

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

LIETUVOS GYDYTOJŲ ŽURNALAS
pia

**PULMONOLOGIJA,
IMUNOLOGIJA
IR ALERGOLOGIJA**



Nr. 2 (19) 2016



**LONDONE VYKUSIAME
EUROPOS RESPIRATOLOGŲ
DRAUGIJOS KONGRESE –
LSMU ATSTOVŲ
PRANEŠIMAI**

**NAUJOS PLAUČIŲ VĖŽIO
DIAGNOSTIKOS IR GYDymo
METODIKOS – NAUJA GALIMYBĖ
ŽENKLIAI PRAILGINTI LIGONIŲ
GYVENIMO TRUKMĘ**

**PLAUČIŲ VĖŽIO
SPINDULINIO
GYDymo
GALIMYBĖS**

**IMUNOTERAPIJA –
NAUJAS ŽINGSNIS
GYDANT PLAUČIŲ
VĖŽĮ**

**VAISTAI, GERINANTYS
BRONCHŲ SEKRETO
PASIŠALINIMĄ SERGANT
CISTINE FIBROZE**

**SPECIFINĖS
BŪKLĖS
SERGANT ASTMA**

Turinys

AKTUALIJOS

| | |
|--|---|
| Teisės aktuose numatomos naujos priemonės bus veiksmingos... | 2 |
| Būsimieji gydytojai pulmonologai džiugina savo iššūkiams ir potencialu | 4 |
| Londone vykusiame Europos respiratologų draugijos kongrese – LSMU atstovų pranešimai | 6 |
| Nyderlandų Groningeno universitete atlikta trumpalaikė mokslinė stažuotė, finansuojama pagal COST veiklos programą | 7 |
| Naujos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo metodikos – nauja galimybė ženkliai prailginti ligonių gyvenimo trukmę | 8 |

PULMONOLOGIJA

| | |
|---|----|
| Plaučių vėžio spindulinio gydymo galimybės | 11 |
| Naujos <i>Avastin</i> (bevacizumabo) galimybės gydant išplitusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį | 14 |
| Vaistai, gerinantys bronchų sekreto pasišalinimą sergant cistine fibroze | 18 |
| Imunoterapija – naujas žingsnis gydant plaučių vėžį | 23 |
| Nauji vaistai tuberkulozei gydyti | 28 |
| Specifinės būklės sergant astma | 35 |

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

| | |
|---|----|
| Lėtinės dilgėlinės diagnostikos ir gydymo principai | 31 |
| Žmonių genealogijos ypatumai | 42 |
| Devinto tipo T limfocitų pagalbininkų bei eozinofilų apoptozės vaidmuo sergant alergine astma | 45 |

FARMAKOTERAPIJA

| | |
|--|----|
| Senieji vaistai kvėpavimo takų ligoms gydyti | 49 |
| Tiotropio <i>Respimat</i> ® <i>Soft Mist</i> ™ vieta gydant LOPL | 50 |
| Astma viena, fenotipų daug. | |
| Kaip parinkti tinkamiausią gydymą? | 53 |
| Idiopatinės plaučių fibrozės gydymas pիրfenidonu | 58 |
| Nauji įrodymai LOPL paūmėjimų prevencijai | 61 |

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomasis redaktorius
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

Redakcinė kolegija:
Alfредas 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. doc.
Iveta Skurvydienė, dr.
Ilma Valatkienė
Arvydas Valavičius
Rolandas Zablockis, dr. doc.
Marius Žemaitis, dr. doc.

Kalbos redaktorė
Halina Pavalkienė
halina@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 527

Leidyba, dizainas
Dovilė Levišauskienė
dovile@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 526

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 leidėjų sutikimą.

Teisės aktuose numatomos naujos priemonės bus veiksmingos...



Pulmonologija neabejotinai yra viena sparčiausiai progresuojančių medicinos sričių. Ir toliau didžiausias dėmesys skiriamas kuo efektyvesnei kovai su plaučių vėžiu bei lėtine obstrukcine plaučių liga. Vis dar aktuali išlieka tuberkuliozė, nors šios ligos atvejų pastebimai mažėja, o tarp vaikų – astma. Tačiau ant pulmonologų pečių gulanti nelengvo kasdienio darbo našta nėra lengva, juolab kad nuolat kyla klausimų, kurių sprendimo jie tikisi sulaukti iš atitinkamų institucijų. Kas šiandien aktualiausia plaučių bei kvėpavimo takų ligas diagnozuojantiems bei gydantiems gydytojams, kaip sekasi spręsti jiems rūpimus klausimus, kalbamės su **Lietuvos sveikatos apsaugos viceministre Jūrate Sabaliene**.

Atsižvelgiant į LOPL (lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) reikšmę, Lietuvos gydytojų draugijų ir SAM specialistų konsultantų iniciatyva buvo pradėta rengti reguliariai rūkančiųjų plaučių funkcijos tyrimo tvarka. Kokios stadijos yra šio klausimo sprendimas šiandien?

2016 m. sausį Sveikatos apsaugos ministerijoje (SAM) vykusiame posėdyje, kuriame dalyvavo ir SAM specialistai konsultantai: prof. dr. Skaidrius Miliauskas, prof. dr. Edvardas Danila, prof. dr. Kęstutis Malakauskas, buvo svarstytas klausimas – ar į Profilaktinių sveikatos tikrinimų tvarką įtraukti privalomą rūkančiųjų plaučių funkcijos patikrinimą. Prof. R. Sakalauskas buvo pasiūlęs ir privalomųjų tikrinimų formulę, tačiau šis siūlymas nesulaukė visuotinio pritarimo, nes tai būtų itin didelė finansinė našta Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) biudžetui. Dar kartą aptarus klausimą su SAM Asmens sveikatos priežiūros ir Visuomenės sveikatos priežiūros departamentais, siūlymams nebuvo pritarta. Šį rugsėjį planuojama sudaryti darbo grupę, kuri peržiūrėtų sveikatos apsaugos ministro 2000 m. gegužės 31 dienos įsakymą Nr. 301 „Dėl profilaktinių sveikatos tikrinimų sveikatos priežiūros įstaigose“. Šiai darbo grupei pateiksime visus gautus pasiūlymus.

Viena svarbiausių išskirtinai didelio Lietuvos gyventojų sergamumo tuberkulioze (TB) priežastis yra ta, jog atvira TB sergantys asmenys nesilaiko gydymo režimo. Kada kitų šalių pavyzdžiu Lietuvoje bus priimti ir įgyvendinti veiksmingi įstatyminiai privalomojo TB gydymo tvarkos reikalavimai?

Asmens, sergančio tuberkulioze ir vengiančio gydytis ar pažeidžiančio gydymo režimą, būtinojo izoliavimo tvarką reglamentuoja Ligonių būtinojo hospitalizavimo

ir (ar) būtinojo izoliavimo organizavimo tvarka, kurią patvirtino sveikatos apsaugos ministras, vadovaudamasis Lietuvos Respublikos žmonių užkrečiamųjų ligų profilaktikos ir kontrolės įsakymu. Šiame teisės akte nustatyta, kad asmeniui, sergančiam atvira TB, pažeidus stacionaro vidaus tvarkos taisykles ir nutraukus gydymą ilgiau nei 2 savaites, gydantis gydytojas pulmonologas nedelsdamas privalo kreiptis į asmens sveikatos priežiūros įstaigos gydytojų konsultacinę komisiją spręsti klausimą dėl tikslingumo inicijuoti kreipimąsi į savivaldybės gydytoją, kad būtų taikytos būtinojo hospitalizavimo ir izoliavimo priemonės.

Tiesiogiai stebimo trumpo gydymo tvarkos apraše, patvirtintame sveikatos apsaugos ministro 2016 m. vasario 12 d. įsakymu Nr. V-237, taip pat yra numatyta, kad pažeidus gydymo režimą (pvz., kai pacientas du kartus per savaitę be pateisinamos priežasties neateina išgerti vaistų), gydytojas pulmonologas teikia dokumentus savivaldybės gydytojui spręsti dėl liginio būtinojo hospitalizavimo. Tikimės, kad tokios teisės aktuose nustatytos naujos priemonės bus tikrai veiksmingos ir pagerins situaciją.

Įkvepiamosios vaistų (bronchų plečiamųjų, gliukokortikoidų) formos yra veiksmingiausios gydant lėtines obstrukcines plaučių ligas, bet jų veiksmingumą ypač sumažina inhaliacijos klaidos. Todėl daugumoje Europos šalių gydytojas, būdamas atsakingas už gydymo kokybę, priima sprendimą dėl konkretaus inhaliatoriaus parinkimo ir paciento apmokymo. Ar nenumatoma ir Lietuvoje įgyvendinti tokios tvarkos?

Lietuvoje, kaip ir kitose Europos šalyse, gydytojai konsultuoja pacientus ir parenka jiems tinkamiausią vaisto

formą bei apmoko, kaip naudoti atitinkamų formų inhaliatorius. Niekas kitas geriau už gydantį specialistą negali nustatyti, kokios formos inhaliatorius turi būti paskirtas, nes tik jis geriausiai žino paciento įkvėpimo jėgą ir gali įvertinti paciento gebėjimą vartoti vienus ar kitus inhaliatorius.

Kurį inhaliatorių bepasirinktų pacientas, jo naudojimas turi būti labai gerai paaiškintas, o inhaliavimo technika – periodiškai tikrinama. Gydytojas pulmonologas, nustatęs lėtinę obstrukcinę plaučių ligos diagnozę ir paskyręs vaistus (inhaliatorius), turi paaiškinti pacientui, kaip tiksliai naudotis inhaliatoriumi, kaip valdyti ligą ir jos simptomus, o papildomą informaciją (kaip naudotis pačiu inhaliatoriumi) teikia ir vaistininkai. Pažangios sveikatos priežiūros įstaigos dar organizuoja pacientų mokymus, kuriuos vykdo slaugytojos, bei teikia pacientams rašytinę informaciją (pvz., lankstinukus), skirtus sergantiesiems lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis.

Ne paslaptis, kad Lietuvos medikų emigracija į kitas šalis didėja, pirmiausia – dėl nepakankamų atlyginimų, taip pat dėl viešoje erdvėje eskaluojamo nepalankaus požiūrio į jų darbo kokybę. Kokia SAM pozicija ir planai šiuo klausimu?

Sveikatos specialistų emigracija yra ne tik Lietuvai, bet ir visai Europos Sąjungai aktualus procesas. Viena vertus – šalių keitimasis specialistais nėra neigiamas dalykas, nes kiekvienas žmogus turi judėjimo laisvę ir galimybę įgyti darbinės patirties kitoje šalyje, kitoje kultūrinėje aplinkoje. Laisvas asmenų judėjimas suteikia galimybes sveikatos priežiūros specialistams išbandyti save svetur. Nors, reikia pripažinti, kad specialistus rengianti šalis daug praranda (tiek ekonomine, tiek žmogiškąja prasme), kada jos parengti specialistai išvyksta ir integruojasi kitoje šalyje.

Apie išvykusius asmenis duomenis renka Gyventojų migracijos tarnyba. Tarnybos duomenimis, savo išvykimą kasmet deklaruoja iki 10 proc. asmenų, kurie kreipiasi į SAM pažymos dėl profesinės kvalifikacijos pripažinimo, t. y. apie dvidešimt gydytojų kasmet.

Jaučiamos ir specialistų imigracijos tendencijos – į Lietuvą atvyksta sveikatos priežiūros specialistai iš Rusijos, Ukrainos, Baltarusijos.

Dabar Lietuvoje medicinos gydytojais bei gydytojais odontologais dirba apie 40 iš užsienio valstybių atvykusių sveikatos priežiūros specialistų.

Nuo 2016 m. liepos 1 d. visiems asmens sveikatos priežiūros įstaigų darbuotojams padidinti atlyginimai. Tai padaryta panaudojant dalį Privalomojo sveikatos draudimo fondo (PSDF) rezervo lėšų. Atlyginimams skirta apie 30 mln. eurų, taigi gydytojo etatui alga vidutiniškai padidėjo apie 100 eurų, o slaugytojo etatui – apie 50 eurų.

Toks medikų atlyginimų padidinimas nėra vienkartinis – PSDF rezerve tam numatomos tikslinės lėšos, todėl atlyginimus etapais numatoma kelti ir 2017 metais.



Viešoje erdvėje yra susiformavęs tam tikras pacientų ir medikų priešpriešos stereotipas. Žiniasklaida informuoja visuomenę apie įvairius įvykius, tarp jų – ir įvykusius sveikatos priežiūros įstaigose, tai yra jos tiesioginė pareiga. Viešumas ir spaudos laisvė – tai demokratinės visuomenės pagrindai. Gaila, kad sėkmės istorijoms skiriama kur kas mažiau dėmesio nei „blogoms“, kurių, būkim atviri, pasitaiko.

Medikų atlyginimų didinimo tendencija turėtų išlikti ir ateityje ir, tikimasi, turės teigiamos įtakos medikų sprendimams likti dirbti savojoje šalyje.

Galėčiau sutikti, kad viešoje erdvėje yra susiformavęs tam tikras pacientų ir medikų priešpriešos stereotipas. Žiniasklaida informuoja visuomenę apie įvairius įvykius, tarp jų – ir įvykusius sveikatos priežiūros įstaigose, tai yra jos tiesioginė pareiga. Viešumas ir spaudos laisvė – tai demokratinės visuomenės pagrindai. Gaila, kad sėkmės istorijoms skiriama kur kas mažiau dėmesio nei „blogoms“, kurių, būkim atviri, pasitaiko. Tokius įvykius visada tiria Sveikatos apsaugos ministerija, nes svarbiausia – nustatyti tiesą, t. y. atlikti visapusišką situacijos analizę ir nustatyti įvykį nulėmusias tikrąsias priežastis, kad tokios situacijos nesikartotų. Deja, kartais net labai profesionalūs medikai ir kokybiškiausios paslaugos būna bejėgės...

Antra vertus, visuomenės nuomonės apklausų duomenimis, beveik pusė Lietuvos gyventojų pasitiki sveikatos apsaugos sistema („Vilmorus“, 2016 m. liepos mėn. apklausa), o tarp atskirų Lietuvos sveikatos sistemos grandžių labiausiai pasitikima šeimos gydytojais. Tai parodė šių metų birželio mėnesį atlikta visuomenės nuomonės ir rinkos tyrimų bendrovės „Spinter tyrimai“ atlikta reprezentatyvi gyventojų apklausa. Tyrimo duomenimis, 78 proc. žmonių labai arba greičiau pasitiki šia sveikatos apsaugos sistemos grandimi, mažesnio pasitikėjimo 68 proc. sulaukė kiti gydytojai. Šie duomenys liudija, kad, nepaisant to, kas kalbama viešoje erdvėje, žmonių, t. y. pacientų nuomonė remiasi jų asmenine patirtimi.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Būsimieji gydytojai pulmonologai džiugina savo iššūkais ir potencialu



Rugsėjo 1-oji, kasmet nubrėžianti simbolinę naujų iššūkių ribą moksleiviams, studentams, mokytojams ir dėstytojams, tampa ir savotiška tolesnės edukacijos, tobulėjimo, kompetencijos ir praktikos įgijimo tąša. Rezidentūra – tai viena svarbiausių būsimųjų specialistų rengimo grandžių, dar vienas po ilgų studijų laukiantis pasirengimo rimtam ir atsakingam gydytojo darbui etapas. Kokie iššūkiai laukia rezidentų – būsimųjų gydytojų pulmonologų, kokios jų rengimo galimybės ir poreikiai, kalbamės su Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos vadovu **prof. dr. Raimundu Sakalausku**.

Kuo jus nudžiugino ir kokias mintis kelia prasidėjęs ar toliau besitęsiantis antrasis būsimųjų gydytojų pulmonologų rengimo etapas?

Nors esame gydytojai, klinicistai, tačiau, kaip ir visiems dėstytojams bei mokytojams, neseniai pažymėta Rugsėjo 1-oji mums taip pat – didelė šventė. Į rezidentūros studijas rezidentai ateina su naujais iššūkais bei idėjomis ir tuo mus labai džiugina. Galima drąsiai teigti, jog stiprėja jaunų žmonių motyvacija, apsisprendimas tapti gydytojais, jie atsakingiau vertina tiek medicinos studijas apskritai, tiek rezidentūrą... Kitas dalykas – ar studijų metodikos, edukacija, jos tikslai yra optimalūs, ar žinių bagažas ir ta kompetencija, kurią jie įgyja studijuodami, tampa ateities medicinos objektu?.. Ieškodami atsakymo į šį klausimą vis dėlto turime pripažinti, jog visų specialybių, taip pat pulmonologijos, rezidentai vis daugiau dėmesio skiria elektroninei medicinai, laboratoriniams ir instrumentiniams tyrimams. Neneigiant šių prioritetų, vis tik natūraliai kyla klausimas – o kiek jaunam specialistui turi būti svarbi bendroji medicina, aktyviai ir kokybiškai surinkta anamnezė, gydytojų „rankų darbas“, jų kompetencija, ir kas bus arba ko galima tikėtis po 10, 15 ar 20 metų?.. Iš tiesų labai svarbūs specialistų rankomis, pirštais, ausimis „apčiuopiami“ duomenys, tačiau neabejotinai ateityje didės objektyvių kriterijų svarba, tikslieji tyrimai paims viršų ir gydytojams vis daugiau reikės pasikliauti ne pačių konstatuotais, o įvairių tyrimų rezultatais. Tačiau, kad ir kaip būtų, manau, jog gydytojo ryšys su pacientu išliks labai svarbiu, galutinį gydymo rezultatą lemiančiu dalyku. Ir kuo labiau pacientas pasitikės gydytoju, tuo didesnę profesinę sėkmę patirs specialistas. Taip buvo anksčiau, taip, matyt, bus ir ateityje. Kiekvienam

gydytojui yra labai svarbus bendras akademinis, psichologinis pasirengimas, kurį lemia bendroji edukacija ir pasaulėžiūra, pasaulio pažinimas. Šie dalykai padeda įgyti kompetenciją ir išlieka labai svarbūs tiek pulmonologijoje, tiek bet kurioje medicinos srityje. Nors, kita vertus, bendrojo išprusimo poreikis gali būti diskutuojamas medicinos srityse, kurios nereikalauja tiesioginio gydytojo kontakto, pvz., tik operacinėje dirbančiam chirurgui ar pan.

Ar sklandžiai vyksta priėmimas į pulmonologijos rezidentūrą?

Rezidentų priėmimas į pulmonologijos studijas vyksta gana sklandžiai. Valstybės finansuojamų rezidentūros vietų skaičius patvirtinamas atsižvelgiant į LR Sveikatos apsaugos ministerijos nustatytą specialistų poreikį ir abiejų universitetų Pulmonologijos klinikų galimybes. Esant studijų sąlygoms, papildomai vietos numatomos pageidaujantiems studijuoti rezidentūroje savo ar kitų (ne Lietuvos biudžeto) šaltinių lėšomis. Tad šiomet į pulmonologijos rezidentūrą mūsų klinikoje priimti 4 studentai (trys – valstybės finansuojamos vietos), tačiau norinčiųjų buvo kur kas daugiau.

Galbūt kiek problemišku galima įvardyti kitą klausimą, kuriuo diskutuoja įvairių disciplinų dėstytojai: kad specialybės pasirinkimo galimybė stojant į rezidentūros kelias atskiras specialybes tampa prioritetu geriau besimokantiejiems. Tai turbūt teisinga, bet, kita vertus, tie absolventai, kurie nori stoti, tarkim, į pulmonologiją, neretai matydami, kad prioritetinių vietų skaičių yra užėmę studentai su geresniais balais, renkasi labiau tikėtiną (įstoti) specialybę vietoj labiau norimos, o pretendentams su geresniais balais vietoje pulmonolo-

logijos galiausiai pasirinkus kitas specialybes, studijų vietas praranda galbūt labiau motyvuoti kandidatai. Tai yra tam tikra problema. Ir dar... Sudaryta galimybė jau įstojusiems į rezidentūrą rezidentams per dvejus metus keisti pasirinktą dalyką dar labiau komplikuoja situaciją, problemą dar labiau paaštrina. Kartais atsitinka, jog jaunas žmogus, žinodamas, kad tais metais neįstos į kurią nors prestižinę specialybę, laukia dvejus metus, bet antraisiais metais pasirenka kitą specialybę, ir ta vieta lieka tuščia. Žinoma, visi absolventai negali būti lygiaverčiai vien pagal savo mokymosi balus, todėl priėmimo į rezidentūrą metu balais vertinama pretendentų motyvacija, tačiau minėta problema išlieka, ir labai motyvuotam ir perspektyviam absolventui galbūt atimama galimybė būti geru būtent tos srities gydytoju.

Tenka girdėti, jog pulmonologijos specialistų nuolat trūksta. Ar taip yra iš tiesų?

Pulmonologų, kuriuos rengia Vilniaus universitetas ir LSMU MA, poreikis visada išlieka. Dažnai skambina kitų miestų medicinos įstaigų vadovai, klausdami, ar nėra studijas baigiančių rezidentų, kuriuos jie norėtų pakviesti dirbti. Tai reiškia, kad pulmonologų paklausa esti, kad reikia tokių specialistų. Antra vertus, demografinės situacijos analizė turbūt padėtų ir Sveikatos apsaugos ministerijai, ir universitetams geriau prognozuoti ateities perspektyvas, išsiaiškinti naujų specialistų poreikį, kad nesusidarytų dirbtinio jų trūkumo. Tai irgi svarbu. Be to, reikia prognozuoti, jog specialistų išvykimas į užsienį irgi bus neišvengiamas procesas. Todėl sakyti, kad pulmonologijos specialistų ruošima per daug, tikrai negalima. Juolab kad mūsų galimybės yra visada ribotos, nes, norint parengti tikrai kvalifikuotus gydytojus, būtina atitinkama bazė, tarp jų ir naujausios gydymo ir diagnostikos technologijos. Taigi svarbūs du aspektai – valstybės numatomas specialistų poreikis ir galimybės paruošti kvalifikuotą žmogų, gebantį ir galintį įgyti reikalingų įgūdžių (taip pat invazinių procedūrų ir įvairių diagnostikos metodų įsisavinimas) rezidentūroje.

Galime tik džiaugtis, kad būsimieji rezidentai yra progresyvūs, turi potencialo, užsibrėžtus aiškius tikslus ir interesus, nusiteikę rimtoms studijoms. Tai gera žinia ne tik medicinai, bet ir būsimiesiems pacientams, kurie gali tikėtis, kad gydytojų pulmonologų kvalifikacija, kompetencija bei noras padėti sergančiam žmogui nuolat didės. Žinoma, į rimtą mokslinę veiklą, tiriamuosius darbus įsijungia ne visi rezidentai, bet nepamirškime, jog praėję akademinę rezidentūros studijų etapą su mokslinio darbo komponentais jie įgyja papildomų žinių, susipažįsta su mokslinio tyrimo metodikomis. Tai labai naudinga, pvz., dalyvaujant klinikiniuose vaistų tyrimuose, kurie atliekami gan plačiai, ne vien akademinuose medicinos centruose. Todėl į mūsų vykdomus mokslinius užsakomuosius klinikinius vaistų tyrimus pagal galimybes įtraukiame ir rezidentus, kurie

tikrai yra nusiteikę palankiai, nestokoja potencijos. Dalis jų dalyvauja mūsų klinikoje atliekamuose klinikiniuose tyrimuose. Tai naudinga ir jų pacientams, kadangi rezidentai pakankamai išsamiai išstudijuoja vaistų poveikį konkrečiais klinikiniais atvejais.

Kokie aktualiausi podiplominių studijų aspektai jums kelia susirūpinimą? Ar įmanomi kylančių problemų sprendimo būdai?

Šiandien negalime įsivaizduoti, kad specialistas būtų rengiamas ne rezidentūroje. Kai kuriose šalyse, pavyzdžiui, Rusijoje, rezidentūros studijos yra ženkliai trumpesnės. Bet daugelyje kitų pasaulio valstybių rezidentūra trunka nepalyginti ilgiau. Lietuvoje, beje, rezidentūra – viena trumpiausių pasaulyje: dvejus metus trunka bendrojo ir dar dvejus – specializuoto modelio rezidentūra. Vietoje anksčiau buvusios vienerių metų trukmės pirminės rezidentūros dabar yra tik 5 mėnesiai internatūros. Taigi specialybinės rezidentūros sutrumpėjo. Tai nedžiugina. Ir kai mes su mūsų partneriais randame galimybę išsiųsti specialistą dirbti į užsienio šalį keliose pozicijose, t. y. dirbti klinicistu ir kartu moksliniu bendradarbiu, pirmas klausimas – ar tam absolventui, gydytojui pakanka kompetencijos integruotis į darbą ligoninėje, kur reikalinga ir pakankama bendra terapinė kompetencija?.. Vakarų Europos šalyse terapinė, bendroji gydytojo kompetencija yra neatskiriama nuo specialisto kompetencijos. Todėl sutrumpinta bendra podiplominės edukacijos programa silpnina mūsų absolventų konkurentabilumą. Galbūt tokiu būdu atsakingos mūsų institucijos bando mažinti potencialias specialistų išvykimo į užsienį galimybes, bet, kita vertus, nemanau, kad edukacijos silpninimas yra strategiškai naudingas. Tokios dirbtinės kliūtys specialisto nesustabdo. Turėdami aukštojo mokslo diplomus, žmonės išvyksta į užsienį, keičia specialybę (jei toks poreikis atsiranda). Vertindamas tokią mūsų specialistų rengimo politiką, noriu pabrėžti, jog Lietuvos pacientai nėra kuo nors blogesni, kad juos gydytų prastesnėmis sąlygomis nei kitose šalyse parengti gydytojai. Taigi dar kartą noriu pabrėžti, jog mūsų specialistų parengimo trukmė yra tikrai per maža, ir šią problemą reikėtų spręsti...

Be abejo, gaila, kai prarandame gydytojus, kurie išvyksta į užsienį (nors iš tiesų jų nėra daug), tačiau šis procesas vyks ir jo tikrai nesustabdysime. Pasaulis yra mobilus, ir mes tikrai nepasieksime jokių rezultatų, bandydami gydytojams „uždaryti sienas“, sukurdami dirbtines kliūtis išvykti. Kalbėkime tiesiai: šiandien pasaulis yra atviras visiems, kitaip reikėtų atsakyti tų dalykų, viešųjų vertybių, kurie pas mus ateina būtent iš atvirojo pasaulio... Ir nereikia pamiršti, jog norint turėti, reikia ir duoti... Šiandien mes esame Europos Sąjungos bendrijos nariai. Ir jeigu valstybei bus svarbu turėti gerus specialistus Europos kontekste, ji turės spręsti ne tik edukacijos, parengimo, bet ir atlyginimo bei su juo tiesiogiai susijusių specialistų garbės bei orumo klausimus...

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Londone vykusiame Europos respiratologų draugijos kongrese – LSMU atstovų pranešimai

Jurgita Jackutė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

2016 m. rugsėjo 3–7 d. Londone vyko vienas didžiausių Europoje renginių – 26-ąjį kartą organizuojamas Europos respiratologų draugijos (ERS, angl. *European Respiratory Society*) kongresas. Tradiciškai kasmet vykstantis kongresas subūrė daugiau nei 20 tūkst. specialistų, besidominčių kvėpavimo sistemos problemomis. Penkias dienas trukusiame renginyje buvo aptarti aktualūs pulmonologijos aspektai, pateikti naujausi mokslinių tyrimų rezultatai. Mokomųjų ir mokslinių sesijų metu buvo analizuojami lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, astmos, plaučių vėžio, pneumonijos, cistinės fibrozės ir tuberkuliozės diagnostikos bei gydymo klausimai.



Europos respiratologų draugijos kongreso dalyviai

Šių metų ERS metiniame kongrese Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinikos doktorantė Jurgita Jackutė skaitė pranešimą „M1 bei M2 tipo makrofagų įtaka sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio išgyvenimo trukmei“ (angl. *The prognostic influence of tumor infiltrating M1 and M2 phenotype macrophages in resected non-small cell lung cancer*). Pranešimas atrinktas žodinių pranešimų sesijai „Plaučių vėžio imunologija: naujausi tyrimai“ (angl. *Lung cancer immunology: latest research*). Pranešime pateikti duomenys, kurie gauti vykdant Lietuvos mokslo tarybos Mokslininkų grupių finansuojamą projektą „Imuninio atsako ypatumai sergant plaučių vėžiu“ (finansavimo sutarties numeris

MIP-035/2013). Projektas vykdomas bendradarbiaujant trims LSMU MA padaliniais: Pulmonologijos, Patologinės anatomijos bei Širdies, krūtinės ir kraujagyslių chirurgijos klinikoms. Šio projekto metu plaučių vėžiu sergančių ligonių operacinėje medžiagoje tiriamos plaučių vėžio patogenezėje dalyvaujančios imuninės ląstelės: M1 ir M2 tipo makrofagai, 17-to tipo T ląstelės pagalbininkės, reguliacinės T ląstelės, T ląstelės pagalbininkės bei T ląstelės slopintojos, taip pat tiriami citokinai kraujo serume. Projekto metu gauti rezultatai ne kartą pristatyti Lietuvos ir užsienio konferencijose stendinių pranešimų metu bei išspausdintos publikacijos mokslo leidiniuose, turinčiuose Thomson Reuters „ISI Web of Knowledge“ citavimo rodiklius.

PRISTATYTI JAUNŲJŲ MOKSLININKŲ PRANEŠIMAI

Stendinių pranešimų sesijose buvo pristatyti net trys LSMU Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos jaunųjų mokslininkų pranešimai. Stendinių pranešimų sesijoje „Klinikiniai astmos ypatumai“ (angl. *Clinical characteristics of asthma*) Pulmonologijos laboratorijos biologas Andrius Januškevičius pristatė stendinį pranešimą tema „Eozinofilai skatina WNT5a ir TGF-1 genų raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse bei skatina jų proliferaciją sergant astma“ (angl. *Eosinophils enhance WNT-5a and TGF-1 genes expression*

in airway smooth muscle cells and promote their proliferation in asthma). Pulmonologijos laboratorijos laborantė Ieva Janulaitytė pristatė stendinį pranešimą tema „Periferinio kraujo eozinofilų aktyvumo pokyčiai alergeno sukeltos vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma“ (angl. *Changes of peripheral blood eosinophil activity during allergen-induced late-phase airway inflammation in asthma*). Stendinių pranešimų diskusijų sesijoje „Nauji atradimai kvėpavimo takų gleivinės imunologijoje“ (angl. *New findings in mucosal immunology*) Pulmonologijos laboratorijos biologas Andrius Januškevičius pristatė stendinį pranešimą tema „Eozinofilų sukelta bronchų lygiųjų raumenų remodeliacija gali būti valdoma blokuojant prieš RGD seką atpažįstančius integrinus sergant astma“ (angl. *Eosinophil-induced airway smooth muscle cells remodeling is attenuated by blocking of RGD-binding integrins in asthma*). Pranešimų metu pateikti naujausi duomenys iš Pulmonologijos laboratorijoje vykdomo LMT mokslininkų grupių projekto „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“ (finansavimo sutarties numeris MIP-010/2014). Tyrimai atliekami naudojant sudėtingas (kombinuotas) bronchų lygiųjų raumenų ląstelių ir periferinio kraujo eozinofilų kultūras, bendradarbiaujant su Olandijos Groningeno universitetu.

Visi trys pranešėjai sulaukė didelio susidomėjimo bei aktyvių mokslinių diskusijų.

Nyderlandų Groningeno universitete atlikta trumpalaikė mokslinė stažuotė, finansuojama pagal COST veiklos programą

Andrius Januškevičius

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos laboratorijos jaunesnysis mokslo darbuotojas Andrius Januškevičius Nyderlandų Groningeno universitete, molekulinės farmakologijos skyriuje atliko trumpalaikę stažuotę pagal COST BM1201 veiklos programą vadovaujant doc. Reinoud Gosens. Trijų savaitių vizito metu buvo gilinamos žinios, reikalingos obstrukcinių plaučių ligų patogenezės tyrimams, darbai su kvėpavimo takų struktūrinėmis ląstelėmis, planuojami tolesni darbai su užsienio partneriais.

Trumpalaikės stažuotės planas buvo paremtas fibroblastų išskyrimo iš gyvo audinio bei jų diferenciacijos į miofibroblastus matavimų metodikos mokymosi tikslais. Šiems tyrimams atlikti yra reikalingos žinios, susijusios su tinkama įranga, medžiagomis bei kitomis metodinėmis priemonėmis ir darbo sąlygomis. Nyderlandų Groningeno universiteto mokslininkai turi ilgą darbo su kvėpavimo takų struktūrinėmis ląstelėmis patirtį, kuria galėjo pasidalyti bei darbo specifikos išmokyti ir Pulmonologijos laboratorijos atstovą. Į darbo planą buvo įtraukta: fibroblastų išskyrimas iš gyvo audinio, fibroblastų diferenciacijos matavimams reikalingas reagentų sąrašas, fibroblastų auginimas bei jų fiksavimas, imunofluorescencinis fibroblastų dažymas, fibroblastų vaizdinimas, diferenciacijos duomenų analizavimas. Be darbo plane numatytos programos, buvo dirbama ir įsisavintos žinios vertinant baltymų kiekybinę analizę Western Blot metodu, kuris yra vienas pigiausių ir labiausiai paplitusių baltymų analizės metodų, tačiau reikalingas daug žinių dėl ilgos ir sudėtingos atlikimo metodikos. Taip pat buvo įgytos pagrindinės žinios apie mitochondrijų išskyrimą iš ląstelių suspensijos, su viduląstelinu kvėpavimu susijusį oksidacinį fosforilinimą, kvėpavimo takų struktūrinių ląstelių mitochondrijų veiklos pokyčius sergant obstrukcinėmis plaučių ligomis.

Trumpalaikė mokslinė stažuotė buvo inicijuota remiantis bendradarbiavimu tarp COST BM1201 veiklos „Lėtinių plaučių ligų vystymosi kilmė“ valstybių atstovų, prof. Kęstučio Malakauskio ir doc. Reinoud Gosens, kurie atitinkamai atstovauja Lietuvai ir Nyderlandams. Ši COST



LSMU MA Pulmonologijos laboratorijos jaunas mokslininkas Andrius Januškevičius

veikla padėjo pradėti Pulmonologijos laboratorijoje vykdomą mokslinį projektą „Eozinofilų įtaka bronchų lygiųjų raumenų remodeliacijai sergant astma“, finansuojamą Lietuvos mokslo tarybos pagal finansavimo sutarties numerį MIP-010/2014.

Naujos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo metodikos – nauja galimybė ženkliai prailginti ligonių gyvenimo trukmę



Kaip ir visame pasaulyje, taip ir Lietuvoje plaučių vėžys užima pirmaujančias pozicijas tarp didžiausią mirtinumą sukeliančių ligų. Sergant šia liga prognozės gana liūdnos – 5 metų išgyvenamumas Lietuvoje siekia apie 9 proc., Europoje 10 proc., o pasaulyje – 15 proc. Tai labai grėsmingi skaičiai. Todėl naujiems šios ligos diagnostikos ir gydymo metodams skiriamas nuolatinis dėmesys. Naujos diagnostikos ir gydymo schemos sukuria naujas galimybes prailginti pacientų, sergančių plaučių vėžiu, gyvenimą. Jos nesitraukia ir iš mūsų specialistų akiračio. Plačiau apie tai kalbamės su LSMU MA Pulmonologijos klinikos Onkopulmonologinės pagalbos sektoriaus vadovu **doc. dr. Mariumi Žemaičiu**.

Plaučių vėžys ir toliau išlieka viena sparčiausiai plintančių ir sveikatai pavojingiausių onkologinių ligų. Kaip jūs vertinate dabartinę situaciją?..

Ir toliau prognozuojama, jog onkologinės ligos, ypač – plaučių vėžys jau po keliolikos metų taps pirmąja (aplenkdamas net ir širdies ir kraujagyslių ligas) mirčių priežastimi. Tai pirmiausia siejama su ilgėjančia vidutine gyvenimo trukme. Tačiau įtaką šiems duomenims darys ir besiplečiantys rizikos veiksniai: plaučių vėžiu serganti jaunų žmonių grupė vis labiau didėja ir jaunėja. Kita vertus – tobulėja ir šios ligos diagnostika, o tai reiškia, kad vis daugiau sergančiųjų išaiškinama pritaikius tobulesnę diagnostikos metodiką.

Kaip apibrėžtumėte šiuolaikinę plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo strategiją? Kokių pokyčių gali tikėtis plaučių vėžiu sergantys pacientai?

Pastaraisiais metais atsirado vis naujų šiuolaikinių (tiek molekulinį, tiek radiologinių) diagnostikos metodų bei naujų vaistų, pasižyminčių kitokiu, efektyvesniu poveikiu. Nustatyta, jog molekulinės pažaidos tiesiogiai

susijusios su plaučių kancerogeneze, jos gali daryti įtaką klinicinei ligos eigai, lemti gydymo veiksmingumą. Šiandien plaučių vėžio diagnostikoje ir gydyme taip pat itin pabrėžiamas multidalykinės komandos principas, kad įvairių sričių specialistai parenka patį optimaliausią ir efektyviausią gydymo metodą ir strategiją. Tai ir lemia gydymo rezultatus.

Ar dabar vyksta vėžio patikra? Ar numatomos kokios nors profilaktinės priemonės siekiant užkirsti kelią šiai ligai ar ją nustatyti pirmosiose vystymosi stadijose?

Kadangi net daugiau nei 90 proc. plaučių vėžio atvejų lemia rūkymas, pati veiksmingiausia profilaktikos priemonė yra atsisakymas rūkyti. Na, o pagrindinis profilaktinės plaučių patikros tikslas – sumažinti tikimybę susirgti onkologine liga ar jos išvengti. Dabar plaučių vėžio, krūtinės ląstos specialistų, onkologų draugijos rekomenduoja atlikti plaučių vėžio patikrą taikant mažų dozių KT didelės rizikos asmenų grupėje. Europos Sąjungoje vykdomi ilgamečiai klinikiniai atsitiktinių imčių eksperimentiniai tyrimai kol kas nėra apibendrinti.



2015 metais yra išleistos ir patvirtintos naujos Pasaulio sveikatos organizacijos Plaučių navikų klasifikacijos gairės. Jos apima ne tik rezekuotus vėžius – atkreipiamas dėmesys į smulkiąsias biopsijas, pabrėžtas imunocheminių tyrimų metodas bei molekulinį tyrimų svarba.

Kas pasikeitė ir ką naujo rengėjai pateiks atnaujintose Plaučių vėžio rekomendacijose lyginant jas su 2014 m. redakcija?

Pokyčių yra nemažai. Iš tikrųjų tikimasi, kad bus patvirtintos ir Europos vėžio patikros rekomendacijos atliekant ne standartinių, o mažų dozių kompiuterinę tomografiją (su mažesne apšvita). 2015 metais yra išleistos ir patvirtintos naujos Pasaulio sveikatos organizacijos Plaučių navikų klasifikacijos gairės. Jos apima ne tik rezekuotus vėžius – atkreipiamas dėmesys į smulkiąsias biopsijas, pabrėžtas imunocheminių tyrimų metodas bei molekulinį tyrimų svarba. Taip pat jau yra pateikti tarptautiniai pasiūlymai naujai plaučių vėžio stadijų klasifikacijai pagal TNM. Tai bus jau aštunta versija, ir tikimasi, kad ji bus priimta 2017 metais.

Kadangi atliekama nemažai plaučių vėžio patikros tyrimų, Europos Sąjungoje ir kitose pasaulio šalyse susikaupė labai daug duomenų ir apie plaučiuose randamus darinius. Dabar jau yra pasiūlyta nemažai rekomendacijų minėta tema. Paskutiniosios – Didžiosios Britanijos krūtinės ląstos ligų draugijos rekomendacijos nurodo, kaip reikėtų elgtis, diagnozuoti ir gydyti plaučiuose aptiktus darinius (atsitiktinai ar esant simptomams). Šia tema mes taip pat rengiame rekomendacijas.

Šiuo metu dar daugiau dėmesio skiriama (detalizuojama ir diskutuojama) išplitusio plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo metodikoms. Na, o galbūt didžiausiu proveržiu gydant išplitusį plaučių vėžį galima laikyti gerokai išsiplėtusį taikinių terapijai skirtų vaistų spektrą. Vis svarbesnis vaidmuo kasdienėje klinikinėje praktikoje tenka taikinių terapijai bei individualizuotam gydymui: esant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno mutacijai ar anaplazinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijai skiriama tirozino kinazės inhibitorių bei slopinama angiogenezė. Vėlgi turime pirmos ir antros kartos ALK tirozinkinazių inhibitorius. Labai prasplėtė antrosios eilės nesmulkiųjų ląstelių

plaučių vėžio gydymo schemas. Jeigu prieš 20 metų turėjome tik vienintelį chemoterapinį vaistą, šiai dienai jau turime apie 10 naujų progresuojančio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybių. Na, o paskutiniu metu „mados klyksmu“ medicinoje galima įvardyti vadinamąją imunoterapiją, kuriai skiriama itin daug dėmesio. Dabar nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio imunoterapijai patvirtinti du vaistai – imunokontrolės taškų inhibitoriai: nivolumabas ir pembrolizumabas. Jie yra registruoti Europos Sąjungoje, bet nekompensuojami.

Paprastai plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo gairės yra skirtos specialistams pulmonologams, onkologams. O į ką pirminėje grandyje dirbantys gydytojai turėtų atkreipti dėmesį?

Pirminės grandies, t. y. bendrosios praktikos gydytojai iš tikrųjų yra pirmieji gydytojai, į kuriuos kreipiasi tokie pacientai, su jais dažnai susitinka, palaiko ryšį. Yra bendrieji principai, kurių laikantis plaučių vėžį galima nustatyti anksčiau. Jei pacientas jaučia kokius nors respiracinius simptomus, jį kamuoja kosulys, skrepliavimas, dusulys, atkosėjimas krauju ir jeigu dar yra plaučių vėžio rizikos veiksniai: žmogus rūko (pažymėtinas tiek aktyvus, tiek pasyvus rūkymas), dirba kenksmingoje, užterštoje aplinkoje arba su kenksmingomis medžiagomis (pavyzdžiui, radonu ir kt.), jeigu plaučių ar kitos lokalizacijos vėžiu serga ar sirgo artimieji arba giminaičiai, nes ji gali būti paveldima, jei pacientas serga gretutinėmis plaučių ligomis (LOPL ar kt.) arba nustatomi bent kokie pakitimai, leidžiantys įtarti plaučių vėžį rentgenologiškai, vadinasi, reikia rimtai susirūpinti. Tokiu atveju pacientas turėtų būti nedelsiant siunčiamas į tuos medicinos centrus, kuriuose dirba multidalykinės plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo komandos. Visiškai nekreipti dėmesio į rizikos veiksnius, o tik vertinti simptomus, kurie neretai priskiriami kitoms ligoms, negalima. Be to, kai kartais vis dėlto nusprendžiama padaryti rentgeno nuotrauką ir kažką įtartino joje „atradas“, nepakanka nusiųsti pacientą pas specialistą, dirbantį nedideliame medicinos centre. Čia jau būtini multidalykinės komandos atliekami tyrimai. Nes kol pacientas galiausiai patenka į tas įstaigas, kuriose yra tinkama diagnostika ir taikomos efektyvios gydymo metodikos, gali būti prarastas labai brangus laikas...

Ar džiugina jus plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo perspektyvos?

Kiekvienas naujas diagnostikos ir gydymo metodas, nauji vaistai ženkliai didina teigiamų rezultatų galimybes. Tai reiškia, jog sergančiųjų plaučių vėžiu prognozės gerėja, o gyvenimo trukmė – vis ilgėja.

Kalbėjosi R. Pečeliūnienė

Plaučių vėžio spindulinio gydymo galimybės

Laimonas Jaruševičius, Elona Juozaitytė

LSMU Onkologijos institutas

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžio spindulinė terapija, IMRT, IGRT, SBRT.

Santrauka. Efektyvus ir sėkmingas lokalus plaučių vėžio spindulinis gydymas gali turėti įtakos sergančiųjų gyvenimo trukmei. Šiuolaikinių spindulinės terapijos technologijų dėka pavyksta optimizuoti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę navikui, tausojant aplinkinius audinius. Tiksliau vizualizuojant naviką spindulinio gydymo metu, galima siekti mažesnės sveikų audinių apšvitos bei didesnio jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio navikui. Taikant didelių dozių spindulinę terapiją labai svarbu įvertinti ir kompensuoti pacientų pozicionavimo paklaidas, kvėpavimo judesių sąlygotą organų judėjimą. Spindulinėje terapijoje taikomos naujos technologijos atveria galimybes labai tiksliai naviko apšvitinimui. Šioje apžvalgoje norima trumpai supažindinti su šiuolaikinės spindulinės terapijos galimybėmis ir patirtimi gydant plaučių vėžį.

