

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



PIA

2018 TOMAS 2 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

Imunosupresijos priežastys ir jos korekcijos galimybės esant infekcijai

Ūminių plaučių infekcijų radiologinės diagnostikos principai

Direct medical costs of newly diagnosed cases of chronic obstructive pulmonary disease in Lithuania

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

2018 TOMAS 2 Nr. 2

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė

Redakcinė kolegija:

Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Ieva Bajoriūnienė, dr.
Kristina Biekšienė, dr. doc.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.
Skaidrius Miliuskas, dr. prof.
Valdonė Misevičienė, dr. doc.
Iveta Skurvydienė, dr.
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.
Laima Vaidelienė, dr. doc.
Arvydas Valavičius
Marius Žemaitis, dr. doc.

Redakcija

UAB „Vita Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas
Tel. 8 640 17599
El. paštas: zurnalas@bpg.lt
www.vita-litera.lt

Kalbos redaktorės

Teresė Leskauskienė
Rita Malikėnienė

Dizainas

Jelena Babachina

Bibliografė

Danutė Tumėnienė

Tiražas – 500 egz.

Turinys

Aktualijos

- 88 Pulmonologijos klinikos Miego laboratorijai – 20 metų
- 90 Europos respiratologų draugijos kongreso „Pasaulinis kaimelis“
- 91 Įspūdžiai iš Europos respiratologų kongreso 2018

Rekomendacijos

- 92 Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

Pulmonologija ir alergologija

- 109 Detalus genomo tyrimas diagnozuojant plaučių vėžį
- 113 Nemigos diagnostikos ir gydymo aktualijos
- 117 Respiracinės infekcijos sukėlėjų mikrobiologinių tyrimų diagnostinė vertė
- 121 Imunosupresijos priežastys ir jos korekcijos galimybės esant infekcijai
- 126 Ūminių plaučių infekcijų radiologinės diagnostikos principai

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 136 Direct medical costs of newly diagnosed cases of chronic obstructive pulmonary disease in Lithuania
- 142 Transtorakalinės plaučių audinio biopsijos kompiuterinės tomografijos kontrolėje diagnostinė vertė. Patirtis Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose
- 147 Sergančiųjų alerginiu rinitu gyvenimo kokybės ir klinikinių simptomų pokytis taikant intranazalinę fototerapiją

Farmakoterapija

- 152 Atnaujinti ALEX klinikinio tyrimo duomenys: alektinibas▼ – naujas ALK teigiamo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas
- 156 Sunkios alerginės astmos gydymas omalizumabu
- 161 Tiotropio ir olodaterolio derinio vaidmuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydyme
- 168 Flutikazono furoatas/vilanterolis 92/22 µg, skiriamas vieną kartą per parą, ir beklometazono dipropionatas/formoterolis 100/6 µg, skiriamas du kartus per parą, astmai gydyti: pilotinis 12 savaičių tyrimas
- 175 Trigubos terapijos viename inhaliatoriuje nauda gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

Informacija

- 180 Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2017/2018 metų recenzentams
- 181 Reikalavimai autoriams



Pulmonologijos klinikos Miego laboratorijai – 20 metų

GUODA VAITUKAITIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Prieš 20 metų tuometinėje Kauno medicinos universiteto Pulmonologijos ir ftiziatrijos klinikoje pradėti tirti ir gydyti pacientai, sergantys kvėpavimo sutrikimais miegant. Įrengta pirma palata, kurioje buvo atliekami polisomnografijos tyrimai ir titravimas gydymui nuolatinio teigiamo slėgio aparatais.

Idėją pradėti miego tyrimus Pulmonologijos ir ftiziatrijos klinikoje iškėlė tuometinis klinikos vadovas prof. Raimundas Sakalauskas. 1998–1999 m. apmokytas personalas, įsigyta reikiama aparatūra. Bene didžiausią darbą atliko gydytoja pulmonologė Inga Sriubienė. Ji stažavosi Gento (Belgija) ir Čikagos Lojolos (JAV) universitetuose. Panaudodama ten įgytą patirtį, ji ne tik padėjo įrengti palatas, pritaikė aparatūrą darbui, bet išmokė dirbti ir bendrosios praktikos slaugytojas, o vėliau ir kitus gydytojus. Iki šiol, tiriant pacientus, naudojami jos parsivežti ir į lietuvių kalbą išversti, adaptuoti klausimynai, padedantys diferencijuoti miego sutrikimus. Jos kruopščiai sukurtas archyvas sudaro sąlygas peržiūrėti pirmųjų pacientų tyrimų rezultatus, ligos istorijų išrašus.

Gyvenime ne viskas vyksta taip, kaip planuoti. Inga Sriubienė 2000 m. išvyko gyventi į JAV, kur šiuo metu dirba miego medicinos srityje. Prof. R. Sakalauskui teko

ieškoti kito gydytojo, kuris dirbtų šioje daug kruopštumo reikalaujančioje srityje. 2001 m. tuometinis klinikos doktorantas Skaidrius Miliauskas stažavosi Gento universiteto (Belgija) ligoninėje pas prof. Dirk Pevernagie. Iš ten jis parsivežė ne tik žinių, knygų, iš kurių ir šiandien mokosi jaunimas, gerų išpūdžių, bendraujant su nuosirdžiu profesoriumi, bet ir prielankumą kvėpavimo sutrikimų miegant problemai. 2007 m. doc. Skaidrius Miliauskas išleido mokomąją knygą „Kvėpavimo sutrikimai miegant“, kuri iki šiol yra nepakeičiamas pradžiamokslis tiek studentams, tiek gydytojams. Daugelį metų laboratorijoje dirbo gydytoja Jolita Vedrickaitė. Šiuo metu darbui Miego laboratorijoje vadovauja dr. Guoda Vaitukaitienė, dirba gydytojos Renata Ambultienė ir Eglė Paulauskaitė.

Pulmonologijos klinikos Miego laboratorija ištiria ir gydo daugiausiai pacientų, sergančių kvėpavimo sutrikimais miegant, Lietuvoje. Per visus laboratorijos darbo metus išlieka didelis besikreipiančiųjų srautas, todėl tyrimo tenka palaukti. Šiuo metu veikia trys specialiai miego tyrimams pritaikytos palatos, kuriose atliekamos polisomnografijos, parenkami nuolatinio teigiamo slėgio aparato parametrai ir pritaikoma ventiliacija įvairiais režimais. Per metus atliekama apie 440 miego tyrimų.

Gerų rezultatų pavyksta pasiekti komandinio darbo pastangomis. Didelę techninio darbo dalį atlieka specialiai apmokytos bendrosios praktikos slaugytojos, kurios be įprasto slaugytojoms darbo tiria pacientus ir atlieka techninę tyrimo analizę.

Be klinikinio darbo Miego laboratorijoje vykdoma ir pedagoginė bei mokslinė veikla. Studijuojant pulmonologijos rezidentūroje, privalomas vieno mėnesio ciklas Miego laboratorijoje. Be to, rezidentai dar gali papildomai pasirinkti 1 mėn. trukmės studijas šioje srityje. Nuo 2017 m. apie obstrukcinę miego apnėją mokomi ketvirto kurso medicinos studentai. Rengiami baigiamieji medicinos magistro moksliniai darbai. Atlikti tyrimai, pagal kurių rezultatus parengtos dvi disertacijos: 2010 m. Tomo Balsevičiaus „Radiodažnuminės termoabliacijos veiksmingumas gydant knarkiančiuosius ir sergančius lengvu ir vidutinio sunkumo obstrukcinės miego apnėjos hipopnėjos sindromu“ ir 2014 m. Guodos Pilkauskaitės „Vyrių, sergančių obstrukcine miego apnėja, metabolinių ir uždegimo požymių ypatumai“. Paskelbta 11 publikacijų citavimo indeksą turinčiuose žurnaluose. Šiuo metu klinikos doktorantė Eglė Paulauskaitė gilinasi kvėpavimo sutrikimų miego metu, sergant sisteminėmis ir plaučių kraujotakos ligomis, tema. Laboratorijoje yra stažavęsis ne vienas gydytojas. Lietuvoje didėjant susidomėjimui kvėpavimo sutrikimais miegant, parengta savaitės trukmės mokymo programa.

Pulmonologijos klinika kviečia registruotis į 36 val. trukmės kvalifikacijos tobulinimo kursą „Kvėpavimo sutrikimai miegant“,



Miego laboratorijos darbuotojai: gydytojai Guoda Vaitukaitienė, Jolita Vedrickaitė, Eglė Paulauskaitė, prof. Skaidrius Miliauskas ir bendrosios praktikos slaugytojos Ieva Radišauskaitė, Edita Poškienė, Jūratė Kisielienė.

skirtą gydytojams pulmonologams, gydytojams kardiologams, gydytojams neurologams, gydytojams otorinolaringologams ir vidaus ligų gydytojams. Numatyta, kad mokymai vyks 2019 m. spalio 7–11 dienomis. Kviečiame registruotis internetinėje svetainėje: <https://medas.lt>.

Europos respiratologų draugijos kongreso „Pasaulinis kaimelis“

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija (LPAD) tęsia tradicijas. Rugsėjo 15–19 dienomis Paryžiuje (Prancūzija) vykusiame 28-ajame Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) kongrese savo veiklą pristatė „Pasauliniame kaimelyje“ (angl. *ERS World village*). Tai vieta, kur susitinka kongreso dalyviai, įvairių pasaulio organizacijų, draugijų atstovai, sudaromos bendradarbiavimo galimybės, skatinama ir stiprinama partnerystė, dalinamasi

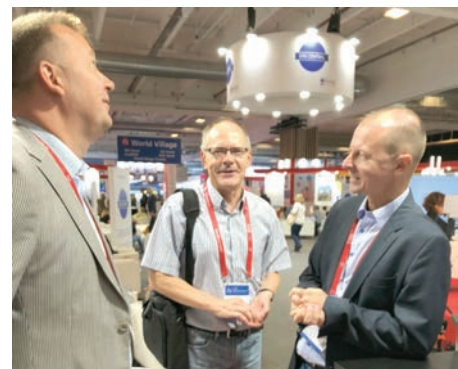
informacija apie esamą ir būsimą veiklą. Šiais metais savo veiklą pristatė 56 draugijos (tarp jų ir LPAD) iš 46 pasaulio šalių, 10 tarptautinių draugijų/asociacijų, 34 nacionalinės pacientų organizacijos iš 16 šalių ir 7 tarptautinės. LPAD draugijos stendą aplankė svarbūs ERS vykdomojo komiteto nariai: ERS prezidentė prof. M. Gaga, lydima naujojo ERS prezidento prof. T. Welte, generalinis sekretorius prof. C. R. Cordeiro, ERS vykdomosios tarybos direktorius W. Bil.



LPAD astovai su ERS „Pasaulinį kaimelį“ vizituojančiu komitetu: ERS generalinis sekretorius prof. C. R. Cordeiro, LPAD atstovės V. Kalinauskaitė-Žukauskė ir L. Kondratavičienė, 2017/2018 m. ERS prezidentė prof. M. Gaga, 2018/2019 m. ERS prezidentas prof. T. Welte, LPAD pirmininkas prof. K. Malakauskas, ERS vykdomasis direktorius W. Bil.



LPAD atstovės ERS „Pasauliniame kaimelyje“: L. Kondratavičienė, V. Kalinauskaitė-Žukauskė



LPAD draugijos nariai: prof. M. Žemaitis, prof. K. Malakauskas, prof. S. Miliauskas

Įspūdžiai iš Europos respiratologų kongreso 2018

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Rugsėjo 15–19 dienomis Paryžiuje (Prancūzija) vyko tarptautinis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*) organizuotas kasmetinis kongresas „ERS International Congress 2018“. Tai vienas pagrindinių tarptautinių renginių, skirtų besidomintiems kvėpavimo sistemos problemomis. Kongreso metu pristatomos diagnostikos, gydymo naujovės bei naujausi moksliniai pasiekimai. Renginyje kiekvienais metais pritraukia daugiatausantį dalyvių auditoriją. Šiemet dalyvavo apie 22 000 delegatų. Kongreso metu didelis dėmesys skiriamas mokslinėms sesijoms, kurių šįkart buvo net 420.

Kongreso Mokslinių darbų sesijoje savo mokslinių darbų rezultatus stendinių pranešimų forma pristatė ir LSMU MA Pulmonologijos klinikos doktorantai, aktyviai dirbantys astmos patogenezės srityje (nuotrauka). Pastaruoju metu didelis dėmesys telkiamas į eozinofilinį uždegimą sergant astma.

Dokt. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė pasidalino gautais mokslinių tyrimų duomenimis apie eozinofilinio uždegimo patogenezės aspektus, vertinant eozinofilų citokinų receptorių ir integrinų raišką sergant sunkia nealergine eozinofiline astma „*Airway inflammation and expression of eosinophil cytokines receptors in severe eosinophilic asthma*“. Nustatyta, kad šio reto astmos fenotipo atveju stebima didesnė β grandies citokinų (interleukino 5, interleukino 3) α receptorių ir pagrindinių integrinų subvienetų ($\alpha 4$, $\beta 1$, αM) raiška, lyginant su sergančiais alergine astma ir sveikais asmenimis, galimai prisidedanti prie eozinofilinio uždegimo aktyvumo didėjimo.

Dokt. Andrius Januškevičius pristatė naujausius rezultatus iš tyrimo, kuriame siekiama įvertinti eozinofilų įtaką plaučių fibroblastų aktyvumo pokyčiams sergant astma „*Eosinophils contribute to extracellular matrix remodeling by enhancing pulmonary fibroblasts proliferation, differentiation and extracellular matrix proteins production in*



Akimirkos iš Europos respiratologų draugijos organizuoto kongreso Mokslinių darbų sesijos. Prie stendinių pranešimų iš kairės dokt. A. Januškevičius, dokt. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, dokt. I. Janulaitytė, mokslinis vadovas prof. K. Malakauskas.

asthma“. Savo darbe jis nustatė, kad sergančiųjų astma eozinofilai patikimai tvirtiau prisitvirtina prie plaučių fibroblastų bei intensyviau skatina jų diferenciaciją, proliferaciją bei užląstelinio užpildo baltymų gamybą, lyginant su sveikų asmenų eozinofilų poveikiu.”

Dokt. Ieva Janulaitytė supažindino su eozinofilų vaidmeniu, skatinant bronchų lygiųjų raumenų ląstelių kontraktiškumą ir kintant α -aktino geno raiškai sergant astma „*Eosinophils promote airway smooth muscle cells contractility and α -actin gene expression in asthma*“. Astma sergančiojo eozinofilai sukelia gausesnę užląstelinio užpildo baltymų (kolageno I, III, V, fibronektino, α -SM-aktino) gamybą, didina šių baltymų genų raišką bronchų lygiųjų raumenų ląstelėse bei pastarųjų kontraktiškumą. Tai svarbu vystantis stuktūriniam kvėpavimo takų pokyčiams.

Kongreso dalyviai aktyviai domėjosi gautais rezultatais, plėtojo mokslinę diskusiją. Renginio metu įgytos mokslinės žinios, kitų mokslininkų pasidalinta patirtis, tikėtina, kad taps idėjomis naujiems darbams.

Rekomendacijos

Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

LITHUANIAN RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA

LIETUVOS PULMONOLOGŲ DRAUGIJA

LIETUVOS KLINIKINĖS NEUROFIZIOLOGIJOS IR NEUROSONOLOGIJOS DRAUGIJA

LIETUVOS OTORINOLARINGOLOGŲ DRAUGIJA

GUODA VAITUKAITIENĖ¹ (redaktorė), SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, EDVARDAS DANILA², ROLANDAS ZABLOCKIS², TOMAS BALSEVIČIUS³, EDITA GAVELIENĖ⁴, GIEDRĖ JURKEVIČIENĖ⁵, EUGENIJUS LESINSKAS⁶, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹, RAMINTA MASAITIENĖ⁷, VALDONĖ MISEVIČIENĖ⁸, EVELINA PAJĖDIENĖ⁵, DAINIUS RAZUKEVIČIUS⁹, VIRGINIJA ŠILEIKIENĖ², VIRGILIJUS ULOZAS³, LAIMUTĖ VAIDELIENĖ⁸

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika,

³LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika, ⁴VU MF Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika, ⁵LSMU MA Neurologijos klinika, ⁶VU MF Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika,

⁷VUL Santaros klinikų Neurologijos centras, ⁸LSMU MA Vaikų ligų klinika, ⁹LSMU MA Platinės ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika

Santrauka. Šiame dokumente pateiktos klinikinės praktikos rekomendacijos, apimančios suaugusiųjų ir vaikų obstrukcinės miego apnėjos diagnostiką ir gydymą.

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, diagnostika, gydymas.

Summary. These recommendations establish clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of adult and children obstructive sleep apnea.

Keywords: obstructive sleep apnea, diagnosis, treatment.

SANTRUMPOS

AASM – Amerikos miego medicinos akademija (angl. *American Academy of Sleep Medicine*)

AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, nustatomas polisomnografijos metu

AutoCPAP (APAP) – automatinis nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *automatic continuous positive airway pressure*) aparatas

BiPAP (BiLevel) – dviejų lygių teigiamasis slėgis (angl. *bilevel positive airway pressure*)

CPAP aparatas – nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*) aparatas

ICSD-3 – Tarptautinė miego sutrikimų klasifikacija, 3-iasis leidimas (*International Classification of Sleep Disorders – Third Edition*)

H₂O – vanduo

KMI – kūno masės indeksas

OMA – obstrukcinė miego apnėja

PG – poligrafija

PSG – polisomnografija

PtcCO₂ – transkutaninis anglies dvideginis

RDI – kvėpavimo sutrikimų indeksas (angl. *Respiratory disturbance index*), nustatomas polisomnografijos metu

RDTA – radiodažnuminė termoabliacija

RERA – kvėpavimo pastangų sukelti žadinimai (angl. *respiratory effort related arousal*)

SpO₂ – arterinio kraujo įsotinimas deguonimi, nustatytas pulsoksimetru

VKT – viršutiniai kvėpavimo takai

ĮVADAS

Obstrukcinė miego apnėja (toliau – OMA) yra dažna sveikatos problema, kuri neretai lieka nediagnozuota, o sergantieji ir visuomenė kenčia nuo šios ligos pasekmių, dažnai net nežinodami tikrųjų priežasčių.

Paskutiniaisiais metais daugėjo mokslinių duomenų apie šios ligos paplitimą, pasekmes, pasikeitė poli-

somnografijos (PSG) vertinimo standartai, išsiplėtė gydymo galimybės. Įvairios šalys išleido savo OMA diagnostikos ir gydymo rekomendacijas. Visuomenė, tiek medikai, tiek pacientai, vis daugiau sužino apie OMA, tačiau vieno diagnostikos ir gydymo standarto, terminų, kurių laikytųsi gydytojai, Lietuvoje nėra. Ir šiame sutarime rekomenduojama vartoti kai kurias angliškų terminų santrumpas, nes jos nėra verčiamos į vietinę kalbą medicininėje literatūroje ir kitose šalyse.

Tikimės, kad šios pirmosios Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, parengtos dalyvaujant įvairių sričių specialistams ir pritaikytos esamai situacijai Lietuvoje, bus naudingos kasdiniame medikų darbe ir pagerins pacientų gyvenimo kokybę.

OBSTRUKCINĖ MIEGO APNĖJA: EPIDEMIOLOGIJA, PATOGENEZĖ, SOCIALINIAI ASPEKTAI

OMA – lėtinė liga, apibūdinama pasikartojančiais kvėpavimo sustojimais miegant, lydimais epizodinės hipoksijos ir miego fragmentacijos.

OMA pasireiškia daliniu ar visišku viršutinių kvėpavimo takų (VKT) subliūškimu miegant. Dėl šių pasikartojančių epizodų atsiranda knarkimas, kvėpavimo pauzės. Besikartojantys kvėpavimo sustojimai sukelia hipoventiliaciją, hipoksemiją ir audinių bei ląstelių hipoksiją. Apsauginė organizmo reakcija nuo „uždusimo“ yra žadinimas (mikroprabudimas) arba atsibudimas. Miegas tampa fragmentuotas, nekokybiškas. Sergantys šia liga asmenys dažnai po miego jaučiasi nepailsėję, vėliau būna mieguisti dieną, o tai trukdo kasdinei veiklai.

OMA yra dažniausia kvėpavimo sutrikimų priežastis miegant. Jos paplitimas nėra tiksliai žinomas ir, įvairių tyrimų duomenimis, skiriasi dėl netapačių diagnostikos kriterijų. 1993 m. T. Young su bendraautorais nustatė, kad apie 4 proc. vidutinio amžiaus vyrų ir 2 proc. vidutinio amžiaus moterų serga šia liga. Naujesni tyrimai rodo didesnę paplitimą. Vidutinio sunkumo ir sunkios OMA paplitimas JAV yra 10 proc. tarp 30–49 metų vyrų, 17 proc. tarp 50–70 metų vyrų ir 3 proc. tarp 30–49 metų moterų bei 9 proc. tarp 50–70 metų moterų. Be to, 14 proc. vyrų ir 5 proc. moterų apnėjų ir hipopnėjų (AHI) indeksas yra $\geq 5/\text{val.}$, jie jaučia mieguistumą dieną.

Sergamumas OMA didėja, manoma, dėl nutukimo plitimo išsivysčiusiose šalyse, nes apie 70 proc. OMA ligonių turi antsvorio. Svorio didėjimas ne tik keičia viršutinių kvėpavimo takų anatomiją, bet ir blogina plaučių ventiliaciją. Daugėja įrodymų, kad pati OMA skatina svorio didėjimą. Nutukimas kartu su OMA sąveikauja skatindami uždegiminius ir metabolinius pokyčius ir sukelia kraujagyslių endotelio pokyčius, širdies ir kraujagyslių ligų vystymąsi.

Paskutinį dešimtmetį daugėja įrodymų, kad tai ne

tik mieguistumą sukianti liga. OMA ne tik blogina sergančiųjų ir jų artimųjų gyvenimo kokybę, bet ir didina mirtingumo riziką dviem pagrindiniais aspektais – didina nelaimingų atsitikimų riziką (ypač vairuojant) bei sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis. Dėl mieguistumo dieną sergantieji OMA dažniau dirbdami patenka į situacijas, kurių metu susižaloja, o eismo įvykių tikimybė išauga, jei transporto priemone vairuoja sergantis OMA asmuo, kuris nesigydo.

Negydoma OMA didina sergamumą arterine hipertenzija, miokardo infarktu, širdies nepakankamumu, cukriniu diabetu. Didėja mirties tikimybė, lyginant su sveikais asmenimis. Sergančių OMA asmenų mirštamumas didėja sunkėjant ligai. Mirštamumas dėl OMA yra didesnis jaunesnių nei 50 metų vyrų grupėje.

Tinkamai gydant asmenis, sergančius OMA, pokyčiai gali būti grįžtami. Trejus metus buvo stebėta 210 pacientų, kuriems skirtas gydymas nuolatinio teigiamojo slėgio (CPAP) aparatais. Pasirodė, kad eismo įvykių rizika sumažėjo iki sveikų asmenų lygmens, todėl nėra tikslo riboti žmonių, sergančių OMA, vairavimo teisę, jeigu ligoniai yra tinkamai gydomi.

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS KLINIKINIAI SIMPTOMAI IR DIAGNOSTIKA

Klinikinis įvertinimas

OMA turėtų įtarti kiekvienas gydytojas. Įtarti yra nesunku pokalbio metu. Dažniausi simptomai pateikti 1 lentelėje.

Visada reikia įvertinti paciento mieguistumą. Mieguistumui vertinti naudojami įvairūs klausimynai. Plačiausiai naudojama *Epworth* mieguistumo skalė. Ji parodo bendrą mieguistumo lygį aštuoniuose įprastinėse situacijose. Kiekviena situacija vertinama nuo 0 iki 3 balų. Didžiausia galima balų suma – 24, o 10 ir daugiau balų rodo patulinį mieguistumą, kuris nepriklauso nuo trumpalaikio savijautos pasikeitimo. Nors tai yra subjektyvus mieguistumo vertinimas, bet iki šiol rekomenduojamas klinikinėje praktikoje, o objektyvūs mieguistumo vertinimo metodai nėra taikomi kasdien dėl laiko sąnaudų. Neretai, įtarus OMA, pateikiami ir gyvenimo kokybės klausimynai, kurie vėliau padeda

1 lentelė. Obstrukcinės miego apnėjos simptomai

Simptomai dieną	Simptomai naktį
<ul style="list-style-type: none">• Padidėjęs mieguistumas• Galvos skausmas rytais• Sutrikusi atmintis, dėmesys• Depresija• Dirglumas, nuotaikų kaita• Rėmuo• Sumažėjęs lytinis potraukis• Aukštas arterinis kraujo spaudimas rytais	<ul style="list-style-type: none">• Knarkimas• Artimųjų pastebimi kvėpavimo sustojimai• Neramus miegas, dažni prabudimai• Impotencija• Prakaitavimas• Dažnas noras šlapintis• Širdies ritmo sutrikimai

Rekomendacijos

vertinti gydymo veiksmingumą. Reikėtų atkreipti dėmesį ir į nuotaikos sutrikimus, o įtariant psichinių ligų, nukreipti psichiatro konsultacijai.

Požymiai, susiję su padidėjusia OMA rizika suaugusiems žmonėms, pateikti 2 lentelėje. Būtina įvertinti, kokiomis ligomis serga tiriamasis. Reikėtų atkreipti dėmesį, kad OMA yra dažniausia antrinės arterinės hipertenzijos priežastis.

Kiti predisponuojantys veiksniai yra kaukolės ir veido anomalijos, įgimtos ligos, pvz., 21 chromosomos trisomija, trapios X chromosomos sindromas, *Prader-Willi* sindromas, *Pierre-Robin* sindromas; kitos ligos – Marfano sindromas, nervų ir raumenų ligos (pvz., motorinio (judinamojo) nervo paralyžius), gali pažeisti viršutinių kvėpavimo takų plečiamuosius raumenis.

Įtarus kvėpavimo nepakankamumą, būtina atlikti arterinio kraujo dujų tyrimą.

Reikalingas objektyvus ištyrimas: VKT anatomijos, žandikaulių formos, kūno sandaros (svorio, pilvo ir kaklo apimčių) įvertinimas. Nutukimas vertinamas pagal Pasaulio sveikatos organizacijos pasiūlytą nutukimo klasifikaciją. Ji paremta kūno masės indekso (KMI) skaičiavimu. KMI apskaičiuojamas dalijant kūno masę kilogramais (kg) iš ūgio metrais kvadratu (m²). Nutukimas diagnozuojamas, kai KMI ≥ 30 kg/m². 3 lentelėje pateikiama suaugusiųjų KMI klasifikacija ir rizika sveikatai.

VKT ištyrimą atlieka otorinolaringologai. Jo tikslas – įvertinti OMA anatomines priežastis ir nustatyti potencialias obstrukcijos vietas. Būtina atlikti priekinę rinoskopiją, faringoskopiją, netiesioginę laringoskopiją ir VKT fibroskopiją. OMA gali lemti nosies patologiją (iškrypusi nosies pertvara, apatinių nosies kriauklių hipertrofija, nosies vožtuvo nepakankamumas, rinosinusitas, nosies polipozė), minkštojo gomurio anatomiciniai ypatumai (judrus, žemas minkštasis gomuris, platūs užpakaliniai minkštojo gomurio lankai, ilgas liežuvelis), gomurinių tonzilių hipertrofija, liežuvinės tonzilės hipertrofija, aukšta liežuvio padėtis (*Mallampati* III°–IV°) antgerkliaus kolapsas ir siauri VKT.

Planuojant invazyvias operacijas arba įtariant antgerkliaus sukeltą VKT obstrukciją, tiksliai obstrukcijos vietai nustatyti būtina atlikti endoskopinį VKT tyrimą vaistų sukeltą miego metu.

Miego tyrimai

OMA diagnozei patvirtinti reikia atlikti miego tyrimą. Vien tik klinikiniai požymiai, įvairūs klausimynai ar prognozavimo algoritmai negali būti naudojami OMA diagnostikai be polisomnografijos (PSG) ar respiracinės poligrafijos (PG). Taip pat visos nakties oksimetrija, miego endoskopija ar VKT magnetinio rezonanso tyrimas nėra skirti OMA diagnozuoti.

1. Polisomnografija

PSG – tai daugelio gyvybinių funkcijų registravimas

2 lentelė. Požymiai, susiję su padidėjusia OMA rizika suaugusiems žmonėms

Vyriška lytis
Moteris po menopauzės
Nutukimas, ypač centrinio tipo
Viršutinių kvėpavimo takų anatomiciniai pokyčiai
Arterinė hipertenzija: vaistams atspari arterinė hipertenzija arba kada arterinis kraujo spaudimas nesumažėja naktį (angl. <i>non-dipping</i>)
Širdies ligos: išeminė širdies liga, infarktas, širdies nepakankamumas
Metabolinis sindromas su ar be II tipo cukriniu diabetu
Insultas
Prieširdžių virpėjimas, kitos širdies aritmijos naktį
Plautinė hipertenzija
Prieš numatomą bariatrinę operaciją

3 lentelė. Suaugusiųjų kūno masės klasifikacija pagal kūno masės indeksą ir rizika sveikatai (Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis)

Kategorija	KMI (kg/m ²)	Rizika sveikatai
Per maža masė	< 18,5	Padidėjusi
Normali masė	18,5–24,9	Nėra
Antsvoris	25,0–29,9	Padidėjusi
Pirmo laipsnio nutukimas	30,0–34,9	Didelė
Antro laipsnio nutukimas	35,0–39,9	Labai didelė
Trečio laipsnio nutukimas	≥ 40,0	Morbidinis (keliantis grėsmę gyvybei) nutukimas

KMI – kūno masės indeksas.

naktį. Šis tyrimas laikomas „auksiniu standartu“ OMA diagnostikai, kartu jis padeda patvirtinti ar paneigti kitus kvėpavimo ar miego sutrikimus. Rekomenduojama registruoti šiuos kanalus: elektroencefalogramą, akių judesius (okulogramą), smakro raumenų tonusą, elektrokardiogramą, kraujo įsotinimą deguonimi (SpO₂), kojų raumenų tonusą, oro srovės pro nosį ir burną kreives, skleidžiamus garsus fiksuoti mikrofonu, krūtinės ir pilvo judesius bei kūno padėtį. Reikalavimai pagrindiniams PSG kanalams pateikti 4 lentelėje. Oro srovei pro nosį ir burną matuoti rekomenduojama naudoti nosies slėgio kaniulę ir termistorių. Vien tik termistoriaus naudojimas nėra tinkamas hipopnėjų diagnostikai. PSG metu galima taikyti transkutaninio anglies dvideginio matavimo metodą (PtcCO₂), bet dėl

4 lentelė. Reikalavimai pagrindiniams polisomnografijos kanalams

Funkcija	Rodmuo	Techniniai reikalavimai	Siūlomi dažniai vertinimui	Filtrai
Miegas	EEG, EOG	Elektrodai	500 Hz	0,3–35 Hz
	EMG	Elektrodai	500 Hz	10–100 Hz
Kvėpavimas	Oro srautas per nosį ir burną	Nosies slėgio kaniulė, termistorius	100 Hz	0,1–15 Hz
	Kvėpavimo pastangos	Indukcinė pletizmografija	100 Hz	0,1–15 Hz
	Kraujo įsotinimas deguonimi	SpO ₂	25 Hz	–
	Knarkimas	Mikrofonas	500 Hz	–
Širdis	EKG	Elektrodai	500 Hz	0,3–70 Hz
Judesiai	<i>M. tibialis</i> miograma	Elektrodai	500 Hz	10–100 Hz
	Kūno pozicija	Pozicijos daviklis	1 Hz	–
	Vaizdas	Vaizdo įrašas	5 Hz	–

EEG – elektroencefalograma, EOG – elektrookulograma, EMG – elektromiograma, EKG – elektrokardiograma.

tyrimo brangumo OMA diagnostikai suaugusiesiems ji rekomenduojama naudoti tik diferencijuojant su kitomis ligomis, įtarus hipoventiliaciją. Integruotas vaizdo įrašas nėra būtinas OMA diagnostikai, tačiau reikalingas diferencijuojant su kitais miego sutrikimais.

Įprastai atliekama viso miego laikotarpio PSG. Prieš išjungiant šviesas turi būti atlikta daviklių biokalibracija. Baigus tyrimą, PSG rekomenduojama vertinti vadovaujantis Amerikos miego medicinos akademijos (angl. *American Academy of Sleep Medicine*, AASM) rekomendacijomis. Miego stadijos vertinamos pagal N1, N2, N3 ir R nomenklatūrą. Visais atvejais rekomenduojama naudoti hipopnėjos apibrėžimą, kada SpO₂ sumažėja ≥ 3 proc., nes šis kriterijus tinkamesnis širdies ir kraujagyslių rizikai vertinti. Kasdieniame darbe nerekomenduojama vertinti kvėpavimo pastangų nulemtų prabudimų (angl. *Respiratory Effort Related Arousal*, RERA) ir skaičiuoti kvėpavimo sutrikimų indekso (angl. *Respiratory Disturbance Index*, RDI), tačiau, jei kliniškai tai reikalinga, būtina nurodyti aprašant PSG, kad vertintas RDI, o kartu nurodyti ir AHI. Dažnai RDI tapatinamas su AHI. Pagal AASM rekomendacijas RDI yra AHI ir RERA indekso (t. y. RERA užfiksuotų per miego valandą) suma.

Kartais, nesant techninių galimybių arba taupant lėšas, atliekamos ne visos nakties PSG, tada per vieną naktį atliekama diagnostika ir CPAP aparato titravimas PSG kontrolėje. Dalies nakties PSG (angl. *split night* PSG) galima naudoti diagnostikai tik tais atvejais, jeigu per dvi miego valandas registruotos diagnostinės PSG metu vyrauja obstrukcinės apnėjos ir nustatomas AHI yra ≥ 30/val. Sprendimą turi priimti patyręs specialistas.

2. Respiracinė poligrafija

PG gali būti naudojama OMA diagnostikai, jeigu ją

skiria, o vėliau ir vertina kvalifikuotas gydytojas. PG turėtų būti skirta pacientams, kuriems pagal kliniškinius simptomus įtariama vidutinio sunkumo arba sunki OMA.

Vidutinio sunkumo arba sunkią OMA reikėtų įtarti, jeigu yra mieguistumas dieną ir bent du iš trijų kriterijų: 1 – garsus knarkimas, 2 – pastebėti kvėpavimo sustojimai ar dusulio arba oro gaudymo epizodai miegant, 3 – nustatyta arterinė hipertenzija.

PG metu rekomenduojama registruoti visus tuos pačius parametrus kaip PSG metu, išskyrus kanalus, fiksuojančius miegą. Poligrafas turi registruoti oro srautą, kvėpavimo pastangas – krūtinės ir pilvo judesius, SpO₂, širdies susiraukimu dažnį, kūno padėtį, gali registruoti galūnių judesius, aktigrafiją, elektrokardiogramą.

Tinkamai atlikta PG laikoma tuomet, kai registruotos bent 4 val. techniškai tinkamo oro srauto ir SpO₂ įrašo įprastinio miego metu. Vertinamas AHI per tyrimo valandą. Šis metodas gali netiksliai nurodyti ligos sunkumą, nes vertinant hipopnėjas nėra galimybės įvertinti žadinimų. Dažniausiai nurodoma lengvesnė liga. Tą reikia visada turėti omenyje prieš parenkant gydymą. Jei, atlikus PG, duomenų už OMA nepakanka, reikėtų atlikti PSG. PG neturėtų būti atliekama pacientams, sergantiems širdies ir plaučių ligomis, nervų ir raumenų ligomis, kuriems yra hipoventiliacija dieną arba įtariama miego hipoventiliacija, pacientams po insulto, besiskundžiantiems nemiga, kitais miego sutrikimais ar įtariant, kad PG duomenų neužteks diagnozei patvirtinti (pvz., pacientas suinteresuotas, kad būtų paneigta OMA diagnozė).

3. Miego tyrimo vertinimas

Neapdoroti miego tyrimo, t. y. PSG ir PG, duomenys turi būti įvertinti gydytojo. Lietuvoje tai gali atlikti gydytojai pulmonologai ir neurologai, įsisavinę vertinimo metodiką. Negalima naudoti automatinės analizės

Rekomendacijos

5 lentelė. Suaugusiųjų obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos kriterijai (pagal ICSD-3)

A ir B, arba C kriterijai	
A	Vienas ar daugiau šių kriterijų: 1. Pacientas skundžiasi mieguistumu dieną, nepailsėjimu miegant, nuovargio ar nemigos simptomais. 2. Pacientas prabunda iš miego dėl kvėpavimo sustojimo ar oro gaudymo, dusulio. 3. Artimieji pastebi nuolatinį knarkimą ir/arba kvėpavimo sustojimo epizodus, kol pacientas miega. 4. Pacientui nustatyta arterinė hipertenzija, išeminė širdies liga, širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas, II tipo diabetas, insultas, nuotaikos ar pažinimo funkcijų sutrikimai.
B	PSG ar PG nustatyta AHI (RDI) ≥ 5 /val.
C	PSG ar PG nustatyta AHI (RDI) ≥ 15 /val.

AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas, RDI – kvėpavimo sutrikimų indeksas, PG – respiracinė poligrafija, PSG – polisomnografija.

rezultatų, nes iki šiol nėra tikslią analizę atliekančios medicininės įrangos, paklaidos yra pavojingos pacientų sveikatai ir saugumui.

OMA diagnozės nustatymas

Diagnozuojant OMA, rekomenduojame vadovautis Tarptautine miego sutrikimų klasifikacijos 3-iojo leidimo (angl. *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition*, ICSD-3, 2014) rekomenduotais kriterijais. OMA diagnozė turi būti grindžiama simptomais (pvz., susijęs mieguistumas, nuovargis, nemiga, knarkimas, subjektyvūs kvėpavimo sutrikimai miegant arba kitų pastebėtos apnėjos) arba susijusia liga, somatine ar psichiatrine (pvz., arterinė hipertenzija, išeminė širdies liga, prieširdžių virpėjimas, širdies nepakankamumas, insultas, pažintiniai ar nuotaikos sutrikimai) kartu su PSG metu nustatytais ≥ 5 kvėpavimo įvykiais (obstrukcinės, mišrios apnėjos, arba RERA, kaip rekomenduojama AASM PSG vertinimo žinyne) per miego valandą. Be to, OMA gali būti diagnozuota net jei nėra simptomų ar susijusių ligų, o PSG metu nustatoma ≥ 15 kvėpavimo įvykių per miego valandą. Jei diagnostikai naudojama PG, tada skaičiuojamas AHI per tyrimo valandą.

Jei kartu su OMA nustatoma ir centrinė miego apnėja (centrinių apnėjų indeksas ≥ 5 /val.), centrinė apnėja turi būti diagnozuojama kaip gretutinė liga.

Nerekomenduojama vartoti termino viršutinių kvėpavimo takų rezistentiškumo sindromas (angl. *Upper Airway Resistance Syndrome*), nes tai nėra laikoma atskira liga, o OMA variantu, kada vyrauja RERA.

Keičiantis kūno masei, gali keistis ir OMA sunkumas, todėl jei pacientas yra nutukęs, greta OMA diagnozės rekomenduojama įvertinti ir nutukimo laipsnį pagal KMI (I^o nutukimas, kai KMI 30,0–34,9 kg/m², II^o nutukimas – KMI 35,0–39,9 kg/m², III^o nutukimas –

KMI $\geq 40,0$ kg/m²). Susijusios ligos taip pat turi būti nurodytos diagnozėje.

Klasifikacija

Nustačius OMA, įvertinamas ligos sunkumas pagal AHI. AHI parodo apnėjų ir hipopnėjų skaičių per vieną miego valandą. Jeigu AHI < 5 /val., duomenų už OMA nepakanka, reikia ieškoti kitos ligos. AHI 5–15/val. vertinamas kaip lengva OMA, AHI 15–30/val. – vidutinio sunkumo OMA, o AHI > 30 /val. klasifikuojama kaip sunki OMA. Jei diagnostikai naudojamas RDI, sunkumas vertinamas analogiškai kaip ir pagal AHI. Pagal ligos sunkumą ir galimas jos priežastis sudaromas individualus gydymo planas.

Diagnozės formulavimas

OMA diagnozę rekomenduojama formuluoti ir koduoti pagal TLK-10-AM taip:

- Lengva obstrukcinė miego apnėja. *Apnea somni obstructiva levis* (G47.32).
- Vidutinio sunkumo obstrukcinė miego apnėja. *Apnea somni obstructiva moderata* (G47.32).
- Sunki obstrukcinė miego apnėja. III^o nutukimas. *Apnea somni obstructiva gravis. Adipositas III^o* (G47.32, E66.0).

Jeigu, pacientui gulint ant nugaros, AHI yra du ar daugiau kartų didesnis, nei gulint ant šonų, diagnozuojama pozicinė OMA.

- Pozicinė obstrukcinė miego apnėja. *Apnea somni obstructiva positionalis* (G47.32).

Jei kartu su OMA nustatoma ir centrinė miego apnėja, diagnozę reikia nurodyti atskirai:

- Centrinė miego apnėja. *Apnea somni centralis* (G47.31).

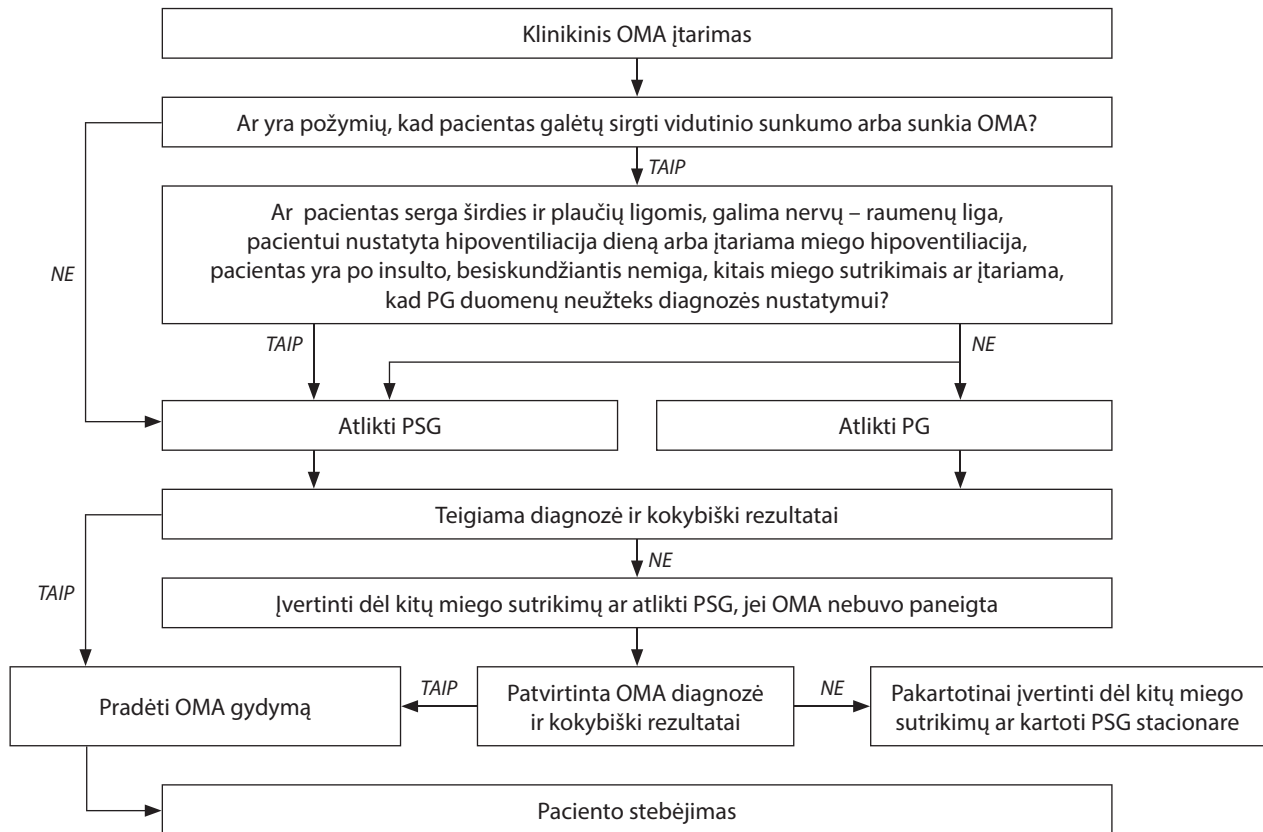
Jeigu yra įtariama OMA, tačiau nebuvo patikslinta, rekomenduojame koduoti G47.30.

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

OMA reikia atskirti nuo knarkimo, nes knarkimas nėra laikomas liga, o yra dažniausias OMA simptomas. Taip pat reikėtų nesusipainioti su nuovargį ir mieguistumą dieną lemiančiomis būklėmis – įvairiomis nekoreguotomis endokrininėmis ar onkologinėmis ligomis, mažakraujyste. Yra ligų ir būklių, lemiančių OMA atsiradimą. Hipotirozė ir akromegalija yra dažna kvėpavimo sustojimų miegant priežastimi. Tuo atveju pirmiausia reikėtų gydyti pagrindinę ligą, nes, pvz., koregavus hipotirozę, gali išnykti OMA.

Alkoholio vartojimas net ir sveikiems asmenims gali išprovokuoti knarkimą ar net kvėpavimo pauzes. Kai kurių vaistų vartojimas yra kontraindikuotinas, sergant OMA, nes jie provokuoja OMA simptomus.

Nėštumo metu taip pat gali pasireikšti OMA. Rekomenduojama nėsčiąsias, kurioms atsiranda OMA



1 pav. Obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos algoritmas

OMA – obstrukcinė miego apnėja, PSG – polisomnografija, PG – respiracinė poligrafija.

simptomai, tirti ir, pasitvirtinus OMA diagnozei, gydyti.

Kvėpavimo sutrikimai miegant

OMA reikia atskirti nuo kitų kvėpavimo sutrikimų miegant, tai yra centrinės miego apnėjos ir miego hipoventiliacijos.

Centrinė miego apnėja pasireiškia panašiais simptomais kaip OMA, o diagnostikai naudojama PSG. Suaugusiesiems centrinė miego apnėja diagnozuojama, kai PSG metu nustatomas centrinių apnėjų indeksas > 5 per miego valandą. Centrinė miego apnėja pagal šią ligą sukėlusią priežastį skirstoma taip: į centrinę miego apnėją su *Cheine-Stokes* kvėpavimu; sukeltą kitų ligų, bet be *Cheine-Stokes* kvėpavimo (dažniausiai smegenų ar širdies kraujagyslių ligų, inkstų nepakankamumo); dėl aukštikalnių sukkelto periodinio kvėpavimo atsiradusių centrinių miego apnėjų; vaistų ar kitų medžiagų sukeltą ir pirminę centrinių miego apnėjų. Pirminė priežastis nėra aiški, bet jei ji atsiranda po priešlaikinio gimdymo arba kūdikystėje, tai įrašoma diagnozėje. Be to, kad PSG metu nustatomas centrinių apnėjų indeksas > 5/val., kiekvienas centrinės miego apnėjos variantas turi išskirtinius požymius, pagal kuriuos yra diferencijuojama PSG vertintojo. ICSD-3 išskyrė dar vieną centrinės miego apnėjos variantą – gydymo sukeltą centrinių miego apnėjų.

Gydymo sukelta centrinė miego apnėja, anksčiau vadinta kompleksine miego apnėja, yra būklė, kai centrinė

apnėja atsiranda skiriant gydymą CPAP aparatais. Ji nustatoma PSG metu, kai ligoniui OMA gydant CPAP aparatu patvirtinamas centrinių apnėjų indeksas ≥ 5 įvykių per miego valandą. Kadangi per didelis slėgis gali provokuoti centrinių apnėjų atsiradimą, rekomenduojama gydymui parinkti mažiausią teigiamą slėgį, kuris koreguoja apnėjas, ir palikti kvėpavimo srovės apribojimo (angl. *flow limitation*) epizodus. Dažnai gydymo sukelta miego apnėja yra savaime pranykstanti problema, ilgesnį laiką gydant CPAP aparatais, todėl reikia neskubėti patvirtinti šią diagnozę.

Katatenriją taip pat reikėtų atskirti nuo OMA ir centrinės miego apnėjos. Tai retas miego sutrikimas, kai PSG stebimas gilus įkvėpimas, lydymas prailgėjusio iškvėpimo ir keisto garso. Dažnai primena centrinę apnėją. Nėra jokie žinomo efektyvaus gydymo. Paprastai sukelia socialines problemas be žalos paciento somatinei sveikatai.

Miego hipoventiliacijos sindromus svarbu diferencijuoti su OMA, nes sergantieji dažnai skundžiasi mieguistumu dieną, jiems neretai diagnozuojama ir OMA, gydymui nepakanka CPAP aparato, o prireikia neinvazinės arba net invazinės plaučių ventilacijos. Apibendrinant, hipoventiliacija apibrėžiama kaip CO₂ padidėjimas. Jis gali būti patvirtintas arterinio kraujo dujų tyrimu, matuojant CO₂ iškvėpiamame ore arba PtcCO₂. Miego hipoventiliacija gali būti įgimta centri-

Rekomendacijos

nė, dėl hipotalamuso disfunkcijos, idiopatinė, sukelta vaistų ar kitų medžiagų, ar dėl kitų ligų tokių, kaip nervų ir raumenų, krūtinės ląstos sienos deformacijos, plaučių ligos, ypač obstrukcinės, ir nutukimas.

Dažniausias iš miego hypoventiliacijos sutrikimų yra nutukimo hypoventiliacijos sindromas. Jis diagnozuojamas, kai nutukusiems asmenims, t. y. KMI > 30 kg/m², yra patvirtinama hiperkapnija dieną, t. y. arterinio kraujo dujų tyrime parcialinis CO₂ > 45 mm Hg. Net 90 proc. pacientų greta nutukimo hypoventiliacijos sindromo serga ir OMA, todėl visiems, sergantiems nutukimo hypoventiliacijos sindromu, reikia atlikti ir miego tyrimą.

ICSD-3 išskiria miego hipoksemiją ir šį terminą rekomenduojame naudoti, kai PSG metu randamas SpO₂ sumažėjimas ≤ 88 proc. > 5 minutes ir nėra CO₂ tyrimų.

Kiti miego sutrikimai

OMA reikia atskirti nuo kitų miego sutrikimų, galinčių sukelti dienos mieguistumą (1 lentelė).

Narkolepsija – tai neurologinis sutrikimas, kurio pagrindiniai požymiai yra didelis dienos mieguistumas ir katapleksija. Narkolepsijos sukeltos miego atakos yra staigios pradžios, trumpos trukmės (10–20 min.) ir suteikiančios energijos joms praėjus. Katapleksija pasireiškia staigiu raumenų tonuso praradimu be sąmonės sutrikimo, dažnai išprovokuotu stiprios emocinės reakcijos (pvz., juoko). Pacientus taip pat gali varginti haliucinacijos užmingant arba prabundant, miego paralyžius ir nekokybiškas, fragmentuotas miegas. Narkolepsija gali prasidėti ankstyvoje vaikystėje (apie 15 metų amžiaus) arba ketvirtąjį dešimtmetį. Apie 10 proc. narkolepsijos atvejų yra paveldimi.

Be klinikinių simptomų, narkolepsijos su katapleksija diagnozei patvirtinti reikalingas visos nakties PSG tyrimas, po kurio, pageidautina iš karto kitą dieną, atliekamas sudėtinis miego latencijos testas. Šio testo metu vertinamas laikas iki užmigimo (vidutinė užmigimo latencija) ir skaičiuojami užmigimo epizodai, prasidėję paradoksinio miego stadija. Remiantis narkolepsijos diagnostiniais kriterijais, ligai diagnozuoti vidutinė užmigimo trukmė turi būti ne ilgesnė nei 8 minutės ir turi būti užregistruoti bent du užmigimo epizodai, prasidėję paradoksinio miego stadija. Pagalbiniais diagnostikos metodais gali būti dienos mieguistumą ir kitus specifinius narkolepsijos simptomus vertinančios skalės (pvz., Epworth mieguistumo skalė, Ullanlina narkolepsijos skalė) bei hipokretino koncentracijos smegenų skystyje matavimas. Jo koncentracijos sumažėjimas padeda patvirtinti narkolepsijos su katapleksija arba narkolepsijos I tipo diagnozę bei diferencijuoti nuo narkolepsijos II tipo, kuriam nebūdingi katapleksijos simptomai.

Nemiga – tai vienas dažniausių miego sutrikimų,

pasireiškiantis sunkumu užmigti nakties pradžioje, pratęsti miegą atsibudus arba ankstesniu negu planuota prabudimu ryte. Remiantis ICSD-3 lėtinės nemigos kriterijais, minėti nemigos simptomai turi pasireikšti bent tris naktis per savaitę ir tęstis ne trumpiau kaip tris mėnesius. Dėl prabudimų fragmentuotas miegas yra nemigą ir OMA vienijantis simptomas, tačiau negalėjimas užmigti nakties pradžioje OMA nebūdingas. Nakties simptomus turi lydėti dieną pasireiškiantys ir paciento funkcionavimą trikdančys simptomai, tokie kaip nuovargis, mieguistumas, pažinimo funkcijų ir nuotaikos sutrikimas. Nemigos diagnozė turi būti atmesta, jei visus anksčiau minėtus simptomus lėmė miego higienos taisyklių bei miego ir būdravimo režimo nesilaikymas (pvz., miegui skiriama nepakankamai laiko, vartojama per daug kofeino, nikotino turinčių gaminių arba miegamojo aplinka yra triukšminga) arba kiti miego sutrikimai. Ūminei nemigai būdingi tie patys nakties ir dienos simptomai, tačiau jie dažniausiai siejami su neįprastu provokuojančiu veiksniu (pvz., artimo žmogaus netektis), trunka nuo kelių dienų iki kelių savaičių ir neretai praeina be specifinio gydymo.

Nemigos diagnostikai reikalinga detali paciento apklausa apie simptomus, susijusius su miegu, miego higienos įpročius, gretutines somatines ir psichikos ligas, miegą veikiančių medžiagų (pvz., alkoholio, kofeino, nikotino) ir vaistų vartojimą. Paciento išsakomus skundus padeda objektyvizuoti specializuotų miego klausimynų (pvz., Nemigos sunkumo indeksas) ir miego dienaščio pildymas. PSG rekomenduojama atlikti įtariant gretutinius miego sutrikimus, tokius kaip OMA, periodinių galūnių judesių sutrikimas, narkolepsija, esant sunkiai ir gydymui atspariai nemigai arba įtariant aiškų nesutapimą tarp paciento skundų ir objektyvių PSG miego parametrų. Kitų laboratorinių ir instrumentinių tyrimų poreikis įvertinamas atsižvelgiant į individualią klinikinę situaciją, gretutines ligas ir simptomus.

Periodiniai galūnių judesiai miego metu – tai pasikartojantys galūnių (dažniausiai kojų) judesiai, kurių didžioji dalis pasireiškia lėtojo miego metu. Jie gali lemti prabudimus, bloginti miego kokybę ir sukelti dienos mieguistumą. Apie 80–90 proc. atvejų periodinių galūnių judesių sutrikimas miego metu būna pacientams, kurie skundžiasi neramių kojų sindromo simptomais: nemaloniais pojūčiais galūnėse (pvz., gėlimas, deginimas, niežulys, skruzdžių bėgiojimas), kurie pasunkėja ramybėje ir vakare, o palengvėja kojas pajudinus, pamasažavus. Objektyvizuoti paciento skundus padeda specializuoti klausimynai (pvz., Neramių kojų sindromo vertinimo skalė). Periodinių galūnių judesių sutrikimą ir neramių kojų sindromą gali sukelti geležies stokos mažakraujystė, skydliaukės, kepenų, inkstų funkcijos sutrikimai, nėštumas, todėl svarbu atlikti minėtas būkles patvirtinančius laboratorinius ir instrumentinius tyrimus. Periodinių galūnių

6 lentelė. Dienos mieguistumo diferencinė diagnostika

Nepakankamas arba nekokybiškas miegas	Miego sutrikimai	Kiti nervų sistemos sutrikimai	Vaistai
<ul style="list-style-type: none"> • Nepakankamas miego laikas • Netinkamos miegui svarbios sąlygos 	<ul style="list-style-type: none"> • Obstrukcinė miego apnėja • Centrinė miego apnėja • Centrinės kilmės mieguistumo sutrikimai (hipersomnijos): <ul style="list-style-type: none"> – narkolepsija I ir II tipo – Kleine-Levin sindromas – idiopatinė hipersomnija • Miego ir būdravimo ritmo sutrikimai: <ul style="list-style-type: none"> – vėlyvos miego fazės sindromas – ankstyvos miego fazės sindromas – pamaininio darbo sukeltas miego sutrikimas – laiko juostų pakeitimo nulemtas miego sutrikimas • Neramių kojų sindromas • Periodinių galūnių judesių sutrikimas miego metu 	<ul style="list-style-type: none"> • Neurodegeneracinės ligos: <ul style="list-style-type: none"> – Parkinsono liga – Levi kūnelių demencija – Alzheimerio liga – daugiasistemė atrofija • Miotoninė distrofija • Išsėtinė sklerozė • Šoninė amiotrofinė sklerozė • Struktūriniai dariniai, pažeidžiantys gumburą, pagumburį arba smegenų kamieną • Galvos trauma • Skirtingos kilmės encefalitai 	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepinai • Benzodiazepinų grupės agonistai • Antipsichotikai • Opioidiniai analgetikai • Beta blokatoriai • Antihistaminai • Barbitūratai • Nuo epilepsijos • Migdomieji antidepresantai

judesių sutrikimo diagnozei patvirtinti reikalinga PSG, kurio metu galūnių raumeninį aktyvumą rodančiuose kanaluose registruojamas 0,5–5 sekundžių trukmės elektromiografinio signalo suaktyvėjimas, pasireiškiantis keturių ar daugiau judesių grupelėmis, tarpusavyje atskirtomis nuo 5 sekundžių iki 90 sekundžių intervalais. Analizuojant PSG, taip pat vertinama, kiek tokių periodinių galūnių judesių sukėlė prabudimus.

Miego ir būdravimo ritmo sutrikimai arba cirkadinio ritmo sutrikimai pasireiškia nesutampant endogeninio cirkadinio laikrodžio ritmui su išoriniu 24 valandų paros ritmu. Jie pasireiškia sutrikus vidinių cirkadinių veiksnių veiklai (vėlyvos miego fazės sindromas, ankstyvos miego fazės sindromas, ne 24 valandų miego ir būdravimo ritmo sutrikimas) arba išoriniams veiksniams sutrikdant vidinio cirkadinio laikrodžio veiklą (pamaininio darbo nulemtas miego sutrikimas, laiko juostų pakeitimo sukeltas miego sutrikimas). Pagrindiniai visų miego ir būdravimo ritmo sutrikimų simptomai yra dienos mieguistumas ir naktinė nemiga. Įtariant miego ir būdravimo ritmo sutrikimą, surenkama detali anamnezė apie paciento darbo ir poilsio režimą, miego higienos ypatumus, gretutines ligas, galima pateikti ir specializuotus klausimynus (pvz., Miuncheno chronotipo klausimynas). Siekiant objektyviai įvertinti miego ir būdravimo ritmo ypatumus, paciento prašoma bent dvi savaites pildyti miego dienoraštį ir dėvėti aktigrafijos principu veikiančius prietaisus.

OBSTRUKCINĖS MIEGO APNĖJOS GYDYMAS

Gydymas CPAP aparatais

Gydymas CPAP aparatais yra laikomas OMA gydymo „auksiniu standartu“. Jo veiksmingumas įrodytas klinikiniais tyrimais tiek lengvai, tiek vidutinio sunku-

mo ar sunkiai ligai. Rekomenduojama gydymą CPAP skirti kaip pirmo pasirinkimo gydymą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunki OMA, o esant lengvai ligai, svarstyti dėl kitų gydymo metodų ir galimos gydymo CPAP aparatu naudos.

Gydymas skiriamas tik miego metu. Per kaukę su slėgtasis kambario oras pučiamas į kvėpavimo takus ir taip oro srovė neleidžia VKT susiaurėti ir subliūkšti. Pacientas gali kvėpuoti įprastu greičiu, išnyksta deguonies kiekio svyravimai kraujyje, žadinimai, miegas tampa kokybiškas. Dėl to išnyksta mieguistumas ir kiti ligos simptomai.

Pradedant gydymą CPAP aparatu, pacientai turi būti mokomi, jiems paaiškinami aparato veikimo principai, parenkama tinkama kaukė. Rekomenduojama, kad būtų kuo trumpesnis laiko tarpas tarp diagnostikos ir gydymo CPAP aparatu pradžios.

