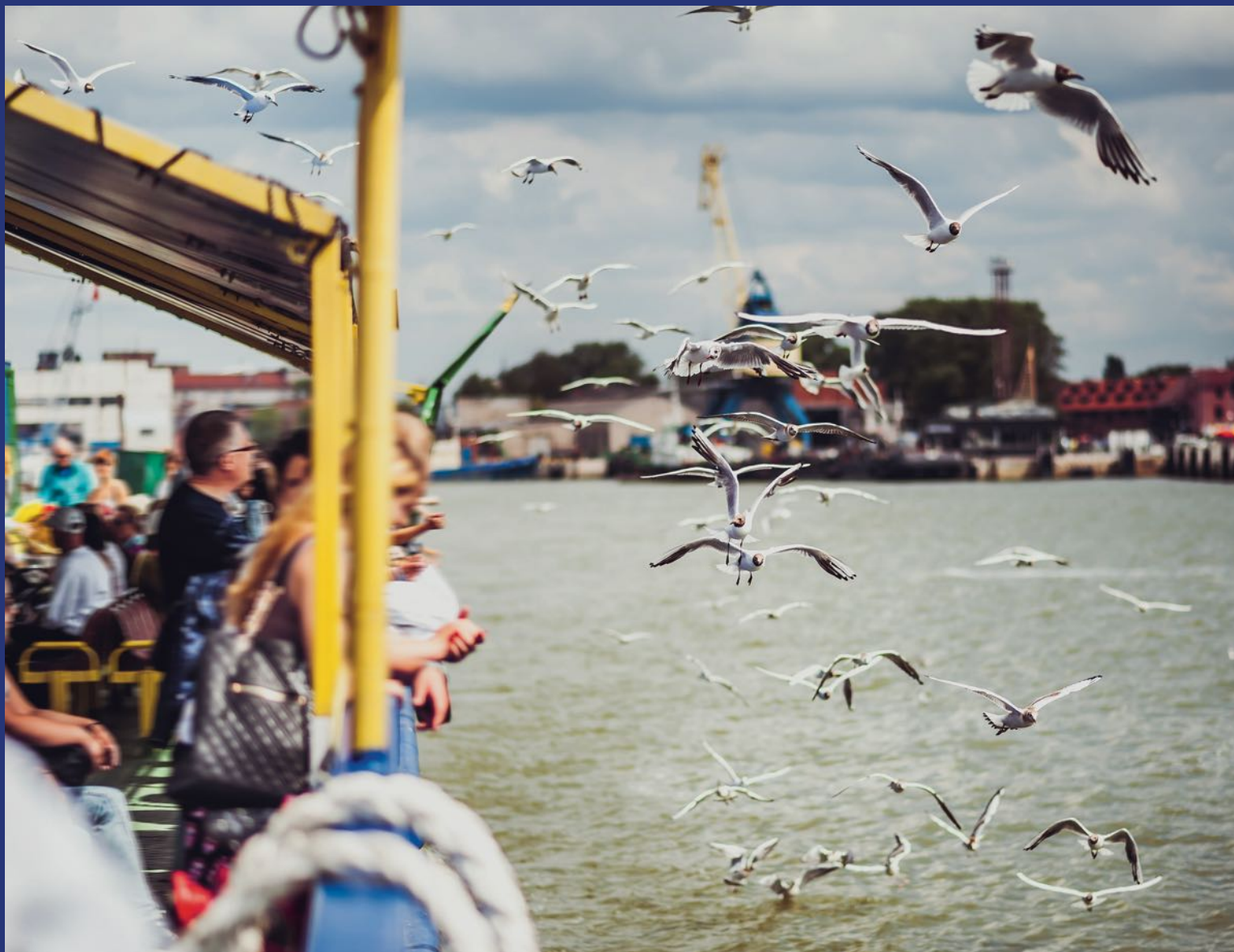


# Pulmonologija ir alergologija

INDEX COPERNICUS  
INTERNATIONAL OJS  
OPEN JOURNAL SYSTEMS

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



PIA

2020 TOMAS 4 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Plaučių vėžio imunologiniai mechanizmai

Alerginių ligų gydymas COVID-19 metu

Nėštumas ir plaučių embolija

The role of eosinophilopoietins and integrins on  
eosinophils biology in asthma

„Pulmonology and Allergology“ is the official peer-reviewed scientific journal of Lithuanian Society of Pulmonology and Allergy, indexed in Index Copernicus International Journals Master List (ICV 58.20 for 2018)

#### Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

#### Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, dr. prof.

#### Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, dr.

#### Redakcinė kolegija:

Alan Altraja, dr. prof.  
Alfredas Bagdonas, dr. doc.  
Ieva Bajoriūnienė, dr.  
Kristina Biekšienė, dr. doc.  
Reinoud Gosens, dr. prof.  
Alvils Krams, dr. asoc. prof.  
Palmira Leišytė, dr. doc.  
Kęstutis Malakauskas, dr. prof.  
Laura Malinauskienė, dr. prof.  
Skaidrius Miliauskas, dr. prof.  
Valdonė Mīsevičienė, dr. doc.  
Iveta Skurvydienė, dr.  
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.  
Laima Vaidelienė, dr. prof.  
Arvydas Valavičius  
Marius Žemaitis, dr. prof.

#### Redakcija

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

Tiražas – 500 egz.

Perspausdinti, platinti leidinį ar jo dalis bet kurioje formoje galima tik gavus raštišką leidėjo sutikimą

Žurnalas indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąraše (2018 m. žurnalo vertė 58,20)

### Aktualijos

- 116 Žurnalas „Pulmonologija ir alergologija“ pradedamas publikuoti žurnalų leidybos platformoje „Atvirojo žurnalo sistema“
- 117 Atnaujintos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos
- 119 Atnaujintos atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos
- 120 Pasaulinė astmos diena 2020 pandemijos akivaizdoje

### Pulmonologija ir alergologija

- 121 Visuomenėje įgytos vaikų pneumonijos komplikacijų diagnostika ir gydymas
- 127 Alerginių ligų gydymas COVID-19 laikotarpiu
- 132 Nepageidaujamos imuninės reakcijos vartojant antikoaguliantus
- 137 Nėštumas ir plaučių embolija

### Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 143 The role of eosinophilopoietins and integrins on eosinophils biology in asthma
- 151 Plaučių vėžio imunologiniai mechanizmai

### Farmakoterapija

- 158 Tinkamo inhaliatoriaus ir vaistų derinio parinkimas – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo pagrindas
- 164 PEMBREIZH daugiacentrio klinikinės praktikos tyrimo duomenys: pembrolizumabas – pirmos eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, esant PD-L1  $\geq 50$  proc., gydymo standartas
- 168 Biologinė terapija benralizumabu gydant sunkią eozinofilinę astmą. Privalumai ir kylančios klausimai
- 181 Ar sausųjų miltelių inhaliatoriai, turintys itin smulkias aerozolio daleles, gali pagerinti vaisto depoziciją plaučiuose?
- 187 Naujos gydymo galimybės smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams

### Informacija

- 194 Padėka skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2019/2020 metų recenzentams recenzentams
- 195 Reikalavimai autoriams
- 197 Requirements for authors



## Žurnalas „Pulmonologija ir alergologija“ pradėdamas publikuoti žurnalų leidybos platformoje „Atvirojo žurnalo sistema“

Siekiant pagerinti publikuojamų straipsnių prieigą plačiajam skaitytojų ratui, nuo 2020 m. rudens žurnalas „Pulmonologija ir alergologija“ pradėdamas skelbti atvirojo kodo žurnalų leidybos platformoje „Atvirojo žurnalo sistema“ (angl. *Open Journal System*, OJS). Ši platforma naudoja atvirojo kodo programinę įrangą, skirtą moksliniams žurnalams redagavimui ir publikuoti. Tai plačiausiai naudojama atvirojo kodo žurnalų leidybos platforma, kuria visame pasaulyje naudojasi daugiau nei 10 000 žurnalų. „Atvirojo žurnalo sistemos“ yra integruota su mokslo leidybos paslaugomis, tokiomis kaip Crossref, ORCID ir DOAJ, o Google Scholar ją rekomenduoja siekiant lengviau indeksuoti ir surasti mokslines publikacijas.

Su žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ publikacijomis galima susipažinti ir jas skaityti prisijungus per Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos (LPAD) svetainę <http://www.pulmoalerg.lt> arba tiesiogiai prisijungus į žurnalo svetainę <http://pia.pulmoalerg.lt>.

**Vyr. redaktorius prof. Kęstutis Malakauskas**

# Atnaujintos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

NERINGA VAGULIENĖ, MARIUS ŽEMAITIS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, lemianti vieną iš didžiausių mirtingumų. Daugelyje išsivysčiusių pasaulio šalių kaip ir kitos onkologinės ligos išlieka prioritetine sveikatos problema. Siekiant pagerinti pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, būtina, kad specialistų požiūris į šios ligos diagnostiką ir gydymo standartus būtų vienodas, todėl Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Lietuvos sveikatos priežiūros specialistų draugijų iniciatyva bei bendru darbu nuo 2007 m. kas kelerius metus parengiamos „Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“ (redaktorius prof. Marius Žemaitis). Šiomet pristatomas šeštasis atnaujintas ir papildytas plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijų leidinys, kuriame yra pateiktos naujos plaučių vėžio patikros perspektyvos, atliekant mažų dozių krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją didelės rizikos asmenims, plaučių vėžio imuninių žymenų tyrimo rekomendacijos, solidinių ir subsolidinių darinių diagnostikos bei gydymo algoritmas, papildyti plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo principai, atnaujinti sisteminio plaučių vėžio gydymo (chemoterapija, taikinių ir imunoterapija) standartai ir rekomendacijos, vėžio sukkelto skausmo malšinimas bei sergančiųjų plaučių vėžiu stebėseną.

Išskiriami keli naujų rekomendacijų aspektai. Gydytojas, įtaręs plaučių vėžį ir atlikęs tyrimus pagal savo kompetenciją, siunčia pacientą nustatyti plaučių vėžio diagnozės gydytojui pulmonologui į gydymo įstaigą, kurioje vykdomas kompleksinis plaučių vėžiu sergančių ligonių tyrimas (yra invazinių pulmonologinių procedūrų galimybė), vyksta kvalifikuotų gydytojų specialistų (gydytojo pulmonologo, gydytojo radiologo, gydytojo patologo, gydytojo krūtinės chirurgo, gydytojo onkologo chemoterapeuto, gydytojo onkologo radioterapeuto

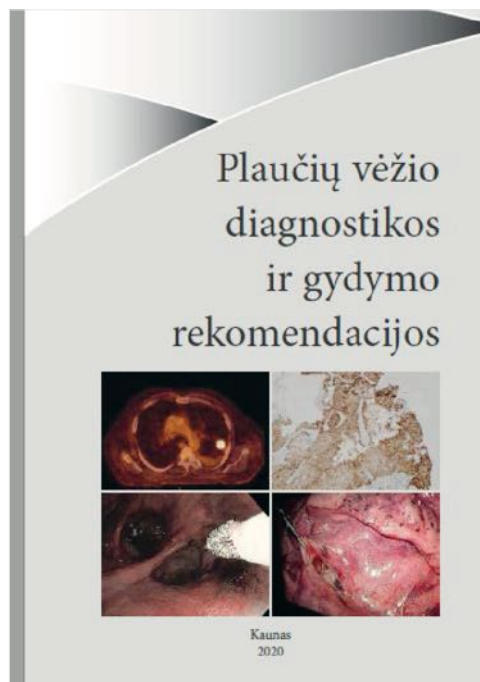
ir kitų) daugiadalykės komandos aptarimai, gali būti taikomas įvairiapusis plaučių vėžio gydymas (chirurginis, spindulinis gydymas, chemoterapija, taikinių ir imunoterapija). Priimant sprendimą dėl sisteminio plaučių vėžio gydymo (chemoterapijos, taikinių terapijos arba imunoterapijos), būtina įvertinti prognozinčius ir predikcinius veiksnius: histologinį tipą, molekulinį genetinį ir imuninius žymenis (epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) ir baltymą B-Raf koduojančio geno (BRAF) mutacijas, anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) ir ROS 1 onkogeno tirozino kinazės (ROS1) translokacijas, programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raišką), pacientų amžių, funkcinę būklę, gretutines ligas bei paties paciento pasirinkimą. Plaučių vėžio gydymas turi būti pradamas nedelsiant. Rekomendacijose nurodoma, kad smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju nuo pirminės morfologinės diagnozės iki gydymo pradžios turi praeiti ne daugiau kaip dvi savaitės, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio atveju – ne daugiau kaip 1 mėn. Invazinių pulmonologinių procedūrų metu reikia paimti pakankami diagnostinės medžiagos, kad užtektų ne tik plaučių vėžio histologiniam tipui nustatyti, bet ir molekuliniam genetiniam ir imuniniam tyrimams.

Rekomendacijose išsamiai pateikiami plaučių vėžio sisteminio gydymo (chemoterapijos, taikinių terapijos ar imunoterapijos) principai, gydymo schemas, gydymo metodikos, aptariamai ne tik pirmos eilės, bet ir antros bei vėlesnių eilių plaučių vėžio sisteminio gydymo principai, alternatyvos, nauji sisteminio gydymo standartai taikinių terapijos ir imunoterapijos srityse.

Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas sisteminis plaučių vėžio gydymo metodas, pagrįstas imuninės sistemos ląstelių aktyvinimu, kad šios gebėtų atpažinti ir sunaikinti navikines ląsteles. Nesmulkiųjų

ląstelių plaučių vėžiu sergančių pacientų PD-L1 nustatymas yra svarbus predikcinis veiksnys, tikintis teigiamo atsako į imunoterapiją. Gydytas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais žymiai prailgina pacientų bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į taikomą gydymą ir yra gerai toleruojamas. Imunoterapija gali būti skiriama ir vyresnio amžiaus pacientams, nes veiksmingumas ir nepageidaujami poveikiai yra panašūs kaip ir gydant jaunesnio amžiaus pacientus. Radikaliai pasikeitė ir smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminis gydymas į klinikinę praktiką atėjus imunoterapijai. Leidinyje išsamiai pateikiamos tiek smulkiųjų ląstelių, tiek nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio sisteminiams gydymui skiriamos vaistų schemas.

Tikime, kad atnaujintas leidinys bus naudingas ne tik plačiam ratui mūsų šalies gydytojų, kuriems tenka panaudoti savo profesines žinias ir sugebėjimus teikiant pagalbą plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, bet ir įvairių specialybių gydytojams rezidentams bei medicinos studentams.



Šias rekomendacijas galima rasti, skaityti ir atsispausdinti Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos tinklalapyje: [www.pulmoalerg.lt](http://www.pulmoalerg.lt).

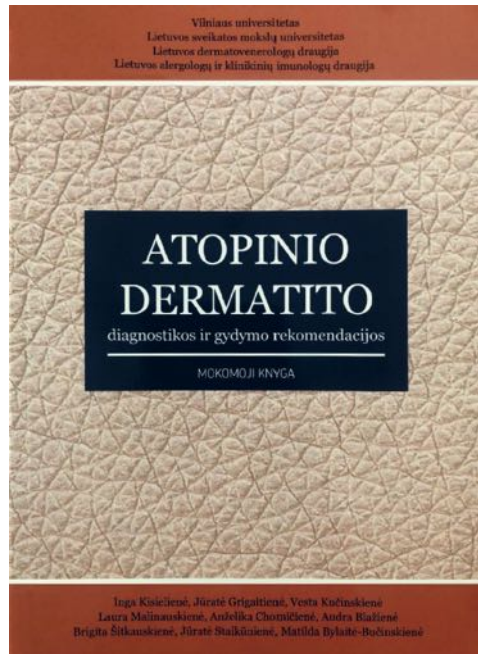
# Atnaujintos atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos

JUSTINA ŠEMATONYTĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ  
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Atopinis dermatitas (AD) – tai lėtinė uždegiminė odos liga, kuria serga kūdikiai, vaikai ir suaugusieji. Liga neigiamai veikia socialinį gyvenimą, turi įtakos psichinei sveikatai, sutrikdo ne tik ligonio, bet ir jo šeimos narių gyvenimo kokybę.

Pastaraisiais metais atsirado naujų vaistų, kurių veiksmingumas ir saugumas patvirtintas patikimais klinikiniais tyrimais, o Europos dermatovenerologų ir alergologų draugijos publikavo atnaujintas atopinio dermatito gydymo rekomendacijas. Lietuviški leidiniai, skirti atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo klausimams, išleisti 2003 ir 2014 m.: metodinė mokomoji knyga – sutarimas „Atopinio dermatito diagnostika ir gydymas“ bei „Lietuvos atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo protokolas“.

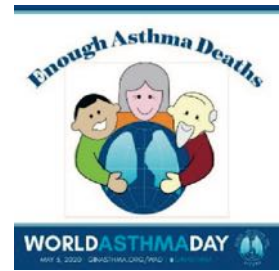
Siekiant pagerinti pagalbą atopiniu dermatitu sergantiems pacientams bei pagrįsti specialistų požiūrį į šios ligos diagnostikos ir gydymo standartus, atsiradus naujiems saugiems ir veiksmingiems gydymo būdams bei medikamentams, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ir Vilniaus universiteto gydytojų alergologų ir gydytojų dermatovenerologų iniciatyva parengtos ir išleistos naujos atopinio dermatito diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Šios rekomendacijos apibrėžtos Lietuvoje nustatytų norminių aktų tvarka ir pagrįstos Europos dermatovenerologų bei alergologų ir klinikinių imunologų 2014–2018 m. sutarimais ir rekomendacijomis. Gydant atopinį dermatitą, svarbi simptomų ir paūmėjimų kontrolė. Pagrindinis gydymas – tai odos drėkinimas emolientais, odos uždegimo mažinimas vietinio poveikio



gliukokortikoidais ir kalcineurino inhibitoriais. Sisteminis priešuždegiminis ir imuninę sistemą slopinantis gydymas (ciklosporinu, metotreksatu, azatioprinu, mikofenolatu mofetiliu) skiriamas sergantiesiems sunkiu atopiniu dermatitu, kai SCORAD (angl. *Scoring of Atopic Dermatitis*) skalės balų suma yra didesnė nei 50, o vietinis gydymas ir (arba) fototerapija neveiksmingi. Galime pasidžiaugti, kad šiuo metu sunkiu atopiniu dermatitu sergantiems pacientams galime skirti gydymą biologine terapija monokloniniu antikūnu interleukino 4 ir interleukino 13 antagonistu (dupilumabu), o šio gydymo išlaidas kompensuoja Valstybinė ligonių kasa.

## Pasaulinė astmos diena 2020 pandemijos akivaizdoje

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika



Pasaulyje šiuo metu astma serga daugiau kaip 336 mln., Lietuvoje – daugiau kaip 53 tūkst. gyventojų. Siekiant atkreipti dėmesį į ligą ir į su ja susijusias problemas, 1998 m. pirmą kartą Visuotinė astmos iniciatyva (angl. *Global Initiative of Asthma*, GINA) organizavo Pasaulinę astmos dieną. Nuo tada tai tapo kasmete iniciatyva, rengiama pirmąjį gegužės mėnesio antradienį bei įvairiais būdais minima visame pasaulyje. Kiekvieną kartą nagrinėjamos vis skirtingos problemos. Šių metų šūkis – gana mirčių nuo astmos (angl. *Enough Asthma Deaths*). Specialistai iniciatyvos metu stengiasi gerinti visuomenės žinias apie astmą, sergantiesiems padeda geriau suprasti gydymo galimybes, atsako į rūpimus klausimus.

COVID-19 pandemijos akistatoje įvairios iniciatyvos skirtingose šalyse buvo perkeltos į virtualią erdvę. Pasaulinės astmos dienos minėjimą Lietuvoje taip pat palietė nepalanki epidemiologinė situacija. Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija kartu su Lietuvos sveikatos mokslų universitetu ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikomis prisidėjo prie iniciatyvos ir nuo gegužės 5 dienos visą mėnesį kvietė kiekvieną – tiek sergantįjį, tiek besidomintįjį jį astma virtualaus pokalbio į „Facebook“ paskyrą – #Pasaulinė

Astmos Diena. Susidomėjusiems asmenims buvo sudarytos galimybės pateikti rūpimus klausimus žinute jiems patogiu metu arba bendrauti su gydytoju specialistu vaizdinio pokalbio metu. Iniciatyvos vykdymas pratęstas neatsitiktinai – remiantis daugiamete patirtimi, visiems besidomintiems atsakyti į rūpimus klausimus per 1–2 dienas yra sudėtinga, o dažniausiai netgi neįmanoma. Virtuali erdvė tam sudarė palankias sąlygas. Kasdien bendravo gydytojos pulmonologės: Deimantė Hoppenot, Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, Laima Kondratavičienė ir Jolita Palačionytė.

Be abejonės, virtualus bendravimas nepakeitė realaus, tačiau leido sudėtingu laikotarpiu atkreipti dėmesį į pačią ligą, suteikti reikalingą informaciją, atverti galimybes išdrįsti paklausti, išlaikant paciento ir gydytojo bendradarbiavimą, taip pat pandemijos laikotarpiu atsakyti į daugelį kitų su astma susijusių ir neraminančių klausimų. Stebint neraminančius COVID-19 infekcijos atvejų skaičius, prognozuojant, kad sudėtingos kontaktinio bendravimo sąlygos išliks, virtualus bendravimas tampa gera alternatyva artinti pacientą prie gydytojo, skatinti tarpusavio bendradarbiavimą, sudaryti palankias sąlygas laiku gauti reikiamą informaciją.



LIETUVOS SVEIKATOS  
MOKSLŲ UNIVERSITETAS



LIETUVOS SVEIKATOS MOKSLŲ  
UNIVERSITETO LIGONINĖ  
KAUNO  
KLINIKOS

# Visuomenėje įgytos vaikų pneumonijos komplikacijų diagnostika ir gydymas

DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF COMPLICATED COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

GINTARĖ LIAKAITĖ, DEIMANTĖ GRIGALIŪNAITĖ, GIEDRĖ KOJELIENĖ, VALDONĖ MISEVIČIENĖ  
LSMU MA Vaikų ligų klinika

**Santrauka.** Pastaraisiais metais daugėja pranešimų apie tai, kad sergamumas sunkiomis ir komplikuotomis visuomenėje įgytomis vaikų pneumonijomis (VĮVP) įvairiose šalyse didėja, nors sergamumas pneumonija sumažėjo. Nepaisant skiepijimo pneumokokiniais skiepais, *Streptococcus pneumoniae* yra dažniausias bakterinės pneumonijos sukėlėjas, ypač – jo serotipai, neįeinantys į pneumokokinius skiepus. VĮVP komplikacijas galima skirstyti į plautines ir sisteminės. Dažniausios jų – parapneumoninis pleuritas, pleuros empiema, abscesas, nekrozinė pneumonija, taip pat sepsis ir hemolizinis ureminis sindromas. Komplikuoatą VĮVP reikėtų įtarti, kai būklė staigiai blogėja arba nėra teigiamo atsako per 48 val. po skirto adekvataus gydymo bei progresuoja kvėpavimo nepakankamumas. Plaučių rentgenograma bei ultragarsinis tyrimas – tai dažniausi ir paprasčiausi tyrimo metodai komplikuoatų pneumonijų diagnostikai, tačiau apie 20 proc. atvejų pokyčiai gali būti nematomi. Tokiu atveju, kai yra indikacijų, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją. Visi vaikai, sergantys sunkia komplikuoata pneumonija, turi būti gydomi III lygio arba jam prilygstančiame stacionare, kur yra vaikų intensyviosios terapijos skyrius, galimybė nuodugniam tyrimui ir daugiadalykei priežiūrai.

**Reikšminiai žodžiai:** vaikai, komplikuoata visuomenėje įgyta pneumonija, parapneumoninis pleuritas, pleuros empiema, plaučių abscesas.

**Summary.** While the incidence of childhood pneumonia has declined because of introduced pneumococcal conjugate vaccines in various countries, population rates of severe complicated pneumonia have increased during the last two decades. *Streptococcus pneumoniae* remains the most common causative pathogen of bacterial pneumonia, especially the serotypes that are not included in the vaccine. Complications of CAP in children can be divided into pulmonary and systemic. The most common ones include parapneumonic pleural effusion, empyema, abscess, necrotizing pneumonia as well as sepsis and hemolytic uremic syndrome. Complicated CAP should always be suspected in cases of the deteriorating clinical status of the patient, prolonged and persistent fever, increased respiratory failure despite adequate treatment for 48 hours. Chest X-ray and ultrasound are one of the most common diagnostic tools of complicated pneumonia; however, about 20 per cent of cases have no visible changes. For this reason, chest CT is recommended. All children diagnosed with complicated CAP should be treated in tertiary hospitals with accessibility to the pediatric intensive care unit and the possibility for the comprehensive examination and multidisciplinary care.

**Keywords:** children, complicated community-acquired pneumonia, parapneumonic effusion, pleural empyema, lung abscess, necrotizing pneumonia.

## ĮVADAS

Visuomenėje įgyta vaikų pneumonija (VĮVP) klasikiniu atveju įvardijama kaip apatinių kvėpavimo takų infekcija, kuri kliniškai pasireiškia plaučių parenchimos uždegimu, karščiavimu, kvėpavimo funkcijos sutrikimu bei auskultaciniais ir (arba) rentgenologiniais plaučių pokyčiais [1–3]. *Streptococcus pneumoniae* yra dažniausias bakterinės pneumonijos sukėlėjas, todėl natūralu, kad daugelyje šalių įvestas visuotinis vaikų skiepijimas nuo pneumokokinės infekcijos reikšmingai sumažino sergamumą ir mirštamumą nuo šios ligos, ypač tarp vaikų iki penkerių metų. Nepaisant to, VĮVP ir jos sukeltos komplikacijos tebėra aktuali problema visame pasaulyje [4, 5]. Įvairių šaltinių duomenimis,

komplikuotų pneumonijų dažnis mažai kinta, stinga jautrių ir specifiskų žymenų numatyti ligos eigai ir prognozei, etiologija nustatoma mažiau nei pusei susirgusiųjų VĮVP, o didėjantis mikrobu atsparumas vaistams lemia vis sudėtingesnį racionalaus ir savalaikio gydymo pasirinkimą [3]. Nustatyta, kad vaikai, sirgę komplikuota VĮVP, vėlesniame amžiuje dažniau serga lėtine obstrukcine plaučių liga, jiems atsiranda bronhektazės, būna blogesnė kvėpavimo funkcija [6]. Komplikuota pneumonija dažnai serga vaikai, buvę iki susirgimo sveiki bei skiepyti pneumokokiniais skiepais, todėl svarbu išlaikyti medikų budrumą šių būklių atžvilgiu, anksti įtarti gresiančias komplikacijas, laiku jas diagnozuoti ir skirti gydymą pagal atitinkamas rekomendacijas.



# Pulmonologija ir alergologija

## EPIDEMIOLOGIJA IR ETIOLOGIJA

Lietuvoje nuo 2014 m. skiepijimas nuo pneumokokinės infekcijos įtrauktas į privalomų skiepų kalendorių, tačiau vaikų sergamumas pneumonija Lietuvoje sumažėjo nežymiai ir 2018 m. buvo 26,61 vaikų/1000 gyventojų [7, 8] (1 pav.). Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų (toliau – Kauno klinikų) Vaikų ligų klinikos duomenimis, vaikų, stacionarizuotų dėl VĮVP, skaičius per 2009–2014 m. ir 2015–2019 m. sumažėjo 27 proc., tačiau sergančiųjų pleuritu ir (arba) pleuros empiema bei plaučių abscesu skaičius per tą patį laikotarpį kito nežymiai, atitinkamai – 3,1 proc. ir 3,5 proc. bei 0,3 proc. ir 0,4 proc. pacientų. Priežastys, lemiančios tokias tendencijas Lietuvoje, gali būti nepakankamos skiepijimo apimtys (2019 m. – 84,59 proc.) [9] ir visuotinai naudojami bei kompensuojami 10–valenčiai konjuguoti skiepai [10], į kurių sudėtį neįeina pneumokoko 3 ir 19a serotipai, sukeltys sunkias komplikuotas pneumonijas [2].

Įvairių autorių duomenimis, vaikų komplikuo- tų pneumonijų etiologiją pavyksta nustatyti tik 34–78 proc. atvejų [3, 11–13]. Periferinio kraujo mikrobiologiniai pasėliai, serologiniai, bronchų sekreto bei pleuros punktato tyrimai – tai dažniausi tyrimo metodai [3]. Ypač jautrūs pleuros skysčio molekulinės diagnostikos tyrimai (polimerazės grandininė reakcija, PGR) ir greitieji antigeno nustatymo testai, kurių pagalba pavyksta nustatyti etiologiją netgi pradėjus antibakterinį gydymą [13]. Dažniausi sukėlėjai: *S. pneumoniae* – 24–79 proc., *Streptococcus pyogenes* – 5–21 proc. *Staphylococcus aureus* (meticilinui jautrus, MSSA, meticilinui atsparus, MRSA) – 5–9 proc., gramneigiamos bakterijos – 5,7 proc., *Mycoplasma pneumoniae* – 2–5 proc. Kelių patogenų derinys, ypač virusų ir bakterijų derinys yra svarbus prognozuojant VĮVP eigą ir komplikacijas [12, 14].

Tais atvejais, kai yra nekrozinė pneumonija, abscesas, empiema ir bronchopulmoninė fistulė, visada reikėtų įtarti ne tik streptokoko, bet ir stafilokoko sukeltą infekciją, ypač gripo koinfekcijos atvejais [2, 3, 11, 15]. Nustačius *S. aureus*, rekomenduojama patikslinti ne tik bakterijos jautrumą meticilinui, bet ir gebėjimą išskirti Pantono – Valentino leukocidino (PVL) toksiną [16]. Svarbu, kad PVL toksiną gali gaminti ne tik atsparus (MRSA), bet ir jautrus meticilinui stafilokokas (MSSA) [16, 17]. Tai aktualu renkantis gydymo taktiką, nes standartinė terapija betalaktaminiais antibiotikais gali didinti PVL toksino atsipalaidavimą kraujyje ir sunkinti paciento būklę [16, 18]. Kauno

klinikų duomenimis, iš 15 sunkios vaikų komplikuotos pneumonijos atvejų trims pacientams buvo nustatytas MSSA–PVL(+), iš kurių vienas mirė, dviem – MRSA PVL(–). Būtent PVL toksinas, o ne jautrumas meticilinui lėmė sunkesnę pneumonijos eigą, didesnę plaučių pažeidimą ir neigiamas baigtis iki susirgimo buvusiems sveikiems vaikams [17].

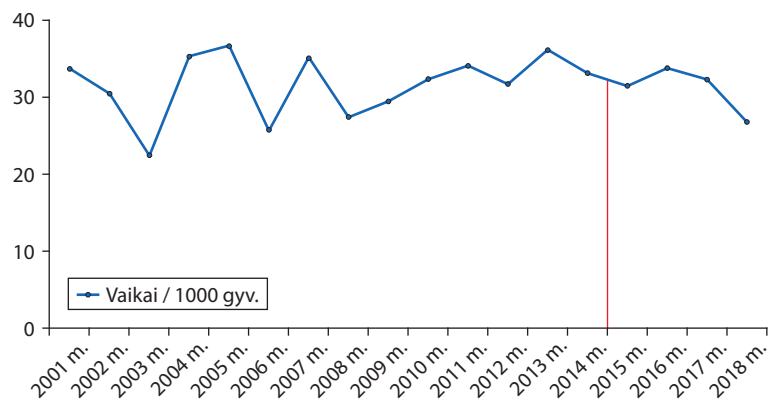
Dėl žmonių migracijos, kontaktų su gyvūnais, paukščiais, aplinkos užterštumo daugėja retesnių pneumonijos sukėlėjų, tokių kaip hantavirusas, *Yersinia pestis* ir kt. [15].

## DAŽNIAUSIOS VĮVP KOMPLIKACIJOS

VĮVP komplikacijas galima skirstyti į plautines ir sisteminės (1 lentelė). Dažniausios jų: parapneumoninis pleuritas, pleuros empiema, abscesas, taip pat sepsis ir hemolizinis ureminis sindromas (HUS) [2].

### Parapneumoninis pleuritas ir pleuros empiema

Pneumonija, komplikavusis pleuritu, atsiranda dėl infekcijos sukkelto plaučių parenchimos pažeidimo, padidėjusio kapiliarų pralaidumo ir susikaupusio skysčio pleuros ertmėje [2]. Pradžioje buvęs skaidrus skystis per 1–2 savaites tampa pūlingu, vystosi empiema, atsiranda sąaugų [2, 3] (2 pav.). Pleuros empiema priklauso retų ligų grupei ir pasitaiko 1–5 iš 10 000 gyventojų [19].



1 pav. Vaikų sergamumas pneumonija Lietuvoje 2001–2018 m.: 2014 m. – pradėtas visuotinis vaikų skiepijimas *Streptococcus pneumoniae* skiepais [7]

1 lentelė. Dažniausios visuomenėje įgytų vaikų pneumonijų komplikacijos (adaptuota pagal R. Pabary, IM. Balfour-Lynn, 2013) [2]

Plautinės komplikacijos	Sisteminės komplikacijos
Parapneumoninis pleuritas/empiema	Sunkus sepsis
Plaučių abscesas	Ūminis respiracinio distreso sindromas
Nekrozinė pneumonija	Antidiuretinio hormono hiperprodukcija
Bronchopleurinė fistulė	Hemolizinis ureminis sindromas
Pneumatocelė	Diseminuota intravazalinė koaguliacija
Pneumotoraksas	Antrinė trombocitozė

Galimi keli klinikinės eigos scenarijai: staigi pradžia, kai iškart atsiranda krūtinės ląstos (pilvo) skausmas, yra priverstinė padėtis, kosulys, kvėpavimo distresas ir febrilus karščiavimas, arba laipsninė eiga, kai nėra atsako į skirtą pneumonijos gydymą, išlieka arba naujai atsiranda karščiavimas, progresuoja ūminis kvėpavimo nepakankamumas, ryškėja uždegiminiai kraujo pokyčiai [20]. Dažniausiai parapneumoninį pleuritą ir pleuros empiemą vaikams sukelia 1 ir 19a pneumokoko serotipai [21].

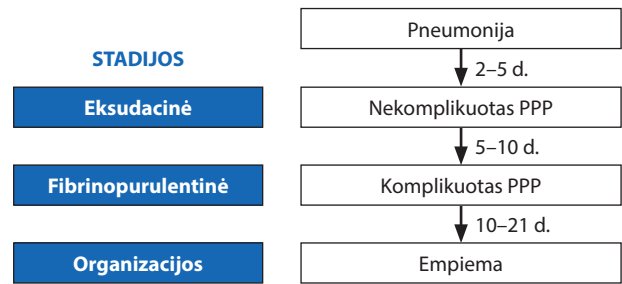
Krūtinės ląstos rentgenograma gali padėti įtarti pleuritą arba empiemą, bet diagnozę patvirtinantis tyrimas yra pleuros echoskopija [21]. Pleuros echoskopijos pagalba galima nustatyti skysčio lokalizaciją, įvertinti jo kiekį ir pobūdį bei nuspręsti dėl chirurginio gydymo indikacijų [3]. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (KT) dažniausiai nerekomenduojama, išskyrus tuos atvejus, kai paciento būklė sunki, įtariama kita gretutinė patologija (pvz., onkologinė liga), absceso formavimasis, planuojamas chirurginis gydymas [2, 3, 21].

## Plaučio abscesas

Plaučio abscesas – tai 2 cm ir didesnė ertmė, apribota storomis sienomis bei prisipildžiusi pūlingu turiniu, susidariusiu dėl plaučių parenchimos ūminės destruktijos, esant išreikštam uždegimui ir plaučių audinio nekrozei bei kavitacijai [2]. Tai reta VĮVP komplikacija, dažniausiai nustatoma vaikams, sergantiems gretutinėmis lėtinėmis ligomis, kai yra didelė aspiracijos rizika [2, 3]. Streptokokai ir auksinis stafilokokas, rečiau – anaerobiniai mikroorganizmai – vieni svarbiausių patogenų, randamų šios komplikacijos atveju [2, 22].

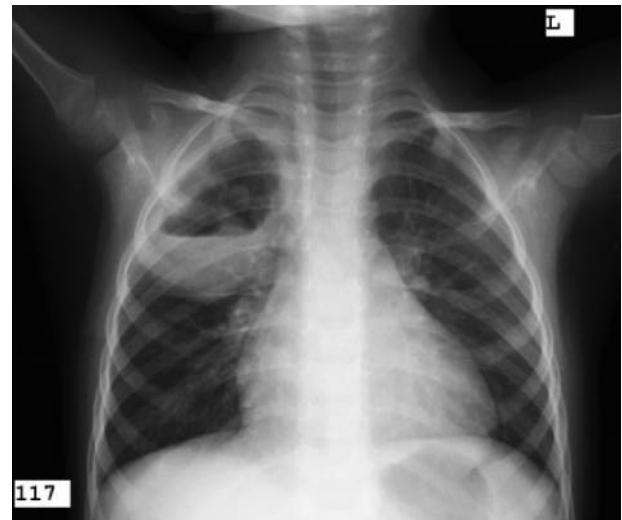
Plaučių abscesas apžvalginėje krūtinės ląstos rentgenogramoje gali būti matomas kaip storasienė ertmė su skysčio–oro paviršiumi (3 pav.), tačiau net 20 proc. atvejų pokyčių gali nesimatyti [2]. Šiuo atveju krūtinės ląstos KT yra svarbiausias tyrimas, kuris padeda diferencijuoti abscesą nuo kitų pneumonijos komplikacijų: pneumotorakso, pneumatoceles arba destruktinės pneumonijos [2, 3]. Nors plaučių ultragarsinis tyrimas padeda atskirti pleuros empiemą nuo plaučių absceso, tačiau šis metodas labiau rekomenduojamas pokyčių dinamikai vertinti nei diagnostikai [2, 22].

Nustatyta, kad ankstyvas chirurginis plaučio absceso gydymas prailgina gydymo trukmę [2, 22], todėl maži ir vidutinio dydžio abscesai nedrenuojami – laukiama, kol abscesas spontaniškai atsivers į apatinius kvėpavimo takus [3]. Kartais, kai atsakas į antibakterinį gydymą nepakankamas, dažniausiai 5–7 gydymo dieną, atliekama absceso turinio aspiracija, paimama medžiagos mikrobiologiniam pasėliui [3]. Chirurginis absceso drenavimas rekomenduojamas tik tais atvejais, kai paciento būklė sunki, yra kvėpavimo nepakankamumas ir dirbtinės plaučių ventiliacijos poreikis, nėra atsako



2 pav. Empiemos vystymosi stadijos (adaptuota pagal R. Pabary, IM. Balfour-Lynn, 2013) [2]

Santrumpa: PPP – parapneumoninis pleuritas.



3 pav. Plaučių abscesas rentgenogramoje: dešiniajame plautyje S2 matomas 5,6 × 4,7 × 4,7 cm dydžio storasienis ertminis darinys su horizontaliu oro–skysčio paviršiumi (nuotrauka iš Kauno klinikų Vaikų klinikos archyvo)

į konservatyvų gydymą [2, 3]. Antibakterinį gydymą rekomenduojama tęsti bent 1–2 savaites pasibaigus karščiavimui ir esant normaliems uždegiminiams kraujo rodikliams, o pilnas antibakterinio gydymo kursas turėtų būti bent 4–6 savaites [3].

## Nekrozinė pneumonija

Nekrozinė pneumonija – tai plaučių parenchimos nekrozė, kuri išsivysto iki 20 proc. vaikų, sergančių empiema [2]. Nekrozinę pneumoniją dažniausiai sukelia *S. aureus* bei *S. pneumoniae* 1, 3, 9V ir 14 serotipai. [2, 3, 23]. Trečiasis pneumokoko serotipas nėra įtrauktas į PCV – 10 sudėtį [10], todėl vaikai, skiepyti tokiais skiepais, gali sirgti nekrozine pneumonija, kurią sukėlė 3 serotipai. Šios komplikacijos metu plaučių parenchimoje gali susiformuoti oro prisipildžiusios ertmės (pneumatoceles), kurioms didėjant ir plintant link plaučių periferinio audinio, pneumonija komplikuojasi pneumotoraksu [2].

Krūtinės ląstos rentgenogramoje nekrozinės pneumonijos pokyčiai matomi kaip šviesūs židiniai plaučių parenchimoje, kuomet jau yra išsivystęs pleuri-

# Pulmonologija ir alergologija

tas (4 pav.) [3]. Visgi rentgenologiškai ne visada galima matyti aiškius plaučių parenchimos pokyčius, todėl diagnozė galutinai pagrindžiama krūtinės ląstos KT tyrimu [2, 3]. Krūtinės ląstos KT galima matyti ankstyvuosius nekrozinei pneumonijai būdingus pokyčius, tačiau, naujausių mokslinių tyrimų duomenimis, plaučių ultragarsinio tyrimo metu matomi pokyčiai taip pat gerai koreliuoja su pokyčiais, matomais krūtinės ląstos KT [23].

Antibakterinis gydymas rekomenduojamas toks pats kaip ir kitų VĮVP komplikacijų atvejais (4 pav.) [2, 3]. Pleuros ertmės drenavimas gali paskatinti bronchopleurinės fistulės formavimąsi, todėl taikomas retai ir tik tuomet, kai ši procedūra būtina [23]. Pažeistos plaučių dalies šalinimas rekomenduojamas itin sunkiais atvejais, kai susiformuoja bronchopleurinė fistulė, didelės pneumatocelės, atsparios konservatyviam gydymui [23].

## Hemolizinis ureminis sindromas

HUS yra viena dažniausių vaikų inkstų nepakankamumo priežasčių [2, 24]. Nustatyta, kad invaziniai *S. pneumoniae* serotipai sukelia apie 5–15 proc. visų HUS atvejų, kurie vadinami atipiniais HUS [25]. Mažą to, sergamumas atipiniu HUS ir mirštamumas nuo jo yra gerokai didesnis nei tipinio HUS, sukulto *Escherichia coli* O 157, atvejais [2, 24]. Atipinį HUS reikia įtarti visada, kai yra sunki VĮVP, progresuoja anemija, trombocitopenija ir atsiranda inkstų disfunkcijos požymių (anurija) [2, 25]. Apie 75 proc. tokių vaikų reikia pakaitinės inkstų terapijos, kuri pradėta kuo anksčiau lemia geresnes ligos baigtis [2].

## Sepsis

Sepsis – tai sisteminis uždegiminis atsakas į invazinę infekciją, sukėlusią pažeisto organo disfunkciją [26]. VĮVP atveju bakteriemiją dažniausiai sukelia *S. aureus* ir *S. pneumoniae* 3 bei 10a serotipai [27], tačiau bakterijų nustatymo dažnis – tik apie 2,2 proc. atvejų [28]. Manoma, kad tai susiję su pavėluotu kraujo paėmimu, kai jau būna skirtas antibakterinis gydymas. Rekomenduojama tyrimą atlikti visada, kai pacientui nustatoma sunki pneumonija, ypač parapneumoninio pleurito atveju [27, 28]. Dažniausiai tokie vaikai dėl komplikotos pneumonijos gydomi vaikų intensyviosios terapijos skyriuje, jiems reikia kompleksinio gydymo [28].

## DIAGNOSTIKA

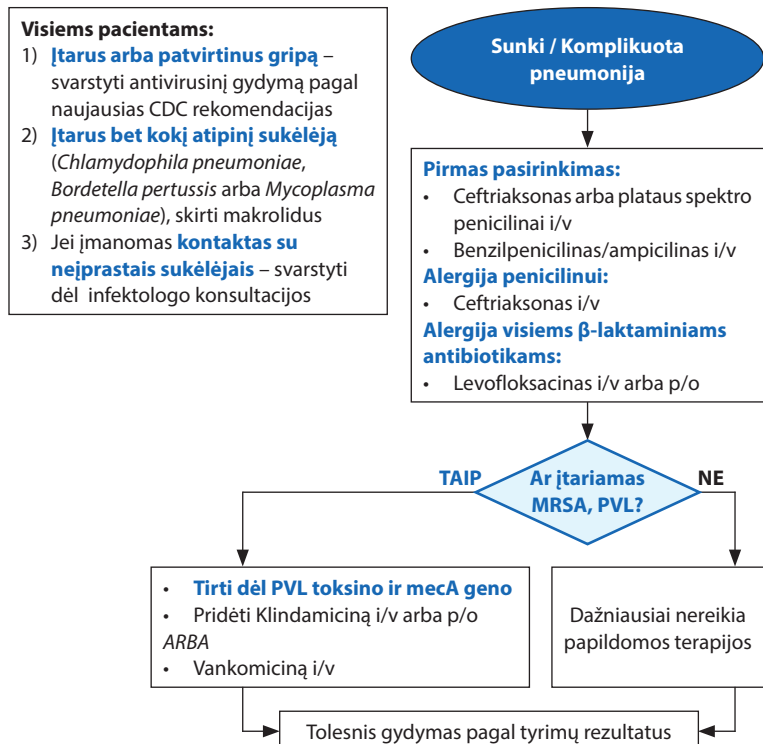
Komplikotą VĮVP reikėtų įtarti, kai:

- Būklė staigiai blogėja arba nėra teigiamo atsako per 48 val. po skirto adekvataus gydymo.

- Progresuoja kvėpavimo nepakankamumas (arterinio kraujo įsotinimas deguonimi, išmatuojamas periferijoje ( $SpO_2$ ) < 90 proc. arba < 92 proc., kai deguonies frakcija įkvepiamame ore ( $FiO_2$ ) yra 40 proc.).



4 pav. Pleuros empiema ir nekrozinė pneumonija dešinėje (nuotrauka iš Kauno klinikų Vaikų klinikos archyvo)



5 pav. Pradinis sunkios komplikotos vaikų pneumonijos gydymo algoritmas (adaptuota pagal Al. Messinger ir kiti, 2017) [3]

Santrumpos: i/v – į veną; MRSA – meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus*; PVL – Pantono-Valentino leukocidino toksinas; p/o – geriamasis.

- Ryškėja sąmonės pokyčiai, intoksikacijos požymiai.
- Nustatyta masyvi infiltracija plaučiuose.
- Ryškėja anemija, uždegiminiai kraujo pokyčiai [3, 29].

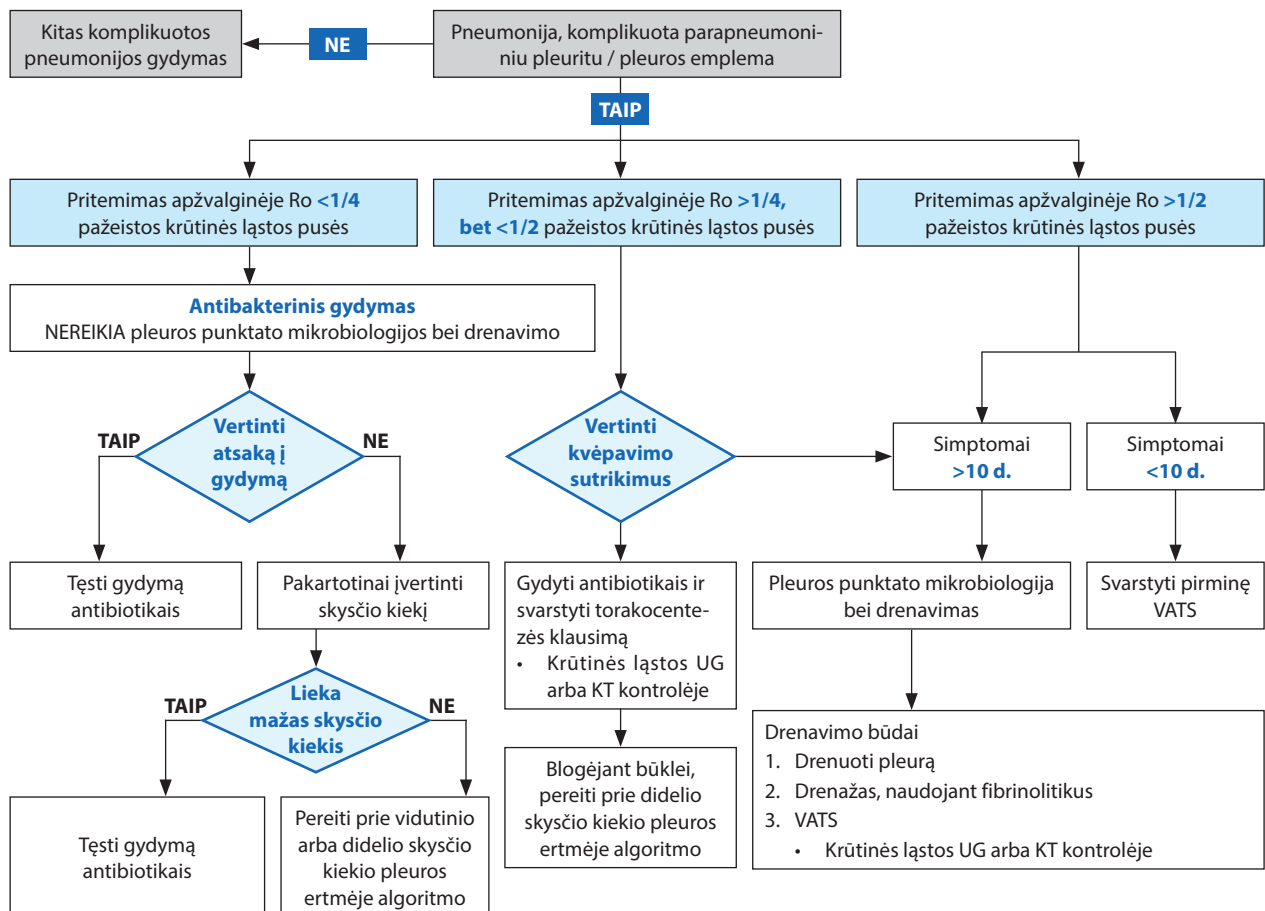
Dažniausi klinikiniai simptomai – karščiavimas, kosulys, dusulys, krūtinės, pilvo skausmas, auskultuojant nustatomas lokalus alsavimo išnykimas [2, 3], o C reaktyviojo baltymo (CRB) kitimas, hipoksemija, bakteriemija ir atkaklus karščiavimas – tai reikšmingiausi žymenys, įtariant bei prognozuojant parapneumoninį pleuritą/pleuros empiemą [29].

Plaučių rentgenograma ne visuomet informatyvi ir net apie 20 proc. atvejų pokyčiai gali būti nematomi, ypač plaučio absceso, nekrozinės pneumonijos atvejais [2]. Plaučių ultragarsinis tyrimas – svarbus tyrimas, padedantis nustatyti skysčio kiekį bei prireikus – punkcijos vietą, taip pat diferencijuoti empiemą ir plaučių abscesą, įvertinti gydymo veiksmingumą ir ligos dinamiką [2, 3]. Krūtinės ląstos KT rekomenduojama atlikti tik tuomet, kai tikėtinas tyrimo rezultatas keistų gydymo taktiką [2, 3, 21]. Bronchoskopija lanksčiu fibrobronchoskopu yra visada rekomenduojama, jei, nepaisant taikomo gydymo, išlieka stabilūs pokyčiai vaizdiniuose

tyrimuose, įtariamais svetimkūnis, kvėpavimo takų anomalijos arba kita [2, 3]. Be to, bronchoalveolinio lavažo medžiagoje ne retai galima nustatyti įvairius netipinius patogenus netgi skirto antibakterinio gydymo fone [30].

