

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

LIETUVOS GYDYTOJO ŽURNALAS

pia

PULMONOLOGIJA, IMUNOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA



Nr. 2 (17) 2015



RADIOLOGINIŲ TYRIMŲ
VERTĖ KVĖPAVIMO
NEPAKANKAMUMO
ATVEJ AIS

POZITRONŲ EMISIJOS
TOMOGRAFIJA –
KĄ SVARBU
PRISIMINTI

ŠIUOLAIKINĖS
IDIOPATINĖS PLAUČIŲ
FIBROZĖS GYDYMO
GALIMYBĖS

ĮGIMTA IR ĮGYTA
ANGIOEDEMA

VITAMINO D STOKA
GALI DIDINTI ASTMOS
TIKIMYBĘ

PSICHOGENINIS
DUSULYS

Turinys

AKTUALIJOS

Sveikatos apsaugos viceministrė Laimutė Vaidelienė: „Pulmonologija yra viena sparčiausiai progresuojančių medicinos sričių.“	2
Švietimo amžius nesibaigė: pulmonologai, kaip ir kiti specialistai, nuolat tobulėja	6
Sėkmingai vykdomas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas „Mokslininkų grupių“ projektas „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“	8
Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos	9

PULMONOLOGIJA

Šiuolaikinės idiopatinės plaučių fibrozės gydymo galimybės	12
Obstrukcinė miego apnėja ir arterinė hipertenzija	16
Radiologinių tyrimų vertė kvėpavimo nepakankamumo atvejais	19
Pozitronų emisijos tomografija – ką svarbu prisiminti	23
Plaučių policistozė	29
Psichogeninis dusulys	34
Idiopatinių intersticinių pneumonijų naujovės	38
Genetiškai modifikuoti organizmai ir sintetinė biologija	40

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Įgimta ir įgyta angioedema	43
Omalizumabo efektyvumas gydant sunkią astmą: klinikinis atvejis	47
Vitamino D stoka gali didinti astmos tikimybę	49

FARMAKOTERAPIJA

Smulkiųjų kvėpavimo takų gydymas sergant astma	52
Tiotropis – saugus vaistas net ir patyrusiems širdies kompliakijas	56
<i>Ultibro® Breezhaler®</i> – indakaterolio ir glikopirono junginys, veiksmingai mažinantis LOPL paūmėjimų riziką	59
<i>Symbicort SMART</i> – galimybė geriau kontroliuoti astmos simptomus	62
Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas – naujas preparatas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti	66
Plaučių vėžys: kaip pailginti pacientų gyvenimo trukmę	70

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.

Sveikatos apsaugos viceministrė Laimutė Vaidelienė: „Pulmonologija yra viena sparčiausiai progresuojančių medicinos sričių.“



Artimiausiuose Sveikatos apsaugos ministerijos veiklos planuose numatyta įgyvendinti ne vieną priemonę, kuri padės užtikrinti greitesnę pulmonologinių ligų diagnostiką, efektyvesnį jų varginamų pacientų gydymą, geresnę sunkiausių ligonių slaugą ir priežiūrą. Gerų žinių yra ir retomis kvėpavimo sistemos ligomis sergantiems vaikams bei suaugusiesiems, kuriems sudarytos galimybės gydytis naujaisiais, neseniai į kompensuojamųjų vaistų sąrašą įtrauktais vaistais. Deja, šalies pulmonologams tenka susidurti ir su problemomis. Apie šių dienų pulmonologijos aktualijas kalbamės su sveikatos apsaugos **viceministre Laimute Vaideliene**.

Esate vaikų pulmonologijos ekspertė, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Vaikų ligų klinikos docentė. Kaip vertinate šalies pulmonologijos ir alergologijos pasiekimus, esamą padėtį, lyginant su kitomis terapinėmis sritimis?

Visų medicinos sričių pasiekimai tiek šalies, tiek tarptautiniu mastu didėja, ne išimtis – ir pulmonologija bei alergologija. Šiandien yra didelės galimybės specialistams bendradarbiauti, todėl pulmonologijos medicinos srities veikla, kartu ir pasiekimai išties gan ženklūs ir reikšmingi. Šiai sričiai atstovaujantys specialistai – tiek suaugusiųjų, tiek vaikų pulmonologai – dirba naujoviškai, efektyviai, intensyviai bendradarbiauja su kolegomis iš kitų Europos šalių, todėl juntami ir rezultatai. Turiu galvoje ne tik Kauno ir Vilniaus universitetų klinikų specialistus.

Ar, Jūsų vertinimu, vaikų pulmonologijai, adekvačiam vaikų lėtinių pulmonologinių ligų gydymui ir profilaktikai šiandien skiriama pakankamai dėmesio?

Mano įsitikinimu, vaikų lėtinėms pulmonologinėms ligoms, jų diagnostikai, gydymui ir profilaktikai dėmesio tikrai nestokojama, ypač pastaraisiais metais jo nuolat daugėja. Laimei, vaikai palyginti retai serga lėtinėmis

ligomis. O dažniausios vaikų pulmonologinės ligos – astmos – diagnostika bei gydymas šiandien labai pažangūs bei efektyvūs. Specialistai nuolat atnaukina diagnostikos ir gydymo metodikas, kurios atitinka Europos bei pasaulio rekomendacijas. Gydyti vartojami patys naujausi vaistai. Pastaruoju metu itin daug dėmesio sulaukia ir reta, bet labai sudėtinga lėtinė liga – cistinė fibrozė. Ji taip pat diagnozuojama bei gydoma pagal naujausias rekomendacijas.

Deja, vaikų kvėpavimo organų lėtinių ligų profilaktikos srityje dar daug neišspręstų klausimų. Visų pirma todėl, kad kol kas sudėtinga kontroliuoti dažniausią pirminę jų priežastį – alergiją. Alergijos profilaktikos programos kol kas neduoda patenkinamų rezultatų niekur pasaulyje, o alerginių kvėpavimo takų ligų nuolat daugėja. Taigi astmos pirminė profilaktika – tebėra didelis iššūkis, bet gretutinių alerginių ligų (pvz., alerginio rinito) gydymas bei apsauga nuo astmos paūmėjimų daugumai vaikų ligą leidžia gerai kontroliuoti.

Kokie šiandienos iššūkiai svarbiausi pulmonologijai?

Vienas svarbiausių šiandienės vaikų pulmonologijos iššūkių neabejotinai yra retos ligos, ir pirmiausia – vaikams diagnozuojama cistinė fibrozė. Na, o kalbant apie suaugusiųjų gydymo iššūkius, pirmiausia norėtusi

išskirti onkologines ligas, jų ankstyvąją diagnostiką ir gydymą. Kitas labai svarbus klausimas – pagalbos lėtiniam ligoniams organizavimas namuose. Daugėja ventiliuojamų ligonių, daugėja ligonių, kuriems taikoma deguonies terapija namuose, todėl tokios sudėtingos būklės pacientų priežiūra, jų nuolatinė slauga namuose pulmonologijos specialistams išties yra didelis iššūkis. Kartu tenka pripažinti, jog šitie dalykai (t. y. tokių ligonių priežiūra namuose – aut. pastaba) Sveikatos apsaugos ministerijoje kol kas nėra tiksliai reglamentuoti, nors yra pacientų (tiek vaikų, tiek suaugusiųjų), kuriems slaugyti namuose taikoma tiek invazinė, tiek neinvazinė ventiliacija. Ekonomiškai stipriose pasaulio šalyse yra suburtos specialistų komandos, kurios ligonius namuose prižiūri, slaugo, moko kitus šeimos narius, kaip su jais elgtis, kaip juos prižiūrėti. Mes tokios tarnybos kol kas neturime, bet pirmieji žingsniai jau žengti. Šeimos gydytojai ir bendruomenės slaugytojos lanko pacientus namuose, tačiau jiems suteiktų kompetencijų dažnai nepakanka. Sveikatos apsaugos ministerijoje sudarytos dvi darbo grupės. Viena jų rengia ligonių su tracheostoma priežiūros namuose aprašą, kita – ventiliuojamų ligonių priežiūros namuose aprašą. Kitaip sakant, nuolatinė tokių ligonių priežiūra namuose yra sudėtinga, transportavimas iki gydymo įstaigos komplikotas, o specialistų (vaikų ir suaugusiųjų pulmonologų, intensyviosios pagalbos gydytojų) pagalbos prireikia dažnai. Šiuo metu specialistai savo iniciatyva kartais vyksta į namus. Todėl norima tokią paslaugą įteisinti – įdiegti ir aprašyti specialistų konsultacijų pacientų namuose apimtį.

Kokias vaikų ir suaugusiųjų pulmonologijos ateities strategines veiklos kryptis išskirtumėte? Kas laukia universitetinių pulmonologijos centrų?

Kaip minėjau, pulmonologija neabejotinai yra viena sparčiausiai progresuojančių medicinos sričių ir, kalbant apie suaugusius pacientus, pirmasis, svarbiausias, uždavinys – kuo efektyvesnė kova su plaučių vėžiu ir lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Vis dar aktuali tuberkuliozė – nors šia liga sergančių pacientų ir mažėja, bet vaistams atsparios tuberkuliozės atvejų yra dar labai daug. Na, o vaikų amžiaus grupėje – svarbiausios retos ligos. Nors šių ligų gydymas yra reglamentuotas, komandinis darbas su tokiais pacientais ir apskritai su lėtinėmis plaučių ligomis sergančiais šalies gyventojais vis dėlto galėtų būti plėtojamas labiau. Europos Komisija yra akcentavusi būtent retų ligų ankstyvosios diagnostikos ir gydymo svarbą, tačiau jos vis dar vadinamos „našlaitėlėmis“. Universitetiniai pulmonologijos centrai būtent ir yra tos vietos, kur retomis ligomis sergantys pacientai yra gydomi, konsultuojami. Europos Komisija skatina retų ligų kompetencijos centrų steigimą. Universitetinių retų ligų gydymo centrų, skirtų vaikams gydyti, sukūrimui jau skirta ES struktūrinių fondų lėšų, taigi procesas išibėgėja.

Kaip manote, ar pulmonologų prieinamumas, šiuolaikinių gydymo priemonių pasirinkimas šalyje yra tolygus?

Vaikų pulmonologo konsultacijos prieinamos kiekviename rajone, jau nekalbant apie suaugusiųjų pulmonologus. Taigi pulmonologų prieinamumas šalyje, mano įsitikinimu, yra adekvatus. Esant reikalui, sudėtingi pulmonologiniai ligoniai konsultuojami pulmonologijos centruose. Čia specialistai vykdo ir onkologinę priežiūrą, jų pareiga, kompetencija ir atsakomybė – diagnozuoti onkologinę ligą ir parinkti tinkamiausią gydymą. Problema nebent ta, kad onkopulmonologinių ligų paplitimas Lietuvoje yra didelis ir toliau auga. Kas tą lemia? Pirmiausia – rūkančiųjų skaičiaus didėjimas, kas tiesiogiai siejama su itin sunkios ligos – plaučių vėžio – plitimu. Statistika šokiruoja: Europoje apie 79 proc. berniukų ir apie 70 proc. mergaičių iki 16 metų yra surūkę bent po vieną cigaretę. Panašūs skaičiai fiksuojami ir Lietuvoje (2014 metų duomenimis, apie 74 proc. jaunų žmonių iki 16 metų jau žino tabako skonį). Beje, rūkančio jaunimo mūsų šalyje daugėja (2007 metais vaikų iki 16 metų, kurie buvo bent kartą užsirūkę, skaičius siekė 71 proc.).

Kaip vertinate Lietuvos pulmonologų parengimą, praktinę, mokslinę, klinikinę veiklą tiek Lietuvos, tiek tarptautiniame kontekste?

Mano įsitikinimu, visų šalies gydytojų, taip pat ir pulmonologų, parengimas yra pakankamai gero lygio. Visa Europa mūsų specialistus priima išskėstomis rankomis – tik atvažiuokite dirbti! Vis dėlto reikia pasakyti, kad pulmonologija greitai plečiasi, atsiveria daug naujų gydymo galimybių, tampa labiau prieinama sudėtinga diagnostikos įranga, todėl specialistams reikia ir naujų įgūdžių, kompetencijų. Vadinasi, gydytojai turi būti labai atsakingai ruošiami, rezidentūros ir podiplominės specializacijos studijos turi būti nuolat tobulinamos, specialistai turi mokytis visą gyvenimą. Tiesa, daugumoje Europos šalių pulmonologijos rezidentūra trunka ilgiau nei pas mus. Lietuvoje pulmonologijos rezidentai mokosi 4–5 metus, o Europoje – 5 ar 6 metus. Tačiau, nepaisant šio skirtumo, manau, kad mūsų pulmonologų parengimas yra tikrai geras. Kita vertus, nemažai mūsų šalies pulmonologų yra įvairių Europos pulmonologų draugijų nariai, jie dažnai vyksta į rengiamus kongresus, kur taip pat gauna naujausių žinių, kaupia patirtį, mokosi. Nemažai mūsų šalies pulmonologų priklauso Europos respiratologų draugijai, Europos alergologų ir klinikinių imunologų draugijai, kelia savo kvalifikaciją tarptautinėse mokslinėse konferencijose, tarptautiniuose mokymuose, skaito pranešimus, pristato mokslinius darbus ir pan. Tenka apgailėstauti, kad Lietuvoje mokslinius darbus jaunieji specialistai dažniausiai atlieka be papildomo finansavimo. Nepaisant to, universitetų



Mūsų regione aktualiausias - lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), tuberkuliozė ir plaučių vėžys (suaugusiųjų grupėje), o vaikų – astma. Manau, šioms ligoms gydyti valstybė lėšų tikrai netaupo. Antai 2014 metais LOPL gydyti iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto buvo skirta 4,4 mln. eurų; astmos gydymas valstybei pernai atsiėjo 8,4 mln. eurų

centruose vyksta aktyvus mokslinis darbas, geriausioms idėjoms įgyvendinti pavyksta gauti paramą tarptautinėse draugijose, dalyvaujama tarptautiniuose projektuose.

Kokios pulmonologinės ligos Lietuvos regionui yra aktualiausias? Koks valstybės požiūris į jų efektyvesnį gydymą? Kaip manote, ar pakankamai skiriama lėšų sunkiausioms pulmonologinėms ligoms gydyti, vaistams kompensuoti?

Mūsų regione aktualiausias – lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), tuberkuliozė ir plaučių vėžys (suaugusiųjų grupėje), o vaikų – astma. Manau, šioms ligoms gydyti valstybė lėšų tikrai netaupo. Antai 2014 metais LOPL gydyti iš Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto buvo skirta 4,4 mln. eurų; astmos gydymas valstybei pernai atsiėjo 8,4 mln. eurų. Tai sudaro 6 proc. visų lėšų, skirtų ambulatoriniam vaistų ir medicininių priemonių kompensavimui, – išties nemaži pinigai! Už šią sumą pernai buvo išrašyta kompensuojamųjų vaistų maždaug 30-čiai tūkst. LOPL sergančių pacientų ir apie 60-čiai tūkst. astma sergančių pacientų. Norėčiau pabrėžti, jog daugiausia valstybei kainuoja (pagal vaistų išrašymą) antihipertenzinių vaistų kompensavimas, truputį mažiau – cukrinio diabeto gydymas, o trečiojoje vietoje yra pulmonologinės ligos. Kitaip sakant, kompensuojamųjų vaistų, skirtų pulmonologinėms ligoms gydyti, prieinamumas yra geras. Tarkime, astmai gydyti kompensuojami visi naujausi vaistai, kurie skiriami ir kompensuojami kitose Europos šalyse. Be to, į rinką ateina vis naujų vaistų: 2014–2015 metais į Ligų ir kompensuojamųjų vaistų sąrašą buvo įtraukti penki nauji vaistai nuo LOPL (*Acclidinium bromidum*, *Glyco-*

pyrronii bromidum, *Indacaterolum at Glicopyrronium*, *Umeclidinum*, *Umeclidinum et Vilanterolum*). Plaučių ir bronchų vėžio (tai dažniausia onkologinė liga, sudaranti apie 8 proc. visų piktybinių navikų) gydymo išlaidos kompensuojamiesiems vaistams ir medicinos pagalbos priemonėms pernai siekė 2,6 mln. eurų. Be to, pernai į Ligų ir kompensuojamųjų vaistų sąrašą įrašytas naujas vaistas (*Pemetrexed*). Dabar Privalomojo sveikatos draudimo taryba diskutuoja dėl biologinio vaisto plaučių vėžiui gydyti (*Bevacizumab*) įrašymo į Centralizuotai apmokamų vaistinių preparatų sąrašą. Taigi manau, kad kompensuojamųjų vaistų, skirtų onkopulmonologinėms ligoms gydyti, prieinamumas yra geras, ligoniai gauna tuos vaistus, kurie jiems reikalingi. Beje, komisija šiuo metu svarsto klausimą dėl dviejų inovatyvių vaistų (*Pirfenidone* ir *Nintedanib*), skirtų idiopatinei plaučių fibrozei gydyti, kompensavimo. Šios retos, bet sunkios ligos gydymo galimybės iki šiol buvo ribotos, bet artimiausiu metu situacija turėtų pasikeisti į gerąją pusę. Tai būtų didžiulis žingsnis į priekį.

Dar viena šiandien pulmonologų akcentuojama problema – miego apnėjos sukeliama kvėpavimo sutrikimai, jos neigiamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai. Tuo susirūpino net Europos Taryba. Ar šio sveikatos sutrikimo diagnostikos ir gydymo algoritmas prieinamas neuniversitetinėse gydymo įstaigose?

Miego laboratorijoje diagnozuoti miego apnėją nėra sudėtinga, tik bėda, kad tokių sertifikuotų laboratorijų mūsų šalyje nėra daug, jos veikia universitetinėse ligoninėse bei dar keliose įstaigose. Pastaraisiais metais atsirado galimybė įsigyti mini miego laboratorijos įrangą, tinkančią patikrai bei pirminei diagnostikai. Ji akivaizdžiai pagerintų miego apnėjos diagnostikos galimybes neuniversitetinėse gydymo įstaigose. Kad miego apnėja susijusi su ne vienu sveikatos sutrikimu, žinoma seniai, miego apnėjos neigiamas poveikis organizmo sistemoms yra akivaizdus, tuo ištis susirūpinusi ir Europos Taryba, kuri jau yra pasiūliusi spręsti klausimą dėl privalomo vairuotojų sveikatos tikrinimo (jei būtų diagnozuota miego apnėja, žmogus negalėtų vairuoti). Būtent dėl šios direktyvos Sveikatos apsaugos ministerijoje yra buriama darbo grupė, kuri spręs visus su vairuotojų sveikatos tikrinimu susijusius klausimus. Nors toks sprendimas dar nepriimtas, jis jau tikrai ne už kalnų.

Dar vienas pulmonologų „galvos skausmas“ – retos ligos. Kokias galimybes laiku gauti efektyvų gydymą kompensuojamaisiais naujais vaistais turi ligoniai, sergantys retomis plaučių ligomis?

Apie retas ligas jau kalbėjau. Tai suaugusiųjų idiopatinė plaučių fibrozė, taip pat cistinė fibrozė (tai daugiau

vaikų liga, tačiau gerėjant diagnostikai bei gydymui, dauguma jų pasiekia suaugusiųjų amžių). Šiai ligai gydyti Ligų ir kompensuojamų vaistų A sąraše įrašyti antibakteriniai sisteminiai vaistai, mukolitikai, virškinimo fermentai, selektyvieji beta 2 adrenoreceptorių blokatoriai. 2014 m. PSDF biudžeto išlaidos kompensuojamiems vaistams cistinei fibrozei gydyti sudarė apie 400 tūkst. eurų. Atrodo, nelabai didelė suma, bet reikia turėti galvoje, kad tokių sveikatos sutrikimų kamuojamų ligonių šalyje yra apie šimtas. Noriu pabrėžti, jog retų ligų reglamentavimas yra nuolat tobulinamas. Šiuo metu Sveikatos apsaugos ministerijoje kaip tik rengiami teisės aktų pakeitimai, kuriuose bus aiškiai reglamentuota vaistų, skiriamų retoms ir labai retoms ligoms gydyti, įsigijimo išlaidų ir kompensavimo tvarka. Taip retomis ligomis sergančių pacientų aprūpinimas reikiamais vaistais taps dar geresnis, o gydymas – efektyvesnis.

Viena dažniausiai gydytojų praktikų įvardijamų problemų – ligų gydymo metodikų, algoritmų, kuriais būtų galima vadovautis, sukūrimo strategijos nebuvimas. Antai plaučių embolijos diagnostikos ir gydymo gairių išleistos net keturios versijos per keletą metų. Gydytojui sunku susigaudyti, kuri redakcija aktualiausia, kuria vadovautis. Kokia SAM pozicija šiuo klausimu?

Gydymo metodikas rengia mokslinės draugijos ir bent jau pulmonologijoje nesu girdėjusi, kad dėl to būtų kilę daug bėdų ar problemų. Yra parengtos tiek LOPL, tiek onkologinių plaučių ligų, tiek alerginių kvėpavimo organų ligų (astmos bei alerginio rinito) gydymo rekomendacijos, dirba ir Kauno, ir Vilniaus mokslininkai, taigi problemos lyg ir nėra. Jei tokių rekomendacijų yra ne viena, be abejo, jos gali šiek tiek skirtis, bet didesnių neatitikimų tikrai nėra. Juk jos rengiamos atsižvelgiant į pasaulines rekomendacijas. Kita vertus, Sveikatos apsaugos ministerija Europos Sąjungos struktūrinių fondų lėšomis rengia Lietuvai unifikuotas diagnostikos ir gydymo metodikas vaikų ir suaugusiųjų svarbiausioms ligoms. Planuojama parengti per 100 vaikų ligų gydymo metodikų. Neliks nuošalyje ir suaugusiųjų gydymo metodikos. Kai tokios bendros metodikos bus parengtos, gydytojams dirbti ištis bus kur kas lengviau.

Kokios lėtinėmis plaučių ligomis sergančių pacientų gydymo ir stebėjimo kompetencijos bus deleguojamos bendrosios praktikos gydytojams?

Siekiant trumpinti pacientų eiles, gerinti gydymo paslaugų prieinamumą bei tų paslaugų kokybę ir tobulinant suteiktų medicinos paslaugų apmokėjimo tvarką, gydytojais pradėti skatinti už kuo geresnius gydymo rezultatus, o kartu – ir už kuo aktyvesnę lėtinėmis ligomis (tarp jų ir lėtinėmis pulmonologinėmis ligomis) ser-

gančių gyventojų priežiūrą. Taigi bendrosios praktikos gydytojams pulmonologų deleguota funkcija pirmiausia yra lėtinių ligonių nuolatinė priežiūra. Paaiškinsiu konkrečiau: specialistas nustato ligą ir gydymą paskiria universitetiniame centre, tačiau nuolatinės priežiūros funkcija yra deleguojama šeimos gydytojui. Pastarasis sprendžia, kada pacientą vėl siųsti pasikonsultuoti pas specialistą dėl gydymo keitimo ir pan. Beje, jau metus veikia atnaujinta dispancerinio stebėjimo sistema, pagal kurią lėtine liga sergantis pacientas per vienerius metus nuo 1 iki 4 kartų (priklausomai nuo ligos bei jos sunkumo) pas specialistą gali patekti be siuntimo. Bendrosios praktikos gydytojais už gerus darbo rezultatus, siekiant kuo efektyviau valdyti lėtines ligas, yra skatinami materialiai. Pavyzdžiui, papildomai mokama už palankesnius hospitalizavimo dėl astmos rodiklius – kuo mažiau pacientų dėl ligos paūmėjimo papuola į ligoninę, tuo geresnė tokių ligonių priežiūros kontrolė, taigi ir didesnis šeimos gydytojo materialinis skatinimas. Beje, skatinimo rezultatai jau juntami: 2014 metais, lyginant su 2012 metais, astma sergančių ligonių buvo hospitalizuota daugiau nei perpus mažiau (2014 m. – 3,8 proc., o 2012 m. – 7,8 proc. nuo viso astmos ligonių skaičiaus). Be abejo, šiems rodikliams įtakos turėjo ir gerėjančios gydymo galimybės. Šeimos gydytojams deleguojama visų lėtinių pulmonologinių ligonių priežiūra namuose bei profilaktikos priemonių, stengiantis suvaldyti ligą ir išvengti jos paūmėjimų, taikymas.

Esame girdėję, kad ligonių kasų ekspertai ne vienai poliklinikai skyrė baudą už tai, jog šeimos gydytojas vaistus astma sergantiems pacientams išrašė nenusiuntęs pasikonsultuoti pas specialistą. Jei ligonio būklė stabili, koks tikslas gaišti laiką ir leisti PSDF pinigus nereikalingoms konsultacijoms?

Specialisto konsultacija šiuo atveju reikalinga bent kartą per metus – kad būtų galima įvertinti paciento kvėpavimo funkciją, spirometrijos duomenis, atlikti kitus mėginius, suteikti pacientams informacijos apie gydymo naujoves ir paūmėjimų profilaktiką bei pan. Taip pat verta patikrinti inhaliuojamųjų vaistų vartojimo techniką. Nesvarbu, kad pacientas jaučiasi gerai, – kartais savijauta, atrodo, nesikeičia, bet jos pokyčius galima pamatyti vertinant atliktų tyrimų rezultatus. Taigi lėtinėmis pulmonologinėmis ligomis sergantys pacientai bent kartą per metus turėtų apsilankyti pas specialistą, kad šeimos gydytojas toliau galėtų tinkamai kontroliuoti ligos eigą ir paciento būklę. Juolab, kad kvėpavimo funkcija kartais prastėja labai pamažu, žmonės, o ypač vaikai, greitai prie tokios būklės prisitaiko, teigia, kad jaučiasi gerai, ir tik gilesni tyrimai parodo nepakankamą gydymo efektyvumą.

Kalbėjosi V. Grigaliūnienė

Švietimo amžius nesibaigė: pulmonologai, kaip ir kiti specialistai, nuolat tobulėja



Pulmonologija Lietuvoje nėra neatsilieka nuo kitų, nuolat tobulėjančių, modernėjančių bei lygia greta su pasaulio pažanga žengiančių medicinos sričių, bet pulmonologijos specialistams, vadovams bei mokslininkams tenka priimti rimtus iššūkius. Kaip sekasi kasdieniame darbe, kas labiausiai džiugina bei kokie šiandienos klausimai kelia rūpestį – kalbamės su Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos vadovu **profesoriumi Raimundu Sakalausku**.

Vasaros atostogos baigėsi ir grįžimas į darbą tarsi nubrėžia naujojo sezono veiklos ribas. Kokiomis nuotakomis pulmonologai pasitinka rudenį?

Akademinė veikla nepriklauso nuo sezonų kaitos – svarbiausius mūsų veiklos pokyčius lemia tai, kas naujo vyksta pasaulyje: kokios naujos metodikos, diagnostikos priemonės, vaistai pristatomi, kokios studijos, straipsniai ar rekomendacijos pateikiami. Mes, pulmonologai, vadovaujames įprastais savo specialybei reikalavimais, apibrėžta jos apimtimi. O ji gana plati. Galima paminėti, jog, pavyzdžiui, medicinos paslaugas teikiame sergantiems beveik visomis kvėpavimo organų ligomis: astma, lėtine obstrukcine plaučių liga, kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, plautine hipertenzija, plaučių vėžiu, cistine fibroze, dalyvaujame plaučių, plaučių ir širdies transplantacijose tiek atrenkant kandidatus, tiek vykdant jų priežiūrą. Mums svarbiausia, kad visose srityse išlaikytume tinkamą kompetenciją, kad pakankamai paruoštume specialistų, kurie galėtų būti tam tikrų ligų ekspertai ne tik mūsų klinikoje, bet ir visoje Lietuvoje.

Ar tikrai nejaučiate kompetentingų specialistų trūkumo? Kaip vertinate jaunus, klinikinės, mokslinės bei akademinės veiklos patirties dar ne itin sukaupusius darbuotojus?

Šie klausimai persipina su bendrąja politika. Pirmiausia, galbūt reikėtų kalbėti apie bendrą, universitetinę edukaciją, žmonių lavinimą. Tai yra pasaulinė strategija.

Švietimo amžius nesibaigė, žmonės turi nuolat tobulėti. Na, o jeigu grįžtume prie medicinos, priminsiu, jog medicinos magistro, skirtingai nuo kitų mokslų, edukacija nesuteikia medicinos specialisto kompetencijos. Puikiai žinome, jog mediko specialybė yra išskirtinė, reikalinga privalomo labai aiškiai apibrėžto podiplominių studijų – rezidentūros – laikotarpio. Jis dar nepasiekė senųjų Europos šalių standartų, tačiau prie jų sparčiai artėja. 5–6 metai papildomų podiplominių studijų, jau nekalbant apie kitus dalykus, gerokai pakelia kompetenciją.

Medicinos specialistų rengimas turi atitikti poreikius. Asmeniškai teko girdėti viešų teiginių, jog medicinos įstaigose – vis daugiau vyresnio amžiaus medikų, nedirbančių gydytojų pensininkų – vienetai. Ar pakanka specialistų? Į šį klausimą turi atsakyti valstybė. Mano žiniomis, jaunas gydytojas pasaulyje vertinamas labai rimtai. Ne paslaptis, jog mediciną studijuoja tik patys geriausi, darbščiausi moksleiviai. Aišku, galime juos ruošti užsieniui – pasaulis atviras, bet labiau norėtusi, kad jie dirbtų pas mus.

Kartais nustembu sužinojęs, jog kurioje nors įstaigoje LOPL gydo ar konsultuoja, pavyzdžiui, alergologas ar vaikų pulmonologas konsultuoja suaugusiuosius. Man tokie dalykai nesuprantami, nes pacientų saugumas ir gydytojų kompetencija yra patys svarbiausi dalykai. Manau, kad tam tikras medicinos paslaugas turi teikti tam tikros kompetencijos specialistai. O pulmonologų, mano nuomone, nepakanka. Kiekvieną pavasarį į mane kreipiasi didžiųjų ligoninių vadovai klausdami, ar neturime specialistų, kuriuos jie galėtų įdarbinti. Taigi, pulmo-

nologų paklausa akivaizdi net ir vidutinio dydžio sveikatos priežiūros įstaigose. Antai šiemet ne visiems norintiesiems atsivėrė galimybės tapti pulmonologais, tarp jų buvo labai aktyvių studentų būrelis narių, vykdančių mokslinius darbus, aktyviai besidominčių pulmonologija, kurie, deja, neįstojo.

Aš, kaip klinikos vadovas, labai džiaugiuosi mūsų klinikos darbuotojais; džiugu, kad ir mūsų pacientai patenkinti gydymo ir slaugos kokybe. Smagu, kad turime šia specialybe besidominčių, kvalifikuotų specialistų, nors klaidų pasitaiko visiems ir jų tikrai niekas neišvengia. Kita vertus, atnaujinti kolektyvą visada perspektyvu, jaunoji karta – būtina. Šis klausimas universiteto klinikoje paprastai sprendžiamas būtinai įvertinant ir galimo pretendento mokslinę kompetenciją. Universitete dirbantis specialistas neturėtų būti „amatininkas“ – jis turi ne tik gerai išmanyti savo darbą, būti geras gydytojas, bet ne mažiau svarbu – ir geras dėstytojas, mokslininkas. Praktiškai kasmet arba beveik kasmet priimame doktorantus. Ne išimtis ir šie metai. Kelias pas mus visada atviras ir dažniausiai jis būna sėkmingas.

Kaip vertinate specialistų parengimo lygį, įgytas kompetencijas? Atrodo, daug priekaištų jiems neturite.

Mūsų specialistai nė kiek neatsilieka nuo didžiausiuose pasaulio centruose dirbančių medikų, bet kirba kitas klausimas – ar mes dirbame tokiomis pačiomis sąlygomis, ar mums pakanka technologijų bei galimybių įtraukti specialistus į tą procesą?.. Pavyzdžiui, imkime bronchologiją. Tenka pripažinti, jog mūsų klinikos specialistai vienoje patalpoje atlieka ir diagnostiką, ir operacijas bei invazines procedūras. Šiuo požiūriu situacija labai įtempta. Šiandien turime tik vieną bronchoskopinę ultragarsinę sistemą. Taip, tai iš tiesų labai brangi aparatūra, bet ji vienintelė, o jeigu kiltų techninių kliūčių – mūsų darbas būtų paralyžuotas. Taigi darbe nuolat juntama įtampa.

Labai malonu pripažinti, jog daug pasiekėme diagnozuojant miego sutrikimus. Labai išaugo šios srities specialistų profesinė kompetencija. Taigi, galiu drąsiai sakyti, kad mes, pulmonologai, tikrai esame pajėgūs dirbti ir nė kiek ne prasčiau už kitus kolegas.

Kokią pastarojo meto aktualiją galėtumėte įvardyti?

Galima kalbėti apie daugelį problemų, bet pirmiausia norisi priminti intersticines plaučių ligas – jos sudėtingos, nelengvai diagnozuojamos, kai kada tenka atlikti net ir atviras plaučių biopsijas. Paprastai tokia liga diagnozuojama ir gydoma tik aukštos specializacijos centruose. Pavyzdžiui, idiopatinė plaučių fibrozė

yra mirtina liga, prilyginama blogiausiai onkologinei ligai, – pacientas greitai miršta. Lietuvoje šią ligą diagnozuojame pagal tarptautinius standartus. Šiuo metu yra du pripažinti vaistai, gebantys ligą sustabdyti, bet ligonių kasos jų nekompensuoja. Deja, mes negalime spręsti tų dalykų, kuriuos reguliuoja valstybė. Šiandien žmonės yra išprusę, apsiskaitę, ir jei ne pacientas, tai jo giminaičiai domisi ligomis bei jų gydymo galimybėmis, ieško ir randa medžiagos internete. Tad gydytojas prieš juos atrodo apgailėtinais, nes yra standartai, kurių negalima nepaisyti, ypač kai nėra numatyta sunkių, sudėtingų ligų gydymo kompensacinių mechanizmų. Žinoma, onkologinių ligų, pavyzdžiui, plaučių vėžio, gydymo galimybės plečiasi, taikoma biologinė terapija, bet apskritai situacija dar nėra optimali.

Sakykite, kaip metų laikai keičia pulmonologų darbo krūvį?

Plaučių ligos yra labai savitos, nes plaučiai ar kvėpavimo sistema – beveik vieninteliai organai, per kuriuos žmogus tiesiogiai liečiasi su aplinka. Todėl jie labai jautrūs išorės dalykams. Klimato pokyčiai, orų, meteorologinės sąlygos labai akivaizdžiai veikia sergamumo rodiklius, ypač infekcijomis. Keičiantis orams, iškart padaugėja infekcinių ligų. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad pavasaris ir rudenį yra kvėpavimo takų ligų laikotarpis. Bepigu kalbėti apie kokį nors virusinį katarą, bet daugeliui vyresnio amžiaus žmonių, sergančių ir gretutinėmis ligomis, infekcijos neretai tampa gyvenimo pabaigos ženklu.

Kitas dalykas – dėl progresuojančio kvėpavimo funkcijos nepakankamumo apsilankantys pacientai, sergantys profesinėmis ligomis (dažniau emigravę tautiečiai, kurie legaliai ar nelegaliai dirba nesuvokdami respiracinės saugos būtinumo). Jei kvėpavimo ir plaučių sistema neturėtų sudėtingos apsaugos sistemos, žmonės labai greitai atsisveikintų su gyvenimu. Žmogus, kaip ir bet kuris gyvūnas, į nieką taip audringai nereaguoja kaip į deguonies stygių. Taigi, šios sistemos pažeidimas labai grėsmingas. Ir labai gaila, kad žmonės patys ta sauga ir respiracine sveikata nesirūpina, o tiksliau – nenori suprasti, kiek žalos atneša rūkymas, oro tarša, nesiaugo ar nevengia kenksmingų darbo veiksmų.

Žmonės, deja, dar tinkamai nebrangina savo sveikatos. Tad visur pulmonologai turi ir, matyt, turės daug darbo. Oro tarša didėja, ji greičiausiai taps labai rimta globaline problema. Mes visi žinome, kad tarptautiniai susitarimai negalioja, smogo apimtų miestų daugėja, tabako sukeltos problemos nesprendžiamos. Ar situacija keisis į gerą – parodys laikas.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė



Lietuvos
sveikatos mokslų
universitetas



Lietuvos
mokslo
taryba

Sėkmingai vykdomas Lietuvos mokslo tarybos finansuojamas „Mokslininkų grupių“ projektas „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“

Simona Lavinskiė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika



LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos biologė dr. Simona Lavinskiė 2015 m. COST konferencijoje Stokholme

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinikos mokslininkų grupė – prof. R. Sakalauskas, dr. S. Lavinskiė, dokt. D. Hoppenot, L. Tamašauskienė, A. Januškevičius – vadovaujama prof. K. Malakausko ir bendradarbiaudama su Groningeno universiteto Mole-

kulinės farmakologijos departamentu, atstovaujant doc. Reinoud Gosens, nuo 2015 m. kovo mėn. vykdo Lietuvos mokslo tarybos finansuojamą projektą „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ (finansavimo sutarties numeris MIP-010/2014).

2015 m. birželio 15–16 dienomis Stokholme (Švedija) vyko kasmetinė COST veiklos BM1201 „Lėtinių plaučių ligų išsivystymo kilmė“, kurios valdymo komiteto narys yra prof. K. Malakauskas, konferencija. Ši COST veikla vienija įvairių sričių mokslininkus – gydytojus, biologus, chemikus, bioinformatikus – siekdama sutelkti jėgas lėtinių plaučių ligų išsivystymo mechanizmams tyrinėti ir kurti naujas ligos profilaktikos, diagnostikos bei gydymo strategijas. Konferencijos programa buvo įvairi ir naudinga, o pranešimus skaitė išžymūs profesoriai, ekspertai bei mokslininkai. Stendinių mokslinių pranešimų sesijoje dalyvavo dr. S. Lavinskiė, kuri sėkmingai pristatė projekto „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ rezultatus „Wnt-5A yra susijęs su eozinofilų sukelta bronchų lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija sergant astma“.

2015 m. birželio 26–30 dienomis Glazge (Škotijoje) vykusioje 30-ojoje tarptautinėje citometrijos konferencijoje „CYTO 2015“ dr. S. Lavinskiė pristatė mokslinį stendinį pranešimą, vykdomo projekto tema „Eozinofilų įtaka Wnt-5A ir TGF- β 1 raiškai bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse sergant astma“.

Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos



Plaučių vėžys yra viena labiausiai tarp vyrų paplitusių navikinių ligų ir pasaulyje, ir Lietuvoje. Pagal sergamumą (100 tūkst. atvejų) plaučių vėžiu pasaulyje Lietuva užima 3-ią vietą. Sergant plaučių vėžiu, prognozė yra prasta – 5 metų išgyvenamumas Lietuvoje siekia apie 9 proc., Europoje – 10 proc., pasaulyje – 15 proc. Siekiant padidinti išgyvenamumą, nuolatos ieškoma naujų diagnostikos ir gydymo metodų. Apie plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo naujoves kalbamės su LSMU Pulmonologijos ir imunologijos klinikos Onkopulmonologijos sektoriaus vadovu **docentu Mariumi Žemaičiu**.

Sergamumas plaučių vėžiu tiek Lietuvoje, tiek pasaulyje nuolatos didėja. Sakykite, kodėl šis rodiklis sparčiai auga? Ar mažesni sergamumo skaičiai praeityje nebuvo susiję su prastesne diagnostika?

Šiuo metu prognozuojama, kad iki 2030 m. vėžys, o ypač plaučių vėžys, taps pirmąja mirčių priežastimi, aplenkdamas širdies ligas. Pirmiausiai tai siejama su žmonių populiacijos augimu ir vidutinės gyvenimo trukmės ilgėjimu. Be abejo, įtakos turi ir rizikos veiksnių paplitimo pokyčiai, t. y. plečiasi ir jaunėja rūkančių žmonių grupė, tuomet rizika susirgti didėja. Kaip jau ir minėjote, vis tobulėja ir vėžio diagnostika. Taigi didėjantiems sergamumo mastams, docento teigimu, turi įtakos ne tik rizikos veiksnių plitimas, bet ir diagnostikos tobulėjimas.

Koks pastarųjų penkerių metų diagnostikos tyrimas padarė perversmą plaučių vėžio diagnostikoje? Ir kokia tvarka galima būtų atlikti šį tyrimą?

Mūsų klinikose įdiegtas naujas diagnostikos metodas – pozitronų emisijos tomografija su kompiuterine tomografija (PET-KT). Šis tyrimas atliekamas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio išplitimui įvertinti prieš planuojamą radikalų gydymą, ligos atkryčiui nustatyti po taikyto gydymo, kai kompiuterinė tomografija nepakankamai informatyvi, ar pavieniam (solitariniam) 1–3 cm dydžio dariniui plautyje įvertinti esant vidutinei (5–60 proc.) piktybiškumo tikimybei.

PET-KT tyrimas atliekamas Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro nustatyta tvarka. Siuntime turi būti įrašyta diagnozė, PET-KT tyrimo tikslas, nurodoma gliukozės koncentracija plazmoje ir jos nustatymo data, paskutinių 2 savaitų laikotarpiu atliktos interven-

cinės procedūros, biopsijos ir kt., operacijos, paciento kūne esantys protezai ir kiti svetimkūniai, alergija, gretutinės ligos, uždarų patalpų baimė (klaustrofobija), paciento vartojami vaistai, įvertinama, ar pacientas galės vykdyti paliepiumus ir ramiai išgulėti procedūros metu (20–45 min.) virš galvos ištiestomis rankomis.

Plačiai pradėta kalbėti ir apie molekulinį tyrimų svarbą parenkant gydymo taktiką. Nustatyta, kad molekulinės pažaidos tiesiogiai susijusios su plaučių kancerogeneze, jos gali daryti įtaką klinikinei ligos eigai, lemti gydymo veiksmingumą. Epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno aktyvuojančiosios mutacijos (baltosios rasės žmonių grupėje šių mutacijų pasireiškimo dažnumas siekia 10 proc.) susijusios su klinikiniu EGFR tirozino kinazių inhibitorių veiksmingumu, o anaplatinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (angl. *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase*, ALK) geno translokacija (pažaidos dažnumas – 5 proc.) – su klinikiniu ALK tirozino kinazės inhibitoriaus veiksmingumu. Dėl EGFR geno mutacijų ir ALK geno translokacijų rekomenduojama ištirti ligonius, sergančius lokaliai išplitusiu (kai negalimas lokalus radikalus gydymas) ar metastaziniu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai numatomas gydymas EGFR tirozino kinazių inhibitoriais (erlotinibu, gefitinibu ir afatinibu, kai šis bus registruotas) ar ALK tirozino kinazės inhibitoriumi (krizotinibu).

Kada rekomenduojama pradėti plaučių vėžio gydymą? Ar yra naujovių, pailginančių pacientų gyvenimo trukmę?

Nustačius plaučių vėžio diagnozę, ištyrus biologinius mėginius (pvz.: navikinį audinį ir (ar) kt.) dėl predikcinių bei prognozinių molekulinį genetinį žymenų



Plačiau skaitykite „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijas“, kurias galima peržvelgti interneto puslapyje <http://www.pulmoalerg.lt/leidiniai.htm>

(rekomenduojama visiems nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu – adenokarcinoma, didelių ląstelių karcinoma, nepatikslintas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys – sergančiuosius iširti dėl epidermio augimo veiksnio receptoriaus geno mutacijų), įvertinus navikinio proceso išplitimą bei liginio būklę nedelsiant turi būti pradėtas plaučių vėžio gydymas. Rekomenduojama, kad smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nuo pirminės morfologinės diagnozės iki gydymo pradžios turi praeiti ne daugiau kaip 2 savaitės, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju – ne daugiau kaip 1 mėnuo.

Pastaraisiais metais plaučių vėžio gydyme, galima sakyti, kad įvyko revoliucija. Dar prieš kelerius metus vyravo didelis nusivylimas, nes standartinė chemoterapija buvo pasiekusi savo galimybių ribas, ir pacientai neišgyvendavo net vienerių metų. Vidutinė gyvenimo trukmė būdavo tik apie 8–10 mėnesių. Šiuo metu į plaučių vėžio, kaip ir į kitų lokalizacijų vėžio, gydymą, yra atėjusi biologinė taikinių terapija. Ji sąveikauja su pakitusiu baltymu, aptinkamu tik vėžinėse ląstelėse ir atrankiai jį blokuoja. Vėžinė ląstelė dažniausiai ne nužudoma, o tik sustabdomas jos augimas ir dauginimasis. Naujos kartos vaistai labai efektyvūs, tačiau tinka tik tiems ligoniams, kurių navike nustatomas vaisto taikinis. Taikinių terapijos vystymuisi postūmį davė šiuolaikiniai mokslo pasiekimai, jais pagrįstos naujos technologijos. Taikinių terapijos pranašumas yra selektyvumas tam tikram taikiniui navikinėse ląstelėse, mažai nepažeidaujamo poveikio reiškinių ir kartu didelis efektyvumas, geresnis ligonių išgyvenamumas. Taikinių terapija

gali būti skiriama esant NSLPV kaip pirmos arba antros eilės gydymas, taip pat kaip kombinuotas gydymas arba monoterapija. Šiuo metu Lietuvoje skiriami taikinių terapijos vaistai yra tirozino kinazės inhibitoriai, blokuojantys EGFR, ir monokloniniai antikūnai, blokuojantys VEGF receptorius. Augimo veiksniai, jų receptoriai turi įtakos vėžinių ląstelių proliferacijai, išgyvenamumui ir plitimui. Šių veiksmų raiška labai padidėja sergant onkologinėmis ligomis ir yra vėžio terapijos taikiniai. EGF hipersekrecija siejama su agresyvia ligos eiga ir prognoze. 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, nustatius aktyvuojančią EGFR mutaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas tirozino kinazės inhibitoriais. Jei aktyvuojanti EGFR mutacija nustatoma jau taikant pirmos eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama ją nutraukti ir tęsti gydymą tirozino kinazės inhibitoriais. Jei aktyvuojančios EGFR mutacijos nenustatoma ar tyrimas neatliktas, tuomet vienas iš galimų gydymo variantų yra monokloninio antikūno bevacizumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu.

Ar šiuo metu vykdoma plaučių vėžio patikra, ar yra kokia profilaktikos priemonė, padedanti išvengti susirgimo plaučių vėžiu?

Daugiau nei 90 proc. plaučių vėžio atvejų lemia rūkymas, todėl metimas rūkyti – vienintelė veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Kol kas nerasta kitų efektyvių priemonių, padedančių sumažinti tikimybę susirgti plaučių vėžiu ar jo išvengti. Pagrindinis plaučių vėžio profilaktinės patikros tikslas – sumažinti mirštamumą nuo plaučių vėžio. Klinikinių tyrimų duomenimis, krūtinės ląstos rentgeniniai ir (ar) skreplių citologiniai tyrimai nesumažino mirčių nuo plaučių vėžio skaičiaus didelės rizikos asmenų grupėje, todėl šie tyrimai nėra rekomenduojami plaučių vėžio patikrai. Jungtinių Amerikos Valstijų nacionalinio plaučių patikros atsitiktinių imčių tyrimo duomenimis, patikra taikant mažų dozių kompiuterinę tomografiją (KT) 55–74 m. amžiaus asmenims, rūkantiems pastaruosius 15 metų (≥ 30 pakmečių), reikšmingai sumažino mirštamumą nuo plaučių vėžio 20 proc., ir dabar pagrindinės plaučių vėžio, krūtinės ląstos specialistų, onkologų draugijos rekomenduoja atlikti plaučių vėžio patikrą taikant mažų dozių KT didelės rizikos asmenų grupėje. Europos Sąjungoje (ES) vykdomi ilgamečiai klinikiniai atsitiktinių imčių eksperimentiniai tyrimai nėra apibendrinti – kol kas nėra pateikta vienareikšmiškų epidemiologinę programos naudą apibrėžiančių išvadų bei ES plaučių vėžio patikros gairių.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Šiuolaikinės idiopatinės plaučių fibrozės gydymo galimybės

Laima Blažytė, Kęstutis Malakauskas

LSMU pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, įprastinė intersticinė pneumonija, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Idiopatinė plaučių fibrozė – tai specifinė lėtinės neaiškios kilmės progresuojančios fibrozinės idiopatinės intersticinės pneumonijos forma. Ši liga pasireiškia suaugusiesiems ir pažeidžia tik plaučius. Idiopatinė plaučių fibrozė charakterizuojama progresuojančiu dusuliu, prastėjančia plaučių funkcija ir siejama su bloga prognoze. Sergant idiopatine plaučių fibroze, nustatomi įprastinės intersticinės pneumonijos radiologiniai ir (ar) histologiniai požymiai [1].

Remiantis Europos idiopatinės plaučių fibrozės registru, vyrų sergamumas yra 20,2 iš 100 tūkst. gyventojų, moterų – 13,2 iš 100 tūkst. gyventojų. Idiopatinė plaučių fibrozė sudaro 20–30 proc. visų idiopatinė intersticinė pneumonijų. Labai retai idiopatinė plaučių fibrozė pasireiškia jaunesniems nei 50 metų asmenims, dažniau vyrams nei moterims, būdingesnė rūkantiems nei nerūkantiems asmenims [2, 3].

DIAGNOSTIKA

Idiopatinė plaučių fibrozė turi būti įtariama vyresnio amžiaus pacientams, besiskundžiantiems neaiškios kilmės dusuliu ir neproduktyviu kosuliu. Auskultuojant girdimi sausi cypiantys karkalai apatinėse plaučių dalyse. Taip pat būdingi būgno lazdelių formos pirštai. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostika remiasi:

- kitų priežasčių, galinčių sukelti intersticinės plaučių ligas, paneigimu (pvz.: namų ir darbo aplinkos veiksniai, sisteminės jungiamojo audinio ligos ir vaistų toksinis pažeidimas);
- atlikus didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą ir radus požymių, būdingų įprastinei intersticinei pneumonijai, patvirtina idiopatinės plaučių fibrozės diagnozę ir nereikia chirurginės plaučių audinio biopsijos;
- jei, atlikus didelės skiriamosios gebos kompiuterinę tomografiją, įprastinės pneumonijos vaizdas yra abejotinas, atliekama atvira plaučių audinio biopsija, šiuo būdu idiopatinė plaučių fibrozė diagnozuojama tiksliausiai.

Nors idiopatinės plaučių fibrozės diagnostiniai kriterijai ir apibrėžti, tačiau, norint būti tikriems dėl diagnozės, plaučių audinio biopsijos duomenys

turi būti aptarti dalyvaujant atskirų sričių specialistams (pulmonologui, radiologui, patologui) [4] (1 pav.).

Radiologinė diagnostika remiasi didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimu. Įprastinės intersticinės pneumonijos vaizdui būdingi vyraujantys subpleuriniai pažeidimai apatinėse plaučių dalyse, retikulinis pažeidimas bei „korio“ vaizdas su trakcinėmis bronchektazėmis ar be jų [5] (lentelė, 2 pav.).