Spindulinė terapija jau daugiau nei šimtą metų yra svarbus onkologinių ligų gydymo metodas. Praėjus tik keleriems metams po Vilhelmo Rentgeno pranešimo apie naujo tipo spinduliuotės atradimą [1], pasirodė publikacijos apie jos panaudojimą piktybinių navikų, tarp jų ir plaučių vėžio, gydymui [2, 3].

Lietuvoje spindulinė terapija plaučių vėžiui gydyti pradėta taikyti XX amžiaus pradžioje. Išlikę 1960 metų Kauno miesto ligoninės rentgeno skyriaus dokumentai, aprašantys spindulinės terapijos taikymą gydant plaučių vėžį (1 pav.).

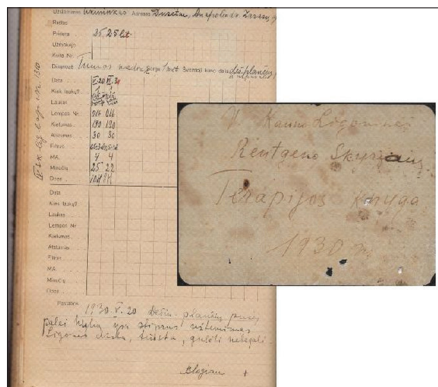
Tačiau to laikotarpio spindulinės terapijos įranga neleidė sėkmingai realizuoti reikalingas jonizuojančiosios spinduliuotės dozes ir gydymo efektyvumas buvo ribotas. Nepakankamai efektyvus ir saugus lokalus spindulinis gydymas gali turėti įtakos sergančiųjų plaučių vėžiu išgyvenamumui. Metaanalizės patvirtino, kad sėkminga lokali plaučių vėžio kontrolė prailgina šių pacientų gyvenimo trukmę [4]. Įprastinė spindulinė terapija (60–66 dozės) derinyje su chemoterapija gali užtikrinti lokalią kontrolę 60–70 proc. atvejų [4]. Taikant standartinę spindulinę terapiją tenka apšvitinti ir nemažą sveikų audinių tūrį, o tai gali sąlygoti spindulines komplikacijas ir riboja galimybę saugiai didinti jonizuojančiosios spinduliuotės dozę. Tiksliau vizualizuojant naviką spindulinio gydymo metu, galima siekti mažesnės sveikų audinių apšvitos bei didesnio jonizuojančiosios spinduliuotės poveikio navikui. Taikant didelių dozių spindulinę terapiją labai svarbu įvertinti ir kompensuoti pacientų pozicionavimo paklaidas, kvėpavimo sąlygotą organų judėjimą [5]. Naujos spindulinėje terapijoje taikomos technologijos – moduluoto intensy-

vumo spindulinė terapija (IMRT – *intensity modulated radiotherapy*), vaizdu valdoma spindulinė terapija (IGRT – *image guided radiotherapy*), stereotaksinė kūno spindulinė terapija (SBRT – *stereotactic body radiotherapy*, SABR – *stereotactic ablative radiotherapy*) atveria galimybes labai tiksliai navikų apšvitinimui [6–8]. Šioje apžvalgoje norima trumpai supažindinti su šiomis šiuolaikinės spindulinės terapijos galimybėmis bei patirtimi gydant plaučių vėžį.

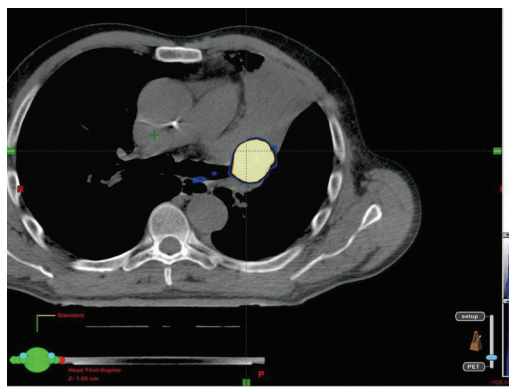
SPINDULINĖS TERAPIJOS PLANAVIMAS

Būtina sėkmingos plaučių vėžio spindulinės terapijos sąlyga – tikslus naviko ir pažeistų sritinių limfmazgių vizualizavimas spindulinės terapijos planavimo procese. Tai atliekama planavimo kompiuterinėse tomogramose pjūvis po pjūvio identifikuojant apšvitinimo tūrį – CTV (CTV – *clinical target volume*). Kadangi pozitronų emisijos tomografija (PET) pasižymi dideliu tikslumu identifikuojant pažeistus tarpuplaučio limfmazgius ar naviko apimtį atelektuoto plaučio fone, šis tyrimas tampa būtinu planuojant plaučių vėžio spindulinį gydymą (2 pav.).

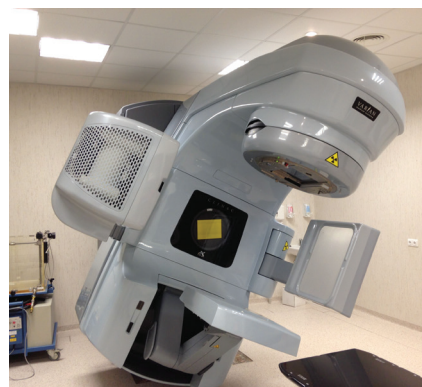
Klinikiniai tyrimai parodė, kad PET duomenų panaudojimas spindulinės terapijos planavimui padeda sumažinti apšvitinamus audinių tūrius, spindulinių komplikacijų dažnį bei realizuoti didesnes jonizuojančiosios spinduliuotės dozes [9, 10]. Perspektyvieji tyrimai taip pat parodė, kad selektyvus tarpuplaučio limfmazgių apšvitinimas pagal PET duomenis nedidina ligos atsinaujinimo limfmazgiuose dažnio [11, 12]. Tikimasi, kad PET gali padėti identifikuoti navike hipoksiškas, radiorezistentines zonas, kurios selektyviai būtų apšvitinamos eskaluotomis dozėmis [13].



1 pav. Išrašas apie plaučių vėžio spindulinės terapijos taikymą 1930 metais

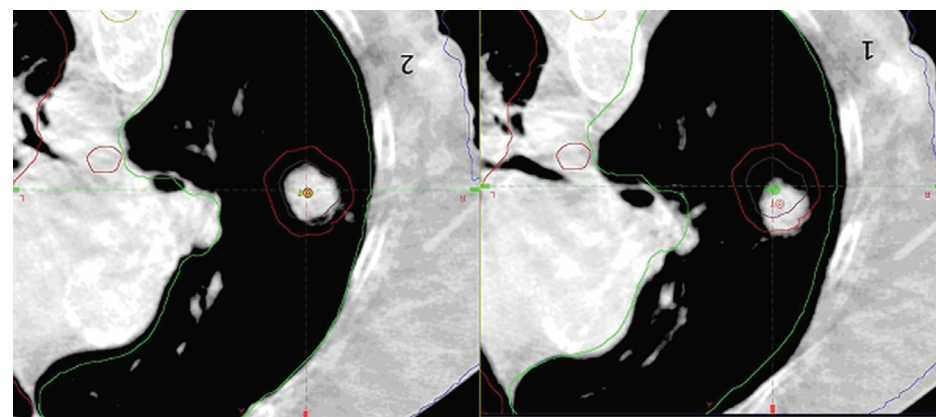


2 pav. PET-KT paremtas spindulinio gydymo planavimas: PET duomenimis patikrinamos naviko ribos atelektuotame plautyje



3 pav. Linijinis greitintuvas su kompiuterinės tomografijos priedu

Moduliuoto intensyvumo spindulinė terapija (IMRT) – tikriausiai vienas svarbiausių paskutinio dešimtmečio spindulinės terapijos pasikeitimų. IMRT metodika paremta galimybe moduluoti jonizuojančiosios spinduliuotės pluoštą, formuojant netaisyklingos formos apšvitinimo tūrius, tiksliai atkartojančius švitinamo taikinio formą, išvengiant kritinių organų apšvitos. IMRT panaudojimas plaučių vėžio spindulinėje terapijoje padeda pasiekti 20–35 proc. didesnes dozes [8].



4 pav. Naviko lokalizacija procedūros metu: 1 – pradinė; 2 – koreguota

KVĖPAVIMO SĄLYGOTŲ JUDESIŲ VALDYMAS

Dėl kvėpavimo visi krūtinės ląstos organai juda. Taip pat juda ir krūtinės ląstoje esantys navikai. Šių judesių amplitudė ir trajektorija priklauso nuo naviko lokalizacijos, jo fiksacijos prie gretimų organų. Plaučių navikų judesių amplitudė gali siekti iki 3 cm kraniokaudaline kryptimi [14]. Paprastai naviko padėties neapibrėžtumas kompensuojamas didinant švitinimo tūrį. Paskutiniuoju metu į klinikinę praktiką diegiamos aktyvaus kvėpavimo sukeltų judesių valdymo metodikos – užtvarinė radioterapija (angl. *respiratory gated radiotherapy*), kvėpavimo sulaikymo (*breath hold*) ar naviko sekimo (angl. *tumor tracking*) metodikos [14–17]. Taikant užtvarinę spindulinę terapiją, navikas yra švitinamas tik tam tikroje kvėpavimo ciklo fazėje. Kvėpavimo ciklas registruojamas panaudojant specialius jutiklius ar implantuojamus rentgenokontrastrinius žymeklius [18, 19].

VAIZDU VALDOMA SPINDULINĖ TERAPIJA

Taikant plaučių vėžio spindulinę terapiją stengiamasi sumažinti erdvinės paklaidas, susijusias su paciento pozicionavimo pokyčiais ar kvėpavimo sukeltais judesiais. Tačiau labai tiksliai suplanuotas spindulinis gydymas turi būti paremtas galimybe patikrinti švitinamo taikinio padėtį procedūros metu – t. y. taikyti vaizdu valdomą spindulinę terapiją. Šiuolaikiniai linijiniai greitintuvai gali turėti kompiuterinės tomografijos priedus (3 pav.).

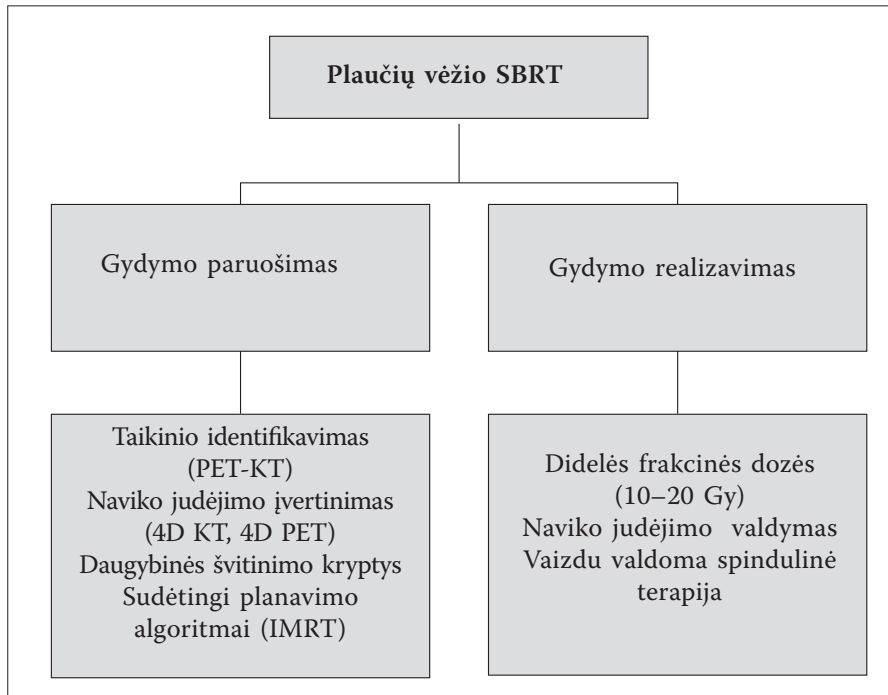
Tai įgalina betarpiškai procedūros metu vizualizuoti švitinamą taikinį, palyginti jo erdvinės koordinatas su planavimo metu nustatytomis ir koreguoti galimus nukrypimus [20] (4 pav.).

Kadangi vaizdu valdoma spindulinė terapija užtikrina labai tikslų švitinamo taikinio lokalizavimą, galima ženkliai mažinti švitinamą tūrį ir optimizuojant jonizuojančiosios spinduliuotės dozę gerinti gydymo rezultatus.

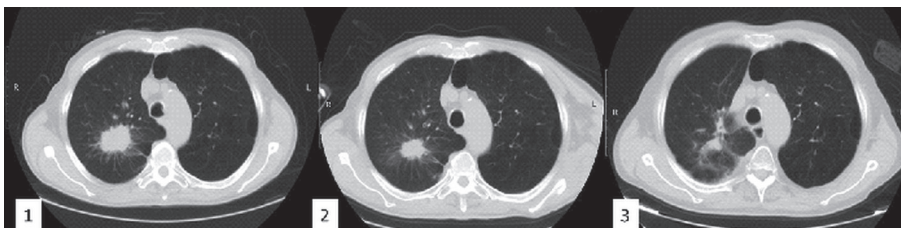
STEREOTAKSINĖ KŪNO SPINDULINĖ TERAPIJA

Stereotaksinė kūno spindulinė terapija (SBRT) – naujas spindulinio gydymo metodas, kuriame sinergiškai panaudojamos visos naujosios spindulinės terapijos galimybės. SBRT – tai kelios švitinimo procedūros, kurių metu didelėmis spinduliuotės dozėmis apšvitinami nedideli navikai (5 pav.).

SBRT tapo gera gydymo alternatyva neoperabiliems pacientams, esant ankstyvam periferiniam plaučių vėžiui. SBRT privalumai – trumpa gydymo trukmė (1–1,5 savaitės), galimybė gydyti pacientus, sergančius gretutinėmis širdies ir kraujagyslių ligomis ar turinčius kvėpavimo funkcijos nepakankamumą [22]. Esant ankstyvam periferiniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui po SBRT gydymo 3 metų lokali kontrolė siekia 92–97 proc. [23, 24]. Populiariai Olandijos tyrimai parodė, kad platus SBRT įdiegimas į klinikinę praktiką pagerino neoperabiliu ankstyvu plaučių vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumą [25].



5 pav. Stereotaksinės kūno spindulinės terapijos ypatybės [pagal 21]



6 pav. Periferinio plaučių vėžio SBRT: 1 – prieš SBRT; 2 – po 5 mėn.; 3 – po 21 mėn.

Naujos technologijos – moduluoto intensyvumo spindulinė terapija, vaizdu valdoma spindulinė terapija, stereotaksinė kūno spindulinė terapija – tai naujos kartos spindulinė terapija, kuri atveria galimybes labai tiksliai navikų apšvitinimui.

Nuo 2011 metų šios naujos plaučių vėžio spindulinio gydymo technologijos sėkmingai pradėtos taikyti ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Onkologijos ir hematologijos klinikoje.

Sėkmingo periferinio plaučių vėžio gydymo pavyzdys pateikiamas 6 pav. 81 metų pacientas, kuriam nustatyta plaučių adenokarcinoma. Po klinikinio ištyrimo patvirtinta T2N0M0 stadija. Pacientui taikyta SBRT spindulinė terapija – 50 Gy/5 frakcijos. Kontrolinė kompiuterinė tomografija 21 mėn. po spindulinės terapijos rodo visišką atsaką į gydymą (6 pav.).

Spindulinė terapija išlieka svarbiu komponentu gydant plaučių vėžį. Anksčiau ar lokaliai išplitusio plaučių vėžio

atveju modernūs jonizuojančiosios spinduliuotės dozės paskyrimo ir realizavimo būdai padeda užtikrinti lokalią naviko kontrolę bei mažą komplikacijų dažnį.

OPTION FOR TREATING LUNG CANCER RADIOTHERAPY

LAIMONAS JARUŠEVIČIUS,
PROF. HABIL. DR. ELONA JUOZAITYTĖ
LUHS ONCOLOGY INSTITUTE

Key words: lung cancer radiotherapy, IMRT, IGRT, SBRT, SABR.

Summary: For lung cancer patients the problem of inadequate locoregional control is correlated with a poor survival. Modern radiotherapy allows optimisation of tumor dose, while sparing surrounding normal tissue. Higher conformality of the planned dose distributions and higher levels of accuracy in radiotherapy delivery reduces the amount of normal tissues irradiated, such that the tumor and pathologic lymph nodes can be safely irradiated to higher doses. New sophisticated radiotherapy now enables possibility of highly conformal and accurate treatment. In this review we describe recent developments in imaging, treatment planning and treatment delivery that have the potential to increase the efficacy of lung cancer radiation therapy.

LITERATŪRA

1. W.C. Röntgen, Über eine neue Art von Strahlen. Vorläufige Mitteilung. In: Sitzungsberichte der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg, Sitzung 30, 132–141 (1895).
2. Freund L. Ein mit roentgen-strahlen behandelter fall von naevus pigmentosus piliferus. Wiener Med Woch.
3. L. Freund, Elements of General Radiotherapy for Practitioners (Rehman, New York, 1904)1897;47:428-434.].
4. Auperin A, Le PC, Rolland E, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2010 May 1;28(13):2181-90.
5. Bhide SA, Nutting CM. Recent advances in radiotherapy. BMC Med 2010;8:25.
6. Chapet O, Fraass BA, Ten Haken RK. Multiple fields may offer better esophagus sparing without increased probability of lung toxicity in optimized IMRT of lung tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 May 1;65(1):255-65.
7. Grills IS, Yan D, Martinez AA, Vicini FA, Wong JW, Kestin LL. Potential for reduced toxicity and dose escalation in the treatment of inoperable non-small-cell lung cancer: a comparison of intensity-modulated radiation therapy (IMRT), 3D conformal radiation, and elective nodal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003 Nov 1;57(3):875-90.
8. Schwarz M, Alber M, Lebesque JV, Mijnheer BJ, Damen EM. Dose heterogeneity in the target volume and intensity-modulated radiotherapy to escalate the dose in the treatment of non-small-cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jun 1;62(2):561-70.
9. Nestle U, Kremp S, Grosu AL. Practical integration of [18F]-FDG-PET and PET-CT in the planning of radiotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC): the technical basis, ICRU-target volumes, problems, perspectives. Radiother Oncol 2006 Nov;81(2):209-25.
10. van Der WA, Nijsten S, Hochstenbag M, et al. Increased therapeutic ratio by 18FDG-PET CT planning in patients with clinical CT stage N2-N3M0 non-small-cell lung cancer: a modeling study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Mar 1;61(3):649-55.
11. Belderbos JS, Heemsbergen WD, De JK, Baas P, Lebesque JV. Final results of a Phase I/II dose escalation trial in non-small-cell lung cancer using three-dimensional conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006 Sep 1;66(1):126-34.
12. De RD, Wanders S, van HE, et al. Selective mediastinal node irradiation based on FDG-PET scan data in patients with non-small-cell lung cancer: a prospective clinical study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 Jul 15;62(4):988-94.
13. Aerts HJ, van Baardwijk AA, Petit SF, et al. Identification of residual metabolic-active areas within individual NSCLC tumours using a pre-radiotherapy (18)Fluorodeoxyglucose-PET-CT scan. Radiother Oncol 2009 Jun;91(3):386-92.
14. Seppenwoolde Y, Shirato H, Kitamura K, et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 Jul 15;53(4):822-34.
15. Adler JR, Jr., Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. Stereotact Funct Neurosurg 1997;69(1-4 Pt 2):124-8.
16. Keall PJ, Joshi S, Vedam SS, Siebers JV, Kini VR, Mohan R. Four-dimensional radiotherapy planning for DMLC-based respiratory motion tracking. Med Phys 2005 Apr;32(4):942-51.
17. Kubo HD, Hill BC. Respiration gated radiotherapy treatment: a technical study. Phys Med Biol 1996 Jan;41(1):83-91.
18. Haasbeek CJ, Lagerwaard FJ, Cuijpers JP, Slotman BJ, Senan S. Is adaptive treatment planning required for stereotactic radiotherapy of stage I non-small-cell lung cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 Apr 1;67(5):1370-4.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 25) redakcijoje.

Naujos *Avastin* (bevacizumabo) galimybės gydant išplitusį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Plaučių vėžys yra viena pagrindinių mirties nuo vėžio priežasčių, nuo kurios kasmet miršta beveik 1,4 mln. žmonių visame pasaulyje. Europoje užregistruojama 33 tūkst. naujų šios ligos atvejų per metus. Vyrams tai dažniausia onkologinė liga po prostatos vėžio, moterims – antra po krūties vėžio. Beveik 9 iš 10 atvejų plaučių vėžys diagnozuojamas vyresniems kaip 60 metų asmenims. Didžiąją dalį plaučių vėžio atvejų sudaro nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV). Nepaisant esamų gydymo galimybių, tikėtina gyvenimo trukmė, ypač esant pažengusiai ar metastazavusiai ligai, trumpa.

Iš visų vėžinių ligų plaučių vėžys daro didžiausią ekonominę ir socialinę įtaką, todėl gerinti šia liga sergančių pacientų gydymo rezultatus yra pagrindinis iššūkis, su kuriuo susiduria sveikatos priežiūros sistema visame pasaulyje. Pastarąjį dešimtmetį daug dėmesio skiriama taikinių terapijai, kuri pasižymi geresniu veiksmingumu bei saugumu. Klinikiniais tyrimais pagrįstos NSLPV gydymo schemas derinant chemoterapiją su taikinių terapija. Naujiena – kelių taikinių terapijos vaistų derinimas gydant NSLPV. Vienu metu blokuojant kelis skirtingus onkogeninius signalinius kelius galima prailginti išgyvenamumą be ligos progresavimo, tikėtis geresnio radiologinio atsako į skiriamą gydymą ir reikšmingai prailginti sergančiųjų gyvenimo trukmę.

NAUJIENA TAIKINIŲ TERAPIJOJE – BEVACIZUMABO DERINYS SU ERLOTINIBU PLAUČIŲ VĖŽIUI GYDYTI

Taikinių terapija – tai vienas iš naujausių ir sparčiai besivystančių išplitusio plaučių vėžio gydymo metodų, kurio tikslas – kontroliuoti arba sustabdyti vėžinių ląstelių augimą. Naujos kartos vaistai labai efektyvūs, tačiau labiausiai tinka tiems pacientams, kurių navike nustatomas vaisto taikiny. Taikinių terapijos vystymuisi postūmį davė šiuolaikiniai mokslo pasiekimai, jais pagrįstos naujos technologijos. Tokio gydymo pranašumas yra selektyvumas tam tikram taikiniui navikinėse ląstelėse, mažesnis nepageidaujamų reiškinių dažnis ir

kartu didelis priešnavikinis efektyvumas, geresnis pacientų išgyvenamumas. Taikinių terapija gali būti skiriama kaip pirmaeilis gydymas esant išplitusiam NSLPV, kaip kombinuotas gydymas arba monoterapija. Remiantis Lietuvoje galiojančiomis plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis, kai nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų, rekomenduojamas pirmaeilis gydymas EAFR tirozinkinazės inhibitoriais (TKI). Jei aktyvinančios EAFR mutacijos nustatomos jau taikant pirmos eilės standartinę chemoterapiją, rekomenduojama ją nutraukti ir tęsti gydymą TKI. Jei aktyvinančių EAFR mutacijų nenustatyta ar tyrimas neatliktas, tada vienas iš galimų gydymo variantų yra monokloninio antikūno bevacizumabo derinys su chemoterapija platinos pagrindu. Toks gydymas yra veiksmingesnis, mažiau toksiškas bei nukreiptas į naviko angiogenezės slopinimą, kurios valdymas labai svarbus siekiant pristabdyti ligos progresavimą.

Stebint kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitorių ir EAFR TKI teigiamą poveikį gydant išplitusį NSLPV bei įvertinus akivaizdžią klinikinę naudą, išbandytas bevacizumabo derinys su erlotinibu pirmaeiliam gydymui sergant NSLPV. Atliktas atsiktinių imčių atvirasis daugiacentris II fazės tyrimas (JO25567), skirtas įvertinti kartu su erlotinibu skirto *Avastin* (bevacizumabo) veiksmingumą ir saugumą pacientams, sirgusiems neplokščialąsčiu NSLPV, kuriems buvo nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų (19 egzono delecija arba

21 egzono L858R mutacija) ir kuriems anksčiau nebuvo skirtas sisteminio poveikio gydymas IIIB/IV stadijos ar recidyvavusiai ligai. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo. Antrinės vertinamosios baigtys buvo bendrasis išgyvenamumas, atsako į skiriamą gydymą dažnis, kontroliuojamos ligos dažnis, atsako trukmė ir saugumas.

Tyrimė dalyvavo geros funkcinės būklės (pagal ECOG 0–1 balų) sergantys išplitusiu NSLPV asmenys.

Prieš pradėdant atranką visiems pacientams buvo įvertinta, ar jiems yra EAFR aktyvinančių mutacijų. Į tyrimą buvo įtraukti 154 pacientai, kurie atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes po 77 ir jiems paskirtas arba erlotinibo ir *Avastin* (bevacizumabo) derinys (geriamojo erlotinibo po 150 mg per parą ir *Avastin* 15 mg/kg kūno svorio į veną kas 3 savaites), arba geriamojo erlotinibo monoterapija (po 150 mg per parą) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio pasireiškimo. Nenustačius ligos progresavimo, pagal tyrimo protokole numatytas sąlygas erlotinibo ir *Avastin* derinį vartojusiems pacientams nutraukus vieną iš tiriamųjų vaistinių preparatų, kitą tiriamąjį vaistinį preparatą buvo galima tęsti.

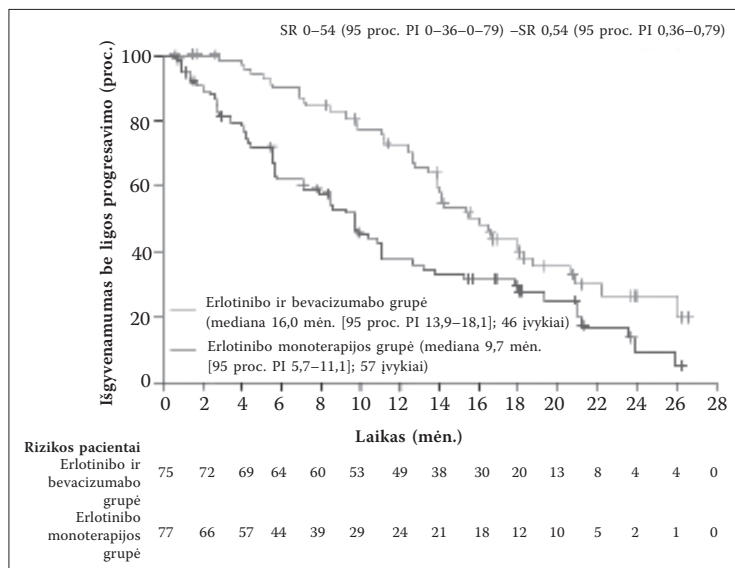
Į veiksmingumo analizę įtraukta po 75 sergančiuosius iš kiekvienos grupės. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana erlotinibo ir bevacizumabo grupėje buvo 16,0 mėnesių (95 proc. PI 13,9–18,1), gydant monoterapija erlotinibu 9,7 mėnesių (5,7–11,1) (SR 0,54, 95 proc. PI 0,36–0,79; log-rank testas, $p = 0,015$) (pav.; 1 lentelė). Vertinant saugumą, sunkūs nepageidaujami reiškiniai abiejose grupėse pasireiškė panašiai (atitinkamai 19 ir 18 proc.). Erlotinibo ir bevacizumabo grupėje stebėtas geresnis atsakas į gydymą (2 lentelė).

Avastin ir erlotinibas veikia pagrindinius navikų augimą ir vystymąsi lemiančius veiksnius, o duomenis apie klinikinę šio derinio naudą paremia ir kitų klinikinių tyrimų rezultatai, įrodantys, kad vaistų derinys buvo veiksmingas ir gerai toleruojamas. Naujų, klinikinių požiūriu reikšmingų nepageidaujamų poveikių neužregistruota, o toksinis poveikis buvo valdomas.

2016 m. birželio mėn. Europos Komisija patvirtino vaisto *Avastin* (bevacizumabo) skyrimą kartu su *Tarceva* (erlotinibu) pirmaeiliam suaugusių pacientų, sergančių neoperuojamu progresavusiu, metastazavusiu ar recidyvuojančiu neplokščialąsčiu NSLPV, gydymui, kai nustatyta epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR) aktyvinančių mutacijų.

KODĖL KEAF INHIBITORIAUS IR EAFR TIROZINKINAZĖS INHIBITORIAUS DERINYS?

Per pastarąjį dešimtmetį gydant plaučių vėžį daug dėmesio telkiama į taikinių terapiją. Daug dėmesio skiriama monokloniniams antikūnams ir EAFR TKI, kurie kryptingai veikia onkogeninius signalinius kelius. Vis dėlto



Pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo
SR – santykinė rizika.

1 lentelė. JO25567 tyrimo veiksmingumo rezultatai

| | Erlotinibas n = 77 [#] | Erlotinibas ir Avastin n = 75 [#] |
|--|------------------------------------|---|
| Išgyvenamumas be ligos progresavimo[^] (mėnesiais) | 9,7 | 16,0 |
| Mediana | 0,54 (0,36; 0,79) | |
| SR (95 proc. PI) | 0,0015 | |
| p reikšmė | | |
| Bendrasis atsako dažnis | | |
| Dažnis (n) | 63,6 proc. (49) | 69,3 proc. (52) |
| p reikšmė | 0,4951 | |
| Bendrasis išgyvenamumas[*] (mėnesiais) | | |
| Mediana | 48,5 | 48,4 |
| SR (95 proc. PI) | 0,91 (0,56; 1,46) | |
| p reikšmė | 0,6838 | |

[#] Iš viso atsitiktiniu būdu buvo įtraukti 154 pacientai (pagal ECOG PS skalę įvertinti 0 arba 1 balu). Tačiau du iš šių pacientų nutraukė dalyvavimą tyrimė prieš pradėdami vartoti kurį nors iš tiriamųjų vaistinių preparatų.

[^] Koduotas nepriklausomas vertinimas (protokole apibrėžta pagrindinė duomenų analizė).

^{*} Žvalgomoji analizė; atnaujinta bendrojo išgyvenamumo analizė atlikta su klinikiniais duomenimis, gautais iki 2015 m. spalio 28 d.; maždaug 45 proc. pacientų mirė, todėl bendrojo išgyvenamumo duomenys vertinami kaip nepakankamai tikslūs. PI – pasikliautinasis intervalas; SR – santykinė rizika, nustatyta atlikus nestratifikuo-tą Cox regresijos analizę; NP – nepasiekta.

2 lentelė. Geriausias radiologinis gydymo atsakas pagal RECIST

| | Erlotinibas ir bevacizumabas (n = 75) | Erlotinibas (n = 77) |
|----------------------------|--|-------------------------|
| Visiškas atsakas | 3 (4 proc.) | 1 (1 proc.) |
| Dalinis atsakas | 49 (65 proc.) | 48 (62 proc.) |
| Stabili liga | 22 (29 proc.) | 19 (25 proc.) |
| Ligos progresavimas | 0 | 6 (8 proc.) |
| Nevertinama | 1 (1 proc.) | 3 (4 proc.) |

RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) – solidinių navikų atsako vertinimo kriterijai.

atskirai skiriamų pastarųjų medžiagų klinikinė vertė buvo mažesnė, nei tikėtasi, iš dalies dėl neįtary, bet egzistuojančių grįžtamųjų ciklų ir kryžminės sąveikos tarp skirtingų signalinių kelių. Todėl tikslingai siekiama iškart blokuoti daugiau nei vieną onkogeninį signalinį kelią. Gausybė egzistuojančių KEAFR ir EAFR signalinių kelių tarpusavyje sąveikų identifikuoja juos kaip perspektyvius siekiant vienu metu blokuoti abu minėtus taikinius. EAFR signalinio kelio aktyvavimas didina navikinės kilmės KEAF gamybą, kuris veikia ant endotelio ląstelių parakrininiu būdu, taip skatindamas naviko angiogenezę. Taigi atitinkamai EAFR inhibitoriai silpnina KEAF raišką, o atsparumas EAFR inhibitoriams dažnai yra susijęs su padidėjusiu KEAF kiekiu. Remiantis naujausiais tyrimais, padaugėjo duomenų apie abiejų minėtų signalinių kelių biologinę veiklą, įrodant KEAFR signalinio kelio svarbą navikinių ląstelių išlikimui, tuo pat metu nustačius ir padidėjusią EAFR raišką kai kuriose su naviku susijusiose endotelio ląstelėse. Bent dalis šių signalinių reiškinių vyksta intrakrininėje (veikiančioje ląstelės viduje) sistemoje, todėl monokloniniams antikūnams, kurių taikiniai organizme yra tarpląsteliniai ligandai ir membranų receptoriai, sunku juos pasiekti. Tuo galima paaiškinti dviejų didelės apimties klinikinių tyrimų, vertinusių EAFR ir KEAF inhibitorių derinį gydant NSLPV, rezultatus.

APIBENDRINIMAS

Avastin (bevacizumabo) ir *Tarceva* (erlotinibo) derinys – tai naujas gydymo standartas pacientams, sergantiems išplitusiu neplokščialąsčiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai nustatyta EAFR aktyvinančių mutacijų. Pagrindinio II fazės tyrimo JO25567 duomenys parodė statistiškai reikšmingą 46 proc. santykinai sumažėjusią ligos progresavimo ar mirties riziką (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana: 16 mėnesių pacientams, vartojusiems *Avastin* (bevacizumabo) ir *Tarceva* (erlotinibo) derinį, palyginti su 9,7 mėnesiais pacientams, vartojusiems tik *Tarceva*, [SR] = 0,54, p = 0,0015).

Šios vaisto *Avastin* indikacijos patvirtinimas suteikia galimybę gydytojams Europoje skirti kompleksinį gydymą, kuris reikšmingai prailgina pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo. Tai svarbi pažanga gydant šio tipo prastos prognozės plaučių vėžiu sergančius pacientus.

LITERATŪRA

1. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures, 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society 2011.
2. Nacionalinės išsamios vėžio tinklo (NCCN) gairės (NCCN), 2016. NCCN Klinikinės praktikos gairės onkologijai: (NCCN gairės). Nesmulkiąstelinis plaučių vėžys. Versija: 4.2016.
3. Antonicelli A, Cafarotti S, Indini A et al. EGFR-targeted therapy for non-small cell lung cancer: focus on EGFR oncogenic mutation. *Int J Med Sci* 2013; 10(3): 320-30.
4. Seto T, Kato T, Nishio M et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236-44.
5. Herbst RS, Ansari R, Bustin F et al. Efficacy of bevacizumab plus erlotinib versus erlotinib alone in advanced non-small-cell lung cancer after failure of standard first-line chemotherapy (BeTa): a double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2011; 377(9780): 1846-54.
6. Stahel RA et al. A phase II trial of erlotinib and bevacizumab (B) in patients with advanced non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations with and without T790M mutation. *European Cancer Congress 2015 abstract #3BA*.
7. Vėžio tyrimų organizacijos (angl. Cancer Research UK) ataskaitos internetinė prieiga http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/Product/CS_KF_LUNG.pdf.
8. Dobrovolskienė N, Characiejus D. Plaučių vėžio imunoterapija. *Medicinos teorija ir praktika*, 2010, 16(1):91-96.
9. Toloza EM, Morse MA, Lyerly HK. Gene therapy for lung cancer. *J Cell Biochem*, 2006,99 (1):1-22.
10. Ščesnaitė A, Jarmalaitė S. Molekuliniai plaučių vėžio žymenys. *Medicinos teorija ir praktika*, 2011, 17(1), 99-105.
11. Duarte RLM, Paschoal MEM. Molecular markers in lung cancer: prognostic role and relationship to smoking. *J Bras Pneumol*. 2005; 32(1): 56-65.
12. Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis*, 2013, 5 (S5):S479-S490.
13. Aisner DL, Marshall CB. Molecular Pathology of Non-Small Cell Lung Cancer A Practical Guide. *American Journal of Clinical Pathology*, 2012,138, 332-346.
14. *Tarceva*® preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, http://www.ema.europa.eu/docs/Lt_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf (žiūrėta 2016 07 11)
15. *Avastin*® preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga, http://www.ema.europa.eu/docs/Lt_LT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (žiūrėta 2016 07 11)
16. Žemaitis M. Taikinių terapija – efektyviausias plaučių vėžio gydymo būdas. *Lietuvos gydytojo žurnalas*, 2014 (1):11-14.
17. Žemaitis M, Basevičius A, Česas A ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, 2013.
18. D'Addario G, Früh M, Reck M et al ESMO Guidelines Working Group. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21(5): v116-v119.

Vaistai, gerinantys bronchų sekreto pasišalinimą sergant cistine fibroze

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, tirštas sekretas, kvėpavimo takų mukociliarinis klirensas, vaistai, skystinantys sekretą.

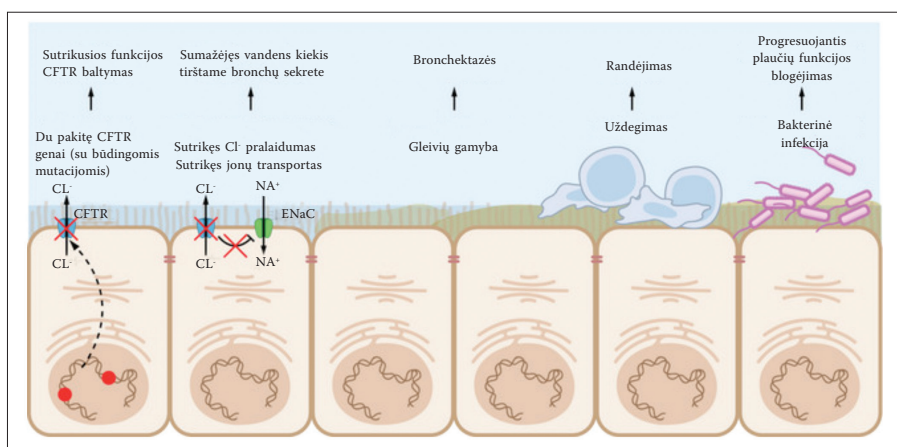
Santrauka. Cistinė fibrozė (CF) yra reta, autosominiu recesyviniu būdu paveldima ir dažniausiai plaučius bei virškinimo sistemą pažeidžianti liga. Nepaisant to, kad ir virškinamojo trakto pažeidimai gali sukelti rimtų sveikatos problemų, paprastai sergančiųjų sunkiau toleruojama didesnė bronchų sekreto produkcija, sunkesnis atsikosėjimas, dusulys, infekcinės ligos paūmėjimai. Pastarieji dažniau lemia ir mirtinas ligos baigtis. Užtikrinus gerą bronchų sekreto evakuaciją galima suretinti CF paūmėjimus, pagerinti sergančiojo gyvenimo kokybę, sulėtinti ligos progresavimą. Vaistų, gerinančių kvėpavimo takų mukociliarinį klirensą, pasirinkimas nėra siauras, tačiau jų veiksmingumas priklauso nuo tiršto bronchų sekreto patofiziologinių ypatumų. Todėl, sergant CF, klinikinėje praktikoje yra patvirtintas tik vienas mukolitikas, efektyviai mažinantis bronchų sekreto klampumą ir elastingumą. Tai įkvėpiamoji dornazė alfa (*Pulmozyme*[®]) – fosforilinto, glikozilinto rekombinantinio žmogaus baltymo deoksiribonuklezė 1. Vaistas skystina kvėpavimo takų sekretą ardydamas neutrofilų DNR (veiksmingumas ir saugumas yra pagrįstas klinikiniais tyrimais). Kiti bronchų sekreto pasišalinimą gerinantys medikamentai sergant CF yra priskiriami atsikosėjimą gerinantiems vaistams – tai hipertonicinis druskos tirpalas ir manitolis. Nors pastarieji turi patvirtintas indikacijas ir gali būti skiriami siekiant suskystinti tirštą bronchų sekretą sergant CF, dėl jų veikimo principo skirtumų yra mažiau efektyvūs už inhaliuojamąją dornazę alfa.

TIRŠTO BRONCHŲ SEKRETO SUSIFORMAVIMO PATOFIZIOLOGIJA

Sergant CF, sutrinka bronchų sekreto reologinės savybės. Už CF atsiradimą atsakingas CF transmembraninį potencialą reguliuojantis baltymas (angl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR), esantis 7-oje chromosomoje. Iš abiejų tėvų

paveldėjus CFTR geną, turintį būdingą mutaciją (-as), susergama minėta liga. Fiziologiškai CFTR genas atsakingas už chloro, natrio, bikarbonatų jonų ir vandens judėjimą tarp ląstelių, kitaip tariant, už transmembraninį laidumą. CFTR genas gamina CFTR baltymą, transmembraninio laidumo reguliatorių. CFTR baltymas veikia kaip chloro jonų kanalas, per kurį chloro jonai patenka iš viduląstelinio

į tarpląstelinį tarpą, o natrio jonai juda priešinga kryptimi (1 pav.). Sumažėjus chloro jonų sekrecijai į kvėpavimo takų spindį, osmosinio gradiento principu padidėja natrio ir vandens absorbcija iš jų spindžių bei sumažėja gleivės gaminančių ląstelių periciliari-niame skystyje esančio vandens kiekis. Gaminamos gleivės tampa labai tirštos (2 pav.). Sutrikus bikarbonatų jonų pernašai, sumažėja išskiriamų gleivių pH (padidėja rūgštingumas). Tai lemia padidėjusią gleivių precipitaciją ir gleivių kamščių susidarymą (1, 2 pav.), pažeidžiamos egzokrininių liaukų funkcijos. Todėl sutrinka daugelio organų (ne tik kvėpavimo, bet ir virškinamojo trakto, urogenitalinės ir kitų organų sistemų) funkcija. Dėl sutirštėjusio sekreto ir lėtesnio jo pasišalinimo apatiniuose kvėpavimo takuose atsiranda sekreto sąstovis, linktelkis patogeniniai mikroorganizmai (pvz.: *Pseudomona aeruginosa*, kiti gramneigiami patogenai), sukiantys dažnas ir ilgai besitęsiančias kvėpavimo takų infekcijas. Bronchų gleivinė dėl persistuojančio uždegimo infiltruojama uždegimo ląstelėmis (vyrauja neutrofilinis komponentas); bakterijų išskiriami proteoliziniai fermentai ardo bronchų jungiamąjį audinį. Atsiranda negrįžtamų struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių – virpamojo

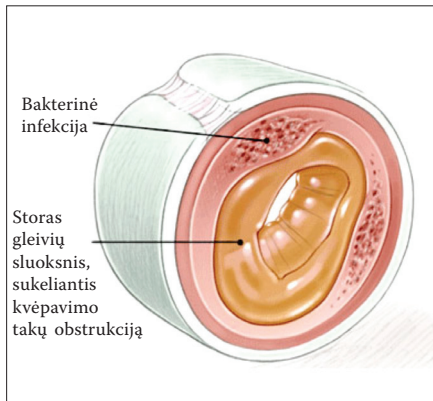


1 pav. Kvėpavimo takų virpamojo epitelio, jonų kanalų ir kitų ląstelėse vykstančių procesų ypatumai

Paveikslas iš Amaral MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients.

Journal of Internal Medicine, 2014, 277(2):DOI: 10.1111/joim.12314 Internetinė prieiga https://www.researchgate.net/figure/266206301_fig2_Figure-1-The-cystic-fibrosis-CF-pathogenesis-cascade-in-the-lung-The-mechanism-of-CF

Cl⁻ – chloro jonai, Na⁺ – natrio jonai, CFTR – cistinės fibrozės transmembraninį potencialą reguliuojantis baltymas (angl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*); ENaC – epiteliniai Na⁺ kanalai (angl. *the Epithelial Na⁺ Channel*)



2 pav. Cistine fibroze sergančio asmens kvėpavimo takai

Paveikslas iš Mcmanus D. *Breathing Life Into the Battle with Cystic Fibrosis*. Internetinė prieiga <http://www.jewishexponent.com/breathing-life-into-the-battle-with-cystic-fibrosis>.