## SVARBIAUSIOS GYDymo REKOMENDACIJOS IR BAIGTYS

- Visi vaikai, sergantys sunkia komplikuota pneumonija, turi būti gydomi III lygio arba jam prilygstančiame stacionare, kur yra vaikų intensyviosios terapijos skyrius, galimybė nuodugniai tyrimui ir daugiadalykei priežiūrai.
- Pradinis sunkios komplikuotos VĮVP gydymo algoritmas ir parapneumoninio pleurito bei pleuros empiemos gydymo schemas nurodytos 5 ir 6 pav.
- Gydymo trukmė ilga – 2–6 savaitės ir daugiau, tačiau prognozė dažniausiai gera, o mirštamumas priklauso nuo medicininių paslaugų prieinamumo ir įvairiose šalyse gali būti skirtingas.
- Po aktyvaus gydymo stacionare dažniausiai vaikams skiriamas reabilitacinis gydymas, o krūtinės ląstos rentgeno kontrolė tikslinga praėjus 6–8 savaitėms po pasveikimo.



6 pav. VĮVP, komplikuotos parapneumoniniu pleuritu ir (arba) pleuros empiema, gydymo algoritmas (adaptuota pagal JS. Bradley ir kiti, 2011) [31]

Santrumpos: Ro – krūtinės ląstos rentgenograma; UG – ultragarsinis tyrimas; KT – kompiuterinė tomografija; VATS – vaizdinė asistuojanti torakoskopija.

## APIBENDRINIMAS

Sunkia komplikuoata VĮP dažniausiai serga sveiki vaikai net ir skiepyti PCV. Dažniausi sukėlėjai: *S. pneumonia*, *S. aureus* (MSSS/MRSA), *S. pyogenes* bei virusų ir bakterijų koinfekcija. Įtarus komplikacijas ir negavus teigiamo atsako į skirtą gydymą per 48 val., o būklei blogėjant per 24 val., būtina kartoti tyrimus ir spręsti dėl paciento gydymo III lygio arba jam prilygstančiame stacionare. Ligos eiga ir prognozė labiausiai priklauso nuo bakterijų virulentiškumo, paciento organizmo atsako į infekciją ir laiku skirto adekvataus gydymo. Gydymas kompleksinis, reikalaujantis komandinio darbo, ligos trukmė ilga, tačiau prognozė dažniausiai gera.

## LITERATŪRA

1. World Health Organization. Pneumonia. Available at: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia). (accessed 08-06-2020).
2. Pabary R, Balfour-Lynn IM. Complicated pneumonia in children. *Breathe*. 2013; 9:210-22.
3. Messinger AJ, Kupfer O, Hurst A, Parker S. Management of pediatric community-acquired bacterial pneumonia. *Pediatr Rev*. 2017; 38(9):394-409.
4. Fitzwater SP, Chandran A, Santosham M, Johnson HL. The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31(5):501-8.
5. Haji T, Byrne A, Kovesi T. Trends in pediatric complicated pneumonia in an Ontario Local Health Integration Network. *Children (Basel)*. 2018; 5(3):36.
6. Grimwood K, Chang AB. Long-term effects of pneumonia in young children. *Pneumonia (Nathan)*. 2015; 6:101-14.
7. Lietuvos higienos institutas. Statistiniai duomenys. Prieiga per internetą: <http://www.hi.lt/atviri-duomenys.html>. (žiūrėta 2020-06-08).
8. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2019 m. sausio 28 d. įsakymas Nr. V-115 Dėl nacionalinės imunoprofilaktikos 2019-2023 metų programos patvirtinimo. Prieiga per internetą: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/a88940c123b911e9b246d9cc49389932?jfwid=nz8qn82xx> (žiūrėta 2020-06-08)
9. Nacionalinio visuomenės sveikatos centras prie Sveikatos apsaugos ministerijos. Imuniteto būklės ataskaita. 2019; nr.7.
10. Usonis V, rec, Razmuvienė D, red. Pneumokokinė infekcija: metodinės rekomendacijos. Užkrečiamų ligų ir AIDS centras; 2015; UAB „Vita Litera“; 2015.
11. Liese JG, Schoen C, M. van der Linden, Lehmann L, Goettler D, Keller S, et al. Changes in the incidence and bacterial aetiology of paediatric parapneumonic pleural effusions/empyema in Germany, 2010-2017: a nationwide surveillance study. *Clin Microbiol Infect*. 2019; 25(7):857-64.
12. Meyer Sauter PM, Burkhard A, Moehrlen U, Relly C, Kellenberger C, Ruoss K, et al. Pleural tap-guided antimicrobial treatment for pneumonia with parapneumonic effusion or pleural empyema in children: a single-center cohort study. *J Clin Med*. 2019; 8(5):698.
13. Blaschke AJ, Heyrend C, Byington CL, Obando I, Vazquez-Barba I, Doby EH, et al. Molecular analysis improves pathogen identification and epidemiologic study of pediatric parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(4):289-94.
14. Masters IB, Isles AF, Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan)*. 2017; 9:11.
15. Michael C. Tracy, Roshni Mathew. Complicated pneumonia: current concepts and state of the art. *Curr Opin Pediatr*. 2018; 30(3):384-92.
16. Guidance on the diagnosis and management of PVL associated *Staphylococcus aureus* infections (PVL-SA) in England. Health Protection Agency (HPA). 2008. Available at: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/322857/Guidance\\_on\\_the\\_diagnosis\\_and\\_management\\_of\\_PVL\\_associated\\_SA\\_infections\\_in\\_England\\_2\\_Ed.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/322857/Guidance_on_the_diagnosis_and_management_of_PVL_associated_SA_infections_in_England_2_Ed.pdf) (accessed 08-06-2020).
17. Petraitiene B, Conejo PR, Jankauskaite L, Kevalas R, Trumulyte G, Snipaitiene A, et al. Prevalence, clinical expression, invasiveness and outcome of *Staphylococcus aureus* containing Panton-Valentine leukocidin in children treated in a university hospital of Lithuania. *Infect Dis (Lond)*. 2020; 52(7):464-72.
18. Dumitrescu O, Choudhury B, Boisset S, Badiou C, Bes M, Benito Y, et al. Beta-lactams interfering with PBP1 induce Panton-Valentine leukocidin expression by triggering sarA and rot global regulators of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011; 55(7):3261-71.
19. Orphanet: an online rare disease and orphan drug data base. Available at: [www.orpha.net/](http://www.orpha.net/) (accessed 08-06-2020).
20. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Alanen M, Ruuskanen O. Development of parapneumonic empyema in children. *Acta Paediatr*. 2007; 96(11):1686-92.
21. Hendaus MA, Janahi IA. Parapneumonic effusion in children: An Up-to-Date review. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016; 55(1):10-8.
22. Wojsyk-Banaszak I, Krenke K, Jończyk-Potoczna K, Ksepko K, Wielebska A, Mikoś M, et al. Long-term sequelae after lung abscess in children - Two tertiary centers' experience. *J Infect Chemother*. 2018; 24(5):376-82.
23. de Benedictis FM, Carloni I. Management of necrotizing pneumonia in children: Time for a patient-oriented approach. *Pediatr Pulmonol*. 2019; 54(9):1351-3.
24. Lawrence J, Gwee A, Quinlan C. Pneumococcal haemolytic uraemic syndrome in the postvaccine era. *Arch Dis Child*. 2018; 103(10):957-61.
25. Walsh PR, Johnson S. Treatment and management of children with haemolytic uraemic syndrome. *Arch Dis Child*. 2018; 103(3):285-91.
26. Marik PE, Taeb AM. SIRS, qSOFA and new sepsis definition. *J Thorac Dis*. 2017; 9(4):943-5.
27. Boeddha NP, Schlapbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, Cebej-López M, et al. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care*. 2018; 22(1):143.
28. Fritz CQ, Edwards KM, Self WH, Grijalva CG, Zhu Y, Arnold SR, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of bacteremic pneumonia in children. *Pediatrics*. 2019; 144(1):e20183090.
29. Dean P, Florin TA. Factors associated with pneumonia severity in children: A systematic review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018; 7(4):323-34.
30. Tsai CM, Wong KS, Lee WJ, Hsieh KS, Hung PL, Niu CK, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in children with nonresponding community-acquired pneumonia. *Pediatr Neonatol*. 2017; 58(5):430-6.
31. Bradley JS, Byington CL, Shah SS, Alverson B, Carter ER, Harrison C, et al. Executive summary: the management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 53(7):617-30.

# Alerginių ligų gydymas COVID-19 laikotarpiu

TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES DURING THE COVID-19 PERIOD

JUSTINA ŠEMATONYTĖ, IEVA BAJORIŪNIENĖ  
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Daugelis pasaulio šalių kenčia nuo naujos kvėpavimo takų koronaviruso (SARS-CoV-2) sukeltos ūminio kvėpavimo sindromo ligos (COVID-19). Naujaisiais duomenimis, visame pasaulyje koronavirusu užsikrėtę daugiau nei 19 milijonų žmonių, mirė beveik 720 000 žmonių ir atvejų skaičiai vis didėja. COVID-19 liga pradėjo plisti 2019 m. gruodžio mėn. Kinijos Hubėjaus provincijos sostinėje Uhane. 2020 m. sausio mėnesį Kinijoje kilo šios ligos epidemija, infekcija ėmė plisti į kitas pasaulio šalis ir tapo pandemija. Siekiant apriboti ligos plitimą, daugelis šalių ėmėsi piliečių visuomeninio ir asmeninio gyvenimo apribojimų, imtasi griežtų pokyčių ir sustiprintų apsaugos priemonių sveikatos priežiūros srityje. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti pacientų, sergančių alerginėmis ligomis, sveikatos priežiūros ir gydymo rekomendacijas SARS-CoV-2 pandemijos laikotarpiu.

**Reikšminiai žodžiai:** SARS-CoV-2, COVID-19, pandemija, astma, alerginis rinitas.

**Summary.** A new pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). According to the latest data, more than 19,2 million cases of COVID-19 have been reported, resulting in more than 720,000 deaths, and the numbers are still increasing. The outbreak was first identified in Wuhan, China, in December 2019. To limit the spread of the disease, many countries have introduced restrictions on the social and private lives of citizens, and drastic changes have been made in health system. The purpose of this article is to review health care and treatment recommendations for patients with allergic diseases during the SARS-CoV-2 pandemic.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic, asthma, allergic rhinitis.

## EPIDEMIOLOGIJA

Šiuo metu pasaulyje skelbiama apie daugiau nei 19 milijonų patvirtintų COVID-19 ligos susirgimų atvejų ir beveik 720 000 SARS-CoV-2 sukeltų mirčių, ir skaičiai vis dar auga. Kasdien atnaujinamus duomenis galima rasti Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) bei Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro internetinėse svetainėse [1].

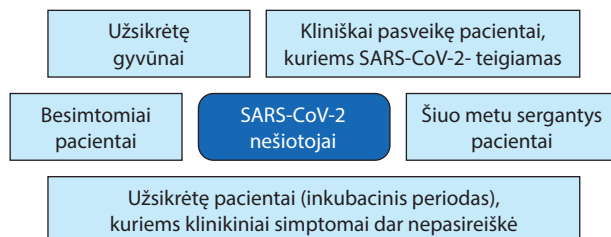
2019 m. gruodžio mėn. fiksuoti pirmieji susirgimai Uhano mieste, Hubei provincijoje Kinijoje, vėliau infekcija pradėjo plisti visuose žemynuose, išskyrus Antarktidą. Epidemiologiniais tyrimais protrūkio

pradžioje nustatytas pradinis ryšys su užsikrėtusiais gyvūnais. Tačiau, protrūkiui progresuojant, plitimas tarp žmonių tapo pagrindiniu perdavimo būdu [2].

Pagrindinis plitimo tarp žmonių būdas yra SARS-CoV-2 viruso perdavimas artimo kontakto (iki 2 m atstumu) metu, daugiausia per kvėpavimo takų išskyras oro lašiniu būdu (pvz., kosint, čiaudint, kalbant). Užsikrėsti galima ir liečiant užterštus paviršius [3]. SARS-CoV-2 virusas gali būti nustatytas ne tik kvėpavimo takų sekreto mėginiuose (pvz., nosiaryklės pasėlyje), bet ir išmatose, kraujyje, ašarose, spermoje. Visgi apie viruso perdavimą šiais organizmo skysčiais vis dar diskutuojama [4].

## KLINIKINIAI SIMPTOMAI

COVID-19 ligos simptomai yra nespecifiniai. Virusą užsikrėtęs asmuo gali nejausti jokių ligos požymių arba gali varginti karščiavimas, kosulys, bendras silpnumas, dusulys, raumenų skausmai ir kiti simptomai (1 lentelė) [5]. Iki 40–45 proc. pacientų, kurie yra užsikrėtę SARS-CoV-2, nejaučia jokių klinikinių simptomų [6]. Virusą inkubacinis periodas paprastai trunka penkis dienas, tačiau gali tęstis 2–14 dienų. Nustatyti atvejai, kuomet inkubacijos laikotarpis tęsiasi beveik visą mėnesį. COVID-19 klinikinė eiga priklauso nuo žmogaus imuninės sistemos būklės [7]. Išskiriamos trys galimos ligos stadijos (2 pav.). Liga prasideda viršutinių kvėpavimo



### 1 pav. SARS-CoV-2 viruso nešiotojai [10]

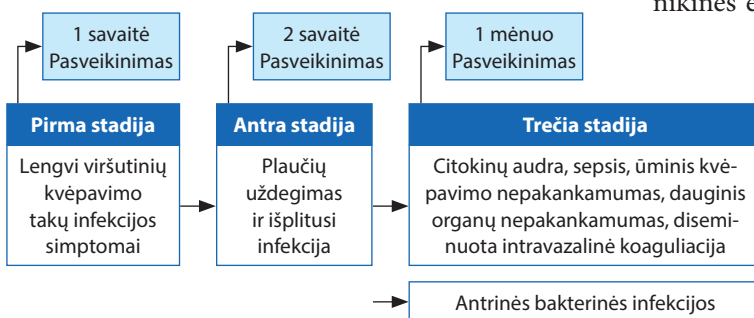
Nustatyti įvairių tipų nešiotojai: 1) besimptomiai viruso nešiotojai; 2) šiuo metu sergantys asmenys; 3) užsikrėtę pacientai (inkubacinis periodas), kuriems klinikiniai simptomai dar nepasireiškė; 4) pasveikę asmenys, kuriems SARS-CoV-2 (nustatytas polimerazės grandininės reakcijos metodu) išlieka teigiamas; 5) užsikrėtę naminiai ir laukiniai gyvūnai [10].  
Santrumpos: SARS-CoV-2 – kvėpavimo takų koronavirusas; COVID-19 – kvėpavimo takų koronaviruso sukelta ūminio kvėpavimo sindromo liga.

# Pulmonologija ir alergologija

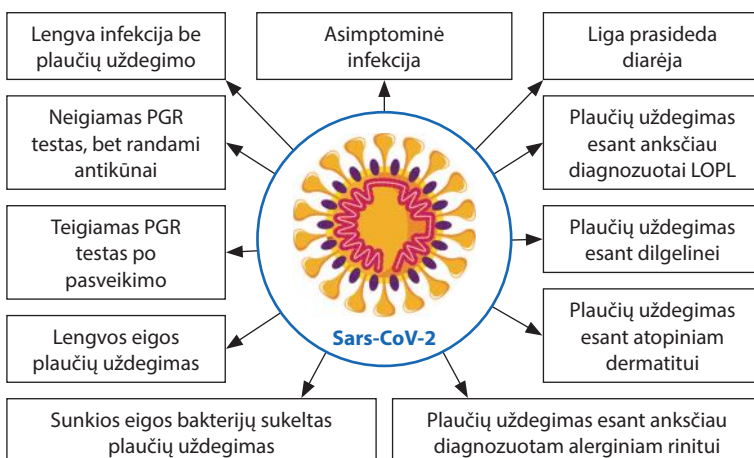
takų infekcijos simptomais (pirma stadija). Virusinė infekcija gali išplisti, liga komplikuotis pneumonija (antra stadija). Trečios stadijos metu gali išsivystyti sepsis, citokinių audra, diseminuota intravazalinė koaguliacija,

**1 lentelė. COVID-19 klinikinių simptomų dažnis [5]**

COVID-19 klinikiniai simptomai	Pasireiškimo dažnis (proc.)
Karščiavimas	83
Kosulys	82
Dusulys	31
Raumenų skausmas	11
Galvos skausmas	9
Sumišimas	9
Gerklės skausmas	6
Uoslės ir (arba) skonio praradimas	5
Rinorėja	4
Skausmas krūtinėje	2
Viduriavimas	2
Pykinimas ir vėmimas	1
Konjunktyvitas	0,8
Pasireiškė daugiau nei vienas simptomas	90



**2 pav. Trys COVID-19 ligos stadijos [10]**



**3 pav. Vienuolika COVID-19 ligos klinikinių išraiškų [7]**

Aprašyta 11 klinikinių COVID-19 išraiškų: nuo besimptomų nešiotojų iki pacientų, kuriems pasireiškia lengvos eigos arba sunkios eigos plaučių uždegimas. Santrumpos: PGR – polimerazės grandininė reakcija; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

dauginis organų nepakankamumas ir liga gali baigtis mirtimi. Antros ir trečios stadijos metu yra didelė ant-rinių bakterinių infekcijų rizika. Imuninis atsakas ir sisteminis uždegimas visais etapais skiriasi [6].

X. Dongas ir Y. Gao analizavo COVID-19 kliniki-nius atvejus, ištyrė ir išskyrė 11 COVID-19 klinikinių išraiškų (3 pav.). 11 skirtingų atvejų analizė parodė dinamišką COVID-19 klinikinį portretą. Pacientams, sergantiems alerginėmis ligomis, sunkesnės klinikinės eigos nenustatyta. Tačiau pacientams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), nustatyta komplikauta ligos eiga [7]. Įtariant COVID-19, reikėtų pagalvoti apie visas galimas kliniškes išraiškas, kad laiku būtų galima diagnozuoti ligą [7, 9].

## ALERGINIŲ LIGŲ GYDYMO REKOMENDACIJOS SARS-COV-2 PANDEMIJOS LAIKOTARPIU

COVID-19 – tai nauja, dar neištirta liga. Šiuo metu paskelbta nedaug informacijos apie lėtinių ligų sąsajas ir galimą didesnę riziką sergantiesiems COVID-19. Remiantis tuo, ką jau žinome, žmonės, sergantys onko-loginėmis ir sunkiomis širdies bei kraujagyslių ligomis, lėtine inkstų liga, nutukimu, 2 tipo cukriniu diabetu, priskiriami padidintos rizikos grupei. Pacientams, ser-gantiems alerginėmis ligomis, sunkesnės COVID-19 kli-nikinės eigos iki šiol nepastebėta. Tiek alergiškiems, tiek nealergiškiems vaikams stebima lengva COVID-19 forma. Visgi dar diskutuojama, ar įvairaus amžiaus žmonėms, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma, ga-lima didesnė rizika susirgti sunkesnės eigos COVID-19 liga [11].

### Astma

Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) re-komendacijos SARS-CoV-2 pandemijos laikotarpiu pateikiamos 2 lentelėje [10]. Daugelis tarptautinių organizacijų ragina nekeisti įprasto gydymo režimo, nemažinti vaisto dozių, nenutraukti įkvėpjamųjų arba geriamųjų gliukokortikoidų (GKK) varto-jimo, nes staigus šių vaistų nutraukimas gali padidinti paūmėjimų dažnį ir ūminio antinksčių nepakankamumo riziką [12, 13]. Kiekvienam pacientui turėtų būti pateikia-ma išsami informacija apie ligos kontrolę bei rekomenduota naudotis išmaniosiomis mobiliųjų telefonų programėlėmis, pa-dedančioms savarankiškai stebėti astmos simptomus. Plaučių funkcijos tyrimai turėtų būti atidėti, norint sumažinti viruso perda-vimo riziką. Atnaujinus plaučių funkcijos tyrimus, būtina imtis infekcijos kontrolės priemonių [14]. Tyrėjas privalo tyrimo

**2 lentelė. Visuotinės astmos iniciatyvos (GINA) rekomendacijos gydyti astmą COVID-19 pandemijos laikotarpiu [10]**

1.	Pacientai, sergantys astma, turi tęsti visų įkvepiamųjų vaistų vartojimą, įskaitant inhaliuojamuosius GKK
2.	Astmos priepuolių ir paūmėjimų atvejais pacientai turėtų vartoti trumpus geriamųjų GKK gydymo kursus, jeigu tai nurodoma astmos gydymo algoritme arba taip skyrė gydytojas
3.	Pacientams, sergantiems sunkia astma, gali prireikti ilgalaikio gydymo geriamaisiais ir įkvepiamaisiais GKK. Pacientams, kuriems gresia sunkūs priepuoliai arba (ir) paūmėjimai, gydymas turėtų būti tęsiamas kuo mažesne geriamųjų GKK doze. Pacientams, sergantiems sunkia astma ir gydomiems 5-ta gydymo pakopa pagal GINA, turėtų būti tęsiamas gydymas biologine terapija
4.	Sunkių priepuolių metu pirmenybė teikiama slėginio dozuoto inhaliatoriaus naudojimui per tarpinę. Esant priepuoliui, tęsiamas astmos gydymas tiek namuose, tiek ligoninėje. Nereikėtų pamiršti, kad, atliekant gilias įkvėpimo/iškvėpimo veiksmus, didėja tikimybė užsikrėsti arba platinti virusą
5.	AR sergantys pacientai turi tęsti AR gydymą, toliau vartoti vietinius GKK kaip skyrė gydytojas
6.	Plaučių funkcijos tyrimai turėtų būti laikinai atidėti, kad būtų sumažinta viruso perdavimo rizika. Esant poreikiui, reikia atlikti tyrimus, būtina imtis tinkamų infekcijos kontrolės priemonių

Santrumpos: AR – alerginis rinitas; GINA – Visuotinė astmos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Asthma*); GKK – gliukokortikoidai.

metu naudotis apsauginėmis priemonėmis: apsaugine trijų sluoksnių kauke N95 (respiratorius FFP2), chalatu, pirštinėmis ir apsauginiu skydeliu [15].

## Alerginis rinitas

Kontaktines gydytojo alergologo – klinikinio imunologo konsultacijas pacientams, sergantiems alerginiu rinitu (AR) pandemijos laikotarpiu vertėtų atidėti. Rekomenduojama konsultuotis telefonu, elektroniniu paštu. Vietiniai GKK (nosies purškalas) nesukelia sisteminio imuninio atsako pokyčių, todėl jų vartojimas turėtų būti tęsiamas [16]. Sveikiems pacientams nerekomenduojama nutraukti poodinės specifinės ir poliežuvinės imunoterapijos. Visgi, naujai pradėti imunoterapiją pandemijos laikotarpiu nerekomenduojama. Pacientams, kuriems įtariama COVID-19, taip pat kurie tiesiogiai kontaktuoja su SARS-CoV-2 teigiamais asmenimis, arba pacientams, kuriems laboratoriskai patvirtinta COVID-19 infekcija, rekomenduojama nutraukti tiek poodinę, tiek poliežuvinę imunoterapiją. Nurodoma, kad skirti vietinius GKK anosmijai gydyti, sergant COVID-19, netikslinga [19]. Alergenų specifinės imunoterapijos (ASIT) rekomendacijos pateikiamos 4 lentelėje [18].

## Atopinis dermatitas

Atopinis dermatitas (AD) yra lėtinė uždegiminė odos liga, kuria serga iki 20 proc. vaikų ir iki 10 proc. suaugusiųjų. Dabartinės situacijos metu dažnas rankų plovimas ir dezinfekcinių priemonių naudojimas gali sutrikdyti odos barjerą ir paūminti egzemą [20].

**3 lentelė. Alerginio rinito gydymo rekomendacijos COVID-19 pandemijos laikotarpiu [16]**

1.	Pacientams, sergantiems AR, galima toliau vartoti vietinius GKK (nosies purškala), net sergant COVID-19
2.	Nerekomenduojama nutraukti vietinių nosies GKK vartojimo. Imuninės sistemos slopinimas neįrodytas, tačiau, nutraukus AR gydymą, gali sustiprėti simptomai (pvz., čiaudulys) ir tai gali lemti didesnį koronaviruso plitimą

Santrumpos: COVID-19 – koronaviruso SARS-CoV-2 sukelta ūminio kvėpavimo sindromo liga; GKK – gliukokortikoidai.

**4 lentelė. Alergenų specifinės imunoterapijos rekomendacijos COVID-19 laikotarpiu [18]**

Rekomendacijos pacientams, kuriems nedidžiama COVID-19	
1.	Rekomenduojama, esant galimybei, tęsti poodinę ASIT, ji turėtų būti tęsiama, ypač jei skiriama sunkioms ir gyvybei pavojingoms alerginėms ligoms gydyti
2.	Nerekomenduojama nutraukti poliežuvinės imunoterapijos. Izoliacijos metu (pvz., izoliuojantis 14 dienų po kontakto su sergančiuoju), pacientas turėtų tęsti poliežuvinę imunoterapiją
3.	Poliežuvinė imunoterapija gali būti tęsiama namuose, tačiau reikėtų vengti kontakto su galimai užsikrėtusiais asmenimis
4.	COVID-19 pandemijos laikotarpiu leidžiama tęsti tiek poodinę, tiek poliežuvinę ASIT pacientams, turėjusiems kontaktą su COVID-19, tačiau neturintiems simptomų
5.	Rekomenduojama stebėti ir vadovautis PSO gairėmis bei patarimais
Rekomendacijos pacientams, kuriems įtariamas arba diagnozuotas COVID-19	
1.	Patarinama nutraukti poodinę ASIT
2.	Patartina nutraukti poliežuvinę ASIT

Rekomendacijos turėtų būti reguliariai atnaujinamos, atsiradus naujai informacijai apie COVID-19. Nurodoma, kad šios gairės yra tik rekomendacinės. ASIT taikymas priklauso nuo sveikatos priežiūros įstaigos rekomendacijų, situacijos šalyje ir pan.

Santrumpos: ASIT – alergenų specifinė imunoterapija; COVID-19 – koronaviruso SARS-CoV-2 sukelta ūminio kvėpavimo sindromo liga; GKK – gliukokortikoidai; PSO – Pasaulio sveikatos organizacija.

Pacientus, kuriems taikoma imunosupresinė terapija (pvz., sisteminiais GKK, ciklosporinu ir kitais imunomodulatoriais) sunkiam AD gydyti, reikia griežtai stebėti arba koreguoti gydymą į saugesnius imuninę sistemą moduluojančius medikamentus [21]. Nurodoma, kad pandemijos laikotarpiu vartoti monokloninius antikūnus prieš interleukinus 4 ir 13 (pvz., dupilumabą) sunkiu AD sergantiems pacientams yra saugu [22].

## Anafilaksija

T. B. Casale su bendraautoriais pasiūlė koreguotą anafilaksijos valdymo algoritmą COVID-19 pandemijos laikotarpiu (5 lentelė). Pacientams, turintiems anafilaksijos anamnezę, rekomenduojama su saviimi turėti du epinefrino (adrenalino) automatinius švirkštikius. Kviesti greitąją medicinos pagalbą arba kreiptis į skubiosios pagalbos skyrių rekomenduojama tik tuomet, kada net po antros epinefrino injekcijos nepavyksta suvaldyti anafilaksijos simptomų. Tačiau,



# Pulmonologija ir alergologija

**5 lentelė. Anafilaksijos gydymo algoritmas (pacientui) COVID-19 pandemijos laikotarpiu [24]**

Anafilaksijos gydymo algoritmas COVID-19 pandemijos laikotarpiu	
Pacientai, kuriems anksčiau yra buvusi sunki alerginė reakcija (pvz., buvusi intubacija, ventiliacija) arba gydyti $\geq 2$ epinefrino (adrenalino) injekcijomis (5 min. intervalais), turėtų laikytis anafilaksijos gydymo algoritmo ir kreiptis skubiosios pagalbos vos tik pastebėjus anafilaksijos simptomus	
<b>Prisiminkite! Anafilaksija – tai gyvybei pavojinga, sunki alerginė reakcija</b>	
1. Kuo greičiau atlikite epinefrino (adrenalino) injekciją sėdėdami. Turėkite su savimi telefoną	
2. Apie savo būklę praneškite artimiesiems ir (arba) aplinkiniams. Paprašykite pagalbos	
3. Atsigulkite ištiestomis, pakeltomis kojomis prie durų. Geriausiai, kad durys būtų atidarytos. Ištikus anafilaksijai vaikui, tėvai (kiti šalia esantys suaugusieji) turėtų vaiką paguldyti, reikėtų pasirinkti tokią padėtį, kad būtų patogų kvėpuoti bei sumažėtų galimos aspiracijos riziką. Svarbu nuraminti pacientą	
4. Išgerkite antihistamininę tabletę, geriausiai neturinčią sedacinio poveikio (pvz., tab. Bilastini 20 mg, tab. Rupatadini 10 mg, tab. Cetirizini 10 mg)	
5. Atsiradus dusuliui ir esant galimybei, atlikite selektyvaus $\beta_2$ adrenoreceptorių agonisto (pvz., salbutamolio) inhaliaciją	
6. Objektyvus stebėjimas: AKS, ŠSD	
Nesant atsako į gydymą arba simptomams blogėjant	Išnykus sunkiems simptomams
▼ Pakartokite epinefrino (adrenalino) injekciją po 5 min., jeigu simptomai greitai progresuoja (galima ir anksčiau)	Vertėtų išlikti budriam ir stebėti savo būklę 4–6 val. dėl galimo simptomų pasikartojimo (retai anafilaksinė reakcija gali būti dvifazė)
▼ <b>Neišnykus sunkiems simptomams arba būklei blogėjant</b>	Informuokite savo šeimos gydytoją apie buvusį įvykį  Įsigykite būtinus medikamentus (pvz., epinefrino (adrenalino) automatinį švirkštiklį, antihistamininius medikamentus, salbutamolio inhaliatorių).
Kvieskite greitąją medicinos pagalbą, vykite į artimiausią skubiosios pagalbos skyrių.	
	<b>Nurimus sunkiems simptomams ►</b>

Santrumpos: AKS – arterinis kraujo spaudimas; COVID-19 – koronaviruso sukelta ūminio kvėpavimo sindromo liga; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

esant tam tikroms specifinėms anafilaksinėms būklėms (6 lentelė), reikalinga nedelsiant atlikti epinefrino (adrenalino) injekciją ir skubiai kreiptis į skubiosios pagalbos skyrių. Reiktų suprasti, kad anafilaksija yra ūminė būklė, o šis algoritmas yra tik rekomendacinio pobūdžio ir skirtas pacientams, vengiantiems vizitų sveikatos priežiūros įstaigose pandemijos laikotarpiu. Gydytojams alergologams – klinikiniais imunologams vertėtų nuotolinių konsultacijų metu priminti savo pacientams, turintiems anafilaksijos anamnezę, apie būtinosios pagalbos veiksmus ir priemones pandemijos laikotarpiu [23, 24].

## Dilgėlinė

Iki šiol nėra priimtų vieningų dilgėlinės gydymo rekomendacijų COVID-19 laikotarpiu. Nurodoma, kad dilgėlinės gydymas neturėtų būti nutrauktas, o tęsti biologinę terapiją yra saugu netgi pandemijos laikotarpiu. Svarbu prisiminti, kad išbėrimas pūkslėmis kaip ir angioedema gali būti COVID-19 ligos požymis [25]. Aprašyti klinikiniai atvejai, kuomet ši liga prasidėjo nuo išbėrimo pūkslėmis odoje ir iš pradžių buvo nustatyta klaidinga diagnozė. Dar nenustatyta aiškių sąsajų tarp pokyčių odoje (pvz., išbėrimo pūkslėmis) ir COVID-19 [26].

## VIRTUALIOJI MEDICINA

Gydytojai alergologai–klinikiniai imunologai yra pasirengę teikti reikalingas sveikatos priežiūros paslaugas pandemijos laikotarpiu. Turėtų būti reguliariai

**6 lentelė. Anafilaksinės būklės, kurioms esant reikalinga nedelsiant kreiptis skubiosios medicininės pagalbos [24]**

Anafilaksinės būklės
Maisto produktų sukelta anafilaksija
Medikamentų sukelta anafilaksija
Vabzdžių nuodų sukelta anafilaksija
Idiopatinė anafilaksija
Fizinė dilgėlinė, komplikavusis anafilaksija
Sutrikimai ir būklės, susijusios su putliosiomis ląstelėmis
Anafilaksija, įvykusi namuose taikant specifinę imunoterapiją

planuojami asmeniniai pacientų vizitai sergant sunkiomis, blogai kontroliuojamomis alerginėmis ligomis (pvz., sunkiai kontroliuojama astma, sunkios eigos AD, dilgėline). Turėtų būti tęsiamas gydymas didelėmis kontroliuojamųjų arba simptominių vaistų dozėmis, biologine terapija. Lengvos arba vidutinio sunkumo alerginės ligos atveju (pvz., AR) galima pereiti prie virtualiosios medicinos paslaugų, vykdomos konsultacijos telefonu, elektroniniu paštu bei atliekamas nuotolinis vaistų receptų išrašymas. Kuomet pacientams paūmėja simptomai, kuriuos reikia laiku įvertinti gydytojui specialistui, tikslinga organizuoti nuotolinę konsultaciją, jos metu svarbu įvertinti, ar pacientui pakanka nuotolinės stebėsenos, ar reikalinga kontaktinė konsultacija [18]. Siekiant sumažinti infekcijos plitimą sveikatos priežiūros įstaigose, turėtų būti organizuotas pacientų srautų valdymas. Pacientai turėtų atvykti į kliniką tiksliai nurodytu laiku, privaloma išlaikyti saugų

kontaktą tarp kitų pacientų. Pavyzdžiui, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose visiems įeinantiems lankytojams pateikiami klausimai ne tik siekiant įvertinti epidemiologinę anamnezę, bet ir bekontakčiais termometrais matuojama kūno temperatūra. Šiuo metu vyksta nuotolinės ir kontaktinės gydytojų specialistų konsultacijos, išlaikant saugų laiko intervalą tarp pacientų ir laikantis infekcijos kontrolės rekomendacijų.

## APIBENDRINIMAS

Šiuo metu tenka tik spėlioti, kiek laiko tęsis ši netikėtai susiklosčiusi epidemiologinė situacija. Tuo tarpu sveikatos priežiūros specialistai yra atsakingi už pusiausvyros palaikymą tarp pacientų poreikių ir problemų visuomenėje. Gydytojai turi prisitaikyti, keisdami savo darbo specifiką ir klinikinę praktiką. Reikalingas nuolatinis žinių atnaujinimas, klinikinų atvejų publikavimas ir sisteminė duomenų analizė. Tuo tarpu pacientai, susirūpinę dėl savo sveikatos COVID-19 metu, turėtų susisiekti ir konsultuotis su savo gydytoju prieš pradėdami savarankišką gydymą namuose. Taip pat privalu nenutraukti ir tęsti lėtinių ligų gydymą. Visiems mums vertėtų nepamiršti rūpintis tiek emocine, tiek fizine savo sveikata. Vertėtų kontroliuoti skaitomą ir girdimą informaciją socialinėje žiniasklaidoje, vengti nereikalingų, negatyvių žinių. Panašu, kad į duris beldžiasi nauja telemedicinos ir nuotolinių konsultacijų era medicinoje.

## LITERATŪRA

1. Coronavirus Symptoms (COVID-19). Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-symptoms/>. Accessed 07-08-2020.
2. Havers FP, Reed C, Lim T, Montgomery JM, Klena JD, Hall AJ, et al. Seroprevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in 10 Sites in the United States, March 23-May 12, 2020 [published online ahead of print, 2020 Jul 21]. *JAMA Intern Med.* 2020.
3. Klompas M, Baker MA, Rhee C. Airborne transmission of SARS-CoV-2: theoretical considerations and available evidence. *JAMA.* 2020; 324(5):441-2.
4. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020; 323(18):1843-4.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507-13.
6. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2020:M20-3012.
7. Dong X, Cao Y-Y, Lu X-X, Zhang J-J, Du H, Yan Y-Q, et al. Eleven faces of coronavirus disease 2019. *Allergy.* 2020; 75(7):1699-709.
8. Malipiero G, Heffler E, Pelaia C, Puggioni F, Racca F, Ferri S, et al. Allergy clinics in times of the SARS-CoV-2 pandemic: an integrated model. *Clin Transl Allergy.* 2020; 10:23.
9. Peng Y, Wawrzyniak P, Wang M, Li S, Morita H, Altunbulakli C, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020.
10. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Veen W, Brüggemann M, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020; 75(7):1564-81.
11. Garg S, Kim L, Whitaker M. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease 2019 – COVID-NET, 14 states, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(15):458-64.
12. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: severe asthma. NG166, Published date: 03 April 2020. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/ng166](http://www.nice.org.uk/guidance/ng166). Accessed 07-08-2020.
13. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy.* 2020.
14. Global initiative for asthma (GINA). Answers to frequently asked questions on asthma management, release date: March 25 2020. Available at: <https://www.ginasthma.org>. Accessed 07-08-2020.
15. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann Intern Med.* 2020:M20-3012.
16. Bousquet J, Akdis C, Jutel M, Bachert C, Klimek L, Agache I, et al. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: An ARIA-EAACI statement. *Allergy.* 2020.
17. Foong RX, du Toit G, Fox AT. Asthma, food allergy, and how they relate to each other. *Front Pediatr.* 2017; 5:89.
18. Malipiero G, Heffler E, Pelaia C, Puggioni F, Racca F, Ferri S, et al. Allergy clinics in times of the SARS-CoV-2 pandemic: an integrated model. *Clin Transl Allergy.* 2020; 10:23.
19. Klimek L, Jutel M, Akdis C, Bousquet J, Akdis M, Bachert C, et al. ARIA-MASK study group. Handling of allergen immunotherapy in the COVID-19 pandemic: an ARIA-EAACI statement. *Allergy.* 2020; 75(7):1546-54.
20. Wollenberg A, Flohr C, Simon D, Cork MJ, Thyssen JP, Bieber T, et al. European task force on atopic dermatitis (ETFAD) statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2)-infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(6): e241-2.
21. de Bruin-Weller M, Thačič D, Smith CH, Reich K, Cork MJ, Radin A, et al. Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFÉ). *Br J Dermatol.* 2018; 178(5):1083-101.
22. Ferrucci S, Romagnuolo M, Angileri L, Berti E, Tavecchio S. Safety of dupilumab in severe atopic dermatitis and infection of Covid-19: two case reports. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(7): e303-4.
23. Wang C, Rademaker M, Baker C, Foley P. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: an Australia/New Zealand consensus statement. *Australas J Dermatol.* 2020; 61(3):210-6.
24. Casale TB, Wang J, Nowak-Węgrzyn A. Acute at home management of anaphylaxis during the Covid-19 pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8(6):1795-7.
25. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5):e212-3.
26. Najafzadeh M, Shahzad F, Ghaderi N, Ansari K, Jacob B, Wright A. Urticaria (angioedema) and COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020.

## Nepageidaujamos imuninės reakcijos vartojant antikoaguliantus

HYPERSENSITIVITY REACTIONS TO ANTICOAGULANTS

EDITA GASIŪNIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Antikoaguliantai yra plati medikamentų grupė, priklausanti skirtingoms farmakologinėms grupėms, turinti skirtingus veikimo mechanizmus ir galinti sukelti skirtingas nepageidaujamas imunines reakcijas. Nors antikoaguliantai retai sukelia alergines reakcijas, tačiau jos gali būti sunkios ir kelti pavojų gyvybei. Dažniausiai pasireiškia lėtosios padidėjusio jautrumo reakcijos, rečiau – II tipo (heparino indukuota trombocitopenija) bei greitojo tipo padidėjusio jautrumo reakcijos. Nepageidaujamų imuninių reakcijų antikoaguliantams diagnostika remiasi būdingais klinikiniais požymiais, odos alerginiais mėginiais bei provokaciniais mėginiais.

**Reikšminiai žodžiai:** antikoaguliantai, heparinai, alergija, imuninės reakcijos, padidėjęs jautrumas.

**Summary.** Anticoagulants are a broad class of drugs that belong to different pharmacological groups, have different mechanisms of action, and can cause different adverse immune reactions. Although anticoagulants rarely cause allergic reactions, they can be severe and life-threatening. The most common are delayed-type hypersensitivity reactions, less commonly type II (heparin-induced thrombocytopenia) and immediate hypersensitivity reactions. The diagnosis of adverse immune reactions to anticoagulants is based on specific clinical signs, allergic skin tests and challenge tests.

**Keywords:** anticoagulants, heparins, allergy, immune reactions, hypersensitivity.

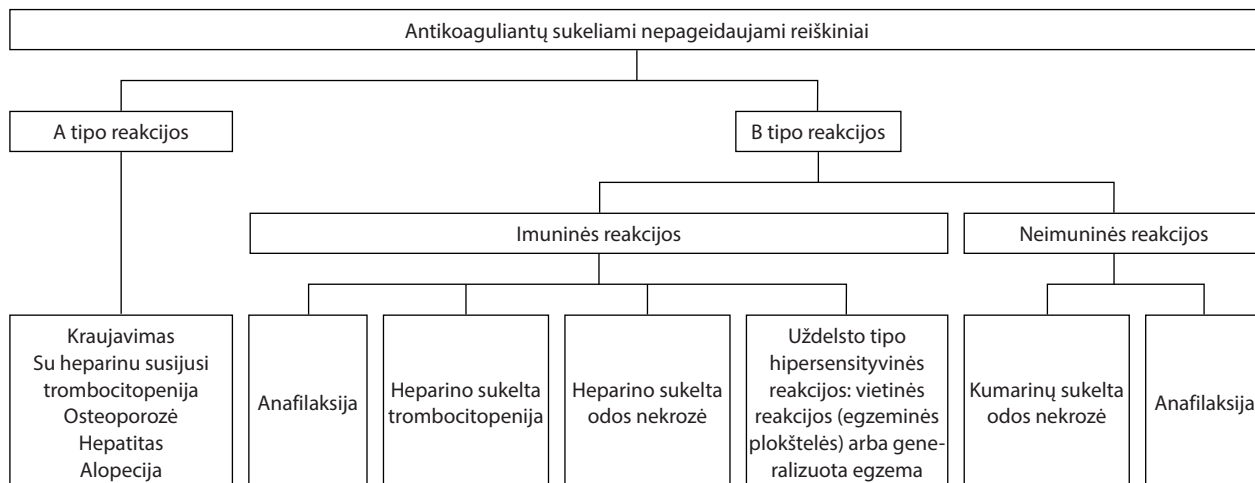
### IVADAS

Antikoaguliantai yra labai didelė medikamentų grupė, plačiai vartojama klinikinėje praktikoje (1 lentelė). Šie medikamentai priklauso skirtingoms farmakologinėms grupėms, turi skirtingus veikimo mechanizmus, gali sukelti skirtingas nepageidaujamas reakcijas. Nepageidaujamos reakcijos, vartojant antikoaguliantus, gali pasireikšti kaip numanomo farmakologinio poveikio (A tipo reakcijos) ir B tipo reakcijos. Pastarosios gali būti skirstomos į imunines reakcijas ir neimunines, kurios priklauso nuo individualaus polinkio (1 pav.). Dažniausiai antikoaguliantai sukelia lėtojo tipo pa-

didėjusio jautrumo reakcijas, kiek rečiau pasireiškia heparino sukelta trombocitopenija (HIT) ir rečiausiai – I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos (2 lentelė) [1].

### I TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS

I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos yra medijuotos imunoglobulino E (IgE), todėl įvyksta putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija, išsiskiria įvairūs mediatoriai. Šio tipo reakcijos įvyksta per kelias minutes arba valandas nuo vaisto pavartojimo. Dažniausiai I tipo padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia išbėrimais pūklėmis, eritema, angioedema, rinokonjunktyvitu, hipotenzija,



1 pav. Antikoaguliantų sukeliama nepageidaujama reakcija (adaptuota pagal AJ. Bircher su bendraautoriais) [22]

**1 lentelė. Antikoagulantai (adaptuota pagal G. Delgado su bendraautoriais) [2]**

Heparinai	Faktorisu Xa inhibitoriai	Trombocitų agregacijos inhibitoriai
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nefrakcionuotas heparinas</li> <li>Mažos molekulinės masės heparinai:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>enoksaparinas, certoparinas, dalteparinas, tinzaparinas, reviparinas, ardeparinas, nadroparinas</li> </ul> </li> <li>Heparinoidai                             <ul style="list-style-type: none"> <li>danaparoidas</li> </ul> </li> <li>Sintetiniai heparinai                             <ul style="list-style-type: none"> <li>fondaparinuksas</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rivaroksabanas</li> <li>Apiksabanas</li> <li>Edoksabanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Salicatai ir tienopiridinai                             <ul style="list-style-type: none"> <li>acetilsalicilo rūgštis</li> <li>tiklopiridinas</li> <li>klopidogrelis</li> <li>prasugrelis</li> </ul> </li> <li>Glikoproteino IIB/IIIa antagonistai                             <ul style="list-style-type: none"> <li>abciximabas</li> <li>tirofibanas</li> <li>epitifibatidas</li> </ul> </li> </ul>
Tiesioginiai trombino inhibitoriai	Fibrinolitikai	Kumarinai
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hirudinai: lepirudinas, desirudinas, bivalirudinas</li> <li>Dalbigatrano eteksilatas</li> <li>Argatrobanas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Streptokinazė, alteplazė, reteplazė, urokinazė, tenekteplazė</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Varfarinas</li> <li>Acenokumarolis</li> <li>Fenprokumonas</li> </ul>

bronchospazmu ir kt. Simptomams pasireiškiant keliuose sistemose, nustatoma anafilaksija, kuri gali būti imuninės ir neimuninės kilmės. Būtina paminėti, kad tikrosios arba imuninės kilmės anafilaksijos, vartojant heparinus, yra labai retos. Literatūroje aprašyta vos keletas atvejų [2]. Neimuninės kilmės anafilaksija yra dažniausiai sąlygota heparino preparatų užteršėjimų (dermatano sulfatų, chondroitino sulfatų ir kt.) [3]. Tokios reakcijos metu heparinų užteršėjimai nespecifiškai jungiasi prie putliųjų ląstelių arba bazofilų ir sukelia histamino liberaciją. Kitas galimas mechanizmas – šios priemonės tiesiogiai suaktyvina krešėjimo faktorių XII, dėl to prekalkreinas virsta kalikreinu, iš kininogeno susidaro bradikininas bei komplemento komponentai C3, C5, kurie sąlygoja hipotenziją, angioedemą. Angiotenziną konvertuojančių fermentų (AKF) vartojimas didina neimuninės kilmės anafilaksijos riziką [4, 5]. Tiesioginiai Xa faktoriaus inhibitoriai, trombino inhibitoriai ypač retai sukelia anafilaksiją arba anafilaksinį šoką. Atskirai paminėtina acetilsalicilo rūgštis, galinti sukelti astmos paūmėjimą pacientams, sergantiems Samterio triada, sąlygoti dilgėlinės su (be) angioedemos paūmėjimu, anafilaksines ir anafilaktoidines reakcijas [6].

## II TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS

II tipo padidėjusio jautrumo reakcijos metu susidaro imunoglobulino G (IgG) klasės antikūnai ir kartu su komplemento sistemos komponentais sąlygoja citotoksiškumą, išsivysto citopenijos. HIT gali būti imuninės ir neimuninės kilmės. Kadangi šių reakcijų metu baigtys yra labai skirtingos, labai svarbu atskirti kuomet

**2 lentelė. Padidėjusio jautrumo reakcijos (adaptuota pagal P. Demoly su bendraautoriais) [23]**

Tipas	Imuninio atsako tipas	Mechanizmas	Klinikiniai simptomai	Reakcijos chronologija
I	IgE	Putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija	Dilgėlinė / angioedema Bronchospazmas Anafilaksija	1–6 val. nuo paskutinės suvartotos dozės
II	IgG ir komplemento sistema	IgG ir komplemento sistemos sukeltas citotoksiškumas	Citopenija, HIT	5–15 dienų nuo vaisto pavartojimo
III	IgM ir IgG, komplemento sistema ar FcR	Imuninių kompleksų depozicija	Seruminė liga Dilgėlinė, vaskulitas	7–8 dienos 7–21 diena nuo vaisto pavartojimo
IVa	Th1 (IFN- $\gamma$ )	Monocitų / makrofagų uždegimas	Egzema	1–21 diena nuo vaisto pavartojimo
IVb	Th2 (IL-4, IL-5)	Eozinofilinis uždegimas	Makulopapulinė egzantema, vaistų sukeltas odos bėrimas su eozinofilija ir sisteminiu organų pažeidimu	Nuo 1 iki kelių dienų 2–6 savaitės nuo vaisto pavartojimo
IVc	Tc	Keratinocitų žuvimas, medijuotas CD4 ar CD8	Fiksuotas medikamentinis bėrimas, Stevenso–Johnsonso sindromas / TEN, pustulinė egzantema	1–2 dienos nuo vaisto pavartojimo 4–28 dienos nuo vaisto pavartojimo
IVd	T limfocitai	Neutrofilinis uždegimas	Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė	1–2 dienos nuo vaisto pavartojimo (bet gali ir vėliau)

Santrumpos: CD4 (angl. *cluster of differentiation*) – T limfocitų pagalbininkų žymuo; CD8 – T citotoksinių limfocitų žymuo; FcR – antikūno FC receptorius; HIT – heparino sukelta trombocitopenija; IgE – imunoglobulinas E; IgG – imunoglobulinas G; IgM – imunoglobulinas M; IL – interleukinas; INF $\gamma$  – interferonas  $\gamma$ ; Tc – T citotoksinių limfocitai; TEN – toksinė epidermio nekrolizė; Th – T limfocitai pagalbininkas.

trombocitopenija yra imuninės kilmės (HIT II tipo), o kuomet neimuninės kilmės (HIT I tipo) (3 lentelė). HIT I tipo – dažniausia nežymaus trombocitų sumažėjimo priežastis vartojantiems heparinus, kuris

# Pulmonologija ir alergologija

įvyksta per pirmas penkias gydymo paras pradėjus vartoti hepariną [7]. HIT I tipo įvyksta dėl tiesioginio heparino poveikio trombocitams, sukeltiant jų agregaciją. Ši reakcija yra nepavojinga, nereikalaujanti jokio gydymo, paprastai trombocitų skaičius savaime sunormalėja. Imuninės kilmės HIT yra klasikinė II tipo padidėjusio jautrumo reakcija, kurios metu susidaro heparino ir trombocitų faktoriaus-4 (PF4) kompleksai. Prieš juos pradedami gaminti IgG klasės antikūnai. Susiformuoja kompleksai, kurie jungiasi prie trombocitų Fcγ RII receptorių. Trombocitai savo ruožtu išskiria koaguliaciją skatinančiąsias mikrodaleles, įvyksta masyvi trombocitų agregacija ir trombozė. Kartu IgG/PF4/heparino/trombocito konglomeratus pradeda naikinti blužnies makrofagai ir prasideda didelio laipsnio trombocitopenija [8]. HIT II tipo yra pakankamai reta, tačiau sunki ir pavojinga trombocitopenijos priežastis, įvyksta vėliau, sukelia daug sunkių komplikacijų. Šios reakcijos diagnostika remiasi 4T taisykle (4 lentelė). Gydant heparinas turi būti nutraukiamas, skiriami tiesioginiai trombino inhibitoriai, Xa faktoriaus inhibitoriai [9, 10]. Varfarino skirti nerekomenduojama dėl padidėjusios odos nekrozės bei gangrenos rizikos [12].