Gydymui gali būti naudojamos nosies, nosies ir burnos kaukės, nosies kaniulės. Visos šios priemonės turi angas oro nuotėkiam. Kaukė turi būti preciziškai parinkta kiekvienam pacientui individualiai, nes tai gali lemti gydymo toleravimą ir veiksmingumą. Dažniausiai naudojamos nosies kaukės, nes pučiant teigiamąjį slėgį atkuriamas kvėpavimas nosimi. Jei pacientas kvėpuoja burna, galima rinktis nosies ir burnos kaukes.

Galimi skirtingi CPAP aparatai: fiksuoto slėgio CPAP aparatas, vadinamas tiesiog CPAP aparatu, automatinis nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *automatic Continuous Positive Airway Pressure*, autoCPAP (APAP)) ir dviejų lygių teigiamojo slėgio (angl. *Bilevel Positive Airway Pressure*, BiPAP, BiLevel)) aparatas.

OMA gydyti galima naudoti fiksuotą CPAP slėgį, kurį turi parinkti gydytojas arba skirti gydymą autoCPAP

Rekomendacijos

aparatu, kai pagal specialų algoritmą aparatas keičia slėgį reaguodamas į pokyčius VKT. Aparato tipą su tiksliai nurodytais slėgių parametrais turi parinkti gydytojas. Paprastai autoCPAP aparatai yra brangesni, o klinikinių tyrimų rezultatų, įrodančių, kad autoCPAP būtų pranašesnis už CPAP, nepakanka, išskyrus atvejus, kai yra terapinio slėgio skirtumai keičiant gulėjimo padėtį.

Standartiškai skiriamas 4–15 cmH₂O stulpelio CPAP slėgis. Tinkamiausias CPAP slėgio parinkimas yra rankinis atliekant PSG kontrolę, kai realiuoju laiku keičiamas CPAP slėgis pagal pokyčius PSG. Gydomo tikslas – sumažinti AHI (RDI) < 5/val., o SpO₂ palaikyti > 90 proc. CPAP titravimo rezultatai ne visada būna sėkmingi. Optimalūs titravimo rezultatai yra tada, kai AHI (RDI) < 5/val. bent 15 min. REM miego stadijos epizodo be prabudimų metu. Geri rezultatai, jei AHI (RDI) ≤ 10/val. arba 50 proc. sumažėjo nuo pradinio, jei pradinis AHI (RDI) buvo < 15/val., yra REM epizodai ir suretėjo žadinimai. Pakankami titravimo rezultatai, jei AHI (RDI) > 10/val., bet sumažėjo 75 proc. nuo pradinio, ypač sunkia OMA sergantiems pacientams arba pacientams, kuriems pasiekti optimalūs rezultatai, bet nebuvo REM miego fazės. Reikia kartoti titravimą, jeigu gerų ar pakankamų titravimo rezultatų nebuvo pasiekta.

Terapiniam slėgiui parinkti galima naudoti ir autoCPAP aparatą, kai aparato slėgių parametrai yra integruojami į PSG. Nekomplikuotiems pacientams galima parinkti terapinį slėgį ir autoCPAP aparatu be miego tyrimo. Tiek gydymas, tiek terapinio slėgio parinkimas autoCPAP aparatu kontraindikuotinas esant centrinei miego apnėjai ar miego hipoventiliacijai.

BiPAP aparatai gali būti naudojami gydant OMA. Slėgių parinkimas pradedamas nuo iškvėpimo slėgio 4 cmH₂O ir įkvėpimo slėgio 8 cmH₂O stulpelio, didinant abu slėgius po 1 cmH₂O. Standartiškai maksimalus BiPAP slėgis yra 20 cmH₂O. BiPAP galima bandyti skirti, kai pacientas netoleruoja didelių CPAP slėgių (pvz., 15 cmH₂O), tačiau, paskutinių klinikinių tyrimų duomenimis, OMA gydymas BiPAP nėra pranašesnis už gydymą CPAP aparatais. Jei greta OMA nustatoma kita liga, tada gali būti rekomenduotas gydymas BiPAP aparatu ar kitais neinvazinės ventiliacijos režimais.

Šiuolaikiniai CPAP aparatai turi atminties laikmenas, kuriuose registruojamas aparato naudojimo laikas, kvėpavimo įvykiai ir paskaičiuojamas AHI, nuotėkiai. Tai suteikia gydytojui informacijos apie gydymo režimo laikymąsi, gydymo veiksmingumą.

Rekomenduojama gydymą CPAP aparatu naudoti visą miego laiką kiekvieną naktį. Minimalus naudojimo laikas, kai jau stebimas mieguistumo išnykimas, yra 4 val. per parą 75 proc. naktų. Jei pacientas šį gydymą naudoja 5 val. per parą, stebimi širdies ir kraujagyslių sistemos, pažintinių funkcijų pokyčiai.

Pagrindiniai gydymo CPAP aparatais trūkumai yra

prastas gydymo režimo laikymasis, o tai dažnai pasitaiko dėl prastos šio gydymo tolerancijos. Gydymo CPAP aparatais toleranciją galima pagerinti pacientus mokant, parinkus tinkamesnę kaukę. Džiūstant nosies ar burnos gleivinėms, reikia naudoti drėkintuvą ar šildomą kontūrą. Galima naudoti įvairių gamintojų skirtingai vadinamas iškvėpimo arba įkvėpimo palengvinimui skirtas aparato funkcijas.

Pacientams, kuriems išlieka subjektyvūs OMA simptomai, kurie negali prisitaikyti prie gydymo CPAP aparatu, arba, peržiūrėjus CPAP aparato atminties laikmenos duomenis, yra stebimas nepakankamas gydymo veiksmingumas, reikia kartoti CPAP aparato titravimą atliekant PSG kontrolę.

Pacientams, kurie netoleruoja gydymo CPAP aparatais, turi būti parinktas kitas gydymo metodas.

Apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai

Apatinio žandikaulio padėtį keičiantys prietaisai (angl. *Madibular Advancement Device*, MAD) yra vienas iš lengvos ir vidutinio sunkumo OMA gydymo metodų, kuris gali būti gydymo CPAP aparatais alternatyva. Tai ypač aktualu pacientams, kurie OMA serga visą gyvenimą, o KMI yra < 30 kg/m². Juos turi pritaikyti šioje srityje dirbantys kvalifikuoti odontologai, o pacientai turi būti nuolat prižiūrimi, bent kartą per metus. Turi būti naudojami tik specialiai kiekvienam ligoniui pritaikyti prietaisai. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai ir komplikacijos yra seilėtekis, dantų arba žandikaulio skausmas, temporomandibulinio sąnario uždegimas, dantų padėties ar net sąkandžio pokyčiai.

Pozicinė terapija

Pacientams, kuriems nustatyta pozicinė OMA, galima pozicinė terapija. Tai priemonės, kurios neleidžia miego metu gulėti ant nugaros. Rekomenduojama skirti tik lengva ir vidutinio sunkumo OMA sergantiems ir kruopščiai atrinktiems pacientams.

Nutukimo gydymas

Nors sumažinus kūno masę visiškai OMA remisija gali būti nepasiekiamą, tačiau svorio sumažinimas pagerina bendrą sveikatos būklę, metabolinius rodiklius, sumažėja AHI, sumažėja kraujo spaudimas, mieguistumas dieną, gerėja gyvenimo kokybė, todėl kūno masės mažinimas turi būti rekomenduojamas visiems sergantiesiems OMA, turintiems viršsvorį ar nutukimą.

Įvertinus žmogaus organizmo paros energijos poreikius, būtina pasiekti, kad gaunamų kalorijų kiekis būtų mažesnis nei poreikiai. Tai atliekama trimis būdais: mažinant gaunamų kalorijų kiekį, didinant išnaudojamų kalorijų kiekį ir derinant abu metodus, t. y. ir gaunamų kalorijų kiekis mažinamas, ir fizinis aktyvumas (kalorijų išnaudojimas) didinamas.

Šiuolaikiniai nutukimo gydymo metodai yra elgesio

terapija, mitybos terapija, fizinio aktyvumo terapija, medikamentinis gydymas, chirurginis gydymas. Gydymo metodo parinkimo gairės pateiktos 7 lentelėje.

Taikant elgesio terapiją įveikiami barjerai, trukdantys kontroliuoti suvalgomo maisto kiekį bei atrasti ir į kasdienę veiklą įtraukti papildomą fizinį krūvį. Šio etapo metu įvertinama motyvacija, aptariamais priimtinausi gyvenimo keitimo momentai, įvertinama kūno masės sumažinimo riba. Taikomi elgesio terapijos metodai, kurių tikslas – padėti pakeisti savo supratimą ir mintis, lūkesčius, susijusius su kūno masės kontrole bei nutukimu ir jo pasekmėmis. Tyrimų duomenimis, sėkmingam nutukimo gydymui būtini keturiolika ar daugiau paciento susitikimų su gydytoju (individualių ar/ir grupinių) per šešių mėnesių laikotarpį.

Mitybos terapijos tikslas – minimaliomis pastangomis pasiekti, kad pacientas pasirinktų maksimaliai sveikatinantį racioną ir pakeistų maitinimosi įpročius.

Atsižvelgiant į paciento maitinimosi režimą ir maisto kiekį, rekomenduojamas maitinimosi planas, kurio energinė vertė 500–1000 kcal/d. mažesnė negu esamo raciono. Siekiama, kad kūno masė mažėtų santykinai lėtai: nuo 500 g iki 1000 g per savaitę. Taip pasiekiamas ir visceralinio riebalinio audinio nykimas.

Mitybos terapijos pagrindas, gydant nutukimą, yra mažo kaloringumo dieta. Moterims skiriamas raciono energinė vertė turi būti ne mažesnė nei 1000–1200 kcal/d., vyrams – 1200–1600 kcal/d. Labai mažo kaloringumo racionas, t. y. kai paros kalorijų kiekis yra mažesnis nei 800 kcal/d., nutukimui gydyti rekomenduojamas tik individualiais atvejais, kartu parenkant trūkstamų maistinių medžiagų maisto papildus, ypač atidžiai stebint gydytojiui.

Svarbu, kad pacientas, gyvendamas pagal rekomendacijas, nejaustų nuolatinio alkio. Tokioje situacijoje raciono energinę vertę reikia padidinti 100–200 kcal/d.

Kiekvieno vizito metu išsiaiškinama paciento savijauta maitinantis pagal paskirtą racioną. Racionas turi būti koreguojamas, atsižvelgiant į paciento pomėgius, kūno masės mažėjimo tempą, fizinį krūvį.

Fizinis aktyvumas padidina suvartojamos energijos kiekį ir skatina mažėti riebalinio audinio sandaugas, didina liesosios kūno masės kiekį. Parinkus tinkamą fizinį krūvį, didėja savivertė, mažėja nerimas, depresija. Fizinis aktyvumas parenkamas atsižvelgiant į dabartinį ir buvusį fizinį aktyvumą, užimtumą, galimybes. Rekomenduotinas mažiausias fizinio aktyvumo padidinimas – 30–60 min. papildomo judėjimo 3–5

7 lentelė. Gydymo metodo parinkimo gairės

KMI, kg/m ² *	Juosmens apimtis, cm*		Gretutinės ligos
	Vyrai < 94 Moterys < 80	Vyrai ≥ 94 Moterys ≥ 80	
25,0–29,9	ET+MT+FAT	ET+MT+FAT	ET+MT+FAT ±MG
30,0–34,9	ET+MT+FAT	ET+MT+FAT ±MG	ET+MT+FAT±CHG**
35,0–39,9	ET+MT+FAT ±MG	ET+MT+FAT ±MG	ET+MT+FAT±CHG
≥ 40,0	ET+MT+FAT±CHG	ET+MT+FAT±CHG	ET+MT+FAT±CHG

ET – elgesio terapija; MT – mitybos terapija; FAT – fizinio aktyvumo terapija; MG – medikamentinis gydymas; CHG – chirurginis gydymas.

*KMI ir juosmens apimtis skiriasi pagal etnines gyventojų grupes. Lentelėje pateikiama europiečiams skirta klasifikacija. **kai kuriems II tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams (Pagal Yumuk ir kt. *European Guidelines for Obesity Management in Adults*).

kartus per savaitę. Pacientams, kurie fiziškai neaktyvūs, rekomenduojama pradėti nuo 10 min. papildomo vaikščiojimo tris dienas per savaitę, palaipsniui (kas antrą–trečią savaitę) vaikščiojimo trukmę didinant iki 30–45 min. mažiausiai tris kartus per savaitę. Tikslas – sėslų gyvenimo būdą pakeisti aktyvesniu, pritaikant paprastesnius pratimus ar tiesiog kitokią kasdienę veiklą (pvz., lipimas laiptais vietoj važiavimo liftu). Fizinis aktyvumas turėtų būti didinamas iš lėto, palaipsniui, siekiant išvengti kardiovaskulinės sistemos būklės pablogėjimo ar traumų sportuojant (ypač jei pacientas anksčiau nesportavo). Pagal nutukimo gydymo schemą siekiama tokio aktyvumo: 150 min. per savaitę aerobinių pratimų (pvz., spartus ėjimas) ir ne mažiau kaip 3 kartus per savaitę pasipriešinimo pratimų, kurie stiprina raumenis. Toks fizinis aktyvumas rekomenduojamas Europos nutukimo gydymo gairėse kaip tinkamiausias pacientams, sergantiems nutukimu.

Medikamentinis gydymas turi būti nutukimo gydymo dalis, kai to reikia. Farmakoterapija gali padėti pacientams išlaikyti paskirtą mitybos ir fizinio aktyvumo terapiją, mažina su nutukimu susijusių sveikatos riziką, gerina gyvenimo kokybę, padeda išvengti su nutukimu susijusių ligų, pvz., II tipo cukrinio diabeto. Medikamentinis gydymas gali būti skiriamas tuomet, kai KMI ≥ 30 kg/m² arba kai KMI ≥ 27 kg/m² ir yra su nutukimu susijusių sveikatos sutrikimų: arterinė hipertenzija, II tipo cukrinis diabetas, OMA ir kt. Jei medikamentinis gydymas neduoda laukiamo efekto per tris mėnesius, jį reikia nutraukti. Jei pasiekiamas laukiamas efektas: > 5 proc. sumažėja sergančių nutukimu be cukrinio diabeto kūno masė bei > 3 proc. sumažėja sergančių nutukimu su cukriniu diabetu kūno masė, medikamentinis gydymas tęsiamas.

Tai veiksmingiausias nutukimo gydymo metodas esant morbidiniam nutukimui.

Apie chirurginį nutukimo gydymą svarstoma tuomet, kai 18–60 metų amžiaus pacientų KMI ≥ 40 kg/m² arba KMI 35–39,9 kg/m² ir yra lydimosios ligos,

Rekomendacijos

kurios turėtų koreguotis sveikstant nuo nutukimo (pvz., II tipo cukrinis diabetas ir kiti metaboliniai sutrikimai, širdies ir kvėpavimo sistemų ligos ir kt.).

Paskyrus chirurginį nutukimo gydymą, pacientas turi prieš operaciją ir po jos ilgą laiką bendrauti su daugiadisciplineline komanda. Rekomenduojama, kad tokią komandą sudarytų gydantis gydytojas arba gydytojas dietologas, chirurgas, psichiatras. Komandą gali papildyti kitų specialybių gydytojai, socialiniai darbuotojai.

Nutukimas yra lėtinė liga. Gydant nutukimą, būtina pacientą stebėti ilgą laiką. Būtina stebėti kūno masės kaitą, gretutinių ligų eigą.

Chirurginis OMA gydymas

Chirurginio OMA gydymo tikslas – praplėsti ir stabilizuoti miego metu susiaurėjančią VKT sritį. Gali būti atliekamos VKT minkštųjų audinių ir kaulinio skeleto (ortognatinės) operacijos. Priklausomai nuo VKT obstrukcijos vietos, minkštųjų audinių operacijos skirstomos į nosies, burnaryklės bei gerklaryklės srities operacijas. Pagal apimtį – į mažai invazyvias ir invazyvias operacijas. Indikacijos chirurginiam OMA gydymui priklauso nuo PSG tyrimo rezultatų ir OMA sunkumo, paciento VKT anatominių ypatumų, gretutinių ligų ir KMI. Įrodyta, kad gera pacientų atranka leidžia tikėtis geresnių OMA chirurginio gydymo rezultatų.

Nosies operacijos OMA ligoniams atliekamos kaip vienas iš kelių aukštų operacijų etapų arba siekiant pagerinti toleranciją gydymui nuolatinio oro srauto ventiliacija, jei šis gydymas netoleruojamas dėl nosies patologijos. Vien tiktai nosies operacijų įtaka knarkimui ir OMA yra minimali. Chirurginiu būdu išgydžius dominuojančią nosies patologiją, knarkimo intensyvumas (du kartus ir daugiau) sumažėja 8 proc. pacientų, AHI (dvigubai ir daugiau) sumažėja 4 proc. pacientų. Kita vertus, po nosies operacijų gali sumažėti efektyvus CPAP slėgis ir prailgėti miego, naudojant CPAP aparatą, laikas. Dažniausiai atliekamos septoplastikos (nosies pertvaros plastikos), funkcinės rinoplastikos (nosies vožtuvo plastikos) ir konchoplastikos (apatinių nosies kriauklių plastikos) operacijos.

Mažai invazyvios operacijos – tai santykinai mažesnės apimties operacijos, kurių metu pasiekiami panašių gydymo rezultatų kaip ir naudojant įprastines chirurgines technikas. Gydant OMA, dažniausiai atliekamos mažai invazyvios operacijos yra minkštojo gomurio ir liežuvio šaknies RDTA.

RDTA gali būti atliekama knarkiantiems, lengva OMA sergantiems ir atrinktiems vidutinio sunkumo miego apnėja sergantiems pacientams. Taip pat RDTA gali būti atliekama kartu su kitomis invazyviomis ryklės operacijomis kaip pagalbinė priemonė. Geriausių RDTA rezultatų pasiekama operuojant pacientus, kuriems yra žema liežuvio padėtis

(*Mallampati I°–II°*) bei nedidelė gomurinių tonzilių hipertrofija (*Friedman 0–2*). RDTA nereikėtų atlikti, jei paciento KMI viršija 32 kg/m². Visų iki šiol atliktų tyrimų duomenimis, vidutinis knarkimo intensyvumas, vertinant vaizdinio atitiktens skalėje, po RDTA sumažėja statistiškai reikšmingai. OMA gydymo RDTA veiksmingumas (AHI sumažėjimas du kartus ar daugiau) yra nuo 16 proc. iki 65 proc. Vertinant šių tyrimų duomenis, matoma aiški tendencija, kad esant mažesniai priešoperaciniam AHI, pasiekiami geresnių gydymo rezultatų.

Invazyvios burnaryklės srities operacijos atliekamos vidutinio sunkumo ir sunkia OMA sergantiems pacientams, kurie netoleruoja gydymo CPAP aparatais, VKT tyrimo metu nustačius obstrukciją burnaryklės lygyje. Šios operacijos kontraindikuotinos stipriai nutukusiems pacientams (KMI ≥ 40 kg/m² – absoliuti kontraindikacija, KMI ≥ 35 kg/m² – santykiškai kontraindikacija). Dažniausiai atliekamos invazyvios burnaryklės srities operacijos yra uvulopalatoplastika, su arba be tonzilektomijos, uvulopalatofaringoplastika ir įvairios šių operacijų modifikacijos (lateralinė faringoplastika, Z palatoplastika, sfinkterio išplėtimo faringoplastika). Uvulopalatofaringoplastikos veiksmingumas (AHI sumažėjimas du kartus ir daugiau) siekia 40–50 proc. neatrinktiems OMA pacientams ir apie 80 proc. – atrinktiems OMA pacientams. Geriausi šios operacijos rezultatai pasiekiami esant gomurinių tonzilių hipertrofijai (*Friedman 3–4*) ir žemai liežuvio padėčiai (*Mallampati I°–II°*), kai KMI < 32 kg/m². Be to, atsiranda mokslinių įrodymų, kad sfinkterio išplėtimo faringoplastikos veiksmingumas atrinktiems pacientams gali siekti 90 proc.

Invazyvios gerklaryklės srities operacijos atliekamos vidutinio sunkumo – sunkia OMA sergantiems pacientams, netoleruojantiems gydymo nuolatinio oro srauto ventiliacija, VKT tyrimo metu nustačius obstrukciją gerklaryklės lygyje. Dažniausiai šios operacijos atliekamos kartu su burnaryklės srities operacijomis kaip kelių aukštų operacijų plano etapas. Kaip ir burnaryklės operacijos, šios operacijos kontraindikuotinos stipriai nutukusiems pacientams (KMI ≥ 40 kg/m² – absoliuti kontraindikacija, KMI ≥ 35 kg/m² – sąlyginė kontraindikacija). Dažniausiai atliekamos invazyvios gerklaryklės srities operacijos yra liežuvinės tonzilės redukcija, dalinė liežuvio šaknies rezekcija, liežuvio pakabinimo operacijos, poliežuvinio kaulo pakabinimo operacijos ir epiglotektomija (antgerkliaus pašalinimas).

Gerklaryklės operacijų veiksmingumas (AHI sumažėjimas du kartus ir daugiau) siekia 40–50 proc. Jis padidėja iki 70–80 proc. gerklaryklės operacijas atliekant kartu su invazyviomis burnaryklės srities operacijomis.

Burnos, veido ir žandikaulių chirurgo vaidmuo, gydant obstrukcinę miego apnėją

8 lentelė. Anatomiciniai veiksniai, lemiantys kvėpavimo takų susiaurėjimą

Nosiaryklė	Burnaryklė	Gerklaryklė	Skeletinės priežastys (Nustato burnos, veido ir žandikaulių chirurgas)
<ul style="list-style-type: none"> • Iškrypusi nosies pertvara • Kriauklių hipertrofija • Nosies polipai • Nosies augliai • Sinusitai • Padidinti adenoidai 	<ul style="list-style-type: none"> • Didelis liežuvis • Padidėjusios tonzilės • Padidėjęs liežuvėlis 	<ul style="list-style-type: none"> • Padidėjusios liežuvio tonzilės • Gerklų atipinė anatomija 	<ul style="list-style-type: none"> • Viršutinio žandikaulio neišsivystymas • Apatinio žandikaulio neišsivystymas • Stati okliuzinė plokštuma • Distaliai vertikalus viršutinio žandikaulio aukščio trūkumas • Trumpa smakro ir kaklo linija • Skeletinė dantinė II klasė • Pailgėjęs minkštasis gomurys • Prastai išreikšti gonialiniai kampai

Burnos, veido ir žandikaulių chirurgas, gydant OMA, pasaulinėje praktikoje užima aiškia vietą. Izoliuotai vienas chirurgas niekada nedirba, nes tai komandinis ir daugiadisciplinis darbas. Gydant OMA, burnos, veido ir žandikaulių chirurgas bendrauja, kartu planuoja ir derina gydymą su gydytojais pulmonologais, miego laboratorijomis, ausų, nosies ir gerklės gydytojais, odontologais ortodontais, medicininiais technikais, odontologinėmis laboratorijomis, atlieka paruošiamuosius darbus, operacijos simuliacijas ir tik tada atlieka tiksliai 3D erdvėje suplanuotus chirurginius žandikaulių poslinkius. Tai vadinama ortognatine chirurgija. Pooperaciniu periodu komandinis darbas ar daugiadisciplinis bendravimas, plano tęstinumas visada būtinas.

Ortognatinė chirurgija reiškia chirurginę korekciją, kai koreguojami dažniausiai viršutinis ir apatinis žandikauliai vienu metu. Keičiant žandikaulių padėtis, keičiasi ir persitvarko prie žandikaulių besitvirtinantys veido ir kaklo raumenys. Preciziškai suplanuoti 3D žandikaulių poslinkiai keičia sukandimą, koreguoja veido profilį ir kvėpavimo takų spindį. Tokia žandikaulių anomalija gali būti gimimo defektas, augimo defektas, žandikaulio srities trauminių sužeidimų rezultatas, smilkininio apatinio žandikaulio sąnarių pažeidimas augimo fazėje, kiti net nežinomi veiksniai. Tokie ligoniai dažniausiai turi netaisyklingą sąkandį.

Ortognatinė chirurgija beveik visais atvejais atliekama po planinio ortodontinio dantų paruošimo. Iki operacijos per visą ortodontinio pasiruošimo / planavimo / modeliavimo laikotarpį, kuris trunka 6–18 mėnesių, pacientams rekomenduojama naudoti CPAP aparatą. Šią operaciją atlieka burnos, veido ir žandikaulių chirurgas, koreguodamas kvėpavimo takus, sąkandį ir veido profilį. Šių trijų sudedamųjų dalių santykis visada labai svarbus, atliekant planavimo ir pasiruošimo darbus būsimai ortognatinei operacijai.

Nustatant OMA diagnozę, planuojant gydymą, labai svarbu nustatyti susiaurėjusių kvėpavimo takų vietą. Tai gali būti nosiaryklė, burnaryklė, gerklaryklė atskirai arba kelios iš šių sričių (8 lentelė). Teisinga diagnozė, nustatant kvėpavimo takų susiaurėjimo aukštį, ir pa-

rinktas gydymas užtikrins ilgalaikius aukštus sėkmingo gydymo rezultatus.

Operacinis gydymas vertinamas pagal Stanfor-
do protokolą. Sėkmė pasiekta, kai AHI sumažėja ≥ 50 proc. arba stebimas absoliutus AHI kritimas ≥ 20 /val.

Operacijų eiga:

Fazė I – ausų, nosies ir gerklės gydytojų atliekamos operacijos, koreguoja minkštuosius audinius.

Fazė II – dviejų žandikaulių ortognatinė operacija (angl. *Maxillomandibular Advancement*, MMA) atliekama burnos, veido ir žandikaulių chirurgo. Jei yra skeletinės sąkandžio anomalijos ir diagnozuota OMA, dviejų žandikaulių ortognatinė operacija gali būti pasirenkama iš karto. Šių operacijų sėkmė yra 98–100 proc., stebimi stabilūs ir ilgalaikiai rezultatai, išnyksta subjektyvūs simptomai, koreguojami ir objektyvūs rodikliai (PSG patvirtintas AHI sumažėjimas iki < 5 /val.).

Kiti gydymo metodai

Iki šiol nėra jokių vaistų, kurie būtų veiksmingi gydant OMA. Pacientams, kuriems gydant OMA CPAP aparatais išlieka mieguistumas, kartais skiriamas modafinilis, tačiau tyrimų rezultatai yra priešaringi.

Gydymas deguonimi neturi būti skiriamas OMA gydyti, jis gali būti naudojamas tik kaip papildoma priemonė, kai greta OMA nustatoma kitų sutrikimų.

Amerikos vaistų ir maisto administracija yra patvirtinusi prietaisą *nervus hypoglossus* stimuliacijai, tačiau Europos Sąjungoje šis gydymo metodas taikomas retai, nes nėra kompensuojamas.

PACIENTŲ MOKYMAS

Įrodyta, kad pacientų mokymas lemia gydymo veiksmingumą. Jei sergantis OMA asmuo neprieštarauja, siūloma kartu mokyti ir artimuosius.

Su pacientu turi būti aptarti miego tyrimo rezultatai ir ligos sunkumas. Reikėtų paaiškinti galimas ligos priežastis ir pasekmes, jeigu OMA bus negydoma. Rekomenduojama supažindinti su teisės aktais, reglamentuojančiais teisę vairuoti, sergant OMA.

Rekomendacijos

Siūloma pacientą supažindinti su visais OMA gydymo metodais. Paaiškinti parinkto gydymo naudą, veikimo principus, galimas komplikacijas, kaip bus vertinami gydymo rezultatai. Reikia akcentuoti, kad tinkamai gydant OMA, išnyksta ligos simptomai, pagerėja gyvenimo kokybė, sumažėja kitų ligų rizika.

VAIRUOTOJŲ, KURIEMS ĮTARIAMA ARBA NUSTATYTA VIDUTINIO SUNKUMO AR SUNKI OBSTRUKcinė MIEGO APNĖJA, PATIKRA

2014 m. liepos 1 d. Europos Komisija išleido direktyvą 2014/85/ES, kuria iš dalies keičiama Europos Parlamento ir Tarybos direktyva 2006/126/EB dėl vairuotojo pažymėjimų. Direktyvoje teigiama, kad yra paskelbta daug tyrimų, kuriais patvirtinama, kad OMA yra vienas iš didžiausių su motorinėmis transporto priemonėmis susijusių eismo įvykių rizikos veiksnių, todėl su vairuotojų pažymėjimo išdavimu susijusiose teisės aktuose nebegalima nepaisyti šio sutrikimo. Direktyva reglamentuoja tik sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia OMA vairuotojų ir kandidatų į vairuotojus patikrą.

2015 m. gruodžio 31 d. buvo patvirtintas Įsakymas dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. gegužės 31 d. įsakymo Nr. 301 „Dėl profilaktinių sveikatos tikrinimų sveikatos priežiūros įstaigose patvirtinimo“ pakeitimo Nr. V-1604. Įsakyme papildytas Vairuotojų sveikatos tikrinimo reikalavimų ir tvarkos aprašas (7 priedas). Jame teigiama: „10.3 Kandidatas arba vairuotojas apsilankymo pas šeimos arba vidaus, arba vaikų ligų gydytoją metu užpildo, pasirašo ir pateikia gydytojui Klausimą dėl obstrukcinės miego apnėjos ir *Eppworth* mieguistumo skalę (Aprašo priedas). Gydytojas, įvertinęs atsakymus, naudodamasis OMA klausimyno vertinimo metodika ir įtaręs šią ligą, siunčia kandidatą arba vairuotoją gydytojo neurologo arba gydytojo pulmonologo konsultacijos.“ Pagal šį įsakymą ne kiekvienas gydytojas pulmonologas arba neurologas gali atlikti vairuotojų patikrą dėl OMA, o tik dirbantis įstaigoje, kurios turi galimybę ir licenciją atlikti reikiamus tyrimus OMA diagnozei patvirtinti arba paneigti ir geba vertinti gydymo veiksmingumą. Gydytojas pulmonologas arba gydytojas neurologas turi nustatyti OMA sunkumo laipsnį, kad tinkamai įvertintų paciento gebėjimą saugiai vairuoti ir paskirtų reikiamą gydymą bei nurodytų galimas pagalbos priemones ar taikomų apribojimų dėl medicininių priežasčių kodus, atliekant viso nakties miego laikotarpio PG ir (arba) PSG ir kitus tyrimus.

Vairuotojo pažymėjimas gali būti išduodamas kandidatams į vairuotojus arba vairuotojams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo arba sunki OMA, jei jie, pateikdami kompetentingos medicinos įstaigos išvadą įrodo, kad pakankamai kontroliuoja savo sutrikimą,

laikosi tinkamo gydymo kurso ir kad jų mieguistumo sutrikimas (jei buvo) pagerėjo.

Besigydančių kandidatų į vairuotojus arba vairuotojų, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo arba sunki OMA, sveikata reguliariai tikrinama (ne rečiau kaip kas trejus metus 1 grupės vairuotojų ir ne rečiau kaip kas vienus metus 2 grupės vairuotojų), siekiant nustatyti gydymo kurso laikymosi lygį, poreikį tęsti gydymą ir gero nuolatinio budrumo lygį.

Sergančių OMA asmenų mieguistumas dažniausiai vertinamas klausimynais, o tai yra subjektyvu ir dalis vairuotojų gali stengtis nuslėpti ligos simptomus. Tai žinodami patikrą atliekantys gydytojai net ir esant neigiamam skriningui turi teisę nukreipti tiriamąjį gydytojo pulmonologo arba gydytojo neurologo konsultacijai.

Pagal 2015 m. gruodžio 31 d. įsakymą Nr. V-1604 gydytojas pulmonologas arba neurologas sprendžia dėl tolimesnio ištyrimo, prireikus skiria viso nakties miego laikotarpio PG ir (arba) PSG ir kitus reikiamus tyrimus bei pateikia rekomendaciją, ar kandidatas į vairuotojus / vairuotojas gali vairuoti.

Jei įtariama, kad sergantiesiems OMA pasikeitė ligos sunkumas ar net pasveiko (pvz., sumažėjo kūno masė), tokiu atveju asmenys turi būti nukreipti gydytojo pulmonologo arba neurologo konsultacijai, kuris turi paneigti buvusią diagnozę, atliekant viso nakties miego laikotarpio PSG.

VAIKŲ OBSTRUKcinė MIEGO APNĖJOS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO YPATUMAI

Vaikų OMA epidemiologija

Epidemiologinių tyrimų rezultatai skelbia, kad apie 25 proc. sveikų ir net iki 80 proc. specialiųjų poreikių turinčių vaikų tam tikrais amžiaus laikotarpiais patiria įvairių miego sutrikimų (pikas – 2–6 metai). Dažniausi jų yra šie: nemiga, narkolepsija, neramių kojų sindromas, parasomnijos, miego apnėja. Pastaroji ir būtent OMA yra dažniausia ir pasireiškia nuo 1 iki 4 proc. vaikų. Lietuvoje duomenų apie tai nėra.

Vaikų OMA priežastys

Skirtingai nei suaugusiems, dažniausia vaikų OMA priežastis – tonzilių ir (arba) adenoidų hipertrofija. Retesnės priežastys – didelis liežuvis, padidintas minkštojo gomurio audinių kiekis, ilgas liežuvėlis, ryklės susiaurėjimas, antgerkliaus pakitimai, veido ir žandikaulių deformacijos. Vis dažnesnė problema – ne tik suaugusiųjų, bet ir vaikų nutukimas. Tai net keturis kartus padidina OMA riziką.

Daugumą genetinių sindromų taip pat lydi OMA simptomai. Tai Dauno, *Pierre-Robin*, *Crouzon*, *Marfano*, *Treacher-Collins*, *Prader-Willio*, *Beckwith-Wiedeman* sindromai, nervų ir raumenų ligos, achondroplazija, laringomaliacija ir įgimta hipotirozė. Kartu su

OMA dažnai diagnozuojama astma, alerginis rinitas, pasikartojantys otitai, metabolinis sindromas, padidėjęs rezistentiškumas insulinui, gastroezofaginis refliuksas.

OMA dažnesnė berniukams, ypač paauglystės laikotarpiu. Svarbu ir šeiminė anamnezė, nes gali būti paveldima netaisyklinga veido kaulų struktūra, polinkis į nutukimą, sutrikusi ventiliacijos kontrolė ir mažas prabudimų slenkstis.

Vaikų OMA klinika

Pagrindiniai vaikų OMA klinikiniai simptomai yra šie:

- knarkimas;
- kvėpavimas per burną;
- kvėpavimo pauzės miego metu, neįprasta padėtis miegant;
- naktiniai košmarai, sunkesnis atsibudimas ir galvos skausmai ryte;
- mieguistumas dieną;
- blogas ar atsiliekantis augimas;
- prasta dėmesio koncentracija, elgesio sutrikimai;
- prasti pasiekimai mokykloje;
- šlapinimasis į lovą.

Vaikų OMA komplikacijos

OMA sukelia lėtinį nedidelio laipsnio sisteminių uždegimą, kuris kartu su oksidaciniu stresu sukelia organų taikinių pažeidimą. Negydoma OMA sukelia augimo sutrikimus, elgesio ir emocijų pakitimus, didina širdies ir kraujagyslių ligų riziką, lemia endokrinologinius sutrikimus (padidėjęs insulino rezistentiškumas, metabolinis sindromas).

Vaikų OMA diagnostika

Vaikams OMA gali diagnozuoti gydytojas vaikų pulmonologas arba vaikų neurologas.

Tiek vaikų, tiek suaugusiųjų OMA diagnostikos „auksinis standartas“ yra PSG. Dėl indikacijų PSG sprendžia gydytojas vaikų pulmonologas arba vaikų neurologas. Sprendimas priimamas tik gerai įvertinus anamnezę ir visapusiškai ištyrus ligonį. Įtarus OMA, taip pat galima naudoti specialiai vaikams sukurtus mieguistumo įvertinimo klausimynus (prieiga per internetą: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/113/6/e570>; R.D. Chervin et al. / Sleep Medicine 1 (2000) 21-32). Nustatyta, kad mieguistumas tiesiogiai koreliuoja su AHI, tačiau tai nėra pakankamai jautrus metodas atmesti OMA vaikams. Geresnės koreliacijos galima tikėtis tik esant vidutinio sunkumo ir sunkiai OMA.

Pagrindiniai PSG parametrai yra AHI ir RDI. Jų normatyvai vaikams skiriasi nuo suaugusiųjų. Vaikams AHI norma yra < 1/val., o RDI norma < 5/val.

Vaikų OMA sunkumo laipsniai pagal AHI:

- lengva OMA – AHI < 5/val.;

- vidutinio sunkumo OMA – AHI 5–10/val.;
- sunki OMA – AHI > 10/val.

Kiti OMA diagnostikos metodai

Ilgalaikė nakties metu atliekama oksimetrija, deja, nėra pakankamai jautrus metodas ir nurodo miego sutrikimus tik tuomet, jei AHI > 5/val. Be to, yra mažiau patikimas nutukusiems ar sergantiems Dauno sindromu vaikams.

Kvėpavimo takų endoskopija indukuoto miego metu (angl. *Drug-Induced Sleep Endoscopy*) yra saugi ir naudinga technika vaikams, tačiau vis dar trūksta standartizuotų metodikų ir vertinimų.

Vaikams, skirtingai nei suaugusiems, kol kas nėra plačiai rekomenduojami supaprastinti miego tyrimai – PG. Pirmieji daugiau žadantys rezultatai vaikams gauti pritaikius naują sistemą *Sonomat*. Tai plonas čiužinys, kuriame yra vibracijos ir garso jutikliai, galintys registruoti kūno, kvėpavimo judesius, taip pat kvėpavimo ir širdies darbo garsus. Naudojant šį čiužinį galima nustatyti apnėjas, hipopnėjas, knarkimo epizodus be papildomų jutiklių, pritvirtintų prie vaiko, tačiau dar reikia daugiau tyrimų, norint šio tyrimo metodą pritaikyti ir vertinti plačiau.

Kiti instrumentiniai tyrimai, tokie kaip kompiuterinė tomografija, magnetinio rezonanso tomografija ir kt., taip pat yra tik pagalbiniai diagnozuojant OMA.

Vaikų OMA diagnostikos kriterijai (pagal ICSD-3)

Vaikų OMA diagnozuojama, jei yra bent vienas A ar B kriterijus ir bent vienas C kriterijus.

- A. Anamnezė: knarkimas ir (arba) padidintos kvėpavimo pastangos miegant, ir (arba) obstrukcinio tipo kvėpavimas / apnėjos.
- B. Klinikiniai požymiai/simptomai (bent vienas iš išvardytų):
 - 1) paradoksinis kvėpavimas;
 - 2) dažni prabudimai, vartymasis;
 - 3) naktinis prakaitavimas;
 - 4) neįprasta miego pozicija;
 - 5) padidėjęs mieguistumas dieną, hiperaktyvumas, agresija;
 - 6) sutrikęs augimas;
 - 7) rytiniai galvos skausmai;
 - 8) naktinė enurezė.
- C. PSG kriterijai:
 1. AHI > 1/val. (obstrukcinės/mišrios apnėjos arba obstrukcinės hipopnėjos).
 2. Naktinė hiperkapnija (pCO₂ > 50 mm Hg ilgiau nei 25 proc. miego laiko), susijusi su knarkimu, paradoksinio kvėpavimu, oro srauto per nosį sumažėjimu.

OMA diagnostikai taip pat gali būti svarbūs ir kiti PSG rezultatai: tai padidėjęs prabudimų indeksas, susijęs su kvėpavimo pastangomis, ir desaturacijos

Rekomendacijos

epizodai, susiję su obstrukcinio tipo įvykiais.

Vyresnių nei dvejų metų vaikų OMA diagnostikos ir gydymo algoritmas pagal ERS (angl. *European Respiratory Society*) pateiktas 2 lentelėje. Jaunesnių nei dvejų metų vaikų OMA algoritmą pagal ERS galima rasti internete adresu <https://doi.org/10.1183/13993003.00985-2017>.

Vaikų OMA gydymas

Tik atlikus kompleksinį ištyrimą ir objektyviai įvertinus nusiskundimus bei klinikinių simptomų reikšmingumą, galima paskirti optimalų gydymą konkrečiam pacientui.

Galimas chirurginis ir nechirurginis vaikų OMA gydymas. Chirurginis gydymas – tai adenoidų ir (arba) tonzilių šalinimas, kreivos nosies pertvaros operacinis gydymas, gomurio ir ryklės plastika, veido deformacijų šalinimas, žandikaulių plėtimas, sąkandžio korekcija ar tracheostoma. Nechirurginis gydymas – tai medikamentinis gydymas (pvz., steroidai į nosį, natrio montelukastas), svorio kontrolė (mažinimas), pozicinė terapija, gydymas CPAP aparatais ar neinvazine plaučių ventiliacija.

Tinkamas ir laiku skirtas OMA gydymas greitai pagerina vaiko būklę, vaiko ir artimųjų gyvenimo kokybę, padeda išvengti galimų komplikacijų. Svarbu mokytis medikus ir tėvus, kaip atpažinti vaiką, turintį kvėpavimo sutrikimų miegant, žinoti, kokios yra tokių vaikų diagnostikos ir gydymo galimybės.

Vaikams dažniausia OMA priežastis yra tonzilių ir (arba) adenoidų hipertrofija, todėl, nustatčius vidutinio ar sunkaus laipsnio OMA, pirmo pasirinkimo metodas yra adenoidų ir

1 žingsnis. Įvertinti OMA riziką (vienas arba daugiau požymių):

- 1.1. Simptomai: *knarkimas, apnėja, neramus miegas, kvėpavimas per burną.*
- 1.2. Klinikiniai požymiai: *tonzilių hipertrofija, nutukimas, veido displazijos, nervų ir raumenų ligos, Dauno sindromas, Prader-Willi sindromas.*
- 1.3. Pakitimai, rasti tyrimų metu: *šoninė kaklo rentgenograma, viršutinių kvėpavimo takų MRT ar KT, VKT endoskopija, cefalometrija.*
- 1.4. Anamnezė: *neišnešiotumas, miego sutrikimų atvejai šeimoje.*

2 žingsnis. Įvertinti gretutinius simptomus ir patologijas, susijusias su OMA:

- 2.1. Kardiovaskulinė sistema: *padidėjęs AKS, plautinė hipertenzija, plautinė širdis.*
- 2.2. CNS: *mieguistumas dieną, hiperaktyvumas, dėmesio stoka, prastas mokymasis, pažinimo, elgesio problemos.*
- 2.3. *Enurezė, augimo sulėtėjimas ar atsilikimas.*
- 2.4. *Sutrikusi gyvenimo kokybė.*
- 2.5. *Recidyvuojantys otitai, timpanostominis vamzdelis.*
- 2.6. *Dažnas švokštimas / astma.*
- 2.7. *Metabolizmo sutrikimai.*
- 2.8. *Burnos motorikos sutrikimai.*

3 žingsnis. Įvertinti neigiamus rizikos veiksnius OMA eigai:

- 3.1. *Nutukimas ir didėjantis KMI.*
- 3.2. *Vyrišką lytį.*
- 3.3. *Obstrukcinių AHI > 5/val.*
- 3.4. *Afroamerikietiška kilmė.*
- 3.5. *Negydoma tonzilių hipertrofija, siauras žandikaulis.*

4 žingsnis. Nustatyti diagnozę ir OMA sunkumo laipsnį:

- 4.1. *Jei yra OMA rizika, atlikti PSG.*
- 4.2. *Jei PSG negalima, OMA diagnozuoti, atsižvelgiant į nakties metu atliktos ilgalaikės oksimetrijos ir miego sutrikimų klausimynų rezultatus.*
- 4.3. *OMA diagnostikos kriterijai:*
(I) *Miego sutrikimai + obstrukcinių AHI \geq 2/val. arba obstrukcinių apnėjų indeksas \geq 1/val.*
(II) *Miego sutrikimai + AHI \geq 1/val., įskaitant centrinės kilmės įvykius.*
- 4.4. *Jei AHI > 5 epizodų/val., tikėtina, jog OMA simptomai savaime nedings*

5 žingsnis. Indikacijos gydyti OMA:

- 5.1. *AHI > 5/val., nepriklausomai nuo būklės, ypač jei yra širdies ir kraujagyslių ar CNS patologija, enurezė, sutrikęs augimas, prasta gyvenimo kokybė ir rizikos veiksniai OMA atsirasti.*
- 5.2. *Pirmenybė: veido ir kaukolės anomalijos, nervų ir raumenų ligos, achondroplasia, Chiari malformacija, Dauno sindromas, mukopolisacharidozė, Prader-Willi sindromas.*
- 5.3. *Pirminio knarkimo gydymo rekomendacijos kol kas yra neaiškios (kartoti PSG tyrimą kasmet).*
- 5.4. *Jei PSG neatlikta, OMA gydymas rekomenduojamas tuomet, jei yra OMA simptomai ir (arba) teigiami oksimetrijos bei miego sutrikimų klausimynų rezultatai.*

6 žingsnis. Pakopinis OMA gydymas:

- 6.1. *Svorio kontrolė, jei vaikui yra viršsvoris.*
- 6.2. *Steroidai i/n ir (arba) natrio montelukastas p/o.*
- 6.3. *Adenoidų/tonzilių pašalinimas → Vertinti efektą.*
- 6.4. *Veido žandikaulių chirurgija.*
- 6.5. *CPAP ar BiPAP (naktinei hipoventiliacijai) aparatai.*
- 6.6. *Tracheostoma.*

7 pakopa. Vertinti OMA gydymo efektyvumą:

- 7.1. *Efektas vertinamas praėjus 6–12 mėn. po intervencijos: simptomai, gyvenimo kokybė, miego sutrikimų klausimynas, oksimetrija / kapnometrija, instrumentiniai tyrimai, PSG.*
- 7.2. *Po adenoidų / tonzilių šalinimo operacijos atlikti PSG ne anksčiau nei po 6 savaičių, o jei paskirtas gydymas steroidais į nosį ar montelukastu – ne anksčiau kaip po 12 savaičių.*
- 7.3. *Po žandikaulių operacinio gydymo, PSG ne anksčiau kaip po 12 mėnesių.*
- 7.4. *CPAP ir BiPAP nustatymus parinkti ir keisti PSG metu. Kontrolė po metų.*
- 7.5. *Prieš uždurant tracheostomą, rekomenduojama atlikti PSG.*
- 7.6. *Nosiaryklės apžiūra endoskopu ar MRT/KT – prireikus.*

2 pav. Vyresnių nei 2 metų vaikų OMA diagnostikos ir gydymo algoritmas

Santrumpos: AKS – arterinis kraujo spaudimas; CNS – centrinė nervų sistema, KMI – kūno masės indeksas; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; KT – kompiuterinė tomografija; CPAP – nuolatinis teigiamasis slėgis; BiPAP – dviejų lygių teigiamasis slėgis; PSG – polisomnografija; AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas; VKT – viršutiniai kvėpavimo takai.

(arba) ar tonzilių pašalinimas. Atlikus PSG prieš numatomą operacinį gydymą ir aptikus daug desaturacijos epizodų bei nustačius hipoventiliaciją, galima numatyti pooperacinių kvėpavimo komplikacijų riziką, todėl siūloma tokius pacientus bent vieną parą po operacijos stebėti stacionare.

Po adenoidų pašalinimo operacijos OMA lieka apie 20 proc. vaikų. Išliekant klinikiniais požymiams, indikuotina atlikti PSG tyrimą praėjus 6–8 savaitėms po operacijos. Dažniausios liekamosios OMA priežastys yra AHI > 20/val. prieš operaciją, tonzilių hipertrofija, liežuvio užkritis, laringomaliacija, ryškus nutukimas, gretutinės ligos (ypač Dauno, *Prader-Wilio* sindromai).

Į nosį kortikosteroidai ir montelukastas gali būti skiriami gydant lengvą OMA, sukeltą adenoidų ir (arba) tonzilių padidėjimo, ypač alergiškiems vaikams, sergantiems alerginiu rinitu ir (arba) astma arba esant liekamajai OMA po operacijos. Nustatyta, kad pacientų, kuriems diagnozuota OMA, adenoidų ir tonzilių audiniuose yra kur kas didesnis leukotrienų receptorių kiekis nei sveikų vaikų. Įnosiniai kortikosteroidai sumažina VKT rezistentiškumą, vietinį uždegimą. Naudojusiems šiuos vaistus ilgiau nei 6 savaites, rečiau užregistruota obstrukcinių kvėpavimo įvykių, labai sumažėjo AHI, palyginti su placebo grupės vaikais.

Gydymas CPAP aparatais arba neinvazinė ventiliacija BiPAP režimu, kai nepadeda kitos priemonės, yra veiksmingiausias OMA gydymo būdas. Tai pirmo pasirinkimo metodas esant hipoventiliacijos sindromui. Nutukusiems pacientams, kai yra sunki OMA, CPAP terapija padeda ne tik atkurti fiziologinį miegą, mažina padidintą arterinį kraujo spaudimą, bet ir stimuliuoja metabolizmą, pacientams pradeda kristi svoris. Taip pat šis metodas efektyvus, kai yra liekamoji OMA po taikyto operacinio gydymo.

96,2 proc. OMA sergančių vaikų kvėpuoja per burną, jiems dominuoja vertikalus veido augimas, retruduotas apatinis žandikaulis, 69 proc. būna vertikalus lūpų nepakankamumas, 52 proc. – kryžminis sąkandis, todėl veiksmingas ortodontinis gydymas. Paprastai rekomenduojamas gydymo laikas yra nuo 6 iki 8 metų amžiuje, po to, kai išdygsta pirmieji moliarai ir iltys. Tokiame ankstyvame amžiuje taikomas gydymas veikia augimą ir vystymąsi slopinančius veiksnius, pasižymi reikšmingais ir veiksmingesniais ilgalaikiais pokyčiais skeleto lygmeniu tiek viršutiniame žandikaulyje, tiek jį supančiose struktūrose. Kai toks plėtimasis / gydymas atliekamas po pubertalinio augimo spurto, didžiausias plėtimasis vyksta jau ne skeleto, o tik dantalinio lygmeniu bei nėra stabilus.

Vaikams, išplėtus viršutinį žandikaulį, padidėja nosies tūris, palengvėja nosies rezistentiškumas, vyksta spontaniškas liežuvio repozicija į normalią padėtį, 71,4 proc. sumažėjo OMA simptomai, AHI sumažėjo

net iki 78,5 proc., o kvėpavimas pro nosį pagerėjo (subjektyviai) 91 proc. gydytų vaikų (2 pav.).

PACIENTŲ, SERGANČIŲ OBSTRUKCINE MIEGO APNĖJA, STEBĖJIMAS

Pacientai, kuriems yra diagnozuota OMA, turi būti stebimi ambulatoriškai pagal gydytojo sudarytą planą.

OMA sergantys pacientai, kuriems skiriamas gydymas CPAP aparatu, turėtų atvykti konsultacijai per pirmuosius tris mėnesius. Vėliau, esant geram gydymo efektui, po vienerių metų. Prireikus koreguoti gydymą turi būti sprendžiama dėl pakartotinio stacionarizavimo arba koregavus gydymą paskirtas vizitas per vieno–trių mėnesių laikotarpį pagal poreikį.

Konsultacijos metu turi būti įvertinti ir dokumentuoti paciento skundai, anamnezė, gydymo nepageidaujamas poveikis, SpO₂, antropometriniai duomenys, mieguistumas pagal *Epworth* mieguistumo skalės rezultatus, CPAP aparato rodmenys, esant kvėpavimo nepakankamumui – arterinio kraujo dujų tyrimas.

Anksčiau patvirtinta vidutinio sunkumo ir sunki OMA diagnozė gali būti paneigta tik pakartotinai atlikus PSG.

Vėliau pacientai turėtų būti stebimi vieną kartą per metus, jei kyla problemų, anksčiau.

LITERATŪRA

1. Anderson JW, Konz EC, Frederick RC, Wood CL. Longterm weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr* 2001;74(5):79–84.
2. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, et al. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553–62.
3. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, et al. Practice parameters for the non-respiratory indications for polysomnography and multiple sleep latency testing for children. *Sleep*. 2012. 35 (11):1467–73.
4. Balsevičius T, Uloza V, Sakalauskas R, Miliauskas S, Jarutienė I. Efficacy of radiofrequency treatment of the soft palate for patients with mild to moderate obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: treatment protocol with nine lesions to the soft palate. *Sleep Breath*. 2015;19(3):1003–9.
5. Balsevičius T, Uloza V, Vaitkus S, Sakalauskas R, Miliauskas S. Controlled trial of combined radiofrequency-assisted uvulopalatoplasty in the treatment of snoring and mild to moderate OSAS (pilot study). *Sleep Breath*. 2013;17(2):695–703.
6. Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P (editors). *Sleep Medicine Textbook*. European Sleep Research Society, 2014.
7. Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, et al. EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol*. 2006;13(10):1035–48.
8. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2265–75.
9. Commission Directive 2014/85/EU of 1 July 2014, amending Directive 2006/126/EC of the European Parliament and of the Council on driving licences. *Official J. Eur. Union*, 2.7.2014. Revised 2018. Available at: http://ec.europa.eu/transport/road_safety/pdf/behavior/sleep_apnoea.pdf
10. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. Dariaen IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
11. Dauvilliers Y. Differential diagnosis in hypersomnia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006;6(2):156–62.
12. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight

Rekomendacijos

- loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308(11):1142-9.
13. **Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al.** Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
 14. **Simonds AK, de Backer W (editors).** ERS handbook Respiratory Sleep Medicine. UK, European Respiratory Society, 2012.
 15. **Fried M, Yumuk Y, Oppert JM, Scopinaro N, Torres AJ, Weiner R, et al.** Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts*. 2013; 6: 449-68.
 16. **Gozal D, Gozal LK.** New approaches to the diagnosis of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Medicine*. 2010;11:708-13.
 17. **Guilleminault C, Brooks SN.** Excessive daytime sleepiness. A challenge for the practising neurologist. *Brain*. 2001; 124:1482-91.
 18. **Hörmann K, Verse T.** Surgery for sleep-disordered breathing, second edition. Springer, 2010.
 19. **Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S.** The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.
 20. **Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ.** Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:1217-39.
 21. **Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al.** European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8:402-24
 22. **Johns MW.** A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;50-5.
 23. **Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Abel F, Alexopoulos EI, Ersu R, et al.** ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. *Eur Respir J*. 2017;50(6). pii: 1700985.
 24. **Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al.** Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016; 47(1):69-94.
 25. **Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al.** Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;15;13(3):479-504.
 26. **Kuna ST, Reboussin DM, Borradaile KE, Sanders MH, Millman RP, Zammit G, et al.** Sleep AHEAD Research Group of the Look AHEAD Research Group. Long-term effect of weight loss on obstructive sleep apnea severity in obese patients with type 2 diabetes. *Sleep*. 2013;36(5):641-649A.
 27. **Liesienė V, Pauza V.** Miego medicina. Kaunas, 1999.
 28. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2015 m. gruodžio 31 d. įsakymas Nr. 1604 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2000 m. gegužės 31 d. įsakymo Nr. 301 „Dėl Profilaktinių sveikatos tikrinimų sveikatos priežiūros įstaigose patvirtinimo“ pakeitimo“ <http://sam.lrv.lt/lt/teisine-informacija/teisės-aktai-1/misakymai>
 29. **Roenneberg T, Wirz-Justice A, Merrow M.** Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. *J Biol Rhythms*. 2003; 18(1):80-90.
 30. **Lindberg E.** Epidemiology of OSA. *Eur Respir Monogr* 2010; 50: 51-68.
 31. **Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohn-hofen H, et al.** German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/ Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie (Berl)*. 2017;21(4):290-301.
 32. **Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al.** American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-55.
 33. **Martinez-Garcia M A, Catala Serra P.** Is sleep apnoea a specialist condition? The role of general practitioners. *Breathe*. 2010;200:145-56.
 34. **McNicholas WT.** (editor). New Standards and Guidelines for Drivers with Obstructive Sleep Apnoea Syndrome: Report of the Obstructive Sleep Apnoea Working Group. European Commission, Brussels, 2013. Revised 2018. Available at: https://ec.europa.eu/transport/road_safety/sites/roadsafety/files/pdf/behavior/sleep_apnoea.pdf
 35. **Miliauskas S.** Kvėpavimo sutrikimų miego metu diagnostika ir gydymas. Kaunas, 2007.
 36. **Mitchell LJ, Davidson ZE, Bonham M, O'Driscoll DM, Hamilton GS, Truby H.** Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014;15(10):1173-83.
 37. **Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM.** Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
 38. **Poirier P, Després JP: Exercise in weight management of obesity.** *Cardiol Clin*. 2001; 19: 459-70.
 39. **Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P.** Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Management of obstructive sleep apnea in adults: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159(7):471-83.
 40. **Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E, et al.** European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1000-28.
 41. **Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Grosej L, Ellis JG, et al.** European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*. 2017;26(6):675-700.
 42. **Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI.** Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 1):1673-89.
 43. **Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL.** Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):185-92.
 44. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-89.
 45. **Tkacova R, Dorkova Z.** Clinical presentations of OSA in adults. In: McNicholas WT, Bonsignore MR (editors). *European respiratory monograph Sleep Apnoea 2010*;423: 86-103.
 46. **TLK-10-AM sisteminis ligų sąrašas.** <http://ebook.vlk.lt/e.vadovas/index.jsp>
 47. **Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al.** Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479-504.
 48. **Wijemanne S, Ondo W.** Restless Legs Syndrome: clinical features, diagnosis and a practical approach to management. *Pract Neurol*. 2017; 17(6):444-52.
 49. **Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, Shields AT, Piner LW, Bales CW, et al.** Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *J Appl Physiol* 2012; 113: 1831-37.
 50. **Wise MS, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, Marcus CL, Witmans MB, Kirk VG, et al.** Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review. *Sleep*. 2011; 34(3): 398A-398AW.

Detalus genomo tyrimas diagnozuojant plaučių vėžį

COMPREHENSIVE GENOMIC PROFILING IN DIAGNOSTIC OF LUNG CANCER

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Diagnozuojant plaučių vėžį, būtina morfologiškai patvirtinti diagnozę, įvertinti ligos stadiją. Išplitusio plaučių vėžio gydymas turi būti individualizuotas atsižvelgiant ir į genetinius pokyčius. Detalus genomo tyrimas – tai molekulinis diagnostikos metodas, leidžiantis nustatyti daugines genomo pažaidas žinomuose vėžiniuose genuose ir padėti parinkti atitinkamą vaistą. *FMI FoundationOne*® genomo tyrimo metu nustatomos visų tipų genomo mutacijos, įskaitant bazių porų pakaitas, intarpus ir iškritas, kopijų skaičiaus pokyčius ir tam tikrų genų persitvarkymus: nustatomos mutacijos, susijusios su taikinių terapijos poreikiu; įvertinami klinikiniai žymenys, susiję su atsaku į gydymą skiriant imunoterapiją; pateikiama informacija apie galimus klinikinius tyrimus.

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, naujos kartos sekoskaita, detalus genomo tyrimas.

Summary. Diagnosis of lung cancer should be confirmed morphologically and TNM stage must be established. Now systemic treatment of lung cancer should be personalized on the basis on tumor molecular properties, specifically on targeting driver genomic alterations. *FMI FoundationOne*® – comprehensive genomic profiling. It covers all genomic alterations, identifies genomic alterations, highlights their clinical relevance, and provides a quality controlled report to help physicians identify targeted treatment options.

Keywords: lung cancer, next generation sequencing, comprehensive genomic profiling.

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių pasaulyje onkologinių ligų, lemianti didelį mirtingumą. 2012 m. diagnozuota 1,8 milijono naujų plaučių vėžio atvejų, o tai sudaro 12,9 proc. visų vėžio atvejų [1]. 58 proc. visų naujų šios ligos atvejų diagnozuota besivystančiose šalyse [2]. 2008 m. nuo plaučių vėžio mirė 1,375 mln. žmonių: 0,948 mln. vyrų ir 0,427 mln. moterų. Nors vyrų sergamumo ir mirtingumo nuo plaučių vėžio rodikliai daugelyje šalių, išskyrus Azijos, mažėja, moterų mirtingumas nuo šios ligos didėja [3]. Žinoma, kad 90 proc. plaučių vėžio atvejų nulemia rūkymas [4]. Metimas rūkyti – vienintelė veiksminga plaučių vėžio profilaktikos priemonė. Kitų efektyvių priemonių, padedančių sumažinti tikimybę susirgti plaučių vėžiu arba jo išvengti, nėra.

Diagnozuojant plaučių vėžį, būtina morfologiškai patvirtinti diagnozę (nustatyti tikslų histologinį tipą), įvertinti ligos išplitimą (nustatyti TNM stadiją). Taip reikia įvertinti paciento funkcinę bei vidaus organų būklę, esamas gretutines ligas. Mažiausiai 80 proc. atvejų nustatomas nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys [2]. Dar visai neseniai (2000 m.) pakakdavo nustatyti, ar plaučių vėžys yra nesmulkiųjų, ar smulkiųjų ląstelių. Šiuo metu išplitusio plaučių vėžio medikamentinio gydymo parinkimui to nepakanka. Anksčiau daugeliui nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų

gydymui buvo taikoma tik chemoterapija. Tobulėjant moksliniams tyrimams ir atsirandant naujoms gydymo galimybėms, tapo aišku, kad gydymas turi būti individualizuotas atsižvelgiant ir į genetinius pokyčius [5–9]. Dabar privalomas ir molekulinis genetinis tyrimas, ieškant plaučių vėžį sukeliančių mutacijų.