Nesant įprastinės intersticinės pneumonijos požymių didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrime, atliekama chirurginė plaučių audinio biopsija. Histopatologinis skiriamasis bruožas ir pagrindinis diagnostinis kriterijus yra heterogeninis nevienalytis piešinys, kuriame fibrozės plotai ir „korio“ vaizdas“ kaitaliojasi su mažiau pažeistu ar normaliu plaučių audiniu. Fibrozės zonos susideda iš fibroblastų

Lentelė. Didelės skiriamosios gebos kompiuterine tomografija nustatomos įprastinės intersticinės pneumonijos diagnostiniai kriterijai

Įprastinės intersticinės pneumonijos požymiai (turi būti visi keturi)	Galimi įprastinės intersticinės pneumonijos požymiai (turi būti visi trys požymiai)	Požymiai, nebūdingi įprastinei intersticinei pneumonijai (turi būti bent vienas požymis iš septynių)
Vyraujantys subpleuriniai pažeidimai apatinėse plaučių dalyse	Vyraujantys subpleuriniai pažeidimai apatinėse plaučių dalyse	Vyraujantys viršutinių ar vidurinių plaučių dalių pažeidimai
Retikulinis pažeidimas	Retikulinis pažeidimas	Būdingi peribronchovaskuliniai požymiai
„Korio“ vaizdas su trakcinėmis bronchektazėmis ar be jų	Požymių, nebūdingų įprastinei intersticinei pneumonijai, nerandama (trečias stulpelis)	Plačiai išplitęs „matinio stiklo“ vaizdas labiau nei retikuliniai pažeidimai
Požymių, nebūdingų įprastinei intersticinei pneumonijai, nerandama (trečias stulpelis)		Išplitę mikronoduliniai pažeidimai (abipus, vyrauja viršutinėse plaučių skiltyse)
		Dauginės, abipusės, toliau nuo „korio“ pažeidimo vietos cistos
		Konsolidacija bronchopulmonuose segmentuose ar plaučių skiltyse

židinių, o „korio“ vaizdas apibūdinamas kaip išsiplėtusios oro ertmės su fibrozės pažeistomis sienelėmis, užpildytos gleivių ir uždegimo ląstelių [6] (3 pav.).

GYDYMAS

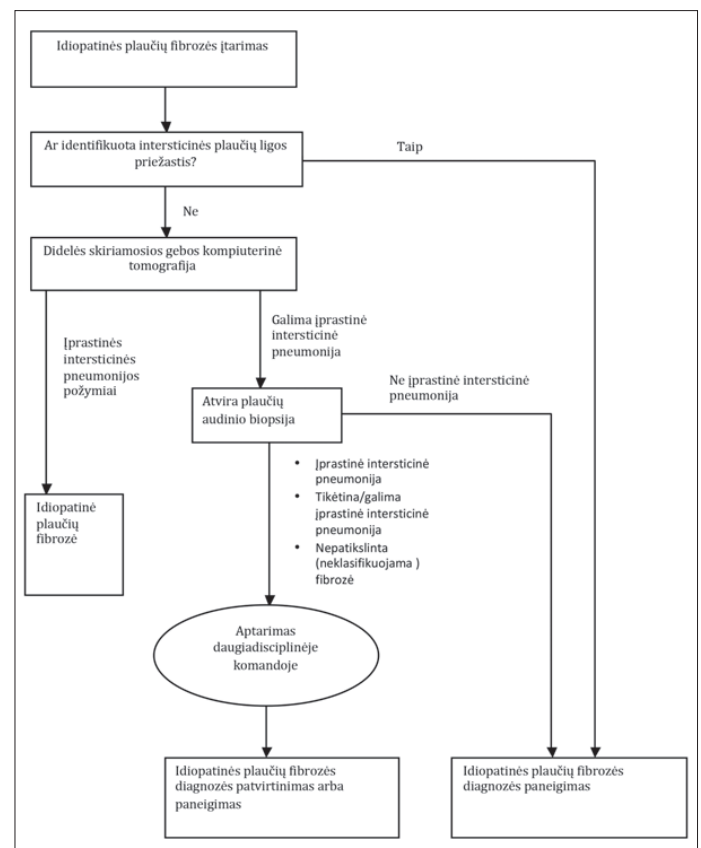
Kadangi idiopatinės plaučių fibrozės prognozė bloga, pagrindiniai gydymo tikslai yra sulėtinti jos progresavimą bei stabilizuoti patį procesą. Pagal 2011 m. Amerikos krūtinės ląstos draugijos bei Europos respiratologų draugijos rekomendacijas, specifinio idiopatinės plaučių fibrozės gydymo nėra [7]. 2015 m. Amerikos krūtinės ląstos draugija paskelbė dokumentą, apžvelgiantį ir lyginantį su 2011 metų rekomendacijomis visus naujausius idiopatinės plaučių fibrozės gydymo būdus ar jų galimybes bei atliktus tyrimus. Dokumentas paskelbtas dialogo forma, siūlant tam tikrą gydymo metodą, pagrindžiant jo naudojimą, tikslingumą bei rekomenduojant ar ne klinikinėje praktikoje [8].

Klinikiniais tyrimais patvirtintas bei rekomenduojamas gydymas

Pirfenidonas yra geriamasis antifibrozinis vaistas, pasižymintis pleotropiniu poveikiu. Iki 2015 m. tai buvo vienintelis patvirtintas vaistas idiopatinės plaučių fibrozės gydymui Europoje. Atliekant bandymus su gyvūnais, turinčiais plaučių fibrozę, įrodyta, kad jis reguliuoja svarbias profibrozės ir prouždegimo citokinų kaskadas *in vitro*, mažindamas fibroblastų proliferaciją ir kolagenų sintezę. Tai piridono junginys, imunosupresantas, slopinantis TGF-βetą (cheminis mediatorius, skatinantis ląstelių proliferaciją bei fibrozę) sintezę. Pirfenidono efektyvumas buvo aprašytas dviejuose A. Azuma, T. Nukiwa tyrimuose, paskelbtuose *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* leidinyje [10, 11]. Šios japonų mokslininkų studijos lygina idiopatinę plaučių fibrozę sergančius pacientus, kurių plaučių funkcija yra vidutinio sunkumo. Akivaizdus pirfenidono efektyvumas buvo pastebėtas, atlikus 6 min. ėjimo mėginį (pailgėjo nueinamas atstumas), spiogramą (teigiamas FVC pokytis) bei lyginant paūmėjimų dažnumą (lyginant su placebo) (4, 5 pav.). Nors šis vaistas ir rekomenduojamas vartoti klinikinėje praktikoje, tačiau lieka neaišku, kokia jo vartojimo trukmė. Ateityje bus aiškina masi, ar galima šį vaistą vartoti pacientams, kurių plaučių funkcija yra labai sunki, kokia šio vaisto vartojimo trukmė ir kokius šalutinius reiškinius jis gali sukelti.

2015 m. Amerikos krūtinės ląstos draugijos paskelbtose rekomendacijose plačiai aprašytas viduląstelių tirozino kinazių inhibitorius nintedanibas, blokuojantis kraujagyslių, fibroblastų bei trombocitų kilmės augimo faktorių receptorius. *The New England Journal of Medicine* leidinyje paskelbtas L. Richeldi, U. Costabel antros fazės klinikinis tyrimas [12, 13], vertinęs keturias nintedanibo dozes (50 mg per dieną, 50 mg du kartus per dieną, 100 mg du kartus per dieną ir 150 mg du kartus per dieną), lyginant su placebo. Lyginant mirtingumo rodiklį, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta.

Pacientų dalis, kuriems per 12 mėn. FVC sumažėjo daugiau nei 10 proc., buvo mažesnė toje grupėje, kurios pacientai vartojo didžiausią nintedanibo dozę (6, 7 pav.),



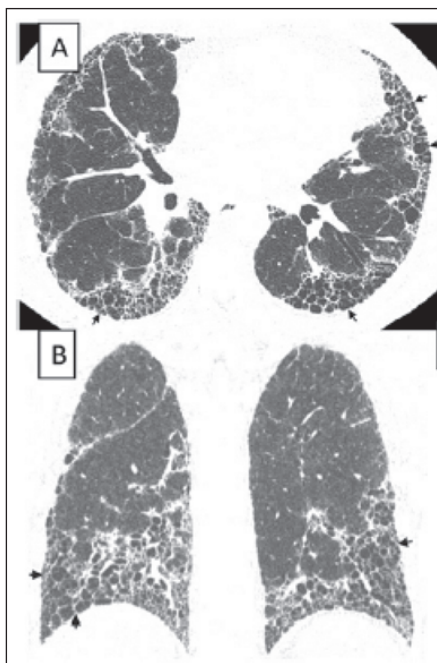
1 pav. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas

tačiau skirtumas tarp didžiausios dozės ir kitų dozių nebuvo reikšmingas, lyginant su placebo. Pacientams, gydytiems bet kuria nintedanibo doze, rečiau pasireiškė idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimas, lyginant su kontroline grupe. Pacientai, gydyti nintedanibu, skundėsi pasireiškusiu jo šalutiniu poveikiu – viduriavimu bei pykinimu, tačiau tai neturėjo įtakos mirtingumo rodikliui, lyginant su pacientais, vartojusiais placebo. Atsižvelgiant į šią didelę detalią studiją, remiantis objektyviais plaučių funkcijos blogėjimą mažinančiais duomenimis, nintedanibas rekomenduojamas sergantiems idiopatinę plaučių fibrozę gydyti.

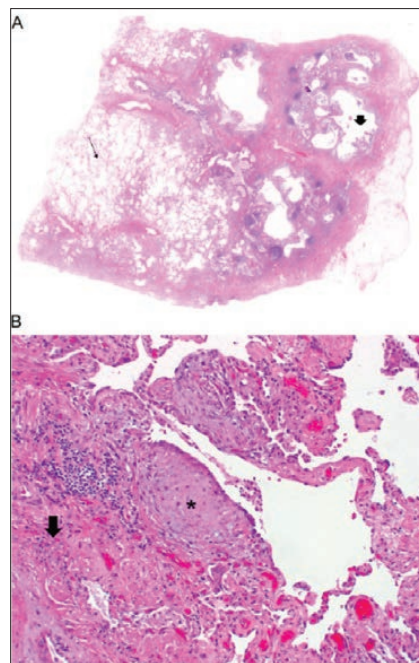
Kitas viduląstelių tirozino kinazių inhibitorius – imatinibas – nerekomenduojamas, nes yra daug brangesnis, o klinikinės studijos nepatvirtino tokių gerų rezultatų kaip nintedanibo [14].

Klinikinėse studijose tirti, bet nerekomenduojami vaistai

2015 m. paskelbtose rekomendacijose vėl diskutuota dėl prednizolono, azatioprino ir N-acetilcisteino derinio [15]. Anksčiau buvo teigiama, kad imunosupresija – svarbiausias idiopatinės plaučių fibrozės gydymo metodas [16]. Buvo manoma, kad dviejų vaistų derinys, tarp kurių yra gliukokortikoidas kartu su azatioprinu ar ciklofosfamiidu, gali būti naudingesnis nei vienas gliukokortikoidas. H. Tomioka, Y. Kuwata tyrime, publikuotame *Respirology* žurnale [17], klinicistai ir mokslininkai ištyrė galimą šių trijų vaistų derinio naudą gydant idiopatinę plaučių fibrozę. 12 mėn. trukmės atsitiktinių imčių tyrimas lygino N-acetilcisteino ir placebo poveikį pacientams, var-



2 pav. Įprastinė intersticinė pneumonija (A – ašinis vaizdas, B – koronarinis vaizdas). „Korio“ vaizdas (pažymėtas rodyklėmis), apatinių plaučių dalių pažeidimai [7]



3 pav. Įprastinės intersticinės pneumonijos morfologinis vaizdas: A) storesne rodykle pavaizduota oro ertmė – „korio“ vaizdas, plonesne rodykle – fibrozės plotai; B) matomi fibroblastų židiniai [7]

tojantiems prednizoloną su azatioprinu. Paaiškėjo, kad gavusiems placebo sumažėjo gyvybinė plaučių talpa bei anglies monoksido pernašos faktorius (DLCO) dujų difuzijos tyrimo metu, lyginant su gavusiais N-acetilcisteiną. Nors klinikinių simptomų pasireiškimo skirtumo nebuvo pastebėta, šis tyrimas nutrauktas anksčiau, nei buvo planuota, nes buvo padidėjo mirtingumas ir hospitalizavimo dažnumas, lyginant su placebo grupe. Nors trijų vaistų derinys iš dalies sustabdo idiopatinės plaučių fibrozės progresą, tačiau taip gydyti nerekomenduojama dėl neigiamo poveikio. Iki to laiko buvo svarstomas gydymas prednizolonu kartu su ciklofosfamidu ir azatioprinu, kolchicinu, interferonu, tačiau neįrodyta, kad šie vaistai sustabdytų ligos progresą.

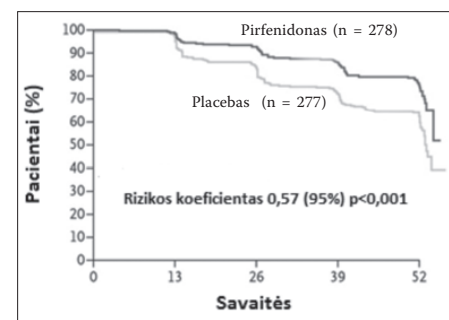
2011 m. rekomendacijose aprašytas tik vienas klinikinis tyrimas su N-acetilcisteinu. Šiame tyrime didelės skiriamosios gebos kompiuterine tomografija nustatytas tik „korio“ apimties sumažėjimas. 2015 m. rekomendacijose aprašyti dar du nauji tyrimai, skirti monoterapijai N-acetilcisteinu įvertinti. 48 sav. tyrime 76 pacientai du kartus per dieną vartojo inhaliuojamojo N-acetilcisteino. Jokio statistiškai reikšmingo skirtumo, tiriant forsuo-

gyvybinę plaučių talpą ir vertinant gyvenimo kokybę su placebo grupe, nebuvo nustatyta. Tad monoterapija N-acetilcisteinu yra nerekomenduojama.

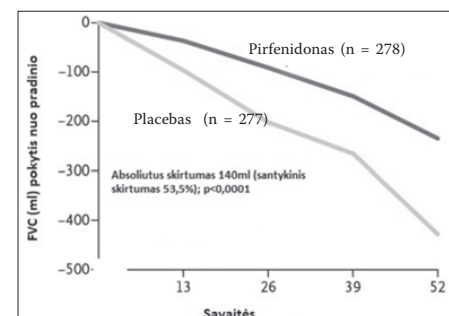
Dar vienas svarstytinas vaistas – tai 5 fosfodiesterazės inhibitorius sildenafilis. D. A. Zisman, M. Schwarz tyrime, paskelbtame *The New England Journal of Medicine* leidinyje [18], tyrė 29 pacientus, sergančius vidutinio sunkumo liga. Šešis mėnesius vienos grupės tiriamieji vartojo sildenafilį (20 mg tris kartus per dieną), kiti – placebo. Šiame mažame klinikiniam tyrime jokių reikšmingų pokyčių atliekant 6 min. ėjimo mėginį, vertinant dusulį, FVC, DLCO ar arterines kraujo dujas, nebuvo nustatyta. Taigi, sildenafilio skirti rekomenduojama tik tai progresuojant idiopatinei plaučių fibrozei bei išsivysčius plautinei hipertenzijai.

Nemedikamentinis ir kitas gydymas, palengvinantis idiopatinės plaučių fibrozės eigą

Iš nemedikamentinių gydymo būdų, kurie padeda palengvinti idiopatinės plaučių fibrozės simptomus, siūloma oksigenoterapija [19] bei kvėpavimo mankšta. Kadangi daugumai pacientų, sergančių idiopatine plaučių fibroze (iki 90 proc. [20]), nustatoma gastroezof-



4 pav. Pirfenidono poveikis išgyvenamumui be progresavimo



5 pav. Pirfenidono poveikis forsuočiai gyvybinei plaučių talpai (FVC), lyginant su placebo

King ET, Bradford ZW, Castro-Bernardini S, Fagan EA et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-2092.

faginio reflukso liga (GERL), o jai progresuojant vystosi plautinė hipertenzija, reikėtų apsvarstyti šių ligų gydymą.

GERL yra vienas iš rizikos veiksnių galinčių sukelti ar pabloginti idiopatinę plaučių fibrozę. Reguliariai vartojami antacidiniai vaistai (pvz., protonų siurblio inhibitoriai ar H2 histamino receptorių blokatoriai) gali sumažinti mikroaspiracijos riziką, kuri siejama su plaučių pažeidimu [21]. Taigi, yra rekomenduojama vartoti antacidinius vaistus, tačiau ateityje verta atlikti idiopatinę plaučių fibroze sergančių pacientų studijas, lyginant placebo su antacidiniais vaistais. Neaišku ir tai, kaip vaistai nuo idiopatinės plaučių fibrozės sąveikauja su protonų siurblio inhibitoriais.

Tyrimai rodo, kad hiperkoaguliacijos būklė gali dalyvauti skatinant fibrozę per membraninius receptorių ir taip sudaryti sąlygas atsirasti mechaniniam ryšiui tarp trombozės ir plaučių fibrozės. Sisteminių antikoagulantų vaidmuo, stabdant šį efektą pacientams, sergantiems idiopatine plaučių fibroze, nėra aiškus. H. Kubo, K. Nakayama „Chest“ žurnale paskelbtame tyrime [25] gydymas varfarinu suma-

žino mirties atvejų skaičių, kuris buvo susijęs su idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimais hospitalizuotiems pacientams. Taigi vartoti varfarino sergantiems idiopatinė plaučių fibrozė nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai pacientai turi trombozės rizikos veiksnių (giliųjų venų trombozė ar lėtinis prieširdžių virpėjimas).

Fibrozės paveiktame plaučių audinyje, sergantiems idiopatinė plaučių fibrozė, randamas padidėjęs endotelino A ir B receptorių (ET-A ir ET-B) skaičius. Ambrisentan yra selektyvus endotelino receptoriaus blokatorius [24]. Klinikinis tyrimas (ARTEMIS-IPF), kuriame dalyvavo idiopatinė plaučių fibrozė sergantys pacientai, dėl nepakankamo veiksmingumo buvo nutrauktas anksčiau laiko, nes ambrisentano grupėje buvo didesnis hospitalizavimo dėl kvėpavimo funkcijos sutrikimų, mirtinų reiškinų ir kvėpavimo funkcijos susilpnėjimo dažnumas, lyginant su placebo grupe. Remiantis tyrimo duomenimis bei Europos vaistų agentūros išvadomis, ambrisentanas negali būti skiriamas idiopatinė plaučių fibrozėi gydyti. Šiuo vaistu gali būti gydomi tik pacientai, sergantys plautine arterine hipertenzija.

Be medikamentinio gydymo būdų, yra ir kitų galimybių gydyti idiopatinę plaučių fibrozę. Viena jų – plaučių transplantacija. Sergantiems idiopatinė plaučių fibrozė galima atlikti ir vieno plaučio transplantaciją [22]. „The annals of Thoracic surgery“ žurnale paskelbtame S. D. Force, P. Kilgo tyrime [23], atlikus tris apžvalginius tyrimus, nebuvo jokio skirtumo tarp vieno ar abiejų plaučių transplantacijos. Pabrėžiama, kad vieno plaučio transplantacija gali sukelti tam tikrų problemų: infekcinės komplikacijos dėl netransplantuotame plautyje likusių bulių, bronhektazių ar dėl netransplantuoto plaučio mažo paslankumo, kraujagyslių pasipriešinimo, dalis ventiliacijos ir perfuzijos nukreipiama į transplantuotą plautį. Nenustatyta jokio reikšmingo skirtumo ir tarp pacientų išgyvenamumo, todėl rekomendacija atlikti transplantaciją nepateikiama.

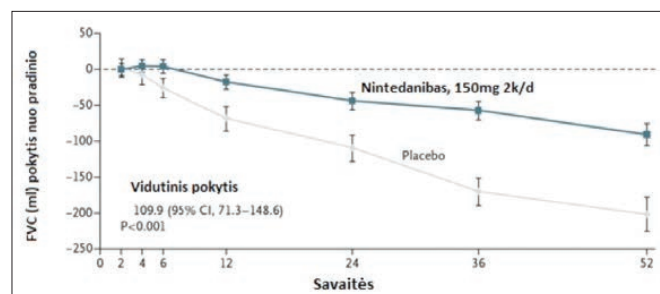
APIBENDRINIMAS

Idiopatinė plaučių fibrozė – reta ir blogos prognozės liga. Diagnostika yra gana sudėtinga, apimanti įvairių specialybių specialistus. Nors metodų gydyti idiopatinę plaučių fibrozę yra (pirfenidonas, tirozino kinazių inhibitorius nintedanibas), vis dar labai trūksta ilgalaikių ir tęstinių klinikinių tyrimų, kurie apibrėžtų šios ligos vaistų veiksmingumą ir saugumą esant bet kurio laipsnio plaučių funkcijos sutrikimui.

MODERN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS TREATMENT OPTIONS

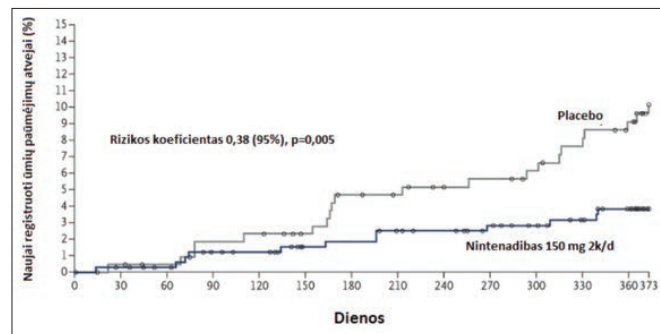
LAIMA BLAŽYTĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY, MEDICAL ACADEMY,
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, diagnosis, treatment.
Summary. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic condition of unknown etiology with an unfavorable outcome from progressively deteriorating respiratory function, leading ultimately to death from respiratory failure. It is characterized by sequential acute lung injury resulting in progressive fixed tissue fibrosis, architectural distortion and loss of function.



6 pav. FVC (ml) pokytis vartojant nintedanibo 150 mg 2 k./d. bei placebo

Richeldi L, du Bis RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-2082.



7 pav. Ūmių paūmėjimų dažnumas, vartojant nintedanibo 150 mg 2 k./d. bei placebo

Richeldi L, du Bis RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-2082.

LITERATŪRA

1. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-664.
2. European Idiopathic Pulmonary Fibrosis registry. Epidemiology and natural course of IPF. [Internet] 2008; Available form: URL http://www.pulmonary-fibrosis.net/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=2&Itemid=4.
3. Coultas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 150:967-972, 1994.
4. Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, et al. Idiopathic interstitial pneumonia: what is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:904-910.
5. Quadrelli S, Molinari L, Ciallrella L, Spina JC, Sobrino E, Chertcoff J. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79:32-37.
6. Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch JP III, Hegele R, Waldron J, Colby T, Muller N, Lynch D, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-196.
7. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ ERS/ JRS/ ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183 (6): 788-824.
8. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Cuello C, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ ERS/ JRS/ ALAT clinical practice guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; Vol 192, Iss 2, pp e3-e19.
9. Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061-1069.
10. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040-1047.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 25) redakcijoje.

Obstrukcinė miego apnėja ir arterinė hipertenzija

Guoda Pilkauskaitė¹, Raimonda Verseckaitė²

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

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, arterinė hipertenzija.

Santrauka. Straipsnyje aptariamas obstrukcinės miego apnėjos ir arterinės hipertenzijos ryšys, šiandieninės diagnostikos ir gydymo ypatybės.

Jau apie trisdešimt metų mokslo literatūroje nagrinėjamas ryšys tarp obstrukcinės miego apnėjos (OMA) ir arterinės hipertenzijos (AH). OMA ir AH sieja daugelis tų pačių rizikos veiksnių. OMA taip pat kaip ir AH glaudžiai susijusi su nutukimu, sumažėjusiu fiziniu aktyvumu, vyresniu amžiumi, rūkymu ir alkoholio vartojimu [1]. Atskirti šių dviejų ligų išsivystymą skatinančius veiksnius yra nepaprastai sunku, todėl daugelį metų nebuvo pakankamai įrodymų, koks yra OMA ir AH tarpusavio ryšys.

Svarbi AH, kaip metabolinio sindromo komponento, ir OMA sąsaja [2]. Bet to, OMA nustatoma daugiau nei 30 proc. sergančių vaistams atsparia AH [3, 4]. Reikėtų nepamiršti, kad OMA yra dažniausia antrinės AH priežastis (lentelė) [2].

PATOGENEZINIAI MECHANIZMAI

Patogeneziniai mechanizmai, sąlygojantys AH vystymąsi sergant OMA, nėra iki galo aiškūs. Sergantiems OMA

miego metu dėl dalinio ar visiško nosiaryklės subliūškimo atsiranda kvėpavimo pauzės. Besikartojantys kvėpavimo sustojimai yra lydimi epizodinės hipoksijos, o tai sukelia alveolių hypoventiliaciją, hipoksemiją ir audinių bei ląstelių hipoksiją. Organizmas, bandydamas apsaugoti nuo „uždusimo“, žadina ligojį – taip kvėpavimo pauzės nutraukiamos žadinimo (mikroprabudimo) arba atsibudimo. Miegas tampa fragmentuotas, nekokybiškas. Atsibudus normalizuojasi kvėpavimas, o kartu ir kraujo įsotinimas deguonimi.

Skiriami du pagrindiniai patogeneziniai mechanizmai, siejantys OMA ir AH išsivystymą: epizodinė hipoksija ir jos išprovokuota simpatinės nervų sistemos aktyvacija prabudimų metu. Sumažėjęs deguonies kiekis kraujyje stimuliuoja periferinių arterijų chemoreceptorius, baroreceptorius, kurių didžiausias tankis yra miego arterijose, didina simpatinės nervų sistemos aktyvumą, tokiu būdu didėja arterinis kraujo spaudimas [5]. Būtent epizodinė hipoksija ir yra unikalūs ir OMA iš kitų ligų išskiriantis patogenezinis fenomenas. Šie hipoksijos/reoksigenacijos ciklai aktyvina oksidacinio streso ir uždegimo formavimąsi, tuo būdu aktyvindami simpatinę nervų sistemą [6]. Padidėjęs simpatinės nervų sistemos tonusas kelia kraujo spaudimą. 2011 m. buvo atliktas unikalus tyrimas, kurio metu buvo vertintas epizodinės hipoksijos poveikis sveikų asmenų arteriniam kraujo spaudimui [7]. Sveiki savanoriai 2 savaites gyveno lėtinės epizodinės hipoksijos sąlygomis. Po dviejų savaičių pastabėtas reikšmingas arterinio kraujo spaudimo padidėjimas: vertinant ambulatoriškai dienos metu nustatytas sistolinio arterinio kraujo spaudimo padidėjimas 8 mm Hg, o diastolinio 5 mm Hg. Įrodyta, kad gydymas CPAP mažina baroreceptorių jaudrumą ir arterinį kraujo spaudimą [7]. Kyla klausimas: galbūt simpatinės nervų sistemos aktyvacija žadinimų

Lentelė. Dažniausios antrinės arterinės hipertenzijos priežastys (pagal S. F. Rimoldi ir kt. [2])

Priežastis	Paplitimas tarp sergančių AH (proc.)	Paplitimas tarp sergančių vaistams atsparia AH (proc.)
Obstrukcinė miego apnėja	5–15	30
Inkstų parenchimos ligos	1,6–8	2–10
Inkstų arterijos stenozė	1–8	2,5–20
Pirminis aldosteronizmas	1,4–10	6–23
Skydliaukės ligos	1–2	1–3
Kušingo sindromas	0,5	<1
Fechomocitoma	0,2–05	<1
Aortos koraktacija	<1	<1

metu, o ne hipoksija didina arterinį kraujo spaudimą? Tačiau maždaug penktadaliui pacientų, kuriems nustatytas viršutinių kvėpavimo takų rezistentiškumo sindromas, pasireiškiantis žadinimais miego metu, nesant deguonies kiekio kraujyje svyravimų, yra žemas kraujo spaudimas, jiems nustatoma ortostatinė hipotenzija [8]. P. Levy su bendr. 2008 m. publikuotame apžvalginiame straipsnyje teigia, kad būtent epizodinė lemia arterinio kraujo spaudimo didėjimą [9].

KLINIKA

Arterinės hipertenzijos paplitimas populiacijoje yra didžiulis ir šiandien pacientai nesistebi, kada gydytojai nustato pirminę AH. Tačiau po pirminės AH diagnozės dažnai slepiasi tiesiog nepatikslinta arterinės hipertenzijos priežastis.

Klinikiniai požymiai, kuriems esant reikėtų įtarti antrinę AH [2]:

1. Ankstyva AH pradžia (t. y. 30 metų) pacientams, neturintiems kitų rizikos veiksnių (t. y. šeimos anamnezė, nutukimas ir kt.);
2. Vaistams atspari AH (>140/90 mm Hg vartojant tris kraujo spaudimą mažinančius vaistus, tarp jų ir diuretikus);
3. Sunki AH (>180/110 mm Hg) ar hipertenzinės krizės;
4. Staigus kraujo spaudimo padidėjimas anksčiau buvusiems stabiliems pacientams;
5. Matuojant arterinį kraujo spaudimą 24 val., jis nesumažėja naktį arba pastebimas atvirkštinis arterinio kraujo spaudimo sumažėjimas dieną;
6. Organų taikinių pažeidimas (t. y. kairiojo skilvelio hipertrofija, hipertenzinė retinopatija ir kt.).

Dar kartą atkreipiame dėmesį į lentelę, kurioje pateiktos visos šiuo metu žinomos antrinės AH priežastys bei paplitimas tarp sergančių AH bei vaistams atsparia AH (lentelė). Vaistams atspari AH apibrėžiama kaip nesėkmingas bandymas pasiekti tikslinį arterinį kraujo spaudimą vartojant didžiausias dozes trijų antihipertenzinių vaistų, tarp jų turi būti diuretikas [10]. Specializuotose AH klinikose vaistams atsparios AH paplitimas siekia nuo 5 iki 8 proc. pacientų [3]. Jiems nustatyta didesnė insulto, inkstų nepakankamumo, kitų širdies ir kraujagyslių ligų rizika nei tiems, kurių arterinis kraujo spaudimas yra kontroliuojamas medikamentais [3].

Įvertinus paplitimą, akivaizdu, kad gydytojai turėtų įtarti OMA kiekvienam, kuriam nustatyta AH, o pasiūlyti nusiskundimus, ligos eigą ir objektyvaus tyrimo metu rastus pokyčius, nuspręsti, ar reikalingas detalesnis ištyrimas. 2013 metais Europos respiratologų sąjunga (angl. European Respiratory Society) kartu su Europos hipertenzijos sąjunga (angl. European Society of Hypertension) paskelbė pacientų, sergančių OMA ir AH, priežiūros rekomendacijas [3]. Jose yra pasiūlytas diagnostikos algoritmas, kurio esmė – įvertinti OMA tikimybę ir, jai esant, nustatyti obstrukcinę miego ap-

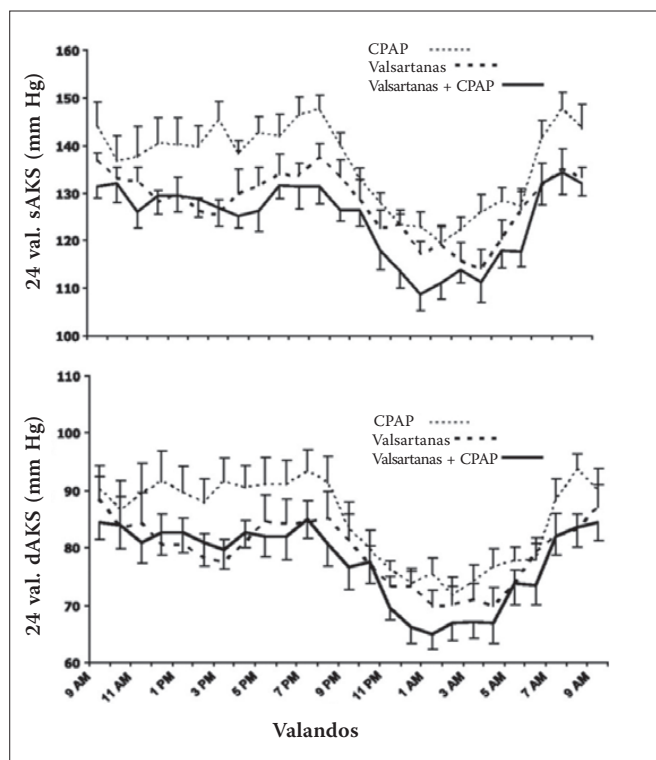
nėją. Atkreipiamas dėmesys į visos paros AKS stebėsenos svarbą. Miego metu dėl fiziologinių procesų reguliacijos persitvarkymo paprastai pastebimas AKS sumažėjimas, o būtent, sergant OMA, sumažėjimo nebūna.

GYDYMAS

Gyvenimo būdo keitimo ir medikamentinis AH gydymas yra gerai žinomas, naujienos pateikiamos kas vienerius dvejus metus atnaujinamose rekomendacijose, todėl šiame straipsnyje jų neaptarinėsime. Kokį antihipertenzinį vaistą reikėtų pasirinkti pacientams, sergantiems AH ir OMA, nėra žinoma, nes nėra įrodymų, kad kuri nors antihipertenzinių vaistų klasė geriau už kitą mažintų AKS, sergant OMA.

Efektyviausias patogenezinis vidutinio sunkumo ir sunkios OMA gydymo būdas – nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) ventiliacija pro nosies ar viso veido kaukes [11]. Teigiamas slėgis palaiko atvirus kvėpavimo takus miego metu, išnyksta kvėpavimo pauzės, panaikinami deguonies kiekio svyravimai. Įrodyta, kad šis gydymo metodas pagerina gyvenimo kokybę, šalina mieguistumą dienos metu, mažina širdies ir kraujagyslių ligų riziką [12–14]. CPAP ventiliacija yra daugeliu atvejų efektyvi, tačiau pacientai dažnai nesinaudoja ja dėl įvairių psichologinių ir socialinių priežasčių.

Pirmasis klinikinis atsitiktinių imčių tyrimas, palyginęs gydymo CPAP ventiliacija ir antihipertenzinių vaistų efektyvumą, pacientams, sergantiems AH ir OMA, publikuotas 2010 metais [15]. 28 pacientai (amžiaus vidurkis – 57 metai, kūno masės indekso vidurkis – 28,2 kg/m²), kuriems nustatytas apnėjų ir hipopnėjų indeksas >15/val. ir arterinis kraujo spaudimas >140/90 mm Hg, niekaip negydyti (t. y. CPAP ventiliacija ir vaistais), buvo gydomi CPAP ventiliacija ir valsartanu (160 mg) 8 savaites. Tarp abiejų gydymo epizodų buvo 4 savaičių trukmės pertrauka be gydymo. Gydymo efektyvumas buvo vertintas 24 valandų vidutinio arterinio kraujo spaudimo matavimu ambulatoriškai prieš gydymą ir po kiekvieno gydymo epizodo. Pacientai, kuriems išliko nekontroliuojama AH skiriant gydymą CPAP ventiliacija arba valsartanu, tęsė gydymą abiem metodais vienu metu. Rezultatai parodė, kad nors gydymas CPAP ventiliacija reikšmingai mažino arterinį kraujo spaudimą, tačiau valsartanas ketvirtadaliu daugiau sumažino 24 valandų arterinio kraujo spaudimo vidurkį. Nakties metu, kada kvėpavimo įvykius koreguoja CPAP ventiliacija, didesnis arterinio kraujo spaudimo sumažėjimas visgi buvo pastebimas gydant valsartanu. Išnagrinėjus kombinuoto gydymo rezultatus paaiškėjo, kad toks gydymas yra efektyvesnis už abu gydymo metodus atskirai (pav.). Šis tyrimas parodė, kad AH sergantiems pacientams, kuriems yra nepakankamas medikamentinio gydymo efektas, gydymas CPAP ventiliacija turi pridėtinį arterinį kraujo spaudimą mažinantį poveikį [15]. Apibendrinami tyrimo rezultatus autoriai pabrėžia didesnės



Pav. Atviras tyrimas: duomenys 24 valandų ambulatorinio arterinio kraujo spaudimo matavimo pacientams, gydomiems valsartanu, nuolatinio teigiamo slėgio ventiliacija arba abiem būdais kartu [15]

CPAP – nuolatinio teigiamo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) ventiliacija.

apimties klinikinių tyrimų būtinybę. Be to, išvadose priemonė, kad sergantiems OMA gydymo CPAP ventiliacija nauda yra didesnė nei tik kraujo spaudimo korekcija, tai yra mieguistumo mažinimas, pažinimo funkcijų gerinimas, gliukozės metabolizmo korekcija ir kita [15].

Kaip kiti OMA gydymo metodai, tokie kaip chirurginis gydymas ar burnos korekcijos prietaisai, veikia AH, mažai žinoma, tačiau planuojami klinikiniai tyrimai įvertinti šį poveikį. Labai preliminarūs rezultatų turima apie *a. renalis* denervaciją. Tai procedūra, kurios metu į *a. renalis* įstatomas specialus elektrodas bei atliekama simpantiųjų skaidulų denervacija. Procedūra mažina sergančių vaistams atsparia AH ir OMA arterinį kraujo spaudimą, OMA sunkumą ir gerina glikemijos kontrolę [16]. Tačiau tyrimai yra mažos apimties, todėl iki šiol nepakankama įrodymų rekomendacinio pobūdžio apibendrinimui.

Daug daugiau įrodymų sukaupta gydant CPAP ventiliacija sergančius vaistams atsparia AH ir OMA. Neseniai publikuota 5 klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų apžvalga aiškiai rodo, kad CPAP ventiliacija ne tik koreguoja arterinį kraujo spaudimą, bet ir leidžia sumažinti vartojamų vaistų skaičių [18].

Taigi, šiandien jau yra įrodyta, kad OMA ir AH yra susijusios ligos, gydymas CPAP ventiliacija apsaugo nuo AH vystymosi bei mažina arterinį kraujo spaudimą, tačiau tai pastebima ne visiems pacientams. Žinant šiuos faktus, akivaizdu, kad būtinas detalus pacientų ištyri-

mas, o gydant sergančius OMA ir AH, – individualus požiūris į ligonį: sudarant gydymo planą dažnai reikia derinti gyvenimo būdo keitimą, CPAP ventiliaciją ir AH medikamentinį gydymą.

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ARTERIAL HYPERTENSION

GUODA PILKAUSKAITE, DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: obstructive sleep apnea, arterial hypertension.

Summary. The relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and arterial hypertension (AH) is very complex and share the same risk factors. The prevalence of OSA in patients with AH is 5-15 percent, but it rises up to 30 percent among patients with drug resistant AH. Pathogenesis of AH in OSA is explained by the pathways of intermittent hypoxia and sleep fragmentation. Current approach towards diagnostic and treatment of co-existence of OSA and AH is presented in this article.

LITERATŪRA

- Stradling JR, Pepperell JC, Davies RJ. Sleep apnoea and hypertension: proof at last? *Thorax*. 2001; 56. Suppl 2:ii45-9.
- Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J*. 2014; 35(19):1245-54.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Lévy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J*. 2013; 41(3):523-38.
- Riha RL, Diefenbach K, Jennum P, McNicholas WT; Management Committee, COST B26 Action on Sleep Apnoea Syndrome. Genetic aspects of hypertension and metabolic disease in the obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008; 12(1):49-63.
- Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998; 97(10):943-945.
- Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J*. 2009; 33(6):1467-84.
- Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Lévy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011; 37(1):119-28.
- Guilleminault C, Faul JL, Stoohs R. Sleep-disordered breathing and hypotension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164(7):1242-1247.
- Levy P, Pépin JL, Arnaud C, Tamisier R, Borel JC, Dematteis M, Godin-Ribuot D, Ribuot C. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. *Eur Respir J*. 2008; 32(4):1082-95.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruizlope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27(11):2121-58.
- Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A. Positive airway pressure therapy of OSA. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005; 26, 68-79.
- Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127:2076-2084.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(1):19-25.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(2):269-277.
- Pépin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, Launois SH, Lévy P, Baguet JP. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182(7):954-60.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559-565.
- Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2015.

Radiologinių tyrimų vertė kvėpavimo nepakankamumo atvejais

Laima Dobrovolskienė, Dovilė Budriūnaitė

LSMU MA Radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: kvėpavimo nepakankamumas, radiologiniai tyrimai.

Santrauka. Straipsnyje aptariami pagrindinių radiologinių tyrimų vaizdų požymiai diferencijuojant kvėpavimo nepakankamumo priežastis esant grėsmingiems plaučių pažeidimams: ŪRDS, plaučių arterijos embolijai su infarktpneumonija, pneumotoraksui ir hemotoraksui, krūtinės traumai. Aprašoma lėtinių plaučių ligų radiologinio vaizdo požymiai, priklausomi nuo ligos trukmės, sąlygojantys lėtinį kvėpavimo funkcijos nepakankamumą.

ĮVADAS

Kvėpavimo nepakankamumas (KN) – tai patologinė būklė, kai kvėpavimo organai negeba pakankamai kraujo įsotinti deguonimi ar pašalinti anglies dioksido ir taip neužtikrina adekvačios oksigenacijos ir ventilacijos [1]. KN diagnostika yra paremta kompleksiniu klinikinių, laboratorinių, funkcinių ir radiologinių tyrimų vertinimu. Tačiau kai kuriais, ypač ūminio kvėpavimo nepakankamumo, atvejais tiksliai ir laiku atlikta radiologinio vaizdo interpretacija ligoniui gali būti lemtinga. Pagrindiniai radiologiniai tyrimai, naudojami KN diagnostikoje, yra plaučių rentgenografija ir kompiuterinė plaučių tomografija, nes jie padeda neinvaziniu būdu greitai įtarti KN sukėlusią priežastį bei stebėti ligo būklę. Radiologiniai tyrimai itin svarbūs ūminio KN priežasčių diagnostikai, ypač ūminio respiracinio distreso sindromo, taip pat nustatant trauminių pokyčių apimtį. Radiologinio vaizdo kitimas progresuojant lėtinėms fibrozė sukeliančioms plaučių ar sisteminėms ligoms taip pat gali turėti įtakos laiku pritaikyti tinkamą gydymo taktiką. Straipsnyje aptariami ir dažniausių lėtinių ar sisteminių plaučių ligų, sukeliančių KN, radiologinės diagnostikos ypatumai.

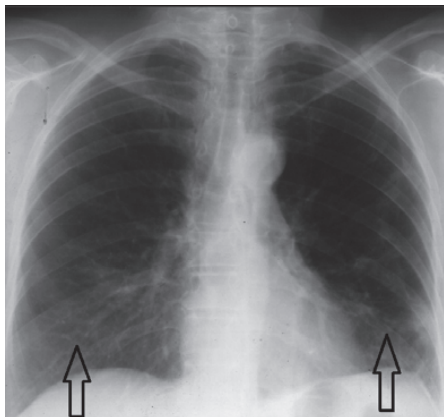
ŪMINIS RESPIRACINIO DISTRESO SINDROMAS

Ūminis respiracinio distreso sindromas (ŪRDS) yra sunki plaučių pažeidimo forma, lemianti apie 50 proc. mirtin-

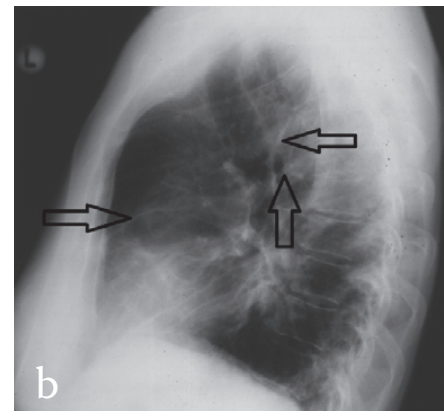
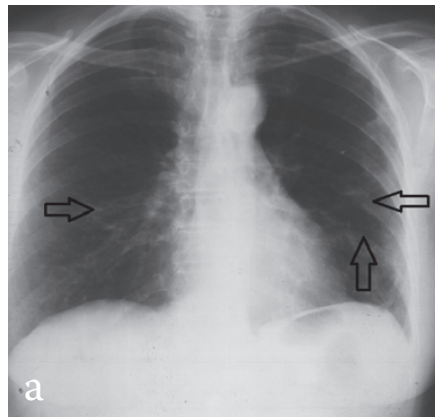
gumą [2]. ŪRDS – tai difuzinis alveolių pažeidimas, sutrikdantis alveolių ir kapiliarų laidumą, dėl to į alveoles ir intersticinį audinį priplūsta kraujo plazmos baltymų, skysčio bei neutrofilų ir gali susiformuoti negrįžtama alveolių membranų hialinizacija, fibroziniai antrinių plaučių skiltelių pokyčiai.

Radiologiniams tyrimams tenka labai svarbus vaidmuo ŪRDS diagnostikoje. Kartotinės krūtinės ląstos rentgenogramos (KR) padeda teisingai įtarti ŪRDS diagnozę pacientams, kuriems pasireiškia būdingi ŪRDS klinikiniai požymiai, rasti ar patvirtinti ikiklinikines ŪRDS komplikacijas bei stebėti pirminių radinių progresavimą ar regresavimą. KR matomas vaizdas priklauso nuo ŪRDS stadijos, tačiau paprastai yra tipiškas nepriklausomai nuo jį sukėlusios priežasties [3]. Tuo tarpu kompiuterinė tomografija (KT) padeda įvertinti gretutinių ligų foną, pokyčių, nustatytų KR, apimtį, apibrėžti ŪRDS priežastį, tiksliai pažeistos plaučių parenchimos lokalizaciją bei atlikti kiekybinę plaučių audinio bei kvėpuojamojo tūrio analizę [4–6]. Pastaruoju aspektu KT yra labai plačiai naudojama ŪRDS diagnostikoje ne tik klinikiniais, bet ir moksliniais tikslais [3].

Eksudacinėje, arba ūminėje, fazėje (1–7 dienos) pirmosiomis 24 val. paprastai krūtinės rentgenograma būna be pokyčių ar matyti pradinė neženkli infiltracija (1 pav.). Tačiau per kitas 24–72 val. pastebimi ryškūs pokyčiai, KR atrodantys kaip oro bronchogramos su intersticiniais susiliejančiais infiltratais (intersticine edema) (2 pav.). Iš



1 pav. 60 metų ligonės, sergančios sisteminio ANCA vaskulitu, pirminėje krūtinės rentgenogramoje rodyklėmis pažymėta neryški abipusė plaučių parenchimos infiltracija



2 a, b pav. Tos pačios ligonės kartotinėse krūtinės rentgenogramose rodyklėmis pažymėti ryškėjantys intersticiniai, perivaskuliniai pokyčiai

pradžią pokyčiai matomi aplink plaučių šaknis, vėliau išplinta į periferines dalis dažniausiai abipus ir simetriškai [4]. Šį vaizdą svarbu atskirti nuo kardiogeninės plaučių edemos, kuriai, be jau minėtų pokyčių, būdingas skystis pleuros ertmėje, kardiomegalija bei tipinės *Kerli* (pertvarų linijos) [7]. Klasikinis ŪRDS vaizdas KT yra apibūdinamas kaip tankių skirtumai priekio nugaros kryptimi, vadinamas gravitacijos gradientu: ryškiausiais plaučių audinio sutankėjimas matomas užpakalinėse dalyse, priekinėse dalyse matomas normalus plaučių audinys, o tarp jų – įsiterpantis „matinio stiklo“ plotas. KR vertinant vaizdą galvos kojų kryptimi plaučių apatinėse dalyse matomas didėjantis plaučių audinio tankis, o vertinant kvėpavimo takus – paplatėję bronchai [8]. Proliferacinėje stadijoje (8–14 dienų) krūtinės rentgenogramose paprastai vaizdas išlieka toks pats kaip pradinėse stadijose. Kartais gali išryškėti stambūs išplitę tinkliniai patamsėjimai, kurie rodo susiformavusius fibrozinus pokyčius, tačiau jie gali būti grįžtami. Šioje stadijoje rentgenogramose labai svarbu stebėti papildomai atsirandančius patamsėjimus, kurie gali padėti įtarti plaučių infekciją [4]. KT tyrimo metu proliferacinėje stadijoje matomi nehomogeniški netaisyklingi „matinio stiklo“ plotai bei sustorėjusios tarpuskiltelinės pertvaros, supančios acinusus [8].

Jeigu pacientas išgyvena ūmiąją stadiją, fibrozinų pokyčių (membranų hialinizacijos), arba vėlyvosios, sta-

dijos (>15 dienų) metu KR matomas išliekantis arba progresuojantis edemos vaizdas su „matinio stiklo“ fone ryškėjančiais retikuliniiais ir perivaskuliniais pokyčiais [4]. KT vaizduose ŪRDS hialinizacijos stadijoje matomas negrįžtamai pakitęs netaisyklingos korinės deformacijos plaučių piešinys, „matinio stiklo“ fone ryškėjančios antrinės trakcinės bronchektazės, sustorėjusios kraujagyslių sienelės bei galimos įvairios komplikacijos: skysčio pleuros ar perikardo ertmėje sankaupos, pneumotoraksas ir kt. (3 pav.) [8, 9].

PLAUČIŲ ARTERIJOS TROMBINĖ EMBOLIJA

Plaučių arterijos trombinė embolija (PATE) – plaučių arterijos ar jos šakų okliuzija trombu, sutrikdanti įvairios apimties plaučių audinio kraujotaką ir sukelti ūminį kvėpavimo funkcijos nepakankamumą [1]. Diagnozę nustatyti sudėtinga, bet svarbu, nes, laiku nediagnozavus PATE, ligonių mirštamumas siekia iki 30 proc., tuo tarpu skubiai nustatčius diagnozę ir skyrus tinkamą gydymą antikoagulantais, jis ženkliai sumažėja – iki 2–8 proc.

Ligonis tirti pradedamas įvertinant klinikinės PATE tikimybę pagal klinikinių bei laboratorinių tyrimų (D-dimerai) rodmenis, tačiau, esant net menkiausiai rizikai, visada atliekami radiologiniai tyrimai: plaučių arterijų KT angiografijos tyrimas, sušvirkštus intraveninės kontrastinės medžiagos. Ūminės PATE požymiai KT vaizduose

gali būti labai įvairūs: plaučių arterijų spindyje matomi kontrastinės medžiagos prisipildymo defektai, kuriuos apteka kraujas, visiškas spindžio užkimšimas, trombas, su kraujagyslės sienele formuojantis smailų kampą, plūduriuojantys trombo komponentai, išsiplėtęs kraujagyslės spindis, dešiniojo skilvelio perkrovos ir plautinės hipertenzijos požymiai (dešiniojo skilvelio išsiplėtimas, tarpuskiltelinės pertvaros išlinkimas į kairę, plautinio kamieno skersmuo >29 mm). Didžiausią reikšmę radiologiniai tyrimai turi diagnozuojant grėsmingą PATE sąlygotą plaučių infarktine pneumonija, plačius hipoventiliacijos defektus (nekaupiančios kontrastinės medžiagos pleišto formos konsolidacijos ar „matinio stiklo“ zonos periferijoje) (4 pav.).

Lėtinės PATE požymiai KT vaizduose matomi kaip pasieniniai trombai, formuojantys buką kampą su kraujagyslės sienele, linijiniai ar netaisyklingi prisipildymo defektai kraujagyslių spindyje, netolygiai sustorėjusi plaučių arterijos sienelė, lokaliai susiaurėjęs kraujagyslės spindis ar dalinė okliuzija, susiaurėjęs kraujagyslės skersmuo, kalcinatai plaučių arterijų sienelėse, geografinis (mozaikinis) plaučių parenchimos vaizdas dėl netolygios perfuzijos, randiniai pokyčiai, diskinės reflektorinės atelektazės periferinėse plaučių dalyse po persirgtos infarktines pneumonijos, dešiniojo skilvelio perkrovos požymiai, plautinės hipertenzijos požymiai [10].

Daugelio užsienio autorių tyrimų analizės duomenimis, daugiasluoksnės

KTA jautrumas ir specifiskumas diagnozuojant PATE yra atitinkamai 53–100 proc., 81–100 proc. [11]. Taigi plaučių arterijų KTA šiuo metu yra tiksliausias ir tinkamiausias radiologinis tyrimo metodas ankstyvai PATE diagnostikai.

