarbių laboratorinių pokyčių. Tyrimo MP29-02 metu grupei tiriamųjų buvo tiriama kortizolio koncentracija serume nevalgius, nes, literatūros duomenimis, ilgalaikis inhaliuojamųjų GKK vartojimas gali slopinti antinksčių linijos hipofizės–pagumburio veiklą. Tačiau reikšmingų skirtumų, galinčių sustiprinti hipofizės–pagumburio antinksčių linijos slopinimą vartojant *Dymista*®, lyginant su flutikazono propionatu, nepastebėta. Tyrimo nustatyta, kad reikšmingų skirtumų saugumo atžvilgiu tarp abiejų tiriamųjų grupių (MP29-02 ir flutikazono propionato) nėra, o vaistinis preparatas MP29-02 yra gerai toleruojamas bei saugus vartoti sergant AR [17].



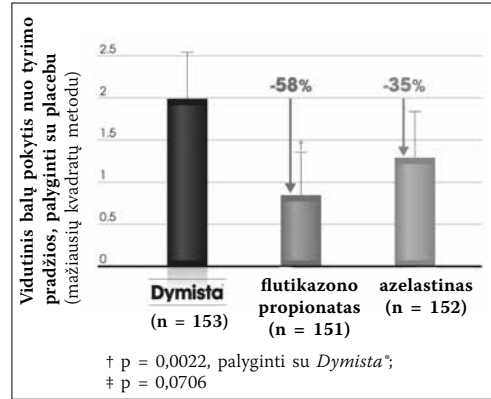
IŠVADOS

Alerginis rinitas – aktuali visuomenės sveikatos problema, lemianti nemenką ekonominę naštą. AR gydymo efektyvumo, o svarbiausia – liginio gyvenimo kokybės klausimas sėkmingai sprendžiamas pasirinkus tinkamą vaistą. *Dymista*® efektyvumą ir saugumą patvirtina atlikti klinikiniai tyrimai. *Dymista*® veiksmingiau už rinkoje esančius pirmos eilės vaistus palengvina nosies simptomus (rTNSS), akių simptomus (rTOSS) tiek sergantiems vidutinio sunkumo, tiek sunkios eigos AR, lyginant su atskirai vartojamam flutikazono propionatu ar azelastinu. *Dymista*® papildomo efektyvumo suteikia ne tik sudėtinės vaistinės medžiagos, bet ir purkštuvo technologija [22, 23].

1, 2 pav. Nosies užgulimo ir niežėjimo gydymo skirtingais vaistiniais preparatais veiksmingumas



3, 4 pav. Nosies varvėjimo ir čiaudulio gydymo skirtingais vaistiniais preparatais veiksmingumas



5 pav. Alerginio konjunktyvito gydymo skirtingais vaistiniais preparatais veiksmingumas

viso tyrimuose dalyvavo 4617 pacientų. Tyrimais siekta palyginti *Dymista*® ir atskirai vartojamų azelastino bei flutikazono propionato nosies purškalo veiksmingumą ir saugumą vidutiniu ar sunkiu sezoniniu AR sergantiems pacientams; įvertinti ilgalaikio *Dymista*® vartojimo saugumą. Tyrimo pradžioje pacientams buvo nustatyti rTNSS – 18–19 (didžiausias – 24) ir rTOSS – 11–12 (didžiausias – 18). Vaistų efektyvumas vertintas pagal rTNSS balą (ryte + vakare), rTOSS (ryte + vakare); individualiai vertinti nosies ir akių simptomai. *Dymista*® vartojusiems pacientams nosies simptomai sumažėjo labiau nei vartojusiems flutikazono ar azelastino nosies purškalus (1, 2, 3, 4 pav.) [19].

Dymista® veiksmingiau už GKK nosies purškalus palengvina ir konjunktyvito simptomus (5 pav.).

Palyginus tyrimo metu gautus tiriamojo vaisto efektyvumo duomenis, pastebėta, kad *Dymista*® veiksmingai gydo AR nepriklausomai nuo ligos sunkumo, o lyginant su azelastinu ar flutikazono propionatu, AR simptomai sumažėja 6 dienomis greičiau [1].

TREATMENT EFFICIENCY OF ALLERGIC RHINITIS DEPENDS ON PROPERLY CHOICE OF DRUG

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: moderate/severe Allergic rhinitis, Azelastine, Fluticasone.

Summary. Allergic rhinitis is a prevalent, underestimated, and undertreated condition, affecting 25 percent people in Europe [1] and about 30 percent in US [2]. Although allergic rhinitis is not life-threatening disease, but there is no doubt of its socio-economic burden. Direct medical cost per one person with allergic rhinitis is about 4260 euros per year. Allergic rhinitis worsens the quality of life as well. Therefore, a main goal of patient and physician is to reduce the symptoms of allergic rhinitis as soon as possible or completely avoid them by giving adequate the latest research-based treatment. *Dymista*® (Azelastine hydrochloride/Fluticasone propionate) effectively reduces the nose (rTNSS) and ocular (rTOSS) symptoms in patients with moderate and severe allergic rhinitis.

LITERATŪRA

- Derendorf H, Meltzer EO, Hermann R et al. Clinical Development of an Advanced Intranasal Delivery System of Azelastine hydrochloride and Fluticasone propionate. Monograph. Drugs of Today, 2014, 50(1):15-31.
- „Kvėpuok.lt“ internetinė prieiga <https://www.kvepuok.lt/alerginis-rinitas-ir-astma/issami-informacija-apie-alergini-rinita.aspx>.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Organization, GA(2)LEN and Aller-Gen). Allergy. 2008; 63(Suppl 86):160-8.
- Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. Am J Rhinol. 2007;21:70-9.
- Verižnikovienė K. Alerginio rinito ypatumai ir gydymas. Farmacija ir laikas, 2005, 3:25-6.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 23) redakcijoje.