GENETINIS TYRIMAS, ATLIEKAMAS SERGANTIESIEMS PLAUČIŲ VĖŽIU

Šiuo metu klinikinėje praktikoje, esant plaučių adenokarcinomai, daugelyje šalių nustatomos šios plaučių vėžį sukeliančios mutacijos: endotelio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) geno mutacijos (būna 10–35 proc.), anaplastinės limfomos kinazės (angl. *Anaplastic Lymphoma Receptor Tyrosine Kinase*, ALK) geno translokacijos (3–7 proc.), taip pat ROS 1 onkogeno translokacijos (1 proc.), BRAF geno mutacijos. Nustačius šias mutacijas, esant sisteminio gydymo poreikiui, skiriamas atitinkamas vaistas. Pavyzdžiui, esant aktyvuojančiai EGFR geno mutacijai, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas EGFR tirozino kinazės inhibitoriais (erlotinibu, erlotinibu ir bevacizumabu, gefitinibu arba afatinibu). Nustačius rezistentinę EGFR geno mutaciją T790M, rekomenduojamas gydymas osimertinibu (trečios kartos EGFR tirozino kinazių inhibitoriumi), ALK geno translokaciją – gydymas krizotinibu, ceritinibu,

Pulmonologija ir alergologija

alektinibu. Rečiau tiriami RET (angl. *Ret Proto-Oncogene*), ERBB2 (angl. *Erb-b2 Receptor Tyrosine Kinase 2 Gene*), MET (angl. *Mesenchymal-Epithelial Transition Factor*) genai. KRAS (angl. *Kirsten Rat Sarcoma*) mu-

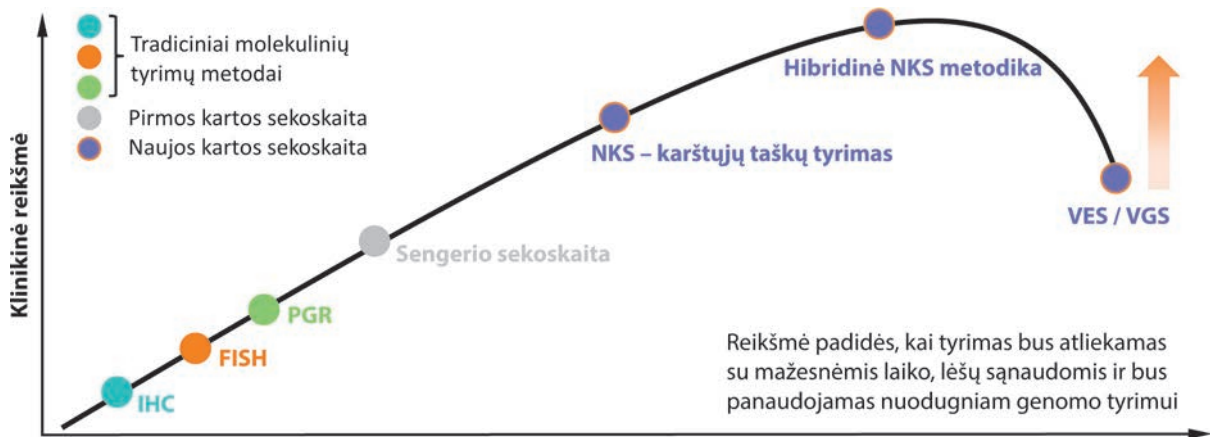
tacijų sukeltam vėžiui (15–25 proc. adenokarcinomų) gydyti šiuo metu patvirtintos taikinių terapijos nėra [10–13]. Esant plaučių adenokarcinomai, plaučių vėžį sukeliančios mutacijos nustatomos 60 proc. atvejų.

FMI FOUNDATIONONE® DETALUS GENOMO TYRIMAS

Genomo tyrimai leidžia aptikti esamus dezoksiribonukleino rūgšties (DNR) pokyčius, kurie skatina naviko augimą [14, 15]. Tyrimų metu gauta informacija ir unikali genomo savybės padeda gydytojams nuspręsti, koks medikamentinio gydymo būdas gali būti tinkamiausias kiekvienam pacientui. Nustatyta šimtai vėžį lemiančių genų, o kiekviename iš jų gali būti ne viena mutacija. Genomo pokyčių skaičius ir jų derinys lemia tai, jog kiekvieno paciento vėžys yra unikalus. Dabar plačiai klinikinėje praktikoje naudojami tradiciniai genominiai vėžio tyrimai nustato tik vieną arba nedidelį skaičių su vėžio atsiradimu susijusių mutacijų arba tik specifinio tipo mutacijas (lentelė) [12, 15]. Naujos kartos sekoskaita (angl. *Next Generation Sequencing*) leidžia atlikti platų molekulinį plaučių vėžio tyrimą. Į paveikslą pavaizduota molekulinio vėžio tyrimų metodologijos istorija [16, 18, 19].

Detalus genomo tyrimas (angl. *Comprehensive Genomic Profiling*) – tai molekulinis diagnostikos metodas, leidžiantis nustatyti daugines genomo pažaidas žinomuose vėžiniuose genuose ir padėti parinkti atitinkamą vaistą, naudojant kliniškai validuotą platformą. Paskelbta duomenų, rodančių, kad detalus genomo tyrimas keičia plaučių vėžio gydymo strategiją. Rozenblum su bendraautorais atliko tyrimą, į kurį įtraukė 101 tiriamąjį, sergantį nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (vidutinis amžius – 63 metai; pasiskirstymas pagal lytį: 53 proc. moterų, 47 proc. vyrų; 45 proc. niekada nerūkė; 85 proc. nustatyta adenokarcinoma) [17]. 51,5 proc. atvejų detalus genomo tyrimas atliktas prieš pirmos eilės gydymą, o kitiems – esant gydymo nesėkmei. 50 proc. tirtų atvejų rastos genomo pažaidos, lėmusios tolesnę gydymo taktiką: 18 proc. EGFR, 9 proc. RET, 8 proc. ALK, 6 proc. MET, 5 proc. ERBB2. 15 tiriamųjų rastos EGFR/ALK mutacijos, nors įprastinių tyrimų metu jos nenustatytos. Gydymo strategija pakito 43 sergantiesiems (42,6 proc.). Bendrasis atsakas į gydymą buvo 65 proc. (pilnas – 14,7 proc., dalinis – 50 proc.).

Atliekant detalų genomo tyrimą, taip pat nustatoma naviko mutacijų našta (angl. *Tumor Mutational Burden*), kuri rodo mutacijų skaičių koduojančioje sekoje vienoje genomo megabazėje. Nustatyta, kad didesnė naviko mutacijų našta



1 pav. Molekulinio vėžio tyrimų metodologijos istorija.

Santrumpos: FISH – fluorescencinė in situ hibridizacija; IHC – imunohistocheminis tyrimas; NKS – naujos kartos sekoskaitos; PGR – polimerazės grandininės reakcijos; RNA – ribonukleino rūkštis; VES – viso egzomo sekoskaita; VGS – viso genomo sekoskaita.

Lentelė. Įprastinių molekulinio tyrimo metodų ir detalios genomo tyrimo palyginimas

Įprastiniai molekuliniai tyrimo metodai IHC / FISH / PGR	Detalus genomo tyrimas
Tiria iš anksto apibrėžtas mutacijas nedideliame genų kiekyje Negali nustatyti visų genomo pažeidimo klasių Reikia daug pakartotinių tyrimų, siekiant nustatyti kliniškai reikšmingas genomo pažeidas	Tiria platų spektrą vėžį sukeliančių genų Nustato daugelį genomo pažeidimo klasių įvairiuose genuose Vieno tyrimo metu ištiria kliniškai reikšmingas genomo pažeidas

Santrumpos: IHC – imunohistochemija (angl. *Imunohistochemistry*), FISH – fluorescencinė in situ hibridizacija (angl. *Fluorescence in situ hybridization*), PGR – polimerazės grandininė reakcija (angl. *Polymerase chain reaction*).

susijusi su geresniu atsaku į imunoterapiją.

FMI FoundationOne® yra patvirtintas detalus genomo tyrimas, kurio metu gaunama informacija apie visą 315 su vėžiu susijusių genų seką bei apie tam tikrus intronus, kurie yra 28 genuose ir kurie dažnai pakinta sergant solidiniais piktybiniais navikais. *FMI FoundationOne*® tyrimo metu nustatomos visų tipų genomo mutacijos, įskaitant bazių porų pakaitas, tarpus ir iškritas, kopijų skaičiaus pokyčius ir tam tikrų genų persitvarkymus (2 pav.), taip pat kliniškai reikšmingos mutacijos, kurios dažnai lemia gydymo parinkimą: 1) nustatomos mutacijos, susijusios su taikinių terapijos poreikiu; 2) įvertinami klinikiniai žymenys, susiję su atsaku skiriant imunoterapiją; 3) pateikiama informacija apie galimus klinikinius tyrimus. Tyrimo jautrumas – 95–99 proc., specifiškumas – 99 proc. Rezultatai pateikiami patogiai išdėstytoje ir suprantama-



2 pav. Mutacijų tipai, nustatomi atliekant detalų genomo tyrimą

Genomic Findings Detected	FDA-Approved Therapies (in patient's tumor type)	FDA-Approved Therapies (in another tumor type)	Potential Clinical Trials
Tumor Mutational Burden TMB-Intermediate; 12 Muts/Mb	Atezolizumab Durvalumab Nivolumab Pembrolizumab	Avelumab	Yes, see clinical trials section
ALK G1202R	None	None	Yes, see clinical trials section
CDKN2A p16INK4a loss and p14ARF loss exons 2-3	None	None	None
FRS2 amplification - equivocal	None	None	None
KEAP1 W450*	None	None	None
MCL1 amplification - equivocal	None	None	None
Microsatellite status MS-Stable	None	None	None
SMARCA4 E566*	None	None	None
TET2 E1162*	None	None	None
TP53 S127F	None	None	None

3 pav. *FMI FoundationOne* tyrimo atsakymo pavyzdys

mai parašytoje ataskaitoje, pabrėžiant duomenis apie nustatytas mutacijas, kurios yra svarbios konkrečiam pacientui, taip pat pateikiant informaciją apie taikinių terapijos bei klinikinių tyrimų galimybes, kad pacientas ir gydytojas galėtų priimti sprendimą dėl tolesnių gydymo būdų. 3 pav. pateikiamas atsakymo pavyzdys (pacientui nustatytas IV stadijos adenokarcinoma be įprastiniais molekuliniais tyrimo metodais nustatytų mutacijų). Šiuo konkrečiu atveju galima skirti imunoterapiją.

APIBENDRINIMAS

Naujos kartos sekoskaitos pagrindu atliekamas detalus genomo tyrimas nustato kliniškai reikšmingus genominius pokyčius, kurie gali likti nenustatyti tradiciniais molekuliniais metodais. Platesnis šio tyrimo naudojimas, esant plaučių vėžiui, turi didelę reikšmę priimant klinikinius sprendimus ir parenkant gydymą.

LITERATŪRA

1. **International Agency for Research on Cancer.** GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx?cancer=lung (Accessed 08 14 2018).
2. **Pao W, Hutchinson KE.** Chipping away at the lung cancer genome. *Nat Med.* 2012; 6;18(3):349-51.
3. **Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA.** Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2011; 32(4):605-44.
4. **Proctor RN.** The history of the discovery of the cigarette-lung cancer link: evidentiary traditions, corporate denial, global toll. *Tob Control.* 2012; 21(2):87-91.
5. **Shlomi D, Amir O, Gottfried M, Bar J, Biran H, Ilouze M, et al.** Better selection model for EML4-ALK fusion gene test in patients with non-smallcell lung cancer. *J Cancer Ther.* 2013; 4(8A):54-8.
6. **Bar J, Cyjon A, Flex D, Sorotsky H, Biran H, Dudnik J, et al.** EGFR mutation testing practice in advanced non-small cell lung cancer. *Lung.* 2014; 192(5):759-63.
7. **Pekar-Zlotin M, Hirsch FR, Soussan-Gutman L, Ilouze M, Dvir A, Boyle T, et al.** Fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry, and next-generation sequencing for detection of EML4-ALK rearrangement in lung cancer. *Oncologist.* 2015; 20(3):316-22.
8. **Tan DS, Yom SS, Tsao MS, Pass HI, Kelly K, Peled N, et al.** The International Association for the Study of Lung Cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutationpositive non-small cell lung cancer: status in 2016. *J Thorac Oncol.* 2016; 11(7):946-63.
9. **Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al.** Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014; 311(19):1998-2006.
10. **Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al.** Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2010; 363 (18):1693-703.
11. **Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al.** EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004; 304(5676):1497-500.
12. **Naidoo J, Drilon A.** Molecular diagnostic testing in nonsmall cell lung cancer. *Am J Hematol Oncol.* 2014; 10(4):4-11.
13. **Korpanty GJ, Graham DM, Vincent MD, Leighl NB.** Biomarkers that currently affect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS. *Front Oncol.* 2014; 4:204.
14. **Thomas F, Desmedt C, Aftimos P, Awada A.** Impact of tumor sequencing on the use of anticancer drugs. *Curr Opin Oncol.* 2014; 26(3):347-56.
15. **Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al.** Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013; 31(11):1023-31.
16. **Dong L, Wang W, Li A, Kansal R, Chen Y, Chen H, et al.** Clinical Next Generation Sequencing for Precision Medicine in Cancer. *Curr Genomics.* 2015; 16 (4):253-63.
17. **Rozenblum AB, Ilouze M, Dudnik E, Dvir A, Soussan-Gutman L, Geva S, et al.** Clinical Impact of Hybrid Capture-Based Next-Generation Sequencing on Changes in Treatment Decisions in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2017; 12(2):258-68.
18. **Netto GJ, Saad RD, Dysert PA 2nd.** Diagnostic molecular pathology: current techniques and clinical applications, part I. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2003; 16(4):379-83.
19. **Matos LL, Trufelli DC, de Matos MG, da Silva Pinhal MA.** Immunohistochemistry as an important tool in biomarkers detection and clinical practice. *Biomark Insights.* 2010; 5:9-20.

Nemigos diagnostikos ir gydymo aktualijos

HIGHLIGHTS FOR INSOMNIA DIAGNOSTICS AND TREATMENT

EVELINA PAJĖDIENĖ, GIEDRĖ JURKEVIČIENĖ
LSMU MA Neurologijos klinika

Santrauka. Nemiga yra vienas dažniausių miego sutrikimų, pasireiškiantis pakartotiniu sunkumu užmigti, miego trukmės, vientisumo arba kokybės pablogėjimu, kuris kartojasi nepaisant adekvačių miego sąlygų ir blogina dienos savijautą. Nemigos diagnostikai reikalinga išsami paciento apklausa, specializuoti klausimynai, miego dienoraščio pildymas, objektyvus ir instrumentinis tyrimas dėl gretutinių ligų. Polisomnografiją rekomenduojama atlikti įtariant gretutinius miego sutrikimus, tokius kaip miego apnėja, periodinių galūnių judesių sutrikimas, narkolepsija, esant sunkiai bei vaistams atspariai nemigai arba įtariant aiškų nesutapimą tarp subjektyviai paciento išreikšiamų skundų ir objektyvių polisomnografijos metu nustatomų miego parametrų. Remiantis 2017 m. Europos nemigos diagnostikos ir gydymo gairėmis, pirmojo pasirinkimo lėtinės nemigos gydymo metodu laikoma kognityvinė elgesio psichoterapija, kuomet benzodiazepinų arba benzodiazepinų antagonistų grupės vaistus rekomenduojama skirti tik trumpam simptominio gydymo laikotarpiui.

Reikšminiai žodžiai: nemiga, lėtinė nemiga, nemigos diagnostika, nemigos gydymas.

Summary. Insomnia is one of the most common sleep disorders, characterised by repeated disability to fall asleep or continue to sleep, and worsened sleep quality, that affects daytime functioning and does not reveal in spite of adequate sleep hygiene. Insomnia diagnostics involve thorough patient history, specialised questionnaires, sleep diary, objective examination and investigation for comorbid disorders. Polysomnography is recommended in case of clinical suspicion of other sleep disorders like periodic limb movement disorder, sleep apnea or narcolepsy; in case of treatment-resistant insomnia or in case of clinical suspicion of large discrepancy between subjectively experienced and polysomnographically measured sleep. According to the European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia, that were issued in 2017, cognitive behavioral therapy is the treatment of choice for chronic insomnia, while benzodiazepines and benzodiazepine agonists are recommended only for a short period of symptom-relieving therapy.

Keywords: insomnia, chronic insomnia, insomnia diagnostics, insomnia treatment.

ĮVADAS

Išsivysčiusiose pasaulio šalyse nemiga yra dažna problema. Apytiksliai nuo 6 proc. Vokietijoje iki 19 proc. Prancūzijoje gyvenančių suaugusių žmonių kenčia dėl lėtinės nemigos sutrikimo, aiškiai pirmaujant moteriškosios lyties atstovėms bei ligos pasireiškimo dažniui didėjant priklausomai nuo amžiaus [1, 2]. Per pastarąjį dešimtmetį reikšmingai išaugo ir migdomųjų vaistų suvartojimas, pvz., Norvegijoje jis svyruoja nuo 7 iki 11 proc. [3]. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, nemiga siejama su didesne miokardo infarkto, širdies nepakankamumo, arterinės hipertenzijos, cukrinio diabeto pasireiškimo rizika [4–7]. Ilgalaikis miego stygius, kuomet per naktį miegama mažiau nei 6 val., sukelia pavojų susirgti ne tik minėtomis lėtinėmis ligomis, bet ir demencija, depresija bei patirti nelaimingą įvykį kelyje arba darbo vietoje [4–9]. Taigi, nemiga sąlygoja didžiulę ekonominę naštą tiek įvertinant jai gydyti skirtus gydymo kaštus, tiek jos sukeltam nedarbingumui bei gretutinių ligų gydymui skirtas išlaidas.

NEMIGOS APIBRĖŽIMAS IR IŠSIVYSTYMO MODELIS

Nemiga – tai miego sutrikimas, pasireiškiantis sunkumu užmigti, miego trukmės, vientisumo arba kokybės pablogėjimu, kuris kartojasi nepaisant adekvačių miego sąlygų ir blogina dienos savijautą [10, 11]. Išskiriamos dvi pagrindinės nemigos rūšys:

1. Trumpalaikė nemiga (iki 3 mėn.). Dažniausiai galima nustatyti aiškų nemigą provokuojantį veiksni (žr. žemiau aprašytą *Spielmano* nemigos išsivystymo modelį).
2. Lėtinė nemiga (>3 mėn.).

Dar 1987 m. A. J. Spielman pasiūlė nemigos išsivystymo modelį, kurį vėliau (2002 m., 2012 m., 2015 m.) kiti mokslininkai naudojo kaip pagrindą savo teorijoms [10]. Pagal šį modelį nemigą lemia trijų grupių veiksniai:

1. Predisponuojamieji.
2. Provokuojamieji.
3. Palaikomieji.

Predisponuojamieji veiksniai – tai genetiniai veiksniai ir asmenybiniai savitumai. Nustatyta, kad sirgti

Pulmonologija ir alergologija

nemiga labiau linkę tam tikro tipo žmonės: atsakingi, pareigingi, perfekcionistai.

Provokuojamieji veiksniai – tai bet koks stresas, skausmas, širdgėla, problemos darbe, kitos staiga atsirandančios problemos.

Palaikomieji veiksniai – tai miego higienos pažeidimai, taip pat asmenybės savitumai (neurotizmas, perfekcionizmas).

Žmonėms, turintiems predisponuojamų, t. y. genetiinių asmenybinių veiksnių, būdinga didesnė tikimybė atsirasti bet kuriai nemigos rūšiai. Trumpalaikės arba ūminės nemigos atsiradimui neabejotinai svarbūs provokuojamieji veiksniai. Tokiu atveju pagrindinis gydymo akcentas – stresoriaus paieška, jo šalinimas arba koregavimas.

Lėtinės nemigos išsivystymui svarbiausi yra palaiškantieji veiksniai. Taigi lėtinės nemigos atveju dažniausiai jau nepakaks surasti ir įvardyti priežastį, kuri anksčiau sukėlė nemigą, svarbiau įvardyti ir koreguoti veiksnius, kurie ją palaiko.

NEMIGOS DIAGNOSTIKA

Remiantis trečiojo leidimo Tarptautinėje miego sutrikimų klasifikacijoje (angl. *the International Classification of Sleep Disorders-3, ICSD-3*) minimais

Lentelė. Lėtinės nemigos diagnostiniai kriterijai (pagal 2014m. Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijas trečiąjį leidimą) [10, 11]

A. Vienas arba daugiau nakties simptomų: 1. Sunkumas užmigti 2. Dažni pabudimai nakties metu 3. Ankstyvas pabudimas 4. Vengimas eiti miegoti reikiamu metu* 5. Sunku miegoti be tėvų/globėjų pagalbos*
B. Vienas arba daugiau dienos simptomų, susijusių su miego sutrikimu: 1. Nuovargis 2. Dėmesio koncentracijos arba atminties pablogėjimas 3. Socialinės, akademinės, šeiminės veiklos ir darbingumo pablogėjimas 4. Nuotaikos sutrikimai/padidėjęs dirglumas 5. Padidėjęs mieguistumas dieną 6. Elgesio sutrikimai (pvz., hiperaktyvumas, impulsyvumas, agresija) 7. Sumažėjusi motyvacija/iniciatyva 8. Dažnesnės klaidos/nelaimingi atsitikimai
C. Nerimas arba nepasitenkinimas savo miegu
D. Išvardyti simptomai nulemti ne blogų miego sąlygų arba skiriamo nepakankamo laiko miegui
E. Simptomai kartojasi bent 3 kartus per savaitę
F. Simptomai tęsiasi bent 3 mėnesius
G. Simptomų negali geriau paaiškinti kitas miego sutrikimas

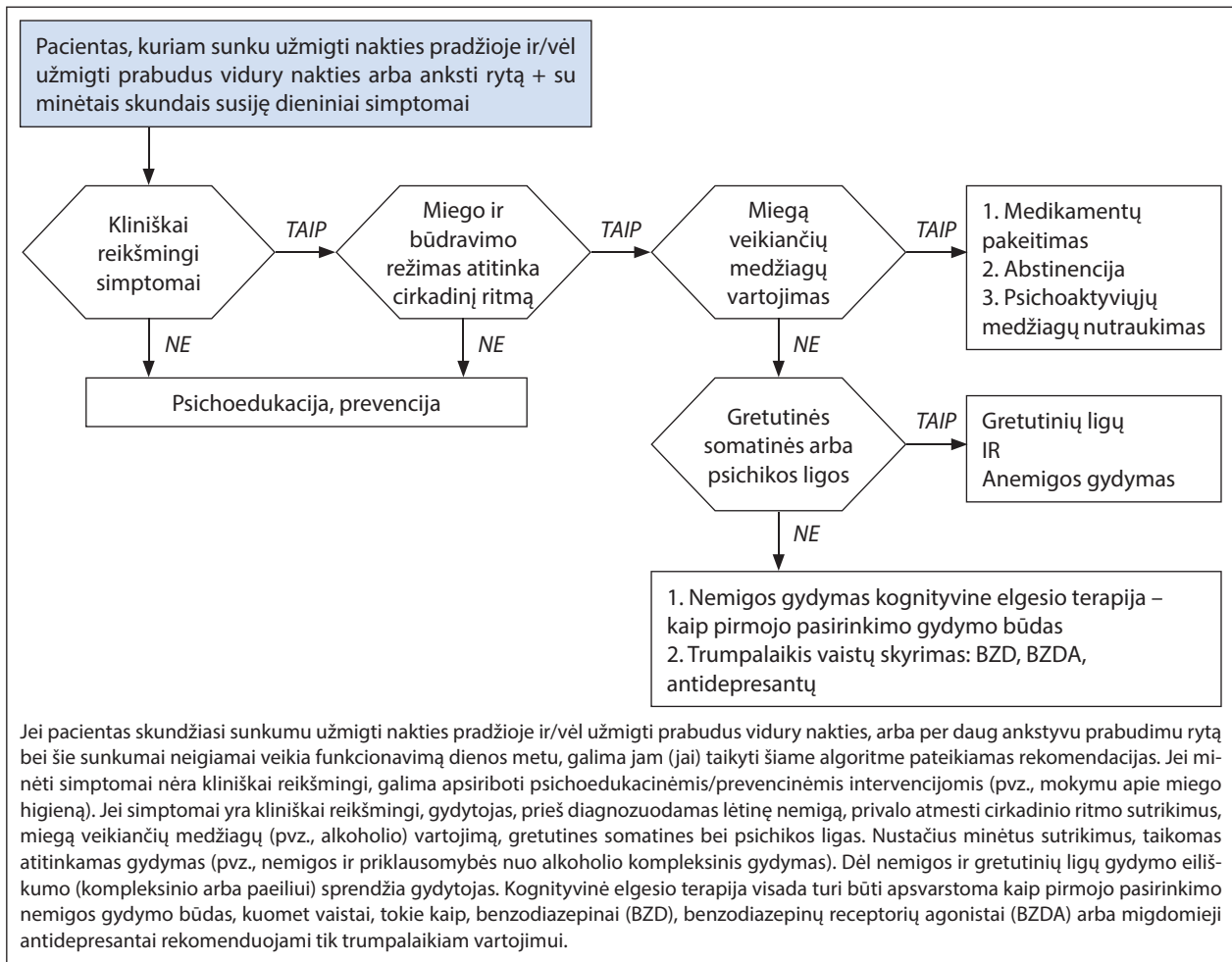
*labiau taikytina vaikams, demencija sergantiems asmenims.

lėtinės nemigos kriterijais [11], pagrindiniai nemigos simptomai, tokie kaip sunkumas užmigti nakties pradžioje, atsibudus vėl užmigti arba ankstesnis nei planuota prabudimas rytą, turi pasireikšti bent tris naktis per savaitę bei tęstis ne mažiau kaip 3 mėn. (lentelė). Dėl prabudimų fragmentuotas miegas – tai nemigą ir obstrukcinę miego apnėją vienijantis simptomas, tačiau negalėjimas užmigti nakties pradžioje miego apnėjai nebūdingas. Nakties simptomus turi lydėti dieną pasireiškiantys ir paciento funkcionavimą trikdančios simptomai, tokie kaip nuovargis, mieguistumas, pažinimo funkcijų bei nuotaikos sutrikimas. Nemigos diagnozė turi būti atmesta, jei visus anksčiau minėtus simptomus sąlygojo miego higienos taisyklių bei miego – būdravimo režimo nesilaikymas (pvz., miegui skiriama nepakankamai laiko, vartojama per daug kofeino, nikotino turinčių gaminių arba miegamojo aplinka yra triukšminga) arba kiti miego sutrikimai. Ūminei nemigai būdingi tie patys nakties bei dienos simptomai, tačiau jie dažniausiai siejami su neįprastu provokuojamuoju veiksmu (pvz., artimo žmogaus netektis), trunka nuo kelių dienų iki kelių savaičių, neretai praeina be specifinio gydymo.

Nemigos diagnostikai reikalinga išsami paciento apklausa apie simptomus, susijusius su miego higienos įpročiais, gretutines somatines bei psichikos ligas, miegą veikiančių medžiagų (pvz., alkoholio, kofeino, nikotino) bei vaistų vartojimą (pav.) [10]. Paciento išsakomus skundus padeda objektyvizuoti specializuotų miego klausimynų (pvz., Nemigos sunkumo indeksas, angl. *Insomnia Severity Index* [12]) ir Miego dienaščio pildymas. Polisomnografiją rekomenduojama atlikti įtariant gretutinius miego sutrikimus, tokius kaip miego apnėja, periodinių galūnių judesių sutrikimas, narkolepsija, esant sunkiai bei vaistams atspariai nemigai arba įtariant aiškų nesutapimą tarp subjektyviai paciento išreiškiamų skundų ir objektyvių polisomnografijos metu nustatomų miego parametrų. Kitų laboratorinių ir instrumentinių tyrimų poreikis įvertinamas atsižvelgiant į individualią klinikinę situaciją, gretutines ligas ir simptomus.

NEMIGOS GYDYMAS

Pateikiame Lėtinės nemigos gydymo gairių apibendrinimą, parengtą pagal 2017 m. Europos Nemigos diagnostikos ir gydymo gaires [10] (pav.). Minėtos gairės skirtos 18 metų arba vyresniems pacientams, sergantiems nemiga, apibrėžta pagal Tarptautinę statistinę ligų ir sveikatos sutrikimų klasifikacijos dešimtojo papildyto ir pataisyto leidimo (TLK-10) bei Tarptautinės miego sutrikimų klasifikacijos trečiojo leidimo kriterijus, apimančius visus nemigus potipius, pvz., neorganinę nemigą bei su kitomis somatinėmis bei psichikos ligomis susijusią nemigą.



Pav. Kliniškinis nemigos diagnostikos ir gydymo algoritmas [10]

Jei nemiga pasireiškia kartu su gretutinėmis somatinėmis arba psichikos ligomis, sprendžiama individualiai, ką gydyti pirmiausia, ar gydyti abu sutrikimus vienu metu.

- Nemigai skirta kognityvinė elgesio terapija (angl. *Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia*, CBT-I) yra pirmojo pasirinkimo gydymo būdas lėtine nemiga sergantiems bet kurio amžiaus suaugusiems pacientams.

Farmakologinės gydymo priemonės rekomenduojamos, kai nemigai skirta kognityvinė elgesio terapija yra neveiksminga arba neprieinama. Tačiau svarbu atkreipti dėmesį į kitus akcentus:

- Benzodiazepinai (BZD) ir benzodiazepinų grupės agonistai (BZDA) yra efektyvūs, jei skiriami trumpą (≤ 4 savaičių) laikotarpį.
- Naujesni BZDA yra tokie pat veiksmingi kaip ir BZD.
- Trumpesniu vaisto skilimo pusperiodžiu pasižymintys BZD/BZDA sukelia mažesnę nepageidaujamą poveikį.
- Ilgalaikis BZD/BZDA skyrimas nerekomenduojamas dėl mažo veiksmingumo bei didesnės

nepageidaujamo poveikio rizikos. Kasdien šiuos vaistus vartojantiems pacientams rekomenduojama daryti pertraukas.

- Migdomoju poveikiu pasižymintys antidepresantai skiriami trumpą laikotarpį bei atsižvelgus į jų skyrimo kontraindikacijas. Gana veiksmingai gydo nemigą. Ilgalaikis jų vartojimas nerekomenduojamas dėl mažo veiksmingumo bei didesnės nepageidaujamo poveikio rizikos.
- Antihistamininiai, antipsichotiniai, melatonino, fitoterapiniai preparatai nemigai gydyti nerekomenduojami.
- Šviesos terapija bei fizinę aktyvumą gerinantys pratimai yra rekomenduojami kaip pagalbinė gydymo priemonė.
- Akupunktūra, aromaterapija, homeopatija, meditacija bei joga nemigos gydymui yra nerekomenduojami.

APIBENDRINIMAS

Nemiga – tai vienas dažniausių miego sutrikimų, kurį reikia mokėti atpažinti ir diferencijuoti nuo kitų miego sutrikimų bei tinkamai gydyti, siekiant, jog

Pulmonologija ir alergologija

sutrikimas netaptų lėtinis ir nesukeltų žalos sveikatai, darbingumui bei kasdieniam funkcionavimui. Pirmojo pasirinkimo lėtinės nemigos gydymo metodu laikoma kognityvinė elgesio psichoterapija, kuomet benzodiazepinių arba benzodiazepinų antagonistų grupės vaistus rekomenduojama skirti tik trumpam simptominio gydymo laikotarpiui.

LITERATŪRA

1. **Ohayon MM, Sagales T.** Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med.* 2010; 11(10):1010–8.
2. **Zhang W, Wing YK.** Sex differences in insomnia: a metaanalysis. *Sleep.* 2006; 29(1):85–93.
3. **Palleen S, Sivertsen B, Nordhus IH, Bjorvatn B.** A 10-year trend of insomnia prevalence in the adult norwegian population. *Sleep Med.* 2014; 15(2):173–9.
4. **Laugsand LE, Strand LB, Vatten LJ, Janszky I, Bjørngaard JH.** Insomnia symptoms and risk for unintentional fatal injuries - the HUNT Study. *Sleep.* 2014; 37(11):1777–86.
5. **Palagini L, Bruno RM, Gemignani A, Baglioni C, Ghiadoni L, Riemann D.** Sleep loss and hypertension: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2013; 19(13):2409–19.
6. **Anothaisintawee T, Reutrakul S, Van Cauter E, Thakkinstian A.** Sleep disturbances compared to traditional risk factors for diabetes development: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016; 30:11–24.
7. **Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM.** Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology.* 2014; 83(11):967–73.
8. **Baglioni C, Battagliese G, Feige B, Spiegelhalter K, Nissen C, Voderholzer U, et al.** Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies. *J Affect Disord.* 2011; 135(1-3):10–9.
9. **Leger D, Bayon V, Ohayon MM, Philip P, Ement P, Metlaine A, et al.** Insomnia and accidents: cross sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from ten countries. *J Sleep Res.* 2014; 23(2):143–52.
10. **Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Grosej L, Ellis JG, et al.** European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017; 26(6):675-700.
11. **International classification of sleep disorders.** 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
12. **Morin ChM, Belleville G, Bélanger L, Ivers H.** The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011; 34(5):601–8.

Respiracinės infekcijos sukėlėjų mikrobiologinių tyrimų diagnostinė vertė

DIAGNOSTIC VALUE OF MICROBIOLOGICAL TEST DETERMINING THE RESPIRATORY AGENTS

ASTRA VITKAUSKIENĖ

LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Santrauka. Apatinių kvėpavimo takų infekcijos (AKT), įskaitant ūminį ir lėtinį bronchitą, visuomenėje įgyta pneumonija (VIP), ligoninėje įgyta pneumonija (kitaip dar vadinamą hospitaline pneumonija, HP) arba pneumonija imunosupresiniams bei kitomis lėtinėmis ligomis sergantiems pacientams yra dažniausios infekcijos tiek visuomenėje, tiek stacionare. Ligų prevencijos ir kontrolės centro (angl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) duomenimis, AKT infekcijos sukelia nuo 5 iki 10 proc. visų pacientų mirčių. Lyginant kelis dešimtmečius, pacientų populiacija sparčiai kinta. Daugėja vyresnio amžiaus, vyresnių nei 65 metų, slaugos ligoninėse besigydančių, imunosupresinių pacientų, todėl AKT etiologija ir potencialių sukėlėjų spektras taip pat kinta. Klinikinė mikrobiologinė laboratorija atlieka svarbų vaidmenį nustatant šių infekcijų sukėlėjus, tačiau susiduria su daugybe iššūkių, susijusių su AKT infekcijų tyrimo sudėtingumu. Tai mėginių kokybė ir įvairovė, tiriamosios medžiagos užteršimas orofaringine flora, įvairių galimų patogenų populiacija, įskaitant bakterijas, virusus ir grybus, kompleksinė kvėpavimo takų infekcijų patofiziologija, ypač specialiose sergančiųjų populiacijose. Dažniausi klausimai ir problemos, kurias tenka spręsti: 1. Kokia yra tikroji skreplių, dažytų Gramo būdu, mikroskopijos ir pasėlio vertė? 2. Kokia yra pusiau kiekybinių mikrobiologinių bronchų išplovų ir kiekybinių bronchoalveolinio lavažo pasėlių reikšmė? 3. Koks yra klinikinės mikrobiologijos laboratorijos vaidmuo diagnozuojant lėtinio bronchito paūmėjimą? 4. Kaip reikia optimizuoti cistine fibroze (CF) sergančių pacientų, ypač ligai paūmėjus, mikrobiologinį vertinimą?

Reikšminiai žodžiai: apatinių kvėpavimo takų infekcija, mikrobiologinė diagnostika.

Summary. Lower respiratory tract infections (LRTI), including acute and chronic bronchitis, community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, and pneumonia in immunocompromised hosts or pneumonia in patients with other health problems, are the most common respiratory infectious illnesses. According to *Centers for Disease Control and Prevention*, lower respiratory tract infections are responsible for 5–10% all-cause mortality. Changes in the characteristics of the population, such as the number of individuals over age 65, the number of individuals in nursing homes, and the number of patients with immunocompromising conditions, have increased the number of individuals at risk, the number of infections that occur and the variety of pathogens known to cause infection. The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of milder cases of acute bronchitis and community-acquired pneumonia has been challenged. Even for seriously ill patients controversy exists over the diagnostic value of many specimens obtained routinely, as well as those that are obtained via more invasive procedures such as bronchoscopy. The clinical laboratory plays a vital role in the diagnosis of these infections but faces numerous challenges due to the complexity of LRTIs, including specimen quality and diversity; contamination of specimens with oropharyngeal flora; a diverse pathogen population that includes bacteria, viruses, and fungi; and the complex pathophysiology of respiratory tract infections, especially in special populations. Five current questions in the clinical microbiology of LRTI were discussed: 1. What is the real value of the Gram stain of expectorated sputum? 2. What is the value of quantitative culture techniques on bronchoalveolar lavage (BAL) and mini-BAL specimens, endotracheal (ET) aspirates, and transbronchial biopsy specimens? 3. What is the role of the clinical microbiology lab in the diagnosis of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB)? 4. How do we optimize the microbiological evaluation of cystic fibrosis (CF) patients with exacerbations?

Keywords: Lower respiratory tract infections, diagnostic microbiology.

ĮVADAS

Mikrobiologiniai tyrimai atlieka svarbų vaidmenį tiriant infekcines kvėpavimo takų ligas, kurias gali sukelti virusai, bakterijos, grybai arba parazitai. Gali būti atliekamas skreplių tyrimas arba tiriamoji medžiaga paimama taikant invazines technologijas. Standartiniai mikroskopijos ir mikrobiologinio pasėlio metodai dažnai papildomi serologiniais tyrimais, nustatant specifinius antikūnus, bei molekulinės biologijos metodais (polimerazės grandininė reakcija, PGR), siekiant nustatyti mikroorganizmo deoksiri-

bonukleorūgštį (DNR) arba ribonukleorūgštį (RNR). Kiekvienas tyrimo metodas, priklausomai nuo mėginio tipo arba ligos trukmės, turi savo privalumų ir trūkumų (1–3 lentelės). Labai svarbu tinkamai nustatyti ir įvertinti jautrumą priešmikrobinėms medžiagoms.

MIKROBIOLOGINĖS DIAGNOSTIKOS GALIMYBĖS SIEKIANT NUSTATYTI APATINIŲ KVĖPAVIMO TAKŲ INFEKCIJOS SUKĖLĖJĄ

Bakterijos atlieka svarbų vaidmenį apatinių kvėpavimo takų (AKT) infekcijų patogenezėje ir gali sukelti

Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Galimi dažniausių sunkios eigos visuomenėje įgytos pneumonijos bakterijų diagnostikos metodai

Sukėlėjas	Diagnostikos metodas			
	Apatinių kvėpavimo takų sekreto pasėlis	Antigeno nustatymas	Kraujo pasėlis	PGR
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Esant geros kokybės skrepliams ir nevarojant antibiotikų, bakterijos gali būti aptinkamos 60–80 proc. atvejų.	Rezultatas gaunamas per trumpesnį nei 30 min. laikotarpį. Imunochromatografinio metodo jautrumas – 60–85 proc., specifiškumas – 99 proc. Serotipo specifinio antigeno šlapime nustatymo metodo jautrumas – 98 proc., specifiškumas – 99 proc.	Teigiamas mažiau kaip 10 proc. atvejų, rezultatai gaunami per 1–2 dienas	Rezultatas gaunamas per kelias val. Pasižymi dideliu jautrumu ir specifiškumu. Galimybė anksti aptikti netgi mažą bakterijų kiekį, mažesnė antibiotiko įtaka aptikimui, lyginant su pasėlio metodu. Trūkumai: techniniai reikalavimai laboratorijai, aukšta tyrimo kaina, nėra standartizacijos.
<i>Legionella pneumophila</i>	Jautrumas – 50–80 proc., labai didelis specifiškumas (auksinis standartas). Leidžia aptikti skirtingus tipus. Trūkumai: reikalingos specialios terpės, auginimo sąlygos, didelė antibiotikų įtaka, vėlyva diagnostika.	Rezultatas gaunamas per trumpesnį nei 30 min. laikotarpį. Esant 1 serogrupei, jautrumas – 75–80 proc., specifiškumas – 99–100 proc. Trūkumai: gali būti teigiamas po buvusios infekcijos. Per pirmas 5 dienas gali būti gaunamas klaidingai neigiamas atsakymas.		Rezultatas gaunamas per kelias val. Didelis tyrimo jautrumas ir specifiškumas. Galima anksti aptikti mažą bakterijų kiekį, mažesnė antibiotiko įtaka aptikimui, lyginant su pasėlio metodu. Trūkumai: techniniai reikalavimai laboratorijai, aukšta tyrimo kaina, nėra standartizacijos. Gali būti sunku paimti kvėpavimo takų mėginį.

Santrumpa: PGR – polimerazės grandininė reakcija.

2 lentelė. Galimi virusų diagnostikos metodai

Sukėlėjas	Diagnostikos metodas			
	Greitas testas antigenui nustatyti	Imunofluorescentinis antikūnų tyrimas	Viruso ląstelių kultūros	Tikrojo laiko PGR
<i>Influenza virusas</i>	Rezultatas pateikiamas per trumpesnį nei 30 min. laikotarpį. Viršutinių kvėpavimo takų mėginiai. Jautrumas – 40–70 proc., specifiškumas – 90–95 proc. Trūkumas: negalima nustatyti viruso subtipų.	Rezultatas gaunamas per kelias valandas. Galima tirti viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų mėginius. Vienu metu galima aptikti gripo ir kitus respiracinius virusus. Jautrumas – 50–85 proc., specifiškumas – 90–95 proc. Trūkumai: svarbu, kad mėginys būtų su epitelinėmis ląstelėmis, darbuotojų patirties trūkumas, negalima nustatyti viruso subtipų.	Jautrumas – 7–20 proc., aukštas specifiškumas. Galima nustatyti viruso subtipus, kiekį, jautrumą priešvirusiniams vaistams. Trūkumai: reikalingos ląstelių linijos, specifinės sąlygos, vėlyva diagnostika (3–10 dienų).	Rezultatai pateikiami per kelias valandas. Didelis jautrumas ir specifiškumas (auksinis standartas). Tinka įvairiems mėginiams. Galima nustatyti subtipą ir genotipinį atsparumą. Kartu galima nustatyti ir kitus virusus. Trūkumai: speciali laboratorija, aukšta kaina.

Santrumpa: PGR – polimerazės grandininė reakcija.

3 lentelė. Galimi atipinės eigos visuomenėje įgytos pneumonijos sukėlėjų diagnostikos metodai

Sukėlėjas	Diagnostikos metodas	
	Serologinė diagnostika	Molekulinė diagnostika
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	ELISA (imunofermentinis), komplemento fiksacijos, agliutinacijos metodai. Porinių serumų tyrimas ir titro padidėjimas keturis kartus (tiriant po 2–4 savaičių) rodo ūminę infekciją. Vienkartinis specifinio IgM padidėjimas rodo neseną infekciją. Tyrimo jautrumas – 20–60 proc., specifiškumas – 70–90 proc. Trūkumai: retrospektyvi diagnostika, klaidingai teigiamas rezultatas, jeigu infekcija buvo 8 mėn. laikotarpiu.	Rezultatai pateikiami per kelias valandas. Didelis jautrumas, vidutinis arba aukštas specifiškumas. Trūkumai: techniniai reikalavimai laboratorijai, aukšta tyrimo kaina, nėra standartizacijos, negalima atskirti ūminės infekcijos nuo besimptomio nešiojimo, ypač vaikams.

letalias baigtis pacientams, sergantiems pneumonija, ypač esant sunkioms gretutinėms patologijoms. Nors tikėtini bakteriniai sukėlėjai, galintys sukelti sunkios eigos visuomenėje įgytą pneumoniją (VIP) ir lemti blogas baigtis, dažnai yra numanomi (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumoniae*), tačiau infekcinio proceso eiga priklauso ne tik nuo sukėlėjo patogeniškumo veiksnių arba skiriamo antibakterinio vaisto, tačiau šiame procese svarbų vaidmenį atlieka ir paties paciento gynybinės apsauginės funkcijos. Todėl netgi skiriant tinkamą antibakterinį gydymą, veikiančią bakterinį sukėlėją, ligos eiga pacientui gali būti nepalanki. Progresuojant infekciniam procesui ir neturint mikrobiologiškai išskirto/patvirtinto konkretaus sukėlėjo pagrindimo, kodėl buvo pasirinkta vienokia arba kitokia gydymo taktika ir skirtas tam tikras antibiotikas, visada išlieka rizika, kad konkrečiu atveju nebuvo apsvaistytas kitas – retesnis arba atsparesnis antibiotikams sukėlėjas. Mikrobiologinė diagnostika ir nustatytas aiškus patogenas įgalina skirti įmanomai siauriausio veikimo antibakterinį gydymą, gydyti mažiausiomis sąnaudomis, tiek pacientui, tiek gydančiam gydytojui jaustis saugiam. Mikrobiologinis skreplių pasėlio tyrimas rekomenduojamas sergantiesiems lėtinėmis ligomis, kartojantis kvėpavimo takų infekcijoms, taip pat pacientams, kuriems reikia stacionarinio gydymo.

Siekiant nustatyti sunkios eigos VIP etiologiją, rekomenduojama paimti skreplių mikrobiologinį pasėlį, kraujo pasėlį (karščiavimo metu) bei nustatyti *S. pneumoniae* ir *L. pneumophila* antigeną šlapime. Kraujo pasėliai, paimti prieš paskiriant antibiotiką, pasižymi labai dideliu specifiškumu, tačiau yra mažai jautrūs, bakterijų augimas nustatomas rečiau kaip 20 proc. atvejų. Esant sunkios eigos liginėje įgytai pneumonijai (hospitalinei pneumonijai, HP), tikimybė išauginti sukėlėją yra žymiai didesnė, nes tokie antibiotikams atsparūs sukėlėjai, kaip *Pseudomonas aeruginosa* ar *Acinetobacter baumannii* išauginami ir empirinio antibakterinio gydymo fone.

Siekiant nustatyti respiracinės infekcijos sukėlėją, o ne viršutinių kvėpavimo takų (VKT) kolonizantą, svarbu mikrobiologinį pasėlį iš AKT paimti tinkamai, laiku pristatyti tyrimui į laboratoriją ir profesionaliai įvertinti. Viršutiniai VKT gali būti kolonizuoti tais pačiais potencialiais VIP sukėlėjais, kurie, patekę į AKT, sukelia infekciją (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*). Todėl netinkamai paimtas AKT mėginys ir išskirtas potencialus lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) arba VIP sukėlėjas gali ne padėti, bet suklaidinti, ypač jeigu antibakterinis gydymas yra nukreiptas į kolonizuojantį mikroorganizmą, o ne į tikrąjį sukėlėją, kurio identifikuoti nepavyko dėl netinkamo tiriamosios medžiagos paėmimo arba tyrimo. Gramo būdu dažyto tepinėlio mikroskopinis tyrimas

ir mikrobiologinis pasėlis yra ribotos vertės, nes daugiau kaip 25 proc. pacientų, sergančių LOPL, VKT yra kolonizuoti bakteriniais patogenais, ypač tikėtinas *S. pneumoniae* ar *H. influenzae*. Todėl labai svarbu prieš atliekant skreplių mikrobiologinį pasėlį įvertinti jų kokybę – atliekant Gramo būdu dažyto tepinėlio mikroskopinį tyrimą, įvertinamas plokščiojo epitelio, polimorfonuklearų ir vyraujančių bakterijų buvimas. Jeigu plokščiojo epitelio ląstelių randama daugiau kaip 10 regėjimo lauke, o polimorfonuklearų mažiau kaip 25 regėjimo lauke, tokie skrepliai turėtų būti vertinami kaip VKT sekretas (seilės) ir mikrobiologinis tyrimas toliau neatliekamas. Gramo būdu dažyto tepinėlio mikroskopinio tyrimo jautrumas, sergant pneumokoko sukelta VIP, siekia 80 proc., stafilokokinės VIP atveju – 78 proc., specifiškumas – net 93–96 proc.

Vienas daugiausia diskusijų keliančių sukėlėjų – *Moraxella catarrhalis*, kuris laikomas nosiaryklės kolonizantu, ypač vaikams šaltuoju metų laikotarpiu. Suaugusiesiems, turintiems rizikos veiksnių, tokių kaip LOPL, gali būti kliniškai reikšmingas paūmėjimo metu. Pastarojoje situacijoje vertinti mikrobiologinį pasėlį sudėtinga, nes tiriamojoje medžiagoje neabejotinai bus ir VKT sekreto, todėl *M. catarrhalis* galima aptikti beveik kiekviename mėginyje. Todėl, tiriant netgi geros kokybės skreplius, šio sukėlėjo kaip galimo patogeno įvertinimui reikalingi papildomi kriterijai: skrepliai turi būti pūlingi, mikroskopinio tyrimo metu matomi dominuojantys gramneigiami diplokokai ir mikrobiologiniame pasėlyje nėra kito potencialaus AKT infekcijos sukėlėjo. Negalima pamiršti, kad skreplių pasėlio rezultatuose, išskyrus netgi didelį kiekį *M. catarrhalis*, abejonių dėl šio mikroorganizmo klinikinės vertės visada išliks. Todėl patikimiau, ypač esant sunkios eigos kvėpavimo takų infekcijai, tiriamąją medžiagą etiologijai verifikuoti paimti bronchoskopo pagalba, įvertinti kiekybiškai ir tik išaugus diagnostiniam *M. catarrhalis* kiekiui ($>10^5$ KSV/ml), ją galima traktuoti kaip galimą patogeną.

Pleuros skysčio mikrobiologinis pasėlis yra labai specifiškas, tačiau mažesnio jautrumo. Pleuritas nustatomas tik apie 40 proc. VIP pacientų, neretai punktuojamas jau vartojamų antibiotikų fone, todėl sukėlėjo išauginimo tikimybė mažėja.

Siekiant greitesnės diagnostikos, populiarėja molekulinės diagnostikos metodai: specifinių bakterijų arba virusų nustatymas PGR metodu. Šiam tyrimui įtakos neturi trumpalaikis – 2–3 dienų antibakterinis gydymas, nes nustatomi ir negyvybingi bei žuvę mikroorganizmai, tačiau, tiriant kvėpavimo takų sekretą, atsiranda ir tikimybė nustatyti kliniškai nereikšmingą sukėlėją-kolonizantą. Todėl rekomenduojamas PGR metodas, galintis ne tik aptikti, tačiau nustatyti ir pneumokokų kiekį, t. y. galintis aptikti 10^4 – 10^5 kopijų/ml. Tyrimai rodo, kad skreplių PGR yra labiau jautrus

Pulmonologija ir alergologija

metodas nei skreplių pasėlis *S. pneumoniae* nustatyti pacientams, stacionarizuotiems dėl VIP, ypač tiems, kurie jau gydomi antibiotikais. Tačiau metodas nėra validuotas klinikiniams mėginiams ir naudojamas tik moksliniais tikslais. Atlikta tyrimų, kuriuose teigiama, kad galima prognozuoti VIP ligos eigą pacientams, priklausomai nuo kraujyje rastų *S. pneumoniae* kopijų/ml skaičiaus – esant didelei bakteriemijai, didesnė tikimybė išsivystyti sepsiniam šokui. Taip pat molekuliniais metodais galima nustatyti ne tik patį sukėlėją, tačiau ir jo serotipą, o tai gali būti svarbu vertinant skiepų veiksmingumą.

Mikrobiologinių tyrimų diagnostinę vertę geriausiai rodo lėtinėmis ligomis sergančių pacientų tyrimas. Neabejotina, kad cistine fibroze sergantiems pacientams antibakterinio gydymo pagrindas pagrįstas mikrobiologinių tyrimų rezultatais. Paūmėjusiai infekcijai gydyti antibiotikų skiriama remiantis paūmėjimo metu atlikto arba paskutinio mikrobiologinio tyrimo rezultatais. Gydymo eigoje pacientų sukėlėjų spektras kinta, taigi, galima tikėtis retesnių patogenų, tokių kaip *Stenotrophomonas maltophilia* (anksčiau vadinta *Pseudomonas maltophilia*, *Xantomonas maltophilia*), *Achromobacter xylosoxidans*, *Pandoraea spp.* (įskaitant *Pandoraea apista*). Labai svarbu nustatyti, ar pacientas yra kolonizuotas tuo pačiu, ankstesnio paūmėjimo metu išskirtu sukėlėju, ar yra naujas potencialus patogenas. Todėl laboratorijoje bakterijų identifikacija masių spektrometrijos būdu, analizuojant mikroorganizmų vidinius baltymus ir lyginant juos su biotipavimo etalonų bibliotekoje saugomais mikroorganizmų įrašais, yra patikimos diagnostikos garantas.

HP sukėlėjų spektras gali skirtis priklausomai nuo pacientų, gydomų Intensyviosios terapijos skyriuose

(ITS) populiacijos, stacionarinio gydymo trukmės bei naudojamų specifinių diagnostinių procedūrų. Europos infekcijų paplitimo ITS tyrimai skelbia, kad HP gali sukelti ir gramteigiami, ir gramneigiami sukėlėjai, tačiau svarbu tai, jog nustatyta, kad net 60 proc. šių sukėlėjų yra atsparūs dažniausiai vartojamiems antibiotikams. Bronchoalveolinio lavažo mikrobiologinis tyrimas išlieka ypač informatyviu tyrimu, siekiant išvengti VKT kolonizuojančios floros ir nustatyti tikrąjį etiologinį sukėlėją HP sergantiems asmenims.

APIBENDRINIMAS

Mikrobiologinės diagnostikos galimybės plačios. Sergantiesiems apatinių kvėpavimo takų infekcija, siekiant nustatyti sukėlėją, galima atlikti keletą tyrimų. Tačiau, siekiant patikimos mikrobiologinės diagnostikos bei tikslaus diagnostikos metodo parinkimo, svarbus gydytojų specialistų ir laboratorijos gydytojų bendradarbiavimas.

LITERATŪRA

1. **Campbell Sh, Forbes BA.** The Clinical Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *J Clin Microbiol.* 2011;49(9):30–3.
2. **Reimer LG, Carroll KC.** Role of the Microbiology Laboratory in the Diagnosis of Lower Respiratory Tract Infections. *Clin Infect Dis.* 1998;26(3):742–8.
3. **Torres A, Lee N, Cilloniz C, Vila J, Van der Eerden M.** Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1764–78.
4. **Xirogianni A, Tsoia M, Voyiatzi A, Sioumala M, Makri A, Argyropoulou A et al.** Diagnosis of Upper and Lower Respiratory Tract Bacterial Infections with the Use of Multiplex PCR Assays. *Diagnostics.* 2013;3(2):222–31.
5. **Bartlett JG.** Diagnostic approach to community-acquired pneumonia in adults. UpToDate. 2018. Internetinė prieiga: <https://www.uptodate.com/contents/diagnostic-approach-to-community-acquired-pneumonia-in-adults> (žiūrėta 2018 08 21).

Imunosupresijos priežastys ir jos korekcijos galimybės esant infekcijai

CAUSES AND TREATMENT OPTIONS OF IMMUNOSUPPRESSION DURING INFECTION

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Imunosupresija – tai būklė, susijusi su imuniteto slopinimu ir nepakankamu imuniniu atsaku, dar vadinamu imunodeficitu. Imunodeficitai skirstomi į pirminius ir antrinius. Dažniausiai susiduriama su antriniais imuninės sistemos pažeidimais, kurie yra įgyti, sąlygoti kitų ligų arba būklių. Pirminiai imunodeficitai (PID) – tai plati ligų grupė, kuriai būdingas bendras požymis – įgimtas tam tikros imuninės grandies sutrikimas. Specialieji imunologiniai tyrimai leidžia tiksliai nustatyti, kuri imuninės sistemos grandis yra pažeista ir pagal tai parinkti atitinkamą gydymą. Esant antriniam imunodeficitui, pirmiausia rekomenduojama išsiaiškinti jį sukėlusią priežastį ir ją šalinti. Sergant PID su antikūnų nepakankamumu, skiriama pakaitinė terapija žmogaus imunoglobulinu. Ląstelių arba mišrių imunodeficitų atvejais gali būti atliekama kaulų čiulpų transplantacija. Esant komplemento komponentų stygiui skiriama pakaitinė terapija komplemento komponentais. Visais imunodeficitų atvejais paprastai reikalinga adekvati ir laiku skiriama infekcijų profilaktika. Moksliniai tyrimai rodo, jog kai kurie medikamentai, mikroelementai, vitaminai ir žoliniai preparatai gali teigiamai veikti imuninę sistemą. Šiame straipsnyje apibendrinamos dažniausios imunosupresijos priežastys bei jos korekcijos galimybės.

Reikšminiai žodžiai: imuninė sistema, imunodeficitas, imunosupresija.

Summary. Immunosuppression is a state related to suppression of immune system and inadequate immune response. This state is also called immunodeficiency. Immunodeficiency is divided into primary and secondary. Secondary immunodeficiency is the most common immune system disorder which is caused by other states and diseases. Primary immunodeficiency (PID) is a wide group of diseases which has one common sign – innate disorder of particular immune system chain. Specific immunological measures let us to investigate which elements of immune system are affected and to choose appropriate treatment. PID with antibody deficiency is treated with immunoglobulin therapy. In cases of cellular or combined immunodeficiency bone marrow transplantation can be performed. Complement components deficiency is treated by replacement of component which is lacking. Timely and adequate infection prophylaxis is very important in all cases. Scientific studies show that some medicines, microelements, vitamins and herbs can have positive effect on immune system. This article describes the most common causes of immunosuppression and its correction possibilities.

Keywords: immune system, immunodeficiency, immunosuppression.

IVADAS

Imunitetas – tai organizmo apsaugos sistema, kuri gina nuo visko, kas genetiškai svetima. Pirmoji apsaugos linija yra odos ir gleivinių barjeras, normali mikroflora, pH, fermentai. Antrąją apsaugos liniją sudaro fagocituojančios ląstelės ir komplemento sistema, kurie aktyvinami pirmiausia, kai antigenas patenka į organizmą, praėjęs mechaninius ir fizikinius barjerus [1]. Šie veiksniai vadinami nespecifiniu arba įgimtu imunitetu. Specifinio arba įgyto imuniteto funkciją atlieka B ir T limfocitai bei B limfocitų gaminami antikūnai. B limfocitai ir jų gaminami antikūnai yra svarbūs apsaugant nuo bakterinių infekcijų, o T limfocitai – nuo virusų, grybelių, viduląstelių bakterijų, pirmuonių sukeltų infekcijų [1].

Būklė, kai imuninė sistema funkcionuoja nepakankamai, vadinama imunodeficitu. Esant imunodeficitui, žmogaus organizmas negeba tinkamai kovoti su įvairiais infekcijų sukėlėjais, todėl pacientai dažnai serga

įvairiomis infekcinėmis ligomis, kurių eiga linkusi būti sunki, gydymui prireikia ilgo kurso antibiotikų, vaistų nuo virusų arba grybelių [1]. Infekcijos neretai būna oportunistinės. Dėl nuolat pasikartojančių infekcijų atsiranda komplikacijos, vystosi negrįžtami organų pokyčiai, gali sutrikti vaikų augimas, vystymasis.

Šiame straipsnyje apibendrinamos dažniausios imunosupresijos priežastys bei jos korekcijos galimybės.

IMUNOSUPRESIJOS PRIEŽASTYS

Imunodeficitai skirstomi į pirminius ir antrinius. Klinikinėje praktikoje dažniausiai susiduriama su antriniais imuninės sistemos pažeidimais [1, 2]. Juos sąlygoja įvairios priežastys (1 lentelė). Netenkant baltymų per inkstus (pvz., esant nefroziniam sindromui), odą (pvz., esant nudegimams) ar virškinamąjį traktą (pvz., esant uždegiminėms žarnyno ligoms), gali išsivystyti hipogamaglobulinemija, limfopenija [1–3]. Kita antrinė imuninė sistemos sutrikimo

Pulmonologija ir alergologija

priežastis – nevisavertė arba nepakankama mityba. Imuninės sistemos funkcija sutrinka, kai žmogaus svoris sumažėja 80 proc. ir daugiau nei normos vidurkis. Pirmiausia tokiems asmenims nustatomas ląstelinis imunodeficitas su sumažėjusiu T limfocitų kiekiu, sutrikęs fagocitų aktyvumas [1–3]. Vėliau sutrinka specifinių antikūnų gamyba. Esant įgimtai arba įgytai asplėnijai, padidėja imlumas bakterinėms infekcijoms, nes labai sumažėja imunoglobulino (Ig) M ir komplemento komponentų. Sergant onkologinėmis ligomis, ypač limfoproliferacinėmis, dažnai nustatoma hipogamaglobulinemija. Pavyzdžiui, ne Hodžkino limfoma gali sąlygoti ir humoralinio, ir ląstelinio imuniteto sutrikimą, o Hodžkino liga dažniausiai susijusi su ląstelinio imuniteto pažeidimu [1]. Imuninės sistemos sutrikimą gali sąlygoti ir imunosupresiniai, priešuždegiminiai ir biologiniai vaistai, kurie pasižymi imuninį atsaką slopinamuoju poveikiu. Amžius taip pat turi įtakos imunitetui – kūdikių ir vyresnio amžiaus asmenų imuninė sistema funkcionuoja nepakankamai [2]. Dažnai imuninę sistemą slopina virusinės infekcijos, kurios sąlygoja ląstelinio imuniteto pažeidimą: citomegalo, raudonukės, tymų, Epstein-Barr, virusinio hepatito, žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcijos. Kai kurios bakterijos (pvz., tuberkuliozės, sifilio) taip pat sukelia ląstelinį imunodeficitą [1–3].