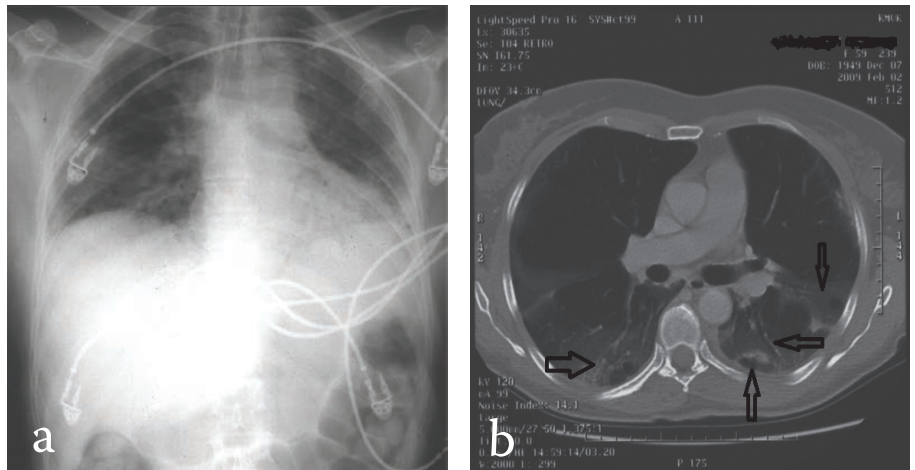
PNEUMOTORAKSAS, HEMOTORAKSAS

Įtariant pneumotoraksą pirmos eilės tyrimas visada yra KR, nes jis greitas, skleidžiantis mažą jonizuojančiąją apšvitą, neinvazinis ir nebrangus, suteikiantis apžvalginės informacijos apie įtariamą patologiją. Tačiau KT yra daug jautresnis tyrimas aptinkant spontaniinio pneumotorakso priežastį (plaučių emfizemą, bulas, krūtinės sienos deformacijas), ypač svarbus diagnozuojant mažos apimties pneumotoraksą [12, 13]. KR pneumotorakso požymiai: visceralinė pleura matoma kaip plona balta linija, už kurios subpleurinė juosta be plaučių piešinio; galimas plaučio kolapsas, tarpuplautis neturėtų būti pastumtas, nebent pasireiškia įtampos pneumotoraksas, traumas atveju gali būti poodinė bei tarpuplaučio emfizema, palučių audinyje matyti nevienodo tankio netaisyklingos parenchimos kontuzijos zonos [14] (5 pav.).

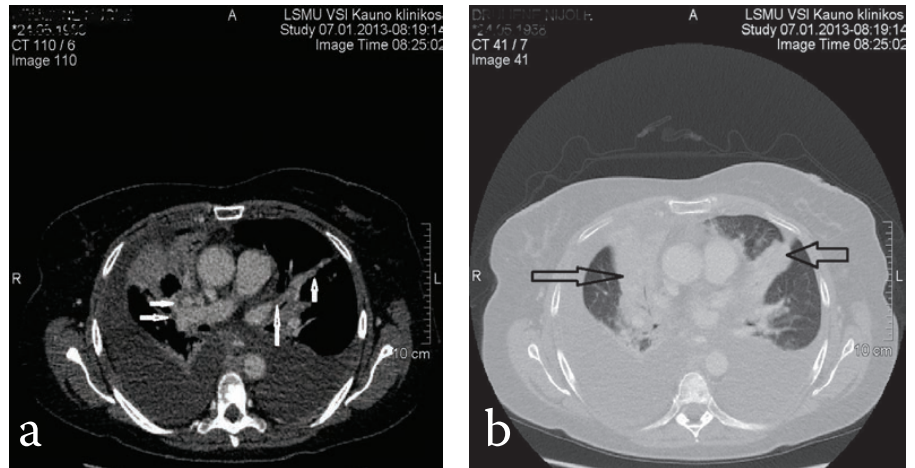
Hemotorakso KR požymiai: bukas kostodiafragminis kampas, horizontalus skysčio ir oro paviršius, sunkiai diferencijuojama diafragma, tačiau atskirti hemotoraksą nuo kito pobūdžio skysčio pleuros ertmėje KR yra praktiškai neįmanoma [15]. Skysčio pleuros ertmėje tankio pokyčius padeda atskirti tik krūtinės ląstos KT, kurios vaizduose vidine aparato sistema išmatavus pokyčių zoną, kraujas būna apie +35 +70 +90 HU tankio (priklauso nuo suskystėjimo). Be to, KT aptinka kur kas mažesnę skysčio kiekį pleuros ertmėje negu KR [16].

LĒTINĮ KVĖPAVIMO NEPAKANKAMUMĄ SĄLYGOJANTI PLAUČIŲ FIBROZĖ

Plaučių fibrozę (PF) gali lemti skirtingos priežastys, skatinančios jungia-



3 a, b pav. Tos pačios ligonės krūtinės rentgenogramoje ryškėjanti intersticinė plaučių edema (a) ir kompiuterinėje rentgenogramoje – netaisyklingos korinės deformacijos plaučių piešinis, „matinio stiklo“ fone ryškėjanti antrinės trakcinės bronchektazės, sustorėjusios kraujagyslių sienelės (b)



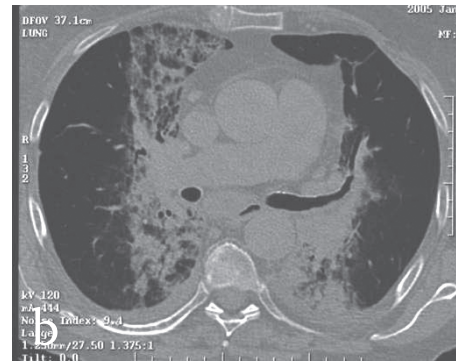
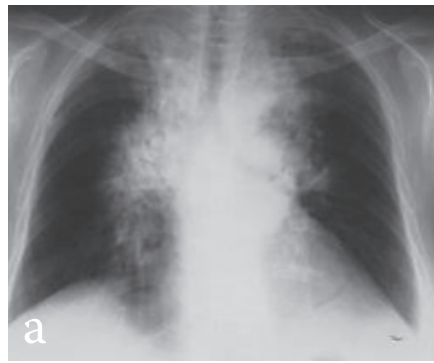
4 a, b pav. 46 metų dūstančios ligonės KT vaizdai: minkštųjų audinių lange rodyklėmis pažymėtos obturuotos segmentinės plaučių arterijos šakos (a); rodyklėmis pažymėta nekaupianti kontrastinės medžiagos sibliuškusi parenchima – abipusė infarktpneumonija (b)

mojo audinio kaupimąsi plaučiuose. PF yra skiriama į žinomos kilmės, dažniausiai sąlygotą sisteminių jungiamojo audinio ligų ar sukeltą pulmotropinių toksinių medžiagų poveikiu, ir idiopatinę [1]. PF diagnozė grindžiama klinikinės eigos, plaučių audinio biopsijos bei radiologinių tyrimų duomenimis. Pagrindinis radiologinis tyrimas, padedantis įtarti PF ir stebėti jos progresavimą yra krūtinės ląstos KT. Jos vaizduose matomi būdingi požymiai: ankstyvose stadijose – „matinio stiklo“ vaizdas (dažnai nėra specifiškas), vėliau – retikuliniai ir cistiniai pokyčiai, tempimo (trakcinės) bronchektazės, suardyta

korinė plaučių piešinio deformacija, dėl netolygaus tarpuskiltelių pertvartų sustorėjimo (6 pav.). Radiologinių tyrimų duomenys dažnai priklauso nuo ligos trukmės bei ją sukėlusios priežasties, todėl dažniausiai PF nustatoma tik progresuojant ligai vėlyvose stadijose, ženkliai pablogėjus kvėpavimo funkcijai, nes KR požymiai išryškėja daug vėliau nei KT tyrimo vaizduose [17–19]. Todėl KT stebėti ligonius, sergančius sistemine ar kitomis ligomis, sąlygojančiomis fibrozinius plaučių pokyčius ir lėtinį kvėpavimo funkcijos nepakankamumą, daug naudingesnė nei keletą kartų kartojamos KR.



5 pav. 28 metų krūtinės traumą patyrusio ligonio kompiuterinėje tomogramoje rodyklėmis pažymėtas pneumohemotoraksas, kontuzijos zonos



6 a, b pav. Dūstantis 68 metų ligonis po plaučių vėžio gydymo: pospindulinė priešakinė plaučių fibrozė krūtinės rentgenogramoje (a) ir kompiuterinėje tomogramoje (b)

APIBENDRINIMAS

Radiologiniai tyrimai kai kuriais ūminio (ŪRDS, PATE, traumos atvejai) ar lėtinio (progresuojančios lėtinę fibrozę sukeliančios ligos) KN atvejais vaidina išskirtinai svarbų vaidmenį ne tik nustatant KN priežastį, bet ir vertinant ligos eigą bei prognozę. Pastaruoju metu KT yra vienas svarbiausių plaučių neinvazinių diagnostinių tyrimų, nes šiuolaikinė daugiasluoksnės KT aparatūra greitai ir tiksliai padeda gauti detalios informacijos apie plaučių audinio būklę ūminių ligų atvejais, be to, skleidžia ženkliai mažesnę nei iki šiol jonizuojančiąją apšvita, todėl pasižymi mažesniu kenksmingumu. KR dažniausiai naudojama pirminiam apžvalginiam įvertinimui bei ligos tolesnės eigos stebėjimui, bet jos diagnostinė vertė įvairiais KN atvejais daug mažesnė nei daugiasluoksnės KT.

VALUE OF RADIOLOGICAL IMAGING IN CASES OF THE RESPIRATORY INSUFFICIENCY

LAIMA DOBROVOLSKIENĖ, DOVILĖ BUDRIŪNAITĖ
LUHS MA CLINIC OF RADIOLOGY

Keywords: respiratory insufficiency, radiological imaging.

Summary. The article discusses the main radiological methods of investigation differentiating features in images of respiratory failure causes at threatening lung disorder – ARDS, pulmonary embolism with infarction, pneumothorax and hemothorax, thoracic trauma. It also describes important signs in radiological images of chronic lung disease depending on the duration of the diseases, which result is chronic respiratory failure.

LITERATŪRA

1. Danila E, Zablockis R, Gruslys V, Šileikienė V, Žurauskas E et al. Klinikinė pulmonologija. Vaistų žinios; 2015.
2. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the alive study. *Intensive Care Med* 2004;30(1):51-61.
3. Maunder RJ, Shuman WP, McHugh JW, Marglin SI, Butler J. Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography. *JAMA* 1986;255(18): 2463-65.
4. Desai SR. Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung. *Clin Radiol.* 2002;57(1):8-17.
5. Desai SR, Wells AU, Suntharalingam G, Rubens MB, Evans TW, Hansell DM. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative CT study. *Radiology.* 2001;218(3):689-93.
6. Rouby JJ, Puybasset L, Nieszowska A, Lu Q. Acute respiratory distress syndrome: lessons from computed tomography of the whole lung. *Crit Care Med.* 2003;31(4 Suppl):S285-95.
7. Sheard S, Rao P, Devaraj A. Imaging of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care* 2012, 57:607–612.
8. Gluecker T, Capasso P, Schnyder P, Gudinchet F, Schaller MD, Revelly JP, Chiolero R, Vock P, Wicky S. Clinical and radiologic features of pulmonary edema. *Radiographics.* 1999;19(6):1507-31.
9. Goodman LR. Congestive heart failure and adult respiratory distress syndrome. New insights using computed tomography. *Radiol Clin North Am.* 1996 Jan;34(1):33-46.
10. Miliauskas S, Ereminė E, Jankauskas A, Jurevičius R, Jurkienė N et al. Plaučių embolijos diagnostikos, gydymo ir profilaktikos rekomendacijos. Medicinos spaudos namai; 2013.
11. Rathbun SW, Raskob GE, Whitsett TL. Sensitivity and Specificity of Helical Computed Tomography in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2000;132:227-32.
12. Mitlehner W, Friedrich M, Dissmann W. Value of computer tomography in the detection of bullae and blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax. *Respiration.* 1992. 59(4):221-7.
13. Lesur O, Delorme N, Fromaget JM, et al. Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Chest.* 1990 Aug. 98(2):341-7.
14. Seow A, Kazerooni EA, Pernicano PG et-al. Comparison of upright inspiratory and expiratory chest radiographs for detecting pneumothoraces. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;166 (2): 313-6.
15. Ho ML, Gutierrez FR. Chest radiography in thoracic polytrauma. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192 (3): 599-612.
16. Kaewlai R, Avery LL, Asrani AV et-al. Multidetector CT of blunt thoracic trauma. *Radiographics.* 2008;28 (6): 1555-70.
17. Hunninghake GW, Lynch DA, Galvin JR, et al. Radiologic findings are strongly associated with a pathologic diagnosis of usual interstitial pneumonia. *Chest* 2003; 124: 1215–1223.
18. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, et al. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008; 246: 697–722.
19. Johkoh T, Sakai F, Noma S, et al. Honeycombing on CT: its definitions, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. *Eur J Radiol* 2014; 83: 27–31.

Pozitronų emisijos tomografija – ką svarbu prisiminti

Laima Tamkevičiūtė, Jurgita Zaveckienė, Nemira Jurkienė

LSMU MA Radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: PET, ^{18}F -FDG, tyrimo įvertinimas.

Santrauka. Pozitronų emisijos tomografija (PET) – pasaulyje plačiai paplitęs ir klinikinėje praktikoje įsitvirtinęs, o Lietuvoje vis dar naujas neinvazinis branduolinės medicinos radiologinis tyrimas, kurio panaudojimas pulmonologijoje susijęs su vėžio diagnostika, jo išplitimo ir ligos eigos įvertinimu. Kitaip nei daugelis kitų radiologinių vaizdinių tyrimų, kurie padeda įvertinti tik morfologinius organų ir audinių pokyčius, PET su ^{18}F -FDG padeda nustatyti audinių funkcinius metabolinius pokyčius *in vivo*. Daug gliukozės metabolizmą veikiančių veiksnių gali lemti santykinai mažesnę PET su ^{18}F -FDG specifiškumą, todėl norint tinkamai interpretuoti tyrimo rezultatus būtina gerai įvertinti klinikinius ir anamnezės duomenis. Šio tyrimo diagnostinė vertė labai priklauso nuo tinkamo pacientų paruošimo. PET gali keisti ligos vadybą, tačiau negali pakeisti kitų radiologinių, instrumentinių ir histologinių tyrimų.

Pozitronų emisijos tomografija (PET) – pasaulyje plačiai paplitęs ir klinikinėje praktikoje įsitvirtinęs, o Lietuvoje vis dar naujas, nuo 2012 metų atliekamas neinvazinis branduolinės medicinos radiologinis tyrimas. Kitaip nei daugelis kitų radiologinių vaizdinių tyrimų, kurie padeda įvertinti tik struktūrinius morfologinius organų ir audinių pokyčius, PET naudojant įvairius radiofarmacinius preparatus (RFP) (1 lentelė) padeda nustatyti audinių metabolinius ir funkcinius pokyčius *in vivo* [1, 2]. Šio tyrimo metu pacientui į veną sušvirkščinama biologiškai aktyvios medžiagos, kuri patenka į organizmo ląsteles ar jų membranas ir dalyvauja organizme atliekant tam tikrą funkciją ar vykstant cheminei reakcijai [2]. Šios biologiškai aktyvios medžiagos būna žymėtos radioaktyviais izotopais (pvz.: ^{18}F , ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O ir kt.), kurie yra nestabilūs, greitai skyla atiduodami pozitronus ir energiją, kuri fiksuojama ir objektyvizuojama PET įrenginiais – kur RFP susikaupia daugiau, fiksuojamas švytėjimas, sukuriama objektyvus vaizdinis tyrimo įvertinimas. RFP susitelkimo intensyvumas objektyvizuojant išreiškiamas standartizuota kaupiamąja reikšme SUV (angl. *standard uptake value*).

Kai kurių struktūrų SUV pateikiamos 2 lentelėje.

PET indikacijos grindžiamos galimybe nustatyti fiziologinių metabolinių procesų pokyčius. Plačiausiai šis metodas taikomas onkologijoje (naviko diferenciacijai, išplitimo įvertinimui ir ligos stadijavimui, gydymo efektyvumo stebėsenai, likutinio audinio gyvybingumo nustatymui, atkryčio nustatymui, optimalios biopsijos vietos ir spindulinio gydymo planavimui ir kt.), kardiologijoje (miokardo gyvybingumo ir metabolizmo įvertinimui ir kt.), neurologijoje (demenčių diagnostikai), reumatologijoje (vaskulitai ir kt.) [3–5]. Kadangi PET

anatominis informatyvumas menkas, nustatomų pokyčių ir galimų fiziologinių veiksnių diferenciacijai, jų lokalizacijos įvertinimui būtina papildoma morfologinė informacija [6]. Ji galima vizualiai derinant PET duomenis su atliktų kompiuterinės tomografijos (KT), rečiau – magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimų vaizdais, šių tyrimų vaizdus suliejant pasitelkus programinę įrangą ar atliekant kombinuotus PET-KT (PET-MRT) tyrimus. Lietuvoje PET-KT tyrimai atliekami pagal Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-448 patvirtintą indikacijų sąrašą (3 lentelė) [7]. Pulmonologinių indikacijų aktualumą patvirtina gau-

1 lentelė. Radiofarmaciniai preparatai ir jų pritaikymo galimybės [2–4]

Preparatas	Pritaikymas	Preparatas	Pritaikymas
^{11}C -metioninas	Glioma Prieskydinių liaukų navikai	^{18}F -fluoro DOPA	Igimtas hiperinsulinizmas Parkinsono liga Neuroendokrininiai navikai
^{13}N -amonio-chloridas, ^{13}Rb -rubidžio-chloridas	Miokardo perfuzijos vertinimas	^{18}F -fluoridas	Gerybinės ir piktybinės kaulų ligos
^{11}C -cholinas ir ^{18}F -fluorocholinas	Prostatos karcinoma Kepenų ląstelių karcinoma	^{18}F -florbetapir (<i>Amyvid</i>)	Alzheimerio liga
^{11}C -acetatas	Kepenų ląstelių karcinoma Prostatos karcinoma	^{18}F - $^{16}\beta$ -fluoro-5-dihidrotosteronas (FDHT)	Prostatos karcinoma
^{68}Ga galiu žymėti somatostatininio receptoriai	Neuroendokrininiai navikai		

2 lentelė. Standartizuota ¹⁸F-FDG kaupiamoji reikšmė

Smegenys	3–10
Plaučiai	0,5
Tarpuplautis	1,5–2,5
Širdis	0,5–5,0
Raumenys	1,0
Kepenys	3,5
Blūžnis	1,9
Šlapimo pūslė	30–60

sūs literatūros šaltiniai. Pavyzdžiui, Goud ir bendr. metaanalizės duomenimis, diferencijuojant piktybinius ir nepiktybinius plaučių darinius PET jautrumas siekia 96,8 proc., o specifiskumas – 77,8 proc., ribiniu FDG telkimosi kriterijumi laikoma 2,0–2,5 SUV [8, 9]. Tiriant metastazes tarpuplautyje, PET yra labiau jautrus nei specifiškas, kai KT matomi padidėję limfmazgiai (jautrumas – 100 proc., specifiskumas – 78 proc.), bet labiau specifiškas nei jautrus, kai jie nepadidėję (atitinkamai 82 proc., ir 93 proc.) [10, 11].

Svarbu pabrėžti, jog šio tyrimo diagnostinė vertė ir praktinis pritaikymas labai priklauso nuo naudojamo RPF rūšies ir fizikinių savybių. Biologiškai aktyvios medžiagos žymėjimas radioaktyviais izotopais yra sudėtingas procesas, kuris vyksta prietaise, vadinamame ciklotronu. Dėl didelio izotopų nestabilumo (greito jų skilimo), neturint ciklotrono, dėl transportavimo laiko sąnaudų PET tyrimai gali būti atliekami naudojant tik gana stabiliais izotopais žymėtas medžiagas – šiuo atžvilgiu tinkamas radioaktyvaus fluoro ¹⁸F izotopas, kurio pusinės eliminacijos laikas – 110 minučių. Kokybiškam tyrimui atlikti ir įvertinti būtina, kad tiriamajam būtų sušvirkštas pakankamas individualiai apskaičiuojamas radioaktyviųjų dalelių skaičius, kuris fiksuotame tūrio vienetu dėl medžiagos nestabilumo gali ženkliai skirtis. Šiuo metu Lietuvoje PET-KT tyrimai atliekami dviejuose centruose naudojant transportuojamą ¹⁸F žymėtą gliukozės analogą. Todėl laiko veiksnys itin svarbaus organizuojant visą pacientų paruošimo ir PET tyrimų procesą.

¹⁸F-FDG

Klinikinėje praktikoje dažniausiai naudojamas RFP yra jau minėtas nefiziologinis gliukozės analogas, prie kurio prijungtas radioaktyvus fluor-2-deoksi-2-[¹⁸F]fluor-D gliukozė (¹⁸F-FDG). Preparato paplitimas susijęs tiek su izotopo savybėmis (santykinai ilgesnis pusinės eliminacijos laikas, mažiausia (0,25MeV) pozitronų energija, didesnė gaunamų vaizdų rezoliucija), tiek su gliukozės vieta ląstelių metabolizme.

FDG, kaip ir gliukozė, į ląstelę patenka per gliukozės nešiklius, iš kurių svarbiausi yra GLUT1 (angl. *glucose transporter 1*), jie yra beveik visose ląstelėse, neįtrauktas insulinui, ir GLUT4, esantys riebaliniame audinyje, širdies ir skersaruožių raumenų ląstelėse, įtrauktas insulinui. Ląstelėje FDG, kaip ir gliukozė, yra fosforilinama dalyvaujant heksokinazei, susidaro FDG-6-fosfas (FDG-6-F), kuris negali būti toliau metabolizuojamas ir kaupiasi ląstelėje (1 pav.). Tarpląstelinėje terpėje esanti FDG santykinai greitai pašalinama, o ląstelėse susikaupęs FDG-6-F lieka. Taigi, PET su

3 lentelė. PET-KT tyrimo indikacijos pulmonologijoje [7]

Planuojant radikalų gydymą
Ligos atkryčiui nustatyti po taikyto gydymo, kai KT tyrimas nepakankamai informatyvi
Pavienis (solitarinis) darinys plautyje nuo 1 cm iki 3 cm dydžio esant vidutinei (5–60 proc.) piktybiškumo tikimybei ir nesant morfologinio darinio patvirtinimo prieš numatomus invazinius tyrimus ir (ar) radikalų chirurginį gydymą
Prieš numatomą radikalų pirminio ar lokaliai atsinaujinusio plaučių vėžio spindulinį gydymą švitinimo tūriui optimizuoti

4 lentelė. Fiziologinis FDG kaupimasis [17–22]

Fiziologinis FDG kaupimas	
Skeleto ir lygieji raumenys	Užkrūčio liauka
Širdies raumuo	Krūtis laktacijos metu
Smegenys	Areolė
Seilių liaukos ir limfinis audinys kakle ir galvoje	Moteriškieji lyties organai (gimda menstruacijų metu, gimda ir kiaušidės ovuliacijos metu, <i>corpus luteum cista</i>)
Skydliaukė	Šlapimo organų sistema
Rudieji riebalai	Virškinimo traktas

¹⁸F-FDG nustatomos vietos organizme, kur yra padidėjęs gliukozės suvartojimas. Dar XX a. pradžioje Nobelio premijos laureatas Warburg su bendraautoriumi nustatė, kad navikinės ląstelės metabolizmui sunaudoja daugiau gliukozės nei sveikų audinių ląstelės [12]. Taip yra todėl, kad navikinėse ląstelėse padidėjęs heksokinazės aktyvumas [13, 14] ir aktyvinama gerokai daugiau GLUT-1 nešiklių [15].

Tačiau, kaip žinia, gliukozės metabolizmas gali pagreitinėti dėl įvairių priežasčių: ne tik dėl onkologinių ligų, bet ir įvairių nepiktybinių darinių, hipoksijos, infekcijos, fiziologinių priežasčių ir kt. (2 pav.). Dėl to FDG-PET yra jautrus, bet mažesnio specifiskumo tyrimas [8, 16]. Kai kurių organų ir audinių gliukozės poreikis didelis ir labai priklauso nuo jų funkcinės būklės (4 lentelė) [17–22]. Gliukozės metabolizmas įvairiuose organuose ir audiniuose gali suaktyvėti dėl įvairių organizme vykstančių fiziologinių procesų. Pavyzdžiui, FDG susikaupimas šlapimo organų sistemoje dažniausiai nėra susijęs su didesniu gliukozės poreikiu – FDG šalinama per inkstus ir šlapimo pūslėje susidaro rezervuaras.

PACIENTŲ PARUOŠIMAS

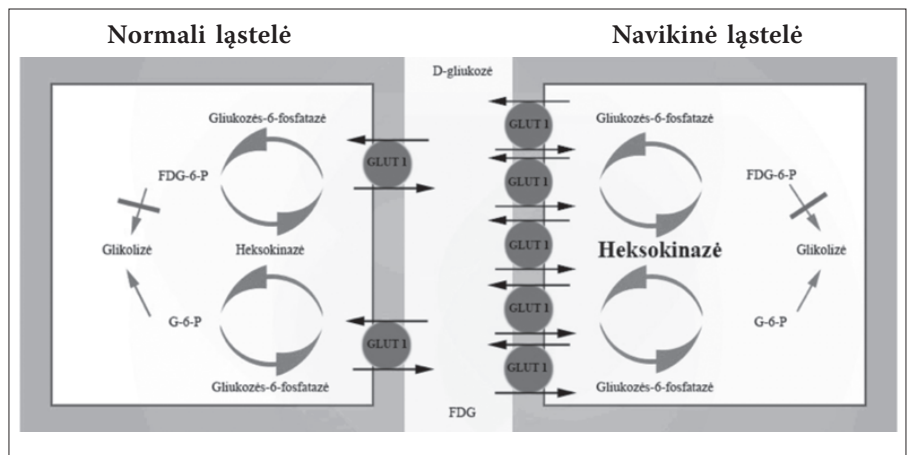
Visiškai išvengti foninio FDG telkimosi neįmanoma, norint maksimaliai padidinti tyrimo jautrumą, tai yra metabolinio aktyvumo skirtumo nustatymą, svarbu suprasti organizme vykstančią gliukozės apykaitą ir jos pokyčius įvairių būklių bei ligų atveju. Taigi akivaizdu, jog gliukozės metabolizmo sutrikimai ir būklės (hiperglikemija, cukrinis diabetas, uždegimo ligos, reparacijos procesai ir kt.) bei jau aptarti jas veikiantys vidiniai bei išoriniai veiksniai gali reikšmingai sumažinti tyrimo diagnostinę vertę. Todėl, siekiant padidinti tyrimo specifiskumą ir sumažinti klaidingos gautų rezultatų interpretacijos tikimybę, būtinas tinkamas paciento

paruošimas bei išsamūs klinikiniai ir anamnezės duomenys [23, 24]. Didelė dalis svarbių pacientų atrankos ir siuntimo atlikti PET-KT aspektų aptariama gydymo įstaigų patvirtintuose siuntimo ir rezultatų pateikimo aprašuose bei pacientams pateikiamose atmintinėse [25].

Labai svarbi paciento paruošimo tyrimui dalis – sumažinti FDG kaupimąsi skersaruožuose raumenyse. Pacientui 24 valandas iki tyrimo negalima daryti masažo procedūrų, užsimiti aktyvia veikla, o 6 val. prieš tyrimą – jokia jam neįprasta fizine veikla (pavyzdžiui, bėgti, greitai eiti). Todėl gydytojas turėtų patarti, kaip susiplanuoti laiką, kad jo pakaktų laiku atvykti. Prieš tyrimą ir jo metu pacientas negali būti sušalęs, tyrimui skirta patalpa turi būti šilta. Nuo atvykimo iki tyrimo pacientas 30–60 min. turėtų praleisti šiltoje aplinkoje. Pacientas tyrimo metu negali kalbėti, kramtyti gumos, labai svarbu, kad pacientas gulėtų patogiai. Diskomfortas ir įtampa gali paskatinti FDG kaupimąsi kaklo ir nugaros raumenyse, kalbant padidėja FDG kaupimasis gerklų raumenyse, drebulio, kramtymosi metu raumenyse taip pat metabolizuojama daugiau gliukozės. Visos minėtos priemonės sumažina foninį FDG kaupimąsi skersaruožuose raumenyse.

Tyrimo metu labai daug FDG susitelkia šlapimo pūslėje, o tai gali labai trukdyti įvertinti pokyčius, jei tiriama patologija yra mažajame dubenyje. Norint sumažinti FDG koncentraciją šlapime, labai svarbu prieš tyrimą per dvi valandas išgerti bent litrą vandens. Suvartotas pakankamas skysčių kiekis pagerina tyrimo vertinimą ir padeda patikimiau ištirti mažąjį dubenį. Labai svarbu, kad skysčiuose nebūtų angliavandenių, negalima gerti sulčių, kavos ir kitų gėrimų, turinčių kofeino ar kitų simpatinę nervų sistemą aktyvinančių medžiagų, kad nesuaktyvėtų foninis FDG telkimasis [23, 24].

Hiperglikemija – viena svarbiausių tiesioginę įtaką tyrimo rezultatams darančių būklių (3 pav.). Ji galima dėl prisivalgymo prieš tyrimą arba cukrinio diabeto. Esant hiperglikemijai, FDG ir gliukozė konkuruoja dėl patekimo į ląstelę per gliukozės nešiklius (4 pav.). Tokiu atveju patologiniame židinyje susikaupia mažiau FDG ir rezultatai gali būti klaidingai neigia-



1 pav. Normalių ir navikinių ląstelių gliukozės ir FDG metabolizmas

mi. Norint padidinti jautrumą ir sumažinti klaidingai neigiamų rezultatų tikimybę, svarbu, kad pacientas nieko nevalgytų 6 valandas prieš tyrimą. Jei tyrimas atliekamas ryte, pacientas turėtų nevalgyti po vidurnakčio, o vakarienei valgyti lengvą maistą ir negerti alkoholio. Jei tyrimas planuojamas popiet, pacientas gali valgyti lengvus pusryčius, nevartoti cukrų. Intraveniniai skysčiai, turintys gliukozės ar dekstrozės, bei parenterinis maitinimas taip pat turi būti nutrauktas bent 4 val. prieš tyrimą. Esant normoglikemijai, sumažėja insulino koncentracija kraujo plazmoje, nestimuliuojami riebaliniame audinyje, miokarde, skersaruožių raumenų skaidulose esantys GLUT4 gliukozės nešikliai – taip sumažėja FDG foninis telkimasis riebaliniame audinyje, skersaruožuose raumenyse bei miokarde ir lengviau įvertinti raumenis, tarpuplautį, naviko metastazes limfmazgiuose.

FDG-PET IR CUKRINIS DIABETAS

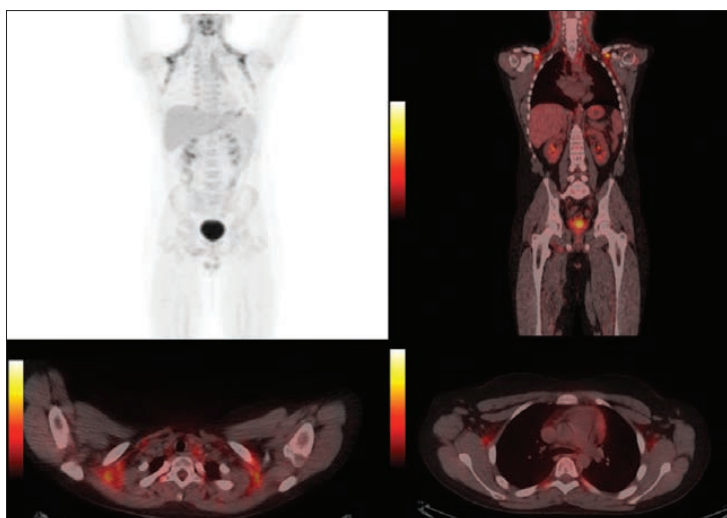
Jeigu pacientas serga cukriniu diabetu (CD), atlikti ir įvertinti FDG-PET tyrimą gali būti sudėtinga, todėl paruošimas itin svarbus ir turi būti detalai aptariamas gydytojų komisijoje PET pagrįstumui įvertinti, suderinant paruošimo būdą su tyrimo laiku [23, 26]. Jei glikemija reguliuojama trumpai veikiančiu insulinu, rekomenduojama pusryčius valgyti 6–7 val., susileisti įprastinę insulino dozę, vėliau gerti tik nustatytą vandens kiekį, o tyrimo laiką planuoti 12–13 val. Pacientai,

naudojantys insulino pompas, turi būti tiriami 8 val., paliekant pompą nakties režimu, o pusryčiai valgomi po PET tyrimo. Prieš tyrimą pacientas negali nieko valgyti. Būtina sureguliuoti glikemiją prieš tyrimą, nes hiperglikemijos atveju gliukozė konkuruoja su FDG ir šiose ląstelėse susikaupia mažiau. Čia svarbus paciento ir gydančiojo gydytojo bendradarbiavimas. Reikia užtikrinti ne tik normoglikemiją, bet ir mažą insulino koncentraciją – tai padeda išvengti didelio foninio telkimosi. 2 tipo CD sergantys pacientai visus vaistus vartoja įprasta, užgerdami vandeniu. Jei įtariamas virškinimo trakto navikas ar buvo padidėjęs FDG kaupimasis ankstesnių PET tyrimų metu, metformino vartojimas nutraukiamas 2 dienas prieš tyrimą (5 pav.).

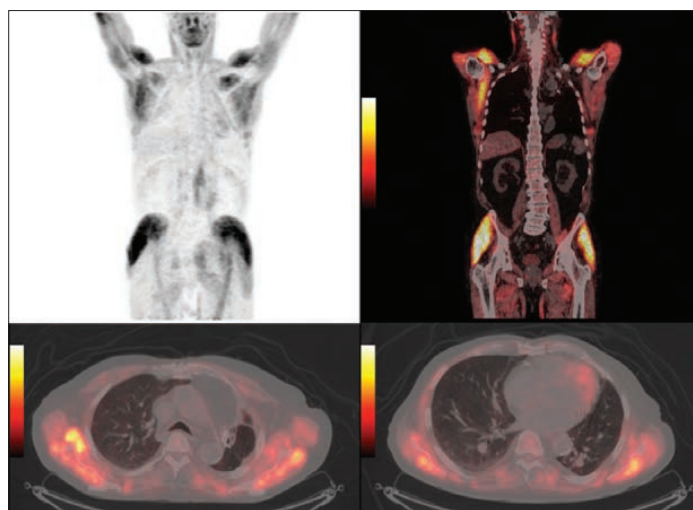
Net esant normoglikemijai, prieš pat PET tyrimą ištiriama gliukozės koncentracija kraujo serume. Jei glikemija viršija 7,0 mmol/l, tyrimas turi būti atidėtas.

KLAIDINGAI TEIGIAMAI PET REZULTATAI

Kaip minėta, net ir tinkamai paruošus pacientą, fiziologiniai procesai gali sąlygoti netolygų ar padidėjusį FDG telkimąsi, kuris gali būti interpretuotas kaip patologinis. Gimdoje ir kiaušidėse FDG telkiasi priklausomai nuo menstruacinio ciklo fazės, daugiau ovuliacijos metu, be to, gimdoje galimas padidėjęs telkimasis po abraziijos, endometriumo polipų ar fibroidų atvejais. Menopauzės tarpsnio moterys, jei FDG telkiasi gimdoje ar



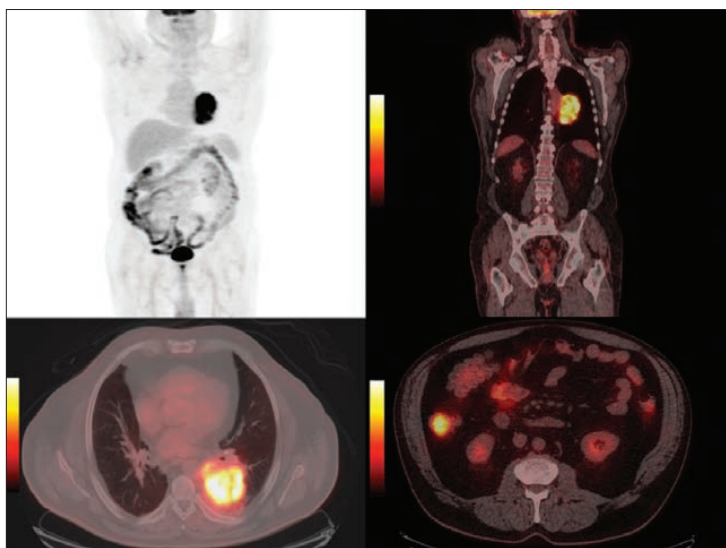
2 pav. PET-KT su ¹⁸F-FDG: padidėjęs FDG telkimas ruduosiuose riebaluose; ryški FDG sanakaupa šlapimo pūslėje



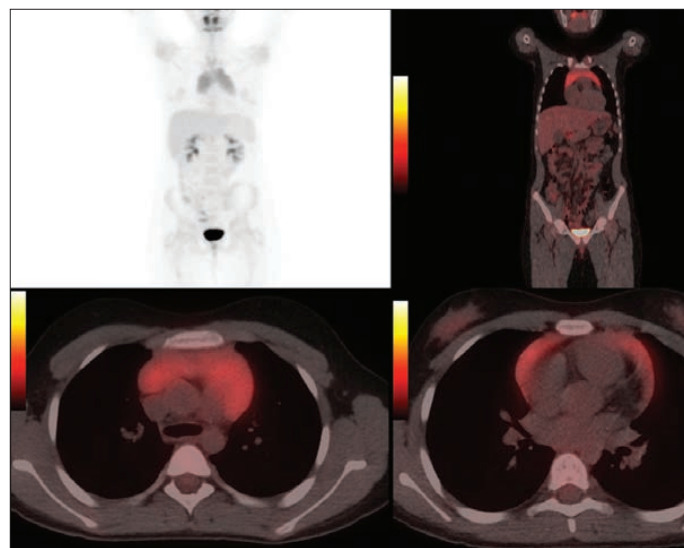
3 pav. PET-KT su ¹⁸F-FDG: ryškus foninis FDG telkimas prieš tyrimą pavalgusio paciento skersaruožiuose raumenyse, miokarde



4 pav. FDG kaupimas esant normoglikemijai ir hiperglikemijai



5 pav. PET-KT su ¹⁸F-FDG: navikas kairiajame plautyje, matyti padidėjęs FDG telkimas žarnyne dėl metformino vartojimo



6 pav. PET-KT su ¹⁸F-FDG: užkrūčio liaukos hiperplazija po chemoterapijos

kiaušidėse, turi būti tiriamos nuodugniau. Tiriant antinksčius padidėjęs FDG telkimas gali būti nustatomas ne tik piktybiniuose navikiniuose dariniuose, bet ir adenomų, angioliopomų, hiperplazijos atvejais, todėl svarbu rezultatus vertinti derinant ir morfologinius KT duomenis. Pasitaisantis padidėjęs fiziologinis FDG telkimas antinksčiuose dažniausiai būna abipusis, nustatomas nesant morfologinių pokyčių KT vaizduose. Skydliaukėje didesnis FDG telkimas galimas esant tiroiditui, Greivso ligai ar mazginei strumai, tačiau norint atskirti nuo piktybinio proceso reikia papildomų tyrimų. Padidėjęs židininis FDG telkimas distalinėje stemplės dalyje gali būti dėl ezofagito, susijęs su Bareto stemple. Plonųjų žarnų projekcijoje klaidingai teigiamus padidėjusio telkimosi židinius gali imituoti persidengiančios žarnų kilpos.

Atskira grupė atvejų, kai galimos pokyčių interpretavimo klaidos, yra onkologinių ligų atsako į gydymą vertinimas. Dėl chemoterapijos dažna užkrūčio liaukos hiperplazija (vaikų ir paauglių fiziologinė) sąlygoja ryškų FDG telkimąsi priekiniame tarpuplaučyje (6 pav.). Dėl neutropenijos gydymui vartojamo granulocitų kolonijas stimuliuojančio faktoriaus poveikio galimas padidėjęs FDG telkimas kaulų čiulpuose. Spindulinio gydymo sukeltų komplikacijų (pospindulinio pulmonito, ezofagito, žarnų pažeidimo, poradiacinė kaulų nekrozė ir lūžiai) zonose padidėjęs telkimas taip pat gali būti interpretuojamas klaidingai. Padidėjusio FDG telkimosi židiniai, sąlygoti uždegimo ar reparacijos procesų, gali būti klaidingai interpretuojami kaip navikiniai ir po pleurodezės ar dėl suaktyvėjusių osteoblastų gyjant metastazėms kauluose.

Uždegimo ligos – dar viena galimo klaidingų PET rezultatų grupė [27–29]. Uždegimo procesuose dalyvauja neutrofilai ir suaktyvėję makrofagai, kuriuose, kaip ir navikiniuose audiniuose, GLUT-1 ir GLUT-3 nešiklių aktyvumas yra padidėjęs [30]. Dėl šios priežasties uždegimo židiniuose ir šalia esančiuose limfmazgiuose telkiasi FDG. Tai labai svarbu vertinant navikų išplitimą, metastazavimą į limfmazgius. Klaidingai teigiamus PET rezultatus gali sąlygoti bet kokia uždegimo liga: plaučių uždegimas, granuliozinės ligos (sarkoidozė, tuberkuliozė, grybelinės granuliozės), vaskulitai ir kitos (5 lentelė). PET su ¹⁸F-FDG tyrimo specifiskumas yra gerokai mažesnis regionuose, kuriuose paplitusios granuliozinės ligos [31]. Tai aktualu ir Lietuvoje, kur sergančių tuberkulioze skaičius yra didelis. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 2013 metais tuberkuliozės paplitimas Lietuvoje siekė 85 atvejus 100 tūkst gyventojų [32].

KLaidingai NEIGIAMI PET REZULTATAI

Nors PET su FDG yra pripažintas tyrimo metodas onkologijoje, tačiau net ir esant piktybiniams navikams galima nefiksuoti FDG telkimosi. Tai gali lemti naviko morfologija: kai kuriais adenokarcinomos atvejais bei esant karcinoidui, navikai esant daug mucino, kai kurios blogai FDG kaupiančios sarkomos, limfomos, smegenų navikai. Neigiami rezultatai galimi gerai diferencijuotų šlapimo ir ly-

5 lentelė. Galimų klaidingai teigiamų PET-FDG rezultatų priežastys

Uždegimo procesai	Gerybiniai navikai
Uždegimas, infekcijos, hematomos po chirurginių procedūrų, injekcijų, traumų, biopsijos vieta	Adenomos (antinksčių, hipofizės, kiaušidžių cistinė, skydliaukės folikulinė)
Pokyčiai po spindulinio gydymo	Storosios žarnos polipai ar adenomos
Pokyčiai po chemoterapijos	Seilių liaukų navikai
Uždegimo ligos, ypač granulioziniai procesai (pvz.: sarkoidozė, grybinės, mikobakterinės infekcijos)	Lejomoma
Stomų, drenų vietos	Aneurizminė kaulo cista
Tiroiditas	Stambiųjų ląstelių navikas
Ezofagitas, gastritas, žarnyno uždegimo liga	Hiperplazija ir displacija
Ūminis ar lėtinis (dažniausiai) pankreatitas	Gveivso liga
Ūminis cholangitas ar cholecistitas	Kušingo liga
Osteomielitas, neseni lūžiai, sąnarių protezai	Kaulų čiulpų hiperplazija
Limfadenitas	Pedžeto liga
Išemija/priblokštasis miokardas	Fibrozinė displazija

tinės sistemos, prostatos, neuroendokrinių navikų, hepatoceliulinės, skydliaukės karcinomų atvejais. Reikšmingos įtakos rezultatams gali turėti naviko nekrozė – fiksuojamas tik nežymus netolygus telkimas gali būti vertinamas kaip nespecifinis. Dėl mažo dydžio ir kvėpavimo judesių smulkūs (<8 mm) ir palei pleurą esantys navikiniai dariniai gali būti klaidingai palaikyti metaboliškai neaktyviais.

RADIACINĖ SAUGA

PET-KT tyrimo metu pacientai yra veikiami kombinuotos spinduliuotės, kurią sudaro RPF radioaktyvaus izotopo sąlygota spinduliuotė ir apšvita dėl tyrimo KT dalies. Pastaraisiais metais visame pasaulyje pabrėžiama medicininės apšvitos didėjimo ir su ja susijusios vėžio rizikos augimo tendencija, analizuojami poveikiai skirtingoms pacientų grupėms, ieškoma būdų apšvitai mažinti. Atliekant viso kūno PET-KT su ¹⁸F-FDG, suaugusiesiems sušvirkščiamama 350–740 MBq radioaktyviosios medžiagos, kuri šlapimo pūslėje gali sąlygoti 0,019 mSv/MBq efektingą dozę. Vaikams sušvirkštus 5,18–7,4 MBq/kg, didžiausia šlapimo pūslės apšvita siekia 0,32 mGy/MBq, kas sudaro iki 0,05mSv/MBq (54–81 proc. sudaro KT apšvita) [24, 33, 34]. Taigi tyrimo metu paciento gaunama efektinga dozė gali siekti 5–80 mSv. Apšvitos sukeliama vėžio rizika proporcinga dozei ir siejama su dozės nulemtaisiais bei atsitiktiniais efektais, kuriems būdingas latentinis periodas. Reikia pažymėti, jog visų atsitiktinių poveikių sukeliama vėžio rizika sumuojasi, kas labai svarbu atliekant tokios didelės apšvitos tyrimus jauniems pacientams. Pavyzdžiui, vieno PET-KT su ¹⁸F-FDG tyrimo metu gauta apšvita 20 metų amžiaus moteriai sukelia 0,231–0,514 proc. (vyru –

0,163–0,323 proc.) riziką, kad pacientė mirs nuo apšvitos sukkelto vėžio [34]. Taigi svarstant PET-KT tikslingumą reikėtų nepamiršti ir jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio bei laikytis ALARA (angl. *As Low As Reasonably Achievable*) principų.

APIBENDRINIMAS

Galimybė klinikinėje praktikoje remtis ir Lietuvoje priinama viena naujausių vaizdinių-fiziologinių tyrimų metodikų PET-FDG neabejotinai praplečia diagnostinių tyrimų spektrą. Efektyvus PET-KT panaudojimas gali keisti ligos vadybą, tačiau nepakeičia kitų radiologinių, instrumentinių ir histologinio tyrimo metodų ir priklauso nuo visų specialistų gebėjimo dirbti komandoje. Vertinant PET su ¹⁸F-FDG galimybes, svarbu nepamiršti ir tyrimo ribotumo, kurį lemia tyrimo principai – tai iš dalies, bet reikšmingai gali paveikti tyrimo rezultatų vertinimą.

Apibendrinant svarbu pabrėžti klinikinių bei anamnezės duomenų ir paciento paruošimo tyrimui svarbą norint tinkamai atlikti tyrimą ir įvertinti jo rezultatus. Taigi PET tyrimų siunčiančių ir juos atliekančių gydytojų bei pacientų ar jų atstovų bendradarbiavimas yra svarbi kokybiško PET FDG tyrimo atlikimo ir tinkamo duomenų įvertinimo bei pokyčių interpretavimo sąlyga.

POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY – WHAT IS IMPORTANT TO REMEMBER

LAIMA TAMKEVIČIŪTĖ, JURGITA ZAVECKIENĖ, NEMIRA JURKIENĖ
LUHS MA CLINIC OF RADIOLOGY

Keywords: PET, ¹⁸F-FDG, evaluation.

Summary. Positron emission tomography (PET) is still new in Lithuania non-invasive nuclear imaging technique. PET scan provide information about metabolic activity of tissue in vivo, in contrast to other imaging modalities showing its morphology. There are a lot of physiological conditions and benign processes that can induce the metabolism of glucose and reduce the specificity of the ¹⁸F-FDG PET. This is the reason why the anamnesis and clinical data are essential for the evaluation of the PET scans. The diagnostic value also depends on appropriate preparation of the patient. PET can change the management of the disease, but it can't replace other radiological, instrumental and histological examinations.

LITERATŪRA

- Lin EC AA: PET and PET/CT A clinical Guide: Thieme Medical Publishers; 2009.
- Jadvar, H, Parker, JA: Clinical PET and PET/CT. Springer 2005.
- Miele E, Spinelli GP, Tomao F, Zullo A, De Marinis F, Pasciuti G, Rossi L, Zoratto F, Tomao S: Positron Emission Tomography (PET) radiotracers in oncology--utility of ¹⁸F-Fluoro-deoxy-glucose (FDG)-PET in the management of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC). *J Exp Clin Cancer Res* 2008, 27:52-9966-27-52.
- The Royal College of Physicians and the Royal College of Radiologists: Evidence-based indications for the use of PET-CT in the UK 2013 vidence-based indications for the use of PET-CT in the UK 2013 London: RCP, RCR 2013.
- Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME: A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001, 42(Suppl):1S-93S.
- Qu X, Huang X, Yan W, Wu L, Dai K: A meta-analysis of (1)(8)FDG-PET-CT, (1)(8)FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol* 2012, 81(5):1007-1015.
- Dėl lietuvis respublikos sveikatos apsaugos ministro 2011 m. Gegužės 9 d. Įsakymo nr. V-449 „dėl ligų ir būklių, kurioms esant atliekami privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis finansuojami pozitronų emisijos tomografijos tyrimai su fluorodeoksigliukoze, ir šių tyrimų atlikimo indikacijų sąrašo patvirtinimo“ pakeitimo. Teisės aktų registras 2014 04 08, nr. 2014-04314.
- Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001, 285(7):914-924.
- Sim YT, Goh YG, Dempsey MF, Han S, Poon FW: PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology. *Lung* 2013, 191(6):625-632.
- Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, Maclean CC, Demas AN, Shigemitsu H, Chan JK, Owens DK: Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003, 139(11):879-892.
- Alongi F, Ragusa P, Montemaggi P, Bona CM: Combining independent studies of diagnostic fluorodeoxyglucose positron-emission tomography and computed tomography in mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Tumori* 2006, 92(4):327-333.
- Warburg O, Wind F, Negelein E: The Metabolism of Tumors in the Body. *J Gen Physiol* 1927, 8(6):519-530.
- Rempel A, Mathupala SP, Griffin CA, Hawkins AL, Pedersen PL: Glucose catabolism in cancer cells: amplification of the gene encoding type II hexokinase. *Cancer Res* 1996, 56(11):2468-2471.
- Rempel A, Mathupala SP, Pedersen PL: Glucose catabolism in cancer cells: regulation of the Type II hexokinase promoter by glucose and cyclic AMP. *FEBS Lett* 1996, 385(3):233-237.
- Macheda ML, Rogers S, Best JD: Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* 2005, 202(3):654-662.
- Cronin P, Dwamena BA, Kelly AM, Carlos RC: Solitary pulmonary nodules: meta-analytic comparison of cross-sectional imaging modalities for diagnosis of malignancy. *Radiology* 2008, 246(3):772-782.
- Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL: Pitfalls in Oncologic Diagnosis with FDG PET Imaging: Physiologic and Benign Variants. *Radiographics* 1999, 19(1):61-77.
- Gordon BA, Flanagan FL, Dehdashti F: Whole-body positron emission tomography: normal variations, pitfalls, and technical considerations. *AJR Am J Roentgenol* 1997, 169(6):1675-1680.
- Abouzied MM, Crawford ES, Nabi HA: ¹⁸F-FDG imaging: pitfalls and artifacts. *J Nucl Med Technol* 2005, 33(3):145-55; quiz 162-3.
- Tan LT, Ong KL: Semi-quantitative measurements of normal organs with variable metabolic activity on FDG PET imaging. *Ann Acad Med Singapore* 2004, 33(2):183-185.
- Long NM, Smith CS: Causes and imaging features of false positives and false negatives on F-PET/CT in oncologic imaging. *Insights Imaging* 2011, 2(6):679-698.
- Culverwell AD, Scarsbrook AF, Chowdhury FU: False-positive uptake on 2-[[1(8)F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron-emission tomography/computed tomography (PET/CT) in oncological imaging. *Clin Radiol* 2011, 66(4):366-382.
- Boellaard ,Ronald, Oä€™Doherty ,MikeJ., Weber ,WolfgangA., Mottaghy ,FelixM., Lonsdale ,MarkusN., Stroobants ,SigridG., Oyen ,WimJ.G., Kotzerke ,Joerg, Hoekstra ,OttoS., Pruim ,Jan, Marsden ,PaulK., Tatsch ,Klaus, Hoekstra ,CornelineJ., Visser ,EricP., Arends ,Bertjan, Verzijlbergen ,FredJ., Zijlstra ,JooseM., Comans ,EmileF.I., Lammertsma ,AdriaanA., Paans ,AnneM., Willemsen ,AntoonT., Beyer ,Thomas, Bockisch ,Andreas, Schaefer-Prokop ,Cornelia, Delbeke ,Dominique, Baum ,RichardP., Chiti ,Arturo, Krause ,BerndJ.: FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0.
- Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, Brown ML, Royal HD, Siegel BA, Townsend DW, Berland LL, Parker JA, Hubner K, Stabin MG, Zubal G, Kachelriess M, Cronin V, Holbrook S: Procedure guideline for tumor imaging with ¹⁸F-FDG PET/CT 1.0. *J Nucl Med* 2006, 47(5):885-895.
- LSMU KK Radiologijos klinika. http://www.kaunoklinikos.lt/klinika26/Pasirengimas%20PET_info%20pacientui.pdf
- Surasi DS, Bhambhani P, Baldwin JA, Almodovar SE, O'Malley JP: (1)(8) F-FDG PET and PET/CT patient preparation: a review of the literature. *J Nucl Med Technol* 2014, 42(1):5-13.
- An YS, Sun JS, Park KJ, Hwang SC, Park KJ, Sheen SS, Lee S, Lee KB, Yoon JK: Diagnostic performance of (18)F-FDG PET/CT for lymph node staging in patients with operable non-small-cell lung cancer and inflammatory lung disease. *Lung* 2008, 186(5):327-336.
- Turkmen C, Sonmezoglu K, Tokar A, Yilmazbayhan D, Dilege S, Halac M, Erelel M, Ece T, Mudun A: The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med* 2007, 32(8):607-612.
- Bakheet SM, Saleem M, Powe J, Al-Amro A, Larsson SG, Mahassin Z: F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin Nucl Med* 2000, 25(4):273-278.