Dar viena II tipo padidėjusio jautrumo reakcija – heparino sukelta odos nekrozė. Pasireiškia vidutinio amžiaus moterims, kurioms anksčiau buvo trombozė. Dažniausiai išsivysto injekcijos vietose, tačiau gali pasireikšti ir kitur (krūtų, pilvo, sėdmenų bei šlaunų srityse) [13]. Kartu gali pasireikšti ir trombocitopenija bei arterinės arba veninės tromboembolinės komplikacijos. Kliniškai sudėtinga atskirti nuo kumarinų sukeltos odos nekrozės, kuri dažniausiai neturi kartu pasireiškiančių simptomų bei gali savaime praeiti nutraukus vaistų vartojimą. Heparinų sukeltos nekrozės odos biopsija rodo kraujagyslių trombozę be vaskulito požymių. Labai svarbu nedelsiant nutraukti odos nekrozę sukėlusio medikamento vartojimą, skirti danaparoidus arba hirudinus tromboembolinėms komplikacijoms gydyti [14].

### III TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS

III tipo padidėjusio jautrumo reakcijos yra rečiau pasitaikančios, kuomet dėl susidariusių imuninių kompleksų pažeidžiamas kraujagyslių endotelis. Simp-

**3 lentelė. Imuninės ir neimuninės kilmės HIT skirtumai [7].**

	Neimuninės kilmės HIT (HIT I)	Imuninės kilmės HIT (HIT II)
Dažnis	10–30 proc.	1–5 proc.
Su Ak susijusi	Ne	Taip
Trombocitų skaičiaus sumažėjimas	Neryškus ( $100 \times 10^9/l$ )	Ryškus ( $<20 \times 10^9/l$ )
Trombocitopenijos pradžia pradėjus hepariną	<5 dienos	5–14 dienų (gali prasidėti ir anksčiau jei buvo vartotas heparinas per pastarąsias 100 dienų)
Trombozės rizika	Nėra	30–75 proc.
Gydymas	Stebėseną	Nutraukti heparino produktus, skiriami kiti antikoagulantai (tiesioginiai trombino inhibitoriai, Xa faktoriaus inhibitoriai)

Santrumpos: Ak – antikūnai; HIT – heparino sukelta trombocitopenija.

**4 lentelė. Imuninės kilmės HIT vertinimas: „4 T“ taisyklė**

Požymis	Balai		
	2 taškai	1 taškas	0 taškų
Trombocitopenija	>50 proc. sumažėjimas ir trombocitų pokytis $20-100 \times 10^9/l$	30–50 proc. sumažėjimas arba trombocitų pokytis $10-19 \times 10^9/l$	>30 proc. sumažėjimas arba trombocitų pokytis $<10 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičiaus sumažėjimo laikas	Aiški pradžia 5–10 dieną, tačiau gali būti ir pirmąją vartojimo dieną (jei per pastarąsias 30 dienų vartojo heparino produktus)	– Dažniausiai prasideda $\geq 10$ dieną – Gali būti ir 5–10 dieną, bet trūksta pakankamo trombocitų kiekio sumažėjimo – Gali būti ir pirmąją dieną, jei per pastarąsias 30–100 dienų vartojo heparino produktus)	$\leq 4$ dieną, jei anksčiau nevar-totas heparinas
Trombozė ar kita pasekmė	– Naujai patvirtinta trombozė – Odos nekrozė – Ūmi sisteminė reakcija po IV heparino boliuso suleidimo	– Progresuojanti arba pasikartojanti trombozė – Eriteminiai odos pažeidimai – Įtarta trombozė, bet nepatvirtinta	Nėra
Kitos tikėtinos trombo-citopenijos priežastys	Nėra aiškių	Galimos	Aiškios/neabejotinos

0–3 – maža tikimybė; 4–5 – vidutinė tikimybė; 6–8 – didelė tikimybė.

tomiškai pasireiškia vaskulitu, Artuso reakcija. Leukocitoklastinis vaskulitas – tai dažniausiai pasireiškianti vaskulito forma. Aprašyti pavieniai atvejai vartojant hepariną, mažos molekulinės masės hepariną (MMMh), hirudiną, geriamuosius antikoagulantus [15, 16].

### IV TIPO PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS

IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijos metu gali vyrauti skirtingi patogeneziniai mechanizmai (2 lentelė).

IVa tipo reakcijos, kuomet dėl I tipo T limfocitų pagalbininkų aktyvuotų makrofagų pasireiškia egzema, kontaktinis dermatitas, yra retos vartojant heparinus ir kitus antikoagulantus. Atskiras sisteminio kontaktnio dermatito variantas – Babūno (Baboon's) sindromas, kuris pasireiškia išbėrimu pažastų, kirkšnių, genitalijų ir alkūnių odoje, retai pasireiškiantis po nefrakcionuoto heparino vartojimo po oda. IVb tipo reakcijų metu dėl II tipo T limfocitų pagalbininkų medijuoto eozinofilinio uždegimo prasideda makulopapulinė egzantema, vaistų sukeltas odos bėrimas su eozinofilija ir sisteminiu organų pažeidimu (DRESS). Makulopapulinė egzantema dažniausiai pasireiškia nutukusioms moterims, per 7–10 dienų nuo heparino vartojimo pradžios [17]. DRESS aprašyta vos keletas atvejų vartojant heparinus, rivaroksabaną [18]. Citotoksinių T limfocitų sukeltas keratinocitų žuvimas IVc reakcijos metu sąlygoja fiksuoto vaistų išbėrimo, Stevens–Džonsono sindromo, toksinės epidermio nekrolizės atsiradimą. Šios reakcijos yra retos, tačiau labai pavojingos. Literatūroje aprašyti keli atvejai vartojant heparinus, rivaroksabaną, dabigatraną [18]. IVd reakcijos metu T limfocitai skatina neutrofilų sukeltą uždegimą, todėl gali išsivystyti generalizuota egzanteminė pustuliozė. Įdomu tai, kad intraveninis vaisto vartojimas yra geriau toleruojamas nei poodinis.

## **TYRIMAI ĮTARUS PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJAS VARTOJANT ANTIKOAGULIANTUS**

Galioja tam tikri esminiai principai įtarus ir diagnozuojant imunines reakcijas:

- Įtarus alergiją heparinams, vaisto vartojimas turi būti nutrauktas nedelsiant!
- Esant odos nekrozei, būtina atlikti odos biopsiją.
- Įtarus imuninę HIT, nustačius odos nekrozę, odos alerginių mėginių atlikti negalima.
- Alerginiai testai atliekami pagal įtariamą mechanizmą ne tik su įtariamu medikamentu, bet ir su galimai kryžmiškai reaguojančiais preparatais.

## **ALERGINIAI ODOS MĖGINIAI**

Alerginiai mėginiai atliekami praėjus tik šešioms savaitėms nuo paskutinių alerginės reakcijos simptomų pasireiškimo ir tik atmetus imuninės kilmės HIT. Odos alerginiai mėginiai gali būti: odos dūrio mėginiai (ODM), įodiniai mėginiai, lopo mėginiai. ODM atliekami įtariant I tipo padidėjusio jautrumo reakcijas su grynu vaistu (injekcine forma) bei tablete (trinta ir skiesta su vandeniu) [19]. Įodiniai mėginiai atliekami tik su injekcine vaisto forma (dažniausiai vartojamas skiedimas 1:10, labai retai 1:100 arba 1:1000), rodo tiek greitojo, tiek uždelsto tipo alergines reakcijas. Lopo mėginiai atliekami tiek su įtariamu medikamentu, tiek su galimai kryžmiškai reaguojančiais vaistais (įtariamos alergijos heparinui atveju: su nefrakcionuotu

heparinu, MMMH, heparinoidais ir fondaparinuksu), tiek su konservantais (chlorkresoliu, benzalkonijaus chloridu, timerosalium). Lopo mėginiai atliekami su bet kokia vaisto forma pagal nurodytas skiedimo formules.

## **PROVOKACINIAI MĖGINIAI**

Provokaciniai mėginiai gali būti įodiniai ir intraveniniai. Įodiniai provokaciniai mėginiai atliekami ant dilbio arba pilvo odoje su tais preparatais, kuriems nebuvo nustatyta įsijautrinimo kitais tyrimo metodais (suleidžiant terapinę vaisto dozę). Testas vertinamas po 20 min. ir 24, 48, 72 ir 96 val. Esant teigiamam įodiniam provokaciniam mėginiui, tikslinga atlikti intraveninį provokacinį mėginį (kaip minėta anksčiau – intraveninė vaisto forma dažnai geriau toleruojama nei įodinė). Mėginys atliekamas hospitalizavus pacientą, skiriant tris paras medikamentą vis didėjančiomis dozėmis ir stebint pacientą iki septynių parų [2, 6].

## **IN VITRO TYRIMAI**

Patikimų tyrimų, kuriais būtų galima lengvai ir greitai diagnozuoti įsijautrinimą antikoagulantams, nėra. Diagnozuojant anafilaksiją, svarbu laiku atlikti triptazės testą. Esant įvairių išbėrimų, tikslinga atlikti bendrąjį kraujo tyrimą (vertinant eozinofilų bei trombocitų skaičių). Literatūros duomenimis, bazofilų aktyvacijos testo diagnostinė reikšmė abejotina, nes nustatoma daug klaidingai teigiamų ir neigiamų reakcijų [2]. Įtariant HIT, informatyvūs tyrimai yra serotonininio atpalaidavimo tyrimas (SRA), heparino sukulto trombocitų aktyvacijos testas, antikūnai prieš PF4, tačiau prieinami tik klinikiniuose tyrimuose [19, 20]. Limfocitų proliferacijos testas būtų tinkamas diagnozuoti uždelsto tipo reakcijas, tačiau stinga validacijos didelės apimties klinikiniuose tyrimuose [21].

## **APIBENDRINIMAS**

Imuninės reakcijos, vartojant antikoagulantus, yra retos, tačiau gali būti sunkios eigos, kelti pavojų gyvybei. Dažniausiai pasitaiko lėtojo tipo imuninės kilmės reakcijos. Alergologinis tyrimas svarbus patvirtinant arba atmetant imuninės kilmės reakcijas ir remiasi būdingais odos arba kitų sistemų pokyčiais, odos alerginiais mėginiais, odos bei intraveniniais provokaciniais mėginiais. Alerginiai testai turi būti atliekami ir su kryžmiškai reaguojančiais medikamentais. Anksti įtarus ir diagnozavus imuninės kilmės reakcijas, nutraukus minėtų medikamentų vartojimą, galima išvengti sunkių komplikacijų.

## **LITERATŪRA**

1. **Jappe U.** Allergy to heparins and anticoagulants with a similar pharmacological profile: An update. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17(8):605–13.
2. **Gonzalez-Delgado P, Fernandez J.** Hypersensitivity reactions to heparins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(4):315–22.

- Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al.** Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin. *N Engl J Med.* 2008;359(25):2674–84.
- Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, Boehncke WH.** Heparin-induced skin lesions. *Lancet.* 2012;380(9856):1867–79.
- Warkentin TE, Greinacher A.** Heparin-induced anaphylactic and anaphylactoid reactions: two distinct but overlapping syndromes. *Expert Opin Drug Saf.* 2009;8(2):129–44.
- Hofmeier KS, Bircher AJ.** Hypersensitivity reactions to modern antiplatelet and anticoagulant drugs. *Allergo J Int.* 2015;24(2):58–66.
- Kam T, Alexander M.** Drug-induced immune thrombocytopenia. *J Pharm Pract.* 2014;27(5):430–9.
- Karnes JH.** Pharmacogenetics to prevent heparin-induced thrombocytopenia: What do we know? *Pharmacogenomics.* 2018;19(18):1413–22.
- Tran PN, Tran MH.** Emerging role of direct oral anticoagulants in the management of heparin-induced thrombocytopenia. *Clin Appl Thromb.* 2018;24(2):201–9.
- Linkins LA, Warkentin TE, Pai M, Shivakumar S, Manji RA, Wells PS, et al.** Rivaroxaban for treatment of suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia study. *J Thromb Haemost.* 2016;14(6):1206–10.
- Aljabri A, Huckleberry Y, Karnes JH, Gharaibeh M, Kutbi HI, Raz Y, et al.** Cost-effectiveness of anticoagulants for suspected heparin-induced thrombocytopenia in the United States. *Blood.* 2016;128(26):3043–51.
- Shantsila E, Lip G, Chong B.** Heparin-induced thrombocytopenia. A contemporary clinical approach to diagnosis and management. *Chest.* 2009;135(6):1651–64.
- Alving BM.** How I treat How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Blood.* 2003;101(1):31–7.
- Hirsh J, Heddle N, Kelton JG.** Treatment of heparin-induced thrombocytopenia: A critical review. *Arch Intern Med.* 2004;164(4):361–9.
- Cakmak MA, Sahin S, Cinar N, Karsidag S.** Adverse skin reaction caused by dabigatran. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(18):2595.
- Potolidis E, Mandros C, Kotsa K, Mitsiou E, Potolidis D, Fanourgiakis P.** Dabigatran associated leukocytoclastic vasculitis. *Case Rep Med.* 2015;2015:616109.
- Gaigl Z, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A.** Tolerance to intravenous heparin in patients with delayed-type hypersensitivity to heparins: a prospective study. *Br J Haematol.* 2005;128(3):389–92.
- Carli G, Farsi A, Chiarini F, Lippolis D, Cortellini G.** Hypersensitivity reactions to non-vitamin K oral anticoagulants - A review of literature and diagnostic work-up proposal. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019;51(1):7–14.
- Trautmann A, Seitz CS.** The Complex clinical picture of side effects to anticoagulation. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):821–34.
- Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE.** Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2017;15(11):2099–114.
- Warkentin TE.** Laboratory diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Int J Lab Hematol.* 2019;41(S1):15–25.
- Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA.** Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2006;61(12):1432–40.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al.** International consensus on drug allergy. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(4):420–37.

## Nėštumas ir plaučių embolija

### PULMONARY EMBOLISM IN PREGNANCY

KĘSTUTIS RIMAITIS, LAURA BOGUŠAITĖ  
LSMU MA Anesteziologijos klinika

**Santrauka.** Plaučių embolija (PE) išsivysčiusiose šalyse yra viena dažniausių tiesioginių mirties priežasčių nėštumo metu ir ankstyvuju gimdyminiu laikotarpiu. Veninė stazė, kraujagyslių endotelio pažeidimas ir hiperkoaguliacija (*Virchow* triada) sąlygoja padidėjusią veninės tromboembolijos (VTE) riziką nėštumo laikotarpiu. Dažniausiai nėščiosioms nustatomi papildomi VTE rizikos veiksniai: nutukimas, nejudra, venų varikozė ir uždegiminės žarnyno ligos. Klinikinė PE diagnostika nėštumo laikotarpiu sudėtingesnė dėl moters organizmo fiziologinių pokyčių, kurių išraiška labai panaši į PE sukeltus simptomus. Klinikinę PE tikimybę galima įvertinti naudojant Wells klausimyną, remiantis jo rezultatais, sprendžiama dėl tolesnio tyrimo taktikos. Literatūroje atsiranda duomenų, kad galima saugiai atmesti PE diagnozę naudojantis YEARS algoritmu, taip išvengiant nereikalingo nėščiosios radiologinio tyrimo. Nėščiųjų PE gydymą lemia pusiausvyra tarp veiksmingo moters gydymo, vaisiaus saugumo ir padidėjusios moters kraujavimo rizikos. Nefrakcionuotas heparinas ir mažos molekulinės masės heparinai yra saugūs ir veiksmingi medikamentai PE gydymui nėštumo laikotarpiu. Siekiant išvengti nėščiųjų ir gimdyvių ligotumo ir mirštamumo, įvykus PE, būtinas individualus VTE rizikos veiksnių įvertinimas, tinkamas ir savalaikis gydymas bei profilaktika.

**Reikšminiai žodžiai:** nėštumas, veninė tromboembolija, giliųjų venų trombozė, plaučių embolija, tromboembolijos profilaktika.

**Summary.** Pulmonary embolism (PE) is one of the leading cause of maternal morbidity and mortality in developed countries. Venous stasis, vascular endothelial injury and hypercoagulation (*Virchow* triad) are all responsible for the increased risk of venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. The most common additional risk factors of VTE in pregnancy are obesity, immobility, varicose veins and inflammatory bowel diseases. Clinical manifestation of PE during pregnancy is misleading because physiological changes result in the signs and symptoms quite similar to PE. Clinical suspicion of PE can be assessed by *Wells* questionnaire, and according to its result, the further patient examination can be planned. Recent studies suggest that the PE diagnosis can be excluded using YEARS algorithm. This algorithm allows preventing the pregnant patient from unnecessary radiological testing. PE treatment is a difficult task to find a balance between effectiveness of the maternal treatment, safety, fetal well being and an increased risk of haemorrhage. Unfractionated heparin and low molecular weight heparins are safe and effective for PE treatment in obstetrics. However, the individual risk assessment of VTE and appropriate thromboprophylaxis are essential in order to reduce PE related maternal morbidity and mortality.

**Keywords:** physiological changes in pregnancy, maternal venous thrombi embolism, pulmonary embolism, venous thromboprophylaxis in obstetrics.

### ĮVADAS

Plaučių embolija (PE) yra viena grėsmingiausių komplikacijų akušerinėje praktikoje. Giliųjų venų trombozė (GVT) ir plaučių embolija (PE) yra dvi veninės trombinės embolijos (VTE) klinikinės išraiškos. Dažniausiai (apie 90 proc.) PE yra GVT pasekmė. Išsivysčiusiose Vakarų Europos šalyse ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) PE įeina į dažniausių tiesioginių gimdyvių mirčių priežasčių trejetą, o Didžiojoje Britanijoje yra pati dažniausia tiesioginė gimdyvių mirčių priežastis. Išsivysčiusiose šalyse PE atsakinga už beveik 21 proc. mirčių, tiesiogiai susijusių su nėštumu ir gimdymu.

Besivystančiose šalyse gimdyvių mirštamumas yra 462 atvejai 100 000 gyvų gimusiųjų, o išsivysčiusiose šalyse – tik 11 atvejų 100 000 gyvų gimusiųjų [1]. Besivystančiose šalyse dažniausios tiesioginės nėščiųjų ir gimdyvių mirties priežastys yra kraujavimas (27,1 proc.), būklės, susijusios su hipertenzija (14,0 proc.), sepsis (10,7 proc.). Šiose šalyse PE nustatoma retai – tik apie 3 proc. mirties atvejų [2]. Toks

netolygus gimdyvių mirčių pasiskirstymas pasaulyje rodo nevienodą kokybiškų sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumą ir didžiulę atskirtį tarp besivystančių ir išsivysčiusių šalių.

### FIZIOLOGINIAI MOTERS ORGANIZMO POKYČIAI NĖŠTUMO LAIKOTARPIU, DARANTYS ĮTAKĄ PLAUČIŲ EMBOLIJOS RIZIKOS DIDĖJIMUI

Moteriai pastojus, prasideda jos organizmo fiziologiniai pokyčiai. Hormonų pusiausvyros kitimas aktyvuoja renino–angiotenzino sistemą, organizme pradeda kauptis vanduo ir druska, dėl to didėja plazmos tūris. Artėjant gimdymo terminui, nėščiųjų bendras cirkuliuojantis kraujo tūris padidėja 30–35 proc. Nėščiųjų kraujo plazmos tūris padidėja 40–50 proc., o eritrocitų – iki 20 proc. Toks kraujo plazmos ir eritrocitų padidėjimo netolygumas sukelia fiziologinę praskiedimo anemiją. Šis moters kraujo rezervas nėštumo laikotarpiu kaupiasi tūrinėse kraujagyslėse, t. y. veninėje sistemoje, ypač apatinių galūnių venose, su-



# Pulmonologija ir alergologija

kelia periferinių kraujagyslių išsiplėtimą iki 150 proc., todėl apie 15 proc. sumažėja periferinių kraujagyslių pasipriešinimas. Siekiant palaikyti pakankamą kraujo spaudimą tarp gimdos ir placentos, didėja širdies išstūmio frakcija, pradžioje – dėl didėjančio širdies sistolinio tūrio, o vėliau – dažnėjant ir širdies susitraukimams [3].

Apie 20 nėštumo savaitę, gimdai pasiekus bambos aukštį, augantis vaisius pradeda spausti aplinkinius organus ir kraujagysles. Gulimoje padėtyje mechaninis apatinės tuščiosios venos spaudimas pradeda mažinti grįžtamąjį kraujo tūrį, todėl vystosi kolateralinis veninis nuotėkis per lykinę veną ir epidurinius veninius rezginius. Iki 15 proc. moterų šis veninis nutekėjimas išsivysto nepakankamai ir pasireiškia apatinės tuščiosios venos spaudimo sindromas. Įprastai abi klubinės venos jungiasi į apatinę tuščiąją veną L4–L5 juosmeninių slankstelių lygyje. Dėl anatomicinės kraujagyslių kryžmės dešinioji klubinė arterija spaudžia kairiąją klubinę veną, todėl veninė stazė kairėje kojoje būna didesnė ir kairės kojos venų uždegimas bei trombozė būna septynis kartus dažniau nei dešinės.

Nėštumo laikotarpiu pakinta ir krešėjimo sistema, stengiantis užtikrinti pakankamą krešėjimą placentos atsiskyrimo metu ir išvengti kraujavimo pogimdyminiu laikotarpiu. Organizme susidaro hiperkoaguliacinė būklė, padidėja V, VII, VIII, IX, X, XII ir von Willebrand'o faktorių koncentracija plazmoje, sumažėja natūralių antikoagulantų kiekis bei mažėja fibrinolitinis aktyvumas. Fibrinolitinis aktyvumas sumažėja dėl padidėjusio I ir II plazminogeno aktyvatoriaus inhibitorių aktyvumo ir sumažėjusio audinių plazminogeno aktyvatoriaus aktyvumo [4]. Dėl to trombozės rizika nėštumo laikotarpiu padidėja 10 kartų, o pogimdyminiu laikotarpiu – net 25 kartus. Trombopoezė nėštumo laikotarpiu suintensyvėja, tačiau dėl padidėjusios trombocitų destrukcijos ir hemodilucijos, ypač trečią nėštumo trimestrą, pastebimas trombocitų skaičiaus sumažėjimas.

D-dimerai yra fibrino irimo produktai, nustatomi krešulio irimo metu. Nėštumui progresuojant, D-dimerų kiekis didėja [5]. Didžiausias D-dimerų kiekis nustatomas III nėštumo trimestrą ir grįžta į normą po šešių savaičių nuo gimdymo [6]. Normos atveju iki 12 nėštumo savaitės nustatomas normalus D-dimerų kiekis, II trimestro metu kiekis padidėja 24 proc., o III trimestrą – net 51 proc. moterų [7].

Dequonies poreikis ir anglies dvideginio gamyba nėštumo laikotarpiu padidėja iki 60 proc. Šie pokyčiai kompensuojami ryškiai didėjant įkvėpimo tūriui ir saikingai didėjant kvėpavimo dažniui, taigi, didėja ir minutinis kvėpavimo tūris. Tai sukelia fiziologinę nėštumo hiperventiliaciją. Augdamas vaisius su gimda stumia diafragmą į viršų, todėl apie 60–70 proc. moterų palaiptiui pradeda jausti oro stygių ir normalaus

nėštumo laikotarpiu, tačiau tai gali būti ir grėsmingos būklės požymis. Nors patologiniam dusuliui labiau būdinga staigi pradžia, pablogėjimas gulimoje padėtyje ir paroksizminis naktinis dusulys, atskirti šiuos dusulio tipus nelengva.

Vystantis nėštumui, kylanti diafragmos padėtis mažina funkcinę liekamąją plaučių talpą iki 20 proc. stovimoje ir apie 30 proc. gulimoje nėščiosios padėtyje. Sumažėjusi funkcinė liekamoji talpa daro įtaką greitam „oro stygiui“, dusulio ir hipoksemijos vystymuisi netgi trumpalaikių kvėpavimo sutrikimų metu [8]. Padidėjęs kvėpavimas lemia mažesnę parcialinę anglies dvideginio slėgį arteriniame kraujyje ir respiracinę alkalozę, kuri kompensuojama mažėjančiu bikarbonatų kiekiu kraujyje.

Kraujagyslių funkcijos sutrikimai ir endotelio pažeidimas nėštumo laikotarpiu įvyksta dėl cirkuliuojančių citokinų ir kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (angl. *vascular endothelial growing factor*, VEGF) padidėjimo. Padidėjęs kraujo tūris ir kraujagyslių diametras sukelia kraujagyslėms stresą ir daro įtaką endotelio pažeidimui. Veninė stazė nėštumo laikotarpiu apatinėse galūnėse atsiranda dėl su nėštumu susijusių venų pokyčių ir gimdos sukulto didžiųjų venų spaudimo. Linijinis kraujo tekėjimo greitis apatinių galūnių venose sulėtėja. Vazodilatacija lemia veninio kraujo tūrio didėjimą, dėl kurio progresuoja venų vožtuvų nesandarumas. Nėštumo laikotarpiu organizme susidaro hiperkoaguliacinė būklė, kurią ypač skatina audinių pažeidimas gimdymo arba Cezario pjūvio operacijos metu. Taigi, nėštumo, gimdymo ir pogimdyminiu laikotarpiu susidaro visi trys Virchow triados komponentai: kraujagyslių endotelio pažeidimas, veninė stazė ir hiperkoaguliacija.

## **APLINKYBĖS IR VEIKSNIAI, DIDINANTYS VENINĖS TROMBŲ EMBOLIJOS RIZIKĄ**

Nėštumo laikotarpiu padidėjusią VTE riziką lemia pakitusi moters fiziologija kartu su įprastais, bendrojoje populiacijoje paplitusiais rizikos veiksniais. VTE rizikos veiksniai, nepriklausantys nuo nėštumo, gali būti vertinami pagal Caprini skalę (1 lentelė).

Dažniausiai nėštumo laikotarpiu nustatomi VTE rizikos veiksniai yra nutukimas, nejudra, venų varikozė ir uždegiminės žarnyno ligos.

## **PLAUČIŲ EMBOLIJOS DIAGNOSTIKA**

Moters organizmo fiziologiniai pokyčiai nėštumo laikotarpiu gali sukelti sutrikimus, kurie panašūs ir į PE simptomus. Greitai progresuojantis dusulys yra dažniausias nėščiųjų PE simptomas, pasitaikantis apie 34,7 proc. atvejų. Tachikardija pasireiškia 30,4 proc. PE atvejų. Staigiu ir stipriu skausmu krūtinės ląstoje, intensyvėjančiu įkvėpimo metu, skundėsi apie 13 proc. moterų, kurioms nustatyta PE. Flebotrombozės

# Pulmonologija ir alergologija

**1 lentelė. Venų trombozės embolijos rizikos vertinimas pagal Caprini**

VTE rizikos vertinimas pagal Caprini kriterijus	Balai
Amžius: 41–60 metų	1
Mažoji chirurginė operacija	1
Kūno masės indeksas >25 kg/m <sup>2</sup>	1
Kojų edemos	1
Poodinių venų varikozė	1
Nėštumas arba laikotarpis po gimdymo	1
Nepaaiškino (be aiškios priežasties) arba pakartotinio savaiminio aborto anamnezė	1
Geriamųjų kontraceptikų arba kitokių hormoninių preparatų vartojimas	1
Sepsis – mažiau nei prieš 1 mėn.	1
Sunki plaučių liga ir pneumonija – mažiau nei prieš 1 mėn.	1
Sutrikusi plaučių funkcija	1
Ūminis miokardo infarktas	1
Ūminis širdies nepakankamumas – mažiau nei prieš 1 mėn.	1
Uždegiminės žarnyno ligos anamnezė	1
Gulimasis režimas	1
Amžius: 61–74 metai	2
Atlikta artroskopinė operacija	2
Atlikta atvira operacija, trukusi ilgiau nei 45 min.	2
Laparoskopinė operacija, trukusi ilgiau nei 45 min.	2
Piktybinis navikinis susirgimas	2
Gulimasis režimas >72 val.	2
Galūnę fiksuojantis įtvaras	2
Centrinės venos kateteris	2
Amžius: >75 metai	3
VTE anamnezė	3
Šeiminė VTE anamnezė	3
Nustatytas V Leideno faktorius	3
Protrombino geno mutacija 20210A	3
Lupus antigenas (nustatytas)	3
Padidėjęs serumo homocisteino kiekis	3
Nustatyti antikardiolipidiniai antikūnai	3
Heparino sukelta trombocitopenija	3
Kitokia įgyta arba įgimta trombofilija	3
Insultas – mažiau kaip prieš 1 mėn.	5
Atliktas sąnario protezavimas	5
Šlaunikaulio, dubens kaulų arba kojos lūžis	5
Ūminis nugaros smegenų pažeidimas – mažiau nei prieš 1 mėn.	5

Santrumpos: VTE – veninė trombinė embolija.

ar tromboflebito požymiai pasireiškia gana retai – 9,6 proc. atvejų [9]. Įvykus PE, atsiranda mirties baimė, sausas kosulys, kartais atkosėjama kraujo, būklei blogėjant, gali sutrikti sąmonė. Klinikinę PE tikimybę galima

**2 lentelė. Wells klausimynas klinikinei plaučių embolijos (PE) tikimybei įvertinti**

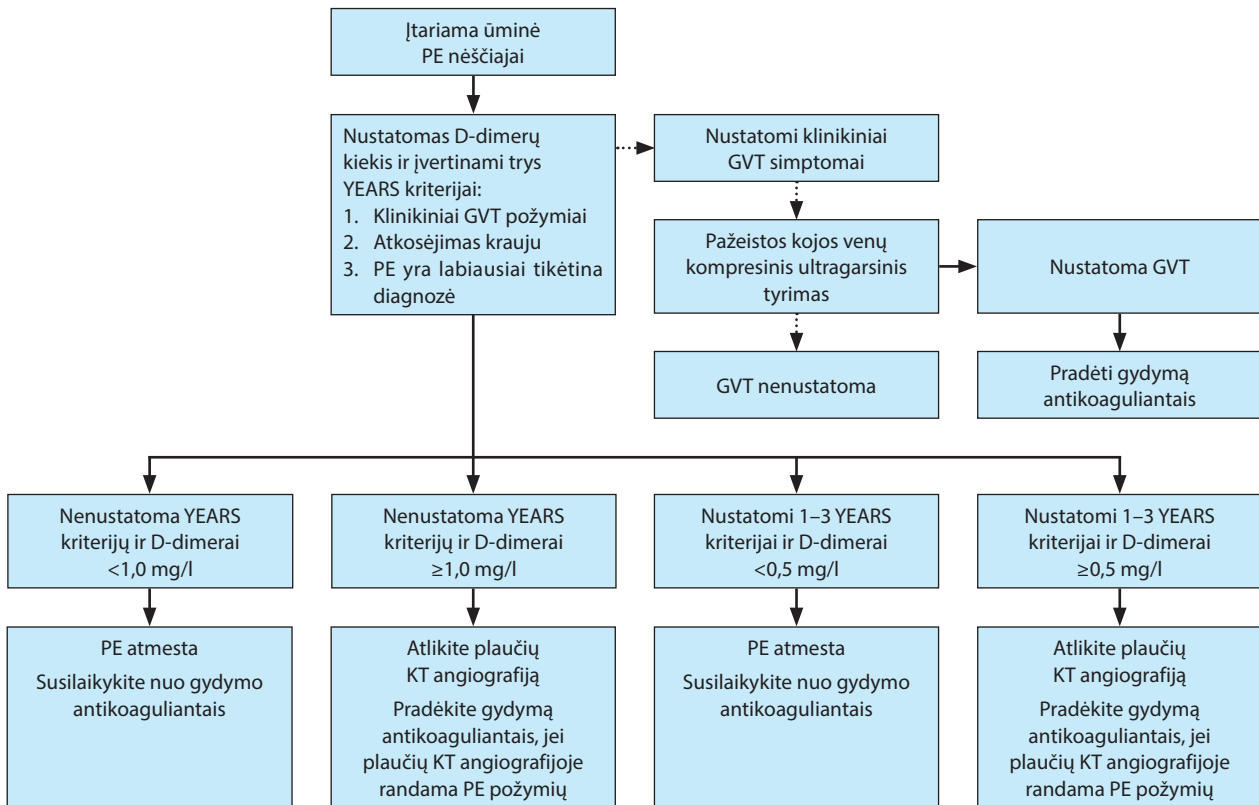
Rizikos veiksniai	Balai
Buvusi GVT arba PE	1,5
Neseniai buvusi operacija arba nejudrumas	1,5
Piktybinė liga	1
<b>Simtymai</b>	
Kraujo atkosėjimas	1
<b>Klinikiniai požymiai</b>	
ŠSD > 100 k./min.	1,5
GVT klinikiniai simptomai	3
<b>Klinikinis vertinimas</b>	
Mažai tikėtina kitų ligų (ne PE) diagnozė	3

Santrumpos: GVT – giliųjų venų trombozė; PE – plaučių embolija; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

įvertinti remiantis Wells'o klausimynu (2 lentelė).

Įvertinus balų sumą, nustatoma PE tikimybė: daugiau kaip 6 balai – didelė PE tikimybė (apie 60 proc.); 4–6 balai – vidutinė PE tikimybė (20 proc.); 3 balai arba mažiau – maža PE tikimybė (3–4 proc.). Nustačius klinikinę PE tikimybę, sprendžiama dėl tolesnio pacientės tyrimo. Mažos rizikos pacientėms rekomenduojama atlikti: elektrokardiografijos tyrimą, nustatyti D-dimerų kiekį, įvertinti kardioechoskopiją. Elektrokardiogramoje galimi PE būdingi pokyčiai, rodantys dešinėsios širdies perkrovą ir išsiplėtimą (sinusinė tachikardija, elektrinės širdies ašies nuokrypis į dešinę, *P pulmonale* II, III, aVF derivacijose, S1Q3T3 kompleksas ir naujai atsiradusi dešinėsios širdies pluošto kojų blokada). D-dimerų kiekis padidėja ir sveikoms nėščiosioms, tačiau neigiamas tyrimo rezultatas padeda paneigti PE diagnozę. Ultragarsinio širdies tyrimo metu nustatomas dešiniojo širdies skilvelio išsiplėtimas ir disfunkcija bei regurgitacija per triburį vožtuvą. Radus pokyčių, būdingų PE, tikslinga atlikti vieną iš radiologinių tyrimų diagnozei patvirtinti: krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą, plaučių KT angiografiją arba plaučių ventiliacijos–perfuzijos scintigramą. Vidutinės ir didelės rizikos pacientėms rekomenduojama nedelsiant atlikti vieną iš aukščiau minėtų radiologinių tyrimų. Radiologiškai nenustačius patologijos, reikėtų atlikti kraujo tyrimą D-dimerų kiekiui nustatyti. Pastaruoju metu daugėja duomenų, kad galima saugiai atmesti PE diagnozę nėščiajai, neatliekant jokių radiologinių tyrimų. Tam naudojant nėščiosioms pritaikytą YEARS algoritmą (pav.), pagal kurį PE būtų galima paneigti nesant YEARS klinikinių kriterijų ir D-dimerų kiekiui esant <1 mg/l arba, kai nustatomi 1–3 YEARS kriterijai ir D-dimerų kiekis <0,5 mg/l. Šie ir kiti algoritmai ateityje bus naudojami PE diagnostikai ir padės su-

# Pulmonologija ir alergologija



**Pav. Nėščiųjų YEARS algoritmas, esant stabiliai hemodinamikai ir įtariant ūminę plaučių emboliją**

Santrumpos: GVT – giliųjų venų trombozė; KT – krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija; PE – plaučių embolija; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

mažinti jonizuojančią spinduliuotę skleidžiančių tyrimų, atliekamų nėščiosioms ir gimdyvėms, skaičių.

## PLAUČIŲ EMBOLIJOS GYDYMAS

Pirmiausia stabilizuojama nėščiosios būklė. Esant ryškiai hipoksemijai ir hipotenzijai, pacientė gydoma intensyviosios terapijos skyriuje. Hipoksemija koreguojama skiriant papildomo deguonies. Pasireiškus kvėpavimo funkcijos nepakankamumui, nėščioji intubuojama ir atliekama dirbtinė plaučių ventilacija. Jei hipotenzijos nepavyksta koreguoti skysčių infuzija, pradedamas gydymas vazopresoriais. Hemodinamiškai stabilios pacientės pradedamos gydyti nefrakcionuotu heparinu (NFH) arba mažos molekulinės masės hepariniais (MMMH). Šie vaistai nepereina placentos barjero ir nepatenka į motinos pieną, todėl yra saugūs naudoti nėštumo ir žindymo laikotarpiu. NFH veikia per antitrombiną III, pagreitindamas jo slopinamąjį poveikį trombino ir Xa faktoriaus veikimui, taip pat sumažindamas visų krešėjimo faktorių (V, VIII, IX, XIII) aktyvumo reakcijas ir taip slopindamas krešėjimą. Gydymas NFH pradedamas pradine, intravenine doze 80 VV/kg kūno masės, po to tęsiant nuolatine intravenine infuzija 18 VV/kg/val. NFH dozė koreguojama pagal aktyvuoto dalinio tromboplastino laiko (ADTL) tyrimo rezultatus. Gdomasis poveikis pasireiškia, kai ADTL prailgėja 1,5–2,5 karto nuo pradinio ADTL.

NFH planuojant gimdymą turėtų būti nutrauktas likus 6 val. iki gimdymo skatinimo arba Cezario pjūvio operacijos ir atnaujinamas po 4–6 val., nesant aktyvaus kraujavimo. PE gydymo pabaigoje paliekama profilaktinė NFH dozė – 5000 VV kas 12 val. arba pakeičiamas MMMH profilaktinėmis arba vidutinėmis terapinėmis dozėmis, arba netiesioginio poveikio antikoaguliantais (tarptautinį normalizuotą santykį, angl. *international normalized ratio*, INR, palaikant 2–3 ribose). NFH veikimo mechanizmas šiek tiek skiriasi nuo MMMH veikimo. MMMH, susijungdami su antitrombinu III, inaktyvuoja Xa faktorių, o trombiną inaktyvuoja daug silpniau. Kiti krešėjimo faktoriai neslopunami. NFH ir visi MMMH skiriasi savo anti-Xa ir antitrombino poveikio aktyvumu ir šių poveikių santykiu, nuo kurio priklauso jų klinikinis poveikis. Kuo anti-Xa ir antitrombino poveikio santykis didesnis, tuo galima tikėtis geresnio antitrombotinio poveikio. NFH anti-Xa ir antitrombino poveikio santykis yra 1:1, lyginant su skirtingais MMMH, kurių poveikių santykis svyruoja nuo 2:1 iki 5:1. Didžiausias anti-Xa ir antitrombino poveikio santykis yra bemiparino (Zibor) 8:1 [10]. MMMH nesijungia su plazmos baltymais, todėl laisvi cirkuliacijoje išlieka ilgiau nei NFH. MMMH yra pirmojo pasirinkimo vaistai daugeliui ligonių dėl mažesnio nepageidaujamo poveikio. Šie vaistai patogūs vartoti (leidžiami į poodį 1–2 kartus per parą), juos

**3 lentelė. Mažos molekulinės masės heparinų profilaktinės ir terapinės dozės nėščiosioms**

Indikacijos MMMH	Enoksaparinas ( <i>Celaxane</i> )	Nodroparinas ( <i>Fraxiparine</i> )	Dalteparinas ( <i>Fragmine</i> )	Bemiparinas ( <i>Zibor</i> )
Profilaktinė dozė (priklausomai nuo svorio) < 50 kg	20 mg × 1 k./d.	2850 VV (0,3 ml) × 1 k./d.	2500 VV × 1 k./d.	2500 VV × 1 k./d.
50–90 kg	40 mg × 1 k./d.	2850 VV (0,3 ml) × 1 k./d.	5000 VV × 1 k./d.	5000 VV × 1 k./d.
91–130 kg	60 mg × 1 k./d.	3800 VV (0,4 ml) × 1 k./d.	7500 VV × 1 k./d.	7500 VV × 1 k./d.
131–170 kg	80 mg × 1 k./d.	5700 VV (0,6 ml) × 1 k./d.	10000 VV × 1 k./d.	7500 VV × 1 k./d.
>170 kg	0,6 mg/kg/d.	5700 VV (0,6 ml) × 1 k./d.	75 VV/kg/d.	75 VV/kg/d.
Didesnė profilaktinė dozė (50–90 kg)	40 mg × 2 k./d.	2850 VV (0,3 ml) × 2 k./d.	5000 VV × 2k./d.	5000 VV × 2 k./d.
Terapinė dozė	1 mg/kg 2 × k./d. iki gimdymo 1,5 mg/kg 1 × k./d. po gimdymo	100 VV/kg × 2 k./d.	100 VV/kg × 2 k./d. iki gimdymo 200 VV/kg × 1 k./d. po gimdymo	115 VV/kg × 1 k./d.

Santrumpa: MMMH – mažos molekulinės masės heparinai.

skiriant nereikia stebėti kraujo krešėjimo rodiklių pokyčių bei mažesnė trombotopenijos rizika. Tačiau šiuos vaistus reikėtų atsargiau skirti esant nutukimui, inkstų funkcijos sutrikimui (kai kreatinino klirensas <30 ml/min. – MMMH kontraindikuotini, o kreatinino klirensui esant 30–80 ml/min. – skirtini atsargiai). Tokioms pacientėms rekomenduojama ištirti Xa faktoriaus aktyvumą. MMMH profilaktinės ir terapinės dozės nėščiosioms pateiktos 3 lentelėje.

MMMH planuojant gimdymą turėtų būti nutraukti likus 24 val. prieš gimdymo skatinimą ar Cezario pjūvio operaciją. Po gimdymo rekomenduojama tęsti gydymą bent šešias savaites (mažiausia gydymo antikoagulantais trukmė – 3 mėn.).

Nėščiosioms, kurių hemodinamika nestabili, nepaisant simptominio gydymo progresuojant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui, ryškėjant hipoksemijai, nesant kontraindikacijų, turėtų būti atlikta trombolizė. Keliuose klinikinių atvejų apžvalgose jokio šalutinio trombolizės poveikio kūdikiui arba gimdyvei nenustatyta [11]. Tačiau pakankamai duomenų apie tokio gydymo saugumą nėra. Nėščiajai rekomenduojama atlikti trombolizę naudojant streptokinazę (250 000 VV boliusu i/v, vėliau 100 000 VV/val. infuzija kitas 12–24 val. arba pagreitinu režimu – 1,5 mln. VV infuzija per 2 val.) arba rekombinantiniu audinių plazminogeno aktyvatoriumi (100 mg infuzija per 2 val.). Pavieniais atvejais perinatalinis mirštamumas, taikant trombolizę, siekia 8 proc. [12], bet tai gali būti tiek pat susiję su PE sąlygota sunkios nėščiosios būklės. Pavojingiausia trombolizės komplikacija – kraujavimas iš punkcijos arba placentos prisitvirtinimo vietos, tokių kraujavimų dažnis – 1–6 proc. Alternatyvus gydymas sistemei trombolizei galėtų būti kateterinė trombektomija su (be) selektyvia trombolize. Tačiau nedidelių imčių tyrimuose pastebėta, kad intervencinis PE gydymas, nors ir pagerina moterų išgyvenamumą, gali būti susijęs su padidėjusiu kūdikių mirštamumu [13]. Laikini

intraveniniai filtrai gali būti naudojami esant pagrįstai ūminės PE diagnozei, kai nustatytos absoliučios kontraindikacijos antikoagulantų vartojimui arba nustatomas aktyvus kraujavimas. Venų filtrai rekomenduojami, kai, nepaisant adekvataus gydymo antikoagulantais, PE epizodai kartojasi. Tyrimė su 124 nėščiosiomis, kurioms buvo implantuotas intraveninis filtras, nenustatyta padidėjusio vaisiaus mirštamumo [14].

## PROFILAKTIKA

Svarbiausios profilaktikos priemonės nėščiosioms: saikingas fizinis aktyvumas (vaikščiojimas, pėdų ir kojų mankšta, plaukimas), pakankamas skysčių vartojimas, sveika mityba, elastinės kojines, traumų vengimas, žalingų įpročių atsisakymas, ilgalaikės nejudros vengimas. Įvertinus anamnezę, rizikos veiksnius, tyrimų rezultatus, numatomas intervencines procedūras nėščiajai, sprendžiama dėl medikamentinės profilaktikos skyrimo. Nėščiašias, kurioms yra maža VTE rizika, pakanka stebėti. Jei VTE rizika vidutinė arba didelė, rekomenduojama skirti profilaktinę arba didesnę profilaktinę MMMH dozę (3 lentelė). Moterims medikamentinė profilaktika iki gimdymo ir šešias savaites po jo turėtų būti skiriama šiais atvejais: anamnezėje GVT arba PE, protezuoti širdies vožtuvai, po sąnarių endoprotezavimo, esant gulimam režimui daugiau nei keturias paras, esant keletui rizikos veiksnių, Leideno V faktoriaus arba protrombino G20210A mutacijų homozigotėms, su šeimine VTE anamneze. Nėščiosioms, kurioms numatoma Cezario pjūvio arba kita operacija, profilaktika gali būti skiriama atsižvelgiant į VTE riziką pagal Caprini skalę ir kraujavimo riziką. Esant labai mažai VTE rizikai (0 balų), rekomenduojama profilaktika yra ankstyva moters mobilizacija. Mažos VTE rizikos (1–2 balai) pacientėms skiriamos nespacificinės priemonės: elastinės kojines, adekvati infuzoterapija. Vidutinės VTE rizikos (3–4 balai) ir mažos kraujavimo tikimybės moterims skirti

# Pulmonologija ir alergologija

MMM, nedidelės NFH dozės 12 val. po operacijos arba mechaninės profilaktikos priemonės (pirmybė teikiama kojų intermituojamajai pneumatinei kompresijai). Vidutinės VTE rizikos (3–4 balai) ir didelės kraujavimo tikimybės atveju skiriamos mechaninės profilaktikos priemonės. Didelės VTE rizikos (>5 balai) ir mažos kraujavimo tikimybės metu skiriami MMM arba nedidelės NFH dozės ir mechaninės profilaktikos priemonės kompresinėmis kojineis arba intermituojamąja pneumatine kompresija. Didelės VTE rizikos, jei operuojama dėl onkologinių ligų, ir yra maža kraujavimo tikimybė, atvejais skiriama ilgalaikė keturių savaitių profilaktika MMM. Didelės VTE rizikos ir didelės kraujavimo tikimybės pacientams taikomos mechaninės profilaktikos priemonės iki kol kraujavimo rizika sumažėja ir galima pradėti profilaktiką antikoaguliantais [15].

## LITERATŪRA

1. Trends in maternal mortality: 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels JD, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2(6):e323-3.
3. Goulart VB, Cabral AC, Reis ZS, Navarro TP, Alves SL, de Miranda PR, et al. Anatomical and physiological changes in the venous system of lower limbs in pregnant women and findings associated with the symptomatology. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288(1):73–8.
4. Dado CD, Levinson AT, Bourjeily G. Pregnancy and pulmonary embolism. *Clin Chest Med*. 2018; 39(3):525-37.
5. Cutts BA, Tran HA, Merriman E, Nandurkar D, Soo G, DasGupta D, et al. The utility of the Wells clinical prediction model and ventilation-perfusion scanning for pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2014; 25(4):375-8.
6. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med*. 2007; 147(3):165-70.
7. Boehlen F, Epiney M, Boulvain M, Irion O, de Moerloose P. Evolution des D-dimères durant la grossesse et le post-partum: résultats de deux études [Changes in D-dimer levels during pregnancy and the postpartum period: results of two studies]. *Rev Med Suisse*. 2005; 1(4):296-8.
8. Bedson R, Riccoboni A. Physiology of pregnancy: clinical anaesthetic implications. *Cont Edu Anaesth Crit Care and Pain*. 2014; 14(2):69-72.
9. Heyl PS, Sappenfield WM, Burch D, Hernandez LE, Kavanaugh VM, Hill WC. Pregnancy-related deaths due to pulmonary embolism: findings from two state-based mortality reviews. *Matern Child Health J*. 2013; 17(7):1230-5.
10. Planes A. Review on bemparin sodium – a new second generation low-molecular-weight heparin – and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin Pharmacother*. 2003; 4(9):1551-61.
11. Lonjaret L, Lairez O, Galinier M, Minville V. Thrombolysis by recombinant tissue plasminogen activator during pregnancy: a case of massive pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2011; 29(6):694.e1-694.e6942.
12. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*. 2006; 21(3):271-6.
13. te Raa GD, Ribbert LS, Snijder RJ, Biesma DH. Treatment options in massive pulmonary embolism during pregnancy; a case-report and review of literature. *Thromb Res*. 2009; 124(1):1-5.
14. Harris SA, Velineni R, Davies AH. Inferior vena cava filters in pregnancy: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol*. 2016; 27(3):354-60.e8.
15. Tromboembolijų profilaktika. Metodika. Prieiga per internetą: [https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Programos\\_ir\\_projektai/Sveicarijos\\_parama/Akuserines%20metodikos/Tromboemboliju%20profilaktika.pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Sveicarijos_parama/Akuserines%20metodikos/Tromboemboliju%20profilaktika.pdf) (Žiūrėta 2020-08-01).

# The role of eosinophilopoietins and integrins on eosinophils biology in asthma

EOZINOFILOPOETINŲ IR INTEGRINŲ VAIDMUO EOZINOFILŲ BIOLOGINĖMS SAVYBĖMS SERGANT ASTMA

JOLITA PALACIONYTE<sup>1</sup>, ANDRIUS JANUSKEVICIUS<sup>2</sup>, KESTUTIS MALAKAUSKAS<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonology, Lithuanian University of Health Sciences, <sup>2</sup>Laboratory of Pulmonology, Department of Pulmonology, Lithuanian University of Health Sciences

**Summary.** Asthma is a chronic inflammatory airway disease that affects about 300 million people worldwide, and the incidence is continuously increasing. Patients with asthma are most commonly diagnosed with type 2 inflammation, which is characterized by eosinophilia, which is an increased amount of eosinophils in the blood and airways. Asthma with predominant eosinophilic inflammation is characterized by a more severe course of the disease, more frequent exacerbations, and more intense symptoms. To reduce symptoms, facilitate the course of the disease, and treat asthma more effectively is important to understand asthma pathogenesis better. Eosinophils survival maturation, activation, and quantity in the lungs are promoted by cytokines, of which eosinophilopoietins – interleukin (IL) 3, IL-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) are the most important. Eosinophilia is also associated with the activation of integrins present on the surface of eosinophils. Integrins are responsible for eosinophils adhesion to airway structural cells, thus prolonging their survival leading to more intense airway eosinophilia. Eosinophilopoietins, their receptors, and integrins might be suitable targets reducing eosinophilia in blood and airway, as well as airway inflammation. Humanized monoclonal antibodies are used for this purpose. Biological therapy allows for the specific inhibition of relevant asthma pathways and offers patients individualized treatment. This review will discuss the biological significance of eosinophilopoietins and their receptors, integrins on eosinophils functions, anti-cytokine and anti-integrin therapy efficiency in asthma.