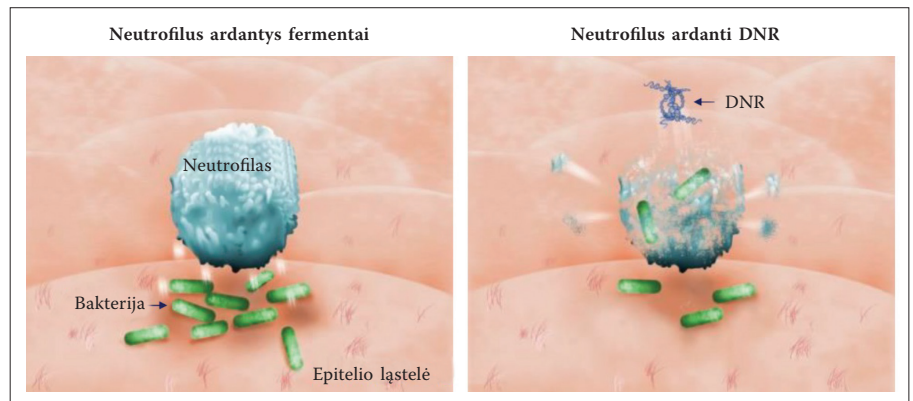
epitelio pasikeitimas iš plokščiojo į daugiasluoksnį plokščiąjį (kvėpuojamojo epitelio ląstelės tarsi prilimpa prie kvėpavimo takų sienelės, praranda savo atliekamas funkcijas, sutrikdo mukociliarinį klirensą [1]), bronchų pokyčiai (pvz.: bronhektazės), plaučių audinio pokyčiai (pvz.: fibrozė), dėl to blogėja ventiliacinė plaučių funkcija, ilgaiui atsiranda kvėpavimo nepakankamumas bei kitos kvėpavimo sistemos komplikacijos.

BRONCHŲ SEKRETO EVAKUACIJĄ GERINANTYS METODAI

Gydymas yra kompleksinis, susidedantis iš medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo.

Nemedikamentinio CF gydymo tikslas – sergančiojo fizinio krūvio toleravimo bei tūsaus, klampaus sekreto pašalinimo iš kvėpavimo takų gerinimas atliekant specialias fizinės medicinos procedūras, kurios parenkamos atsižvelgiant į sergančiojo bendrąją būklę, ligos eigą (stabili eiga ar paūmėjimas), esamas ar gresiančias komplikacijas. Nemedikamentiniai bronchų sekreto pašalinimą iš kvėpavimo takų gerinantys metodai skiriami į du tipus:

- 1) Kai reikia aktyvių paciento pastangų pratimams ar procedūroms atlikti: aktyvus kvėpavimas, autogeninis drenažas, teigiamą iškvėpimo slėgį sukeliančių prietaisų naudojimas, kosulio stimuliavimas. Šie metodai paprastai taikomi aktyviems, kliniškai stabiliems pacientams. Esant cistinės fibrozės paūmėjimui, ypač sunkiam, ar sunkioms gretutinėms ligoms, šias procedūras ar jų intensyvumą reikia riboti.



3 pav. Neutrofilų žūtis cistine fibroze sergančiojo organizme

DNR – deoksiribonukleorūgštis.

- 2) Kai nereikia aktyvių paciento pastangų pratimams ar procedūroms atlikti: aukšto dažnio krūtinės ląstos vibracija, krūtinės ląstos perkusija, pozicinis drenažas. Šie metodai taikomi esant sunkiai paciento būklei ar gretutinėms ligoms, ribojančioms procedūrų, kai reikia aktyvių paciento pastangų, atlikimą, cistinės fibrozės paūmėjimo metu. Taip pat gali būti naudojami ir kaip ilgalaikės sudėtinės fizinės terapijos, gerinančios bronchų sekreto pašalinimą, dalis. Visi bronchų sekreto pašalinimą gerinantys metodai gali būti atliekami tiek atskirai, tiek derinant tarpusavyje.

Tačiau vien fizinėmis procedūromis nepavyksta užtikrinti adekvataus mukociliarinio klirenso ir pagerinti bronchų sekreto evakuacijos iš kvėpavimo takų. Medikamentinis gydymas, kaip ir fizinė medicina, CF sergančiam asmeniui yra neatsiejama kasdienos dalis. Kalbant apie bronchų sekreto skystinimą ir lengvesnę evakuaciją, skiriama:

- 1) mukolitikų;
- 2) atsikosėjimą gerinančių vaistų.

MUKOLITIKAI

Mukolitikai – tai bronchų sekretą skystinantys, gleivių pašalinimą skatinantys ir taip kvėpavimą lengvinantys vaistai. Pastarieji veikia sekreto fizikines ir chemines savybes, ypač klampumą. Jie, stimuliuodami lizocimą bei hidrolizinius fermentus, skaldo mukopolisacharidus ir skystina sekretą. Be to, stimuliuodami serozines liaukas, didina sekreciją. Pagrindiniai šios grupės atstovai yra bromheksinas, ambroksolis, N acetilcisteinas ir karbocisteinas. Sekretomotorikų grupės vaistai stimuliuoja virpamojo epitelio judesius ir taip pagreitina sekreto pašalinimą iš bronchų. Fiziologiškiausias

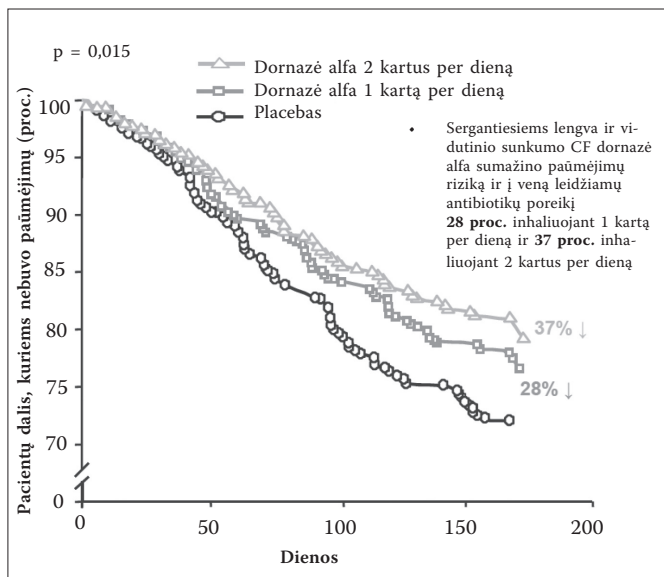
būdas pagerinti bronchų sekreto pašalinimą yra viskoelastinių gleivių savybių optimizavimas. Kuo sekretas skystesnis, tuo lengviau jį atkosėti; intubuotiems pacientams – atsiurbti.

Mukolitikų skiriama siekiant mažinti bronchų sekreto kaupimąsi kvėpavimo takuose, tikintis, kad tai pagerins plaučių funkciją, užkirs kelią infekciniam bronchų pažeidimui.

Kadangi įrodyta, kad sergant CF pagrindinis apatiniuose kvėpavimo takuose besikaupiančio tiršto, klampaus bronchų sekreto komponentas yra ne mucinas, produkuojamas gleives gaminančių ląstelių, o pūlingas, klampus sekretas, susiformuojantis iš suirusių neutrofilų DNR (deoksiribonukleorūgštis) (3 pav.) ir aktino filamento [2], todėl šios konkrečios ligos atveju muciną ardantys vaistiniai preparatai, tikėtina, nesukels laukiamo efekto ir nepagerins bronchų sekreto evakuacijos [1].

Klinikinėje praktikoje yra tik vienas aprobuotas mukolitikas, mažinantis CF sergančiųjų kvėpavimo takų sekreto klampumą, – tai įkvepiamoji dornazė alfa (*Pulmozyme*) – fosforilinto, glikozilinto rekombinantinio žmogaus baltymo deoksiribonukleazė 1. Vaistas skystina kvėpavimo takų sekretą ardydamas neutrofilų DNR (DNR koncentracijos sergančiųjų bronchuose padidėjimas įrodytas klinikiname tyrime; taip pat nustatytas ir DNR koncentracijos ryšys su neutrofilų kiekiu, kas pagrindžia patogenezinį dornazės alfa veikimo principą) [3].

Patvirtintos *Pulmozyme*® skyrimo indikacijos yra plaučių funkcijos gerinimas CF sergantiems, vyresniems nei 5 metų pacientams, kurių FVC yra lygi arba didesnė nei 40 proc. numatomos. Vaistas yra įkvepiamas per srovinį purkštuvą (ultragarsiniai purkštuvai inhaliacijoms netinka) vieną kartą per parą, sunkiais atvejais – du kartus per

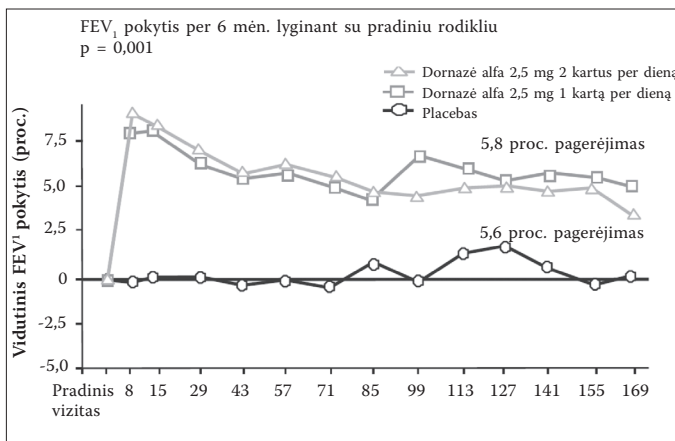


4 pav. Dornazės alfa ilgalaikis vartojimas užtikrina daugiau dienų be paūmėjimų per visą gydymo laikotarpį [4]
 CF – cistinė fibrozė.

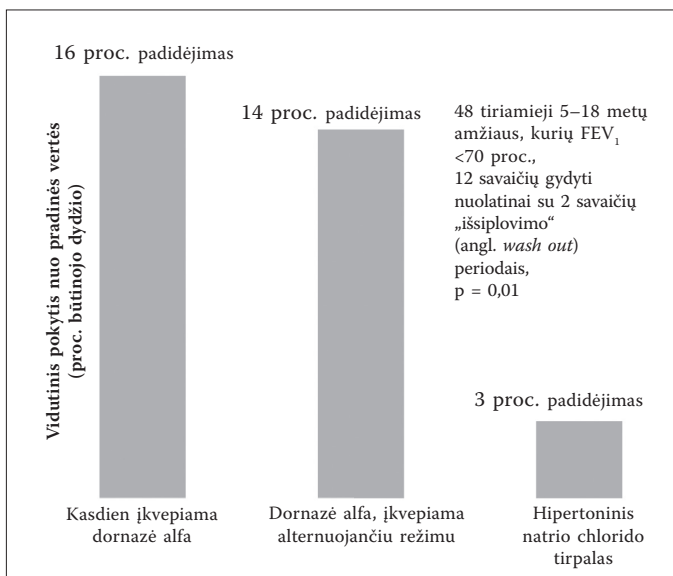
parą. Dornazé alfa efektyviai skystina tąsų bronchų sekretą, hidrolizuojant jame esančią neląstelinę DNR, sumažina skreplių klampumą bei palengvina sekreto atkosėjimą. Vaistas efektyvus įvairiuose ligos etapuose, tačiau geresnis efektas stebimas, gydymą pradėjus, kol dar nėra sunkaus organų funkcijos pažeidimo ir nepakankamumo požymių [4, 5]. Gydymas turėtų būti ilgalaikis, jei vaistas gerai toleruojamas ir yra stebimas klinikinis efektas (A lygio rekomendacija) [5, 6].

Teigiamas dornazės alfa veiksmingumas, ženkliai retinant CF paūmėjimų dažnį, jų sunkumą ir trukmę, gerinant plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę, įrodytas klinikiniais tyrimais [1, 4, 7] (4, 5, 6 pav.). To pasiekti padeda ne tik dornazės alfa mukociliarinį klirensą gerinančios savybės, bet ir priešuždegiminis poveikis [8].

Dornazės alfa veiksmingumas apibendrintas Kochrano (angl. *Cochrane*) duomenų bazės sisteminėje apžvalgoje [9]. Į apžvalgą įtraukti visi Kochrano duomenų bazėje esantys atsitiktinių imčių ir kvazi-eksperimentiniai atsitiktinių imčių kontroliuojamieji tyrimai, kuriuose lyginta dornazé alfa su placebo, standartine atsikosėjimą gerinančia terapija ar kitais vaistais, gerinančiais kvėpavimo takų klirensą. Sisteminės apžvalgos įtraukimo kriterijus atitiko 19 klinikinį tyrimų, su bendru 2565 dalyvių skaičiumi. Penkiolikoje klinikinį tyrimų lyginta dornazé alfa su placebo arba kitu sekreto evakuaciją gerinančiu gydymu (2447 dalyviai); dviejuose tyrimuose lygintas kasdien vartojamas dornazės alfa veiksmingumas su hipertoniniu fiziologiniu tirpalu (32 dalyviai); viename tyrime vertintas kasdien įkvepiamos dornazės alfa veiksmingumas, palyginti su hipertoniniu fiziologiniu tirpalu ir dornaze alfa alternuojančiu režimu (48 dalyviai); ir dar viename tyrime palygintas dornazės alfa, manitolio, įkvepiamų atskirai ir abiejų vaistų derinio efektyvumas (38 dalyviai). Visų tyrimų trukmė svyravo nuo šešių dienų iki trejų metų. Lyginant su placebo, forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*, FEV_1) buvo geresnis visose grupėse, kuriose skirtas bent koks iš aukščiau išvardytų bronchų sekreto evakuaciją gerinančių būdų; kliniškai reikšmingi skirtumai išliko 1, 3 ar 6 mėnesius, o kai kuriais atvejais ir iki dvejų metų. Taip pat stebėtas kliniškai reikšmin-



5 pav. Dornazės alfa vartojimas reikšmingai pagerina plaučių funkciją [4]
 FEV_1 – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*).



6 pav. Hipertoninis natrio chlorido tirpalas nėra toks pat efektyvus, kaip dornazé alfa, siekiant pagerinti FEV_1 [7]

FEV_1 – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*).

gas mėnesinio plaučių klirenso indekso pagerėjimas [9]. Ilgesnės trukmės tyrimuose aktyviai gydomiems pacientams CF paūmėjimai dėl plaučių patologijos buvo retesni, palyginti su tais, kurie gydyti placebo. Placebu kontroliuojamų tyrimų įrodymų kokybė, vertinant plaučių funkcijos rodiklius ir CF paūmėjimus dėl plaučių patologijos, yra nuo vidutinės iki aukštos. Gyvenimo kokybės pagerėjimas įvardytas remiantis silpnaisiais įrodymais. Trijuose į apžvalgą įtraukuose straipsniuose vertintos gydymo išlaidos. Pastebėta, kad skiriamas dornazé alfa sutaupoma nuo 18 iki 38 proc. bendrų išlaidų, iki tol skirtų įsigyti įvairiems bronchų sekreto pašalinimą gerinantiesiems vaistiniams preparatams. Klinikinį tyrimų, vertinusių dornazé alfa ir hipertoniinį fiziologinį tirpalą bei manitolį, rezultatai skyrėsi. Viename tyrime pateikiamas didesnis FEV_1 pagerėjimas dornazės alfa grupėje, lyginant su hipertoniniu natrio chlorido tirpalu, trijuose tyrimuose skirtumo tarp šių dviejų įkvepiamųjų medžiagų ženklesnio efektyvumo skirtumo nepastebėta. Vieninteliame tyrime, kuriame vertinta ir lyginta dornazės alfa monoterapijos ir kombinuoto gydymo su kitais kvėpavimo takų klirensą gerinančiais vaistais veiksmingumas,

nenustatyta jokios papildomos naudos derinant dornazę alfa su manitolium. Kitų dornazės alfa derinių efektyvumas nevertintas dėl galimo šališkumo, kadangi atlikti tyrimai buvo atviro dizaino (angl. *open-label*). Vertinant saugumo klausimą, dornazę alfa nesukėlė kliniškai reikšmingai daugiau nepageidaujamų reiškinių, išskyrus tai, kad kiek dažniau pasireiškė balso pokyčiai ir bėrimas [9].

Taip pat šiais metais Kochrano duomenų bazėje publikuota ir dar viena sisteminė apžvalga [10], kurios atlikimo tikslas buvo įvertinti dornazės alfa klinikinį veiksmingumą skirtingais būdais (prieš atliekant fizioterapines sekreto pašalinimą lengvinančias procedūras, vietoj jų ir atlikus atsikosėjimą gerinančius pratimus), taip pat vertintas efektas ir sukvėpavus vaistą skirtingu paros metu. Įtraukimo į apžvalgą kriterijus atitiko penki klinikiniai tyrimai (iš viso 122 CF tiriamieji). Visi analizuoti tyrimai buvo kryžminiai (angl. *cross-over*), juose gydymo trukmė svyravo nuo 2 iki 8 savaičių. Keturiuose tyrimuose lygintas dornazės alfa veiksmingumas ją sukvėpavus prieš panaudojant/atliekant įvairius kvėpavimo takų klirensą gerinančius metodus/pratimus ir po jų. Vertinant FEV₁, dornazės alfa veiksmingumas kliniškai reikšmingai nepakito nepriklausomai nuo jos sukvėpavimo laiko (prieš, vietoj ar po fizioterapinių procedūrų). Panašūs rezultatai gauti ir vertinant forsuoatą gyvybinę talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC) bei gyvenimo kokybę. Tačiau vidutinis iškvėpimo srovės greitis 25 proc. FVC (angl. *forced expiratory flow at 25% FVC*, FEF25) buvo kliniškai reikšmingai blogesnis sukvėpavus dornazę alfa po bronchų sekreto evakuaciją gerinančių fizioterapinių procedūrų (vidutinis skirtumas -0,17 litro, 95 proc. pasikliautinis intervalas -0,28 iki -0,05). Pastarasis vertinimas atliktas remiantis dviejų mažos apimties klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo nuo 9 iki 17 metų amžiaus vaikai, turintys gerą plaučių funkciją, duomenimis. Vertinant paros laiką, kuriuo būtų efektyviausia inhaliuoti dornazę alfa – kliniškai reikšmingų skirtumų nenustatyta [10]. Kadangi išvados formuluojamos remiantis palyginti mažo skaičiaus tiriamųjų duomenimis, konkrečių rekomendacijų apie dornazės alfa vartojimo laiką nepateikiama, kol nebus atlikta daugiau palyginamųjų tyrimų.

Skreplių klampumą mažina ir įkvepiamasis N acetilcisteinas (taip pat geriamosios vaisto formos), tačiau jo veiksmingumas gydant CF neįrodytas.

ATSIKOSĖJIMĄ GERINANTYS VAISTAI

CF sergančio asmens bronchų gleivinės paviršiuje esantis sekretas yra klampesnis nei sveikų žmonių dėl padidėjusios natrio ir vandens absorbcijos iš kvėpavimo takų. Esant nepakankamam vandens kiekiui kvėpavimo takų paviršiuje bei sutrikusiai jonų apykaitai, gaminamos gleivės tampa labai tirštos, koncentruojasi bronchų sekretas, sutrinkdama kvėpavimo takų gleivinėje esančių blakstienėlių funkcija bei mukociliarinis klirensas – bronchų sekretas kaupiasi ir efektyviai nepašalinama. Atsikosėjimą gerinantys vaistai drėkina bronchų gleivinę, taip skystindami bronchų sekretą ir lengvindami jo pašalinimą. Skiriama inhaliuoti hipertoniinio natrio chlorido (7 proc.) tirpalo ar manitolio miltelių (*Bronchitol*[®]) (pagal patvirtintas indikacijas). Tiek įkvepiamasis hipertoniinis natrio chlorido tirpalas, tiek manitolis dėl hiperosmosinio poveikio rehidratuoja kvėpavimo takų paviršiaus sluoksnį, gerina bronchų sekreto reologines savybes, mukociliarinį klirensą bei skatina produktyvų kosulį. Hipertoniinio natrio chlorido tirpalo, manitolio įkvepiama du kartus per parą. Prieš vaisto įkvėpimą (tiek hipertoniinio natrio chlorido, tiek manitolio), siekiant apsaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos, tikslinga įkvėpti bronchus plečiantį vaistą. Hipertoniinis natrio chloridas įkvepiamas per purkštuvą, manitolis įkvepiamas sausų miltelių pavidalo naudojant pakuotėje esantį specialų inhaliatorių. Įkvepiamasis hipertoniinis natrio chlorido tirpalas ar manitolio milteliai gali būti vartojami kartu su dornazę alfa, nes šių vaistų veikimo mechanizmai yra skirtingi ir papildo vienas kito poveikį gerinant bronchų sekreto pašalinimą. Hipertoniinio natrio chlorido nauda gerinant mukociliarinį kvėpavimo takų klirensą įrodyta tyrimais [11, 12]. Prisideda išlaikant ir gerinant plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, retinant CF paūmėjimus. Manoma, kad šių rezultatų pasiekiami ne tik dėl suskystinamo sekreto ir nepalankių sąlygų tarpti lėtinei bakterinei infekcijai sudarymo, bet ir dėl to, kad hipertoniinis natrio chloridas turi ir uždegimą slopinančių savybių, gebėjimo sumažinti bakterijų aktyvumą ir bioplėvių formavimą [11-13].

Atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimo [14] vertinta hipertoniinio natrio chlorido terapinė nauda esant CF paūmėjimams gydomiems stacionare pacientams. Tyrimo dalyvavo 132 pacien-

tai su diagnozuotu CF paūmėjimu. Tiriamiesiems buvo skiriama 3 k./d. inhaliuoti 7 proc. (tiriamoji grupė) arba 0,12 proc. (kontrolė) natrio chlorido tirpalą. Nors išanalizavus tyrimo rezultatus nenustatyta ženklesnio poveikio trumpinant stacionarinio gydymo laiką, stebėti geri gydymo rezultatai išlaikant plaučių ventilacinę funkciją [15] (7 pav.). Tikimybė, kad FEV₁ išleidžiant iš stacionaro pagerės iki prieš paūmėjimą buvusio lygmens, buvo ženkliai didesnė hipertoniinio natrio chlorido grupėje (75 proc. lyginant su 57 proc.). Simptomų sunkumas išrašant iš stacionaro ženkliu sumažėjo taip pat inhaliuojantiems hipertoniinį natrio chloridą lyginant su kontroline grupe (vertinta nuo 0 iki 100 balų skalėje): miego sutrikimai (vidutinis skirtumas tarp grupių (VS) = 13 b., 95 proc. PI 4–23), plaučių kongestija (VS = 10 b., 95 proc. PI 3–18), dusulys (VS = 8 b., 95 proc. PI 1–16).

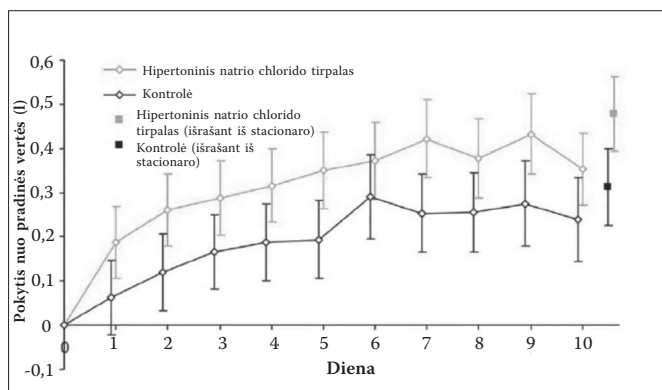
Atlikta eilė tyrimų, vertinančių ir manitolio efektyvumą. Pavyzdžiui, dviejų 26 savaičių trukmės didelės apimties 3 fazės klinikinių tyrimų [16, 17] jungtinės duomenų analizės metu (390 tiriamųjų) nustatytas kliniškai reikšmingas įkvepiamojo manitolio poveikis ventilacinei plaučių funkcijai (8 pav.).

Taip pat suaugusiesiems, sergantiems CF, gydymo manitolium metu pastebėta retesnių CF paūmėjimų tendencija – santykinė rizika lyginant su kontroline grupe 0,76 (95 proc. PI 0,51–1,13) [18].

Manitolio efektyvumas, remiantis klinikiniais tyrimais, yra kiek mažesnis nei dornazės alfa ar hipertoniinio natrio chlorido tirpalo [14]. Tačiau ilgalaikis manitolio vartojimas padeda pagerinti plaučių funkcijos rodiklius, nors akivaizdaus teigiamo poveikio gyvenimo kokybės pagerėjimui nenustatyta [15]. Vis dėl to išsamesnių išvadų formavimui trūksta duomenų. Pacientams, kuriems skiriami kelių rūšių įkvepiamieji vaistai, rekomenduojama tokia inhaliavimo tvarka:

- 1) bronchus plečiantis vaistas;
- 2) atsikosėjimą gerinantis vaistas praėjus 5–15 minučių po bronchus plečiančio vaisto įkvėpimo;
- 3) fizinės medicinos taikymas;
- 4) mukolitikas;
- 5) fizinės medicinos taikymas;
- 6) įkvepiamasis antibiotikas.

Reikia nepamiršti, kad atsikosėjimą gerinantys vaistai ir mukolitikai padeda tik sudrėkinti kvėpavimo takų gleivinę, suskystinti bronchų sekretą, o sėkmingam jo pašalinimui reikia paciento pastangų atliekant specialius fizinės medicinos pratimus, taikant atsikosėjimą gerinančius metodus.



7 pav. Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) pokytis hipertoniinio natrio chlorido grupėje, lyginant su pradiniu vizitu. Išrašymo iš stacionaro metu FEV₁ nuo kontrolinės grupės skyrėsi 170 ml [14]

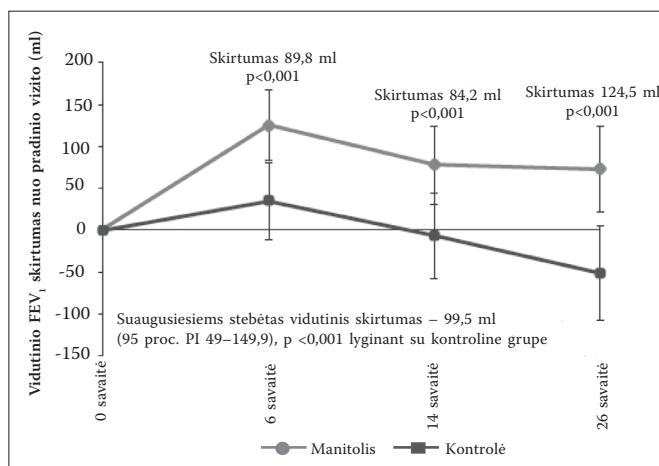
APIBENDRINIMAS

Kvėpavimo takų mukociliarinį klirensą gerinančių preparatų pasirinkimas nėra siauras, tačiau jų efektyvumas priklauso nuo tiršto bronchų sekreto gamybos patofiziologijos ypatumų. Sergant CF, bronchų sekreto reologinės savybės kinta dėl sumažėjusios chloro jonų sekrecijos į kvėpavimo takų spindį, osmosinio gradiento principu padidėjusios natrio ir vandens absorbcijos iš jų spindžių bei sumažėjusio gleivės gaminančių ląstelių periciliariniame skystyje esančio vandens kiekio, o pagrindinis apatiniuose kvėpavimo takuose besikaupiančio tiršto, klampaus bronchų sekreto komponentas yra pūlingos gleivės iš suirusių neutrofilų DNR (deoksiribonukleorūgštis) bei aktino filamento [10]. Padidėjusių skreplių klampumą ir kibumą prie kvėpavimo takų sienelių lemia ir sutrikęs sekreto fosfolipidinis balansas. Dornazė alfa ir hipertoniinis natrio chlorido tirpalas efektyviai skystina bronchų sekretą, gerina jo pasišalinimą iš kvėpavimo takų, kartu sudarydami sąlygas ilgiau išlaikyti plaučių funkciją, reikintį ligos paūmėjimui, ypač susijusius su CF būdinga lėtine kvėpavimo takų infekcija, gerinti gyvenimo kokybę, nors šių vaistų veikimo mechanizmai skirtingi. Tačiau, nepaisant ir pakankamai gero hipertoniinio natrio chlorido efektyvumo, apie dornazės alfa efektyvumą ir saugumą surinkta daugiau įrodymų [19], dėl pastarosios išskirtinio patogenezinio veikimo principo dornazė alfa išlieka nepakeičiama gydant cistinę fibrozę, siekiant pagerinti bronchų sekreto evakuaciją.

MEDICATIONS IMPROVING AIRWAY CLEARANCE IN CYSTIC FIBROSIS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Key words: cystic fibrosis, thick mucus, airway mucociliary clearance, mucus-thinning medications.
Summary. Cystic fibrosis (CF) is a rare autosomal recessive disorder usually affected the lungs and digestive systems. Despite the fact that gastrointestinal lesions can cause serious health problems, patients more difficult tolerate mucus secretion, severe coughing, shortness of breath, infectious disease exacerbations that often lead to disease progression or lethal outcomes. Effective evacuation of thick, sticky airway mucus can decrease CF pulmonary exacerbation rate, improve the patient's quality of life, slow the progression of the disease. The choice of drugs enhancing respiratory mucociliary clearance is not narrow, but their effectiveness depends on the thick bronchial secretions pathophysiological features. According this there is only one approved mucolytics in clinical practice that lowering viscosity and elasticity of CF patients mucus. It is inhaled dornase alpha (*Pulmozyme*®) – phosphorylated, glycosylated recombinant human protein deoxyribonuclease 1, that degrades neutrophil DNA. Drug efficacy and safety is based on clinical trials. Other mucoactive medications such as hypertonic saline and mannitol working as expectorants may also be effective mucociliary clearance enhancing agents. They have approved indications of thinning the thick mucus in patients with cystic fibrosis but their action principle is different and these drug are less efficient than inhaled dornase alpha.



8 pav. Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) pokytis 26 savaites vartojusiems manitolio inhaliacijos pacientams lyginant su pradiniu vizitu [18]

PI – pasikliautinis intervalas.

LITERATŪRA

- Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2007;8(1):24-9.
- Rubin BK, King M. Mucus physiology and pathophysiology: Therapeutic aspects. In: Derenne JP, Similowski T, Whitelaw WA, eds: *Acute respiratory failure in chronic obstructive lung disease*. New York: MarcelDekker, 1996: 391-411.
- Kirchner KK, Wagener JS, Khan TZ et al. Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1426-1429.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:637-642.
- Quan JM, Tiddens HA, Sy JP et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139:813-820.
- Heijerman H, Westerman E, Conway S et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8:295-315.
- Suri R, Wallis C, Bush A et al. A comparative study of hypertonic saline, daily and alternate-day rDNase in children with cystic fibrosis. *Health Technol Assess*. 2002; 6(34):iii, 1-60.
- Paul K, Rietschel E, Ballmann M et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:719-725.
- Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub3.
- Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD007923. doi: 10.1002/14651858.CD007923.pub4.
- Anderson GG, O'Toole GA. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms. *Review. Curr Top Microbiol Immunol*, 2008; 322:85-105.
- Chan MM, Chmura K, Chan ED. Increased NaCl-induced interleukin-8 production by human bronchial epithelial cells is enhanced by the DeltaF508/W1282X mutation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Cytokine*, 2006;33:309-316.
- Reeves EP, McCarthy C, McElvaney OJ et al. Inhaled hypertonic saline for cystic fibrosis: Reviewing the potential evidence for modulation of neutrophil signalling and function, 2015;4(3):179-91.
- Dentice RL, Elkins MR, Middleton PG et al. A randomized trial of hypertonic saline during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71(2):141-7.
- Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 9;(10):CD008649. doi: 10.1002/14651858.CD008649.pub2.
- Bilton D, Robinson P, Cooper P et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071-1080.
- Aitken ML, Bellon G, De Boeck K et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 645-652.
- Flume PA, Aitken ML, Bilton D et al. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. *Breathe (Sheff)*. 2015 Mar;11(1):39-48.
- Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3). CD001506.pub2.

Imunoterapija – naujas žingsnis gydant plaučių vėžį

Eglė Paulauskaitė, Neringa Vagulienė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, imunoterapija, citotoksinis T limfocitų antigenas T-4 (CTLA-4), programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1), programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (PDL-1).

Santrauka. Plaučių vėžys ilgai buvo laikomas mažai imunogeniška piktybine liga, tačiau pastarųjų metų atlikti klinikiniai tyrimai atskleidė naujas imunoterapijos galimybes gydant plaučių vėžį. Iki šiol daugiausia ištirti ir turintys klinikinę reikšmę yra citotoksinis T limfocitų antigenas T-4 (CTLA-4) ir programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1). Klinikinių tyrimų duomenimis, nustatyta, kad PD-1/PD-L1 (programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas) inhibitoriai lemia ilgesnį bendrą išgyvenamumą lyginant su chemoterapija docetakseliu (skiriant jį antros eilės gydymui) ir teikia daug vilčių gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį.

Pirmieji bandymai taikyti imunoterapiją vėžio gydymui buvo atlikti XIX a. pabaigoje, kai chirurgas Viljamas Kolei (*William Coley*) pastebėjo savaiminį sarkomos regresavimą pacientams, susirgusiems rože. Jis į tumorą suleisdavo gyvas arba inaktyvuotas *Streptococcus pyogenes* ir *Serratia marcescens* bakterijas pacientams, kuriems buvo diagnozuotas neoperabilus piktybinis navikas [1]. Tai turėjo padidinti organizmo pasipriešinimą ir sunaikinti navikines ląsteles. Nors Kolei bandymai kai kuriais atvejais sukeldavo pastebimą ir ilgalaikį atsaką, tuo metu buvo griežtai kritikuojami ir vertinami skeptiškai. Nepaisant to, Kolei darbas buvo pirmasis bandymas pajungti imuninę sistemą kovoje su vėžiu.

Mūsų organizmo imuninė sistema atlieka pirminę gynybinę funkciją, t. y. geba atpažinti ir sunaikinti navikiškai pakitusias ląsteles, taip užkirsdama kelią vėžiui vystytis ir augti. Gebėjimas išvengti imuninio organizmo atsako yra nepaprastai svarbus navikinio proceso vystymuisi ir progresavimui [2].

Sėkmingą pakitusių ląstelių likvidavimą lemia įgimtas ir įgytas imunitetas. Įgimto imuniteto mechanizmai pradeda veikti, kai NK ląstelės atpažįsta specifinius vėžio antigenus ir sunaikina piktybiškai pakitusias ląsteles [3]. Lizuotų vėžinių ląstelių fragmentai yra absorbuojami ir apdorojami makrofagų bei dendritinių ląstelių. Ag pristatanti ląstelė pristato tumorą antigeną T limfocitams per specifinius T ląstelės receptorių. Aktyvuota T ląstelė atpažįsta tumorą antigenus ir atpalaiduoja citolizinius fermentus bei citokinus, kurie sutelkia kitus imuninės sistemos narius, ir proliferauja. Idealiu atveju įvyksta tumorą destrukcija ir susiformuoja T ląstelių atmintis [4].

Vis dėlto ne visada imuninė sistema atpažįsta pakitusias transformuotas ląsteles, taip vėžinėms ląstelėms pavyksta išvengti sunaikinimo. Vienas iš mechanizmų yra imuninę sistemą blokuojančių molekulių pasireiškimas. Pastebėta, kad pacientams, sergantiems nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, yra padidėjęs reguliacinių T ląstelių kiekis, kurios gamina tumorą augimo faktorių B ir interleukiną 10 ir taip gali slopinti T ląstelių aktyvaciją, sukeldamos imuninės sistemos toleranciją [5]. Vėžio sukeltos imuninės sistemos slopinimo panaikinimas yra imunoterapijos tikslas.

Pastaraisiais metais pastebėtas reikšmingas imunoterapijos poveikis prieš PD-1 (programuotos ląstelių žūties baltymą)/PD-L1 (programuotos ląstelių žūties baltymo ligandą) gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį [6, 7]. Iki šiol daugiausia ištirti ir turintys klinikinę reikšmę yra CTLA-4 (citoloksinis T limfocitų antigenas T-4) ir PD-1 (programuotos ląstelių žūties baltymas).

CTLA-4

Citoloksinės T ląstelės aktyvuojamos jungiantis T ląstelių receptoriui su MHC molekule ir aktyvuojamas signalinis kelias per CD28 ir B7. CTLA-4 baltymas yra aptinkamas T ląstelių paviršiuje ir veikia T ląstelių aktyvavimą konkuruodamas su CD28 [8].

PD-1/PD-L1

PD-1 išreikštas ant aktyvuotų T ląstelių, B ląstelių, NK ląstelių paviršiaus [9]. PD-1 sąveika su vienu iš dviejų jo ligandų PD-L1 ir PD-L2 sukelia signalinio kelio ir efek-

torinių T ląstelių funkcijos sutrikimus. PD-L1 gali būti ap- tinkama ant daugelio įvairių ląstelių (pvz.: T ląstelių, epi- telinių ar endotelio ląstelių). PD-L1 gali būti nustatomas ir ant navikinių ląstelių, PD-L1 padidėjusi raiška siejama su blogesne nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio prognoze [10].

CTLA-4 ANTAGONISTAI

2011 m. CTLA-4 antagonistas ipilumabas buvo patvir- tintas JAV maisto ir vaistų valdybos melanomai gydyti. Nors monoterapija ipilumabu nedavė reikšmingų rezul- tatų gydant nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžį [11], nema- žai vilčių teikia CTLA-4 antagonistų skyrimas kartu su chemoterapija [12].

PD-1 IR PD-L1 INHIBITORIAI

Nivolumabas yra žmogaus imunoglobulino G4 (IgG4) PD-1 inhibitorius [13]. Neseniai buvo atlikti du dide- lės apimties III fazės klinikiniai tyrimai CheckMate 017 ir CheckMate 057 [6, 7]. III fazės klinikiniame tyrime CheckMate 017 buvo tiriami sergantieji lokaliai išplitu- siu ar metastazavusiu plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuriems liga progresavo po taikytos pirmos eilės chemo- terapijos platinos pagrindu. Į tyrimą buvo įtraukti 272 pa- cientai, kuriems buvo skiriama imunoterapija nivolumabu arba chemoterapija docetakseliu. Buvo įrodyta, jog skiriant nivolumabą reikšmingai prailgėjo bendras išgyvenamumas lyginant su docetakselio grupe (atitinkamai 9,2 mėn. ir 6,0 mėn.). Atsako dažnis buvo 20 proc., skiriant nivolu- mabą, ir 9 proc. skiriant docetakselį [6]. Šis tyrimas taip pat atskleidė, kad pacientams, gavusiems imunoterapiją, pasireiškė mažiau šalutinių reakcijų, lyginant su chemo- terapiją gavusiais pacientais. Netrukus pateikti ir kito III fazės klinikinio tyrimo CheckMate 057 duomenys, kurio tiriamieji sirgo lokaliai išplitusiu ar metastazavusiu ne- plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kuris progresavo skiriant chemoterapiją platinos pagrindu. Į tyrimą įtraukti 582 pa- cientai, vienai tiriamųjų grupei buvo skirtas nivolumabas, kitai – docetakselis. Buvo įrodyta, jog skiriant nivolumabą reikšmingai prailgėjo bendras išgyvenamumas lyginant su docetakselio grupe (atitinkamai 12,2 mėn. ir 9,4 mėn.) [7]. 2015 m. spalio mėn. nivolumabas buvo patvirtintas lokaliai išplitusio ar metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, progresuojant ligai po chemo- terapijos gydymo platinos pagrindu.

Pembrolizumabas yra monokloninis IgG4 antikūnas prieš PD-1. Pembrolizumabo saugumas ir efektyvumas buvo įvertintas KEYNOTE-001 I fazės tyrime [14]. Tir- ti 495 pacientai, kuriems nustatytas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, neatsižvelgiant į tai, ar anksčiau buvo tai- kytas gydymas, ar ne. Pacientams buvo skiriamas pembro- lizumabas 2 mg/kg arba 10 mg/kg dozėmis kas 3 savaites arba 10 mg/kg kas 2 savaites. Nustatyta, kad dozė, skyrimo intervalas ar histologinis tipas neturi įtakos vaisto efekty- vumui. Tuo metu, kai buvo paskelbti rezultatai, 84,4 proc. gavusių gydymą pacientų neturėjo jokių ligos progresavi- mo požymių (vidutiniškai 12,5 mėn.).

Neseniai buvo atliktas tarptautinis II/III fazės klini- kinis tyrimas KEYNOTE-010, siekiant įvertinti pembro- lizumabo efektyvumą gydant nesmulkiųjų ląstelių plau- čių vėžį pacientams, kuriems liga progresavo po taikyto chemoterapijos gydymo. Visiems tyrime dalyvavusiems pacientams buvo nustatyta PD-L1 raiška navikinėse ląstelėse (pasireiškimas bent 1 proc.). Į tyrimą įtrauk- ti 1034 pacientai, kuriems skirtas pembrolizumabas 2 mg/kg arba 10 mg/kg dozėmis, arba docetakselis 75 mg/m² kas 3 savaites. Abiejose pembrolizumabą ga- vusių pacientų grupėse nustatyta reikšmingai ilgesnė bendro išgyvenamumo trukmė palyginti su docetak- selio grupe. Vidutinė bendro išgyvenamumo trukmė buvo 10,4 mėn. gavusiems pembrolizumabą 2 mg/kg, 12,7 mėn. – gavusiems pembrolizumabą 10 mg/kg ir 8,5 mėn. – gavusiems docetakselį. Nepaisant to, laikas be ligos progresavimo tarp grupių reikšmingai nesiskyrė [15].

Visi šie klinikiniai tyrimai (CheckMate057, CheckMa- te017 ir KEYNOTE-010) įrodė imunoterapijos veiksmin- gumą gydant lokaliai išplitusį ar metastazavusį nesmul- kiųjų ląstelių plaučių vėžį, blokuojant PD-1 (kai jau buvo taikytas ankstesnis plaučių vėžio gydymas).

Atezolizumabas yra monokloninis IgG1 antikūnas prieš PD-L1. II fazės klinikinis tyrimas POLAR, kuria- me dalyvavo 287 sergantieji nesmulkiųjų ląstelių plau- čių vėžiu, kuriems liga progresavo po taikyto gydymo chemoterapija ir navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška. Šio tyrimo rezultatai parodė, kad pacientų, ku- riams skirtas gydymas atezolizumabu, reikšmingai il- gesnis bendras išgyvenamumas, palyginti su pacientais, kuriems skirtas gydymas docetakseliu (12,6 mėn. vs. 9,7 mėn.) [16].

Nepaisant PD-1/PD-L1 inhibitorių aktyvumo, tik ~20 proc. pacientų, sergančių nesmulkiųjų ląstelių plau- čių vėžiu, nustatytas atsakas į gydymą imunoterapija, o tai tik patvirtina prognozės biožymenų svarbą. PD-1 raiška buvo siejama su didesne atsako į PD-1/PD-L1 inhi- bitorius tikimybe (23–83 proc.), tačiau buvo nustatytas imunoterapijos poveikis ir tiems pacientams, kuriems PD-L1 nebuvo rastas (9–20 proc.) [7, 14, 17, 18].

Taip pat buvo tirti ir kiti prognozės biožymenys, kaip antai tabako poveikis, kuris buvo siejamas su didesne atsako į imunoterapiją prieš PD-1/PD-L1 tikimybe. Imu- noterapijos poveikis rūkantiems pacientams pasireiškė nuo 27 proc. iki 42 proc., tuo tarpu nerūkantiems pacien- tams nustatytas atsakas buvo tik nuo 0 proc. iki 10 proc. [18, 19, 20]. Tai tik įrodo, jog reikalingi tolesni tyrimai tiriant prognozės biožymenis, galimą jų tarpusavio sąvei- ką ir reikšmę imunoterapijos klinikiniam poveikiui.

IMUNOTERAPIJOS NEPAGEIDAUJAMOS REAKCIJOS

Kitaip nei chemoterapijos sukeltas toksinis poveikis, ski- riant gydymą imunoterapija, nepageidaujamos reakcijos yra autoimuninės kilmės. Nepageidaujamos reakcijos daž- niau pasireiškia skiriant gydymą CTLA-4 antagonistais nei anti-PD-1 ir anti- PD-L1 preparatais. Atlikta analizė

parodė, kad skiriant ipilimumabą melanomai gydyti apie du trečdalius pacientų patyrė su imunine sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas, kurių dauguma buvo 1 ir 2 sunkumo laipsnio. Dažniausiai pasitaikę buvo gastrointestinalinės sistemos ir odos nepageidaujamos reakcijos, taip pat kepenų fermentų padidėjimas, neurologinės ir endokrininės sistemos sutrikimai, kaip antai hipotirozizmas, hipertirozizmas, antinksčių nepakankamumas. Nustatyta, kad odos pakitimai pasireiškia per pirmąsias 2–3 gydymo savaites, gastrointestinaliniai – po 6–7 savaičių, o endokrininės sistemos pakitimai – maždaug 9-ą gydymo savaitę [21], tačiau toksinis poveikis gali atsirasti ir vėliau, net baigus gydymą imunoterapija [22]. Imunoterapijos prieš PD-1 ir PD-L1 sukeltas šalutinis poveikis yra mažesnis. Dažniausiai pranešama apie su imunine sistema susijusius odos pakitimus (bėrimus), gastrointestinalines nepageidaujamas reakcijas (viduriavimą, kolitą), kurios dažniausiai pasitaikė 1 ar 2 sunkumo laipsnio [23, 24, 25]. Toksinis poveikis endokrininei sistemai gali būti kliniškai nepastebimas, todėl rekomenduojama gydymo metu stebėti skydliaukės funkciją. Pneumonitas, nors ir retas, bet itin keliantis nerimą sergantiesiems plaučių vėžiu ir gydomiems imunoterapija, toksinis poveikis yra daugiau susijęs su anti-PD-1 nei anti-PD-L1 terapija [26]. Dauguma nedidelio laipsnio toksinių poveikių, susijusių su imunine sistema, gali būti nesunkiai pašalinami ir ne nutraukiant gydymo. Pasireiškus 3–4 laipsnio šalutiniams reiškiniams, imunoterapiją dažniausiai rekomenduojama nutraukti, taip pat skirti dideles intraveninių steroidų dozes [27].