Plaučių policistozė

Reikšminiai žodžiai: plaučių policistozė, vaikai, suaugusieji.

Santrauka. Plaučių policistozė – vienas dažniausių plaučių sklaidos sutrikimų. Paprastai ši sklaidos yda diagnozuojama naujagimystės ar kūdikystės laikotarpiu, o suaugusiesiems labai retai. Todėl suaugusiųjų gydytojai rečiau susiduria su šia patologija ir ja sergančių pacientų priežiūra. Straipsnyje pateikiami esminiai plaučių policistozės diagnostikos, gydymo ir priežiūros aspektai (tiek vaikams, tiek suaugusiesiems).

ĮVADAS

Plaučių sklaidos sutrikimai nėra dažni. Pirmieji, susiduriantys su įgimtais organų sutrikimais (taip pat ir plaučių), jų keliamomis sveikatos problemomis, yra vaikų gydytojai. Nemaža dalis sergančių šiomis ligomis taip ir nesulaukia suaugusiųjų amžiaus. Tačiau pasitaiko atvejų, kai liga ilgus metus buvusi nebyli ar nediagnozuota, pirmą kartą pasireiškia būtent vyresniems žmonėms, vis dažniau suaugusiųjų amžiaus sulaukiama dėl ilgėjančios gyvenimo trukmės gerėjant sveikatos priežiūros paslaugoms. Dėl suaugusių pacientų gydytojų natūraliai mažesnio budrumo įgimtų ligų atžvilgiu, pastarosios taip ir gali likti tinkamai neidentifikuotos arba jų priežiūra gali būti komplikauta. Vienas dažniausių plaučių sklaidos sutrikimų yra plaučių policistozė [1]. Literatūros duomenimis, plaučių policistozė serga 1 iš 11000–35000 gyvų gimusiųjų [1], suaugusiųjų amžių pasiekia ženkliai mažiau (tikslios statistikos nėra dėl kelių pagrindinių priežasčių: mažo pacientų skaičiaus, riboto publikuojamų klinikinių atvejų skaičiaus, besimptomų ligos atvejų). Siekiant maksimaliai pagerinti plaučių policistozė sergančio asmens priežiūrą ar, įtarus ligą, ją tinkamai diagnozuoti, verta prisiminti esminius ligos aspektus.

ETIOLOGIJA IR EPIDEMIOLOGIJA

Plaučių policistozė yra įgimta liga. Paprastai nustatoma dar prenataliniu ar naujagimystės laikotarpiu, tačiau gali būti diagnozuojama ir vyresniems vaikams ar suaugusiesiems asmenims atsitiktinai radiologiškai pastebėjus

plaučių policistozei būdingus plaučių audinio pokyčius arba ligą nustatčius kaip pasikartojančios krūtinės ląstos infekcijos priežastį. Plaučių policistozės etiologija nėra aiški. Prenatalinis mirštamumas, literatūroje skelbiamais duomenimis, siekia 9–49 proc. [2, 3, 4]. Naujagimystės laikotarpiu miršta apie 25–30 proc. naujagimių, kuriems pasireiškia plaučių policistozės simptomai, tačiau į šį apskaičiuotą procentą neįtraukiami besimptomiai ligoniai, kuriems liga diagnozuojama vyresniems [2]. Taigi suaugusiųjų amžių pasiekia tik mažesnioji dalis asmenų. Atliktoje anglų kalba prieinamos literatūros apžvalgoje minima, kad analizuojant iki 2015 metų vasario mėnesio publikuotus duomenis, pavyko rasti tik 47 aprašytus plaučių policistozės atvejus vyresniems kaip 17 metų asmenims [5]. Ligos nustatymas suaugusiesiems yra gan retas reiškinys, nes paprastai ji nustatoma per pirmuosius gyvenimo metus (3–10 proc. naujagimių, kuriems nepasireiškė simptomai naujagimystės laikotarpiu, tačiau buvo pastebėti plaučių policistozėi būdingi plaučių pažeidimai antenataliniu periodu) [2, 3, 4], o vidutiniškai iki 2 metų amžiaus simptomai pasireiškia apytiksliai 18 pacientų iš 21 [2, 6]. Vyriausias suaugusysis, kuriam diagnozuota plaučių policistozė, yra 35 metų [7].

Šis plaučių sklaidos sutrikimas kiek dažniau diagnozuojamas vyrams nei moterims [8].

PATOFIZIOLOGIJA

Plaučių policistozė pasireiškia cistomis ar solidinėmis masėmis ribotame plaučių plote [9, 10]. Vertinant patologinius rezekuoto plaučių audinio

pokyčius, plaučių policistozės atveju pastebima padidėjusi ląstelių proliferacija (adenomatozinė bronchiolių proliferacija) ir sumažėjusi jų apoptozė, alveolių sąskaita formuojasi cistos [2]. Tačiau nėra nustatytų tikslų plaučių policistozės formavimosi mechanizmų. Nėra aiškus ir paveldėjimo ryšys. Tačiau ši liga siejama su chromosomų pokyčiais: 18 chromosomos trisomija ir paveldima inkstų displazija [11]. Manoma, kad prie plaučių policistozės vystymosi prisideda mutacijos, sutrikdančios TTF-1 (angl. *thyroid transcription factor-1*) veiklą (TTF-1 randama bronchų ir alveolių epitelyje; reguliuoja plaučių epitelio diferenciaciją) [12]. Taip pat pastebėta, kad plaučių policistozės pažeistuose kvėpavimo takuose didelė HoxB5 (*Homeobox* baltymų) raiška, palyginti su sveikųjų plaučių audiniu. Paprastai HoxB5 genas koduoja baltymą, veikiantį kaip specifinės sekos transkripcijos faktorių ir taip reguliuojantį normalų plaučių vystymąsi. Taigi padaryta prielaida, kad neįprasta HoxB5 geno raiška taip pat gali būti atsakinga už plaučių policistozės vystymąsi, nes sukelia netipiską kvėpavimo takų šakojimąsi [13]. Buvo tirtas ir kitų augimo faktorių, pvz., mezenchiminės trombocitų kilmės augimo faktoriaus-BB, vaidmuo plaučių policistozės patogenezėje [2], bet dėl mažo tiriamųjų skaičiaus neginčijamos išvados nesuformuluotos.

1977 m. Stockeris plaučių policistozės sukeltus pažeidimus suskirstė į 3 tipus (klasifikacija grįsta cistų dydžiu, jų skaičiumi ir pataloginiais pokyčiais) [9, 14, 2]: I tipui būdinga daugybė didelių (2–10 cm) cistų, iš kurių bent viena yra vyraujanti, mažesnės cistos išsidėsto išilgai jos periferijoje. Cistų sienelės išklotos

virpamuoju pseudostratifikuoju stulpiniu epitelium, po epitelium yra elastinis jungiamasis audinys, lygieji raumenys ir fibrovaskulinis jungiamasis audinys, įskaitant kremzles. I tipas yra labiausiai paplitęs ir susijęs su gera prognoze [12]. II tipo policistozei būdingos mažos ir labai panašaus dydžio cistos (0,5–2 cm; paprastai mažesnės kaip 1 cm skersmens). Cistos išklotos kubiniu pereinančiu į stulpinį epitelium ir turi ploną fibroraumeninę sienelę. Šis tipas sudaro kiek daugiau nei 40 proc. plaučių policistozės atvejų. Pagal Stokerį, net apie 60 proc. II tipo plaučių policistozės atvejų susiję su kitomis įgimtomis anomalijomis (ypač inkstų ageneze, tačiau gali būti ir širdies, skeleto, žarnyno anomalijos, papildomos plaučių skilties sekvestracija), kurios gali turėti įtakos ligos prognozei [12]. III tipas sudaro mažiau nei 5 proc. visų ligos atvejų [2]. Jam būdinga dauginės mikrocistos, kurių skersmuo mažesnis nei 0,5 cm, ir tai, kad pažeidžiamas didelis plaučių plotas, paprastai ne mažiau kaip visa plaučio skiltis [12]. (1993 m. Adzickas pateikė plaučių cistų klasifikaciją – mikrocistomis vadinamos mažesnio nei 5 mm skersmens cistos, paprastai susijusios su vaisiaus vandene ir jos yra blogos prognozės ženklas. Makrocistos – cistos, kurių skersmuo didesnis kaip 5 mm, paprastai nesusijusios su vandene ir turinčios gerą prognozę [2]).

Atsiradus pakeitimų plaučių policistozės klasifikacijoje, be trijų pagrindinių išvardytų tipų, remiantis plaučių pažeidimo vieta – nuo tracheobronchinių iki acinarinių struktūrų – skiriami dar du tipai, (tačiau radiologiškai identifikuojami tik trys pagrindiniai): 0 tipas – cistų nėra arba jos labai smulkios (<0,5 cm), būdinga acinarinė atrezija (tracheobronchinis defektas), 0 tipas nesuderinamas su gyvybe; ir IV tipas, kuriam būdingos didelės – iki 10 cm dydžio – cistos (daugybė cistų, linija išsidėsčiusių palei išplėnęsį epitelį (alveolių defektas))[9, 2]. Dažnai ligos tipai persipina [5].

Beveik 44 proc. iš aprašytų plaučių policistozės atvejų pirmiausiai pažeidžiamaviena plaučių pusė, konkrečiau – apatinė plaučių skiltis [5, 13]. Dideli plaučių audinio pažeidimai gali būti susiję su vaisiaus vandene (net 40 proc. atvejų) ir yra blogos prognozės ženklas. Manoma, kad vandens atsiranda dėl apatinės tuščiosios venos

suspaudimo, sutrinka veninė kraujotaka, mažėja minutinis širdies tūris ir gerėja skysčių prasiveržimas. Dėl šios būklės vaisius gali žūti, todėl, siekiant išgelbėti jo gyvybę, gali būti sukeliama priešlaikinis gimdymas [15]. Kitas svarbus prenatalinis veiksnys – sutrikęs plaučių augimas. Dėl to plaučių hipoplazija naujagimiui po gimimo gali sukelti respiracinį distresą. Polihidramnionas taip pat susijęs su cistiniu plaučių pažeidimu ir yra rezultatas padidėjusio intratorakalinio spaudimo, sąlygojančio stemplės suspaudimą ir sunkesnę ryjimą [16].

KLINIKA

Dažniausiai plaučių policistozė pasireiškia gyvybei pavojingu respiracinio distreso sindromu dar naujagimystėje ir nuolat pasikartojančiomis pneumonijomis, plaučių abscesais ar kitomis krūtinės ąstos infekcijomis vyresniame amžiuje (tiek vaikų, tiek suaugusiųjų) arba gali neturėti jokios klinikinės išraiškos ir būti atsitiktinis radiologinis radinys.

Respiracinio distreso sindromas gali pasireikšti dėl plaučių hipoplazijos, tarpuplaučio poslinkio, spontaninio pneumotorakso ir vandenės sąlygoto skysčio pleuros ertmėje [17], o šio sindromo sunkumas priklauso nuo plaučių pažeidimo dydžio. Kliniškai kiekvienas atvejis kiek skiriasi – „kriokiančio“ kvėpavimo (angl. *gunning*) sunkumu, tachipnėja, deguonies poreikiu – nuo nedidelio papildomo deguonies kiekio iki žaibiškai besivystančio kvėpavimo nepakankamumo, kai reikalingi agresyvūs ventiliaciniai režimai ar netgi ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (ECMO). Dėl galimo tarpuplaučio poslinkio, gali nukentėti širdies, plaučių funkcijos, vystytis spontaninis pneumotoraksas, susiformuoti oro spąstai. Galimos ir su plaučių policistozės susijusios onkologinės ligos [15].

Vyresniems vaikams ir suaugusiesiems, kuriems chirurgiškai nepašalintos plaučių policistozės pažeistos plaučių dalys, pasikartojančių krūtinės ąstos infekcijų rizika išauga dėl bronchų suspaudimo, oro spąstų ir negebėjimo efektyviai pašalinti susikaupiančio sekreto. Plaučių policistozės sergantys asmenys gali atkosėti kraujo (paprastai vyresni vaikai ar suaugusieji), juos gali varginti dusulys ir krūtinės skausmas

(kas taip pat gali būti ir spontaninio pneumotorakso klinikinė išraiška). Ligoniai gali skųstis ir kitais negalavimais: kosuliu, karščiavimu, gydytojai gali pastebėti sutrikusį vaiko vystymąsi. Dažniausi klinikiniai požymiai suaugusiesiems – pasikartojanti plaučių infekcija [17], pneumotoraksas, hemoptizė, karščiavimas ir dusulys [5,12], gali būti diagnozuojama micetoma, bronchoalveolinė karcinoma [7] ar kita su plaučių policistozės susijusi onkologinė liga.

Nuolatinė persistuojanti bakterinė infekcija skatina didesnę kvėpavimo takų sekreciją, bronchų obstrukciją ir bronchų deformaciją. Dėl šių pokyčių ar dėl didelio plaučių pažeidimo pasireiškia kvėpavimo nepakankamumas, plautinė hipertenzija ir lėtinė plautinė širdis [1].

Fizinio tyrimo metu plaučių policistozės požymiai nėra specifiški. Dažniausiai pastebima tachipnėja, gali būti trachėjos nuokrypis, kuris yra tarpuplaučio poslinkio ženklas, paprastai susijęs su pneumotoraksu, oro spąstais; netipiškose vietose girdimi širdies tonai, auskultuojant girdimas susilpnėjęs alsavimas pažeistoje plaučių pusėje; gali būti cianozė, pagalbinių raumenų dalyvavimas kvėpavime, gailus, kriokiantis kvėpavimas (angl. *grunting*).

Nors plaučių policistozė suaugusiesiems diagnozuojama retai, vis dėlto jos nereikėtų pamiršti diferencijuojant galimas pasikartojančio, nuolatinio neproduktyvaus kosulio priežastis suaugusiesiems.

DIAGNOSTIKA

Prenatalinė diagnostika

Gerėjanti echoskopinė diagnostika daugeliu atvejų leidžia įgimtas plaučių anomalijas diagnozuoti jau prenataliniu laikotarpiu, tačiau derėtų nepamiršti, kad iki 56 proc. atvejų pažeidimai iki gimimo regresuoja [11]. Tikimybė aptikti vaisiaus plaučių cistinį darinį ultragarsiniu tyrimu apie 18–20 nėštumo savaitę yra beveik 100 proc. [19]. Tačiau plaučių policistozė neturi išskirtinių diagnostinių bruožų, leidžiančių vienareikšmiškai ją atskirti nuo kitų plaučių pažeidimų, pavyzdžiui, įgimtos skiltinės plaučių emfizemos ar plaučių sekvestracijos. Echoskopškai galima pastebėti vandens, pavyzdžiui, vaisiaus ascitą arba skystį pleuros ertmėse. I tipui būdingi



1 pav. I tipo įgimta plaučių policistozė

Krūtinės ląstos rentgenograma: daugybė oro prisipildžiusių cistų su pertvaromis visoje kairėje krūtinės ląstos pusėje; tarpuplaučio poslinkis į dešinę (a). Krūtinės ląstos KT (plaučių langas): įvairaus dydžio plonasienės, oro prisipildžiusios cistos (b), rezekuoto plaučio dalyje išsiplėtusios, su pertvaromis, skysčio prisipildžiusios cistinės masės (c) [45].

Odev K, Guler I, Altinok T et al. Cystic and Cavitory Lung Lesions in Children: Radiologic Findings with Pathologic Correlation. Review article. *Journal of Clinical Imaging Science*, 2013, 3 (4):1-10; internetinė prieiga http://www.clinicalimagingscience.org/temp/JClinImagingSci3160-5316393_144603.pdf

pakitimai matomi kaip dauginiai dideli cistų pilni plaučių plotai. II tipo pakitimai echoskopiskai matomi kaip daugybė mažų cistų. Dėl itin mažo dydžio cistų, esant III tipui, prenataliai atliekant ultragarsinį tyrimą, plaučių pažeidimas dažnai matomas kaip homogeniškai pakitusi plaučių sritis.

Tačiau motinos atsvaris, netinkama vaisiaus padėtis, oligohidramnionas gali būti kliūtis echoskopiniam plaučių policistozės pažeidimų vertinimui. Ultragarso tyrimu antenataliniu periodu gali būti kaidingai nustatyta kitų būklių (pvz.: įgimtos diafragmos išvaržos, bronchų ir plaučių sekvestracijos, plaučių atrezijos, trachėjos atrezijos ir stenozės) diagnozė bei radiniai įvertinti kaip plaučių policistozės sąlygoti pakitimai, todėl prenataliniu periodu daugelio autorių rekomenduojamas diagnostinis tyrimas (įtarus plaučių policistozę ar anksčiau paminėtas ligas) yra magnetinio rezonanso tyrimas, kuris padidina tikslesnės diagnozės ir tinkamo prognozės įvertinimo galimybes [5, 20, 21]. Be to, yra pakankamai saugus: nei motinos, nei vaisiaus neveikia tokia jonizuojančioji spinduliuotė kaip atliekant kompiuterinę tomografiją.

Amniocentezės metu gali būti paimama amniono vandens kariotipui nustatyti, tačiau chromosomų anomalijos, susijusios su plaučių policistozė, labai retos.

Diagnostika po gimimo

Diagnostiką gali apsunkinti tyrimo metu plaučiuose esanti aktyvi infekcija.

Radiologiniai tyrimai

Radiologiniai radiniai priklauso nuo cistų turinio, dydžio ir skaičiaus.

Krūtinės ląstos rentgenograma. Atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą beveik visuomet galima įtarti plaučių policistozę, jei ji pažeidusi pakankamą plaučių plotą, kad sukeltų klinikinius simptomus. Įprastiniai radiniai – daugybė įvairaus dydžio oro ar oro ir skysčio prisipildžiusių plonasienių cistų. Gimimo metu cistos būna prisipildžiusios skysčio, kurį pakeičia oras cistoms turint ryšį su trachebronchiniu medžiu ir vienom su kita. Vien skysčio prisipildžiusios cistos postnataliniu periodu gali būti pastebimos esant nepakankamai geram sekreto pasišalinimui iš apatinių kvėpavimo takų iš apatinių kvėpavimo takų, kraujavimui ar antrinei infekcijai [9]. Kiti galimi radiologiniai ligos požymiai: tarpuplaučio poslinkis, skystis pleuros ir (ar) perikardo ertmėse, pneumototaksas.

Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija. Kai diagnozė nėra aiški iš plaučių rentgenogramos (matomi plaučių audinio pažeidimo plotai be cistų), atliekamas krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos tyrimas (rekomenduojamas daugelio autorių kaip pagrindinis diagnozuojant plaučių policistozę po gimimo [20, 22, 23, 24, 5]), kuris yra saugus ir padeda greitai įvertinti plaučių policistozės pažeisto plaučių audinio plotą. Kompiuterinėje tomogramoje matomi pakitimai skiriasi priklausomai nuo plaučių poli-



2 pav. Plaučių policistozė sergančio asmens rezekuota plaučio dalis

Baral D, Adhikari B, Zaccarini D et al. Congenital Pulmonary Airway Malformation in an Adult Male: A Case Report with Literature Review. *Case Reports in Pulmonology*, 2015 (2015), Article ID 743452, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/743452>. Internetinė prieiga <http://www.hindawi.com/journals/crpu/2015/743452/ref/5>

cistozės tipo ir klinikos. Tipiškas vaizdas yra daugiaertmiai cistiniai dariniai plonomis sienelėmis, apsupti normalios plaučių parenchimos, dažnai turintys oro ir skysčio paviršių. Didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos tomografija galima atskirti mikrocistas nuo makrocistų. Pagrindinis KT vaidmuo – atskirti šias cistas nuo bronchogeninių cistų, skiltinės emfizemos ar nuo sekvestracijos, siekiant tiksliai nustatyti pažeidimo ribas plaučių segmentuose prieš numatomą chirurginį gydymą [9].

Tiek kairysis, tiek dešinysis plaučiai pažeidžiami vienodai dažnai, tačiau pastebėta, kad plaučių policistozė „la-

biau mėgsta“ apatines plaučių skiltis ir vieną pusę (Stokker ir kt., 1988) [8]. Suaugusiesiems pastebima, kad plaučių policistozė būna dažniau pažeidusi abu plaučius (lyginant su vaikais) [25].

Sonoskopija. Visiems plaučių policistozėje sergantiems naujagimiams svarbu atlikti ir inkstų, smegenų echoskopiją dėl galimų kitų anomalijų. Echokardiografiškai įvertinti, ar nėra širdies pažeidimo, o respiracinį distresą patyrusiems kūdikiams – ar nėra nuolatinės plaučių hipertenzijos (pavyzdžiui, nuosrūvio iš dešinės į kairę, padidėjusio spaudimo plaučių arterijoje).

Kiti tyrimai

Laboratoriniai tyrimai plaučių policistozės atveju diagnostikos požiūriu paprastai nėra labai vertingi.

Bronchoskopuojant galima matyti siaurus bronchų spindžius, deformuotus, stenozuotus bronchus, įvairaus laipsnio pūlinį endobronchitą [1]. Histologinis tyrimas atliekamas iš plaučių audinio biopsijos ar rezekuotos dalies (paprastai vaizdo torakoskopijos ar torakotomijos metu) [26]. Kokie histologiniai pokyčiai būdingi kiekvienam ligos tipui aprašyta anksčiau. Plaučių arterijų angiografija rodo plaučių kraujotakos redukciją [1]. Diagnozės nustatymas paprastai užsitęsia tinkamai nenustatant pasikartojančios infekcijos, nuolatinio kosulio priežasties arba kai liga kliniškai nepasireiškia [7].

GYDYMAS

Dėl riboto ligos atvejų skaičiaus plaučių policistozės gydymo gairės dar nėra suformuluotos. Dėl galimos piktybinės transformacijos ir pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos rizikos, esant nustatyti plaučių policistozės diagnozei ir klinikiniai ligos raiškai, dažniausia siūloma chirurginė pažeisto plaučių audinio rezekcija. Chirurginis gydymas yra esminis, įskaitant tiek vaisiaus operacijas, tiek postnatalinę chirurgiją. Vaisiaus chirurginio gydymo klausimas turi būti sprendžiamas tais atvejais, kaip plaučių policistozės sąlygotas pažeidimas yra didelis, kompliktuotas vandenės ir prognozė yra bloga [2]. Torakocentozės metu drenuojamos didelės cistos, tačiau dėl greito skysčio pakartotinio susikaupimo procedūros nauda menka [2]. Kitas vaisiaus chirurginio gy-

dymo variantas yra torakoamnioninis šuntas, per kurį cistose esantis skystis nuolat nudrenuojamas į amniono maišą. Ši procedūra naudingiausia esant didelėms, skysčio prisipildžiusioms cistoms, tačiau niekas neapsaugotas nuo galimų komplikacijų, pvz., šunto obstrukcijos ar poslinkio [2]. Pažeistos skilties rezekcija (lobektomija) yra chirurginio gydymo alternatyva tais atvejais, kai nėra dominuojančios cistos, kurią būtų galima drenuoti. Postnataliniu periodu rekomenduojama visiems vaikams pašalinti plaučių policistozės pažeistus plaučių audinio plotus, siekiant sumažinti komplikacijų (pasikartojančių krūtinės ląstos infekcijų, pneumotorakso) riziką [9, 2]. Vaikams rekomenduojama šalinti visus cistinius darinius, sukeliančius simptomus, kad būtų išvengta komplikacijų, kurios vėliau galėtų komplikuoti operacinį gydymą ir taip užkirsti kelią su plaučių policistozė susijusių onkologinių ligų rizikai [29, 30]. Vaikai, sergantys besimptomė plaučių policistozė, diagnozuota iki gimimo, turi būti ilgokai stebimi neskubant operuoti, nes pažeidimo plotai dar gali labai sumažėti [20, 32, 33, 2]. Jei operacinis gydymas vis dėlto reikalingas, literatūros duomenimis, rekomenduojama jį atlikti iki kūdikiui sueis 12 mėnesių. Tačiau, kokį operacinį būdą ir rezekcijos apimtį parinkti skirtingo amžiaus ligoniams tebediskutuojama. Tradiciškai pirmenybė buvo teikiama lobektomijai baiminantis neradikalios pažeisto plaučių audinio rezekcijos [34] ir komplikacijų, pavyzdžiui, oro nutekėjimo, susijusių su plaučių audinį tausojančiomis operacijomis [30]. Vyresniems pacientams trečdaliu atvejų nuolatinė pneumonija skatina atlikti išplėstinę plaučių rezekciją [2].

Fascetti-Leon ir bendr. retrospektyvios apžvalgos duomenimis, plautį išsauganti rezekcija yra saugi ir veiksminga, nedidina ligos atsinaujinimo ar nevisiško pažeisto plaučių audinio pašalinimo rizikos, jei atliekama iš anksto gerai atrinktiems pacientams [35]. Bagrodia ir bendr. taip pat pateikia panašią išvadą, tačiau siūlo torakotomiją ir lobektomiją tais būtinais atvejais, kai plaučių rezervas ribotas ir yra didelės malformacijos [34]. Rezekuota plaučio dalis turi būti atidžiai vertinama dėl piktybinių pakitimų [29].

Pacientai, kuriems plaučių policistozė plačiai pažeidė abu plaučius,

dažniausiai gydomi konservatyviai, nes jiems operacinis gydymas būtų labai rizikingas [15]. Diagnozė tokiais atvejais gali būti patvirtinta plaučių biopsija.

Nėra jokio specifinio plaučių policistozės gydymo vaistais, išskyrus komplikacijų gydymą (pvz.: antibakterinis gydymas prisidėjus infekcijai (suaugusiems asmenims neretai nustatoma *Aspergillus* infekcija [25]), kvėpavimo nepakankamumo gydymas – nuo oksigenoterapijos iki plaučių ventiliacijos, ir pan.).

Besimptomės plaučių policistozės atvejais gydymas nėra gerai apibrėžtas. Kai kurie autoriai prieštaringai vertina operacinį gydymą komplikacijų profilaktikos tikslu ir mano, kad supiktybėjimo rizika yra pervertinta [12, 36]. Jie siūlo aktyvų paciento stebėjimą, jei pacientas sutinka ir supranta galimas komplikacijas [36]. Be to, profilaktinė rezekcija ne visada visiškai apsaugo. Papagiannopoulos ir bendr. teigia, kad profilaktinė plaučių policistozės pažeistų plaučių audinio plotų rezekcija neapsaugo nuo vėlesnio pleuropulmoninės blastomos vystymosi [34]. Net ir po rezekcijos rekomenduojama aktyviai stebėti ligonius dėl onkologinių plaučių ligų.

Sergant plaučių policistozė, nėra mitybos ar fizinės veiklos apribojimų. Tačiau pacientai, kuriems pažeistos plaučių dalys nėra pašalintos (išlieka pneumotorakso grėsmė), turėtų vengti veiklos, didinančios pleumotorakso išsivystymo riziką (pvz.: nardymas, kelionės lėktuvu).

KOMPLIKACIJOS

Su plaučių policistozė dažniausiai susijusios šios komplikacijos: nėštumo metu – priešlaikinis gimdymas, vaisiaus mirtis, gimus kūdikiui – respiracinis distresas ir mirtis nepriklausomai nuo amžiaus (nors dažniau pasitaiko vyresniems vaikams ir suaugusiesiems – spontaninis pneumotoraksas, hemopneumotoraksas, hemoptize, pasikartojančios infekcijos, galimai su plaučių policistozė susijusi onkologinė liga (rabdomiosarkoma, plaučių blastoma, plokščiųjų ląstelių karcinoma, adenokarcinoma, broncholoalveolinė karcinoma [36]). Manoma, kad maždaug 1 proc. plaučių policistozės atvejų, ypač I ir IV tipų, supiktybėja, nors tikslus dažnumas nežinomas [38]. Labiau linkusios su-

piktybėti I plaučių policistozės tipo gleivinės ląstelės [39].

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Tiriant vaikus plaučių policistozę reikia atskirti nuo įgimtos pneumonijos, skysčio pleuros ertmėje, hemotorakso, vaikų įgimtos diafragmos išvaržos, vaikų pneumotorakso, pneumocelės, plaučių sekvestracijos. Ligos, nuo kurių reikia atskirti plaučių policistozę tiriant suaugusiuosius:

- Plaučių sekvestracija – anomali plaučio dalis, nepriklausanti nuo viso plaučio, neturinti bronchų ir turinti anomalią kraujotaką ne iš mažojo kraujo apytakos rato kraujagyslės, o iš arterijos, atsišakančios nuo aortos [10]. Plaučių sekvestraciją galima atmesti po radiologinio tyrimo, nes jai būdinga anomali sisteminė kraujotaka iš krūtinės ar pilvo aortos, ne taip kaip plaučių policistozės atveju [2]. Dažniausia klinikinė išraiška – pasikartojančios pneumonijos [37].
- Bronchogeninės cistos – kliniškai pasireiškia kosuliu, krūtinės skausmu. Atsiranda kaip nenormalus pumpuravimasis iš pirminio tracheobronchinio vamzdelio; plaučiuose lokalizuotos bronchogeninės cistos paprastai aptinkamos apatinėse plaučių skiltyse [27], vienoje pusėje, histologiškai randama bronchų kremzlių, lygiųjų raumenų ir gleivinės liaukų, tačiau šios cistos paprastai nesusijusios su bronchais, alveolėmis, o plaučių policistozės cistos susijusios [28]), turi įgytus cistinius pakitimus.
- Limfangiolejomiotozė – reta liga, kai plaučiuose ima kauptis lygiųjų raumenų tipo ląstelės. Dažniausia klinikinė išraiška – pneumotoraksas. Būdinga, kad daugeliu atvejų pasireiškia vaisingo amžiaus moterims. Cistos susiformuoja visais atvejais, išsidėsto difuziškai visame plaučių plote, yra panašaus dydžio ir taisyklingos formos [37].
- Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė – reta, nežinomos etiologijos sisteminė retikulo-histiocitinio audinio liga, priklausanti granulomatozių grupei ir pasireiškianti histiocitų proliferacija. Įprasta klinikinė išraiška – dusulys, neproduktyvus kosulys. Dažniausiai serga rūkantys asme-

nys. Cistos išsidėsto difuziškai, labiau „mėgsta“ viršutines plaučių skiltis, yra įvairaus dydžio, keistos, netaisyklingos formos [37].

- Birt-Hogg-Dubé sindromas – kaip ir plaučių policistozė gali pasireikšti pneumotoraksu, bet kartu nustatoma ir inkstų onkologinė liga, odos pažeidimas. Būdingos įvairaus dydžio ir netaisyklingos formos cistos, išsidėstančios plaučiuose difuziškai bazaliai arba subpleuraliai. Kompiuterinėje tomogramoje matyti dauginės abipus subpleuraliai išsidėstančios plonasienės cistos [37].
- Limfocitinė intersticinė pneumonija – būdinga klinikinė išraiška yra progresuojantis dusulys, kosulys; dažniausiai pasireiškia jungiamojo audinio ligomis (ypač Sjögreno sindromu) arba žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija sergantiems asmenims. Cistos išsidėsto dauginiais židiniiais, yra įvairaus dydžio, netaisyklingos formos, išsidėsto perivaskulariai. Kompiuterinėje tomogramoje matyti būdingi požymiai: „matinio stiklo“ zonos, centrolobuliniai mazgeliai, sustorėjusios pertvaros [37].
- Echinokokinė infekcija – kliniškai pasireiškia dusuliu, kosuliu. Dažnai išsiaiškinama, kad pacientas buvo nukeliavęs į Pietų Ameriką, Vidurio Rytus, Kiniją. Cistos įvairaus dydžio, taisyklingos formos, išsidėsto pavieniai ar židiniiais, įprastai apatinėse skiltyse, gali būti pastebimas oro ir skysčio paviršius [37].
- Rečiau nei anksčiau išvardytais atvejais cistos formuojasi esant deskvamozinei intersticinei pneumonijai (30 proc. atvejų), neurofibromatozės I tipui (25 proc.), *Pneumocystis jirovecii* pneumonijai (10–15 proc.), amiloidozei (reti atvejai) [37].

PROGNOZĖ

Blogos prognozės ženklai: prenataliniu laikotarpiu diagnozuota vaisiaus vandens, polihidramnionas [15, 32, 2], mikrocistos plaučiuose [32,34], didelis bendras plaučių pažeidimo plotas [2, 41, 37]. Sunku nustatyti ligos prognozę suaugusiesiems dėl besimptomų ligos atvejų, skirtingo plaučių audinio pažeidimo masto, piktybinės transformacijos potencialo [14, 7]. Enuh ir bendr. aprašė plaučių policistozės,

kurią komplikavo *Aspergillus* infekcija, atvejį, kai mirė 59-erių metų vyras dėl masyvaus kraujo atkosėjimo ir išsivysčiusios diseminuotos intravaskulinės koaguliacijos lobektomijos metu [42]. Morelli ir bendr. aprašė atvejį, kai mirė 38- metų vyras, sergantis plaučių policistozė, kurį vargino nuolatinis kosulys bei kraujo atkosėjimas, ir buvo atlikta lobektomija [43].

STEBĖJIMAS

Nėra visuotinai priimtos plaučių policistozė sergančių pacientų stebėjimo taktikos. Sistemiant įvairių autorių pateikiamas rekomendacijas, šiems ligoniams periodiškai turi būti atliekama spirometrija, krūtinės ląstos radiologinis tyrimas (pirmenybė teikiama krūtinės ląstos kompiuterinei tomografijai). Taip pat nuolat stebima dėl infekcinių komplikacijų, kvėpavimo nepakankamumo ir simptominės obstrukcinės plaučių ligos [44], atliekami pagal klinikinę situaciją reikalingi tyrimai.

Parengė V. Žukauskė

CONGENITAL CYSTIC

Keywords: congenital cystic lung malformation, children, adult.

Summary: Congenital cystic lung malformation is one of the most common malformations of the lower respiratory tract. This congenital abnormality of lung is usually diagnosed in the newborn or infancy and very rarely in adults. Therefore physicians for adults with less exposure to this pathology may unidentified disease or the initially care for such patients can be complicated. This article presents the essential aspects that must be known by the diagnosis, treatment and care of this congenital abnormality (both children and adults).

LITERATŪRA

1. Sfakianaki AK, Copel JA. Congenital Cystic Lesions of the Lung: Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Bronchopulmonary Sequestration. *Rev Obstet Gynecol.* 2012; 5(2): 85–93.
2. Stone AE. Cystic Adenomatoid Malformation. Internetinė prieiga <http://emedicine.medscape.com/article/1001488-overview#a5>
3. Shanmugam G, MacArthur K, Pollock JC. Congenital lung malformations—antenatal and postnatal evaluation and management. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Jan. 27(1):45-52. [Medline].
4. Stanton M, Njere I, Ade-Ajayi N, Patel S, Davenport M. Systematic review and meta-analysis of the postnatal management of congenital cystic lung lesions. *J Pediatr Surg.* 2009 May. 44(5):1027-33. [Medline].
5. Baral D, Adhikari B, Zaccarini D et al. Congenital Pulmonary Airway Malformation in an Adult Male: A Case Report with Literature Review. *Case Reports in Pulmonology*, 2015 (2015), Article ID 743452,

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 45) redakcijoje.

Psichogeninis dusulys

Ilova Laukienė

LSMU MA Psichiatrijos klinika

Reikšminiai žodžiai: psichogeninis dusulys, dispnėja, nuotaikos sutrikimai, nerimas.

Santrauka: Psichogeninis dusulys (psichogeninė dispnėja) – kvėpavimo funkcijų sutrikimai, sąlygoti psichinių priežasčių. Jie dažnai nediagnozuojami, nes pacientų nurodomi simptomai labai panašūs į organinio dusulio simptomus ir nėra vienos standartizuotos metodikos, kuri padėtų atlikti tikslią diagnostiką. Straipsnyje aptariamos psichogeninio dusulio priežastys, diagnostikos aspektai ir pagalbos pacientams būdai.

ĮVADAS

Psichogeninis dusulys (psichogeninė dispnėja) – kvėpavimo funkcijų sutrikimai, sąlygoti psichinių priežasčių. Jau 1928 m. W. B. Cannon atlikti eksperimentai atskleidė, kad emocinės problemos gali neigiamai veikti kūno funkcijas. Dusulys be organinio pagrindo įvairiais laikotarpiais buvo aprašytas įvairių autorių: 1941 m. Paul Wood, 1943 m. Lewis, 1950 m. Rice rašė apie kvėpavimo sutrikimus be somatinės ligos. Buvo pastebėta, kad psichogeninis komponentas gali sustiprinti dėl organinės patologijos kylantį dusulį [1]. Burns ir Howell 1969 m. aprašė 31 lėtiniu bronchitu sergantį pacientą, patiriantį dusulį, kuris neproporcingai stiprus. Nepaisant to, kad šis reiškinys pastebėtas gana seniai, iki dabar jis dažnai nediagnozuojamas, nes pacientų nurodomi simptomai labai panašūs į organinio dusulio simptomus ir nėra vienos standartizuotos metodikos, kuri padėtų atlikti tikslią psichogeninio dusulio diagnostiką. Du žmonės, patyrę tą pačią psichotraumą, sergantys ta pačia plaučių ar širdies ir kraujagyslių sistemos liga, gali patirti visiškai skirtingo stiprumo ir pobūdžio dusulį, o tas pats žmogus skirtingomis aplinkybėmis gali jausti skirtingą diskomfortą kvėpuodamas [2]. Dispneja yra ir gana dažnas psichosomatinis simptomas [3]. Pacientų vartojami apibūdinimai subjektyvūs: sunkus, nemalonus, paviršutiniškas, reikalingas pastangų, negilus kvėpavimas, dusinimas, smauginimas ir pan.; jie nepadaeda atskirti dusulio priežasties. Andreas von Leupoldt ir Bernhard Dahme (2007), nagrinėję psichologinius dusulio (nepriklausomai nuo jo priežasties) aspektus, teigia, jog dusulio suvokimą lemia sąveika tarp daugybės fiziologinių, socialinių, psichologinių ir aplinkos veiksnių [4]. Tai yra, kad subjektyviai patiriamas diskomfortas kvėpuojant

priklauso ne tik nuo objektyviai išmatuojamų kūno fiziologijos pokyčių, bet ir nuo žmogaus asmenybės savybių (jautrumo kūno pojūčiams, polinkio į somatizaciją, gynybinių mechanizmų ir kt.), nuo asmens individualios patirties, jo šeimos istorijos (ar būta panašių atvejų šeimoje), net nuo kultūrinės aplinkos (kai kuriose šalyse psichikos sutrikimų turintys asmenys patiria stigmą ir tai skatina emocines problemas neigti, išgyventi jas per kūno negalavimus). Dusulio priežasties nustatymas ne tik leidžia pasirinkti tikslesnį gydymą, bet ir užtikrina paciento pasitikėjimą gydytoju, didesnę saugumo jausmą, mažesnę nerimą, kas didina bendrą gydymo efektyvumą.

Straipsnio tikslas – aptarti psichogeninio dusulio ir psichogeninio komponento, atsiradusio šalia somatinės ligos, priežastis, diagnostikos aspektus ir pagalbos pacientams būdus. Analizuoti MEDLINE, *Psychology and Behavioral Sciences Collection*, *Health Source: Nursing/Academic Edition*, *Health Source – Consumer Edition* duomenų bazių straipsniai pagal reikšminius žodžius: *Psychogenic dyspnea*, *Breathlessness*, *Sighing dyspnea*, *Hyperventilation*.

PSICHOGENINIO DUSULIO PRIEŽASTYS

Dusulio diferencinė diagnostika literatūroje dažniausiai apima kelias dideles ligų grupes: plaučių ligas, širdies ir kraujagyslių ligas ir kita (medžiagų apykaitos, neurologiniai sutrikimai, psichogeniniai veiksniai ir pan.). Psichogeninė dispnėja dažniausiai pastebima dviem klinikiniais atvejais: panikos sutrikimai (su agorafobija ir be jos), kuriems būdingi ūminės dispnejos simptomai, ir generalizuotas nerimo sutrikimas, kurio vienas pagrindinių simptomų – lėtinė dispnėja [5]. Tačiau kartais dusulio simptomus patiria pacientai, turintys kitų psichikos ir elgesio sutrikimų:

nuotaikos (afektyvūs) sutrikimus, somatoforminius sutrikimus ir kt. Psichogeninis komponentas gali sustiprinti pulmonologinių ir kardiologinių ligų sukeltą dusulį, kita vertus – dusulys gali rodyti nerimą arba kitas psichikos ir elgesio ligas. Galimas ir somatinių bei psichikos sutrikimų egzistavimas kartu.

Ryškesniausiai psichogeninė dispnėja pasireiškia **panikos sutrikimų atveju** (TLK-10 šie sutrikimai dar vadinami **epizodiniu paroksizminiu nerimu**) – kvėpavimas tampa nereguliarus krūtininis vietoj ramaus pilvino. Pradžią būna labai staigi arba laipsniška. Kaip ir kitų nerimo sutrikimų atveju, vyraujantys simptomai gali būti skirtingi kiekvienam pacientui, tačiau dažniausios trys pakopos:

1. Pirmieji/ankstyvieji panikos požymiai: galvos svaigimas/sukimasis, smarkus širdies plakimas (tachikardija), padidėjęs kraujo spaudimas, nenormaliai greitas, netolygus kvėpavimas, prakaitavimas.
 2. Tarpiniai: dusulys, smaigimo jausmas, pykinimas, pilvo skausmas, drebulys („krečia šaltis“), krūtinės skausmas.
 3. Vėlesnieji: galūnių tirpimas ir dilgčiojimas, baimė numirti, baimė išprotėti, pakitusios realybės jausmas [3].
- Jei panikos priepuolis įvyksta specifinėje situacijoje, pvz.: minioje, autobuse, pacientas gali pradėti vengti tokių situacijų. Dažni neprognozuojami panikos priepuoliai sukelia baimę, kad priepuolis gali pasikartoti, todėl vengiama išeiti iš namų, būti vienam ar viešose vietose. Taip gali išsivystyti **agorafobija** – fobinis nerimo sutrikimas, kai nerimą sukelia mažiausiai dvi iš šių situacijų: minia, vieša vieta, išėjimas iš namų, kelionė vienam [6]. Dažnai panikos priepuolius patiriantiems pacientams nustatomas padidėjęs jautrumas CO₂ ir nerimo sutrikimai šeimų istorijose.

Generalizuotas nerimo sutrikimas pasireiškia nuolatinio nerimu, kuris trunka ilgai – kelias savaites ar mėnesius iš eilės. Šalia blogos nuojautos, dėmesio koncentracijos sunkumų, raumenų įtampos, būna vegetacinis (autonominis) hiperaktyvumas: galvos svaigimas, prakaitavimas, tachikardija, silpnumas, burnos džiūvimas ir padažnėjęs kvėpavimas [6].

Afektiniai sutrikimai – lengvos, vidutinės ir sunkios depresijos epizodai, taip pat įvairaus sunkumo pasikartojančios depresijos epizodai gali pasireikšti kartu su somatiniu sindromu. Pacientų nusiskundimai labai įvairūs: galvos skausmai ir svaigimas, raumenų įtampa, silpnumas, taip pat ir kvėpavimo sutrikimai [7]. Galimi depresijos atvejai, kai pirmiausia išryškėja ne nuotaikos sutrikimai, o somatiniai simptomai, pavyzdžiui, vazomotorinis alerginis variantas (sunku kvėpuoti, užgula nosį, degina nosies gleivinę, pakinta balso tembras) arba pseudoastmos variantas (sutrunka kvėpavimo ritmas, gilumas, dažnis). Dažniausiai tokie pacientai neakcentuoja blogos nuotaikos, o jei ją ir pripažįsta, tai aiškina somatiniais negalavimais („kokia gali būti nuotaika, kai sergu“). Vieni autoriai šį reiškinį sieja su aleksitimija (negebėjimu išreikšti savo emocijų ir jausmų) ir išstūmimo, neigimo, somatizacijos tendencijomis, kiti – su kultūrinėmis tradicijomis, kurios „neleidžia“ reikšti jausmų arba stigmatizuoja asmenis, turinčius psichikos sutrikimus [8].

Disociaciniai (konversiniai) sutrikimai kyla dėl psichiką traumuojančių įvykių, neišsprendžiamų arba nepakeičiamų problemų ar tarpasmeninių santykių sutrikimų;

jų atsiradimo laikas glaudžiai susijęs su traumavusia patirtimi. Jie išnyksta per kelias savaites ar mėnesius, jei priežastis buvo konkretus įvykis. Esant santykių problemoms ar neišsprendžiamoms situacijoms, jie gali užsitęsti kelis metus ir tada labai sunkiai gydomi. Pacientai patiria pačius įvairiausius simptomus ir jais aiškina bet kokias problemas, kurias pripažįsta patys, o realius sunkumus, kurie akivaizdūs aplinkiniams, neigia [6]. Nors dažniausieji sutrikimai yra atminties praradimas, jutimų ir judesių sutrikimai, stuporo simptomai, traukuliai, tačiau galimi ir kiti nusiskundimai, įskaitant kvėpavimo sutrikimus. Kenneth R. Kaufman su kolegomis 2007 m. pateikė analizę atvejo, kai neišsąmoninto psichologinio skausmo fizinė išraiška buvo susijusi su gedėjimu ir liūdesiu [9]. Tarp 6 ir 8 gyvenimo metų berniukas, kurio atvejis analizuojamas straipsnyje, neteko keturių giminaičių ir mylimo šuns, o, praėjus metams po paskutinės netekties, kartu su tėvais pateko į dramatišką eismo įvykį. Po medicininės apžiūros, neradus reikšmingų sužeidimų, berniukas išvyko į namus; jo tėtis turėjo likti ligoninėje dėl patirtų traumų. Berniuko kvėpavimas buvo normalus, kol paguldintas į lovą miegoti jis pajuto ūmų dusulį. Disociacinis sutrikimas buvo diagnozuotas atmetus organines priežastis ir surinkus anamnezę, o praėjo po to, kai berniukui buvo atlikta krūtinės rentgenograma ir parodyta, kad nėra lūžusių šonkaulių bei paaiškintos tikrosios dusulio priežastys. Rentgenograma buvo atlikta dėl psichologinių priežasčių (nebuvo jokių įtarimų, kad krūtinės ląsta gali būti pažeista) [9]. Šis psichogeniniu dusuliu pasireiškęs disociacinio sutrikimo atvejis iliustruoja ir vieną iš pagalbos tokiems pacientams būdų – greitą intervenciją, informacijos suteikimą, priežastį ir pasekmių paaiškinimą.

Somatoforminiai sutrikimai (kaip antai somatizacinis sutrikimas, hipochondrija, somatoforminė vegetacinė disfunkcija) pasireiškia nuolatiniais somatiniais simptomais, dėl kurių reikalaujama medicininio ištyrimo, nepaisant pakartotinių neigiamų tyrimų rezultatų bei gydytojų įtikinėjimų, kad simptomai neturi somatinio pagrindo. Pacientai kategoriškai atsisako kalbėti apie galimas psichologines sutrikimų priežastis ar juos susieti su esamais socialinio ir šeimyninio funkcionavimo sunkumais [6]. Šių sutrikimų atveju dažnai pastebimas ir dėmesio siekiantis elgesys. Psichiatrų konsultacijos dažniausiai vengiama.

Psichogeninis dusulio komponentas sergant kvėpavimo takų, plaučių ir širdies bei kraujagyslių sistemos ligomis gana plačiai aptariamas mokslo literatūroje ir dažniausiai siejamas su nerimu, panika, depresija, išprovokuota pagrindinės ligos [4, 10, 11, 12] bei tam tikromis asmenybės savybėmis [13]. Lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis (ypač lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ir astma) sergantiems pacientams depresija nustatoma apie keturis kartus dažniau nei kontrolinėje grupėje [12]. Depresijos ir nerimo sutrikimus turinčių pacientų dusulio simptomai yra dažnesni ir stipresni nei tų, kurie minėtų sutrikimų neturi [13]. Tačiau tokie pacientai labai retai ieško pagalbos. Galimai nenoras pripažinti emocines problemas ir kreiptis į psichiatrą ar psichologą sąlygoja didesnę dėmesio sutelkimą ties somatiniais nusiskundimais. Negydoma depresija

ir nerimas tarp pacientų, sergančių LOPL ir astma, yra labiau taisyklė nei išimtis [11, 12]. **Afektiniai sutrikimai** ne tik sunkina pagrindinės ligos simptomus, bet neigiamai veikia bendrą paciento gyvenimo kokybę, sąlygoja bejėgiškumo jausmą. Tokie pacientai neadekvačiai sumažina savo fizinį aktyvumą, turi įvairių baimių, suvokia save kaip neįgalius [10]. Autoriai, nagrinėję LOPL sergančių pacientų asmenybės profilius ir psichologinius gynybos mechanizmus, nurodo, jog LOPL ligonių asmenybės struktūra skiriasi nuo sveikų asmenų. Jie kur kas dažniau naudoja neigimo ir somatizacijos gynybas, o asmenybė dažniau pasižymi neurotizmu, pesimizmu ir pasyvumu [13].