**Keywords:** eosinophils, eosinophilopoietins, interleukin 3, interleukin 5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, integrins, asthma.

**Santrauka.** Astma yra uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuria serga apie 300 milijonų žmonių visame pasaulyje, o sergamumas nuolat didėja. Sergantiejiems astma dažniausiai nustatomas 2 tipo uždegimas, kuriam būdinga eozinofilija, tai yra padidėjęs eozinofilų kiekis kraujyje ir kvėpavimo takuose. Astma su vyraujančiu eozinofiliniu uždegimu pasižymi sunkesne ligos eiga, dažnesniais paūmėjimais, intensyvesniais simptomais. Siekiant to išvengti ir pagerinti gydymo rezultatus svarbu geriau suprasti astmospatogenezę. Eozinofilų išgyvenamumą, aktyvinimą ir jų telkimasi plaučiuose bei kraujyje lemia citokinai, iš kurių svarbiausi – interleukinas (IL)-3, IL-5 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys (GM-CSF). Eozinofilija taip pat susijusi su eozinofilų paviršiuje esančių integrinų aktyvinimu. Integrinai yra atsakingi už eozinofilų sukibimą su kvėpavimo takų struktūrinėmis ląstelėmis. Taip prailginamas eozinofilų išgyvenamumas, o tai lemia ryškesnę kvėpavimo takų eozinofiliją. Siekiant mažinti eozinofiliją, kartu ir kvėpavimo takų uždegimą, eozinofilopoetiniai, jų receptoriai ir integrinai gali būti potencialūs taikiniai gydymui. Šiam tikslui pasiekti naudojami humanizuoti monokloniniai antikūnai. Biologinė terapija yra perspektyvi individualizuojant astmos gydymą, nes leidžia specifiskai slopinti svarbius astmos kelius. Šioje apžvalgoje bus aptarta eozinofilopoetinų ir jų receptorių biologinė reikšmė, integrinų poveikis eozinofilų funkcijoms, anticitokinų ir antiintegrinų terapijos veiksmingumas sergant astma.

**Reikšminiai žodžiai:** eozinofilai, eozinofilopoetiniai, interleukinas 3, interleukinas 5, granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis veiksnys, integrinai, astma.

## INTRODUCTION

Asthma is one of the most common chronic diseases which affects about 300 million people worldwide. This disease affects people in all countries; however, the prevalence of asthma is greatest in developed western countries. People with asthma experience shortness of breath, cough, wheezing, and tightness in the chest. All

these symptoms are associated with airway obstruction caused by bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation. Immune cells exposed to cytokines and growth factors cause various structural changes in the airways called airway remodeling [1]. Although asthma is usually easily controlled with standard treatment, nevertheless, disease control is not always

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

achieved. About 5-10 percent of patients suffer from uncontrolled or severe asthma and results in increased mortality, hospitalizations, poor quality of life, and increased health care costs [2, 3].

Asthma is a more complex disease than previously thought, manifesting itself in several different phenotypes whose pathogenesis is also different. Approximately half of the patients who have asthma have predominant eosinophilic inflammation, and eosinophils counts in the airways are associated with the disease severity [4]. Eosinophils differentiation is promoted by cytokines – interleukin (IL) 3, IL-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [5] which belong to the  $\beta$ -chain cytokines family. These cytokines are principally produced by activated T cells [6]. Eosinophilopoietins form a group of pro-inflammatory cytokines that signal via a receptor complex composed of a cytokine-specific  $\alpha$  chain and the  $\beta$ c homodimer [7]. IL-3, IL-5 and GM-CSF possess unique characteristics to activate eosinophils; that way, different cytokines can differentially affect eosinophils functions [8]. Eosinophilopoietins are important in maintaining health and developing the disease. Their significant effect has been found in the development of eosinophilic inflammation in the airways [9]. For this reason, anti-cytokine and anti-cytokine receptor antibodies are considered as an effective therapy for asthma patients who are not responding to conventional treatment [10].

Integrins determine adhesion processes essential for cell development, immune responses, and hemostasis. Moreover, they act as signal-transducing receptors that can control intracellular pathways and regulate cell survival, proliferation, and cell fate [11]. Integrins manage the extravasation of eosinophils from the postcapillary segment of the bronchial circulation to the airway wall and airspace for patients with asthma. Eosinophils possess a unique repertoire of seven integrins heterodimers [12]. Integrins dysregulation, due to their expression in the lungs, may contribute to the development of respiratory diseases, thus integrin-targeted therapy hold great potential for the treatment of respiratory diseases in the future [13].

We will discuss the biological significance of eosinophilopoietins, their receptors, and outer-membrane integrins to eosinophils functions. Moreover, we will relate the potential of anti-cytokine and anti-integrin therapy effects on eosinophils functions and its efficiency in asthma treatment.

## METHODS

The scientific review presents information obtained from freely accessible scientific periodicals published abroad with a citation rate in the Clarivate Analytics Web of Science, Scopus, and Springerlink databases.

The information was collected using the National Center for Biotechnology Information (NCBI) PubMed and PMC, Google Scholar, and the Wiley Online Library search engines. The following keywords were used to collect the information: asthma, eosinophils, cytokines,  $\beta$  common chain cytokines, eosinophilopoietins, IL-3, IL-5, GM-CSF,  $\beta$  chain-signaling cytokines receptors, integrins, anti-cytokine, and anti-integrin therapy.

## THE BIOLOGY OF EOSINOPHILS AND THEIR ROLE IN ASTHMA

Eosinophils are terminally differentiated, bone marrow-derived, granule-containing leukocytes, as are neutrophils, basophils and mast cells [14]. The number of eosinophils generated from the bone marrow in healthy individuals is low, resulting in relatively few cells circulating systemically [15]. Eosinophils were identified and described by Paul Ehrlich in 1879 after eosin dyes were first used. Typically  $0.5 \times 10^9/L$  absolute eosinophils counts are the upper limit of normal and eosinophil counts exceeding  $\geq 0.5 \times 10^9/L$  are reported as elevated. An increased number of eosinophils in the tissues and/or blood are called eosinophilia [16]. Eosinophils in blood live from 16 to 36 hours. After circulating in the blood, eosinophils migrate into the tissues and live there from 2 to 5 days [17]. Eosinophils in the blood and tissues of individuals with asthma have been shown to live longer than in healthy individuals. Eosinophils apoptosis can be delayed by a variety of factors, with a prolongation of survival of up to 1–2 weeks.

Eosinophils are involved in defensive reactions against parasites and viruses, and are known to promote allergic reactions. After migrating to the tissues, these cells actively regulate various immune responses through the release of biologically active substances [16]. Eosinophils typically contain about 200 morphologically distinct cytoplasmic granules, containing many toxic proteins and other mediators that enhance the inflammatory response and cause tissue damage [18]. Eosinophils themselves are a source of over 35 cytokines, chemokines, and growth factors [15]. The link between eosinophils and asthma was first established about a century ago. A close relation between eosinophilia, exacerbations of asthma, and deterioration in lung function have been proven. Airway eosinophilia also contributes to the development of airway remodeling, and eosinophils' role in disturbing local homeostasis is indisputable [19].

## ROLE OF EOSINOPHILOPOIETINS ON EOSINOPHILS FUNCTIONS

Airway inflammation in asthma is regulated by the cytokine network [3] that owns excess of 50 cytokines [20]. The main cytokines that affect eosinophils are

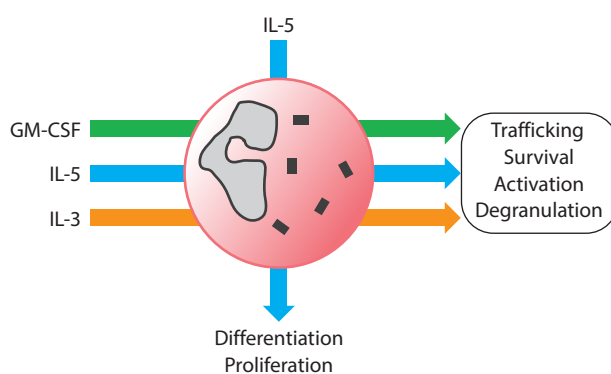
IL-3, IL-5, and GM-CSF. They belong to the  $\beta$ -chain cytokines family [8]. These cytokines are called eosinophilopoietins [8, 21]. IL-3, IL-5, and GM-CSF are mostly produced by activated T cells and characterized by the same receptor structure, comprising a cytokine-specific  $\alpha$  chain and a common  $\beta$  chain ( $\beta$ c) [22]. Eosinophilopoietins cause eosinophils maturation, activation and accumulation in the lungs [21]. Excessive expression of IL-3, IL-5, GM-CSF can lead to excessive signal transduction and alter the course of the disease [23].

IL-3, IL-5, and GM-CSF have wide-ranging effects on eosinophils [24]. IL-3 and GM-CSF are far more pleiotropic than IL-5, but all three are thought to have mostly redundant functions on eosinophils [25]. IL-5 promotes eosinophils proliferation and differentiation; IL-3, IL-5, and GM-CSF have important effects on survival, trafficking, degranulation, and also activation of eosinophils (Figure 1). IL-3 and IL-5 are expressed mainly by activated T lymphocytes and mast cells. GM-CSF is produced by T cells, epithelial cells, and macrophages [23]. The impact of each cytokine on eosinophil biology is similar but has some different aspects. IL-3 and GM-CSF are crucial in the early eosinophils development stages, while IL-5 is important for final maturation during eosinophil differentiation. Human bone marrow activated with IL-5 forms colonies of highly pure and mature eosinophils, while IL-3 or GM-CSF forms more colonies, but with less mature eosinophils [8]. All three  $\beta$ -chain cytokines play a vital role in the growth and survival of eosinophils [26]. IL-3, IL-5, and GM-CSF have similar effects on eosinophil adhesion and comparable efficacy to induce eosinophil transmigration through a layer of epithelial cells via the  $\beta$ 2 integrin [8]. Due to the above-mentioned properties, IL-3, IL-5, and GM-CSF are considered as a potential target in asthma therapeutics [27]; however, IL-5 was selected as a priority target to reduce eosinophilia because it is highly specific for eosinophilic inflammation [28].

Not only cytokines but also their receptors play an important role in the recruitment process of eosinophils in asthma. IL-3, IL-5, and GM-CSF share a common  $\beta$ -chain and have their cytokine-specific  $\alpha$ -chains. The IL-5 receptor is fairly specific since it is only expressed on eosinophils and basophils, while receptors for IL-3 and GM-CSF are present on many haematopoietic cells [28]. Despite all three cytokines sharing a standard beta ( $\beta$ ) chain receptor subunit, each differentially affects eosinophils biology due to alpha ( $\alpha$ ) chain subunit-specific properties [27]. The cytokines attach to their respective  $\alpha$ -chain with low affinity (nanomolar); on the other hand, subsequent recruitment of the  $\beta$ -chain contributes to a conformational change to a great affinity (picomolar) binding

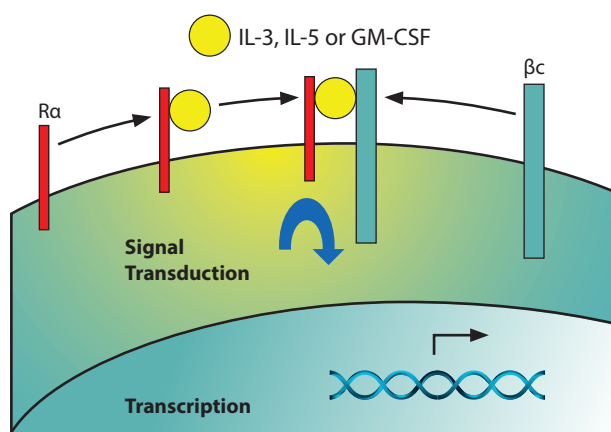
complex [8]. Assembly of the IL-3, IL-5, and GM-CSF receptors are shown in Figure 2.

Activation of  $\beta$ -chain cytokines receptors by eosinophilopoietins leads to eosinophils pre-activation, required for regulation of their surface proteins expression, including integrins [30]. Eosinophils activation by IL-3, IL-5, or GM-CSF depends on the concentration of these cytokines and the amount of  $\beta$ -chain cytokines receptors on eosinophils surface. However, exist and important cross-regulation between these cytokines concentrations and expression of their receptors [31]. The study demonstrated that all eosinophilopoietins down-regulate IL-5Ra and up-regulate IL-3Ra expression, while GM-CSFRa is down-regulated by GM-CSF itself, but are not affected by IL-3 or IL-5. This study was completed with healthy subjects eosinophils.



**Figure 1. The effect of major stimulatory cytokines on eosinophils [24]**

IL-5 promotes eosinophil differentiation and proliferation. IL-5, GM-CSF, and IL-3 all have important effects on trafficking, survival, degranulation, and activation of eosinophils. IL-3 – interleukin-3; IL-5 – interleukin-5; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

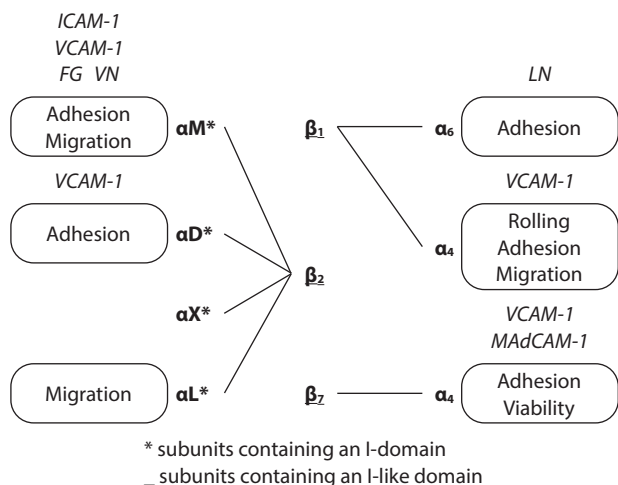


**Figure 2. Assembly of the IL-3, IL-5, and GM-CSF receptors [29]**

IL-3Ra, IL-5Ra, and GM-CSFRa exist as monomers on unstimulated cells. Each Ra chain provides cytokine binding specificity. On ligand binding,  $\beta$ c is recruited to the Ra/ligand complex and interacts with the Ra-bound cytokine to activate signal transduction and physiologic response. Ra – receptor  $\alpha$ ; IL-3Ra – interleukin-3 receptor  $\alpha$  chain; IL-5Ra – interleukin-5 receptor  $\alpha$  chain; GM-CSFRa – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor  $\alpha$  chain;  $\beta$ c –  $\beta$  chain.



# Moksliniai darbai ir apžvalgos



**Figure 3. Integrins of eosinophils [12]**

Functions and ligands assigned to integrins have been deduced in various assays using eosinophils. \*, Subunits that contain the insert (I)-domain. Subunits that are underlined contain the I-like domain. MAdCAM-1, Mucosal addressin cell adhesion molecule-1; FG, fibrinogen; LN, laminin; VN, vitronectin. ICAM-1 – intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1 – vascular cell adhesion molecule; FG – fibrinogen; VN – vitronectin; LN – laminin; MAdCAM-1 – Mucosal addressin cell adhesion molecule-1.

However, in asthma, the cross-regulation is similar. It was revealed that serum levels of IL-3 do not change during asthma, however, expression of this cytokine's receptors in eosinophils is significantly up-regulated. The concentration of GM-CSF is increased in the serum of allergic and severe non-allergic eosinophilic asthma (SNEA) patients. Still, the expression of its receptors do not change in eosinophils from SNEA patients and is significantly reduced in allergic asthma (AA) phenotype. Finally, the dominance of the IL-5 signaling pathway was revealed in SNEA patients. Even in AA and SNEA patients, the serum levels of IL-5, especially in the SNEA group, were increased, however, an important shift from down-regulation in AA to up-regulation in SNEA eosinophils was detected [32]. These data show that the severe course of the disease might be related to the increased IL-3, GM-CSF, and especially IL-5 signaling.

## ROLE OF INTEGRINS ON EOSINOPHILS FUNCTIONS

Eosinophils migration from the bloodstream into various tissues results from a specific interaction between integrins on the surface of eosinophils with adhesion receptors on the surface of the vascular endothelium and cells in the tissues that mediate transmigration process. Blood eosinophils can enter the airways after firm adhesion to vascular endothelium cells and diapedesis [33]. Eosinophils express  $\alpha_4\beta_1$ ,  $\alpha_6\beta_1$ ,  $\alpha L\beta_2$ ,  $\alpha M\beta_2$ ,  $\alpha X\beta_2$ ,  $\alpha D\beta_2$ , and  $\alpha_4\beta_7$  integrin dimers (Figure 3). All of them regulate the extravasation of eosinophils from the bronchial circulation to the airway wall and airspace under the control of sev-

eral chemoattractants [12, 34]. Whereby integrins on circulating eosinophils become activated, eosinophils tether inflow, and roll on bronchial endothelial cells (Figure 4). With continued cytokine activity, eosinophils activation continues, and eosinophils with the help of adhesion molecules migrate to the airways. Integrins expression and their activation state are essential for more stable and increased adhesion, and adhesion-related eosinophils activation after interacting with counter-receptors on other cells or ligands in the extracellular matrix [11, 26].

$\alpha_4\beta_1$  and  $\alpha M\beta_2$  are the most important and most studied eosinophils integrins [35].  $\alpha_4\beta_1$  and  $\alpha M\beta_2$  are differentially expressed following exposure to GM-CSF and different redox agents.  $\alpha_4\beta_1$  largely responsible for the arrest of blood eosinophils in vessels of the asthmatic lung, while  $\alpha M\beta_2$  is involved in subsequent eosinophils recruitment to and persistence in the extracellular matrix of the bronchi in asthma [35]. Previously was demonstrated that gene expression of  $\alpha M$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_4$ , and  $\beta_1$  integrins subunits are enhanced in eosinophils from stable AA patients [36]. Moreover, another study revealed that  $\alpha M$ ,  $\alpha_4$ , and  $\beta_1$  subunits are differently expressed in SNEA patients, compared with AA [32]. Altered integrins expression suggest their potential role as a target for eosinophilic inflammation treatment in asthma.

Eosinophils can interact with ligands, including vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), laminin, fibrinogen/fibrin, vitronectin, and periostin [38–40]. Integrin-dependent adhesion also acts as a signal transducer and can control cell biologies, such as growth, division, survival, cellular differentiation, and apoptosis [41].  $\alpha M\beta_2$  is influenced greatly by activation with IL-5, which enhances  $\alpha M\beta_2$ -mediated adhesion of blood eosinophils to ICAM-1 or modules 1 or 4 of VCAM-1 [42]. IL-5-related  $\alpha M\beta_2$  activation could be a potential target to reduce eosinophilia, as IL-5 levels are significantly increased in asthma [43]. Moreover, it is known that IL-5, IL-3, or GM-CSF stimulated eosinophils to adhere to periostin through  $\alpha M\beta_2$  integrin leading to increased eosinophils infiltration in the lungs, as periostin levels are also increased in AA and SNEA patients [40].

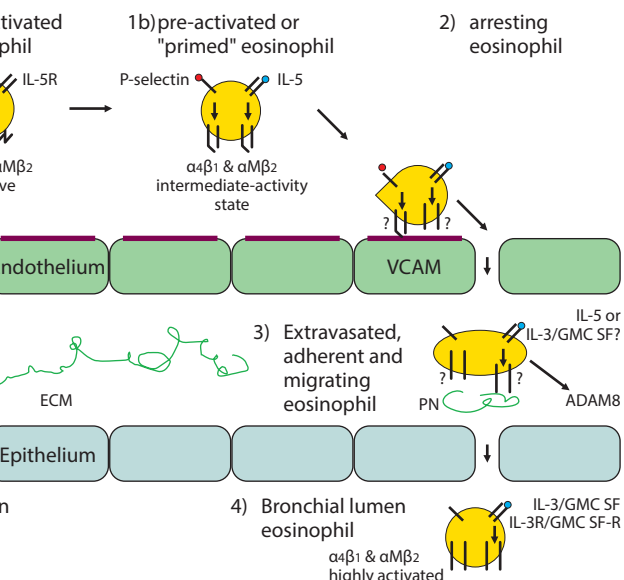
## ANTI-CYTOKINE AND ANTI-INTEGRIN THERAPY IMPACT ON EOSINOPHILS FUNCTIONS IN ASTHMA PATIENTS

Profound studies of the molecular mechanisms of asthma carried out since the 1990s, implicated cytokines, and their receptors in the maintenance and initiation of asthma. These findings led to anti-cytokine therapy to become a potential asthma treatment. Many of the eosinophil's functions are controlled

by IL-5. Two ways are available to regulate IL-5 and the eosinophil's participation in asthma. One of them is a monoclonal antibody directed against the cytokine IL-5, another – a monoclonal antibody that targets its receptor. Both approaches are effective in reducing circulating eosinophils, and with a reduction in circulating eosinophils, fewer of these cells are available for migration to the airway. Mepolizumab and reslizumab are directed against IL-5, benralizumab – against the IL-5R. All of these medications lower the asthma exacerbation rate, improve quality of life, and ameliorate asthma symptoms [44, 51–58]. One of the limiting issues with monoclonal antibodies is their ability to access the inflammation site where the cytokines are acting. Thus, an anti-IL-5 antibody will not shorten the survival of eosinophils already present in the airway. In contrast anti-receptor antibodies can bind to tissues eosinophils and shorten the survival of already infiltrated eosinophils as well. It is an important difference between anti-cytokine and anti-receptor antibodies. That causes the higher capacity of anti-IL-5R to eliminate tissue eosinophils in contrast to anti-IL-5 antibodies [45].

The initial results of clinical trials investigating mepolizumab were disappointing. Mepolizumab diminished blood eosinophils but did not manage to improve any clinically important outcome. It is believed that this happened because asthma is a heterogeneous disease, and anti-IL-5 antibodies are effective only for some asthma phenotypes. The patients included in the initial study were not selected by eosinophil count [46]. Later in trials were involved patients who had at least two exacerbations in the previous year despite receiving high-dose of inhaled corticosteroids and with blood eosinophils counts of  $\geq 300$  cells/ $\mu\text{L}$  or sputum eosinophils count  $\geq 3$  percent. Mepolizumab efficacy has been investigated in a total of five trials [47, 51–55]. Phase 3 studies on mepolizumab for severe eosinophilic asthma are presented in Table 1.

Reslizumab efficacy has been investigated in four trials [47, 48, 56]. Initial data from the early stages of the reslizumab clinical development program were discouraging. It was because of a lack of patient selection. A phase 1 pilot trial of reslizumab in a small number of patients with severe persistent asthma failed to demonstrate a significant improvement in asthma symptoms and lung function [49, 66]. However, this study has important implications as it was the first to demonstrate that reslizumab can effectively and safely



**Figure 4. Eosinophils integrins activation states and extravasation of eosinophils from the circulation to the airway wall and airspace under the control of several chemoattractants [37]**

(1a) Circulating non-activated eosinophil with  $\alpha_4\beta_1$  and  $\alpha_M\beta_2$  integrins in the inactive conformation or state. (1b) Pre-activated or "primed," partly activated, circulating eosinophil with  $\alpha_4\beta_1$  and  $\alpha_M\beta_2$  in the intermediate-activity state. (2) Eosinophil arresting on activated endothelium in asthma with  $\alpha_4\beta_1$  and  $\alpha_M\beta_2$  in unknown state. (3) Extravasated, adherent and migrating tissue eosinophil in asthma with  $\alpha_4\beta_1$  and  $\alpha_M\beta_2$  likely in the high-activity state. (4) Bronchial lumen highly activated eosinophil in asthma with  $\alpha_4\beta_1$  and  $\alpha_M\beta_2$  in the high-activity state.

ECM – extracellular matrix; VCAM – vascular cell adhesion molecule; IL-5 – interleukin-5; IL-3 – interleukin-3; GM-CSF – granulocyte monocyte-colony stimulating factor; ADAM – a disintegrin and metalloproteinase; PSGL – P-selectin glycoprotein ligand.

decrease eosinophil counts in patients with asthma. This study highlighted the importance of adequately preselection of patients whose asthma is dependent on the eosinophilic inflammation pathway, and this led the incorporation of appropriate patient selection. The main phase II 3 studies results are presented in Table 1. It is important to mention that in the studies with reslizumab asthmatics were enrolled with baseline blood eosinophils  $> 400$  cells/ $\mu\text{L}$ . Reslizumab is different from other anti-IL-5 antibodies because it is currently available as an intravenous formulation, and the development of a subcutaneous formulation is ongoing [49].

Benralizumab is a biologic drug that specifically binds to the IL-5 receptor, thus preventing the interaction with its ligand and the consequent pro-inflammatory effects [50]. Its efficacy has been investigated in six clinical trials. Clinical trials have revealed the high efficacy and good tolerability of benralizumab in patients with eosinophilic asthma. Two of the trials were the 2 phase [48]. Benralizumab was tested in a phase 2a and phase 2b randomized, dose-ranging trials. The results showed that benralizumab improved expiratory volume (FEV<sub>1</sub>) within 1 second, caused a marked decrease in the number of peripheral blood eosinophils, reduced the number of exacerbations of

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

**Table 1. Phase 3 studies on anti-IL-5 therapies for severe eosinophilic asthma**

Study	Medication	Patients	Duration	Primary outcomes	References
DREAM study	Mepolizumab	621	52	Reduced number of exacerbations	[51]
MENSA study	Mepolizumab	576	52	Reduced number of exacerbations	[52]
SIRIUS study	Mepolizumab	135	20	Reduced oral corticosteroid dose	[53]
OSMO study	Mepolizumab	145	32	Reduced number of exacerbations	[54]
MUSCA study	Mepolizumab	551	24	Improvement in the SGRQ total score	[55]
Two phase 3 study (study 1 and study 2)	Reslizumab	953	24	Reduced number of exacerbations	[56]
SIROCCO study	Benralizumab	1,205	48	Reduced number of exacerbations	[57]
CALIMA study	Benralizumab	1,306	56	Reduced number of exacerbations	[58]
ZONDA study	Benralizumab	220	28	Reduced oral corticosteroid dose	[59]
BORA study	Benralizumab	1,578	56	Validated 2-year safety of benralizumab use	[60]

FEV<sub>1</sub> – forced expiratory volume in the first second; ACQ – asthma control questionnaire; AQLQ – asthma quality of life questionnaire; SGRQ – Saint George's respiratory questionnaire.

asthma, and improved asthma control. Phase 3 studies on benralizumab for severe eosinophilic asthma are presented in Table 1. This medication seems to be theoretically more powerful than mepolizumab and reslizumab in mediating a sustained control of type-2 inflammation [50].

GM-CSF and IL-3 are implicated in the pathogenesis of a range of diseases. Although the role of GM-CSF and IL-3 in mediating emergency myelopoiesis has been known for a long time, uncovering their role as mediators of innate immune memory has paved the way for new mechanistic investigations on the effects of GM-CSF and IL-3 on the innate immune system. GM-CSF and IL-3 are now considered critical modulators of the innate immune response by acting directly on mature immune cells. These cytokines are still under investigation as therapeutic targets for some diseases, including asthma. Phase 1/2 clinical trials are currently underway. Some of these trials already showing that blocking antibodies against GM-CSF and IL-3-specific receptor  $\alpha$  subunits or  $\beta$ c subunits can be safe and effective in inflammatory diseases [61]. Phase 2, randomised placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of an anti-GM-CSF antibody in patients with inadequately controlled asthma results show that FEV<sub>1</sub> in prespecified groups of participants treated with anti-GM-CSF compared with placebo showed improvements in patients with eosinophilic asthma [62]. There is evidence that IL-3 through alpha subunit-specific properties uniquely influences eosinophil biology and may serve as a potential therapeutic target also [27].

Anti-cytokine therapies have not succeeded in asthma treatment in all patients at the moment. Therefore, newer therapies are being developed that target pathways involved in asthma pathogenesis [22]. Therapies that broadly target integrins would offer the possibility of potentially suppressing eosinophil-related pathologies

with greater specificity and with lesser side-effects compared with current treatments. Such therapy could target recruitment mechanisms involving 4 and 2 integrins [12]. One of the integrins suppressing agent is RGDS (Arg-Gly-Ser-Asp) peptide as a non-selective integrin receptor antagonist working through  $\alpha$ 4 integrin or  $\alpha$ M $\beta$ 2 integrin [63]. It was shown that integrins suppression by this peptide reduced eosinophils adhesion, decreased the effects of eosinophils on TGF- $\beta$ 1, WNT-5a, and extracellular matrix protein gene expression in airway smooth muscle cells together with their proliferation [36]. Moreover, RGDS reduced the in vivo-allergen activated eosinophils effect on airway smooth muscle cells COL1A1 and FN gene expression [64].

Several inhibitors that target impact integrin heterodimers have been devised to prevent the recruitment or quantity of eosinophils in the airways of asthmatic patients and thus, reducing eosinophilic airway. Most therapeutic strategies involving integrins of eosinophils have targeted 4, the common subunit of 41, the most important counter-receptor of eosinophils recognizing VCAM-1, and 47, potentially important in recognition of MAdCAM-1 [12]. Blockade of integrin and adhesion receptor interaction could result in decreased eosinophils accumulation in tissues [38]. That is why, as a means to suppress the impact of inflammation on airway remodeling and airway structural cells, has emerged as a potential therapeutic approach for asthma [39]. Integrins are validated drug targets of the US FDA for acute coronary syndromes, psoriasis, and multiple sclerosis, respectively. For example, efilizumab is for the treatment of psoriasis. It was observed that this medication reduce the accumulation of eosinophils in the airway and attenuates the late asthmatic response of human subjects with atopic asthma. However, none has been approved for indications related to respiratory diseases yet [63]. The effectiveness of integrins has

been studied in several clinical trials. The first phase 1 clinical trial was published in 2002. This trial and later trials results showed that anti-integrin therapy decreases allergen-induced airway inflammatory and airway hyperresponsiveness, reduces the percentage of eosinophils in sputum, prevents eosinophil extravasations [13]. In general, clinical trials that have been performed demonstrated clinically significant benefits in many patients, leading to continued interest in the further development of novel integrin inhibitors [65].

## CONCLUSION

Eosinophilopoietins are important cytokines responsible for eosinophil maturation and activation and are the primary target for controlling eosinophil functions. So far, only anti-IL-5 or anti-IL-5R therapy has achieved sufficient success, and research with anti-IL-3 and anti-GM-CSF therapy due to lack of specificity for eosinophils is slow. Integrins are another important class of eosinophil surface molecules that are closely related to their functions. Blockade of eosinophil integrins may inhibit their functions, contributing to the reduced airway infiltration and further adverse effects of eosinophils. Antibodies to integrins are not yet widely used, but further research is needed in this area.

*Gauta 2020 08 01  
Priimta 2020 08 28*

## REFERENCES

- Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. Nat Rev Dis Primers. 2015; 1:15025.
- Rogliani P, Calzetta L, Matera MG, Laitano R, Ritondo BL, Hanania NA, et al. Severe asthma and biological therapy: when, which, and for whom. Pulm Ther. 2020; 6(1):47-66.
- Desai D, Brightling C. Cytokine and anti-cytokine therapy in asthma: ready for the clinic? Clin Exp Immunol. 2009; 158(1):10-9.
- Ilmarinen P, Kankaanranta H. Eosinophil apoptosis as a therapeutic target in allergic asthma. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014; 114(1):109-17.
- Simon HU, Yousefi S, Germic N, Arnold IC, Haczku A, Karaulov AV, et al. The cellular functions of eosinophils: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. Int Arch Allergy Immunol. 2020; 181(1):11-23.
- Guthridge MA, Stomski FC, Thomas D, Woodcock JM, Bagley CJ, Berndt MC, et al. Mechanism of activation of the GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of receptors. Stem Cells. 1998; 16(5):301-13.
- Panousis C, Dhagat U, Edwards KM, Rayzman V, Hardy MP, Braley H, et al. CSL311, a novel, potent, therapeutic monoclonal antibody for the treatment of diseases mediated by the common beta chain of the IL-3, GM-CSF and IL-5 receptors. MAbs. 2016; 8(3):436-53.
- Esnault S, Kelly EA. Essential mechanisms of differential activation of eosinophils by IL-3 compared to GM-CSF and IL-5. Crit Rev Immunol. 2016; 36(5):429-44.
- McBrien CN, Menzies-Gow A. The biology of eosinophils and their role in asthma. Front Med (Lausanne). 2017; 4:93.
- Lin SC, Shi LS, Ye YL. Advanced molecular knowledge of therapeutic drugs and natural products focusing on inflammatory cytokines in asthma. Cells. 2019; 8(7).
- Ginsberg MH. Integrin activation. BMB Rep. 2014; 47(12):655-9.
- Barthel SR, Johansson MW, McNamee DM, Mosher DE. Roles of integrin activation in eosinophil function and the eosinophilic inflammation of asthma. J Leukoc Biol. 2008; 83(1):1-12.
- Teoh CM, Tan SS, Tran T. Integrins as therapeutic targets for respiratory diseases. Curr Mol Med. 2015; 15(8):714-34.
- Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. Nat Rev Immunol. 2017; 17(12):746-60.
- Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. Front Immunol. 2014; 5:570.
- O'Sullivan JA, Bochner BS. Eosinophils and eosinophil-associated diseases: An update. J Allergy Clin Immunol. 2018; 141(2):505-17.
- Park YM, Bochner BS. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. Allergy Asthma Immunol Res. 2010; 2(2):87-101.
- Ueki S, Tokunaga T, Fujieda S, Honda K, Hirokawa M, Spencer LA, et al. Eosinophil ETosis and DNA traps: a new look at eosinophilic inflammation. Curr Allergy Asthma Rep. 2016; 16(8):54.
- Bystrom J, Amin K, Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein--a clue to the function of the eosinophil granulocyte. Respir Res. 2011; 12:10.
- Walsh GM. Targeting eosinophils in asthma: current and future state of cytokine- and chemokine-directed monoclonal therapy. Expert Rev Clin Immunol. 2010; 6(5):701-4.
- Radonjic-Hoesli S, Valent P, Klion AD, Wechsler ME, Simon HU. Novel targeted therapies for eosinophil-associated diseases and allergy. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2015; 55:633-56.
- Dougan M, Dranoff G, Dougan SK. GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of cytokines: regulators of inflammation. Immunity. 2019; 50(4):796-811.
- Broughton SE, Dhagat U, Hercus TR, Nero TL, Grimbaldston MA, Bonder CS, et al. The GM-CSF/IL-3/IL-5 cytokine receptor family: from ligand recognition to initiation of signaling. Immunol Rev. 2012; 250(1):277-302.
- Akuthota P, Weller PF. Eosinophils and disease pathogenesis. Semin Hematol. 2012; 49(2):113-9.
- Esnault S, Kelly EA, Shen ZJ, Johansson MW, Malter JS, Jarjour NN. IL-3 maintains activation of the p90S6K/RPS6 pathway and increases translation in human eosinophils. J Immunol. 2015; 195(6):2529-39.
- Kandikattu HK, Upparahalli Venkateshaiah S, Mishra A. Synergy of interleukin (IL)-5 and IL-18 in eosinophil mediated pathogenesis of allergic diseases. Cytokine Growth Factor Rev. 2019; 47:83-98.
- Nelson RK, Brickner H, Panwar B, Ramirez-Suastegui C, Herrera-de la Mata S, Liu N, et al. Human eosinophils express a distinct gene expression program in response to IL-3 compared with common beta-chain cytokines IL-5 and GM-CSF. J Immunol. 2019; 203(2):329-37.
- Lampinen M, Carlson M, Hakansson LD, Venge P. Cytokine-regulated accumulation of eosinophils in inflammatory disease. Allergy. 2004; 59(8):793-805.
- Martinez-Moczygemba M, Huston DP. Biology of common beta receptor-signaling cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF. J Allergy Clin Immunol. 2003; 112(4):653-65; quiz 66.
- Johansson MW. Activation states of blood eosinophils in asthma. Clin Exp Allergy. 2014; 44(4):482-98.
- Gregory B, Kirchem A, Phipps S, Gevaert P, Pridgeon C, Rankin SM, et al. Differential regulation of human eosinophil IL-3, IL-5, and GM-CSF receptor alpha-chain expression by cytokines: IL-3, IL-5, and GM-CSF down-regulate IL-5 receptor alpha expression with loss of IL-5 responsiveness, but up-regulate IL-3 receptor alpha expression. J Immunol. 2003; 170(11):5359-66.
- Kalinauskaite-Zukauske V, Januskevicius A, Janulaityte I, Miliauskas S, Malakauskas K. Expression of eosinophil beta chain-signaling cytokines receptors, outer-membrane integrins, and type 2 inflammation biomarkers in severe non-allergic eosinophilic asthma. BMC Pulm Med. 2019; 19(1):1-12.
- Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. Nat Rev Drug Discov. 2013; 12(2):117-29.
- Kalinauskaite-Zukauske V, Januskevicius A, Janulaityte I, Miliauskas S, Malakauskas K. Expression of eosinophil beta chain-signaling cytokines receptors, outer-membrane integrins,

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

- and type 2 inflammation biomarkers in severe non-allergic eosinophilic asthma. *BMC Pulm Med.* 2019; 19(1):158.
35. **Johansson MW, Mosher DF.** Integrin activation States and eosinophil recruitment in asthma. *Front Pharmacol.* 2013; 4:33.
  36. **Januskevicius A, Gosens R, Sakalauskas R, Vaitkiene S, Janulaityte I, Halayko AJ, et al.** Suppression of eosinophil integrins prevents remodeling of airway smooth muscle in asthma. *Front Physiol.* 2017; 7:680.
  37. **Johansson MW.** Eosinophil activation status in separate compartments and association with asthma. *Front. Med.* 2017; 4(75).
  38. **Johansson MW, Mosher DF.** Integrin activation states and eosinophil recruitment in asthma. *Front Pharmacol.* 2013; 4:33.
  39. **Johansson MW, Annis DS, Mosher DF.**  $\alpha\beta 2$  integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48(4):503-10.
  40. **Johansson MW, Annis DS, Mosher DF.** Alpha(M)beta(2) integrin-mediated adhesion and motility of IL-5-stimulated eosinophils on periostin. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2013; 48(4):503-10.
  41. **Carbonell WS, DeLay M, Jahangiri A, Park CC, Aghi MK.**  $\beta 1$  integrin targeting potentiates antiangiogenic therapy and inhibits the growth of bevacizumab-resistant glioblastoma. *Cancer Res.* 2013; 73(10):3145-54.
  42. **Barthel SR, Annis DS, Mosher DF, Johansson MW.** Differential engagement of modules 1 and 4 of vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) by integrins  $\alpha 4\beta 1$  (CD49d/29) and  $\alpha M\beta 2$  (CD11b/18) of eosinophils. *J Biol Chem.* 2006; 281(43):32175-87.
  43. **Joseph J, Benedict S, Safa W, Joseph M.** Serum interleukin-5 levels are elevated in mild and moderate persistent asthma irrespective of regular inhaled glucocorticoid therapy. *BMC Pulm Med.* 2004; 4(1):1.
  44. **Busse WW.** Biological treatments for severe asthma: A major advance in asthma care. *Allergol Int.* 2019; 68(2):158-66.
  45. **Lawrence MG, Steinke JW, Borish L.** Cytokine-targeting biologics for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018; 120(4):376-81.
  46. **Flood-Page P, Swenson C, Faiferman I, Matthews J, Williams M, Brannick L, et al.** A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176(11):1062-71.
  47. **Edris A, De Feyter S, Maes T, Joos G, Lahousse L.** Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. *Respir Res.* 2019; 20(1):179.
  48. **Bakakos A, Loukides S, Bakakos P.** Severe eosinophilic asthma. *J Clin Med.* 2019; 8(9).
  49. **Maspero J.** Reslizumab in the treatment of inadequately controlled asthma in adults and adolescents with elevated blood eosinophils: clinical trial evidence and future prospects. *Ther Adv Respir Dis.* 2017; 11(8):311-25.
  50. **Pelaia C, Vatrella A, Bruni A, Terracciano R, Pelaia G.** Benralizumab in the treatment of severe asthma: design, development and potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12:619-28.
  51. **Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleeker ER, Buhl R, Keene ON, et al.** Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9842):651-9.
  52. **Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al.** Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13):1198-207.
  53. **Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2014; 371(13):1189-97.
  54. **Chapman KR, Albers FC, Chipps B, Munoz X, Devouassoux G, Bergna M, et al.** The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. *Allergy.* 2019; 74(9):1716-26.
  55. **Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, et al.** Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(5):390-400.
  56. **Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al.** Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(5):355-66.
  57. **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SE, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056):2115-27.
  58. **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056):2128-41.
  59. **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017; 376(25):2448-58.
  60. **Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al.** Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7(1):46-59.
  61. **Borriello F, Galdiero MR, Varricchi G, Loffredo S, Spadaro G, Marone G.** Innate immune modulation by GM-CSF and IL-3 in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(4).
  62. **Molfino NA, Kuna P, Leff JA, Oh CK, Singh D, Chernow M, et al.** Phase 2, randomised placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of an anti-GM-CSF antibody (KB003) in patients with inadequately controlled asthma. *BMJ Open.* 2016; 6(1):e007709.
  63. **Ahmadzai M, Small M, Sehmi R, Gauvreau G, Janssen LJ.** Integrins are mechanosensors that modulate human eosinophil activation. *Front Immunol.* 2015; 6.
  64. **Janulaityte I, Januskevicius A, Kalinauskaitė-Zukauske V, Bajoriuniene I, Malakauskas K.** In vivo allergen-activated eosinophils promote collagen I and fibronectin gene expression in airway smooth muscle cells via TGF- $\beta 1$  signaling pathway in asthma. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(5):1837.
  65. **Ley K, Rivera-Nieves J, Sandborn WJ, Shattil S.** Integrin-based therapeutics: biological basis, clinical use and new drugs. *Nat Rev Drug Discov.* 2016; 15(3):173-83.
  66. **Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock, A, Kerstjens, H. A, Postma, D. S. et al.** Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(12):1655-9.

# Plaučių vėžio imunologiniai mechanizmai

## IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF LUNG CANCER

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS<sup>1</sup>, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ<sup>2</sup>, MARIUS ŽEMAITIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LSMU MA Pulmonologijos klinika, <sup>2</sup>LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

**Santrauka.** Pastaruoju metu viena labiausiai tyrinėjamų plaučių vėžio vystymosi sričių – tai imuninė sistema. Pakitę imuninės sistemos gynybos mechanizmai ir mikroaplinka sukuria palankias sąlygas atsirasti navikinėms ląstelėms. Svarbus dėmesys tenka ir užsitęsusiems audinių atitaisymo procesams, pakitusiai audinių mikroaplinkai, kuri keičia imuninių ląstelių aktyvaciją, skatina genetinių pažeidimų atsiradimą ir navikogenezę.

**Reikšminiai žodžiai:** plaučių vėžys, mikroaplinka, imuninė sistema, programuotos ląstelių žūties baltymas (PD-1), programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (PD-L1).

**Summary.** Recently, one of the most studied areas for the development of lung cancer is the immune system. Altered immune defence mechanisms and the microenvironment create favourable conditions for the development of tumour cells. Prolonged tissue repair processes, altered tissue microenvironment, which alters immune cell activation, promotes genetic damage and initiates tumorigenesis also receive important attention.

**Keywords:** lung cancer, microenvironment, immune system, programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed cell death ligand-1 (PD-L1).

### IVADAS

Plaučių vėžys – tai viena labiausiai paplitusių ir dažniausiai mirtį sąlygojančių onkologinių ligų visame pasaulyje. Pasaulio Sveikatos Organizacijos (PSO) duomenimis, 2018 m. nuo plaučių vėžio mirė apie 1,8 mln. mūsų planetos gyventojų – tai sudaro beveik 19 proc. visų mirčių nuo vėžio atvejų [1]. Lietuvoje mirštamumo nuo plaučių vėžio rodikliai taip pat išlieka aukšti. 2018 m. Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje registruota beveik 1250 mirčių atvejų nuo plaučių vėžio [2]. Prognozuojama, kad 2035 m. mirčių skaičius nuo plaučių vėžio visame pasaulyje išaugs iki 3 mln. atvejų per metus [3].

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) – tai dažniausia plaučių vėžio forma, nustatoma apie 85 proc. visų atvejų [3]. Per pastarąjį dešimtmetį mokslininkai didelį dėmesį skyrė imuninės sistemos ir navikų vystymosi mechanizmams tyrinėti. Susilpnėję imuninės sistemos gynybos veiksniai siejami su vėžio išsivystymu. Vyravo nuomonė, kad plaučių vėžys yra mažai imunogeniškas, nes, klinikinių tyrimų duomenimis, skiriant gydymą nespecifiniais imunoterapijos metodais, tokiais kaip skiepai BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*) skiepai nuo tuberkuliozės mikobakterijų, citokinių terapija interleukinu 2 (IL-2) bei interferonu, pacientų išgyvenamumo rodikliai nepagerėjo [4]. Ištyrus somatinių mutacijų dažnį ir atradus imuninės sistemos kontrolės taškus (CTLA4, PD-L1 ir kt.), pasikeitė ir plaučių vėžio gydymo samprata [5].

### CITOTOKSINIAI CD8+T LIMFOCITAI

Citotoksiniai CD8+T limfocitai yra būtini tiesiogiai naikinant patogenus ir transformuojant ląsteles. Fizio-

loginėmis sąlygomis nesubrendę CD8+T limfocitai cirkuliuoja kraujotakos sistemoje. Veikiant T limfocitų receptoriui per MHC (angl. *major histocompatibility complex*) kompleksą, jie aktyvuojami ir diferencijuojasi į citotoksinius T limfocitus. Šios efektorinės CD8+T ląstelės jungiasi prie antigeną ekspresuojančių ląstelių – taikinių ir išskiria citotoksinius – perforiną ir granzimą B (GZMB), kurie sukelia ląstelių žūtį. Subrendusių citotoksinių CD8+T limfocitų buvimas naviko regione neužtikrina visiško naviko ląstelių sunaikinimo dėl nuolatinės naviko ir CD8+T limfocitų sąveikos. Pavyzdžiui, CD8+T limfocitai, ekspresuojantys CD103, žinomi kaip prognostinis pacientų išgyvenamumo žymuo, sergant plaučių, kiaušidžių ir šlapimo pūslės vėžiu, tačiau klinikinėje praktikoje naudojamas retai [6, 7].

Efektoriniai CD8+T limfocitai gali žūti apoptozės ir nekrozės būdais po ilgalaikio antigeno poveikio. Tai vienas iš imuninės sistemos apsaugos mechanizmų, kuris padeda išvengti imuninės sistemos klaidos tikimybės. Navikinės ląstelės yra išmokusios „pergudrauti“ imuninę sistemą ir išvengti apsaugos mechanizmų poveikio: ląstelės, turinčios įgimtą genetinį nestabilumą, generuoja naujus, dar imuninei sistemai nepažįstamus antigenus. Užsitęsusi T limfocitų ekspozicija su antigenu skatina naujų signalinių kelių aktyvaciją ir biologiškai aktyvių molekulių išsiskyrimą, pavyzdžiui, CTLA-4 (angl. *T-lymphocyte-associated antigen 4*) ir programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1). CTLA-4 jungiasi su CD28 ir taip slopina T limfocitų aktyvaciją. Taip pakinta T limfocitų aktyvacijos slenkstis ir mažai imunogeniški antigenai, pvz., navikinės ląstelės, negali sukelti adekvačios T limfocitų aktyvacijos. Kita ver-

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

tus, sąveika tarp PD-1 ir programuotos ląstelių žūties baltymo ligando 1/2 (PD-L1/2) slopina efektorinę T limfocitų funkciją ir skatina jų apoptozę [7, 8].

Svarbus dėmesys turėtų būti skiriamas ir ląstelių metabolizmui bei energijos šaltinių paieškai. Norėdami greitai daugintis, aktyvuoti CD8+T limfocitai energijos gavybai naudoja aerobinę glikolizę. Navikinės ląstelės taip pat dažniausiai naudoja šį metabolizmo būdą energijai gauti ir taip konkuruoja su CD8+T limfocitais dėl to paties energijos šaltinio – gliukozės. Naviko mikroaplinka, pasižyminti gliukozės stygiumi, slopinamai veikia fosfopiruvato kinazę, kuri per Ca<sup>2+</sup> veikia T limfocitus ir sukelia jų aktyvumo sumažėjimą. Taip pat dėl gliukozės stygiaus CD8+T limfocitai blogiau atlieka savo funkcijas ir silpniau reaguoja į uždegimą. Naviko mikroaplinkoje vykstanti aerobinė glikolizė sukuria hipoksinę, daug nuodingų metabolitų turinčią terpę. Dėl pieno rūgšties kaupimosi mikroaplinkoje sukurama rūgšti terpė, kuri taip pat blogina T limfocitų receptorių raišką ir slopina jų funkcijas [9].

## MAKROFAGŲ RŪŠYS

Makrofagai yra imuninės ląstelės, kurios ne tik atlieka svarbią funkciją, dalyvaudamos imuniniame atsake prieš svetimas organizmui ląsteles, bakterijas ir virusus, bet tarpininkauja ir audinių atitaisymo procesuose. Makrofagai – tai labai plastiškos ląstelės, galinčios atlikti įvairias funkcijas, priklausomai nuo jų fenotipo ir mikroaplinkos. Išskiriami du pagrindiniai makrofagų fenotipai – M1 ir M2. M1 makrofagai skatina imuninį atsaką ir taip kovoja prieš infekciją sąlygojusį veiksnį. M1 fenotipo makrofagai yra antigeną pateikiančios ląstelės, pasižyminčios gausia priešuždegiminių citokinų gamyba ir imuniteto aktyvumu. M2 fenotipo makrofagai sunaikina žvusias ląsteles, skatina angiogenezę, audinių remodeliaciją ir atitaisymą, todėl, pakitus įprastinėms sąlygoms, gali skatinti naviko vystymąsi. M2 fenotipo makrofagai reguliuoja imuninį atsaką per antrinius tarpininkus, išskirdami biologiškai aktyvias medžiagas, pavyzdžiui, interleukinus (IL) ir citokinus. IL-4 skatina nesubrendusių T limfocitų diferenciaciją į T limfocitus pagalbininkus (Th2), kurie savo ruožtu išskiria IL-4, IL-13 ir taip slopina įprastą makrofagų aktyvavimo kelią. Taip sukuriama neigiamo grįžtamojo ryšio principas. M2 fenotipo makrofagai pagal genų ekspresijos profilius skirstomi į M2a, M2b ir M2c pogrupius, tačiau jų atliekamos funkcijos žmogaus organizme dar nepakankamai ištirtos. Makrofagų diferenciacija į M1 arba M2 fenotipą priklauso nuo organizmo mikroaplinkos signalų tarp ląstelių. Signalinių kelių pokyčiai lemia makrofagų paviršinių receptorių transformaciją ir atliekamų funkcijų pokyčius [10].