Nors imunoterapija yra naujas žingsnis gydant plaučių vėžį, vis dar tebėra daugybė neatsakytų klausimų ir iššūkių, kuriuos reikia įveikti. Dabar vis dar vyksta nemažai klinikinių tyrimų, ieškoma naujų imunoterapijos skyrimo galimybių, efektyvesnių derinių ir mažiau šalutinių poveikių sukeliančių gydymo būdų.

IMMUNOTHERAPY- NEW STEP IN THE TREATMENT OF LUNG CANCER

EGLĖ PAULAUSKAITĖ, NERINGA VAGULIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: lung cancer, immunotherapy, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4), programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed cell death ligand -1 (PD-L1).

Summary. Lung cancer was long considered a poorly immunogenic malignancy. However, recent clinical studies revealed new possibilities of immunotherapy in the treatment of lung cancer. Until now, the best characterized and therapeutically relevant have been cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed cell death protein (PD-1). In several randomized studies, PD-1 / PD-L1 (programmed cell death protein ligand) inhibitors have improved in overall survival compared with docetaxel (delivered in the second-line setting) and shows promising results in the treatment of non-small-cell lung cancer.

LITERATŪRA

- Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011; 480: 480-489.
- Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4 (1):11–22.
- Diefenbach A, Raulet DH. The innate immune response to tumors and its role in the induction of T-cell immunity. *Immunol Rev* 2002;188:9–21.
- Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014;27:16–25.
- Finn OJ. Cancer immunology. *The New England journal of medicine* 2008;358(25):2704–2715. D
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:123-135.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non squamous-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1627-1639.
- Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA et al. On being less tolerant: enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. *Sci Trans Med* 2015;7(280):280-281.
- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2008;26:677–704.
- Mu CY, Huang JA, Chen Y et al. High expression of PD-L1 in lung cancer may contribute to poor prognosis and tumor cells immune escape through suppressing tumor infiltrating dendritic cells maturation. *Med Oncol* 2011;28(3):682-688.
- Zatloukal P, Heo D, Park K et al. Randomized phase II clinical trial comparing tremelimumab (CP-675,206) with best supportive care (BSC) following first-line platinum based therapy in patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2009;27(suppl 15):8071a.
- Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012;30:2046-2054.
- Wang C, Thudium KB, Han M et al. In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non human primates. *Cancer Immunol Res* 2014;2:846-856.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Ipilimumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:2018-2028.
- Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1540-1550.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1837-1846.
- Antonia S, Ou S, Khleif S et al. Clinical activity and safety of MEDI4736, an antiprogrammed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2014;25(suppl4):426-470.
- Garon E, Gandhi L, Rizvi N et al. Antitumor activity of pembrolizumab (Pembro; MK3475) and correlation with programmed death ligand (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients (pts) with advanced non-small-cell lung carcinoma (NSCLC). *Ann Oncol* 2014;25:1-41.
- Gettinger SN, Horn L, Gandhi L et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, ONO-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:2004-2012.
- Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515:563-567.
- Weber JS, Kahler KC, Hauschild A. Management of immune-related adverse events and kinetics of response with ipilimumab. *J Clin Oncol: Official J Am Soc Clin Oncol* 2012;30 (21):2691–2697.
- Di Giacomo AM, Biagioli M, Maio M. The emerging toxicity profiles of anti-CTLA-4 antibodies across clinical indications. *Semin Oncol* 2010;37(5):499–507.
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQ et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *The New England journal of medicine* 2012;366(26):2455–2465.
- Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncology* 2015;16 (3):257-265.
- Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *New England J Med* 2012;366(26):2443–2454.
- Johnson DB, Rieth MJ, Horn L. Immune checkpoint inhibitors in NSCLC. *Curr Treat Options Oncol* 2014;15(4):658–669.
- Howell M, Lee R, Bowyer S et al. Optimal management of immune-related toxicities associated with checkpoint inhibitors in lung cancer. *Lung Cancer* 2015;88(2):117–123.

Nauji vaistai tuberkuliozei gydyti

Greta Musteikienė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė, bedakvilinas, delamanidas, klofaziminas, linezolidas.

Santrauka. Nors naujų tuberkuliozės atvejų Lietuvoje kasmet mažėja, atsparios vaistams tuberkuliozės atvejų skaičius išlieka nepriimtinais didelis. Pastaraisiais metais daugeliui vaistų atsparios tuberkuliozės vaistų sąrašas pasipildė naujais vaistais, kurie ir yra apžvelgiami šiame straipsnyje.

Daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė (DVA-TB, angl. *multidrug-resistant TB*, MDR-TB) – tai liga, sukelta tuberkuliozės (TB) mikobakterijų, atsparių bent dviem pagrindiniams vaistams nuo TB: rifampicinui ir izoniazidui. Nors Lietuvoje naujų TB atvejų skaičius kasmet mažėja [1], DVA-TB dalis tarp jų išlieka didelė. 2015 metais DVA-TB Lietuvoje sudarė 11,5 proc. iš visų naujų TB atvejų [1], tuo tarpu bendrai pasaulyje, remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, DVA-TB sudaro apie 3,5 proc. iš visų naujų atvejų [2]. Dėl šios priežasties PSO priskiria Lietuvą didelio sergamumo DVA-TB šalims, o 2014 metais čia nustatytas ir didžiausias Europos regione ypač vaistams atsparios tuberkuliozės (YVA-TB (atsparios bent rifampicinui, izoniazidui, bent vienam aminoglikozidui ir fluorochinolonui (angl. *extensively drug-resistant TB*, XDR-TB)) paplitimas tarp DVA-TB atvejų (24,7 proc.) [3]. Nustačius atsparumą daugeliui vaistų, sudaryti efektyvų gydymo režimą esti ypač sudėtinga.

TB gydyti vartojama daugiau nei dvidešimt vaistų, tačiau dauguma atrasti jau prieš kelias dešimtis metų, kai kurių iš jų efektyvumas nedidelis, o šalutinis poveikis ženklus.

Pastaruoju metu atsirado keletas naujų vaistų. Iš jų du – nauji DVA-TB gydyti registruoti preparatai, ir du – anksčiau vartoti kitų infekcijų gydymui, kurie, nors iki šiol neturi patvirtintos indikacijos vaisto apraše, PSO rekomendacijose jau yra siūlomi DVA-TB gydymui.

Nuo 2015 gruodžio 31 dienos trys iš šių keturių medikamentų jau gali būti skiriami ir Lietuvos DVA-TB pacientams (bedakvilinas (BDQ), delamanidas (DEL) ir linezolidas (LZD)). Šių vaistų skyrimas, remiantis Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu, turi būti užtikrintas šešiasdešimčiai pacientų per metus. Šie vaistai gali būti skiriami septyniose įsakyme numatytose Lietuvos ligoninėse, pritarus gydytojų konsiliumui, pacientams nepažeidžiantiems gydymo režimo. BDQ, DEL ir LZD neskiriami jaunesniems nei 18 metų ir vyresniems

nei 65 metų asmenims bei infekuotiems ŽIV asmenims. BDQ negali būti skiriamas kartu su DEL. Šie vaistai skiriami ne ilgesniam kaip 6 mėnesių gydymo režimui. LZD gali būti skiriamas kartu su BDQ ar DEL, gydymo šiuo vaistu trukmė – iki 18 mėnesių.

DAUGELIUI VAISTŲ ATSPARIOS TUBERKULIOZĖS GYDYMO SCHEMOS

DVA-TB gydymo režimas sudaromas pagal esamą TB sukėlėjo jautrumą vaistams bei vaistų nuo TB efektyvumą. Šiais metais, atsižvelgdama į naujus įvairių atliktų tyrimų rezultatus, PSO pakeitė iki šiol galiojusias DVA-TB gydymo rekomendacijas [4].

Pagal dabartines rekomendacijas sergantiems DVA-TB pacientams intensyvios gydymo fazės metu skiriami penki vaistai (lentelė) – mažiausiai 4 tikėtinais efektyvūs antros eilės vaistai nuo TB (vienas iš A grupės, vienas iš B grupės, bent du iš C grupės) bei pirazinamidas. D grupės vaistų tikslinga skirti, jei nesusidaro penkių efektyvių vaistų derinys [4]. Rekomenduojama intensyvios gydymo fazės trukmė yra 6–8 mėnesiai. Tęsimo fazės metu skiriami bent 3 efektyvūs antros eilės vaistai nuo TB.

Bendra DVA-TB gydymo trukmė – 18–24 mėnesiai. Ji gali kisti priklausomai nuo bakteriologinių tyrimų rezultatų ir kitų gydymo efektyvumo požymių.

PSO taip pat siūlo ir trumpesnį gydymo kursą, kurio trukmė 9–12 mėnesių. Jo metu 4–6 mėnesius skiriami šie vaistai: fluorochinonas (A grupė), leidžiamas vaistas iš B grupės, etionamidas, CFZ, pirazinamidas, etambutolis ir didelės izoniazido dozės. Po to tęsimo fazėje dar 5 mėnesius skiriami fluorochinonas, CFZ, pirazinamidas ir etambutolis. Šis gydymo režimas galimas tik ligoniams, kurie anksčiau nebuvo gydyti antros eilės vaistais nuo TB, kuriems yra patvirtintas TB sukėlėjo jautrumas fluorochinolonams ir antros eilės leidžiamiesiems vaistams.

BEDAKVILINAS

Bedakvilinas (BDQ) – tai pirmas naujas vaistas TB gydyti per beveik penkiasdešimt metų. 2012 metais šis vaistas patvirtintas JAV Maisto ir vaistų tarnybos, 2013 metais – Europos vaistų agentūros, kaip medikamentas DVA-TB gydymui. PSO 2013 metais rekomendavo BDQ DVA-TB gydymui, su sąlyga, kad vaistas bus skiriamas atsakingai parenkant pacientus, juos aktyviai stebint, skiriant vaistą gydymo schemoje su kitais vaistais nuo TB, skiriamais pagal PSO principus [5].

BDQ veikia užblokuodamas mikobakterijų ATP sintazę – membranoje esantį baltymą, atsakingą už energijos gamybą ir viduląstelinį metabolizmą [6], taip sunaikindamas ne tik aktyviai besidalijančias, bet ir tuo metu neaktyvias TB mikobakterijas. Toks vaisto veikimo mechanizmas yra naujas tarp vaistų nuo TB, tačiau yra duomenų, kad jis turi kryžminį rezistentiškumą su CFZ [7]. BDQ (arba DEL) taip pat įeina į rekomenduojamą YVA-TB pagrindinių vaistų schemą, kartu su LZD, CFZ ir pirazinamidu [7]. Pirazinamidas siūlomas dėl galimo sinerginio veikimo su BDQ, net ir tais atvejais, kai pirazinamidui yra fenotipinis atsparumas.

BDQ efektyvumas yra pademonstruotas IIB fazės klinikiniame tyrime (TMC207-C208), kuriame pacientai buvo gydomi pagal PSO rekomenduojamą gydymo režimą kartu su placebo arba BDQ. Buvo nustatyta, kad po 120 savaičių pacientams, gavusiems BDQ, dažniau įvyko skreplių kultūros konversija, palyginti su kontroline grupe. Taip pat didesnis skaičius pacientų pasveiko: po 120 savaičių – 57,6 proc. pacientų, gydytų BDQ, ir 31,8 proc. gydytų kitoje grupėje ($p = 0,003$) [8]. Vaistas buvo gana gerai toleruojamas, nors, lyginant su placebo grupe, dažniau pasireiškė kepenų funkcijos rodiklių pakitimai, taip pat BDQ buvo susietas su QTc prailgėjimu. Dėl šios priežasties gydant šiuo vaistu rekomenduojama reguliariai matuoti QTc intervalą. Perspėjama BDQ atsargiai skirti infekuotiems ŽIV pacientams dėl sąveikos su antiretrovirusiniais vaistais, gausiai vartojantiems alkoholi, esant gretutinėms ligoms (pavyzdžiui, sergant cukriniu diabetu). Nerekomenduojama skirti kartu su DEL. Kaip ir kitų vaistų atveju, BDQ neturėtų būti vieningas vaistas, kuris pridamas, kai nustatoma, kad esamas TB gydymo režimas neefektyvus [5].

Vaistas gaminamas 100 mg tabletėmis, kurių galiojimo laikas yra 2 metai. Pirmas 14 dienų vaisto turi būti skiriama po 400 mg, kaip įsotinanamoji dozė, vėliau dozė mažinama iki 200 mg tris kartus per savaitę dar 22 savaites. BDQ pusinės eliminacijos laikas ilgas – apie 5,5 mėnesio.

DELAMANIDAS

Delamanidas (DEL) – dar vienas naujas vaistas, turintis formalią DVA-TB gydymo indikaciją. Jį 2013 metais patvirtino Europos vaistų agentūra, o 2014 metais – Japonijos vaistų ir medicininės paskirties priemonių agentūra. PSO rekomendacijose šis vaistas rekomenduojamas

Lentelė. Vaistai, skiriami DVA-TB gydyti

| | |
|--|---|
| A grupė. Fluorochinolonai | Levofloksacinas Moksifloksacinas Gatifloksacinas |
| B grupė. Antros eilės leidžiamieji vaistai | Amikacinas Kaproemocinas Kanamicinas |
| C grupė. Kiti antros eilės vaistai | Etionamidas arba protionamidas Cikloserinas arba terizidonas Linezolidas Klofaziminas |
| D grupė. Papildomi vaistai | D1 Pirazinamidas Etambutolis Didelės izoniazido dozės |
| | D2 Bedakvilinas Delamanidas |
| | D3 PASR Imipenemas su cilastatinu arba meropenemas Amoksicilinas su klavulano rūgštimi Tioacetazonas |

WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO, Geneva. 2016.

DVA-TB pacientų gydymui kaip papildomas vaistas, jei yra skiriamas optimaliomis sąlygomis, kas apima atsakingą pacientų parinkimą, aktyvų jų stebėjimą, vaisto vartojimą kartu su kitais vaistais, kurie skiriami pagal PSO principus [9]. Kaip ir gaudamas BDQ, prieš pradėdamas vartoti DEL pacientas turi pasirašyti informuoto sutikimo formą.

DEL slopina mikobakterijos ląstelės sienelės sintezę. Šio vaisto veiksmingumas buvo tirtas IIB fazės tyrime, kurio metu skreplių kultūros konversija vertinta po 8 savaičių: geresni konversijos rodikliai nustatyti toje pacientų grupėje, kuri šalia bazinių vaistų gavo DEL, lyginant su placebo grupe. III fazės klinikinio tyrimo rezultatų tikimasi sulaukti 2017 metais.

Šiuo metu sukaupti saugumo duomenys leidžia manyti, kad vaistas toleruojamas gerai, o pagrindinis nepageidaujamas poveikis yra vidutinis QTc prailgėjimas be klinikinės išraiškos, kaip ir BDQ atveju. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad vaisto metabolizme dalyvauja albuminas, dėl to daugiau nepageidaujamų poveikių stebima pacientams, kuriems nustatoma hipoalbuminemija.

DEL skiriamas 100 mg du kartus per parą 24 savaites. Vaistas tiekiamas 50 mg tabletėmis, jo galiojimo laikas 4 metai. Pusinės eliminacijos laikas yra 38 valandos. DEL taip pat laikomas saugiu skiriant vaikams nuo 13 metų, tačiau trūksta saugumo duomenų skiriant vaistą jaunesniems vaikams, senyviems asmenims ar nėščiosioms ir krūtimi maitinančioms moterims.

LINEZOLIDAS

Linezolidas (LZD) yra oksazolidinoninis antibiotikas, kuris yra patvirtintas gramteigiamoms infekcijoms gydyti, tačiau jau kurį laiką yra skiriamas ir DVA-TB gydyti be formalios indikacijos. Daugelio kohortų stebėjimas parodė, kad LZD gali būti efektyvus labai atsparių TB formų

gydymui [7]. LZD saugumo ir veiksmingumo duomenys surinkti daugiausia iš kohortinių tyrimų bei vieno atsitiktinės atrankos tyrimo, kuriame tirtas 41 Pietų Korėjos pacientas, sergantis YVA-TB, gydytas specifiniu atsparios TB gydymo režimu ir LZD [7]. LZD buvo pradėtas vartoti tuoj pat (pirma grupė) arba po 2 mėnesių gydymo (antra grupė). Šio tyrimo duomenimis, pacientų, kuriems LZD buvo skirtas anksčiau, kultūrų konversija įvyko greičiau: praėjus 4 mėnesiams po atsitiktinės atrankos, pirmoje grupėje skreplių kultūros konversija buvo nustatyta 79 proc. pacientų, o antroje – 35 proc. [10]. Vaistas turi daug nepageidaujamų poveikių, ypač jei skiriama daugiau nei 600 mg per parą [11]. Skiriant šias dozes, Sotgiu ir bendr. atliktos metaanalizės duomenimis, nepageidaujami poveikiai buvo stebėti 58,9 proc. pacientų: iš jų 68,4 proc. atvejų nepageidaujamas poveikis buvo vertintas kaip sunkus ir pasireiškė anemija (38,1 proc.), periferine neuropatija (47,1 proc.), virškinimo trakto sutrikimais (16,7 proc.), optiniu neuritu (13,2 proc.) ir trombocitopenija (11,8 proc.) [11]. Panašu, kad nepageidaujami poveikiai priklauso nuo vaisto susikaupimo organizme ir vaisto dozės [7]. Skiriant LZD senyviems asmenims, taip pat padidėja periferinių neuropatijų ir kaulų čiulpų slopinimo atvejų dažnis. Šiuo metu vykdomi klinikiniai tyrimai, bandantys nustatyti optimalų LZD dozavimą, įskaitant vaisto skyrimą kas antrą parą. Kol kas vaistą siūloma skirti po 600 mg per parą, dozę sumažinant iki 300 mg, jei pasireiškia vaisto toksiškumas.

Vaistas tiekiamas 600 mg tabletėmis, kurių galiojimo laikas yra 3 metai. Pusinės eliminacijos laikas – 5–7 valandos. Vaistą galima saugiai skirti vaikams, nėščiosioms ar krūtimi maitinančioms moterims.

KLOFAZIMINAS

Klofaziminas (CFZ) yra vaistas, kuris, kaip ir LZD, neturi formalios indikacijos DVA-TB gydymui, tačiau yra rekomenduojamas PSO kaip vienas iš bazinių vaistų sudarant DVA-TB gydymo schemą. CFZ iki šiol vartotas ilgą laiką kaip vaistas nuo raupų. Dėl savo veikimo prieš mikobakterijas taip pat buvo išbandytas gydant DVA-TB, įtraukus į devynių mėnesių gydymo režimą, kitaip vadinamą Bangladešo režimu, pagal kurį vėliau sudarytas PSO rekomenduojamas trumpesnis DVA-TB gydymo režimas.

Vaisto veikimo mechanizmas iki šiol nėra iki galo aiškus, tačiau žinoma, kad galimas kryžminis atsparumas su BDQ.

CFZ saugumo ir veiksmingumo duomenys surinkti iš stebėjimo tyrimų duomenų ir iš neseniai Kinijoje atlikto atviro atsitiktinės atrankos tyrimo [12]. Šio tyrimo metu 105 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti į dvi grupes skiriant DVA-TB gydymo režimą su arba be CFZ 100 mg per parą. Skreplių kultūros konversija buvo ankstyvesnė CFZ grupėje, palyginti su kontroline, gydymas taip

pat dažniau buvo sėkmingas CFZ grupėje (73,6 proc. atvejų, lyginant su 53,8 proc. CFZ negavusių grupėje ($p=0,035$)) [12]. Šiuo metu vaistas yra tiriamas III fazės tyrime (STREAM tyrimas) kaip sutrumpinto (9 mėnesių trukmės) DVA-TB gydymo režimo dalis.

Ryškiausi CFZ sukeliami nepageidaujami poveikiai yra odos pigmentacijos pokyčiai, kurie varijuoja nuo oranžinės spalvos iki tamsiai juodai violetinės. Taip pat gali sukelti pilvo skausmus. Kaip ir DEL bei BDQ, CFZ siejamas ir su QTc prailgėjimu.

CFZ tiekiamas 100 mg tabletėmis, įprastinė dozė yra 100–200 mg per parą priklausomai nuo svorio visą gydymo kursą. Vaisto galiojimo laikas 5 metai. Vaisto pusinės eliminacijos laikas yra 70 dienų. Vaistą saugu skirti su visais antiretrovirusiniais vaistais.

NEW DRUGS IN THE TREATMENT OF TUBERCULOSIS

GRETA MUSTEIKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Keywords: multidrug-resistant tuberculosis, bedaquiline, delamanid, clofazimine, linezolid.

Summary. Despite the fact, that the incidence of tuberculosis in Lithuania is decreasing, incidence of multidrug-resistant tuberculosis remains unacceptably high. In recent years, there were new developments in the field of multidrug-resistant tuberculosis, including the appearance of new drugs, which are reviewed in this article.

LITERATŪRA

1. Lietuvos tuberkuliozės registras, 2015.
2. Drug-resistant TB surveillance and response supplement Global tuberculosis report 2014. World Health Organisation.
3. Acosta C BJ de CP et al. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015, vol. 1, European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2015.
4. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO, Geneva. 2016.
5. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. World Health Organization; 2013.
6. Andries K, Verhasselt P, Guillemont J et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. Science. American Association for the Advancement of Science; 2005;307(5707):223–7.
7. The SWIFT Response Project handbook „Treatment of Drug-Resistant TB with New and Repurposed Medications: A Field Guide for Optimal Use“. Second Edition: March 2016.
8. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. New England Journal of Medicine. Mass Medical Soc; 2014;371(8):723–32.
9. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: interim policy guidance. World Health Organization; 2014.
10. Lee M, Lee J, Carroll MW et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. New England Journal of Medicine. Mass Medical Soc; 2012;367(16):1508–18.
11. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal. Eur Respiratory Soc; 2012;40(6):1430–42.
12. Tang S, Yao L, Hao X et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2015;60(9):1361–7.

Lėtinės dilgėlinės diagnostikos ir gydymo principai

Laura Tamašauskienė, Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: dilgėlinė, angioedema, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Dilgėline, kuriai būdingas bėrimas pūklėmis ir/ar angioedemos klinikiniai požymiai, bent kartą gyvenime gali susirgti 10–20 proc. žmonių. Dilgėlinės išsivystymo priežastys yra labai įvairios, todėl dažnai lieka neišaiškintos. Pagrindinis patogenezės mechanizmas yra putliųjų ląstelių degranuliacija ir mediatorių išsiskyrimas. Dilgėlinė klasifikuojama pagal trukmę ir ją sukėlusią priežastį. Šiame straipsnyje apžvelgiamos šios ligos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos.

Dilgėlinė yra liga, kuriai būdingas bėrimas pūklėmis ir (ar) angioedema [1, 2]. Dažnai ši liga siejama su alergija, tačiau pūklės ir angioedema dažnai būna vienas iš autoimuninės ligos ar įgimto komplemento sistemos nepakankamumo simptomų [1]. Remiantis Pasaulio alergijos organizacijos (angl. *World Allergy Organisation* (WAO)) duomenimis, lėtinės dilgėlinės paplitimas svyruoja nuo 0,05–2 proc. Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) iki 20 proc. Tailande [3]. 2012 m. duomenimis, maždaug 10–20 proc. žmonių gyvenime bent kartą gali patirti ūmios dilgėlinės epizodą, o 0,1 proc. išsivysto lėtinė spontanišė dilgėlinė [4]. Ispanijoje atlikto tyrimo duomenimis, dilgėlinės simptomai per 12 mėn. pasireiškė 0,8 proc. žmonių, o lėtinė dilgėlinė – 0,6 proc. [5]. Šia liga dažniau sergo 35–60 m. amžiaus moterys.

Autoimuninės ligos stebimos tarp 40–45 proc. pacientų, sergančių lėtine spontanine dilgėline [4]. Angioedema būna 40–50 proc. lėtinės spontatinės dilgėlinės atveju. 10 proc. pacientų patiria tik angioedemos simptomus, o 40 proc. – tik bėrimus pūklėmis [4].

Dilgėlinės priežasčių nustatymas ir gydymas yra sudėtingas ir ilgalaikis procesas. Šio straipsnio tikslas yra apžvelgti šios ligos išsivystymo, diagnostikos ir gydymo ypatumus.

DILGĖLINĖS PRIEŽASTYS, IŠSIVYSTYMO MECHANIZMAI IR KLASIFIKACIJA

Dilgėlinę gali sąlygoti įvairios priežastys: vaistai ir įvairios cheminės medžiagos (ypač nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), salicilatai, maisto priedai), kai kurie maisto produktai (riešutai, žuvis, jūros gėrybės), kontaktinės medžiagos, kosmetikos priemonės, fiziniai veiksniai (spaudimas, šiluma, šaltis, vanduo), įkvepiamieji

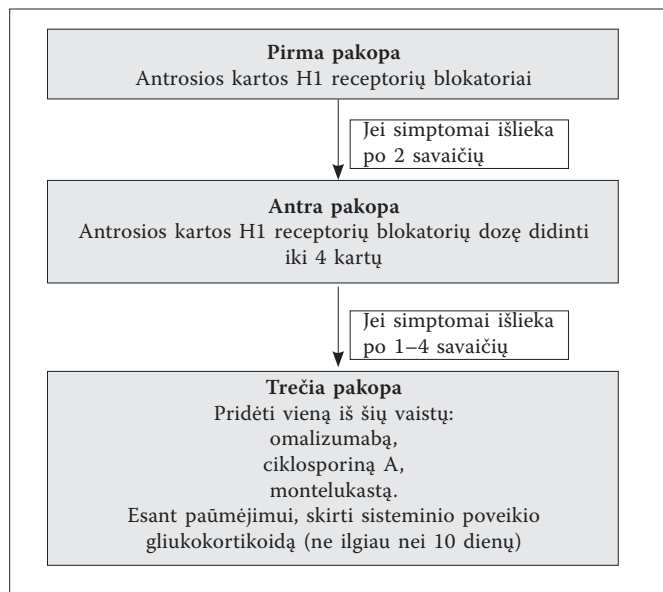
alergenai, infekcijos, grybeliai ir kiti parazitai, sisteminės ligos, endokrininė patologija ir kiti veiksniai, kurie nėra tiksliai žinomi [1, 4].

Dilgėlinės simptomai atsiranda dėl putliųjų ląstelių degranuliacijos veikiant vienam iš minėtų veiksnių. Degranuliuojant putliosios ląstelės išsiskiria daug mediatorių – histaminas, trombocitus aktyvuojantis faktorius, triptazė, leukotrienai, prostaglandinai ir kiti [1]. Šie mediatoriai aktyvuoja sensorinius nervus, skatina vazodilataciją, plazmos ekstravazaciją, uždegimo ląstelių kaupimąsi odoje [2]. Dėl šių priežasčių atsiranda angioedema ir bėrimas pūklėmis.

Putliųjų ląstelių degranuliaciją gali sukelti tiek imuniniai, tiek neimuniniai veiksniai. Autoimuninės dilgėlinės metu susiformuoja imunoglobulinų (Ig) G klasės autoantikūnai prieš IgE ar putliųjų ląstelių paviršiaus IgE receptorių [1, 4]. Sergant imunine dilgėline organizme gaminami IgE, kurie dalyvauja putliųjų ląstelių degranuliacijos procese [1, 4]. Esant neimūninei dilgėlinei įvairūs veiksniai (maisto priedai, vaistai, fiziniai veiksniai) patys geba aktyvuoti putliąsias ląsteles, neskatindami antikūnų gamybos [1].

Jei dilgėlinės simptomai spontaniškai kartojasi trumpiau nei 6 savaites, ji vadinama ūmine dilgėline, o jei simptomai trunka 6 savaites ar ilgiau – lėtine dilgėline [1]. Lėtinė dilgėlinė dar skiriama į lėtinę spontanišę (kai simptomai spontaniškai kartojasi ilgiau nei 6 sav.) ir indukuotą dilgėlinę (kai simptomus sukelia šaltis, spaudimas, saulė, šiluma, vibracija, kontaktas, dermografizmas, vanduo ar fizinis krūvis) [1, 2].

Jei pacientui kartojasi angioedemos epizodai ir nustatomas C1 esterazės inhibitoriaus trūkumas, ši liga priskiriama įgimtiems imunodeficitams, o ne lėtinei dilgėlinei, kadangi jos išsivystymo mechanizmas yra skirtingas [1, 2, 6, 7].



Pav. Dilgėlinės gydymo pakopos [1, 2]

DILGĖLINĖS DIAGNOSTIKA

Dilgėlinė diagnozuojama remiantis klinikiniais požymiais – bėrimu pūkslėmis, kuriam būdingas centre esantis įvairaus dydžio paburkimas su aplink juosiančia eritema, išnykimas per 1–24 val. ir niežėjimas, bei angioedema [1, 2]. Angioedemai būdingas gilesnių odos sluoksnių ir poodžio paburkimas, išnykstantis per 72 val., neretai paburksta ir gleivinės [1, 2].

Dažnai, ypač esant ūminei dilgėlinei, pacientai atvyksta alergologo-klinikinio imunologo konsultacijai jau neturėdami klinikinį požymį. Apžiūrint pacientą patologijos nenustatoma, todėl šiuo atveju ypač svarbi detali anamnezė, tikslus bėrimo apibūdinimas, jo trukmė, ryšys su aplinkos veiksniais. Taip pat svarbu išsiaiškinti gretutines paciento ligas, vartojamus vaistus. Diagnozavus dilgėlinę reikia stengtis išsiaiškinti šią ligą sukėlusią priežastį.

Dažniausiai ūminės dilgėlinės priežastis galima nusaikyti išsiaiškinus paciento anamnezę. Vaikams ūminę dilgėlinę dažniausiai sukelia viršutinės kvėpavimo takų ir kitos virusinės infekcijos [4]. Tiek vaikams, tiek suaugusiesiems šią ligą gali išprovokuoti maistas ar vaistai (ypač antibiotikai ir NVNU) [4]. Jei dilgėlinė pasikartoję pirmą kartą gyvenime, detalus ištyrimas rekomenduojamas tik ūminės pirmojo tipo alerginę reakciją [1, 2, 4].

Pacientus, sergančius lėtine spontanine dilgėline, reikia ištirti plačiau [1, 2, 4]. Be tikslios anamnezės surinkimo, rekomenduojama ištirti periferinio kraujo vaizdą, uždegimo rodiklius (eritrocitų nusėdimo greitį (ENG) ir C reaktyvų baltymą (CRB)), pasiūlyti nutraukti vaistų, turinčių didžiausią riziką dilgėlinei atsirasti, vartojimą (pvz., NVNU) [1, 2]. Kartojantis simptomams, atliekami detalesni tyrimai pagal įtariamą priežastį – ištyrimas dėl infekcijos (pvz., *Helicobacter pylori*), pirmojo tipo alergijos, autoantikūnų, skydliaukės patologijos ir t. t. [1, 2].

Įtarus indukuotą dilgėlinę, atliekami provokaciniai spaudimo, šalčio, šilumos, UV spindulių, dermatografizmo, vibraciniai, vandens, fizinio krūvio, odos dūrio mėginiai

[1, 2]. Tyrimai pasirenkami pagal įtariamą priežastį, remiantis paciento anamneze. Įtariant šalčio dilgėlinę papildomai galima tirti periferinio kraujo vaizdą, ENG, CRB, krioglobulinus, taip pat paneigti kitas priežastis, ypač infekcijas [1, 2].

Dilgėlinės klasifikacija ir diagnostika vaikams ir suaugusiesiems nesiskiria.

DILGĖLINĖS GYDYMO REKOMENDACIJOS

Dilgėlinės gydymas pradedamas ją sukėlusios priežasties šalinimu [1, 2]. Deja, dažnai tai sunku įgyvendinti, nes dilgėlinės priežastys lieka neaiškios. Jei įtariama, kad ligą sąlygojo vaistų vartojimas, rekomenduojama nutraukti tuos vaistus ir keisti juos kitos grupės medikamentais [1, 2]. Esant fizinėms veiksniais sukeltai dilgėlinei svarbu pacientą išmokyti, kaip apsisaugoti, pvz., jei simptomus provokuoja šaltis, reikalinga tinkama apranga ir apsauga šaltu oru [1, 2]. Jei pacientui, kuris serga dilgėline, nustatoma infekcija, ją būtina gydyti, nes neretai infekcija gali sunkinti ligos eigą nebūtinai būdama vieninteliu veiksniumi, sąlygojančiu simptomus [1, 2]. Nustačius didelį autoantikūnų kiekį ir nesant veiksmingam medikamentiniam gydymui, rekomenduojama šalinti antikūnus taikant plazmaferezės procedūrą. Jei dilgėlinę sukelia IgE sąlygota alergija maistui, tą produktą būtina pašalinti iš mitybos [1, 2]. Dažnai pacientai sieja dilgėlinės simptomus su maistu, tačiau įsijautrinimas nėra nustatomas. Tai lemia maisto priedai ar kai kuriuose produktuose esančios medžiagos, kurios sukelia pseudoalergines reakcijas [1, 2].

Kitas dilgėlinės gydymo etapas yra medikamentinis gydymas. Kadangi ligos patogenezės mechanizmas yra pagrįstas putliųjų ląstelių degranuliacija ir biologiškai aktyvių medžiagų išsiskyrimu, gydymo tikslas yra slopinti šių mediatorių aktyvumą. Žinoma, kad degranuliuojant putliąsias ląsteles daugiausia išsiskiria histamino, todėl pirmiausia ir skiriamas gydymas H1 receptorių blokatoriais [1, 2]. Rekomenduojama skirti antros kartos antihistamininius vaistus, kurie pasižymi ilgu poveikiu ir turi nedaug nepageidaujamų reakcijų, o svarbiausia mažai slopina arba visai neslopina, nes neturi poveikio centrinei nervų sistemai. Audinių infiltraciją uždegimo ląstelėmis mažina ir gliukokortikoidai, tačiau jie turi būti skiriami tik esant sunkiai, atspariai įprastiniam gydymui dilgėlinei ar sunkių paūmėjimų metu trumpais kursais [1, 2].

Medikamentinis gydymas yra skiriamas į tris pakopas (pav.). Jei paskyrus antihistamininius vaistus po 2 sav. simptomai išlieka, rekomenduojama šių vaistų dozę laipsniškai didinti iki 4 kartų [1, 2]. Jei po 1–4 savaičių gydymo I ir II pakopa ligos simptomai išlieka, reikia skirti III pakopos gydymą [1, 2]. Jai priklauso leukotrienų receptorių blokatorius montelukastas, ciklosporinas, kuris vidutiniškai slopina mediatorių išsiskyrimą iš putliųjų ląstelių ir bazofilų, tačiau dažnai sukelia nepageidaujamą poveikį, ir anti-IgE preparatas omalizumabas, kuris veiksmingas gydant antihistamininiams vaistams atsparią lėtine spontanine dilgėline [1, 2].

Neretai pacientams, gydomiems maksimaliomis antihistamininių vaistų dozėmis, kartojasi dilgėlinės simptomai.

Venesueloje atlikta restrospektyvi analizė apie šių pacientų klinikinius ir demografinius duomenis parodė, kad įprastiniam gydymui atspari lėtinė spontanišė dilgėlinė yra dažnesnė 20–59 m. moterims, patiriančioms vidutinio sunkumo dilgėlinės simptomus, kurioms bėrimas trunka mažiau nei 3 valandas, ir pūkslės dydis svyruoja 1–3 cm ribose [8]. Dažnai pacientai, sergantys atsparia gydymui dilgėline, taip pat serga astma, rinitu, rinosinusitu, skydliaukės ligomis ir hipertenzija [8].

Nustatyta, kad lėtinė gydymui atsparia dilgėline sergantiems pacientams nustatomas didesnis D dimerų kiekis [9, 10]. Italijoje atliktame tyrime iš 68 pacientų, sergančių lėtinė dilgėline, 14-ai stebėta padidėjusi D dimerų koncentracija ir sunkesnė ligos eiga [9]. 12-ai iš šių pacientų nebuvo efekto vartojant antihistamininius vaistus. Kitame tyrime nustatyta, kad D dimerų kiekis buvo didesnis pacientų, sergančių vidutinio sunkumo lėtinė spontanišė dilgėline, atsparia gydymui antihistamininiais vaistais [10]. Padidėjęs D dimerų kiekis neturėjo ryšio su autoimuninėmis skydliaukės ligomis, bet stebėta teigiama koreliacija su uždegimo rodikliais (CRB ir ENG) [10].

Naujausi moksliniai tyrimai parodė, kad omalizumabas yra efektyvus gydant lėtinę spontanišę antihistamininiams vaistams atsparią dilgėlinę, ir tuo remiantis šis vaistas yra įtrauktas į III pakopos gydymo schemą [2]. Mažos apimties tyrimai bei atskiri klinikiniai atvejai taip pat atskleidė teigiamą šio vaisto efektą gydant ir cholinerginę, šalčio, saulės, šilumos, spaudimo sukeltą dilgėlinę [2]. Klinikinių tyrimų duomenimis, lėtinės spontanišės dilgėlinės gydymui efektyvios yra 150 ir 300 mg omalizumabo dozės per mėnesį, dažniausiai nepriklausomai nuo bendrojo IgE kiekio serume [2]. 2016 m. mokslinėje literatūroje publikuoti apibendrintų trijų trečios fazės klinikinių tyrimų, kuriuose buvo tirtas omalizumabo efektyvumas miego kokybei sergant lėtinė idiopatinė ir spontanišė dilgėline, rezultatai [11]. Paaiškėjo, kad pacientų, gydytų omalizumabu, miego kokybė reikšmingai pagerėjo, palyginti su placebo grupe, o nutraukus gydymą miego kokybė pablogėjo [11]. Miego kokybės pagerėjimas buvo susijęs su niežulio ir bėrimo pūkslėmis pokyčiais [11]. 2013 m. dilgėlinės diagnostikos ir gydymo gairės rekomenduoja papildomai skirti omalizumabą kartu su H1 receptorių blokatoriais kaip trečios eilės gydymą esant atspariai gydymui dilgėlinei (stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo) [11].

APIBENDRINIMAS

Dilgėlinė yra liga, apibūdinama bėrimu pūkslėmis ir/ar angioedema. Šios ligos priežastčių yra labai daug – autoimuninės ligos, alergija, vaistai, maisto priedai, infekcija, fizinių veiksnių poveikis bei kiti veiksniai, kurie dar nėra žinomi. Sergant šia liga svarbiausias vaidmuo tenka putliosios ląstelės – veikiant imuniniams ir neimuniniams veiksniams šios ląstelės degranuliuoja, iš jų išsiskiria įvairūs mediatoriai, iš kurių reikšmingiausia vaidmenį atlieka histaminas, kurie ir lemia simptomų atsiradimą.

Dilgėlinė pagal trukmę skiriama į lėtinę ir ūminę. Ši liga diagnozuojama pagal tipiškus bėrimus odoje ir/ar angioedemos simptomus bei detalią anamnezę. Jei dilgėline yra ūminė, pasikartojo pirmą kartą, specialūs diagnostiniai

tyrimai nėra rekomenduojami (išskyrus tuos atvejus, kai įtariama pirmojo tipo alergija). Lėtinės dilgėlinės atveju tyrimai parenkami individualiai pagal įtariamą priežastį. Pradedant dilgėlinės gydymą, svarbu šalinti simptomus provokuojančius veiksnius. Medikamentinis dilgėlinės gydymas yra skiriamas į tris pakopas. Pagrindiniai vaistai yra antros kartos antihistamininiai preparatai, kurių dozė nesant teigiamo efekto po 2 savaičių gali būti laipsniškai didinama iki keturių kartų per parą pagal schemą. Jei gydymas yra neefektyvus, rekomenduojama pridėti vieną iš rezervinių vaistų – omalizumabą, ciklosporiną ar montelukastą. Sisteminiai gliukokortikoidai gali būti skiriami paūmėjimo metu trumpais kursais.

Dilgėlinės klasifikacija, diagnostika ir gydymas vaikams ir suaugusiesiems nesiskiria.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC URTICARIA

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LUHS

Key words: urticaria, angioedema, diagnosis, treatment.

Summary. Urticaria is defined by developments of wheals and/ or signs of angioedema. Symptoms of this disease can occur for 10–20 % of population at least once in their life. Causes of urticaria are very different. That is why they remain unclear frequently. The main pathogenic mechanism is degranulation of mast cells and release of mediators. Urticaria is classified according to its duration and cause. This article reviews recommendations of diagnosis and treatment of this disease.

LITERATŪRA

- Šitkauskienė B, Blažienė A, Bylaitė–Bučinskienė M, Chomičienė A, Staikūnienė J, Valiukevičienė S. Dilgėlinės rekomendacijos: klasifikacija, diagnostika ir gydymas. UAB „VDS Dizainas“: Kaunas, 2015.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Church MK, Ensina LF, Giménez-Arnau A, Godse K, Gonçalo M, Grattan C, Hebert J, Hide M, Kaplan A, Kapp A, Abdul Latiff AH, Mathelier–Fusade P, Metz M, Nast A, Saini SS, Sánchez–Borges M, Schmid–Grendelmeier P, Simons FE, Staubach P, Sussman G, Toubi E, Vena GA, Wedi B, Zhu XJ, Maurer M; European Academy of Allergy and Clinical Immunology; Global Allergy and Asthma European Network; European Dermatology Forum; World Allergy Organization. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014;69(7):868–87.
- WAO. Urticaria and Angioedema: Global Overview. Available from URL: http://www.worldallergy.org/professional/allergic_diseases_center/urticaria/urticariaglobal.php?mode=print.
- Sánchez–Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, Baiardini I, Bernstein JA, Canonica GW, Gower R, Kahn DA, Kaplan AP, Katelaris C, Maurer M, Park HS, Potter P, Saini S, Tassinari P, Tedeschi A, Ye YM, Zuberbier T; WAO Scientific and Clinical Issues Council. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J*. 2012;5(11):125–47.
- Gaig P, Olona M, Muñoz Lejarazu D, Caballero MT, Dominguez FS, et al. Epidemiology of urticaria in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;5:214–220.
- Craig T, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J*. 2012;5(12):182–99.
- Cicardi M, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–16.
- Sánchez Borges M, Tassinari S, Flores A. Epidemiologic features in patients with antihistamine-resistant chronic urticaria. *Rev Alerg Mex*. 2015;62(4):279–86.
- Asero R1, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152(4):384–9.
- Asero R. D-dimer: a biomarker for antihistamine-resistant chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):983–6.
- Giménez–Arnau AM, Spector S, Antonova E, Trzaskoma B, Rosén K, Omachi TA, Stull D, Balp MM, Murphy T. Improvement of sleep in patients with chronic idiopathic/spontaneous urticaria treated with omalizumab: results of three randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Transl Allergy*. 2016;6:32.

Specifinės būklės sergant astma

Kristina Biekšienė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

ASTMA IR NĖŠTUMAS

Nėštumo laikotarpiu astmos eiga trečdaliui nėščiųjų pablogėja, trečdaliui – pagerėja ir likusiam trečdaliui – išlieka nepakitusi. Astma dažnai pablogėja 5–7 nėštumo mėnesiais, nors paskutines keturias nėštumo savaites dažniausiai astmos simptomai palengvėja. Kiekviena nėščioji ar nėštumą planuojanti moteris turėtų būti paklausta, ar neserga astma, siekiant suplanuoti tinkamą priežiūrą ir gydymą užtikrinantį gerą astmos kontrolę visą nėštumo ir gimdymo laikotarpį. Jei nėščiajai reikia objektyviai patvirtinti astmos diagnozę, negalima atlikti bronchų provokacinio mėginio ar mažinti pakopa kontroliuojamus vaistus iki gimdymo.

Nėštumo metu astma paūmėja ar yra blogai kontroliuojama dėl mechaninių, hormoninių pokyčių ar nutraukus vaistus nuo astmos nėščiosios ir/ar sveikatos priežiūros specialisto sprendimu. Nėštumo metu taip pat padidėja imlumas virusinei infekcijai. Paūmėjimai ir bloga astmos simptomų kontrolė kelia grėsmę tiek vaisiui – dėl vaisiaus hipoksijos pablogėja vaisiaus augimas, padidėja perinatalinio mirtingumo, priešlaikinio gimdymo ir mažo svorio kūdikio gimimo rizika, tiek nėščiajai – padidėja preeklampsijos rizika. Jei astma nėštumo metu gerai kontroliuojama – komplikacijų rizika motinai ir vaisiui yra labai maža ar tokia pati kaip sveikosioms.