PSICHOGENINIO DUSULIO DIAGNOSTIKA

Dauguma autorių sutaria, kad diagnozuoti psichogeninį dusulį yra sunku. Dažniausiai siūloma kruopščiai ir detalai išsiaiškinti paciento istoriją.

B. Niggemann [1] pateikia klausimus, kurie gali padėti surinkti reikalingą informaciją apie pacientą ir galimus psichogeninio dusulio požymius:

1. *Kuo tiksliau apibūdinkite savo simptomus įkvėpimo, iškvėpimo metu; ar jaučiamas skausmas, koks dusulio stiprumas, pobūdis ir pan.* Psichogeninis dusulys paprastai apibūdinamas visada tais pačiais nekintančiais žodžiais, kas nebūdinga organiniams sutrikimams. Galimi atipiniai psichogeninės dispnejos apibūdinimai, pvz.: „gumulas gerklėje“, „kaip gyvatė apsvijusi kaklą“ ir pan.
2. *Ar koks nors garsas – duslus, šaižus – yra girdimas kvėpavimo sutrikimo metu? Ar aplinkiniai jį girdi?* Paprastai aplinkiniai negirdi jokio garso, nebent kartu pasireikštų balso stygų disfunkcija.
3. *Ar dusulys pasireiškia tuo pačiu paros metu: rytais, vakarais, kažkuriuo konkrečiu paros metu? Ar galima stebėti paros ritmą?* Psichogeninis dusulys neturi „ritmo“ – gali pasireikšti bet kada.
4. *Ar dusulys pasireiškia jums miegant? Ar pabundate naktį dėl dusulio?* Psichogeninis dusulys „neprikelia“ miegančių pacientų. Klausimas: „Ar būna simptomai naktį?“ nėra tikslus, nes psichogeninis dusulys galimas ir nakties metu, bet tik tada, kai pacientas dar nemiega.
5. *Kokia buvo dusulio pradžia? Ar jis prasidėjo po kvėpavimo takų infekcijos ar po kokio kito konkretaus įvykio?* Dažnai psichogeninis dusulys pasireiškia po įprastinio peršalimo ar bronchito. Pacientui pasveikus, kvėpavimo sunkumai pasilieka jau be aiškios priežasties. Kitos priežastys – psichiką traumuojantys įvykiai (netektis, skyrybos ir pan.).
6. *Kas dažniausia išprovokuoja dusulį? Ar galima susieti kvėpavimo problemas su konkrečia situacija?* Fizinis krūvis gali sustiprinti tiek psichogeninį dusulį, tiek organinį, tačiau psichosocialinis stresas arba jokio trigerio nebuvimas rodo psichogeninę dispnejos priežastį.
7. *Ar simptomai pasireiškia esant ramybės būklės, ilsintis? Ar būna dusulio simptomai žiūrint įdomų filmą, įsitrau-*

kus į mėgstamą veiklą? Psichogeninis dusulys dažniau pasireiškia ramybės, neveiklumo metu ir jo simptomų nebūna sukoncentravus dėmesį į mėgstamą veiklą.

8. *Ar galite sportuoti? Ar fizinių pratimų metu būna kvėpavimo trukdžių?* Fizinis aktyvumas labai retais atvejais sustiprina psichogeninio dusulio simptomus, tačiau gali būti, kad pacientas atsisako atlikti fizinius pratimus, baimindamasis, kad jų metu „gali pritrūkti oro“.
 9. *Kiek laiko trunka dusulio epizodai? Kiek minimaliai, maksimaliai, vidutiniškai sekundžių, minučių, valandų tęsiasi kvėpavimo sunkumai? Kaip pavyksta juos sustabdyti, kaip greitai galite grįžti į normalią būseną?* Psichogeninio dusulio epizodų trukmė labai įvairuoja. Tarkime, astmos simptomai praeina per 10–20 min., o psichogeninio dusulio priepuolis gali baigtis jau po keleto minučių.
 10. *Ar tuo metu, kai jaučiate kvėpavimo nepakankamumą, galite kalbėti?* Esant organinei dispnejai, kalba sutrinka, pacientui reikalingos pauzės, kad jis galėtų įkvėpti; psichogeninis dusulys netrukdo kalbėti, pacientų tartis ir balsas nepakinta.
 11. *Kas dėl jūsų simptomų kenčia, nerimauja labiau – jūs ar jūsų artimieji?* Paprastai esant psichogeniniam dusuliui paciento kančia yra mažesnė nei jo artimųjų. Kartais aplinkinius paciento simptomai gali net erzinti, sukelti pyktį.
 12. *Kokioje kūno vietoje jūs jaučiate sunkumą kvėpuojant?* Paprašykite paciento kuo tiksliau pirštu parodyti vietą, kurioje jaučiamas diskomfortas dusulio metu. Esant psichogeniniam dusuliui, pacientai rodo ties gerkle, o somatinių ligų atveju žemiau – ties krūtinės ląsta.
 13. *Ar jus kada nors vargino nerviniai tikai, pvz., nevalingi akių vokų trūkčiojimai, mirksėjimas, kosčiojimas ir pan.?* Teigiamas atsakymas padidina tikimybę, kad dusulys psichogeninės kilmės.
 14. *Ar kada nors anksčiau vartojote vaistus kvėpavimo sutrikimams gydyti? Koks buvo jų poveikis? Ar jie sumažino simptomus? Kiek?* Jokie vaistai, skirti gydyti organiniam dusuliui, nepadedą sumažinti psichogeninio dusulio; galimas tik menkas trumpalaikis placebo efektas.
- Kaip papildoma priemonė gali būti naudojami nerimo ir depresijos klausimynai įvertinti nuotaikos sutrikimų tikimybę [14].
- T. R. Sahasrabudhe išskiria penkis apibendrintus kriterijus, kurie skiria psichogeninį dusulį nuo organinio:
1. Simptomų nebuvimas miego metu.
 2. Psichiką traumuojantys įvykiai ar situacija.
 3. Tipinių aplinkos trigerių nebuvimas.
 4. Simptomai dažniau pasireiškia ilsintis.
 5. Dusulio metu diagnostinių tyrimų rezultatai normalūs [3].
- Yra autorių, siūlančių trumpinti diagnostinius tyrimus. Jų nuomone, jei pacientas skundžiasi lėtine dispneja, bet nėra periodiškų pastangų įkvėpti giliau, kad prisipildytų plaučiai, ir įprastiniai tyrimai nerodo organinės priežasties, vadinasi, tai nerimo dispneja ir tolesnės brangios diagnostinės procedūros neturėtų būti atliekamos (Weiner D.; Weiner P.; Beckerman M., 2014) [15].

PAGALBA PACIENTAMS, PATIRIANTIEMS PSICHOGENINĮ DUSULĮ

Įtarus, jog kvėpavimo sutrikimų priežastis yra psichogeninė, arba matant, kad psichogeninės priežastys sustiprina somatinės ligos simptomus, pacientą būtina siųsti psichiatro ar psichologo konsultacijos. Šie specialistai gali patikslinti psichikos ir elgesio sutrikimą naudodami psichodiagnostinius metodus ir parinkti adekvačią farmakoterapiją ir (ar) psichoterapiją.

Tyrimai rodo, jog efektyviausi yra kognityvinės elgesio terapijos (KET) metodai [10]. Ši terapija paremta teorija, kuri akcentuoja glaudų ryšį tarp asmens aplinkos, minčių, fizinių reakcijų, nuotaikos ir elgesio. Keičiant vieną iš šių penkių komponentų, automatiškai keičiasi kiti, pvz.: keičiant mintis, galima pakeisti ir fizines reakcijas. Todėl pirmiausia siekiama pacientą informuoti: jam suprantama kalba išaiškinti, kas vyksta jo organizme, kad jis adekvačiau suvoktų galimą pavojų (nekatastrofižuotų) ir savo galimybes tą pavojų įveikti. Tai vadinama **kognityviąja pertvarka** – vienas iš efektyviausių būdų gydant panikos sutrikimus.

Kita priemonė – **relaksacija**: fizinių ir psichinių atsipalaidavimą akcentuojantys metodai. Jų pacientas gali išmokti ir taikyti pats namuose. Dažniausiai taikomi 4 rūšių pratimai. Progresyvus raumenų atpalaidavimas – tai metodas, kai pagrindinės raumenų grupės pakaitomis įtempiamos ir atpalaiduojamos (įtempinama 5 sekundes ir atpalaiduojama 10 sekundžių). Atsipalaidavus fiziškai sumažėja nerimas. Itin tinkami metodai psichogeniniam dusuliui kontroliuoti – valdomo kvėpavimo pratimai. Pacientą siekiama išmokyti bent keturias minutes reguliuoti savo kvėpavimą, nes maždaug tiek laiko reikia deguonies ir anglies dvideginio pusiausvyrai grąžinti. Dar vienas būdas, mažinantis nerimą ir padedantis atsipalaiduoti, – vaizdinių kūrimo metodai: įsivaizdavimas malonių, ramių vaizdinių. Vaizduotė tuo labiau padeda atsipalaiduoti, kuo daugiau pojūčių įtraukiama į kuriamą vaizdinį. Dėmesio atitraukimas veiksmingas tuo, kad nukreipia dėmesį nuo nerimą palaikančių minčių ir fizinių pojūčių. Svarbu bent kelias minutes išlaikyti atitrauktą dėmesį ir tikėtis, kad nerimas sumažės.

Paprastai išbandoma visų rūšių relaksacija ir pasirenkama ta, kuri veiksmingiausia konkrečiam pacientui.

APIBENDRINIMAS

Psichogeninis dusulys (kvėpavimo funkcijų sutrikimai, sąlygoti psichinių priežasčių) dažnai nediagnozuojamas, nes pacientų nurodomi simptomai labai panašūs į organinio dusulio simptomus ir nėra vienos standartizuotos metodikos, kuri padėtų atlikti tikslią diagnostiką. Psichogeninė dispnėja dažniausiai pasitaiko nuotaikos sutrikimų bei neurozinių, stresinių ir somatoforminių

sutrikimų atvejais. Pulmonologinių ir kardiologinių ligų sukeltą dusulį gali sustiprinti psichogeninis komponentas. Diagnozuoti psichogeninį dusulį padeda kruopščiai surinkta paciento istorija. Įtarus, jog kvėpavimo sutrikimų priežastis yra psichogeninė, arba matant, kad psichogeninės priežastys sustiprina somatinės ligos simptomus, pacientą būtina siųsti psichiatro ar psichologo konsultacijos. Šie specialistai naudodami psichodiagnostinius metodus gali patikslinti diagnozę ir parinkti adekvačią farmakoterapiją ir (ar) psichoterapiją.

PSYCHOGENIC DYSPNEA

ILONA LAUKIENĖ

DEPARTMENT OF PSYCHIATRY LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: psychogenic breathlessness, dyspnea, mood disorders, anxiety.

Summary. Psychogenic dyspnea – breathing dysfunction caused by mental reasons. This dysfunction often is undiagnosed, because patients' outlined symptoms are very similar to symptoms of organic dyspnea. Also, there is not a single standardized method that would help to make an accurate diagnosis. The article discusses the causes of psychogenic dyspnea, its diagnostic aspects and patient care methods.

LITERATŪRA

- Niggemann B. How to Diagnose Psychogenic and Functional Breathing Disorders in Children and Adolescents. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010, 21: 895–899.
- Valius L. Lėtinis dusulys šeimos gydytojo praktikoje. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas. 2008, XII (9).
- Sahasrabudhe TR. Psychogenic Dyspnea. *Med J DY Patil Univ [serial online]* 2013 [cited 2015 Jul 28];6:14-8. Available from: <http://www.mjdrdyu.org/text.asp?2013/6/1/14/108627>.
- Von Leupoldt A, Dahme B. Psychological Aspects in the Perception of Dyspnea in Obstructive Pulmonary Diseases. *Respiratory Medicine.* 04/2007, 101(3):411-22.
- Cottraux JA. Clinical Trap: Acute and Chronic Ppsychogenic Dyspnea. *Rev Prat.* 2009, 59: 615-618.
- Tarptautinės statistinės ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtas pataisytas ir papildytas leidimas „Sisteminis ligų sąrašas (Australijos modifikacija, TLK-10-AM)“, 2011. <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp>
- Jacobsen LN, Lassen IS, Friis P, Videbech P, Licht RW. Bodily symptoms in moderate and severe depression. *Nord J Psychiatry.* 2006, 60:294-298.
- Simon GE, VonKorff M, Piccinelli M, Fullerto C, Ormel J. An International Study of the Relation between Somatic Symptoms and Depression. *N Engl J Med.* 1999, 341:1329-1335.
- Kaufman KR, Endres JK, Kaufman ND. Psychogenic Dyspnea and Therapeutic Chest Radiograph. *Death Stud.* 2007, 31(4):373-81.
- Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, Kradin RL. Panic Anxiety, Dyspnea, and Respiratory Disease. Theoretical and Clinical Considerations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996, 154: 6-17. http://www.researchgate.net/profile/Jordan_Smoller/publication/14520461_Panic_anxiety_dyspnea_and_respiratory_disease_Theoretical_and_clinical_considerations/links/02bfe50dd3513b94a2000000.pdf
- Lavietes MH, Matta J, Tiersky LA, Natelson BH, Bielory L, Cherniack NS. The Perception of Dyspnea in Patients with Mild Asthma. *Chest.* 2001, 120:409-415.
- Kunik ME, Roundy K, Veazey C, Soucek J, Richardson P, Wray NP, Stanley MA. Surprisingly High Prevalence of Anxiety and Depression in Chronic Breathing. *Disorders Chest.* 2005, 127(4):1205-1211.
- Albuquerque SC, Eduardo R, Carvalho ER, Lopes RS, Marques HS, Mace`do DS, Pereira ED, Hyphantis TN, Carvalho AF. Ego defense mechanisms in COPD: impact on health-related quality of life and dyspnoea severity. *Qual Life Res.* 2011, 20:1401–1410.
- Han JN, Zhu YJ, Li SW, Luo DM, Hu Z, Van Diest I, De Peuter S, Van de Woestijne KP, Van den Bergh O. Medically unexplained dyspnea: psychophysiological characteristics and role of breathing therapy. *Chin Med J.* 2004, 117(1):6-13.
- Weiner D, Weiner P, Beckerman M. Anxiety dyspnea, Harefuah . 2014, 153 (3-4): 147-50, 240.

Idiopatinių intersticinių pneumonijų naujovės

Greta Musteikienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: intersticinės plaučių ligos, idiopatinė intersticinė pneumonija, idiopatinė plaučių fibrozė.

Santrauka. Idiopatinės intersticinės pneumonijos – nežinomų priežasčių sukeltos ligos, priklausančios intersticinių plaučių ligų grupei. Šiomis ligomis sergantys pacientai į gydytoją dažniausiai kreipiasi dėl dusulio ar sauso kosulio. Diagnozė kartais nustatoma remiantis didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos duomenimis, bet dažniausiai tiksliai diagnozei patvirtinti reikalinga chirurginė plaučių audinio biopsija. Klinikinėje praktikoje idiopatinės intersticinės pneumonijos diagnostika yra sudėtinga, rekomenduojama, kad diagnozė būtų nustatyta bendru pulmonologo, radiologo ir patologo sprendimu, įvertinus atliktų tyrimų duomenis. Siekiant palengvinti šių ligų diagnozavimo ir gydymo sampratą išleista mokomoji knyga „Idiopatinės intersticinės pneumonijos“.

Intersticinės plaučių ligos – gana paslaptinga ligų grupė, apimanti daugiau kaip du šimtus nevėžinių, neinfekcinių, ūminių ar lėtinių ligų, pažeidžiančių intersticinį plaučių audinį. Šios ligos retos, sudaro apie 15 proc. visų plaučių ligų. Sergamumas vyrų – 80,9 iš 100 tūkst., moterų – 67,2 iš 100 tūkst. Dalis jų sunkios, greitai progresuojančios, reikalingos specifinio gydymo, todėl jas būtina kuo skubiau diagnozuoti.

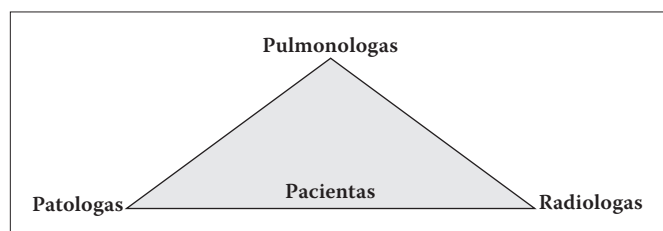
Dažniausiai nustatomos intersticinių plaučių ligų priežastys yra aplinkos veiksniai (ypač organinės ir neorganinės kilmės dulkės), apšvita, vaistai, jos gali išsivystyti ir sergant daugeliu sisteminių jungiamojo audinio ligų. Šiuo metu skiriamos šios intersticinių plaučių ligų grupės: sukeltos sisteminių jungiamojo audinio ligų; jatrogeninės; profesinės; imuninės; idiopatinės intersticinės pneumonijos; kitos.

Intersticinėms plaučių ligoms priskiriama ir nedidelė, heterogeniška, nežinomų priežasčių sukelta intersticinių

plaučių ligų grupė – idiopatinės intersticinės pneumonijos. Sergant idiopatinėmis intersticinėmis pneumonijomis, iki šiol nežinomas veiksnys sukelia plaučių parenchimos uždegimą, o vėliau ir fibrozę. Remiantis 2013 metų klasifikacija skiriamos 6 pagrindinės (idiopatinė plaučių fibrozė; idiopatinė nespecifinė intersticinė pneumonija; respiracinis bronchiolitas su intersticine plaučių liga; deskvamacinė intersticinė pneumonija; kriptogeninė organizuojamoji pneumonija; ūminė intersticinė pneumonija) ir 2 retos (idiopatinė limfoidinė intersticinė pneumonija; idiopatinė pleuroparenchiminė fibroelastozė) idiopatinės intersticinės pneumonijos. Dažniausia jų – idiopatinė plaučių fibrozė, sudaranti daugiau kaip pusę iš visų šių ligų atvejų. Remiantis įvairiais šaltiniais, Europos Sąjungoje yra apie 80–100 tūkst. pacientų, sergančių idiopatine plaučių fibroze. Sergamumas kitomis idiopatinėmis intersticinėmis pneumonijomis nėra tiksliai žinomas.

Dažniausiai sergantieji intersticinėmis plaučių ligomis į gydytoją pulmonologą kreipiasi nustačius difuzinių pokyčių krūtinės ląstos rentgenogramoje; atsiradus ir nuolat stiprėjant dusuliui, sausam kosuliui; kai sergant sistetine jungiamojo audinio liga išryškėja plaučių pažeidimo simptomai; įtarus profesinę ligą.

Tiriant pacientus dažniausiai nustatomas dujų difuzijos ir restrikcinio tipo ventiliacinės plaučių funkcijos



sutrikimas. Jeigu atsiranda kvėpavimo nepakankamumas, jis būna hipokseminis hipokapninis. Periferinio kraujo tyrimų rezultatai dažniausiai nespecifiniai, tačiau, įtariant sisteminės jungiamojo audinio ligos sukeltą plaučių pažeidimą, tiriami sisteminė ligų žymenys. Bronchoalveolinio lavažo tyrimas nėra labai naudingas intersticinių plaučių ligų diagnostikai, tačiau gali suteikti papildomos informacijos, kai jo rezultatai derinami su kitų tyrimų duomenimis.

Krūtinės ląstos rentgenograma – tik atrankinis tyrimo metodas. Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija yra radiologinės intersticinių plaučių ligų diagnostikos aukso standartas. Šio tyrimo jautrumas diagnozuojant jas yra 95 proc. o specifiškumas – beveik 100 proc. Remiantis šio tyrimo vaizdais, galima parinkti ir plaučių audinio biopsijos vietą, jei ji yra reikalinga.

Jei po visų atliktų klinikinių, laboratorinių ir radiologinių tyrimų intersticinės plaučių ligos diagnozė nepaiškėja, reikia atlikti plaučių audinio biopsiją. Mažiausiai invazinė yra transbronchinė biopsija, tačiau ji tinkama tik tuo atveju, jei histologiškai ištirti bei diagnozei nustatyti pakanka nedidelio plaučių audinio fragmento (pvz., diagnozuojant sarkoidozę, eozinofilinę pneumoniją), ir beveik jokių atvejų netinka, kai įtariama idiopatinė intersticinė pneumonija. Dažnai intersticinių plaučių ligų požymiai nesitelkia vienoje vietoje, o randami išsibarstę plaučių audinyje, todėl histologinei diagnostikai naudojami chirurginiai metodai (vaizdo torakoskopinė arba atviroji plaučių audinio biopsija, imama torakotomijos metu), kurių metu gaunamas didesnis medžiagos kiekis histologiniam tyrimui.

Pagrindiniai histologiniai požymiai, sergant intersticinėmis plaučių ligomis, yra fibroblastų proliferacija ir kolageno depozicija, tačiau galimų histologinių požymių yra mažiau nei pačių ligų. Kai kurie požymiai yra patognominiai ir būdingi tik tam tikrai ligai, tačiau daugiau tokių, kurie gali būti randami esant įvairioms intersticinėms plaučių ligoms. Reikalinga paminėti, kad histologinis tyrimas mažai naudingas, jei intersticinė liga paskutinės stadijos ir yra ryški fibrozė (bus rasti tik nespecifiniai pokyčiai) arba po gydymo, nes patys vartojami vaistai gali sukelti plaučių pažeidimą.

Intersticinės plaučių ligos negali būti diagnozuojamos remiantis vien tik biopsija. Diagnozuojant šias ligas, būtinas pulmonologo, radiologo ir patologo bendradarbiavimas. Pulmonologas gali nurodyti, kad yra intersticinės plaučių ligos požymių, kurie leistų galvoti apie tam tikros diagnozės tikimybę. Radiologas gali susiaurinti tikimybę atsižvelgdamas į didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos duomenis. Kadangi histologiniai pokyčiai yra santykinai mažo specifiškumo, patologas turi turėti klinikinės informacijos ir radiologinių tyrimų duomenis. Įvertinę visus turimus duomenis, šie specialistai turėtų priėti prie bendros išvados.

Dauguma intersticinių plaučių ligų gydomos citostatikais ir gliukokortikoidais. Pacientams taip pat rekomenduojama reabilitacija, kuri gerintų plaučių funkciją, esant kvėpavimo nepakankamumui – gydymas deguonimi, kai kuriems – nuolatinė ambulatorinė neinvazinė arba net invazinė plaučių ventiliacija. Plaučių pažeidimui progresuojant, sprendžiama, ar reikalinga plaučių transplantacija.

Ligoniai, sergantys idiopatinėmis intersticinėmis pneumonijomis, turėtų būti gydomi universitetų ligoninėse. Empirinis gydymas neturėtų būti skiriamas, jei nėra tikslios diagnozės, nes vaistai (gliukokortikoidai, imunosupresiniai) sukelia daug šalutinių reiškinių ir gali būti neveiksmingi gydant kai kurias intersticines plaučių ligas. Pavyzdžiui, idiopatinė plaučių fibrozė laikoma atsparia gydymui standartiniais vaistais. Šiai ligai gydyti gali būti skiriami specifiniai vaistai (pirfenidonas, nintedanibas).

Jau praėjo dvidešimt metų nuo tada, kai Lietuvoje buvo išleistas atskiras leidinys gydytojams praktikams, kuriame išsamiai aprašytos intersticinės plaučių ligos, o atskiros knygos apie idiopatinės intersticines pneumonijas išleista nebuvo iki šiol. Pastaruoju metu šioje srityje atsirado nemažų diagnostikos ir gydymo pokyčių. Dėl šių priežasčių LSMU MA pulmonologai kartu su radiologais ir patologais išleido mokomąją knygą „Idiopatinės intersticinės pneumonijos“. Knyga parašyta norint palengvinti šių ligų diagnozavimo ir gydymo sampratą, pateiktos naujausios tarptautinės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Joje trumpai apžvelgtos ir kitos intersticinės plaučių ligos, pateikta sukauptų radiologinių ir histologinių duomenų.

Autoriai tikisi, kad leidinys bus vertingas ne tik medicinos studentams ir rezidentams, bet ir jau dirbantiems pulmonologams, radiologams, patologams, vidaus ligų, šeimos ir kitų specialybių gydytojams.

DEVELOPMENTS IN IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS

GRETA MUSTEIKIENĖ

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

Keywords: interstitial lung diseases; idiopathic interstitial pneumonias; idiopathic pulmonary fibrosis.

Summary. Idiopathic interstitial pneumonias are diseases of unknown cause and belong to the group of interstitial lung diseases. Patients suffering from these diseases usually complain of dyspnoea or dry cough. The diagnosis of idiopathic interstitial pneumonia is sometimes based on high-resolution computed tomography, but generally it requires a surgical lung biopsy. In clinical practice, diagnosis of these diseases is difficult, and it is recommended that the diagnosis is made by a common decision of pulmonologist, radiologist and pathologist. In order to facilitate the diagnosis and treatment of these diseases, the teaching book "Idiopathic interstitial pneumonias" was published.

Genetiškai modifikuoti organizmai ir sintetinė biologija

Danielius Serapinas

Mykolo Romerio universitetas

Reikšminiai žodžiai: genetiškai modifikuoti organizmai, sveikata, reglamentavimas.

Santrauka. Genų inžinerija ir genetiškai modifikuoti organizmai (GMO) – gan seni reiškiniai, bet vis dar labai priešaringai vertinami. Tai, kad pasaulis neapsisprendęs ir neturi bendros nuomonės dėl GMO, geriausiai atspindi Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) ir Europos Sąjungos (ES) pozicijos: jos įgyvendina visiškai skirtingą GMO politiką ir teisinį reguliavimą. JAV akcentuoja teigiamus biotechnologijų pažangos aspektus ir vykdo švelnią GMO politiką, o ES pabrėžia GMO plėtros keliamą riziką ir įgyvendina labai griežtą reguliavimą GMO atžvilgiu.

ĮVADAS

Genų inžinerija – tai kito organizmo genų įkėlimas į organizmą, tokie organizmai yra transgeniniai su svetimais genais. Taip sukuriami kita rūšis: pavyzdžiui, į augalą įkėlus tam tikrų genų jis tampa atsparus kenkėjams, nes svetimas genas ląstelėje toliau veikia taip pat kaip ir pirminėje. Didelė problema ta, kad mokslininkai nežino, kurioje DNR grandinės vietoje genas įsiterps, kaip tokia genų modifikacija atsilieps genų pleotropijai. Genų pleotropija – tai toks reiškinys, kai įkeltas genas lemia daugiau nei vieną požymį. Dėl to gali kilti genų mutacijos, gali pakisti viso organizmo veikimas. 1973 m. pirmieji genetiškai modifikuoti organizmai buvo bakterijos, o 1978 m. jomis naudojantis pradėtas gaminti insulinas – taip prasidėjo GMO populiarėjimas.

Pagrindinė priežastis, kodėl reikalingi genetiškai modifikuoti organizmai, – nuolat didėjantis žmonių skaičius pasaulyje. Jiems reikia maisto, aprangos. Taikant genų modifikavimą viską galima gauti greičiau ir daugiau. JAV buvo pirmoji šalis, kurioje pradėti vartoti modifikuoti organizmai, pirmiausia – augalai maisto gamybai, ir iki šiol čia jie be baimės plačiausiai vartojami. JAV tokios produkcijos yra daugiausia. Labai išplėtotas ūkininkavimas, vadinamas „Feedlot“. Tokiuose ūkiuose auginamos milžiniškos bandos (net 100 tūkst. galvijų) gyvulių, jie šeriami genetiškai modifikuotais augalais ir pjaunami po penkių mėnesių. Gyvuliams duodama cheminių preparatų, kad pavyktų išvengti įvairiausių ligų, kurias gali sukelti nuolatinis stresas (patiriamas dėl gyvenimo perpildytuose garduose) ir nenatūralus pašaras. Tokia masinė gyvulininkystė duoda daug produkcijos, bet ji nėra natūrali. Parduotuvėse ši produkcija pigesnė, nes lengviau ir greičiau užauginta. Kadangi tyrimais iki šiol nenustatyta, kad genetiškai modifikuota mėsa sukelia neigiamas pasekmes žmogaus organizmui, ji populiarė ir rinkoje atsiranda vis daugiau.

Auginti genetiškai modifikuotas daržoves ir vaisius yra lengviau. Išvestos braškės ir pomidorai atsparūs šalčiui. Tokį rezultatą mokslininkai gavo įleidę į juos arktinių žuvų genus. Taip buvo sukurtos ir bulvės, kurios pačios pradeda reikalauti vandens imdamos švytėti tamsoje.

Jei genetiškai modifikuojant galima padaryti tokius keistus pokyčius, natūraliai kyla klausimas, ar tokį maistą saugu valgyti? Juk žmonės įpratę girdėti, jog tik natūralus maistas yra sveikas. Genetiškai modifikuotas maistas tikrinamas laboratorijose: vertinama, ar jis geresnis ar atitinka natūralaus maisto kokybę, ar nėra toksiškas, nesukelia alergijos žmonėms. Žmogus net gali tapti atsparus antibiotikams. Jei paaiškėja, kad genetiškai modifikuotas produktas kenksmingesnis už natūralų, jis nėra platinamas. Tyrimais dar neįrodyta, kad GMO kenkia žmogaus sveikatai. Genetiškai modifikuojant, augalus galima net patobulinti: papildyti vitaminų, sumažinti alergenų, pvz., žemės riešutuose. Mokslininkai spėjo išsiaiškinti tik tiek, kad kelerius metus vartojant genetiškai modifikuotus kukurūzus pakinta žarnyno gleivinė. Taigi skeptikai gali sakyti, kad GMO ateityje gali sukelti rimtų sveikatos problemų, už kurias atsakingų nebus, o jeigu kiltų sunkių organizmo komplikacijų, mutacijų ar dar kas nors, deja, neturima net gelbėjimosi ar gydymo plano.

Kuo toliau, tuo daugiau atliekama tyrimų išsiaiškinti GMO poveikį sveikatai. Tyrimai su gyvūnais rodo, kad kurį laiką kukurūzais šertų žiurkių ląstelėse, kepenyse ir inkstuose atsirado pokyčių. Pelių, gavusių genetiškai modifikuotų bulvių, organizme pastebėtas per didelis ląstelių augimas apatinėse plonosios žarnos dalyse. Pokyčių nustatyta ir pelių palikuonims: pirmoje vadoje gimė liliputai ir dalis vados greitai išmirė, antroje vadoje aptiktas masinis nevaisingumas. Dr. Arpad Pusztai atliko šiek tiek kitokį tyrimą su žiurkėmis, bulvėmis ir baltymu lektinu. Eksperimentu siekta išsiaiškinti, ar baltymas, vadinamas lektinu, žalingas laboratorinėms žiurkėms. Tuo metu lektinu buvo tiriama, kaip padidinti pasėlių atsparumą kenkėjams.

Žiurkės suskirstytos į trys grupes: vienos maitintos genetiškai modifikuoti bulvėmis, kitos genetiškai nemodifikuotomis, bet prileistomis lektino, o kontrolinė grupė – paprastomis bulvėmis. Nustatyta, kad genetiškai modifikuotas bulves ėdusių pelių kepenys ir smegenys sumažėjo, blužnis padidėjo, imuninė sistema nusilpo. Kontrolinėje grupėje, aišku, pokyčių nebuvo, kaip ir bulvių su lektinu grupėje.

Daug genų modifikavimo bandymų atliekama su gyvūnais. Pietų Korėjoje buvo pristatytas pirmasis pasaulyje genetiškai modifikuotas šuo, jo išskirtinis bruožas – švytėjimas. Į DNR grandinę buvo įterptas fluorescencinis genas iš jūrų aktinijos. Kompanija „Lifestyle pets“ skelbia, kad modifikuodama genus išvedė kačių ir šunų veisles, kurie nekelia alergijos žmonėms, nes tiesiog negamina alergenų. Tai rodo, kad modifikuojant genus galima palengvinti žmonių gyvenimą.

Kai kurios genetiškai modifikuotų augalų rūšys sumažins dirbamų laukų biologinę įvairovę ir net paskatins tam tikrų rūšių išnykimą. Kaip pavyzdys pateikti herbicidai jiems atsparių augalų atveju. Šie augalai purškiami tol, kol sunaikinamos visos piktžolės. Tai gali turėti įtakos vabzdžių arba kitos laukinės faunos sumažėjimui.

Genų modifikavimas buvo pradėtas kilniais tikslais (badi, paveldimoms ligoms pašalinti), bet dabar pastebėta, kad siekiama ir kitų tikslų: pavyzdžiui, klonuoti vaikus, turinčius gerų savybių, ar kurti augalus su steriliomis sėklomis, kad ūkininkai kasmet pirktų naujas brangias sėklas. Dar viena problema, kad ne visa produkcija su GMO yra ženklinama, ir žmogus ne visada žino, ką perka ir vartoja, taip ribojama pasirinkimo laisvė.

Žmonės, kurie nori išvengti genetiškai modifikuoto maisto, turėtų pirkti ekologišką. Ekologiniuose ūkiuose griežtai uždrausta naudotis GMO. Patartina vengti maisto iš JAV, Argentinos ir Kanados, nes ten pagaminama 95 proc. visos genetiškai modifikuotos produkcijos, geriau pirkti neapdorotą maistą. Lietuvoje GMO trumpinys gan naujas, bet jau turi neigiamą atspalvį. Buvo daug ginčų, reikia to Lietuvai ar ne, kol kas laimi neigiama nuomonė ir Lietuvoje nelinkstama veisti genetiškai modifikuotų augalų. Žmonės nenori pripažinti naujovės, nes nepakanka duomenų, ar toks maistas yra saugus.

GMO REGULIAVIMAS EUROPOS SĄJUNGOJE

Praėjus nedaug laiko nuo genetiškai modifikuotų produktų išleidimo į rinką ir jų panaudojimo komerciniams tikslams 20 a. 9 dešimtmečio pabaigoje, ES pradėjo aktyvų pasipriešinimą prieš genetinių technologijų naudojimą žemės ūkyje, jų ribojimą. Nuo 10 dešimtmečio pradžios reguliavimo mechanizmų įsteigimo ir jų plėtros klausimas ES valdžios organuose tapo vienu pagrindinių ginčo objektų. Nepaisant to, ES per trumpą laiką tapo viena pagrindinių veikėjų, reguliuojančių įvairius genetinių technologijų aspektus, jų plėtrą ir augimą.

Europos Sąjungoje komerciniu būdu auginama viena genetiškai modifikuotų kukurūzų rūšis – „MON 810“. Ši kultūra buvo genetiškai modifikuota norint apsaugoti nuo žalingo kenkėjo – kukurūzinio ugniuko. Ją auginti leista 1998 m. 2012 m. kukurūzai „MON 810“ daugiausia buvo auginami Ispanijoje (116 306 hektarai), Portugalijoje (9

278 hektarai), Čekijoje (3 052 hektarai), Rumunijoje (217 hektarų) ir Slovakijoje (189 hektarai). Tai sudaro 1,35 proc. viso ES auginamų kukurūzų ploto (9,5 mln. hektarų) ir 0,23 proc. pasaulyje auginamų genetiškai modifikuotų kukurūzų ploto (55,1 mln. hektarų). Šiuo metu maistui ir pašarams leidžiamų 49 GMO sąrašą sudaro 27 kukurūzų, 8 medvilnės, 7 sojos pupelių, 3 aliejinių rapsų, 1 cukrinių runkelių, 1 bulvių ir 3 mikroorganizmų rūšys.

Nuo 1990 m. ES pradėta kurti išsami GMO teisinė bazė, kuri nuolat tobulinama ir ne kartą persvarstyta. Aktyvus veiklos, susijusios su genų inžinerija, reguliavimas prasidėjo priėmus Direktyvą 90/219/EEB „Dėl riboto genetiškai modifikuotų mikroorganizmų naudojimo“, kuria buvo siekiama apsaugoti žmonių sveikatą ir aplinką, nustatyti bendras GMO riboto naudojimo priemones, ir Direktyvą 90/220/EEB „Dėl genetiškai modifikuotų organizmų apgalvoto išleidimo į aplinką“, kuri apėmė eksperimentinį GMO išleidimą ir išleidimą į rinką.

SINTETINĖ BIOLOGIJA

Pasigirsta vis daugiau nuomonių, kad genų inžinerija yra pasenusi, o genų inžinerijos metodai primityvūs. Šiandien mokslininkai ne tik tyrinėja genomus ir manipuliuoja genais, bet kuria visiškai naują gyvybę. Sintetinė biologija, anksčiau laikyta viena iš Žmogaus genomo projekto atšakų, dabar pripažįstama kaip sparčiai kintanti biotechnologijų sritis. Sintetinė biologija kartais dar vadinama genų inžinerijos radikalia forma. Dėl genų inžinerijos pasaulis dar neturi vienos nuomonės, vyksta diskusijos ir net tarptautiniai ginčai. Tuo tarpu sintetinė biologija sukuria potencialias galimybes sukonstruoti daug galingesnius ir kartu daug problemiškesnius organizmus „nuo nulio“.

Sintetinės biologijos samprata

2009 m. Karališkoji inžinerijos akademija pasiūlė tokį sintetinės biologijos apibrėžimą: „Sintetinė biologija siekia sukonstruoti ir sukurti biologinius organus, naujus įrankius ir sistemas, taip pat pakeisti ar patobulinti jau egzistuojančias biologines sistemas. Europos Komisija sintetinę biologiją apibrėžia kaip kompleksines biologines ar biologiškai pagrįstas sistemas, skirtas atlikti funkcijoms, neegzistuojančioms gamtoje. Ši inžinerinė technika gali būti taikoma visoms biologinės struktūros hierarchijoms. Iš esmės, sintetinė biologija leis žmogui kurti racionalias ir sistemingas biologines sistemas“.

Pagrindinės mokslinės ir technologinės raidos kryptys

Sintetinė biologija – dar per jauna ir dinamiška disciplina, kad būtų galima ją skirstyti į įvairias dalis. Keturios pagrindinės toliau aptartos kryptys nėra skirtos globaliam suskirstymui, bet labiau pagalbinės priemonės, kurios pačiai mokslo šakai besiplečiant ir tobulėjant tikrai neatlaikys laiko egzaminu.

Pirmoji kryptis – pažangioji genetinė inžinerija. Ji naudoja gerai žinomus, per laiką tik stiprėjančius įrankius, kurie pradėti tobulinti jau nuo rekombinantinės DNR eros 1970 metais. Juos nuolat papildė gilėjančios žinios, įgyjamos atliekant tyrimus su genomu ir jo DNR seka. Pripažintas mokslininkas Jay Kiesling, kurio komanda yra atsakinga už artimozinines rūgštis ir fernezaną gaminan-

čius organizmus, teigia, kad sėkmė priklauso nuo dviejų dalykų: laimingo atsitiktinumo ir inžinerinio mąstymo. Šioje kryptyje sukuriama produktai greičiau pasiekia komercinę rinką nei kitų krypčių.

Kita kryptis yra DNR paremtų įrenginių kūrimas. Semdamasi įkvėpimo tiesiogiai iš tokių inžinerinių disciplinų kaip elektronika, ši kryptis siekia sukurti charakterizuotus standartinius katalogus, kuriais remdamasis projektuojantysis inžinierius galėtų vykdyti visas norimas užduotis. Kaip jų kolegos tradicinėje elektronikoje, projektuotojai pasitelkdami tranzistorius, sensorius, procesorius ir kitas reikalingas dalis, kurtų norimą biologinę visumą – organizmą. Ši kryptis yra įsteigusi keletą institucijų kurios jai atstovauja: viena jų yra „Bioplytų“ fondas, arba Standartinių biologinių dalių registras, priklausantis MIT. Pagrindiniai tikslai – simplifikacija ir standartizacija: „Bioplytų“ judėjimas yra sukūręs atviro kodo koncepciją, drąsindamas inovatyvius mokslininkus pateikti atrastas biodalis į viešą registrų centrą. Drew Endy, vienas iš labiausiai žinomų „Bioplytų“ atstovų, šį judėjimą apibūdina taip: „Jei suvokiame gamtą kaip mašiną, aiškiai matome, kad ji nėra tobula, kad ją galima keisti ir tobulinti“.

Galima tik įsivaizduoti tokį sintetinės biologijos pasaulį, kuriame bet kas su gera ireda gali laisvai pasiimti iš viešo registrų centrų jam reikalingas biodalis ir sukurti prietaisą ar įrankį, kuris galėtų išspręsti sunkias problemas, pralinksinti, papuošti buitį ar tenkinti bet kokį kitą žmogiškąjį norą. Nepaisant to, „Bioplytų“ judėjimas susiduria su dideliais sunkumais. Jau įrodyta, kad sukurti biodalis daug lengviau nei jas standartizuoti ar priversti tinkami atlikti norimas funkcijas. Biologinėms inovacijoms bei biodalims tapus prieinamoms, visuomenei kyla klausimų dėl patrauklių, bet etiškai ar teisiškai neteisėtų idėjų įgyvendinimo.

Sintetinės biologijos etiniai ir teisiniai principai

Ilgą laiką diskutuojama apie sintetinės biologijos galimai keliamą riziką, jos kainą bei naudą. Neretai rekomenduojama stiprinti vidinį saugumą, apriboti mokslininkų informacijos, susijusios su tyrimais ir jų rezultatais viešinimą, sukurti mechanizmus, kurie reguliuotų informacijos, susijusios su DNR seka, apribojimus. Jei visą atsakomybę perkeltume vidiniam saugumui, automatiškai iškiltų kliūčių, susijusių su šio vidinio mechanizmo valdymu ir priežiūra.

2010 metais paskelbtame raporte pateiktos rekomendacijos, kad biotechnologijų reguliavimas, įskaitant ir sintetinę biologiją, turi būti pagrįstas „atsakingo ūkvedžio“ principu ir atsargumu paremtu požiūriu į žmonių gerovę ir aplinką. Nors šie principai panašūs į atsargumo principą, PCSBI pabrėžė, kad nenori papildyti sąvokomis literatūros, skirtos atsargumo principo nagrinėjimui. Minėti teiginiai nepapildė teisingos analizės ir vertinimo reglamentavimo, be to, visi neminimi sintetinės biologijos reguliavimo įrankiai. Kritikai šį raportą laiko beprasmiu, neskatinančiu jokių reikšmingų pokyčių reguliavimo sistemoje.

Pagrindiniai sintetinės biologijos klausimai, keliantys ginčus ir reikalingi gilesnio įvertinimo, yra šie: atsargumo principo ribų nustatymas; didėjantis poreikis susitarti tarp dviejų kardinaliai skirtingų požiūrių; principinių vertybių nebuvimas; naujas tokių analizės ir saugos priemonių kaip atsargumo principo galimos rizikos bei galimos naudos analizės peržvelgimas ir naujas įvertinimas.

IŠVADOS

1. GMO padeda sukurti daug daugiau produkcijos ir taip aprūpinti daugiau žmonių maistu bei kitais reikalingais dalykais.
2. Genetiškai modifikuotas maistas yra labai paplitęs, žmonės jį vartoja nežinodami, kas jų laukia ateityje, kokia įtaką jie daro sveikatai, nes iki šiol nėra įrodyta, kad GMO saugūs.
3. Iki šiol visos galimos neigiamos GMO vartojimo pasekmės žmogaus sveikatai nėra iširtos.
4. Sintetinė biologija – tai naujas mokslas, dar neturintis bendro apibrėžimo ir vertinimo, tai kelia etinių ir teisinių problemų dėl bioapsaugos ir biosaugumo.

GENETICALLY MODIFIED ORGANISMS AND SYNTHETIC BIOLOGY

DANIELIUS SERAPINAS
MYKOLAS ROMERIS UNIVERSITY

Keywords: genetically modified organisms, health, legislation.

Summary. Gene engineering and genetically modified organisms (GMO) was introduced to society quite long time ago but it still remains a controversial topic. The best example of the controversies that it causes is the two extremely different political and legal regulation of the two main parties – European Union and United states of America. USA has created a positive legislation system of biotechnology and GMO while the EU has much more conservative position towards biotechnology and GMO, emphasizing the possible threats within these areas.

LITERATŪRA

1. Zarrabi, M. Potential Uses for Cord Blood Mesenchymal Stem Cells. *Cell Journal*. 2014, 15(4): p. 274–277.
2. Morinaga, S. The Current Debate on Human Embryo Research and Human Dignity. *Journal of Philosophy and Ethics in Health Care and Medicine*. 2008, 3: p. 6.
3. Ostnor, L. Stem Cells, Human Embryos and Ethics– Interdisciplinary Perspectives. Springer. 2008, p. 8.
4. Artmenko, O. Inspirations from Potential: Does Human Embryo in vitro Possess Full Moral Status? Master's Thesis in Applied Ethics. Linköping university. 2010, p. 5.
5. Honnfelder, L., Sturma, D. *Jahrbuch Fur Wissenschaft Und Ethik*. Institut für Wissenschaft und Ethik. 2009, p. 320.
6. Hug, C. Therapeutic perspectives of human embryonic stem cell research versus the moral status of a human embryo – does one have to be compromised for the other? *Medicina (Kaunas)*. 2006, 42(2): p. 109.
7. Odorico, J., Pedersen, R., Zhang, S. *Human Embryonic Stem Cells*. Garland Science/BIOS Scientific Publishers. 2005, p. 300–302.
8. Monitoring Stem Cell Research. A Report of The President's Council on Bioethics. Washington, D.C., 2004, p. 77–80.
9. Lanza, R., et al., The Ethical Validity of Using Nuclear Transfer in Human Transplantation. *Journal of the American Medical Association*. 2000, 284(24): p. 3177.
10. Algimantas Paulauskas. Genetiškai modifikuoti organizmai. Vilnius: Petro ofsetas, 2004.
11. Brookes G. And Parfoot P. GM crops: the first ten years – globalsocio – economic and enviromental impact. PG Economics Ltd. UK, 2006.
12. Leonas Grinius, Daumantas Matulis, Saulius Serva, Dalius Misiūnas, Ramūnas Valiokas. Modernios biotechnologijos saugaus naudojimo ir vystymo perspektyvos Lietuvoje. 2007.
13. Bawa AS, Anilakumar KR. Genetically modified foods: safety, risks and public concerns-a review. *J Food Sci Technol*. 2013;50(6):1035-1046.
14. EFSA GMO Panel Working Group on Animal Feeding Trials. Safety and nutritional assessment of GM plants and derived food and feed: the role of animal feeding trials. *Food Chem Toxicol*. 2008;46 Suppl 1:S2-70.
15. Balsienė J.; Maskvytienė D. Helsinkio deklaracija ir jos nuostatų implementavimas į Lietuvos Respublikos teisės aktus. *Jurisprudencija*. 2008 12 (114): 44-51.
16. Grossman M. R.Traceability and Labeling of Genetically Modified Crops, Food, and Feed in the European Union. *Journal of Food Law & Policy: 1 J. FOOD L. & POLY* 43 (2005).
17. Gruodytė E.; Šalčiūtė-Pratkienė L.Š. Informuoto paciento sutikimo doktrinos samprata ir svarba sveikatos priežiūroje. *Teisės apžvalga*. 2013; 1 (10): 136-170
18. Ivaškienė T. Pažangios Terapijos Vaistinių Preparatų Reguliavimas Europos Sąjungoje. *Medicinos teorija ir praktika* 2014 ; 20 (2) :156-164.
19. Matulionytė E. Genetiškai modifikuoto maisto ženklinimo tvarka pagal Europos Bendrijos teisę. *Teisė*. 2008; 69: 68-79.

Įgimta ir įgyta angioedema

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: angioedema, įgimta, įgyta.

Santrauka. Angioedema – lokalus poodžio ar pogleivio audinių patinimas. Skiriami du pagrindiniai angioedemos tipai – įgimta ir įgyta. Įgimta angioedema priskiriama retų ligų grupei. Pagal išsivystymo priežastį kiekviena šių grupių skiriama į dar smulkesnes. Visoms ligos formoms būdingi pasikartojantys angioedemos epizodai, pasireiškiantys dažniausiai veido, liežuvio, kvėpavimo takų, virškinimo trakto poodžio ir pogleivio tinimu. Tai gyvybei pavojinga būklė, galinti sukelti kvėpavimo takų obstrukciją. Ligos gydymas ir profilaktika priklauso nuo angioedemos mechanizmo. Straipsnio tikslas – apžvelgti atskirų angioedemos formų priežastis, klinikinius požymius, diagnostikos ir gydymo galimybes.

ĮVADAS

Angioedema – lokalus poodžio ar pogleivio audinių tinimas, kurį sąlygoja poodžio, pogleivio audiniuose esančių kraujagyslių išsiplėtimas ir padidėjęs jų pralaidumas [1, 2]. Dažnai ši būklė pasireiškia kartu su dilgėlinės pobūdžio išbėrimu [2]. Tais atvejais, kai kartojasi išimtinai tik angioedemos epizodai be išbėrimo elementų ir kyla dėl komplemento komponentų kiekybinio ar kokybinio funkcijos sutrikimo, angioedema diagnozuojama kaip atskira liga [2]. Ši patologija priskiriama retų ligų grupei.

Remiantis Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos sutarimu (EAACI), skiriamos keturios įgytos ir trys įgimtos angioedemos formos (1 pav.) [2]. Apskaičiuota, kad paveldima angioedema, susijusi su C1 esterazės inhibitoriaus stoka, pasireiškia 1 iš 10000–50000 žmonių, nepriklausomai nuo rasės ir lyties [3]. Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) sukeltos angioedemos paplitimas yra 0,1–2,2 proc., o kai kurių klinikinių tyrimų duomenimis, – 2,8–6 proc. [3]. Nors nėra epidemiologinių tyrimų, skirtų įvertinti įgytos angioedemos dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos bei įgimtos angioedemos dėl XII faktoriaus (FXII) mutacijos, paplitimą, manoma, kad šios ligos pasireiškia retai [3].

Straipsnio tikslas – apžvelgti atskirų angioedemos formų priežastis, klinikinius požymius, diagnostikos ir gydymo galimybes, remiantis EAACI 2014 m. sutarimu dėl įgimtos angioedemos klasifikacijos, diagnostikos ir gydymo [2] bei Pasaulio alergologijos organizacijos (WAO) 2012 m. paveldimos angioedemos gydymo gairėmis [1].