Makrofagai labai plastiškos ląstelės, kurios prisitaisiusios atlikti daugelį funkcijų. Bakterinės infekcijos metu makrofagai migruoja į antigeno patekimo vietą. Ten aktyvuojami M1 fenotipo makrofagai, pašalina-

mos bakterijos ir toliau aktyvinama imuninio atsako kaskada. Vėliau aktyvuojami M2 fenotipo makrofagai, kurie sukelia priešuždegiminį ir atitaisomąjį poveikį. Dažniausiai žaizdų atitaisymas įvyksta laiku, tačiau, užsitęsęs gijimui, toliau tęsiasi uždegiminis procesas, kuris ir sukuria palankią mikroaplinką įvykti navikinei transformacijai [11, 12].

Makrofagai sudaro didžiąją dalį uždegiminio infiltrato navikiniame audinyje. Su naviku susiję makrofagai (angl. *tumor associated macrophages*, TAM) rodo uždegiminės aktyvacijos tęstinumą fiziologijų procesų visumoje. Daugelio vėžio atveju TAM radimas siejamas su blogesne ligos prognoze. Navikiniame infiltrate vyraujant M2 fenotipo makrofagams, išskiriamos biologiškai aktyvios medžiagos, kurios aktyvina angiogenezę, slopina imuninį atsaką ir taip skatina naviko išgyvenimą, progresavimą bei plitimą. M1 fenotipo makrofagai navikinį audinį infiltruoja rečiau, tačiau šių makrofagų radimas navikiniame infiltrate siejamas su geresne onkologinės ligos gydymo ir išgyvenamumo prognoze [13]. Makrofagų fenotipas navikiniame infiltrate priklauso nuo naviko mikroaplinkos ir genetinių veiksnių visumos. Idealiu atveju yra nusistovėjusi pusiausvyra tarp šių veiksnių, tačiau jai sutrikus, skatinama navikogenezė [13, 14].

Atlikus nuodugnius tyrimus su imuninėmis ląstelėmis sergantiems NSLPV pacientams, pastebėta gausesnė makrofagų infiltracija navikiniame plaučių audinyje, lyginant su kontroline grupe. Be to, gausesnė M1 ir M2 makrofagų infiltracija buvo rūkančiųjų navikiniame audinyje, lyginant su nerūkusiųjų. Atlikus makrofagų fenotipavimą, pastebėtas skirtingas jų pasiskirstymas navikiniame audinyje priklausomai nuo morfologinio plaučių vėžio tipo. Nustatyta, kad M1 makrofagų buvo žymiai daugiau adenokarcinomos salelėse, palyginus su plokščiųjų ląstelių karcinoma. Pacientams, sergantiems į limfmazgius išplitusiu NSLPV, M1 makrofagai vyravo naviko stromoje, lyginant pacientus, kuriems nebuvo išplitimo į limfmazgius. Išanalizavus bendrą M2 makrofagų skaičių, paaiškėjo, kad jie buvo dažniau aptikti NSLPV su silpna diferenciacija nei vidutinio arba gerai diferencijuoto NSLPV atveju. Nerasta jokio ryšio tarp bendrų naviką infiltruojančių M1 ir M2 makrofagų, taip pat M1 ir M2 makrofagų navikų salelėse arba stromoje bei jų kiekio tarp pacientų lyties, amžiaus, lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) sunkumo [15].

## UŽDEGIMO VAIDMUO ONKOGENEZĖJE

Uždegimas yra normalus ir dažniausiai organizmui naudingas fiziologinis procesas, atsirandantis infekcijos ir žaizdų gijimo metu. Užsitęsęs imuniniam atsakui ir uždegimui tapus lėtiniu, jis tampa žalingas organizmui. Rūkymas, nutukimas, virusinės ligos didina lėtinio uždegimo riziką ir skatina LOPL, cukrinio diabeto ir vėžio

vystymąsi. Uždegimas yra susijęs su visomis naviko formavimosi stadijomis: nuo naviko formavimosi ir transformacijos iki invazijos bei metastazavimo [16, 17].

Lėtinės uždegiminės ligos, tokios kaip plaučių tuberkuliozė, didina plaučių vėžio tikimybę. Lėtinio uždegimo fone susiformavę navikai dažnai būna infiltruoti leukocitais (dominuoja makrofagai), biologiškai aktyviomis medžiagomis: citokinais, chemokinais, augimo veiksniais ir matriksą ardančiais fermentais. M1 fenotipo makrofagai turi įtakos naviko formavimuisi per išskiriamus aktyvius deguonies radikalus (angl. *reactive oxygen species*, ROS) ir tarpinius azoto produktus, kurie indukuoja deoksiribonukleorūgštis (DNR) pažeidimus ląstelėse. Reaguojant į ląstelių pažaidą, yra sintetinami uždegiminiai citokinai, kurie sąlygoja ląstelių atitaisymo skatinimą. Nepaisant to, šie citokinai gali dar labiau skatinti naviko atsiradimą, slopindami pagrindinius fermentus, apsaugančius DNR nuo žalojančių veiksnių įtakos. Vykstant minėtiems procesams, pažeidžiamas genomo stabilumas ir skatinamas naviko susiformavimas [6, 18].

Manoma, kad infekcijos metu organizme vykstantys imuniniai procesai blogina vėžiu sergančių pacientų būklę ir taip sąlygoja apie 20 proc. mirčių atvejų pasaulyje. Navikai dažniausiai formuojasi tose srityse, kur vyksta lėtinis uždegimas. Jo metu randama leukocitų infiltracija, citokinių, chemokinių, augimo veiksnių ir tarpląstelinę matriksą ardančių fermentų išsiskyrimas. Naviką infiltruojantys leukocitai gali sąlygoti naviko augimą slopinamąjį arba skatinamąjį poveikį, priklausomai nuo naviką infiltravusių imuninių ląstelių tipo ir naviko mikroaplinkos. Dažniausiai naviką infiltruojantys imuninės sistemos elementai: dendritinės ląstelės, T limfocitai ir makrofagai. Makrofagai sudaro didžiąją dalį imuninio infiltrato navikuose ir sukelia skirtingą poveikį naviko formavimuisi, priklausomai nuo jų fenotipo ir mikroaplinkos sąlygų (1 pav.). Tikslūs uždegimo mechanizmai, kurie skatina vėžio vystymąsi, nėra visiškai aiškūs, tačiau šiuo metu daugiausiai tyrinėjamos dvi tarpusavyje susijusios hipotezės. Pirmoji – genetiniai pokyčiai, kurie sąlygoja vėžio vystymąsi, antroji – uždegiminės būklės, kurios didina vėžio riziką [18]. Šiuo atveju svarbus vaidmuo tenka ir lėtiniam neinfekciniam uždegimui, kurio metu padidėja imuninių ląstelių kiekis ir aktyvacija. Neutrofilai, makrofagai ir limfocitai išskiria biologiškai aktyvias medžiagas: citokinus, chemokinus, proteazes. Esant šių medžiagų hiperprodukcijai, sutrikdoma homeostazė, o tai sąlygoja ląstelių ir audinių sisteminius pokyčius. Užsitęsęs lėtinis neinfekcinis uždegimas yra susijęs su didesne plaučių vėžio rizika, gydymo veiksmingumu bei prognoze. Nuodugnesni apatinių kvėpavimo takų sekreto, periferinio kraujo ląstelių sudėties bei uždegimo žymenų tyrimai gali suteikti informatyvesnių žinių apie plaučių vėžio patogenezę [19].

## NEUTROFILAI

Neutrofilai sudaro didžiąsą dalį žmogaus kraujyje cirkuliuojančių leukocitų. Tai yra įgimtos imuninės ląstelės, dalyvaujančios pirminėje gynybos linijoje, kovojant su infekcija sukėlusiu veiksniu [20]. Imuninio atsako metu aktyvuoti neutrofilai išskiria ne tik citokinus ir chemokinus, kurie skatina imuninę atsaką bei kitų imuninių ląstelių migraciją į infekcijos židinį, bet ir proteinazes, kurios pažeidžia aplinkinius audinius. Su naviku susiję neutrofilai (angl. *tumor-associated neutrophils*, TAN) skirstomi į atskirus fenotipus [21]:

- N1 tipo neutrofilai pasižymi labiau išreikštu priešūždegiminiu ir priešnavikiniu veikimu,
- N2 neutrofilai pasižymi naviko progresavimą ir metastazavimą skatinančiu poveikiu. Jie skatina angiogenezę, išskirdami kraujagyslių endotelio augimo veiksnius (angl. *vascular endothelial growth factors*, VEGF) ir slopina arginazės-1 ekspresiją, dėl to sumažėja citotoksinių T limfocitų poveikis prieš navikines ląsteles.

Neutrofilai dalyvauja daugelyje naviko formavimosi etapų, įskaitant naviko vystymosi skatinimą, proliferaciją ir metastazavimą. Neutrofilai išskiria aktyvius deguonies ir azoto junginius, kurie normaliomis fiziologinėmis sąlygomis naikina mikroorganizmus ir navikines ląsteles. Esant nepakankamam neutrofilų poveikiui, jų išskirti junginiai netiesiogiai sąlygoja navikinių ląstelių augimą dėl DNR pažeidimo ir genotoksinio poveikio. Su naviku susiję neutrofilai taip pat išskiria ir vandenilio peroksido junginius, kurie pažeidžia T limfocitus ir taip slopina imuninę atsaką prieš navikines ląsteles. Vandensilio peroksidas slopina T limfocitų citokinių gamybą ir mažina T limfocitų receptoriaus zeta grandinės ekspresiją. Tyrimai parodė, kad aktyvūs deguonies junginiai gali sukelti CD8+T limfocitų nitrinimo reakcijas, kurios pakeičia T limfocitų paviršinių receptorių konfigūraciją. Dėl to prie CD8+T limfocitų negali prisijungti specifinis MHC dimeras. Dėl šios priežasties susilpnėja T limfocitų atliekama gynybinė funkcija ir navikinės ląstelės gali lengviau daugintis bei plisti [6, 22].

## B LIMFOCITAI

B ląstelės turi naviko augimą slopinančių ir aktyvinančių mechanizmų, todėl, atsižvelgiant į jų potipius, galima teigti, kad B limfocitai atlieka gan svarbų vaidmenį vėžio patogenezėje.

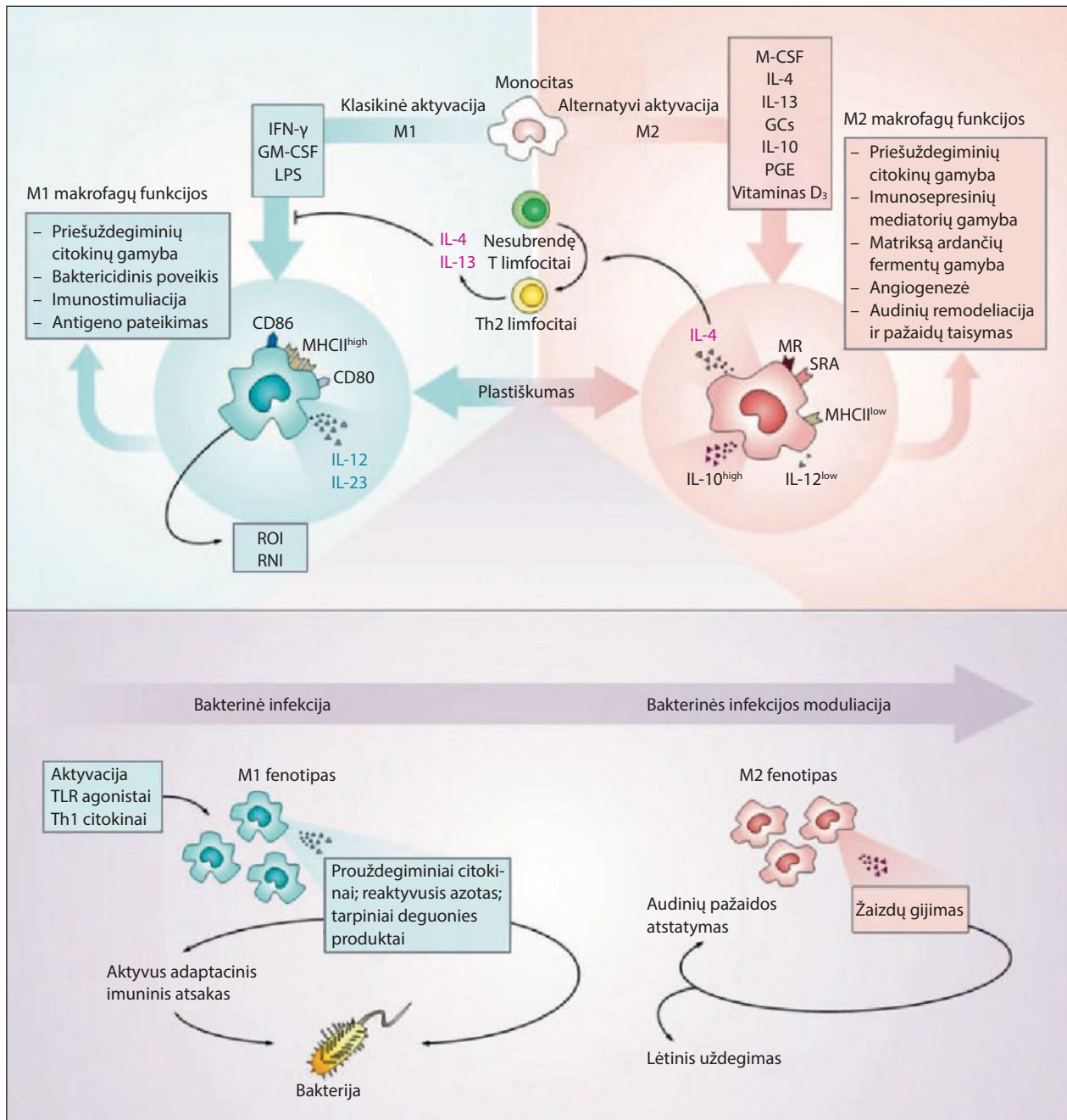
Naviko mikroaplinkoje imuninės ląstelės sudaro nevienalytę populiaciją. Dėl padidėjusių priešūždegiminių mediatorių, tokių kaip tumoro augimo veiksnio ir IL-10 sekrecijos, B limfocitai gali reguliuoti imuninius mechanizmus – slopinti autoimunines ir uždegimines reakcijas. Naviko mikroaplinką infiltravę B limfocitai slopina efektorinių T limfocitų ir natūralių žudikių (angl. *natural killers*, NK) ląstelių atliekamas funkcijas, skatina imuninių kontrolės taškų (PD-L1) raišką. Taip



# Moksliniai darbai ir apžvalgos

pat B limfocitai dalyvauja susidarant citotoksiniams CD8+ ir CD4+ limfocitams (angl. *cytotoxic CD8+ T cells and CD4+ regulatory T cells*, Tregs). Mokslinių tyrimų duomenimis, B limfocitai ir TAM gali skatinti M2 fenotipo makrofagus aktyvinti fosfatidilinozitolio 3-kinazę (angl. *phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K) ir taip skatinti naviko progresavimą [23, 24]. Tačiau yra

ir B limfocitų potipių, kurie gali sukelti priešnavikinį poveikį, veikdami kaip antigenus pateikiančios ląstelės ir taip prisideda prie navikus infiltruojančių T limfocitų išgyvenimo ir proliferacijos. B limfocitų sunaikinimas ir išsekimas sunkina CD4+T limfocitų aktyvaciją ir gamybą. Optimalus antigenui specifinių T limfocitų aktyvavimas galimas tik dalyvaujant B limfocitams.



**1 pav. Makrofagų fenotipai ir jų atliekamos funkcijos (modifikuota pagal EM. Conway ir kt., 2016) [18]**

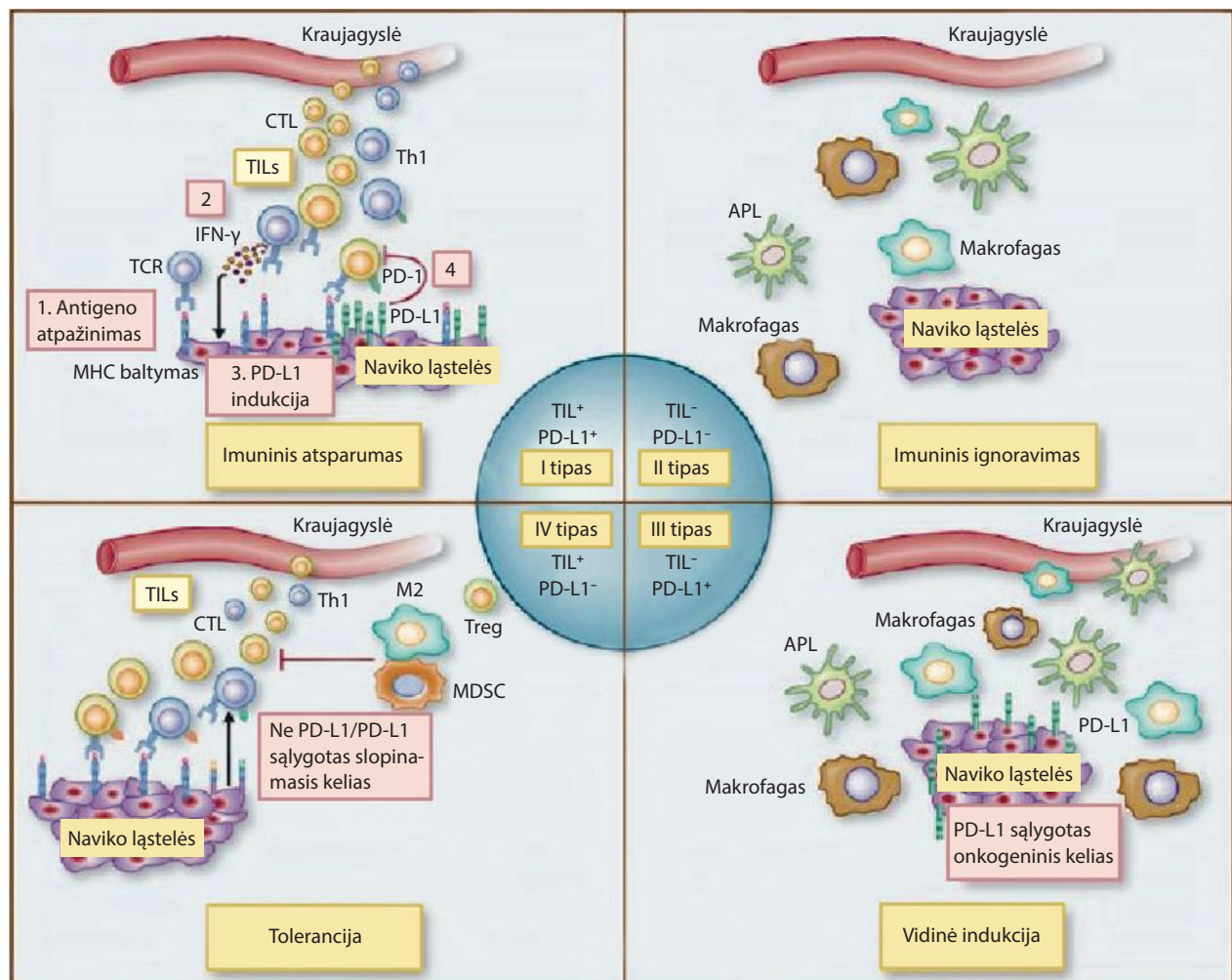
Santrumpos: CD (angl. *cluster of differentiation*) – kraujo ląstelių imunofenotipas; GM-CSF (angl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) – granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojantis vienetasis; IFN- $\gamma$  (angl. *Interferon gamma*) – interferonas  $\gamma$ ; IL (angl. *interleukin*) – interleukinas; LPS (angl. *lipopolysaccharide*) – lipopolisacharidas; M-CSF (angl. *macrophage colony-stimulating factor*) – makrofagų kolonijas stimuliuojantis vienetasis; MHCII (angl. *major histocompatibility complex*) – pagrindinis audinių suderinamumo kompleksas; MR (angl. *mannose receptor*) – manozės receptorius; M1, M2 – makrofagų fenotipai; PGE (angl. *prostaglandin*) – prostaglandinai; RNI (angl. *reactive nitrogen intermediates*) – aktyvus azoto radikalai; ROI (angl. *reactive oxygen intermediates*) – aktyvūs deguonies radikalai; SRA (angl. *scavenger receptor*) – B klasės I tipo receptorius-surinkėjas; Th1 (angl. *T-helper type 1 cell*) – T limfocitų pagalbininkų 1 tipas; TLR (angl. *Toll-like receptor*) – transmembraninis atpažinimo receptorius.

Naviką infiltravusių B limfocitų buvimas naviko mikroaplinkoje yra susijęs su geresne NSLPV gydymo ir pacientų išgyvenamumo prognoze [24]. Išsamūs tyrimai parodė B limfocitų citotoksinį potencialą. Aktyvuoti B limfocitai, jungdamiesi prie citozino ir guanino nukleotidų (CpG) DNR metilinimo salelių, gali sunaikinti navikines ląsteles per Apo2 ligandams (angl. *tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand*, *Apo2 ligand*, TRAIL/Apo-2L) priklausomus mechanizmus [25].

## PD1 IR PD-L1

PD-1 yra 1 tipo transmembraninis baltymas, kurį koduoja *PDCD1* genas. Šis genas yra CD28/CTLA-4 imunoglobulino šeimos narys ir koduoja vieną svarbiausių slopinančių receptorių, esančių T limfocitų paviršiuje. PD-1 struktūra sudaryta iš tarpląstelinio IgV domeno, hidrofobinės membranos ir intraląstelinio

domeno. PD-1 ekspresuojamas ant T ir B limfocitų, monocitų, NK limfocitų, dendritinių ląstelių ir naviką infiltruojančių limfocitų (angl. *tumor infiltrating lymphocytes*, TIL). PD-1 turi du ligandus: PD-L1 (dar vadinamą B7-H1; CD274) ir PD-L2 (dar vadinamą B7-DC; CD273), kurie yra koinhibitoriai. PD-L1 ekspresuojamas ant T ir B limfocitų, dendritinių ląstelių, makrofagų, kraujagyslių endotelio ląstelių ir kasos salelės ląstelių. PD-L1 aptinkamas įvairių rūšių vėžinėse ląstelėse, tačiau labiausiai išreikštas esant NSLPV, melanomai, inkstų karcinomai, skrandžio vėžiui, hepatoceliulinei karcinomai, dauginėi mielomai, limfomai [26]. PD-L1 raišką indukuoja uždegimo mediatorių molekulės, įskaitant I ir II tipo interferoną (IFN)  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , lipopolisacharidus (angl. *lipopolysaccharide*, LPS), granulocitų-monocitų kolonijas stimuliuojantį veiksnį (angl. *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) ir VEGF, taip pat citokinai



**2 pav. Naviko mikroaplinkos potipiai, atsižvelgiant į TILs pasiskirstymą ir PD-L1 raišką (modifikuota pagal MW. Teng ir kt., 2015) [35]**

Santrumpos: APL – antigeną pateikianti ląstelė; MDSC – mieloidinės kilmės supresinės ląstelės; M2 – M2 makrofagai; Th1 (angl. *T-helper type 1 cell*) – T limfocitų pagalbininkų 1 tipas; TILs (angl. *tumor infiltrating lymphocytes*) – naviką infiltruojantys limfocitai; Treg (angl. *regulatory T cells*) – reguliatorinės T ląstelės; PD-1 (angl. *programmed cell death protein-1*) – programuotos ląstelės mirties baltymas 1; PD-L1 (angl. *programmed cell death ligand-1*) – programuotos ląstelės mirties ligandas-1.

# Moksliniai darbai ir apžvalgos

IL-10 ir IL-4. PD-1/ PD-L1 kelias reguliuoja imuniteto slopinimą įvairiais mechanizmais [6]:

- Per PD-1 receptorius aktyvuoja apoptozinius genus ir sukelia T limfocitų žūtį.
- Sąlygoja greitesnę T limfocitų išsekimą dėl lėtinės infekcijos.
- PD-L1, veikdami per žinduolių rapamicino taikinių (angl. *mammalian target of rapamycin*, mTOR) signalinį kelią, baltymo kinazės B (angl. *protein kinase B*, AKT) ir tarpląstelinį signalą reguliuojančios kinazės 2 (angl. *extracellular signal-regulated kinases 2*, ERK2) fosforilinimą, sumažina T limfocitų susidarymą ir blogina jų atliekamą funkciją.
- Veikiant per PD-1 receptorius, mažėja baltymų kinazės C teta (angl. *protein kinase C theta type*, PKC-teta) fosforilinimas, IL-2 gamyba, o tai sąlygoja T limfocitų proliferacijos slopinimą G1 fazėje.
- PD-1/PD-L1 blokuoja ląstelių signalų kelius, veikiant didžiajam audinių suderinamumo kompleksui (angl. *major histocompatibility complex*, MHC) ir CD28, dėl to sumažėja T limfocitų aktyvacija ir IL-2 gamyba.

Remiantis TIL pasiskirstymu bei PD-L1 raiška, navikus galima skirstyti į keturis pagrindinius tipus. I tipas – prisitaikančio imuninio atsparumo (angl. *adaptive immune resistance*), esant PD-L1+/TIL+; II tipas – imuninio ignoravimo (angl. *immunological ignorance*), esant PD-L1-/TIL-; III tipas – vidinės indukcijos (angl. *intrinsic induction*), esant PD-L1+/TIL-; IV tipas – tolerancijos (angl. *tolerance*), esant PD-L1-/TIL+ (2 pav.) [35].

PD-1 ir PD-L1 inhibitorių atsiradimas klinikoje praktikoje tapo revoliuciniu įvykiu gydant vėžį, tačiau nuoseklus atsakas ir ilgalaikiai rezultatai pastebimi tik daliai pacientų. Šiuo metu tiesioginis PD-L1 ekspresijos vertinimas navikiniame audinyje laikomas biologiškai patikimu ir geriausiai prieinamu žymeniu prognozuojant naviko atsaką ir išgyvenamumo prognozė. Daugybė tyrimų parodė ilgesnį pacientų bendrą išgyvenamumą, geresnį gydymo atsaką pacientams, sergantiems PD-L1 teigiamu NSLPV taikant gydymą imunoterapija, lyginant su standartine chemoterapija. Klinikinių tyrimų duomenimis, nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo bei išgyvenamumo be ligos progresavimo prailgėjimas taikant imunoterapiją, lyginant su standartiniu gydymu chemoterapija. Nepaisant to, teigiamas klinikinis poveikis, gydant NSLPV anti-PD-1 arba anti-PD-L1, taip pat nustatytas beveik 50 proc. tiriamųjų. Svarbus mokslinis indėlis tenka ir KEYNOTE-001 tyrimui, kurio metu buvo atlikti išsamūs PD-L1 raiškos vertinimai ir nustatyta, kad PD-L1 ekspresija laikoma teigiama, kai ne mažiau kaip 50 proc. ląstelių reaguoja su imuniniu žymeniu. Pažymėtina, kad bendrojo penkerių metų išgyvenamumo dažnis, skiriant gydymą nonoterapija pembrolizumabu ir esant didesnei nei 50 proc. PD-L1

ekspresijai, viršijo 25 proc. Deja, šiuo metu nėra publikuotų klinikinių tyrimų, kuriuose būtų įvertintas ryšis tarp PD-1 arba PD-L1 inhibitorių veiksmingumo bei PD-L1 raiškos procentinės vertės [27–29].

## IMUNOMETABOLIZMAS

Vienas iš ląstelių piktybiškumo požymių yra medžiagų apykaitos procesų persitvarkymas ir persiskirstymas. Navikinės ląstelės, siekiamos kuo ilgiau išgyventi, proliferuoti ir daugintis hipoksinėje mikroaplinkoje, turi perprogramuoti savo medžiagų apykaitos procesus. Imunometabolizmas apibūdina imunologinių ir metabolinių procesų sąveiką, kai imuninė sistema tarpininkauja navikinių ląstelių vystymuisi ir dauginimuisi [30]. Imuninės ląstelės dažniausiai energija apsirūpina oksidacinio fosforilinimo būdu, sintetindamos adenzin trifosfatą (ATP), kuris yra pagrindinis visų ląstelių energijos šaltinis. Metabolinių kelių persitvarkymas – tai procesų visuma, kurios metu pakinta energinių medžiagų gavybos būdas, kai vietoje oksidacinio fosforilinimo aktyvinama glikolizė. Dažniausiai glikolizei naudojamos naviko mikroaplinkoje esančios maistinės medžiagos – gliukozė ir glutaminas. Imunometabolizmo persiskirstymas, nukreipiant jį glikolizės keliu, yra kone veiksmingiausias būdas kontroliuoti imuninių ląstelių išgyvenamumą ir užtikrinti efektorinių funkcijų atlikimą. Naviko mikroaplinkoje aptinkama cisteino, katepino proteazių, kurios apsaugo navikines ląsteles nuo sunaikinimo. Dėl šios priežasties sumažėja ir chemoterapijos poveikis [31, 32].

Tam tikras navikų infiltravusių makrofagų fenotipas turi metastazinių poveikį, kuris aktyvina angiogenezę, epitelio-mezenchimos transformaciją ir ekstravazaciją. Glikolizės metu kaip žaliavą naudojant 2-deoksi gliukozę, slopinamas tokio fenotipo makrofagų veikimas. Žinios apie imuninių ląstelių metabolizmą gali suteikti galimybę pakeisti pusiausvyrą tarp uždegimą skatinančių ir slopinančių veiksnių, imuninių reakcijų, vėžio formavimosi mechanizmų [33]. Praktinė šių mechanizmų supratimo nauda neabejotina. Manoma, kad ateityje gydymas imunoterapija taps lengviau prieinamu ir vienu iš pagrindinių onkologinių, uždegiminių ir infekcinių ligų gydymo būdų.

## GENETINIAI VEIKSNIAI

Genetiniai veiksniai, kurie aktyvina onkogenus ir inaktyvuoja naviko augimą slopinančius genus, skatina naviko formavimąsi. Minėti genetiniai veiksniai sutrikdo normalius ląstelės reguliavimo procesus, dauginimąsi, išgyvenimą, diferenciaciją ir DNR pažeidimų taisymą. Šiuo metu gerai žinoma tik keletas onkogenų, kurie yra susiję su uždegimo reguliavimu. Onkogenai veikdami per antrinius tarpininkus skatina naviko kraujagyslių augimą, tarpląstelinio matrikso

remodeliaciją, metastazavimą bei imuninio atsako slopinimą. Genetiniai pokyčiai dažnai ne tik sutrikdo normalų įgimto imuninio ir uždegiminio atsako veikimą, bet skatina ir naviko formavimąsi. Išsamesni klinikiniai tyrimai parodė, kad aktyvinant endotelio augimo veiksnio receptorių (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) navikiniame audinyje didėja ir PD-L1 ekspresija, kuri sąlygoja sumažėjusį imuninį atsaką. Manoma, kad makrofagai gali turėti įtakos naviko formavimuisi ir progresavimui dėl onkogenų aktyvacijos. Navikinės ląstelės per antrinius tarpininkus skatina monocitų pirmtakus ir makrofagus išskirti chemokinus, CC chemokino ligando 2 (angl. *C-C motif ligand 2*, CCL2) ir GM-CSF. Navikinės ląstelės, veikiamos per signalo keitiklio ir transkripcijos 3 (angl. *signal transducer and activator of transcription 3*, STAT3) aktyvatoriaus geną, gamina IL-4, IL-10 ir IL-13. Šių veiksnių visuma lemia monocitų diferenciaciją į aktyvuotus ir su naviku susijusius M2 fenotipo makrofagus [18, 26].

## IŠVADA

Plaučių vėžio formavimasis yra daugiapakopis procesas, kuris vyksta sąveikaujant navikinėms ir imuninėms ląstelėms. Dėl pakitusių mikroaplinkos sąlygų ir imuninių ląstelių aktyvacijos skatinama navikogenezė. Nustačius tikslus šių transformacijų imuninius mechanizmus, būtų galima individualizuoti ir optimizuoti plaučių vėžio gydymą.

Gauta 2020 08 07  
Priimta 2020 08 12

## LITERATŪRA

1. The International Agency for Research on Cancer. Latest global cancer data. 2018. Available at: <https://www.who.int/cancer/PRGLOBocanFinal.pdf>
2. Higienos institutas. Statistinių duomenų apie mirties priežastis paieškos priemonė. 2018 Prieiga per internetą: 2018. [http://hi.lt/lt/paieskos\\_priemone.html](http://hi.lt/lt/paieskos_priemone.html)
3. Didkowska J, Wojciechowska U, Koskinen HL, Łobaszewski J. Lung cancer epidemiology: contemporary and future challenges worldwide. *Ann Transl Med*. 2016; 4(8):150.
4. Usher NT, Chang S, Howard RS, Martinez A, Harrison LH, Santosham M, et al. Association of BCG vaccination in childhood with subsequent cancer diagnoses. A 60-year follow-up of a clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2019; 2(9):e1912014.
5. Lawrence M, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, Sivachenko A. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature*. 2013; 499(7457):214-8.
6. Gun SY, Lee SWL, Sieow JL, Wong SC. Targeting immune cells for cancer therapy. *Redox Biol*. 2019; 25:101174.
7. Tsou P, Katayama H, Ostrin EJ, Hanash SM. The emerging role of B cells in tumor immunity. *Cancer Res*. 2016; 76(19):5597-601.
8. Kalia V, Sarkar S. Regulation of effector and memory CD8 T cell differentiation by IL-2-a balancing act. *Front Immunol*. 2018; 9:2987.
9. Gropper Y, Feferman T, Shalit T, Salame TM, Porat Z, Shakhar G. Culturing CTLs under hypoxic conditions enhances their cytotoxicity and improves their anti-tumor function. *Cell Rep*. 2017; 12(20):2547-55.
10. Bader JE, Voss K, Rathmell JC. Targeting metabolism to im-

prove the tumor microenvironment for cancer immunotherapy. *Mol Cell*. 2020;78(6):1019-33.

11. Ruffell B, Coussens LM. Macrophages and therapeutic resistance in cancer. *Cancer Cell*. 2015; 27(4):462-72.
12. Almatroodi SA, McDonald CF, Darby IA, Pouniotis DS. Characterization of M1/M2 tumour-associated macrophages (TAMs) and Th1/Th2 cytokine profiles in patients with NSCLC. *Cancer Microenviron*. 2016; 9(1):1-11.
13. Edin S, Wikberg ML, Dahlin AM, Rutega J, Oberg A, Oldenborg PA, et al. The distribution of macrophages with a M1 or M2 phenotype in relation to prognosis and the molecular characteristics of colorectal cancer. *Plos One*. 2012; 7(10):e47045.
14. Lahmar Q, Keirsse J, Laoui D, Movahedi K, Van Overmeire E, Van Ginderachter JA. Tissue-resident versus monocyte-derived macrophages in the tumor microenvironment. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1865(1):23-34.
15. Jackute J, Zemaitis M, Pranys D, Sitkauskienė B, Miliauskas S, Vaitkiene S, et al. Distribution of M1 and M2 macrophages in tumor islets and stroma in relation to prognosis of non-small cell lung cancer. *BMC Immunol*. 2018; 19(1):3.
16. Landskron G, De la Fuente M, Thuwajit P, Thuwajit C, Hermoso MA. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J Immunol Res*. 2014; 2014:149185.
17. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 105(2):141-50.
18. Conway EM, Pikor LA, Kung SH, Hamilton MJ, Lam S, Lam WL. Macrophages, inflammation, and lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(2):116-30.
19. Vaguliene N, Zemaitis M, Lavinskiene S, Miliauskas S, Sakalauskas R. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Immunol*. 2013; 14:36.
20. Coffelt SB, Wellenstein MD, de Visser KE. Neutrophils in cancer: neutral no more. *Nat Rev Cancer*. 2016; 16(7):431-46.
21. Sagiv JY, Michaeli J, Assi S, Mishalian I, Kisos H, Levy L. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer. *Cell Rep*. 2015; 10(4):562-73.
22. Swierczak A, Mouchemore KA, Hamilton JA, Anderson RL. Neutrophils: important contributors to tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2015; 34(4):735-51.
23. Zhang C, Xin H, Zhang W, Yazaki PJ, Zhang Z, Le K. CD5 binds to interleukin-6 and induces a feed-forward loop with the transcription factor STAT3 in B cells to promote cancer. *Immunity*. 2016; 19(4):913-23.
24. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, Jacobelli J, Friedman RS, Marrack P. CD11c-expressing B cells are located at the T cell/B cell border in spleen and are potent APCs. *J Immunol*. 2015; 195(1):71-9.
25. Harms Pritchard G, Pepper M. Memory B cell heterogeneity: remembrance of things past. *J Leukoc Biol*. 2018; 103(2):269-74.
26. Akbay EA, Koyama S, Carretero J, Altabef A, Tchaicha JH, Christensen CL, et al. Activation of the PD-1 pathway contributes to immune escape in EGFR-driven lung tumors. *Cancer Discov*. 2013; 3(12):1355-63.
27. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors: The first theories. *Oncotarget*. 2017; 8(4):7175-80.
28. Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, Carcereny E, Leigh NB, Ahn MJ, et al. Five-year overall survival for patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with pembrolizumab: results from the phase I KEYNOTE-001 study. *J Clin Oncol*. 2019; 37(28):2518-27.
29. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ*. 2018; 362:k3529.
30. Netea-Maier RT, Smit JWA, Netea MG. Metabolic changes in tumor cells and tumor-associated macrophages: A mutual relationship. *Cancer Lett*. 2018; 413:102-9.
31. Wenes M, Shang M, Di Matteo M, Goveia J, Martín-Pérez R, Serneels J. Macrophage metabolism controls tumor blood vessel morphogenesis and metastasis. *Cell Metab*. 2016; 24(5):701-15.
32. Hu G, Guo M, Xu J, Wu F, Fan J, Huang Q, et al. Nanoparticles targeting macrophages as potential clinical therapeutic agents against cancer and inflammation. *Front Immunol*. 2019; 10:1998.
33. Ventola CL. Progress in nanomedicine: approved and investigational nanodrugs. *T*. 2017; 42(12):742-55.
34. Teng MW, Ngiew SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying cancers based on T-cell infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015; 75(11):2139-45.

# Tinkamo inhaliatoriaus ir vaistų derinio parinkimas – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymo pagrindas

THE IMPORTANCE OF CHOOSING THE RIGHT INHALER AND DRUG COMBINATION FOR PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) medikamentinio gydymo pagrindas yra įkvepiamieji bronchus plečiantys vaistai. Tačiau, parenkant gydymą, svarbu ne tik pritaikyti tinkamiausią vaistą arba vaistų derinį, laiku skirti gydymą arba jį intensyvinti, bet ir parinkti pacientui labiausiai tinkamą inhaliatorių. Tiotropio/olodaterolio tyrimai įrodė gydymo deriniu, palyginus su monoterapija, pranašumą gerinant plaučių funkciją, mažinant simptomus, hiperinfliaciją, didinant fizinį aktyvumą ir ištvermę, retinant LOPL paūmėjimus, patvirtino ankstyvojo gydymo dviejų bronchus plečiančių vaistų deriniu naudą, išlaikė panašų saugumo profilį bei užtikrino geresnę pacientų gyvenimo kokybę. Respimat® smulkia migtą sukuriantis inhaliatorius – tai unikalus prietaisas, generuojantis lėtai judančią, švelnią ir ilgai išliekančią dulksną bei užtikrinantis ypač didelę vaisto dalelių depoziciją smulkiausių kvėpavimo takuose bei visą parą trunkančią bronchodiliataciją. Kartotinio naudojimo Respimat®, kurį galima naudoti su šešiais užtaisais, reikšmingai prisideda prie aplinkos taršos mažinimo.

**Reikšminiai žodžiai:** LOPL, kartotinio naudojimo inhaliatorius Respimat®, ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistas, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius, švelnios dulksnos inhaliatorius.

**Summary.** The main treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is inhaled bronchodilators. Depending on phenotype and severity of COPD, it is important to select not only the most appropriate medication, start treatment on time, but also choose the most suitable inhaler. Combination of tiotropium/ olodaterol has shown the benefit of improving lung function, reducing symptoms, hyperinflation, increasing physical activity and endurance, reducing exacerbations of COPD, confirmed the safety and better life quality. Respimat® soft mist inhaler is a unique device that provides extremely high deposition of drug particles even in the smallest airways, is environmentally friendly and ensures twenty-four hours acting bronchodilation for patients with COPD.

**Keywords:** COPD, reusable inhaler Respimat®, long-acting  $\beta_2$  agonist, long-acting muscarinic receptor antagonist, soft mist inhaler.

### IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai liga, kurią sąlygoja įkvepiamų žalingų dalelių arba dujų ilgai trunkantis poveikis kvėpavimo takams. Dažniausiai ši liga susijusi su ilgalaikiu tabako rūkymu. LOPL būdingas kosulys, dusulys, skrepliavimas bei bronchų obstrukcija. Svarbiausia patogenezės grandis – smulkiųjų kvėpavimo takų spindžio obstrukcija bei „oro spąstų“ fenomenas, dėl kurio sutrinka oro pasišalinimas iš plaučių, išsivysto hiperinfliacija, mažėja įkvėpimo talpa. Todėl pacientus vargina dusulys, kuris ir riboja fizinę krūvį [1]. Itin svarbu parinkti pacientui ne tik adekvatų medikamentinį gydymą, bet ir jam tinkamiausią inhaliatorių, kuris užtikrintų veiksmingą vaisto patekimą į obstrukcijos vietą – smulkiuosius kvėpavimo takus ir depoziciją plaučiuose.

### STABILIOS LOPL GYDYMO PRINCIPAI

Svarbiausi LOPL gydymo principai: rizikos veiksnių šalinimas (vienas svarbiausių – mesti rūkyti), bronchų

sekreto evakuacijos užtikrinimas, kvėpavimo nepakankamumo korekcija, fizinio aktyvumo skatinimas, kvėpavimo takų uždegimo slopinimas. Įkvepiamieji muskarino receptorių blokatoriai,  $\beta_2$  agonistai ir gliukokortikoidai – tai pagrindiniai stabilios LOPL gydymo vaistai. Pirmojo pasirinkimo vaistai – ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai. Esant astmos – LOPL persidengimo fenotipui, kai yra dažni neinfekcinės kilmės paūmėjimai ir padidėjęs kraujo eozinofilų skaičius ( $\geq 300$  ląst./ $\mu$ l), reikėtų apsvarstyti įkvepiamųjų gliukokortikoidų (IGK) skyrimą [2]. Ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai –  $\beta_2$  adrenoreceptorių agonistai (IVBA) ir muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) pagerina LOPL sergančiųjų plaučių funkcijos rodiklius, mažina dusulį, gerina gyvenimo kokybę, didina fizinę ištvermę, retina paūmėjimų dažnį bei mažina trumpo veikimo bronchus plečiančių vaistų poreikį. Dėl šių priežasčių turėtų būti vartojami kaip pirmojo pasirinkimo vaistai stabiliai LOPL gydyti [3].

Daugumai LOPL sergančių pacientų gydymas pradedamas vienu įkvėpiamuoju bronchus plečiančiu vaistu. Vaistas parenkamas atsižvelgiant į anamnezę, LOPL fenotipą bei galimą nepageidaujamą vaisto poveikį. Neginčytinų įrodymų, kokį ilgo veikimo bronchus plečiantį vaistą skirti pradiniam LOPL gydymui, nėra. Gydymui vienu IVMB teikiamas prioritetas, kai yra dažnesni LOPL paūmėjimai, o IVBA – kai vyrauja dusulys.

Laipsniškas kvėpavimo funkcijos blogėjimas sukelia fizinio aktyvumo sumažėjimą ir gyvenimo kokybės pablogėjimą. Klinikinių tyrimų duomenimis, didžiausias plaučių funkcijos rodiklių blogėjimas pasireiškia ankstyvosiose LOPL stadijose [4, 5]. Sergant LOPL, ankstyvą ir greitą plaučių funkcijos susilpnėjimą lydi reikšmingai sumažėjęs fizinis aktyvumas – jau GOLD (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, Visuotinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva) antros grupės pacientų fizinis aktyvumas yra 30 proc. mažesnis, lyginant su sveikais asmenimis [6]. O sumažėjęs fizinis aktyvumas savo ruožtu neišvengiamai veikia kvėpavimo funkciją: susidaro užburtas ratas, lemiantis laipsnišką plaučių funkcijos ir fizinio aktyvumo silpnėjimą. Pradiniai klinikinių tyrimų duomenys rodo ankstyvojo gydymo dviejų bronchus plečiančių vaistų deriniu naudą. Šioms išvadoms galutinai patvirtinti reikalingi išsamesni, didesnės imties tyrimai, kurių dizainas sukurtas būtent šiam tikslui pasiekti [7]. Tyrimų metu nustatyta bronchus plečiančių vaistų nauda, gerinant sergančiųjų LOPL plaučių funkcijos rodiklius, po bronchus plečiančio vaisto įkvėpimo forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>) prieaugis buvo statistiškai reikšmingai didesnis tiotropio grupėje, lyginant su placebo grupe [8, 9]. Nustatytas teigiamas bronchus plečiančių vaistų poveikis sergančiųjų LOPL fizinio krūvio toleravimui [6].

Svarbu laiku atpažinti, kada gydymas vienu vaistu yra nepakankamas. Didžioji dalis (apie ~80 proc.) sergančiųjų LOPL gydomi vienu bronchus plečiančiu vaistu tebejaucia ligos simptomus [10]. Skiriant vieną bronchus plečiantį vaistą ir esant nepakankamam gydomajam poveikiui, reikėtų apsvarstyti kompleksinio gydymo IVMB/IVBA vaistų deriniu galimybę [11]. Skyrus tiotropio/olodaterolio derinį, lyginant su monoterapija tiotropiu, pagerėja plaučių funkcijos rodikliai, gyvenimo kokybė, sumažėja dusulys ir paūmėjimai tampa retesni, sumažėja greitai veikiančio simptomus slopinančio gydymo poreikis [12].

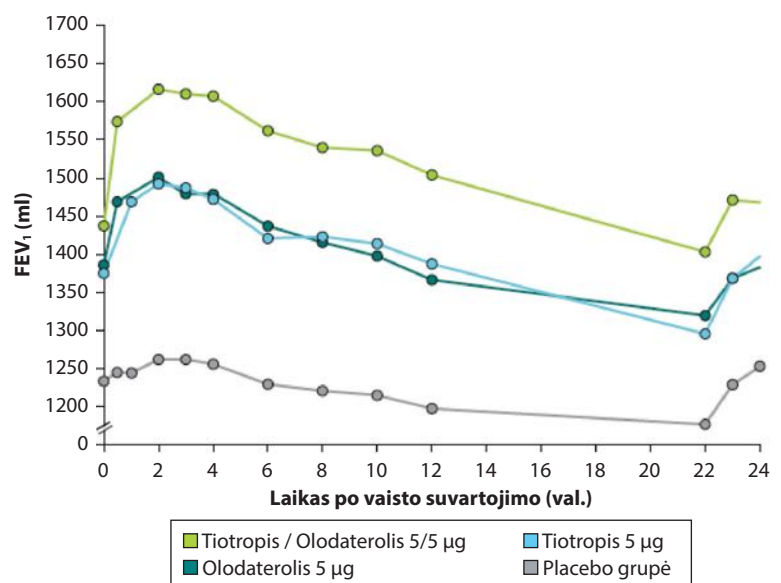
Sunkios LOPL atveju (FEV<sub>1</sub> < 50 proc.

būtiną dydžio), esant retų paūmėjimų, emfizeminiam fenotipui, dažnų paūmėjimų fenotipui ar bronhektazėms, rekomenduojama iš karto pradėti gydymą dviejų bronchus plečiančių vaistų IVMB/IVBA deriniu [13].

## VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS

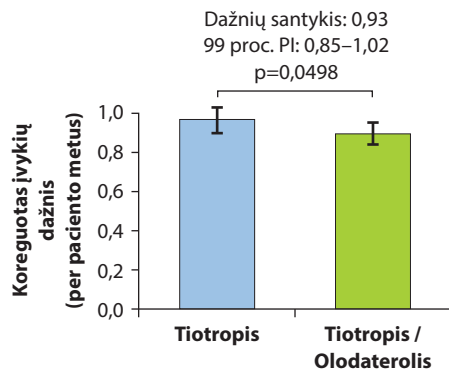
Sergant LOPL, ypač svarbu užtikrinti veiksmingą ir ilgai trunkančią bronchodilataciją nuo vieno vaisto pavartojimo iki kito, tuo tikslu ir buvo atliktas VIVACITO klininis tyrimas [13]. Šiuo tyrimu buvo siekiama įvertinti tiotropio/olodaterolio derinio įtaką kvėpavimo funkcijos rodikliams per 24 val. LOPL sergantiems pacientams. Tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys statistiškai reikšmingai padidino FEV<sub>1</sub> prieaugį, palyginus su monoterapija tiotropiu 5 μg arba olodateroliu 5 μg (atitinkamai – 110 ml, palyginus su tiotropiu 5 μg, 115 ml – su olodateroliu 5 μg ir net 280 ml – su placebo) (1 pav.) [12]. Tiotropio/olodaterolio derinys, vartojant po du įkvėpimus 1 kartą per parą, užtikrino veiksmingą bronchodilataciją per 24 val.

Kitas svarbus LOPL gydymo aspektas – tinkama ligos kontrolė, kurios pagalba galima išvengti sunkių ligos paūmėjimų, plaučių funkcijos pablogėjimo, netgi mirties. Klinikinių tyrimų duomenimis, tiotropis yra itin veiksmingas mažinant vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų riziką. INVIGORATE klininiame tyrime [14] buvo įrodytas geresnis tiotropio poveikis metiniam paūmėjimų skaičiui, palyginus su indakateroliu. Tęsiant išsamesnius šios krypties tyrimus, buvo atliktas analogų neturintis DYNAGITO klininis tyrimas [15], kurio tikslas – nustatyti, ar IVBA derinys su tiotropiu yra veiksmingesnis retinant LOPL paūmėjimų dažnį, palyginus su monoterapija



1 pav. Įkvėpiamąjo vaisto įtaka FEV<sub>1</sub> rezultatui per 24 val.

Santrumpas: FEV<sub>1</sub> – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*).