Nėščiąją, sergančią astma, būtina atidžiai stebėti ir gydyti. Pacientė turi žinoti, jog nekontroliuojama astma kelia ženkliai didesnę grėsmę jai ir vaisiui nei šiuolaikiniai vaistai astmai gydyti, kai jie teisingai vartojami, net jei jų saugumas nėštumo metu nėra neabejotinai įrodytas. Vartojant įkvepiamus gliukokortikoidus, β_2 agonistus, montelukastą ar teofilinus, vaisiaus apsigimimų rizika nepadidėja. Vaisiui yra pavojingesnis deguonies stygius nei nepageidaujamas vaistų nuo astmos poveikis.

Gydant nėščiąją, sergančią astma, siekiama tų pačių tikslų, kaip ir iki nėštumo – pasiekti ir išlaikyti ligos kontrolę ir apsaugoti nuo paūmėjimų. Gydoma remiantis įprastomis rekomendacijomis. Įrodyta, jog nuolatinis gydymas įkvepiamaisiais gliukokortikoidais ir nėštumo metu yra veiksmingiausia astmos paūmėjimų prevencijos priemonė. Vengiant vaisiaus hipoksijos, astmos simptomų epizodas ar paūmėjimas nėštumo metu turi būti gydomas nedelsiant. Astmos paūmėjimai pradedami gydyti, skiriant greitai veikiančius

įkvepiamuosius β_2 agonistus, deguonį ir, jei reikia, kuo anksčiau paskirti sisteminius gliukokortikoidus.

Gimdymo metu astma dažniausiai esti stabili, bet ir šiuo metu negalima nutraukti įkvepiamųjų vaistų, netgi priešingai – gali tekti padidinti jų dozes, ypač gliukokortikoidų arba pakeisti injekciniais. Nėščiosios, kurioms nėštumo laikotarpiu reikėjo nuolat sisteminių gliukokortikoidų, gimdymo metu turi būti gydomos hidroksikortizonu dėl galimo antinksčių funkcijos slopinimo. Būtina užtikrinti pakankamą nėščiosios hidrataciją ir adekvatų gimdymo skausmo slopinimą siekiant sumažinti bronchospazmo pavojų. Skausmui malšinti narkotiniai analgetikai nerekomenduotini dėl jų gebėjimo atpalaiduoti histaminą iš putliųjų ląstelių. Esant jų poreikiui, pasirinkimo vaistu turėtų būti fentanilis.

KOSULIO ASTMA

Kosulio astma – tai astma, kurios vienintelis simptomas yra kosulys. Šis astmos variantas dažnesnis vaikams. Suaugusiųjų kosulio astmai būdinga vėlyva pradžia, dažniausiai ji būna nealerginė, kosulys dažnesnis naktį. Plaučių funkcijos tyrimas atliekant spiogramą paprastai būna normalus. Kosulio astma diagnozuojama atlikus bronchų provokacinį mėginį, o galutinai diagnozė patvirtinama tik kada kosulys sunormalėja gydant vaistais nuo astmos. Kosulio astmą svarbu diferencijuoti nuo kitų lėtinio kosulio priežasčių (eozinofilinio bronchito, gastroezofaginio reflukso, viršutinių kvėpavimo takų sindromo ir kt.).

Kosulio astmai taikomos tos pačios gydymo rekomendacijos kaip ir „klasikinei“ astmai. Kai kuriais atvejais gali būti efektyvus gydymas leukotrienų receptorių antagonistais.

NUTUKĘ ASMENYS IR ASTMA

Astma dažniau serga nutukę nei normalios kūno masės asmenys. Kvėpavimo simptomai, sąlygoti nutukimo, gali imituoti astmą. Nutukusiems asmenims, kurie skundžiasi dusuliu fizinio krūvio metu, astmos diagnozė turi būti patvirtinta objektyviais kvėpavimo takų obstrukcijos kintamumą patvirtinančiais tyrimais.

Astma nutukusiems asmenims yra sunkiau kontroliuojama dėl skirtingo uždegimo tipo, gretutinių ligų (obstrukcinės miego apnėjos, gastroezofaginio reflukso),

fizinio pajėgumo ir plaučių funkcijos sumažėjimo (dėl pilvo riebalų).

Inhaliuojamieji gliukokortikoidai nutukusiems, kaip ir kitiems astma sergantiems asmenims, yra pagrindiniai vaistai astmos kontrolei pasiekti. Tačiau atsakas šiems asmenims gali būti sumažėjęs. Nutukusiems pacientams, sergantiems astma, labai svarbu mažinti kūno svorį ne tik fizinio aktyvumo didinimu, bet ir kitomis priemonėmis. Sumažėjus kūno masei pagerėja astmos kontrolė, plaučių funkcija, bendra savijauta, gyvenimo kokybė, vaistų poreikis.

ASTMA IR FIZINIS AKTYVUMAS

Daugeliui asmenų, sergančių astma, fizinis krūvis yra bronchų obstrukciją provokuojantis veiksnys. Fizinio aktyvumo sukeliama bronchų obstrukcija dažniausiai pasireiškia per 5–10 min. po fizinio aktyvumo, retai – jo metu. Ligoniai pajunta tipiškus astmai simptomus, kartais – stiprų kosulį, kuris praeina savaime per 30–45 min. Bėgimas, taip pat šaltas ir sausas oras labiau provokuoja pokrūvinę bronchų obstrukciją nei plaukimas ar drėgnas karštas oras. Tačiau dusulys, švokštimas fizinio krūvio metu gali būti sąlygoti ir nutukimo, netreniruotumo ar gretutinių patologijų.

Kai kuriems asmenims fizinis krūvis gali būti vienintelis astmą provokuojantis veiksnys. Kai yra abejonių dėl diagnozės, rekomenduojamas fizinio krūvio mėginys.

Dažniausiai pokrūvinė bronchų obstrukcija rodo nepakankamą astmos kontrolę, o adekvatus gydymas nuo uždegimo sumažina su fiziniu krūviu susijusius respiracinius simptomus.

Astma sergantiems pacientams, kuriems fizinis krūvis sukelia bronchų obstrukciją, nepaisant geros astmos kontrolės, prieš krūvį rekomenduojama pavartoti greitai veikiančių β_2 agonistų ar leukotrienų. Apšilimas prieš planuojamą fizinį krūvį, taip pat paciento treniruotumo didinimas mažina pokrūvinės bronchų obstrukcijos sunkumą bei dažnį.

Pokrūvinės bronchų obstrukcijos lengva išvengti arba ją šalinti, todėl nėra jokio pagrindo riboti sergančiajam astma fizinį aktyvumą. Atvirkščiai, pacientas turėtų neįvengti fizinio aktyvumo, o fiziniai pratimai turi būti viena iš astmos kompleksinio gydymo dalių.

ASPIRINO IŠPROVOKUOTA KVĖPAVIMO TAKŲ LIGA

Aspirino išprovokuotai kvėpavimo takų ligai, anksčiau vadintai aspirinine astma, būdinga triada: bronchų obstrukcijos sindromas, padidėjęs jautrumas nesteroidiniams vaistams nuo uždegimo, rinosinusitas ar nosies polipozė. Ligos priepuolius sukelia aspirinas ar kiti nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo. Aspirino išprovokuota kvėpavimo takų liga paprastai prasideda nosies užgulimu, anosmija, progresuoja į lėtinį rinosinusitą su nosies polipais, kurie linkę greitai ataugti po operacijos. Astma ir hiperjautrumas aspirinui vystosi vėliau.

Aspirino išprovokuota kvėpavimo takų liga dažniausiai pasireiškia trečiajį ar ketvirtąjį gyvenimo dešimtmetį. Išgėrus aspirino ar kito vaisto nuo uždegimo, nuo kelių minučių iki dviejų valandų laikotarpiu pasireiškia bronchų spazmas, rinorėja, veido ir kaklo odos paraudimas, nosies obstrukcija, akių sudirginimo požymiai. Kartais išrinka šokas, netenkama sąmonės, sustoja kvėpavimas. Padidėjęs jautrumas šiems vaistams gali išlikti visą gyvenimą. Aspirino išprovokuotai kvėpavimo takų ligai paprastai būdinga bloga plaučių funkcija ir sunki astma.

Aspirino mėginys (nosies, bronchų ar peroralinis) yra auksinis standartas diagnozuojant aspirino išprovokuotą kvėpavimo takų ligą. Peroralinį aspirino mėginį galima atlikti tik specializuotuose centruose, turinčiuose intensyvios terapijos skyrius dėl didelės sunkios reakcijos rizikos.

Dažniausiai priepuolį sukelia: aspirinas, indometacinas, pirazolonai, ibuprofenas, fenoprofenas, ketoprofenas, naproksenas, diklofenakas ir piroksikamas. Terapinės nimesulido ir meloksikamo dozės dažniausiai priepuolio nesukelia.

Pacientams, sergantiems aspirino išprovokuota kvėpavimo takų liga, būtina vengti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo vartojimo, nors tai ir neapsaugo nuo tolesnio ligos progresavimo.

Tais atvejais, kai pacientui būtina skirti nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, rekomenduojama skirti ciklooksigenazės 2 (COX-2) inhibitorių, nuskausminimui ir karščiavimui malšinti – tinka ir paracetamolis. Išgėrusį vaistą ligonį gydytojas turi stebėti ne mažiau kaip dvi valandas. Pacientui tikslinga atilikti desensibilizaciją, jei aspirino ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo būtina skirti ilgą laiką.

ASTMA IR CHIRURGINĖS INTERVENCIJOS

Operacijos metu arba po jos astma sergantiems ligoniams padidėja plautinių komplikacijų (ūminio bronchospazmo, hipoksemijos, hiperkapnijos, neefektyvaus kosulio, atelektazės, respiracinės infekcijos, alerginės reakcijos į lateksą ar vaistus) pavojus. Nors nėra duomenų, kad sergančiųjų astma populiacijoje būtų padidėjusi operacinių ir pooperacinių komplikacijų rizika, sumažėjęs FEV₁, padidėjusi hipersekrecija, bronchų hiperreaktyvumas yra veiksniai, predisponuojantys plautines operacines ir pooperacines komplikacijas atsirasti. Šios komplikacijos priklauso nuo astmos sunkumo, chirurginės intervencijos vietos (krūtinės ląstos ir viršutinio pilvo aukšto operacijos kelia didžiausią riziką) ir anestezijos tipo (endotrachėjinis-intubacinis tipas labiausiai pavojingas).

Prieš planines operacijas turi būti pasiekta gera astmos kontrolė, ypač pacientams, kurių astma sunkesnė, dažni paūmėjimai, stabili bronchų obstrukcija. Jei, nepaisant optimalaus astmos gydymo, FEV₁ nesiekia 80 proc. individualios geriausios vertės ar normos, indikuotinas trumpas geriamųjų gliukokortikoidų kursas. Jei pastaruosius šešerius mėnesius prieš operaciją pacientas nuolat vartojo sisteminius gliukokortikoidus, operaciniu laikotarpiu kas

1 lentelė. Sergančiųjų sunkia astma ištyrimas ir gydymas

Astmos diagnozės patvirtinimas: viršutinių kvėpavimo takų disfunkcija, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos gali būti alternatyvios diagnozės ar gretutinės ligos, bloginančios astmos simptomus

Gretutinės ligos, kaip antai: lėtinis sinusitas, gastroezofaginis refluksas, nutukimas, obstrukcinė miego apnėja, psichikos ligos, psichologiniai sutrikimai, gali bloginti astmos kontrolę ar įtakoti simptomus

Patikrinti inhaliatorių naudojimo techniką bei vaistų vartojimą: neteisingas inhaliatorių ir vaistų vartojimas yra viena dažniausių blogos astmos kontrolės priežasčių

Alergenai ir toksinės medžiagos aplinkoje: šie dirgikliai turi būti šalinami iš namų ar darbo aplinkos

Sunkios astmos gydymas**Inhaliuojamieji gliukokortikoidai išlieka pagrindiniais vaistais sunkiai astmai gydyti. Kiti gydymo variantai gali būti:**

Optimizuoti IGK/IVBA dozę: kai kuriems pacientams teigiamą atsaką galima gauti vartojant didesnes nei įprastai IGK dozes. Tačiau toks gydymas didina sisteminių šalutinių reiškinių riziką. Pasiekus optimalią vaistų dozę jos turi būti mažinamos lėtai, kas 3–6 mėn.

Papildomas gydymas kontroliuojamaisiais vaistais neatsižvelgiant į fenotipą: pridėti tiotropį, jei iki tol nebuvo skirtas. Kai kuriais sunkios astmos atvejais efektyvus palaikomasis gydymas mažomis geriamųjų GGK dozėmis. Pacientai turi būti stebimi dėl sisteminių GK sukeltos osteoporozės ir laiku pradėti gydyti. Sunkios astmos gydymui papildomai paskyrus teofilinus ar leukotrienus ženklesnio efekto negauta. Pacientams, kuriems išliko nekontroliuojami simptomai ir nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija, nepaisant gydymo vidutinėmis-didelėmis IGK dozėmis ir IVBA, papildomai skyrus ilgo veikimo anticholinerginį vaistą tiotropį, pagerėjo kvėpavimo funkcija ir sumažėjo pagalbinių vaistų poreikis

Gydymas, atsižvelgiant į skreplių tyrimo rezultatus: specializuotuose centruose skyrus gydymą pagal skreplių eozinofilų kiekį, sumažėjo gliukokortikoidų dozės ir paūmėjimų dažnis

Papildomas gydymas kontroliuojamaisiais vaistais atsižvelgiant į fenotipą: pacientams, sergantiems sunkia alergine astma ir esant padidėjusiam IgE kiekiui, gali būti efektyvus gydymas anti-IgE, o gydymas leukotrienais – esant jautrumui aspirinui

Nefarmakologinis gydymas: bronchų termoplastika – efektyvi labai selektyviai sunkios astmos pacientų grupei; psichologo konsultacijos; placebo efektas

8 val. reikia papildomai skirti į veną po 100 mg hidrokortizono arba ekvivalentišką prednizolono dozę. Po operacijos per 24 val. šis papildomas gydymas, laipsniškai mažinant dozę, nutraukiamas. Ilgesnis gliukokortikoidų vartojimas gali sulėtinti pooperacinės žaizdos gijimą. Po operacijos pacientas turi toliau tęsti astmos gydymą. Jei reikalinga skubi operacija, o astmos kontrolė nepasiekta, reikia apsvarstyti naudos ir rizikos santykį skubiai operacijai.

VYRESNIO AMŽIAUS PACIENTAI IR ASTMA

Astma vyresniame amžiuje dažnai klaidingai nediagnozuojama. Kvėpavimo funkcija mažėja su amžiumi ir ilgai sergant astma. Dusulys, švokštimas, kosulys, pablogėjantys fizinio krūvio ar nakties metu, būdingi ir širdies ir kraujagyslių ligoms, kurios yra dažnos šioje amžiaus grupėje. Vyresnio amžiaus pacientai gali neišsakyti astmai būdingų simptomų dėl sumažėjusio kvėpavimo takų obstrukcijos jutimo, dusulį priskirti normaliam senėjimo procesui ar gretutinėms ligoms (širdies kraujagyslių ligos ar nutukimas). Jei vyresnio amžiaus pacientas yra rūkorus ar ilgai buvo veikiamas žalingų aplinkos veiksnių, reikėtų nepamiršti apie lėtinės obstrukcinės plaučių ligos ar astmos – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos persidengimo sindromo diagnozės galimybes. Artritas vyresnio amžiaus žmonėms gali sumažinti fizinį pajėgumą bei sunkinti inhaliatorių naudojimą. Vyresnio amžiaus pacientai yra dažniau hospitalizuojami dėl astmos.

Skiriant astmos gydymą vyresnio amžiaus žmonėms siekiama tų pačių tikslų, t. y. astmos kontrolės ir paūmėjimų prevencijos, tačiau atsižvelgiama ir į gretutines ligas, vartojamus medikamentus bei paciento gebėjimą pačiam apsitarnauti. Duomenų apie medikamentų astmai gydyti

efektyvumą vyresnio amžiaus žmonėms nėra daug, nes šie pacientai paprastai į klinikinius tyrimus neįtraukiami. Šalutinis $\beta 2$ agonistų, gliukokortikoidų poveikis dažnesnis vyresnio amžiaus žmonėms. Šiems asmenims taip pat sumažėja teofilinų klirensas. Parenkant inhaliatorių vyresnio amžiaus astma sergantiems pacientams reikia atsižvelgti į jo fizinį pajėgumą, regėjimą, įkvėpimo srovę. Įkvėpimo technika turi būti tikrinama kiekvieno vizito metu. Vyresnio amžiaus pacientai paprastai vartoja daug vaistų gretutinėms ligoms gydyti, todėl reikėtų stengtis skirti kuo mažiau atskirų inhaliatorių.

SUNKI ASTMA

Nors daugeliu atvejų galima pasiekti gerą astmos kontrolę (1 lentelė), kai kuriems pacientams tai nepavyksta net skiriant intensyviausią gydymą. Terminas „sunkiai gydoma astma“ (angl. *difficult-to-treat asthma*) vartojamas apibūdinti pacientams, kuriems gerą astmos kontrolę trukdo pasiekti tokie veiksniai, kaip gretutinės ligos, netinkamas vaistų vartojimas, alergenai. „Gydymui atsparia astma“ (angl. *treatment resistant asthma*) nurodo pacientus, kuriems nustatyta astma, tačiau jos simptomų ir paūmėjimų kontrolė nepasiekama, nepaisant gydymo didelėmis inhaliuojamųjų gliukokortikoidų dozėmis bei pridėjus antrą kontroliuojamąjį vaistą, kaip antai ilgo veikimo $\beta 2$ agonistą ar/ir sisteminius gliukokortikoidus, bei adekvačiai gydant gretutines ligas bei tuos, kuriems simptomai pablogėja pakopa sumažinus astmos gydymą. „Sunki astma“ (angl. *severe asthma*) apima pacientus, kurie serga gydymui atsparia astma bei gydant gretutines ligas negaunamas pakankamas atsakas.

2 lentelė. Astmos diagnozės patvirtinimas, kai pacientas jau vartoja kontroliuojamuosius vaistus

| Dabartinė būklė | Pakopos astmos diagnozei patvirtinti |
|---|--|
| Kintantys simptomai ir kintanti kvėpavimo takų obstrukcija | Patvirtinama astmos diagnozė. Nustatomas astmos kontrolės lygis. Peržiūrėti ir paskirti kontroliuojamieji vaistai |
| Kintantys simptomai, bet nėra kintančios kvėpavimo takų obstrukcijos | Pakartoti bronchų dilatacinį mėginį nutraukus bronchus plečiančius vaistus (trumpo veikimo β_2 agonistus 4 val., ilgo veikimo β_2 agonistus >12 val.) ar simptomų metu. Jei norma – apsvarstyti kitas diagnozes. <i>Jei FEV₁ >70 proc. būtinojo dydžio</i> – atlikti bronchų provokacinį mėginį. Jei jis neigiamas – mažinti pakopa kontroliuojamąjį gydymą ir pakartotinai iširti po 2–4 sav. <i>Jei FEV₁ <70 proc. būtinojo dydžio</i> – padidinti kontroliuojamuosius vaistus pakopa aukščiau ir skirti juos 3 mėnesius. Po to pakartotinai įvertinti simptomus ir plaučių funkciją. Jei atsako negauta – paskirti anksčiau skirtą gydymą ir pacientą nukreipti ištyrimui bei diagnozei nustatyti |
| Mažai simptomų, normali plaučių funkcija, nėra kintamos kvėpavimo takų obstrukcijos | Pakartoti bronchų dilatacinį mėginį nutraukus bronchus plečiančius vaistus (trumpo veikimo β_2 agonistus 4 val., ilgo veikimo β_2 agonistus >12 val.) ar simptomų metu. Jei norma – apsvarstyti kitas diagnozes. Pakopa mažinti kontroliuojamąjį gydymą: <ul style="list-style-type: none"> • Jei daugėja simptomų ir blogėja plaučių funkcija – astmos diagnozė patvirtinama. Tada padidinama kontroliuojamųjų vaistų dozė iki minimalios efektyvios prieš tai vartotos. • Jei simptomai ir kvėpavimo funkcija nesikeičia skiriant žemiausios pakopos kontroliuojamuosius vaistus – galima nutraukti šiuos vaistus ir stebėti pacientą mažiausiai 12 mėnesių |
| Nuolatinis dusulys ir stabili kvėpavimo takų obstrukcija | Padidinti kontroliuojamuosius vaistus pakopa aukščiau ir skirti juos 3 mėnesius, po to pakartotinai iširti simptomus ir plaučių funkciją. Jei atsako negauta – paskirti anksčiau skirtą gydymą ir pacientą nukreipti ištyrimui bei diagnozei nustatyti. Apgalvoti astmos – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos persidengimo sindromą |

3 lentelė. Kaip mažinti kontroliuojamuosius vaistus norint patvirtinti astmos diagnozę**1. Įvertinti**

- Dokumentuoti paciento dabartinę būklę: astmos kontrolę ir plaučių funkciją. Jei pacientui yra didelė astmos paūmėjimo rizika, nemažinti kontroliuojamųjų vaistų nesant galimybės pacientą dažnai stebėti.
- Pasirinkti tinkamą laiką (nėra kvėpavimo takų infekcijos, nėštumo, pacientas neišvyksta atostogauti).
- Pacientui pateikti rašytinį astmos priežiūros ir gydymo planą, kad žinotų, kaip atpažinti simptomus ir elgtis jiems pablogėjus. Įsitikinti, kad pacientas turi pakankamai vaistų, jei astma pablogėtų ir reiktų grįžti prie ankstesnių gydymo dozių

2. Koreguoti gydymą

- Paaiškinti pacientui, kaip mažinti inhaliuojamuosius gliukokortikoidus 25–50 proc. ar nutraukti kitus kontroliuojamuosius vaistus (pvz., ilgo veikimo β_2 agonistus, leukotrienų receptorių antagonistus), jei buvo vartojami.
- Paskirti kitą vizitą po 2–4 sav.

3. Įvertinti atsaką

- Pakartotinai įvertinti paciento būklę: astmos kontrolę ir plaučių funkciją.
- Jei simptomai blogėja ir patvirtinama kintama kvėpavimo takų obstrukcija – astmos diagnozė patvirtinama. Padidinama kontroliuojamųjų vaistų dozė iki minimalios efektyvios prieš tai vartotos.
- Jei simptomai ir kvėpavimo funkcija nesikeičia skiriant žemiausios pakopos kontroliuojamuosius vaistus – galima nutraukti šiuos vaistus, įvertinti astmos kontrolę ir kvėpavimo funkciją po 2–3 sav., tačiau stebėti pacientą mažiausiai 12 mėnesių

Daugelis pacientų, sergančių sunkia ar sunkiai gydoma astma, dažnai ar nuolatos jaučia astmos simptomus, dažnai kartojasi astmos paūmėjimai, blogėja kvėpavimo funkcija ir gyvenimo kokybė. Atsižvelgiant į klinikinius ir uždegimo požymius, išskiriama keletas sunkios astmos tipų: ankstyva sunki alerginė astma; vėlyva, nealerginė, nuo gliukokortikoidų priklausoma, su stabilia kvėpavimo takų obstrukcija sunki astma; vėlyva vyresnių nutukusių moterų sunki astma.

Gydymui gliukokortikoidais iš tikrųjų yra atspari labai maža lignonų dalis, todėl prieš nustatant, kad nekontroliuojama astma yra sunki, pirmiausia reikia išsiaiškinti galimas visas kitas priežastis, dėl kurių astmos gydymas yra neefektyvus (1 lentelė).

Sunkios astmos gydymo galimybės pateiktos 1 lentelėje. Dėl vaistų perdozavimo pavojus šiems pacientams verta siekti dalinės astmos kontrolės, susitaikant su priimtinu kasdienės veiklos apribojimu ir saikingais simptomais.

Nors blogesnė kontrolė yra susijusi su didesne paūmėjimų rizika, ne visiems šios grupės pacientams su sutrikusia plaučių funkcija, sumažėjusiu aktyvumu ir dienos simptomais būna dažni astmos paūmėjimai.

ASTMOS DIAGNOZĖS PATVIRTINIMAS, KAI PACIENTAS JAU VARTOJA KONTROLIUOJAMUOSIUS VAISTUS

Pacientams, sergantiems astma ir vartojantiems vaistus, ne visada būna dokumentuotas astmos diagnozės nustatymas. Tam tikrais atvejais, kylant abejonių dėl diagnozės tikslumo, astmos diagnozę reikia patvirtinti ar paneigti objektyviais tyrimais.

Kokiu būdu patvirtinsime astmą pacientui, kuris jau vartoja kontroliuojamuosius vaistus astmai gydyti, priklauso nuo paciento simptomų ir plaučių funkcijos (2 lentelė).

Parengta pagal Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo sutarimą 2015

Žmonių genealogijos ypatumai

Danielius Serapinas^{1,2}, Diana Bekasėnė²

¹LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika

²Mykolo Romerio universitetas

Reikšminiai žodžiai: genealogija, protėviai, giminystė, istorija.

Santrauka. Analizuojant žmogaus genomą, DNR struktūras, svarbu pažvelgti ir į žmonijos praeitį, į žmogaus atsiradimo istoriją. Nuo senų laikų žmonės intriguoja jų pačių kilmę. Todėl greta istorijos mokslo gyvuoja ir genealogija – žmogaus ar jo giminės šaknų ieškojimas. Genealogija plačiau prasme – tai istorijos mokslo šaka. Ieškoti savo giminės šaknų žmonės skatina pačios įvairiausios priežastys – tikimybė, jog bus rasta sąsajų su kilmingaisiais, giminystės su talentingais asmenimis ar tiesiog noras sužinoti prosenelių gyvavimo istoriją.

Genea iš graikų kalbos išvertus reiškia giminė, *logos* – mokslas. Profesionali genealoginius medžius pradėta sudarinėti tik XVIII a. pabaigoje ir IX a. pradžioje. Tai buvo susiję su turto paveldėjimu, todėl genealoginius medžius galėjo leisti sau sudarinėti tik aristokratai. Markas Tvenas yra pasakęs „*Kam mokėti pinigų, norint atsekti savo šeimos medį? Eikit į politiką, ir jūsų oponentai tai padarys už jus.*“

2007 m. Lietuvoje įkurta Lietuvos genealogijos ir heraldikos draugija (LGHD), kuri tyrinėja, sudarinėja genealoginius medžius, konsultuoja asmenis, išduoda kilmės liudijimus, kaupia genealoginių duomenų bazę, kuria virtualųjį archyvą. 2013 m. birželio 26 d. sudarytas Lietuvos genealogijos ir heraldikos draugijos dokumentų patikros (LGHD DP) komisijos darbo reglamentas, kuriame nurodoma, kad „Kiekvieno žmogaus, šeimos, giminės istorija sudaro bendrą pynę – mūsų tautos praeitį“ [1], todėl svarbu domėtis protėvių šaknimis, savo šalies bei tautos istorija. LGHD DP komisija nagrinėja šeimų genealogines schemas, genealoginius medžius, juos tvirtina, registruoja piliečių prašymus, nagrinėja ir vertina kilmės liudijimams gauti pateiktus dokumentus. LGHD archyvai yra didelė pagalba žmonėms, norintiems sužinoti ir surinkti informaciją apie savo giminės istoriją.

Lietuvos valstybės istorijos archyvas (toliau – LVIA) yra didžiausia Lietuvos istorijos archyvinų dokumentų saugykla nuo XIII a. [2]. Archyvo

dokumentai yra svarbūs ir naudojami tenkinant Lietuvos ir daugelio užsienio valstybių institucijų bei piliečių poreikius. Itin išaugo socialinio teisinio, genealoginio pobūdžio paklausimų skaičius. 2001 m. sausio 1 d. prie Lietuvos valstybės istorijos archyvo buvo prijungtas Lietuvos centrinis metrikų archyvas.

Pastaruoju metu domėjimasis savo šaknimis Lietuvoje vis populiarėja. Anksčiau buvo itin svarbu ieškoti tik savo bajoriškos kilmės šaknų ir įrodymų, o dabar domimasi apskritai visa savo šeimos, giminės istorija ir praeitimi, nepaisant buvusios kilmės. Sovietmečiu buvo įprasta žiūrėti tik į ateitį, žinios apie praeitį buvo nepasiekiamos dėl genealoginių šaltinių neprieinamumo. Atkūrus Lietuvos nepriklausomybę, situacija pasikeitė. Didikų, bajorijos istorija ir genealogija tapo svarbi istorikams ir piliečiams – bajorų palikuonims. Genealoginiai tyrimai tapo populiarūs ir tarsi savaime būtinu dalyku. Šie tyrimai parodė didikus ir bajorus įvairiapusiškiau – kaip politikus, karius, mecenatus, mokslininkus, kultūros puoselėtojus ir kt. Lietuvos Didžiosios Kunigaikštystės (toliau – LDK) didikų, bajorų giminė ar jų šakų genealogijų chronologija apima nuo 1666 m. iki XX a. pradžios. Archyvuose yra pateiktos tiek didikų (pvz., Radvilų, Oginskių, Sapiegu, Tyzenhauzų), tiek lietuvių bajorų (pvz., Bytautų, Stulpinų, Paškevičių, Stankevičių ir kt.) genealogijos, taip

pat rusėnų (pvz., Valavičių, Sapiegu, Oginskių), vokiečių (pvz., Broel-Pliaterių, Tyzenhauzų), lenkų (Nagurskių ir kt.) bei totorių (Sobolevskių) kilmės giminė. Dauguma genealoginių medžių buvo sudaryta norint įrodyti didikams ir bajorams savo bajorišką kilmę (XVIII a. pab. – XX a. pr.). Tačiau į sudarytus genealoginius medžius būtina žiūrėti kritiškai, kadangi ne visi yra tikslūs – trūksta žinomų kai kurių giminės atstovų arba net kelių kartų. Sudaromų medžių tikslumą ir jų dydį lėmė kiekvienos giminės sukauptų ir išsaugotų senų dokumentų apie giminę kiekis bei finansinės asmenų galimybės.

Šiuolaikinei kartai darosi svarbu identifikuoti save ne tik dabar, bet ir praeityje. Užsieniečiai savo praeitimi, genealogija domisi gerokai dažniau ir labiau nei lietuviai. Jiems tai labai svarbu, kadangi emigravimas į svečią šalį atskiria ir nutolina žmogų nuo jo tikrųjų giminės šaknų. Dėl šių priežasčių itin išpopuliarėjo genealoginis turizmas, kuris supažindina asmenį su tam tikrais objektais, tiesiogiai susijusiais su konkrečia šeima, gimine. Tai nėra masinis turizmas, nes per vietas keliaujama pagal konkrečią šeimai sudarytą genealoginę maršrutą. Šeimai, kuri seka savo giminės istorinėmis pėdomis, gali būti įdomi vieta, kurioje gyveno, dirbo, mokėsi jų proseneliai, kokių profesijų atstovai jie buvo, vietovės, kuriose jie palaidoti. Genealoginis turizmas – tai

alternatyvi ir nauja turizmo atšaka, kurios esmė – praeities ir dabarties sujungimas, prisilietimas prie savųjų šaknų. Tai kelionė po vietas, kuriose kadaise gyveno jūsų protėviai.

Galima sakyti, kad būtent Amerikoje gyvenantys emigrantai ir jų palikuonys išpopuliarino genealoginį turizmą, kadangi JAV yra emigrantų šalis, žmonės nori žinoti ir grįžti ten, iš kur yra kilę. Airijoje, Škotijoje genealoginis turizmas išplėtotas geriausiai, kadangi iš šių šalių į JAV emigravo labai daug žmonių, ten jie sukūrė itin stiprias organizacijas, kurios skatina palaikyti ryšį su tėvyne. JAV Pensilvanijos valstijoje susikūrė internetinė Lietuvos globalinė genealoginė visuomenė [3] (angl. *Lithuanian Global Genealogical Society*) (toliau – LGGS), kurioje grupė žmonių dalijosi informacija apie savo lietuviškas šaknis, Lietuvos šeimų istoriją ir padėdavo atlikti genealoginius tyrimus.

GIMINYSTĖS TIPAI

Šeimos antropologai, nagrinėdami santuokos tikslumą, giminystės tipus ir jų kaitą, nustatė, kad dažniausiai santuoka priklauso nuo turtinių, valdžios santykių, „kraujo“ grynumo, identiteto ir kilmės [4]. Kilmė yra tikėjimas tam tikrais giminystės ryšiais, kurie perduoda tam tikrus charakterio, socialinio elgesio, protingumo, kultūringumo bruožus. Remiantis antropologija, išskiriami tokie giminystės tipai, kaip *kraujo giminystė* (ar tiesiog *giminystė*), *vedybų giminystė* ir pagal senąją visuomenę – *toteminė giminystė*. Kraujo giminystė – tai dviejų asmenų santykis, paremtas genetinė giminyste pagal bendrą kilmę, kilimą vienas iš kito arba giminyste per socialinį įsipareigojimą įvaikinant [5]. Kraujo giminystę galima suskirstyti į:

- genetinę giminystę pagal bendrą protėvį (pvz., pusbroliis su pussesere, dėdė ir sūnėnas, ir kt.);
- genetinę giminystę pagal kilimą vienas iš kito (pvz., motina ir dukterė; senelis ir anūkas; ir kt.);
- arba socialinę giminystę, atkurianti tėvų ir vaikų ryšius per socialinį įsipareigojimą įvaikinant.

Kraujo giminystė net ir kilusi per įvaikinimą sukelia teises pasekmes įstatymų numatytais atvejais, t. y. sukelia pareigą išlaikyti savo vaikus ir teisę į turto paveldėjimą.

Vedybų giminystė apima giminystę pagal savo paties arba artimo kraujo giminaičio santuoką. *Toteminiais giminaičiais* laikyti visi žmonės, priklausantys tam pačiam totemui.

LR CK išskiria dvi giminystės linijas: tiesioji ir šoninė. *Tiesioji giminystės linija* – giminystės ryšių sistema tarp protėvio ir jo palikuonių – tai proseneliai, seneliai, tėvai, vaikai, vaikaičiai, provaikaičiai ir t. t. *Šoninė giminystės linija* – giminystės ryšių sistema tarp giminaičių, kilusių iš bendro protėvio. Tokią sistemą sudaro broliai ir seserys, pusbroliai ir pusseserės, dėdės arba tetos ir sūnėnai arba dukterėčios ir t. t. *Artimaisiais giminaičiais* laikomi tiesiosios linijos giminaičiai iki antrojo laipsnio imtinai (tėvai ir vaikai, seneliai ir vaikaičiai), arba šoninės linijos antrojo laipsnio giminaičiai (broliai ir seserys). Giminaičiai galėtų būti skiriami į 3 kartas [6]:

- 1) pirmoji karta: tėvai, broliai ir seserys, palikuonys;
- 2) antroji karta: seneliai, anūakai, dėdės, tetos, dukterėčios, sūnėnai;
- 3) trečioji karta: pusbroliai ir t. t.

Šie santykių lygiai gali būti matematiškai apibrėžti. Santykių koeficientas gali būti naudojamas apibūdinti dviejų asmenų santykinį genų skaičių, pagrįstą protėvių kilme. Amerikos medicinos asociacija (toliau – AMA) rekomenduoja kiekvienam pacientui turėti šeimos medicininę istoriją. Rekomenduojama, kad informacija, reikalinga surinkti duomenims apie šeimos istoriją, medicinos praktikoje būtų nuolat atnaujinama.

Ši informacija turi būti surinkta, norint sužinoti visą šeimos medicininę istoriją, trijų kartų genealogiją. Realyje medicinos praktikoje ne visada yra surenkama ir naudojama šeimos istorija, todėl AMA siūlo naudoti šeimos istorijos klausimyną, kurį žmonės užpildytų būdami laukiamajame. Tam tikros šeimos situacijos gali sukelti klaidingas išvadas apie šeimos genealogiją. Pavyzdžiui, manoma, kad dalis žmonių turi neteisingai priskirtą tėvystę (angl. *mis-assigned paternity*). Tai yra labai svarbu DNR tyrimuose. Tokio pobūdžio testuose netyčia gali būti atskleista neteisingai priskirta tėvystė, todėl šiuo klausimu turėtų būti diskutuojama informuoto sutikimo metu prieš gaunant reikiamus mėginius. Dažnai asmenys nežino savo bendro protėvio ir šiuos giminystės ryšius jie gali iden-

tifikuoti būtent surenkant informaciją apie šeimos istoriją. Svarbus dėmesys turėtų būti skiriamas tokiems giminystės ryšiams, kaip įvaikinimas, įsėserių ir įbrolių santykiai. Surinkta informacija turi tiksliai atspindėti biologinius ir genetinius giminystės ryšius šeimoje.

GIMINIŲ SANTUOKOS

Šiandien pasaulyje paplitusios įvairios šeimos formos, todėl XX a. įteisinus žmogaus teisių apsaugą tarptautiniuose teisės norminiuose aktuose (konvencijose, deklaracijose, konstitucijose), pasikeitė daugelis normų, reguliavusių žmogaus socialinį gyvenimą. Daug dėmesio šiuose aktuose skiriama šeimos bei santuokos reguliavimo klausimams. Tokios santuokos sudarymo sąlygos, kaip amžius, veiknumas, draudimas tuoktis artimiems giminaičiams, monogaminės santuokos, pripažintinos klasikinėmis.

Populiacijoje pratęsiant giminę didelį vaidmenį vaidina santuokos, kurios gali būti atsitiktinės ir neatsitiktinės. Atsitiktinė santuoka – tokia santuoka, kuri sudaroma neatsižvelgiant į santuokos partnerio genotipą, apie jį sprendžiama iš fenotipo, t. y. partneris pasirenkamas atsitiktinai. Iš tiesų atsitiktinės santuokos yra retos, todėl, kad dažniausiai sutuoktinis pasirenkamas pagal ūgį, išvaizdą, intelekto lygį, odos spalvą ir t. t. Tokios santuokos vadinamos neatsitiktinėmis, arba *asortatyviomis*. Asortatyvumas yra teigiamas, jei santuoka yra labiau pagrįdama su tokį patį požymį turinčiu asmeniu. Ligų atžvilgiu taip pat yra pastebimi tam tikri asortatyvumo požymiai, pvz., kurčnebylis savo partneriu dažniausiai pasirenka kurčnebylį.

Prie neatsitiktinių santuokų dažnai priskiriamos ir *giminių santuokos*. Pasaulyje gausu populiacijų, kuriose giminių santuokos yra itin dažnos, pvz., Anglijoje. Anglijoje nuo senų laikų žmonės mažai keliavo ne tik po pasaulį, bet ir po savo šalies tolimesnes teritorijas, todėl nuo senų laikų tuokdavosi vieni su kitais ne tik pusbroliai ar pusseserės, bet ir broliai su seserimis, ir šiose santuokose gimę vaikai dažniausiai turi įgimtų defektų [7].

Giminių santuokos ar santuokos tarp artimų šeimos narių yra svarbi problema genetiniame konsultavime. Genetinio konsultavimo metu yra sprendžiamos žmogaus problemos,

1 lentelė. Giminingų santykių tipai bei bendrų genų proporcija

| | Dalis genų pasidalinimo |
|--|-------------------------|
| <i>Pirma karta:</i> | |
| • Broliai, seserys | 1/2 (pusė genų bendri) |
| • Dizigotiniai dvyniai | |
| • Tėvai | |
| • Vaikai | |
| <i>Antra karta:</i> | |
| • Pusiau broliai-seserys | 1/4 |
| • Dėdės, tetos | |
| • Sūnėnai, dukterėčios | |
| • Antros kartos pusbroliai, pusseserės | |
| <i>Trečia karta:</i> | |
| • Pirmos kartos pusbroliai, pusseserės | 1/8 |
| • Pusiau dėdės-tetos (dėdės pusbrolis yra pusdėdė) | |
| • Pusiau sūnėnai-dukterėčios | |

2 lentelė. Juridinis santuokos apribojimas esant tam tikro laipsnio giminynei Jungtinėje Karalystėje ir JAV

| Santuoka | JK | JAV |
|--|-----------|---------------------------------|
| Tikrųjų brolių-seserų | Neteisėta | Neteisėta (visose valstijose) |
| Tėvų-vaikų | Neteisėta | Neteisėta |
| Senelių-anūkų | Neteisėta | Neteisėta |
| Pusiau brolių-seserų | Neteisėta | Neteisėta (42 valstijose) |
| Dėdės (tetos)-dukterėčios (sūnėno) | Neteisėta | Neteisėta |
| Pusiau dėdės-dukterėčios (pusiau tetos-sūnėno) | Neteisėta | Neteisėta (18 valstijų) |
| Pirmos kartos pusbrolių-pusseserių | Teisėta | Neteisėta (30 valstijų) |
| Antros kartos pusbrolių-pusseserių | Teisėta | Neteisėta (N. Karolinos valst.) |

susijusios su genetinė liga šeimoje ir jos pasikartojimo rizika. Santuokos tarp artimų biologinių giminaičių Vakarų visuomenėje yra nemėgstamos ir į jas žiūrima įtariai, tai atsispindi istorinėse ir religinėse nuostatose. Kai šeimoje yra sergama paveldima liga, giminių santuokos gali turėti stiprią įtaką rizikai ligą perduoti savo palikuonims.

Yra trys giminingų santuokų aspektai, į kuriuos būtina atsižvelgti norint atlikti genetinį konsultavimą. Pirmiausia svarbu tiksliai išsiaiškinti, kaip artimai vienas su kitu yra susiję du asmenys. Antra, kaip genetinės ligos rizika šeimoje gali veikti giminytės paplitimą. Ir galiausiai, kokia yra galimybė, kad šeimos abiejų narių žalingi genai gali būti perduoti vaikui, t. y. kad vaikas yra homozigotinis, paveldėjęs būtent iš šių genų. Pagrindinės giminių kategorijos ir bendrų genų dalis pateikiama 1 lentelėje.

Santuoka tarp pirmos kartos giminaičių yra griežtai draudžiama teisės ir socialinių papročių. Kraujomaiša tarp tėvo ir dukters, brolių ir seserų sukelia ypač didelių problemų. Santuoka tarp antros kartos giminaičių daugelyje šalių yra taip pat griežtai draudžiama, nors dėdžių ir dukterėčių santuokos yra leidžiamos kai kuriose Azijos bendruomenėse [7]. Jungtinėje Karalystėje ir JAV yra skirtingai vertinama pirmos ir antros kartų pusbrolių santuokos (2 lentelė).

Giminių santuokos griežtai draudžiamos tarp brolių ir seserų JAV visose valstijose, kitų kartų santuokos yra draudžiamos tik kai kuriose valstijose. Situacija Amerikoje pateikia keletą neatitikimų, nors keletas jų iš dalies buvo pakeisti, pvz., pirmos eilės pusbrolių ir pusseserių santuokos yra neteisėtos daugiau nei pusėje valstijų, o pusiau sūnėnų ir pusiau dukterėčių santuokos yra draudžiamos tik ketvirtadalyje valstijų. 11 valstijų galimos santuokos tarp pusiau brolių ir seserų. Šie faktai rodo, kad yra daug teisiųjų ir genetinių sunkumų, kas apima giminingų santuokų genetinį konsultavimą.

Kai giminių santuokose pasireiškia specifinės genetinės ligos ir dėl to gali kilti rimtų pasekmių norint pratęsti šeimą, asmenys turėtų pasverti socialinę naudą prieš genetinę riziką [7]. Visgi pasaulyje gausu uždarų populiacijų, kuriose giminių santuokos yra gana dažnos – t. y. Indijoje, Vidurio Rytų, Arabų šalyse ir kitose izoliuotose populiacijose. Šiuolaikiniame pasaulyje giminių santuokų vis tik mažėja, santuokos tampa vis labiau atsitiktinės.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant galima teigti, kad genealogija yra pagalbinė istorijos disciplina, tirianti giminių, šeimų ir atskirų asmenų istoriją bei nustatanti giminytės ryšius. Žmogaus genealogija, senųjų archyvų informacija suteikia žmonėms galimybę geriau pažinti savo giminės istoriją, šaknis bei sudaryti giminės – šeimos biologinius medžius.

PECULIARITIES OF HUMAN GENEALOGY

DANIELIUS SERAPINAS ^{1,2}, DIANA BEKASĖNĖ²

¹DEPARTMENT OF GENETICS AND MOLECULAR MEDICINE LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

²MYKOLAS ROMERIS UNIVERSITY

Keywords: genealogy, ancestry, consanguinity, history.

Summary. Analyzing genome it is essential to describe the history of human development. From ancient times people are interested in their heritage. So parallelly to history sciences, genealogy, that analyzes human roots, is in high importance. Genealogy in some way is branch of history sciences. The reasons for people to look for their roots are very different: to find some relations with highborns, talented personalities or just to know better history of ancestry.