Pirminis imunodeficitas (PID) – tai plati ligų grupė, kuriai būdingas bendras požymis – įgimtas tam tikros imuninės sistemos grandies sutrikimas. Tai paveldimos ligos. Šiai ligų grupei priskiriama daugiau nei 300 atskirų ligų, kurių kiekviena yra reta liga. Statistikos duomenimis, pasaulyje gyvena daugiau nei 6 mln. sergančiųjų PID [1, 4]. Pagal tai, kuri imuninės sistemos grandis yra pažeista, PID klasifikuojamas į grupes (2 lentelė). Pagal vyraujančią infekcijų pobūdį tiek pirminių, tiek antrinių imunodeficitų atvejais galima įtarti, kuri imuninės sistemos grandis yra pažeista.

Komplemento komponentų deficitui būdingos bakterinės infekcijos (esant C2, C3, faktoriaus B, faktoriaus H, faktoriaus I, properdino stygiui), meningokokinis sepsis (esant faktoriaus D stygiui), *Neisseria* infekcijos (esant C5-8, properdino stygiui) [1, 3–7]. Esant C1, C2, C4 stygiui, išsivysto autoimuninės ligos. Jei pacientui kartojasi bakterinės, ypač gramteigiamų mikroorganizmų sukeltos infekcijos, galima įtarti B limfocitų ir antikūnų deficitą [1, 4]. T limfocitų nepakankamumui būdingos virusinės, grybelinės ir oportunistinės in-

1 lentelė. Dažniausios antrinio imunodeficitu priežastys [2, 3]

Būklė	Poveikis imuninei sistemai
Infekcinės ligos: ŽIV, CMV, EBV, kitos infekcijos	T ląstelių kiekio sumažėjimas, susilpnėjęs ląstelinis imuninis atsakas, sutrikęs antigenui specifinių antikūnų atsakas
Piktybinės ligos	Hipogamaglobulinemija, T limfocitų ir fagocituojančių ląstelių funkcijos slopinimas
Naujagimystės laikotarpis	Nesubrendę limfoidiniai organai, nėra imuninės atminties, neišnešiotiems naujagimiams randamas mažas mamos IgG kiekis, mažas neutrofilų kiekis, nepakankamas neutrofilų aktyvumas, sumažėjęs ląstelių natūraliųjų žudikių aktyvumas
Vyresnis amžius	Sumažėjęs antigenui specifinis ląstelinis imunitetas, sumažėjęs T ir B limfocitų aktyvumas
Nepakankama mityba	Sumažėjęs ląstelinis imuninis atsakas, susilpnėjusi gleivinių barjerinė funkcija
Cukrinis diabetas	Sumažėjusi mitogeno indukuota limfoproliferacija, sutrikusi fagocitozė, sumažėjęs chemotaksis
Lėtinė uremija	Sumažėjęs ląstelinis imuninis atsakas, sumažėjęs atminties antikūnų atsakas, sumažėjęs chemotaksis
Genetiniai sindromai: 21 chromosomos trisomija	Sutrikusi fagocitozė, sutrikęs chemotaksis, sutrikęs antigenui specifinis imuninis atsakas
Priešuždegiminiai, imunomoduliuojantys ir imunosupresiniai vaistai, chemoterapiniai vaistai (pvz., gliukokortikoidai, kalcineurino inhibitoriai, citotoksiniai vaistai)	Limfopenija, sumažėjęs ląstelinis atsakas, sumažėjęs uždegiminių citokinų kiekis, sutrikusi fagocitozė, neutropenija, susilpnėję gleivinių barjerai
Operacija ir trauma	Epitelio ir gleivinių barjerų sutrikdymas, T ląstelių funkcijos sutrikimas
Aplinkos sąlygos: UV šviesa, radiacija, hipoksija, buvimas kosmose	Padidėjusi limfocitų apoptozė, padidėjusi tolerogeninių citokinų sekrecija, citopenija, sumažėjęs ląstelinis imunitetas

Santrumpos: CMV – citomegalo virusas; EBV – Epstein-Barr virusas; UV – ultravioletiniai spinduliai; ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas.

fekcijos. B ir T limfocitų nepakankamumui būdingos įvairių mikroorganizmų sukeltos infekcijos. Jei kartojasi stafilokokinės ir gramteigiamų mikroorganizmų sukeltos infekcijos, reikėtų įtarti fagocitų nepakankamumą [1, 4]. PID priskiriamas ir įgimtas baltymo C1 esterazės inhibitoriaus stygius, dėl ko atsiranda angioedema įvairiose kūno vietose [1, 4]. Be to, pacientai, sergantys PID, turi didesnę riziką nei kiti asmenys sirgti onkologinėmis ir autoimuninėmis ligomis.

IMUNOSUPRESIJOS DIAGNOSTIKA, KOREKCIJOS GALIMYBĖS IR INFEKCIJŲ PROFILAKTIKA

Įtarus imunodeficitą, atliekami bendrieji laboratoriniai bei specialieji imunologiniai tyrimai, nustatantys

imuninės sistemos defektą. Tikslią įgimto imunodeficito diagnozę patvirtina genetiniai tyrimai, parodantys genetinio pažeidimo pobūdį. Įtarus imunodeficitą, pacientas turi būti siunčiamas konsultuoti gydytojui alergologui-klinikiniam imunologui.

Pradiniai tyrimai yra pilno kraujo vaizdo ir kai kuriais atvejais baltymų frakcijų įvertinimas. Esant limfocitų kiekio sumažėjimui, galima įtarti ląstelinio imuniteto sutrikimą, esant neutrofilų kiekio sumažėjimui – neutrofilų kiekybinį defektą, o gama-globulino frakcijos sumažėjimas leidžia įtarti sutrikimą humoralinio imuniteto grandyje [1, 3, 4, 7]. Antikūnų kiekis įvertinamas atliekant IgM, IgA, IgG bei IgG poklasių tyrimus [1, 3, 4, 7]. Kai kurių imunodeficitų metu bendrasis Ig kiekis yra normalus, tačiau nesusidaro specifinių antikūnų. Tokiais atvejais po skiepavimo reikėtų tirti šių antikūnų titrą [3]. Limfocitų fenotipavimas tėkmės citometrijos metodu padeda nustatyti T ir B limfocitų deficitą [1, 3, 4, 7]. Komplemento komponentų stygiui nustatyti pirmiausia rekomenduojama atlikti serumo hemolitinio komplemento aktyvumo (CH50 aktyvumas) tyrimą ir (arba) alternatyvaus komplemento aktyvinimo kelio įvertinimą (AH50 aktyvumas). Jei šie rodikliai yra sumažėję, tada rekomenduojama atlikti atskirų komplemento komponentų kiekio ir funkcijos tyrimus. Dažniausiai tiriami C3, C4 ir C1 esterazės inhibitoriaus kiekiai. Fagocitų nepakankamumo diagnostikai svarbus nitromėlynojo tetrazolo (NBT) redukcijos mėginys (vertinamas granuliocitų metabolinis aktyvumas fagocitozės metu) ir IgE tyrimas [1, 3, 4, 7].

Esant B limfocitų ir antikūnų deficitui, veiksmingas pakaitinis gydymas imunoglobulinais [1, 3, 4]. Gydymo imunoglobulinais tikslas – koreguoti Ig kiekį, ypač IgG, ir sumažinti sergamumą infekcijomis. Tikslinis IgG kiekis kraujyje turėtų būti 5–8 g/l. Pakaitinis gydymas imunoglobulinais gali būti skiriamas į veną arba po oda. Kaulų čiulpų transplantacija atliekama sergantiesiems sunkiu mišriu imunodeficitu bei su T limfocitais susijusiu imunodeficitu [1, 3, 4]. Šviežiai šaldyta plazma arba atskiri komplemento komponentai (pvz., C1 esterazės inhibitorius) skiriami esant komplemento komponentų deficitui [1, 3]. PID gydymo galimybės apibendrintos 3 lentelėje. Visais atvejais ypač svarbu laiku diagnozuoti infekciją ir skirti adekvatų antibakterinį arba priešvirusinį gydymą.

Antrinių imunodeficitų metu pirmiausia rekomenduojama šalinti priežastį, sukėlusią imuninės sistemos

2 lentelė. Pirminių imunodeficitų klasifikacija [1, 4]

PID grupė	Dažniausi PID tipai	Klinikiniai požymiai
B limfocitų ir (arba) antikūnų deficitas	Brutono liga Selektyvus IgA deficitas Įprastinis kintamasis imunodeficitas IgG poklasių deficitas Imunodeficitas su hiper-IgM	Bakterinės infekcijos
T limfocitų kiekio ir (arba) funkcijos deficitas	Di George sindromas Lėtinė odos ir gleivinių kandidamikozė	Virusinės, grybelinės, oportunistinės infekcijos
Kombinuotas B ir T limfocitų deficitas	Sunkus kombinuotas imunodeficitas <i>Wiskot-Aldrich</i> sindromas	Virusinės, grybelinės, oportunistinės, bakterinės infekcijos
Komplemento komponentų deficitas	C1 esterazės inhibitoriaus deficitas C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8, C9 deficitas Faktorių H, I, D, B, properdino deficitas	Angioedema, autoimuninės ligos, gramneigiamų mikroorganizmų infekcijos (ypač <i>Neisseria</i>)
Fagocituojančių ląstelių deficitas	Hiper-IgE sindromas, leukocitų adhezijos deficitas	Stafilokokinės ir gramneigiamų mikroorganizmų sukeltos infekcijos

3 lentelė. Pirminių imunodeficitų gydymo galimybės [1, 3, 4]

PID grupė	Gydymas
B limfocitų ir antikūnų deficitas	Pakaitinė terapija žmogaus imunoglobulinu, skiriant į veną ar po oda
T limfocitų kiekio ir (arba) funkcijos deficitas Kombinuotas B ir T limfocitų deficitas	Kaulų čiulpų transplantacija Jei antikūnų kiekis nepakankamas, skiriama pakaitinė terapija žmogaus imunoglobulinu Kūdikiui įtarus sunkių mišrų imunodeficitą skiriama <i>Pneumocystis jirovecii</i> profilaktika trimetoprimu ir sulfametaksozoliu
Komplemento komponentų deficitas	Pakaitinė terapija komplemento sistemos komponentais Profilaktinis gydymas antibiotikais
Fagocituojančių ląstelių deficitas	Profilaktinis antibakterinis gydymas trimetoprimu ir sulfametaksozoliu. Gama-interferonas Kaulų čiulpų transplantacija

pažeidimą [2]. Tais atvejais, kai yra IgG sumažėjimas, ir kartojasi dažnos infekcijos, gali būti skiriama pakaitinė terapija žmogaus imunoglobulino preparatais infekcijos metu.

Patikima apsauga nuo infekcijų yra skiepai, kurie asmenims, sergantiems imunodeficitu, gali sumažinti ligos komplikacijų, gydymo ligoninėje ir mirštamumo dažnį, tačiau imuninės sistemos atsakas į skiepus gali būti silpnesnis. Kokiais skiepais pacientą saugu skiepyti, priklauso nuo to, kuri imuninės sistemos grandis yra pažeista. Esant antikūnų, komplemento ir fagocitozės sutrikimui, beveik visi skiepai yra saugūs

Pulmonologija ir alergologija

[4, 8]. Tais atvejais, kai pacientai serga sunkiu PID (ypač T limfocitų arba mišriu) arba antriniu imunodeficitu, kai ląstelinis imunitetas yra stipriai pažeistas, jiems neturi būti skiriami skiepai, kurių pagrindas – susilpninti gyvi mikroorganizmai, nes jos pačios gali sukelti infekciją [4, 8–11]. Visais atvejais dėl skiepavimo turi būti aptariama individualiai, įvertinus paciento imuninę būklę [11]. Taip pat svarbu, kad skiepytąsi paciento, sergančio imunodeficitu, šeimos nariai [4, 10]. Paciento, sergančio sunkiu imunodeficitu (pvz., sunkiu kombinuotu imunodeficitu), artimiesiems rekomenduojama neskirti skiepų, kurie pagaminti iš gyvų susilpnintų mikroorganizmų (išskyrus tymų, epideminio parotito, raudonukės bei tuberkuliozės) ir geriamųjų poliomielioto skiepų [4, 10].

Yra įrodymų, jog kai kurie vaistai ar maisto papildai (augalinės kilmės, vitaminai, mikroelementai) gali turėti teigiamos įtakos imuninės sistemos funkcijai. Vienas jų – inozino acedobeno dimepranolis. Tai imunomoduliuojantis ir priešvirusinis vaistas [12]. Klinikiniai tyrimai parodė, kad, skyrus šį preparatą, reikšmingai padidėja tumoro nekrozės veiksnio (TNF)-alfa ir interferono (IFN)-gama sekrecija bei CD3+ ir CD4+ limfocitų, NK ląstelių skaičius, o interleukino (IL) 10 sumažėja [12, 13, 14]. Klinikinėje praktikoje inozino acedobeno dimepranolis dažniausiai skiriamas esant ląstelinio imuniteto sutrikimui bei kartojantis virusinėms, ypač *Herpes* šeimos virusų sukeltoms, infekcijoms.

Vitaminas C pasižymi daugeliu poveikių, iš kurių geriausiai žinomas antioksidacinis. Tačiau vitaminas C gali būti svarbus ir gerinant imuninį atsaką [16]. Šis vitaminas palaiko epitelio barjerinę funkciją. Jis kaupiasi fagocitinėse ląstelėse ir stiprina jų chemotaksį, fagocitozę, reaktyviųjų deguonies rūšių susidarymą [15]. Vitaminas C reikalingas apoptozei ir darbą atlikusių neutrofilų pašalinimui iš infekcijos vietos, kurią atlieka makrofagai. Šis vitaminas mažina nekrozę ir audinių pažeidimą. Jo poveikis limfocitams nepakankamai ištirtas, bet pastebėta, kad vitaminas C skatina B ir T limfocitų diferenciaciją bei proliferaciją [15]. Vitamino C stygius sąlygoja padidėjusį imlumą infekcijoms. Yra duomenų, kad vitamino C skyrimas infekcijų metu arba jų profilaktikai gali būti naudingas. Profilaktiškai rekomenduojama kasdienė 100–200 mg vitamino C dozė, o sergantiesiems ūmine infekcija dozė turėtų būti gerokai didesnė – 1–2 g per dieną [15]. Toks gydymas turėtų būti skiriamas trumpai, prieš tai įvertinus, ar nėra kontraindikacijų skirti tokią vitamino C dozę (pvz., inkstų ligų). Vartojant dideles vitamino C dozes, turi būti užtikrintas pakankamas skysčių suvartojimas.

Vitaminas D yra riebaluose tirpus vitaminas, kurio pagrindinė funkcija yra palaikyti normalią kalcio ir fosforo koncentraciją kraujo serume. Tačiau nuolat pateikiama įrodymų, kad jo stygius yra susijęs su

įvairių ligų rizika. Vitaminas D turi reikšmės imuninės sistemos funkcijoms. Šio vitamino receptorių yra randama įvairiose imuninėse ląstelėse: T ir B limfocituose, monocituose, antigeną pateikiančiose ląstelėse [16]. Vitaminas D gali stiprinti įgimtos imuninės sistemos ląstelių chemotaksį ir fagocitozę, aktyvuoti priešmikrobinius peptidus, mažinti uždegimą skatinančių citokinų IL-2, IL-6, IL-9, IL-17, IL-22, IFN-gama ir TNF-alfa sekreciją, didinti uždegimą slopinamosiomis savybėmis pasižyminčių citokinų IL-3, IL-4, IL-5 ir IL-10 sekreciją [16].

Mokslinėje literatūroje yra duomenų, kad imuninei sistemai svarbus ir selenas. Stingant šio elemento, *Coxsackie* ir gripo virusai linkę mutuoti į labiau patogeninius štamus [17]. Pakankamas seleno kiekis mityboje gali turėti teigiamos įtakos sergant virusinėmis infekcijomis, ypač sukeltomis gripo A viruso ir ŽIV. Selenas skatina naivių T limfocitų diferenciaciją į Th1 ląsteles [17]. Rekomenduojama seleno paros dozė yra 25–100 µg, bet galima skirti ir didesnę – iki 200 µg per dieną [17]. Tokia dozė yra saugi ir galima virusinių infekcijų metu.

Daugiau nei 50 metų žinoma, kad cinko stygius turi neigiamos įtakos imuninės sistemos funkcijai. *In vivo* cinko stygius mažina neutrofilų, monocitų, ląstelių natūraliųjų žudikių, T ir B limfocitų skaičių ir slopina jų funkciją [18].

Resveratrolis – natūrali medžiaga, randama daugiau nei 70 augalų, pasižymi imuninį atsaką reguliuojamuoju ir uždegimą slopinamuoju veikimu [19]. Eksperimentiniai ir klinikiniai tyrimai parodė, kad resveratrolis gali reguliuoti branduolio faktoriaus-κB (NFκB) ekspresiją blužnies limfocituose, padidinti cirkuliuojančių T limfocitų ir reguliacinių T limfocitų kiekį, sumažinti TNF-alfa ir monocitus pritraukiančio baltymo 1 (MCP-1) kiekį kraujo plazmoje [19, 20].

Ežiuolės papildai yra tarp dažniausiai vartojamų Europoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose. Iki klinikiniai ir klinikiniai tyrimai parodė, kad ežiuolė teigiamai veikia imunitetą, bet tik tais atvejais, kai nėra didelio laipsnio imunodeficito [21]. Dažniausiai medicinoje vartojamos trys šio augalo rūšys: *Echinacea purpurea*, *Echinacea angustifolia* ir *Echinacea pallida*. Ežiuolės ekstraktai, pradėti vartoti iš karto pajutus pirmuosius viršutinių kvėpavimo takų infekcijos simptomus, sutrumpina šių infekcijų trukmę ir palengvina ligos eigą [21]. *In vitro* tyrimai parodė, kad ežiuolė gali padidinti fagocitų aktyvumą. Šis augalas taip pat gali saikingai skatinti NK ląstelių ir makrofagų aktyvumą, turi įtakos T ir B limfocitų skaičiui ir aktyvumui [21].

Svarbu nepamiršti ir įprastų higienos priemonių, kurių imunodeficitu sergantys asmenys turėtų itin kruopščiai laikytis: reguliariai ir kruopščiai plauti rankas, dezinfekuoti ir tinkamai sutvarkyti žaizdas, kruopščiai valyti dantis ir reguliariai lankytis pas odon-

tologą, reguliariai plauti vaikų žaislus, nuolat palaikyti švarą namuose, pakankamai išsimiegoti, visavertiškai maitintis [22]. Imunodeficitu sergantiems asmenims patariama valgyti tik termiškai apdorotą maistą, negerti vandens iš neaiškaus šaltinio arba laikomo netinkamomis sąlygomis, vengti didelės drėgmės namuose, vengti prirūkytų patalpų ir nerūkyti, vengti kontakto su sergančiais infekcinėmis ligomis, prieš chirurginį gydymą informuoti gydytoją apie PID diagnozę, kad būtų užtikrinta adekvati infekcijų profilaktika, pasitarti su gydytoju prieš darant tatuiruotę, veriantis auskarą ar pan., lytinių santykių metu naudoti prezervatyvus. Sunkiais imunodeficitais sergantiems pacientams nerekomenduojama maudytis atviruose vandens telkiniuose bei kontaktuoti su gyvūnais, siekiant sumažinti infekcijų riziką [22].

Visais atvejais, įtariant imunodeficitą, prieš skiriant imuninį atsaką moduluojamuosius preparatus, būtina specialisto – gydytojo alergologo-klinikinio imunologo konsultacija, kurios metu turi būti įvertintas imuninio atsako sutrikimo pobūdis ir numatytos adekvačios gydymo bei profilaktikos priemonės.

APIBENDRINIMAS

Imuninė sistema apsaugo organizmą nuo jam genetiškai svetimos medžiagos. Šios sistemos nepakankamumas skirstomas į pirminį (įgimta) ir antrinį (įgytą). Dažniausiai imunodeficitą sąlygoja įgyti veiksniai: vaistų vartojimas, įvairios ligos, ypač infekcinės, netinkama mityba. Tiek esant įgimtam, tiek antriniam imunodeficitui, žmogaus organizmas negeba tinkamai kovoti su bakterijomis, virusais, grybeliais arba pirmuonimis, todėl dažnai sergama įvairiomis infekcinėmis ligomis, kurių eiga linkusi būti sunki, gydymui prireikia ilgo kurso antibiotikų, vaistų nuo virusų arba grybelių. Pagal tai, kokio pobūdžio infekcijos kartojasi, įtariama, kurios imuninės sistemos grandies pažeidimas vyrauja. Specialieji imunologiniai tyrimai leidžia tiksliai nustatyti, kuri imuninės sistemos grandis yra pažeista. PID diagnozei patvirtinti yra svarbūs ir genetiniai tyrimai. Esant B limfocitų ir (arba) antikūnų deficitui, taikomas pakaitinis gydymas imunoglobulinais. Kaulų čiulpų transplantacija atliekama sergantiesiems sunkiais mišriais imunodeficitais bei su T limfocitais susijusiu imunodeficitu. Šviežiai šaldyta plazma arba atskiri komplemento komponentai skiriami esant komplemento komponentų deficitui. Antrinio imunodeficitu gydymas turi būti pradedamas priežastinio veiksnio šalinimu. Teigiamu poveikiu imuninės sistemos funkcijai pasižymi inozino acedobeno dimepranolis, resveratrolis, ežiulė, vitaminas C, D, cinkas, selenas. Tačiau visais atvejais, įtariant imunodeficitą, būtina alergologo-klinikinio imunologo konsultacija, kuris, įvertinęs imuninio atsako pažeidimo pobūdį, skirs adekvatų imunokorekcinį gydymą ir imunoprofilaktiką, įskaitant ir skiepijimą.

LITERATŪRA

1. **Šitkauskienė B.** Imunodeficitai. Kaunas: Kaunas: Kauno medicinos universiteto leidykla; 2006. p. 5-48.
2. **Chinen J, Shearer WT.** Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(2):S195-203.
3. **Raje N, Dinakar C.** Overview of immunodeficiency disorders. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(4):599-623.
4. **Šitkauskienė B, Blažienė A.** Pirminio imunodeficitu diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas: Lietuvos sveikatos mokslų universitetas; Vilniaus universitetas; 2016. p. 8-39.
5. **Pettigrew HD, Teuber SS, Gershwin ME.** Clinical significance of complement deficiencies. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173:108-23.
6. **Brodzki N.** Immune responses following meningococcal serogroups A, C, Y and W polysaccharide vaccination in C2-deficient persons: evidence for increased levels of serum bactericidal antibodies. *Vaccine.* 2015; 33(15):1839-45.
7. **Spickett G.** Oxford handbook of clinical immunology and allergology. Oxford University Press; 2013.
8. **Sobh A, Bonilla FA.** Vaccination in primary immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016; 4(6):1066-75.
9. **Chapel H, Prevot J, Gaspar HB, Español T, Bonilla FA, Solis L, et al.** Primary immune deficiencies - principles of care. *Front Immunol.* 2014; 5:627.
10. **Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleischer TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al.** For the Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(4):961-6.
11. **Eibl MM, Wo HM.** Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy.* 2015; 7(12):1273-92.
12. **Gofebowska-Wawrzyniak M, Markiewicz K, Kozar A, Derentowicz P, Czerwińska-Kartowicz I, Jastrzebska-Janak K, et al.** Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex. *Pol Merkur Lekarski.* 2005; 19(111):379-82.
13. **Lasek W, Janyst M, Wolny R, Zapala Ł, Bocian K, Drela N.** Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015; 65(2):171-80.
14. **Ahmed SR, Newman AS, O'Daly J, Duffy S, Grafton G, Brady CA, et al.** Inosine Acedoben Dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol.* 2017; 42:108-14.
15. **Carr AC, Maggini S.** Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017; 9(11). pii: E1211.
16. **Priehl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K.** Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7):2502-21.
17. **Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H.** Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015; 6(1):73-82.
18. **Haase H, Rink L.** Zinc signals and immune function. *Biofactors.* 2014; 40(1):27-40.
19. **Lai X, Cao M, Song X, Jia R, Zou Y, Li L, et al.** Resveratrol promotes recovery of immune function of immunosuppressive mice by activating JNK/NF-κB pathway in splenic lymphocytes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017; 95(6):763-7.
20. **Espinoza JL, Trung LQ, Inaoka PT, Yamada K, An DT, Mizuno S, et al.** The Repeated Administration of Resveratrol Has Measurable Effects on Circulating T-Cell Subsets in Humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 2017:6781872.
21. **Block KI, Mead MN.** Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus: a review. *Integr Cancer Ther.* 2003; 2(3):247-67.
22. **Primary immunodeficiencies. Stay healthy! A guide for patients and their families.** 1st ed. International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI); 2012. Available from: <http://www.piduk.org/static/media/up/stayhealthy2.pdf>

Ūminių plaučių infekcijų radiologinės diagnostikos principai

PRINCIPLES OF DIAGNOSTIC IMAGING OF ACUTE PULMONARY INFECTIONS

JURGITA ZAVECKIENĖ, VYTAUTĖ BUROVIENĖ
LSMU MA Radiologijos klinika

Santrauka. Įvairios plaučių infekcijos yra viena dažniausių klinikinių situacijų, lemiančių pacientų būklę, gydymo planą ir baigtis, taip pat yra viena svarbiausių mirtingumą bei mirštamumą didinančių priežasčių įvairiose sergančiųjų grupėse. Plaučių infekcijų diagnostika – vienas dažniausių klinikinės radiologinės diagnostikos praktikoje keliamų uždavinių. Vaizdiniai tyrimo metodai yra svarbi šios patologijų grupės diagnostikos dalis, o anksti atpažinti ir kryptingai interpretuoti jų požymiai svarbūs įvertinant ligos sukėlėjus bei pasirenkant racionalų gydymą. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti dažniausius ir būdingiausius radiologinius plaučių infekcijų požymius bei jų derinius, atsižvelgiant į anatominius ir patofiziologinius uždegiminių procesų aspektus.

Reikšminiai žodžiai: infekcija, konsolidacija, rentgenografija, kompiuterinė tomografija.

Summary. Pulmonary infections are not only among the most common clinical situations, encountered in outpatient and inpatient clinical care, that have high impact on patient health status, treatment and outcomes, but also a source of high morbidity and mortality. Imaging plays an important role in establishing the diagnosis of pulmonary infection, which is one of the most common tasks in routine radiologic imaging. Early recognition and correct interpretation of radiologic signs and patterns can suggest a causative infectious agent and have impact on choosing specific treatment. The objective of this article is to discuss common radiologic signs and patterns of pulmonary infection, in relation to the anatomic and pathophysiologic factors.

Keywords: infection, consolidation, radiography, computed tomography.

IVADAS

Įvairios plaučių infekcijos yra viena dažniausių klinikinė situacijų, lemiančių pacientų būklę, gydymo planą ir baigtis, taip pat yra viena svarbiausių mirtingumą bei mirštamumą didinančių priežasčių įvairiose sergančiųjų grupėse [1]. Ilgėjant gyvenimo trukmei, tobulėjant sergančiųjų onkologinėmis ir sisteminėmis ligomis gydymui bei priežiūrai, kartu populiacijoje daugėjant vyresnio amžiaus ir įvairių imuninės sistemos sutrikimų turinčių žmonių bei intensyvėjant migracijos ir globalizacijos procesams, kinta šių infekcijų paplitimas ir pasireiškimas. Plaučių infekcijų diagnostika – vienas dažniausių klinikinės radiologinės diagnostikos praktikoje keliamų uždavinių. Vaizdiniai tyrimo metodai yra svarbi šios patologijų grupės diagnostikos dalis, o anksti atpažinti ir kryptingai interpretuoti jų požymiai svarbūs įvertinant ligos sukėlėjus bei pasirenkant racionalų gydymą. Dažniausiai ligos diagnostikai ir eigos vertinimui naudojama rentgenografija (RG). Kompiuterinės tomografijos (KT) diagnostinės galimybės daugeliu atveju neabejotinai didesnės, tačiau KT neturėtų būti pirmojo pasirinkimo metodas. Būtina įvertinti pastarojo tyrimo pagrįstumą, atsižvelgiant ir į reikšmingai didesnę apšvitą, į susijusių resursų panaudojimą. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti dažniausius ir būdingiausius radiologinius plaučių infekcijų požymius bei jų derinius, atsižvelgiant į anatominius bei patofiziologinius uždegiminių procesų aspektus.

OPTIMALUS RADIOLOGINIS TYRIMAS

Plaučių infekcijų diagnostikai gali būti naudojami įvairūs radiologiniai tyrimo metodai. Daugeliu atvejų pasirinkimo metodas yra paprasta, pigi ir lengvai prieinama RG, kuri dažnai suteikia pakankamai svarbios informacijos. Dėl galimybės tyrimą atlikti ne tik specializuotame kabinete, bet ir portatyviais aparatais Intensyviosios terapijos arba kituose skyriuose, sunkios būklės pacientams, kuriems taikomos sudėtingos gydymo arba priežiūros priemonės (pvz., dirbtinė plaučių ventiliacija, dializė ir t. t.), šis metodas dažniausiai yra optimalus ne tik ligos diagnostikai, bet ir jos dinamikai įvertinti. Svarbus RG privalumas – nedidelė su tyrimu susijusi apšvita. KT tyrimas gali suteikti daugiau detalios informacijos apie tiriamos srities pokyčius nei RG ir dažnai taikomas plaučių infekcijų diagnostikoje. Pasirenkant KT tyrimą, itin svarbu įvertinti jo pagrįstumą, atsižvelgiant į tikėtiną papildomos informacijos diagnostinę vertę bei jos reikšmę gydymo plano korekcijoms konkrečiu atveju. Svarbu atkreipti dėmesį į KT tyrimo metu pacientui tenkančią kelis šimtus kartų didesnę jonizuojamosios spinduliuotės dozę, kontrastinių medžiagų sukeltus poveikius bei su tyrimu susijusius kaštus.

Pasirenkant vaizdinį tyrimo metodą bei interpretuojant radinius, labai svarbu įvertinti infekcijos sukeltų uždegiminių procesų patofiziologiją ir su ja susijusią patomorfologinių pokyčių dinamiką. Šie

procesai paaiškina klinikoradiologinę disociaciją, kurios būdingas pavyzdys – pneumonija sergančiam pacientui atlikus kontrolines RG, nepaisant kliniškai gerėjančios būklės, nustatoma neigiama radiologinių pokyčių dinamika (1 pav.). Arba kliniškai būdingais požymiais pasireiškiančios plaučių infekcijos atveju atliktoje RG pokyčių nenustatoma. Neįvertinus ligos trukmės, laiko intervalo tarp atliekamų vaizdinių tyrimų, gretutinės patologijos ir kitų veiksnių, tokia situacija neretai lemia perteklinių tyrimų atlikimą ir skubotą arba nepagrįstą gydymo korekciją.

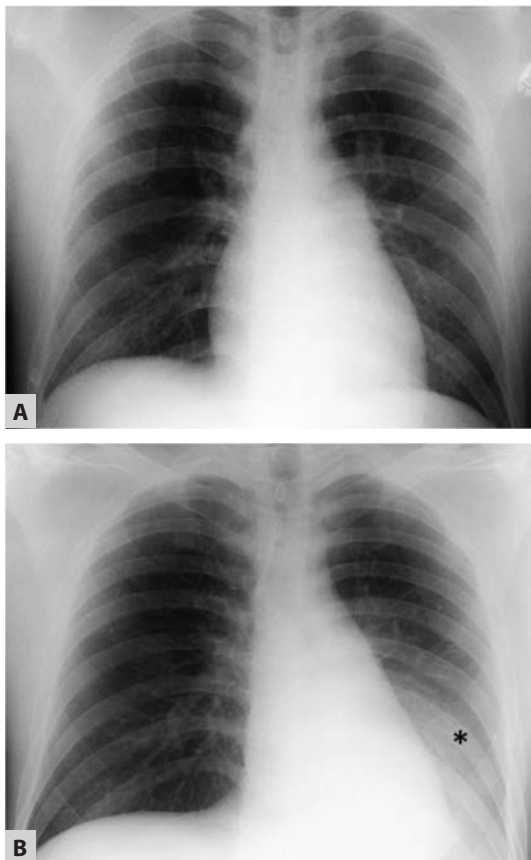
Atsakyti į esminius klausimus: „Ar yra plaučių infekcija?“, „Koks sukėlėjas?“, „Kokios komplikacijos“, kartais sudėtinga dėl nagrinėjamos patologijos patofiziologinių savitumų ir patomorfologinės įvairovės. Radiologiniai plaučių infekcijų požymiai savaime nėra specifiniai ir dažnai nustatomi neinfekcinių ligų atvejais, tačiau neretai kryptingai interpretuojami požymių deriniai būna kliniškai reikšmingi ir leidžia įtarti infekcijos sukėlėją, ligos formą arba reikšmingai susiaurinti diferencinės diagnostikos spektrą. Skirtingų mikroorganizmų sukeltos infekcijos gali pasireikšti panašiai, o to paties sukėlėjo infekcija gali

prasidėti skirtingais požymiais (2 pav.). Pažymėtina, jog radiologiniai požymiai turi būti vertinami kartu su klinikiniais ir kryptingais anamnezės duomenimis bei laboratorinių tyrimų rezultatais.

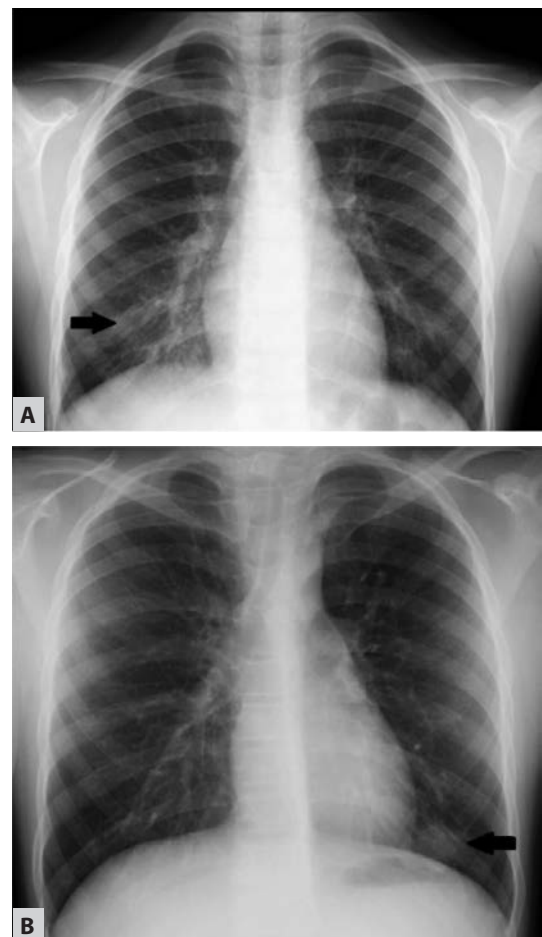
RADIOLOGINIAI INFEKCIJŲ POŽYMIAI

Konsolidacija rentgenogramose apibūdinama kaip pritemimas, KT vaizduose matoma kaip audinio sutankėjimas, kuriame neišryškėję kvėpavimo takų ir kraujagyslinių elementų kontūrai, yra dažniausiai pasireiškiantis plaučių infekcijų požymis [2]. Konsolidacija labai būdinga streptokokų, mikoplazmų, chlamidijų, klebsielių sukeltai visuomenėje įgytai ir pseudomonų, žarnyno lazdelių sukeltai nozokominei, su dirbtine plaučių ventiliacija susijusiai pneumonijai (3 pav.).

Konsolidacijos terminas apibendrina patomorfologinius pokyčius, kurie vaizdiniuose tyrimuose matomi labai įvairiai: atskirais susiliejančiais židiniai ir stambesniais, dažnai blogai ribotais, netaisyklingos formos plotais, kurie dinamikoje plečiasi, susilieja, gali plisti iš



1 pav. Krūtinės rentgenogramos sergant *Streptococcus pneumoniae* sukelta pneumonija: A – pirmą ligos dieną; B – trečia para gydant. Progresuoja visos kairiojo plaučio apatinės skilties konsolidacija, atsirado skysčio pleuros ertmėje; tuo tarpu klinikinė dinamika – teigiama



2 pav. Krūtinės rentgenogramos sergant *Mycoplasma pneumoniae* sukelta pneumonija: A – sumažėjusio oringumo, intersticinių pokyčių ir peribronchinės konsolidacijos požymiai dešiniojo plaučio vidurinėje skiltyje; B – nespecifiniai piešiniai pokyčiai abipus, lokalus konsolidacijos plotas kairiojo plaučio apatinėje skiltyje („apvalioji pneumonija“)

Pulmonologija ir alergologija

vieno segmento į kitą, apimti visą skiltį (4 pav.). Dažnai konsolidacija matoma jau po 12 val. nuo klinikos pradžios, tačiau dėl individualių mikroorganizmo ir makroorganizmo savybių šis požymis gali išryškėti per 3–4 dienas buvusio sumažėjusio oringumo („matinio stiklo“) fone.

„**Matinis stiklas**“ – sutankėjusį arba mažesnio oringumo audinį, kuriame išryškėja kraujagysliniai elementai ir kvėpavimo takai, apibūdinantis terminas, dažniausiai vartojamas KT radiniams interpretuoti. Bronchopneumonijos atveju, kai infekcinis pažeidimas plinta nuo pažeistų smulkesnių kvėpavimo takų, būdingas konsolidacijos ryšys su bronchovaskuliniu pluoštu, šaknies struktūromis. Skirtingas požymių išplitimo, homogeniškumo, apimties ir kitų savybių derinys neretai leidžia nustatyti konkrečius sukėlėjus.

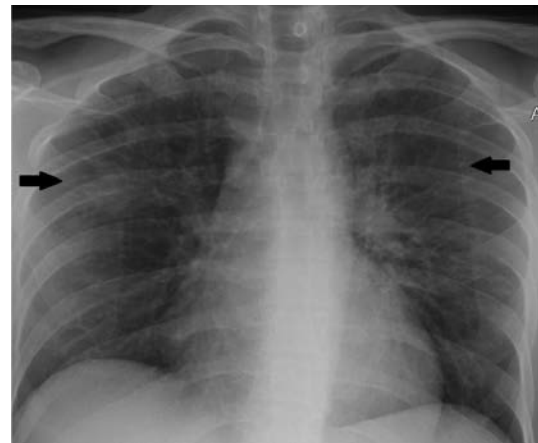
Konsolidacija, „matinis stiklas“ – tai bendri terminai, apibūdinantys daugybę ligų ir patologinių būklių, kuomet alveolių sienelių intersticinis audinys sustorėja,

tampa matomos normos atveju esančios, tačiau nevizualizuojamos struktūros, o alveolės prisipildžiusios tankesnių medžiagų (kraujo, skysčio, pūlių, ląstelių, nestruktūrinio užpildo) (5 pav.). Dėl plaučių anatomiinių savybių ir juose vykstančių patofiziologinių pokyčių šie labai būdingi infekcijai požymiai turi būti skiriami kitų tuo pačiu metu galinčių pasireikšti patologijų kontekste, pavyzdžiui, įtariant galimą infekciją plaučių edemos arba pulmonito fone (1 lentelė). Konsoliduoto plaučių audinio ir gretimų neoringų struktūrų riba dėl panašių rentgeno spindulių sugerties savybių rentgenogramose išnyksta – tai vadinama silueto požymiu (6 pav.).

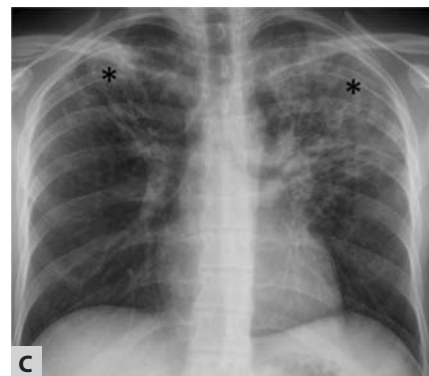
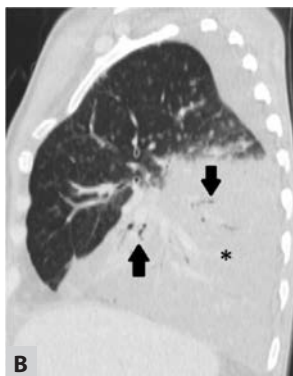
Orinės bronchogramos – oro prisipildę kvėpavimo takų spindžiai, kurie išryškėja dėl aplinkinės parenchimos sutankėjimo. Tai labai būdingas bakterinės infekcijos požymis [2]. Kita vertus, orinės bronchogramos skiriamos nuo limfomų, plaučių adenokarcinomų, neobstrukcinių atelektazių atvejais. Bronchų spindžiams prisipildžius turinio, orinės bronchogramos



3 pav. Krūtinės rentgenograma: dešiniojo plaučio vidurinės ir apatinės skilties konsolidacija. Bakterinė pneumonija.



4 pav. Krūtinės rentgenograma. Intersticiniai pokyčiai, netolygiai sumažėjęs oringumas abipus viršutinėse dalyse, nedidelės apimties konsolidacija plaučių viršutinėse skiltyse. *Pneumocystis carinii* infekcija



5 pav. Konsolidacija: A – KT parenchiminis langas, ašinis vaizdas: dešiniojo plaučio apatinės skilties konsolidacija (*) su sustorėjusiomis tarp skyltėlinėmis pertvaromis (horizontali rodyklė), orinėmis bronchogramomis (vertikali rodyklė), subsolidiniais židiniiais. Plaučių adenokarcinoma: B – KT parenchiminis langas, sagitalinė rekonstrukcija: skiltinė konsolidacija (*) su orinėmis bronchogramomis (rodyklės). Bakterinė pneumonija; C – priekinė krūtinės rentgenograma: nehomogeniška konsolidacija (*) su orinėmis bronchogramomis, susiliejančiais židiniai ir „matinio stiklo“ plotai. *Pneumocystis carinii* infekcija

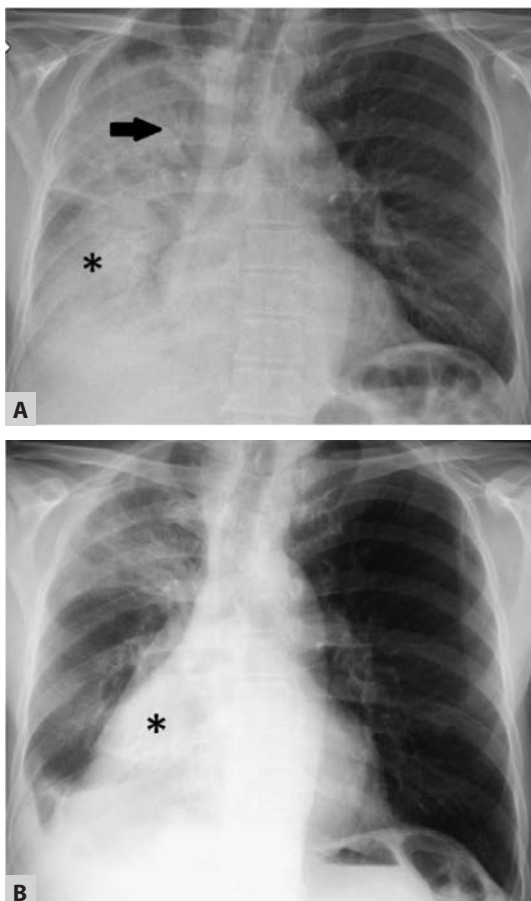
išnyksta, o KT vaizduose gali būti matomos mukozinės bronchogramos – turinio prisipildę bronchų spindžiai konsolidacijos fone.

Sprogtančios šakelės (angl. *tree-in-bud*) požymis dažniausiai rodo dėl pataloginių pokyčių išryškėjusius normos atveju nematomus smulkiuosius kvėpavimo takus. Prisipildę pūlių, gleivių, skysčių arba ląstelių jie tampa matomi oringoje aplinkinėje parenchimoje. KT vaizduose matomi išryškėję smulkesnių bronchų eigą atitinkantys linijiniai ir tinkliniai pokyčiai su dauginais centrolobuliniais židiniiais bei būdingomis nepakitusiomis subpleurinėmis zonomis. Kartais tapatinamas su tuberkuliozine infekcija, šis požymis nėra specifinis ir pasireiškia bet kurios bakterinės, grybelinės, parazitinės ir virusinės infekcijos atveju, labai būdingas infekcinio bronchiolito, aspiracijos, rečiau: folikulinio bronchiolito, panbronchiolito, lėtinių uždegiminių procesų, cistinės fibrozės arba adenokarcinomos atvejais [3–5]. Rečiau pasitaiko kraujagyslinės kilmės „sprogstanti šakelė“ – embo-

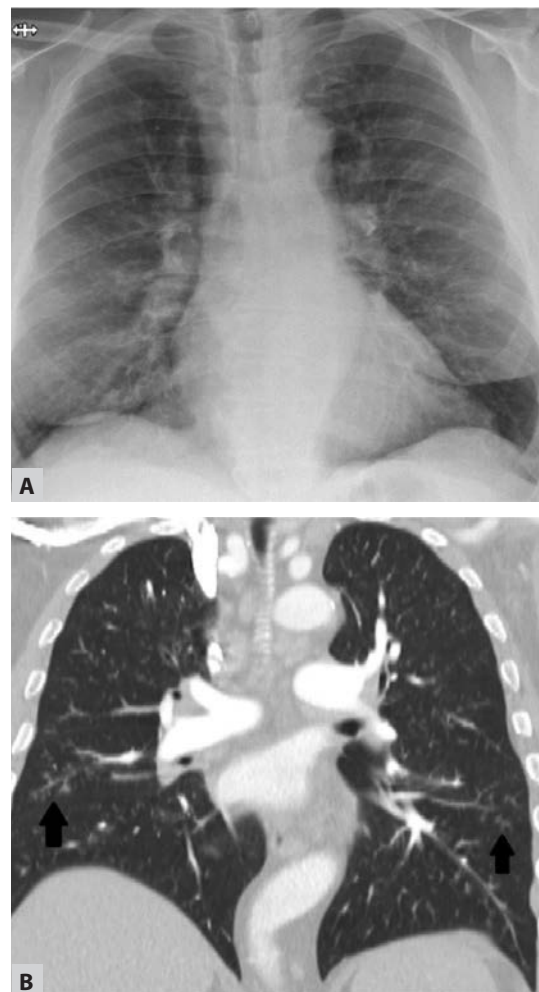
lizacijos navikinėmis masėmis arba egzogeninėmis medžiagomis išraiška [5–7].

Diseminacija (išsisėjimas) – tai radiologinis sindromas, rodantis židinių išplitimą plaučiuose nepriklausomai nuo priežasties. Apibūdinant pokyčius, dažniausiai nurodomas ir židinių dydis. Terminas „**miliarinė diseminacija**“ kartais suprantamas kaip tuberkuliozės išraiška, tačiau neturėtų būti tapatinamas tik su šia patologija. Tai požymis, nusakantis dauginių panašaus (<3 mm) dydžio atsitiktinai išsidėsčiusių židinių išplitimą abiejuose plaučiuose (8 pav.) [2]. Miliarinė diseminacija būdinga tuberkuliozei, histoplazmozei, kokcidiomikozei, dažniausios neinfekcinės priežastys: naviko metastazės, egzogeninės medžiagos kraujotakoje, sarkoidozė [7–9].

KT multiplanarinių rekonstrukcijų vaizduose išskiriamas **maitinančios kraujagyslės** požymis, matomas kaip apie židinių einančios arterijos arba aiškios pokyčių zoną drenuojančios venos [10]. Dažniausiai šis požymis rodo plaučių periferijoje matomo židinio arba



6 pav. Krūtinės rentgenogramos: A – masyvi dešiniojo plaučio konsolidacija (*) su išreikštomis orinėmis bronchogramomis (rodyklė); B – po 10 dienų: apatinėse dalyse konsolidacijos intensyvumas padidėjo, tarpuskiltinės pleuros dislokacija rodo apimties sumažėjimą (infiltracijos ir atelektazės derinys) – homogeniškas pritemimas susilieja su širdies kontūru – tai silueto požymis (*)



7 pav. Infekcinis bronchiolitas: A – krūtinės rentgenograma: sustorėjusios bronchų sienelės, peribronchovasculariniai pokyčiai; B – KT koronarinė rekonstrukcija: „sprogstančios šakelės“ požymis

Pulmonologija ir alergologija



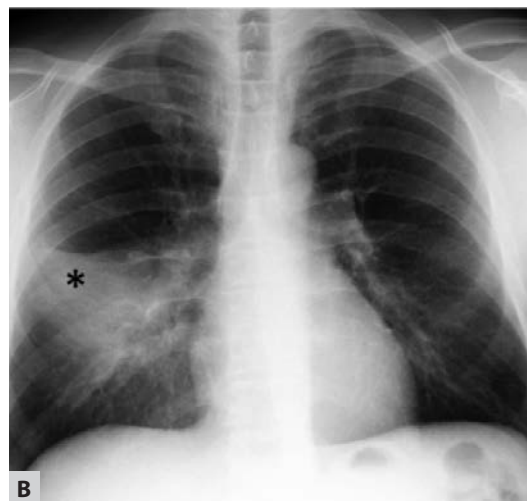
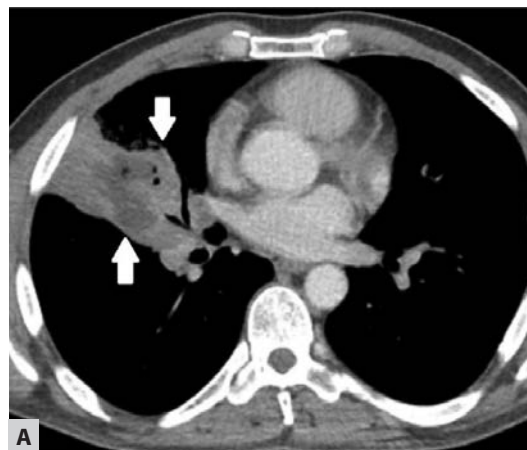
8 pav. KT ašinis vaizdas, parenchimos langas. Miliarinė diseminacija. Tuberkuliozė



9 pav. KT ašinis vaizdas, tarpuplaučio langas, po intraveninio kontrastavimo: sustorėję, intensyvūs pleuros lapeliai (rodyklė), tarp jų skystis (*) ir oras, plaučio atelektazė ir orinės bronchogramos, sumažėjusi apimtis (#) – fibrotoraksui būdingas požymių derinys

konsolidacijos zonos tiesioginį ryšį su kraujotaka ir infekcijos arba kitos patologijos išplitimą hematogeniniu keliu [11]. Tai septinei embolizacijai labai būdingas radinys, ypač tais atvejais, jei susijęs su skirtingo dydžio yrančiais židiniiais arba subpleuriniiais pleišto formos konsolidacijos ploteliais, halo (aureolės) požymiu, tačiau gali būti matomas ir metastazių, vaskulitų, arterioveninių fistulių atveju [12].

Plaučių infekcijų atveju dažniausiai nustatomi **pleuros pokyčiai – sustorėjimas ir tarpuskiltinių plyšių dislokacija**. Visceralinė ir parietalinė pleura normos atveju radiologiniuose vaizduose neatskiriamos. Uždegiminio proceso metu pleura sustorėja, intensyviai kontrastuojasi, tarp lapelių susikaupęs skystis juos atskiria, gali susiformuoti apribotos skysčio, oro sankaupos. Pokyčiai gerai matomi KT vaizduose – tai dažnas, tačiau nespecifinis parapneumoninio pleurito ir empiemos požymis (9 pav.), taip pat randamas navikinių ligų, hemotorakso atveju, po buvusių chirurginių intervencijų.

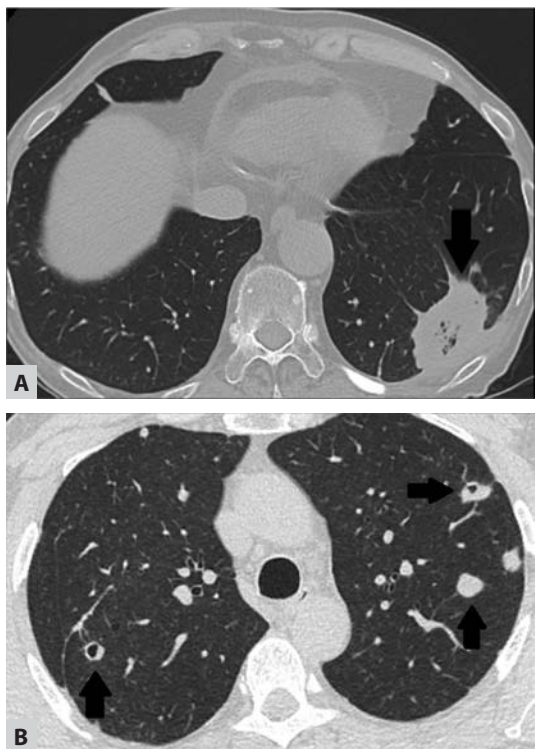


10 pav. Abscedavimo požymiai: A – KT ašinis vaizdas po kontrastavimo į veną, tarpuplaučio langas. Dešiniojo plaučio vidurinės skilties konsolidacijos fone matoma žemesnio tankio zona su oro intarpais; B – to paties paciento krūtinės rentgenograma: konsolidacijos fone prie tarpuskiltinio plyšio mažesnio intensyvumo zona

Tarpuskiltinės pleuros padėties įvertinimas rentgenogramose konsolidacijos atveju neretai lemiamas požymis, atskiriant atelektazę (hipoventiliaciją) nuo infiltracijos. Tarpuskiltinio plyšio išsigaubimo požymis ir konsoliduota skiltis – tai požymių derinys, būdingas visuomenėje įgytai, ypač klebsielinei, streptokokinei pneumonijai, neretai leidžiantis rentgenologiškai įtarti audinio nekrozę.

Plaučių audinio nekrozę, pneumonijos atveju išryškėjusį irimą ir ertmių formavimąsi aiškiai rodo netolygus audinio tankis KT tyrimo vaizduose [13]. Šis požymis išryškėja atliekant KT tyrimą su intraveniniu kontrastavimu. Nekrozės sritys nesikontrastuoja ir išlieka žemo tankio aplinkinės kontrastuotos konsoliduotos parenchimos fone (10 pav.). Kartais sunku atskirti subpleurinių zonų nekrozę ir skysčio sankaupas pleuros ertmėje – tai dažniausiai rodo absceso formavimąsi ir siejama su ilgesne hospitalizacijos trukme.

Irimu (kavitacija) nusakomas ertmių formavimasis, šiuo atveju infiltruoto audinio fone. **Ertme** vadinamas

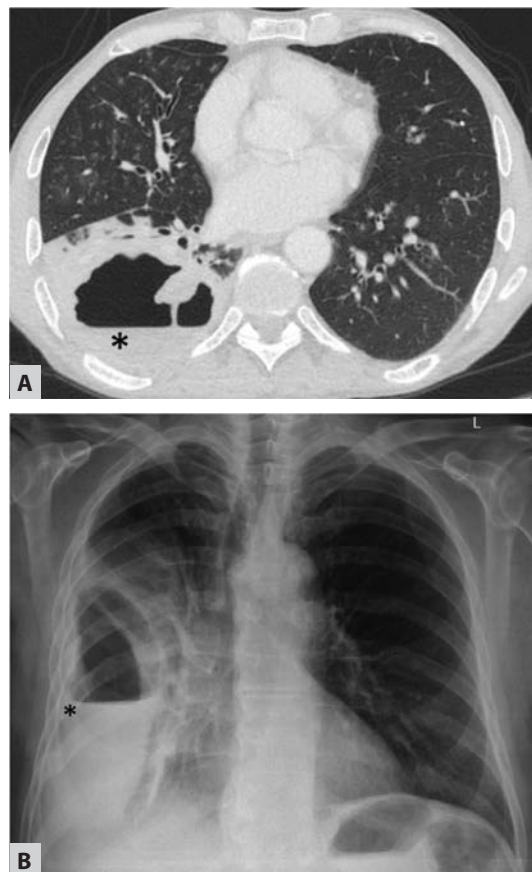


11 pav. KT ašinis vaizdas, parenchimos langas: A – Wegenerio granulioza kairiojo plaučio apatinėje skiltyje; B – židiniai su ertmėmis, metastazės

patologinis lokalus oringas tarpas konsoliduotame plaučio audinyje be (arba su) skysčio-oro paviršiumi ir būdingas pūlingai arba kazeozinei nekrozei [2]. Abscedavimas labai būdingas *Staphylococcus aureus*, gramneigiamai ir anaerobinei infekcijai; kazeozinė nekrozė būdinga mikobakterinei infekcijai [12]. Irimas dažnas ir angioin vazyvios grybelinės infekcijos (aspergiliozės, mukormikozės) radiologinis požymis. Svarbu nepamiršti, jog irimas ne visada rodo infekciją ir gali būti navikų, infarkto, Vegenerio granuliomatozės, pospindulinio, cheminio (aspiracija) audinio pažeidimo požymis (11 pav.).

Skysčio-oro paviršius radiologiniuose vaizduose matomas abscedavimo, empiemos, bronchopleurinių fistulių atvejais (12 pav.). Plaučių abscesai būdingi jau minėtos septinės embolijos, stafilokokinės arba *Klebsiella pneumoniae* infekcijos bei aspiracinės pneumonijos atvejais. Jų nustatymas dažnai lemia gydymo ir paciento priežiūros plano korekcijas [14].

„Akmenų grindinio“ požymis yra KT vaizduose matomo tinklinio intersticiumo pažeidimo ir skirtingo tankio sumažėjusio oringumo („matinio stiklo“) bei konsolidacijos plotelių derinys. Rentgenogramose vaizdas labai būdingas nehomogeniškai susiliejančiai infiltracijai (13 pav.) Šis požymis dažniausiai siejamas su alveolinės proteinozės diagnoze, tačiau taip pat labai būdingas *Pneumocystis jirovecii*, gripo ir kitų infekcijų, taip pat adenokarcinomos pasireišimo požymis [15].



12 pav. Skysčio-oro paviršius: A – KT ašinis vaizdas parenchiminis langas. Apatinės skilties konsolidacija, nekrozė, storasienė ertmė su skysčio-oro paviršiumi (*). Plaučio abscesas; B – krūtinės rentgenograma. Apribota skysčio ir oro sanakaupa dešinėje pleuros ertmėje (*), aplinkinio plaučio audinio sutankėjimas. Pleuros empiema, bronchopleurinė fistulė

Šią išraišką sąlygoja alveolių sienelių bei tarpuskiltelių pertvarėlių edema ir infiltracija. Radiologinio požymio interpretacijai labai svarbu atsižvelgti į klinikinę situaciją, paciento imuninės sistemos būklę, ligos trukmę, kitus radiologinius požymius bei jų dinamiką (židinius, cistas, pneumotoraksą, apimties pokyčius ir kt.) [16].