Gydytų pacientų skaičius (n)	3940	3939
Bendras vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų skaičius (n)	2975	2937

## 2 pav. Gydomo tiotropio/olodaterolio deriniu įtaka vidutinių ir sunkių paūmėjimų dažniui

SP – standartinė paklaida, PI – pasikliaujamasis intervalas, p – statistinio reikšmingumo lygmuo.

tiotropiu. Tiotropio/olodaterolio derinys, lyginant su monokomponentu tiotropiu (palyginamuoju preparatu), dar 7 proc. sumažino paūmėjimų riziką (vidurkis – 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, nustatyti reikšmingai retesni LOPL paūmėjimai (2 pav.). Tyrime įvertintas ir galimas nepageidaujamas vaistų poveikis, kuris buvo minimalus ir beveik nesiskyrė tarp pacientų grupių (tiotropio/olodaterolio grupėje nepageidaujamas poveikis buvo nustatytas 810 pacientų (21 proc.) ir 862 (22 proc.) gydytų vien tiotropiu grupėje), todėl galima teigti, kad vaistai yra pakankamai saugūs ilgalaikiam vartojimui. Apibendrinus DYNAGITO tyrimo duomenis, prie vartojamo tiotropio papildomai skyrus dar vieną bronchus plečiantį vaistą IVBA olodaterolį statistiškai reikšmingai sumažėjo LOPL paūmėjimų dažnis. Taip pat vartojant tiotropio ir olodaterolio derinį, pasiektas reikšmingas sveikatos būklės pagerėjimas, o vaistai yra pakankamai saugūs ilgai vartoti [15].

## TINKAMIAUSIO INHALIATORIAUS PARINKIMAS

Sėkmingas obstrukcinių kvėpavimo takų ligų gydymas priklauso net tik nuo skiriamo vaisto veikliosios medžiagos ir jos dozės, bet ir nuo inhaliatoriaus parinkimo konkrečiam pacientui. Šiais laikais inhaliatorių pasirinkimas gana platus, todėl itin svarbu parinkti tinkamiausią inhaliatorių. Priešingu atveju tai gali turėti įtakos klinikiniam LOPL gydymo rezultatams. Nustatytas ryšys tarp netinkamo inhaliatoriaus naudojimo ir LOPL paūmėjimų dažnio. Prieš skiriant gydymą įkvėpiamaisiais vaistais, svarbu įvertinti paciento galimybes suformuoti pakankamą įkvėpimo srovę, koordinuoti judesius bei įkvėpimo pastangas. Idealus inhaliatorius turėtų būti lėtai generuojantis

vaisto dozę (per >1 sek.), sukuriantis nedideliu greičiu judančią smulkių dalelių (<5  $\mu\text{m}$ ) frakciją nepriklausomai nuo paciento pastangų, paprastas naudoti, užtikrinantis tikslų dozavimą ir turintis dozių indikatorių, neturintis propelento, atsparus mikrobinei taršai, daugiadozis, o įkvėpiamo vaisto dozė turėtų nepriklausyti nuo paciento inhaliavimo veiksmų. Obstrukcinėmis plaučių ligomis sergantiems pacientams suformuoti pakankamą vaisto įkvėpimo srovę yra gana sudėtinga, todėl jiems dažnai netinka sausųjų miltelių inhaliatoriai (angl. *dry-powder inhaler*, DPI) [14, 16]. Naudojant suslėgtų dozių inhaliatorių (angl. *pressurized metereddose inhaler*, pMDI), dažna problema yra nekoordinuotas ir su įkvėpimu nesuderintas pMDI inhaliatoriaus aktyvinimas - su tuo dažnai susiduria vyresnio amžiaus pacientai. Šias problemas išsprendžia švelnios dulksnos inhaliatorius Respimat® (angl. *soft mist inhaler*, SMI), pasižymintis unikaliu veikimo mechanizmu, dėl kurio ore dalelės išsilaiko 6–10 kartų ilgiau, lyginant su pMDI. Respimat® generuojama švelni migla juda nedideliu greičiu – apie 0,8 m/sec., lyginant su kitais pMDI, kurių generuojamų dalelių greitis yra didesnis ir siekia apie 2,0–8,4 m/sec. Svarbi aerolinio inhaliatoriaus savybė – generuojama didelė smulkiųjų dalelių frakcija. Dėl šios priežasties Respimat® užtikrina tinkamą vaisto patekimą į obstrukcijos vietą plaučiuose (nes LOPL yra smulkiųjų kvėpavimo takų liga). Respimat® inhaliatoriuje iki 77 proc. lašelių yra smulkiųjų dalelių (<5,8  $\mu\text{m}$ ) frakcijos [3, 15]. Taigi, visos šios savybės: nedidelis aerolinio greitis, jo patvarumas, didelė smulkiųjų dalelių frakcija padeda užtikrinti, kad vaistas su įkvėpimo srove pateks giliai į kvėpavimo takus, nenusės burnoje arba ryklėje. Tai lemia didesnę sėkmingo įkvėpimo galimybę ir pagerėjusią vaisto depoziciją plaučiuose. A. M. Ciciliani su bendraautorais ištyrė vaistų depozicijos skirtumus naudojant skirtingo tipo inhaliatoriaus. *In vitro* kompiuterinio modeliavimo tyrime buvo palyginti keturi skirtingi inhaliatoriai: Respimat®, Breezhaler®, Genuair® ir Ellipta™. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti aerolinio kaupimąsi burnaryklėje ir plaučiuose. Vaisto dalelių kaupimosi dozė buvo vertinta modeliuojama dozė į plaučius (angl. *modeled dose to the lung*, mDTL) vidutinio sunkumo ir labai sunkia LOPL sergančių pacientų pogrupiuose. Pagrindinėse šio tyrimo išvadose teigiama, kad į plaučius įkvėpiama vaisto dozė vidutinio sunkumo ir labai sunkia LOPL sergančių pacientų pogrupiuose buvo didesnė, o vaisto nusėdimas burnoje ir ryklėje mažesnis, įkvėpiant per Respimat® inhaliatorių, nei per Breezhaler® arba Genuair® inhaliatorius [16].

Pastaraisiais metais globalių klimato pokyčių fone itin didelę reikšmę turi ir naujų aplinkai draugiškų medicinos prietaisų panaudojimas klinikinėje praktikoje. Taip stengiamasi dar labiau sumažinti taršos

poveikį aplinkai. Idėją sukurti švelnios dulksnos inhaliatorių Respimat® be ozono sluoksnį ardančių cheminių medžiagų, tokių kaip chlorofluorokarbonas (CFS) arba hidrofluoroalkanas (HFA) paskatino ne tik siekis išspręsti aukščiau minėtas problemas, susijusias su tradiciniais aerozoliniais inhaliatoriais, bet ir poreikis sumažinti aplinkos taršą. Respimat® inhaliatorius neturi propelento – pagalbinės medžiagos, kuri ne tik ardo ozono sluoksnį, bet ir apsunkina vaisto dalelių patekimą į apatinius kvėpavimo takus [16, 17].

Kitas svarbus žingsnis, siekiant apsaugoti gamtą – sukurti daugkartinio naudojimo inhaliatorių. Buvo sukurtas pirmasis kartotinio naudojimo inhaliatorius. Kaip ir ankstesnis (vienkartinio naudojimo) Respimat® inhaliatorius šis medicinos prietaisas generuoja tomis pačiomis savybėmis pasižymintį aerozolį. Tačiau ši inhaliatorių galima naudoti su keliais vaisto užtaisais. Jei anksčiau įprastai sunaudojus visas inhaliatoriuje esančias vaisto dozes prietaisas kartu su vaistų užtaisu buvo išmetamas, pakartotinio naudojimo inhaliatorių galima naudoti iki 6 mėn. su šešiais vaisto užtaisais. Taip per metus pacientas sunaudos tik du inhaliatorius (vietoje įprastų 12) [18, 19].

Manoma, kad sveikatos apsaugos sektoriuje anglies dvideginio (CO<sub>2</sub>) tarša sudaro 3–10 proc. pasaulio CO<sub>2</sub> emisijos [19]. Vienkartinio naudojimo Respimat®, kuris neturi propelento, anglies junginių emisija yra 20 kartų mažesnė nei daugumos pMDI. Naujo pakartotinio naudojimo Respimat® inhaliatoriaus anglies junginių emisija yra dar 50–63 proc. mažesnė už vienkartinio naudojimo Respimat® ir net iki 98,5 proc. mažesnė, lyginant su pMDI. Atsižvelgiant į LOPL sergančiųjų skaičių, statistika dar reikšmingesnė. Jei kiekvienas LOPL sergantis pacientas gydymui naudotų kartotinio naudojimo Respimat® inhaliatorių 6 mėn., tai padėtų sutaupyti 2,51 milijardo inhaliatorių ir leistų sumažinti CO<sub>2</sub> emisiją daugiau nei 17,5 mln. tonų [20].

## IŠVADOS

Stabilios LOPL farmakologinio gydymo pagrindas – įkvepiamieji ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai. Daugumai LOPL sergančių ligonių gydymas pradedamas vienu bronchus plečiančiu vaistu, tačiau daugiau nei 78 proc. šių pacientų vis tiek jaučia dusulį. Esant nepakankamam monoterapijos poveikiui, rekomenduojama nedelsti ir skirti dvigubą derinį. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad tiotropio ir olodaterolio derinys greitai ir patikimai padidina bronchų laidumą, pagerina simptomų kontrolę, fizinio krūvio toleranciją, sumažina hiperinfliaciją ir paūmėjimų riziką. Papildomas Respimat® privalumas – unikalus inhaliatorius, generuojantis nedideliu greičiu judantį bei ilgai išliekantį aerozolį, kurį sudaro didelė smulkiųjų dalelių frakcija. Respimat® ne tik paprasta ir patogu

naudoti, bet jo savybių pagalba užtikrinama didelė vaisto depozicija plaučiuose – tai lemia ilgą ir veiksmingą bronchus plečiantį poveikį. Svarbu atkreipti dėmesį ir į tai, kad tiotropis monoterapijoje bei derinyje su olodateroliu yra iširtas ir pakankamai saugus naudoti ilgalaikiam gydymui. Kartotinio naudojimo Respimat® galima panaudoti su šešiais užtaisais, dėl šios priežasties reikšmingai prisidedama prie aplinkos taršos mažinimo.

*Straipsnis remiamas Boehringer Ingelheim  
RCV GmbH & Co KG Lietuvos filialo  
PC-LT-100477*

*Parengimo data: 2020-08*

## LITERATŪRA

1. **Higham A, Quinn AM, Cançado JED, Singh D.** The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res.* 2019; 20(1):49.
2. **Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Bagdonas K, Biekšienė K.** Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diag-nostika ir gydymas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“; 2019. p. 27-9.
3. **Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, Platz J, Mueller A, Fogarty C.** The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med.* 2009; 103(1):22-9.
4. **Tantucci C, Modina D.** Lung function decline in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012; 7:95-9.
5. **Welte T, Vogelmeier C, Papi A.** COPD: early diagnosis and treatment to slow disease progression. *Int J Clin Pract.* 2015; 69(3):336-49.
6. **Troosters T, Maltais F, Leidy N, Lavoie KL, Sedeno M, Janssens W, et al.** Effect of bronchodilation, exercise training, and behavior modification on symptoms and physical activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(8):1021-32.
7. **Barrecheguren M, Monteagudo M, Miravittles M.** Population-based study of LAMA monotherapy effectiveness compared with LABA/LAMA as initial treatment for COPD in primary care. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018; 28(1):36.
8. **Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin D P.** Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9696):1171-8.
9. **Zhou Y, Zhong N, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al.** Tiotropium in early-stage chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2017; 377(10):923-35.
10. **Dransfield MT, Bourbeau J, Jones PW, Hanania NA, Mahler DA, Vestbo J, et al.** Once-daily inhaled fluticasone furoate and vilanterol versus vilanterol only for prevention of exacerbations of COPD: two replicate double-blind, parallel-group, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(3):210-23.
11. **Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al.** Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 2015; 45(4):969-79.
12. **Ferguson G, Flezar M, Korn S, Korducki L, Grönke L, Abrahams R, et al.** Efficacy of tiotropium + olodaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease by initial disease severity and treatment intensity: a post hoc analysis. *Adv Ther.* 2015; 32(6):523-36.
13. **Koblížek V, Svoboda M.** Nová fixní kombinace tiotropium a olodaterol - její role v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci v České republice [Current position of new fixed-dose combination of tiotropium and olodaterol - its role in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in the Czech Republic]. *Vnitř Lek.* 2016; 62(12):1011-20.
14. **Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouas-**



# Farmakoterapija

- soux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1(7):524-33.
15. Calverley P, Anzueto R, Carter K, Gronke 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.
16. Beeh KM, LaForce C, Gahlemann M, Wenz A, Toorawa R, Fležar M. Randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study to investigate different dosing regimens of olodaterol delivered via Respimat® in patients with moderate to severe persistent asthma. *Respir Res.* 2015; 16(1):87.
17. Wedzicha J, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374(23):2222-34.
18. 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.
19. Malik A, Lanzen M, McAlister S, McGain F. The carbon footprint of Australian health care. *Lancet Planet Health.* 2018; 2(1):27-35.
20. Sustainable Development Unit. Pilot scheme for NHS Trusts - Recycle inhalers through the Complete the Cycle scheme. 2019. Available at: <https://www.sduhealth.org.uk/news/240/pilot-scheme-for-nhs-trusts--recycle-inhalers-through-thecomplete-the-cycle-scheme>.

# PEMBREIZH daugiacentrio klinikinės praktikos tyrimo duomenys: pembrolizumabas – pirmos eilės nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, esant PD-L1 $\geq 50$ proc., gydymo standartas

THE PEMBREIZH MULTICENTER REAL-LIFE COHORT STUDY: FIRST LINE PEMBROLIZUMAB FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH PD-L1  $\geq 50\%$

NERINGA VAGULIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Pembrolizumabas – tai pirmasis programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) inhibitorius, patvirtintas pirmos eilės lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymui, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiška ( $\geq 50$  proc.) ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Tyrimai parodė, kad gydymas pembrolizumabu, lyginant su chemoterapija, lemia reikšmingai didesnę bendrąją atsaką į taikomą gydymą, ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę bei yra gerai toleruojamas.

**Reikšminiai žodžiai:** nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, pembrolizumabas, programuotos ląstelių žūties baltymas.

**Summary.** Pembrolizumab is first programmed death protein 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first-line locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy, when tumour express high programmed death-ligand 1 (PD-L1) level ( $\geq 50\%$ ), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumour aberrations. Approval of pembrolizumab efficacy and safety is based on a series of clinical trials, in which pembrolizumab significantly prolonged overall survival and progression-free survival rates compared with platinum-based chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression, pembrolizumab also and was related with less adverse events.

**Keywords:** non-small cell lung cancer, immunotherapy, pembrolizumab, programmed cell death protein-1.

### IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų pasaulyje, lemianti didžiausią mirtinumą. Tarptautinės vėžio tyrimo agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) projekto GLOBOCAN duomenimis, 2018 m. nustatyta 2,0 mln. naujų plaučių vėžio atvejų (11,6 proc. visų naujų vėžio atvejų) ir nuo šios ligos mirė 1,7 mln. žmonių (18,4 proc. visų mirčių nuo vėžio) [1]. Nepaisant diagnostikos metodų tobulėjimo, didžiajai daliai pacientų nustatomas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plaučių vėžys, kai reikalingas sisteminis plaučių vėžio gydymas. Priimant sprendimą dėl plaučių vėžio sisteminio gydymo (chemoterapijos, taikinių terapijos arba imunoterapijos), būtina įvertinti prognozinis ir predikcinis veiksniai: histologinį tipą, molekulinis pokyčius, paciento amžių, funkcinę būklę, gretutines ligas ir paciento pasirinkimą. Vienas iš predikcinių sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV)

veiksnių yra programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1). PD-L1 nustatymas sergančiųjų NSLPV navikiniame audinyje yra svarbus kriterijus, tikintis teigiamo atsako į gydymą imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais, o šių receptorių raiškos intensyvumas imunohistocheminėse reakcijose yra susijęs su atsaku į imunoterapiją [2–3].

Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas sisteminis plaučių vėžio gydymo metodas, pagrįstas imuninės sistemos ląstelių aktyvinimu, kad šios gebėtų atpažinti ir sunaikinti navikines ląsteles. Gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais žymiai prailgina pacientų bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į taikomą gydymą ir yra gerai toleruojamas.

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą-1 (angl. *anti-programmed cell death protein-1*, PD-1). 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto

ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino pembrolizumabą lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma PD-L1 raiška.

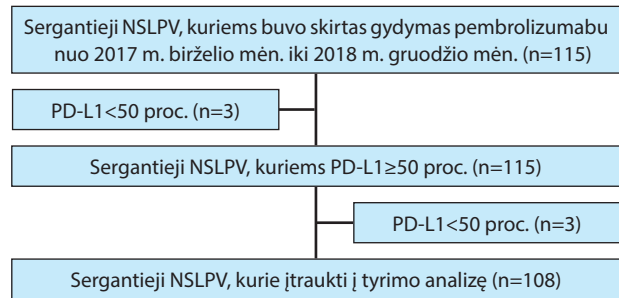
III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 rezultatai parodė, kad pembrolizumabas, PD-1 inhibitorius, reikšmingai lėmė ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo ir bendrąjį išgyvenamumą pacientams, sergantiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc. ir nerasta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos [2]. Šio III fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo duomenys parodė, kad gyvenimo trukmė be ligos progresavimo, vertinant vidutiniškai po 25,2 mėn. stebėsenos, pembrolizumabo grupėje siekė 10,3 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 6,7–nepasiekta) ir tik 6 mėn. (95 proc. PI 4,2–6,2) chemoterapijos grupėje (šansų santykis (ŠS) 0,50; 95 proc. PI 0,37–0,68;  $p < 0,001$ ) [2]. Taigi, pembrolizumabas 50 proc. sumažino ligos progresavimo ir mirties riziką, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu, sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, esant  $\geq 50$  proc. PD-L1 raiškai navikiniame audinyje. Išgyvenamumo trukmės mediana pembrolizumabo grupėje siekė 30 mėn. (95 proc. PI 18,3 mėn. – nepasiekta) ir 14,2 mėn. (95 proc. PI 9,8–19 mėn.) chemoterapijos grupėje (ŠS 0,63; 95 proc. PI 0,47–0,86;  $p = 0,002$ ) [3]. Taigi, remiantis šio klinikinio tyrimo duomenimis, pembrolizumabas tapo pirmuoju imunoterapijos vaistu, patvirtintu lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, kai navikiniame audinyje nustatyta  $\geq 50$  proc. PD-L1 raiška ir nerasta EGFR geno mutacijos arba ALK geno translokacijos.

Kito III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-042 metu tirti sergantieji lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta  $\geq 1$  proc. PD-L1 raiška ir skirtas pirmos eilės gydymas pembrolizumabu. Atliekant pogrupių analizę, sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana, skiriant pembrolizumabą, buvo 7,1 mėn. (95 proc. PI 5,9–9,0) ir 6,4 mėn. (95 proc. PI 6,1–6,9), skiriant gydymą chemoterapija (ŠS 0,69; 95 proc. PI 0,56–0,85;  $p = 0,0003$ ) [4]. Šie duomenys patvirtino pembrolizumabo veiksmingumą sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., pirmos eilės gydyme. Tačiau yra nedaug duomenų apie gydymo pembrolizumabu veiksmingumą ir saugumą kasdienėje klinikinėje praktikoje. Todėl PEMBREIZH tyrimo pagrindinis

tikslas buvo įvertinti pembrolizumabo veiksmingumą ir saugumą realiomis gyvenimo sąlygomis.

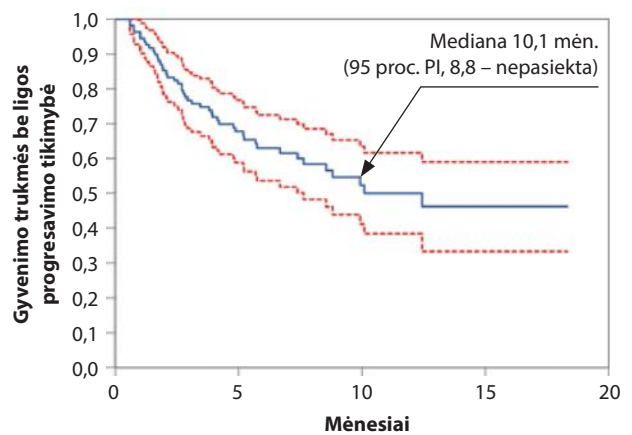
## PEMBREIZH TYRIMAS

Tai retrospektyvusis tyrimas, atliktas Prancūzijoje Bretanės regiono devyniuose gydymo centruose. Atrinkti ir į tyrimo analizę įtraukti sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kuriems liga patvirtinta histologiškai ir navikiniame audinyje



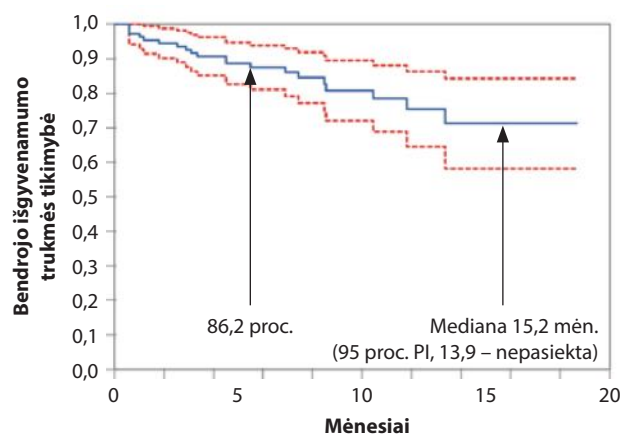
### 1 pav. Tiriamieji

Santrumpa: NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; PD-L1 – programuotos ląstelių žūtis baltymo ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*); PI – pasikliautinis intervalas.



### 2 pav. Gyvenimo trukmė be ligos progresavimo

Santrumpa: PI – pasikliautinis intervalas.



### 3 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė

Santrumpa: PI – pasikliautinis intervalas.

# Farmakoterapija

nustatyta  $\geq 50$  proc. PD-L1 raiška, duomenys. Tai pacientai, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę 0–2 balai ir skirtas pirmos eilės gydymas pembrolizumabu 2017 m. birželio mėn. – 2018 m. gruodžio mėn. laikotarpyje. Pirminis tyrimo tikslas buvo gyvenimo trukmė be ligos progresavimo. Antriniai tyrimo tikslai: bendrojo išgyvenamumo trukmė, atsakas į gydymą (pagal RECIST, versija 1.1) ir saugumas. Į galutinę analizę įtraukti 108 pacientai (1 pav.) [5].

Gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana buvo 10,1 mėn. (95 proc. PI 8,8–11,4) (2 pav.), bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 15,2 mėn. (95 proc. PI 13,9–nepasiekta) (3 pav.). Atliekant rezultatų vertinimą po 6 mėn., 62,7 proc. pacientų nepatvirtintas ligos progresavimas, išgyveno 86,2 proc. pacientų. Vertinant 20 mirties įvykių, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana buvo 15,2 mėn. (95 proc. PI 13,9–nepasiekta) (3 pav.). Iš 108 pacientų, kurie įtraukti į tyrimą, atsakas į gydymą nustatytas 62 (57, 4 proc.): trims pacientams pilnutinis atsakas (2,7 proc.) ir 59 dalinis atsakas (54,6 proc.). 15 pacientų (13,8 proc.) nustatyta stabili liga, 31 (28,7 proc.) nustatyta progresuojanti liga.

Gydymo laikotarpiu nepageidaujamų poveikių nustatyta 46,3 proc. pacientų, 10,3 proc. pacientų nebuvo duomenų apie nepageidaujamus poveikius. Trečio laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti šešiams (8 proc.) pacientams (dažniausiai buvo inkstų ir odos pažeidimas). Ketvirto arba penkto laipsnio nepageidaujamų poveikių neužfiksuota. Keturiems (3,7 proc.) pacientams nutrauktas gydymas dėl nepageidaujamų poveikių (1 lentelė). Nepageidaujamų poveikių pasireiškimo mediana nuo gydymo pembrolizumabu pradžios siekė 11 savaičių (95 proc. PI 3–55 sav.) [5].

## APTARIMAS

PEMBREIZH – tai retrospektyvusis tyrimas, kuris paremtas kasdiene klinicine praktika, skiriant pirmos eilės gydymą pembrolizumabu sergantiesiems lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta  $\geq 50$  proc. PD-L1 raiška ir neras-

1 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai

Nepageidaujamos reakcijos	1–2 laipsnis, n (proc.)	3 laipsnis, n (proc.)
Viduriavimas / kolitas	12 (16,0)	–
Pneumonitas	1 (1,3)	–
Niežulys / bėrimas	22 (29,3)	2 (2,6)
Hipo- / Hipertiroidizmas	20 (26,6)	–
Inkstų pažeidimas	2 (2,6)	2 (2,6)
Nervų / raumenų sistemos pažeidimas	9 (12,0)	2 (2,6)
Antinksčių nepakankamumas	1 (1,3)	–
Anemija	2 (2,6)	–

ta EGFR geno mutacijų arba ALK geno translokacijos. Šio tyrimo metu, skiriant gydymą pembrolizumabu, gyvenimo trukmės be ligos progresavimo mediana siekė 10,1 mėn. (95 proc. PI 8,8–11,4) ir nustatytos sąsajos su ilgesniu bendroju išgyvenamumu: tik 13,7 proc. sergančiųjų mirė tyrimo laikotarpiu. Taip pat šio tyrimo duomenimis, atsakas į gydymą nustatytas net 57,4 proc. pacientų, o nepageidaujamų poveikių užregistruota mažai.

Klinikinių tyrimų PEMBREIZH, KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 rezultatų duomenys pateikiami 2 lentelėje. PEMBREIZH retrospektyviojo tyrimo gyvenimo trukmės be ligos progresavimo rezultatai (mediana – 10,1 mėn.) buvo panašūs kaip ir III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 gyvenimo trukmės be ligos progresavimo rezultatai (10,3 mėn.) [2–3], nors iš retrospektyvųjų tyrimų net 23 proc. pacientų buvo įtraukti blogesnės funkcinės būklės (ECOG 2 balai).

Kalbant apie nepageidaujamus poveikius, PEMBREIZH tyrime užregistruotas pakankamai mažas (46,3 proc.) bet kurio laipsnio nepageidaujamų poveikių dažnis, palyginus su III fazės klinikiniuose tyrimuose KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 registruotų nepageidaujamų poveikių dažniu (atitinkamai – 73,4 ir 63,0 proc.). Įdomu tai, kad su imunine sistema susijusių nepageidaujamų poveikių dažnis tiek III fazės klinikiniuose tyrimuose KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042,

2 lentelė. Klinikinių tyrimų PEMBREIZH, KEYNOTE-024 ir KEYNOTE-042 rezultatai

Parametras	PEMBREIZH	KEYNOTE-024	KEYNOTE-042 (PD-L1 > 50 proc.)
Gyvenimo trukmė be ligos progresavimo	10,1 mėn. 95 proc. PI (8,8 – nepasiekta)	10,3 mėn. 95 proc. PI (6,7 – nepasiekta)	7,1 mėn. 95 proc. PI (5,9 – nepasiekta)
Bendrojo išgyvenamumo trukmė	15,2 mėn. 95 proc. PI (13,9 – nepasiekta)	30,0 mėn. 95 proc. PI (18,3 – nepasiekta)	20,0 mėn. 95 proc. PI (15,4–24,9)
Bendrojo atsako į gydymą dažnis	53,7 proc.	44,8 proc.	39,0 proc.
Su imunine sistema susiję nepageidaujami poveikiai	8,0 proc.	9,7 proc.	8,0 proc.

Santrumpos: PD-L1 - programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*); PI – pasikliautinis intervalas.

ties retrospektyviajame tyrime PEMBREIZH žymiai nesiskyrė ir buvo nedidelis (2 lentelė). Analizuojant retrospektyviojo PEMBREIZH tyrimo duomenis, dėl nepageidaujamų poveikių neregistruota nė vienos paciento mirties, tuo tarpu vienas pacientas mirė KEYNOTE-024 tyrime ir 13 pacientų (2 proc.) KEYNOTE-042 tyrime. Tai rodo, kad nepageidaujamų poveikių valdymas kasdienėje klinikinėje praktikoje yra veiksmingai kontroliuojamas.

KEYNOTE-024 tyrimo duomenys pakeitė sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSCLC gydymo gaires ir pembrolizumabas tapo pirmuoju imunoterapijos vaistu, kuris rekomenduojamas kaip monoterapija šių pacientų, kuriems PD-L1 raiška  $\geq 50$  proc., pirmos eilės gydymui. Kaip rodo PEMBREIZH retrospektyvusis tyrimas, kuris paremtas kasdiene klinicine praktika, pembrolizumabas yra veiksmingas, gerai toleruojamas, o nepageidaujami poveikiai – lengvai kontroliuojami.

## APIBENDRINIMAS

Nustačius navikinėse ląstelėse PD-L1 raišką  $\geq 50$  proc., rekomenduojamas imunoterapinis vaistas PD-1 inhibitorius pembrolizumabas, kuris, lyginant su chemoterapija, lemia reikšmingai geresnį atsaką į gydymą, ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo, ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę, yra gerai toleruojamas. Nuo 2020 m. gegužės 6 d., remiantis Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-1077 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašo patvirtinimo“ pakeitimo, pembrolizumabas (Keytruda®) įtrauktas į kompensuojamųjų vaistų sąrašą. Skyrimo indikacija: pirmaeiliam gydy-

mui pacientams, kuriems diagnozuotas metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys ir kurių navikuose PD-L1 raiška naviko proporcijos balais yra  $\geq 50$  proc. ir nerandama EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos. Šis gydymas kompensuojamas 100 proc. [6].

*Straipsnio publikaciją remia sveikatos priežiūros bendrovė „MSD Lietuva“.*

## LITERATŪRA

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394-424.
2. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19):1823-33.
3. **Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al.** Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019; 37(7):537-46.
4. **Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al.** Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393(10183):1819-30.
5. **Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveiller G, Gadby F, et al.** First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1  $\geq 50\%$  in a multicenter real-life cohort: The PEMBREIZH study. *Cancer Med.* 2020; 9(7):2309-2316.
6. **Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija.** Dėl Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2000 m. sausio 28 d. įsakymo Nr. 49 „Dėl kompensuojamųjų vaistų sąrašo patvirtinimo“ pakeitimo. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas: 2020 m. gegužės 6 d. įsakymas Nr. V-1077. [interaktyvus]. Prieiga per internetą: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/08fefab0902111ea9515f752ff221ec9> (žiūrėta 2020 08 08).

# Biologinė terapija benralizumabu gydant sunkią eozinofilinę astmą. Privalumai ir kylantys klausimai

BIOLOGICAL THERAPY WITH BENRALIZUMAB IN SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA: ADVANTAGES AND UNANSWERED QUESTIONS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Biologinės terapijos sukūrimas yra proveržis eozinofilinės astmos gydyme. Slopinant interleukino-5 signalinį kelią, pvz., benralizumabu, veiksmingai mažinamas eozinofilinis uždegimas, retinami astmos paūmėjimai, pavyksta pasiekti geresnės astmos simptomų kontrolės, sumažinti geriamųjų gliukokortikoidų dozes arba juos visiškai nutraukti. Šis gydymas pasižymi ir geru saugumo profiliu. Tačiau kyla klausimų: ar sunaikinus eozinofilus ir pagerinus astmos kontrolę, nesumažinamas priešvirusinis eozinofilų poveikis? Ar neskatinama tumorogenezė? Atlikta nemažai tyrimų, kuriuose aktyviai diskutuojama šiais klausimais. Sergant eozinofiline astma, eozinofilai yra kitokie nei sveikų asmenų, todėl, juos sunaikinus, nepakanka pagrįstumo apie galimą žalą žmogaus sveikatai.

**Reikšminiai žodžiai:** sunki eozinofilinė astma, biologinė terapija, benralizumabas, eozinofilų sunaikinimas.

**Summary.** Biologic therapy is a breakthrough in the treatment of eosinophilic asthma. Inhibition of the interleukin-5 signalling pathway, such as with benralizumab, effectively reduces eosinophilic inflammation and asthma exacerbations, helps to achieve better control of asthma symptoms or a lower maintenance dose of glucocorticoids. Biologic therapy also has a good safety profile. However, there are the unanswered questions: does depletion of eosinophils not reduce the antiviral effects of eosinophils? Is tumorogenesis not promoted? A number of studies have been conducted to discuss these topics. In eosinophilic asthma, eosinophils are different from those in healthy individuals, so depletion is not a reasonable reason to think about the potential harm to human health.

**Keywords:** severe eosinophilic asthma, biological therapy, benralizumab, eosinophil depletion.

### IVADAS

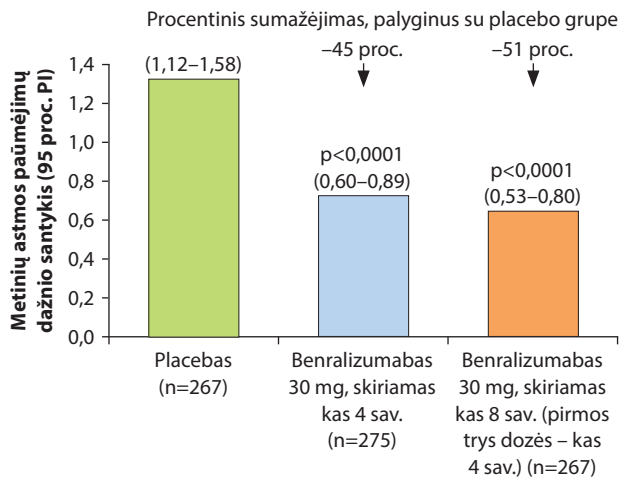
Astma yra paplitusi kvėpavimo takų liga, kuria serga daugiau nei 339 milijonai žmonių visame pasaulyje; maždaug 10 proc. jų serga sunkia arba nekontroliuojama astma [1, 2]. Pastarąją tenka gydyti didelėmis inhaliuojamųjų gliukokortikoidų (IGK) ir ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistų (IVBA) dozėmis. Tačiau, nepaisant šiuo metu prieinamų gydymo būdų, sunki astma daugeliui pacientų vis dar išlieka problema. Biologinės terapijos sukūrimas prilyginamas perversmui gydant sunkią nekontroliuojamą eozinofilinę astmą dėl akivaizdaus gydymo veiksmingumo ir Pasaulinės astmos iniciatyvoje nurodomas kaip pridėtinis eozinofilinės astmos gydymas, kai nepavyksta ligos kontroliuoti skiriant 4–5 gydymo pakopą [1]. Biologinės terapijos tikslas – eozinofilinio uždegimo slopinimas sergantiems sunkia eozinofiline astma [3–5]. Eozinofilų proliferacijai, brendimui, aktyvacijai, išlikimui svarbiausiu laikomas citokinas interleukinas (IL) 5 [6]. Todėl biologinės terapijos vaistai, skirti sunkiai eozinofilinei astmai gydyti, yra nukreipti į IL-5 signalinį kelią: IL-5 antikūnai (anti-IL-5, pvz., mepolizumabas,

reslizumabas) bei IL-5 receptorių  $\alpha$  (IL-5R $\alpha$ ) antikūnai (benralizumabas). Eozinofilus naikinantys gydymas yra palyginti nauja astmai gydyti skirtų vaistų klasė, todėl svarbu suprasti eozinofilų sunaikinimo ilgalaikį veiksmingumą ir saugumą. Mokslininkai diskutuoja, ar nenukenčia imuninis atsakas, kokios galimos tokio gydymo rizikos, tikslinami šio gydymo privalumai ir trūkumai. Ypatingas dėmesys skiriamas piktybinių navikų ir sunkių infekcijų rizikai.

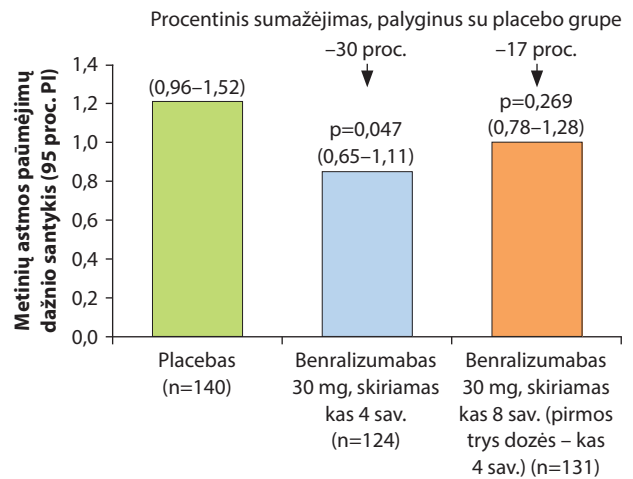
### BENRALIZUMABO VEIKSMINGUMAS GYDANT SUNKIĄ EOZINOFILINĘ ASTMĄ

Benralizumabas yra biologinės terapijos sunkiai eozinofilinei astmai gydyti atstovas – tai IL-5R $\alpha$  monokloninis antikūnas, kuris veikia citolitiškai: veiksmingai ardo kraujo ir audinių eozinofilus per nuo antikūnų priklausomą ląstelių citotoksiškumą (natūralios žudikės ląstelės sukelia ląstelių apoptozę) ir įvyksta tiesioginis, greitas ir beveik visiškas eozinofilų sunaikinimas [7]. Benralizumabas skirtas pacientams, sergantiems sunkia, nekontroliuojama astma, esant išreikštam eozinofiliniam uždegimui. Gydymo

**A Eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**B Eozinofilų kiekis kraujyje <300 ląstelių/ $\mu$ l**



**1 pav. Remiantis pradiniu eozinofilų kiekiu kraujyje, įvertintas astmos paūmėjimo dažnis 48 gydymo savaitę: (A) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $\geq 300$  ląstelių viename  $\mu$ l; (B) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo <300 ląstelių viename  $\mu$ l**

[verčiai buvo apskaičiuoti naudojant neigiamą binominį modelį, pritaikant pagal skiriamą gydymą, regioną, geriamųjų GKS vartojimą ir ankstesnius paūmėjimus [8].

Santrumpa: PI – pasikliautinis intervalas.

veiksmingumas patvirtintas didelės imties tyrimuose, kurių vieni didžiausių – SIROCCO [8], CALIMA [9], ZONDA [10] tyrimai.

SIROCCO atsitiktinių imčių dvigubai aklame, paralelinių grupių, placebo kontroliuotame trečios fazės klinikiniame tyrime dalyvavo 1205 asmenys, atsitiktine tvarka suskirstyti į tris grupes: placebo, 30 mg benralizumabo, skiriamo kas keturias savaites, grupę, ir 30 mg benralizumabo, skiriamo kas aštuonias savaites. Didžiosios dalies tiriamųjų eozinofilų kiekis kraujyje buvo  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l. Palyginus su placebo, per 48 pridėtinio gydymo benralizumabu savaites metinis astmos paūmėjimų dažnis reikšmingai sumažėjo: skiriant benralizumabą kas keturias savaites, dažnio santykis (DS) buvo 0,55, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,42–0,71;  $p < 0,0001$ ; skiriant kas aštuonias savaites – DS 0,49, 95 proc. PI 0,37–0,64;  $p < 0,0001$  (1 pav.). Nustatytas ryškus FEV<sub>1</sub>, išmatuoto 48 tyrimo savaitę prieš skiriant bronchus plečiančių vaistų, padidėjimas nepriklausomai nuo benralizumabo dozavimo schemos, palyginus su placebo (mažiausių kvadratų vidutinis pokytis, palyginus su pradiniu: skiriant benralizumabą kas keturias savaites – 0,106 l, 95 proc. PI 0,016–0,196; skiriant benralizumabą kas aštuonias savaites – 0,159 l, 95 proc. PI 0,068–0,249) (2 pav.). Akivaizdus astmos simptomų pagerėjimas, palyginus su placebo, nustatytas skiriant benralizumabą kas aštuonias savaites (pirmos trys dozės kas keturias savaites; mažiausių kvadratų skirtumai –0,25, 95 proc. PI –0,45 iki –0,06), bet ne kas keturias savaites (–0,08, –0,27–0,12).

Panaši benralizumabo efektyvumo tendencija stebėta ir analogiško dizaino tyrime CALIMA, į kuri

įtraukti 1306 asmenys, sergantys sunkia eozinofiline astma (3, 4 pav.).

Taip pat nustatyta, kad benralizumabas vos per 2 dienas nuo gydymo pradžios pagerina rytinį didžiausią iškvėpimo srovės greitį (angl. *peak expiratory flow*, PEF) [8–10]. Kliniškai reikšmingas PEF pokytis nustatytas septintą gydymo dieną (vidutinis PEF padidėjimas, lyginant su pradine verte, buvo 21,69 l/min., gydant benralizumabu, ir 5,15 l/min., vartojusiems placebo). Toks PEF pokytis rodo, kad unikalus benralizumabo veikimo mechanizmas greitai pagerina pacientų, sergančių sunkia eozinofiline astma, plaučių funkciją [11].

Jungtinės SIROCCO ir CALIMA tyrimų analizės duomenimis, benralizumabo fone trečią dieną po pirmos injekcijos nustatytas statistiškai patikimai reikšmingas trumpo veikimo  $\beta_2$  agonistų (TVBA) poreikio sumažėjimas. TVBA poreikis sumažėjo 0,71 lkvėpimo (95 proc. PI –1,12 –(–0,29),  $p \leq 0,001$ ), vartojant benralizumabą kas aštuonias savaites, palyginus su placebo. Apskritai pacientų, vartojusių benralizumabą kas aštuonias savaites, kasdien suvartojamų TVBA poreikis vidutiniškai sumažėjo nuo 4,4 lkvėpimų iki 1,47 lkvėpimo (tyrimo pabaigoje) (5 pav.) [12].

Daugelis pacientų, sergančių sunkia astma, norėdami kontroliuoti astmos simptomus, vartoja geriamuosius gliukokortikoidus (GGK). Atliktas tyrimas ZONDA, kurio metu vertinta, ar benralizumabas taip pat veiksmingas ir GGK vartojantiems pacientams, sergantiems sunkia astma su išreikšta eozinofilija [10]. 220 tiriamųjų atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į benralizumabo (skiriamo tiek kas keturias, tiek kas aštuonias savaites režimu) ir placebo grupes. Abi benralizumabo dozavimo schemos reikšmingai sumažino vidutinę

# Farmakoterapija

GKK dozę 75 proc., palyginus su pradine vaistų doze, o placebo grupėje – tik 25 proc. ( $p < 0,001$  abiem atvejais) (5 pav., A). Vartojant benralizumabą, GKK dozės sumažėjimo tikimybė buvo daugiau kaip keturis kartus didesnė nei vartojant placebo. Taip pat nustatyta, kad, skiriant benralizumabą kas keturias savaites, metinis paūmėjimo dažnis buvo 55 proc. mažesnis nei placebo grupėje (0,83, palyginus su 1,83,  $p = 0,003$ ), o benralizumabą vartojant kas aštuonias savaites (pirmos trys dozės kas keturias savaites) – 70 proc. mažesnis nei vartojant placebo (0,54, palyginus su 1,83,  $p < 0,001$ ) (6 pav., B). 28 savaitę, vertinant abu benralizumabo vartojimo režimus, nenustatyta reikšmingo poveikio FEV<sub>1</sub>, palyginus su placebo. Taigi, benralizumabas, palyginus su placebo, parodė kliniškai reikšmingą pranašumą, mažinant GKK dozę ir astmos paūmėjimų dažnį, palyginus su placebo. Šis poveikis pasireiškė nedarant ilgalaikio poveikio FEV<sub>1</sub>.

Šie rezultatai patvirtina benralizumabo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems sunkia astma ir turintiems padidėjusį kraujo eozinofilų kiekį, kai astma nekontroliuojama skiriant dideles IGK ir IVBA dozes.

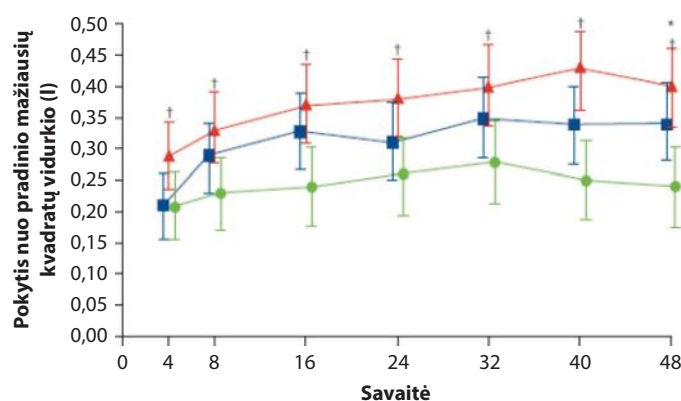
## EOZINOFILŲ APSAUGINĖS FUNKCIJOS SVARBA

Eozinofilai yra pagrindiniai „kaltininkai“ sergant eozinofiline astma, reikšmingai prisideda prie astmos patogenezės ir kvėpavimo takų remodeliacijos, tačiau jie yra ir imuninės ląstelės, kurios svarbios apsaugant nuo virusinių, bakterinių patogenų, kovojant su helmintine infekcija [13, 14].

Kai kurie eozinofilų granulėse esantys baltymai turi priešvirusinį poveikį [15]. Kitas galimas priešvirusinis mechanizmas yra eozinofilų gaminamas azoto oksidas [16]. Be to, virusų arba virusų peptidais veikiami eozinofilai gali sukelti CD8+T ląstelių dauginimąsi ir aktyvaciją, taip skatindami ląstelinį imunitetą prieš virusus [17]. Priešvirusinis eozinofilų aktyvumas pelių modelyje nustatytas esant įvairioms virusinėms kvėpavimo takų infekcijoms, įskaitant gripą, paragripą, žmogaus imunodeficitą virusą (ŽIV) [17, 18–20].

Yra duomenų, kad eozinofilus gali suaktyvinti ir tam tikros bakterijos, kurias jie sunaikina, o eozinofilopenija yra būdingas modeliuotų ūminių bakterinių

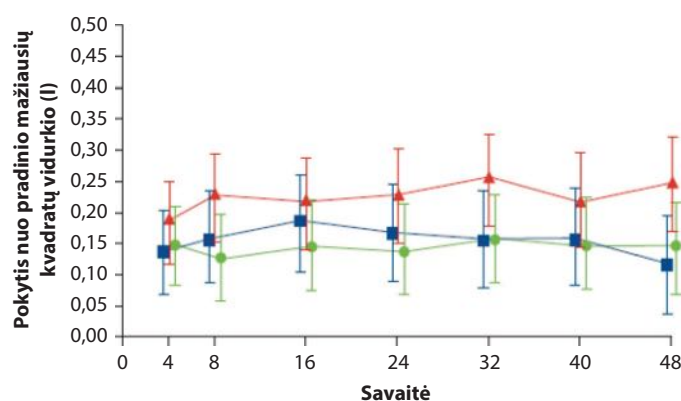
**A Eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**Tiriamųjų kiekis (n)**

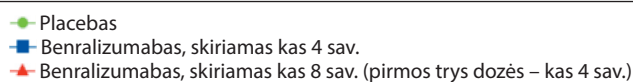
Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	275	261	259	251	253	243	245	236
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	267	251	258	250	251	240	236	235
Placebas	267	249	253	246	247	238	232	233

**B Eozinofilų kiekis kraujyje  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**Tiriamųjų kiekis (n)**

Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	124	117	116	114	111	107	107	105
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	131	125	123	123	121	117	116	119
Placebas	140	133	135	125	128	128	122	125



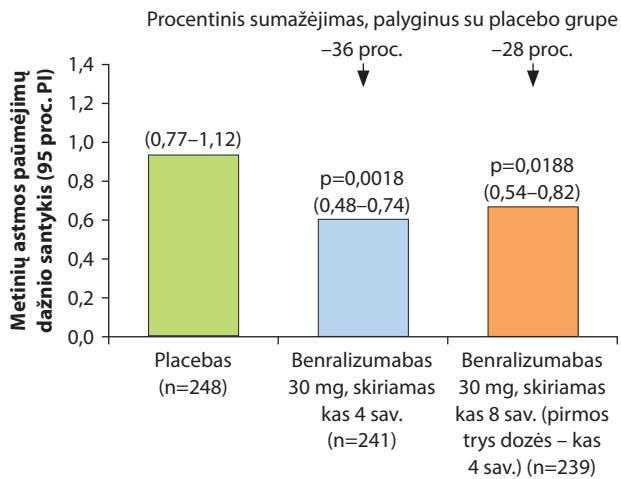
**2 pav. Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV<sub>1</sub>), išmatuoto prieš skiriant bronchus plečiančių vaistų, pokytis, atsižvelgiant į pradinį kraujo eozinofilų kiekį kraujyje: (A) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l; (B) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l [8]**

\*  $p < 0,05$ , kai vartojamas 30 mg benralizumabo kas keturias savaites, palyginus su placebo; †  $p < 0,05$ , kai vartojamas 30 mg benralizumabo kas aštuonias savaites, palyginus su placebo.

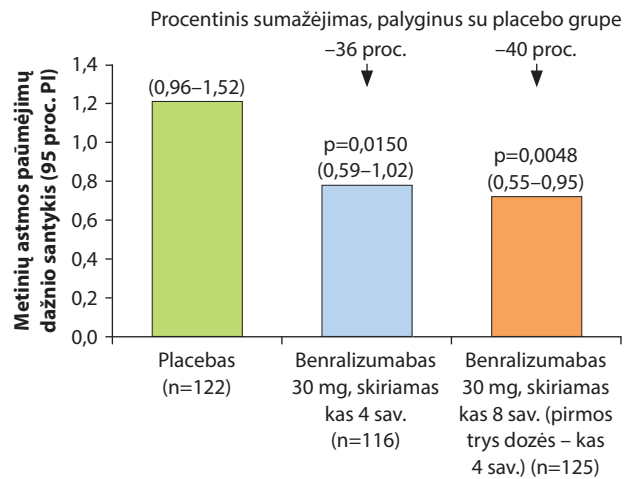
infekcijų požymis [21, 22]. Pastebėtas atvirkštinis ryšys tarp bakterijų kiekio ir periferinio kraujo eozinofilų [23], o eozinofilopenija gali sudaryti sąlygas bakterinės kilmės sepsiui vystytis [24].



**A Eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**B Eozinofilų kiekis kraujyje <300 ląstelių/ $\mu$ l**



**3 pav. Metinis astmos paūmėjimo dažnio sumažėjimas po 56 savaitių pacientams, vartojusiems dideles IGR ir IVBA dozes, kai pradinis kraujo eozinofilų kiekis yra: (A)  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l; (B) <300 ląstelių/ $\mu$ l (pilna analizė) [9]**

Eozinofilija yra dažnas šeimininko atsakas ir į helmintinę infekciją. Tradiciškai eozinofilai *in vitro* yra imuninės ląstelės, kurios apsaugo nuo įvairių kirminų lervų formų. Tačiau naujausi tyrimai, panaudojant gyvūnų modelius, parodė, kad eozinofilai gali turėti neigiamą poveikį šeimininkui priklausomai nuo parazito rūšies, infekcijos vietos ir nuo to, ar infekcija yra pirminė, ar antrinė [25]. Tačiau pastebėta, kad eozinofilai palaiko kai kurių parazitų augimą ir juos tarsi apsaugo [26, 27], ypač esant pirminėms ne žarnyno kilmės infekcijoms, užkerta kelią toksiniam imuniniam atsakui ir lervų sunaikinimui [25]. Šie duomenys rodo eozinofilų poveikį tiek apsaugant nuo helmintų, tiek sudarant sąlygas jų vystymuisi.