LITERATŪRA

1. Lietuvos genealogijos ir heraldikos draugijos Dokumentų Patikros (LGHD DP) komisijos darbo reglamentas, žiūrėti <http://www.genealogija.org/index.php/apie-mus/teisiniai-dokumentai/13-dokumentu-patikros-komisijos-reglamentas>
2. Lietuvos valstybės istorijos archyvas, žiūrėti http://www.archyvai.lt/lt/lvia_apie-mus/lvia_istorija.html
3. Lithuanian Global Genealogical Society, žiūrėti http://www.lithuaniangenealogy.org/about_us/index.html
4. Thomas Schweizer, Douglas R. White . Kinship, Networks and Exchange, Cambridge University Press, 1998.
5. Lietuvos Respublikos Civilinis Kodeksas, (3.130 str.).
6. Peter S. Harper. Practical Genetic Counselling 7th Edition, Hodder Arnold, 2010.arper
7. Modell B., Darr A. Genetic Councelling and customary consanguineous marriage, Nat Rev Genet. 2002; 3: 225-230.

Devinto tipo T limfocitų pagalbininkų bei eozinofilų apoptozės vaidmuo sergant alergine astma

Deimantė Hoppenot

LSMU MA Pulmonologijos klinika

2016 metų gegužės 4 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje Deimantė Hoppenot sėkmingai apgynė daktaro mokslo laipsnio disertaciją „Devinto tipo T limfocitų pagalbininkų bei eozinofilų apoptozės vaidmuo sergant alergine astma“. Disertacija rengta 2011–2016 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikoje.

2011–2015 m. mokslinis vadovas: prof. dr. Raimundas Sakalauskas.

2015–2016 m. mokslinis vadovas: prof. dr. Kęstutis Malakauskas.

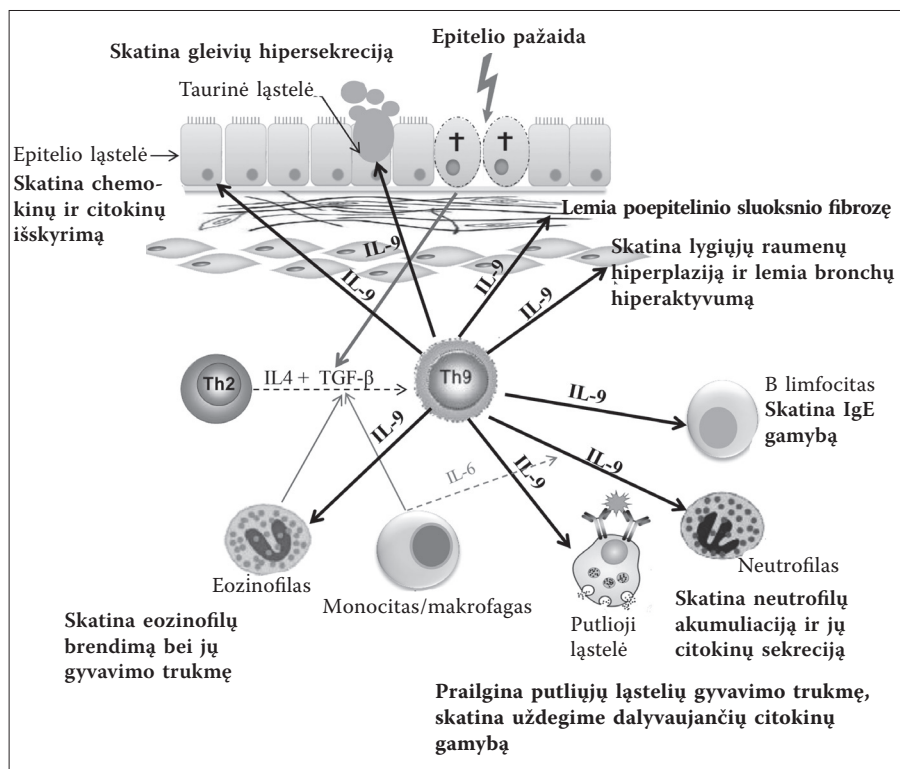
Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga, kurios paplitimo ir sergamumo rodikliai pastaraisiais metais pastebimai didėja daugelyje išsivysčiusių šalių, tarp jų – ir Lietuvoje. Astmos metu atsiranda lėtinis neinfekcinis kvėpavimo takų uždegimas, kurį dar labiau sustiprina aplinkos alergenai, orų kaita, kvėpavimo takų infekcijos arba fizinis krūvis. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, astma serga apie 300 milijonų žmonių ir sergančiųjų šia liga kasmet vis daugėja. Oficialiais Lietuvos statistikos duomenimis, sergančiųjų astma skaičius per pastaruosius metus taip pat didėja – 2014 m. užregistruota 44,6 astmos atvejų, tenkančių tūkstančiui Lietuvos gyventojų, tuo tarpu 2011 m. buvo užregistruota tik 36,2 atvejų, tenkančių tūkstančiui Lietuvos gyventojų. Nors astma yra viena seniausiai tyrinėjamų ligų, jos patogenezė tebėra nevisiškai aiški. Žinoma, kad astmos patogenezėje dalyvauja įgimto ir įgyto imuniteto komponentai, tačiau sergant astma vykstantys mechanizmai iki šių dienų nėra iki galo aiškūs, todėl tolesni astmos patogenezėje dalyvaujančių ląstelių tyrimai išlieka aktualūs ir svarbūs. Neseniai atrasta T

limfocitų pagalbininkų subpopuliacijai priklausanti ląstelė (Th9), kuri, manoma, yra viena iš pagrindinių interleukino-9 (IL-9) gamintojų ir dalyvauja alerginio uždegimo patogenezėje. Th9 limfocitai atrasti vykdant eksperimentinius tyrimus su ląstelių kultūromis, po to šios ląstelės atrastos graužikų, o vėliau ir žmogaus organizme. Kadangi tyrimai pradėti vykdyti neseniai, Th9 limfocitų vaidmuo sergant alerginėmis kvėpavimo takų ligomis mažai ištirtas. Ypač mažai mokslinių duomenų apie žmogaus Th9 limfocitus bei jų vaidmenį lėtinio neinfekcinio alerginio uždegimo metu. Lietuvos sveikatos mokslo universiteto Medicinos fakulteto Pulmonologijos klinikoje 2011–2016 m. vykdytas mokslinis tyrimas, kuriame siekta nustatyti devinto tipo T limfocitų pagalbininkų (Th9 limfocitų) bei eozinofilų apoptozės vaidmenį sergant astma.

METODIKA

Iš viso ištirti 53 suaugę sergantieji alergine astma (AA, tiriamoji grupė), 29 – alerginiu rinitu (AR, palyginamoji grupė) bei 36 sveiki asmenys (kontrolinė grupė). Statistinei analizei naudoti

47 alergine astma sergančiųjų, 29 alerginiu rinitu sergančiųjų bei 30 sveikų asmenų duomenys. Visiems tiriamiesiems taikyti šie atrankos kriterijai: nerūkantys 18–50 m. vyrai ir moterys, sergantieji alergine astma ir alerginiu rinitu, kurių simptomų trukmė ≥ 1 metai ir kuriems nustatyti teigiami odos dūrio mėginiai su namų dulkių erkės *Dermatophgoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*), 5 žolių mišinio ar beržų alergenais, sergantiesiems astma nustatytas teigiamas bronchų provokacijos mėginys su metacholinu ar teigiamas bronchų dilatacijos mėginys, o forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV_1) ≥ 70 proc. normos. Į kontrolinę grupę įtraukti nerūkantys sveiki asmenys, kuriems nenustatytas įsijautrinimas alergenams, nesergantys jokiais ūimomis ar lėtinėmis uždegiminėmis bei sisteminėmis ligomis. Visi tyrimo dalyviai informuoti apie mokslinio tyrimo tikslą ir eigą, o sutikimą dalyvauti jame patvirtinę raštu. Tyrimo dalyviams taikyti šie neįtraukimo kriterijai: aktyvūs klinikiniai sezoninės alergijos simptomai, kliniškai reikšmingos nuolatinės alergijos simptomai (pvz., sukeltos katės ar šuns epidermio alergeny), aktyvi infekcija



1 pav. Th9 limfocitų vaidmuo vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergant astma

vieno mėnesio laikotarpiu, vartojami vaistai iki tyrimo pradžios: gliukokortikoidai (inhaliuojamieji, intranazaliniai, geriamieji) trumpiau nei 1 mėn., antihistamininiai vaistai – trumpiau nei 7 d., trumpai veikiantys β2 agonistai – trumpiau nei 12 val., ilgai veikiantys β2 agonistai – trumpiau nei 24 val., nėštumas, rūkymas. Th9 limfocitai analizuoti tėkmės citometru (FACSCalibur, BD Biosciences, USA). Th9 limfocitai vertinti kaip CD4⁺ IL-9⁺ IFNγ- TGFβ1-IL-4/IL-17⁺ ląstelės. Eozinofilų apoptozė taip pat analizuota tėkmės citometru naudojant CellQuest programinę įrangą, o IL-9 kraujo serume nustatytas imunofermentiniu ELISA metodu pagal gamintojo rekomendacijas.

TYRIMO EIGA

Tyrimas vyko Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos klinikoje. Atrankos vizito metu (pirmasis vizitas) patikrinti įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijai, visiems tyrimo dalyvaujantiems pacientams atliktas plaučių funkcijos tyrimas, bronchų provokacija su metacholinu ir alerginiai odos dūrio mėginiai. 24 val. iki bronchų provokacijos su savitu alergenu

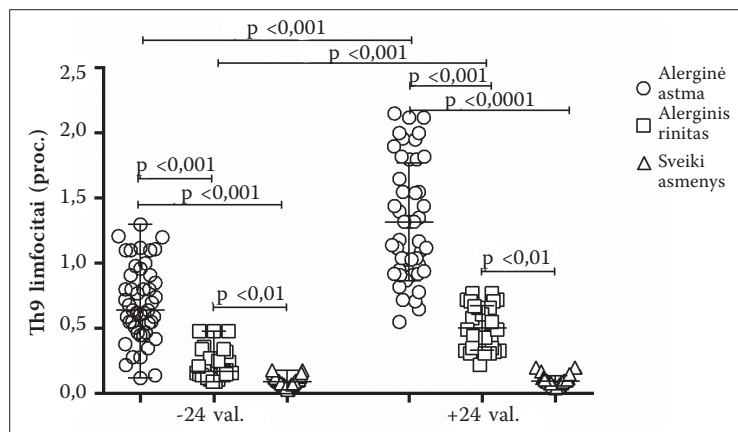
atlikta spirometrija, paimtas periferinis kraujas, atliktas citologinis periferinio kraujo ląstelių tyrimas, tirti periferinio kraujo Th9 limfocitai ir su jų aktyvumu susiję transkripcijos veiksniai STAT6 ir PU.1. Taip pat tirta periferinio kraujo eozinofilų apoptozė bei su ja susijęs transkripcijos veiksnys NF-κB bei užšaldytas serumas citokinų tyrimams. Bronchų provokacija su specifiniu alergenu pradėta 8.00 val. ryte, po jos reguliariai tirta plaučių funkcija. Pakartotinai periferinis kraujas paimtas ir ištirtas praėjus 24 val. po bronchų provokacijos savitu alergenu. Bronchų provokaciją pasirinkta atlikti su namų dulkių erkės *D. pteronyssinus*, 5 žolių mišinio ar beržų alergenais – ne alergenų sezono metu (alergenai pasirinkti pagal odos dūrio mėginių rezultatus, anamnezės bei klinikinius duomenis). Pastarieji alergenai yra vieni iš labiausiai paplitusių oro alergenų Lietuvoje. Visiems sveikiems asmenims bronchų provokacija atlikta su *D. pteronyssinus* alergenu.

Devinto tipo T limfocitų pagalbininkų reikšmė vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu

Pagal antigeno tipą su pagrindinio audinių suderinamumo komplekso

(MHC) I ar II klasės molekulių pagalba antigenas pateikiamas naiviesiems CD4⁺T limfocitams. Taip sukeliama specifinis imuninis atsakas. Paskatinti naivieji CD4⁺T limfocitai diferencijuojasi į skirtingus efektorinių T limfocitų pogrupius. Vienas iš naujausiai atrastų ir kol kas mažiausiai tyrinėtų šių pogrupių atstovas – Th9 limfocitas, dalyvaujantis astmos, autoimuninių ir navikinių ligų bei helmintų sukeltų infekcijų patogenezėje. Šių ląstelių vystymuisi būtinas interleukinas-4 (IL-4) bei audinių augimo veiksnys-beta (TGF-β). IL-4 aktyvina transkripcijos veiksnį STAT6. Tuo tarpu TGF-β veikia tiek tiesiogiai aktyvindamas SMAD baltymus, tiek netiesiogiai aktyvindamas transkripcijos veiksnį PU.1 ir tokiu būdu skatina Th9 limfocitų vystymąsi bei aktyvumą. Th9 limfocitai – pagrindinės interleukino 9 (IL-9) ląstelės gamintojos. Šis citokinas skatina gleivių hipersekreciją, taurinių ląstelių hiperplaziją bei fibrozės formavimąsi poepitelinėje bronchų dalyje. IL-9 skatina kitų T limfocitų pogrupių, putliųjų ląstelių vystymąsi bei diferenciaciją, intensyvesnę IgE ir IgG gamybą. Manoma, kad IL-9 lemia didesnę IL-5Rα ekspresiją ant eozinofilų paviršiaus, sąlygodamas sulėtėjusią eozinofilų apoptozę (1 pav.) ir prailgindamas eozinofilų gyvavimo trukmę – taip paryškinamas astmos metu sukeltas alerginis uždegimas.

Įvertinus ląstelių aktyvumą ir raišką nustatyta, kad prieš provokaciją savitu alergenu sergantiesiems alergine astma (AA) ir alerginiu rinitu (AR) periferinio kraujo Th9 limfocitų raiška ir serumo IL-9 koncentracija yra didesnė palyginti su sveikais asmenimis. Taip pat nustatyta, kad AA ir AR grupėse prieš bronchų provokaciją alergenu transkripcijos veiksnio STAT6 ir PU.1 raiška periferinio kraujo Th9 limfocituose buvo intensyvesnė palyginti su sveikų asmenų grupe. Alergeno sukeltos vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu AA grupėje nustatytas didesnis periferinio kraujo Th9 limfocitų skaičius, lyginant su sveikų asmenų kontroline grupe bei pradiniais AA duomenimis (2 pav.), tuo tarpu sveikų asmenų grupėje Th9 limfocitų raiška nekito (3 pav.). Panašūs pokyčiai buvo abie-



2 pav. Kraujo Th9 limfocitų raiška 24 val. prieš ir po provokacijos savituoju alergenu

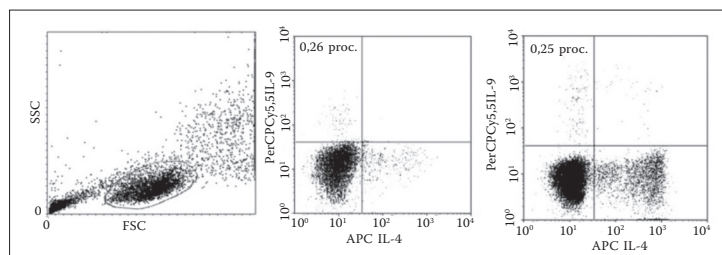
Jose grupėse tiriant serumo IL-9 (4 pav.) kiekį. Tik AA grupėje tiek prieš provokaciją alergenu, tiek alergeno sukulto vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu nustatytos sąsajos tarp periferinio kraujo Th9 limfocitų skaičiaus bei serumo IL-9 kiekio. Alergeno sukulto vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu AA grupėje nustatyta didesnė transkripcijos veiksnio PU.1 (5 pav.) ir STAT6 (6 pav.) raiška periferinio kraujo Th9 limfocituose lyginant su AR grupe bei pradiniais AA duomenimis. Įdomu tai, kad tik AA grupės tiriamiesiems, praėjus 24 val. po bronchų provokacijos savituoju alergenu, nustatytas ryšys tarp serumo IL-9 kiekio bei periferinio kraujo PU.1 raiškos Th9 limfocituose. Tyrimo rezultatai parodė ryšį tarp Th9 limfocitų raiškos ir p-STAT6 bei PU.1 raiškos taip pat tik AA sergančiųjų grupėje.

Sergančiųjų alergine astma pogrupyje, kuriems po bronchų provokacijos alergenu išsivystė ir ankstyvoji, ir vėlyvoji bronchų obstrukcija, 24 val. prieš provokaciją ir po jos stebėta intensyvesnė Th9 limfocitų raiška bei didesnė serumo IL-9 koncentracija, palyginti su AA sergančiais pacientais, kuriems vystėsi tik izoliuota ankstyvoji bronchų obstrukcija.

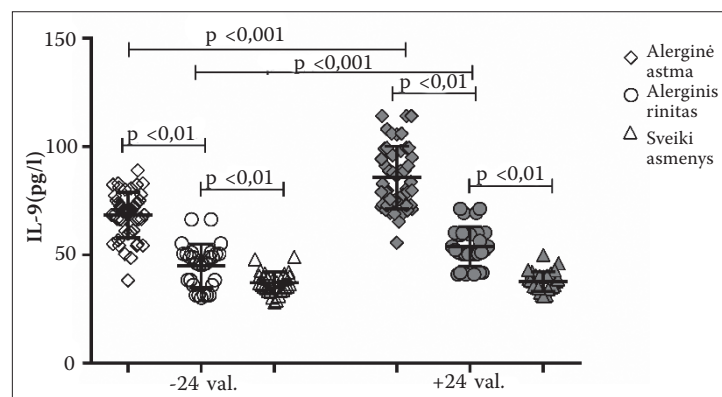
Periferinio kraujo eozinofilų apoptozė ir transkripcijos veiksnio NF-κB raiška periferinio kraujo eozinofiluose alergeno sukulto vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu

24 val. prieš bronchų provokaciją savituoju alergenu AA bei AR grupių tiriamiesiems, palyginti su sveikais asmenimis, nustatyta sulėtėjusi periferinio kraujo eozinofilų apoptozė. Alergeno sukulto vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu apoptozės pažeistų eozinofilų skaičius dar labiau sumažėjo šiose abiejose grupėse palyginti su sveikais asmenimis bei pradiniais AA ir AR duomenimis (7 pav.).

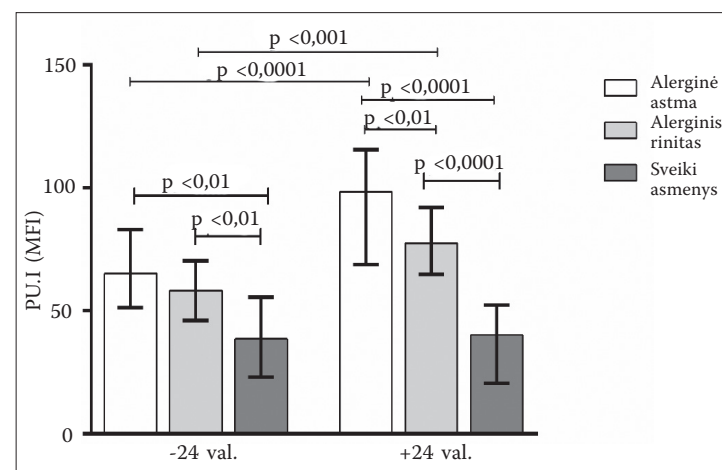
Prieš provokaciją savituoju alergenu AA ir AR grupių tiriamiesiems nustatyta intensyvesnė transkripcijos veiksnio NF-κB raiška periferinio kraujo eozinofiluose palyginti su sveikais asmenimis. Alergeno sukulto vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu AA grupės tiriamiesiems nustatyta didesnė transkripcijos veiksnio



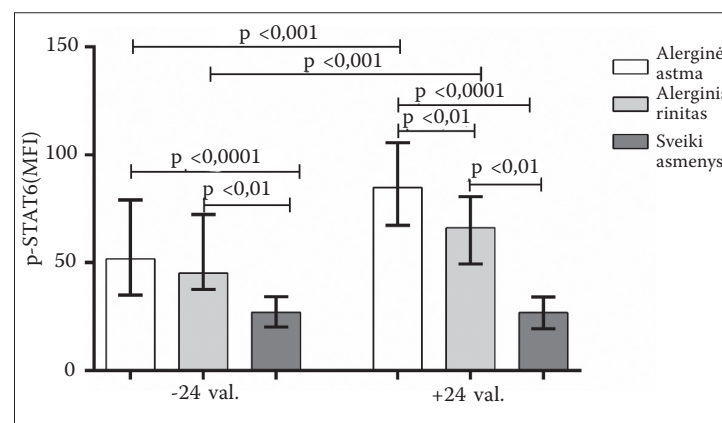
3 pav. Th9 limfocitai prieš (A) ir po (B) bronchų provokacijos specifiniu alergenu



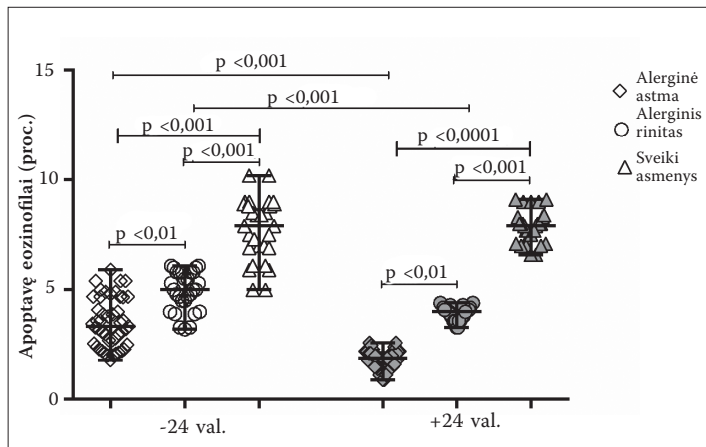
4 pav. Serumo IL-9 koncentracija 24 val. prieš ir po provokacijos savituoju alergenu



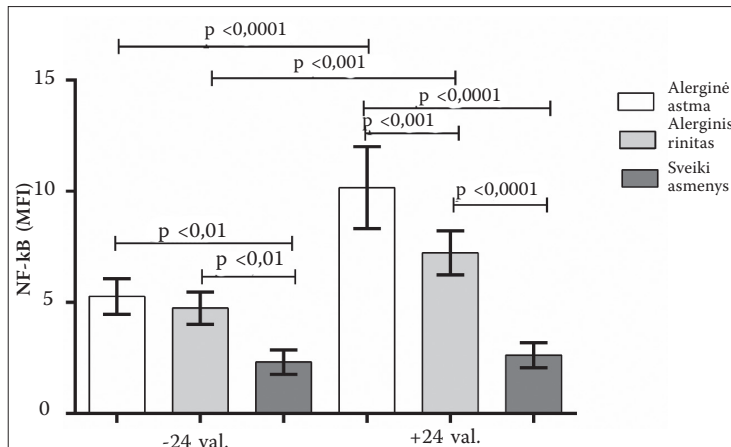
5 pav. Transkripcijos veiksnio PU.1 raiška Th9 limfocituose 24 val. prieš ir po provokacijos savituoju alergenu



6 pav. Transkripcijos veiksnio STAT6 raiška Th9 limfocituose 24 val. prieš ir po provokacijos savituoju alergenu



7 pav. Kraujo eozinofilų apoptozė 24 val. prieš ir po provokacijos savituoju alergenu



8 pav. Transkripcijos veiksnio NF-κB raiška kraujo eozinofiluose 24 val. prieš ir po provokacijos savituoju alergenu

NF-κB raiška periferinio kraujo eozinofiluose palyginti su AR grupe bei pradiniais duomenimis (8 pav.). Reikia pabrėžti, kad tik AA grupės tiriamiesiems nustatytos statistiškai reikšmingos sąsajos tarp NF-κB raiškos periferinio kraujo eozinofiluose ir apoptavusių eozinofilų kiekio periferiniame kraujyje 24 val. prieš ir 24 val. po bronchų provokacijos alergenu. AA grupės tiriamųjų serumo IL-9 kiekis koreliavo su apoptozės pažeistų periferinio kraujo eozinofilų skaičiumi 24 val. prieš ir po bronchų provokacijos alergenu.

Prieš bronchų provokaciją alergenu ir po jos abiejų AA pogrupių tiriamiesiems (tiek sergančių AA, kuriems išsivystė tik ankstyvoji bronchų obstrukcija, tiek sergančių AA, kuriems išsivystė ir ankstyvoji, ir vėlyvoji bronchų obstrukcija) nustatytas reikšmingai mažesnis apoptozės pažeistų periferinio kraujo eozinofilų skaičius palyginti su sveikais asmenimis. Palyginus abu AA pogrupius, nustatytas ženkliai mažesnis apoptozės pažeistų eozinofilų skaičius AA turinčios ankstyvąją ir vėlyvąją bronchų obstrukciją pogrupyje palyginti su sergančiais AA, kuriems išsivystė tik izoliuota ankstyva bronchų obstrukcija tiek 24 val. prieš, tiek po provokacijos savituoju alergenu.

APIBENDRINIMAS

Įvertinus uždegime dalyvaujančių ląstelių raišką bei funkcijas nustatyta, kad alerginės kvėpavimo ligos (alerginė astma ir alerginis rinitas) skiriasi ne tik klinikiniais požymiais, bet ir uždegimo ląstelių raiška bei jų aktyvumu. Šių uždegime dalyvaujančių ląstelių ypatumai lemia lėtinį kvėpavimo takų uždegimo pobūdį bei patofiziologines ligos savybes. Šis perspektyvusis mokslinis tyrimas suteikė žinių apie naujas astmos patogenezėje dalyvaujančias ląsteles – Th9 limfocitus. Tyrimo rezultatai parodė, kad Th9 limfocitai bei su jais susiję transkripcijos veiksniai ir IL-9 yra reikšmingi vykstant vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimui sergantiesiems alergine astma. Nustatyta, kad šios ląstelės taip pat yra susijusios su sulėtėjusia eozinofilų apoptoze ypač vėlyvosios fazės kvėpavimo takų uždegimo metu sergantiesiems alergine astma.

PADĖKA

Dėkoju visiems, kurie nors menkiausia dalele, geru žodžiu ar geromis mintimis prisidėjo prie šios disertacijos rengimo. Labai dėkoju prof. Raimundui Sakalauskui – už suteiktas galimybes, diskusijas ir įvairiapusę pagalbą. Dėkoju prof. Kęstučiui Malakauskui – už tai, kad išmokė suprasti mokslinį tekstą, už kantrybę mokant rašyti straipsnius, už visą skirtą laiką, už „prilaikymą ant žemės“, už mokslines idėjas, už geranoriškumą bei bendradarbiavimą. Taip pat nuoširdžiai dėkoju visam Pulmonologijos klinikos bei Pulmonologijos laboratorijos kolektyvui už visapusišką pagalbą visu doktorantūros laikotarpiu.

LITERATŪRA

1. Marinho S, Simpson A, Marsden P, Smith JA, Custovic A: Quantification of atopy, lung function and airway hypersensitivity in adults. *Clinical and translational allergy* 2011, 1(1):16.
2. Global initiative for asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Bethesda (2002) Revised 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
3. Kim HY, DeKruyff RH, Umetsu DT: The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nature immunology* 2010, 11(7):577-584.
4. Veldhoen M, Uytendhove C, van Snick J, Helmsby H, Westendorf A, Buer J, Martin B, Wilhelm C, Stockinger B: Transforming growth factor-beta 'reprograms' the differentiation of T helper 2 cells and promotes an interleukin 9-producing subset. *Nature immunology* 2008, 9(12):1341-1346.
5. Jones CP, Gregory LG, Causton B, Campbell GA, Lloyd CM: Activin A and TGF-beta promote T(H)9 cell-mediated pulmonary allergic pathology. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012, 129(4):1000-1010 e1003.
6. Jones CP, Gregory LG, Causton B, Campbell GA, Lloyd CM: Activin A and TGF-beta promote T(H)9 cell-mediated pulmonary allergic pathology. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012, 129(4):1000-1010 e1003.
7. Yao W, Tepper RS, Kaplan MH: Predisposition to the development of IL-9-secreting T cells in atopic infants. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011, 128(6):1357-1360 e1355.
8. Devos S, Cormont F, Vrtala S, Hooghe-Peters E, Pirson F, Snick J: Allergen-induced interleukin-9 production in vitro: correlation with atopy in human adults and comparison with interleukin-5 and interleukin-13. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2006, 36(2):174-182.
9. Licona-Limon P, Hena-Mejia J, Temann AU, Gagliani N, Licona-Limon I, Ishigame H, Hao L, Herbert DR, Flavell RA: Th9 Cells Drive Host Immunity against Gastrointestinal Worm Infection. *Immunity* 2013, 39(4):744-757.
10. Ciccia F, Guggino G, Rizzo A, Manzo A, Vitolo B, La Manna MP, Giardina G, Sireci G, Dieli F, Montecucco CM et al: Potential involvement of IL-9 and Th9 cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2015, 54(12):2264-2272.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 20) redakcijoje.

Senieji vaistai kvėpavimo takų ligoms gydyti

Taurus Mekas,

Lietuvos medicinos ir farmacijos istorijos muziejaus direktorius

Apie šiuolaikinius vaistus kalbame didžiudamiesi medicinos mokslo pažanga ir naujomis galimybėmis padėti kenčiantiesiems. Tikime, kad tos galimybės dabar yra kur kas geresnės, nei buvo kada nors anksčiau. Deja, šį tikėjimą aptemdo 2015 m. Nobelio medicinos premijos skyrimas Kinijos farmacinei Juju Tu už tradicinės kinų medicinos žinių pritaikymą maliarijai gydyti. Pirmą kartą per visą istoriją Nobelio medicinos premija buvo įteikta ne už sukurtą naują, o už seno išsaugojimą ir pritaikymą. Niurzgliai kalba, kad tokių keistų atvejų medicinoje bus vis daugiau, ypač jei nuogaštavimai apie antibiotikų eros pabaigą pasitvirtins...

Galime palyginti, kokias priemones kvėpavimo takų ligoms gydyti naudojo mūsų protėviai ir kaip jas siūlė gydyti XX a. pradžios medicina. Straipsnio autorius yra vaistininkas, tad lyginant tenka apsiriboti tuo, ką geriausiai žinau, – vaistingosiomis medžiagomis, nelen-dant į gydymo subtilybes.

Kvėpavimo takų ligos mūsų platumose nėra kokia nors naujovė ar retenybė. Klimatas, maistas ir gyvenimo būdas lėmė, kad jos tvirtai laikosi lietuvių liaudies medicinos (pagal dr. J. Basanavičių – tautinės vaistininkystės) metodais gydomų ligų pirmajame trejetuke – greta virškinimo sistemos bėdų ir traumų. Taigi ir vaistų šioms ligoms gydyti netrūksta. *Materia medica* jungia tris karalystes – augalų, gyvūnų ir mineralų. Mineralų naudojimui kvėpavimo takų ligoms gydyti autoriui nepavyko užtikti, tad pažvelkime į pirmąsias dvi karalystes.

AUGALINĖS KILMĖS MEDŽIAGOS

Kosuliui gydyti buvo vartojamos šios arbatos – alyvų žiedų, aviečių stiebų (galima naudoti ir lapus bei vaisius), avižų, ąžuolų žiedų, dilgėlių lapų, jonažolių žiedų, karklavijų stiebų, puplaiškių (esant sunkiam kosuliui), putinų vaisių (kosulys su dusuliu) bei šermukšnių žiedų.

Jeronimo lapų arbata ir šalavijų lapų nuoviru gydė plaučių uždegimą. Užpylus alkoholiu (tam tiko ir valstybinė, ir naminė degtinė) – beržų žiedų ištrauka gydė kosulį, o pušų pelenų ištrauka – plaučių ligas.

Mūsų protėviai naudojo ir inhaliacijas – peršalus smilkė kadagių šakelėmis, taip pat garindavo pušų sakais.

Alijošių gabalėlių ir medaus mišinį (po vieną arbatinį šaukštelį su pienu

2–3 kartus per dieną) gerdavo kosint. Tai pačiai bėdai vartojo ir tarkuotas krienų šaknis, sumaišytas su medumi.

Difteritą ir anginą gydė į kojine pripylę karštų bulvių lupenų ir pridėję prie kaklo.

GYVŪNINĖS KILMĖS MEDŽIAGOS

Kvėpavimo takų ligoms gydyti vaistų, kilusių iš gyvūnų karalystės, lietuviškojoje tautinėje vaistininkystėje yra ne mažiau nei augalinės kilmės vaistų. Nors iš savosios patirties čia geriausiai žinome karštą pieną su medumi, vis dėlto čia pirmąją rupūžę – spiritinis antpilas ar džiovintos rupūžės nuoviras buvo geriamas sergant įvairiomis kvėpavimo takų ligomis (tiesa, dozuoti reikia labai atsargiai, nes perdozavus pacientas gali proto netekti, ir niekas jo nebesugrąžins).

Gluodenų kepenų nuoviro ir žmogaus šlapimo mišiniu gydė sergančiuosius plaučių uždegimu, o šarkos mėsa – sergančiuosius kokliušu. Barsuko, kiškio ir šuns išlydyti taukai buvo geriami sergant dusuliu.

Nemaloniai gali kvėpėti gyvūninės kilmės vaistų grupė, kuri senosiose farmakopėjose buvo vadinama *Stercoralia* – vaistingosiomis išmatomis. Nors mums tai atrodo šiurpokai, mūsų protėviai šias medžiagas vartojo gydymui. Jos buvo parduodamos ir vaistinėse – *Album graecum*, baltos šuns išmatos Lietuvos vaistinėse buvo parduodamos iki Pirmojo pasaulinio karo.

Arklio, avies ir karvės išmatos buvo vartojamos plaučių uždegimui gydyti. Iš baltų šuns išmatų buvo verdamas nuoviras gydyti dusuliui ir skaudamai gerklei.

Nors ne visi senieji vaistai kvėpėjo, dėl jų efektyvumo niekam abejonių ne-

kilo. XIX a. viduryje į vaistines pradėjo skverbtis cheminiai vaistai, nors dar laikėsi ir augalinės kilmės medžiagos. Taigi XX a. pradžioje gydytojas turėjo tokią pasirinkimą:

- *Aqua kreosoti* – po arbatinį šaukštelį sergant lėtiniu bronchitu.
- *Calcaria chlorata* su šokoladu pagaminti paplotėliai, lėtai tirpstantys burnoje, – esant nemaloniam burnos kvapui.
- *Conium hydrobromatum* milteliai sergant lėtiniu kvėpavimo takų uždegimu, kokliušu.
- *Eucalyptol* – lašai arba kapsulės sergant kvėpavimo takų uždegimu, astma.
- *Extractum euphorbia piluliferae liquidum* – esant astmos priepuoliams (kuriuos sukelia virškinimo sutrikimai ir bronchitas bei nosies ligoms (kurios atsiranda sergant šienlige).
- *Extractum hyoscyami* – milteliai, mikštūra, raminantis ir spazmus malšinantis vaistas sergant kvėpavimo takų ligomis.
- *Liquor natrii chlorati* – lašai esant kvėpavimo takų uždegimui.
- *Myrrholum* – patentuota miros ištrauka pažeistiems kvėpavimo takams gydyti.
- *Nitroglycerinum* po 0,0001 triskart per dieną bronchinei astmai gydyti.
- *Radix pimpinellae* milteliai, piliulės ar boliusai pažeistiems kvėpavimo takams gydyti.

Kaip mūsų laikais vartoti vaistai atrodys XXII amžiaus specialistams, – sunku pasakyti. *Ars longa, vita brevis* (liet. *menas ilgaamžis, gyvenimas trumpas*). Bet atsigręžti ir pažvelgti atgalios visada verta. Ir dėl pagarbos senosioms kartoms, ir dėl to, kad patys mažiau klystume...

Tiotropio *Respimat*[®] *Soft Mist*[™] vieta gydant LOPL

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė, Vidaus ligų skyrius, Pulmonologijos poskyris

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių mirties ir neįgalumo priežasčių visame pasaulyje [1]. Bendrai šia liga sergančiųjų skaičiuojama apie 210 milijonų, o sunkia ar vidutinio sunkumo LOPL – apie 65 milijonai pasaulio gyventojų [3]. Finansinė LOPL našta Europoje siekia 102 milijardus eurų, stebint polinkį išlaidoms augti [2]. Nuolat daugėjant sergančiųjų LOPL, turi būti parenkamas maksimaliai veiksmingas ir saugus gydymas, atitinkantis ligos sunkumą ir klinikinę situaciją. Vaistų įkvėpimas yra tiesiausias kelias į plaučius, todėl sergant kvėpavimo takų ligomis (pvz.: LOPL) tai lemia greitesnę vaistų veikimo pradžią, sudaro galimybę mažesnėmis vaistinių preparatų dozėmis pasiekti laukiamą efektą, geresnis veiksmingumo/saugumo santykis, lyginant su sistemiškai veikiančiais vaistais [1-4]. LOPL gydyti skirtų vaistų, inhaliatorių pasirinkimas suteikia plačias galimybes rinktis – pradedant nuo veikliosios medžiagos iki inhaliatoriaus tipo. Inhaliaciniai prietaisai vaidina svarbų, neretai ir lemiamą vaidmenį siekiant užsibrėžtų gydymo tikslų. Net ir efektyviausi vaistai netinkamai įkvėpiami gali neduoti jokios reikšmingos klinikinės naudos.

TINKAMO INHALIATORIAUS PARINKIMO SVARBA

Šiandienėje rinkoje yra daugybė prietaisų, skirtų įkvėpimiesiems vaistams. Kiekvienas jų turi savo privalumų ir trūkumų, todėl prieš skiriant pacientui įkvėpiamą vaistą svarbu įvertinti trūkumus, kurie galėtų sutrukdyti tikėtinao gydymo efektui pasiekti [5]. Svarbu, kad inhaliatorius atitiktų paciento fizinės naudojimo galimybes ir būtų nesunkiai suprantama jo vartojimo instrukcija. Pacientą reikėtų mokyti nuolat kontroliuoti įkvėpimo techniką, ją reguliariai tikrinti apsilankymo pas gydytoją metu [5].

Sumuojant gydytojo ir paciento lūkesčius, inhaliatoriui keliami reikalavimai yra šie: formuojamos pakankamos

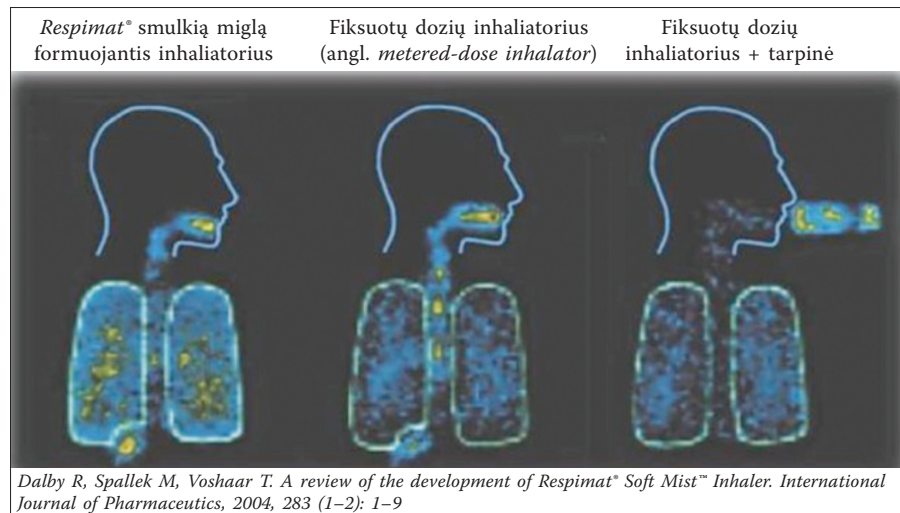
frakcijos vaisto dalelės įkvėpimui, užtikrinančios gerą vaisto depoziciją plaučiuose (pakankama frakcija yra $\leq 6 \mu\text{m}$); galimybė vienu inhaliatoriumi pakartotinai įkvėpti vaistus (atkuriamumas, angl. *reproducibility*), tikslumas, stabilumas ir patogus naudojimas, ypač vyresnio amžiaus asmenims [6-9].

Inhaliatorių evoliucija nuo suspausto oro dozuotų aerosolinių inhaliatorių iki sausų miltelių ir smulkią miglą formuojančių inhaliatorių lėmė lėtinių kvėpavimo takų ligų gydymo pažangą. Pastarieji savo sudėtyje neturi propelentų, sumažinamas vaisto efektyvumo kintamumas, priklausantis nuo paciento pastangų, nesudėtingas įpurškimo-įkvėpimo veiksmų koordinavimas, būna geresnė inhaliuojamųjų vaistų dalelių depozicija plaučiuose

[10, 11] (1 pav.). Tačiau, nepaisant esamos pažangos įkvėpiamųjų vaistų prietaisų rinkoje, paciento vaidmuo gydymo etape išlieka labai svarbus – tiek laikantis paskirto gydymo režimo, tiek siekiant maksimalaus skiriamų vaistinių preparatų veiksmingumo.

PACIENTŲ PASITENKINIMO INHALIATORIUMI KRITERIJAI

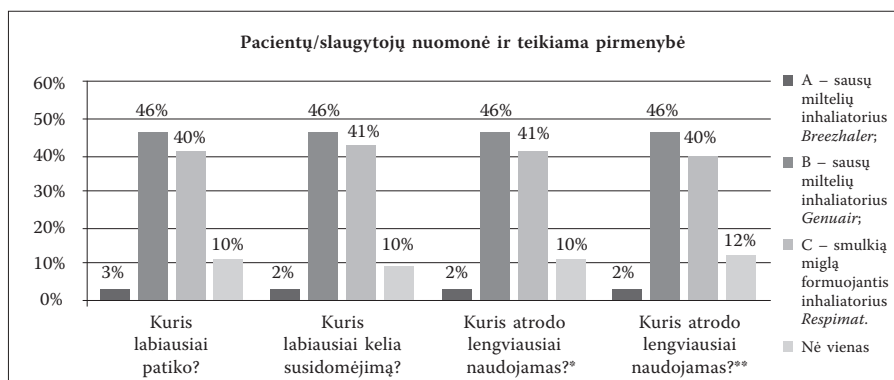
Norint pasiekti gerų gydymo rezultatų, neužtenka parinkti tinkamiausią konkrečiam pacientui inhaliacinę vaistinę medžiagą. Tyrimų duomenys rodo, kad gydymo režimo laikymasis ir rezultatai priklauso nuo inhaliatorių atitikties pacientų keliamiems reikalavimams. Dal Negro ir bendraautoriai (2016 m.) paskelbė klinikinio tyrimo, siekusio įvertinti, kokiems inhaliatorių kriterijams sergantieji teikia pirmumą ir kuriais prietaisais jiems lengva naudotis, rezultatus. Lyginti du sausų miltelių inhaliatoriai (*Breezhaler*[®] ir *Genuair*[®]) bei vienas smulkią miglą formuojantis vaistų įkvėpimo prietaisas (*Respimat*[®] *Soft Mist*[™]). Tiriamieji sirgo astma arba LOPL. Tyrimo tikslams įvykdyti pasirinktas Prietaisų naudojimo klausimynas (angl. *Handling Questionnaire*). Pastaroji priemonė patvirtinta ir leidžiama naudoti įvairiose srityse; patikima, nes atsižvelgiama į paciento amžių, lytį, turimą inhaliatorių vartojimo patirtį bei žinias, įgytas mokantis naudotis prietaisais. Surinkti ir analizuoti 333 pacientų duomenys. Kaip labiausiai iš



1 pav. Vaistų įkvėpiamųjų per skirtingo tipo inhaliatorius, depozicija plaučiuose (scintigrafiniai vaizdai) [12]

pirmos patirties pacientams patikę inhaliatoriai įvertinti *Genuair*[®] ir *Respimat*[®] *Soft Mist*[™], pastaruosius prietaisus pacientai naudoti išmoko lengviausiai. Pacientų ir slaugytojų nuomonė abiejų minėtų inhaliatorių atžvilgiu sutapo (2 pav.). Didžiausias bandymų iki taisyklingo vaisto įkvėpimo vidurkis buvo naudojantiems *Breezhaler*[®] (2,6 palyginti su 1,6; $p < 0,0001$) inhaliatorių. Tiesinės regresijos analize nustatyta, kad kuo ilgesnio laiko prireikia bandant išaiškinti prietaiso naudojimo instrukciją, tuo didesnis „nesėkmingų“ bandymų inhaliuoti vaistą skaičius (kas 10 sekundžių pastangos atlikti vaistų tinkamą įkvėpimą padidėja 0,58; $p < 0,0001$). Nustatyta, kad kuo mažiau veiksmų reikia atlikti pasirošiant inhaliatorių naudoti, tuo mažesnės pastangos reikalingos taisyklingai inhaliacijai atlikti (0,38 daugiau pastangų už kiekvieną papildomą veiksmą, $p < 0,0001$) [13]. Remiantis šio tyrimo duomenimis, *Respimat*[®] *Soft Mist*[™] pasirodė esąs labiausiai tinkamas sergant LOPL – kaip labiausiai patinkantį nurodė pacientai apklausos metu, taip pat nustatytas didžiausias kiekis tinkamų vaisto įkvėpimų pirmąkart naudojant inhaliatorių. Anksčiau patirtis su sausų miltelių ir smulkią miglą formuojančiais inhaliatoriais neturėjo įtakos pacientų teikiamai pirmenybei ir prietaiso naudojimo paprastumo vertinimui nepriklausomai, ar tiriamieji sirgo astma, ar LOPL. Taigi apibendrinant tyrimo rezultatus suformuluotos išvados, kad skirtumai esti ne tik tarp inhaliatorių, bet ir tarp juos naudojančių asmenų keliamų kriterijų. Neretai pacientai, įvertinę aparato laikymo sąlygas, prietaiso naudojimo mechanizmo aiškumą, prašo jį pakeisti į paprastesnį, lengviau naudojamą ar tiesiog labiau patinkantį [13].