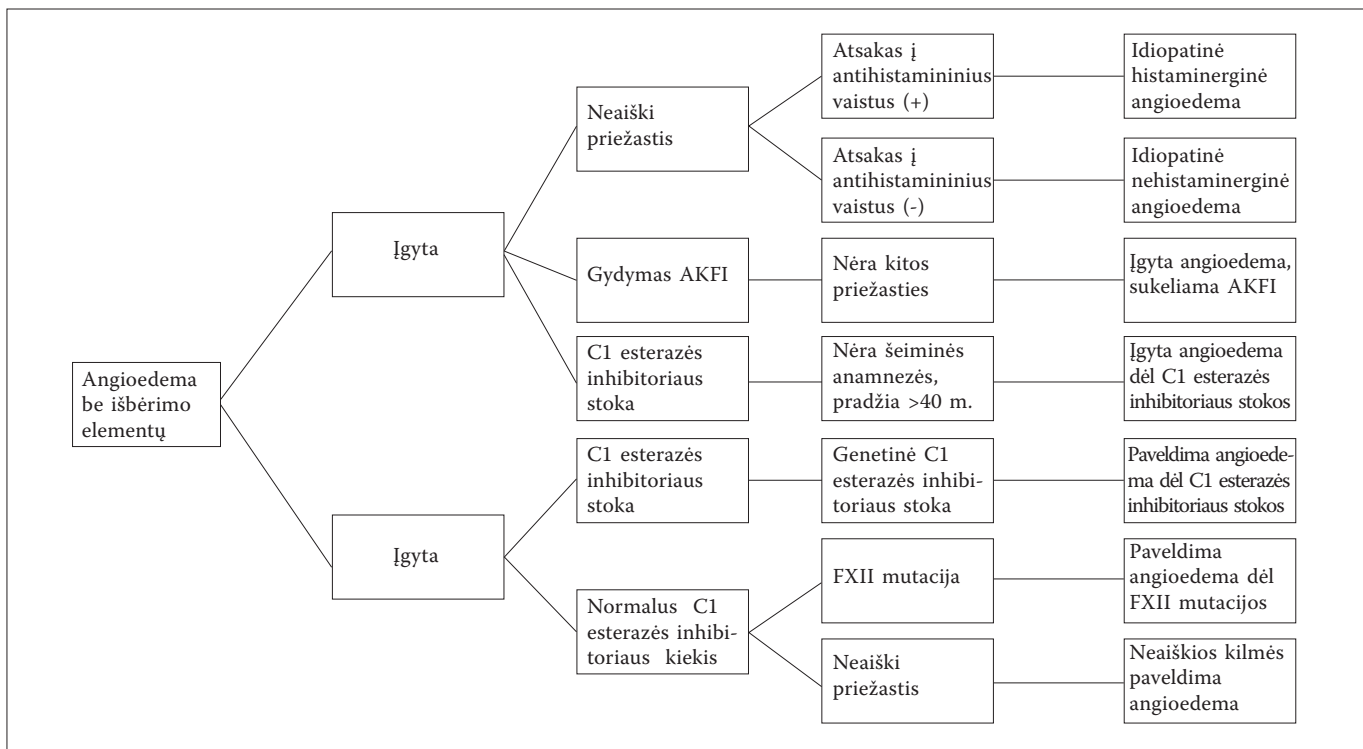
ĮGYTA ANGIOEDEMA: ETIOLOGIJA, KLINIKINIAI POŽYMIAI, DIAGNOSTIKA IR GYDYMAS

Įgyta histamino sukeliama angioedema

Šios formos angioedema vystosi greitai, maždaug per 6 valandas [2]. Dažniausiai patinimas atsiranda veido srityje; virškinimo trakto ir gerklų pažeidimas nėra dažnas [2]. Tais atvejais, kai, vartojant antihistamininius vaistus, angioedemos simptomai sumažėja, pacientui įtariama įgyta histamino sukelta angioedema. Šiai ligos formai nebūdinga šeiminė anamnezė, pacientas dažniausiai neserga kitomis ligomis, galinčiomis sukelti angioedemą.

Įtariant įgytą histamino sukeltą angioedemą, rekomenduojama pacientą tirti dėl išjautrinimo alergenams, kurie gali provokuoti angioedemos simptomus. Atliekami odos dūrio mėginiai ir (ar) specifinių imunoglobulinų (Ig) E tyrimas [2]. Jei alergijos nenustatoma, atliekami komplemento sistemos komponentų C3, C4, C1 esterazės inhibitoriaus kiekio ir funkcijos, FXII mutacijos tyrimai, pacientas tiriamas dėl autoimuninių (atliekant reumatoidinio faktoriaus kiekio, antikūnų prieš branduolį), infekcinių ligų [2]. Kai priežasties nustatyti nepavyksta, tokia angioedema laikoma idiopatine arba savaimine [2].

Įgyta histamino sukelta angioedema sėkmingai gydoma H1 ir H2 histamino receptorių blokatoriais. Paūmėjimų metu skiriami trumpi gliukokortikoidų kursai, esant anafilaksijai būdingiems simptomams – epinefrinas [2]. Antihistaminiai vaistai vartojami ir ligos profilaktikai.



1 pav. Angioedemos klasifikacija [2]

Įgyta idiopatinė angioedema

Šiai angioedemai būdinga tai, kad nėra šeiminio paveldėjimo, antihistamininiai vaistai neefektyvūs [2]. Manoma, kad vystantis šios formos angioedemai svarbų vaidmenį atlieka bradikininas [2]. Cugno ir bendr. nustatė, kad pacientų, sergančių įgyta idiopatine angioedema, veniniame kraujyje bradikinino koncentracija yra ženkliai padidėjusi, palyginti su pacientais, sergančiais įgyta histaminergine angioedema [4].

Manoma, kad idiopatinė angioedema dažniau pasireiškia vyrams, patinimas atsiranda veido srityje, būdingas ir virškinimo trakto bei kvėpavimo takų pažeidimas [2]. Simptomai trunka iki 48 val., angioedemos epizodai dažnai kartojasi [2]. Diagnozuojant ligą, svarbu atmesti kitas angioedemos priežastis: autoimunines, alergines, infekcines ligas, C1 esterazės inhibitoriaus stoką ir FXII mutaciją. Svarbus diagnostinis kriterijus yra tas, kad antihistamininiai preparatai neefektyvūs [2].

Duomenų apie efektyviausią įgytos idiopatinės angioedemos gydymą ir profilaktiką nepakanka. Dažniausiai pacientams rekomenduojama skirti traneksaminę rūgštį arba bradikinino B2 receptoriaus antagonistą ikatibantą [2]. Profilaktiniam gydymui dažniausiai vartojama traneksaminė rūgštis.

Įgyta AKFI sukeliama angioedema

AKFI yra vaistai arterinei hipertenzijai gydyti, kurie stabdo angiotenzino I virtimą į angiotenziną II [5]. Tačiau šie vaistai gali blokuoti ir bradikinino irimą [2, 5]. Dėl

to kraujyje bradikinino padaugėja ir pacientams gali pasireikšti angioedemos simptomai [2]. AKFI sukeliama angioedema būdingesnė moterims ir asmenims, vyresniems nei 65 m. [2]. Angioedemos simptomai gali pasireikšti iškart pradėjus vartoti vaistą arba net po kelių metų, tačiau dažniausiai liga prasideda iškart pradėjus gydyti AKFI [2]. Šios formos angioedemai būdingas veido srities pažeidimas, ypač lūpų ir akių, edema apima liežuvį, kaklą ir viršutinius kvėpavimo takus [2]. Virškinimo traktas pažeidžiamas retai.

Specialių diagnostinių tyrimų nustatyti šiai ligai nėra, diagnozė remiasi AKFI vartojimu ir klinikiniais simptomais [2]. Gydymas pradedamas nutraukiant šių vaistų vartojimą, tačiau ne visiems pacientams angioedemos epizodai išnyksta [2]. L. Beltrami ir bendr. nurodė, kad iš 111 pacientų, nutraukusių gydymą AKFI, 46 proc. angioedemos epizodai išliko [6]. Šiems pacientams skiriama vaistų, kuriais gydoma angioedema, sukelta padidėjusio bradikinino išsiskyrimo [2, 5].

Įgyta angioedema dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos

Stingant C1 esterazės inhibitoriaus, sutrinka komplemento sistemos aktyvinimas klasikiniu būdu, skatinamas bradikinino išsiskyrimas, dėl to atsiranda klinikinių angioedemos požymių (2 pav.) [2]. Šios formos angioedemai būdinga tai, kad nėra šeiminės ligos anamnezės, nenustatyta mutacija C1 esterazės inhibitoriaus gene [2, 7]. Būdinga, kad pacientai serga limfoproliferacinėmis

pakaitinis gydymas C1 esterazės inhibitoriumi, šviežiai šaldyta plazma (lentelė). Profilaktikai rekomenduojamos mažos androgenų dozės. Kadangi viršutinių kvėpavimo takų gleivinės edemą dažnai paskatina įvairios medicininės procedūros, ypač burnos ertmėje (pvz., dantų taisymas, traukimas ir kt.), prieš jas rekomenduojama skirti profilaktinę C1 esterazės inhibitoriaus dozę [2].

Įgimta angioedema dėl XII faktoriaus mutacijos

Šios formos angioedema išsivysto dėl Hagemano faktoriaus arba FXII geno 5q33 lokuso mutacijos [2], perduodamos autosominiu dominantiniu būdu.

Ligai būdingi pasikartojantys angioedemos epizodai, trunkantys 2–5 d., dažniausiai ištinsta veidas ir galūnės, liežuvis, viršutiniai kvėpavimo takai ir virškinimo trakto gleivinės [2]. Moterims angioedemos epizodus provokuoja hormoninės kontraceptinės tabletės, pakaitinės hormonų terapijos preparatai, nėštumas [2].

Liga diagnozuojama pagal klinikinius požymius, šeiminių anamnezę, normalų C1 esterazės inhibitoriaus kiekį ir nustatytą mutaciją FXII gene [2]. Kai šiame gene mutacijos nerandama, tokios formos angioedemos laikoma nežinomos kilmės paveldima angioedema [2]. Kai kurie autoriai ją priskiria trečiam įgimtos angioedemos dėl C1 esterazės inhibitoriaus stokos fenotipui [1].

Gdyti skiriama pakaitinė terapija C1 esterazės inhibitoriumi, ikatibantas, ekalantidas, androgenai ir traneksaminė rūgštis [2].

APIBENDRINIMAS

Angioedema pasireiškia lokaliu poodžio ir pogleivio tinimu. Skiriama įgimta (paveldima) ir įgyta angioedema. Visų ligos formų klinikiniai simptomai labai panašūs – edema, dažniausiai pažeidžianti veidą, liežuvį, kvėpavimo takus ir virškinimo traktą. Įgimta angioedema diagnozuojama tais atvejais, kai yra šeiminių anamnezė ir nustatytas sumažėjęs C1 esterazės inhibitoriaus kiekis ar susilpnėjusi jo funkcija arba rasta mutacija FXII gene. Kitais atvejais angioedema laikoma įgyta. Ją sąlygoja įvairios priežastys: padidėjęs histamino, bradikinino išsiskyrimas, sumažėjęs C1 esterazės inhibitoriaus kiekis sergant kitomis ligomis (alerginėmis, autoimuninėmis, onkologinėmis), AKFI vartojimas. Tais atvejais, kai nustatoma C1 esterazės inhibitoriaus stoka, skiriamas pakaitinis gydymas šiuo inhibitoriumi. Dar vartojami fibrinolitikas traneksaminė rūgštis, androgenai, bradiki-

nino B2 receptoriaus antagonistas ikatibantas, kalikreino inhibitorius ekalantidas. Angioedemos priepuolių profilaktikai dažniausiai skiriama traneksaminės rūgšties bei C1 esterazės inhibitoriaus.

HEREDITARY AND ACQUIRED ANGIOEDEMA

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY ACADEMY OF MEDICINE
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: angioedema, hereditary, acquired.

Summary. Angioedema is defined as local swelling of subcutaneous and submucosal tissue. This disease is considered to be rare. There are two main types of angioedema – acquired and hereditary. These two groups are divided into smaller according to pathogenesis. Episodes of angioedema with swelling of face, tongue and respiratory and digestive tracts are common for all types of angioedema. This disease is life threatening because of risk of obstruction of respiratory tract. Treatment and prophylaxis are chosen according to pathogenesis of angioedema. The aim of this article is to review etiology, clinical features and diagnostic and treatment options of different types of angioedema.

LITERATŪRA

1. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, Grumach A, Katelaris CH, Lockey R, Longhurst H, Lumry W, Magerl M, Martinez-Saquer I, Ritchie B, Nast A, Pawankar R, Zuraw B, Maurer M. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(12):182-99.
2. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B; HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
3. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, Campos A, Cimbollek S, Gómez-Traseira C, González-Quevedo T, Guilarte M, Jurado-Palomo GJ, Larco JI, López-Serrano MC, López-Trascasa M, Marcos C, Muñoz-Caro JM, Pedrosa M, Prior N, Rubio M, Sala-Cunill A; Spanish Study Group on Bradykinin-Induced Angioedema; Grupo Español de Estudio del Angioedema mediado por Bradicidina. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333-47; quiz follow 347.
4. Cugno M, Nussberger J, Cicardi M, Agostoni A. Bradykinin and the pathophysiology of angioedema. *Int Immunopharmacol* 2003;3:311-7.
5. Lewis LM. Angioedema: etiology, pathophysiology, current and emerging therapies. *J Emerg Med.* 2013;45(5):789-96.
6. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 2011;29:2273-7.
7. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, Gompels M, Jolles S, Seneviratne S, Symons C, Price A, Edgar D. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):4

Omalizumabo efektyvumas gydant sunkią astmą: klinikinis atvejis

Laura Tamašauskienė, Diana Barkauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, omalizumabas, anti-IgE.

Santrauka. Omalizumabas – monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E, skiriamas sunkia persistuojančia alergine astma sergantiems pacientams, kuriems simptomai dažnai kartojasi dieną ar pažadina naktį, kuriems buvo daug dokumentuotų sunkių astmos paūmėjimų, nepaisant kasdien vartojamų didelių inhaliuojamųjų gliukokortikoidų ir ilgai veikiančių beta 2 agonistų dozių. Omalizumabas pagerina astmos kontrolę, sumažina šios ligos paūmėjimų skaičių ir gliukokortikoidų poreikį. Moksliniai tyrimai rodo, kad šis vaistas efektyvus gydant lėtine idiopatine dilgėline sergančius asmenis, kurių reakcija į gydymą H1 antihistamininiais preparatais yra nepakankama. Straipsnio tikslas – apžvelgti omalizumabo efektyvumą gydant sunkią astmą bei pristatyti klinikinį atvejį.

ĮVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, pasireiškianti pasikartojančiais padidėjusio bronchų reaktyvumo ir kintančios bronchų obstrukcijos simptomais [1, 2]. Dabar skiriamos trys astmos eigos sunkumo kategorijos: lengva, vidutinio sunkumo ir sunki [1]. Sunki astma diagnozuojama, kai liga kontroliuojama arba jos kontroliuoti nepavyksta taikant ketvirtos ar penktos pakopos gydymą [1]. Kadangi dažnai gydymas gali būti neveiksmingas dėl blogos įkvėpimo technikos, netinkamai vartojamų vaistų, gretutinių ligų, nuolatinio astmą provokuojančių veiksnių poveikio, būtina atmesiti šias aplinkybes ir tik tada galima teigti, kad astmos eiga yra sunki [1]. Tokiais atvejais, kai didelės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozės ir ilgai veikiančių beta 2 agonistų nėra veiksmingos, pacientui papildomai skiriama omalizumabo [1, 2]. Šis vaistas yra monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną (Ig) E [3]. Moksliniai tyrimai rodo, kad omalizumabas efektyvus ir gydant lėtinę idiopatinę dilgėlinę. Yra duomenų apie šio vaisto poveikį gydant atopinį dermatitą, maisto alergiją bei kitas alergines li-

gas. Tinkamai įvertinti omalizumabo potencialą gydant įvairias alergines ir nealergines ligas reikalingi išsamesni didesnės apimties tyrimai [4]. Straipsnio tikslas – apžvelgti omalizumabo efektyvumą gydant sunkią astmą bei pristatyti klinikinį atvejį.

OMALIZUMABO EFEKTYVUMAS GYDANT SUNKIĄ ASTMĄ

Omalizumabas selektyviai prisijungia prie žmogaus IgE ir neleidžia jam prisijungti prie receptorių, esančių ant putliųjų ląstelių ir bazofilų [3, 5]. Taip slopinama šių ląstelių degranuliacija ir sumažėja uždegimo mediatorių išsiskyrimas. Omalizumabo leidžiama po oda. Šis vaistas metabolizuojamas kepenyse, jo vidutinis serumo pusinės eliminacijos laikas yra 26 dienos [3].

Moksliniai tyrimai rodo, kad omalizumabas yra efektyvus gydant sunkią, inhaliuojamiesiems gliukokortikoidams atsparią astmą. 2015 m. pristatyti tyrimo, kurio metu stebėti vyresni nei 12 m. vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergantys pacientai, gydyti omalizumabu, rezultatai [6]. Vaisto efektyvumas buvo analizuotas po 6 ir 60 mėn. pagal astmos kontrolės testo rezultatus bei klausimyną, kuris

vertina kasdienio aktyvumo ribotumą (darbo, mokyklos, laisvalaikio) dėl astmos. Pradėjus gydymą, omalizumabo grupėje po 6 mėn. gerai kontroliuojamos astmos skaičius padidėjo nuo buvusio pradinio 25 proc. iki 51 proc. ir iki 60 proc. praėjus 60 mėn. [6]. Pacientų, gydytų šiuo vaistu, kasdieninis aktyvumas taip pat pagerėjo [6]. Portugalijoje atlikto perspektyvinio tyrimo duomenimis, omalizumabu gydytiems pacientams 41 proc. sumažėjo suminė geriamųjų gliukokortikoidų dozė [7]. Be to, tik 1/3 pacientų, gydytų omalizumabu, per 12 mėn. laikotarpį prireikė skubios pagalbos dėl astmos paūmėjimo [7]. J. Saji ir bendr. nustatė, kad gydytų omalizumabu asmenų grupėje pagerėjo astmos kontrolės testo ir astmos sveikatos klausimyno rezultatai, sumažėjo skubaus gydymo dėl astmos paūmėjimo poreikis bei suminė metilprednizolono dozė, tačiau plaučių funkcija reikšmingai nepakito [8]. Priešingai, J. O. Steiss ir bendr. bei T. Tajiri ir bendr. tyrimai rodo, kad omalizumabas reikšmingai pagerino ir pacientų plaučių funkcijos rodiklius, ir astmos kontrolės testo rezultatus [9, 10]. Apibendrinant galima teigti, kad omalizumabo vartojimas sergant sunkia astma reikšmingai pagerina astmos kontrolę.

KLINIKINIS ATVEJIS

2014 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės (LSMUL) Kauno klinikų Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje konsultuota 41 m. pacientė J. K., kuri nuo vaikystės serga alergine astma ir alerginiu

rinitu. Jai nustatytas įsijautrinimas žolių žiedadulkių alergenams ir penicilino grupės antibiotikams. Pacientė skundėsi suintensyvėjusiu dusuliu, ypač stipriu net ir nedidelio fizinio krūvio metu, be to, pastaruo-

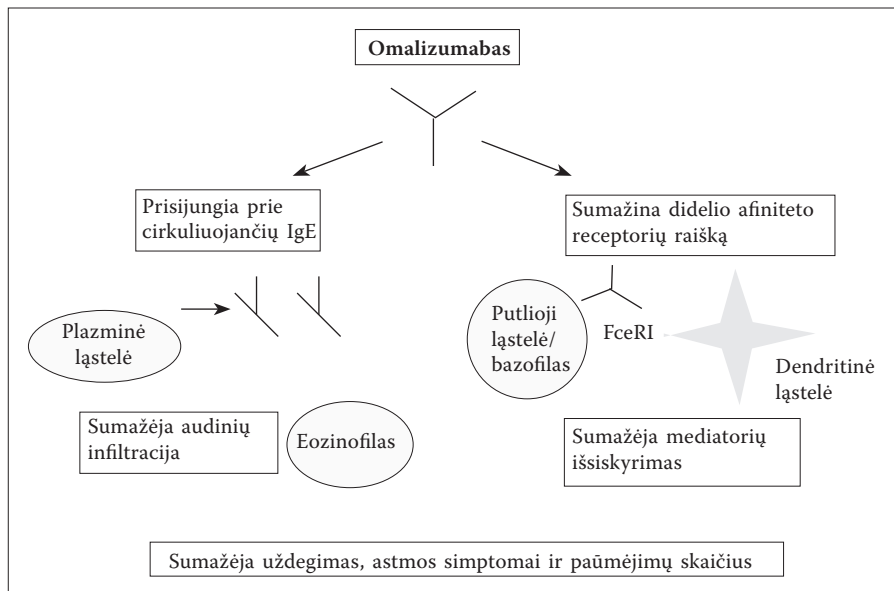
sius dvejus metus ji kasmet sirgo plaučių uždegimu, astmos paūmėjimai vargindavo kelis kartus per metus, ji kasdien papildomai vartodavo trumpai veikiančių beta 2 agonistų. Įvertinus tai, kad, nepaisant maksimalių

1 lentelė. Pacientės J. K. plaučių funkcijos pokyčiai po gydymo omalizumabu

Data	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /VC
2014-04-08	0,67 l, 20 proc.	1,63 l, 40 proc.	32 l, 40 proc.
2014-12-19	0,69 l, 20 proc.	1,76 l, 44 proc.	37 l, 47 proc.
2015-07-27	0,88 l, 26 proc.	2,23 l, 56 proc.	39 l, 49 proc.

2 lentelė. IgE kiekio pacientės J. K. kraujyje kitimas skiriant gydymą omalizumabu

Data	IgE, kU/l
2014-10-23	187
2014-11-20	654,6
2014-12-18	593,9



Pav. Omalizumabo veikimo mechanizmas [5]

šio vaisto efektyvumą įrodantis veiksnys. Be to, skyrus omalizumabo, kai astma jau yra gydoma kitais vaistais, FEV₁ dažniausiai nepadidėja [11]. Aptariamam klinikiniu atveju pastebėta teigiama plaučių funkcijos rodiklių dinamika (1 lentelė).

Gydant omalizumabu, IgE koncentracija kraujyje gali padidėti 3–6 kartus, bet tai kliniškai nereikšmingas reiškinys – baigus gydymą įprastai IgE koncentracija sumažėja [11]. Šios pacientės IgE koncentracija kraujyje pradėjus gydymą omalizumabu padidėjo apie 3,5 karto (2 lentelė). Omalizumabo efektyvumui vertinti IgE koncentracijos tyrimai nerekomenduojami, nes vartojant vaistą IgE koncentracija gali ženkliai padidėti.

Omalizumabas yra efektyvus vaistas gydant sunkią persistuojančią alerginę astmą: pagerina ligos kontrolę, padidina kasdienį pacientų aktyvumą, sumažina paūmėjimų skaičių ir gliukokortikoidų poreikį. Kai kuriais atvejais vaistas gali pagerinti plaučių funkcijos rodiklius.

EFFICACY OF OMALIZUMAB IN ASTHMA: CASE REPORT

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, DIANA BARKAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

Keywords: asthma, omalizumab, anti-IgE.

Summary. Omalizumab – monoclonal antibody against immunoglobulin E – is used as add-on therapy to improve asthma control in patients with severe persistent allergic asthma who have frequent daytime symptoms or night-time awakenings and who have had multiple documented severe asthma exacerbations despite daily high-dose inhaled corticosteroids, plus a long-acting inhaled beta2-agonist. Omalizumab improves asthma control and reduces incidents of exacerbations and doses of steroids. Scientific studies show that this drug is effective as add-on therapy for the treatment of chronic spontaneous urticaria with inadequate response to H1 antihistamine treatment. The aim of this article is to review efficacy of omalizumab for treatment of severe asthma and present case report.

LITERATŪRA

1. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, Lietuvos pulmonologų draugija, LSMU, VU. Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimas 2015. Kaunas: Vitae Litera, 2015.
2. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
3. Drugs.com. Omalizumab. Available at URL: <http://www.drugs.com/ppa/omalizumab.html>.
4. Stokes JR, Casale TB. The use of anti-IgE therapy beyond allergic asthma. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3(2):162-6.
5. Pelaia G1, Gallelli L, Renda T, Romeo P, Busceti MT, Grembiale RD, Maselli R, Marsico SA, Vatrella A. Update on optimal use of omalizumab in management of asthma. J Asthma Allergy. 2011; 4:49-59.
6. Zazzali JL, Raimundo KP, Trzaskoma B, Rosén KE, Schatz M. Changes in asthma control, work productivity, and impairment with omalizumab: 5-year EXCELS study results. Allergy Asthma Proc. 2015; 36(4):283-92.

Literatūros šaltiniai (iš viso 11) redakcijoje.

inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozių (salmeterolio/flutikazono 50/500 µg 2 k./d. ir flutikazono 500 µg 2 k./d.), pacientei dažnai kartojasi astmos simptomai, prasti astmos kontrolės testo rezultatai, rodančys, kad astma nekontroliuojama, auskultuojant visame plaučių plote girdimi sausi, švilpiantys karkalai, atliktoje spirome – III^o bronchų obstrukcija, gydytojų konsiliumo metu nuspręsta papildomai skirti gydymą omalizumabu (150 mg 1 k./d. kas 28 dienas po oda, 4 kursai).

Vertinant pacientės būklę po pusės metų pastebėta teigiama astmos dinamika: dusulio epizodai atsiranda tik intensyvaus fizinio krūvio metu, simptomai nakties metu išnyko, sumažėjo trumpai veikiančių beta 2 agonistų poreikis, sumažėjo inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozė (suminė flutikazono dozė – 1000 µg/d.), astmos kontrolės testo rezultatai – iš dalies kontroliuojama astma, astmos paūmėjimų nebuvo, spirome – padidėję forsuito iškvėpimo per pirmąją sekundę tūris (FEV₁) ir forsuita gyvybinė plaučių talpa (FVC), palyginti su plaučių funkcijos rodikliais prieš omalizumabo skyrimą (1 lentelė).

APTARIMAS

Pateiktas pacientės, sergančios sunkia astma, kuriai gydyti buvo skirta omalizumabo, klinikinis atvejis rodo šio vaisto teigiamą poveikį pacientės gyvenimo kokybei. Vertinant ligos eigą po pusės metų, nustatyti pagerėję astmos kontrolės testo rezultatai, sumažėjęs ligos paūmėjimų skaičius. Mokslo literatūros duomenimis, omalizumabo efektyvumą rekomenduojama vertinti praėjus 12–16 sav. nuo gydymo pradžios [11]. Klinikinių požymių pokytis, astmos kontrolės testas ir kiti klausimynai, vertinantys gyvenimo kokybę sergant astma, labiausiai atspindi omalizumabo veiksmingumą [6, 8–10]. Kitas svarbus kriterijus – suminė gliukokortikoidų dozė (vartojamų astmos kontrolei pasiekti bei paūmėjimui gydyti) [7–11]. Po gydymo omalizumabu šiai pacientei sumažėjo inhaliuojamųjų gliukokortikoidų poreikis.

Nors kai kurie tyrimai rodo, kad omalizumabas pagerina plaučių funkcijos rodiklius [9, 10], vis dėlto tai nėra svarbiausias

Vitamino D stoka gali didinti astmos tikimybę

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, vitaminas D.

Santrauka. Pastaruoju metu mokslo literatūroje aprašomas vitamino D vaidmuo įvairių ligų patogenezėje. Plačiai tyrinėjama šio vitamino įtaka ir astmai. Tyrimai rodo, kad pacientų, sergančių astma, kraujyje nustatoma mažesnė vitamino D koncentracija nei sveikiems asmenims. Manoma, kad vitaminas D didina imuninės sistemos komponentų, kurie pasižymi uždegimą slopinančiomis savybėmis, kiekį. Keliama hipotezė, kad vitamino D vartojimas sergant astma galėtų turėti teigiamą įtaką šios ligos eigai. Straipsnio tikslas – apžvelgti vitamino D savybes bei jo įtaką astmai.

ĮVADAS

Vitaminas D yra riebaluose tirpus vitaminas, kurio pagrindinė funkcija – kalcio ir fosforo reabsorbcija plonosiose žarnose bei inkstuose ir dalyvavimas kaulo mineralizacijos procese [1, 2]. Šiuo metu atliekama daug mokslinių tyrimų, kurie atskleidžia naujas šio vitamino savybes. Manoma, kad vitaminas D dalyvauja onkologinių, endokrininių, širdies ir kraujagyslių, psichikos, autoimuninių ir alerginių ligų patogenezėje [3, 4, 5]. Mokslininkai daug diskutuoja apie vitamino D vaidmenį ir sergant astma [3, 6–8].

Tyrimai rodo, kad vaikų ir suaugusiųjų, sergančių astma, kraujyje vitamino D kiekis yra mažesnis nei sveikų asmenų [6–8]. Manoma, kad vitaminas D veikia T limfocitus, didina interleukino (IL) 10, pasižymintį uždegimą slopinančiomis savybėmis, kiekį [7, 9, 10]. Kvėpavimo takų epitelio ir lygiųjų raumenų ląstelėse išsidėstę vitamino D receptoriai, kurie yra svarbūs verčiant neaktyvią vitamino D formą 25-hidroksivitaminą D (25(OH)D) į aktyvią 1,25-dihidroksivitaminą D (1,25(OH)D), kuris turi uždegimą slopinančių savybių [11, 12]. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti vitamino D savybes bei jo įtaką astmai.

VITAMINO D METABOLIZMAS

Vitaminas D į žmogaus organizmą patenka per odą arba žarnyną [13]. Odoje vyksta 7-dehidrocholesterolio (7-DHC) virsmas į previtaminą D₃, veikiant saulės ultravioletinei B spinduliutei. Previtaminas D₃ odoje virsta vitaminu D₃, patenka į odos kapiliarus ir susijungia su vitaminą D jungiančiu baltymu [13]. Žarnyne absorbuojamas su maistu ar papildais gautas vitaminas D₂ (ergokalciferolis) arba vitaminas D₃ (cholecalciferolis). Iš žarnyno rezorbuojamas vitaminas D per limfinę sistemą patenka į kraują [13].

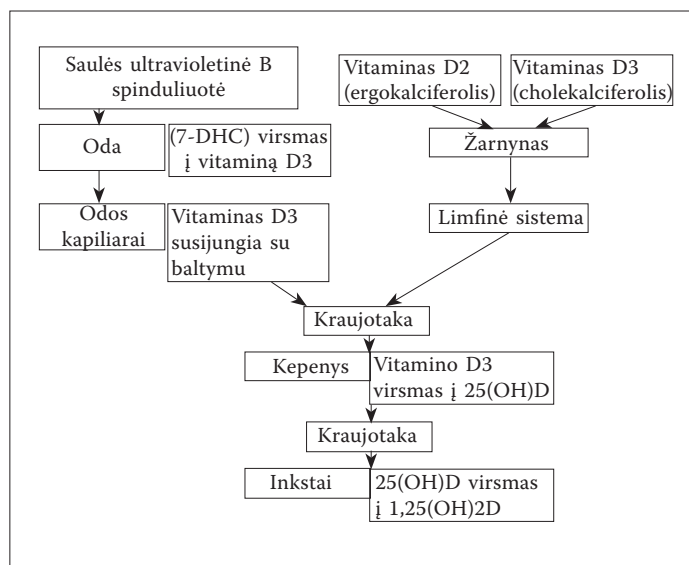
Vitaminas D₃, susijungęs su jį jungiančiu baltymu, yra pernešamas į kepenis ir paverčiamas 25(OH)D. Šis patenka į kraujotaką, vėl susijungia su vitaminą D jungiančiu baltymu ir yra nunešamas į inkstus, kur virsta aktyvia forma 1,25(OH)D₂ [13]. Parathormonas, kalcis, fosforas, fibroblastų augimo faktorius 23 ir pats 1,25(OH)D₂ turi įtakos 1,25(OH)D₂ kiekiui [13]. Fermentas 25-hidroksivitaminas D-24-hidroksilazė suardo tiek 25(OH)D, tiek 1,25(OH)D₂ į biologiškai neaktyvią, vandenyje tirpstančią kalcitriolinę rūgštinę [13]. Vitamino D metabolizmas apibendrintas paveiksle.

Norint nustatyti vitamino D atsargas organizme, rekomenduojama tirti 25(OH)D, nes šios formos gyvavimo trukmė ilgesnė nei 1,25(OH)D₂ [13].

VITAMINAS D IR ASTMA

Mokslininkai teigia, kad yra tiesioginis ryšys tarp vitamino D kiekio ir astmos [6–8, 13]. Eksperimentiniai tyrimai rodo, kad vitaminas D sergant astma slopina eozinofilų telkimąsi, mažina IL-5 kiekį, lygiųjų raumenų proliferaciją [13, 14]. Vitamino D stoka skatina uždegimo savybes turinčių IL-6 ir IL-8 sekreciją [14]. Manoma, kad šis vitaminas didina IL-10 kiekį ir turi įtakos gliukokortikoidų veikimui: papildomai pridėjus vitamino D į CD4⁺ T ląstelių kultūrą, gautą iš astma sergančių pacientų, atsparių gliukokortikoidams, nustatyta didesnė IL-10 sekrecija, prilygstanti pacientų, jautrių gliukokortikoidams, sekrecijai [10, 13, 14]. Vitaminas D sustiprina ir deksametazono indukuotos mitogenų aktyvinamo baltymo (MAP) kinazės fosfatazės-1 raišką periferinio kraujo mononuklearinėse ląstelėse [13]. Pastebėta, kad vitamino D kiekis serume turi neigiamą ryšį su gliukokortikoidų vartojimu, t. y. vartojant vitaminą D, mažėja gliukokortikoidų poreikis [13].

Dar 1988–1994 m. vykdytas tyrimas, į kurį įtraukta daugiau nei 14 tūkst. pacientų, sergančių astma, atskleidė,



Pav. Vitamino D metabolizmas [13]

kad tiems tiriamiesiems, kurių vitamino D kiekis buvo didžiausias, nustatyti statistiškai reikšmingai didesni plaučių funkcijos rodikliai [13]. Vėliau buvo paskelbta ir daugiau tyrimų, kuriuose nustatytas tiesioginis ryšys tarp vitamino D koncentracijos ir plaučių funkcijos rodiklių [6, 15]. Vitamino D poveikis sergant astma apibendrintas lentelėje.

Daugėjant mokslinių tyrimų, pagrindžiančių vitamino D reikšmę autoimuninių ir alerginių ligų patogenezėje, keliama hipotezė, kad pacientams, sergantiems astma, papildomai skiriamas vitaminas D galėtų sumažinti gliukokortikoidų poreikį, pagerinti plaučių funkciją, slopinti uždegimą kvėpavimo takuose ir lygiųjų raumenų proliferaciją. S. Arshi su bendr. teigia, kad pacientams, sergantiems lengvos ar vidutinio sunkumo eigos astma, papildomai vartojantiems vitaminą D, forsuoto iškvėpimo tūris per 1-ą sekundę (FEV₁) pagerėja po 24 savaičių [16]. 2013 m. paskelbtas Danijoje atliktas tyrimas, kuriame nėščios moterys vartojo vitaminą D, – stebėta, ar jų vaikai sirgs alerginėmis ligomis [17]. Vaikai buvo stebimi iki 7-erių metų amžiaus. Tyrimas atskleidė, kad tų moterų, kurios gavo didesnes vitamino D dozes, 7-erių metų vaikai rečiau sirgo astma [17]. Kiti autoriai nurodo, kad moterų, per nėštumą gavusių didžiausių vitamino D kiekį, vaikams sumažėjo švokštimo rizika [13]. 2015 m. publikuotos metaanalizės duomenimis, vaikams, sergantiems astma, didelės vitamino D dozės (500–2000 TV per dieną) reikšmingai sumažina astmos paūmėjimų skaičių [18].

APIBENDRINIMAS

Moksliniai tyrimai rodo, kad astma sergančių pacientų kraujyje nustatomas mažesnis vitamino D kiekis nei sveikų asmenų. Manoma, kad vitaminas D pasižymi uždegimą slopinančiomis savybėmis, didina uždegimą slopinančių savybių turinčių citokinų (IL-10) kiekį bei mažina uždegimo mediatorių (IL-5, IL-6, IL-8) koncentraciją, slopina lygiųjų raumenų proliferaciją, eozinofilų telkimąsi, didina jautrumą gliukokortikoidams, mažina šių vaistų poreikį, astmos paūmėjimų skaičių ir gerina plaučių funkciją. Pu-

Lentelė. Vitamino D poveikis sergant astma [6, 7, 9, 10, 13–15]

↑ IL-10
↓ eozinofilų telkimąsi
↓ lygiųjų raumenų proliferaciją
↓ IL-5
↓ IL-6
↓ IL-8
↑ jautrumą gliukokortikoidams
↑ plaučių funkcijos rodiklius

bliukuoti tyrimai, kuriuose aprašomas teigiamas papildomai vartojamo vitamino D poveikis gydant astma sergančius pacientus, ypač vaikus. Taip pat yra duomenų, kad nėščioms moterims profilaktiškai skiriant vitaminą D, sumažėja astmos rizika jų vaikams. Kol kas nėra oficialių rekomendacijų dėl vitamino D skyrimo astmos gydymui ir profilaktikai, bet nuolat atsiranda vis daugiau įrodymų apie šio vitamino palankų poveikį ligos eigai.

LITERATŪRA

- Ryan JW, Anderson PH, Turner AG, Morris HA. Vitamin D activities and metabolic bone disease. *Clin Chim Acta*. 2013;425:148-52.
- Michael F. Holick, M.D., Ph.D. Vitamin D Deficiency *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):137-45.
- Muehleisen B, Gallo RL. Vitamin D in allergic disease: Shedding light on a complex problem. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):324-9.
- Székely JI, Pataki Á. Effects of vitamin D on immune disorders with special regard to asthma, COPD and autoimmune diseases: a short review. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):683-704.
- Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin d levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2011;3(4):251-5.
- Maalmi H, Berraies A, Tangour E, Ammar J, Abid H, Hamzaoui K, Hamzaoui A. The impact of vitamin D deficiency on immune T cells in asthmatic children: a case-control study. *J Asthma Allergy*. 2012;5:11-9.
- Ehlayel MS, Bener A, Sabbah A. Is high prevalence of vitamin D deficiency evidence for asthma and allergy risks? *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2011;43(3):81-8.
- Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):829-42.
- Urry Z, Chambers ES, Xystrakis E, Dimeloe S, Richards DF, Gabryšová L, Christensen J, Gupta A, Saglani S, Bush A, O'Garra A, Brown Z, Hawrylowicz CM. The role of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and cytokines in the promotion of distinct Foxp3+ and IL-10+ CD4+ T cells. *Eur J Immunol*. 2012;42(10):2697-708.
- Wittke A, Chang A, Froicu M, Harandi OF, Weaver V, August A, Paulson RF, Cantorna MT. Vitamin D receptor expression by the lung micro-environment is required for maximal induction of lung inflammation. *Arch Biochem Biophys*. 2007;460:306-13.
- Iqbal SF, Freishtat RJ. Mechanism of action of vitamin D in the asthmatic lung. *J Investig Med*. 2011;59(8):1200-2.
- Searing DA, Leung DYM. Vitamin D in Atopic Dermatitis, Asthma and Allergic Diseases. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2010;0(3):397-409.
- Poon AH, Mahboub B, Qutayba Hamid Q. Vitamin D deficiency and severe asthma. *Pharmacol Ther*. 2013;140(2):148-55.
- Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):699-704.
- Arshi S, Fallahpour M, Nabavi M, Bemanian MH, Javad-Mousavi SA, Nojomi M, Esmaeilzadeh H, Molatefi R, Rekami M, Jalali F, Akbarpour N. The effects of vitamin D supplementation on airway functions in mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(4):404-9.
- Maslova E, Hansen S, Jensen CB, Thorne-Lyman AL, Strøm M, Olsen SF. Vitamin D intake in mid-pregnancy and child allergic disease - a prospective study in 44,825 Danish mother-child pairs. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:199.
- Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, O'Hearn K, Kovesi T, Menon K, McNally JD. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2015;52(4):382-90.

Smulkiųjų kvėpavimo takų gydymas sergant astma

Sergant astma, pažeidžiami tiek centriniai, tiek periferiniai kvėpavimo takai. Vis daugėja duomenų apie smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių svarbą astmos simptomams, ligos gydymui, dažnėja svarstymai išskirti atskirą – smulkiųjų kvėpavimo takų – astmos fenotipą. Atliktų tyrimų duomenimis, kad astmos gydymas būtų veiksmingas, labai svarbu, jog inhaliuojamasis vaistas patektų į smulkiuosius kvėpavimo takus, deja, ne kiekvienas juos pasiekia. Naujausias farmakologijos laimėjimas astmos gydymo srityje – inhaliatoriai, sukuriantys smulkių dalelių aerozolį, padedantį vaistui patekti net į smulkiuosius kvėpavimo takus. Natūraliai kyla klausimas, ar šis vaistų pranašumas turi realią naudą ligoniui: ar pagerina astmos kontrolę ir gyvenimo kokybę? Atlikti tyrimai rodo, kad, gydant kvėpavimo takus smulkių aerozolio dalelių pavidalo vaistais, gydymo efektyvumas esti panašus arba didesnis, lyginant su stambias daleles formuojančiais inhaliatoriais, suvartojama mažesnė kasdienė inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozė, pagerėja astmos kontrolė ir gyvenimo kokybė (realaus gyvenimo sąlygomis vykdytų tyrimų duomenimis) [1]. Taigi, renkantis optimalų astmos gydymą, derėtų nepamiršti, kad „serga“ ne tik pagrindiniai, bet ir smulkieji kvėpavimo takai.

SMULKIEJI KVĖPAVIMO TAKAI IR ASTMA

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Pats terminas astma apibūdina klinikinį sindromą, apimantį įvairius astmos fenotipus ir endotipus, kuriems būdingi skirtingi klinikiniai požymiai ar mechanizmai, nevienoda reakcija į gydymą, todėl siekiama, kad kiekvienam ligoniui būtų skiriamas būtent jam tinkamiausias gydymas. Patologai jau seniai nustatė, kad, sergant astma, pažeidžiami ne vien stambieji, bet ir smulkieji kvėpavimo takai [6, 7], tačiau apie pastarųjų pažeidimo svarbą aktyviai diskutuoti pradėta tik visai neseniai, mat galimybės juos pasiekti ir ištirti buvo labai ribotos, nebuvo standartizuotų smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių vertinimo kriterijų. Pritaikius įvairias fiziologines technikas priemones, įvertinti periferinių kvėpavimo takų būklę sergant astma ir spręsti apie vaistų poveikį jiems pavyko tik pastarąjį dešimtmetį.

Smulkiaisiais įprasta vadinti kvėpavimo takus, kurie yra siauresni nei 2 mm skersmens. Dabar pripažįstama, kad būtent smulkieji kvėpavimo takai ir yra pagrindinė vieta, kur fiziologiškai ribojamas oro srautas sergant astma [8]. Smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija akivaizdi sergant sunkia astma [9, 10], daugėja jos įrodymų ir lengvesnės ligos eigos atvejais [11, 12]. Apatinių kvėpavimo takų uždegimas ir fiziologinė disfunkcija (apimant ir smulkiuosius kvėpavimo takus) įrodyti esant ir skirtingiems astmos fenotipams, kaip

antai: naktį pasireiškiančiai astmai, fizinio krūvio sukeltai astmai, alerginei astmai.

Nepaisant pagerėjusios diagnostikos ir naujų farmakologinių prietaisų (inhaliatorių), skirtų astmai gydyti vaistais, ligos kontrolė vis dar nėra optimali, o blogiausia, kad per pastarąjį dešimtmetį ji nepagerėjo [2]. Bateman ir bendr. astmos kontrolės optimizavimo (angl. *The Gaining Optimal Asthma Control*, GOAL) tyrimo duomenimis [3], astma sergančius pacientus vienerius metus nuolat gydant inhaliuojamojo gliukokortikoido (IGK) flutikazono propionato (FP) ir ilgai veikiančio beta adrenoblokatoriaus (IVBA) salmeterolio (SAL) deriniu, visiškai astmos simptomus kontroliuoti pavyko tik 41 proc. jų, gerai astma kontroliuota 71 proc.; nepaisant to, 89 proc. tyrimo dalyvių, gydytų inhaliuojamaisiais vaistais, reikšmingos vaisto vartojimo režimo laikymosi (suvartojant ≥ 80 proc. paskirtų vaisto dozių) įtakos astmos kontrolei (kaip tyrimo vertinamajai baigčiai) nenustatyta [3]. Apsteriorine (angl. *post hoc*) analize buvo įvertinti formoterolio (FOR) ir gliukokortikoidų įtraukimo į gydymą (angl. *Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy*, FACET) tyrimo rezultatai [4, 5]. Nustatyta, kad 62 proc. pacientų, kasdien vienerius metus gydytų didelėmis IGK ir IVBA derinio dozėmis (budezonido (BUD) 800 μ g ir FOR 24 μ g), astma gerai kontroliuota tik paskutinius du stebėjimo mėnesius. Pastebėta, kad prasčiau kontroliuojama lengvesnės eigos astma ir gydoma mažomis IGK ir IVBA derinio dozėmis arba vien IGK. Šie duomenys rodo, kad dabartiniais metodais gydomas astmos kontrolė tebėra prasta nepriklausomai nuo ligos eigos sunkumo. Tai problema, kurią reikia spręsti nedelsiant. Be abejo, astmos kontrolei įtakos turi ir gretutinės ligos (pvz.: rinosinusitas, gastroezofaginio reflukso liga), aplinkos poveikis (pvz.: grybelis, namų dulkių erkės, žiedadulkės, cigarečių dūmai), nutukimas, psichologiniai sutrikimai, paskirto gydymo režimo nesilaikymas ir t.t.

VAISTAI, KURIŲ TAIKINYS – SMULKIEJI KVĖPAVIMO TAKAI

Patofiziologiškai įrodyta, kad, sergant astma, turi būti gydomi ir smulkieji kvėpavimo takai, tačiau vaistų kiekis, patenkantis į apatines plaučių sritis per daugumą dabar naudojamų inhaliatorių, yra nepakankamas [19, 20]. Įvairūs inhaliatoriai suformuoja skirtingo dydžio įkvėpiamas vaistų daleles (lentelė), dauguma – didelės. Iš sausų miltelių inhaliatorių (angl. *dry powder inhaler*, DPI) vaistai į kvėpavimo takus patenka didesnių dalelių pavidalu nei iš suspausto oro dozuotų aerozolinių inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose*, pMDI). Per pMDI išpurškiamo vaisto dale-

lės būna smulkesnės, kai inhaliatorius pripildytas hidrofluoroalkano (HFA) tirpalo, o ne suspensijos. Smulkiomis vaisto dalelėmis laikomos tokios, kurių skersmuo neviršija 2 μm. Dabar paprastai, naudojant daugelį inhaliatorių, plaučiuose geriausiai atveju nusėda 10–20 proc. įkvepiamų vaistų dalelių [21, 22], taigi keturi penktadaliai dozės tiesiog prarandami. Vaistas, patekęs ne į plaučius, o į virškinimo traktą, čia absorbuojamas ir gali sukelti ar sukelti nepageidaujamus reiškinius. Klinikiniais tyrimais nustatyta, kad vaistų san­kaupa plaučiuose naudojant skirtingus inhaliatorius smarkiai skiriasi [20, 23, 24, 25, 26, 27]. Svarbiausia inhaliatoriaus savybė, lemianti vaisto kaupimąsi plaučiuose ir sritinį vaisto pasiskirstymą (į centrinės ir apatines plaučių dalis), – formuojamų vaisto dalelių dydis [28].

Tobulėjant technologijoms, jau sukurti naujos kartos inhaliatoriai, kurie skleidžia mažesnes vaistų daleles lėtesniu greičiu: taip plaučiuose nusėda daugiau vaisto (30–50 proc. nuo įkvepiamos vaisto dozės), o svarbiausia – aerosolis prasiskverbia į periferines plaučių sritis. Usmani ir bendr. tyrimuose [29, 30] nustatyta, kad, gydant lengvos eigos astmą, nedidelės (1,5 μm) trumpai veikiančio beta 2 agonisto salbutamolio dalelės geriau kaupiasi plaučiuose nei stambesnės – 3 ir 6 μm (atitinkamai 56, 50, ir 46 proc. nuo įkvepiamos vaisto dozės). Tyrėjai pastebėjo, kad smulkesnės salbutamolio dalelės gerokai veiksmingiau prasiskverbia į periferinius kvėpavimo takus (penetracijos indeksai: 0,79 (1,5 μm), 0,60 (3 μm) ir 0,36 (6 μm)). Stambios (3 ir 6 μm dydžio) vaisto dalelės geriau plaučiuose kaupėsi, kai buvo įkvepiamos lėtai, palyginti su greitu įkvėpimu, o įkvepiant smulkias vaisto daleles įkvėpimo greitis kaupimuisi plaučiuose itakos turėjo mažiau. Svarbu ir tai, kad 1,5 μm dydžio salbutamolio dalelių mažiau nusėdo gerklėje, lyginant su 3 ir 6 μm dalelėmis (atitinkamai 15, 31 ir 43 proc.). Tyrimais įrodyta, kad lėtai įkvepiant BUD per inhaliatorių, kuris iš vaisto suformuoja smulkią miglą (vaisto dalelės ~ 2 μm) ir sudėtyje neturi propelento (angl. *Propellant-free soft mist inhaler*), padidėja vaisto san­kaupa plaučiuose (51,6 proc.), mažiau vaisto nusėda burnoje bei ryklėje (19,3

Lentelė. Dalelių dydis, suformuojamas įvairių vaistų inhaliatorių [1]

Inhaliatorius	Vaistas	MMAD (μm)
DPI	Flutikazono propionatas	5,4
DPI	Budezonidas	4,0
DPI	Mometazono furoatas	3,7
pMDI HFA suspensija	Flutikazono propionatas ir salmeterolis	2,7
pMDI HFA suspensija	Flutikazono propionatas	2,4
DPI	Beklometazono dipropionatas ir formoterolis	1,5
pMDI HFA tirpalas	Beklometazono dipropionatas ir formoterolis	1,5
pMDI HFA tirpalas	Flunizolidas	1,2
pMDI HFA tirpalas	Beklometazono dipropionatas	1,1
pMDI HFA tirpalas	Ciklezonidas	1,1

DPI – sausų miltelių inhaliatorius (angl. dry powder inhaler); HFA – hidrofluoroalkanas; MMAD – dalelių vidutinis aerodinaminis skersmuo (angl. mass median aerodynamic diameter); pMDI – suspausto oro dozuo­tas aerosolinis inhaliatorius (angl. pressurized metered dose inhaler).

proc.), vaistas geriau prasiskverbia į periferines plaučių dalis (periferinės ir centrinės penetracijos (P/C) santykis – 1,34), palyginti su BUD, vartojamu per DPI (sankaupa plaučiuose – 28,5 proc., vaisto dalelių nusėdimas burnoje bei ryklėje – 49,3 proc., P/C santykis – 0,95) [31, 32]. Tyrimai, kuriais vertintas vaistų dalelių kaupimasis astma sergančių asmenų kvėpavimo takuose, rodo, kad beklometazono dipropionato (BDP) ir FOR derinį, išpurškiant aerosolio pavidalu (dalelės apie 1,5 μm dydžio) per HFA tirpalo pripildytą pMDI, maždaug trečdalis dozės nusėda periferinėse plaučių dalyse, o du trečdaliai – centrinėse [33]. Visai neseniai panašus BDP/FOR derinio P/C santykis nustatytas inhaliuojant jį per naujos kartos DPI inhaliatorių (smulkių dalelių dydis ~ 1,5 μm) [34]. Įdomus faktas, kad, kelių tyrimų duomenimis, stambių dalelių aerosoliams būdinga prasta skvarba į periferinius kvėpavimo takus [20, 29]. Vaistų kaupimosi astma sergančių pacientų kvėpavimo takuose tyrimų duomenimis, smulkių dalelių vaistų aerosoliai ne tik geriau kaupiasi plaučiuose, bet ir veiksmingiau prasiskverbia į periferines plaučių dalis – taip pasiekia ne tik stambiuosius, bet ir smulkiuosius kvėpavimo takus.