Halo (aureolės) požymis – terminas nusakantis KT vaizduose išskiriamą subsolidinio („matinio stiklo“) tankio zoną aplink plaučio konsolidacijos plotą, židinį, masę [2, 17]. Tai požymis, kurį, kaip ir daugelį kitų radiologiniuose vaizduose matomų pokyčių, galima interpretuoti labai skirtingai. Halo radimas karščiujančiam pacientui, kuriam nustatyta neutropenija, vertinamas kaip didelė angioin vazyvios aspergiliozės tikimybė [17]. Šiuo atveju aureolė išryškėja anksti, ją formuoja lokalis subsolidinio tankio hemoragijos, kurias sukelia grybelio invazija. Būtina prisiminti, jog vėlyvesniu infekcijos laikotarpiu šio požymio dažnis ir diagnostinis tikslumas reikšmingai mažėja [18]. Nors požymis ankstyvai angioin vazyviai aspergiliozei būdingas, tačiau randamas ne visada, o šio požymio

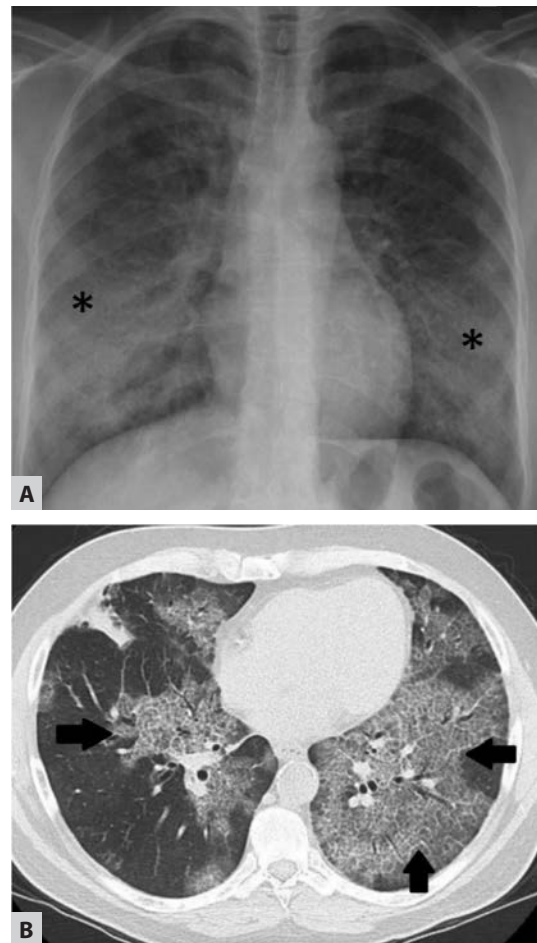
Pulmonologija ir alergologija

nebuvimas siejamas su blogesniu gydymo poveikiu [19]. Halo požymis taip pat būdingas mukormikozei, kandidozei, tačiau nėra išimtinai pasireiškiantis vien grybelinių infekcijų atveju. Diferencinė diagnostika plati: *Pseudomonas*, *Herpes simplex*, *Rickettsia*, citomegalovirusinė infekcija, Vegenerio granuliomatozė, metastazės, Kapoši sarkoma.

Atvirkštinis halo, kartais vadinamas „paukščio lizdo“ požymis – tai konsolidacijos periferinėse dalyse apsuptas „matinio stiklo“ plotas. Rizikos grupės pacientams (kaulų čiulpų, organų transplantacija, kraujo onkologinės ligos, diabetinė ketoacidozė ir kt.) atvirkštinis halo taip pat dažniausiai siejamas su invazyvia grybeline infekcija [20]. Atvirkštinis halo, kai konsolidacija subsolidinių pokyčių sritį juosia nepilnu žiedu, vadinamas **atolo požymiu** (14 pav). Literatūros duomenimis, mukormikozės tikimybė, radus dauginius atvirkštinio halo židinius neutropenijos atveju, didesnė nei *Aspergillus*, ypač jei infekcija pasireiškia nepaisant profilaktikos vorikonazoliu [20]. Šis požymis taip pat labai būdingas kriptogeninei organizuojančiai ir bakterinei pneumonijai, tuberkuliozei, sarkoidozei, Vegenerio granuliomatozei ir plaučių infarktui, todėl akivaizdu, jog radiologinių pokyčių interpretacijai būtina derinti klinikinius ir anamnezės duomenis [21].

Mažiau diferencinės diagnostikos sunkumų kyla interpretuojant **pusmėnulio ženklą** – rentgenogramose matomą kintamos padėties ir formos oro tarpą, atskiriantį patologines mases nuo ertmės sienų. Šis požymis būdingas angioinvazyviai aspergiliozės formai. Gydant imunosupresinius pacientus, konsolidacijos fone pusmėnulio požymis išryškėja dažniausiai po dviejų savaitių, sunormalėjus neutrofilų kiekiui kraujyje ir siejamas su gera prognoze [22]. Aspergilioma (lėtinės aspergiliozės forma) su šiuo būdingu požymiu dažniausiai susiformuoja liekamosiose ertmėse normalios imuninės būklės pacientams, tačiau reikėtų priminti,

jog pusmėnulio ženklas nėra patognominis micetomos požymis arba specifinis *Aspergillus* infekcijai [22, 23]. Oringas tarpelis gali būti yrančio naviko, Vegenerio granuliomatozės, krešulio ertmėje išraiška. Be to, ne-



13 pav. „Akmenų grindinio“ požymis. Alveolinė proteinozė: A – krūtinės rentgenograma: nehomogeniška audinio konsolidacija (*), orinės bronchogramos, intersticiniai pokyčiai. B – KT ašinis vaizdas. „Matinis stiklas“, nedideli konsolidacijos ploteliai (horizontalios rodyklės), sustorėjusios tarpuskiltelinės pertvaros (vertikali rodyklė)



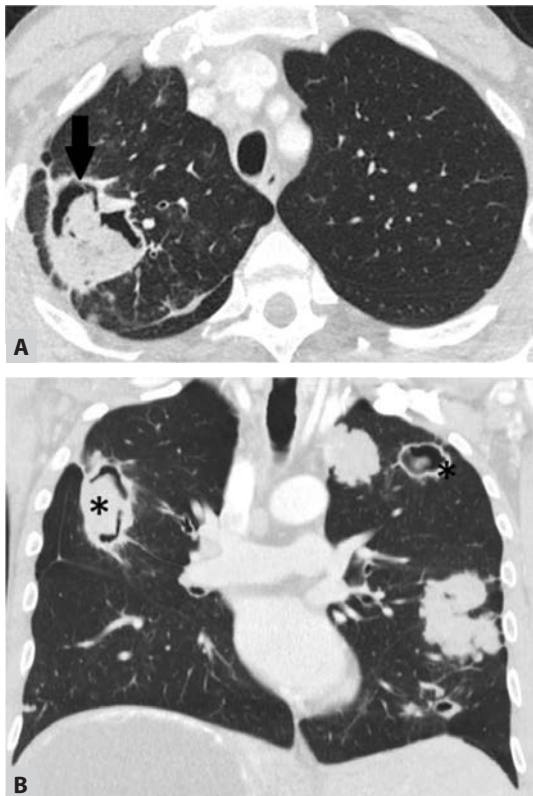
14 pav. KT ašiniai vaizdai: A – atolo požymis: kriptogeninė organozuojanti pneumonija; B – halo požymis: angioinvazyvi aspergiliozė; C – atvirkštinis halo požymis: aktyvus granuliozinis židiny (tuberkuliozė)

Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Radiologinių požymių charakteristikos ir diferencinė diagnostika

Požymis	Patomorfologija	Pasireiškimas	Ūminis	Lėtinis
Matinis stiklas	Sustorėjusios (edema/ infiltracija) alveolių membranos	Mozaikinis (obstrukcija, HP, PE, hemoragija, vaistų poveikis) Geografinis (EP) Difuzinis Židiniai (centrilobuliniai – infekcija, HP, PAH) Derinys su konsolidacija Halo, atolo Retikulinis (edema, IIP, HP limfangitas, toksinis pažeidimas)	Stazė, edema (širdies, inkstų, skydliaukės nepakankamumas, hipoproteinozė, RDS) Hemoragijos Infekcija (virusinė, <i>Pneumocystis</i> , <i>Mycoplasma</i>) HP, ūminė EP, IPF paūmėjimas Pospindulinis pulmonitas	OP, HP, lėtinė EP, AP, IIP, NSIP, Navikai
Konsolidacija	Alveolių prisipildymas skysčio, kraujo, pūlių, navikinių arba jungiamojo audinio ląstelių ir (arba) bestruktūrio užpildo	Nehomogeniška, iš susiliejančių židinių, blogai ribota – bronchopneumonija (<i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Legionella</i> , <i>Streptococcus</i> , gramneigiami sukėlėjai, <i>Pneumocystis</i> , anaerobai, tuberkuliozė) Židiniai (septinė embolizacija, granulomos, adenokarcinoma, limfoma, metastazės) Difuzinis (edema, infekcija, hemoragijos, HP ir kt.) Skiltinis (pneumonija <i>Streptococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , aspiracija, intersticinės ligos, navikai) „Šikšnosparnio sparnai“ (edema, pneumonija) Atvirkštiniai „sparnai“ (navikai, OP, EP, sarkoidozė)	Infekcija (<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , gramneigiami sukėlėjai, <i>Pneumocystis</i> , grybelinė, virusinė) Edema (dėl širdies, inkstų FN, hipoalbuminemijos, RDS, reakcija po transfuzijos) Aspiracija Infarktas	Limfoma Navikai AP, OP, EP, NSIP Sarkoidozė Pospindulinis pneumonitas
Halo	Židinis/ masė apsuptas matinio stiklo (hemoragijos, limfostazė)	Pavienis, įvairaus dydžio (OP, pirminiai navikai, limfoma) Dauginiai židiniai abipus (infekcija, granulomos)	Grybelinė infekcija (angioinvasiškai aspergiliozė, <i>Mucor</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>) Virusinė inf. (<i>Herpes</i>) Mikobakterinė inf. (tuberkuliozė, <i>M. avium</i> , Aktyvios granulomos (Vegeterio granulomatozė) Hemoragijos Infarktai	OP, HP Navikai (pirminiai ir metastatiniai)
Atvirkštinis halo (atolo)	Matinio stiklo zona, apsupta konsolidacijos			
Sprogsiantis šakelė	SKT spindžių prisipildymas turinio (pūliai, gleivės, kraujas) Peribronchinio intersticiumo uždegimas Kraujagyslinė šakelė (navikai, PE)	Difuzinis (virusinis bronchiolitas, inhaliacija) (Sub)segmentinis (bakterinė, grybelinė, mikobakterinė infekcija)	Bronchopneumonija (bakterinė, tuberkuliozės, virusinė, grybelinė, parazitinė infekcija) Bronchiolitas (respiracinis sincitinis virusas, <i>Mycoplasma</i> , dažnai vaikams / inhaliacija / BPA / rūkymas) Panbronchiolitas	Aspiracija Bronchektazės Cistinė fibrozė Naviko plitimas
Akmenų grindinys	Sustorėjusios alveolių pertvarėlės ir (arba) sumažėjusio oringumo skiltelės, atribotos sustorėjusių tarpkilteinių pertvarų	Dažniausiai abipus, geografinis išplitimas (neatitinka segmentinės struktūros)	Infekcija (<i>Pneumocystis</i> , <i>Mycoplasma</i> , bakterinė, virusinė), Edema (RDS, širdies nepakankamumas) Hemoragijos ŪIP AP	AP, sarkoidozė, OP, NSIP, Navikai

Santrumpos: AP – alveolinė proteinozė; BPA – bronchopulmoninė aspergiliozė; EP – eozinofilinė pneumonija; HP – hipersensityvinis pulmonitas; IIP – įprastinė intersticinė pneumonija; NSIP – nespecifinė intersticinė pneumonija; OP – organizuojanti pneumonija; PE – plaučių embolija; RDS – respiracinis distreso sindromas; SKT – smulkieji kvėpavimo takai; ŪIP – ūminė intersticinė pneumonija.



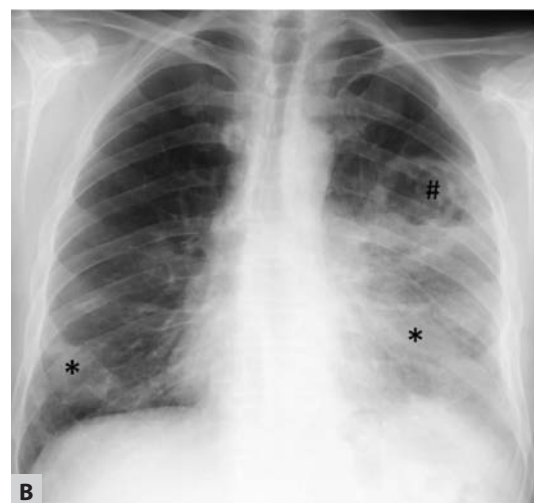
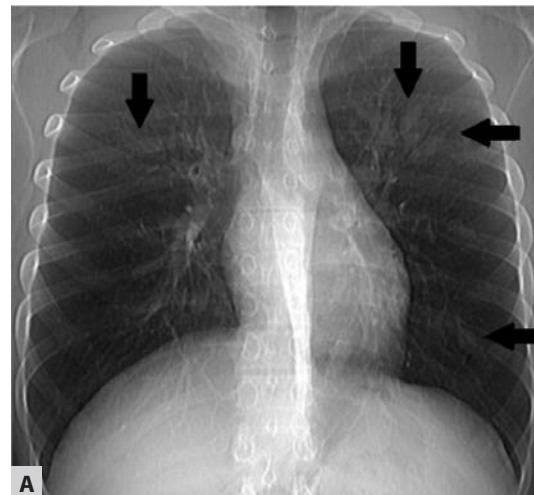
15 pav. KT vaizdai, parenchimos langas: A – darinys su oringo pusbėnelio požymiu ir aplinkine „matinio siklo“ zona. Angioinvazyvi aspergiliozė; B – solidiniai, cistiniai židiniai ir ertmės su oringo pusbėnelio požymiu (*). Echinokozė

reikėtų pamiršti ir parazitinių infekcijų: echinokozės (15 pav.) išraiška plaučiuose gali būti labai įvairi ir pusbėnelio požymis pasitaiko ne taip retai [24].

Dažniausiai su *Aspergillus* infekcija siejamas ir „pirštų pirštinėje“ požymis. Tai rentgenogramose matomi bronchovaskulinių pluoštų eigą ir išsišakojimą atitinkantys nuo šaknų plintantys gerai riboti dariniai, dažniausiai matomi viršutinėse skiltyse [25]. KT vaizduose diferencijuojami išsiplėtę, neretai hiperdensinio tankio turinio prisipildę bronchų spindžiai. Šis požymis labai būdingas alerginei bronchopulmoninei aspergiliozei (16 pav.), neretai nustatomas astma sergantiems ir kortikosteroidais gydomiems pacientams, tačiau taip pat yra vienas iš endobronchinių navikų, bronchų atrezijos, cistinės fibrozės ir bronhektazių diagnostinių požymių.

APIBENDRINIMAS

Radiologiniai tyrimai labai svarbūs diagnozuojant plaučių infekcijas. RG ir KT nustatomi plaučių infekcijų požymiai gali būti labai įvairūs, dinamikoje kintantys ir nėra specifiniai vien infekciniam uždegimui. Yra radiologinių požymių ir jų derinių, kurie labiau būdingi grybelinėms infekcijoms. Plaučių infekcijų radiologinis vaizdas skiriasi ne tik dėl skirtingų sukėlėjų, bet priklausomai ir nuo



16 pav. Aspergiliozės išraiškos. Krūtinės rentgenogramos: A – „pirštų pirštinėje“ požymis, labiausiai išreikštas kairiojo plaučio viršutinėje skiltyje. Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė. Astma; B – nehomogeniška konsolidacija (*), irimo ertmės (#). Ūminė angioinvazyvi aspergiliozė. Imunosupresija

ligos trukmės, eigos ir imuninės sistemos būklės, o tai sąlygoja patofiziologinius ir patomorfologinius skirtumus. Vaizdiniais tyrimo metodais nustatomų pokyčių kryptinga interpretacija galima tik kompleksiskai vertinant klinikinius, laboratorinių tyrimų ir anamnezės duomenis.

LITERATŪRA

1. Walker CM, Abbot GF, Greene RE, Shepard JO. Imaging of pulmonary infection: classic signs and patterns. *AJR Am J Roentgenol.* 2014; 202(3):479-92.
2. Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology.* 2008; 246(3):697-722.
3. Verma N, Chung JH, Mochamed TL. Tree-in bud sign. *J Thorac Imaging.* 2012; 27(2):W27.
4. Rossi SE, Franquet T, Volpacchio M, Gimenez A, Aquilar G. Tree-in-bud pattern at thin section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics.* 2005; 25(3):789-801.
5. Li Ng Y, Hwang D, Patsios D, Weisbrod G. Tree-in-bud pattern on thoracic CT due to pulmonary intravascular metastases from pancreatic adenocarcinoma. *J Thorac Imaging.* 2009; 24(2):150-1.

6. **Franquet T, Gimenez A, Prats R, Rodrigues-Arias JM, Rodrigues C.** Thrombotic microangiopathy of pulmonary tumors: a vascular cause of tree-in-bud pattern on CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179(4):897-9.
7. **Burrill J, Williams CJ, Bain G, Conder G, Hine AL, Misra RR.** Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographics.* 2007; 27(5):1255-73.
8. **Lee KS, Kim TS, Han J, Hwang JH, Yoon JH, Kim Y, et al.** Diffuse micronodular lung disease: HRCT and pathologic findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1999; 23(1):99-106.
9. **Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S.** Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs. *Radiographics.* 2004; 24(1):87-104.
10. **Dodd JD, Souza CA, Muler NL.** High-resolution MDCT of pulmonary septic embolism: evaluation of feeding vessel sign. *AJR Am J Roentgenol.* 2006; 187(3):623-9.
11. **Kuhlman JE, Fishman EK, Teigen C.** Pulmonary septic emboly: diagnosis with CT. *Radiology.* 1990; 174(1):211-3.
12. **Han D, Lee KS, Franquet T, Müller NL, Kim TS, Kim H, et al.** Thrombotic and nonthrombotic pulmonary arterial embolism: spectrum of imaging findings. *Radiographics.* 2003; 23(6):1521-39.
13. **Ketai L, Jordan K, Marom EM.** Imaging infection. *Clin Chest Med.* 2008; 29(1):77-105.
14. **Hirshberg B, Sklair-Levi M, Nir-Paz R, Ben-Sira L, Krivruk V, Kramer MR.** Factors predicting Mortality of patients with lung abscess. *Chest.* 1999; 115(3):746-50.
15. **Rossi SE, Erasmus JJ, Volpacchio M, Franquet T, Castiglioni T, McAdams HP.** „Cary-paving“ pattern at thin section CT of the lungs: radiologic-pathologic overview. *Radiographics.* 2003; 23(6):1509-19.
16. **Kanne JO, Yandow DR, Meyer CA.** Pneumocystis jiroveci pneumonia: high-resolution CT findings in patients with and without HIV infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2012; 198(6):W555-61.
17. **Pinto PS.** The halo sign. *Radiology.* 2004; 230(1):109-10.
18. **Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al.** Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol.* 2001; 19(1):253-9.
19. **Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al.** Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(3):373-9.
20. **Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontogiannis DP.** The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(9):1144-55.
21. **Kim SJ, Lee KS, Ryu YH, Yoon YC, Choe KO, Kim TS, et al.** Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organising pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2003; 180(5):1251-4.
22. **Buckingham SJ, Hansell DM.** Aspergillus in the lung: diverse and coincident forms. *Eur Radiol* 2003; 13(8):1786-800.
23. **Abramson S.** The air cescent sign. *Radiology.* 2001; 218(1):230-2.
24. **Polat P, Kantarci M, Alper F, Suma S, Koruvucu MB, Okur A.** Hytadid disease from head to toe. *Radiographics.* 2003; 23(2):475-94.
25. **Nguyen ET.** The gloved finger sign. *Radiology.* 2003; 227(2):453-54.

Direct medical costs of newly diagnosed cases of chronic obstructive pulmonary disease in Lithuania

NAUJAI DIAGNOZUOTŲ LĒTINĖS OBSTRUKCIINĖS PLAUCIŲ LIGOS ATVEJŲ
TIESIOGINIAI MEDICININIAI KAŠTAI LIETUVOJE

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,*}, VILIUS FLORESKUL², MINDAUGAS ŠTELEMĖKAS³,
RUGILĖ IVANAUSKIENĖ⁴

¹Department of Pulmonology, Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, ²Department of Coordination of Preventive Programs, Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos, ³Health Research Institute, Faculty of Public Health, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, ⁴Department of Preventive Medicine, Faculty of Public Health, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences

Summary. Background. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an under-diagnosed, life-threatening lung disease, which is mainly caused by active smoking, and provokes significant financial burden for the health care sector. COPD is avoidable, therefore strong health policy decisions are crucial in prevention, and to support the policies the analysis of economic impact is an important component in order to illustrate the burden of disease to the society. Therefore, the aim of this study was to estimate annual direct medical costs of newly diagnosed COPD cases in Lithuania. **Material and methods.** A retrospective, bottom-up, incidence-based cost of illness study included all newly diagnosed COPD patients in Lithuania in 2015. Data was taken from the National Health Insurance Fund under the Ministry of Health (NHIF) database SVEIDRA, and included all cases coded as J44.0, J44.1, J44.8 or J44.9 (6870 cases in total). All costs were assessed from the perspective of health care and consisted of three broad categories: outpatient care related costs, hospital related inpatient care, and reimbursable prescription drugs. The estimated costs are given in 2015 prices and presented in Euros (€). **Results.** Total direct medical costs of new COPD cases were estimated to be €1,679,879 in 2015. Inpatient costs accounted for €928,054 or 55.2% of the total direct costs, pharmaceutical costs – €633,429 (37.7%), and the outpatient services took €118,396 or 7.1% of the total. The average of total direct costs per-patient was €244.5, and the highest cost was for per-hospitalized patient – €1,176.2. **Conclusions.** Inpatient services and pharmaceutical costs were the key drivers of direct medical cost of new COPD cases in Lithuania in 2015 accounting for more than half and third of all expenses, respectively.

Keywords: healthcare, cost of illness, chronic obstructive pulmonary disease.

Santrauka. Įvadas. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra nepakankamai diagnozuojama, nepagydoma liga, kurią dažniausiai sukelia aktyvus rūkymas, o tai lemia didelę finansinę naštą sveikatos priežiūros sistemai. LOPL galima išvengti, todėl svarbu priimti griežtus sveikatos politikos sprendimus profilaktikos srityje, remti ligos ekonominio poveikio tyrimus siekiant parodyti LOPL naštą visuomenei. **Tyrimo tikslas.** Šio tyrimo tikslas – įvertinti naujai diagnozuotų LOPL atvejų metinius tiesioginius medicininius kaštus Lietuvoje. **Metodai.** Tai retrospektyvusis 2015 m. naujai diagnozuotų LOPL atvejų Lietuvoje tiesioginių medicininių kaštų tyrimas. Duomenys buvo gauti iš Nacionalinio sveikatos draudimo fondo prie Sveikatos apsaugos ministerijos duomenų bazės SVEIDRA ir apima visus atvejus, koduojamus kaip J44.0, J44.1, J44.8 arba J44.9 (iš viso 6870 atvejų). Visus kaštus sudarė trys kategorijos: ambulatorinės paslaugos, stacionarinės paslaugos ir kompensuojamų receptinių vaistų kaštai. Apskaičiuoti kaštai pateikiami eurais 2015 m. kainomis. **Rezultatai.** Apskaičiuota, kad iš viso tiesioginiai medicininiai kaštai, susiję su naujais LOPL atvejais, siekė 1 679 879 Eur. Stacionariųjų paslaugų kaštai sudarė 928 054 Eur. arba 55,2 proc. visų tiesioginių kaštų, kompensuojami receptiniai vaistai – 633 429 Eur (37,7 proc.), o ambulatorinių paslaugų kaštai – 118 396 (7,1 proc.). Vidutinės metinės išlaidos vienam naujai diagnozuotam LOPL atvejui buvo 244,5 Eur, o stacionariųjų paslaugų išlaidos vienam dėl LOPL hospitalizuotam pacientui siekė 1176,2 Eur. **Išvados.** Stacionarinės paslaugos ir kompensuojamų receptinių vaistų kaštai buvo pagrindinės naujų LOPL atvejų tiesioginių medicininių kaštų priežastys Lietuvoje 2015 m., sudariusios, atitinkamai, daugiau kaip pusę ir trečdalį visų kaštų.

Reikšminiai žodžiai: sveikatos priežiūra, ligos kaštai, lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

*Corresponding author: Department of Pulmonology, Faculty of Medicine, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Lithuania. A. Mickevičiaus g. 9, 44307, Kaunas, Lithuania. Electronic address: kestitis.malakauskas@lsmuni.lt; Tel.: +370 37 326737

INTRODUCTION

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a lung disease characterized by chronic obstruction of lung airflow that interferes with normal breathing and is not fully reversible. COPD is an under-diagnosed, life-threatening lung disease. It is a major public health problem, responsible for premature mortality and significant cost to health systems. According to the World Health Organization, it is expected that the burden of COPD will increase during the coming decades, mostly due to continued exposure to risk factors, population growth and aging, and is likely to become the third leading cause of death by 2030 [1]. The Global Burden of Disease Study 2015 estimated the global prevalence of COPD at about 174 million cases [2]. The high prevalence of COPD makes it one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide – in 2015 COPD ranked third among the global death rates, with about 3.2 million patients dying of the disease [3].

Cost-of-illness studies are useful and might help to determine the costs of the diagnosis and treatment of specific illness and to broaden the understanding of public health problems [4]. The direct cost of illness studies, in terms of cost and consumption of resources, are important and usually include: medical prescriptions, consultations, visits to the emergency room and hospitalizations. In 2010, the economic burden of COPD in the United States was projected to be approximately US\$49.9 billion, while in Europe the cost of COPD was estimated to be €48.4 billion in 2011, of which €23.3 billion was referred to direct health care expenditures [5,6].

To our knowledge, there are no studies, estimating the economic burden of COPD, performed in Baltic States. Thereby, that is essential for decisions makers regarding strategic planning, management, and allocation of resources relayed with the various components of COPD. The objective of the study was to estimate annual direct medical costs associated with new COPD cases in Lithuania.

MATERIAL AND METHODS

Study design and sample

A retrospective, bottom-up, incidence-based cost of illness study included all newly diagnosed COPD patients in Lithuania, during the period from 01/01/2015 to 31/12/2015. The data was taken from the National Health Insurance Fund under the Ministry of Health (NHIF) database SVEIDRA, and included all cases coded as J44.0, J44.1, J44.8 or J44.9 (ICD-10-AM classification system), in total 6870 cases of COPD was included. The data on COPD prevalence was also taken from this database. In addition, patient level resource use and cost data were acquired by matching

individual patients from the incidence cohort to their resource use records, where COPD as defined above, was the main diagnosis.

The study was approved by the Lithuanian Bioethics Committee (No. BE-2-52, December 30, 2016).

Recourse use and cost estimation

Resource use data was used for estimation of direct costs, during the defined time period. All costs were assessed from the perspective of health care (NHIF, the third-party payer) and consisted of three broad categories.

Outpatient care related costs, which included costs of services provided by different health care levels (primary, secondary, tertiary) as well as the costs of all the

Table 1. Active substances included in reimbursed prescriptions

ATC code	Active substance
Selective β_2-adrenoreceptor agonists	
R03AC02	Salbutamol
R03AC04	Fenoterol
R03AC12	Salmeterol
R03AC13	Formoterol
R03AC18	Indacaterol
Adrenergics in combination with corticosteroids or other drugs, excl. anticholinergics	
R03AK06	Salmeterol and fluticasone
R03AK07	Formoterol and budesonide
R03AK08	Formoterol and beclometasone
R03AK10	Vilanterol and fluticasone furoate
Adrenergics in combination with anticholinergics	
R03AL01	Fenoterol and ipratropium bromide
R03AL03	Vilanterol and umeclidinium bromide
R03AL04	Indacaterol and glycopyrronium bromide
R03AL05	Formoterol and aclidinium bromide
Glucocorticoids	
R03BA02	Budesonide
R03BA05	Fluticasone
Anticholinergics	
R03BB01	Ipratropium bromide
R03BB04	Tiotropium bromide
R03BB05	Aclidinium bromide
R03BB06	Glycopyrronium bromide

ATC = Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

diagnostic examinations conducted in these settings. Primary health care level presented family physicians' services, when secondary and tertiary levels – pulmonologists'. It was assumed that the expenses faced by NHIF are representative estimates of those costs.

The second category of costs was prescription of ambulatory drugs (at least one prescription for 1 month period and longer) reimbursed by NHIF. Specifically, NHIF covers 80% of the price of the generic pharmaceutical formulation for all inhaled drugs related with COPD. Active substances included in the reimbursed prescriptions and obtained from NHIF database are presented in Table 1. In Lithuania reimbursement of these drugs is based on their approved base price in

that year, which includes all the expenses along the distribution chain, hence is suitable estimation of costs attributable to provision of these drugs.

Hospital related inpatient care was the third broad category of costs and included costs that occurred during hospitalization. Diagnostic Related Group (DRG) classification system was used to quantify inpatient care services individually for every hospitalized patient, hence cost estimation relied on national social insurance claims to reimburse the hospitalization cases where COPD was the main diagnosis. These costs included costs of physician consultations, diagnostic investigations, treatment and other medical procedures provided in the inpatient setting.

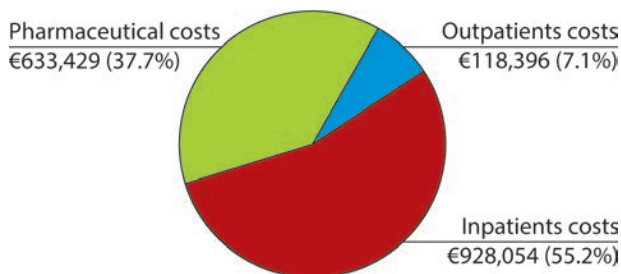


Figure 1. Direct medical costs for new COPD patients in Lithuania in 2015

Table 2. Outpatient costs for newly diagnosed COPD patients

Healthcare services	Patients (n)	Visits (n)	Cost (€)	Mean cost per-patient (€)
Primary	4,910	14,161	6,228	1.3
Secondary	4,646	8,884	100,467	21.6
Tertiary	320	469	11,701	36.6
Total	6,870	23,514	118,396	17.2

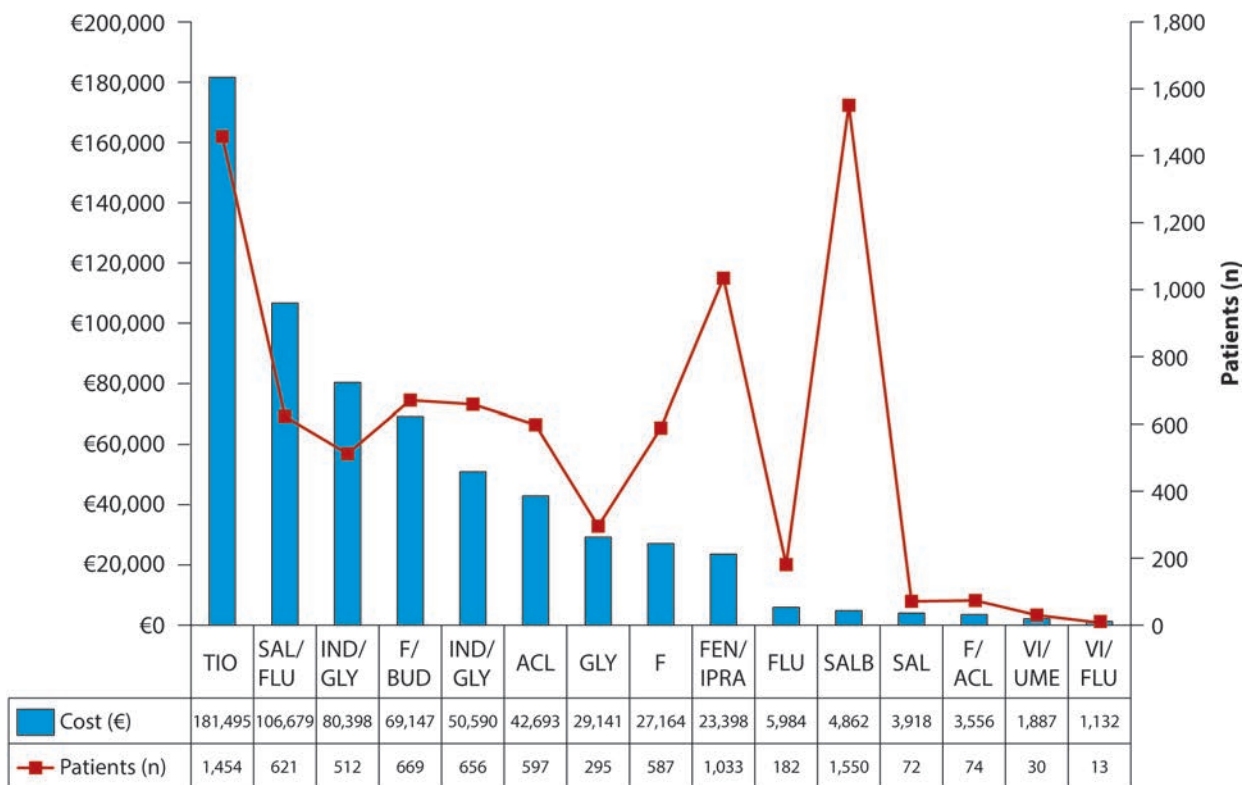


Figure 2. Costs of commonly used inhaled medicines for newly diagnosed COPD patients in 2015.

TIO – tiotropium; SAL – salmeterol; FLU – fluticasone; IND – indacaterol; GLY – glycopirronium; F – formoterol; BUD – budesonide; ACL – aclidinium; FEN – fenoterol; IPRA – ipratropium; SALB – salbutamol; VI – vilanterol; UME – umecclidinium.

Data analysis and estimation of direct health care costs

The COPD incidence and cost data were processed in MS Access database, where patient incidence and demographic data records were merged to the corresponding individual level cost data; checked for duplicates and filtered to assure that only records matching the previously defined inclusion criteria are included in the analysis. Data analysis was conducted in MS Excel where patient level data was summarized and tabulated. Annual average direct medical costs per one patient were calculated by dividing total costs by the number of new COPD patients. Average costs per patient in each category were estimated by dividing total costs in each category by the number of patients that received corresponding services. All costs are given in 2015 prices and presented in Euros (€).

RESULTS

Data on direct medical costs was collected from a sample of 6870 newly diagnosed COPD cases in Lithuania in 2015: 4111 (59.8%) were men and 2759 (40.2%) – women. The new COPD cases accounted for 21.7% of all 31,644 COPD patients in that year. Total direct medical costs of new COPD cases were estimated to be €1,679,879. Major cost drivers were inpatient (55.2%) and pharmaceutical costs (37.7%) when the cost of outpatient services accounted for only 7.1% (Figure 1). Annual average direct medical costs per one newly diagnosed COPD patient reached €244.5.

Outpatient costs

Outpatient costs spent on different levels of healthcare services from January 1 to December 31, 2015 were estimated to be €118,396 (Table 2). The total number of ambulatory visits was 23,514 (3.4 visits per patient) and the average cost for one person per year was €17.2. The highest number of consultations was given by family physicians in the primary healthcare service. However, the main cost was spent in the secondary healthcare level (€100,467), when the highest cost per-patient was in tertiary healthcare service (€36.6).

Pharmaceutical costs

Pharmaceutical expenses were spent for inhaled medicines in ambulatory settings and estimated at €633,429. However, according to NHIF database, only 4398 patients (64.0% of all new COPD cases) had received reimbursed medicines from pharmacies. Costs of commonly used inhaled medicines are presented in Figure 2. The largest part of expenses (€181,495) was for tiotropium taking 28.7% costs of all reimbursed medicines. Although most often was prescribed salbutamol, the expenses for this drug took only 0.8% of all pharmaceutical expenses (€4862). The mean

Table 3. Hospitalization costs for newly diagnosed COPD patients

Indicator	Patients (n)	Hospitalizations (n)	Costs (€)	Mean cost per-hospitalized patient (€)
The number of hospitalizations				
1	578	578	461,474	798.4
2	123	246	189,168	1,538.0
≥ 3	88	364	277,411	3,152.4
COPD outcomes				
Alive	756	1,115	850,520	1,125.0
Death	33	73	77,534	2,349.5
Total	789	1,188	928,054	1,176.2

reimbursable pharmaceutical cost per newly diagnosed COPD patient per year was €92.2.

Inpatient costs

The biggest proportion of NHIF expenditures was assigned to hospital related inpatient care. During 2015, patients from this study population had a total of 1188 hospitalization episodes and involved 789 patients – 11.5% of all new COPD cases. The total cost of these hospitalization episodes amounted to €928,054 (Table 3). The inpatient hospital stays with the main diagnosis of COPD incurred the average annual cost per-hospitalized person of €1,176.2. This cost increased in relation to number of hospitalizations, being the highest in patients with 3 and more episodes. 33 patients (4.2% of all hospitalized new COPD patients) had lethal outcome due to COPD with twice higher inpatient care expenses compared to non-lethal outcome of disease.

DISCUSSION

To our knowledge this is the first study that aimed to capture a picture of direct costs of COPD patients in Lithuania and Baltic states. We made analysis of the annual direct medical costs of newly diagnosed cases of COPD in Lithuania in 2015. The structure of costs included expenses for outpatient and inpatient health services as well as pharmaceutical costs for inhaled maintenance medicines. A total number of 6,870 new COPD cases were estimated that accounted for 21.7% of all COPD patients in Lithuania in 2015. Total annual burden of new diagnosed COPD was estimated to be €1,679,879. Major cost drivers were inpatient and pharmaceutical costs – 55.2% and 37.7%, respectively. The highest expenses were for inpatient services reaching €1,176.2 per-patient hospitalized due to COPD.

The estimated costs in current study were based on

Moksliniai darbai ir apžvalgos

NHIF database including outpatient and inpatient medical services and inhaled maintenance medicines costs. There are several aspects of burden-of-disease that have not been taken into consideration in this study, and might have led to an underestimation of its true cost. Cost estimates did not include hospital outpatient services, emergency services, vaccination, rehabilitation, oxygen therapy at home, lung transplantation and other health care services that COPD patients could have received. In addition, COPD is recognized as a risk factor for multiple chronic conditions as cardiovascular diseases, pneumonia, depression, etc. Comorbidities contribute to higher direct costs in COPD patients with more frequent hospital admissions [7, 8]. However the analysis of the costs of comorbidities in COPD patients was not included in the current study.

It is difficult to compare direct cost of other countries due to variations which are mainly attributed to geographic differences, used measurement methods, national health care traditions [9]. Per-patient related direct costs for COPD have been found to vary widely, as US\$1,690 in Netherlands, US\$2,255 in Germany, US\$3,406 in France, US\$3570 in Spain, and up US\$9,981 in the USA (costs were converted to US dollars) [10]. Other studies showed that the direct costs per-patient were €13,179 in Sweden, €2,932 in Italy, €2,810 in Greece, €1,272 in Bulgaria [11–14]. We estimated much lower annual direct medical costs per one newly diagnosed COPD patient in Lithuania reaching at €244.5. It could be explained that, firstly, we studied only new COPD cases with possible milder disease course, secondly, healthcare services for these patients were provided for a shorter period than 12 months, depending on the time of diagnosing COPD.

Outpatient service costs for COPD accounted for only 7.1% of all direct medical costs taking only €17.2 per-patient in 2015. Secondary outpatient health service dominated in the structure of costs – 84.9% of all outpatient costs. It is not surprising as in Lithuania there is regulation that initial COPD diagnosis and management is provided by pulmonologists who are working mainly in the secondary healthcare service level. In Bulgaria, COPD expenses for general practitioners' services accounted €10.7 and for pulmonologists – €23.2 [14]. That approximately corresponds to costs of healthcare service levels in Lithuania where €1.3 was spend in primary level, €21.6 and €36.6 – in secondary and tertiary levels, respectively. Meanwhile, in Italy total outpatient costs were up to €463 [12].

It is known that direct and indirect costs are rising with increasing COPD severity [8, 15, 16]. Unfortunately, in NHIF database there was no data about the severity of COPD so it was impossible to compare costs by disease severity. We estimated costs of phar-

maceutical medicines at €633,429 – 37.7% of all direct medical costs. The annual average cost per-patient for medicines was only €92.2. These expenses were much lower compared with costs in other countries: €732 in Greece, €693 in Bulgaria, €499 in Italy [12, 14, 17]. Low pharmaceutical expenses in Lithuania could be caused, firstly, as only new COPD cases (and possible milder patients) we studied, secondly, poor patients' compliance – by NHIF database only 64% of all new COPD patients had received reimbursed medicines from pharmacies. The highest expenditure was due to prescriptions of long-acting anticholinergic tiotropium, followed by combination of long-acting β_2 -agonist and corticosteroid in one device salmeterol/fluticasone and amounted 45% costs of all inhaled medicines.

Previous studies have reported that the key drivers for higher direct cost of COPD include inpatient hospitalizations [10, 11, 15]. In our observation we found that inpatient costs were the highest and accounted in total €928,054 (55.2% of all direct costs). Annual average cost per-hospitalized COPD patient reached up €1,176.2. By other literature, hospital related per-patient costs were €1970 in Italy, €1,512 in Greece, €545 in Bulgaria [12–14]. In our study we found that in comparison with the more beneficial outcomes (patient survival) the costs of lethal COPD cases generated twice as higher inpatient expenses (€1,125.0 vs €2,349.5). These high costs possible were related with longer stay in the hospital and management in intensive care units. Patients with frequent hospitalizations (≥ 3 events) caused 4 fold higher expenses compared with patients who were hospitalized only once: €3,152.4 vs €798.4. Thus, a reduction in exacerbations could lead to undisputable economic benefit.

There are only a few data about the costs of other diseases in Lithuania. Previously it was shown that total direct medical cost of new cases of breast cancer in Lithuania (n=1142) was estimated at €2,946,377 in 2011 and accounted €2,580 per-patient [18]. Mean annual type 2 diabetes mellitus direct healthcare costs per patient reached to €956 [19].

As there are different approaches to estimate the costs of illness, the approach in this study was to focus on the costs of new cases of COPD as this approach might be more easily used in Lithuanian policy making processes in order to illustrate the impact of avoidable costs for the health care in a light of newly diagnosed cases that are diagnosed every year, and to advocate for a health policy to maintain the risk factors of COPD. The future direction of research in this area in Lithuania should be the estimation of all the COPD related cost-of-illness including indirect costs in order to create a big picture of the current burden of disease.

CONCLUSIONS

The management of COPD in Lithuania is associated with intensive resource use and significant economic burden. Inpatient services and pharmaceutical costs are the key drivers of direct medical cost. The results of this study can contribute to rationalization policies in the field of health care which may significantly reduce the burden on healthcare system in Lithuania.

Conflicts of Interest: *The authors declare no conflict of interest.*

*Gauta 2018 08 11
Priimta 2018 08 31*

REFERENCES

1. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(9):691–706.
2. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053):1545–602.
3. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 2016; 388(10053):1459–544.
4. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics.* 2011; 29(8):653–71.
5. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013; 5:235–45.
6. Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B. European Lung White Book, Respiratory Health and Disease in Europe European Respiratory Society, 2013. Available from: <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease> (accessed on 17 May 2018).
7. Huber MB, Wacker ME, Vogelmeier CF, Leidl R. Excess costs of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0123292.
8. Wacker ME, Jörres RA, Schulz H, Heinrich J, Karrasch S, Karch A, et al. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study. *Respir Med.* 2016; 111:39–46.
9. Ford E, Croft J, Mannino D, Wheaton A, Zhang X, Giles W. COPD surveillance – United States, 1999–2011. *Chest.* 2013; 144(1):284–305.
10. Foo J, Landis SH, Maskell J, Oh Y-M, van der Molen T, Han MK, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: Economic Impact of COPD in 12 Countries. *PLoS One.* 2016; 11(4):e0152618.
11. Lisspers K, Larsson K, Johansson G, Janson C, Costa-Scharplatz M, Gruenberger JB, et al. Economic burden of COPD in a Swedish cohort: the ARCTIC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13:275–85.
12. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P, Tognella S, Iannazzo S. Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2015; 7:153–9.
13. Souliotis K, Kousoulakou H, Hillas G, Tzanakis N, Toubis M, Vassilakopoulos T. The direct and indirect costs of managing chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12:1395–400.
14. Kamusheva M, Dimitrova M, van Boven JF, Postma MJ, van der Molen T, Kocks JW, et al. Clinical characteristics, treatment patterns, and socio-economic burden of COPD in Bulgaria. *J Med Econ.* 2017; 20(5):503–9.
15. Jansson SA, Backman H, Stenling A, Lindberg A, Ronmark E, Lundbäck B. Health economic costs of COPD in Sweden by disease severity – has it changed during a ten years period? *Respir Med.* 2013; 107(12):1931–8.
16. Stafyla E, Kerenidi T, Gerogianni I, Geitona M, Daniil Z, Gourgoulialis KI. The pharmacological cost of COPD during Greek economic crisis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12:461–6.
17. Stafyla E, Geitona M, Kerenidi T, Economou A, Daniil Z, Gourgoulialis KI. The annual direct costs of stable COPD in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018; 13:309–15.
18. Ivanauskienė R, Domeikienė A, Kregždytė R, Milašauskienė Ž, Padaiga Ž. The cost of newly diagnosed breast cancer in Lithuania, 2011. *Medicina (Kaunas).* 2015; 51(1):63–8.
19. Domeikienė A, Vaivadaitė J, Ivanauskienė R, Padaiga Ž. Direct cost of patients with type 2 diabetes mellitus healthcare and its complications in Lithuania. *Medicina (Kaunas).* 2014; 50(1):54–60.

Transtorakalinės plaučių audinio biopsijos kompiuterinės tomografijos kontrolėje diagnostinė vertė. Patirtis Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose

THE DIAGNOSTIC VALUE OF TRANSTHORACIC CT-GUIDED FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY. OUR EXPERIENCE IN HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS

ANTANAS MONTVILA, PAULIUS JARUŠEVIČIUS, DEIVIDAS MIKALAUSKAS,
DEIVIDAS KLEBANOVAS, DOMAS GOLUBICKAS, JURGITA ZAVECKIENĖ
LSMU MA Radiologijos klinika

Santrauka. Įvadas. Transtorakalinė adatinė plaučių audinio biopsija kompiuterinės tomografijos kontrolėje (TTB-KT) yra minimaliai invazyvi, saugi bei aukšta diagnostine verte pasižyminti procedūra, skirta įvairių plaučių darinių bei generalizuotų plaučių ligų morfologijai nustatyti. Lyginant su kitomis plaučių audinio biopsijų technikomis, TTB-KT pasižymi saugumu, tikslumu, galimybe tyrimą atlikti greitai be specialaus pasiruošimo arba specifinės įrangos, išvengiant paciento sedacijos. **Diagnostinė vertė.** Skirtingai nei transbronchinė plaučių audinio biopsija (TBB), kurios tikslumas stipriai priklauso nuo darinio lokalizacijos, dydžio ir kartais ribotos galimybės darinį vizualizuoti, TTB-KT pasižymi aukštu tikslumu tiriant tiek centrinius, tiek periferinius darinius, nepriklausomai nuo jų dydžio arba lokalizacijos. Remiantis Lietuvos ir užsienio autorių patirtimi, diagnostinis tikslumas viršija 90 proc. TTB-KT metu grėsmingos komplikacijos pasitaiko ypač retai. **Mūsų patirtis.** Atlikus retrospektyviąją mažos imties (15 pacientų, kuriems atlikta TTB-KT) analizę, nustatyta, kad visiems pacientams TTB-KT buvo informatyvi. Kliniškai nereikšmingas pneumotoraksas išsivystė tik trimis pacientams. Lyginant su TBB, laikas nuo darinio radiologinio nustatymo iki informatyvios TTB biopsijos reikšmingai trumpesnis. **Išvada.** TTB-KT, lyginant su TBB, pasižymi didesniu informatyvumu, mažesniais kaštais, leidžia sutrumpinti laiką iki histologinio tyrimo bei sumažinti reikšmingų komplikacijų dažnį, lyginant su kitomis biopsijos technikomis.

Reikšminiai žodžiai: plaučių vėžys, plaučių darinys, transbronchinė biopsija, transtorakalinė plaučių audinio biopsija KT kontrolėje.

Summary. Background. Transthoracic CT-guided fine needle aspiration biopsy (TTNB) is a minimally invasive procedure with high diagnostic value. This procedure is used to evaluate the morphology of pulmonary masses or diseases. Compared to other methods of lung biopsy, TTNB is safer, more accurate, has no need for special preparation or equipment, can be performed without patient sedation. **Diagnostic value.** Compared to transbronchial lung biopsy (TBB), whose accuracy highly depends on the localization and size of the nodule, TTNB displays high accuracy in central and peripheral nodules. According to Lithuanian and foreign researchers, diagnostic accuracy is above 90%. During TTNB life threatening complications are rare.

Our experience. We retrospectively analysed 15 patients who underwent TTNB. For all of the patients the procedure was informative. Only 3 patients experienced clinically insignificant pneumothorax. Comparing to TBB the time between radiologic and histologic evaluations was significantly shorter for patients who underwent TTNB. **Conclusion.** CTNB is more informative and cheaper than TBB. Furthermore with this procedure, histologic evaluation can be achieved faster and complications can be successfully managed.

Keywords: lung cancer, lung tumor, transbronchial biopsy, transthoracic CT-guided lung biopsy.

IVADAS

Pasaulyje dažniausiai naudojami minimaliai invazyvūs nechirurginiai plaučių audinio biopsijos metodai yra perkutaninė transtorakalinė adatinė biopsija kompiuterinės tomografijos kontrolėje (TTB-KT) bei

transbronchinė biopsija (TBB) [1]. Dažnai TBB atliekamos endobronchinio ultragarso (EBUS) pagalba, nes periferinių plaučių darinių biopsija TBB rentgeno kontrolėje neberekomenduojama [1]. Remiantis CHEST (angl. *American College of Chest Physicians*)

Moksliniai darbai ir apžvalgos

rekomendacijomis, TTB-KT tikslinga rinktis esant bet kokiems periferiniams arba centriniams dariniams, jeigu nėra didelės pneumotorakso rizikos [2]. Pasaulyje klinikinėje praktikoje ši procedūra pradėta naudoti nuo 1970 m., o per pastaruosius 20 metų TTB-KT panaudojimas solitarinių židinių diagnostikoje reikšmingai išaugo [2, 3]. Metodus šiuo metu plačiai taikomas solidinių, subsolidinių („matinio stiklo“ struktūros) židinių, kuriuos vizualizuoti įmanoma tik plaučių KT tyrimo metu, dauginių židinių, plaučių masių, ilgai nesirezorbuojančių infiltratų, kitos kilmės konsolidacijos, abscesų, pleuros, tarpuplaučio darinių

ar net plaučių šaknyse nustatytų masių verifikavimui [4]. Anksčiau TTB-KT naudotas didesnių nei 3 cm solidinių darinių verifikavimui. Šiandien sėkmingai atliekamos mažesnių nei 1 cm židinių biopsijos, o literatūros duomenys nurodo iki ~ 92,7 proc. siekiantį tokių procedūrų informatyvumą [5].

Tyrimo tikslas

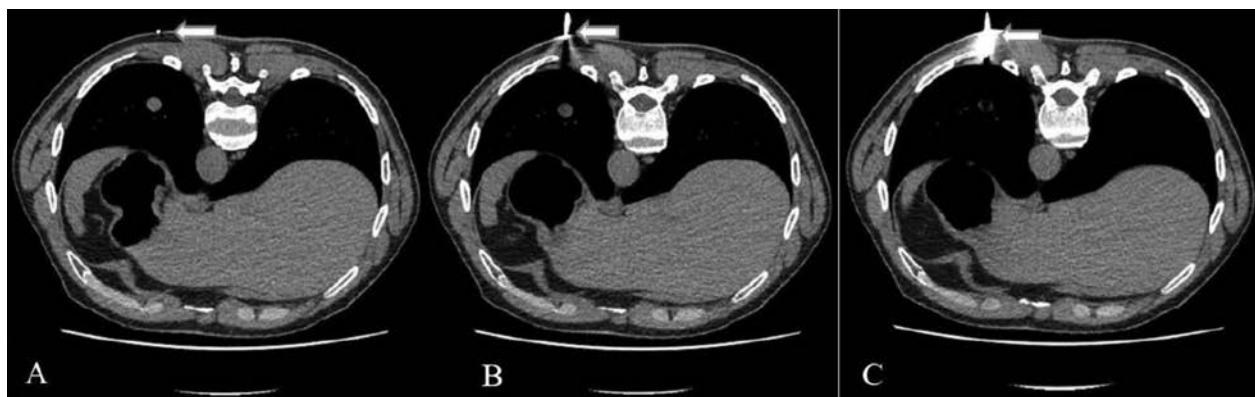
Šio tyrimo tikslas – įvertinti ir analizuoti literatūrą apie plaučių audinio biopsijos technikas, kitų įstaigų patirtį bei pasaulines TTB-KT taikymo tendencijas ir palyginti su mūsų gydymo įstaigos patirtimi.



1 pav. A – dešinėje krūtinės ląstos pusėje rodykle pažymėta biopsijos vieta; B – vertinama pravedamosios adatos darinio atžvilgiu; C – atliekama darinio biopsija



2 pav. A – dešinėje krūtinės ląstos pusėje rodykle pažymėta biopsijos vieta; B – vertinama pravedamosios adatos darinio atžvilgiu; C – po biopsijos dešinėje pleuros ertmėje atsirado nedidelis oro ruoželis



3 pav. A – kairėje krūtinės ląstos pusėje rodykle pažymėta biopsijos vieta; B – vertinama pravedamosios adatos darinio atžvilgiu; C – atliekama darinio biopsija

Moksliniai darbai ir apžvalgos

TRANSTORAKALINĖ PLAUCIŲ AUDINIO BIOPSIJA

Transtorakalinė plaučių audinio biopsija yra įprasta, išsivysčiusiose pasaulio šalyse plačiai paplitusi procedūra, kuriai nereikia papildomos diagnostinės įrangos arba specialaus paciento paruošimo. Procedūros metu nebūtina paciento sedacija, pakanka vietinės anestezijos [5]. Siekiant sumažinti apšvitės dozę, pacientui tenkančią procedūros metu, atliekami lokalūs, tik pokyčių vietą apimantys, mažos jonizuojamosios spinduliuotės dozės skenavimai. Procedūros metu reikalingas nuolatinis bendravimas su pacientu, stengiantis užtikrinti, kad kvėpavimo judesiai neapsunkintų procedūros eigos. Norint užtikrinti biopsijos sėkmę, atliekami lokalūs KT skenavimai, naudojama pravedamoji adata, siekiant nustatyti, ar darinys pasiekiamas. Paimami keli medžiagos gabalėliai nuodugniai histologiniam ištyrimui. Prieš pašalinant pravedamąją adatą, radiologiškai įvertinama, ar pleuros ertmėje neatsirado oro. Jei procedūra nekomplikuota, tolesnis paciento gyvybinių funkcijų stebėjimas nebūtinai, tačiau rekomenduojama kurį laiką stebėti lignoninėje. Pacientas namo išrašomas tik įsitikinus, jog neišryškėjo pneumotorakso požymių ir pacientą supažindinus su galimomis komplikacijomis [4, 5].

TTB-KT neturi absoliučių kontraindikacijų, todėl metodo panaudojimo galimybės platesnės [6]. Šiandien išskiriamos tik kelios reliatyvios procedūros kontraindikacijos, tačiau pastarosios gali būti koreguojamos: pacientas negali gulėti tam tikroje padėtyje ar sulaikyti kvėpavimą, kraujo krešėjimo sutrikimai dėl krešėjimo sistemą veikiančių ligų (tarptautinis normalizuotas santykis >1,3 arba trombocitopenija <50 000/l) arba hipokoaguliacijos dėl antikoagulantų

vartojimo, išreikšta plaučių emfizema, didelės bulos, didelio laipsnio širdies nepakankamumas [6, 7]. Reliatyvia kontraindikacija procedūrai laikoma ir stambios arba gausios kraujagyslės biopsijos vietoje [6, 7]. Papildomų reliatyvių kontraindikacijų TTB-KT, kurios skirtųsi nuo kitų plaučių biopsijos technikų, nėra, o sunkių arba gyvybei pavojingų komplikacijų pasitaiko ypač retai [8].

Dažniausia KT kontrolėje atliekamų biopsijų komplikacija yra asimptominis, minimaliai išreikštas pneumotoraksas [9]. Perlmutter su bendraautoriais duomenimis, atlikus 673 procedūras, pneumotoraksas pasireiškė mažiau nei 9 proc. atvejų. 98 proc. iš jų pneumotoraksas nustatytas procedūros metu arba per pirmą valandą po jos [9]. Kitų autorių duomenimis, nekomplikuotas pneumotoraksas diagnozuojamas dažniau – 20–25 proc. atvejų, o pleuros ertmės drenavimas reikalingas tik apie 3,3 proc. atvejų [9–12]. Kita galima procedūros komplikacija yra negausus kraujavimas iš plaučių. Hemoragijos dažniausiai būna lokaliai, lyginant su kriobiopsijomis, kurių metu vidutinis arba gausus kraujavimas pasireiškia maždaug iki 39 proc. atvejų. TTB-KT metu ši komplikacija yra gana reta ir siekia nuo 5 iki 16,9 proc. [13, 14]. Kita labai reta komplikacija – embolija oru. Publikuotos studijos duomenimis, iš 9783 atvejų ji pasireiškė tik 0,06 proc. pacientų, palyginimui – 30 dienų po apendektomijos mirtingumas siekia 1,8 proc. [14, 15].

DIAGNOSTINĖ VERTĖ

Dauguma autorių sutinka, jog diagnostinis TTB-KT informatyvumas priklauso nuo darinio dydžio, lokalizacijos, atlikėjo patirties, adatos tipo, biopsijos technikos pasirinkimo ir citopatologinio tyrimo priėmimo [16]. Informatyviomis laikomos procedūros, kurių metu paimta biopsinė medžiaga buvo kokybiška ir pakankama nuodugniai histologiniam tyrimui. Remiantis didelių imčių tiriamųjų duomenimis, šios procedūros tikslumas ir specifiskumas viršija 90 proc. [17–19]. Klaidingai teigiami rezultatai pasitaiko mažiau nei 1 proc. atvejų [22–24], o klaidingai neigiami – mažiau nei 10 proc. [19–5].

Tiriant subsolidinius darinius, TTB-KT jautrumas mažesnis – 51–84 proc. Lietuvos autorių skelbti duomenys panašūs [26]. Valavičiaus su bendraautoriais atliktos retrospektyviosios 109 TTB-KT analizės duomenimis, procedūra buvo informatyvi 90,82 proc. atvejų [26].

Hur ir bendraautoriai analizavo TBB ir TTB-KT procedūrų pasirinkimo tikslingumą. Jų duomenimis, TBB tikslumas varijuoja nuo 18 iki 60 proc. ir stipriai priklauso nuo darinio lokalizacijos bei dydžio [27]. TTB-KT statistiškai reikšmingai tikslesnė tiriant mažesnius nei 2 cm dydžio centrinius arba periferijoje išsidėsčiusius solidinius mazgus [27].

1 lentelė. Pacientų pasiskirstymas pagal lytį ir darinio tipą

	Atvejų skaičius
Lytis	
Vyrai	10
Moterys	5
Darinių tipai	
Pirminiai navikai	12
Metastaziniai navikai	3

2 lentelė. Neinformatyvių ir pakartotinių procedūrų skaičius pagal tyrimo metodą

	Neinformatyvios procedūros	Pakartotinės procedūros
TTB-KT	0	0
TBB	9	3

Santrumpos: TBB – transbronchinė plaučių audinio biopsija; TTB-KT – perkutaninė transtorakalinė adatinė biopsija kompiuterinės tomografijos kontrolėje.

MŪSŲ PATIRTIS

Metodika

Retrospektyviai įvertinome visų pacientų, kuriems nuo 2017 m. spalio iki 2018 m. birželio mėnesio atlikta TTB-KT duomenis, histologinių tyrimų rezultatus (1 lentelė). Tyrime naudoti visų 15 pacientų duomenys. Gautus duomenis analizavome naudodami statistinę programą „SPSS v. 23.0“, taikant aprašomosios statistikos metodus (vidurkius, dažnius). Septyniems pacientams TTB-KT atlikta kaip pirmojo pasirinkimo procedūra, kitiems – kaip papildoma po neinformatyvių TBB. Visos 15 TTB buvo sėkmingos – tyrimų metu paimtos biopsijos buvo informatyvios (2 lentelė).

Rezultatai

Analizuojant laikotarpį tarp radiologinio (KT) darinio plaučiuose nustatymo iki histologinio jo tyrimo, nustatyta, jog, pasirinkus TTB-KT pirminiu biopsijos metodu, laikotarpis iki histologinės verifikacijos reikšmingai trumpesnis (4 pav.). Šiais atvejais laikotarpis buvo nuo 4 iki 60 dienų. Pacientų grupėje, kuriems pirmiau buvo atliekamos TBB, o TTB-KT kaip papildomas pasirinkimas, laiko intervalas iki histologinės verifikacijos buvo nuo 30 iki 163 dienų. Laiko intervalą lėmė ir pakartotinės neinformatyvios TBB (2 lentelė).