Ne mažiau svarbus veiksnys, siekiant gydymo režimo laikymosi ir maksimaliai gerų gydymo rezultatų, yra taisyklinga inhaliatoriaus naudojimo technika, o tai irgi labai priklauso nuo paciento įdedamų pastangų. Todėl pacientų pasitenkinimas inhaliaciniais prietaisais įgauna vis daugiau dėmesio bei vis dažniau įvardijamas kaip lemiamas veiksnys siekiant gerų gydymo rezultatų. Tam patikrinti atliktas daugiacentris atviras kryžminis rinkoje jau esančio vaisto stebėjimo tyrimas [14]. Išsikeltiems uždaviniams įgyvendinti naudotas patvirtintas Pacientų pasitenkinimo ir pageidavimų klausimynas (angl. *Patient Satisfaction and Preference Questionnaire*, PASAPQ), kuriuo LOPL sergančių pacientų vertinti ir lyginti smulkią miglą formuojantis



2 pav. Pacientų ir slaugytojų apklausos rezultatai [13]

*Paciento vertinimas (po slaugytojos prarastos inhaliatoriaus naudojimo instrukcijos)

**Slaugytojų vertinimas

Respimat[®] *Soft Mist*[™] inhaliatorius ir sausų miltelių inhaliatorius *Breezhaler*[®]. Visi atsakymai į pateiktus klausimus buvo vertinami 7 balų skaitine išraiška, kur 1 reiškia „labai nepatenkintas“, 2 – „nepatenkintas“, 3 – „kažkuo nepatenkintas“, 4 – „nei nepatenkintas, nei patenkintas“, 5 – „šiek tiek patenkintas“, 6 – „patenkintas“, 7 – „labai patenkintas“. Atskirų konkrečių sričių (pvz.: bendras pasitenkinimas, patogumas naudoti prietaisą ir pan.) iš PASAPQ klausimyno vertinimas buvo visų atsakymų balų perskaičiuota skaitinė išraiška į 0–100 skalę. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems LOPL gydyta *Spiriva*[®] (tiotropis) per *Respimat*[®] inhaliatorių arba *Hirobriz*[®]/*Onbrez*[®]/*Oslif*[®] (indakaterolis) per *Breezhaler*[®] inhaliatorių ne mažiau 3, tačiau ne daugiau kaip 6 mėnesius iki pildant PASAPQ klausimyną. Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis buvo bendro PASAPQ klausimyno įvertinimo balais vidurkis. Antrinės vertinamosios baigtys – prietaiso naudojimo patogumas ir bendras pasitenkinimas, išreikštas balais pagal PASAPQ klausimyno duomenis. Vidutinis bendro PASAPQ balų rezultatas per *Respimat*[®] *Soft Mist*[™] ir *Breezhaler*[®] grupėse buvo atitinkamai 80,7 ir 79,9 (skirtumas 0,8, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 2,9–4,5; $p = 0,67$) (3 pav.). Bendras vidutinis eksploatacinių prietaisų charakteristikų balais vidurkis buvo 82,5 ir 78,2 (skirtumas 4,3, 95 proc. PI 0,3–8,9; $p = 0,06$) (3 pav.), bendro patogumo balo vidurkis – atitinkamai 78,6 ir 81,9 (skirtumas – 3,3, 95 proc. PI 7,0–0,4; $p = 0,08$) (3 pav.) [14]. Pacientai, naudojantys *Respimat*[®] *Soft Mist*[™] ar *Breezhaler*[®], bendrą pasitenkinimą prietaisais balais įvertino 6,0 ir 5,9.

Kuo labiau pacientas bus patenkintas skiriamu inhaliatoriumi, kuo paprasčiau bus jį valdyti, tuo tikimybė didesnė, kad sergantis laikysis paskirto gydymo režimo ir taip pasieks laukiamų gydymo rezultatų.

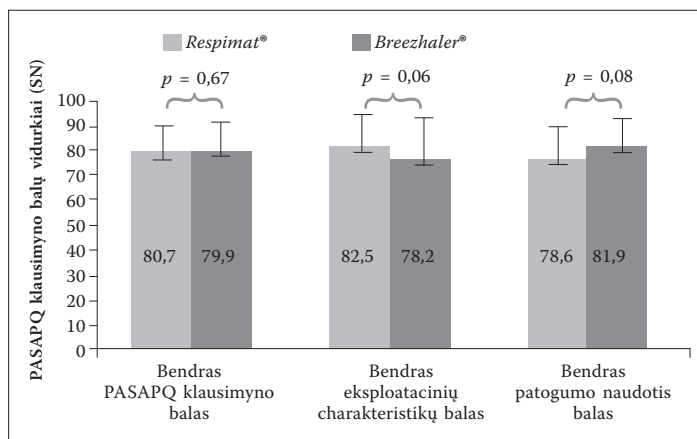
KUO YPATINGAS TIOTROPIS IR RESPIMAT[®] SOFT MIST[™] INHALIATORIUS?

Svarbiausios nepaūmėjusiai LOPL gydyti skiriamų vaistų grupės yra įkvėpiamieji muskarino receptorių blokatoriai (anticholinerginiai vaistai, pvz., tiotropis), β_2 agonistai ir gliukokortikoidai, geriamieji teofilinas ir roflumilastas [4]. LOPL gydymo pagrindas – įkvėpiamieji ilgai veikiantys bronchų plečiamieji vaistai.

Tiotropis priklauso ilgai veikiančių įkvėpiamųjų muskarino receptorių blokatorių grupei ir yra rekomenduojamas kaip pirmos eilės vaistas palaikomajam vidutinio sunkumo ir labai sunkiai LOPL gydyti, siekiant palengvinti ligos simptomus, pagerinti fizinio krūvio toleravimą, sveikatos būklę bei sumažinti paūmėjimų skaičių. Vaistas įkvėpiamas 1 kartą per parą sausų miltelių pavidalu per *HandiHaler*[®] inhaliatorių (18 μg 1 k./d.) arba išpurškiamo vandens tirpalo forma per smulkią miglą formuojantį inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*) *Respimat*[®] (du įkvėpimai po 2,5 μg (iš viso 5,0 μg) 1 k./d.).

Atlikta išties nemažai tyrimų, vertinančių tiotropio, inhaliuojamo per sausų miltelių inhaliatorių *HandiHaler*[®], veiksmingumą LOPL sergantiems pacientams. Pastaruoju metu vis didesnis dėmesys teikiamas į naują tiotropio formulotę – įkvėpimą per smulkią miglą formuojantį inhaliatorių *Respimat*[®] *Soft Mist*[™] inhaliatorių.

Respimat[®] *Soft Mist*[™] yra daugiadosis inhaliatorius, dėl kurio mechaninių savybių sukuriamas smulkios miglos vaisto debesėlis-aerolis, tinkamas įkvėpti [15, 16], savo sudėtyje neturintis klimata žalojančių propelentų. Smulki migla formuojama naudojant vandens tirpalą, o ne sausus miltelius [14]. Dauguma aerolinių dalelių yra



3 pav. PASAPQ klausimyno balų vidurkiai pagal naudojamą inhaliatorių [14]

PASAPQ – angl. *Patient Satisfaction and Preference Questionnaire*, liet. Pacientų pasitenkinimas ir pageidavimų klausimynas; SN – standartinis nuokrypis.

1–5 µm skersmens [15, 16]. Aerosolinis debesėlis, sukuriama *Respimat® Soft Mist™* inhaliatoriaus, išlieka ilgiau ir juda ženkliai lėčiau, lyginant su suspausto oro dozuotais aerosoliniais inhaliatoriais [17], gerindamas vaisto depoziciją plaučiuose, taip pat sumažindamas vaisto nusėdimo orofaringiniame tarpe galimybę [17]. Ženkliai geresnė vaisto dalelių depozicija plaučiuose įkvepiant per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, lyginant su sausų miltelių ir suspausto oro aerosoliniais inhaliatoriais, nustatyta klinikiniuose tyrimuose [18, 19], o tai padeda pasiekti laukiamą gydymo efektą su mažesne vaisto doze. Apie 40 proc. įkvepiamo tiotropio bromido patenka į kvėpavimo takus, likusioji dalis – į virškinamąjį traktą [20]. LOPL sergantiesiems pacientams, įkvėpus 5 µg dozę tiotropio bromido per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, stebėtas mažesnis sisteminis poveikis nei 18 µg per *HandiHaler®* inhaliatorių [21].

Farmakokinetikos analizė rodo, kad sisteminis tiotropio poveikis panašus tiek vartojant 18 µg per *HandiHaler®*, tiek 5 µg per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių [8-14]; taip pat klinikiniai tyrimai parodė, kad tiotropis *Respimat® Soft Mist™* ne mažiau veiksmingas nei tiotropis *HandiHaler®* – išvados padarytos remiantis plaučių funkcijos rodikliais ir „pirmos pagalbos“ vaistų poreikiu [15, 22] bei LOPL paūmėjimo rizika [16], taip pat pakankamai saugus [16, 23]. Didelis *Respimat® Soft Mist™* privalumas sergantiesiems yra ir šio prietaiso lengvas paspaudimo-įkvėpimo veiksmų koordinavimas [17].

Europos Sąjungos šalyse tiotropis *Respimat® Soft Mist™* 5 µg rekomenduojamas palaikomajam bronchus plečiančiam LOPL gydymui. Taip pat gali būti skiriamas ir kaip papildomas, pridedamasis astmos gydymas. Šiame straipsnyje plačiau diskutuojamas pacientų pasitenkinimas naudojamu inhaliatoriumi, vedantis prie geresnio gydymo režimo laikymosi bei geresnių gydymo rezultatų, nebūtų vienintelis lemiamas veiksnys neįvertinus ir klinikinio vaisto efektyvumo. Kadangi tiotropio efektyvumu neabejojama jau daugelį metų, o vaistas dažnai pasirenkamas kaip etalonas palyginamuosiuose naujųjų anticholinerginių vaistų veiksmingumo tyrimuose, pakaks paminėti, kad pakankamos apimties tyrimuose [19, 22-28] atskirai vertintas ir tiotropio, įkvepiamo per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, efektyvumas – nustatyta, kad gydant šiuo vaistu gerėja plaučių funkcija, gyvenimo kokybė, lengvėja LOPL paūmėjimai, mažėja dusulys. Tiotropis *Respimat® Soft Mist™* 5 µg klinikiniuose lyginamuosiuose tyrimuose savo veiksmingumu neprilyginamas placebui, įvardytas kaip ne mažiau efektyvus, lygi-

nant su tiotropiu *HandiHaler®*, ir efektyvesnis už ipratropio bromidą, skiriamą per suspausto oro inhaliatorių [24-27].

MIEGO SUTRIKIMAI SERGANT LOPL IR INHALIATORIAUS TIPAS. KAS BENDRO?

LOPL sergantys pacientai dažnai skundžiasi sutrikusiu miegu. Tai iš esmės yra nulemta kintančių oksigenacijos parametrų ir sutrikusios miego mikro- bei makro- architektūros. Sutrikęs miegas sąlygoja ne tik blogesnę paciento gyvenimo kokybę, bet ir gali turėti reikšmingos įtakos skiriamo gydymo efektyvumui, klinikinėms baigtims. Atsitiktinių imčių atvirame paralelinių grupių tyrime tiriamiesiems LOPL gydyti buvo skirtas tiotropis, tik per skirtingus inhaliatorius (*Respimat® Soft Mist™* arba *HandiHaler®*), ir vertintas arterinio kraujo išotinis deguonimi (SaO₂) bei miego kokybė [28]. Iš viso analizuoti 188 tiriamųjų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo astma, vertinant ne tik oksigenacijos parametrus, bet ir polisomnografijos duomenis, plaučių funkciją, duomenys. Visi tiriamieji gydyti 6 mėnesius tiotropiu, skyrėsi tik inhaliatoriai. Abiejose grupėse stebėtas reikšmingas minimalaus SaO₂ miego metu pagerėjimas, trumpesni miego periodai, kai SaO₂ sumažėja <90 proc. (TST90) ribos lyginant su pradinių vizitų duomenimis. Pacientams, naudojusiems *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, nustatytas ženkliai geresnis TST90 rodiklis nei inhaliavusiųjų tiotropį per *HandiHaler®* grupėje. Miego sutrikimai labai įvairavo tiriamiesiems, tačiau miego stadijos trukmė buvo ženkliai ilgesnė *Respimat® Soft Mist™* grupėje [28].

APIBENDRINIMAS

Tiotropis pagal LOPL gydymo rekomendacijas skiriamas palaikomajam LOPL gydymui. Per smulkią miglą formuojanti inhaliatorių (*Respimat® Soft Mist™*) įkvėpiama tiotropio dozė nepriklauso nuo įkvėpimo pastangų. Ilgiau išsilaikantis aerosolio debesėlis supaprastina prietaiso naudojimo ir įkvėpimo koordinavimo veiksmus. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad tiotropio vartojimas per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių pacientams, sergantiems LOPL, pagerino plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, palengvino ligos paūmėjimus ir juntamą dusulį, buvo gerai toleruojamas. Lyginant tiotropio vartojimą per *HandiHaler®* inhaliatorių su *Respimat® Soft Mist™* inhaliatoriumi, pastaruoju prietaisu pasiekiami geresni įkvėpiamo vaisto dalelių depozicija plaučiuose, sudaromos sąlygos su mažesne vaisto doze pasiekti laukiamą gydymo rezultatą, yra toks pat veiksmingas ir panašiai toleruojamas kaip vaistą vartojant per *HandiHaler®* [29]. Siekiant retesnių desatūracijos epizodų nakties metu, geresnės miego kokybės LOPL sergantiesiems, įvertinus klinikinę situaciją, tiotropio skyrimas per bet kurį inhaliatorių pagerina SaO₂ miego metu, o naudojančiams per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių būna ženkliai retesni desatūracijos <90 proc. epizodai, geresni miego struktūros parametrai.

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015.
2. EFA Call-to-Action on COPD for Europe. Internetinė prieiga http://yearofthelung.org/uploads/Document/e7/WEB_CHEMIN_6876_1279525559.pdf;
3. Rahrison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221;
4. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Lietuvos pulmonologų sutarimas, 2015 m. leidimas.
5. Giraud V et al. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246–51.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 29) redakcijoje.

Astma viena, fenotipų daug. Kaip parinkti tinkamiausią gydymą?

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Astmos gydymo tikslai ilgus dešimtmečius išlieka tie patys, tačiau gydymo parinkimo taktika atsirandant vis naujiems klinikinių tyrimų duomenims kinta. Pastaruoju metu pagrindinis rodiklis, lemiantis gydymo efektyvumo vertinimą ir jo korekcijų poreikį, yra astmos simptomų kontrolė. Nors vaistų astmai gydyti yra labai daug, vis dar nemažai sergančiųjų patiria nekontroliuojamos astmos simptomus. Kaip vienas pagrindinių sunkumų, kodėl nepavyksta valdyti ligos eigos, įvardijama pati astmos patogenezė – tai kompleksinė ir heterogeninė liga, turinti gausybę skirtingų fenotipų, pasižyminčių ir patogeneziniais ypatumais, skirtingais klinikiniais simptomais, jų sunkumu ir nevienodu atsaku į skiriamą gydymą. Siekiant maksimaliai efektyviai gydyti konkretaus paciento astmą, svarbu suprasti egzistuojančią skirtingų ligos fenotipų įvairovę, išmanyti patogenezinius jų mechanizmus ir skirtumus.

SMULKIŪJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ SVARBA

Astma patogeneziskai apibrėžiama nuolatiniu kvėpavimo takų uždegimu ir nuolat vykstančia pastarųjų remodeliacija. 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, apie kurių pažeidimo svarbą aktyviai diskutuoti pradėta tik visai neseniai dėl ribotų galimybių juos pasiekti ir ištirti, standartizuotų smulkiųjų kvėpavimo takų pokyčių vertinimo kriterijų stokos. Pritaikius įvairias fiziologines technikas priemonės, tik pastarąjį dešimtmetį pavyko įvertinti periferinių kvėpavimo takų būklę sergant astma ir spręsti apie skiriamų vaistų poveikį jiems.

Smulkiaisiais įprasta vadinti siauresnius nei 2 mm vidinio skersmens kvėpavimo takus. Dabar pripažįstama, kad sergant astma būtent smulkieji kvėpavimo takai ir yra pagrindinė vieta, kur fiziologiškai ribojamas oro srautas. Pastarųjų disfunkcija sergant sunkia astma yra akivaizdi, daugėja įrodymų ir lengvesnės ligos eigos atvejais. Apatinių kvėpavimo takų uždegimas ir fiziologinė disfunkcija (apimant ir smulkiuosius kvėpavimo takus) įrodyti esant ir skirtingiems astmos fenotipams, kaip an-

tai: naktį pasireiškiančiai astmai, fizinio krūvio sukeltai astmai, alerginei astmai. Neseniai atlikta apžvalga parodė, kad smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas gali būti ypač svarbus ir kitiems ligos fenotipams, pavyzdžiui, pacientams, sergantiems sunkia astma, turintiems didelę ligos „stažą“, senyvo amžiaus asmenims ir rūkantiesiems. Iškelta hipotezė, kad tik itin smulkios inhaliuojamųjų vaistų dalelės gali užtikrinti adekvatų vaisto pasiskirstymą visame bronchų medyje ir taip pagerinti ventiliacinę kvėpavimo funkciją, suteikiant ir papildomą klinikinę naudą – geresnę astmos simptomų kontrolę palyginti su vaistų formulėmis, kurios į kvėpavimo takus įkvepiamos stambesnių dalelių pavidalu.

REALAUS GYVENIMO TYRIMAS ITIN SMULKIŪ DALELIŲ BEKLOMETAZONO DIPROPIONATO IR FORMOTEROLIO DERINIO (BDP/F) VEIKSMINGUMUI ĮVERTINTI

Išties geras astmos gydymo inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IGK) ir ilgai veikiančiais β -2 agonistais (IVBA) veiksmingumas įrodytas tiek klinikiniais tyrimais, tiek klinikinėje praktikoje. Gydymas šių vaistų deriniu sumažina stacionarinio gydymo dažnumą ir mirštamumą nuo astmos.

Šiais metais publikuoti realaus gyvenimo perspektyviojo neintervencinio daugiacentrio (55 tyrimo centrai) stebėjimo tyrimo rezultatai. Tyrime ypatingas dėmesys skirtas suaugusiųjų, suskirstytų į pogrupius pa-

gal fenotipus dominuojant smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimui astmai gydyti itin smulkiais BDP/F dalelėmis (pvz.: atkreipiant dėmesį į rūkymo įpročius, ligos trukmę, oro spąstus). Šio tyrimo tikslas buvo gauti detalesnių duomenų apie vaisto toleravimą, veiksmingumą gydant astmos simptomus ir kontroliuojant ligos eigą, vertinant galimą papildomą BDP/F klinikinę naudą skiriant vaistą itin smulkių įkvepiamųjų dalelių pavidale. Tyrime pacientams buvo skiriama fiksuota BDP/F derinio dozė (100/6 μ g), įkvepiant po 1–2 inhaliacijas 2 kartus per dieną 12 savaitių. Vertintas maksimalus iškvėpimo srovės greitis (PEF, angl. *peak expiratory flow*), forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV1, angl. *forced expiratory volume in one second*), forsuita gyvybinė plaučių talpa (FVC, angl. *forced vital capacity*), dieniniai astmos simptomai, astmos kontrolė ir astmos simptomų sunkumas (balais) bendroje populiacijoje ir skirtinguose pogrupiuose. Vertinimas atliktas trimis etapais – pradinio vizito metu, 4–8 ir 12-tą gydymo savaitę.

Į tyrimą įtraukta 213 pacientų, kurie sirgo astma ir turėjo indikacijų būti gydomi IGK/IVBA deriniais. Įtraukimo į tyrimą kriterijai buvo pasirinkti atsižvelgiant į vaistinio preparato charakteristikų santraukoje esančias indikacijas, kontraindikacijas, specialias atsargumo priemones. Tyrime galėjo dalyvauti tik iki tol BDP/F deriniu negydyti asmenys. Stebėtas apytiksliai vienodas tiriamųjų pasiskirstymas pagal lytį

(49,1 proc. moterys). Nerūkantys asmenys sudarė didžiąją dalį (53,1 proc.), buvę (23 proc.) ar esami rūkoriai (23,9 proc.) sudarė po ketvirtadalį bendro tiriamųjų skaičiaus. 53,2 proc. rūkančiųjų turėjo ne mažesnę kaip 20 metų rūkymo stažą. Apie 40 proc. tiriamųjų įvardijo ligos trukmę ilgesnę nei 10 metų. Daugiau nei 60 proc. tiriamųjų maksimali įkvėpimo srovė (angl. *peak inspiratory flow* – PIF) buvo mažesnė kaip 60 l/min.

Gauti tyrimo rezultatai svarbūs dviem aspektais:

Bendrosios populiacijos pacientų gydymas itin smulkiais BDP/F dalelėmis lėmė ženkliai geresnę astmos kontrolę (gerai kontroliuojamos astmos padaugėjo nuo 6,1 proc. iki 66,3 proc.; $p < 0,001$; ženkliai sumažėjo nekontroliuojamos astmos atvejų – 70,3 proc., palyginti su 10,0 proc.; $p < 0,001$), plaučių funkciją, simptomų sumažėjimą, mažesnę greito veikimo simptominių vaistų poreikį. Gydymas BDP/F deriniu taip pat buvo susijęs su retesniais astmos priepuoliais ir lengvesniais ligos simptomais.

Akivaizdūs teigiami gydymo BDP/F rezultatai stebėti ir *pacientų pogrupuose*, priskiriamuose ryškių pokyčių smulkiuosiuose kvėpavimo takuose fenotipui (rūkantiems, astma sergantiems >10 metų ir pacientams su oro spąstais, kai FVC <80 proc.). Pastebėtas astmos simptomų susilpnėjimas visuose pogrupuose, gydant BDP/F deriniu ir reikšmingai nepriklausantis nuo fenotipo yra tarsi įrodymas apie vaisto teigiamą poveikį sergančiųjų gyvenimo kokybei.

Norint užkirsti kelią astmos eigos sunkėjimui ilgainiui, gyvybiškai svarbu skirti kaip įmanoma efektyvesnę ir konkrečiam pacientui labiausiai tinkamą gydymą. Fiksuotų dozių beklometazono dipropionato ir formoterolio (BDP/F, *Foster*®) 100/6 µg derinys dėl itin smulkių įkvepiamo vaisto dalelių pasižymi gera vaisto dalelių depozicija ir nuoseklesniu gydymu poveikiu visame bronchų medyje, klinikiniu aspektu – geresne astmos simptomų kontrole ir gyvenimo kokybe, lyginant su kitais IGK/IVBA deriniais, įkvepiamais per dideles vaistų daleles formuojančius inhaliatorius. Neseniai įrodytas ir itin smulkių dalelių BDP/F derinio, skiriamo tiek palaikomajam gydymui, tiek simptomams slopinti (MART metodika) efektyvumas nutolinant pirmą sunkų astmos paūmėjimą sergant nekontroliuojama astma. Nustatyta, kad skiriant BDP/F MART metodika taip

pat ženkliai sumažėjo ir bendras metinis sunkių astmos paūmėjimų dažnis, suretėjo sisteminių gliukokortikoidų bei stacionarinio gydymo, skubios pagalbos poreikio atvejų.

RŪKYMAS IR ASTMA

Yra žinoma, kad cigarečių dūmai sukelia periferinių kvėpavimo takų anomalijas, astma sergantiems ir rūkantiems asmenims sparčiau blogėja plaučių funkcija, dažnesni ligos paūmėjimai, didesnė nekontroliuojamos astmos tikimybė net tada, kai gydoma pagal rekomendacijas, didesnis stacionarinio gydymo poreikis. Kokie konkretūs patofiziologiniai mechanizmai atsakingi už sutrikusį atsaką į skiriamą gydymą astma sergantiems ir rūkantiems asmenims dar nėra aiškūs. Manoma, kad skiriamo gydymo efektyvumą ribojantis veiksnys yra nepakankamas inhaliuojamųjų vaistų kiekis periferiniuose smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Plačiai diskutuojama apie kelis mechanizmus, galinčius turėti įtakos rūkančių ir astma sergančių pacientų gydymui, – dėl rūkymo pakitę kvėpavimo takų uždegimo procesai, ypač smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, sutrikęs receptorių jautrumas IGK. Paskelbti duomenys, kad IGK veiksmingumas aktyviai rūkantiems asmenims statistiškai reikšmingai rečiau lemia plaučių funkcijos pagerėjimą, lyginant su nerūkančiais astma sergančiais pacientais (išvada suformuluota vertinant 3 savaitių trukmės gydymo inhaliuojamuoju flutikazonu duomenis). Sutrikęs rūkalių, sergančių astma, atsakas į gydymą IGK gali būti aiškinamas dominuojančiu neutrofiliniu kvėpavimo takų uždegimu ar sutrikusia genų, atsakingų už steroidinių receptorių atsaką, veikla.

Realaus gyvenimo tyrimo su itin smulkiais BDP/F įkvepiamosiomis dalelėmis rezultatai parodė, kad astmos gydymo BDP/F atsakas buvo panašus tiek mažesnę (<20 pakmečių), tiek didesnę (≥20 pakmečių) rūkymo stažą turintiems rūkoriais. Nors pradinio vizito metu plaučių funkciją apibūdinantys rodikliai buvo kiek prastesni buvusiems rūkoriais, tačiau skirtas gydymas BDP/F deriniu buvo vienodai veiksmingas lyginant su kitų grupių tiriamaisiais. Nerūkusiems asmenims stebėtas ženklesnis astmos simptomų kontrolės pagerėjimas (75,2 proc. palyginti su 58,0 proc. rūkalių ir 54,2 proc. rūkusių anksčiau); ~ 30 proc. dabar rūkančių ir anksčiau rūkusių asmenų gydymo BDP/F deriniu pabaigoje pasiekė dalinę astmos simptomų kontro-

lę. Po 12 gydymo savaičių, lyginant su pradiniu vizitu, pastebėtas reikšmingas plaučių funkcijos parametrų pagerėjimas ir rūkantiems asmenims (1 lentelė; $p < 0,01$ visiems kintamiesiems). Taip pat tyrime nustatyta, kad rūkantiems ir BDP/F deriniu gydomiems asmenims ženkliai pagerėja astmos simptomai, kaip antai kosulys, spaudimas krūtinėje, švokštimas ir dusulys (pav.). Kosulys, vertinant balais, sumažėjo nuo 1,6 gydymo pradžioje iki 0,4 12-tą gydymo BDP/F savaitę, krūtinės spaudimas – nuo 1,8 iki 0,6, švokštimas – nuo 1,4 iki 0,3, dusulys – nuo 1,3 iki 0,2 balo ($p < 0,01$ visiems palyginimams).

Taigi realaus gyvenimo tyrimo su itin smulkiais BDP/F įkvepiamosiomis dalelėmis rezultatai parodė, kad astmos kontrolė, ženklus simptomų pagerėjimas stebėtas tiek rūkantiems, tiek nerūkantiems pacientams. Kadangi į tyrimą įtraukti pacientai iki tol buvo gydyti vaistais, inhaliuojamais per dideles daleles formuojančius inhaliatorius, galima galvoti, kad gydymas itin smulkiais vaistų dalelėmis tikslingai veikia ir smulkiuosius kvėpavimo takus, taip padidindamas vaisto veiksmingumą ir rūkantiems astma sergantiems, kuriems gydymas didelėmis vaistų dalelėmis buvo mažiau veiksmingas.

Neseniai paskelbti ir dar vieno stebėjimo tyrimo rezultatai. Vertintas gydymo veiksmingumas skiriant inhaliuojamuosius vaistus smulkias daleles suformuojančiais inhaliatoriais, lyginant su didelių dalelių įkvepiamųjų vaistų formomis, atskirai vertinant klinikinius rezultatus ir rūkančių astma sergančiųjų pogrupyje. Pirmoji vertinamoji baigtis buvo rūkančių ir astma sergančių asmenų smulkiųjų kvėpavimo takų sutrikusios funkcijos įvertinimas, taip pat papildomai vertinant klinikinį efektą pakeitus standartinį astmos gydymą į vaistus, kurie įkvepiami per itin smulkias vaisto daleles formuojančius inhaliatorius. Vaistų keitimai atlikti paskiriant adekvacias iki tol vartotiems vaistams dozes (pacientams, kurie iki prasidedant tyrimui įkvėpdavo didelio dydžio IGK daleles, gydymas buvo keičiamas į itin smulkių dalelių beklometazono dipropionatą, o vartojusiems IGK/IVBA derinį – į itin smulkių dalelių BDP/F). Pirminė vertinamoji baigtis buvo išskiriamo azoto (dN2) matavimas iškvepiamame ore pradinio vizito metu ir gydymo eigoje. Reikšmingai didesnis dN2 buvo randamas rūkantiems, palyginti su nerūkančiais asmenimis, nurodant sutrikusią ventilaciją smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. 3 mėnesių trukmės astmos

1 lentelė. Demografiniai duomenys ir klinikiniai rezultatai praėjus 12 savaičių nuo gydymo beklometazono dipropionato ir formoterolio deriniu pradžios (pagal rūkymo įpročius)

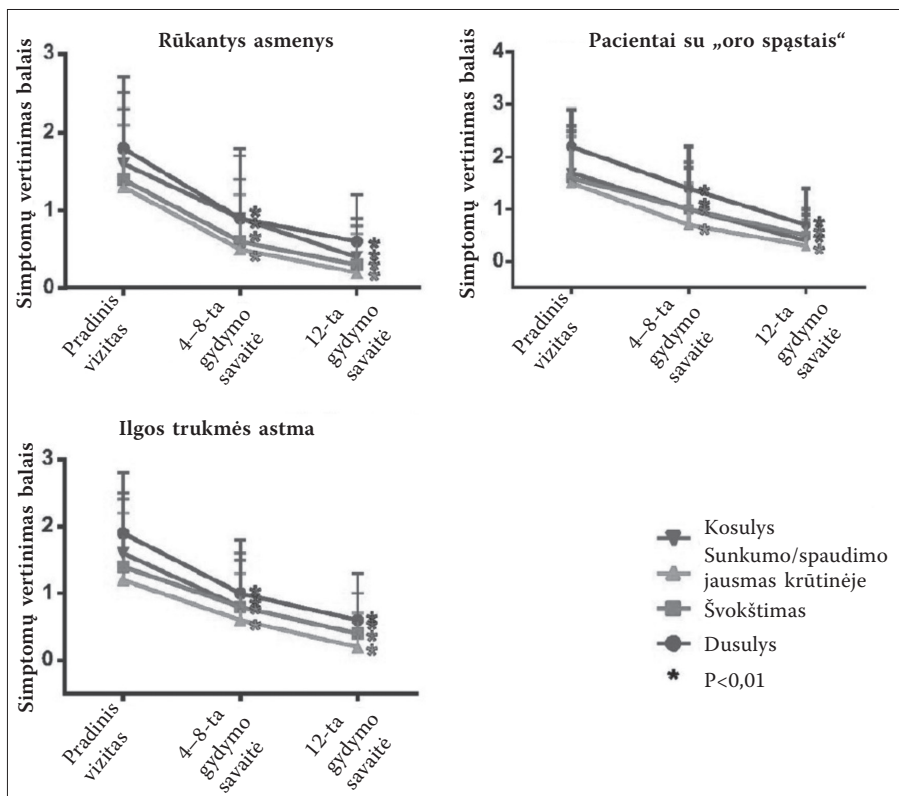
| 1. Demografiniai duomenys | Rūkantys (n = 50) | | Buvę rūkoriai [n=48] | | Nerūkę (n = 111) | |
|--|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Amžiaus vidurkis, metai ± SN | 44,3 ± 12,8 | | 54,9 ± 14,4 | | 49,2 ± 17,8 | |
| Moterys/vyrai, proc. | 48/52 | | 40/60 | | 57/43 | |
| Rūkoriai (≥20 pakmečių), proc. | 53,2 | | - | | - | |
| 2. Rezultatai | Pradinis vizitas | Po 12 savaičių* | Pradinis vizitas | Po 12 savaičių* | Pradinis vizitas | Po 12 savaičių* |
| Astmos kontrolės lygis, proc. pacientų ^a | | | | | | |
| Gerai kontroliuojama | 10,0 | 58,0 | 4,3 | 54,2 | 4,5 | 75,2 |
| Iš dalies kontroliuojama | 18,0 | 32,0 | 17,0 | 33,3 | 29,7 | 16,5 |
| Nekontroliuojama | 72,0 | 10,0 | 78,7 | 12,5 | 65,8 | 8,3 |
| Simptomų sustiprėjimas dienos metu/sav.; vidurkis ± SN | 2,1 ± 3,3 | 0,1 ± 0,5 | 1,5 ± 1,9 | 0,2 ± 0,5 | 1,7 ± 2,7 | 0,2 ± 1,0 |
| Naktinių simptomų sustiprėjimas/sav.; vidurkis ± SN | 1,3 ± 2,0 | 0,1 ± 0,3 | 1,5 ± 2,1 | 0,1 ± 0,3 | 1,1 ± 1,5 | 0,1 ± 0,5 |
| Astmos simptomų sunkumas, balų vidurkis ± SN | 1,5 ± 0,7 | 0,4 ± 0,4 | 1,7 ± 0,7 | 0,4 ± 0,4 | 1,5 ± 0,7 | 0,3 ± 0,4 |
| Pacientai, kurie kiekvieną savaitę patiria astmos paūmėjimą, proc. | 18,2 | 2,4 | 15,4 | 0,0 | 13,3 | 1,2 |
| Pacientai, vartojantys greitos pagalbos simptomus slopinančius vaistus >2 k./sav., proc. | 67,7 | 7,9 | 70,3 | 27,5 | 71,9 | 10,8 |
| Dieniniai simptomai >2 k./sav., proc. | 77,8 | 13,5 | 77,8 | 7,9 | 75,0 | 11,4 |
| Pacientai, kuriems dėl astmos buvo apribotas fizinis aktyvumas, proc. | 73,7 | 23,8 | 75,0 | 16,7 | 76,9 | 7,1 |
| Naktiniai simptomai, proc. | 61,1 | 2,4 | 66,7 | 2,5 | 66,7 | 4,8 |
| Pacientai, kurių FEV1 <80 proc. b. d. | 81,3 | 37,1 | 92,1 | 36,1 | 85,5 | 15,5 |
| FEV1, l (proc. b. d. ± SN) | 2,5 ± 1,0 (80,5 ± 35,8) | 3,4 ± 2,2 (107,7 ± 79,1) | 2,2 ± 1,0 (73,6 ± 29,1) | 2,9 ± 1,0 (96,4 ± 38,4) | 2,7 ± 2,1 (92,1 ± 72,5) | 3,1 ± 1,6 (103,1 ± 54,8) |
| PEF, l/min. (± SN) | 323 ± 126 | 393 ± 135 | 287 ± 124 | 357 ± 138 | 321 ± 133 | 376 ± 130 |
| FVC l ± SN (proc. b. d. ± SN) | 3,3 ± 1,3 (89,0 ± 39,2) | 3,9 ± 1,3 (104,6 ± 40,96) | 3,0 ± 1,1 (80,6 ± 28,2) | 3,5 ± 1,0 (94,3 ± 22,6) | 3,4 ± 1,5 (91,5 ± 34,8) | 3,9 ± 1,9 |

SN – standartinis nuokrypis; FEV1 – forsuotas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; PEF - maksimalus iškvėpimo srovės greitis; b. d. – būtiniojo dydžio; * Pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma Guidelines*); *p<0.01 lyginant su pradinio vizito metu (porinis Studento t kriterijus).

gydymas smulkias įkvėpimo vaisto daleles formuojančiu inhaliatoriumi ženkliai sumažino dN2 ir kvėpavimo takų pasipriešinimą (rezistentiškumą) astma sergantiems rūkaliams.

IGK/IVBA DERINIO VEIKSMINGUMAS SKIRTINGOS ASTMOS TRUKMĖS ATVEJAIS

Labai svarbu užkirsti kelią astmos paūmėjimams bei užtikrinti veiksmingą ilgus trukmės astmos gydymą ilgai. Tik keliuose klinikuose tyrimuose vertintas galimas ryšys tarp astmos nustatymo trukmės ir skiriamo gydymo efektyvumo, pateikiant išvadas, kad ventiliacinės plaučių funkcijos pagerėjimą atspindintys rodikliai gerokai didesni trumpiau sergantiems astma asmenims. Patofiziologiniai mechanizmai, galintys lemti tokį skirtingą gydymo atsaką, vis dar nėra iki galo žinomi; spėjama, kad jie yra susiję su nuolat vykstančiu nekontroliuojamu uždegimu ir kvėpavimo takų remodeliacija. Į minėto realaus gyvenimo tyrimo tiriamųjų kohortą įtraukti skirtingą laiko tarpą astma sergantys asmenys. Pacientai su ilgesniu astmos „stažu“ (>10 metų)



Pav. Astmos simptomų sunkumo vertinimas balais, esant skirtingiems ligos fenotipams. Simptomai vertinti 4 balų skalėje, kur 0 – nėra simptomų, o 3 – sunkūs, labai ryškūs simptomai. Rezultatai pateikiami kaip simptomų įvertinimo balais vidurkis ± standartinis nuokrypis vartojant BDP/F derinį skirtingais laiko etapais, lyginant su vertinimu pradinio vizito metu

2 lentelė. Demografiniai duomenys ir klinikiniai rezultatai praėjus 12 savaičių nuo gydymo beklometazono dipropionato ir formoterolio deriniu pradžios (pagal ligos trukmę)

| 1. Demografiniai duomenys | Trumpa astmos trukmė (≤10 metų) (n = 128) | Ilga astmos trukmė (>10 metų) (n = 83) | | |
|--|--|---|----------------------------|----------------------------|
| Amžiaus vidurkis, metai ± SN | 44,8 ± 16,0 | 54,7 ± 15,0 | | |
| Moterys/vyrai, proc. | 47/53 | 58/42 | | |
| Naujai nustatyta liga per 1–5 metus/per 5–10 metų /per >10 metų, proc. | 25/45/30/- | -/-/100 | | |
| Rūkantys/buvę rūkoriai/nerūkę, proc. | 26/20/54 | 21/28/51 | | |
| 2. Rezultatai | Pradinis vizitas | Po 12 savaičių* | Pradinis vizitas | Po 12 savaičių* |
| Astmos kontrolės lygis, proc. pacientų | | | | |
| Gerai kontroliuojama | 6,3 | 72,7 | 4,8 | 55,6 |
| Iš dalies kontroliuojama | 25,2 | 21,1 | 20,5 | 28,4 |
| Nekontroliuojama | 68,5 | 6,3 | 74,7 | 16,0 |
| Simptomų sustiprėjimas dieną/sav.; vidurkis ± SN | 1,5 ± 2,2 | 0,1 ± 0,5 | 2,2 ± 3,3 | 0,3 ± 1,1 |
| Naktinių simptomų sustiprėjimas/sav.; vidurkis ± SN | 1,0 ± 1,5 | 0,1 ± 0,3 | 1,6 ± 2,2 | 0,1 ± 0,5 |
| Astmos simptomų sunkumas, balų vidurkis ± SN | 1,6 ± 0,7 | 0,3 ± 0,4 | 1,5 ± 0,7 | 0,4 ± 0,4 |
| Pacientai, kurie kiekvieną savaitę patiria astmos paūmėjimą, proc. | 16,0 | 1,9 | 14,3 | 0,0 |
| Pacientai, vartojantys greitos pagalbos simptomus slopinančius vaistus >2 k./sav.; proc. | 63,8 | 9,2 | 80,4 | 22,1 |
| Dieniniai simptomai >2 k./sav.; proc. | 73,5 | 10,2 | 81,5 | 11,8 |
| Pacientai, kuriems dėl astmos buvo apribotas fizinis aktyvumas, proc. | 75,0 | 10,3 | 76,2 | 18,1 |
| Naktiniai simptomai; proc. | 64,2 | 3,2 | 66,1 | 4,1 |
| Pacientai, kurių FEV1 <80 proc. b. d. | 88,1 | 21,3 | 83,9 | 31,7 |
| FEV1, l (proc. b. d. ± SN) | 2,9 ± 1,9 (90,3 ± 67,1) | 3,4 ± 1,9 (106,7 ± 63,7) | 2,1 ± 1,0 (70,6 ± 69,3) | 2,6 ± 1,1 (88,7 ± 81,3) |
| PEF, l/min. (± SN) | 327 ± 117 | 396 ± 121 | 294 ± 145 | 344 ± 146 |
| FVC l ± SN (proc. b. d. ± SN) | 3,6 ± 1,4 (93,8 ± 35,6) | 4,2 ± 1,7 (107,8 ± 42,1) | 2,8 ± 1,2 (81,2 ± 31,5) | 3,3 ± 1,2 (95,1 ± 35,4) |

SN – standartinis nuokrypis; FEV1 – forsuoatas iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuoata gyvybinė plaučių talpa; PEF – maksimalus iškvėpimo srovės greitis; b. d. – būtiniojo dydžio; * – Pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma Guidelines*); *p <0,01 lyginant su pradiniu vizitu (porinis Studento t kriterijus).

įprastai turi prastesnę plaučių funkciją, stebimos didesnio simptomams malšinti skirtų vaistų suvartojimo bei dažnesnių dieninių astmos simptomų tendencijos. Realus gyvenimo tyrime nustatyta, kad skiriant BDP/F visi minėti klinikiniai rodikliai (ventiliacinė plaučių funkcija, suvartojamų simptominių vaistų ir dieninių astmos simptomų kiekis) pagerėjo tiek trumpiau, tiek ilgiau sergantiesiems astma. Abiejose minėtose grupėse stebėtas astmos simptomų kontrolės pagerėjimas atitinkamai 72,7 ir 55,6 proc. (p <0,01 lyginant su pradiniu vizitu prieš paskiriant minėtą IGK/IVBA derinį). Gydant BDP/F deriniu net ir ilgai astma sergantiems tiriamiesiems stebėtas ventiliacinės plaučių funkcijos pagerėjimas lyginant su pradiniu vizitu (2 lentelė, p <0,01 visiems kintamiesiems). Simptomų intensyvumą žymintys balai pakito taip: kosulio balas sumažėjo nuo 1,6 pradinio vizito metu iki 0,4 12-tą gydymo BDP/F savaitę; krūtinės spaudimo pojūtis atitinkamai nuo 1,9 iki 0,6 balo; švokštimas – nuo 1,4 iki 0,4 balų; dusulys – nuo 1,2 iki 0,2 b. (p <0,01 visiems palyginimams) (pav.). Nustatyta,

kad po skirto gydymo itin smulkių dalelių BDP/F deriniu daugiau kaip pusei ilgai astma sergančių tiriamųjų astmos simptomai tapo kontroliuojami vos per 12 savaičių gydymo BDP/F, palyginti su mažiau nei 5 proc. pradinio vizito metu.