SMULKIŲ IR STAMBIŲ DALELIŲ AEROZOLIŲ VEIKSMINGUMO PALYGINIMAS

Kelių tyrimų duomenimis, astmai gydyti vartojant vaistus per smulkių dalelių aerosolį formuojančius inhaliatorius pasireiškia ženklus gydomasis poveikis kvėpavimo takų funkcijai ir uždegimui

[35, 36, 37, 38, 39, 40]. Ar ši inhaliatoriaus savybė realiai naudinga ligoniui – ar pagerina astmos kontrolę ir gyvenimo kokybę? Astma sergančių pacientų gydymas vien IGK bei IGK ir IVBA deriniu per smulkių ir stambių dalelių inhaliatorius analizuotas daugybe tyrimų vertinant pacientams aktualius klausimus: astmos kontrolę, simptomus ir gyvenimo kokybę balais [1]. Remiantis tyrimų apžvalgomis, padarytos šios išvados: vaistas, į kvėpavimo takus patekęs smulkių dalelių pavidalu, efektyvumu nenusileidžia arba pranoksta įkvepiamą stambių dalelių vaistą; vaistus vartojant per smulkių dalelių aerosolius formuojančius inhaliatorius sumažėja kasdienė IGK dozė; pagerėja astmos kontrolė ir gyvenimo kokybė; kai kurie tyrimai rodo, kad inhaliuojant vaistą smulkių dalelių pavidalu padidėja terapinis indeksas (svarbus rodiklis, vertinant galimą naudą ir tikėtiną nepageidaujamą poveikį) [1].

Išskirtinas išties didelės apimties Huchon ir bendr. [41] tyrimas. Tirti 645 vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergantys pacientai, 6 mėn., gydyti BDP ir FOR deriniu (200 μg ir 12 μg du kartus per parą) smulkių dalelių pavidalu (apie 1,5 μm) per pMDI HFA inhaliatorių. Nustatyta, kad astmos kontrolė buvo daug geresnė, lyginant su stambių dalelių aerosoliu, išpurškiamu naudojant du skirtingus chlorofluorokarbono (CFC) pripildytus inhaliatorius: BDP (500 μg du kartus per parą) ir FOR (12 μg du kartus per parą).

Astmos gydymo tikslas – kontroliuoti simptomus ir pereiti į vis žemesnę gydymo pakopą, kad gydymas nebūtų pernelyg intensyvus, ypač vartojant

dideles IGK dozės [42]. Tyrimai rodo, kad IGK dozė gali būti sumažinta nepabloginant astmos kontrolės ir gydant stambių dalelių inhaliatoriumi [43, 44, 45, 46, 47], ir smulkių dalelių aerozoliu taikant tiek monoterapiją IGK, tiek IGK ir IVBA derinį [1]. Įrodyta, kad astmos kontrolė išlieka nepakitusi pakeitus astmos gydymą iš didelių derinio dozių stambių dalelių pavidalu į pakopa žemesnį gydymą BDP ir FOR vaistų deriniu išpurškiamą per smulkias vaistų daleles formuojantį inhaliatorių. Papi ir bendr. [48] atliko 6 mėnesių trukmės tyrimą, kuriame dalyvavo gerą astmos kontrolę pasiekę pacientai, kai jų astmos gydymas nebuvo keistas 2 mėnesius iki tyrimo pradžios. Tyrimo metu astmos gydymas buvo lengvinamas pakopa žemyn – koks gydymas skirtas, priklausė nuo grupės, į kurią tiriamieji papuolė: nuo didelės dozės FP/SAL derinio (1000/100 µg per parą) stambių dalelių DPI iki perpus mažesnės IGK (FP) dozės paliekant tą pačią SAL dozę (500/100 µg per parą) stambių dalelių per DPI arba perpus mažinant IGK ir skiriant BDP/FOR (400/24 µg per parą) per pMDI inhaliatorių, sukuriantį itin smulkių dalelių aerozolį. Pagal didžiausią ryte matuojamo iškvėpavimo oro srauto greitį gydymo veiksmingumas buvo panašus, perėjus prie pakopa žemesnio astmos gydymo BDP ir FOR deriniu per smulkių dalelių aerozolį formuojantį pMDI inhaliatorių astmos kontrolė nepablogėjo (96,0 proc. pacientų astma išliko kontroliuojama), lyginant su žemesnės pakopos gydymu FP ir SAL deriniu per DPI (94,4 proc. pacientų astma išliko kontroliuojama). Pastebėta, kad per 6 mėn. gydymo laikotarpį kaupiamoji vidutinė IGK dozė buvo gerokai mažesnė vartojant smulkių dalelių BDP ir FOR derinį per pMDI (57,7 mg), palyginti su stambių dalelių FP ir SAL deriniu per DPI (75,4 mg) [1].

Realių gyvenimo sąlygų tyrimų duomenimis, vartojant smulkių dalelių BDP ir FOR derinį per pMDI astmos kontrolė buvo ženkliai geresnė, vertintos gyvenimo kokybės indeksai didesni, IGK paros dozė mažesnė, palyginti su stambių dalelių IGK ir IVBA deriniais [49, 50, 51, 52, 53]. Allegra ir bendr. [82] Italijoje atliko momentinę astma sergančių pacientų apklausą (angl. *cross-sectional survey*). Nustatyta, kad iš asmenų (n = 454), kurie gydėsi smulkių dalelių BDP ir

FOR derinio aerozolio inhaliatoriumi, gerai astma kontroliuota daug didesnei daliai (76 proc.), palyginti su vartojusiais (n = 453) BUD/FOR stambių dalelių pavidalu per DPI (69 proc.), ir panašiai daliai (n = 473), palyginti su vartojusiais stambių dalelių FP ir SAL derinį per pMDI ar DPI (71 proc.). Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė buvo ženkliai geresnė tų, kurie astmą gydėsi smulkių dalelių BDP ir FOR derinio aerozoliu, palyginti su vartojusiais stambių dalelių FP ir SAL derinį, bei panaši į inhaliuojančių BUD ir FOR derinį stambių dalelių per DPI. Ženkliai skyrėsi ir IGK paros dozė vartojant skirtingus vaistų derinius: itin smulkių dalelių BDP/FOR – 311 µg, stambių dalelių FP/SAL – 675 µg ir BUD/FOR per DPI – 590 µg).

Inhaliuojamojo vaisto kiekio sankaupa plaučiuose lemia jo klinikinį veiksmingumą; inhaliuojant gliukokortikoidus, jų veiksmingumas priklauso nuo dozės – šis santykis plato pasiekia esant apytiksliai 800–1000 µg BDP ekvivalentui. Kai ši riba peržengiama, didinant IGK dozę reikšmingai klinikinis veiksmingumas nebedidėja [54]. Tačiau, kol vaistas pasiekia plaučius, dalis jo gali būti absorbuota į sisteminę kraujotaką, dėl to gali kilti sisteminių nepageidaujamų reiškinių (bioprieinamumas per plaučius), jų gali sukelti ir į virškinimo traktą patekusios vaisto dalelės. Vietinių nepageidaujamų reiškinių gali sukelti dalelės, nusėdusios burnos ir ryklės srityje (bioprieinamumas per burną). Taigi astmos gydymą parenkantis gydytojas turi siekti maksimalaus veiksmingumo ir minimalaus nepageidaujamo poveikio, o tai labai priklauso nuo farmakologinių IGK savybių, IGK dozės, inhaliatoriaus ir jo formuojamo aerozolio savybių [1]. Smulkesnių dalelių aerozolis, lyginant su stambesnių, mažiau nusėda burnos ir ryklės srityje, daugiau vaisto patenka į plaučius [29, 55], t. y. mažesnė vaisto bioprieinamumo ir didesnė klinikinio veiksmingumo tikimybė. Klinikiniai tyrimai rodo, kad per smulkių dalelių inhaliatorių tą patį IGK vartoti saugiau nei per stambių [1], o per smulkių dalelių inhaliatorių inhaliuojant IGK ir IVBA derinį, reikia mažesnės IGK dozės tokiam pat poveikiui pasiekti, palyginti su stambių dalelių inhaliatoriumi [1].

APIBENDRINIMAS

Atsižvelgiant į turimus klinikinių tyrimų duomenis, akivaizdu, kad tikslingai negydant smulkiųjų kvėpavimo takų sergant astma, nepavyks pagerinti ir astmos kontrolės rodiklių. Įkvėpiami vaistai periferines plaučių dalis gali pasiekti tik tuo atveju, jei aerozolio dalelės yra mažos. Įrodyta, kad vaistų, į kvėpavimo takus patekusių smulkaus aerozolio pavidalu, efektyvumas yra toks pats ar net geresnis nei inhaliuojant stambių dalelių vaistus; realaus gyvenimo sąlygomis pasiekiamas geresnė astmos kontrolė; sukuriama sąlyga kasdien mažinti IGK dozę. Be abejo, reikalingi tęstiniai tyrimai galutinai įrodyti, kad smulkių dalelių aerozoliai pasižymi geresniu klinikinio gydymo veiksmingumu, geresne astmos kontrole, tačiau jau atliktų gausybės tyrimų rezultatai yra palankūs šiai tiesai, o farmakotechnologinės naujovės šiandien leidžia gydymo taikiniu pasirinkti konkrečias plaučių sritis. *Foster*[®] yra būtent toks vaistas – jį išpurškiant sukuriama smulkių dalelių aerozolis, pasiekiantis smulkiuosius kvėpavimo takus, ir įvykdomas svarbiausius astmos gydymo tikslus: astma gerai kontroliuojama, pagerinama gyvenimo kokybė, suvartojama mažesnė IGK dozė. Vaisto efektyvumas ir saugumas patvirtintas klinikiniais tyrimais ir ne vienerių metų klinicine patirtimi.

LITERATŪRA

1. Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015, 21:55–67.
2. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, Adamek L. Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. *Eur Respir Rev* 2012; 21:66–74.
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al., GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:836–844.
4. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group*. *N Engl J Med* 1997; 337:1405–1411.
5. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, et al. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008; 134:1192–1199.
6. Huber HL, Koessler KK. The pathology of bronchial asthma. *Arch Int Med* 1922; 30:689.
7. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration* 2012; 84:4–11.
8. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72:1016–1023.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 56) redakcijoje.

Pagal Usmani OS. *Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations*. *Curr Opin Pulm Med* 2015, 21:55–67 parengė R. Nutautienė

Tiotropis – saugus vaistas net ir patyrusiems širdies komplikacijas

Retrospektyvioji UPLIFT® tyrimo duomenų analizė

IVADAS

Tiotropis yra anticholinerginis bronchus plečiantis vaistas, skirtas palengvinti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) simptomus, suretinti ligos paūmėjimus. Vaistas gali būti skiriamas sausų miltelių per *HandiHaler*® inhaliatorių (18 µg 1 k./d.) arba išpurškiamo tirpalo per smulkią miglą formuojantį inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*) *Respimat*® (du įkvėpimai po 2,5 µg 1 k./d.) pavidalu. *Respimat*® inhaliatorius buvo sukurtas norint kiek įmanoma pagerinti vaistų įkvėpimą, padidinti vaisto dalelių kaupimąsi plaučiuose ir mažesnę vaistų dozę pasiekti geriausią gydymo efektą. *HandiHaler*® pranašumai: įkvepiama vaisto dozė nepriklauso nuo įkvėpimo pastangų, inhaliatorių naudoti visiškai nesudėtinga [1, 2, 3]. Farmakokinetikos analizė rodo, kad sisteminis tiotropio poveikis panašus tiek vartojant 18 µg per *HandiHaler*®, tiek 5 µg per *Respimat*® inhaliatorių [4, 5]. Klinikinių tyrimų duomenimis, tiotropis *Respimat*® ne mažiau veiksmingas kaip tiotropis *HandiHaler*® – išvados padarytos remiantis plaučių funkcijos rodikliais ir skubios pagalbos, kitaip simptominių, vaistų poreikiu [4, 5] bei LOPL paūmėjimo rizika [6]. Tiotropio vartojimo saugumas yra pripažintas ne tik tyrimų metu, bet ir klinikinėje praktikoje, tačiau dėl abejonių jo saugumu širdies patologiją turintiems pacientams pakartotinai įvertinti duomenys ketverius metus trukusio UPLIFT® (angl. *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium*) tyrimo atkreipiant dėmesį į tiotropio *HandiHaler*® saugumą pacientams, tyrimo metu patyrusiems miokardo infarktą, širdies nepakankamumą arba širdies ritmo sutrikimą.

KODĖL SUSIRŪPINTA TIOTROPIO SAUGUMU

Tiotropio saugumu suabejota, pasirodžius aposteriorinei analizei, kurios išvadose teigiama, kad tiotropio *Respimat*® 5 µg vartojusių pacientų grupėje nustatytas didesnis mirčių dažnumas nei placebo grupėje (nors skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas) ir didesnis mirtingumas LOPL pacientų, kurie širdies ritmo sutrikimų turėjo jau atsitiktinės atrankos vykdymo metu [7]. Kaip širdies ritmo sutrikimai susiję su mirtimi, liko neaišku, tačiau priežastinio ryšio su tiotropiu *Respimat*® nenustatyta. Pasirodė ir kitų autorių panašaus turinio sisteminių apžvalgų bei metaanalizių, kuriose taip pat kalbėta apie galimą tiotropio, vartojamo per *Respimat*® inhaliatorių, poveikį LOPL pacientų mirtingumo padidėjimui [8, 9, 10]. Siekiant įvertinti tiotropio *Respimat*® saugumą buvo atliktas TIOSPIR™ (angl. *The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial*) tyrimas, kuriame dalyvavo apie 18 tūkst. pacientų. Didesnio mirtingumo ar didesnės mirties rizikos tiotropį *Respimat*® vartojusių pacientų grupėje, palyginti su tiotropio *HandiHaler*® grupe, nenustatyta, o mirčių priežastys abiejose grupėse buvo panašios [6]. TIOSPIR™ tyrime pateikti patikimi duomenys apie tiotropio *Respimat*® saugumą ir veiksmingumą, palyginti su *HandiHaler*®, gydant pacientus, sergančius vidutinio sunkumo bei sunkia LOPL ir įvairiomis gretutinėmis ligomis, kurie rodo, kad reikia kritiškai vertinti mažesnės apimties duomenų bazių ir stebėjimo tyrimų metaanalizių saugumo rezultatus.

Norint įsitikinti rezultatais UPLIFT® tyrimo, kuriame vertintas tiotropio *HandiHaler*® saugumas, išnagrinėtos metaanalizės, duomenų apžalvos, bet didesnio tiotropį vartojusių pacientų mirtingumo nuo visų priežasčių irgi nebuvo nustatyta [11, 12, 13, 14].

Diskusijos apie galimą tiotropio, inhaliuojamo per *Respimat*® ir *HandiHaler*® inhaliatorių, skirtingą poveikį mirtingumui, širdies ir kraujagyslių sistemai paskatino pakartotinai įvertinti ankstesnių LOPL ir tiotropio klinikinių tyrimų duomenis ir įsitikinti išvadų pagrįstumu.

UPLIFT® TYRIMO APOSTERIORINĖ ANALIZĖ

Didelės apimties (beveik 6000 LOPL sergančių pacientai) 4 metų trukmės atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamame dvigubai aklame paralelinių grupių tyrime UPLIFT® vertintas tiotropio *HandiHaler*® saugumas (kontrolinė grupė – placebo). Tirti vidutinio sunkumo, sunkia ar labai sunkia LOPL sergantys asmenys. Šio tyrimo aposteriorinės (angl. *post-hoc*) analizės tikslas – įvertinti mirtingumą nuo visų priežasčių (įskaitant širdies patologiją ir atvejus, kai priežastis liko nežinoma) ir sunkaus nepageidaujamo poveikio širdžiai atvejus, taip pat galimą priežastinį ryšį su tiotropiu (į analizę įtraukti tik tyrimą baigę asmenys). Dauguma pacientų, turinčių širdies sutrikimų, dėl kurių jie būtų neatitikę tyrimo sąlygų ir nebūtų galėję dalyvauti tyrime, tęsė dalyvavimą tyrime, išreiškę savo norą ir taip suteikę galimybę gauti daugiau vaisto saugumo įrodymų.

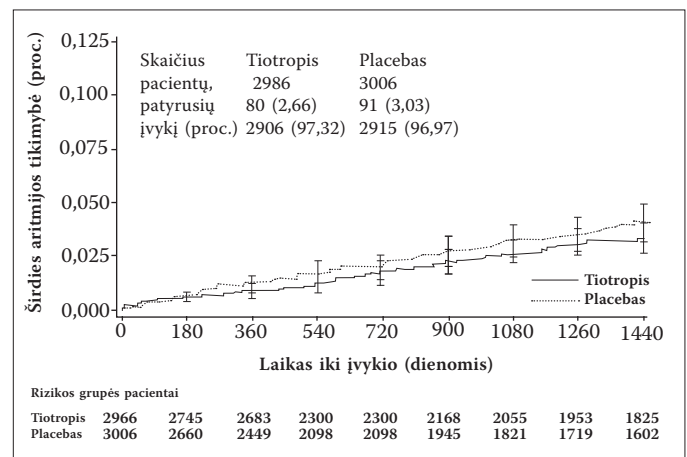
Tiotropį inhaliavusių asmenų grupėje buvo nustatytas mažesnis mirtingumo rodiklis, lyginant su placebo [9]. Skaitine išraiška, analizuojant visus tirtus asmenis, kurių gyvybiniai rodikliai buvo prieinami, mirė 921 pacientas (tyrimas truko iki 1440 dienų): 14,4 proc. tiotropio grupėje ir 16,3 proc. placebo grupėje (rizikos santykis (RS) – 0,87; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,76–0,99) [17]. Siekiant įvertinti tiotropio *HandiHaler*® saugumą pacientams, patyru-

siems naują širdies komplikaciją tyrimo metu, atlikta ir pacientų, UPLIFT® tyrimo metu patyrusių širdies aritmiją, miokardo infarktą ar širdies nepakankamumą, duomenų analizė vertinant mirtingumą nuo visų priežasčių ir sunkų nepageidaujamą poveikį širdžiai, įskaitant mirtį nuo širdies komplikacijų bei nuo neaiškių priežasčių. Į UPLIFT® tyrimą nebuvo įtraukti asmenys, kurie per ≤6 mėnesius iki tyrimo pradžios patyrė naują miokardo infarktą, nestabilią ar gyvybei gresiančią širdies aritmiją arba vienerių metų laikotarpiumi širdies aritmiją, kai buvo reikalingas intervencinis gydymas ar keistas medikamentinis gydymas arba per praėjusius metus buvo gydomi stacionare nuo širdies nepakankamumo (pagal Niujorko širdies asociaciją III ar IV klasės). Atrinkti pacientai buvo suskirstyti į grupes, jiems buvo skiriamas gydymas 18 μg tiotropio arba placebo 1 k./d. per *HandiHaler*® [17]. Tyrimo metu inhaliuojamieji vaistai, išskyrus kitus anticholinerginius, nebuvo uždrausti. Vizitai vyko pirmą, trečią, o vėliau kas tris mėnesius visą 4 metų tyrimo laikotarpį. Aposteriorinei analizei atrinkti pacientai, patyrę širdies komplikaciją: aritmiją, miokardo infarktą ar širdies nepakankamumą. Pacientų, gydytų tiotropiu, rezultatai buvo palyginti su placebo grupės. Į vertinimą įtrauktas laikas iki pirmo nepageidaujamo širdies reiškinio atsiradimo, sunkūs nepageidaujami reiškiniai bei sunkus nepageidaujamas poveikis širdžiai po pirmo nepageidaujamo širdies reiškinio.

Gyvybinių rodiklių analizei mirtimi pasibaigusiais nepageidaujamais reiškiniais buvo laikomi tie, kai mirtis įvyko ≥1 dieną po pirmos širdies komplikacijos (aritmijos, miokardo infarkto ar širdies nepakankamumo) ir per 1440 dienų nuo gydymo pradžios. Gydymo poveikio analizei vertinti naudoti nepageidaujami reiškiniai, įvykę ≥1 dieną po pirmos širdies komplikacijos (aritmijos, miokardo infarkto ar širdies nepakankamumo) iki buvo nutrauktas gydymas ir dar 30 dienų.

Į aposteriorinę analizę įtraukti ir sudėtiniai didieji širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujami reiškiniai: mirtimi pasibaigę širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujami reiškiniai kartu su įvykusiu miokardo infarktu (mirtinu ar nemirtinu), insultu (mirtinu ar nemirtinu), staigios mirtys, staigios mirtys ir mirtys nuo širdies komplikacijų.

UPLIFT® tyrimo dalyvavo 5993 atsitiktinai atrinkti pacientai, iš kurių 2987 buvo skirta tiotropio, o 3006 – placebo. Tyrimo metu 400 pacientų patyrė širdies aritmiją: 197 placebo grupėje ir 203 tiotropio grupėje. Dėl įvykusios aritmijos gydymas nutrauktas 26 pacientams: 16 placebo grupėje ir 10 tiotropio grupėje. Kaplan-Meier analize nustatyta tendencija, kad tiotropio grupėje pirmoji aritmija įvyko praėjus ilgesniam laiko tarpui nuo gydymo pradžios (1 pav.) [1]. Vidutinė gydymo trukmė po pirmos širdies aritmijos buvo 576,0 dienos (standartinis nuokrypis (SD) – 454,3) placebo ir 518,8 dienos (SD – 438,0) – tiotropio grupėje. 60,2 proc. (109 iš 181) pacientų, kurie inhaliavo placebo, po įvykusio širdies ritmo sutrikimo tyrimo metu dar patyrė ir sunkų nepageidaujamą reiškinį, o 20,4 proc. (37 iš 181) – sunkų širdies nepageidaujamą reiškinį [1]. Panašia procentine išraiška pacientai pasiskirstė ir tiotropio grupėje – 53,9 proc. (104 iš 193) patyrė sunkių ir 22,8 proc. (44/193) sunkių širdies nepageidaujamų reiškinų. 19,9 proc. pacientų placebo grupėje ir 14,5 proc. tiotropio grupėje pasireiškė širdies aritmija ir įvyko mirtimi pasibaigęs nepageidaujamas reiškinys [1].

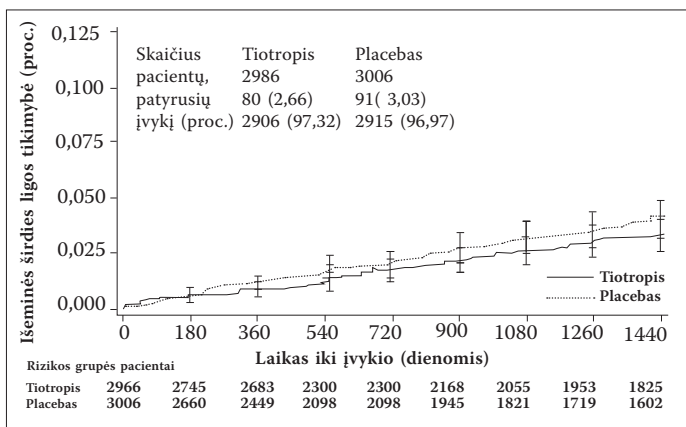


1 pav. Laiko, kai UPLIFT® tyrimo įvyko pirmoji širdies aritmija, Kaplan-Meier analizė [1]

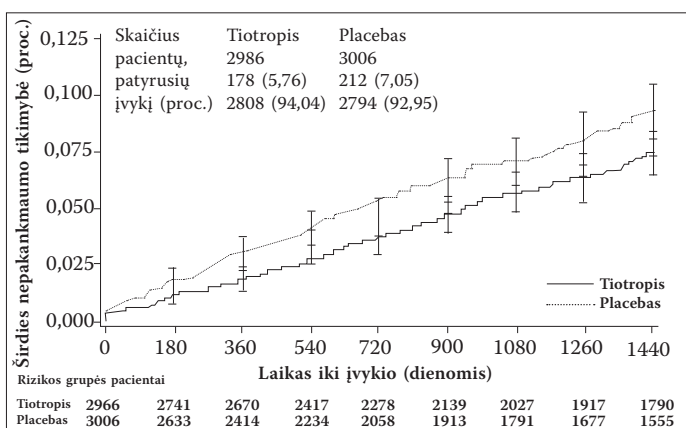
Gyvybinių rodiklių analizės rezultatai buvo panašūs: dažnesni mirtimi pasibaigę nepageidaujami reiškiniai nustatyti placebo (21,0 proc.), o ne tiotropio (17,6 proc.) grupėje [1]. Įvertinus didžiuosius širdies nepageidaujamus reiškinius, paaiškėjo, jog tiotropio grupėje jie nebuvo dažnesni. Pacientams, tyrimo metu patyrusiems širdies aritmiją, didžiųjų širdies nepageidaujamų reiškinų dažnumas buvo 13,8 proc. placebo grupėje, lyginant su 7,8 proc. tiotropio grupėje. Mirtinų didžiųjų širdies nepageidaujamų reiškinų tyrimo metu patyrė 8,3 proc. pacientų, vartojusių placebo, ir 5,2 proc. pacientų, gydytų tiotropiu; tyrimo metu didžiųjų nepageidaujamų širdies reiškinų ir neaiškios priežasties mirčių atvejų atitinkamai grupėse buvo 9,9 proc. ir 6,7 proc. [1].

Per tyrimo laikotarpį 172 pacientams pasireiškė miokardo infarktas: 92 placebo grupėje ir 80 tiotropio grupėje. Po pirmojo įvykio gydymas nutrauktas 41 pacientui: 24 – placebo grupėje, 17 – tiotropio grupėje. Panašiai kaip ir širdies aritmijų atveju, Kaplan-Meier analizė atskleidė tendenciją, kad inhaliuojant tiotropį miokardo infarktas ištiko vėliau nei inhaliuojant placebo (2 pav.). Vidutinė gydymo trukmė po įvykusio miokardo infarkto buvo 581,7 dienos (SD – 444,1) placebo grupėje ir 580,6 dienos (SD – 427,6) tiotropio grupėje [1]. 55,9 proc. placebo vartojusių pacientų, kuriuos tyrimo metu ištiko miokardo infarktas, vėliau (po patirto infarkto) įvyko sunkus nepageidaujamas reiškinys ir 27,9 proc. sunkus širdies nepageidaujamas reiškinys, tiotropio grupėje – atitinkamai 68,3 proc. ir 28,6 proc. pacientų. Mirtimi pasibaigusius nepageidaujamus reiškinius tyrimo eigoje patyrė 16,2 proc. pacientų placebo grupėje ir 9,5 proc. pacientų tiotropio grupėje. Įvertinus didžiuosius širdies nepageidaujamus reiškinius, nustatyta, jog jie tiotropio grupėje nebuvo dažnesni. Pacientams, tyrimo metu patyrusiems miokardo infarktą, didžiųjų nepageidaujamų širdies reiškinų dažnumas buvo 16,2 proc. placebo grupėje, palyginti su 9,5 proc. tiotropio grupėje [1]. Mirtimi didieji širdies nepageidaujami reiškiniai atitinkamai grupėse buvo 7,4 proc. ir 4,8 proc.

Tiriamuoju laikotarpiu širdies nepakankamumą patyrė 397 asmenys: 213 placebo ir 184 tiotropio grupėse. Įvykus pirmam širdies nepakankamumo atvejui gydymas buvo nutrauktas 56 pacientams: 27 – placebo grupėje ir 29 – tiotropio grupėje. Kaplan-Meier analizė atskleidė tendenciją, kad tiotropio grupėje pirmasis širdies nepakankamumo atvejis įvyko praėjus ilgesniam laikotarpiui nuo



2 pav. Laiko, kai UPLIFT® tyrime įvyko pirmasis miokardo infarktas, Kaplan-Meier analizė



3 pav. Laiko, kai UPLIFT® tyrime pasireiškė pirmasis širdies nepakankamumas, Kaplan-Meier analizė [1]

gydymo pradžios (3 pav.) [1]. Vidutinė gydymo trukmė po įvykusio širdies nepakankamumo buvo 474, 3 dienos (SD – 417,6) placebo grupėje ir 447,0 dienų (SD – 399,4) – tiotropio grupėje. 60,8 proc. placebo inhaliavusių pacientų, kurie tyrimo metu patyrė širdies nepakankamumą, įvyko sunkus nepageidaujamas reiškinys ir 23,7 proc. sunkus širdies nepageidaujamas reiškinys. Tiotropio grupėje rezultatai atitinkamai 58,7 proc. ir 28,4 proc. (lentelė).

Analizuojant gyvybinius rodiklius nustatyta, kad po įvykusio širdies nepakankamumo, mirtimi pasibaigusių nepageidaujamų reiškinų panašiai buvo tiek placebo (22,0 proc.), tiek tiotropio (21,9 proc.) grupėse. Įvertinus didžiuosius širdies nepageidaujamus reiškinus, nustatyta, jog jie tiotropio grupėje nebuvo dažnesni. Pacientams, tyrimo metu patyrusiems širdies nepakankamumą, didžiųjų širdies nepageidaujamų reiškinų dažnumas buvo 12,4 proc. placebo grupėje ir 10,3 proc. – tiotropio grupėje. Mirtini didieji širdies nepageidaujami reiškiniai atitinkamai grupėse buvo 7,0 proc. ir 7,1 proc., kartu vertinant ir mirtis nuo neaiškios priežasties – atitinkamai 8,6 proc. ir 7,1 proc. [1].

UPLIFT® tyrimas patvirtino tiotropio saugumą širdies sistemos atžvilgiu [11, 18]. Tiotropio *HandiHaler*® grupėje (lyginant su placebo) nenustatyta didesnio sunkių ar mirtimi pasibaigusių nepageidaujamų reiškinų, įskaitant mir-

tis nuo širdies komplikacijų ir nuo neaiškios priežasties, dažnumo pacientams, UPLIFT® tyrimo metu patyrusiems širdies aritmiją, miokardo infarktą arba širdies nepakankamumą, taip pat nenustatyta ir didesnio tiek bendrų, tiek širdies sunkių nepageidaujamų reiškinų dažnumo ar didesnio mirtingumo. Tiotropis nepadidino bendro ir širdies sunkių nepageidaujamų reiškinų atvejų dažnumo ir pacientams, anksčiau patyrusiems sunkias širdies komplikacijas (šie rezultatai gauti vertinant pacientų, savo noru nepasitraukusių iš tyrimo net jo metu įvykus širdies komplikacijai).

APIBENDRINIMAS

Remiantis aposteriorinės analizės, vertinusios UPLIFT® tyrimo rezultatus, duomenimis, galima daryti išvadą, kad tiotropio *HandiHaler*® vartojimas yra saugus tiek po naujai įvykusios, tiek po anamnezėje buvusios širdies komplikacijos. Kaplan-Meier analizė atskleidė vėlesnio sunkių nepageidaujamų širdies reiškinų atsiradimo tendenciją tiotropio *HandiHaler*® grupėje, palyginti su placebo. Širdies komplikaciją patyrusiems pacientams, kurie toliau tęsė dalyvavimą tyrimo UPLIFT® bei gydymą tiotropiu, nebuvo nustatyta didesnės mirtingumo nuo visų priežasčių ar širdies sunkių nepageidaujamų reiškinų rizikos. Tiotropio grupėje, palyginti su placebo, nebuvo padidėjusi mirtingumo ir sunkių nepageidaujamų komplikacijų dėl pagrindinių širdies nepageidaujamų reiškinų rizika. Pacientams, kurie nebūtų buvę įtraukti į tyrimą dėl širdies patologijos, inhaliuojant tiotropį didesnės rizikos patirti širdies komplikacijas, mirtį nuo širdies patologijos ar sunkių nepageidaujamų reiškinį nebuvo. Taigi, tiotropio skyrimas LOPL gydyti yra pagrįstas vaisto veiksmingumo ir saugumo įrodymais.

LITERATŪRA

1. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respiratory Research* (2015) 16:65.
2. Hochrainer D, Holz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med.* 2005;18:273–82.
3. Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med.* 2005;18:264–72.
4. Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5microg via Respimat and 18microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:228–36.
5. van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med.* 2009;103:22–9.
6. Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G, et al. The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res.* 2013;14:40.
7. Tiotropium (Spiriva) Respimat: evaluation of fatal events [http://trials.boehringer-ingenelheim.com/content/dam/internet/opa/clinicaltrial/com_EN/results/Pooled%20analysis/PA_205.372_251_252_254_255_U10-3255-01.pdf].
8. Dong YH, Lin HH, Shau WY, Wu YC, Chang CH, Lai MS. Comparative safety of inhaled medications in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax.* 2013;68:48–56.
9. Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD009285.
10. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;342:d3215.

Pagal Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. *Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. Respiratory Research* (2015) 16:65 parengė R. Nutautienė

Ultibro[®] Breezhaler[®] – indakaterolio ir glikopironio junginys, veiksmingai mažinantis LOPL paūmėjimų riziką

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių pasaulyje, dabar – ketvirtoji dažniausia mirties priežastis. Numatoma, kad artimiausiu metu LOPL toliau plis ir 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].

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga – patologinė būklė, kurios įmanoma išvengti, ji yra gydytina, pasireišianti ne visiškai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija. Kvėpavimo takų obstrukcija paprastai progresuoja ir yra susijusi su neįprastu plaučių uždegimo atsaku į įkvėpiamas kenksmingas daleles arba dujas, pirmiausia rūkant cigaretes. Nors LOPL pažeidžia plaučius, ji sukelia reikšmingų sisteminių padarinių. Dažni ir pasikartojantys LOPL paūmėjimai blogina paciento gyvenimo kokybę, blogėja plaučių funkcija, didėja hospitalizavimo dažnumas, gydymo išlaidos ir pacientų mirštamumas [3].

Pagrindiniai tikslai gydant LOPL yra sumažinti simptomus ir juos kontroliuoti, retinti paūmėjimų skaičių ir sunkumą, pagerinti sveikatos būklę bei padidinti fizinio krūvio toleravimą. Pagrindiniai LOPL gydyti vartojami vaistai yra inhaliuojamieji bronchus plečiantys vaistai [3]. Bronchus plečiantys vaistai sumažina bronchų obstrukciją ir plaučių hiperinflaciją, dusulį, pagerina fizinį pajėgumą. Ilgai veikiančios inhaliuojamieji muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) bei ilgai veikiančios beta 2 agonistai (IVBA) taip pat mažina ligos paūmėjimų dažnumą, pagerina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, tačiau nemažina laipsniško plaučių funkcijos blogėjimo ir mirštamumo nuo LOPL [3].

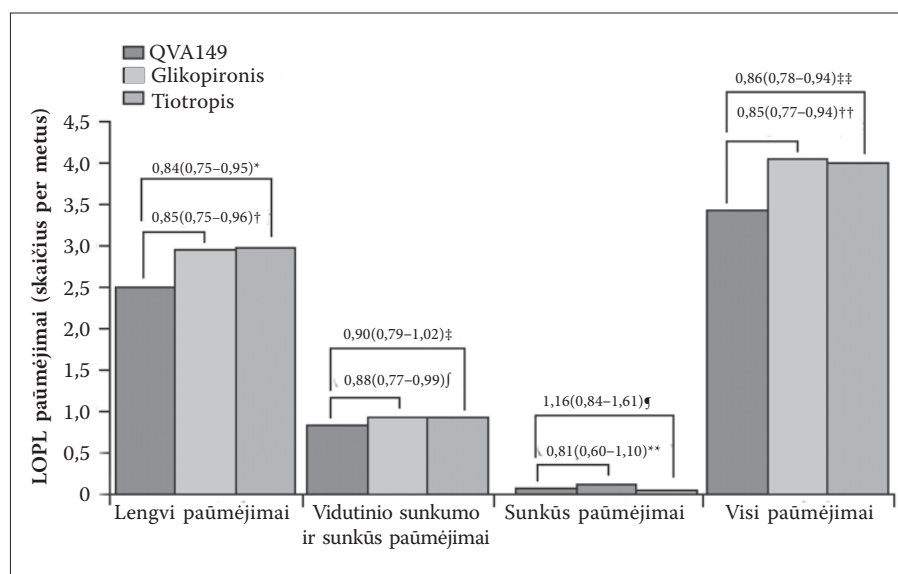
IVMB ir IVBA bronchų obstrukciją mažina veikdami komplimentariai per skirtingus receptorių. Atlikta daug tyrimų, kuriais įrodyta, jog, vartojant IVMB ir IVBA derinį, bronchų obstrukcija, LOPL simptomai sumažėja ir gyvenimo kokybė pagerėja reikšmingai labiau nei vartojant šiuos preparatus atskirai monoterapija [4, 5].

INHALIUOJAMIEJI GLIUKOKORTIKOIDAI GYDANT LOPL

Ilgalaikis gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IGK) pagal GOLD (angl. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) rekomendacijas skiriami pacientams, sergantiems sunkia ir labai sunkia LOPL, bei pacientams, kuriems, nepaisant gydymo ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais, dažnai kartojasi paūmėjimus (≥ 2 per metus) [3]. Tačiau klinikinių studijų duomenys rodo, kad dažnai IGK skiriami esant vidutinio sunkumo LOPL bei pacientams, kurie patyrė mažiau nei du paūmėjimus per metus. Perteklinis IGK vartojimas nėra saugus [6, 7]. Tyrimų duomenimis nuolatinis IGK vartojimas gali sąlygoti šalutinius reiškinius, o ypač pneumoniją [8, 9]. Paprasčiausia išeitis – nutraukti gydymą IGK LOPL pacientams, kuriems jų nereikia.

Ar saugu nutraukti gydymą IGK sergantiems vidutinio sunkumo LOPL ir tiems, kuriems paūmėjimai reti, vertinta OPTIMO studijoje. Tai perspektyvinis realių sąlygų daugiacentris tyrimas, į kurį buvo įtraukta 914 LOPL sergančių pacientų, nuolat gydomų bronchus plečiančiais vaistais ir IGK, kurių FEV₁ buvo >50 proc. būtinojo dydžio, patyrusių mažiau nei du paūmėjimus per metus. 59 proc. pacientų gydytojo sprendimu tęstas gydymas IGK, 41 proc. – gydymas IGK nutrauktas ir tęstas palaikomasis gydymas ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais (91 proc.). Studijos pradžioje ir po 6 mėnesių vertinta FEV₁, CAT (LOPL simptomų klausimynas) bei paūmėjimai. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad FEV₁, LOPL simptomai bei paūmėjimų dažnumas tiek pradžioje, tiek po 6 mėnesių grupėse nesiskyrė. Taigi šio tyrimo rezultatai rodo, kad sergantiems vidutinio sunkumo LOPL ir esant retiems paūmėjimams saugu nutraukti IGK vartojimą, nes pacientai toliau gydos ilgo veikimo bronchus plečiančiais vaistais [10].

Dar 2005 metais publikuotos COSMIC studijos duomenimis, nutraukus nuolatinį IGK vartojimą LOPL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta sunki bronchų obstrukcija ir dažni paūmėjimai, gali padidėti LOPL



1 pav. LOPL paūmėjimų skaičius per metus gydymo grupėse

*p = 0,0052, †p = 0,0072, ‡p = 0,096, §p = 0,038, ¶p = 0,36, **p = 0,18.

paūmėjimų rizika ne tik lyginant su placebo, bet ir su nuolatiniu gydymu ilgai veikiančiais bronchus plečiančiais vaistais [10]. Tačiau 2014 metais paskelbtos WISDOM studijos rezultatai kitokie. WISDOM – tai 12 mėn. trukmės dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas. Į tyrimą įtraukti 2485 pacientai, sergantys sunkia ar labai sunkia LOPL, kuriems buvo bent vienas dokumentuotas paūmėjimas per paskutinius 12 mėnesių. Šešias savaites pacientai buvo gydyti trimis inhaliuojamaisiais vaistais: tiotropiu, salmeteroliu ir flutikazonu. Po šešių savaičių gydymo pacientai atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes: vienai grupei tęstas tas pats gydymas, kitai – flutikazono vartojimas palaipsniui trimis pakopomis nutrauktas. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis – laikas iki pirmojo vidutinio ar sunkaus paūmėjimo. Tyrimo rezultatai atskleidė, kad vidutinių ir sunkių paūmėjimų rizika buvo vienoda tiek IGK vartojusiųjų grupėje, tiek ji nutraukusių. 18 savaitę, kai gydymas IGK buvo galutinai nutrauktas, plaučių funkcija, vertinat FEV₁, reikšmingai daugiau (38 ml) sumažėjo, lyginant su pradine, flutikazoną nutraukusiųjų grupėje nei tęsusių jo vartojimą. 52 gydymo savaitę, vertinat dusulį, skirtumo tarp

grupių nebuvo, o vertinant bendrą sveikatos būklę, pastebėtas neženklaus pablogėjimas IGK nutraukusiųjų grupėje. Taigi gydymo IGK nutraukimas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo bei sunkia stabilia LOPL ir gydomiems bronchus plečiančiais vaistais, nepadidino vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų rizikos [11].

Pastaruoju metu atsirado naujų vaistų ir jų derinių LOPL gydyti. Vienas pagrindinių tikslų, kurio siekta tiriant šių vaistų efektyvumą, buvo sumažinti LOPL paūmėjimų skaičių.

ULTIBRO® BREEZHALER® (INDAKATEROLIO IR GLIKOPIRONIO JUNGINIO) POVEIKIS LOPL PAŪMĖJIMAMS

Ultibro® Breezhaler® (QVA149) yra dviejų bronchus plečiančių vaistų – ilgai veikiančio beta 2 agonisto indakaterolio ir ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus glikopironio – junginys, inhaliuojamas vieną kartą per parą. Tai kompensuojamas dvejo po poveikio sudėtinis vaistas, skirtas palaikomajam LOPL gydymui.

Šio vaisto efektyvumas gydant LOPL įrodytas daug klinikinių tyrimų. Toliau apžvelgiami tyrimai,

kuriuos vertintas gydymo QVA149 poveikis LOPL paūmėjimams.

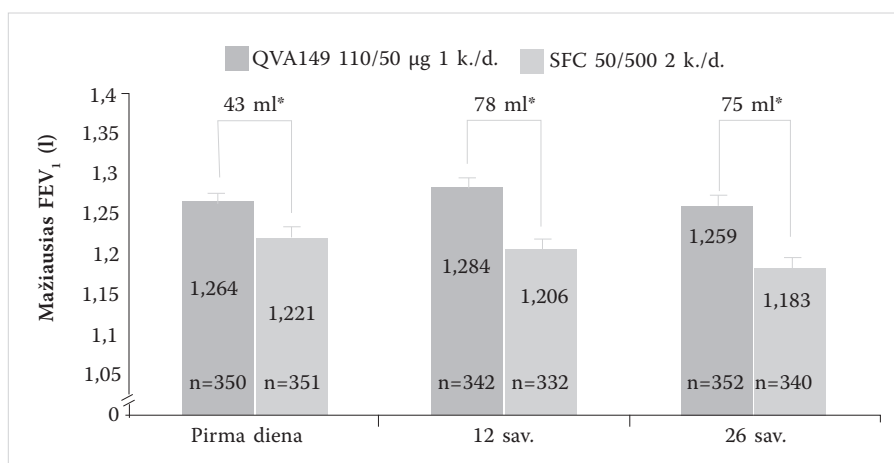
Klinikinis tyrimas SPARK – 64 savaičių trukmės daugiacentris dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas su išankstinės atrankos laikotarpiu. Vertintas LOPL paūmėjimų dažnumas vartojant dviejų bronchus plečiančių vaistų junginį QVA149, lyginant su monoterapija glikopironiu ir tiotropiu. Tyrimo dalyvavo (n = 2224) sunkia ir labai sunkia LOPL sergantys pacientai, patyrę bent vieną vidutinio sunkumo ligos paūmėjimą per paskutinius metus. Pagrindinis tikslas buvo įrodyti, kad QVA149 pranašesnis už glikopironį vertinant vidutinių ir sunkių paūmėjimų dažnumą gydymo periodu. Studijos rezultatai rodo, kad QVA149 ženkliai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą (iki 12 proc.), palyginti su glikopironiu (paūmėjimų skaičius per metus – 0,84, kai 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,75–0,94, palyginti su 0,95, kai 95 proc. PI yra 0,85–1,06); rizikos santykis – 0,88, kai 95 proc. PI 0,77–0,99, p = 0,038). Taigi, dviejų bronchus plečiančių vaistų junginys QVA149 ženkliai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą nei monoterapija IVMB glikopironiu, pagerėjo ir plaučių funkcija bei bendroji sveikatos būklė. Visų (nesunkių, vidutinio sunkumo ir sunkių) paūmėjimų dažnumas buvo reikšmingai mažesnis (15 proc.) QVA149 grupėje, palyginti su glikopironiu, ir 14 proc. palyginti su tiotropiu. Lengvų paūmėjimų dažnumas QVA149 grupėje buvo sumažintas reikšmingai – iki 15 proc., palyginti su glikopironiu, ir iki 16 proc., palyginti su tiotropiu. Sunkių paūmėjimų dažnumas buvo mažas, reikšmingų skirtumų tarp QVA149 ir kitų lyginamųjų vaistų nenustatyta [12].

LANTERN studijos tikslas buvo palyginti IVBA indakaterolio ir IVMB glikopironio junginio QVA149 bei IVBA salmeterolio ir IGK flutikazono (SFC) junginio efektyvumą ir saugumą gydant vidutinio sunkumo

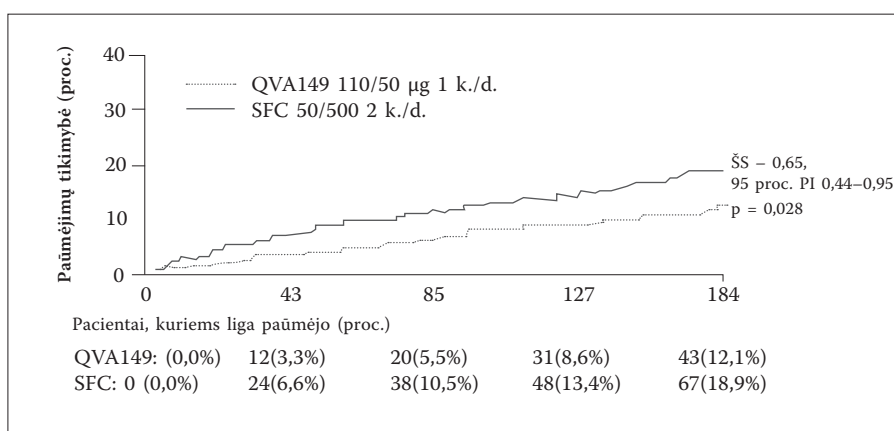
ir sunkia LOPL sergančius pacientus, patyrusius ≤ 1 paūmėjimą per metus. Tai 26 savaičių trukmės dvigubai aklas paralelinių grupių tyrimas. Pagrindinis tyrimo tikslas – įrodyti, kad QVA149 toks pat efektyvus kaip ir SFC gydant LOPL, lyginant FEV₁ 26 gydymo savaitę. Tyrime dalyvavo 744 pacientai, kurie atsitiktinai suskirstyti į dvi gydymo grupes: viena grupė gydyta QVA149, kita – SFC. Vertinant FEV₁ 26 gydymo savaitę, QVA149 buvo reikšmingai efektyvesnis nei SFC (gydymo skirtumas (Δ) = 75 ml, $p < 0,001$). QVA149 ir SFC vienodai sumažino dusulį, pagerino bendrą sveikatos būklę ir sumažino pagalbinių vaistų poreikį. Tačiau QVA149 reikšmingai sumažino vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą (31 proc.), lyginant su SFC. Pneumonijų dažnumas buvo 3 kartus mažesnis QVA149 grupėje. Taigi gauti rezultatai rodo, kad QVA149 yra gera alternatyva gydyti vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus, kuriems liga paūmėja retai [13].

APIBENDRINIMAS

Ultibro® Breezhaler® (QVA149) yra dviejų bronchus plečiančių vaistų – ilgai veikiančio beta 2 agonisto indakaterolio ir ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus glikopironio – junginys, inhaliuojamas vieną kartą per parą. Tai kompensuojamas dviejų poveikio sudėtinis vaistas, skirtas palaikomajam LOPL gydymui. QVA149 ženkliai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnumą, lyginant su monoterapija glikopironiu, pacientams, sergantiems sunkia ir labai sunkia LOPL. QVA149 gali būti alternatyva gydyti vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus, kuriems ligos paūmėjimai reti, nes, lyginant su IGK ir IVBA junginiu (SFC), QVA149 yra efektyvesnis vertinant plaučių funkciją (FEV₁), šalutinius reiškinius (pvz., pneumonija) bei paūmėjimų dažnumą. IGK gydant LOPL turi būti skiriami tik pagal rekomendacijose nurodytas indikacijas ir neskirtini pacientams, kuriems šių vaistų nereikia.



2 pav. FEV₁ (vidurkis 45 ir 15 min. prieš vaisto dozę) 1 dieną ir 12 bei 26 savaitę
Duomenys pateikti kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis. * $p < 0,001$



3 pav. Laikas iki pirmo vidutinio ar sunkaus LOPL paūmėjimo per 26 gydymo savaites (Kaplano Mejerio kreivės)

LITERATŪRA

- 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, ir kt. 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.
- GOLD: Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. 2015 [http://www.goldcopd.com/].
- Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J*. 2013;42(6):1484-1494.
- van Noord JA, Buhl R, Laforce C, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(12):1086-1091.
- Corrado A, Rossi A: How far is real life from COPD therapy guidelines? *Italian observational study*. *Respir Med* 2012, 106:989-997.
- Roche N, Lepage T, Bourcureau J, et al. Guidelines versus clinical practice in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001, 18:903-908.
- Suissa S: Number needed to treat in COPD: exacerbations versus pneumonias. *Thorax* 2013, 68:540-543.
- Larsson K, Janson C, Lisspers K, et al. Combination of budesonide/formoterol more effective than fluticasone/salmeterol in preventing exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: the PATHOS study. *J Intern Med* 2013, 273:584-594.
- Rossi A, Guerriero M, Corrado A et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids can be safe in COPD patients at low risk of exacerbation: a real-life study on the appropriateness of treatment in moderate COPD patients (OPTIMO). *Respir Research* 2014, 15:77.
- Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, et al. Withdrawal of Inhaled Glucocorticoids and Exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2014;371:1285-94.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 199-209.
- Zhong N, Wang Ch, Zhou X, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *International Journal of COPD* 2015;10 1015-1026.

B11509379224 09/2015
Parengė K. Biekšienė

Symbicort SMART – galimybė geriau kontroliuoti astmos simptomus

ASTMOS KONTROLĖ: KODĖL TOKIA SVARBI IR KAIP JĄ PAGERINTI

Astmos kontrolė klinikinėje praktikoje nėra optimali nepaisant didelio vaistų pasirinkimo. Nepakankama astmos kontrolė susijusi su padidėjusia paūmėjimų rizika, prastesne gyvenimo kokybe, didesnėmis gydymo išlaidomis ir sumažėjusiu darbo našumu [2]. Kadangi astma yra viena dažniausių lėtinių ligų pasaulyje [2], akivaizdu, kaip svarbu kuo efektyviau ją gydyti. Pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*, liet. Visuotinė astmos iniciatyva) astmos gydymas turi būti grindžiamas paciento astmos kontrolės lygmeniu, kuris nustatomas pagal dienos metu juntamus simptomus, įprastos veiklos ribotumą, prabudimus naktį dėl ligos ir simptominių – greitai veikiančių bronchus plečiančių – vaistų vartojimo dažnį. Daugelis pacientų linkę pervertinti simptomų kontrolę ir tinkamai neįvertinti būklės sunkumo, teigdami, kad jie puikiai toleruoja simptomus ir kasdienės veiklos apribojimus. Tai parodė ir atliktas tyrimas, kurio metu didžiausias dėmesys telktas į astmos kontrolės vertinimą pagal astmos kontrolės klausimyną [3]. Tyrime dalyvavo 1363 stabilios eigos astma sergančių pacientų (vidutinis amžius 38 ± 14 metų, 60,3 proc. moterų; 69,1 proc. nerūkantieji). Pacientų astmos kontrolė pagal GINA apibrėžtą astmos kontrolės klasifikaciją, buvo: astma kontroliuojama 13,6 proc., iš dalies kontroliuojama 34,2 proc., nekontroliuojama 52,3 proc. Nors dauguma pacientų ir gydytojų suvokė ligą kaip kontroliuojamą arba

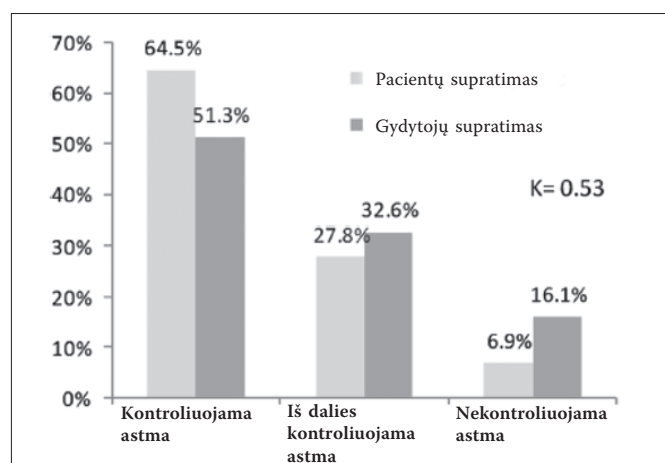
iš dalies kontroliuojamą, tarp grupių atitikimas buvo išties mažas ($\kappa = 0,53$) (1 pav.).