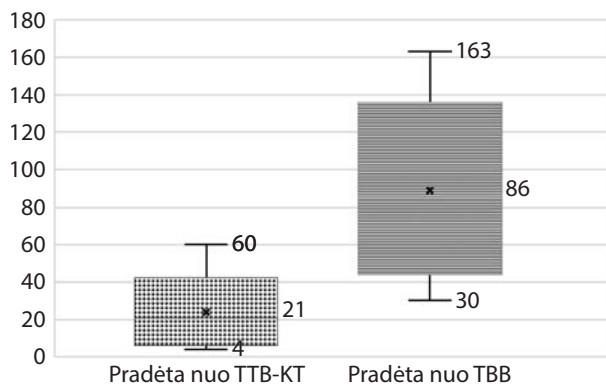
TTB-KT komplikacijos nustatytos trims pacientams (4,2 proc.). Visais atvejais pasireiškė nedidelis pneumotoraksas, kuris rezorbavosi savaime. Kraujavimo, pleuros ertmių drenavimo reikalaujančio pneumotorakso nenustatyta.

DISKUSIJA

Histologinis plaučių darinių tyrimas yra būtina ir svarbiausia daugelio ligų tikslios diagnozės ir individualaus gydymo parinkimo sąlyga [14–15, 29, 37]. Literatūros duomenimis, TTB-KT, lyginant su TBB, pasižymi didesniu tikslumu, ypač tiriant periferinius plaučių darinius [27, 29, 30]. Lietuvoje kol kas neatlikta didelių imčių tyrimų, nagrinėjančių TTB-KT informatyvumą, tačiau turimus duomenis lyginant su didelių imčių tyrimais, atliktais užsienio ligoninėse, Lietuvoje pasiekama ne prastesnių rezultatų [26].

Per pastarąjį dešimtmetį atsirado ir keletas naujų bronchoskopinių procedūrų, tokių kaip endobronchialis ultragarsas (EBUS) arba bronchoskopija su elektromagnetine navigacija (ENB) [31–33]. Šių procedūrų tikslumas, nustatant periferinius solidinius darinius, atitinkamai siekia nuo 46–82 proc. EBUS bei 62,5–76,9 proc. ENB [29–33]. Nors bronchoskopinių procedūrų tikslumas gerėja, tačiau dauguma autorių sutinka, jog šios procedūros tinkamesnės centrinės kilmės dariniams verifikuoti [31–36]. Be to, daugelyje pasaulio šalių TTB-KT yra ekonomiškai efektyvesnė ir prieinamesnė procedūra nei EBUS arba ENB [31, 32, 34, 37].

Literatūros duomenimis, sėkmingos TBB, tiriant



4 pav. Laikotarpis nuo radiologinės diagnozės iki sėkmingos biopsijos (dienos)

periferinius darinius, būna tik 14–60 proc. atvejų [27]. Rekomenduojama po neinformatyvios TBB iškart atlikti TTB-KT [27], o tiriant periferijoje esančius arba mažesnius nei 2 cm darinius, histologinį verifikavimą pradėti nuo TTB-KT [2]. Tokia taktika padeda sumažinti labai svarbų laikotarpį nuo darinio diagnozavimo radiologinio tyrimo metu iki pokyčių histologinio verifikavimo. Tai patvirtina ir mūsų tyrimo rezultatai: vidutinio laikotarpio iki histologinio verifikavimo skirtumas, renkantis skirtingą biopsijos taktiką, buvo 65 dienos.

TTB-KT jautrumas mažesnis tiriant subsolidinius nei solidinius darinius. Hur su bendraautoriais publikuoto nedidelės imties (N=28) tyrimo duomenimis, darinių, kuriuose „matinio stiklo“ zona sudarė 50–90 proc., TTB-KT jautrumas buvo 82 proc., o darinių, kuriuose „matinis stiklas“ dominuoja (>90 proc.), jautrumas buvo 50 proc. [36]. Nepaisant mažesnio jautrumo, TTB-KT yra potencialiai naudinga tiriant subsolidinius darinius, ypač kai chirurginė biopsija arba rezekcija yra pavojinga dėl gresiančių komplikacijų [2].

Pasaulyje TTB-KT pasirinkimą skatina ir galimybė efektyviau panaudoti gydymo įstaigos resursus, mažinti diagnostikos kaštus. TTB-KT procedūros kaina yra sąlyginai maža, o kartu sumažinamas ir pakartotinių procedūrų skaičius, paciento hospitalizacija [37]. Dauguma autorių sutinka, kad TTB-KT procedūros nauda viršija komplikacijų riziką nepriklausomai nuo indikacijų, dėl kurių buvo atliekama procedūra [17, 37].

IŠVADOS

1. Transtorakalinė adatinė plaučių biopsija kompiuterinės tomografijos kontrolėje yra informatyvi ir saugus plaučių audinio biopsijos metodas, kurio panaudojimas, mūsų duomenimis, gali reikšmingai sutrumpinti laikotarpį iki histologinio pokyčių plaučiuose tyrimo.
2. Tinkamai pasirinkta biopsijos taktika leidžia sumažinti komplikacijų skaičių, išvengti nereikalingų pakartotinių diagnostinių procedūrų.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

3. TTB-KT pritaikymas kasdienėje klinikinėje praktikoje gali padėti racionaliau panaudoti gydymo įstaigos resursus bei sumažinti diagnostikos kaštus.

Gauta 2018 08 07

Priimta 2018 09 05

LITERATŪRA

1. Zhang Q, Zhang S, Xu X, Xu Q, Zhou J. Value of radial probe endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and computer tomography-guided transthoracic needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96(34):e7843.
2. Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl):e93S–e120S.
3. Haaga JR, Alfydi RJ. Precise biopsy localization by computed tomography. *Radiology*. 1976; 118(3):603-7.
4. Manhire A, Charig M, Clelland C, Gleeson F, Miller R, Moss H, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*. 2003; 58(11):920–36.
5. Hiraki T, Mimura H, Gobara H. CT fluoroscopy-guided biopsy of 1,000 pulmonary lesions performed with 20-gauge coaxial cutting needles: diagnostic yield and risk factors for diagnostic failure. *Chest*. 2009; 136(6):1612–7.
6. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2000; 38(2):235–66.
7. Wallace AB, Suh RD. Percutaneous transthoracic needle biopsy: special considerations and techniques used in lung transplant recipients. *Semin Intervent Radiol*. 2004; 21(4):247–58.
8. Ernst A, Silvestri G, Johnstone D; American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*. 2003; 123(5):1693–717.
9. Perlmutter LM, Johnston WW, Dunnick NR. Percutaneous transthoracic needle aspiration: a review. *Am J Roentgenol*. 1989; 152(3):451–5.
10. Priola AM, Priola SM, Cataldi A. Diagnostic accuracy and complication rate of CT-guided fine needle aspiration biopsy of lung lesions: A study based on the experience of the cytopathologist. *Acta Radiol*. 2010; 51(5):527–33.
11. Yeow KM, Su IH, Pan KT, Tsay PK, Lui KW, Cheung YC, et al. Risk factors of pneumothorax and bleeding: Multivariate analysis of 660 CT-guided coaxial cutting needle lung biopsies. *Chest*. 2004; 126(3):748–54.
12. Nour-Eldin NEA, Alsubhi M, Emam A, Lehnert T, Beeres M, Jacobi V, et al. Pneumothorax Complicating Coaxial and Non-coaxial CT-Guided Lung Biopsy: Comparative Analysis of Determining Risk Factors and Management of Pneumothorax in a Retrospective Review of 650 Patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2016; 39(2):261–70.
13. Ong PG, Debiante LG, Casal RF. Recent advances in diagnostic bronchoscopy. *J Thorac Dis*. 2016; 8(12):3808–17.
14. Tomiyama N, Yasuhara Y, Nakajima Y, Adachi S, Arai Y, Kusumoto M, et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: A survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol*. 2006; 59(1):60–4.
15. Margenthaler JA, Longo WE, Virgo KS, Johnson FE, Oprian CA, Henderson WG, et al. Risk factors for adverse outcomes after the surgical treatment of appendicitis in adults. *Ann Surg*. 2003; 238(1):59–66.
16. Lu CH, Hsiao CH, Chang YC, Lee JM, Shih JY, Wu LA, et al. Percutaneous computed tomography-guided coaxial core biopsy for small pulmonary lesions with ground-glass attenuation. *J Thorac Oncol*. 2012; 7(1):143–50.
17. Yankelevitz DE, Vazquez M, Henschke CI. Special techniques in transthoracic needle biopsy of pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am*. 2000; 38(2):267–79.
18. Inoue D, Gobara H, Hiraki T, Mimura H, Kato K, Shibamoto K, et al. CT fluoroscopy-guided cutting needle biopsy of focal pure ground-glass opacity lung lesions: diagnostic yield in 83 lesions. *Eur J Radiol*. 2012; 81(2):354–9.
19. Yang J-S, Liu Y-M, Mao Y-M, Yuan J-H, Yu W-Q, Cheng R-D, et al. Meta-analysis of CT-guided transthoracic needle biopsy for the evaluation of the ground-glass opacity pulmonary lesions. *Br J Radiol*. 2014; 87(1042):20140276.
20. Zarbo RJ, Fenoglio-Preiser CM. Interinstitutional database for comparison of performance in lung fine-needle aspiration cytology. A College of American Pathologists Q-probe study of 5264 cases with histologic correlation. *Arch Pathol Lab Med*. 1992; 116(5):463–70.
21. Zhang H, Zeng X, Xing F. The diagnostic accuracy of CT-guided percutaneous core needle biopsy and fine needle aspiration in pulmonary lesions: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2016; 71(1):e1–10.
22. Tian P, Wang Y, Li L, Zhou Y, Luo W, Li W. CT-guided transthoracic core needle biopsy for small pulmonary lesions: Diagnostic performance and adequacy for molecular testing. *J Thorac Dis*. 2017; 9(2):333–43.
23. Greif J, Marmor S, Schwarz Y, Staroselsky AN. Percutaneous core needle biopsy vs. Fine needle aspiration in diagnosing benign lung lesions. *Acta Cytol*. 1999; 43(5):756–60.
24. Bocking A, Klose KC, Kyll HJ. Cytologic versus histologic evaluation of needle biopsy of the lung, hilum and mediastinum. Sensitivity, specificity and typing accuracy. *Acta Cytol*. 1995; 39(3):463–71.
25. Yamagami T, Yoshimatsu R, Miura H, Yamada K, Takahata A, Matsumoto T, et al. Diagnostic performance of percutaneous lung biopsy using automated biopsy needles under CT-fluoroscopic guidance for groundglass opacity lesions. *Br J Radiol*. 2013; 86(1022):20120447.
26. Valavičius A, Penkauskaitė L, Ališauskas J, Šimkaitis A, Radvinskienė L. Periferinių plaučių darinių histologinis verifikavimas iš kompiuterinės tomografijos kontroleje atliktų transtorakalinių stulpelinių biopsijų bei jo įtaka tolimesnei gydymo taktikai. *Sveikatos mokslai*. 2015; 25(4):40–6.
27. Hur J, Lee HJ, Byun MK, Nam JE, Moon JW, Kim HS, et al. Computed tomographic fluoroscopy-guided needle aspiration biopsy as a second biopsy technique after indeterminate transbronchial biopsy results for pulmonary lesions: Comparison with second transbronchial biopsy. *J Comput Assist Tomogr*. 2010; 34(2):290–5.
28. Lee C, Guichet PL, Abtin F. Percutaneous Lung Biopsy in the Molecular Profiling Era: A Survey of Current Practices. *J Thorac Imaging*. 2017; 32(1):63–7.
29. Yoshikawa M, Sukoh N, Yamazaki K, Kanazawa K, Fukumoto S, Harada M, et al. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy. *Chest*. 2007; 131(6):1788–93.
30. Eberhardt R, Ernst A, Herth FJ. Ultrasound-guided transbronchial biopsy of solitary pulmonary nodules less than 20 mm. *Eur Respir J*. 2009; 34(6):1284–7.
31. Eberhardt R, Anantham D, Herth F, Feller-Kopman D, Ernst A. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions. *Chest*. 2007; 131(6):1800–5.
32. Makris D, Scherpereel A, Leroy S, Bouchindhomme B, Faivre JB, Remy J, et al. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy for small peripheral lung lesions. *Eur Respir J*. 2007; 29(6):1187–92.
33. Lamprecht B, Porsch B, Pirich C, Studnicka M. Electromagnetic navigation bronchoscopy in combination with PET-CT and rapid on-site cytopathologic examination for diagnosis of peripheral lung lesions. *Lung*. 2009; 187(1):55–9.
34. Steinfurt DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011; 37(4):902–10.
35. Murphy JM, Gleeson FV, Flower CD. Percutaneous needle biopsy of the lung and its impact on patient management. *World J Surg*. 2001; 25(3):373–80.
36. Hur J, Lee HJ, Nam JE, Kim YJ, Kim TH, Choe KO, et al. Diagnostic accuracy of CT fluoroscopy-guided needle aspiration biopsy of ground-glass opacity pulmonary lesions. *Am J Roentgenol*. 2009; 192(3):629–34.
37. Dale CR, Madtes DK, Fan VS, Gorden JA, Veenstra DL. Navigational bronchoscopy with biopsy versus computed tomography-guided biopsy for the diagnosis of a solitary pulmonary nodule: A cost-consequences analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2012; 19(4):294–303.

Sergančiųjų alerginiu rinitu gyvenimo kokybės ir klinikinių simptomų pokytis taikant intranazalinę fototerapiją

CHANGES IN QUALITY OF LIFE AND CLINICAL SYMPTOMS IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS AFTER INTRANASAL PHOTOTHERAPY

JUSTINA ŠEMATONYTĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Žinoma, kad fototerapija teigiamai veikia imuninius procesus gleivinėje. Yra duomenų, kad intranazalinė fototerapija (IF), skleidžianti UV-A (25 proc.), UV-B (5 proc.) ir regimąją šviesą (70 proc.), gali būti veiksminga gydant alerginį rinitą (AR) nepriklausomai nuo simptomus sukėlusio alergeno, taip pat gali būti taikoma ieškant alternatyvų medikamentiniam gydymui. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti intranazalinės fototerapijos poveikį klinikiniams alerginio rinito simptomams ir gyvenimo kokybei pacientų, sergančių nuolatinio AR. **Tyrimo metodai.** Tyrimas atliktas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje. Jame dalyvavo sergantieji nuolatinio vidutinio sunkumo arba sunkiu AR (ARIA diagnostiniai kriterijai). Alerginis įsijautrinimas patvirtintas odos dūrio mėginiais ir (arba) specifinio imunoglobulino E (Ig E) antikūnų įkvėpiamiems alergenams nustatymu kraujo serume. IF procedūros kartotos tris kartus per savaitę, dviejų savaitių laikotarpiu didinant dozę. Standartinis AR gydymas tyrimo metu nebuvo tęstas. Prieš ir po IF gydymo gyvenimo kokybė vertinta pagal E. Juniper adaptuotą klausimyną (angl. *the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, standardized version, RQLQ(s)*), įvertintas bendrasis nosies simptomų balas (angl. *Total Nasal Symptom Score, TNSS*). Kiekvienos procedūros metu, naudojant vizualinę atitikmens skalę (angl. *Visual Analogue Scale, VAS*), įvertintas AR klinikinių simptomų sunkumas. **Tyrimo rezultatai.** 73 proc. tiriamųjų IF poveikį įvertino teigiamai. Nustatyta, kad po IF gydymo pagerėjo tiriamųjų gyvenimo kokybė, nes statistiškai reikšmingai sumažėjo Klausimyno (RQLQ(s)) visų poskalių balai. Po gydymo statistiškai reikšmingai sumažėjo visi TNSS skalės balai: nosies užgulimas, rinorėja, čiaudulys, miego sutrikimai, bendrieji simptomai. VAS skalės balai po gydymo taip pat sumažėjo statistiškai reikšmingai. **Išvados.** Intranazalinė fototerapija gali palengvinti AR simptomus ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę.

Reikšminiai žodžiai: alerginis rinitas, intranazalinė fototerapija, nosies simptomų bendrasis balas, Sergančiųjų alerginiu rinitu gyvenimo kokybės klausimynas.

Summary. It is known that phototherapy has a positive effect on the immune processes in the mucous membrane. Recently, it was proven that intranasal phototherapy (IP) with combination of UVA (25%), UVB (5%) and visible light (70%) can be effective in treating allergic rhinitis (AR) irrespective of symptom-induced allergen and it is recommended as alternatives to medication. **Aim** – to investigate the effect of intranasal phototherapy on clinical symptoms and quality-of-life of patients with persistent allergic rhinitis. **Methods.** A study of patients with confirmed persistent moderate-severe AR was carried-out at the department of Immunology and Allergology at the Kaunas Clinics of Lithuanian University of Health Sciences Hospital. Allergic sensitization was evaluated by skin prick and/or measurement of specific Ig E to aeroallergens. IP was applied three times a week for two weeks continuously with increasing doses. Standard AR treatment was not continued during the study. Assessment with rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ(s)) and total nasal symptom score (TNSS) was performed before and after the treatment. The clinical symptoms were evaluated by visual analogue scale (VAS) during each procedure. **Results.** 73% of studied patients (n = 11) evaluated positively the effect of IP. Quality-of-life of studied subjects improved significantly after the treatment. The treatment reduced all symptoms evaluated by TNSS: nasal congestion, rhinorrhea, sneezing, difficulty to sleep and total score. VAS scores were also reduced significantly after the procedures. **Conclusions.** Intranasal phototherapy may relieve symptoms of allergic rhinitis and improve quality-of-life of the patients.

Keywords: allergic rhinitis, intranasal phototherapy, total nasal symptom score, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire.

ĮVADAS

Alerginis rinitas (AR) – tai viena labiausiai paplitusių lėtinių ligų Europoje, dažniausiai prasidedanti ankstyvame amžiuje ir išliekanti visą gyvenimą [1]. AR pasireiškia pacientams, kurių imuninė sistema gamina

specifinius antikūnus, imunoglobuliną E (Ig E), esant įsijautrinimui tam tikriems oro alergenams, pvz., žiedadulkėms, namų dulkių erkutėms, naminių gyvūnų epidermio ląstelėms. Dažniausi AR klinikiniai simptomai pradinėje fazėje yra čiaudulys, nosies niežėjimas,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

rinorėja, vėlesnėje fazėje vyrauja nosies užgulimas [2]. Svarbu pabrėžti, kad lėtinė AR eiga gali sukelti pacientams kasdienį diskomfortą, fizines ir emocines problemas. Galimos AR pasekmės: sutrikęs miegas, susilpnėjusi uoslė ir skonio jutimas, socialinio gyvenimo trikdžiai. Tinkamas AR gydymas gali palengvinti ligos našta ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę [3].

Fototerapija ilgus metus sėkmingai taikoma uždegiminių odos ligų gydymui (pvz., atopinio dermatito) [4]. Imuniniai ir uždegiminiai procesai nosies gleivinėje yra panašūs į procesus, vykstančius odoje [5]. Yra duomenų, kad intranazalinė fototerapija (IF), skleidžianti UV-A (25 proc.), UV-B (5 proc.) ir regimąją šviesą (70 proc.), gali būti veiksminga gydant AR nepriklausomai nuo simptomus sukėlusio alergeno [6]. IF veikimo mechanizmas yra sudėtingas ir kompleksinis. IF mažina antigenų pateikimą dendritinėms ląstelėms, aktyvina imuninių ląstelių apoptozę ir slopina prouždegiminių mediatorių sintezę ir išsiskyrimą, todėl IF gali būti veiksminga priemonė nosies gleivinei gydyti [7]. IF gydo AR mažindama slogą, čiaudulį, nosies niežėjimą ir obstrukciją bei mažina riziką komplikacijų, tokių kaip, sinusitas, nosies polipozė, kvėpavimo takų infekcijos [6]. Šis gydymo metodas gali būti naudojamas ieškant alternatyvų medikamentiniam gydymui. IF rekomenduojama esant absoliučioms arba santykinėms medikamentinio gydymo kontraindikacijoms (pvz., nėštumas, žindymo laikotarpis), vengiant šalutinių medikamentinio gydymo reakcijų (raminamasis, migdomasis poveikis) [5].

Iki šiol Lietuvoje neatlikta klinikinių tyrimų, analizuojančių fototerapijos veiksmingumą ir poveikį pacientų, sergančių AR, gyvenimo kokybei ir klinikiškiems simptomams. Pasaulyje publikuota tyrimų, analizuojančių IF veiksmingumą, tačiau duomenų apie ilgalaikį procedūrų taikymą ir saugumą, gydant AR, vis dar stinga. Šiame straipsnyje aptariami 15 pacientų, sergančių nuolatinio vidutinio sunkumo arba sunkiu AR ir kuriems buvo taikytos IF procedūros, duomenys bei aptariami tyrimo rezultatai.

METODIKA

2017 m. spalio – lapkričio mėn. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje vykdytas tyrimas gavus Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Bioetikos centro leidimą Nr. BEC-LSMU(R)-385. Tyri-me dalyvavo pacientai, sergantys nuolatinio vidutinio sunkumo arba sunkiu AR. AR sunkumas nustatytas remiantis Alerginio rinito ir jo įtakos astmai iniciatyva (angl. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, ARIA) rekomenduojama klasifikacija [8]. Tiriamieji apsisprendimą dalyvauti tyrime patvirtino pasirašydami informuoto asmens sutikimo formą. Alerginis įsijautrinimas patvirtintas odos dūrio mėginiais (*Allergy*

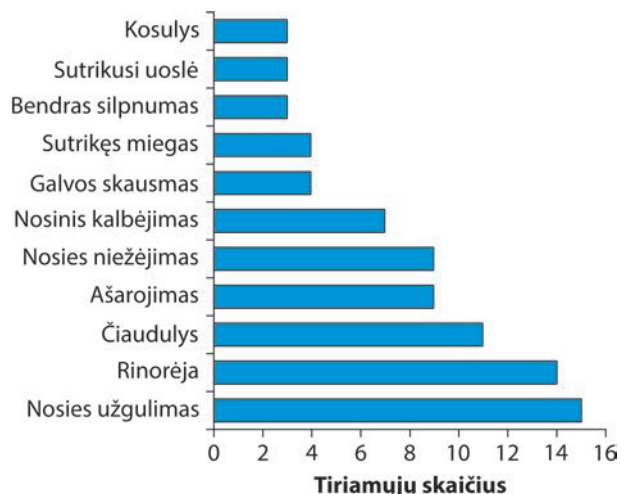
1 lentelė. Intranazalinės fototerapijos procedūrų grafikas

Procedūra	Procedūros trukmė nosies landoje (min:sek.)
1 savaitė	
Pirmas IF seansas	2:00
Antras IF seansas	2:15
Trečias IF seansas	2:30
2 savaitė	
Ketvirtas IF seansas	2:45
Penktas IF seansas	3:00
Šeštasis IF seansas	3:00

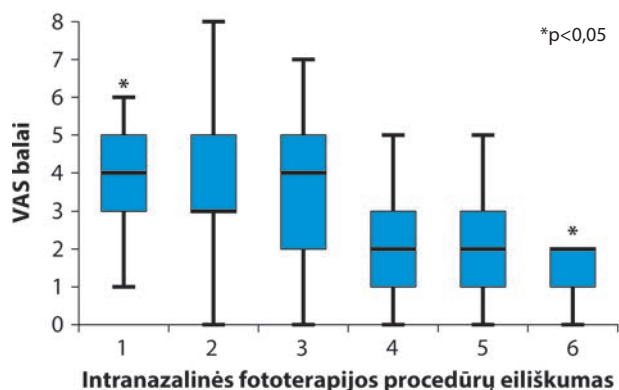
Therapeutics, Jungtinė Karalystė) ir (arba) specifinių Ig E antikūnų nustatymu įkvepiamiems alergenams kraujo serume (*EUROIMMUN*, Vokietija). Į tyrimą neįtraukti asmenys, turintys struktūrinius nosies pakitimus, nazofaringinę onkologinę anamnezę bei turėję viršutinių arba apatinių kvėpavimų takų infekciją keturių savaičių laikotarpiu iki tyrimo. IF procedūros kartotos tris kartus per savaitę dviejų savaičių laikotarpiu (1 lentelė). Gyvenimo kokybė vertinta pagal Gyvenimo kokybės, sergant alergine sloga, vertinimo klausimyną su standartiniais užsiėmimais (RQLQ(s)) pagal E. Juniper, gavus autorės sutikimą. Mažesnis skaičius skalėje rodė geresnę, didesnis – blogesnę gyvenimo kokybę per paskutinę savaitę. Prieš ir iškart po IF gydymo įvertintas RQLQ(s) ir nosies simptomų bendrasis balas (angl. *Total Nasal Symptom Score*, TNSS). Kiekvienos procedūros metu, naudojant vizualinę atitikmens skalę (angl. *Visual Analogue Scale*, VAS), įvertintas AR klinikinių simptomų sunkumas. Taip pat analizuoti duomenys apie ligos trukmę, sezoniškumą, simptomus skatinančius veiksnius, gretutines ligas, įprastinio gydymo vaistais poveikį. Duomenų analizė atlikta naudojantis *SPSS 22.0* statistine programa. Nagrinėjamų požymių pasiskirstymui pasirinktoje imtyje įvertinti taikyti absoliutieji (n) ir procentiniai dydžiai (proc.). Siekiant palyginti kintamųjų skirtumus tarp dviejų priklausomų grupių, taikytas neparametrinis Vilksoksono (angl. *Wilcoxon*) kriterijus. Statistinėms hipotezėms tikrinti pasirinktas kriterijaus reikšmingumo lygmuo, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Vidutinis tiriamųjų amžius – $30,86 \pm 11,67$ metų (jauniausias – 18 metų, vyriausias – 52 metų). Iš viso tyrime dalyvavo trys vyrai ir 12 moterų. Tik vienas tiriamasis (tai sudarė 7 proc. tirtos populiacijos) prieš tai buvo girdėjęs ir susipažinęs su IF gydymu, likusieji 14 tiriamųjų (93 proc. tirtos populiacijos) apie šį gydymo būdą nežinojo. Vidutinė tirtų pacientų AR



1 pav. Alerginio rinito klinikinių simptomų dažnis



2 pav. Tiriamųjų vizulinės analoginės skalės (VAS) įvertinimas kiekvienos procedūros metu (* pateikiamas statistiškai reikšmingas VAS balų skirtumas tarp pirmos ir šeštos procedūrų)

ligos trukmė – $8,11 \pm 8,13$ metų (trumpiausia ligos trukmė – vieneri metai, ilgiausia – 25 metai). Daugumai tiriamųjų ($n=8$; 54 proc.) AR klinikiniai simptomai pasireiškė vienodai dažnai paros laikotarpiu, 33 proc. ryškiausia klinika buvo rytą ($n=5$), 13 proc. – vakare ($n=2$). Dažniausiai vargino nosies užgulimas ($n=15$; 100 proc.), rinorėja ($n=14$; 93 proc.) ir čiaudulys ($n=11$; 73 proc.). Klinikinių AR simptomų pasireiškimo analizė pateikiama diagramoje (1 pav.). Dažniausia gretutinė patologija, kuri nustatyta tiriamiesiems pacientams, sergantiems AR, buvo astma ($n=4$, 27 proc.), taip pat du tiriamieji sirgo atopiniu dermatitu (13 proc.). Visiems tiriamiesiems nustatytas alerginis įsijautrinimas namų dulkių erkių allergenams (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) ($n=15$), keturiems tiriamiesiems nustatytas įsijautrinimas naminių gyvūnų allergenams (katė, šuo) (27 proc.), keturiems pacientams nustatytas įsijautrinimas išorinės aplinkos, t. y. medžių (beržų), žolių (kietys, piktžolės) žiedadulkių allergenams (27 proc.).

73 proc. tiriamųjų ($n=11$) IF poveikį AR klinikiniams simptomams įvertino teigiamai. Nustatyta, kad po IF

2 lentelė. Gyvenimo kokybės klausimyno (RQLQ(s)) poskalių balai prieš ir po gydymo

RQLQ(s)	Prieš gydymą	Po gydymo	p reikšmė
Miego kokybė	$2,37 \pm 1,93$	$1,15 \pm 0,72$	0,023
Įtaka aktyvumui	$2,89 \pm 1,38$	$1,31 \pm 0,73$	0,003
Nosies simptomai	$2,78 \pm 1,54$	$1,38 \pm 0,92$	0,013
Akių simptomai	$1,98 \pm 1,80$	$0,88 \pm 0,91$	0,005
Įtaka emocijoms	$2,03 \pm 1,45$	$1,16 \pm 1,18$	0,047
Fizinės problemos	$3,62 \pm 1,91$	$1,84 \pm 1,32$	0,014
Kiti varginę simptomai	$1,99 \pm 1,25$	$1,16 \pm 1,04$	0,010

3 lentelė. Nosies simptomai (TNSS) prieš ir po gydymo

TNSS	Prieš gydymą	Po gydymo	p reikšmė
Nosies užgulimas	$2,00 \pm 1,00$	$1,13 \pm 0,64$	0,015
Rinorėja	$2,00 \pm 1,00$	$1,13 \pm 0,64$	0,015
Čiaudulys	$1,53 \pm 1,06$	$0,67 \pm 0,61$	0,026
Niežėjimas	$1,27 \pm 1,01$	$0,20 \pm 0,56$	0,008
Bendrieji balai	$8,67 \pm 4,01$	$4,07 \pm 2,12$	0,020

4 lentelė. Nosies simptomai (TNSS) po paskutinės procedūros ir praėjus 6 mėn. po gydymo

TNSS	Iš karto po gydymo	Po 6 mėn.	p reikšmė
Nosies užgulimas	$1,13 \pm 0,64$	$1,17 \pm 0,84$	0,001
Rinorėja	$1,13 \pm 0,64$	$2,08 \pm 0,90$	0,082
Čiaudulys	$0,67 \pm 0,61$	$1,25 \pm 0,96$	0,200
Niežėjimas	$0,20 \pm 0,56$	$1,08 \pm 0,90$	0,128
Bendrieji balai	$4,07 \pm 2,12$	$5,50 \pm 3,80$	0,062

gydymo tiriamųjų gyvenimo kokybė pagerėjo, nes statistiškai reikšmingai sumažėjo tiriamųjų RQLQ(s) visų poskalių balai: miego kokybė, AR simptomų įtaka aktyvumui, nosies simptomai, akių simptomai, AR simptomų įtaka emocijoms, praktinės problemos (nepatogumas, kad reikia su savimi nešiotis popierines servetėles arba nosinę, poreikis nuolat pūsti nosį) ir kiti varginę bendrieji simptomai ($p < 0,05$) (2 lentelė). Po gydymo statistiškai reikšmingai sumažėjo visi TNSS skalės balai: nosies užgulimas, rinorėja, čiaudulys, niežėjimas, bendrieji simptomai ($p < 0,05$) (3 lentelė). VAS skalės balai tai pat statistiškai reikšmingai sumažėjo po gydymo ($4,00 \pm 1,51$ palyginus su $1,60 \pm 1,24$; $p=0,003$) (2 pav.). Tyrimo rezultatai patvirtino IF gamintojų pateikiamą informaciją, kad, pradėjus gydymą, gali paūmėti AR klinikiniai simptomai. 33 proc. tiriamųjų

Moksliniai darbai ir apžvalgos

(n=5) nurodė AR klinikinių simptomų paūmėjimą procedūrų pradžioje. Taip pat trečdalis pacientų (n=5) skundėsi atsiradusiu nosies gleivinės sausumu, tačiau tik 20 proc. tiriamųjų atsižvelgė į rekomendacijas vartoti emolientus (pvz., vitamino A aliejų). Gydomo pabaigoje tiriamųjų buvo paprašyta įvertinti dešimtbalėje sistemoje IF veiksmingumą palengvinant AR klinikinius simptomus. Vidutinė įverčio vertė buvo $7,46 \pm 1,19$ (mažiausia vertė – 5,00; didžiausia vertė – 9,00). Tiriamieji buvo apklausti praėjus 6 mėn. po gydymo. Vidutinė simptomų atsinaujinimo pradžia, praėjus 2,75 mėn. po taikytų procedūrų (min. – 0 mėn.; maks. – 6 mėn.). Praėjus 6 mėn. po gydymo statistiškai reikšmingai padidėjo rinorėjos, čiaudulio, niežėjimo ir TNSS balai, tik TNSS nosies užgulimo balas statistiškai reikšmingai neišsiskyrė praėjus 6 mėn. po IF procedūrų (žr. 4 lentelę).

REZULTATŲ APTARIMAS

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad IF gali palengvinti AR klinikinius simptomus ir pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Anksčiau skelbtų mokslinių publikacijų rezultatai diskutuoti. Vieni autoriai teigia, kad IF yra saugi ir veiksminga gydymo priemonė gydyti tiek nuolatinį, tiek epizodinį AR [9–12]. Kiti autoriai nurodo, kad IF nėra pakankamai veiksmingas AR gydymo metodas [13]. Šiame tyrime buvo naudoti standartizuoti klausimynai, dėl to šio tyrimo rezultatus galima palyginus su kitų autorių analogiškais tyrimais.

2017 m. Sun L. su bendraautoriais (Kinija) atlikta sisteminė metaanalizė, kurioje buvo apžvelgta 12 straipsnių bei 7 klinikiniai tyrimai (*PubMed*, *Embase*, *Cochrane* duomenų bazės), kuriuose dalyvavo 615 suaugusiųjų, sergančių AR ir kuriems buvo taikyta IF. Metaanalizės rezultatai rodo, kad IF gali pagerinti TNSS ir RQLQ įverčius, taip pat patvirtintas geras procedūros saugumo profilis [9]. Šioje metanalizėje pateikti rezultatai panašūs į atlikto tyrimo rezultatus bei išvadas. Taip pat metaanalizėje aprašomas tiriamiesiems IF procedūrų metu atsiradęs nosies gleivinės sausumas [9]. Šiame tyrime nustatyta, kad trečdalis tiriamųjų (n=5) skundėsi atsiradusiu nosies gleivinės sausumu gydymo metu.

Vienas pirmųjų 2005 m. paskelbtas Koreck AL. ir kolegų (Vengrija) tyrimas parodė, kad IF buvo gerai toleruojama ir po gydymo reikšmingai pagerėjo TNSS skalės balai: čiaudulys (p=0,016), rinorėja (p=0,007), nosies niežėjimas (p=0,014) ir bendras nosies kiekis (p=0,004). Tuo tarpu nė vienas iš simptomų kontrolinėje grupėje nepagerėjo [10]. 2013 m. Lee HM ir kolegų (Korėja) tyrimo rezultatai parodė, kad net 68 proc. tiriamųjų IF procedūras vertino teigiamai ir jautė AR klinikinių simptomų palengvėjimą. Po gydymo pastebėtas reikšmingas nosies užgulimo (p=0,001),

rinorėjos (p=0,005), čiaudulio (p=0,001) ir niežėjimo (p=0,003) sumažėjimas [11]. Šiame tyrime 73 proc. tiriamųjų (n=11) IF poveikį AR klinikiniams simptomams įvertino teigiamai. Po procedūrų statistiškai reikšmingai palengvėjo nosies užgulimas (p=0,015), rinorėja (p=0,015), čiaudulys (p=0,026), niežėjimas (p=0,008), bendrieji simptomai (p=0,02). Šiame tyrime kontrolinės grupės nebuvo.

2017 m. Bella Z. su bendraautoriais (Vengrija) paskelbtas tyrimas, kurio metu analizuotas IF veiksmingumas su placebo grupe. Tyrime dalyvavo 34 pacientai, sergantys nuolatinio AR. Tiriamieji buvo atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes. Pirmą grupę buvo gydoma UV-B, UV-A ir didelio intensyvumo matomąja šviesa, antrą grupę buvo skiriamos mažo intensyvumo rėgimosios šviesos procedūros. Buvo vertinamas TNSS balas ir uoslės rodmenys slenkstis. Visi TNSS skalės balai ir uoslė pacientams, gydytiems IF, reikšmingai pagerėjo. Nors Bella Z. su bendraautoriais tiriamųjų imtis buvo dukart didesnė nei šio tyrimo (n=34; vs. n=15), tačiau šalutinių reakcijų procedūrų metu nepastebėta [12]. Tuo tarpu atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad 33 proc. tiriamųjų (n=5) jautė AR klinikinių paūmėjimą gydymo pradžioje, taip pat 33 proc. (n=5) skundėsi atsiradusiu nosies gleivinės sausumu.

2017 m. Dulguerov N. ir bendraautorių (Šveicarija) tyrimas parodė, kad IF nėra pakankamai veiksmingas AR gydymo metodas. Lyginant gydytos IF ir placebo grupės (RQLQ(s)) vertes, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta (p < 0,05) [13]. Šiame tyrime placebo grupės nebuvo.

Įprastinis AR gydymas paremtas tarptautinio susitarimo taisyklėmis [8]. Pirmiausia reikia šalinti aplinkoje esančius alergenų ir vengti nespecifinių dirgiklių. Medikamentinis AR gydymas yra pakopinis ir priklauso nuo ligos sunkumo bei klinikinės eigos. Nuolatinis AR gydomas geriamaisiais arba intranazaliniais antihistaminiais vaistais ir intranazaliniais gliukokortikoidais. Dėl gydymo specifine imunoterapija sprendžiama, kai būklė negerėja gydant vaistais. Standartinėse alerginio rinito gydymo rekomendacijose IF procedūros nenurodomos [8, 14].

Gydymas IF vis dar išlieka diskusijų objektu. Tyrimų rezultatai rodo, kad IF veiksmingai palengvina AR simptomus ir gali būti rekomenduojamas kaip naujas, alternatyvus gydymo būdas. Atkreiptinas dėmesys, kad IF negali būti taikoma kaip AR simptomų profilaktikos priemonė. IF procedūros skiriamos jau esant AR klinikai. Duomenų apie ilgalaikį, pakartotinį IF procedūrų taikymą vis dar stinga, todėl reikalingi didesnės tiriamųjų imties ir ilgesnės trukmės tyrimai.

IŠVADOS

Šio tyrimo duomenimis, IF gali palengvinti alerginio rinito klinikinius simptomus ir pagerinti pacientų,

sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu alerginiu rinitu, gyvenimo kokybę.

*Gauta 2018 08 17
Priimta 2018 09 04*

LITERATŪRA

1. **Wheatley LM, Togias A.** Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2015; 372(5):456–63.
2. **Karatzas K, Katsifarakis N, Riga M, Werchan B, Werchan M, Berger U, et al.** New European Academy of Allergy and Clinical Immunology definition on pollen season mirrors symptom load for grass and birch pollen-induced allergic rhinitis. *Allergy [Internet].* 2018; 73(9):1851–9.
3. **Camelo-Nunes IC, Solé D.** Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol.* 2010; 36(1):124–33.
4. **Meduri NB, Vandergriff T, Rasmussen H, Jacobs H.** Phototherapy in the management of atopic dermatitis: a systematic review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007; 23(4):106–12.
5. **Koreck AI, Kenderessy AS, Kemeny L.** Intranasal phototherapy is an effective treatment in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(2):260
6. **Brehmer D.** Endonasal phototherapy with Rhinolight® for the treatment of allergic rhinitis. *Expert Rev Med Devices.* 2010; 7(1):21–6.
7. **Kemény L, Koreck A.** Ultraviolet light phototherapy for allergic rhinitis. *J Photochem Photobiol B.* 2007; 87(1):58–65.
8. **Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al.** Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63(Suppl 86):8–160.
9. **Sun LN, Liu SY, Shuai CJ, Mao XM, Yin ZD.** [Efficacy and safety of endonasal phototherapy in the treatment of adult allergic rhinitis: A Meta-analysis]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2017; 31(24):1896–903;1909.
10. **Koreck AI, Csoma Z, Bodai L, Ignacz F, Kenderessy AS, Kádócsa E, et al.** Rhinophototherapy: a new therapeutic tool for the management of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115(3):541–7.
11. **Lee H-M, Park MS, Park IH, Lee SH, Lee SK, Kim K-S, et al.** A comparative pilot study of symptom improvement before and after phototherapy in Korean patients with perennial allergic rhinitis. *Photochem Photobiol.* 2013; 89(3):751–7.
12. **Bella Z, Kiricsi Á, Viharosné ÉD-R, Dallos A, Perényi Á, Kiss M, et al.** Rhinophototherapy in persistent allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017; 274(3):1543–50.
13. **Dulguerov N, Guinand N, Courvoisier D, Landis BN, Lacroix JS, Hauser C.** Rhinophototherapy in chronic rhinosinusitis: a double blind randomized placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2017; 55(2):106–12.
14. **Gotoh M.** Allergic rhinitis: diagnosis and treatment based on the guidelines. *Arerugi.* 2018; 67(7):914–8.

Atnaujinti ALEX klinikinio tyrimo duomenys: alektinibas[▼] – naujas ALK teigiamo nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas

UPDATED ALEX TRIAL RESULTS: ALECTINIB[▼] – NEW STANDART IN TREATMENT ALK POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Taikinių terapija – tai sąlyginai naujas plaučių vėžio gydymo būdas. Nustačius anaplastinės limfomos kinazės (ALK) geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas ALK tirozino kinazės inhibitoriais. III fazės klinikiniam tyrime ALEX buvo lyginamas alektinibo ir krizotinibo veiksmingumas bei saugumas, skiriant šių vaistų anksčiau negydytiems, ALK atžvilgiu teigiamu išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems asmenims. ALEX tyrimo stebėsenos fazės rezultatai parodė, kad alektinibo gydymo nauda yra reikšminga ir ilgalaikė – metastazavusiu ALK atžvilgiu teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantys pacientai be ligos progresavimo išgyveno beveik trejus metus. Todėl ALK tirozino kinazės inhibitorius alektinibas turėtų būti standartiniu gydymo pasirinkimu pirmą kartą diagnozavus ALK teigiamą nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio formą.

Reikšminiai žodžiai: alektinibas, ALK, ALEX klinikinis tyrimas, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys.

Summary. Targeted therapy is a relatively new way of treating lung cancer. First line treatment of adult patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene translocation positive non-small cell lung cancer is ALK tyrosine kinase inhibitors. In phase III ALEX study was compared the efficacy and safety of alectinib versus crizotinib in treatment people with previously untreated metastatic ALK positive non small cells lung cancer. Follow-up results from the ALEX study demonstrate the significant sustained benefit of alectinib, showing that people with metastatic ALK positive non-small cell lung cancer lived for almost three years without their disease progressing. These results further support the use of ALK tyrosine kinase inhibitors like Alectinib as a standard of care for people who are newly diagnosed with this form of lung cancer.

Keywords: alectinib, ALK, ALEX trial, non-small cell lung cancer.

IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių ir dažniausiai mirtį sąlygojančių onkologinių ligų Europoje, Azijoje ir Amerikoje. Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) duomenimis, 2015 m. nuo plaučių vėžio mirė apie 1,69 mln. gyventojų. Prognozuojama, kad 2035 m. mirčių skaičius nuo plaučių vėžio visame pasaulyje išaugs iki 3 mln. atvejų per metus [1].

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) – tai dažniausia plaučių vėžio forma, nustatoma apie 85 proc. atvejų [2]. Anaplastinės limfomos kinazės (ALK) geno translokacija nustatoma apie 5 proc. NSLPV atvejų, iš kurių dažniausiai ALK translokacija nustatoma esant adenokarcinomos histologiniam variantui ir labai retais atvejais – apie 3 proc. sergantiems plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Pacientai, kuriems nustatyta ALK translokacija, yra santykinai jaunesnio amžiaus (amžiaus mediana – apie 52 metus), nerūkantys arba nedaug rūkantys (<10 pakmečių) [3].

Taikinių terapija – tai sąlyginai naujas plaučių vėžio gydymo būdas. ALK teigiamo NSLPV atveju, skiriant gydymą tirozino kinazės inhibitoriais (TKI), užfiksuota sumažėjusi onkogenų raiška, todėl, nustačius ALK geno translokaciją, rekomenduojamas pirmos eilės gydymas ALK TKI. Krizotinibas – tai pirmos kartos TKI, kuris pirmasis tapo pirmaeilio ALK atžvilgiu teigiamo NSLPV vėžio gydymo standartu kinikinėje praktikoje. Ši teiginį puikiai iliustruoja PROFILE 1014 klinikinio tyrimo duomenų analizė [4]. Tyrimo metu buvo palygintas standartinės pirmos eilės chemoterapijos cisplatina arba karboplatina derinyje su pemetreksedu ir krizotinibo veiksmingumas, pacientams, sergantiems ALK teigiamu NSLPV. ALK atžvilgiu teigiamu NSLPV sergančių pacientų, gydomų krizotinibu, lyginant su pirmos eilės chemoterapija, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 10,9 mėn., palyginus su 7,0 mėn., skiriant gydymą chemoterapija [4].

ALEX – NAUJAS ALK TEIGIAMO NSLPV GYDymo STANDARTO TYRIMAS

ALEX yra atsitiktinių imčių, daugiacentris, atviras, III fazės klinikinis tyrimas, kuriame buvo lygintas alektinibo ir krizotinibo veiksmingumas bei saugumas, skiriant šių vaistų anksčiau negydytiems ALK atžvilgiu teigiamu išplitusiu NSLPV sergantiems asmenims. Šiame tyrime dalyvavusių pacientų ALK teigiamumas navike buvo nustatomas imunohistocheminiu (IHC) VENTANA ALK (d5f3) CDx tyrimu. Tyrimo dalyvavo 303 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į alektinibo arba krizotinibo grupes santykiu 1:1. Pirmos grupės pacientai (n=152) gydyti alektinibu 600 mg du kartus per parą, antrosios (n=151 pacientas) – krizotinibu 250 mg du kartus per parą. Gydytas tęstas iki ligos progresavimo arba iki tol, kol pasireiškė netoleruojami arba nepageidaujami poveikiai. Abi grupės tyrimo pradinio vizito metu buvo tolygios pagal tiriamųjų funkcinę būklę, rasę, ligos išplitimą galvos smegenyse [5–6]. Pagrindinis klinikinio tyrimo ALEX tikslas – nustatyti išgyvenamumą be ligos progresavimo. Antrinės vertinamosios baigtys – nepriklausomo peržiūros komiteto įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo; laikas iki ligos progresavimo centrinėje nervų sistemoje (CNS); objektyvaus atsako dažnis, atsako trukmė ir bendras išgyvenamumas.

Alektinibas, palyginus su krizotinibu, žymiai sumažino (84 proc.) naviko išplitimo į galvos smegenis arba

Lentelė. ALEX tyrime pasitaikiusių nepageidajamų poveikių pasiskirstymas alektinibo ir krizotinibo grupėse

Nepageidajami poveikiai	Alektinibas, n (proc. iš 152 tiriamųjų)	Krizotinibas, n (proc. iš 151 tiriamojo)
Pykinimas	24 (16)	75 (50)
Viduriavimas	20 (13)	70 (46)
Vėmimas	14 (9)	62 (41)
ALT padidėjimas	26 (17)	50 (33)
AST padidėjimas	24 (16)	40 (27)
Bilirubino koncentracijos padidėjimas	29 (19)	2 (1)
Periferinės edemos	28 (18)	48 (32)
Skonio pojūčio sutrikimai	5 (3)	30 (20)
Regėjimo sutrikimai	3 (2)	18 (12)
Anemija	34 (22)	11 (7)
Raumenų skausmas	25 (16)	3 (2)

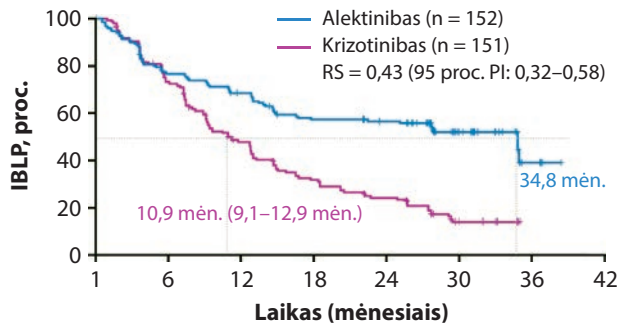
Santrumpos: ALT – alanininė transaminazė, AST – aspartato aminotransferazė.

naviko augimo jose riziką (rizikos santykis (RS)=0,16, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 0,10–0,28, $p<0,0001$). Alektinibu gydytų pacientų grupėje pirmo ligos progresavimo pasireiškimo CNS atvejų skaičius buvo mažesnis negu krizotinibu gydytų pacientų grupėje (atitinkamai – 12 ir 45 proc.) [5, 6]. Trečiojo, ketvirtojo, penktojo laipsnio nepageidaujami poveikiai alektinibo grupėje buvo retesni (44,7 proc., palyginus su 51 proc. vartojusiems krizotinibą). Dažniausiai iš trečiojo, ketvirtojo laipsnio nepageidajamų poveikių pastebėtas kepenų fermentų (aspartatransaminazės – 5,5 proc., alanintransaminazės – 4,6 proc.), raumenų fermentų (kreatininfosfokinazės – 3,3 proc.) aktyvumo padidėjimas. Iš pavojingų nepageidajamų poveikių, kurie buvo registruoti bent 2 proc. alektinibu gydytų pacientų, buvo ūminis inkstų pažeidimas (2,6 proc.) ir anemija (2 proc.) (lentelė) [5, 6]. Bendrai vertinant, alektinibu gydytų pacientų grupėje, palyginus su krizotinibu, nustatyta mažiau nepageidajamų poveikių, dėl kurių reikėjo sumažinti vaisto dozę (atitinkamai – 16,4 ir 20,5 proc.) arba laikinai nutraukti vaisto vartojimą (atitinkamai – 22,4 ir 25,2 proc.). Nepageidajamų poveikių dažnis, dėl kurių reikėjo visiškai nutraukti vaisto vartojimą, buvo vienodas abiejose grupėse (13,2 proc.) [5, 6].

Alektinibas registruotas ne tik pirmaeiliam ALK atžvilgiu teigiamam metastazavusio NSLPV gydymui, bet ir išplitusiam, ALK atžvilgiu teigiamam NSLPV, kuris progresavo po gydymo krizotinibu arba pacientai krizotinibo netoleravo. 2018 m. NCCN (angl. *National Comprehensive Cancer Network*) NSLPV gydymo rekomendacijose alektinibas nurodomas kaip pirmojo pasirinkimo vaistas išplitusiam ALK teigiamam NSLPV gydyti.

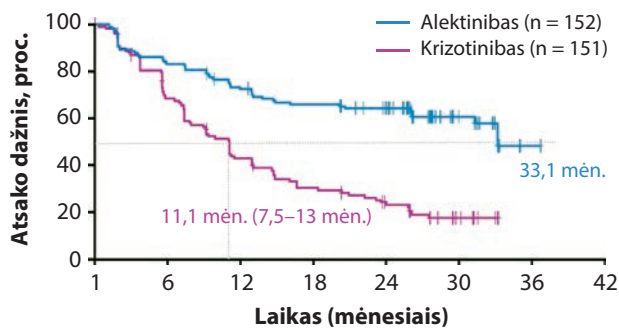
ATNAUJINTAIS ALEX III FAZĖS TYRIMO DUOMENIMIS, ALEKTINIBU GYDYTI PACIENTAI, KURIEMS DIAGNOZUOTAS ALK ATŽVILGIU TEIGIAMAS IŠPLITĖS NSLPV, BE LIGOS PABLOGĖJIMO AR MIRTIES VIDUTINIŠKAI IŠGYVENO APIE TREJUS METUS

2018 m. birželio 3 dieną Amerikos klinikinės onkologijos draugijos (angl. *American Society of Clinical Oncology*, ASCO) suvažiavime pristatyti atnaujinti ALEX klinikinio tyrimo dvejų metų stebėsenos fazės rezultatai. Nustatyta, kad pacientų, kurie sirgo ALK atžvilgiu teigiamu metastazavusiu NSLPV, pirmaeilis gydymas alektinibu, palyginus su gydymu krizotinibu, 57 proc. sumažino ligos progresavimo arba mirties riziką (RS=0,43, 95 proc. PI: 0,32–0,58). Alektinibu gydytų pacientų grupėje nustatyta išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo daugiau nei tris kartus ilgesnė už krizotinibu gydytų pacientų (atitinkamai – 34,8 mėn., 95 proc. PI: 17,7 – viršutinė riba nepasiekta, palyginus su 10,9 mėn.,



1 pav. Išgyvenamumo be ligos progresavimo vertinimas (ALEX tyrimo duomenys)

Santrumpa: IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo.



2 pav. Gydomo atsako trukmės vertinimas (ALEX tyrimo duomenys)

95 proc. PI: 9,1–12,9) (1 pav.). Alektinibo saugumo duomenys, lyginant su anksčiau atliktais tyrimais, nesiskyrė [5, 6].

ALEX klinikinio tyrimo stebėsenos fazės rezultatai parodė, kad gydymo alektinibu nauda yra reikšminga ir ilgalaikė – metastazavusiu ALK atžvilgiu teigiamu NSLPV sergantys pacientai be ligos progresavimo išgyveno beveik trejus metus. Šie rezultatai dar kartą įrodė, kad alektinibas turėtų būti standartiniu gydymo pasirinkimu pirmą kartą diagnozavus ALK teigiamą NSLPV formą [5, 6].

Ilgensnio laikotarpio analizėje taip pat buvo įvertinti ALEX tyrimo antrinių vertinamųjų baigčių stebėsenos duomenys. Įrodyta, kad alektinibas veiksmingesnis nei krizotinibas, nepriklausomai nuo to, ar tiriamieji dalyvavimą tyrime pradėjo su nustatytoms metastazėmis CNS, arba be jų. Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje nebuvo nustatyta metastazių galvos smegenyse, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana alektinibo grupėje siekė 34,8 mėn. (95 proc. PI: 22,4 – viršutinė riba nepasiekta), palyginus su 14,7 mėn. krizotinibo

grupėje (95 proc. PI: 10,8–20,3) (RS=0,47, 95 proc. PI: 0,32–0,71). Pacientų, kuriems tyrimo pradžioje jau buvo nustatyta metastazių galvos smegenyse, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana alektinibo grupėje siekė 27,7 mėn. (95 proc. PI: 9,2 – viršutinė riba nepasiekta), o krizotinibo grupėje – 7,4 mėn. (95 proc. PI: 6,6–9,6) (RS=0,35, 95 proc. PI: 0,22–0,56). Gydymo atsakas alektinibo grupėje buvo ilgesnis ir truko 33,3 mėn. (95 proc. PI: 31,3 – viršutinė riba nepasiekta), palyginus su 11,1 mėn. krizotinibu gydytų pacientų grupėje (95 proc. PI: 7,5–13,0) (2 pav.) [5, 6].

APIBENDRINIMAS

Atnaujinti klinikinio tyrimo ALEX duomenys patvirtino, kad alektinibo gydymo nauda yra reikšminga ir ilgalaikė. Alektinibas, lyginant su krizotinibu, pagerino išgyvenamumo be ligos progresavimo laiką beveik iki trejų metų. Įvertinus nepageidaujamų reakcijų dažnį, pastebėta, kad pacientai alektinibą toleravo žymiai geriau nei krizotinibą, o tai sąlygojo ilgesnę gydymo trukmę ir geresnę atsaką į gydymą. Apibendrinus minėtus klinikinio tyrimo duomenis, alektinibo gydymo veiksmingumą ir pranašumą prieš krizotinibą, alektinibas turėtų būti standartinis gydymo pasirinkimas pirmą kartą diagnozavus ALK teigiamą NSLPV.

▼*Vykdoma papildoma vaistinio preparato stebėseną. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas.*

LITERATŪRA

1. Didkowska J, Wojciechowska U, Koskinen HL, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med.* 2016; 4(8):150.
2. Iwama E, Okamoto I, Harada T, Takayama K, Nakanishi Y. Development of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors and molecular diagnosis in ALK rearrangement-positive lung cancer. *Oncotargets Ther.* 2014; 7:375-85.
3. Solomon B, Varela-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(12):1450-4.
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Makhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371(23):2167-77.
5. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus crizotinib in untreated ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829-38.
6. Camidge DS, Peters S, Mok T, Gadgeel ShM, Cheema PK, Pavlakis N, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib(AL) versus crizotinib(CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. 2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting on 3 June, 2018. Abstract #9043.

Sunkios alerginės astmos gydymas omalizumabu

THE TREATMENT OF SEVERE ALLERGIC ASTHMA WITH OMALIZUMAB

KRISTINA BIEKŠIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Omalizumabas – veiksmingas pridėtinis biologinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti, nepriklausomai nuo prieš gydymą nustatyto eozinofilų kiekio kraujyje. Gydant omalizumabu mažėja paūmėjimų dažnis, geriamųjų ir įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozės. Omalizumabas pasižymi palankiu saugumo profiliu, juo galima gydyti ir vaikus, o poveikis yra ilgalaikis.
Reikšminiai žodžiai: omalizumabas, sunki alerginė astma, eozinofilai.

Summary. Omalizumab is effective for the treatment of severe allergic asthma irrespective of pre-treatment blood eosinophil count. Omalizumab decreases the rate of exacerbation, the dose of systemic and inhaled glucocorticoids, increases the quality of life. Treatment with omalizumab safe, effectiveness long term, besides is the possibility to treat children.

Keywords: omalizumab, severe allergic asthma, eosinophil.

IVADAS

Pastaraisiais metais susidomėjimas sunkia astma, jos diagnostika, gydymu bei moksliniais tyrimais labai didelis. Apie ją kalbama, diskutuojama daugelyje įvairaus profilio kongresų, konferencijų, seminarų, vykdomi klinikiniai bei moksliniai projektai. Šio susidomėjimo priežastis – naujos sunkios astmos gydymo galimybės biologine terapija.

Galime pasidžiaugti, kad nuo šių metų liepos mėnesio sunkios nekontroliuojamos astmos gydymas biologine terapija (omalizumabu ir mepolizumabu) jau kompensuojamas ir Lietuvoje.

Tiek pulmonologams, tiek šeimos gydytojams vis dar kyla klausimų, kada astma laikoma sunkia, pateikiame sunkios astmos apibrėžimą. Sunki astma – tai astma, kurios gydymui per praėjusius metus buvo reikalinga 4–5 gydymo pakopa pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) arba per praėjusius metus ≥ 50 proc. laiko buvo vartojami sisteminiai gliukokortikoidai (GK) tam, kad astma būtų kontroliuojama, arba, nepaisant šio gydymo, astma išliko nekontroliuojama [1–3].

Sunkia astma sergantys pacientai paprastai turi ilgą ligos istoriją, vartoja dideles įkvepiamųjų gliukokortikoidų (IGK) dozes, geriamuosius gliukokortikoidus (GGK), kurie dažnai sukelia nepageidaujamus poveikius, serga gretutinėmis ligomis, patiria dažnus, sunkius, netgi gyvybei pavojingus ligos paūmėjimus, kurių metu būtinas intensyvus stacionarinis gydymas. Taip pat šiems pacientams yra padidėjusi mirties rizika [1].

Sunki astma yra labai įvairialypė. Dažniausi sunkios astmos fenotipai yra sunki alerginė ir sunki eozinofilinė astma. Šiuo metu būtent šie sunkios nekontroliuojamos astmos fenotipai gydomi biologine terapija (anti

imunoglobulinas-E (anti-IgE) arba anti interleukinas-5 (anti IL-5)). Kitų sunkios astmos fenotipų gydymas biologine terapija yra tyrimų fazėje [2].

Omalizumabas (Xolair®) – tai vaistas, pradėjęs biologinės terapijos erą sunkios astmos gydyme. Jis yra pridedamasis vaistas astmos kontrolei gerinti sergantiems sunkia alergine astma. Sunkia alergine astma sergantiems pacientams paprastai būdinga ankstyva ligos pradžia, šeiminė astmos anamnezė, atopija, dermatitas, nosies polipai, padidėjęs IgE kiekis kraujo serume, padidėjusi azoto oksido frakcija iškvepiamame ore (FeNO), eozinofilija kraujyje ir skrepliuose [1].

OMALIZUMABO KLINIKINIS POVEIKIS

Omalizumabo klinikinis poveikis buvo plačiai ištirtas atsitiktinių imčių bei realios klinikinės praktikos tyrimuose. Dažniausiai šiuose tyrimuose buvo vertintas omalizumabo poveikis sunkios astmos paūmėjimų dažniui. Kaip parodė klinikinių tyrimų duomenys, gydant omalizumabu sumažėja sunkių astmos paūmėjimų [4–12]. Bendra klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia astma sergantys pacientai, duomenų analizė parodė, kad gydant omalizumabu 38,3 proc. sumažėjo astmos paūmėjimų dažnis, lyginant su placebo (atitinkamai – 0,910 ir 1,474, $p < 0,0001$) [13].

Gydant omalizumabu, pacientams taip pat pavyko sumažinti arba nutraukti GK bei sumažinti IGK dozes [10, 14, 15]. Tyrimo, kuriame buvo vertinta omalizumabo, pridėto prie optimalaus astmos gydymo (OAG), įtaka GK dozės pokyčiams, rezultatai parodė, kad GK dozės pokytis buvo reikšmingai didesnis omalizumabo/OAG grupėje, lyginant su OAG grupe (–45 proc. palyginti su +18,3 proc., $p = 0,002$). Omalizumabo/OAG grupėje 37 pacientai (62,7 proc.)