ASTMA IR „ORO SPĄSTAI“

Smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimo ir remodeliacijos pokyčiai gali lemti kliniškai reikšmingą pastarųjų susiaurėjimą ar net užsidarymą, o tai sukelia oro spąstus periferiniuose kvėpavimo takuose. Siekiant įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimą realaus gyvenimo sąlygomis naudotas FVC rodiklis. Pacientai, turintys oro spąstus (tyrime tai įvardyta kaip FVC <80 proc. b. d.), paprastai pasiekia blogesnę astmos kontrolę. Tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas itin smulkiomis BDP/F dalelėmis mažina oro spąstus: gydant BDP/F deriniu FVC vertė susinormalizavo 83 proc. atvejų. Tyrimo duomenimis, su smulkiais kvėpavimo takais susiję ligos komponentai (pvz.: naktiniai simptomai, oro spąstai) gydant BDP/F

per itin smulkias daleles formuojantį inhaliatorių kliniškai reikšmingai pagerėjo. Nustatytas ir kliniškai reikšmingas astmos simptomų intensyvumo sumažėjimas lyginant su pradiniu vizitu (p <0,01 visiems palyginimams) (pav.). Po skirto gydymo BDP/F procentinė dalis pacientų, turinčių oro spąstus ir nekontroliuojamą astmą, sumažėjo nuo 83 iki 14 proc. Tai gali būti susiję su geresne vaisto dalelių depozicija periferiniuose kvėpavimo takuose, efektyvesniu uždegimo gydymu net ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

APIBENDRINIMAS

Pacientams, sergantiems astma, pagrindiniai gydymo tikslai yra kontroliuoti ligos simptomus, užkirsti kelią paūmėjimams, išlaikyti plaučių funkciją, neribojant pacientui gyventi normalų aktyvų gyvenimą. Ilgus metus astmos gydymo rekomendacijos rėmėsi atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų rezultatais, tačiau pastaruoju metu vis labiau telkiamas dėmesys į realaus gyvenimo tyrimus, kadangi atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų duomenys paprastai gaunami iš specialiai atrinktų „vienodų“ pacientų populiacijos ir neatsižvelgiama į atskirų pogrupių ypatumus, pvz., rūkančiuosius, vyresnio amžiaus pacientus, pacientus, sergančius įvairiomis gretutinėmis ligomis.

Neabejojama, kad persistuojantis uždegimo procesas sergantiesiems astma paliečia tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus. Labiausiai nutolusius smulkiuosius kvėpavimo takus pavyksta gydyti tik skiriant vaistus, galinčius dėl savo itin smulkių dalelių formos juos pasiekti. Atliktas realaus gyvenimo stebimasis tyrimas parodė, kad BDP/F derinys ir inhaliatoriaus formuojamos itin smulkios veikliųjų medžiagų dalelės labai pagerina astmos kontrolę, palengvina astmos simptomus tiek bendroje populiacijoje, tiek konkrečiuose pacientų pogrupiuose (vyresniems pacientams, turintiems „oro spąstus“, rūkantiems, ilgus metus sergantiems astma).

LITERATŪRA

1. Marth K, Spinola M, Kisiel J et al. Treatment response according to small airway phenotypes: a real-life observational study. *Thorax* 2016, 10(3): 200–210.
2. Contoli M, Bellini F, Morandi L et al. Assessing small airway impairment in mild-to-moderate smoking asthmatic patients. *European Respiratory Journal* 2016; DOI: 10.1183/13993003.01708-2015. Internetinė prieiga <http://erj.ersjournals.com/content/early/2016/02/11/13993003.01708-2015>.

Idiopatinės plaučių fibrozės gydymas pifrenidonu ▼

Aušra Kaletkienė

Respublikinė Kauno ligoninė, Vidaus ligų skyrius, Pulmonologijos poskyris

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra lėtinė, progresuojanti, negrįžtama ir mirtina liga. Pacientų, sergančių šia liga, vidutinė tikėtina gyvenimo trukmė yra 2–5 metai nuo jos diagnozavimo. IPF eiga dažnai yra nenuspėjama: kai kurių pacientų plaučių funkcija blogėja laipsniškai keletą metų, kitiems liga neprogresuoja keletą mėnesių ar net metų, o daliai sergančiųjų būklė blogėja labai greitai. Kartais IPF eiga būna ir banguojanti, kai būklė kurį laiką išlieka stabili, tačiau dažnai kartojasi paūmėjimai, bloginantys plaučių funkciją. Siekiant įvertinti ligos stadiją yra matuojama forsuota gyvybinė plaučių talpa (FVC) ir lyties, amžiaus ir fiziologijos (GAP) indeksas. Šis indeksas apskaičiuojamas naudojant keturis kintamuosius – lytį, amžių, FVC ir dujų difuzijos tyrimo rodiklius. GAP indeksu yra vertinama mirštamumo nuo IPF rizika.

Pifrenidonas ir nintedanibas yra patvirtinti vaistai IPF gydyti ES bei Jungtinėse Amerikos Valstijose. Pifrenidonas yra antifibrozinėmis savybėmis pasižymintis geriamasis preparatas. Jis turi ir uždegimą slopinantį poveikį. Nustatyta, kad šis vaistas mažina IPF progresavimą. Apibendrinti trijų 3-ios fazės klinikinių tyrimų rezultatai parodė, kad pifrenidonas reikšmingai sumažino visų priežasčių sąlygotą ir su IPF susijusį mirštamumą. Šis vaistas yra pacientų gerai toleruojamas.

Šiame straipsnyje pristatomi apibendrinti 12 mėn. trukmės trijų klinikinių tyrimų, analizavusių pifrenidono saugumą ir efektyvumą, rezultatai (CAPACITY-1 ir CAPACITY-2 bei ASCEND). Tyrimuose 1247 pacientai buvo gydomi pifrenidonu 2403 mg per parą arba placebo, o rezultatai vertinti pagal FVC ir GAP indekso pokyčius. Šios analizės tikslas – geriau suprasti ligos progresavimo skirtumus bei įvertinti, ar gydymas būtų naudingas pradėjus jį kuo anksčiau po IPF diagnozės nustatymo.

TYRIMŲ REZULTATAI

Į bendrą rezultatų analizę buvo įtraukti 1247 pacientai, kurie buvo gydyti pifrenidonu 2403 mg per parą arba placebo trijuose 3-ios fazės klinikiniuose tyrimuose. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal FVC rodiklį (≥ 80 proc. ir < 80 proc.) ir GAP indeksą (I stadija ir II–III stadija). Pirmoje grupėje pagal FVC rodiklį 146 pacientai vartojo pifrenidoną, o 170 – placebo. Antroje grupėje 477 pacientai vartojo tiriamąjį vaistinį preparatą, o 454 – placebo. Pagal GAP indeksą I stadijos IPF sergantys 247 pacientai buvo gydyti pifrenidonu, 235 – placebo. II ir III stadijos IPF sergantys 376 pacientai gavo pifrenidoną, o 387 – placebo. Pradiniai demografiniai ir klinikiniai duomenys buvo panašūs visose tiriamųjų grupėse.

Ligos progresavimas buvo vertinamas po 12 mėn. Visų tiriamųjų grupių pacientams stebėtas kliniškai reikšmingas ligos progresas. Tiek pacientų, kurių plaučių funkcija ir stadija pagal GAP (II–III) buvo prastesnė, tiek tų, kurių plaučių funkcija bei stadija pagal GAP (I) buvo geresnė, FVC rodiklis, 6 min. ėjimo testo rezultatas ir dusulio klausimyno (angl. *University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire* (UCSD SOBQ)) balas sumažėjo per 12 mėn. FVC sumažėjimas ≥ 10 proc. reikšmingai nesiskyrė tarp pacientų, kurių pradinis FVC buvo ≥ 80 proc., ir tų, kurių FVC buvo < 80 proc. Tačiau 6 min. ėjimo testo rezultato sumažėjimas ≥ 50 m. (arba mirtis) ir UCSD SOBQ ≥ 20 balų pokytis (arba mirtis) buvo dažnesnis tarp pacientų, kurių pradinė plaučių funkcija buvo blogesnė (1 pav.). Panašūs rezultatai gauti ir pacientų grupėse pagal GAP indeksą (1 pav.).

Pifrenidonas reikšmingai sumažino IPF progresavimą visose tiriamųjų grupėse (2 pav.). Pacientų, gydytų pifrenidonu, grupėje nustatytas didesnis FVC rodiklis, geresnis 6 min. ėjimo testo rezultatas ir UCSD SOBQ balas, palyginti su placebo vartojusių tiriamųjų grupe. Pacientams, gydytiems pifrenidonu, reikšmingai rečiau nustatytas FVC sumažėjimas ≥ 10 proc. ar mirtis, palyginti su tais, kurie vartojo placebo (p $< 0,0001$). Pifrenidonu gydytiems pacientams, kurių FVC buvo mažesnis nei 80 proc. bei nustatyta bet kuri stadija pagal GAP

| | FVC ≥ 80 proc. | FVC < 80 proc. | p reikšmė |
|--|---------------------|----------------------|------------|
| FVC sumažėjimas ≥ 10 proc. arba mirtis | 30/168 (17,9 proc.) | 99/450 (22,0 proc.) | 0,2403 |
| 6 min. ėjimo testo sumažėjimas ≥ 50 m arba mirtis | 36/168 (21,4 proc.) | 150/450 (33,3 proc.) | 0,0049 |
| UCSD SOBQ balo pokytis ≥ 20 taškų arba mirtis | 22/169 (13,0 proc.) | 141/451 (31,3 proc.) | $< 0,0001$ |
| | GAP stadija I | GAP stadija II-III | p reikšmė |
| FVC sumažėjimas ≥ 10 proc. arba mirtis | 42/234 (17,9 proc.) | 86/382 (22,5 proc.) | 0,1175 |
| 6 min. ėjimo testo sumažėjimas ≥ 50 m arba mirtis | 51/234 (21,8 proc.) | 134/382 (35,1 proc.) | 0,0004 |
| UCSD SOBQ balo pokytis ≥ 20 taškų arba mirtis | 38/234 (16,2 proc.) | 125/384 (32,6 proc.) | $< 0,0001$ |

1 pav. Ligos progresavimas pagal FVC ir GAP indeksą

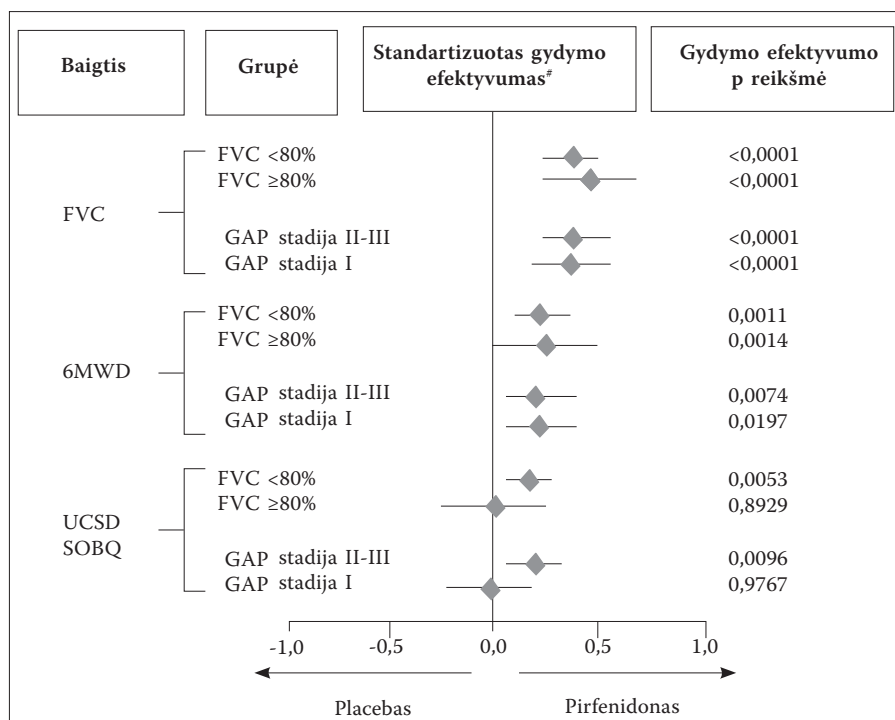
(I arba II-III), reikšmingai rečiau nustatytas ≥ 50 m. sumažėjimas atliekant 6 min. ėjimo testą ar mirtis, palyginti su placebo gavusiais tiriamaisiais. Tačiau reikšmingo skirtumo tarp pacientų, kurių FVC ≥ 80 proc., nenustatyta ($p = 0,0514$). Pirfenidonu gydytų pacientų, kurių FVC mažesnis nei 80 proc., o stadija pagal GAP II-III, grupėje nustatytas reikšmingai mažesnis mirties dažnis ir UCSD SOBQ balo sumažėjimas ≥ 20 taškų nei gavusiųjų placebo grupėje ($p = 0,0096$ ir $p = 0,0053$). Atvirkščiai, pacientų, kurių pradinis FVC ≥ 80 proc. arba stadija pagal GAP I, skirtumas tarp UCSD SOBQ balo sumažėjimo ≥ 20 taškų arba mirties nebuvo reikšmingas tarp vartojusių pirfenidoną ir placebo ($p = 0,8929$ ir $p = 0,9767$). Šie rezultatai taip pat rodo, kad pacientų, kurių pradinė plaučių funkcija yra geresnė, gydymas pirfenidonu nedaro reikšmingos įtakos dusulio intensyvumui. Tik pacientams, kurių plaučių funkcija buvo prastesnė, pirfenidonas reikšmingai labiau sumažino dusulį, palyginti su placebo gavusiais tiriamaisiais.

Gydymas pirfenidonu sustabdė FVC mažėjimą lyginant su placebo. Efektyvesnis gydymas nustatytas pacientų, kurių FVC ≥ 80 proc. arba I stadija pagal GAP, grupėje.

Dauguma tyrime registruotų nepageidaujamų reiškinių buvo lengvi ar vidutinio sunkumo. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo virškinimo sistemos sutrikimai ir odos bėrimai. Skirtumo tarp pacientų, kurių FVC < 80 proc. ar II-III stadija pagal GAP, ir tų, kurių FVC ≥ 80 proc. arba I stadija pagal GAP, nenustatyta. Sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis ir gydymo nutraukimas buvo dažnesnis pacientų, kurių plaučių funkcija blogesnė, grupėje (vartojusių tiek placebo, tiek pirfenidoną).

APIBENDRINIMAS

Trijų klinikinių tyrimų analizė parodė, kad IPF kliniškai reikšmingai progresuoja nepriklausomai nuo pradi-



2 pav. Gydymo pirfenidonu efektas pagal pradinę plaučių funkciją ir GAP indeksą

FVC – forsuoatas iškvėpimo tūris; 6MWD – 6 min. ėjimo testas; UCSD SOBQ – Kalifornijos universiteto San Diego dusulio klausimynas.

[#]FVC ir 6MWD atveju skirtumas = pirfenidonas–placebas; UCSD SOBQ atveju skirtumas = placebo–pirfenidonas.

nės plaučių funkcijos ir GAP indeksu. Tiek sergant ankstyvos, tiek jau pažengusios stadijos IPF, ligos progresavimo rizika yra panaši. Todėl pacientų, kurių plaučių funkcija yra geresnė, ligos progresavimo rizika taip pat yra didelė, ir jiems reikėtų kuo anksčiau pradėti skirti gydymą.

Gydant pirfenidonu pagerėja paciento būklė nepriklausomai nuo plaučių funkcijos rodiklių gydymo pradžioje. Pirfenidono efektyvumas, stabdant FVC mažėjimą ir 6 min. ėjimo testo rezultatų blogėjimą, buvo pastovus ir statistiškai reikšmingas visose tiriamųjų grupėse po 12 mėn. nepriklausomai nuo pradinės plaučių funkcijos ir stadijos pagal GAP indeksą. Šie rezultatai rodo, kad pirfenidonas yra efektyvus ligos pradžioje, ir šį vaistą reikėtų skirti nepriklausomai nuo IPF stadijos. Be to, šis vaistas sukelia nedaug nepageidaujamų reakcijų. Šiuolaikinės rekomendacijos sprendimą pradėti gydyti pirfenidonu siūlo priimti paciento ir gydytojo bendru sutarimu.

Tokioms ligoms, kaip IPF, gydyti vartojami vaistai, kurie stabdo ligos progresą, turėtų būti pradėti skirti kaip galima anksčiau diagnozavus ligą, kadangi tada pavyksta išlaikyti geresnį paciento fizinį pajėgumą bei prailginti tikėtiną gyvenimo trukmę.

Ši šiuolaikinė gydymo galimybė jau galima ir Lietuvoje. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerija nuo 2016 m. gegužės 19 d. pradėjo kompensuoti gydymą pirfenidonu. Šis vaistas skiriamas, kai pacientas serga IPF, kuri yra diagnozuota VŠĮ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose arba VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose multidisciplininio gydytojų konsiliumo sprendimu. Tam, kad vaistas būtų kompensuojamas, FVC turi būti mažesnė kaip 80 proc. būtinojo dydžio. Gydymą šiuo vaistiniu preparatu skiria ir tęsia tik VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose arba VŠĮ Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikose dirbantys gydytojai pulmonologai.

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas.

Parengta pagal Albera C, Costabel U, Fagan EA, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, Lederer DJ, Nathan SD, Spirig D, Swigris JJ. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J.* 2016;pii: ERJ-01966-2015

Nauji įrodymai LOPL paūmėjimų prevencijai

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė, Vidaus ligų skyrius, Pulmonologijos poskyris

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – progresuojanti kvėpavimo takų liga, sutrikdanti jų pralaidumą ir dujų apykaitą plaučiuose bei audiniuose. Ligos paūmėjimai sparčiau blogina plaučių funkciją [1-3], gyvenimo kokybę [4], lemia dažnesnį hospitalizavimą dėl ligos [5] ir didina mirtingumą [6]. LOPL paūmėjimai sukelia didelę ekonominę naštą [7], todėl pastarųjų profilaktika yra vienas svarbiausių LOPL gydymo tikslų [8]. Iki šiol skirtingų klasių bronchų plečiamųjų vaistų derinio vieta LOPL paūmėjimų prevencijoje nebuvo aiški, nors nauda simptomų varginamiems, bet mažą LOPL paūmėjimų riziką turintiems pacientams jau buvo įrodyta. Prestižiniame NEJM žurnale paskelbtoje FLAME tyrimo publikacijoje pateikiami nauji palyginamieji duomenys skaitytojui įgalina palyginti šiuo metu LOPL gydymo gairėse sunkia ir labai sunkia liga sergantiems ir paūmėjimų riziką turintiems pacientams rekomenduojamo pirmaeilio gydymo IGK/IVBA deriniu ir alternatyvaus gydymo IVBA/IVMB deriniu efektyvumą. Tyrimo rezultatais autoriai pagrindė indakaterolio/glikopironio derinio pranašumą mažinant LOPL paūmėjimų dažnį riziką turinčioje populiacijoje. Tad FLAME tyrimas yra naujas žingsnis formuojant požiūrį į sergančiųjų LOPL gydymą bei paūmėjimų profilaktiką.

LOPL gydymo gairėse, kaip pirmos eilės gydymas esant didelei ligos paūmėjimų rizikai, rekomenduojamas ilgo veikimo beta 2 agonisto (IVBA) su įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (IGK) derinys arba ilgai veikiantis muskarininių receptorių blokatorius (IVMB) [8]. Įkvėpiamieji ilgai veikiantys bronchų plečiamieji vaistai ne tik kontroliuoja simptomus, bet ir padeda išvengti LOPL paūmėjimų [9-12]. Taip pat žinoma, kad IGK mažina LOPL paūmėjimų dažnį ir buvo tiriami šia liga sergantiems pacientams derinyje su IVBA [11, 13, 14]. Viename klininių tyrimų nustatyta, kad fiksuotų dozių IVBA ir IGK derinys (salmeterolis/flutikazono propionatas) ir inhaliuojamasis IVMB tiotropio bromidas sukėlė panašų poveikį vertinant LOPL paūmėjimų dažnį pacientams, anamnezėje patyrusiems ligos paūmėjimų [15]. Tuo remiantis LOPL gydymo gairėse siekiant užkirsti kelią paūmėjimams suformuota rekomendacija didelės LOPL paūmėjimų rizikos pacientams gydymui skirti IVBA/IGK derinį arba IVMB [8]. Kadangi ilgalaikis IGK vartojimas susijęs su nors ir nedidele, tačiau svarbia pneumonijos rizika [16, 17], kitais nepageidaujamais reiškiniais [18], siekiant užkirsti kelią LOPL paūmėjimams didelės rizikos pacientams, kaip gydymo IVBA ir IGK deriniu alternatyva, gali būti skiriamas

dvigubas gydymas bronchų plečiamaisiais vaistais – IVBA ir IVMB deriniu [19]. FLAME klinikiniame tyrime lygintas IVBA indakaterolio ir IVMB glikopironio derinio, skiriamo 1 k./d., veiksmingumas palyginti su IVBA salmeterolio ir IGK flutikazono propionato deriniu, skiriamu 2 k./d., siekiant išvengti LOPL paūmėjimų. Remiantis tyrimų rezultatais, keliami prielaida, kad IVBA/IVMB derinys gali būti efektyvesnis nei IVBA/IGK pacientams, sergantiems LOPL ir turintiems didesnę paūmėjimų riziką [20].

INHALIUOJAMŲJŲ GLIUKOKORTIKOIDŲ IR BRONCHUS PLEČIANČIŲ VAISTŲ VIETA GYDANT LOPL

Dabartiniam susiformavusiam LOPL farmakologiniam gydymui įtakos turėjo astmos gydymo rekomendacijos, kadangi šios abi ligos priklauso lėtinėms obstrukcinėms kvėpavimo takų ligoms. Tačiau šių dviejų būklių patofiziologija skiriasi, o terapinė nabejotina IGK nauda gydant astmą mažiau aiški sergant LOPL. Palyginti mažesnis IGK veiksmingumas gydant LOPL, nepageidaujamų poveikių rizika nulėmė nusistovėjusias korekcijas gydymo rekomendacijose – IGK gydyti LOPL siūlomi tik tiems pacientams, kurių LOPL sunkesnė

ir kartojasi paūmėjimai [8, 21, 22]. Nepaisant to, neretai IGK skiriami ir esant lengvesnei ligos formai [23-29]. Neseniai atliktoje sisteminėje apžvalgoje bendradarbiaujant su *Cochrane* lyginti IVBA ir IGK. Nustatyti panašūs rezultatai įvairioms gydymo baigtims, tarp jų ir LOPL paūmėjimams, nepaisant to, koks gydymas buvo skiriamas [30]. Vienerių metų trukmės TRISTAN tyrime nustatyta, kad gydymas flutikazono propionatu (1000 µg per dieną), salmeteroliu ir salmeterolio/flutikazono propionato deriniu [31] suretino LOPL paūmėjimus lyginant su placebo grupe. Tačiau salmeterolio (1,04 paūmėjimai per metus) ir salmeterolio/flutikazono propionato derinio grupėse (0,97 paūmėjimai per metus) paūmėjimų dažnis reikšmingai nesiskyrė. Salmeterolio derinys su flutikazono propionatu suretino vidutinio sunkumo paūmėjimus, lyginant su tais, kurie inhaliavo tik salmeterolį, tačiau neturėjo jokios įtakos sunkiems LOPL paūmėjimams. Salmeterolio ryšys su ženkliai mažesniu mirštamumu (dažnio santykis (angl. *rate ratio*) 0,83 (95 proc. PI 0,74–0,95); santykinė rizika (SR) 0,81 (95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI) 0,70–0,94) įrodytas TORCH tyrime, tuo tarpu flutikazono propionato komponentas neturėjo įtakos mirštamumui (dažnio santykis ir SR buvo 1,00) [32,33], nors buvo

susijęs su didesne pneumonijų rizika. Tad ar visada gydymas IGK ir IVBA deriniu yra pagrįstas kliniškai nauda bei pasveriamas naudos ir rizikos santykis?

TORCH, INSPIRE TYRIMAI

Vieni didžiausių LOPL klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas gydymo veiksmingumas pacientams, turintiems didesnės paūmėjimų rizikos LOPL ir neabejotinai padarę įtaką formuojant LOPL gydymo gaires, buvo TORCH ir INSPIRE klinikiniai tyrimai.

TORCH – tai trejų metų trukmės dvigubai aklas placebo kontroliuotas daugiacentris tyrimas. Pirminė vertinamoji baigtis buvo mirtys nuo bet kurios priežasties gavusiųjų kompleksinį LOPL gydymą (IGK+IVBA) grupėje ir placebo grupėje. Taip pat vertintas ligos paūmėjimų dažnis, sergančiųjų sveikatos būklė, spirometrijos duomenys [34]. Lygia greta vertintas ir salmeterolio/flutikazono propionato bei jo sudedamųjų dalių saugumas [35]. Tiriamąją populiaciją sudarė 6184 LOPL sergantys pacientai (vidutinis amžius 65 metai, 76 proc. – vyrai, vidutinis apskaičiuotas FEV1 po bronchodilatorių inhaliacijos – 44 proc.; obstrukcijos grįžtamumas po salbutamolio – 3,7 proc.; 43 proc. – rūkantieji). Visi tiriamieji atsitiktine tvarka suskirstyti į keturias gydymo grupes: 1542 iš jų gydyti 50 µg salmeterolio; 1552 – 500 µg flutikazono propionatu; 1546 – 500/50 µg salmeterolio/flutikazono propionatu; 1544 – placebo du kartus per dieną. Ligos paūmėjimo dažnis, gydant salmeterolio/flutikazono propionatu, buvo reikšmingai mažesnis nei placebo grupėje. Bendras nurodytų šalutinių poveikių dažnis (per gydymo metus) grupėse buvo panašus. Tikimybė per trejus metus susirgti plaučių uždegimu, kaip šalutinis gydymo poveikis, buvo nurodyta 19,6 proc. salmeterolio/flutikazono propionato grupėje, lyginant su 12,3 proc. placebo grupėje ($p < 0,001$). Tačiau mirštamumas nuo plaučių uždegimo tarp šių gydymo grupių buvo panašus (salmeterolio/flutikazono propionato grupėje 8, placebo – 9 atvejai). Remiantis šiais tyrimo rezultatais, suformuluota išvada, kad sal-

meterolio ir flutikazono propionato derinys, skiriamas 50/500 µg 2 k./d., užtikrina efektyvų ir gerai toleruojamą LOPL sergančių pacientų gydymą, palankiai veikia mirtingumą (mirštamumas dėl visų priežasčių salmeterolio ir flutikazono propionatu gydytų asmenų grupėje reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės), sveikatos būklę, ligos paūmėjimus (palyginti su placebo grupe, kompleksinio gydymo grupėje metinis paūmėjimų dažnis pasikeitė nuo 1,13 iki 0,85), pagerina plaučių funkciją lyginant su placebo ($p < 0,001$) [34]. Kadangi TORCH tyrime lygintas vaistas su placebo, suformuluotos išvados, kad salmeterolis/flutikazono propionatas turi palankų ilgalaikės naudos/rizikos santykį lyginant su placebo. Tačiau jau nagrinėjant TORCH tyrimo duomenis pradėta diskutuoti dėl naudos/rizikos santykio lyginant ilgai veikiantį bronchus plečiantį vaistą ir jo derinį su IGK. Pasirodė duomenų, kad gydymas IGK (vertintas 3 metų gydymo laikotarpis) didina pneumonijų riziką (nustatytas 52 proc. didesnis plaučių uždegimo dažnis gydant vienu flutikazono propionatu ar derinyje su salmeteroliu) lyginant su IVBA (pvz., salmeteroliu) ar placebo (SR 1,52; 95 proc., PI 1,32–1,76) [16, 36]. Remiantis tyrimo rezultatais, suformuota išvada, kad reikalingi 44 pacientai, 3 metus vartosiantys flutikazono propionatą ir salmeterolį, lyginant su vienu salmeteroliu, siekiant išvengti vieno LOPL paūmėjimo, lyginant su 16 pacientų, kuriems bus sukelta pneumonija [36].

INSPIRE – tai Europoje vykdytas dvejų metų trukmės daugiacentris atsitiktinių imčių dvigubai koduotas dvigubai maskuotas kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 1323 pacientai, skirta salmeterolio ir flutikazono propionato derinio 50/500 µg du kartus per parą bei tiotropio bromido 18 µg kartą per parą poveikiui paūmėjimų dažniui sunkia ir labai sunkia LOPL sergantiems pacientams palyginti [37]. Nustatyta, kad abu gydymai turi panašų poveikį paūmėjimų dažniui. INSPIRE – pirmas perspektyvusis tyrimas, kuriuo nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo mirtingumo santykinės rizikos skirtumas tarp dviejų taikomų LOPL gydymų. INSPIRE tyrime pirmą kartą ištirti paūmėjimų

dažnio ir su juo susijusių rezultatų vartojant du vaistus, kurie paprastai skiriami gydant LOPL, skirtumai. INSPIRE tyrimo pirminis tikslas buvo paūmėjimų dažnio santykinis sumažėjimas. Įdomu tai, kad nors dviejose tyrimo grupėse nustatytų paūmėjimų skaičius reikšmingai nesiskyrė: bendrasis paūmėjimų rodiklis skiriant salmeterolį ir flutikazono propionatą buvo 1,28, o tiotropio bromidą – 1,32 ($p = 0,656$), koduotame tyrime tyrėjų pasirinktos ūmių paūmėjimų gydymo terapijos buvo skirtingos. Antibakterinio gydymo esant LOPL paūmėjimui dažniau prireikė gydomiems salmeteroliu ir flutikazono propionatu, sisteminių gliukokortikoidų – vartojusiems tiotropio bromidą. Tai įgalina daryti prielaidą, kad paūmėjimų pobūdis buvo skirtingas, o LOPL gydymas negali būti visiems vienodas. Tolesni INSPIRE tyrimo duomenys taip pat parodė, kad salmeterolį ir flutikazono propionatą vartojusiems pacientams 52 proc. sumažėjo bendrojo mirtingumo rizika, palyginti su tiotropio bromidu besigydžiusiais ($p = 0,012$), pagerėjo gyvenimo kokybė pagal Šv. Jurgio ligoninės klausimyną, tačiau tyrime lygintas sudėtinis gydymas su monoterapija.

FLAME KLINIKINIS TYRIMAS

Kadangi LOPL yra lėtinė progresuojanti obstrukcinė plaučių liga, vienas iš gydymo tikslų yra paūmėjimų rizikos mažinimas, įdomus dvigubo gydymo bronchų plečiamaisiais vaistais, gairėse rekomenduojamo kaip alternatyvaus, poveikis paūmėjimams lyginant su IVBA ir IGK deriniu. Šiuo tikslu atliktas FLAME tyrimas. Tai 52 savaičių trukmės atsitiktinių imčių dvigubai aklas, dvigubai maskuotas neprastesnio poveikio (angl. *non-inferiority*) klininis tyrimas, kuriame lygintas indakaterolio/glikopironio derinys su salmeterolio/flutikazono propionato deriniu [20]. Pacientai (ne jaunesni kaip 40 metų), sergantys LOPL ir patyrę ne mažiau kaip vieną ligos paūmėjimą per praėjusius metus (kai jų gydymui skirti sisteminiai gliukokortikoidai, antibiotikai arba abu), pagal mMRC klausimyną (angl. *modified Medical Research Council scale*,

modifikuoto britų medicinos mokslų tarybos klausimyno) surenkantys ≥ 2 balus, turintys podilatacinį FEV1 (angl. *forced expiratory volume in first second*, liet. forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę) 25–60 proc. būtiną dydžio ribose, FEV1/FVC santykis $< 0,70$ (FVC – angl. *forced vital capacity*, liet. forsuita gyvybinė talpa), buvo atsitiktinai suskirstyti į grupes, skiriant gydymą IVBA/IVMB deriniu indakateroliu/glikopironiu (110 $\mu\text{g}/50 \mu\text{g}$) 1 k./d. arba IVBA/IGK deriniu salmeteroliu/flutikazono propionatu (50 $\mu\text{g}/500 \mu\text{g}$) 2 k./d. Pagrindinė vertinamoji baigtis – metinis visų LOPL paūmėjimų kiekis. Indakaterolio/glikopironio grupėje gydyti 1680 asmenų, salmeterolio/flutikazono propionato grupėje – 1682 (pacientų charakteristikos pateikiamos lentelėje). Indakaterolio ir glikopironio derinys pagal FLAME tyrimo [1] rezultatus ne tik kad nenusileido veiksmingumu salmeterolio ir flutikazono deriniui mažinant metinį LOPL paūmėjimų dažnį, bet ir pranoko lūkesčius. Indakaterolio ir glikopironio grupėje LOPL paūmėjimai buvo 11 proc. retesni nei salmeterolio ir flutikazono propionato grupėje (3,59 lyginant su 4,03; paūmėjimų santykis (angl. *rate ratio*) 0,89; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,83–0,96; $p = 0,003$). Indakateroliu/glikopironiu gydyti pacientai pirmąjį paūmėjimą patyrė vėliau nei vartojantys salmeterolį/flutikazono propionatą (71 diena, 95 proc. PI 60–82) palyginti su 51 diena, 95 proc. PI 46–57); santykinė rizika (SR) 0,84, 95 proc. PI 0,78–0,91; tai atitinka 16 proc. mažesnę riziką, $p < 0,001$) [20]. Metinis vidutinio sunkumo ar sunkių paūmėjimų dažnis taip pat buvo mažesnis indakaterolio/glikopironio grupėje nei salmeterolio/flutikazono propionato grupėje (atitinkamai 0,98 ir 1,19; paūmėjimų santykis 0,83; 95 proc. PI 0,75–0,91; $p < 0,001$), kaip ir ilgesnis laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo (SR 0,78; 95 proc. PI 0,70–0,86, $p < 0,001$) ir laikas iki pirmo sunkaus paūmėjimo (SR 0,81; 95 proc. PI 0,66–1,00; $p = 0,046$) (pav.) [20].

Kadangi naujausiuose klinikiniuose tyrimuose [23–25] kalbama, kad LOPL paūmėjimų profilaktika IGK gali būti susijusi su kraujo eozinofilų skaičiumi, šiuo tikslu FLAME tyrime perspekty-

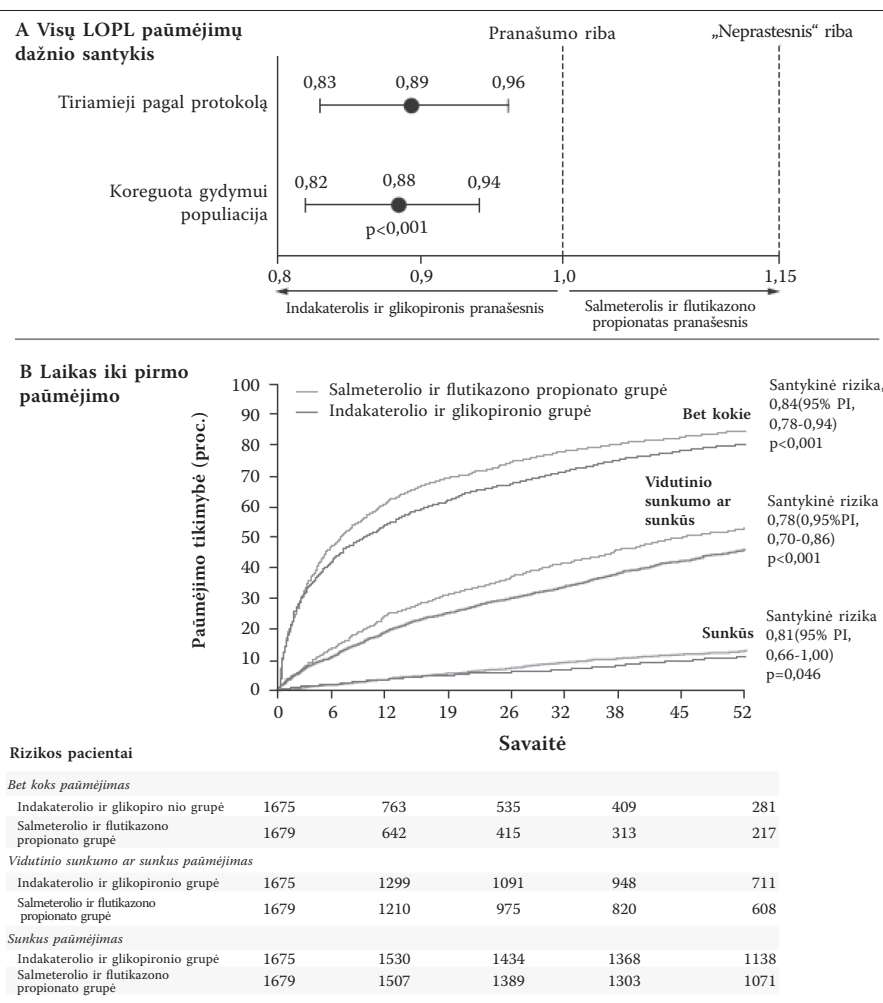
Lentelė. Tiriamųjų charakteristikos [20]

| Charakteristika | Indakaterolio/ glikopironio grupė (n = 1680) | Salmeterolio/ flutikazono propionato grupė (n = 1682) | Visi pacientai (n = 3362) |
|--|---|--|---------------------------------|
| Amžius, metais \pm SN | 64,6 \pm 7,9 | 64,5 \pm 7,7 | 64,6 \pm 7,8 |
| Vyriškoji lytis, skaičius (proc.) | 1299 (77,3) | 1258 (74,8) | 2557 (76,1) |
| LOPL trukmė, metais \pm SN | 7,2 \pm 5,3 | 7,3 \pm 5,5 | 7,3 \pm 5,4 |
| Atrankos vizito metu vartojantieji IGK, skaičius (proc.) | 954 (56,8) | 939 (55,8) | 1893 (56,3) |
| Esami rūkoriai, skaičius (proc.) | 664 (39,5) | 669 (39,8) | 1333 (39,6) |
| LOPL sunkumas, skaičius (proc.) [†] | | | |
| A grupė | 2 (0,1) | 0 | 2 (0,1) |
| B grupė | 400 (23,8) | 422 (25,1) | 822 (24,4) |
| C grupė | 1 (0,1) | 2 (0,1) | 3 (0,1) |
| D grupė | 1265 (75,3) | 1249 (74,3) | 2514 (74,8) |
| Podilatacinis FEV1, litrais \pm SN | 1,2 \pm 0,3 | 1,2 \pm 0,4 | 1,2 \pm 0,3 |
| Podilatacinis FEV1, proc. b. d. \pm SN | 44,0 \pm 9,5 | 44,1 \pm 9,4 | 44,1 \pm 9,5 |
| Podilatacinis FEV1/FVC santykis, proc. \pm SN | 41,7 \pm 9,8 | 41,5 \pm 9,9 | 41,6 \pm 9,9 |
| Bendras Šv. Jurgio klausimyno balas, \pm SN [‡] | 47,3 \pm 15,8 | 47,2 \pm 15,9 | 47,3 \pm 15,8 |

LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai, FEV1 (angl. *forced expiratory volume in first second*) – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; b. d. – būtiną dydžio; FVC (angl. *forced vital capacity*) – forsuita gyvybinė talpa, SN – standartinis nuokrypis.

[†] – LOPL sunkumas pagal 2015 metų Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD*) rekomendacijas: A grupė – maža paūmėjimų rizika, lengvi simptomai; B grupė – maža paūmėjimų rizika, ryškūs simptomai; C grupė – didelė paūmėjimų rizika, lengvi simptomai; D grupė – didelė paūmėjimų rizika, ryškūs simptomai.

[‡] – balai pagal Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, skalėje nuo 0 iki 100. Reikšmingu skirtumu laikomas 4 balų pokytis.



Pav. FLAME tyrimo rezultatai [20]

PI – pasikliautinis intervalas.

viai vertintas ryšys tarp pradinio kraujo eozinofilų skaičiaus ir paūmėjimų. Indakaterolio/glikopironio veiksmingumas LOPL paūmėjimų dažniui, lyginant su salmeterolio ir flutikazono propionato poveikiu, nebuvo priklausomas nuo pradinio kraujo eozinofilų skaičiaus. Nepageidaujamų įvykių ir mirčių dažnis abiejose grupėse buvo panašūs, tačiau skyrėsi pneumonijų dažnis: 3,2 proc. indakaterolio/glikopironio grupėje ir 4,8 proc. salmeterolio/flutikazono propionato grupėje ($p = 0,02$) [20].

Indakaterolio/glikopironio derinys, FLAME klinikinio tyrimo duomenimis, yra veiksmingesnis nei salmeterolis/flutikazono propionatas LOPL paūmėjimų profilaktikai pacientams, per paskutinius metus patyrusiems LOPL paūmėjimų [20].

ULTIBRO® BREEZHALER®

Ultibro® Breezhaler® yra 85 µg/43 µg įkvepiamieji milte-liai (patalpinti kietosiose kapsulėse). Kiekvienoje kapsulėje yra 143 µg indakaterolio maleato, atitinkančio 110 µg indakaterolio ir 63 µg glikopironio bromido, atitinkančio 50 µg glikopironio. Kiekvienoje įkvepiamoje dozėje yra 110 µg indakaterolio maleato, atitinkančio 85 µg indakaterolio ir 54 µg glikopironio bromido, atitinkančio 43 µg glikopironio [6]. *Ultibro® Breezhaler®* yra skirtas palaikomajam bronchus plečiančiam gydymui, siekiant palengvinti ligos simptomus suaugusiems pacientams, sergantiems LOPL. Kai indakaterolio ir glikopironio skiriama kartu *Ultibro® Breezhaler®* sudėtyje, dėl skirtingo veikimo mechanizmo jungiantis prie skirtingų receptorių šios medžiagos pasižymi adityviu poveikiu lygiųjų raumenų atpalaidavimui. Dėl skirtingo β_2 adrenerginių receptorių ir M3 receptorių tankio bronchuose, β_2 adrenerginių receptorių agonistai turėtų veiksmingiau atpalaiduoti periferinius, o anticholinerginius receptorių veikianti medžiaga – pagrindinius bronchus [38]. Taigi β_2 adrenerginių receptorių agonisto ir muskarininių receptorių blokatoriaus derinys naudingas siekiant bronchus plečiančio poveikio tiek periferiniuose, tiek pagrindiniuose bronchuose. Paskyrus indakaterolio ir glikopironio derinio *Ultibro® Breezhaler®* sudėtyje, nustatyta greita poveikio pradžia – per 5 min. nuo dozės įkvėpimo. Poveikis išlieka stabilus ištisas 24 val. – iki kitos dozės [39].

APIBENDRINIMAS

Klinikinės rekomendacijos ir strateginiai GOLD dokumentai [8, 40] pacientams, sergantiems LOPL ir turintiems didesnę ligos paūmėjimo riziką, kaip pirmos eilės gydymą siūlo skirti IVBA derinyje su IGK arba IVMB. Viename iš LOPL tyrimų nustatyta, kad LOPL paūmėjimų dažnis reikšmingai nekito lyginant gydymą IVBA/IGK deriniu ir monoterapija IVMB [15]. Tačiau neseniai atliktas FLAME tyrimas parodė, kad skiriant dvigubą bronchus plečiantį gydymą glikopironio (IVMB) ir indakaterolio (IVBA) deriniu, stebėtas ženkliai geresnis veiksmingumas retinant LOPL paūmėjimus lyginant su IVBA/IGK deriniu salmeteroliu/flutikazono propionatu [20]. Pastebėta, kad sunkia ir labai sunkia LOPL sergantiems pacientams patyrusiems

ne mažiau kaip vieną ligos paūmėjimą per praėjusius metus, gydytiems kombinuotu vaistų deriniu su IVBA/IGK ir IVMB, nutraukus IGK skyrimą ligos paūmėjimų dažnis reikšmingai neišaugo [41]. Remiantis FLAME tyrimo rezultatais, didesnės LOPL paūmėjimų rizikos pacientams IVBA/IVMB derinys efektyvesnis už IVBA/IGK, mažinant paūmėjimų riziką, nepriklausomai nuo buvusio pradinio eozinofilų kiekio kraujyje, nepageidaujamų poveikių dažnis tarp palyginamųjų grupių buvo panašus, tik išskirtinai pneumonijų buvo reikšmingai mažiau gydant indakaterolio/glikopironio deriniu, lyginant su salmeterolio/flutikazono propionato [20]. Nors ligų gydymo rekomendacijos yra bendros, sergantieji ir jų ligos eiga nėra vienoda, todėl ir gydymas turi būti parenkamas adekvačiai pagal klinikinę situaciją.

LITERATŪRA

1. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011; 365: 1184-92.
2. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, et al. Impact of prolonged exacerbation recovery in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 943-50.
3. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
4. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-22.
5. Mullerova H, Maselli DJ, Locantore N, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; 147: 999-1007.
6. Soler-Catalana JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
7. Toy EL, Gallagher KF, Stanley EL, Swensen AR, Duh MS. The economic impact of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and exacerbation definition: a review. *COPD* 2010; 7: 214-28.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. December 2015, updated 2016 (<http://goldcopd.org>);
9. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
10. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106-14.
11. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
12. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D, Young D. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med* 2015; 109: 105-11.
13. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
14. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
15. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
16. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. *Eur Respir J* 2009; 34: 641-7.
17. Calverley PM, Stockley RA, Seemungal TA, et al. Reported pneumonia in patients with COPD: findings from the INSPIRE study. *Chest* 2011; 139: 505-12.
18. Price D, Yawn B, Brusselle G, Rossi A. Risk-to-benefit ratio of inhaled corticosteroids in patients with COPD. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 92-100.
19. 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.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 41) redakcijoje.

B11609526075 09/2016