Taigi tikėtina, kad ligoniai gydytojui gali pateikti klaidingą informaciją apie astmos kontrolę (subjektyvumo įtaka) ir gauti netinkamą gydymą.

Su nepakankama astmos kontrolė susiję veiksniai yra gydymo režimo nesilaikymas ir bloga inhaliavimo technika [4, 5, 6]. Norint sukurti veiksmingą astmos gydymo būdą ir pagerinti ligonių gydymo rezultatus, svarbu suvokti skirtingą pacientų požiūrį į savo būklę bei pritaikyti gydymą, atitinkantį jų specifinius poreikius. Tam būtinas puikus gydytojo ir paciento bendradarbiavimas. Labai svarbią vietą užima pacientų inhaliavimo technikos mokymas.

REALISE TYRIMO DUOMENYS

Astmos kontrolei ir gydymui realaus gyvenimo sąlygomis vertinti atliktas REALISE (angl. *the REcognise Asthma and LIink to Symptoms and Experience*) tyrimas, kurio metu siekta įvertinti astmos kontrolę pacientams, besinaudojančiams internetu, socialine žiniasklaida, taip pat įvertinti, kaip jie supranta astmos kontrolę ir koks jų požiūris į astmą; palyginti astmos simptomus, paūmėjimų dažnumą ir ligos kontrolę skiriant įvairių astmos gydymą (simptominis vaistas, vienas kontrolinis vaistas, kontrolinių vaistų derinys arba kontrolinių vaistų derinys ir geriamosios tabletės). Atlikta 8 tūkst. astma sergančių pacientų (amžius 18–50 metų, daugiau kaip 2 kartus keistas astmos gydymas per paskutinius 2 metus, geba naudotis socialinėmis priemonėmis) iš 11 Europos šalių apklausa internetu. 20,1 proc. apklaustųjų astma buvo kontroliuojama, 34,8 proc. – iš dalies kontroliuojama ir 45,1 proc. – nekontroliuojama (pagal GINA kriterijus). Daugiau nei pusė apklaustųjų teigė savaitę iki tyrimo pabaigos prabudavę naktį ar jutę simptomus, ribojančius kasdienę veiklą. 44,0 proc. tyrimo dalyvių nurodė per pastaruosius 12 mėnesių astmos gydymui vartoję geriamųjų gliukokortikoidų, 23,9 proc. dėl ligos buvo apsilankę skubiosios pagalbos skyriuje ir 11,7 proc. bent vieną parą buvo gydyti lignoninėje. Apklaustieji kaip esminį negalavimo simptomą nurodė dusulį. Pacientai, kurių astma tyrimo metu laikyta kontroliuojama, nurodė per paskutinius metus turėję astmos paūmėjimų, dėl kurių 42,3 proc. vartojo antibiotikus, 23,7 proc. geriamuosius gliukokortikoidus, 7,4 proc. lankėsi skubiosios pagalbos skyriuje ir 1,6 proc.



1 pav. Pacientų ir gydytojų astmos kontrolės suvokimas [3]

Lentelė. Subjektyvus astmos suvokimas [2]

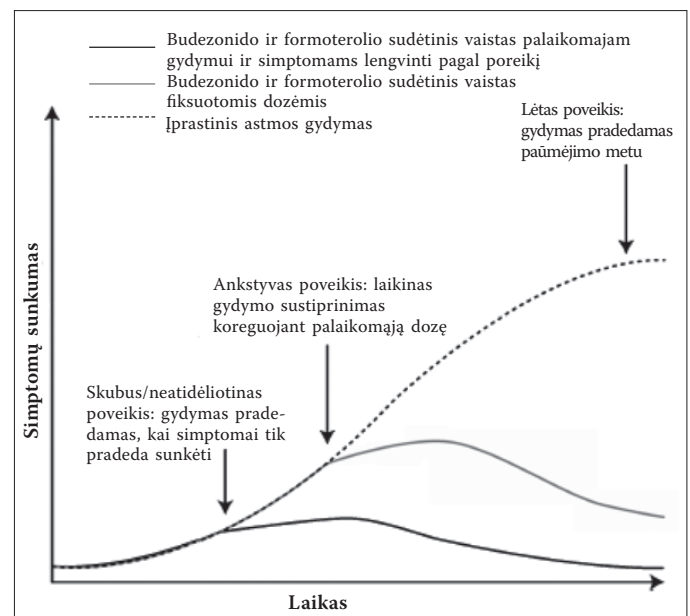
Respondentai, kurie sutinka su šiais teiginiais, n (proc.)	GINA apibrėžta astmos kontrolė			
	Iš viso (n = 8000)	Kontroliuojama astma (n = 1604)	Iš dalies kontroliuojama astma (n = 2785)	Nekontroliuojama astma (n = 3611)
Nenoriu, kad kiti pagalvotų, jog aš sergu ^a	6,558 (82,0)	1,400 (87,3)	2,322 (83,4)	2,836 (78,5)
Mano ligos simptomai nėra rimti ^a	5,730 (71,6)	1,412 (88,0)	2,239 (80,4)	2,079 (57,6)
Aš nesu toks, kaip kiti sergantys astma ^a	4,982 (62,3)	1,112 (69,3)	1,800 (64,6)	2,070 (57,3)
Mano sveikata geresnė nei kitų bendraamžių ^a / mano sveikata ne prastesnė nei kitų bendraamžių ^b	5,647 (70,6)	1,323 (82,5)	2,057 (73,9)	2,267 (62,8)
Tik ignoruodamas astmą ir jos simptomus galiu jaustis normaliai ir neišsiskirti iš draugų, kolegų ^a	3,420 (42,8)	622 (38,8)	1,197 (43,0)	1,601 (44,3)

^a Atsakymai buvo derinami „linke pritarti“ ir „visiškai sutinku“; ^b atsakymai į abu teiginius buvo sujungti.

prireikė stacionarinio gydymo. Kaip astmos ligoniai suvokia astmos simptomus ir kontrolę, apibendrinta lentelėje. Dauguma nelaikė savęs ligoniais, o nemaža dalis visiškai ignoravo ligą, norėdami niekuo neišsiskirti iš kitų ir jaustis normaliai. Daugiau nei 80 proc. respondentų manė, kad jų astma yra kontroliuojama, o daugiau kaip du trečdaliai nelaikė juntamų astmos simptomų rimtais, netgi tie, kurių astma pagal GINA kriterijus iš tiesų buvo nekontroliuojama. Daugiau kaip 80 proc. respondentų, per praėjusius metus patyrusių ūmų astmos paūmėjimą (geriamieji gliukokortikoidai, vizitas skubios pagalbos skyriuje ar stacionarinis gydymas), laiko savo astmą kontroliuojama. 55,5 proc. manančių, kad jų astma kontroliuojama, jautė simptomus, ribojančius kasdienę veiklą, 52,5 proc. per paskutinę savaitę prabudavo naktimis dėl juntamų ligos simptomų. 19,5 proc. tų, kurie laikė, kad astma nėra rimta, nurodė su astma susijusius apsilankymus skubiosios pagalbos skyriuje per praėjusius metus [2].

SYMBICORT® TURBUHALER® IR SMART

Vartojant budezonido ir formoterolio sudėtinį vaistą viename inhaliatoriuje tiek palaikomajam gydymui, tiek pagal reikalą (SMART metodika), astmos paūmėjimų pasitaiko ženkliai rečiau (santykinis ligos paūmėjimų dažnumas gerokai mažesnis nei vartojant budezonido ir formoterolio sudėtinį vaistą kartu su trumpai veikiančiais beta 2 agonistais (TVBA) (sumažėja 47 proc., rizikos santykis (RS) – 0,53; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,44–0,65) ir budezonidą su TVBA (sumažėja 47 proc., RS – 0,53; 95



2 pav. Grafinis skirtingų astmos gydymo režimų rezultatų palyginimas vertinant simptomų pasunkėjimą [1]

proc. PI 0,44–0,64) [1]. Toks rezultatas aiškinamas greitu vaistų, tiek skubiosios pagalbos (bronchus plečiančių), tiek uždegimą slopinančių, sąlyčiu su apatiniais kvėpavimo takais bei poveikiu jiems, dėl ko užkertamas kelias progresuoti ligos simptomams ir ligai paūmėti [1] (2 pav.).

Tyrimuose įrodyta, kad, budezonido ir formoterolio sudėtinio vaisto vartojimas SMART metodu, gerokai sumažina laiką iki pirmo sunkaus paūmėjimo (hospitalizavimas, apsilankymas skubiosios pagalbos skyriuje; gydymas geriamaisiais gliukokortikoidais; rytinis PEF ≤ 70 proc. pradinio 2 dienas iš eilės; vaikams IGK dozės didinimas ir (ar) kitas papildomas gydymas), lyginant su budezonido ir formoterolio sudėtinio vaistu, vartojamu kartu su TVBA, ar budezonidu, vartojamu kartu su TVBA (abiem atvejais p < 0,001) [1]. Sergant astma ir vartojant budezonido ir formoterolio sudėtinį vaistą SMART metodu, palengvėja ne tik astmos simptomai, bet ir reikšmingai pagerėja plaučių funkcija, rečiau vargina nakties simptomai ir prabudimai, mažesnis greitos pagalbos vaistų poreikis, lyginant su budezonido ir formoterolio sudėtinio vaistu (p < 0,001) (rezultatai gauti vartojant apytikriai 240 µg IGK paros dozę) [1].

Budezonido ir formoterolio sudėtinio vaisto vartojimas SMART metodu gerokai sumažina atvejų, kai inhaliuojama labai daug skubiosios pagalbos vaistų (>6 inhaliacijos per dieną), lyginant su visais alternatyviais IGK ir IVBA režimais. Jautrumo analizė rodo, kad nepriklausomai nuo IGK ir IVBA vartojimo režimo, kuo didesnis dozių pagal reikalą per dieną skaičius (>2, > 4, > 6 ir > 8 inhaliacijos per parą), tuo didesnis astmos paūmėjimų dažnumas 21 dienos laikotarpiu [11]. SMART metodas padeda suretinti astmos paūmėjimus po intensyvaus skubiosios pagalbos vaistų vartojimo epizodų [11].

Vertinant SMART metodo veiksmingumą ir saugumą, atliktas atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas [12].

Tyrime dalyvavo pacientai, turintys sunkių astmos paūmėjimų riziką (92 proc. iš jų patyrę mažiausiai vieną sunkų paūmėjimą, 39 proc. – du ar daugiau sunkius paūmėjimus praėjusiais metais). Tiriamieji suskirstyti į dvi grupes. Vienos grupės pacientai įkvėpdavo po 2 inhaliacijas budesonido ir formoterolio sudėtinio vaisto 2 k./d. (atitinkamai 200 µg ir 6 µg vieno įpurškimo metu) ir vieną papildomą įkvėpimą pagal reikalą pasireiškus simptomams; kitos grupės pacientai gydyti standartiškai: 2 inhaliacijas budesonido ir formoterolio sudėtinio vaisto 2 k./d. (atitinkamai 200 µg ir 6 µg vieno įpurškimo metu) ir iki dviejų salbutamolio (100 µg vieno įpurškimo metu) inhaliacijų esant simptomams. Pagrindinė vertinamoji baigtis – kokiai daliai pacientų vienoje ir kitoje grupėje bent kartą prireikė labai intensyvaus gydymo beta 2 agonistais (daugiau nei 8 budesonido ir formoterolio sudėtinio vaisto inhaliacijos per dieną, nepaisant 4 inhaliacijų palaikomajam gydymui SMART grupėje ir daugiau kaip 16 salbutamolio inhaliacijų per dieną standartinio astmos gydymo grupėje). Mažiau intensyvaus beta 2 agonistų vartojimo dienų buvo SMART grupėje (vidurkis – 5,1 dienos (standartinis nuokrypis (SN) 14,3), lyginant su 8,9 dienomis standartinio gydymo grupėje (SN 20,9), santykinis dažnumas – 0,58 (0,39–0,88); $p = 0,01$). SMART grupės tiriamieji rečiau patyrė sunkių astmos paūmėjimų (35 (svertinis vidurkis metams – 0, 53), lyginant su 66 (0,97); santykinis dažnumas – 0,54 (0,36–0,82); $p = 0,004$). Vienas iš keturių tiriamųjų salbutamolį dozavo savarankiškai ir inhaliuodavo daugiau nei 32 įkvėpimus per dieną salbutamolio (ar kito lygiavertio vaisto) bent vieną kartą tyrimo metu. Be to, 90 proc. pacientų, inhaliavusių dideles vaistų dozes, tai darė be gydytojo priežiūros. Tai rodo, kad pacientai, turintys sunkių astmos paūmėjimų riziką, dažnai perdozuoja beta 2 adrenoreceptorių agonistų. Ženklaus beta 2 agonistų perdozavimas buvo 40 proc. mažesnis SMART grupėje [18]. Taigi, SMART režimas sumažina sunkių astmos paūmėjimų riziką nedidindamas rizikos perdozuoti beta 2 agonisto be medicininės priežiūros ir nedidina ilgalaikio gydymo sisteminio poveikio gliukokortikoidais poreikio [12].

APIBENDRINIMAS

REALISE tyrimo duomenimis, tik penktadaliui astma sergančių pacientų liga yra kontroliuojama [2]. Astmos kontrolė Europoje prasta – dažni ligos simptomai ir paūmėjimai. Siekiant gerinti astmos gydymą, skiriant vaistus konkrečiam ligoniui, reikia įvertinti asmenybę, domėjimąsi savo liga, specifinius poreikius, nuolat vertinti ligos kontrolę gydant, tikrinti inhaliatoriaus naudojimo techniką. Labai svarbu, kad pacientas laikytųsi paskirto gydymo režimo. To galima pasiekti nuolat gilinant paciento žinias apie jo ligą ir mažinant naudojamų inhaliatorių, o ne reikalingų inhaliuojamųjų vaistų kiekį. *Symbicort® Turbuhaler®*, vartojamas SMART metodu, sukuria sąlygas geriau kontroliuoti astmos simptomus – skubi pagalba ir ilgalaikis gydymas yra viename inhaliatoriuje. Tyrimais įrodytas palankus SMART režimo naudos ir rizikos santykis. Gydant *Symbicort®* SMART astmos paūmėjimai ženkliai

retesni (iki 47 proc.). Tiems, kuriems nepavyksta išvengti paūmėjimo, pailgėja laikas iki jo. Vartojant *Symbicort®* SMART metodu, ženkliai sumažėja intensyvaus beta 2 agonistų vartojimo dienų skaičius paūmėjimo metu (vidurkis – 5,1 dienos lyginant su 8,9 dienomis standartinio gydymo grupėje), todėl 40 proc. sumažėja ir beta 2 agonistų perdozavimas (be medicinos specialistų priežiūros). Tokie rezultatai gauti vartojant apytikriai 240 µg IGK paros dozę. Taigi, astmos gydymas IGK budesonido ir IVBA formoterolio sudėtinio vaistu gali būti rekomenduojamas suaugusiesiems, kuriems gresia sunkūs astmos paūmėjimai, nes jiems SMART gydymo režimas yra saugus ir veiksmingas, lyginant su standartinio gydymo budesonido ir formoterolio sudėtinio vaistu bei greitai veikiančiu beta 2 agonistu salbutamoliumi. Skirti *Symbicort® Turbuhaler®* palaikomajam gydymui ir simptomams lengvinti tikslinga, jeigu nepakankamai kontroliuojama astmos eiga, dažnai tenka vartoti vaistų simptomams palengvinti; yra buvę astmos paūmėjimų, kuriems nutraukti prireikdavo gydytojo pagalbos [13]. O pagal Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimą (2015 m.) budesonido ir formoterolio sudėtinis vaistas ilgalaikiam nuolatiniam astmos gydymui bei papildomai simptomams šalinti nurodomas kaip vienas iš pirmaeilį pradandant nuo trečios gydymo pakopos.

LITERATŪRA

- Ankerst J. Combination Inhalers Containing Inhaled Corticosteroids and Long-Acting b2-Agonists: Improved Clinical Efficacy and Dosing Options in Patients with Asthma. *Journal of Asthma*, 2005, 42:715–724.
- Price D, Fletcher M, van der Molen Th. Asthma control and management in 8,000 European patients: the REcognise Asthma and Link to Symptoms and Experience (REALISE) survey. *Primary Care Respiratory Medicine*, 2014, 14009.
- Olaguibel JM, Quirce S, Juliá B et al. Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire. *Respiratory Research* 2012, 13:50.
- Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N et al. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med* 2008;102: 1681–1693.
- Horne R, Price D, Cleland J, Costa R, Covey D, Gruffydd-Jones K et al. Can asthma control be improved by understanding the patient's perspective? *BMC Pulm Med* 2007; 7: 8.
- Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246–251.
- Brocklebank D, Ram F, Wright J, Barry P, Cates C, Davies L et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001;5: 1–149.
- Schulte M, Osseiran K, Betz R, Wencker M, Brand P, Meyer T et al. Handling of and preferences for available dry powder inhaler systems by patients with asthma and COPD. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 21: 321–328.
- Hardwell A, Barber V, Hargadon T, McKnight E, Holmes J, Levy ML. Technique-training does not improve the ability of most patients to use pressurised metered-dose inhalers (pMDIs). *Prim Care Respir J* 2011; 20: 92–96.
- Giraud V, Allaert FA, Roche N. Inhaler technique and asthma: feasibility and acceptability of training by pharmacists. *Respir Med* 2011; 105:1815–1822.
- Buhl et al.: The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. *Respiratory Research* 2012 13:59.
- Patel M, Pilcher J, Pritchard A et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 32–42.
- Symbicort Turbuhaler 160/4,5 µg preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga http://extranet.vvkt.lt/paieska/details.php?id=11621&thislanguage=lang_lt.

Parengė A. Kaletkienė

Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas – naujas preparatas lėtinei obstrukcinei plaučių ligai gydyti

Laura Tamašauskienė, Ieva Bajoriūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių sergamumo priežasčių ir ketvirta pagal dažnumą mirties priežastis pasaulyje [1]. Europos Sąjungoje išlaidos LOPL gydyti sudaro 56 proc. visų kvėpavimo takų ligų gydymo išlaidų, t. y. apie 38,6 mlrd. eurų [1, 2]. Šia liga dažniausiai serga rūkantis vyrai [1]. LOPL vystosi palaipsniui, kvėpavimo takuose vyksta nuolatiniai uždegimo procesai, kurie vėliau sąlygoja struktūrinius pakitimus. Pacientai skundžiasi dusuliu, pablogėjusiu fizinio krūvio toleravimu, kosuliu ir skrepliavimu, kurie palaipsniui progresuoja [1].

GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive lung disease*) 2015 m. rekomendacijose siūloma LOPL gydymą pasirinkti ne tik pagal kvėpavimo funkcijos rodiklius, bet ir atsižvelgti į simptomų stiprumą bei dažnumą ir ligos paūmėjimo rizikos laipsnį [1]. Siekiant sugrupuoti pacientus, skiriamos keturios kategorijos (A, B, C ir D) pagal bronchų obstrukcijos sunkumą (1 lentelė), paūmėjimų skaičių per metus, hospitalizavimo dėl LOPL paūmėjimo dažnumą, LOPL įvertinimo testo (*COPD Assessment Test*, CAT) balą (2 lentelė) ir modifikuoto britų medicinos mokslų tarybos klausimyno (mMRC) rezultatus (3 lentelė). C ir D kategorijoms priklausančių pacientų ligos paūmėjimo rizika yra didesnė nei priklausančių A ir B kategorijoms (4 lentelė) [1].

Pagrindiniai vaistai, skiriami LOPL gydyti, yra ilgai veikiantys bronchodilatatoriai [1, 4]. Šie vaistai pagerina plaučių funkciją, palengvina ligos simptomus ir sumažina jos paūmėjimų dažnumą. Inhaliuojamieji gliukokortikoidai derinami su ilgai veikiančiu beta 2 agonistu yra skiriami pacientams, kuriems dažnai kartojasi ligos paūmėjimai [1, 4]. Vis dėlto neretai inhaliuojamieji gliukokortikoidai skiriami ir tiems pa-

cientams, kuriems paūmėjimai nėra būdingi, bet pasireiškia sunkūs LOPL simptomai [4]. Remiantis GOLD rekomendacijomis, dviejų ilgai veikiančių bronchodilatatorių derinys (ilgai veikiančio beta 2 agonisto ir ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus) gali būti skiriamas pacientams, priklausantiems B, C ir D kategorijoms [1]. Toks gydymas maksimaliai pagerina plaučių funkciją dėl poveikio per skirtingus mechanizmus [4–6].

Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas – tai ilgai veikiantis beta 2 agonistas ir ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius viename inhaliatoriuje, skirtas palaikomajam LOPL gydymui, patvirtintas Europos Sąjungoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose [4]. Straipsnio tikslas – apžvelgti umeklidino ir vilanterolio sudėtinio vaisto efektyvumą ir saugumą gydant LOPL.

UMEKLIDINO IR VILANTEROLIO SUDĖTINIO VAISTO VEIKIMAS

Umeklidino bromidas yra naujai atrastas ilgai veikiantis bronchodilatatorius, skiriamas pacientams, sergantiems LOPL. Šis vaistas yra ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius [5, 6]. Jis prisijungia prie muskarino receptorių (didžiausias afinitetas M3 receptoriams), kurių randama bronchų lygiuosiuose raumenyse, ir blokuoja jų atsaką į cholinerginės nervų sistemos stimuliaciją; taip išplečiami bronchai, mažėja jų obstrukcijos laipsnis [5, 6]. Vaisto poveikis prasideda po 5–15 min. [6]. Tyrimai su sveikais asmenimis atskleidė šio vaisto saugumą. Vėliau tiriant umeklidino poveikį pacientams, sergantiems LOPL, paaiškėjo, kad vienkartinė šio vaisto dozė statistiškai reikšmingai labiau pagerina plaučių funkciją (padidėja FEV₁, palyginti su pradiniu) nei placebo ir poveikis išlieka ilgiau nei parą [5].

Vilanterolis yra selektyvus ilgai veikiantis beta 2 agonistas [5, 6]. Šis vaistas vartojamas kartą per dieną, jo poveikis pasireiškia labai greitai (po 5–15 min.) ir trunka 24 val. [5, 6]. Tyrimų duomenimis, astma ir LOPL sergančių pacientų, vartojusių vilanterolį, FEV₁ po 5 min. padidėja reikšmingai daugiau nei pacientų, gavusių placebo ir toks poveikis trunka nuo 5 min. iki 25 val. [5]. Šis vaistas retai sukelia nepageidaujamus reiškinius, tyrimų metu poveikio kraujo spaudimui, QT intervalui, širdies susitraukimų dažniui, glikemijai, kalio kiekiui kraujyje nepastebėta [5].

Šis ilgai veikiančio beta 2 agonisto vilanterolio ir ilgai veikiančio muskarino receptorių blokatoriaus umeklidino derinys teikiamas viename sausų miltelių inhaliatoriuje – ELLIPTA [5]. Jame yra aiški dozių skaičiuoklė, likus 9 dozėms, viena pusė dozių langelio tampa raudona. Atlikus pacientų, naudojančių šį inhaliatorių, apklausą, 98 proc. iš 327 respondentų nurodė, kad prietaisą naudoti lengva arba labai lengva [5].

Šis vaistas skirtas pacientams, sergantiems vidutinės, sunkios ir labai sunkios eigos LOPL [6].

UMEKLIDINO IR VILANTEROLIO SUDĖTINIO VAISTO EFEKTYVUMAS IR SAUGUMAS

2015 m. pristatyti klinikinio tyrimo rezultatai, kuriame buvo lyginamas umeklidino ir vilanterolio bei flutikazono ir salmeterolio sudėtinų vaistų efektyvumas ir saugumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus, patiriančius ligos simptomus, bet vienerius metus iki įtraukimo į tyrimą neturėjusius paūmėjimo [4]. Tyrime dalyvavo daugiau nei 700 pacientų, jie buvo suskirstyti į B ir D kategorijas (pagal GOLD 2015). Daliai

1 lentelė. Bronchų obstrukcijos sunkumas pagal GOLD 2015 rekomendacijas [1]

Pacientai, kurių FEV ₁ /FVC* <0,70		
Obstrukcijos laipsnis	Obstrukcijos sunkumas	FEV ₁ (proc.)
GOLD 1	Lengvas	≥80
GOLD 2	Vidutinis	50≤FEV ₁ <80
GOLD 3	Sunkus	30≤FEV ₁ <50
GOLD 4	Labai sunkus	<30

Vertinamas FEV₁ po bronchodilatacinio mėginio.
*FEV₁ –forsuoto iškvėpimo tūris per 1-ą sekundę, FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa.

2 lentelė. CAT testas [3]

Aš niekada nekosėjau	1 2 3 4 5	Aš visą laiką kosėjau
Mano plaučiuose visiškai nėra skreplių	1 2 3 4 5	Mano plaučiai labai pilni skreplių
Visai nejačiu krūtinės veržimą	1 2 3 4 5	Jaučiu stiprų krūtinės veržimą
Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, neuždūstu	1 2 3 4 5	Kai lipu į kalvą ar vieną aukštą laiptais, labai uždūstu
Mano atliekama veikla namuose yra neribojama	1 2 3 4 5	Mano atliekama veikla namuose yra labai ribojama
Nepaisant mano plaučių būklės, išeidamas iš namų jaučiuosi užtikrintas	1 2 3 4 5	Dėl savo plaučių būklės, išeidamas iš namų jaučiuosi visiškai neužtikrintas
Miegu kietai	1 2 3 4 5	Dėl savo plaučių būklės nemiegu kietai
Turiu daug energijos	1 2 3 4 5	Visiškai neturiu energijos

tiriamųjų skirta vartoti umeklidino ir vilanterolio sudėtinio vaisto 62,5/25 µg 1 k./d., kitiems – flutikazono ir salmeterolio sudėtinio vaisto 500/50 µg 2 k./d. Tyrimu nustatyta, kad FEV₁ reikšmingai, palyginti su pradiniu, padidėjo abiejose grupėse, tačiau kiti plaučių funkcijos rodikliai umeklidino ir vilanterolio sudėtinio vaisto grupėje pagerėjo statistiškai reikšmingai labiau nei flutikazono ir salmeterolio sudėtinio vaisto [4]. Klinikiniai simptomai sumažėjo abiejose grupėse. Nepageidaujamų reakcijų dažnumas nesiskyrė tarp grupių nesiskyrė. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai – nazofaringitas ir galvos skausmas [4].

Klinikinių tyrimų, skirtų umeklidino ir vilanterolio sudėtinio vaisto efektyvumui ir saugumui (tiek vartojant atskirai, tiek kartu) įvertinti, duomenimis, šis vaistas reikšmingai pagerina plaučių funkciją, palengvina LOPL simptomus ir sumažina ligos paūmėjimo riziką bei nesukelia sunkių nepageidaujamų reiškinių [5, 6]. Šiais metais „Chest“ žurnale publikuota metaanalizė, į kurią įtraukti visi klinikiniai tyrimai, kuriuose umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas lygintas su atskirais savo komponentais, triotropiu, flutikazono ir salmeterolio sudėtinio vaistu [7]. Išanalizuota 11 klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo daugiau nei 9 tūkst. pacientų. Rezultatai rodo, kad pacientų, vartojusių umeklidino ir vilanterolio sudėtinį vaistą, plaučių funkcija pagerėjo labiausiai, lyginant su tiriamųjų, vartojusių tik umeklidiną, tik vilanterolį, tiotropį bei flutikazono ir salmeterolio sudėtinį vaistą [7]. Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas statistiškai reikšmingai labiau sumažino LOPL paūmėjimo riziką, palyginti su atskirai vartojamais umeklidinu ir vilanteroliu. Nepageidaujamų reakcijų dažnumas tarp visų grupių reikšmingai nesiskyrė [7].

3 lentelė. mMRC klausimynas [1]

Laipsnis	Apibūdinimas
0	Aš dūstu tik sunkaus fizinio krūvio metu
1	Aš dūstu, kai skubu arba lipu į nedidelį kalną
2	Aš vaikštau lėčiau nei kiti mano amžiaus žmonės dėl to, kad jaučiu dusulį, arba turiu sustoti pailsėti dėl atsiradusio dusulio
3	Aš turiu sustoti pailsėti dėl atsiradusio dusulio, nuėjus apie 100 m arba paėjus kelias minutes
4	Aš negaliu išeiti iš namų dėl dusulio arba jaučiu dusulį rengdamasis

4 lentelė. Pacientų grupės pagal GOLD 2015 m. rekomendacijas [1]

Grupė	Reikšmė	Apibūdinimas
A	Maža rizika, nedaug simptomų	GOLD 1 arba 2 ir (ar) 0 ar 1 paūmėjimas per metus, ir nebuvo hospitalizacijos dėl LOPL paūmėjimo, ir CAT balas <10 arba mMRC laipsnis 0 ar 1
B	Maža rizika, daugiau simptomų	GOLD 1 arba 2 ir (ar) 0 ar 1 paūmėjimų per metus, ir nebuvo hospitalizacijos dėl LOPL paūmėjimo, ir CAT balas ≥10 arba mMRC laipsnis ≥2
C	Didelė rizika, mažai simptomų	GOLD 3 arba 4 ir (ar) ≥2 paūmėjimai per metus, arba ≥1 hospitalizacija dėl LOPL paūmėjimo, ir CAT balas <10 arba mMRC laipsnis 0 ar 1
D	Didelė rizika, daugiau simptomų	GOLD 3 arba 4 ir (ar) ≥2 paūmėjimai per metus, arba ≥1 hospitalizacija dėl LOPL paūmėjimo, ir CAT balas ≥10 arba mMRC laipsnis ≥2

APIBENDRINIMAS

LOPL yra dažna, progresuojanti lėtinė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi paūmėjimai. Tai viena dažniausių mirties priežasčių pasaulyje. Ši liga ne tik blogina pacientų gyvenimo kokybę, bet ir didina valstybės išlaidas, skirtas sveikatos priežiūrai. Remiantys GOLD 2015 m. rekomendacijomis, pacientai, sergantys LOPL, yra grupuojami į keturias kategorijas (A, B, C, D), apibūdinančias simptomų stiprumą, dažnumą ir paūmėjimo riziką, pagal kurias rekomenduojama pasirinkti ligos gydymo taktiką. Pacientams, priklausantiems B, C ir D kategorijoms, galima skirti dviejų ilgai veikiančių bronchodilatatorių derinį. Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas – tai ilgai veikiantis beta 2 agonistas ir ilgai veikiantis muskarino receptorių blokatorius viename sausų miltelių inhaliatoriuje. Jis reikšmingai pagerina plaučių funkciją, palengvina ligos simptomus, sumažina paūmėjimų riziką. Šis vaistas pranašesnis už kitus, nes mažina bronchų obstrukciją veikdamas per du skirtingus mechanizmus. Umeklidino ir vilanterolio sudėtinį vaistą patogu vartoti pacientams: du vaistai yra viename inhaliatoriuje, kurį reikia naudoti tik vieną kartą per parą. Klinikinių tyrimų duomenimis, umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas yra ne mažiau efektyvus, o kai kuriais aspektais pranoksta ilgai veikiančio beta 2 agonisto ir inhaliuojamojo gliukokortikoido derinį, tiotropį bei umeklidiną ir vilanterolį (vartojamus atskirai). Umeklidino ir vilanterolio sudėtinis vaistas retai sukelia nepageidaujamus reiškinius, dažniausiai jie būna nesunkūs.

Straipsnį remia UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“
LT/UCV/0012/15

Literatūros šaltiniai (iš viso 7) redakcijoje.

Plaučių vėžys: kaip pailginti pacientų gyvenimo trukmę

Margarita Lapėnaitė, Marius Žemaitis

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, spindulinė terapija, chemoterapija, taikinių terapija, imunoterapija, chirurginis gydymas.

Santrauka. Plaučių vėžys – viena iš didžiausių mirtinumą lemiančių onkologinių ligų Lietuvoje ir pasaulyje. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, 2012 m. nuo plaučių vėžio mirė 1,59 mln. žmonių, o tai sudaro 19 proc. visų mirčių dėl onkologinių ligų. Lietuvoje 2011 m. naujai diagnozuoti 17862 susirgimai onkologine liga, iš jų net 9 proc. plaučių vėžiu, o nuo šios ligos tais pačiais metais mirė 17 proc. visų ligonių. Įrodyta, kad plaučių vėžio išsivystymui didžiausią įtaką turi rūkymas. Didesnis per dieną surūkomų cigarečių skaičius bei ilgesnė bendra rūkymo trukmė smarkiai didina riziką susirgti plaučių vėžiu. Rūkančiųjų rizika susirgti plaučių vėžiu, lyginant su nerūkančiais, išauga 30 proc. [1]. Plaučių vėžiu paprastai susergera vyresnio amžiaus žmonės. Jaunesni nei 45 m. amžiaus asmenys sudaro tik 2 proc. plaučių vėžio ligonių. Manoma, jog sergamumas šia liga ateinančiais dešimtmečiais gali išaugti 3 kartus. Išgyvenamumą sergant plaučių vėžiu lemia daugybė aspektų: ankstyva diagnostika, naujos plaučių vėžio gydymo ir diagnostikos galimybės, geresnė gydymo komplikacijų bei ligos simptomų kontrolė, geriausia palaikomoji priežiūra.

PLAUČIŲ VĖŽIO PATOGENEZĖ

Plaučių vėžio patogenėzė nėra visiškai aiški. Žinoma, jog onkologinių ligų atsiradimą lemia organizmo ląstelių transformacija į vėžines ląsteles. Tam įtakos turi genetiniai, išorės veiksniai: fiziniai kancerogenai (UV ir jonizuojančioji spinduliuotė), cheminiai kancerogenai (asbestas, tabako dūmai, arsenas), biologiniai kancerogenai (virusai, bakterijos, parazitai). Imuninė sistema labai svarbi plaučių vėžio patogenėzėje, nes imuninės ląstelės neatpažįsta pakitusių vėžinių ląstelių. Tokiomis sąlygomis nulemiamas vėžio augimas ir metastazavimas.

Dabarties medicinoje itin daug dėmesio skiriama pacientų gyvenimo trukmės ilginimui ir gyvenimo kokybės gerinimui. Išgyvenamumui didelę įtaką turi efektyvus ligos gydymas, šiomis dienomis teikiantis nemažai galimybių ir pasirinkimų.

Pagrindiniai plaučių vėžio gydymo būdai yra operacinis gydymas, spindulinis gydymas ir (arba) chemoterapija, taikinių terapija. Plaučių vėžio gydymo taktika parenkama daugiadisciplinio aptarimo metu, kai įvertinama paciento būklė, vėžio histologinis tipas, stadija. Taikant standartinius gydymo metodus, vėžio registro duomenimis, vyrų pacientų, sergančių plaučių vėžiu, 5 metų išgyvenamumas Lietuvoje siekia 6,4 proc., moterų – 9,9 proc. [2].

PLAUČIŲ VĖŽIO ANKSTYVOJI DIAGNOSTIKA

Pacientų, sergančių plaučių vėžiu, išgyvenamumą pailgina ankstyva plaučių vėžio diagnostika. 2011 metais atliktų tyrimų duomenimis (angl. *The National Lung Screening Trial*), didelę riziką susirgti plaučių vėžiu turinčių pacientų patikra mažų dozių krūtinės ląstos kompiuterine tomografija sumažino mirštamumą 20 proc. 75 proc. pacientų nustatoma jau pažengusi ar išplitusi liga, todėl 5 metų išgyvenamumas siekia vos 5 proc.

OPERACINIS PLAUČIŲ VĖŽIO GYDYMAS IR ADJUVANTINĖ CHEMOTERAPIJA

Operacinis gydymas taikomas pacientams, kurie serga I, II, retai IIIA stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), po kurio dar gali būti skiriama chemoterapija ir spindulinis gydymas. Kokia taktika bus taikoma, priklauso nuo naviko lokalizacijos (gali būti atliekama lobektomija, segmentektomija, polisegmentektomija, pulmonektomija). Atsižvelgiant į nustatytą vėžio stadiją, prieš operaciją gali būti taikomas neoadjuvantinis sutaptinis chemospindulinis gydymas, po kurio, pakartotinai įvertinus naviko tinkamumą operuoti, taikomas operacinis gydymas ir pooperacinė chemoterapija. Svarbiausias plaučių vėžio

operacinio gydymo tikslas – radikalumas. Po operacijos įvertinami rezekcijos kraštai, jei yra navikinė infiltracija, rekomenduojama pakartotinė rezekcija be chemoterapijos ar su ja arba spindulinis gydymas be chemoterapijos ar su ja. Operacija yra radikali, kai rezekcijos kraštuose ir sritiniuose limfmazgiuose nerandama navikinės infiltracijos. Pacientui parenkamas individualus, optimalus gydymas bei tikimasi geriausių rezultatų.

Adjuvantinė chemoterapija platinos pagrindu, klinikių tyrimų duomenimis (angl. *the International Adjuvant Lung Cancer Trial, European Big Lung, the Adjuvant Lung Project Italy*), sumažino 5 metų mirtingumą 5,4 proc. Adjuvantinė chemoterapija daugiausia reikšmės turėjo gydant II ir IIIA stadijos NSLPV. Adjuvantinės chemoterapijos nauda IB stadijos NSLPV nebuvo statistiškai reikšminga, o pacientams, sergantiems IA stadijos NSLPV, adjuvantinė chemoterapija sumažino išgyvenamumo vidurkį [3–6]. Tarptautiniame klinikiniam tyrimo (IALT) tirtas adjuvantinės chemoterapijos efektyvumas gydant I, II, III stadijos NSLPV, lyginant su pacientų stebėjimu. Tirti 1867 pacientai, kurie sirgo I, II, III stadijos NSLPV bei buvo gydyti chirurginiu būdu. Nustatyta, kad 5 metų išgyvenamumas, skiriant adjuvantinę chemoterapiją, buvo ilgesnis (44,5 proc.) nei pacientų, kuriems adjuvantinis gydymas nebuvo skirtas (40,4 proc.) [3, 7].

Po chirurginio gydymo adjuvantinis spindulinis gydymas skiriamas esant navikinei infiltracijai rezekcijos kraštuose ir (ar) pažeistiems sritiniams limfmazgiams (N2). Analizuoti duomenys pacientų, sirgusių IIIA stadijos NSLPV, kuriems buvo taikytas chirurginis gydymas 2006–2010 metais JAV (angl. *the National Cancer Data Base*) ir pooperacinis spindulinis gydymas. Išgyvenamumo trukmės mediana skiriant pooperacinį spindulinį gydymą buvo 45,2 mėn., o neskiriant – 40,7 mėn. 5 metų išgyvenamumas skiriant adjuvantinį spindulinį gydymą buvo 39,3 proc., neskiriant – 34,8 proc. [8].

Kuo labiau pažengusi liga, tuo pacientų išgyvenamumas prastesnis. NSLPV sergančių pacientų 5 metų išgyvenamumas (angl. *the Surveillance, Epidemiology and End Results*) pagal plaučių vėžio stadiją: IA – 73 proc., IB – 58 proc., IIA – 46 proc., IIB – 36 proc., IIIA – 24 proc. [9].

SPINDULINIS PLAUCIŲ VĖŽIO GYDYMAS

Spindulinis plaučių vėžio gydymas pirmą kartą buvo panaudotas daugiau nei prieš šimtmetį. Spindulinio gydymo esmė – jonizuojančiąja spinduliuote suardant DNR grandinę, siekiama pažeisti vėžinės ląstelės DNR. Taip gydant pažeidžiami ir sveikieji audiniai, tačiau jie geba greičiau regeneruoti dėl tam tikrų molekulinio mechanizmo, atkuriančių pažeistas DNR jungtis, kurių stokoja vėžinės ląstelės [10]. Spindulinis gydymas gali būti radikalus, skiriamas kartu su chemoterapija, adjuvantinis ir paliatyvusis. Spindulinio gydymo skyrimą, dozę bei jo trukmę lemia ligonio bendra būklė, vėžio stadija bei lokalizacija. Taikant radikalų spindulinį gydymą išgyvenamumas 5 metus siekia 20 proc. Pagal plaučių vėžio

diagnostikos ir gydymo rekomendacijas, adjuvantinis spindulinis gydymas turėtų būti pradėtas praėjus ne daugiau kaip 4–6 savaitėms po chirurginio gydymo. Paliatyvusis spindulinis gydymas skirtas paciento gyvenimo kokybei pagerinti lengvinant tam tikrus simptomus.

Stereotaktinė spindulinė terapija (SST) – tai technika, kai navikas švitinamas didelėmis spinduliuotės dozėmis, minimaliai sumažinant jos kiekį, tenkantį gretimiems audiniams. SST gydymas trumpas, nes skiriama nuo 1 iki 5 frakcijų po 1–34 Gy. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (LSMUL KK) SST taikoma 4–5 metus. Šis gydymas skiriamas I ar II plaučių vėžio stadija sergantiems pacientams, kuriems negalimas operacinis gydymas arba jie dėl tam tikrų priežasčių jo atsisako. Šio gydymo indikacijos: neoperuojamas, periferinis navikinis darinys iki 5 cm skersmens be limfmazgių pažeidimo. Lietuvoje šis gydymas taikomas tik histologiškai verifikuoto plaučių vėžio atvejais, o kai kuriose šalyse skiriamas ir histologiškai neverifikuotam plaučių vėžiui gydyti. Dviem trečios fazės klinikiniais tyrimais (STARS ir ROSEL), kuriuose lygintas I stadijos NSLPV operacinis ir stereotaktinės spindulinis gydymas, vertinant 58 tyrimo dalyvių išgyvenamumą (31 gydytas SST, 28 operuoti), nustatyta, kad SST gydytų tiriamųjų 3 metų išgyvenamumas siekė 95 proc., o operuotų – 79 proc. [11].

PLAUCIŲ VĖŽIO GYDYMAS TAIKINIŲ TERAPIJOS IR IMUNOTERAPIJOS PREPARATAIS

Chemoterapija platinos pagrindu (cisplatina ar karboplatina) ir vienu iš trečios kartos antinavikinių vaistų (docetakseliu, paklitakseliu, gemcitabinu, vinorelbinu) lemia ilgesnę gyvenimo trukmę, lyginant su chemoterapija platinos preparatu ir antros eilės antinavikiniu vaistu (pvz., etapozidu) [12]. Chemoterapiniai vaistai veikia greitai besidauginančias ląsteles skirtinguose jos dalijimosi cikluose. Jie nėra selektyvūs vėžinėms ląstelėms, dėl to veikia ir kitas, greitai besidalijančias kaulų čiulpų, odos, žarnyno ląsteles. Tai lemia šalutinius chemoterapijos reiškinius: plaukų slinkimą, kraujo ląstelių sumažėjimą.

Taikinių terapija – vienas iš naujausių ir pažangiausių plaučių vėžio gydymo metodų, pailginančių NSLPV sergančių pacientų gyvenimo trukmę. Gydymo esmė – esant EGFR geno mutacijai ir ALK geno translokacijai, skiriant tirozino kinazės inhibitorius ar monokloninius antikūnus, sustabdomas vėžinių ląstelių augimas. Šis gydymas skiriamas pacientams, kurių liga jau yra pažengusi. EGFR – ląstelės baltymas, atsakingas už jos augimą. Esant EGFR mutacijai (kai yra histologiškai patvirtinta adenokarcinoma ir didelių ląstelių karcinoma), skiriamas tirozino kinazės inhibitorius erlotinibas, gefitinibas arba afatinibas. Tirozino kinazės – fermentai, atsakingi už daugelio baltymų aktyvaciją per kinazių kaskadas (signalo perdavimo kelius). Tirozino kinazės inhibitoriai, blokuodami specifinius vėžinių ląstelių receptorius, blokuoja signalo perdavimą vėžinei ląstelei – taip stabdo jos gebą daugintis ir ląstelė žūva. Gydant tirozino kinazės

inhibitoriais, pacientų išgyvenamumo mediana geresnė – ji siekia 27 mėnesius. Sergant pažengusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, taip pat tiriamą ALK geno translokacija. ALK – anaplastinės limfomos kinazė, priklausanti tirozino kinazės baltymų šeimai. Esant ALK geno mutacijai, ląstelės greičiau auga ir metastazuoja. Nustačius ALK translokaciją, efektyvus yra ALK inhibitorius krizotinibas. Krizotinibas, slopindamas ALK receptorių, slopina vėžinės ląstelės augimą ir sukelia jos žūtį. Jis skirtas išplitusiam, anksčiau gydytam, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti. Ceritinibas yra antros kartos ALK inhibitorius, skirtas gydyti pacientus, kuriems liga progresuoja gydant krizotinibu, taip pat tiems, kurie jo netoleruoja.

Vienas iš inotyviausių pažengusio vėžio gydymo būdų yra imunoterapija. Imunoterapijos tikslai: padėti organizmo imuninei sistemai atpažinti vėžinę ląstelę, stimuliuoti imuninę atsaką bei sumažinti imuninės sistemos toleranciją pakitusioms ląstelėms. Sėkmingas imuninės sistemos pakitusių ląstelių likvidavimas susideda iš kelių pakopų. Imuninės sistemos pagrindinė funkcija – atpažinti organizmui svetimas ar pakitusias ląsteles. Sergant onkologine liga slopinamas imuninės sistemos atsakas, dėl to išsivysto imuninė tolerancija navikinėms ląstelėms ir susidaro palankios sąlygos šių ląstelių proliferacijai. Įprastai antigeną pateikianti ląstelė pristato naviko antigeną T limfocitams per specifinius T ląstelės receptorių. Taip suaktyvėjusios T ląstelės atpalaiduoja citolizinius fermentus bei citokinus ir sunaikina navikines ląsteles. Navikinės ląstelės, siekdamos išvengti imuninės sistemos atsako, tam tikrais ligandais (PDL1, CTLA-4) jungiasi prie T limfocitų paviršiuje esančių receptorių ir inaktyvuoja T limfocitus, inaktyvuojant ir slopinant imuninę atsaką. Imunoterapijai vartojami antikūnai jungiasi prie T limfocitų esančių receptorių, juos blokuoja ir neleidžia navikinių ląstelių ligandams prisijungti prie T limfocitų ir slopinti imuninio atsako. Jau yra sukurti vaistai, blokuojantys navikinių ląstelių paviršiuje esančius

ligandus, tačiau vaistas, kurį galima taikyti klinikinėje praktikoje dar nesukurtas.

Melanomos ir plaučių vėžio ląstelės skiriasi nuo kitų organų labai dideliu mutacijų skaičiumi jose. Navikai, turintys daug somatinių mutacijų, pasižymi geresniu atsaku į gydymą [13, 14]. Vieno klinikinio tyrimo duomenimis, NSLPV sergantys pacientai, kuriems buvo skirtas anti-PD1, klinikinis atsakas koreliavo su mutacijų skaičiumi [15].

Kadangi imunoterapija šiuo metu laikoma daug žadančia plaučių vėžio gydymo kryptimi, atliekami įvairūs klinikiniai tyrimai, kuriuose tiriamas imunoterapinių vaistų grupės – monokloninių antikūnų – veiksmingumas. Monokloniniai antikūnai – tai žmogaus sukurtos molekulės, kurios sąveikauja su specifiniais vėžio ląstelės antigenais. Ši sąveika inaktyvina vėžio augimo receptorių ir skatina ląstelių apoptozę. Plaučių vėžio gydymas imunoterapija šiuo metu nėra patvirtintas. Lietuvoje ir visame pasaulyje atliekami šio naujo plaučių vėžio gydymo metodo klinikiniai tyrimai. Intensyviai tyrinėjami programuotos ląstelių žūties 1 (angl. *Programmed cell Death-1*, PD1) signalinis kelias ir programuotos ląstelių žūties ligandas 1 (angl. *Programmed cell death Ligand-1*, PDL-1).

GERIAUSIA PALAIKOMOJI PRIEŽIŪRA

Tai pacientų, sergančių progresuojančiu ar išplitusiu plaučių vėžiu, gydymas ir slauga. Geriausia palaikomoji priežiūra yra orientuota į konkretų asmenį, jo ligos sukeltų problemų sprendimus ir ligonio būklės palengvinimą bei dar likusio gyvenimo sąlygų gerinimą. Stengiamasi mažinti ilgalaikio gydymo padarinius, ypač skausmą, laiku teikti visą įmanomą specialistų pagalbą. Taikomas paliatyvusis spindulinis, operacinis gydymas, paliatyviosios invazinės procedūros.

Tokia priežiūra tiesiogiai nelemia ilgesnės gyvenimo trukmės, bet gydytojų, slaugytojų, psichologų teikiamos pagalbos sergančiam asmeniui tikslas – užtikrinti geriausią įmanomą gyvenimo kokybę.

LUNG CANCER: HOW TO EXTEND THE LIVES OF PATIENTS

MARGARITA LAPĖNAITĖ, MARIUS ŽEMAITIS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
ACADEMY OF MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF
HEALTH SCIENCES

Keywords: lung cancer, radiation therapy, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, surgical treatment.

Summary. Lung cancer – one of the highest mortality rate of oncological diseases determining illness in Lithuania and all over the world. According to The World Health Organization, of lung cancer died 1.59 million people in 2012, accounting for 19 % of all deaths due to onco-logical diseases. In 2011, 17862 people were diagnosed with cancer in Lithuania, of which 9 % were lung cancer cases. It has been shown that the greatest impact on lung cancer development has smoking. The risk of developing lung cancer increases with the number of cigarettes smoked per day and duration of smoking. Smokers' risk of developing lung cancer increases by 30proc. when compared to non-smokers. Generally, older people are suffering from lung cancer. Only 2 % of lung cancer cases consists of younger people than 45 years old. It is estimated that the incidence of this disease in the coming decades can be increased by 3 times. Many aspects lead to lung cancer survival: early diagnosis, new lung cancer diagnostic and treatment options, better control of complications and symptoms and the best supportive care.

LITERATŪRA

1. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1110.
2. Smalytė G, Aleknavičienė B. Vėžys Lietuvoje 2011 metais; 2011.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:351.
4. Waller D, Gower N, Milroy MD, et AL.. The Big Lung Trial: determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the surgical setting (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:639.
5. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453.
6. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3552.
7. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:35.
8. Cliff G, Robinson A, Alok P, Patel, Jeffrey D, Bradley, Todd DeWees, Saiama N, Waqar, Daniel Morgensztern, Maria Q. Bagstrom et al. Post-operative Radiotherapy for Pathologic N2 Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base; *Journal of Clinical Oncology*; 2015.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 15) redakcijoje.