Farmakoterapija

sumažino GGK dozę arba nutraukę jų vartojimą, lyginant su 7 pacientais (30,4 proc.), vartojusiais OAG ($p=0,013$) [14]. Kiti tyrimai, kuriuose vertinta gydymo omalizumabu įtaka IGG dozės mažinimui, rezultatai parodė, kad vidutinė IGG dozė, gydant omalizumabu, buvo reikšmingai mažesnė, lyginant su placebo grupe (75 proc. palyginus su 50 proc. $p<0,001$). Reikšmingai daugiau pacientų omalizumabo grupėje IGG dozę sumažino ≥ 50 proc., palyginus su placebo grupe (72,4 proc. palyginus su 54,9 proc. $p<0,001$) [10].

Omalizumabas išsiskiria iš kitų sunkios astmos biologinės terapijos vaistų turimais ilgalaikio gydymo poveikio ir saugumo vertinimo duomenimis [16–18]. Tyrimų duomenys rodo, kad ilgalaikis gydymas omalizumabu sumažino sveikatos priežiūros išlaidas (80 proc. sumažėjo stacionarinio gydymo atvejų ir 48,5 proc. vizitų į Skubiosios pagalbos skyrių), dėl astmos praleistų pamokų/darbo dienų skaičių, pagerėjo astmos kontrolė, kvėpavimo funkcija, taip pat omalizumabas buvo gerai toleruojamas [16], o šalutinių reakcijų dažnis nesiskyrė nuo placebo [17].

Naujausiuose klinikiniuose tyrimuose vertintas omalizumabo veiksmingumas gydant sunkią alerginę nekontroliuojamą astmą, priklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje.

OMALIZUMABO VEIKSMINGUMAS IR EOZINOFILŲ KIEKIS

Omalizumabo veikimas pasižymi tuo, kad jis jungiasi išskirtinai prie cirkuliuojančio IgE ir neleidžia jam jungtis su Fc ϵ RI (didelio afiniteto IgE receptoriumi) ant bazofilų ir putliųjų ląstelių paviršiaus, todėl sumažėja alerginę kaskadą galinčio sukelti laisvojo IgE kiekis. Taip blokuojamas uždegiminių žymenų išsiskyrimas iš putliųjų ląstelių ir sumažėja uždegiminių ląstelių, ypač eozinofilų, telkimasis kvėpavimo takuose [19–21]. Tai parodė ir penkių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo sunkia alergine astma sergantys asmenys, gydyti omalizumabu, analizė. Įrodyta, kad omalizumabas buvo susijęs su reikšmingu periferinio kraujo eozinofilų kiekio sumažėjimu [20].

EXTRA tyrime ($n=850$) buvo vertinama periferinio kraujo eozinofilų skaičiaus vaidmuo gydymo omalizumabu veiksmingumui numatyti. Tyrimo rezultatai parodė, kad omalizumabas labiau sumažino astmos paūmėjimų skaičių tiems pacientams, kurių eozinofilų skaičius kraujyje buvo didesnis. FeNO ir didelis periostino kiekis taip pat buvo atsako į gydymą omalizumabu predikciniai veiksniai [22].

Pastarųjų metų klinikiniai tyrimai parodė, kad ilgalaikis gydymas anti-IgE reikšmingai sumažino kvėpavimo takų sienelės storį ir retikulinės bazinės membranos sustorėjimą ir šis poveikis buvo nepriklausomas nuo eozinofilinės infiltracijos [19].

STELLAIR studija

Šiais metais publikuota studija STELLAIR (angl. *Next Steps Toward personalised care: Evaluating responders to XoLAIR treatment in patients with SAA*) vertino gydymo omalizumabu veiksmingumą priklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje prieš pradėdant gydymą [23]. Tai daugiacentris, retrospektyvusis tyrimas, vykdytas Prancūzijoje 2015–2016 m. Buvo analizuojami sunkia alergine astma sergančių pacientų, gydytų omalizumabu, medicininių įrašų duomenys.

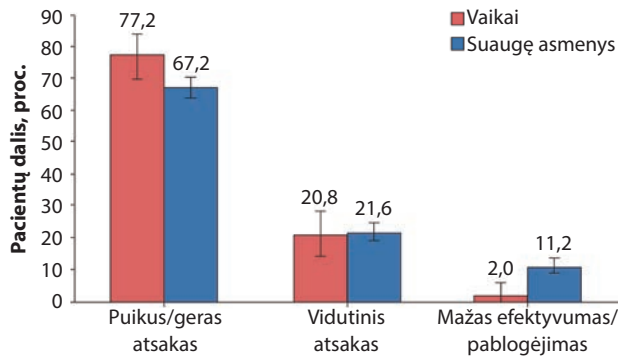
Įtraukimo į tyrimą kriterijai: bet kuris pacientas, daugiau nei šešerių metų amžiaus, sergantis sunkia nekontroliuojama alergine astma ir gydytas omalizumabu; dokumentuotas eozinofilų kiekis kraujyje metų laikotarpiu prieš pradėdant gydymą omalizumabu; dokumentuoti ligos paūmėjimai 12 mėn. laikotarpiu prieš pradėdant gydymą omalizumabu; dokumentuotas gydytojo gydymo omalizumabu veiksmingumo įvertinimas po 4–6 mėn. bei dokumentuoti ligos paūmėjimai gydymo laikotarpiu.

Gydymo omalizumabu atsakui vertinti taikyti trys kriterijai: 1) gydytojo įvertinimas pagal GETE (angl. *the Global Evaluation of Treatment Effectiveness*) penkių balų skalėje (1=puikiai (pilna astmos kontrolė); 2=gerai (žymus pagerėjimas); 3=vidutiniškai (pastebimas, bet ribotas pagerėjimas); 4=silpnai (be žymesnių pokyčių); 5=pablogėjimas); 2) metinio paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas ≥ 40 proc.; 3) sudėtinis atsako vertinimas pagal abu minėtus kriterijus. Pagal GETE skalę, pacientai suskirstyti į patiriančius atsaką į gydymą (puikiai/gerai) (angl. „*responders*“) bei neturinčius gydymo atsako (vidutiniškai/silpnai/pablogėjimas) (angl. „*non responders*“).

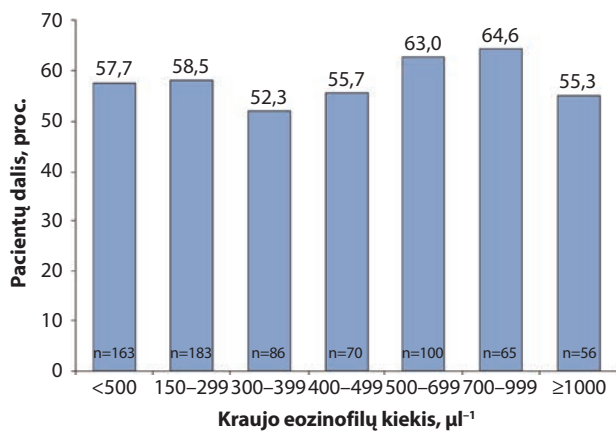
Atsakas į gydymą omalizumabu buvo vertintas priklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje metų laikotarpiu prieš pradėdant gydymą omalizumabu. Į tyrimą buvo įtraukti 872 (723 suaugusieji ≥ 18 metų ir 149 vaikai (6–17 metų amžiaus)) sunkia alergine astma sergantys pacientai. Kraujyje eozinofilų ≥ 300 ląstelių μl^{-1} buvo 52 proc. suaugusiųjų ir 73,8 proc. vaikų. Remiantis gydytojo vertinimu, 67 proc. suaugusiųjų ir 77,2 proc. vaikų nustatytas atsakas į gydymą omalizumabu (1 pav.). Metinis paūmėjimų skaičius sumažėjo ≥ 40 proc. 71,1 proc. suaugusiųjų ir 78,5 proc. vaikų. 58,2 proc. suaugusiųjų ir 67,8 proc. vaikų gautas atsakas, vertinant pagal sudėtinį kriterijų (GETE ir paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas ≥ 40 proc.).

Suaugusiesiems atsakas į gydymą omalizumabu, vertinant pagal GETE skalę, paūmėjimų sumažėjimą ≥ 40 proc. bei sudėtinį atsaką, buvo vienodas, nepriklausomai nuo eozinofilų kiekio, naudojant atskaitos tašką 300 arba 150 ląstelių μl^{-1} . Be to, vertinant sudėtinį atsaką, jis buvo vienodas tiek esant mažam eozinofilų kiekiui (<300 ląstelių μl^{-1}), tiek dideliame (>300 ląstelių μl^{-1}) (2 pav.).

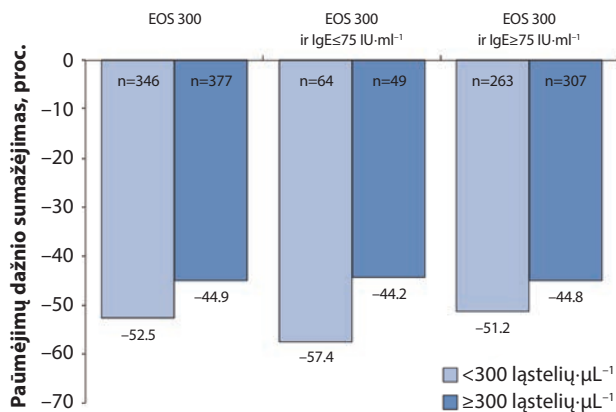
Sunkios alerginės astmos paūmėjimų procentinis su-



1 pav. Bendras gydymo omalizumabu veiksmingumo įvertinimas (GETE) po 4–6 mėn. gydymo pagal amžiaus grupes (vaikai (6–17 metų amžiaus; n=149) ir suaugę asmenys (≥18 metų; n=723))



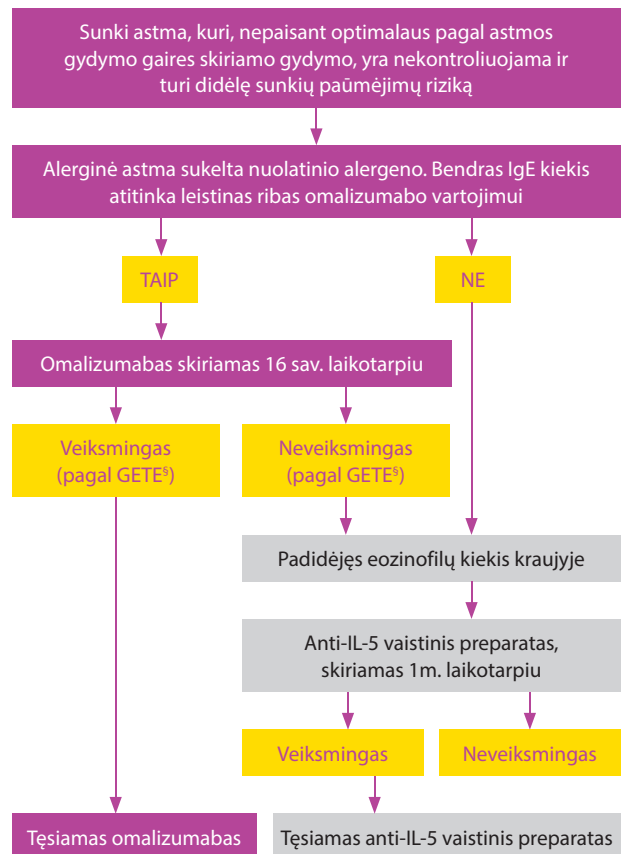
2 pav. Sudėtinis suaugusiųjų (≥18 metų) atsakas į gydymą omalizumabu priklausomai nuo eozinofilų kiekio kraujyje pasiskirstymo bendrojoje populiacijoje



3 pav. Suaugusiųjų, sergančių sunkia alergine astma, paūmėjimų skaičiaus sumažėjimas priklausomai nuo eozinofilų (atskaitos dydis – 300 ląstelių μl^{-1}) ir IgE (atskaitos dydis – 75 IU·ml⁻¹) kiekio kraujyje

mažėjimas pacientams, kurių kraujo eozinofilų kiekis <300 arba ≥300 ląstelių μl^{-1} ir IgE <75 arba ≥75 IU·ml⁻¹ pateikti 3 pav. ir rodo, kad omalizumabas yra veiksmingas visose šiose pacientų grupėse.

Pastebėta tendencija, kad rūkoriais ir metusiems rūkyti atsakas į gydymą omalizumabu buvo mažesnis nei nerūkantiems. Sudėtinis atsakas buvo pasiek-



4 pav. Sunkios alerginės astmos gydymo biologine terapija seka

tas 48,4 proc. rūkorių, 55,6 proc. buvusių rūkorių, 61,2 proc. – nerūkantiųjų.

Sunki alerginė eozinofilinė astma. Kokią gydymą pasirinkti – anti-IgE ar anti-IL5?

Gydant sunkia alergine eozinofiline astma sergančius pacientus, dažnai iškyla klausimas, kurį vaistą pasirinkti – anti-IgE ar anti-IL-5. Apibendrinus turimus mokslinių tyrimų duomenis, pirmojo pasirinkimo pridėtinis biologinės terapijos vaistas, gydant sunkią alerginę eozinofilinę astmą, turėtų būti anti-IgE. 4 pav. pateikta Bousquet ir bendraautorijų [24] paprasta ir lengvai klinikinėje praktikoje pritaikoma seka, kaip pasirinkti ir gydyti pridėtine biologine terapija sunkia alergine astma sergančius pacientus.

APIBENDRINIMAS

Omalizumabas yra veiksmingas pridėtinis biologinis vaistas sunkiai alerginei astmai gydyti, nepriklausomai nuo prieš gydymą nustatyto eozinofilų kiekio kraujyje. Gydant omalizumabu mažėja paūmėjimų dažnis, GGK ir IGGK dozės, gerėja astmos kontrolė ir gyvenimo kokybė. Omalizumabo veiksmingumas ir saugumas yra ilgalaikis. Sunkiai alerginei eozinofilinei nekontroliuojamai astmai gydyti pirmojo pasirinkimo biologinė terapija turėtų būti anti-IgE.

Straipsnis remiamas SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialo 2018/09 B11809880623

LITERATŪRA

1. Biekšienė K, Malakauskas K, Danila E, Zablockis R, Blažienė A, Miliauskas S, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų sunkios astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017. Prieiga per internetą: <http://www.pulmoalerg.lt> [žiūrėta 2018 09 03].
2. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014; 43(2):343-73. Erratum in: *Eur Respir J*. 2014; 43(4):1216.
3. Global initiative for asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2017. Available at: <http://www.ginasthma.com> [accessed 03 09 2018].
4. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condeemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011; 154(9):573-82.
5. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011; 66(5):671-8.
6. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy*. 2005; 60(3):309-16.
7. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy*. 2004; 59(7):701-8.
8. Busse WW, Massanari M, Kianifard F, Geba GP. Effect of omalizumab on the need for rescue systemic corticosteroid treatment in patients with moderate-to-severe persistent IgE-mediated allergic asthma: a pooled analysis. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(10):2379-86.
9. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy*. 2004; 59(7):709-17.
10. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108(2):184-90.
11. Solèr MI, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces et al. exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J*. 2001; 18(2):254-61.
12. Holgate ST, Chuchalin AG, Hébert J, Lötvall J, Persson GB, Chung KF. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2004; 34(4):632-8.
13. D'Amato G, Salzillo A, Piccolo A, D'Amato M, Liccardi G. A review of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) as add on therapy for severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Ther Clin Risk Manag*. 2007; 3(4):613-9.
14. Siergiejko Z, Swiebocka E, Smith N, Peckitt C, Leo J, Peachey G, et al. Oral corticosteroid sparing with omalizumab in severe allergic (IgE-mediated) asthma patients. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27(11):2223-8.
15. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma. *Chest*. 2011; 139(1):28-35.
16. Mansur AH, Srivastava S, Mitchell V, Sullivan J, Kasujee I. Longterm clinical outcomes of omalizumab therapy in severe allergic asthma: Study of efficacy and safety. *Respir Med*. 2017; 124:36-43.
17. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosén K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(1):162-9e.
18. Long AA, Fish JE, Rahmaoui A, Miller MK, Bradley MS, Taki HN, et al. Baseline characteristics of patients enrolled in EXCELS: a cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103(3):212-9.
19. Papathanassiou E, Loukides S, Bakakos P. Severe asthma: anti-IgE or anti-IL-5? *Eur Clin Respir J*. 2016; 3:31813.
20. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med*. 2010; 104(2):188-96.
21. Yalcin AD. An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med Sci Monit*. 2014; 20:1691-9.
22. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187(8):804-1.
23. Humbert M, Taillé C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *Eur Respir J*. 2018; 51(5). pii: 1702523.
24. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, et al. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy*. 2011; 66(5):671-8.

Tiotropio ir olodaterolio derinio vaidmuo lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydyme

THE ROLE OF TIOTROPIUM AND OLODATEROL COMBINATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įkvėpiamieji bronchus plečiamieji vaistai yra lėtinės obstrukcinės plaučių ligos medikamentinio gydymo pagrindas, siūlomas ir Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Obstructive Lung Disease Initiative*, GOLD). Ilgo veikimo įkvėpiamieji muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) ir ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) kartu derinyje yra veiksmingesni nei įprasti trumpo veikimo vaistai, o jų farmakologiniai profiliai efektyviai vienas kitą papildo. Rezultatai, gauti atlikus dvigubos terapijos tyrimus, parodė, kad šie vaistai gali būti derinami, o kompleksinė IVMB ir IVBA terapija sustiprina gydomąjį poveikį. Remiantis šiais duomenimis, pradėta dešimties III fazės klinikinių tyrimų programa ToviTO, kuri plačiai ištyrė kompleksinio gydymo tiotropio su olodateroliu viename inhaliatoriuje naudą. Tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys reikšmingai pagerino forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in First Second*, FEV₁) plotą po kreive (angl. *Area Under the Curve*) nuo 0 iki 3 val. (FEV₁ AUC_{0-3 val.}), FEV₁ rodiklius prieš kitos tiriamo vaisto dozės suvartojimą, gyvenimo kokybę, sumažino dusulio pojūtį bei padidino fizinio krūvio toleranciją, lyginant su monoterapija ir placebo.

Reikšminiai žodžiai: tiotropis, olodaterolis, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, ToviTO programa, Respimat inhaliatorius.

Summary. Inhaled bronchodilators are the main treatment of chronic obstructive pulmonary disease and are recommended by Global Obstructive Lung Disease Initiative (GOLD). Long acting anti – muscarins (LAMA) and long acting β_2 agonists (LABA) are both more effective than regular short – acting drugs. Complementary pharmacological profiles of tiotropium and olodaterol and data from studies of double therapy showed that these medicinal products could be ideal partners. Combination therapy of LAMA and LABA increases therapeutic benefit. Based on this data, a program TOViTO, consisting of 10 third phase clinical trials, was initiated, which comprehensively investigated the benefit of treatment with fixed dose combination of tiotropium and olodaterol in single inhalator. The combination of tiotropium and olodaterol 5/5 μg significantly increased forced expiratory volume in first second (FEV₁) area under the curve from 0 to 3 hours (FEV₁ AUC_{0-3 h}), trough FEV₁ health status, tolerance of physical activity, breathlessness and improved the quality of life, comparing with mono – components and placebo.

Keywords: tiotropium, olodaterol, chronic obstructive pulmonary disease, ToviTO programme, Respimat inhalator.

ĮŽANGA

Bronchus plečiamieji vaistai yra pagrindinė farmakologinė vaistų grupė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydyme ir rekomenduojama Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (GOLD) iniciatyvos. Trumpo veikimo β_2 agonistai, β_2 agonistų derinys su muskarino receptorių blokatoriais, vartojami dusulio priepuolio metu arba pastoviai, sumažina dusulį bei pagerina plaučių funkciją, tačiau geresnis poveikis stebimas vartojant abi vaistų grupės kartu. Ilgo veikimo įkvėpiamieji muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) ir ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) kartu yra veiksmingesni bei patogesni vartoti nei įprasti vienkomponenčiai vaistai. Ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai sumažina bronchų obstrukciją ir dusulį, taip pagerindami fizinio krūvio toleranciją, gyvenimo kokybę bei mažina paūmėjimų riziką.

TIOTROPIO BROMIDAS IR OLODATEROLIS

Tiotropio bromidas buvo pirmasis IVMB grupės vaistas, patvirtintas palaikomajam LOPL gydymui.

Vaistas gali būti skiriamas sausų miltelių pavidalu per HandiHaler inhaliatorių (18 μg vieną kartą per parą) arba išpurškiamo tirpalo per smulkią miglą formuluojantį inhaliatorių (angl. *Soft Mist Inhaler*) Respimat (du įkvėpimai po 2,5 μg vieną kartą per parą) forma. Jis veiksmingas vartojant vieną kartą per parą dėl ilgesnio pusinės eliminacijos laiko, palyginus su kitais IVMB (27–45 val. po inhaliacijos, lyginant su pvz., akclidiniu, kurio pusinės eliminacijos laikas tik 2–3 val.). Per pastarąjį dešimtmetį tiotropis tapo vienu iš svarbiausių vaistų ilgalaikiame LOPL ligos gydyme.

Olodaterolis yra vieną kartą per dieną įkvėpiamas IVBA grupės vaistas, veikiantis 24 val. bei pasižymintis selektyviu poveikiu β_2 adrenoreceptoriams. Įkvėpus šio vaistinio preparato, jis prisijungia prie β_2 receptorių ir juos aktyvuoja. Kvėpavimo takuose šie receptoriai aktyvinami, nes stimuliuojama viduląstelinė adenilatciklazė – fermentas, kuris yra ciklinio 3,5 adenosinmonofosfato (cAMP) sintezės tarpininkas. Padidėjusi cAMP koncentracija atpalaiduoja kvėpavimo takų ly-

Farmakoterapija

giųjų raumenų ląsteles ir išplečia bronchus. Jo poveikis prasideda tuoj pat ir trunka ne trumpiau kaip 24 val.

Olodaterolis daugiausia metabolizuojamas per kepenis, o jo metabolitai išskiriami su išmatomis, tuo tarpu tiotropis pirmiausia pašalinamas per inkstus. Nors nenurodoma tiotropio bei tiotropio su olodateroliu derinio dozės korekcija, esant inkstų pažeidimui, tačiau rekomenduojama, kad pacientams, turintiems sunkių inkstų pažeidimą, tiotropio ir tiotropio su olodateroliu derinys būtų skiriamas atidžiau.

IVMB ir IVBA grupių vaistai veikia per skirtingus veikimo mechanizmus. Vartojami kartu, jie stiprina bronchus plečiamąjį poveikį. Išplėstinė klinikinių tyrimų programa ToviTO buvo sukurta norint iširti gydymo tiotropio ir olodaterolio deriniu Respimat inhaliatoriuje poveikį, lyginant su vienkomenčiais preparatais (tiotropiu arba olodateroliu). Dviejų vaistų derinys viename inhaliatoriuje yra patogesnis vartoti, padidina vaisto dalelių patekimą giliai į plaučius ir padeda mažesne vaisto doze pasiekti geriausią gydymąjį poveikį, ypač jei tai yra Respimat – smulkią miglą formuojantis inhaliatorius. Šioje programoje dalyvavo per 15 tūkst. pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir labai sunkia LOPL iš daugiau nei 50 šalių.

TONADO KLINIKINIAI TYRIMAI

Du pakartotiniai, atsitiktinių imčių, dvigubai akli, lygiagrečių grupių Tonado 1 ir 2 klinikiniai tyrimai įvertino tiotropio ir olodaterolio derinio Respimat inhaliatoriuje ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą, vartojant vieną kartą per dieną bei lyginant su gydymu tik tiotropiu arba olodateroliu pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba labai sunkia LOPL. Tyrimuose dalyvavo vyresni kaip 40 metų LOPL sergantys ir rūkantys asmenys (arba buvę rūkoriai), turintys ilgesnį kaip 10 pakmečių rūkymo stažą ir kurių podilatacinis forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in First Second*, FEV₁) buvo mažesnis kaip 80 proc., FEV₁ ir forsuitos gyvybinės plaučių talpos (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC) santykis – mažiau nei 70 proc. Pacientai buvo suskirstyti į penkis pogrupius: fiksuotos dozės tiotropio ir olodaterolio derinys 2,5/5 µg arba 5/5 µg; tiotropis 2,5 µg arba 5 µg bei olodaterolis 5 µg vieną kartą per dieną per Respimat inhaliatorių 52 savaites. Pirminės vertinamosios tyrimo baigtys: FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsakas po 24 savaičių, FEV₁ pokytis nuo tyrimo pradžios (“trough” FEV₁ – reikšmių vidurkis atlikus matavimus 1 val. ir 10 min. prieš pirmąją tiriamojo preparato dozę ir tyrimo pabaigoje (24 sav.) bei Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *St. George’s Respiratory Questionnaire*, SGRQ) įvertinimas po 24 savaičių.

Tiotropio ir olodaterolio fiksuotų dozių derinys reikšmingai pagerino FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsaką bei FEV₁ pokytį nuo tyrimo pradžios (trough FEV₁), lyginant su

vienkomenčiais vaistais dviejuose pakartotiniuose tyrimuose. Tonado 1 klinikiniame tyrime trough FEV₁ atsakas 24 savaitę buvo reikšmingai didesnis tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinio grupėje (136 ml), palyginus su tiotropiu 5 µg (65 ml) ir olodateroliu 5 µg (54 ml) (abiem atvejais p<0,0001). Tonado 2 klinikiniame tyrime FEV₁ pokyčio atsakas 24 savaitę buvo reikšmingai didesnis tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg grupėje (145 ml), palyginus su atskirai skiriamu tiotropiu 5 µg (97 ml) ir olodateroliu 5 µg (56 ml) (abiem atvejais p<0,0001). Tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinio FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsakas, palyginus su vienkomenčiais tiotropiu 5 µg ir olodateroliu 5 µg, reikšmingai skyrėsi (atitinkamai – 110 ml ir 128 ml, p<0,0001) (1 pav.).

Po 24 savaičių, atlikus išankstinę SGRQ balų analizę, paaiškėjo, kad tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg (–6,8 balo) grupėje pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis nei asmenų, gydomų vien tiotropiu 5 µg (–5,6 balo) arba vien olodateroliu 5 µg (–5,1 balo), lyginant su rezultatais, gautais tyrimo pradžioje. Skirtumai tarp tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinio bei šių komponentų, skiriamų atskirai, buvo statistiškai reikšmingi (kiekvienam atveju p<0,05).

Pagrindinės antrinės Tonado vertinamosios baigtys buvo Mahler tarpinio dusulio indekso (angl. *Mahler Transition dyspnoea index*; Mahler TDI) bendras įvertis. Po 24 savaičių Mahler TDI balai tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinio grupėje buvo reikšmingai geresni nei gydant vien tik tiotropiu 5 µg arba vien tik olodateroliu 5 µg (p<0,05). 54,9 proc. pacientų, gydytų tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg deriniu, pasiekė minimalų kliniškai reikšmingą skirtumą bent vienu vienetu TDI skaičiuoklėje, lyginant su 50,6 proc. pacientų tiotropio 5 µg bei 48,2 proc. olodaterolio 5 µg grupėse.

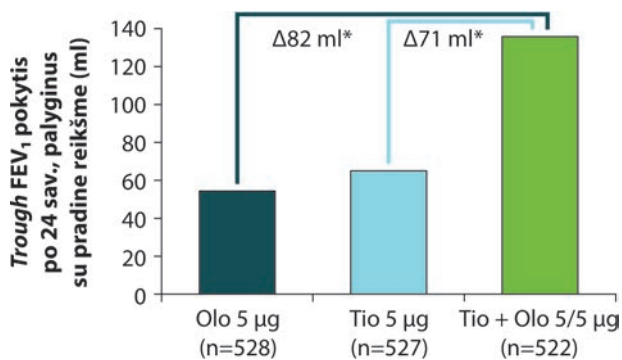
Tonado klinikiniai tyrimai netyrė tiotropio ir olodaterolio poveikio LOPL paūmėjimų dažniui, tačiau duomenys apie ligos paūmėjimus buvo renkami ir analizuojami. Pastebėta, kad vartojusiems tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinį asmenims įvyko mažiau ligos paūmėjimų nei vartojusiems vien olodaterolį arba vien tiotropį. Tai paskatino atlikti tolesnius tyrimus, vertinant tiotropio ir olodaterolio derinio veiksmingumą LOPL paūmėjimams.

Tonado klinikinių tyrimų metu gydymas tiotropio ir olodaterolio vaistų deriniu buvo gerai toleruojamas ir saugumu prilygo monoterapijoms. Nepageidaujamų reiškinų dažnis fiksuotų dozių derinio grupėje buvo panašus kaip ir grupėse, kuomet buvo skirti vienkomenčiai vaistiniai preparatai.

OTEMTO KLINIKINIS TYRIMAS

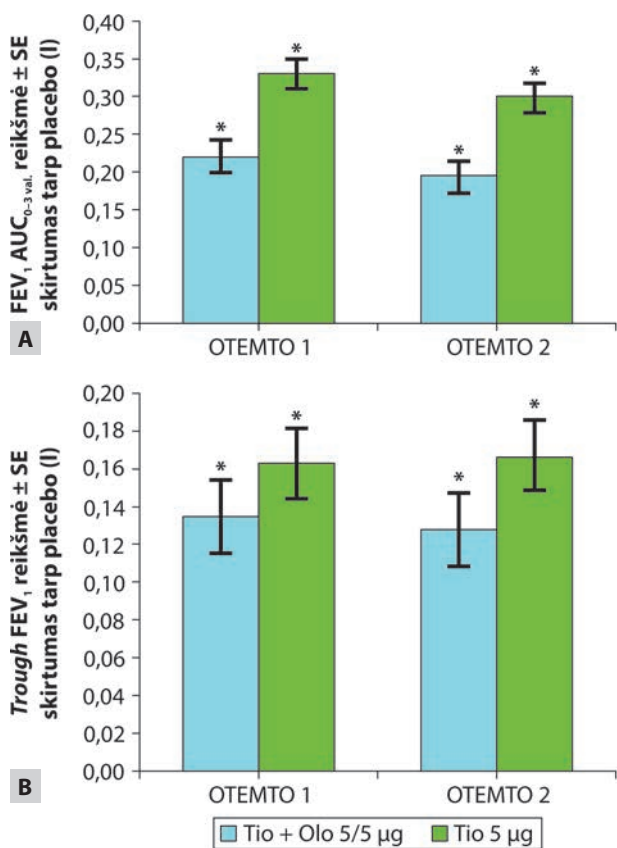
Tonado klinikiniai tyrimai truko ilgai, todėl placebo grupės buvo atsisakyta etikos sumetimais. Tačiau palyginti monoterapijos ir fiksuotų dozių derinio sukeltus

Farmakoterapija



Δ – vidutinis pokytis, *p<0,0001

1 pav. TONADO klininis tyrimas. FEV₁ pokytis po 24 gydymo savaitių



p<0,001 vs. placebo

2 pav. Otemto klininis tyrimas: (A) FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsakas po 12 savaitių; (B) Trough FEV₁ atsakas po 12 savaitių

šalutinius poveikius su placebo grupe yra labai svarbu. Šiuo tikslu vykdytas Otemto klininis tyrimas. Tai atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas aktyvių grupių kontroliuojamasis tyrimas. Pagrindinis Otemto klininio tyrimo tikslas – įvertinti tiotropio ir olodaterolio derinio *Respimat* inhaliatoriuje veiksmingumą ir saugumą, skiriant vaistą vieną kartą per dieną pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL bei palyginti su placebo, monoterapija olodateroliu arba tiotropiu 12 savaitių laikotarpiu. Šis klininis tyrimas turėjo tris pirminius tikslus: FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsakas (pokytis nuo gydymo

pradžios iki 12 gydymo savaitės), FEV₁ atsakas (*trough* FEV₁ – pokytis nuo gydymo pradžios iki 12 gydymo savaitės) bei SGRQ bendras vertinimas (2 OTEMTO tyrimų rezultatai po 12 gydymo savaitių).

Otemto 1 ir 2 klinikiniuose tyrimuose tiotropis ir olodaterolis 5/5 µg reikšmingai padidino FEV₁ AUC_{0-3 val.} atsaką per 12 gydymo savaitių, palyginus su placebo (atitinkamai – 0,331 l ir 0,299 l; p<0,0001) (2 pav. A). Otemto 1 ir 2 tyrimų duomenimis, tiotropis ir olodaterolis 5/5 µg taip pat reikšmingai pagerino FEV₁ pokyčio atsaką nuo gydymo pradžios per 12 savaitių 0,162 l ir 0,166 l, palyginus su placebo (p<0,0001) (2 pav. B). Vertinant šio klininio tyrimo SGRQ balus, SGRQ bendrieji balai buvo reikšmingai geresni tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg (37,6) grupėje, palyginus su tiotropio 5 µg (39,7) ir placebo (42,3) grupėmis (atitinkamai – p<0,01 ir p<0,0001) (3 pav.). Antrinis tyrimo tikslas – TDI įvertinimas. TDI balai buvo reikšmingai aukštesni tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg (1,7) grupėje, palyginus su tiotropio 5 µg (1,1) arba placebo (0,1) grupėmis (atitinkamai – p<0,01 ir p<0,0001). Tyrimo Otemto aposteriorinė analizė parodė, kad didžiausią naudą gydymas fiksuotų dozių deriniais suteikia pacientams, kuriems ligos simptomai išreikšti. Svarbu pažymėti, kad nepageidaujamų poveikių dažnis visose gydymo grupėse buvo labai panašus.

TORRACTO KLINIKINIS TYRIMAS

Pastaraisiais metais klinikiniuose tyrimuose pradėtas vartoti dozuoto fizinio krūvio mėginys, leidžiantis įvertinti ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų veiksmingumą pacientams, sergantiems LOPL. Kompleksinių bronchus plečiamųjų vaistų gydymą poveikį fizinio krūvio tolerancijai įvertino Torracto klininis tyrimas. Tai atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas tyrimas, trukęs 12 savaitių. Tyrimo dalyvavo 404 pacientai, sergantys LOPL, kuriems spiroergometrijos metu buvo skirtas tiotropio ir olodaterolio derinys skirtingomis dozėmis (2,5/5 µg bei 5/5 µg) per *Respimat* inhaliatorių, taip pat buvo vertinama fizinio krūvio tolerancija ir ištvermė. Ištvermės laiko geometrinis vidurkis spiroergometrijos metu, skiriant tiotropį ir olodaterolį 5/5 µg, buvo 527,51 s (14 proc.) didesnis nei skiriant placebo (p = 0,021).

Tyrimo rezultatai rodo, kad tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinys reikšmingai pagerino plaučių funkciją: padidino talpą, kuri pagerina paciento galimybes atlikti įvairius pratimus. Rezultatas reikšmingas pacientams, sergantiems LOPL, kuriems dėl dusulio yra sunku atlikti įprastas kasdienes užduotis, reikalaujančias fizinio darbo.

VIVACITO KLINIKINIS TYRIMAS

Siekiant įvertinti 24 val. kvėpavimo funkciją asmenimis, sergantiems LOPL ir vartojantiems tiotropio ir

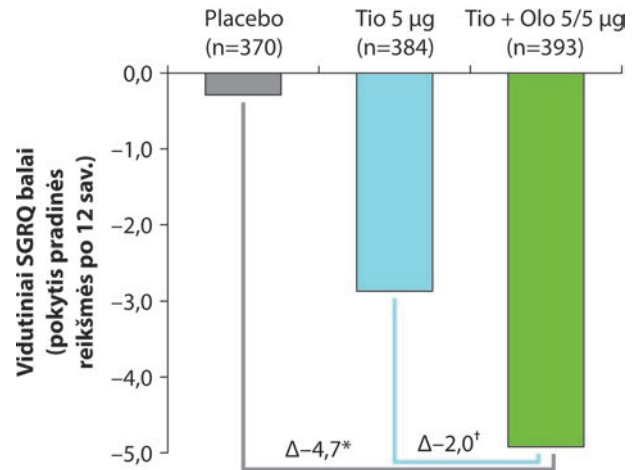
olodaterolio derinį Respimat inhaliatoriuje, atliktas Vivacito kliniškinis tyrimas. Šiame tyrime dalyvavę pacientai tiotropį su olodateroliu vartojo vieną kartą per parą, kontrolines grupes sudarė pacientai, įkvepiantys placebo arba vienkomponenčius preparatus – tiotropį Respimat inhaliatoriuje arba olodaterolį Respimat inhaliatoriuje. Tai atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuotas, šešių pogrūpių, keturių periodų, nepilnai kryžminis tyrimas, trukęs šešias savaites. Šio tyrimo pagrindinis tikslas – įvertinti FEV_1 AUC_{0-24} val. atsaką. Tyrimas parodė, kad tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys reikšmingai didina FEV_1 AUC_{0-24} val., palyginus su monoterapijomis tiotropiu 5 μg bei olodaterolio 5 μg (4 pav.). Gydytas vaistų deriniu kliniškai reikšmingai pagerino gydymo rezultatus, palyginus su placebo: 110 ml lyginant su tiotropiu 5 μg ($p < 0,0001$), 115 ml palyginus su olodateroliu 5 μg ($p < 0,0001$) ir 280 ml palyginus su placebo ($p < 0,0001$). Taigi, galima daryti išvadą, kad tiotropio ir olodaterolio derinys reikšmingai pagerina kvėpavimo funkciją, vertinant 24 val. FEV_1 atsaką lyginant su vienkomponenčiais preparatais. Tyrimo metu gydymas buvo gerai toleruojamas ir jo saugumo profilis buvo panašus kaip gydant monoterapija.

DYNAGITO KLINIKINIS TYRIMAS

Dynagito kliniškinio tyrimo tikslas – įvertinti tiotropio ir olodaterolio derinio bei tiotropio veiksmingumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL. Svarbu pabrėžti, kad 44 proc. tiriamųjų, kuriems buvo skiriamas tiotropio ir olodaterolio derinys, ir 43 proc., kuriems buvo skiriamas tik tiotropis, diagnozuota vidutiniškai sunki arba sunki LOPL (atitiko GOLD 2017 C ir D pogrūpius). Tai buvo dvigubai aklas, aktyviai kontroliuotas, lygiagrečių grupių tyrimas, trukęs 52 savaites. Per 2015–2016 m. į tyrimą buvo įtraukti 9009 pacientai, kurių vidutinis FEV_1 – 44,5 proc. (standartinis nuokrypis (SN) 23,7). 3939 iš jų buvo skiriamas tiotropio ir olodaterolio derinys, 3941 – tik tiotropis. Vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis buvo mažesnis kompleksinio gydymo grupėje, lyginant su monoterapija tiotropiu (dažnio santykis (DS) 0,93; 99 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,85–1,02; $p = 0,0498$), tačiau nebuvo pasiekta tikslinio 0,01 reikšmingumo lygmens pranašumui įvertinti. Pasirinkus įprastą 95 proc. reikšmingumo lygį, nustatytas statistiškai reikšmingas LOPL paūmėjimų retėjimas. Abejose grupėse gydymas buvo gerai toleruojamas ir saugus.

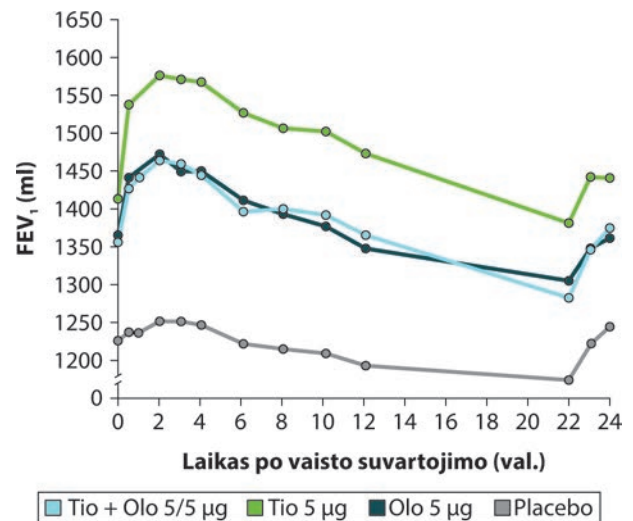
MEDICININIO PRIETAISO RESPIMAT PRIVALUMAI

Respimat medicininis prietaisas – tai inhaliatorius, kuriuo tirpalas išpurškiamas formuojant smulkią miglą. Ciciliani AM *in vitro* tyrime buvo palyginti keturi skirtingi inhaliatoriai: Respimat, Breezhaler,



* $p < 0,0001$, † $p < 0,01$

3 pav. Otemto kliniškinis tyrimas. Bendrieji SGRQ balai



SGRQ – Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimyno (angl. *St. George respiratory Respiratory Questionnaire*)

4 pav. Vivacito kliniškinis tyrimas. FEV_1 atsakas 24 val. po vaisto vartojimo

Genuair ir Ellipta, kurie buvo prijungti prie Alberta „gerklės modelio“. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti vaisto dalelių kaupimąsi gerklėje (eksperimentiškai *in vitro*) ir plaučiuose (per kompiuterinę simuliacijos sistemą). Vaisto dalelių kaupimosi dozė buvo vertinta modeliuojama dozė į plaučius (angl. *Modeled Dose to the Lung*, mDTL). Panaudojus Respimat inhaliatorių, vaisto dalelių kaupimasis vidutinio sunkumo LOPL imituojančiam plaučių simuliacijos modeliui buvo 59 proc. (SN 5 proc.), o labai sunkios LOPL atveju – 67 proc. (SN 5 proc.). Vertinant Breezhaler inhaliatorių, mDTL vidutinio sunkumo LOPL buvo 43 proc. (SN 2 proc.), o sunkiam LOPL – 51 proc. (SN 2 proc.). Panašūs duomenys gauti ir su Genuair inhaliatoriumi: vidutinio sunkumo LOPL – 32 proc. (SN 2 proc.), o sunkaus – 42 proc. (SN 1 proc.). Ellipta vilanterolio dalelių mDTL matmuo buvo 49 proc. (SN 3 proc.) vidutinio sunkumo ir 55 proc. (SN

Farmakoterapija

2 proc.) – labai sunkios LOPL simuliacijos atveju. Tuo tarpu Eliipta flutikazono mDTL – 33 proc. (SN 3 proc.) ir 41 proc. (SN 2 proc.) atitinkamai vidutiniam ir sunkiam LOPL (4 pav.). Oro srovės patekimo matavimai parodė, kad dalelės daugiausia kaupiasi smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Apibendrinus galima teigti, kad Respimat inhaliatorius parodė mažesnę dalelių kaupimąsi burnos-gerklės srityje, tuo tarpu plaučių simuliacijos modelyje – vaisto dalelių susikaupė žymiai daugiau.

IŠVADOS

Pacientams, kuriems diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki LOPL ir reikalingas palaikomasis gydymas, siekiant pagerinti plaučių funkciją bei su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, turi būti apsvarstytas tiotropio ir olodaterolio derinio skyrimas. Atliktų klinikinių tyrimų duomenys parodė, kad tiotropio ir olodaterolio derinys reikšmingai pagerino plaučių funkciją (FEV₁ rodiklį), palengvino dusulį bei pagerino gyvenimo kokybę, kliniškai reikšmingai sumažino LOPL paūmėjimų dažnį. Gydymas tiotropio ir olodaterolio vaistų deriniu buvo gerai toleruojamas ir saugumu prilygo monoterapijoms. Tad tiotropio ir olodaterolio vaistų derinys yra saugus ir veiksmingas ilgalaikiam LOPL gydymui, o Respimat inhaliatorius

užtikrina vaisto dalelių patekimą iki pačių smulkiųjų kvėpavimo takų.

LITERATŪRA

1. **Halpin D.** The role of tiotropium+olodaterol dual bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2018; 81(1):13–8.
2. **Maltais F, O'Donnell D, Bautista J, Kirsten AM, Singh D, Hamilton A, et al.** Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2018; 12:1753465818755091.
3. **LaForce C, Derom E, Bothner U, Kloer IM, Trampisch M, Buhl R.** Long-term safety of tiotropium/olodaterol Respimat in patients with moderate-to-very severe COPD and renal impairment in the TONADO studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018; 13:1819-31.
4. **Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H.** In vitro dose comparison of Respimat inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12:1565-77.
5. **Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, Grönke L, Hallmann C, Bennett N, et al.** Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med*. 2015; 109(10):1312-9.
6. **Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al.** Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018; 6(5):337-44.
7. **Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hebert J, Gronke L, Hamilton A, et al.** The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 32:53-9.

Flutikazono furoatas/vilanterolis 92/22 µg, skiriamas vieną kartą per parą, ir beklometazono dipropionatas/formoterolis 100/6 µg, skiriamas du kartus per parą, astmai gydyti: pilotinis 12 savaičių tyrimas

FLUTICASONE FUROATE/VILANTEROL 92/22 MG ONCE-A-DAY VS BECLOMETHASONE DIPROPIONATE/FORMOTEROL 100/6 MG B.I.D. IN ASTHMA PATIENTS: A 12-WEEK PILOT STUDY

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Atliktas 12 savaičių trukmės pilotinis tyrimas, kurio metu vertintas flutikazono/vilanterolio 92/22 µg, skiriamo vieną kartą per parą, ir beklometazono/formoterolio 100/6 µg, skiriamo du kartus per parą, veiksmingumas (gyvenimo kokybės, plaučių funkcijos aspektu) sergantiesiems vidutinio sunkumo astma. Tyrime dalyvavo 40 tiriamųjų, kuriems astmos kontrolės testas ir spiograma vertinti pradinio vizito metu ir 4, 8 bei 12-tą stebėsenos savaitę. Pacientams, gydytiems beklometazonu/formoteroliu, vidutinė FEV₁ vertė trečiojo apsilankymo metu siekė 78 proc., o paskutinio vizito metu – 79,1 proc., flutikazono/vilanterolio grupėje – atitinkamai – 74,5 ir 75,8 proc. (p=0,01). Beklometazono/formoterolio grupėje užfiksuotos ir didesnės vidutinės IC bei MMEF 25–75 proc. vertės. Vertinant dusulį, reikšmingi skirtumai tarp grupių išryškėjo nuo trečiojo tyrimo vizito. Nuo antrojo vizito skyrėsi ir naktiniai simptomai, skubiosios pagalbos vaistų, kurie slopina simptomus, poreikis. Tiriamieji abejose tiriamosiose grupėse skirtingai suvokė astmos kontrolę tiek pradinio vizito metu, tiek vertinant praėjus 4 ir 8 gydymo savaitėms. Bendras astmos simptomų kontrolės balas abejose grupėse skyrėsi antrojo, trečiojo ir ketvirtojo vizitų metu. Pacientams, vartojusiems beklometazoną/formoterolį, FEV₁ vertė buvo žymiai didesnė tiek 4 val. po vaisto sukvėpavimo (p=0,04 karto), tiek po antrosios vaisto dozės (p=0,02), palyginus su tiriamaisiais, gydymui vartojusiais flutikazoną/vilanterolį. Beklometazono/formoterolio grupėje užfiksuota ir geresnė astmos kontrolė, retesni naktiniai simptomai, stabilesnė plaučių funkcija. **Reikšminiai žodžiai:** beklometazonas/formoterolis, flutikazonas/vilanterolis, vidutinio sunkumo astma, gydymas.

Summary. A 12-week pilot study was conducted to compare once-daily Fluticasone/Vilanterol 92/22 µg combination with twice daily Beclomethasone/Formoterol 100/6 µg association in moderate asthma, in terms of quality of life and lung function. The study involved 40 subjects and evaluated the lung function and asthma control test at 4, 8 and 12 weeks to assess any differences between the two groups. In patients treated with beclomethasone/formoterol FEV₁ presented a mean value of 78% at the third visit and of 79.1% during the final check, compared with 74.5% and to 75.8% in patients in treatment with fluticasone/vilanterol (p=0.01). Mean values of IC and MMEF 25–75% were higher in patients treated with beclomethasone/formoterol. For the dyspnea it was a difference at the third observation. For the nocturnal symptoms and the use of rescue drug there was a significant difference, except at the beginning. For the perception of control by patients, there was a difference in the two groups at the beginning, after 4 and 8 weeks. Total ACT score showed a significant difference after 4, 8 and 12 weeks. In the group treated with beclomethasone/formoterol FEV₁ value was significantly higher at a distance of four hours after drug administration (p=0.04) and after the second dose (p=0.02) compared with the group treated with fluticasone/vilanterol. Patients in treatment with beclomethasone/formoterol showed improved asthma control and nocturnal symptoms and more stable respiratory function compared with patients receiving fluticasone/vilanterol.

Keywords: Beclomethasone/Formoterol, Fluticasone/Vilanterol, moderate asthma, management.

IVADAS

Astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga kintamoji bronchų obstrukcija (gydymo fone arba savaime), bronchų hiperaktyvumas, greitesnis plaučių funkcijos blogėjimas, o ligos metu

gali pasireikšti ir stabili bronchų obstrukcija. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, visame pasaulyje astma serga gerokai daugiau nei 300 milijonų žmonių. Suaugusiesiems astmos paplitimas siekia 1–18 proc., vaikams – 10–15 proc. populiacijos. Padaugė-

jus stacionarinio astmos gydymo atvejų ir šios ligos sukeltų mirčių, vis didesnis dėmesys skiriamas sava-laikiai diagnozei bei tinkamiausio gydymo parinkimui. Esminis astmos patogenezės mechanizmas yra lėtinis uždegimas, pažeidžiantis kvėpavimo takų gleivinę, raumeninį sluoksnį, kraujagyslines struktūras, dėl ko išskiriama daugiau uždegimo mediatorių ir prasideda kvėpavimo takų remodeliacija. Pagrindiniai astmos simptomai yra dusulys, kosulys, švokštimas ir krūtinės spaudimas. Dusulys paprastai vyrauja iškvėpiant ir daugiau gali varginti nakties metu dėl dominuojančios parasimpatinės nervų sistemos bei sumažėjusios adrenalino sekrecijos. Kosulys dažniausiai yra sausas, nuolatinis arba priepuolinis; švokštimo garsas atsiranda orui judant susiaurėjusiais bronchais; krūtinės spaudimas taip pat siejamas su bronchokonstrikcija.

Klinikinė ligos išraiška kiekvienam sergančiam gali būti skirtinga arba tam pačiam sergančiam laikui bėgant gali kisti. Ligos sunkumo vertinimas grindžiamas pasireiškiančių simptomų dažniu, forsuito iškvėpimo tūriu per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in the First Second*, FEV₁), maksimalaus iškvėpimo srovės greičio (angl. *Peak Expiratory Flow*, PEF) kintamumu ir gyvenimo kokybe. Tarptautinėse gairėse astma skirstoma į astmos eigos sunkumo kategorijas, atsižvelgiant į simptomų intensyvumą, bronchų obstrukcijos laipsnį ir kvėpavimo funkcijos kintamumą.

Astmos paūmėjimas susijęs su simptomų pablogėjimu, kvėpavimo takų uždegimo suintensyvėjimu, taip pat glaudžiai siejasi su padidėjusiais sergamumo, mirštamumo rodikliais, padidėjusiomis sveikatos priežiūrai skiriamomis išlaidomis – dažniau netiesioginėms ir susijusioms su stacionariu gydymu.

Siekiant įvertinti astmos kontrolę, naudojami Astmos kontrolės klausimynai, kuriuos pildo sergantieji ir žymi dieninių, naktinių astmos simptomų dažnį, intensyvumą, skubiosios pagalbos, simptomus slopinamųjų vaistų poreikį, kasdienės veiklos ir darbo apribojimus.

Astmos gydymo tikslas – kuo ilgiau išlaikyti simptomų kontrolę, gydymui skirti saugius vaistus, kiek įmanoma išvengti galimų nepageidaujamų gydymo reakcijų, individualizuoti gydymą parenkant tinkamiausias veikliąsias medžiagas ir inhaliatorius konkrečiam pacientui. Astmos gydymo strategija apima dviejų pagrindinių tipų vaistus: kontroliuojamus ir simptomus slopinamuosius vaistus. Kontroliuojamieji vaistai turi būti vartojami reguliariai, siekiant kontroliuoti ligos eigą, o simptomus slopinamieji vaistai skiriami pagal reikalą, siekiant sumažinti ūminę bronchokonstrikciją ir su ja susijusius simptomus.

Esminių astmos patofiziologinių procesų suvokimas tapo svarbiu posūkiu astmos gydyme – tai lėmė, kad gydymas bronchus plečiamaisiais vaistais prieš daugelį metų buvo papildytas įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais (GK). Kadangi astma yra lėtinė uždegiminė liga,

įkvėpiamieji GK šiuo metu yra veiksmingiausi pirmojo pasirinkimo kontroliuojamieji vaistai. Gydymą pastaraisiais galima papildyti bronchus plečiamaisiais ilgai veikiančiais β-2 agonistais (IVBA). Šių dviejų pagrindinių tipų vaistų derinys, skiriamas astmai gydyti, padeda pagerinti plaučių funkciją, efektyviau slopinti simptomus. Pagrindiniai IVBA, šiuo metu skiriami astmai gydyti, yra formoterolis ir salmeterolis, įkvėpiami kas 12 val. [8, 9]; vilanterolis pasižymi ilgesne veikimo trukme ir skiriamas vieną kartą per parą.

Vieni naujausių IVBA/GK derinių, skirtų ilgalaikiam astmos gydymui, yra flutikazono furoatas/vilanterolis 92/22 μg, skiriamas vieną kartą per parą, įkvėpiamas per Ellipta inhaliatorių, bei beklometazono dipropionatas/formoterolis 100/6 μg, skiriamas du kartus per parą ir įkvėpiamas per Nexthaler inhaliatorių.

Atliktas tyrimas, kurio tikslas – įvertinti flutikazono/vilanterolio, skiriamo vieną kartą per parą, ir beklometazono/formoterolio, įkvėpiamo du kartus per parą, veiksmingumą asmenims, sergantiems vidutinio sunkumo astma. Vertinta gyvenimo kokybė, dieniniai ir naktiniai astmos simptomai, skubiosios pagalbos, bronchus plečiamųjų vaistų poreikis bei plaučių funkcija.

METODAI

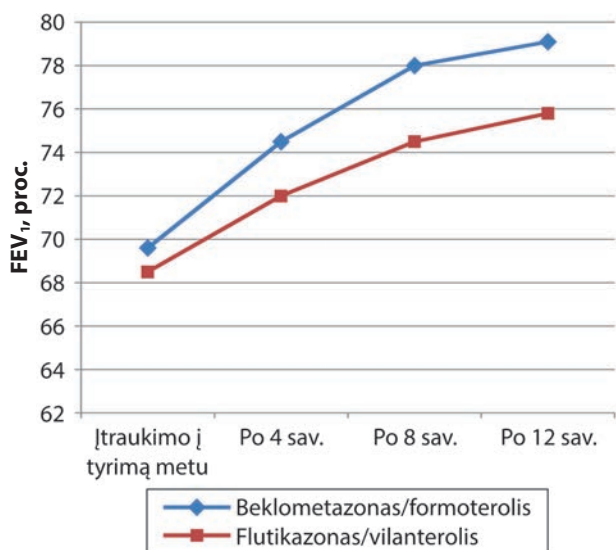
Atliktas astma sergančių pacientų stebėsenos tyrimas, į kurį įtraukta 40 suaugusių asmenų (17 vyrų ir 23 moterys), kurių vidutinis amžius – 51 metai (standartinis nuokrypis (SN) – 24). Įtraukimo kriterijai: vidutinio sunkumo astma, kurios eiga buvo stabili ne mažiau 6 mėn. iki tyrimo pradžios, o gydymui vartotas įkvėpiamasis beklometazono/formoterolio 100/6 μg arba flutikazono/vilanterolio 92/22 μg derinys. Į tyrimą neįtraukti asmenys, kurie per pastaruosius 6 mėn. patyrė astmos paūmėjimą, vartojo geriamuosius GK arba turėjo sunkią gretutinę patologiją. Tiriamieji stebėti 12 savaičių. Per šį laikotarpį astmos eiga išliko stabili. Tiek įtraukimo į tyrimą metu, tiek per kiekvieną suplanuotą tyrimo vizitą vertinta astmos simptomų kontrolė, atlikti plaučių funkcijos tyrimai. Tiriamieji suskirstyti į grupes pagal skirtą gydymą. Stebėsenos vizitai vykdyti 4, 8 ir 12 stebėsenos savaitę. Visiems pacientams leista vartoti salbutamolį fiksuotų dozių inhaliatoriumi po du įkvėpimus. Po keturių savaičių plaučių funkcija įvertinta 31 iš 40 pacientų. Siekiant palyginti abiejų tiriamųjų grupių gydymo veiksmingumą, vertinti tiek klinikiniai, tiek funkciniai tyrimai.

REZULTATAI

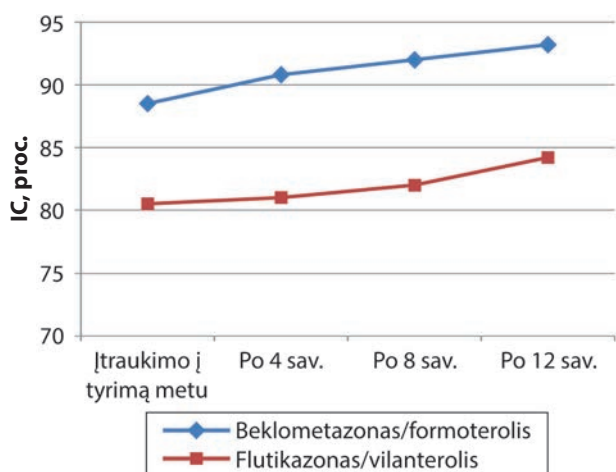
1 lentelėje pateikiami tiriamųjų demografiniai duomenys, 2 – plaučių funkciją atspindintys rodikliai, išreikšti vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu (SN). 3 lentelė rodo astmos kontrolės testo atskirų punktų ir bendrojo balo vertinimą, taip pat išreikštą vidurkiu

Farmakoterapija

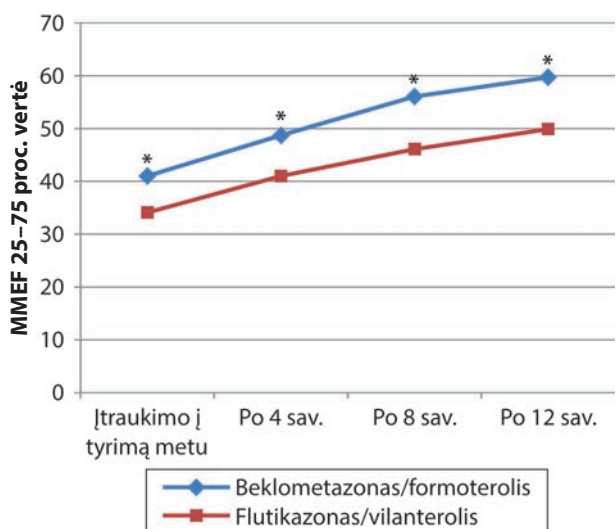
± SN. 1–3 paveiksluose pateiktas plaučių funkciją atspindinčių spirometrinių rodiklių tendencijos grafinis vaizdavimas. Spirometriniai rodikliai, tokie kaip, FEV₁, įkvėpimo talpa (angl. *Inspiratory Capacity*, IC), mak-



1 pav. Vidutinės FEV₁ vertės



2 pav. Vidutinės IC vertės



3 pav. Vidutinės MMEF 25–75 proc. vertės

simalus iškvėpimo srovės greitis, iškvėpus atitinkamai 25–75 proc. forsuotos gyvybinės plaučių talpos (angl. *Mean Expiratory Flow Between 25 and 75% of Forced Vital Capacity*, MMEF 25–75%) tarp tiriamųjų grupių skyrėsi statistiškai reikšmingai.

Pacientams, vartojusiems beklometazoną/formoterolį, vidutinė FEV₁ vertė trečiojo vizito metu buvo 78 proc., o galutinio vizito metu – 79,1 proc. palyginus su 74,5 ir 75,8 proc., vartojusių flutikazono/vilanterolio derinį. Skirtumas tarp grupių buvo reikšmingas (p=0,01). Visuose stebėsenos tyrimo vizituose tarp tiriamųjų grupių nustatytas ir reikšmingas IC skirtumas (p=0,04 pradinio vizito metu, p=0,01 po keturių stebėsenos savaitių, p=0,008 ir p=0,001 8-tą ir 12-tą gydymo savaitę).

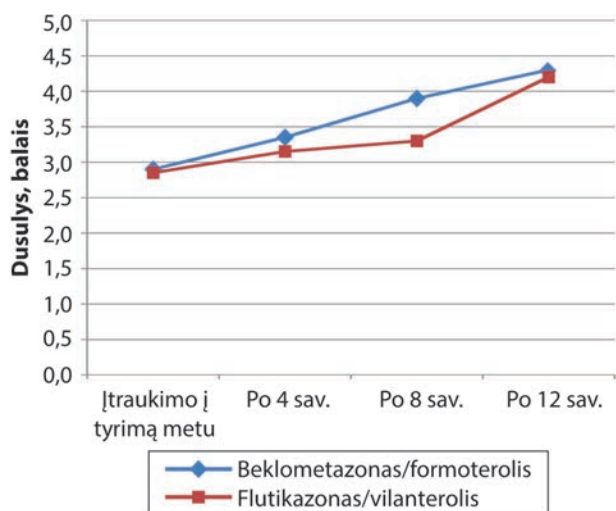
Užfiksuotos ir panašios vidutinių MMEF 25–75 proc. verčių tendencijos – reikšmingai didesnės vertės pacientams, astmai gydyti vartojusiems beklometazoną/formoterolį, palyginus su inhaliavusiais flutikazoną/vilanterolį (atitinkamai p=0,03, p=0,02, p=0,003 ir p=0,001). 4–8 paveiksluose pateiktas grafinis vidutinių „Astmos kontrolės testo“ bendro vertinimo ir kiekvieno simptomo atskirai balų vaizdavimas. Nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai tarp skirtingą astmos gydymą gavusių tiriamųjų.