Atsižvelgiant į tai, kad priešinfekcinis eozinofilų atsakas būna ne visomis aplinkybėmis, svarstoma, ar toks jų priešinfekcinis veikimas nėra labiau priklausomas nuo aktyvacijos proceso nei nuo aktyvuotų eozinofilų skaičiaus [28].

Astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi periodiniai paūmėjimai, paprastai pabloginantys sergančiojo plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, padidinantys gydymui tenkančias išlaidas, o sergant sunkia astma gali baigtis ir mirtimi. Viena dažniausių astmos paūmėjimo priežasčių – virusinė infekcija. Esant eozinofilinės astmos paūmėjimui, patogeniškai randamas ir suintensyvėjęs lėtinis eozinofilinis uždegimas. Taigi, kyla klausimas, ar biologinės terapijos (tiek anti-IL-5, tiek anti-IL-5R $\alpha$ ) skyrimas (tęstinis, ne naujai pradėtas) nenuslopina priešvirusinio eozinofilų aktyvumo? Ankstesni tyrimai parodė, kad dėl anti-IL-5 sukkelto eozinofilų sunaikinimo padaugėjo A gripo viruso kopijų namų dulkių erkėmis įjautrintų pelių modelyje [29] arba rinoviruso-16 kopijų žmonėms, sergantiems astma [30].

Viename atliktų tyrimų IL-5 transgeninių pelių

eozinofilija buvo siejama su greitesniu pasveikimu po užkrėtimo nemirtina A gripo viruso doze [20]. Didžioji dalis kvėpavimo takų eozinofilų prisijungė A gripo virusą ir tapo aktyvuoti. Panašiai sveikų žmonių eozinofilai sugebėjo veiksmingai surišti ir inaktyvuoti respiracinį sincitinį virusą bei A gripo viruso daleles ir taip aktyvuotis. Priešingai, sunkia astma sergančių pacientų eozinofilai pasižymi mažesniu viruso surišimo gebėjimu [30]. Remiantis šiais duomenimis, galima teigti, kad suaktyvinti eozinofilai turi mažesnę priešvirusinę poveikį [30].

Apžvelgus turimus duomenis, manoma, kad priešvirusinis eozinofilų aktyvumas sergantiesiems astma ir sveikiems asmenims skiriasi [28] (7 pav.). Sveikiems asmenims virusinė infekcija suaktyvina eozinofilus, todėl padidėja įvairūs paviršiaus aktyvacijos žymenys (pvz., CD69) ir išsiskiria eozinofiliniai katijoniniai baltymai bei kiti eozinofilų granulių baltymai. Be to, aktyvuoti eozinofilai greitai prisijungia ir inaktyvuoja viruso daleles, taip prisideda prie virusų kiekio kontrolės ir greito pasveikimo. Ši eozinofilų savybė turbūt yra svarbus antivirusinis imuninės gynybos mechanizmas. Astma sergančiųjų eozinofilai yra pradinės būsenos ir nuolat aktyvuojami. Po virusinių infekcijų jie pasižymi padidėjusiomis citotoksinėmis savybėmis. Dėl ankstesnio aktyvavimo astmos eozinofilai turi mažiau galimybių surišti ir inaktyvinti virusą – visa tai tikriausiai leidžia vystyti didesniam viruso kiekiui ir prisideda prie virusų sukeltų astmos paūmėjimų. Šis priešvirusinis eozinofilų nepakankamumas sergantiesiems astma gali būti kitoks vartojant įkvėpjamuosius gliukokortikoidus ir prieš IL-5 kelią nukreiptą gydymą. Manoma, kad tam įtakos gali turėti skirtingų eozinofilų fenotipų indėlis į antivirusinį atsaką, kuris dar nepakankamai ištirtas.

Taigi, įvertinus tai, kad, sergant astma, eozinofilų funkcija yra pakitusi ir tai gali prisidėti prie dažnes-

# Farmakoterapija

nių viruso sukeltų paūmėjimų, tikėtina, kad tokių eozinofilų sunaikinimas gali mažinti ligos paūmėjimų riziką. Svarbu dar ir tai, kad dėl specifinio vaisto veikimo mechanizmo neišskiriami eozinofilų degranuliacijos produktai, turintys žalojamąjį poveikį, todėl neskatinamas eozinofilinis uždegimas.

## SKIRTINGI EOZINOFILŲ FENOTIPAI

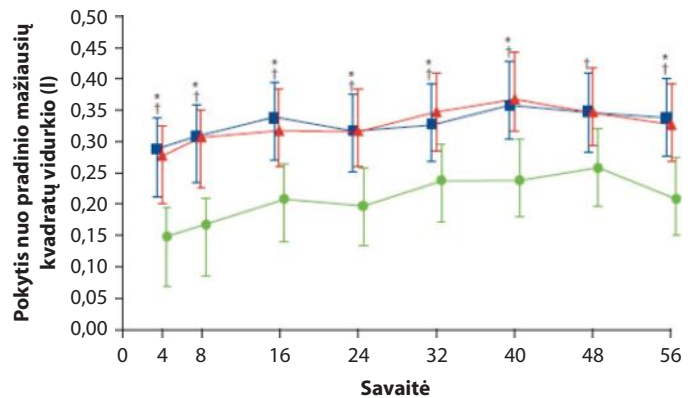
Eozinofilai diferencijuojasi iš pluripotentinių ląstelių veikiami citokinų ir augimo veiksmių. IL-5 laikomas esminiu eozinofilų diferenciacijai ir brendimui kaulų čiulpuose, dar vadinamas eozinofilopoetinu [31]. Subrendę eozinofilai patenka į kraujotaką, o veikiami citokinų, eotaksinų ir kitų biologiškai aktyvių medžiagų, migruoja į audinius. Paprastai šie eozinofilai vadinami uždegiminiais eozinofilais.

Neseniai identifikuoti specifiniai homeostatiniai plaučių parenchimos, dar vadinami rezidentiniai eozinofilai [32]. Šie eozinofilai sudaro unikalią ir savitą eozinofilų populiaciją, kuri priešingai nei klasikiniai uždegiminiai eozinofilai atlieka pagrindines reguliavimo ir imuninę sistemą slopinančias funkcijas ir tarsi „gyvena“ plaučiuose [33, 34]. Plaučių rezidentiniai eozinofilai skiriasi nuo uždegiminių eozinofilų skaičiumi, vieta, morfologinėmis, fenotipinėmis bei transkriptominėmis savybėmis ir išlieka nepakitę tiek provokuojant alergenu, tiek kvėpavimo takų uždegimo metu [35]. Tai rodo, kad astmos patogenezėi ir ligos eigai gali būti svarbi sutrikusi pusiausvyra tarp uždegiminių ir rezidentinių eozinofilų, o ne paprasčiausias uždegiminių eozinofilų pagausėjimas [28].

Aukščiau straipsnyje aprašyti tyrimai orientuoti į uždegiminius eozinofilus. Tačiau vaisto efektyvumas neatsiejamas nuo eozinofilų sunaikinimo ne tik kraujyje, bet ir lokaliai – kvėpavimo takuose.

Pacientams, sergantiems sunkia eozinofiline astma, skrepliuose randama dešimt kartų daugiau eozinofilų linijos progenitorinių ląstelių (CD34+CD45+IL-5Rα+) nei pacientams, sergantiems lengva astma, nepaisant panašaus šių ląstelių skaičiaus kraujyje [36]. Palyginus su lengva astma sergančių pacientų eozinofilų linijos progenitorinėmis ląstelėmis, pacientams, sergantiems sunkia astma, nustatytas didesnis eozinofilų / bazofilų kolonijas sudarančių vienetų *in vitro* augimas, kurį slopina

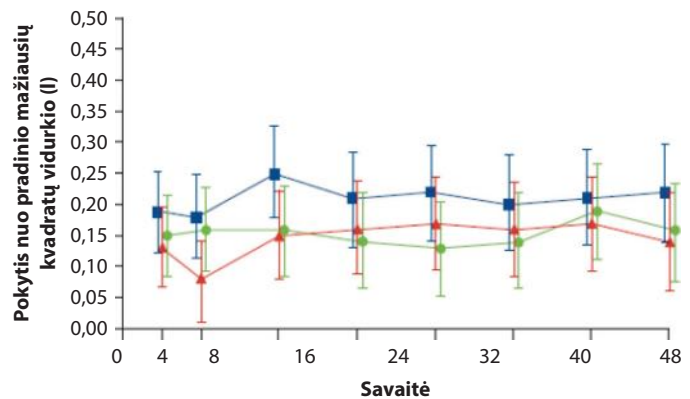
**A Eozinofilų kiekis kraujyje  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**Tiriamųjų kiekis (n)**

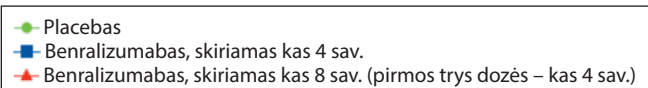
Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	241	233	231	232	234	228	222	224	216
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	239	232	230	223	222	225	218	217	211
Placebas	248	236	240	240	235	231	224	224	221

**B Eozinofilų kiekis kraujyje  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l**



**Tiriamųjų kiekis (n)**

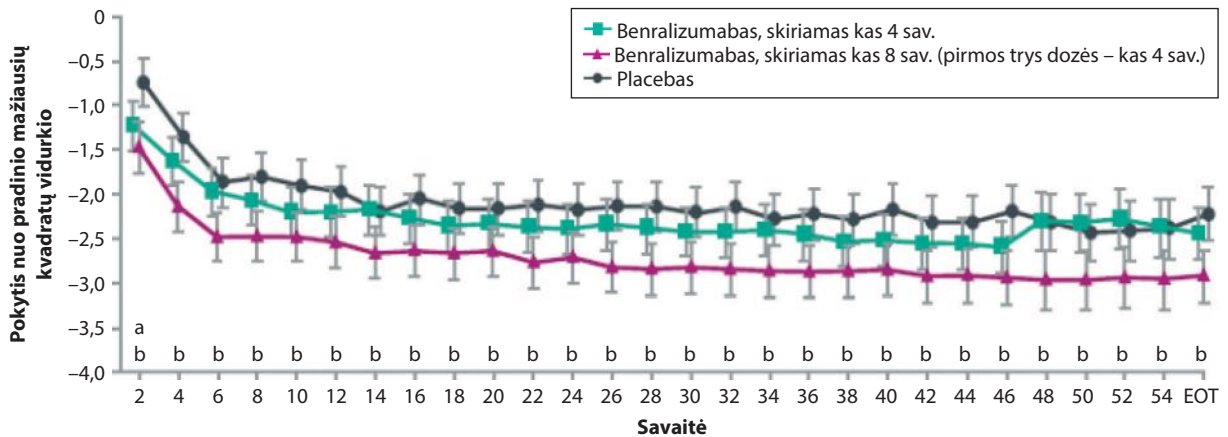
Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	116	112	111	108	106	106	105	101	101
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	125	120	115	116	110	105	105	102	98
Placebas	122	107	112	110	100	105	102	102	99



**4 pav. Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV<sub>1</sub>), išmatuoto prieš skiriant bronchus plečiančių vaistų, pokytis, atsižvelgiant į pradinį kraujo eozinofilų kiekį kraujyje: (A) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $\geq 300$  ląstelių/ $\mu$ l; (B) pateikti duomenys pacientų, kurių pradinis kraujo eozinofilų kiekis buvo  $< 300$  ląstelių/ $\mu$ l [9]**

\*  $p < 0,05$ , kai vartojamas 30 mg benralizumabo kas keturias savaites, palyginus su placebo; †  $p < 0,05$ , kai vartojamas 30 mg benralizumabo kas aštuonias savaites, palyginus su placebo.

IL-5R blokuojantys antikūnai [36]. Todėl manoma, kad nuolatinė kvėpavimo takų eozinofilija, sergant sunkia astma, yra lokaliai nuo IL-5 sąlygotos eozinofilopoezės priežastis.



## Tiriamųjų kiekis (n)

Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	510	501	500	490	485	470	470	460	461	454	441	445	441	440	438	425	424	421	417	409	413	406	398	200	202	196	189	381
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	494	482	478	474	467	457	452	437	435	426	427	415	412	409	411	403	392	396	398	387	384	370	379	194	193	191	192	363
Placebas	509	501	491	486	482	469	457	449	455	435	443	435	435	429	422	418	414	411	408	402	396	402	392	196	197	190	186	367

## 5 pav. Trumpo veikimo $\beta_2$ agonistų vartojimo sumažėjimas, skiriant benralizumabą ir dideles IGK / IVBA dozes (jungtinė analizė; kraujo eozinofilų skaičius $\geq 300$ ląstelių/ $\mu$ l) [12]

Santrumpos: IGK – ikvėpiamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistai.

Atliktas tyrimas [10], kurio metu vertina, ar blokuojant IL-5 / IL-5R ašį, gali sumažėti nuolatinė kvėpavimo takų eozinofilija. Į tyrimą iš keturių akademinų centrų įtraukta 18 pacientų, sergančių sunkia astma, turinčių padidėjusį eozinofilų kiekį kraujyje ir astmos simptomų kontrolei palaikyti vartojančių GGK. Po steroidų optimizavimo etapo 28 savaites pacientai vartojo 30 mg benralizumabo į poodį kas keturias savaites (n=4) arba kas aštuonias savaites (pirmosios trys dozės kas keturias savaites; n=7), arba placebo kas keturias savaites (n=7). Abiejų vaistų vartojimo režimų rezultatai buvo apibendrinti (n=10; vienas pacientas benralizumabo grupėje anksti pasitraukė dėl nepageidaujamų poveikių, o šio paciento duomenys nebuvo įtraukti į galutinę analizę) ir buvo lyginami su placebo (n=7).

Benralizumabas, palyginus su placebo, reikšmingai sumažino subrendusių eozinofilų kiekį kraujyje ir skrepliuose. Eozinofilų linijos progenitorinių ląstelių, aptiktų srauto citometrijos būdu kraujyje po gydymo benralizumabu, palyginus su placebo, taip pat reikšmingai sumažėjo. Panašus poveikis, vartojant benralizumabą, nustatytas ir skrepliuose, nors reikšmingai nesiskyrė nuo placebo greičiausiai dėl mažo suderintų duomenų rinkinių skaičiaus (benralizumabo grupėje n=7, placebo grupėje n=5). Atlikus 14 dienų klonogeninės kultūros tyrimus, benralizumabo grupėje žymiai sumažėjo IL-5 skatinamas eozinofilų / bazofilų kolonijas sudarančių vienetų augimas, palyginus su placebo grupe.

Skrepliuose stebėta panaši tendencija, nors šie pokyčiai nebuvo reikšmingi greičiausiai dėl mažo mėginių dydžio. Nustatytas IL-5 padidėjimas galėjo atsirasti dėl

IL-5Ra+ ląstelių sunaikinimo, o ne dėl kompensacinių homeostatinių procesų, nes reikšmingo 2-o tipo uždegimo kraujo ir skreplių ląstelių, ekspresuojančių IL-5, kiekio padidėjimo nenustatyta. Reikšmingas granulocitų B ir interferono  $\gamma$  kiekio padidėjimas skreplių supernatantuose be ląstelių rodo padidėjusį natūralių žudikių ląstelių aktyvumą vartojant benralizumabą, palyginus su placebo.

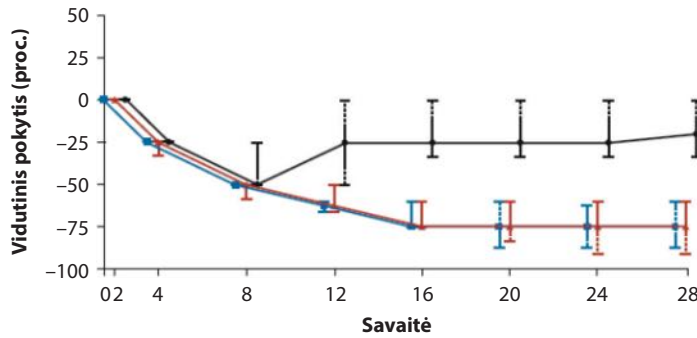
Taigi, duomenys rodo, kad benralizumabas žymiai sumažino subrendusių eozinofilų ir eozinofilų linijos progenitorinių ląstelių kiekį tiek kraujyje, tiek skrepliuose (8 pav.). Šie pokyčiai buvo susiję su palaikomosios GGK dozės sumažinimu, astmos kontrolės pagerėjimu ir padidėjusia plaučių funkcija po gydymo benralizumabu.

## IMUNINIO ATSAKO FORMAVIMASIS BENRALIZUMABO FONE

Astma susijusi su padidėjusiu jautrumu infekcijoms [39]. Paprastai tai būna antrinės kilmės infekcijos, ypač pacientams, sergantiems sunkia astma. Yra įrodymų, kad ir IGK taip pat gali būti susiję su padidėjusia kvėpavimo takų infekcijos rizika [40].

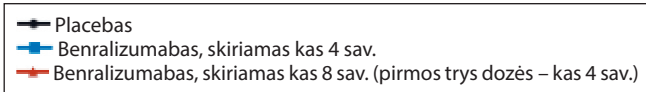
Gripas neretai siejamas su astmos išsivystymu, ligos paūmėjimais tiek suaugusiesiems, tiek vaikams, sergantiems astma [41]. Astmos sukiamas lėtinis kvėpavimo takų uždegimas ir 2 tipo imuninis atsakas sumažina sergančių astma pacientų kvėpavimo takų priešvirusinį imunitetą [42]. Taigi, palyginus su bendrąja populiacija, astma sergantiems pacientams taip pat padidėja su gripu susijusių komplikacijų rizika [42]. Nors turimų

## A Geriamojo gliukokortikoido dozės pokytis palyginus su pradine

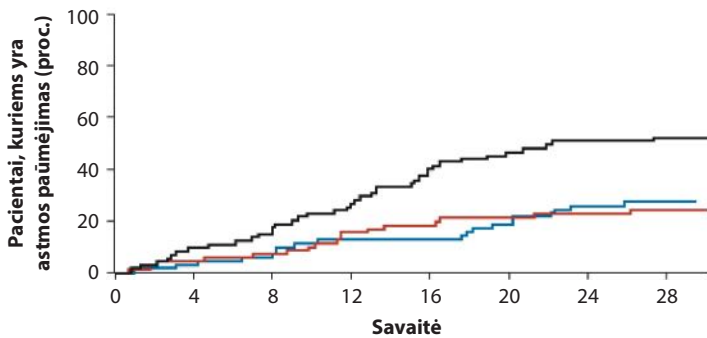


### Tiriamųjų skaičius (n)

Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	72	70	70	69	69	68	66	68
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	70	72	67	69	69	66	69	68
Placebas	74	75	73	74	74	73	73	72

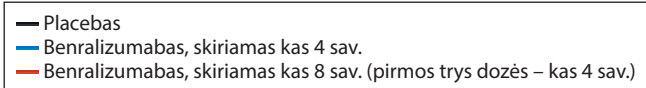


## B Laikas iki pirmo astmos paūmėjimo



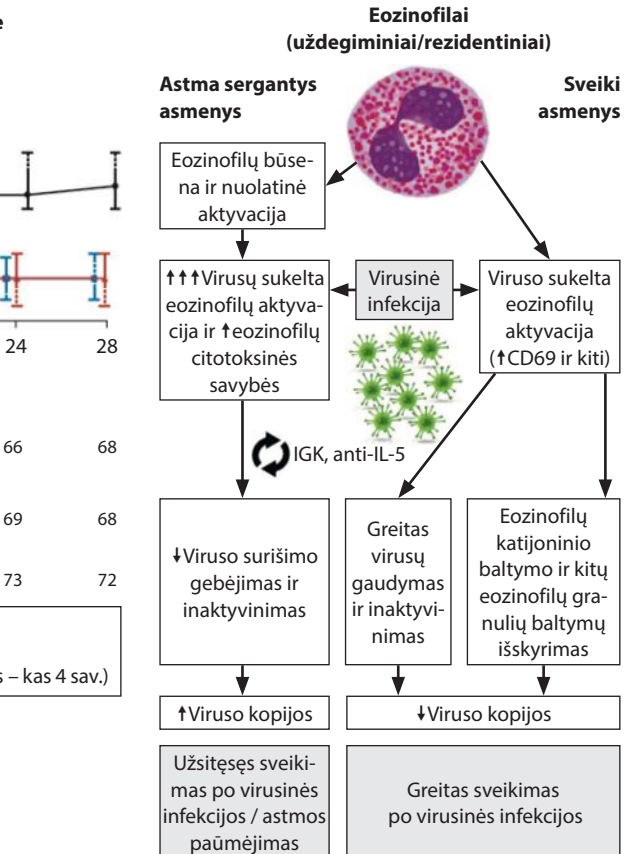
### Tiriamųjų skaičius (n)

Benralizumabas, skiriamas kas 4 sav.	72	69	67	62	61	56	51	45
Benralizumabas, skiriamas kas 8 sav. (pirmos trys dozės – kas 4 sav.)	73	68	66	60	58	56	55	51
Placebas	75	68	64	56	45	40	37	31



6 pav. Geriamųjų gliukokortikosteroidų dozės (A) ir astmos paūmėjimų dažnio (B) pokytis per 28 tyrimo savaites [10]

duomenų daugiausia yra iš stebėsenos tyrimų, skiepai nuo gripo buvo susieti su retesniais astmos paūmėjimais ir gripo komplikacijomis, mažesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis [42]. Kadangi benralizumabas yra imunomodulatorius, svarbu nustatyti, ar jis daro įtaką imuninės sistemos funkcionavimui, įskaitant atsaką į skiepus nuo gripo šioje rizikos grupėje. Todėl buvo iširta, ar benralizumabas keičia reakciją į gripo skiepus. Beje, skiepai skatina organizmą gaminti antikūnus. Siekiant įvertinti galimus imuninio atsako



7 pav. Priešvirusinis eozinofilų aktyvumas sergantiesiems astma ir sveikiems asmenims [28]

Santrumpos: IGK – įkvepiamieji gliukokortikoidai.

pokyčius, gydant benralizumabu, atliktas IIIb fazės atsitiktinių imčių kontroliuojamasis tyrimas ALIZE [43], kurio metu vertinta, ar trys benralizumabo dozės keičia antikūnų atsaką į sezoninio gripo skiepus paaugliams / jauniems suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma. Tyrime dalyvavo 103 (12–21 metų) pacientai, vartoję vidutines arba dideles IGK / IVBA dozes. Benralizumabas arba placebo skirtas iš pradžių ketvirtą ir aštuntą tyrimo savaites, aštuntą savaitę skirti tetravalenčiai gripo skiepai. 12 savaitę hemaglutinacijos slopinimo (HAI) ir mikroneutralizacijos (MN) tyrimais buvo įvertinti keturių gripo antigenų atmainų specifiniai antikūnų atsakai. 12 savaitę pacientų, vartojusių benralizumabą arba placebo, HAI arba MN antikūnų reakcijų skirtumų nenustatyta. Visų tirtų gripo padermių HAI geometrinis vidurkis padidėjimas (GMFR) buvo 3,3–4,2, vartojant benralizumabą, palyginus su 3,4–3,9 vartojant placebo; MN GMFR buvo 2,8–5,1 benralizumabo grupėje, palyginus su 3,2–4,4 placebo grupėje (9 pav.). HAI padidėjo  $\geq 4$  kartus nuo aštuntos

iki 12 savaitės atitinkamai – 44,0–56,0 proc. ir 30,6–49,0 proc. pacientų, vartojusių benralizumabą ir placebo. 12 savaitę 78–100 proc., palyginus su 79,6–100 proc. pacientų, vartojusių atitinkamai benralizumabą ir placebo, pasiekė  $\geq 40$  HAI antikūnų titrą. Nenustatyta ir reikšmingų saugumo profilį keičiančių reakcijų.

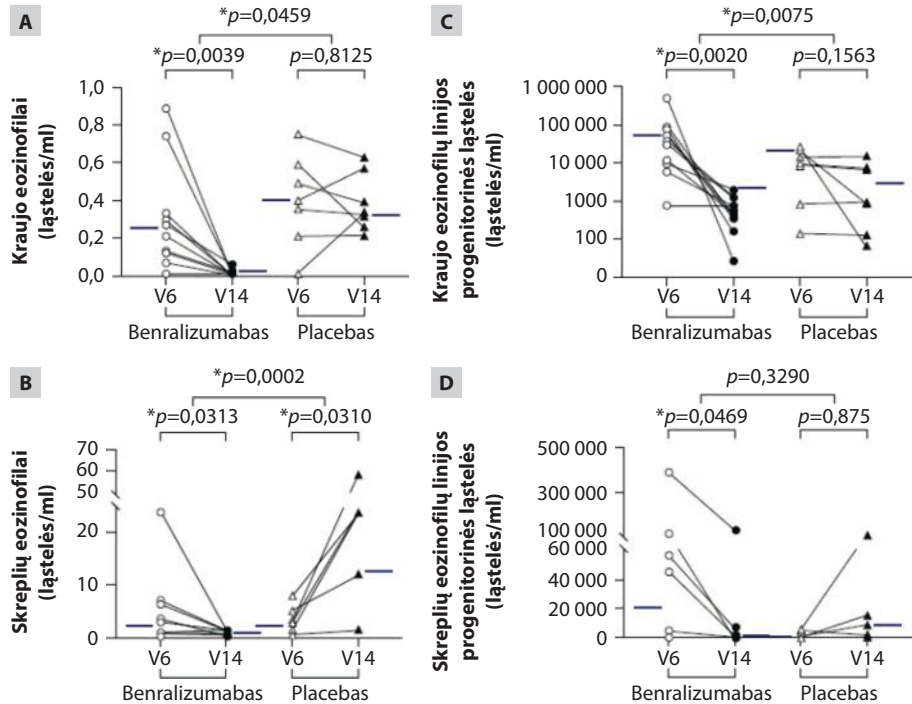
Benralizumabas neturėjo įtakos antikūnų atsakui į sezoninius viruso skiepus paaugliams ir jauno amžiaus suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma. Ir tai įrodyta klinikiniais tyrimais.

## BENRALIZUMABO SAUGUMO PROFILIS

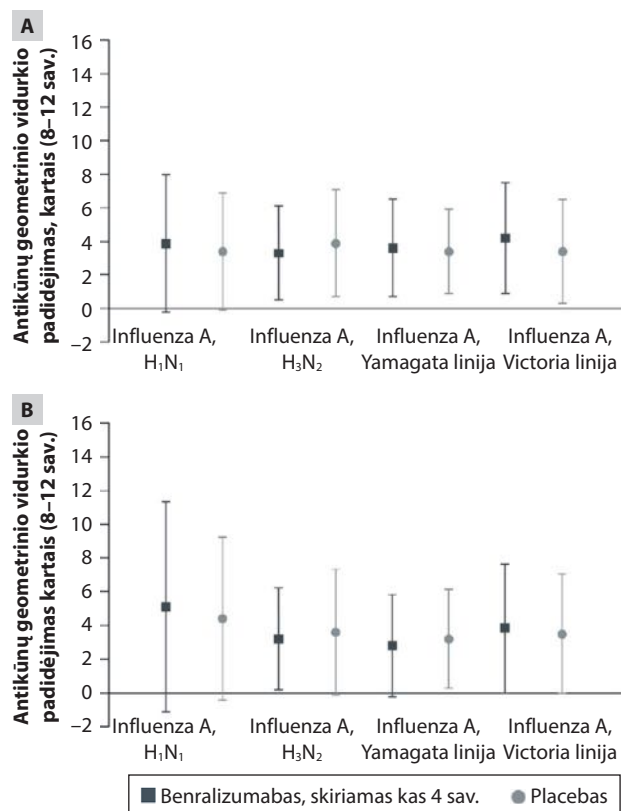
Benralizumabo saugumas vartoti įrodytas keletu didelės imties tyrimų metu.

Atliktas atsitiktinių imčių dvigubai aklas, paralelinių grupių, trečios fazės tęstinis tyrimas BORA [44] 447 centruose 24 šalyse. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurie baigė dalyvavimą SIROCCO [8] arba CALIMA [9] tyrimuose bei toliau gydėsi benralizumabo injekcijomis po oda – 30 mg kas keturias arba kas aštuonias savaites. Minėtuose tyrimuose vartoję placebo pacientai atsitiktine tvarka specialios internetinės programos pagalba suskirstyti santykiu 1:1 į grupes: vieniems skirta vartoti benralizumabo 30 mg kas keturias arba kas aštuonias savaites (kai pirmos trys vaisto dozės suleistos kas keturias savaites). Suaugę tiriamieji gydyti 56 savaites, paaugliai (12–17 metų amžiaus) – 108 savaites. Pirminė vertinamoji baigtis buvo dviejų skirtingų benralizumabo dozavimo schemų saugumas ir toleravimas – vertinant iki 68 savaičių suaugusiems pacientams (įskaitant stebėsenos vizitus po gydymo) ir iki 56 savaičių paaugliams. Ši vertinamoji baigtis buvo įvertinta analizuojant visų pacientų, gydytų SIROCCO [8] ir CALIMA [9] tyrimuose ir gavusių nors vieną vaisto dozę BORA [44] tyrime, bet neįtrauktų į joki kitą tyrimą, duomenis.

Tyrimė dalyvavo 1926 pacientai, iš kurių SIROCCO arba CALIMA tyrimuose 633 buvo gydyti benralizumabu kas keturias savaites, o 639 – kas aštuonias savaites. Likę 654 pacientai minėtuose tyrimuose buvo vartoję placebo ir BORA tyrime atsitiktinai suskirstyti į benralizumabo, vartojamo kas keturias savaites (n=320), arba benralizumabo, vartojamo kas aštuo-



8 pav. Vartojant benralizumabo kiekį kraujyje (A) ir skrepliuose (B), pastebimas reikšmingas eozinofilų (Eos) sumažėjimas. Pastebėtas reikšmingas eozinofilų linijos progenitorinių ląstelių sumažėjimas, vartojant benralizumabą, kraujyje (C) ir skrepliuose (D) [31]



9 pav. Gripo atmainų antikūnų geometrinio vidurkio padidėjimas nuo aštuntos iki 12 savaitės (A) hemaglutinacijos slopinimui ir (B) mikroneutralizavimui (skiepų imunogeniškumo analizės rinkinys) [43] Duomenys pateikti parodant ir geometrinį standartinį nuokrypį

# Farmakoterapija

nias savaites (n=334), grupes. Į analizę įtraukti 1576 pacientai, iš jų 783 vartojo benralizumabą kas keturias savaites (265 naujai pradėti gydyti) ir 793 pacientai, kuriems buvo skirtas benralizumabas kas aštuonias savaites (281 naujai pradėti gydyti).

Visose grupėse dažniausi nepageidaujami poveikiai buvo virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija (14–16 proc.) ir astmos simptomų suintensyvėjimas (7–10 proc.). Dažniausiai pasitaikantys sunkūs nepageidaujami poveikiai buvo astmos paūmėjimas (3–4 proc.), pneumonija (iki 1 proc.) ir bakterinės infekcijos sukelta pneumonija (0–1 proc.). Pacientų, kuriems gydymo metu pasireiškė koks nors nepageidaujamas poveikis, bet koks sunkus nepageidaujamas poveikis, lėmęs gydymo nutraukimą BORA tyrimo metu, dalis buvo panaši tarp gydytų placebo ir benralizumabu (ir tarp skirtingų benralizumabo gydymo schemų).

Nauji piktybinių navikų atvejai nustatyti 12 tiriamųjų (1 proc.) iš 1576 pacientų (po keturis kiekvienoje grupėje [1–2 proc.], išskyrus tyrimo grupę, kuriai naujai skirtas benralizumabas kas aštuonias savaites ir jokių naujų piktybinių navikų tyrimo metu nenustatyta).

Pacientų, kuriems pasireiškė koks nors nepageidaujamas poveikis, dalis buvo panaši tarp SIROCCO arba CALIMA (71–75 proc. – tik benralizumabo grupė) ir BORA (65–71 proc.), taip pat pacientų, kuriems pasireiškė nepageidaujami poveikiai, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas (2 proc. SIROCCO ir CALIMA, palyginus su 2–3 proc. BORA tyrime).

Dviejų metų saugumo rezultatai parodė, kad, vartojant benralizumabą antrus metus, saugumo profilis išliko panašus. Naujų ilgalaikio eozinofilų sunaikinimo pasekmių neatsirado, o kitų nepageidaujamų poveikių, įskaitant oportunistines infekcijas, dažnis antraisiais metais buvo panašus.

## EOZINOFILŲ SUNAIKINIMO ĮTAKA TUMOROGENEZEI

Uždegimas gali būti naudingas atkuriant pažeistus audinius, tačiau lėtinis uždegimas yra susijęs su daugelio vėžio rūšių išsivystymu ir progresavimu [45]. Epidemiologinių ir klinikinių tyrimų duomenimis, ≥20 proc. visų vėžio atvejų prasideda kaip lėtinės uždegiminės ligos pasekmė [46, 47]. Įrodyta, kad nereguliuojamas augimo veiksnių ir deguonies rūšių susidarymas sukelia genetinius pokyčius ir lemia auglio vystymosi pradžią. Uždegiminiai tarpininkai (mediatoriai) taip pat turi įtaką naviko augimui, piktybinei konversijai ir metastazių plitimui, tiesiogiai veikdami vėžio ląsteles ir naviko mikroaplinką [45, 48].

Nustatyta, kad eozinofilai infiltruoja įvairius solidinius ir hematologinius navikus. Tačiau sudėtinga įvertinti prieštarinę eozinofilų priešvėžinį poveikį sergantiesiems vėžiu [48]. Pagrindinis kylantis klausimas,

ar eozinofilų nebuvimas keičia naviko progresavimo greitį. Ar eozinofilų infiltracija yra susijusi su palankia arba nepalankia prognoze, išlieka ginčytina. Panašu, kad tai priklauso nuo daugelio veiksnių, daugiausia nuo vėžio rūšies [49]. Atliekant tyrimus su tiesiosios žarnos / gaubtinės ir tiesiosios žarnos vėžiu [50, 51], burnos plokščiųjų ląstelių karcinoma [52], plaučių adenokarcinoma [54] ir nosiaryklės karcinoma [53], pastebėtas ryšys tarp eozinofilų infiltracijos ir ilgesnio išgyvenamumo. Panašūs rezultatai gauti ir sergantiesiems prostatos vėžiu [54]. Kai kuriems, bet ne visiems pacientams, sergantiems Hodžkino limfoma [55–57], išsėtine mieloma [58] arba gimdos kaklelio vėžiu, eozinofilų infiltracija siejama su bloga prognoze. Ryšys tarp ilgalaikio išgyvenimo ir mažo eozinofilų kiekio, sergantiesiems plaučių vėžiu, parodė, kad eozinofilai gali prisidėti prie plaučių tumorogenezės [59].

Atsižvelgiant į lėtinio uždegimo svarbą vystantis vėžiui, buvo ištirtas ryšys tarp uždegiminių ligų, tokių kaip astma, ir piktybinių navikų dažnio. Keletas tyrimų rado ryšį tarp astmos ir plaučių vėžio rizikos. Suomų [60] ir švedų [61] pacientams, sergantiems astma, nustatyta padidėjusi plaučių vėžio rizika. Moterų (atitinkamai – 1,66 ir 1,78) standartinis dažnio santykis yra šiek tiek didesnis nei vyrų (atitinkamai – 1,32 ir 1,51). 18 tyrimų, 1,6 milijono pacientų, sergančių astma, metaanalizė parodė reikšmingą ryšį tarp astmos ir didesnės bendrosios plaučių vėžio rizikos [62]. Koreliacijų tarp astmos ir plaučių vėžio vertinimą dažnai apsunkina tabako rūkymas. Vis dėlto plaučių vėžio rizika yra padidėjusi tiek rūkaliams (šansų santykis (ŠS) 1,35; 95 proc. pasikliautinis intervalas [PI] 1,15–1,59) [63], tiek nerūkantiems, tačiau sergantiems astma asmenims (ŠS 1,28; 95 proc. PI 1,10–1,50) [62].

Keli ikiklinikiniai tyrimai išnagrino galimus mechanizmus, siejančius eozinofilus su vėžiu, ypatingą dėmesį skirdami IL-5 [5]. Nors pradiniai tyrimai parodė, kad IL-5 nepakeitė plaučių naviko susidarymo, vėlesniuose pranešimuose pažymėta, kad IL-5 sustiprino adenokarcinomos sukeltą piktybinį pleuritą ir palengvino metastazavimą distalinėje plaučių mikroaplinkoje. IL-5 gali gaminti ir plaučiuose esantys eozinofilai [64]. Skiriant eozinofilų kiekį mažinančius vaistus, neaišku, ar galima pelių tyrimų rezultatus pritaikyti žmonėms, juolab, kad benralizumabas nesijungia su pelių IL-5Rα [5]. Benralizumabas prisijungia prie žmogaus ir tam tikros rūšies beždžionių eozinofilų IL-5Rα, o tai rodo, kad tai yra tinkamesnis modelis benralizumabo tyrimams [5]. Pakartotinių dozavimo tyrimų, atliktų iki 39 savaičių, su tam tikros rūšies beždžionėmis, metu nenustatyta jokių neigiamų organų svorio pokyčių, jokių histologinių duomenų, rodančių preneoplastinius pažeidimus [5].

Nėra įrodymų, kad gydymo, genetinių manipuliacijų arba patologinių procesų nulemtas nuolatinis mažas

eozinofilų kiekis arba jų nebuvimas padidintų piktybinių navikų dažnį. Kontroliuojamųjų astmos tyrimų metu, skiriant mepolizumabą arba reslizumabą iki vienerių metų trukmės, naujai atsirandančių piktybinių navikų dažnis buvo <1 proc. ir buvo panašus į placebo [65, 66]. Tęstinio tyrimo metu nustatytas piktybinių navikų dažnis, skiriant mepolizumabą, buvo šeši iš 347 atvejų (2 proc., kai stebėseną vykdyta iki 4,5 metų); 12 iš 1051 atvejų, skiriant reslizumabą (1,1 proc., kai stebėseną vykdyta iki dviejų metų gydymo trukmės [5]. Panašūs rezultatai užfiksuoti ir benralizumabą vienerius metus vartojantiems pacientams, atliekant ir 56 savaičių stebėsenos tyrimą (atitinkamai – 4/1663 [0,24 proc.] ir 12/1576 [0,8 proc.]) [5]. Nuo kontroliuojamo gydymo laikotarpio pradžios iki pratęsimo laikotarpio pabaigos (iki dviejų metų) pacientų, nuolat vartojusių benralizumabą, piktybinių navikų dažnis buvo 8/1030 (0,8 proc.).

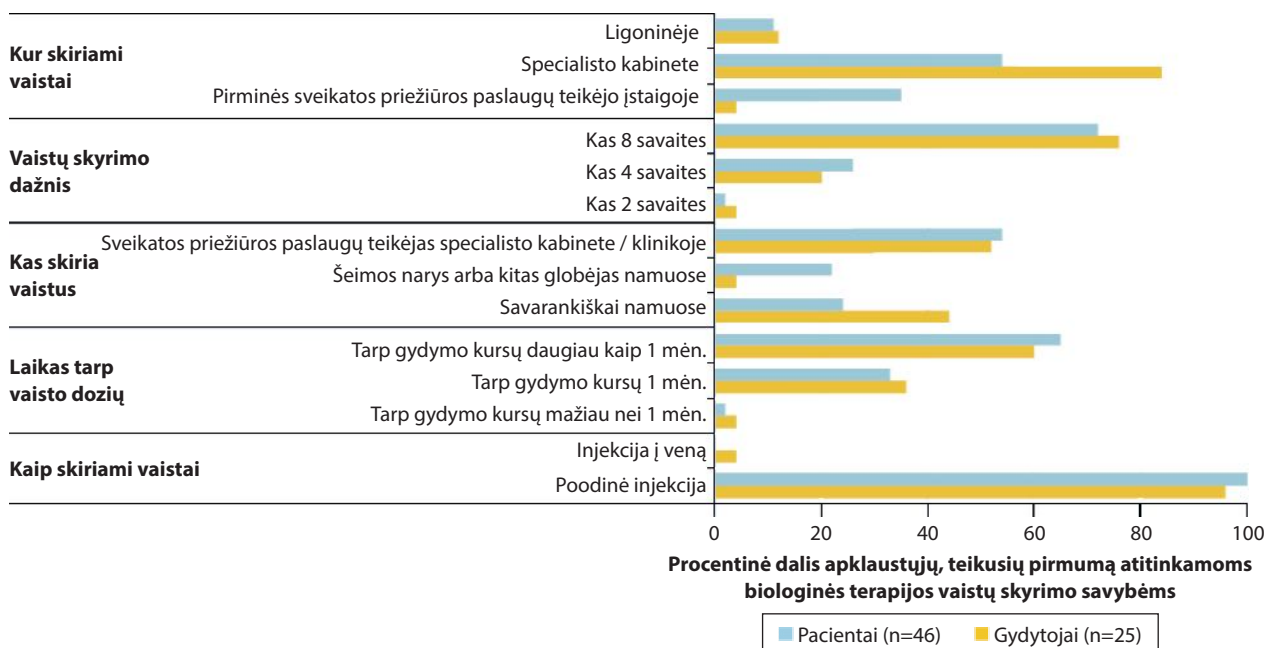
Navikų infiltracija eozinofilais yra dažna, deja, eozinofilų telkimosi priežastys ir pasekmės tumorogenezei nėra pakankamai ištirtos. Yra duomenų, kad su naviku susijusi eozinofilija gali būti epifenomenas, susijęs su eozinofilų išskiriamomis biologiškai aktyviomis medžiagomis arba naviko stadija [5]. Visų pirma, pacientams, kuriems stinga eozinofilų, dėl imunodeficito arba dėl imunoglobulino G sukkelto eozinofilų pirmtakų sunaikinimo, nėra jokių skiriamųjų nuokrypių, susijusių su eozinofilų kiekio sumažėjimu [5]. Prieš sukuriant biologinės terapijos vaistus, GGK, kurie taip pat naikina eozinofilus, buvo vartojami dešimtmečiais nesant duomenų apie didesnę piktybinių navikų dažnį [5].

Taigi, vertinant atliktus tyrimus, nepakanka duomenų teigti, kad gydymas slopinant IL-5 signalinį kelią (pvz., benralizumabu) didina tumorogenezės riziką.

## BENRALIZUMABO VARTOJIMO PATOGUMAS

Nepaisant geresnio biologinės terapijos vaistų, skirtų astmai gydyti, prieinamumo, išlieka neaišku, kam pacientai ir gydytojai teikia pirmumą. Atliktas tyrimas [67], kurio tikslas buvo įvertinti biologinės terapijos vartojimo trūkumus ir privalumus. Tyrimo metu vykdytos apklausos ir pokalbiai telefonu su pacientais ir gydytojais iš Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV). Tyrimo dalyviai nurodė, kam skirtų pirmumą, o kur įžvelgia trūkumus, kliūtis. Tyrimo dalyviai įvertino, suskirstė ir nurodė prioritetų svarbą pagal skirtingus požymius, įskaitant: vartojimo būdą, skyrimo tvarką, dozavimo dažnį, injekcijų skaičių, poveikio pasireiškimo laiką. Taip pat buvo įvertintos ir kitos savybės, būdingos kiekvienai grupei.

Atliktas tyrimas, kuriame dalyvavo 47 pacientai ir 25 gydytojai. Kaip svarbiausius požymius pacientai nurodė gydymui tenkančias išlaidas, vaisto vartojimo būdą, laiką, kai pasireiškia vaisto veiksmingumas nuo jo vartojimo pradžios, skyrimo tvarką. Gydytojai svarbiausiais išskyrė vartojimo būdą, laiką iki gydomojo poveikio pasireiškimo nuo vaisto vartojimo pradžios, dozavimo dažnį ir kompensavimo tvarką / vaisto prieinamumą (10 pav.). Abi grupės pirmumą teikė retesniai vaistų vartojimui / skyrimui (t. y. kas aštuonias savaites, palyginus su keturiomis arba dviem savaitėmis) ( $p < 0,01$ ); taip pat poordinėms injekcijoms, palyginus su intraveninėmis ( $p < 0,0001$ ). Pagrindinės pacientų įvardytos problemos vartojant biologinius vaistus – vieta, kur juos susileisti, vartojimo režimas, kompensavimas / draudimo išmokos vaistui įsigyti, injekcijų skaičius ir vartojimo būdas. Gydytojai kaip pa-



10 pav. Biologinių vaistų savybėms teikiamas pirmumas [67]

# Farmakoterapija

grindines kliūtis, pradedant gydymą, įvardijo pacientų atitikimą gauti vaistą, pacientų įtikinimą, administravimo tvarką, vartojimo būdą, kainą ir administracinę našą; jau vartojant vaistus: veiksmingumas ir laikas, per kurį jis pasireiškia nuo vaisto vartojimo pradžios, vartojimo patogumas, kaina ir paciento atitiktis. Tiek pacientai, tiek gydytojai išreiškė pirmumą retesniai dozavimui, poodiniam vaisto skyrimo būdai, greitesnei vaisto veikimo pradžia. Pagrindinės kliūtys: tenkančios išlaidos / draudimo išmokos ir patogumas (10 pav.). Geresnis privalumų ir kylančių kliūčių supratimas gali būti naudingas palengvinant gydytojo ir paciento pokalbius siekiant individualizuoti astmos gydymą.

Benralizumabas pasižymi patogiu vartojimo būdu (po oda, užpildyto švirkštiklio forma sudaro galimybes pacientams vaistą susileisti patiems jiems patogiu laiku), yra kompensuojamasis vaistas, o pacientams labai svarbu – nereikia dažnai lankytis pas gydytoją, t. y. po keturių kursų užtenka apsilankyti tik kartą per aštuonias savaites.

## APIBENDRINIMAS

Biologinės terapijos benralizumabu veiksmingumas, gydant sunkią eozinofilinę astmą, įrodytas didelės imties tyrimuose. Efektyviai slopinant lėtinį eozinofilinį uždegimą (eozinofilai sunaikinami per 24 val.), pavyksta sumažinti arba išvengti astmos paūmėjimų, pagerėja plaučių funkcija (PEF pagerėja jau antrą gydymo dieną, TVBA poreikis žymiai sumažėja trečią gydymo dieną, reikšmingas FEV<sub>1</sub> pokytis nustatomas vos per savaitę, pagerėja astmos kontrolė, atsiranda galimybė sumažinti arba visiškai atsisakyti palaikomųjų GGK dozių, keičiasi gyvenimo kokybė. Žinant, kad eozinofilai yra imuninės ląstelės, atsiranda nerimas, bijant susilpninti apsaugines organizmo savybes, paskatinti tumorogenezę. Tyrimais nustatyta, kad benralizumabas neturi įtakos antikūnų atsakai paaugliams ir jauno amžiaus suaugusiems pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia astma bei gydomiems benralizumabu. Kalbant apie tumorogenezę, nėra patikimų įrodymų, kad gydymo nulemtas nuolatinis mažas eozinofilų kiekis arba jų nebuvimas padidintų piktybinių navikų dažnį. Prieš sukuriant biologinės terapijos vaistus, GGK, kurie taip pat naikina eozinofilus, buvo vartojami dešimtmečiais, nesant duomenų apie didesnę piktybinių navikų dažnį.