Dusulio vertinimas (balais) tarp tiriamųjų grupių reikšmingai skyrėsi tik trečiojo vizito metu ir vidutinė vertė beklometazono/formoterolio grupėje buvo 3,9 (intensyvesnis dusulys pasireiškė tik 1–2 k./sav.), palyginus su vidutine 3,3 balo verte flutikazono/vilanterolio grupėje (dusulys pasireiškė 3–6 k./sav.) (p=0,02). Vertinant pacientų išsakytus naktinius astmos simptomus, grupės nesiskyrė tik pirmojo vizito metu, o kitų apsilankymų metu užfiksuotas reikšmingas skirtumas (p=0,04; ir atitinkamai p=0,003 ir p=0,03).

Vertinant salbutamolio poreikį, taip pat rasti kliniškai reikšmingi skirtumai tarp grupių, išskyrus pradinį vizitą (p=0,003 per antrąjį vizitą, p=0,003 po aštuonių savaitių ir p=0,005 tyrimo pabaigoje). Skyrėsi ir subjektyvus pacientų astmos simptomų kontrolės vertinimas – pradinio vizito metu p=0,04, po 4 savaitių p=0,02 ir po 8 savaitių p=0,006. Analogiškai kliniškai reikšmingai skyrėsi ir bendrasis Astmos simptomų kontrolės testo balas – tiek po 4 savaitių, tiek po 8 savaitių ir pasibaigus stebėsenos laikotarpiui: atitinkamai – 18,4 palyginus su 15,8 (p=0,01); 19,65 palyginus su 17 (p=0,002); 21,4 beklometazono/formoterolio grupėje palyginus su 19,9 flutikazono/vilanterolio grupėje (p=0,004).

9 pav. pateikiamos FEV₁ vertės 24 val. laikotarpiu, išskiriant šiuos vertinimo taškus: 20 min., 4, 12 ir 24 val. po vaisto sukvėpavimo ir FEV₁ po antrosios vaisto dozės įkvėpimo. Nustatyta, kad FEV₁ reikšmė beklometazono/formoterolio grupėje buvo reikšmin-

Farmakoterapija



4 pav. Vidutinės dusulio vertinimo balais vertės

1 lentelė. Lyčių ir amžiaus pasiskirstymas tiriamosiose grupėse

Beklometazono/formoterolio grupė	10 vyrų, 10 moterų, amžiaus vidurkis – 51 metai
Flutikazono/vilanterolio grupė	7 vyrai, 13 moterų, amžiaus vidurkis – 51 metai

2 lentelė. Plaučių funkciją atspindintys rodikliai

Plaučių funkcijos rodikliai	Beklometazono/formoterolio grupė	Flutikazono/vilanterolio grupė	p reikšmė
FVC, proc.	85,6±13,6	84,9±12,06	0,86
FEV ₁ , proc.	69,6±6,0	68,5±6,4	0,56
PEF, proc.	74,05±11,5	70,3±12,6	0,33
MMEF 25–75, proc.	41,0±7,3	34,1±12,3	0,03
IC, proc.	88,4±10,2	80,5±13,7	0,04
FRC, proc.	111,6±13,5	112,7±14,4	0,80
RV, proc.	129,4±16,7	132,1±15,8	0,60
TLC, proc.	108,9±9,9	112,8±10,5	0,23

Santrumpos: FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; PEF – maksimalaus iškvėpimo srovės greitis; MMEF25–75 – maksimalus iškvėpimo srovės greitis, iškvėpus atitinkamai 25–75 proc. forsuotos gyvybinės plaučių talpos; IC – įkvėpimo talpa; FRC – funkcinė liekamoji talpa; RV – liekamasis tūris; TLC – bendroji plaučių talpa.

3 lentelė. Astmos kontrolės testas

Simptomai	Beklometazono/formoterolio grupė	Flutikazono/vilanterolio grupė	p reikšmė
Kasdienės veiklos apribojimas	3,4±0,9	3,2±0,9	0,60
Dusulys	2,9±0,9	2,8±0,9	0,86
Naktiniai simptomai	3,0±0,2	2,8±0,8	0,29
Skubiosios pagalbos vaistai	3,2±0,9	3,0±0,8	0,47
Simptomų kontrolė	3,5±0,8	3,0±0,8	0,04
Bendras „Astmos kontrolės testo“ įvertinimo balas	16,1±3,2	15,0±3,9	0,31

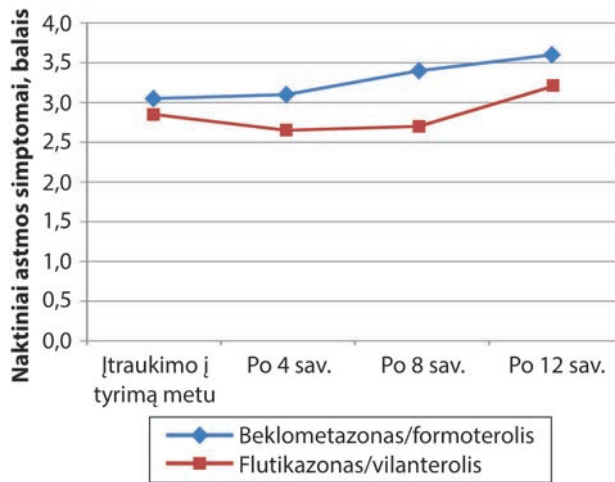
gai didesnė ($p=0,04$) tiek praėjus 4 val. nuo vaisto vartojimo, tiek po antrosios vaisto dozės ($p=0,02$), lyginant su flutikazono/vilanterolio grupės FEV₁ rezultatais.

DISKUSIJA

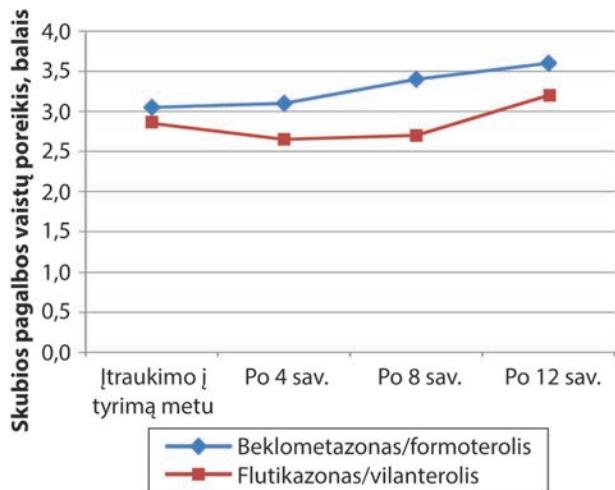
Astma yra reikšminga ekonominė ir socialinė našta. Gydyto tikslas – pasiekti ir išlaikyti gerą astmos simptomų kontrolę bei pagerinti plaučių funkciją, o laikui bėgant ir retinti ligos paūmėjimus. Pacientams, kuriems nepavyksta kontroliuoti astmos simptomų, rekomenduojamas įkvepiamasis gydymas GK ir IVBA deriniais. Šiuo metu bene dažniausiai skiriami IVBA yra formoterolis ir salmeterolis, įkvepiamieji du kartus per parą (kas 12 val.). Atlikta ne mažai klinikinių tyrimų, vertinusių formoterolio/beklometazono dipropionato, formoterolio/budezonido ir salmeterolio/flutikazono, skiriamų du kartus per parą, veiksmingumą astmos simptomų kontrolei.

Terzano su bendraautoriais analizavo galimas blogai kontroliuojamos arba visiškai nekontroliuojamos astmos simptomus nulemiančias priežastis, tyrė gydymo įtaką paūmėjimams ir su sveikatos priežiūra susijusioms išlaidoms. Geriausia simptomų kontrolė, susijusi su geresne gyvenimo kokybe, pastebėta pa-

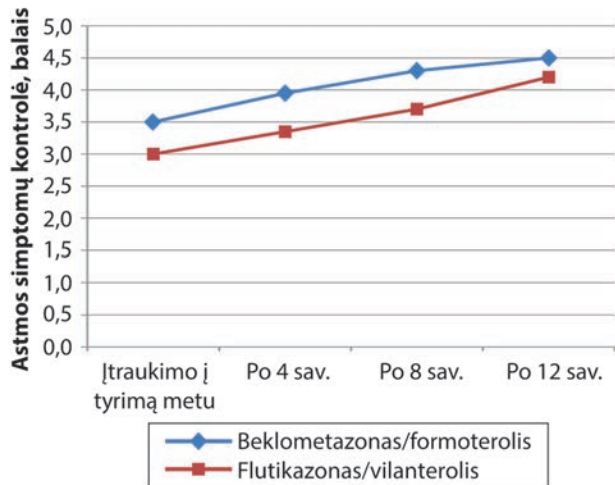
cientams, gydytiems beklometazonu/formoteroliu palyginus su pacientais, kurie įkvėpdavo budezonidą/formoterolį arba flutikazoną/salmeterolį. Tyrimo metu nustatyta, kad asmenims, astmai gydyti vartojusiems



5 pav. Vidutinės naktinius astmos simptomus vertinančių balų vertės



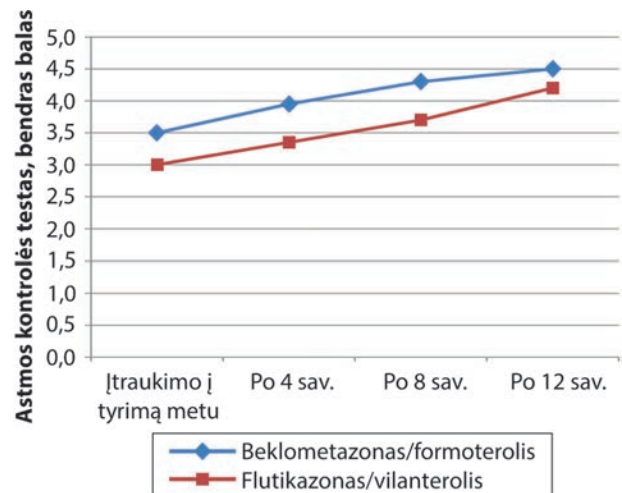
6 pav. Vidutinės skubiosios pagalbos, astmos simptomus slopinamųjų vaistų poreikį vertinančio balo vertės



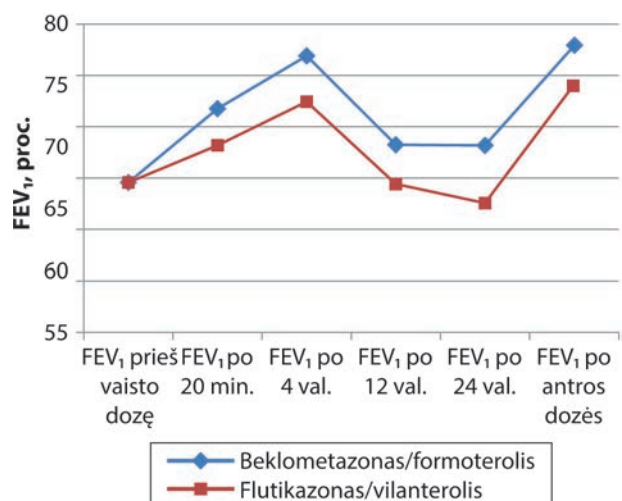
7 pav. Vidutinės astmos simptomų kontrolės vertinimo balais vertės

beklometazoną/formoterolį, buvo geresnė astmos simptomų kontrolė ir plaučių funkcija, lyginant su pacientais, gydytais flutikazono/vilanterolio deriniu. O'Connor su bendraautoriais atliktame atsitiktinių imčių tyrime vertintas priešuždegiminis ir nuo dozės priklausomas beklometazono/formoterolio poveikis, matuojant neinvazinius uždegimo žymenis, įskaitant azoto monoksidą ir adenozino monofosfatą. Pacientai, kurie atsitiktinės atrankos metu buvo paskirti į gydymo grupę, turėjo mažesnę azoto monoksido frakciją iškvepiamajame ore ir didesnę FEV₁ reikšmę, palyginus su pacientais, kurie astmai gydyti įkvėpdavo placebo.

Siekiant įvertinti beklometazono/formoterolio, skiriamo tiek palaikomajam astmos gydymui kaip kontroliuojamojo vaisto, tiek skubiam simptomų slopinimui, veiksmingumą ir saugumą, atliktas atsitiktinės atrankos dvigubai aklas klinikinis tyrimas. Tirtųjų populiacija – asmenys, sergantys vidutinio sunkumo astma (183 centrai, 14 Europos šalių, tyrimo trukmė – 48 savaitės). Pasibaigus laikotarpiui, kurio metu visi pacientai buvo gydyti beklometazono/formoterolio



8 pav. Vidutinės astmos kontrolės testo bendrojo įverčio vertės balais



9 pav. Vidutinės FEV₁ vertės 24 val. laikotarpiu

Farmakoterapija

deriniu, skiriant albuterolį kaip simptominių vaistą, toliau pacientai atsitiktinės atrankos principu suskirstyti į grupes: vienoje jų tiriamieji buvo gydyti beklometazono/formoterolio deriniu tiek palaikomajam gydymui, tiek simptomams slopinti, kitoje grupėje skirtas gydymas fiksuotomis beklometazono/formoterolio dozėmis, papildomai skiriant salbutamolį simptomams slopinti. Pirminė vertinamoji baigtis buvo laikas iki pirmo sunkaus astmos paūmėjimo, kurį gydyti reikėtų liginėje arba geriamųjų GK. Antrinės vertinamosios baigtys: sunkių astmos paūmėjimų skaičius, plaučių funkcijos pagerėjimas ir astmos simptomų kontrolė. Vertinant paūmėjimų dažnį per pastaruosius 6 mėn. iki įtraukimo į tyrimą, šis buvo žymiai mažesnis pacientams, gydytiems beklometazonu/formoteroliu nei flutikazonu/vilanteroliu. 5 iš 20 pacientų pirmoje grupėje, palyginus su 12 iš 20 pacientų antroje, su statistiškai reikšmingu skirtumu ($p=0,02$). Budezonido/formoterolio veiksmingumą ir saugumą, skiriant tiek palaikomajam, tiek simptomus slopinamajam gydymui 2013 m. įvertino ir Darbe Kew su bendraautorais bei palygino su flutikazonu/salmeteroliu arba budesonidu/formoteroliu, vartojamais kartu su salbutamoliu kaip simptominiu vaistu. Gauti rezultatai parodė, kad pacientai, vartoję budesonidą/formoterolį tiek palaikomajam astmos gydymui, tiek simptomams slopinti, rečiau patyrė astmos paūmėjimus, buvo retesnis stacionarinio gydymo poreikis ir sumažėjo geriamųjų GK poreikis, palyginus su pacientais, kurie buvo gydyti budesonidu/formoteroliu palaikomajam gydymui, o simptomams slopinti vartoję trumpo veikimo β_2 -agonistus. Panašūs rezultatai gauti ir kituose trijuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose pastebėta, kad, įkvepiant budezonidą/

formoterolį, tiek palaikomajam astmos gydymui, tiek simptomams slopinti, pagerėjo astmos simptomų kontrolė ir plaučių funkcija.

Visai neseniai buvo įvertintas flutikazono furoato/vilanterolio poveikis gydant astmą. III fazės klinikinių tyrimų metu paaugliams ir suaugusiems pacientams, sergantiems skirtingo sunkumo nekontroliuojama astma, užfiksuota, kad flutikazono furoato/vilanterolio 100/25 arba 200/25 mg vieną kartą per parą derinys yra veiksmingesnis vertinant plaučių funkciją, palyginus su placebo arba ekvivalentinėmis vien flutikazono furoato, arba vien flutikazono propionato dozėmis. Keleto tyrimų metu, vertinant plaučių funkciją, sunkių astmos paūmėjimų dažnį, flutikazono furoato/vilanterolio 100/25 mg, skiriamo vieną kartą per parą, veiksmingumas buvo panašus į flutikazono propionato/salmeterolio 250/50 mg, skiriamo du kartus per parą.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinus galima teigti, kad dauguma tyrimų, vertinusių nuolatinį astmos gydymą įkvepiamuoju GK/IVBA deriniu, vaisto veiksmingumą pagrindė poveikiu dieniniams ir naktiniams astmos simptomams, gyvenimo kokybei, kai kuriais atvejais – plaučių funkcijai. Straipsnyje aprašyto stebėsenos tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas beklometazonu/formoteroliu du kartus per parą pagerino astmos kontrolę, ypač vertinant naktinius simptomus ir simptominių vaistų poreikį, buvo mažiau dėl astmos simptomų apribota kasdienė veikla, lyginant su pacientais, vartojusiais flutikazono/vilanterolio derinį. O tam tikrais atvejais beklometazono/formoterolio grupėje užfiksuota ir stabilesnė kvėpavimo funkcija.

Parengta pagal straipsnį Dal Negro RW, Distanti Ch, Bonadiman L, Turco P, Iannazzo S. Fluticasone furoate/Vilanterol 92/22 µg once-a-day vs Beclomethasone dipropionate/Formoterol 100/6 µg b.i.d.: a 12-week cost analysis in mild-to-moderate asthma. Multidiscip Respir Med. 2016; 11: 20.

Trigubos terapijos viename inhaliatoriuje nauda gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

THE BENEFIT OF SINGLE INHALER TRIPLE THERAPY IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

GIEDRĖ GUREVIČIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) būdinga nuolatinė kvėpavimo takų obstrukcija, sąlygojanti nuolatinius kvėpavimo simptomus, kurie intensyvėja ligai progresuojant bei kartojantis paūmėjimams. Remiantis Visuotinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) rekomendacijomis, triguba medikamentinė LOPL terapija įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (iGK), ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi (IVMB) bei ilgo veikimo β_2 -agonistu (IVBA) indikuotina pacientams, kuriems, nepaisant skiriamo gydymo IVBA/IVMB arba IVBA/iGK, išlieka kliniškai reikšmingų simptomų ir kurie turi padidėjusią vidutinių arba sunkių paūmėjimų riziką. Trigubos medikamentinės LOPL terapijos veiksmingumą demonstruoja FULFIL (angl. *Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*) ir IMPACT (angl. *InforMing the Pathway of COPD Treatment*) klinikinių tyrimų duomenys. Remiantis jais, įrodytas gydymo trijų skirtingų farmakoterapinių grupių (iGK/IVMB/IVBA) įkvėpiamaisiais medikamentais pranašumas lyginant su dviguba terapija (iGK/IVBA, IVBA/IVMB). Flutikazono furoato / umeklidinio / vilanterolio grupėje nustatytas statistiškai patikimai mažesnis vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis, taip pat užfiksuoti geresni plaučių funkcijos rodikliai bei geresnė su sveikata susijusi gyvenimo kokybė lyginant su dvigubo medikamentinio gydymo grupėmis. Tuo tarpu jokių saugumo profilio skirtumų nenustatyta. Taigi triguba medikamentinė terapija viename inhaliatoriuje yra perspektyvus LOPL gydymo būdas atrinktiems pacientams.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, triguba terapija, dviguba terapija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterised by persistent obstruction of lung airflow, determining respiratory symptoms, which increase while disease is progressing and exacerbations are recurring. According to Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD), triple therapy with an inhaled glucocorticoid (iGK), a long-acting β_2 -agonist (LABA) and a long-acting muscarinic antagonist (LAMA), should be prescribed for patients who have clinically significant symptoms despite treatment with iGK/LABA or LAMA/LABA and who are at increased risk for moderate or severe exacerbations. Efficacy of triple therapy is demonstrated by FULFIL (Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease) and IMPACT (InforMing the Pathway of COPD Treatment) clinical trials findings. In fluticasone furoate / umeclidinium / vilanterol group a statistically significant reduction in the moderate and severe COPD exacerbations, as well as improvement of lung function and health-related quality of life were observed, comparing with groups of dual therapy. Meanwhile any differences in safety profile were detected. Such triple therapy in single inhaler is promising pathway for COPD treatment in selected patients.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, double therapy.

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai progresuojanti kvėpavimo takų liga, kurios pagrindinis patogenetinis veiksnys yra lėtinis uždegimas, apimantis kvėpavimo takus, plaučių parenchimą bei kraujagysles. Jai būdinga persistuojanti kvėpavimo takų obstrukcija, sąlygojanti nuolatinius kvėpavimo simptomus, kurie dažnėja ligai progresuojant bei kartojantis paūmėjimams [1].

Remiantis Visuotinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*) rekomendacijomis, triguba medikamentinė LOPL

terapija įkvėpiamuoju gliukokortikoidu (iGK), ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi (IVMB) bei ilgo veikimo β_2 -agonistu (IVBA) rekomenduojama, kai, nepaisant skiriamo gydymo IVBA ir IVMB arba IVBA ir iGK, išlieka kliniškai reikšmingų simptomų ir yra vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų rizika [2]. Remiantis įvairių klinikinių tyrimų duomenimis, lyginant su dvigubu medikamentiniu LOPL gydymu, triguba medikamentinė LOPL terapija turi teigiamą poveikį plaučių funkcijai, LOPL simptomams ir paūmėjimų rizikai mažinti. Ilgą laiką gydymas trimis vaistais buvo galimas tik naudojant daugiau nei vieną

Farmakoterapija

inhaliatorių, o kai kuriuos vaistus įkvėpiant ir du kartus per parą. Triguba terapija viename inhaliatoriuje - ilgai laukta naujiena [3]. Inhaliatoriuje talpinamas iGK – flutikazono furoatas, IVMB – umeklidinis ir IVBA – vilanterolis (FF/U/V). Derinį pakanka įkvėpti vieną kartą per parą. Siekiant įvertinti šios trigubos terapijos viename inhaliatoriuje poveikį bei saugumo profilį, atlikti du svarbią klinikinę reikšmę turintys tyrimai: FULFIL (angl. *Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*), kurio metu lygintas FF/U/V su iGK – budesonido ir IVBA – formoterolio (B/F) deriniu, bei IMPACT (angl. *InforMing the PATHway of COPD Treatment*), kurio metu lygintas FF/U/V su iGK – flutikazono furoato ir IVBA – vilanterolio (FF/V) bei IVMB – umeklidinio ir IVBA – vilanterolio (U/V) deriniais. Šiame straipsnyje apžvelgiami minėtų klinikinių tyrimų duomenys, gauti palyginus trijų vaistų derinio viename inhaliatoriuje veiksmingumą su dviejų vaistų deriniais.

FULFIL KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

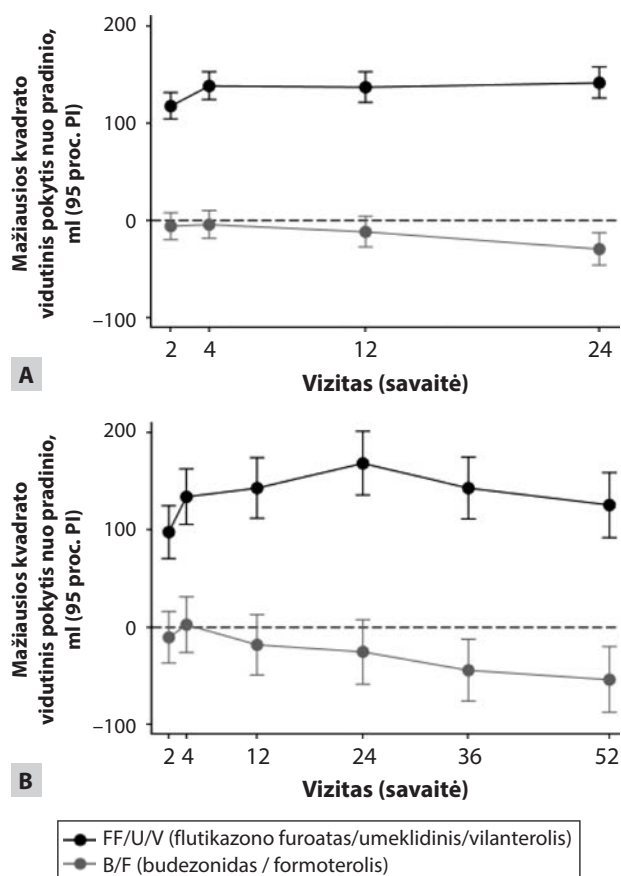
FULFIL – trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, dvigubai koduotas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas. Šio tyrimo tikslas – įvertinti trigubo vaistų derinio – FF/U/V (100/62,5/25 µg) viename inhaliatoriuje, skiriamo vieną kartą per parą, poveikį plaučių funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, lyginant su dvigubu vaistų deriniu – B/F (400/12 µg), skiriamu du kartus per parą.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*, FEV₁) reikšmės ir Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *the St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) bendros balų sumos pokytis per 24 gydymo savaites, lyginant su pradiniais duomenimis. Antrinės vertinamosios baigtys: FEV₁ atsakas (pokytis nuo pradinės reikšmės ≥100 ml), kliniškai reikšmingas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendros balų sumos pokytis (sumažėjimas ≥4 balais nuo pradinės vertės) bei LOPL paūmėjimų dažnis gydymo laikotarpiu.

Tyrimė dalyvavo vyresni nei 40 metų pacientai, sergantys išreikšta bronchų obstrukcija: FEV₁<50 proc., arba ≥50 FEV₁<80 proc., su išreikštais LOPL simptomais (LOPL vertinimo testo (angl. *COPD assesment test*, CAT) reikšmė ≥10 balų) ir per praėjusius metus patyrę bent du vidutinio sunkumo arba bent vieną sunkų LOPL paūmėjimą. Į klinikinį tyrimą įtraukta 2240 pacientų: 1810 – į numatytųjų gydyti (angl. *intent-to-treat*, ITT) (FF/U/V, n=911; B/F, n=899), 430 – į išplėstinę (angl. *Extension*, EXT) grupę (FF/U/V, n=210; B/F, n=220). Tyrimą baigė 94 proc. pacientų, iš kurių 90 proc. tiriamuosius vaistus vartojo ir tyrimui baigiantis. Priešlaikinis tyrimo nutraukimas dažniausiai buvo sąlygotas paciento apsisprendimo (4 proc.), nepageidaujimų reiškiniių (3 proc.) arba nepakankamo

gydymo veiksmingumo (3 proc.). Viso tyrimo metu registruoti visi pasireiškę nepageidaujami reiškiniai. Siekiant geriau prognozuoti artėjantį ligos paūmėjimą, naudotas elektroninis dienynas. Paūmėjimo sunkumas vertintas pagal gydymo intensyvumą: lengvas paūmėjimas – gydymui papildomai skirtas trumpo veikimo β₂-agonistas, vidutinio sunkumo paūmėjimas – skirtas gydymas antibiotikais arba sisteminiais gliukokortikoidais, sunkus paūmėjimas – stacionarinis gydymas.

Šio tyrimo rezultatai parodė, kad per visą 24 savaičių gydymo laikotarpį FEV₁ pokytis nuo pradinių reikšmių tyrimo pradžioje buvo žymiai didesnis skiriant trigubą LOPL terapiją FF/U/V nei dvigubo medikamentinio gydymo B/F grupėje (p<0,001) (1 pav. A). Vidutinis FEV₁ pokytis trigubos terapijos grupėje siekė 142 ml, tuo tarpu dvigubos terapijos grupėje buvo –29 ml. Skirtumai tarp šių grupių buvo statistiškai reikšmingi (171 ml; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 148–194, p<0,001). Atvejų skaičius, kuomet FEV₁ pokytis buvo ≥100 ml, lyginant su pradine verte, trigubos terapijos grupėje taip pat buvo statistiškai patikimai didesnis (šansų santykis (ŠS) 4,03; 95 proc. PI, 3,27–4,97; p<0,001). Panašūs rezultatai gauti ir išplėstinėje populiacijoje 52-ą gydymo savaitę (1 pav. B).



1 pav. Vidutinis FEV₁ pokytis lyginant su pradine reikšme: A – 24-tą gydymo savaitę numatytųjų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje; B – 52-ą gydymo savaitę išplėstinėje populiacijoje

Tiriamiesiems 24-tą gydymo savaitę pildant Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną, žymiai didesnis vidutinio bendro balo sumažėjimas nustatytas gydytiems FF/U/V (-6,6 balo), nei B/F deriniu (-4,3 balo) ($p < 0,001$). Kliniškai reikšmingas balų pokytis (sumažėjimas nuo pradinio lygio ≥ 4 balais) taip pat buvo didesnis trigubos terapijos grupėje (ŠS 1,41; 95 proc. PI, 1,16–1,70, $p < 0,001$). Tuo tarpu tyrimo pratęsimo populiacijoje 52-ą gydymo savaitę Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendro balo pokytis tarp trigubos ir dvigubos terapijos grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė ($p = 0,065$).

Vidutinis metinis sunkių ir vidutinio sunkumo paūmėjimų dažnis, remiantis numatytos gydyti populiacijos duomenimis, buvo statistiškai patikimai mažesnis trigubos terapijos grupėje, lyginant su dvigubos terapijos grupe (35 proc. 95 proc. PI, 14–51, $p < 0,002$): trigubos terapijos grupėje šių paūmėjimų dažnis buvo 0,22, dvigubos terapijos grupėje – 0,34 paūmėjimo per metus. Panašūs rezultatai gauti vertinant visus: lengvus, vidutinio sunkumo ir sunkius paūmėjimus (1 lentelė). Trigubos terapijos grupėje taip pat stebėtas mažesnis sunkių LOPL paūmėjimų, gydytų stacionare, skaičius.

Gydymo saugumas tiek trigubos, tiek dvigubos terapijos grupėse buvo panašus. Dažniausiai pasitaikę nepageidaujami reiškiniai, vertinant, 24 ir 52 savaitžių gydymo laikotarpį, buvo nazofaringitas ir galvos skausmas. Vertinant 52 savaitžių gydymo laikotarpį, LOPL paūmėjimas buvo vienas dažniausių nepageidaujamų reiškinų dvigubos terapijos grupėje (10 proc.), tuo tarpu trigubos terapijos grupėje priskirtas prie rečiau pasitaikiusiųjų (2 proc.) [4].

IMPACT KLINIKINIO TYRIMO DUOMENYS

IMPACT – trečios fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių daugiacentris tyrimas. Šio kli-

nikinio tyrimo tikslas – įvertinti trigubos LOPL terapijos FF/U/V (100/62,5/25 μg) vieno įkvėpimo paroje poveikį paūmėjimų dažniui, plaučių funkcijai ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei bei palyginti su dviguba LOPL terapija FF/V (100/25 μg) ir U/V (62,5/25 μg) skiriant derinį kvėpuoti vieną kartą per parą. Tyrime dalyvavo vyresni nei 40 metų asmenys, patiriantys nuolatinis LOPL simptomus ($\text{CAT} \geq 10$ balų), pagal LOPL sunkumą atitinkantys sunkią ir labai sunkią ligą ($\text{FEV}_1 < 50$ proc.) ir per praėjusius metus patyrę bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, arba atitinkantys vidutinio sunkumo ligą (FEV_1 50–80 proc.) ir per praėjusius metus patyrę bent du vidutinio sunkumo arba vieną sunkų paūmėjimą, nepaisant nuolat skiriamo palaikomojo gydymo. Pirminė vertinamoji baigtis buvo vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis per 52 gydymo savaites, skiriant trigubą LOPL terapiją – FF/U/V, lyginant su dviguba terapija FF/V ir U/V. Antrinės vertinamosios baigtys apėmė plaučių funkciją, simptomus bei laiką iki pirmo paūmėjimo. Kaip ir pirmo klinikinio tyrimo atveju, naudotas elektroninis dienas, padėjęs nuspėti ligos paūmėjimus. Viso tyrimo metu registruoti pasireiškę nepageidaujami reiškiniai. Paūmėjimo sunkumas taip pat vertintas pagal gydymo intensyvumą. Sunkiu laikytas paūmėjimas, pasibaigęs stacionariu gydymu ar mirtimi.

IMPACT tyrimas truko trejus metus. Per šį laikotarpį įtraukti 10355 asmenys (FF/U/V grupėje $n = 4151$, FF/V grupėje $n = 4134$, U/V $n = 2070$). Tyrimą baigė 88 proc. pacientų, iš kurių 77 proc. tyrimo pabaigoje vis dar vartojo tiriamuosius vaistus. Priešlaikinis tiriamojo vaisto nutraukimas buvo mažesnis trigubos terapijos grupėje ir siekė 18 proc., tuo tarpu FF/V ir U/V grupėse buvo atitinkamai – 25 ir 27 proc. Nustatytas vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis 52 savaitžių

1 lentelė. Metinis LOPL paūmėjimų dažnis (numatytų gydyti ir išplėstinėje populiacijose)

	24 sav. (numatytų gydyti populiacija)		52 sav. (išplėstinė populiacija)	
	FF/U/V	B/F	FF/U/V	B/F
Tiriamųjų skaičius (n)	907	892	210	219
Vidutinio sunkumo ir sunkūs paūmėjimai				
Vidutinis dažnis	0,22	0,34	0,20	0,36
Santykis (95 proc. PI); p reikšmė	0,65 (0,49–0,86); 0,002		0,56 (0,37–0,85); 0,006	
Dažnio sumažinimas, proc. (95 proc. PI)	35 (14–51)		44 (15–63)	
Lengvi, vidutinio sunkumo ir sunkūs paūmėjimai				
Vidutinis dažnis	0,25	0,39	0,22	0,40
Santykis (95 proc. PI); p reikšmė	0,65 (0,50–0,84); $< 0,001$		0,55 (0,37–0,81); 0,003	
Dažnio sumažinimas, proc. (95 proc. PI)	35 (16–50)		45 (19–63)	

Santykiai ir p vertė apskaičiuoti FF/U/V grupę lyginant su B/F grupe. Santrumpos: B – budezonidas; F – formoterolis; FF – flutikazono furoatas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinis intervalas; U – umeklidinis; V – vilanterolis.

Farmakoterapija

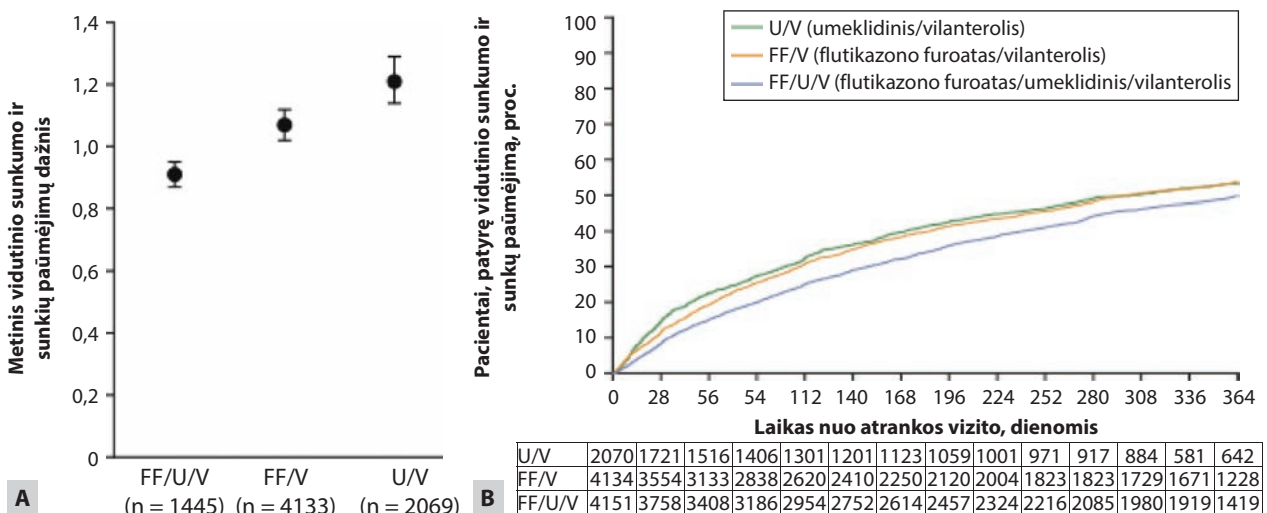
gydymo laikotarpiu buvo statistiškai patikimai mažesnis trigubos LOPL terapijos grupėje FF/U/V, lyginant su dvigubo medikamentinio gydymo grupėmis (FF/V, U/V). Pacientams, gydytiems FF/U/V, nustatytas vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo 0,91 paūmėjimo pacientui per metus lyginant su FF/V grupės pacientais, kurių paūmėjimų dažnis siekė 1,07 paūmėjimo per metus (15 proc. skirtumas; dažnio santykis (DS) 0,85 (95 proc. PI, 0,80–0,90); $p < 0,001$) ir U/V grupės pacientais, kurių paūmėjimų dažnis siekė 1,21 paūmėjimo per metus (25 proc. skirtumas; DS 0,75 (95 proc. PI 0,70–0,81); $p < 0,001$) (2 pav. A). Atliekant duomenų iki pirmo LOPL paūmėjimo analizę, nustatyta, jog pacientų, kurių gydymui skirta triguba LOPL terapija FF/U/V, vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo rizika buvo statistiškai patikimai mažesnė lyginant su FF/V grupe (rizikos santykis (RS) 0,85; 95 proc. PI, 0,80–0,91; 15 proc. skirtumas; $p < 0,001$) bei U/V grupe (RS 0,84 (95 proc. PI, 0,78–0,91; 16 proc. skirtumas; $p < 0,001$) (2 pav. B). Metinis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis taip pat buvo mažesnis trigubos terapijos grupėje (FF/U/V) lyginant su dvigubos terapijos grupėmis. Pastebėta, jog mažesnis metinių paūmėjimų dažnis nustatytas pacientams, kurių eozinofilų skaičius buvo ≥ 150 ląstelių/ μ l. Metinis sunkių paūmėjimų dažnis buvo statistiškai reikšmingai mažesnis trigubos terapijos grupėje, lyginant su U/V grupe, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp trigubos terapijos ir FF/V grupės nenustatyta. Metinis sunkių paūmėjimų dažnis trigubos terapijos grupėje buvo 0,13 paūmėjimo, FF/V grupėje – 0,15 paūmėjimo (DS 0,87; 95 proc. PI 0,76–1,01; 13 proc. skirtumas; $p = 0,06$) ir 0,19 paūmėjimo U/V grupėje (DS 0,66; 95 proc. PI 0,56–0,78; 34 proc. skirtumas; $p < 0,001$).

Į statistinę analizę įtraukus ir lengvus LOPL paūmėjimus (kuomet papildomai gydymui skirtas tik trumpo veikimo β_2 -agonistas), rezultatai buvo panašūs. Lengvų,

vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų dažnis buvo 1,05 paūmėjimo per metus trigubos terapijos grupėje, 1,25 paūmėjimo – FF/V grupėje ir 1,4 paūmėjimo – U/V grupėje. Paūmėjimų dažnis buvo 16 proc. mažesnis trigubos terapijos grupėje, lyginant su FF/V grupe (DS 0,84; 95 proc. PI 0,79–0,89; $p < 0,001$) ir 25 proc. mažesnis trigubos terapijos grupėje, lyginant su U/V grupe (DS 0,75; 95 proc. PI 0,70–0,81; $p < 0,001$).

Vertinant spirometrijos duomenis, vidutinis FEV₁ pokytis, lyginant su pradinio vizito vertėmis, buvo žymiai didesnis trigubos terapijos grupėje: lyginant FF/U/V ir FF/V grupes – 97 ml (95 proc. PI 85–109; $p < 0,001$), lyginant FF/U/V ir U/V grupes – 54 ml (95 proc. PI 39–69; $p < 0,001$) (2 lentelė). Teigiamas trigubos terapijos medikamentinis poveikis atsispindėjo ir tiriamiesiems pildant Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną: didesnis vidutinis bendro balo pokytis nuo pradinio, kaip ir didesnis tiriamųjų skaičius, kuriems bendras balų skaičius sumažėjo bent 4, nustatyti FF/U/V grupėje, lyginant su FF/V ir U/V grupe ($p < 0,001$) (2 lentelė). Laikino dusulio indekso (angl. *Transition Dyspnea Index*, TDI), balo padidėjimas ≥ 1 balu, taip pat buvo didesnis trigubos terapijos grupėje ir siekė 36 proc., tuo tarpu FF/V grupėje – 29 proc., U/V grupėje – 30 proc. Teigiamo poveikio ŠS trigubos terapijos grupėje, lyginant su FF/V grupe, buvo 1,36 (95 proc. PI 1,19–1,55; $p < 0,001$) ir 1,33 trigubos terapijos grupę lyginant su U/V grupe (95 proc. PI 1,13–1,57; $p < 0,001$).

Saugumo profilis ir užfiksuoti nepageidaujami reiškiniai buvo tiek LOPL gydant trijų, tiek dviejų vaistų deriniais. Sunkūs nepageidaujami reiškiniai užfiksuoti 22 proc. pacientų, vartojusių trigubą terapiją, 21 proc. tiriamųjų, gydytų FF/V, 23 proc. asmenų, gydymui kasdien įkvėpusiems U/V. Pneumonija tiriamųjų grupėse nustatyta atitinkamai – 184 (4 proc.), 152 (4 proc.) ir 54 (3 proc.) pacientams. Didesnis pneumonijų skaičius



2 pav. Vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis: A – apskaičiuotas dažnis; B – laiko iki pirmo įvykio analizė (analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje)

2 lentelė. FEV₁ ir Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendrojo balo duomenys. Analizė atlikta numatytų gydyti tiriamuoju vaistiniu preparatu populiacijoje

Baigtys	Triguba terapija FF/U/V (n=4151)	Dviguba terapija FF/V (n=4134)	Dviguba terapija U/V (n=2070)
FEV₁			
Vertintų pacientų skaičius, n	3366	3060	1490
Vidurkis 52-ą gydymo savaitę, ml (95 proc. PI)	1274 (1265–1282)	1177 (1168–1185)	1220 (1208–1232)
Vidutinis pokytis nuo pradinio, ml (95 proc. PI)	94 (86–102)	-3 (-12–3)	40 (28–52)
Skirtumas tarp trigubos ir dvigubos terapijų, ml (95 proc. PI)	–	97 (85–109)*	54 (39–69)*
Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendras balas			
Vertintų pacientų skaičius, n	3318	3026	1470
Vidurkis 52-ą gydymo savaitę, ml (95 proc. PI)	45,0 (44,5–45,4)	46,8 (46,3–47,2)	46,8 (46,1–47,4)
Vidutinis pokytis nuo pradinio, ml (95 proc. PI)	-5,5 (-5,9–(-5,0))	-3,7 (-4,2–(-3,2))	-3,7 (-4,4–(-3,0))
Skirtumas tarp trigubos ir dvigubos terapijų, ml (95 proc. PI)	–	-1,8 (-2,4–(-1,1))*	-1,8 (-2,6–(-1,0))*
Atsakas, vertintas remiantis Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendru balu 52-ą gydymo savaitę, n (proc.)	1723 (42)	1390 (34)	696 (34)
Šansų santykis, lyginant trigubą terapiją su dviguba terapija (95 proc. PI)	–	1,41 (1,29–1,55)*	1,41 (1,26–1,57)*

*p<0,001. Nurodomi vidurkiai yra mažiausių kvadratų vidurkiai. Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno galimas bendras balų skaičius 0–100, mažesnis balas žymi geresnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Atsaku laikytas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno bendro balų skaičiaus sumažėjimas ≥ 4 balais, lyginant su pradiniu. Santrumpos: FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *Forced Expiratory Volume in 1 Second*); FF – flutikazono furoatas; PI – pasikliautinis intervalas; U – umeklidinis; V – vilanterolis.

ir didesnė rizika susirgti pneumonija nustatyta pacientams, gydymui vartojusiems iGK/IVMB/IVBA ir iGK/IVBA, lyginant su IVMB/IVBA grupe. IMPACT tyrimo duomenimis, mirčių skaičius nuo įvairių priežasčių buvo statistiškai patikimai mažesnis grupėse, kuriose viena iš gydymo sudedamųjų dalių buvo iGK (triguba terapija FF/U/V arba dviguba terapija FF/V) nei grupėje be iGK (U/V). FF/U/V ir FF/V grupėse taip pat nustatytas mažesnis mirčių nuo širdies ir kraujagyslių sistemos bei kvėpavimo takų patologijos skaičius, lyginant su U/V grupe. Mirčių, sąlygotų LOPL, skaičius taip pat buvo mažesnis iGK vartojusių asmenų grupėse (FF/U/V, FF/V) nei U/V grupėje. Vertinant tyrimo rezultatus, nenustatyta jokių naujų saugumo reikalavimų, skiriant trigubą terapiją LOPL gydymui FF/U/V [5].

APIBENDRINIMAS

Atliktų tyrimų duomenimis, esant vidutinio sunkumo (FEV₁ 80–50 proc.) ir sunkiai LOPL (FEV₁ <50 proc.) su išreikštais simptomais (CAT ≥ 10 balų) bei pasikartojančiais paūmėjimais (esant vidutinio sunkumo LOPL – bent dviem vidutinio sunkumo arba sunkiems paūmėjimams, arba bent vienam sunkiam paūmėjimui per metus; esant sunkiai LOPL – bent vienam vidutinio sunkumo arba sunkiam paūmėjimams per metus), gydymas trijų vaistų deriniu – iGK/IVMB/IVBA (FF/U/V) viename inhaliatoriuje statistiškai patikimai sumažino

vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnį, lyginant su dviguba LOPL terapija iGK/IVBA arba IVMB/IVBA. Taip pat pastebėtas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės bei plaučių funkcijos pagerėjimas. Taigi, kruopščiai atrinktai pacientų grupei triguba terapija iGK/IVMB/IVBA (FF/U/V) viename inhaliatoriuje yra perspektyvus medikamentinis LOPL gydymas.

Publikaciją remia farmacijos bendrovė UAB „GSK Lietuva“
LT/RESP/0091/18 Parengimo data: 2018 09

LITERATŪRA

1. Danila E, Sakalauskas R, Zablockis R, Malakauskas K, Bagdonas A, Bieksienė K, ir kt. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Lietuvos pulmonologų sutarimas. Vilnius: Lietuvos pulmonologų draugija; 2015. p. 10-3.
2. Pocket guide to COPD diagnosis, management, and prevention: a guide for health care professionals. Global Initiative for Obstructive Lung Disease, 2017. Available from: <http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf> [accessed 08 25 2018].
3. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β 2agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRIOLOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016; 388(10048):963-73.
4. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(4):438-46.
5. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018; 378(18):1671-80.

Informacija

Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“

2017/2018 metų recenzentams

NUOŠIRDŽIAI DĖKOJAME 2017/2018 M. ŽURNALO „PULMONOLOGIJA IR ALERGOLOGIJA“ SKILTIES „MOKSLINIAI DARBAI IR APŽVALGOS“ STRAIPSNIŲ RECENZENTAMS:

Doc. Alfredui Bagdonui, Kauno klinikinė ligoninė
Dr. Ievai Bajoriūnienei, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika
Doc. Dianai Barkauskienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. Algidui Basevičiui, LSMU MA Radiologijos klinika
Doc. Kristinai Biekšienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Deimantei Hoppenot, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. Leonidui Ivanovui, LSMU MA MF Biochemijos katedra
Doc. Palmirai Leišytei, LSMU MA Vidaus ligų klinika
Prof. Kęstučiui Malakauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. Skaidriui Miliauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dokt. Gretai Musteikienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Rimai Ramonaitei, LSMU MA MF Virškinimo sistemos tyrimų institutas
Doc. Jūratei Staikūnienei, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika
Doc. Rasai Ugenskienei, LSMU MA MF Onkologijos institutas, Onkologijos mokslo laboratorija
Prof. Skaidrai Valiukevičienei, LSMU MA Odos ir venerinių ligų klinika
Prof. Astrai Vitkauskienei, LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika
Doc. Sauliui Sadauskui, LSMU MA Vidaus ligų klinika
Doc. Kastyčiui Šmigelskui, LSMU MA VSF Sveikatos tyrimų institutas
Prof. Mariui Žemaičiui, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Vyr. redaktorius prof. Kęstutis Malakauskas

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Visi autoriai turi sutikti publikuoti rankraštį. Rankraščio pateikimas žurnalo redakcijai prilyginimas pasirašytam „Autorinių teisių patvirtinimo dokumentui“. Taip leidėjas įgauna teisę į rankraštį, apsaugodamas jį nuo neteisėto kopijavimo bei dauginimo.

1.2. Skelbiama medžiaga turi būti nauja arba aktuali, visais atvejais teisinga, tiksli, aiškiai ir logiškai išanalizuota bei aptarta.

1.3. Negalima siųsti anksčiau spaudoje publikuotų straipsnių, išskyrus skelbtus kaip tezes, paskaitas arba apžvalgos dalis. Jeigu bent vienas iš autorių anksčiau publikavo spaudoje straipsnį, kuriame panaudota ta pati tiriamoji medžiaga arba jos dalis, jis privalo apie tai pranešti leidėjui, pateikdamas anksčiau spausdinto (-ų) straipsnio(-ių) kopiją (-as).

1.4. Straipsnio autorių skaičius neturi viršyti šešių. Rekomencijoms autorių skaičiaus apribojimams netaikomi. Kiekvienas straipsnio autorius turi būti aktyviai dalyvavęs tiek vykdant studiją, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

- Tiesiogiai dalyvavę planuojant studiją (iškeliant hipotezes, parenkant tyrimo metodus) arba analizuojant ir interpretuojant rezultatus.
- Rašę straipsnį arba konsultavę rašantį konkretios temos klausimais.
- Sutinkantys su visa informacija, pateikiama galutinėje straipsnio versijoje, ir prisiimantys visą atsakomybę už tos informacijos teisingumą.

Visi autoriai turi atitikti visus tris išvardytus kriterijus. Kitu būdu prie straipsnio rašymo prisidėję asmenys gali būti atskirai paminėti padėkų skirsnyje.

1.6. Straipsniuose pateikti autorių vertinimai, nuomonės ir rekomencijos nebūtinai sutampa su redaktorių arba leidėjo nuomonėmis. Dėl to nei redaktoriai, nei leidėjas neprisiima atsakomybės už šią informaciją.

1.7. Rankraštyje neturi būti spausdinimo klaidų.

1.8. Kiekvienas rankraštis peržiūrimas žurnalo redaktorių, kalbos redaktorių, maketuojamas ir prieš spausdinimą persiunčiamas autoriaus peržiūrai. Autorius atsakingas už spausdinimo klaidų suradimą, teksto pakeitimus, papildymus. Korektūros turi būti gražintos leidėjui per 48 val. Po šio paskutinio suderinimo straipsnis bus išspausdintas. Vėlesni papildymai nebepriimami.

1.9. Žurnalo skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ **straipsniai recenzuojami**. Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų, terminai rašomi lietuviškai, kai nėra atitiktumens – lotyniškai. Už terminus atsako pats autorius.

1.10. Autorius gali turėti slaptos recenzijos teisę, kuomet recenzentui nepateikiama informacija apie rankraščio autorius. Dėl to jis įspėja vyriausiąją redaktorių laiške, atsiųstame kartu su straipsniu.

1.11. Informacija apie išleistas naujas knygas spaus-

dinama atsiuntus originalų knygos egzempliorių, kuris negražinamas.

2. RANKRAŠČIO APIMTIES IR STRUKTŪROS REIKALAVIMAI

2.1. Visas rankraštis neturi viršyti 20 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles), išskyrus Farmakoterapijos skyriaus straipsnius, kurie neturi viršyti 15 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Klinikinių atvejų aprašymas neturi viršyti 5000 spaudos ženklų, remtis ne daugiau nei 10 literatūros šaltiniais.

2.2. Rankraštis turi būti pateikiamas elektroniniu paštu kaip tekstinis *Word* dokumentas, eilutes spausdinant per 6 mm (1,5 intervalo), *Times New Roman* 12 pt. dydžio šriftu, lygiavimas – iš abiejų pusių, reikia palikti 2,5 cm paraštes. Puslapiai turi būti sunumeruoti.

2.3. Išlaikyti straipsnio struktūrą:

- **Titulinis lapas:** straipsnio pavadinimas (lietuvių ir anglų kalbomis), autorių vardai ir pavardės, jų darbovietės, su redakcija kontaktuojantis asmuo, jo elektroninio pašto adresas, pageidautina ir telefonas. Nurodoma, kuriame žurnalo skyriuje norima straipsnį spausdinti:
 - Aktualijos.
 - Rekomencijos.
 - Pulmonologija ir alergologija (profesinis tobulėjimas).
 - Klinikiniai atvejai.
 - Moksliniai darbai ir apžvalgos (straipsniai yra recenzuojami).
 - Mokslinės tezės.
 - Farmakoterapija.
- **Straipsnio santrauka ir raktiniai žodžiai** (lietuvių ir anglų kalbomis). Kiekviena santrauka ne platesnė kaip 1000 spaudos ženklų, išskyrus mokslinių darbų ir apžvalgų – iki 2000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Raktažodžiai – iki penkių informatyvių žodžių arba frazių. „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ skyriaus straipsnio santrauka turi būti struktūrizuota, visų kitų – standartinės.

Struktūrizuota santrauka. Jos apimtis iki 2000 spaudos ženklų. Struktūrizuotą santrauką sudaro šios dalys: Įvadas. Tikslas (-ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada (-os) / apibendrinimas.

Standartinė santrauka. Jos apimtis yra iki 1000 spaudos ženklų. Klinikinių atvejų santrauka neturi viršyti 600 spaudos ženklų.

2.4. **Reikalavimai moksliniam straipsniui (recenzuojami):**

- *Įvadas.* Jame įvardijama tyrimo problema, jos ištirtumo laipsnis, sprendimo naujumo argumentacija, pažymimi svarbiausi tos srities mokslo darbai, tyrimo tikslas, objektas.
- *Tyrimo metodų* dalyje nurodoma tyrimo atlikimo vieta, tiriamosios medžiagos skaičius ir apibūdinimas, apra-

šomas gydymas arba intervencijos, naudoti statistinės analizės metodai. Jei taikomi tyrimo metodai nelabai paplitę arba pripažinti, reikia nurodyti priežastis, skatinusias juos pasirinkti. Aprašomi originalūs metodai arba pateikiamos nuorodos į literatūroje aprašytus standartinius metodus, nurodoma naudota aparatūra. Tyrimai, kuriuose dalyvauja žmonės, turi būti atlikti remiantis Helsinkio Deklaracijos principais.

- *Rezultatų* dalyje aprašoma tyrimų baigtis, pateikiamas glaustas, nuoseklus ir logiškas apibendrinimas, nurodomas jų statistinis patikimumas. Dalis rezultatų gali būti pateikti grafikų, lentelių pavidalo.
- *Rezultatų aptarimas*. Aptarimo pradžioje rekomenduojame pateikti pagrindinius originalius straipsnio teiginius (išvadas), kilusius iš tyrimo duomenų. Rezultatų aptarimą rekomenduojama struktūrizuoti išskiriant potemes (kiekvieną originalų atrastą teiginį rekomenduojame aptarti atskira poteme). Tyrimo rezultatai ir išvados lyginami su kitų autorių paskelbtais analogiškais duomenimis, įvertinami jų tapatumai ir skirtumai. Ypač svarbu pabrėžti tyrimo duomenų originalumą. Reikia vengti kartoti tuos faktus, kurie pateikti tyrimų rezultatų dalyje.
- *Išvados / apibendrinime* aprašoma tyrimo rezultatų svarba ir naudingumas. Rekomenduojama nurodyti tolesnių tyrimų perspektyvas.
- *Literatūros sąrašas* (detalesni reikalavimai pateikiami žemiau).

2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai). Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir atitikti mokslinio straipsnio struktūrinę dalį (žr. 2.3.). Rankraštis neturi viršyti 20 000 spaudos ženklų skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Santrauka standartinio formato nuo 1500 iki 3000 spaudos ženklų skaičiuojant be tarpų, pateikiami 3–5 reikšminiai žodžiai.

Metodų skyriuje reikėtų nurodyti duomenų bazes, kuriomis buvo naudotasi. Atskirai apibendrinami retrospektyviųjų ir perspektyviųjų tyrimų rezultatai. Reikalavimai literatūros sąrašui pateikiami 2.10 punkte.

2.6. Reikalavimai mokslinei tezei.

Tekstas turi būti parašytas laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir atitikti struktūrinę santraukos dalį: Įvadas. Tikslas(ai). Tyrimo metodai. Rezultatai. Išvada(os)/ Apibendrinimas. Apimtis iki 2000 spaudos ženklų (skaičiuojant be tarpų). Gali būti viena lentelė arba grafikas.

2.7. Teksto rašymo stilius. Svoriumi, matmenimis, procentams ir laipsniams žymėti turi būti vartojami arabiški skaitmenys ir tarptautinės (SI) vienetų sistemos žymėjimas: kg, g, mg, mmol, m, cm ir t. t. Ženklas % vartojamas angliškame tekste ir lentelėse. Lietuviškame tekste rašoma proc. Nurodykite visų farmakologinių preparatų (medikamentų) tarptautinius pavadinimus, grupę, kuriai jie priklauso ir, kur reikia, skliaustuose pažymėkite firminį pavadinimą ir įmonės pavadinimą.

Pirmą kartą tekste minimi sutrumpinimai turi būti paaiškinti. Skaičių trupmeninė dalis skiriama kableliu (pvz., 2,15, o ne 2.15)

2.8. Paveikslai (pageidautina ne daugiau kaip 4–5 pav.) žymimi arabiškais skaitmenimis eilės tvarka ir pateikiami atskiru nuo pagrindinio teksto dokumentu. Pavadinimas

rašomas po paveikslu, pirmiausia pažymint paveikslo eilės numerį, pvz., 1 pav. Paveikslus pateikti atviru formatu (kad būtų galima redaguoti). Visi skaitiniai arba raidiniai žymėjimai paveiksle turi būti aiškūs ir pakankamo dydžio (1,5–2 mm).

2.9. Lentelės. Turi būti kiekvienos lentelės pavadinimas, sunumeruota arabiškais skaitmenimis ir atspausdinta atskirame lape. Turėtų būti vartojamos tik standartinės, visiems suprantamos santrumpos, kurios paaiškinamos po lentele. Lentelių medžiagą autoriai turi paruošti suprantamai. Tekste jos turi būti žymimos kaip „1 lentelė“ ir t. t.

2.10. Padėka. Padėka rašoma tik asmenims arba organizacijoms, kurie tiesiogiai dalyvavo studijos vykdyme arba ją parėmė tiek intelektualiai, tiek materialiai.

2.11. Literatūros sąrašas. Literatūros sąrašas sudaromas remiantis Vankuverio sistema ir vieningais reikalavimais biomedicinos žurnalų rankraščiams („Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals“ JAMA. 1997; 277: 927–34). Turėtų būti nurodoma ne daugiau 25 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 50 literatūros šaltinių; pageidautina paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai sąrašė pateikiami ta kalba, kuria buvo išspausdinti, straipsnyje jie nurodomi arabiškais skaičiais laužtiniuose skliaustuose pradedant citavimą nuo [1]. Nurodyti visus autorius, jei jų yra šeši ir mažiau. Kai autorių yra daugiau, išvardijami pirmieji šeši ir rašoma „ir kt.“, „et al.“.

Literatūros sąrašo pavyzdžiai

• Straipsnis iš žurnalo

Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 Precedes IL-5 in Regulating Eosinophil Commitment and Is Required for Eosinophil Homeostasis. *J Immunol.* 2016; 197(9):3445–53.

• Straipsnis iš konferencijų, kongresų, suvažiavimų medžiagos

Pelosi P. Acute Respiratory failure and Critical Care. In: *Pneumo Update Europe 2017, 4th European Update Congress in Pneumology*; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.

• Straipsnis iš knygos

Elliott MW. The patient with an acute hypercapnic exacerbation of COPD. In: Simonds AK (editor). *Noninvasive Ventilation. Handbook.* UK, European Respiratory Society, 2015: 41–9.

• Knyga

Vigneswaran W (Editor), Garrity E (Editor), Odell J (Editor). *Lung Transplantation: Principles and Practice.* 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LLC: 2015

• Interneto adresų ir kitų elektroninių šaltinių įrašai

Global initiative for asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Revised 2017.* Available at: <http://www.ginasthma.com>.

2.12. Rankraščiai žurnalo skiltims „Moksliniai darbai ir apžvalgos“, „Mokslinės tezės“ pateikiami atitinkamai iki einamųjų metų kovo 1 d. arba rugpjūčio 1 d., kiti straipsniai – iki kovo 15 d. arba rugpjūčio 15 d.

2.13. Reikalavimų autoriams, recenzijos ir autorių teisių patvirtinimo dokumento pavyzdžio elektroninės formos pateikiamos el. adresu <http://www.pulmoalerg.lt>