LT-0791-08020-R&I

*Straipsnį remia UAB „AstraZeneca“*

## LITERATŪRA

1. **Global Asthma Network.** The global asthma report. 2020. [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf). Accessed 31 Jul 2020.
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.
3. **Price D, Wilson AM, Chisholm A, Rigazio A, Burden A, Thomas M, et al.** Predicting frequent asthma exacerbations using blood eosinophil count and other patient data routinely available in clinical practice. *J Asthma Allergy.* 2016; 9:1–12.
4. **Talini D, Novelli F, Bacci E, Bartoli M, Cianchetti S, Costa F, et al.** Sputum eosinophilia is a determinant of FEV1 decline in occupational asthma: results of an observational study. *BMJ Open.* 2015; 5(1):e005748.
5. **Jackson DJ, Korn S, Mathur SK, Barker P, Meka VG, Martin UJ, et al.** Safety of eosinophil-depleting therapy for severe, eosinophilic asthma: focus on benralizumab. *Drug Saf.* 2020; 43(5):409–25.
6. **Takatsu K.** Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2011; 87(8):463–85.
7. **Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, Peng L, Andersson CK, Damschroder MM, et al.** MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6):1344–53.e2.
8. **Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al.** Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta_2$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056):2115–27.
9. **FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al.** Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2016; 388(10056):2128–41.
10. **Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al.** Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. *N Engl J Med.* 2017; 376(25):2448–58.
11. **Abdala-Valencia H, Coden ME, Chiarella SE, Jacobsen EA, Bochner BS, Lee JJ, et al.** Shaping eosinophil identity in the tissue contexts of development, homeostasis, and disease. *J Leukoc Biol.* 2018; 104(1):95–108.
12. **Chusid MJ.** Eosinophils: friends or foes? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5):1439–44.
13. **Domachowske JB, Dyer KB, Bonville CA, Rosenberg HF.** Recombinant human eosinophil-derived neurotoxin/RNase 2 functions as an effective antiviral agent against respiratory syncytial virus. *J Infect Dis.* 1998; 177(6):1458–64.
14. **Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, Nie Z, Scott GD, Lee JJ, et al.** Human and mouse eosinophils have antiviral activity against parainfluenza virus. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2016; 55(3):387–94.
15. **Samarasinghe AE, Melo R, Duan S, LeMessurier KS, Liedmann S, Surman SL, et al.** Eosinophils promote antiviral immunity in mice infected with influenza A virus. *J Immunol.* 2017; 198(8):3214–26.
16. **Phipps S, Lam CE, Mahalingam S, Newhouse M, Ramirez R, Rosenberg HF, et al.** Eosinophils contribute to innate antiviral immunity and promote clearance of respiratory syncytial virus. *Blood.* 2007; 110(5):1578–86.
17. **Ochkur SI, Jacobsen EA, Protheroe CA, Biechle TL, Pero RS, McGarry MP, et al.** Coexpression of IL-5 and eotaxin-2 in mice created an eosinophil-dependent model of respiratory inflammation with characteristics of severe asthma. *J Immunol.* 2007; 178(12):7879–89.
18. **Domachowske JB, Dyer KD, Adams AG, Leto TL, Rosenberg HF.** Eosinophil cationic protein/RNase 3 is another RNase A-family ribonuclease with direct antiviral activity. *Nucleic Acids Res.* 1998; 26(14):3358–63.
19. **Harrison AM, Bonville CA, Rosenberg HF, Domachowske JB.** Respiratory syncytial virus-induced chemokine expression in the lower airways: eosinophil recruitment and degranulation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159(6):1918–24.
20. **Percopo CM, Dyer KD, Ochkur SI, Luo JL, Fischer ER, Lee JJ, et al.** Activated mouse eosinophils protect against lethal respiratory virus infection. *Blood.* 2014; 123(5):743–52.
21. **Ravin KA, Loy M.** The eosinophil in infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 50(2):214–27.
22. **Svensson L, Wenneras C.** Human eosinophils selectively recognize and become activated by bacteria belonging to different taxonomic groups. *Microbes Infect.* 2005; 7(4):720–8.
23. **Davido B, Makhoulouf S, Matt M, Calin R, Senard O, Perronne C, et al.** Changes in eosinophil count during bacterial infection:



- revisiting an old marker to assess the efficacy of antimicrobial therapy. *Int J Infect Dis*. 2017; 61:62–6.
24. **Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G.** Eosinopenia: is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J Crit Care*. 2010; 25(4):570–5.
  25. **Huang L, Appleton JA.** Eosinophils in helminth infection: defenders and dupes. *Trends Parasitol*. 2016; 32(10):798–807.
  26. **Fabre V, Beiting DP, Bliss SK, Gebreselassie NG, Gagliardo LF, Lee NA, et al.** Eosinophil deficiency compromises parasite survival in chronic nematode infection. *J Immunol*. 2009; 182(3):1577–83.
  27. **Babayan SA, Read AF, Lawrence RA, Bain O, Allen JE.** Filarial parasites develop faster and reproduce earlier in response to host immune effectors that determine filarial life expectancy. *PLoS Biol*. 2010; 8(10):e1000525.
  28. **Jesenak M, Schwarze J.** Lung eosinophils-A novel “virus sink” that is defective in asthma? *Allergy*. 2019; 74(10):1832–4.
  29. **Ravanetti L, Dijkhuis A, Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dierdorp BS, Dekker T, et al.** An early innate response underlies severe influenza-induced exacerbations of asthma in a novel steroid-insensitive and anti-IL-5-responsive mouse model. *Allergy*. 2016; 72(5):737–53.
  30. **Sabogal Piñeros YS, Bal SM, Dijkhuis A, Dijkhuis A, Majoor CJ, Dierdorp BS, et al.** Eosinophils capture viruses, a capacity that is defective in asthma. *Allergy*. 2019; 74(10):1898–909.
  31. **Sehmi R, Lim HF, Mukherjee M, Huang C, Radford K, Newbold P, et al.** Benralizumab attenuates airway eosinophilia in prednisone-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(4):1529–32.e8.
  32. **Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Pirottin D, et al.** Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016; 126(9):3279–95.
  33. **Qiu Y, Nguyen KD, Odegaard JI, Cui X, Tian X, Locksley RM, et al.** Eosinophils and type 2 cytokine signaling in macrophages orchestrate development of functional beige fat. *Cell*. 2014; 157(6):1292–308.
  34. **Jung Y, Wen T, Mingler MK, Caldwell JM, Wang YH, Chaplin DD, et al.** IL-1beta in eosinophil-mediated small intestinal homeostasis and IgA production. *Mucosal Immunol*. 2015; 8(4):930–42.
  35. **Marichal T, Mesnil C, Bureau F.** Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Front Med*. 2017; 4:101.
  36. **Sehmi R, Smith SG, Kjarsgaard M, Radford K, Boulet LP, Lemiere C, et al.** Role of local eosinophilopoietic processes in the development of airway eosinophilia in prednisone-dependent severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46(6):793–802.
  37. **Smith SG, Chen R, Kjarsgaard M, Huang C, Oliveria JP, O’Byrne PM, et al.** Increased numbers of activated group 2 innate lymphoid cells in the airways of patients with severe asthma and persistent airway eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137(1):75–86.e8.
  38. **Pham TH, Damera G, Newbold P, Ranade K.** Reductions in eosinophil biomarkers by benralizumab in patients with asthma. *Respir Med*. 2016; 111:21–9.
  39. **Juhn YJ.** Risks for infection in patients with asthma (or other atopic conditions): is asthma more than a chronic airway disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134(2):247–57.
  40. **Yang M, Zhang Y, Chen H, Lin J, Zeng J, Xu Z.** Inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in patients with asthma: a meta-analysis. *Infection*. 2019; 47(3):377–85.
  41. **Pesek R, Lockey R.** Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. 2011; 66(1):25–31.
  42. **Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, El Ferkh K, von Wissmann B, McMenamin J, et al.** Effectiveness of influenza vaccines in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(8):1388–95.
  43. **Zeitlin PL, Leong M, Cole J, Mallory RM, Shih VH, Olsson RF, et al.** Benralizumab does not impair antibody response to seasonal influenza vaccination in adolescent and young adult patients with moderate to severe asthma: results from the Phase IIIb ALIZE trial. *J Asthma Allergy*. 2018; 11:181–92.
  44. **Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al.** Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(1):46–59.
  45. **Liu J, Lin PC, Zhou BP.** Inflammation fuels tumor progress and metastasis. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(21):3032–40.
  46. **Coussens LM, Werb Z.** Inflammation and cancer. *Nature*. 2002; 420(6917):860–7.
  47. **Todoric J, Antonucci L, Karin M.** Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016; 9(12):895–905.
  48. **Reichman H, Karo-Atar D, Munitz A.** Emerging roles for eosinophils in the tumor microenvironment. *Trends Cancer*. 2016; 2(11):664–75.
  49. **Sakkal S, Miller S, Apostolopoulos V, Nurgali K.** Eosinophils in cancer: favourable or unfavourable? *Curr Med Chem*. 2016; 23(7):650–66.
  50. **Fisher ER, Paik SM, Rockette H, Jones J, Caplan R, Fisher B.** Prognostic significance of eosinophils and mast cells in rectal cancer: findings from the National surgical adjuvant breast and bowel project (protocol R-01). *Hum Pathol*. 1989; 20(2):159–63.
  51. **Nielsen HJ, Hansen U, Christensen IJ, Reimert CM, Brunner N, Moesgaard F.** Independent prognostic value of eosinophil and mast cell infiltration in colorectal cancer tissue. *J Pathol*. 1999; 189(4):487–95.
  52. **Jain M, Kasetty S, Sudheendra US, Tijare M, Khan S, Desai A.** Assessment of tissue eosinophilia as a prognosticator in oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma-an image analysis study. *Patholog Res Int*. 2014; 2014:507512.
  53. **Fujii M, Yamashita T, Ishiguro R, Tashiro M, Kameyama K.** Significance of epidermal growth factor receptor and tumor associated tissue eosinophilia in the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2002; 29(2):175–81.
  54. **McNeel DG, Gardner TA, Higano CS, Kantoff PW, Small EJ, Wener MH, et al.** A transient increase in eosinophils is associated with prolonged survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer who receive sipuleucel-T. *Cancer Immunol Res*. 2014; 2(10):988–99.
  55. **Molin D.** Bystander cells and prognosis in Hodgkin lymphoma. Review based on a doctoral thesis. *Ups J Med Sci*. 2004; 109(3):179–228.
  56. **Samoszuk M.** Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol*. 1997; 12(3):807–12.
  57. **Keresztes K, Szollosi Z, Simon Z, Tarkanyi I, Nemes Z, Illes A.** Retrospective analysis of the prognostic role of tissue eosinophil and mast cells in Hodgkin’s lymphoma. *Pathol Oncol Res*. 2007; 13(3):237–42.
  58. **Wong TW, Kita H, Hanson CA, Walters DK, Arendt BK, Jelinek DF.** Induction of malignant plasma cell proliferation by eosinophils. *PLoS One*. 2013; 8(7):e70554.
  59. **Varricchi G, Galdiero MR, Loffredo S, Lucarini V, Marone G, Mattei F, et al.** Eosinophils: the unsung heroes in cancer? *Oncoimmunology*. 2018; 7(2):e1393134.
  60. **Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, Aromaa A.** Cancer incidence among 78,000 asthmatic patients. *Int J Epidemiol*. 1993; 22(6):976–82.
  61. **Boffetta P, Ye W, Boman G, Nyrén O.** Lung cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for asthma in Sweden. *Eur Respir J*. 2002; 19(1):127–33.
  62. **Qu YL, Liu J, Zhang LX, Wu CM, Chu AJ, Wen BL, et al.** Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(7):11614–20.
  63. **Gonzalez-Perez A, Fernandez-Vidaurre C, Rueda A, Rivero E, Garcia Rodriguez LA.** Cancer incidence in a general population of asthma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15(2):131–8.
  64. **Ikutani M, Yanagibashi T, Ogasawara M, Tsuneyama K, Yamamoto S, Hattori Y, et al.** Identification of innate IL-5-producing cells and their role in lung eosinophil regulation and antitumor immunity. *J Immunol*. 2012; 188(2):703–13.
  65. **Food Drug Administration Center for Drugs Evaluation Research.** Mepolizumab (Nucala) medical review. Biologics license application (BLA). Review completion date: June 30, 2015. Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/125526Orig1s000MedR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125526Orig1s000MedR.pdf). Accessed 9 Jan 2020.
  66. **Food Drug Administration Center for Drugs Evaluation Research.** Reslizumab (Cinqair) medical review. Biologics license application (BLA). Review date: March 14, 2016.
  67. **Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, Chung YN, Stone B.** Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. *Patient Prefer Adherence*. 2019; 13:1253–68.

# Ar sausųjų miltelių inhaliatoriai, turintys itin smulkias aerozolio daleles, gali pagerinti vaisto depoziciją plaučiuose?

CAN DRY POWDER AEROSOLS, WHICH CONTAIN EXTRA-FINE DRUG PARTICLES, IMPROVE DRUG DEPOSITION IN THE LUNGS?

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Siekiant kuo geresnės astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) kontrolės, vis labiau didėja susidomėjimas itin smulkių dalelių aerozoliais, kurie nukreipti į smulkiuosius kvėpavimo takus. Įvertinus anksčiau paskelbtus vaistų depozicijos plaučiuose tyrimų duomenis, buvo pradėta aiškintis, ar dalelės, kurių skersmuo mažesnis nei 1 μm, gali pagerinti vaisto depoziciją periferiniuose kvėpavimo takuose. A. H. Boer apžvalgoje, įvertinus daugelį tyrimų bei palyginus Symbicort® TurbuHaler®, Seretide Diskus® ir Foster® NEXThaler® sausųjų miltelių inhaliatorius, įrodyta, kad 1–3 μm dalelės yra daug veiksmingesnės depozicijai plaučiuose.

**Reikšminiai žodžiai:** smulkieji kvėpavimo takai, smulkiųjų dalelių aerozoliai, depozicija plaučiuose, sausųjų miltelių inhaliatoriai.

**Summary.** There is increasing interest in the use of extra-fine particles aerosols to target the small airways in the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Using previously presented deposition data, it was unclear, whether particles less than 1 μm, can increase drug deposition in smaller airways. A. H. Boer manuscript summarizes and compares Symbicort® TurbuHaler®, Seretide Diskus®, and Foster® NEXThaler® dry powder inhalers, and proved that particles in 1–3 μm diameter have significant deposition in lungs.

**Keywords:** small airways, small particles aerosols, deposition in the lungs, dry powder inhalers.

## ĮVADAS

Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai obstrukcinės kvėpavimo takų ligos, kurioms būdingas lėtinis kvėpavimo takų uždegimas. Dėl naujų vaistų bei jų derinių sukūrimo, įkvėpimui skirtų prietaisų naujovių, šių ligų kontrolė pastaraisiais metais žymiai pagerėjo. Įkvepiamieji gliukokortikoidai (IGK) yra kertinis astmos gydymo pagrindas. Tuo tarpu LOPL medikamentinio gydymo pagrindas – įkvepiamieji ilgo veikimo β<sub>2</sub> agonistai (IVBA), o IGK pridedami prie IVBA derinyje, esant dažniems ligos paūmėjimams. Dėl to kuriama vis daugiau IGK/IVBA vaistų derinio inhaliatorių. Kadangi sukuriama vis naujesni inhaliatoriai, dažniau diskutuojama bei atliekama mokslinių tyrimų apie smulkiųjų kvėpavimo takų svarbą sergant astma ir LOPL.

## SMULKIŲJŲ KVĖPAVIMO TAKŲ SVARBA GYDANT OBSTRUKCINES PLAUČIŲ LIGAS

Smulkieji kvėpavimo takai – tai kvėpavimo takai, kurių diametras yra mažesnis nei 2 mm. Manoma, kad siekiant paveikti smulkiuosius kvėpavimo takus ir pasiekti geresnį vaistų pasiskirstymą visame bronchų medyje, gali prireikti smulkesnių dalelių aerozolių. Ši

prielaida paskelbta dar 1990 m., kurioje chlorofluorokarbono (CFC) nešiklius turintys suslėgto oro fiksuotų dozių inhaliatoriai (angl. *pressurized metered dose inhalers*, pMDI), kurių sudėtyje yra beklametazono dipropionatas (BDP), buvo pakeisti hidrofluoroalkano (HFA) nešiklius turinčiais pMDI, didėjant susirūpinimu aplinkos tarša (plonėjant ozono sluoksniui). Buvo įrodyta, kad HFA pMDI reikia tik pusės BDP dozės, lyginant su CFC pMDI, siekiant veiksmingesnio vidutinio sunkumo astmos gydymo. Šis rezultatas buvo priskirtas žymiai smulkesnėms HFA pMDI aerozolio dalelėms, kurių atitinkamas vidutinis aerodinaminis skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) yra 1,1 μm, lyginant su CFC pMDI dalelėmis, kurių MMAD – 3,5–4 μm.

Vienintelis IGK/IVBA derinys, išskiriantis smulkiąsias įkvepiamojo vaisto daleles pMDI inhaliatoriuje, o dabar ir sausųjų miltelių inhaliatoriaus (angl. *dry powder inhaler*, DPI) pagrindu, yra beklametazono dipropionato/ formoterolio (BDP/F) derinys, daugumai žinomas kaip *Foster*®. Pastebėjus didelę itin smulkių HFA pMDI įkvepiamųjų dalelių naudą, buvo tikėtasi, kad tokį pat gerą rezultatą galima pasiekti ir su sausųjų miltelių mažų dalelių inhaliatoriumi, koks yra naujasis

# Farmakoterapija

*Foster*<sup>®</sup> *NEXThaler*<sup>®</sup> DPI, lyginant su kitų vaistų DPI tais pačiais deriniais. Buvo apžvelgti keli lyginamieji tyrimai su naujaisiais prietaisais bei padaryta išvada, kad gydant smulkiuosius kvėpavimo takus su mažesnėmis įkvėpiamosiomis vaisto dalelėmis, pasiekiamas geresnis rezultatas. Taip pat klinikiniais tyrimais įrodyta, kad IGK kasdienės dozės sumažinimas turėjo įtaką geresnei astmos kontrolei bei gyvenimo kokybei.

## KAS YRA ITIN SMULKIOS VAISTO DALELĖS?

Pirmasis įkvėpimui skirtas vaistas, formuojantis itin smulkias vaisto daleles, buvo beklametazonas pMDI inhaliatoriuje. Vaisto dalelių dydis – 1,1 μm, o įkvėpimo frakcija (t. y. kiek vaisto dalelių gali pasiekti alveoles) – apie 60 proc. *Foster*<sup>®</sup> *NEXThaler*<sup>®</sup> DPI itin smulkių dalelių MMAD yra apibrėžiamas kaip 1,4–1,5 μm. Itin smulkių įkvėpiamųjų dalelių apibrėžimas mokslinėje literatūroje išplėstas iki <2 μm diametro. Tačiau yra ir prietaisų, kurie išskiria taip vadinamuosius itin smulkius aerozolius bei reikšmingas įkvėpiamųjų dalelių frakcijas, kurių dalelių diametras > 2 μm. Todėl, remiantis naujaisiu apibrėžimu (diametras <2 μm), visi šiuo metu prieinami MDI ir DPI įkvėpiamieji vaistai susideda iš itin smulkių ir ne visiškai smulkių dalelių. Skirtumas yra santykinis kiekvienos šių dalelių (itin smulkių ir didesnių dalelių) frakcijos kiekis aerozoliuose. Taigi, polidispersinių aerozolių terminas „itin smulkus“ apibrėžiamas ne tik pagal dydį, bet ir pagal kiekybinę masę šiuose aerozoliuose.

Siekiant apibrėžti smulkiųjų dalelių struktūrą, jos suskirstomos į mažesnes nei mikrometras, o didesnės nei mikrometro dalelės išskiriamos į dvi frakcijas: 1–3 μm bei 3–5 μm. Šis skirstymas suteikia daugiau informacijos apie smulkių dalelių struktūrą. 1 μm dydis pasirinktas, nes dalelių, kurių diametras <1 μm, depozicijos koncentracija yra žymiai mažesnė kvėpavimo takuose ir alveolėse atskirai, lyginant su didesnėmis nei mikrometras dydžio dalelėmis.

Depozicijai plaučiuose, lyginant skirtingus inhaliacinius prietaisus, svarbi ir kitų veiksnių įtaka. Vaisto dalelių pasiskirstymą ir depoziciją plaučiuose lemia ne tik dalelių dydis, bet ir jų greitis bei buvimo laikas plaučiuose. Skirtumas tarp BDP CFC ir BDP HFA sudėčių, anksčiau aprašytuose MDI tyrimuose, priklauso ne vien nuo dalelių dydžio, bet labiau nuo jų greičio, kuriuo aerozolis išskiriamas per kandiklį. Mažesnis HFA aerozolių srauto greitis sumažina smūgio jėgą, taip sumažindamas vaisto kaupimąsi burnaryklėje. BDP HFA inhaliatoriuje (kai MMAD yra apie 1,1 μm) depozicija burnoje buvo pastebėta žymiai mažesnė (30 proc.), lyginant su CFC prietaisu (94 proc., kai MMAD yra apie 3,5–4 μm). Taigi, galima daryti išvadą, kad žymiai didesnė dozės frakcija lieka prieinama bendrai depozicijai plaučiuose.

## INHALIATORIŲ SKIRTUMAI IR TECHNINĖS SAVYBĖS

Inhaliatoriai, siekiant ištirti smulkių dalelių aerozolių naudą ir palyginti juos įvairiuose klinikiniuose tyrimuose, paprastai skiriasi ne tik išskiriamų dalelių dydžiu arba greičiu, bet ir jų tipu (DPI ar MDI), juose esančių vaistų koncentracija bei inhaliacinėmis technikomis. Daugelis klinikinių tyrimų vykdomi neatsižvelgiant į inhaliacinę techniką bei pauzių trukmę, kurių metu sulaikomas kvėpavimas. Skirtingas inhaliatoriaus pasipriešinimas oro srovei gali lemti didelius įkvėpimo vaisto skirtumus netgi esant tokiai pačiai įkvėpimo jėgai. Šis veiksnys gali būti lemiamas vaisto pasiskirstymui ir depozicijai plaučiuose, o akivaizdūs skirtumai – klinikiniam veiksmingumui, šiems aerozoliams esant visiškai tokiems patiems *in vitro*. Keli veiksniai gali būti susiję ir su pačiu pacientu. Pavyzdžiui, netaisyklingas inhaliatoriaus naudojimas, motyvacijos stygius, vaisto tinkamumas arba ligos sunkumas (nepakankamas įkvėpimas, esant prastai plaučių funkcijai). Apibendrinus visus šiuos veiksnys, yra labai sudėtinga apibrėžti, kuris yra svarbiausias siekiant gero klinikinio poveikio. Taigi, klinikiniai tyrimai pakankamai prastai rodo inhaliatoriaus savybes, kai kalbama apie aerozolio daleles ir patekimą į plaučius. Todėl reikalingas kitoks požiūris, siekiant ištirti, ar mažesnės nei mikrometro dalelės gali prisidėti prie geresnio klinikinio poveikio. Inhaliatoriaus savybės ir su pacientu susiję veiksniai, tokie kaip inhaliavimo technika, depozicija plaučiuose, aerozolio dalelių dydis ir jų pasiskirstymas skirtingose kvėpavimo takų dalyse turi būti apsvarstyti atskirai, kaip vienas kitam įtakos nedarantys veiksniai.

Vertinant inhaliatorių geriausio klinikinio poveikio aspektu, turi būti pradedama nuo aerozolio savybių, kurios turi įtakos srovės greičiui. Klinikiniais tyrimais siekiama išsiaiškinti, ar dalelės, mažesnės nei mikrometras, gali pagerinti vaisto depoziciją plaučiuose. Taip pat svarbu išsiaiškinti, kokio diapazono aerodinaminio diametro dalelės turi didžiausią depoziciją plaučiuose. Paskutinis tikslas – įvertinti išskiriamas smulkiąsias daleles jau esamuose IGK/IVBA derinių DPI inhaliatoriuose, lyginant juos su prieš tai išvardytais tikslais. Trys DPI IGK/IVBA derinių inhaliatoriai buvo testuojami trijuose slėgio taškuose, siekiant išmatuoti jų išskiriamas smulkiųjų dalelių dozes (angl. *fine particle doses*, FPD) ir jų struktūrinius savitumus srovės greičiui. Mažesnė nei 1 μm smulkiųjų dalelių frakcija (angl. *fine particle fraction*, FPF) buvo apskaičiuota siekiant išsamesnės informacijos apie mažesnių nei mikrometras dalelių buvimą ir kiekį aerozolyje. Išsami informacija apie išskiriamų FPF dalelių skirtumus (<5 μm) ir aerozolių struktūrą (FPF <1, 1–3 ir 3–5 μm), taip pat kaip ir srovės greitis, kuriuo aerozolis yra pernešamas į kvėpavimo takus, yra reikalingi tam, kad būtų galima nuspręsti, ar klinikinio poveikio skir-

tumai yra kurio nors veiksnio (arba jų derinio) rezultatas, ar gal yra kitų, mums dar nežinomų parametru, mechanizmų, kurie gali turėti tam įtakos.

Atlikta įvairių DPI tyrimų *in vitro*. DPI tyrimai gali turėti labai skirtingus aerolių savybių skirtumus, tačiau daugelio tyrimų rezultatai negali būti lyginami tarpusavyje dėl skirtingų testavimo sąlygų, duomenų apdorojimo bei jų pateikimo. A. H. Boer klinikinėje apžvalgoje buvo lyginamas geriausiai į kvėpavimo takus patenkančių dalelių dydžio pasiskirstymas ir jų galima depozicija plaučiuose. Buvo ištirti trys IGK/IVBA vaisių deriniai DPI tiksliai tokiomis pačiomis sąlygomis (srauto greitis, esant 2, 4 ir 6 kPa), o duomenų pateikimui naudoti tokie patys parametrai, t. y. apskaičiuotų išskiriamų aerolių dalelių masės frakcijos dydžiai, esantys ribose <1, 1–3 ir 3–5 μm. Šiam tyrimui nebuvo vartojamas MMAD terminas, nes MMAD nesuteikia informacijos apie aerolio dydžio pasiskirstymą arba frakcijos dozės dydį (arba masę). MMAD buvo išskaičiuota tik FPF <5 μm pasiekus 4 kPa (1 lentelė).

O. S. Usmani su bendraautoriais išmatavo radioaktyviai pažymėtų monodispersinių salbutamolio dalelių depoziciją plaučiuose (1,5, 3,0 ir 6,0 μm) pacientams, sergantiems gerai kontroliuojama astma, esant skirtingiems įkvėpiamos srovės greičiams. Jie taip pat išmatavo iškvėptų dalelių masės dalį (1 pav.). Kadangi šie mokslininkai tyrė tik tris atskirus dalelių dydžius, gauta informacija yra pakankamai ribota, kai kalbama apie daleles, mažesnes nei mikrometras.

## VAISTO DALELĖS DYDŽIO SVARBA

Vaisto depozicinė dozė plaučiuose priklauso nuo įkvėpiamos dozės į plaučius, kurios dalis yra prarandama jai nusėdus burnaryklėje bei iškvėpimo metu. Dalelių depozicijos tikimybė burnaryklėje gali būti apskaičiuojama poveikio parametru (angl. *impaction parameter*, IP), kuris susideda iš dalelės tankio (angl. *density*, ρ), diametro skersmens (angl. *diameter*, D) ir jos greičio (angl. *velocity*, U) matmenų. Praktikoje srovės greitis (angl. *flow rate*, Φ) gali būti naudojamas apskaičiavimams vietoje greičio matmens, kai tiems patiems eksperimentams naudojamas tas pats inhaliatorius ir išlaikomas linijinis proporcingumas tarp U ir Φ.

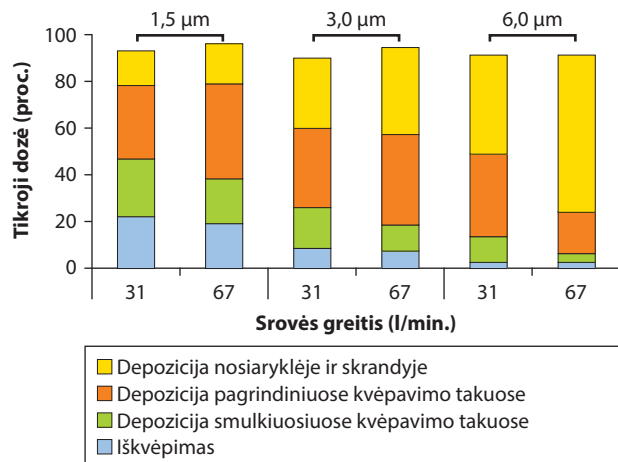
O. S. Usmani su bendraautoriais tyrimuose naudojo monodispersines daleles (ρ = 1), kai jų aerodinaminiai diametrai buvo 1,5, 3,0 ir 6,0 μm. Kadangi buvo pateikti vidutiniai šių dalelių įkvėpimo srautai, vidutinės jų aerolių IP reikšmės galėjo būti apskaičiuotos. Ryšys tarp apskaičiuotų IP parametru ir eksperimento metu gautos depozicijos burnaryklėje reikšmių (2 pav.) leidžia realiai įvertinti depoziciją burnaryklėje esant mažesnio skersmens dalelėms (1 pav.). Naudojant šį ryšį, depozicija burnaryklėje buvo įvertinta esant dalelių diametrai: 0,6, 0,8, 1,0 ir 1,25 μm, kai srovės greitis 31 l/min ir 67 l/min.

Mažos dalelės (D <1–2 μm) pirmiausia nusėda sedi-

**1 lentelė. Smulkiųjų dalelių, išskirtų dydžių frakcijomis, pasiskirstymas procentais plaučiuose, kai slėgis 4 kPa**

IGK			
Frakcija	SY-TU Budezonidas	SE-DI Flutikazonas	FO-NE BDP
<1 μm	6,5	1,6	18,9
1–3 μm	29,1	13,9	22,2
3–5 μm	12,7	8,2	4,3
1–5 μm	41,8	22,1	26,5
<5 μm	48,3	23,7	45,4
MMAD (μm)	2,07	2,54	1,21
IVBA			
Frakcija	SY-TU Formoterolis	SE-DI Salmeterolis	FO-NE Formoterolis
<1 μm	6,7	1,5	15,6
1–3 μm	25,6	12,8	29,0
3–5 μm	12,2	7,3	5,7
1–5 μm	37,8	20,1	34,7
<5 μm	44,5	21,6	50,3
MMAD (μm)	1,96	2,36	1,57

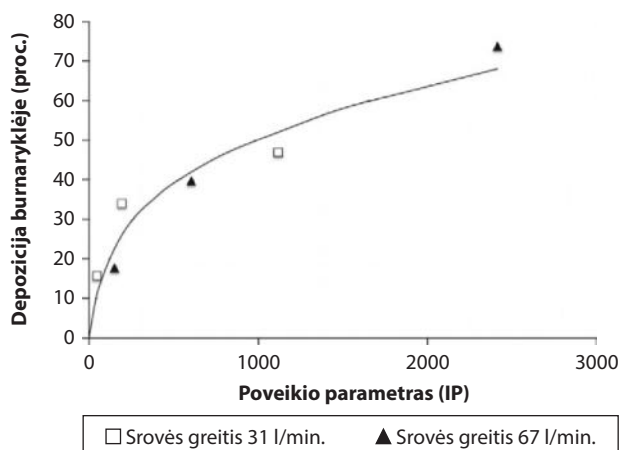
Santrumpos: BDP -beklametazono dipropianatas; FO - NE - Foster® NEXThaler®; IGK - inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IVBA -ilgo veikimo β<sub>2</sub> agonistai; SE - DI - Seretide® diskas; SY - TU - Symbicort® TurbuHaler®.



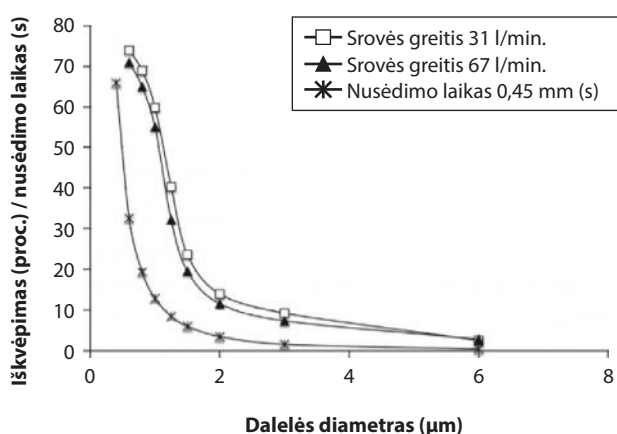
**1 pav. Dalelės dydžio veiksmingumo ir įkvėpimo srovės greičio įtaka vaisto depozicijai plaučiuose, tiriant monodispersines daleles**

mentacijos būdu plaučių periferijoje. Sedimentacijos tikimybė priklauso nuo galinio dalelės nusėdimo greičio (UTS), dalelės atstumo (H) iki kvėpavimo takų sienelės bei laiko, kuris skirtas nusėdimui (t). Siekiant pagerinti mažų dalelių nusėdimą kvėpavimo takuose, turi būti didinamas jų išbuvoimo laikas periferiniuose kvėpavimo takuose (pvz., prailginus kvėpavimo sulaikymo pauzę po gilaus įkvėpimo). Jei atstumas (H) yra didesnis nei laiko, skirtas dalelės nusėdimui, ir galinio nusėdimo greičio ( $H > U_{TS} \times t$ ), dalelė gali būti ir vėl iškvėpta. Kadangi tikimybė, kad mažiausios aerolio dalelės vėl bus iškvėptos, yra atvirkščiai proporcingos depozicijai

# Farmakoterapija



2 pav. Depozicija burnaryklėje procentais, apskaičiuota poveikio parametru ( $IP = \rho \times D^2 \times \Phi$ )



3 pav. Iškvėpimas (proc.) ir laikas (sek.), per kurį sumažėja atstumas iki 0,45 mm (lygus bronchiolės diametru), atsižvelgiant į įkvėpiamo vaisto dalelių skersmenį

dėl sedimentacijos, iškvėpiama frakcija rodo tą pačią dalelės diametro priklausomybę kaip ir laikas, per kurį ji pasieks kvėpavimo takus. 3  $\mu\text{m}$  diametro dalelėms reikia tik 1,6 sek. išgyvenamumo trukmės, kad pasiektų kvėpuojamąsias bronchioles (0,45 mm), tačiau šis laikas prailgėja iki 12,8 sek. ir 511 sek. dalelėms, kurios yra 1,0 ir 0,1  $\mu\text{m}$ , atitinkamai. 3 pav. pateikiamas laikas, per kurį 0,4–0,6  $\mu\text{m}$  dalelės nukeliauja atstumą, lygų kvėpuojamųjų bronchiolių diametru. Šis santykis rodo staigų mažesnių nei mikrometras dalelių padidėjimą per šį laiką. Tokioms mažoms dalelėms laikas, skirtas praeiti per kvėpuojamųjų bronchiolių skersmenį, tampa reikšmingai ilgesnis nei vidutinė kvėpavimo sulaikymo pauzė. 3 pav. taip pat rodo 1,5, 3,0 ir 6,0  $\mu\text{m}$  dalelių iškvėpimo frakcijas ir santykį tarp iškvėpimo frakcijos bei dalelių diametro, kuris kryptingai panašus į šių dalelių diametro nusėdimo greitį.

## SKIRTINGI INHALIATORIAI – SKIRTINGAS VAISTO PASISKIRSTYMAS PLAUČIUOSE

A. H. Boer tyrimų apžvalgoje aptariami DPI susideda iš tų pačių komponentų: IGK ir IVBA, tačiau

yra skirtingo dizaino ir skirtingų fizikinių savybių. TurbuHaler<sup>®</sup> ir NEXThaler<sup>®</sup> yra daugiadoziaziai inhaliatoriai, turintys dozės skaičiuoklę. Seretide Diskus<sup>®</sup> yra dozuotų miltelių inhaliatorius, kuriame ant folijos juostelės esančių pūslyčių yra fiksuotos vaistų dozės. NEXThaler<sup>®</sup> sudėtyje yra magnio stearato, kuris veikia kaip užpildas ir reguliuoja lipnumą. Ši medžiaga leidžia vaisto dalelėms lengviau atsiskirti nuo nešančiųjų kristalų įkvėpimo metu, o dalis šios medžiagos, kuri tirpsta vandenyje, yra įkvėpiama. Tik TurbuHaler<sup>®</sup> ir NEXThaler<sup>®</sup> inhaliatoriai turi specifinį miltelių dispersijos principą generuoti aerozolį esant įkvėpimo srovei.

DPI prietaisų pasipriešinimas oro srautui ir srovės greitis, atitinkantis slėgio kritimą iki 4 kPa, pavaizduotas 2 lentelėje. Duomenys rodo, kad TurbuHaler<sup>®</sup> ir NEXThaler<sup>®</sup> yra nuo vidutinio iki aukšto įkvėpiamo oro pasipriešinimo (esant 4 kPa, srauto greitis – 59 l/min.), tuo tarpu kai Seretide Diskus<sup>®</sup> (75,2 l/min.) yra vidutinio pasipriešinimo. Vis dėlto šie pasipriešinimo skirtumai tarp visų prietaisų yra santykinai maži ir beveik neturi jokios įtakos vienodo dydžio dalelių nusėdimui (depozicijai).

Dozės, patenkančios į plaučius, proporcija yra labai svarbi, tačiau FPF <5  $\mu\text{m}$  patenkančioje dozėje laikoma tiesioginiu inhaliatoriaus matavimo vienetu depozicijai plaučiuose. 4 pav. pateikiama procentinė IGK ir IVBA vaisto frakcijos išraiška (remiantis vaisto charakteristikų santrauka) atitinkamai su didžiausių ir mažiausių reikšmių pasiskirstymo reikšmėmis. Diskus<sup>®</sup>, TurbuHaler<sup>®</sup> ir NEXThaler<sup>®</sup> rodo beveik nepriklausomą nuo slėgio kitimą smulkiosioms dalelėms. Priešingai, didėjant TurbuHaler<sup>®</sup> įkvėpimo pastangoms, didėja smulkiųjų dalelių frakcija. Padidėjimas yra ryškiausias tarp 2 ir 4 kPa, todėl yra pageidautinas siekiant kompensuoti vaisto nusėdimą burnaryklėje bei nusėdimą pagrindiniuose kvėpavimo takuose esant didesniai srautui.

Skirtumai tarp inhaliatorių egzistuoja ne tik dėl bendros FPF <5  $\mu\text{m}$ , tačiau ir dėl pačios šių dalelių frakcijos struktūros. Didžiąją NEXThaler<sup>®</sup> dalį sudaro dalelės <1  $\mu\text{m}$  (5 pav.), trečdalį sudaro FPF <5  $\mu\text{m}$ , prisidedančios prie šio prietaiso išskiriamos aerozolio mažo MMAD. Kituose inhaliatorių aerozoliuose dalelių, mažesnių nei mikrometras, frakcija yra daug mažesnė, o aerozoliuose, pvz., Diskus<sup>®</sup> ši dalis beveik nereikšminga. FPF <5  $\mu\text{m}$  skirtumai tarp inhaliatorių ypač atsispindi frakcijos 1–3  $\mu\text{m}$  skirtumuose. Šios frakcijos daliai, tiesiogiai susijusiai su depozicija plaučiuose, TurbuHaler<sup>®</sup> ir NEXThaler<sup>®</sup> rezultatai yra geriausi. Mažiausiai ryškūs skirtumai stambiausios, t. y. 3–5  $\mu\text{m}$  dalelių frakcijos. Tai yra svarbiau IVBA nei IGK vaisto komponentui, nes žinoma, kad tokio diametro dalelės turi geresnį bronchus plečiamąjį poveikį esant nedideliui įkvėpimo srautui.

FPF skirtumai daro didesnę įtaką vaisto pasiskirsty-

**2 lentelė. Pasipriešinimas oro srautui ir srovės greitis (esant 5 kPa slėgiui)**

DPI	Pasipriešinimas oro srovei (0,5 kPa min. L <sup>-1</sup> )			Srovės greitis, esant 4 kPa (min. L <sup>-1</sup> )		
	Vidurkis	Mažiausia reikšmė	Didžiausia reikšmė	Vidurkis	Mažiausia reikšmė	Didžiausia reikšmė
SY-TU	0,0340	0,0338	0,0343	58,8	58,3	59,2
SE-DI	0,0266	0,0240	0,0295	75,2	83,8	67,8
FO-NE	0,0339	0,0334	0,0345	59,0	59,9	58,0

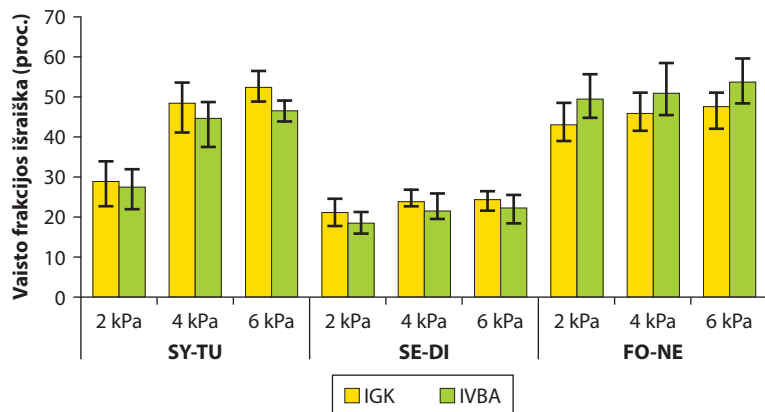
Santrumpos: DPI – sausųjų miltelių inhaliatorius; FO-NE – *Foster*<sup>®</sup> NEXThaler<sup>®</sup>; SE-DI – *Seretide*<sup>®</sup> diskas; SY-TU – *Symbicort*<sup>®</sup> TurbuHaler<sup>®</sup>.

mui kvėpavimo takuose, įskaitant ir burnaryklę. NEXThaler<sup>®</sup> didžiąją dalį sudaro vaisto dalelės, mažesnės nei mikrometras. Aerosolio dalelės <1 μm veiksmingai praeina per burnaryklę ir nukeliauja į bronchų medį. Tačiau šios dalelės turi labai mažą depozicijos tikimybę, nes yra vėl iškvėpiamos dėl eksponentiškai mažėjančio nusėdimo greičio mažėjant aerodinaminiam dalelės skersmeniui. 1–3 μm dalelės turi didesnę ryšį bendrai depozicijai plaučiuose ir šie akivaizdūs šio skersmens dalelių dydžiai tarp skirtingų inhaliatorių, kurių pasipriešinimą oro srovei galima palyginti, galėtų būti geras rodiklis, renkantis inhaliatorių.

## IŠVADOS

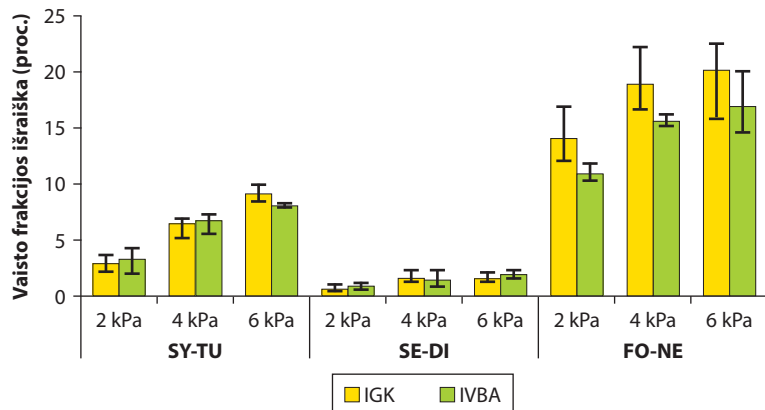
Staugus iškvėpimo frakcijos didėjimas, mažėjant dalelių diametru iki mažesnio diametro nei 1 μm, rodo, kad tokio diametro dalelės nėra tinkamos inhaliacijai. Didelės masės dalelių, t. y. mažesnių nei mikrometras, frakcijos prisideda prie mažesnio aerosolio MMAD, tačiau tokios dalelės taip pat yra iškvėpiamos pakartotinai. Tokią išvadą galima daryti iš *in vivo* monodispersinių dalelių depozicijos klininių tyrimų. Vertinant atliktus tyrimus, apibrėžimas „mažesnis nei mikrometras“ yra kiek tikslesnis ir aiškesnis nei terminas „itin smulkus“. Depozicija plaučiuose išreikšta procentais, vertinant įvairius depozicijos plaučiuose modelius, įrodė, kad dalelės, kurių dydis yra 1–3 μm, yra labiausiai tinkamos bendrajai depozicijai plaučiuose, kai jos yra įkvėpiamos vidutiniu srovės greičiu (vidutiniškai – 30–60 l/min.) ir turi pakankamai laiko nusėsti periferiniuose kvėpavimo takuose.

Tarp išskiriamų smulkiųjų dalelių frakcijų (FPF <1 μm) ir kiek reikšmingesnių 1–3 μm skersmens dalelių yra didelis skirtumas. Apžvelgus daugelį veiksmų, TurbuHaler<sup>®</sup> ir NEXThaler<sup>®</sup> yra daug pranašesni, lyginant su Diskus<sup>®</sup>. Priešingai, didžioji 3–5 μm frakcijos dalis yra panašios reikšmės. Atsižvelgiant



**4 pav. Patenkančių smulkiųjų dalelių vaisto frakcijos išraiška (proc.) (FPF <5 μm) trijuose skirtinguose DPI, esant skirtingiems slėgiams. Pasiskirstymo stulpeliai rodo mažiausią ir didžiausią reikšmes**

Santrumpos: FO-NE – *Foster*<sup>®</sup> NEXThaler<sup>®</sup>; FPF – smulkiųjų dalelių frakcija; IGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β<sub>2</sub> agonistai; SE-DI – *Seretide*<sup>®</sup> diskas; SY-TU – *Symbicort*<sup>®</sup> TurbuHaler<sup>®</sup>.



**5 pav. Dalelių, mažesnių nei mikrometras, frakcijos dalis skirtinguose inhaliatoriuose (proc.) (FPF <1 μm)**

Santrumpos: FO-NE – *Foster*<sup>®</sup> NEXThaler<sup>®</sup>; FPF – smulkiųjų dalelių frakcija; IGK – inhaliuojami gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β<sub>2</sub> agonistai; SE-DI – *Seretide*<sup>®</sup> diskas; SY-TU – *Symbicort*<sup>®</sup> TurbuHaler<sup>®</sup>.

į šiuos smulkiųjų dalelių skirtumus, būtų galima tikėtis reikšmingo skirtumo depozicijai plaučiuose ir vaisto pasiskirstymo kvėpavimo takuose, kai inhaliatoriai naudojami taisyklingai.

*Parengta pagal straipsnį: Boer AH, Gjaltema D, Hagedoorn P, Henderik W. Can 'extrafine' dry powder aerosols improve lung deposition? Eur J Pharm Biopharm. 2015;96:143-51.*

# Naujos gydymo galimybės smulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergantiems pacientams

NEW TREATMENT OPTIONS FOR EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER

JURGITA MATULIONĖ  
LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Santrauka.** Imunoterapija imuninės sistemos kontrolės taško inhibitoriais – tai daug žadantis smulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (SLPV) gydymo metodas. Atezolizumabas ▼ – tai pirmasis programuotos ląstelių žūties baltymo ligando 1 (PD-L1) inhibitorius, patvirtintas išplitusiu SLPV sergančių pacientų pirmos eilės gydymui derinyje su karboplatina ir etopozidu. Jo veiksmingumas patvirtintas III fazės IMpower133 klinikinio tyrimo duomenimis, kurie parodė, kad atezolizumabas derinyje su chemoterapija (karboplatina ir etopozidu) lėmė reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą ir išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginus vien su chemoterapiju gydymu.

**Reikšminiai žodžiai:** smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas 1.

**Summary.** Immune checkpoint inhibitors have been actively evaluated and are showing promising results in the treatment of small-cell lung cancer (SCLC). Atezolizumab is the first programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor approved for use in combination with carboplatin and etoposide for the first-line treatment of patients with extensive-stage SCLC. The approval was based on data from IMpower133 study in which atezolizumab and chemotherapy combinations significantly prolonged overall survival and progression-free survival rates compared with chemotherapy only.

**Keywords:** small-cell lung cancer, immunotherapy, programmed death-ligand 1.

## ĮVADAS

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių ir didžiausią mirtinumą sukeliančių onkologinių ligų ne tik Lietuvoje, bet ir pasaulyje. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (SLPV) sudaro apie 15 proc. plaučių vėžio atvejų. Jam būdinga agresyvi eiga, greitas augimas ir ankstyvas metastazių susidarymas [1]. Nepaisant naujausių diagnostikos metodų, apie 70 proc. pacientų nustatomas pažengęs SLPV. Standartiškai išplitusio SLPV gydymui skiriama chemoterapija platinos preparatu (cisplatina arba karboplatina) ir etopozidu [2]. Nepaisant gero atsako į chemoterapinį gydymą, SLPV progresuoja per vienerius metus, o pacientų bendrojo išgyvenamumo mediana siekia tik 10 mėn. [2, 3]. Daugiau nei 20 metų nebuvo pažangos išplitusio SLPV gydyme, nors atliekami intensyvūs tyrimai ieškant naujų gydymo galimybių (apie 40 III fazės tyrimų buvo nesėkmingi) [4]. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama daug žadančiam plaučių vėžio gydymo būdai – imunoterapijai. SLPV – tai imunogeniškas navikas, turintis vieną didžiausių mutacijų kiekį, o tai leidžia manyti, kad imuninį atsaką moduliuojamieji vaistai turėtų būti veiksmingi šiai ligai gydyti [5].

Vieni iš imunoterapinių preparatų – programuotos ląstelės žūties ligando 1 (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) inhibitoriai. Navikinių ir imuninių ląstelių paviršiuje randamas PD-L1 jungiasi

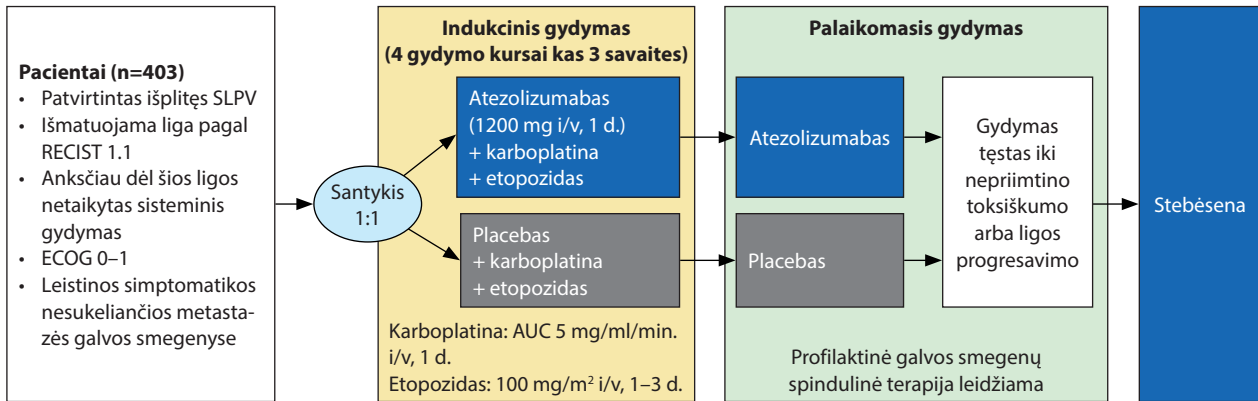
prie programuotos ląstelės žūties baltymo 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) ir ląstelės paviršiaus baltymo B7.1 (CD80), ekspresuojamo aktyvuotų antigenų pateikiančių ląstelių. Prisijungęs prie savo receptorių PD-L1, slopina citotoksinių T ląstelių aktyvaciją, proliferaciją ir mažina citokinų gamybą – taip nuslopina imuninės sistemos atsaką [6]. Atezolizumabas – monokloninis imunoglobulino (Ig) G1 antikūnas prieš PD-L1. Jis atkuria T ląstelių priešvėžinį imuninį atsaką, jungdamasis su PD-L1 ir blokuodamas jo sąveiką su PD-1 bei B7.1 receptoriais [6]. Taip aktyvinama imuninė sistema kovai su navikinėmis ląstelėmis.

2019 m. gruodį Horn L. su bendraautoriais paskelbė III fazės IMpower133 klinikinio tyrimo rezultatus, patvirtinančius atezolizumabo derinio su pirmos eilės chemoterapija saugumą ir veiksmingumą pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV [7]. Šis derinys pirmą kartą daugiau kaip per 20 metų reikšmingai pagerino SLPV sergančių pacientų bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklius.

## KLINIKINIO TYRIMO DIZAINAS

IMpower133 – tai III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Jame dalyvavo 403 pacientai, kuriems histologiškai arba citologiškai buvo patvirtintas išplitęs SLPV ir

# Farmakoterapija



1 pav. Klinikinio tyrimo IMpower133 dizainas

kuriems iki tyrimo nebuvo skirtas sisteminis SLPV gydymas. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu (santykiu 1:1) buvo įtraukti į atezolizumabo su karboplatina ir etopozidu (n=201) arba placebo su karboplatina ir etopozidu (n=202) grupę. Pagrindiniai neįtraukimo į tyrimą kriterijai buvo autoimuninės ligos, imunosupresinių vaistų vartojimas arba skirtas gydymas PD-1 arba PD-L1 inhibitoriais. Atrankos metu PD-L1 raiška nebuvo vertinta dėl numatomo didelio skaičiaus netinkamų naviko mėginių, dėl mažos PD-L1 raiškos navikinėse ląstelėse [8] ir ankstesnių I fazės tyrimų metu nenustačius ryšio tarp PD-L1 raiškos bei atsako į gydymą atezolizumabu sergantiesiems išplitusiu SLPV [8].

Gydymą sudarė dvi fazės: indukcinė ir palaikomoji (1 pav.). Indukcinės fazės metu pacientams buvo skirti keturi chemoterapijos kursai karboplatina (5AUC i/v 1 dieną) ir etopozidu (100 mg/m<sup>2</sup> i/v 1–3 dienas) bei atezolizumabas (1200 mg i/v 1 dieną) arba placebo kas tris savaites. Palaikomojo gydymo metu pacientams skirtas atezolizumabas arba placebo iki nepriimtino toksiškumo arba ligos progresavimo. Palaikomosios fazės metu buvo leidžiama profilaktinė galvos smegenų spindulinė terapija. IMpower133 tyrimui pasirinkta chemoterapijos schema su karboplatina. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Nacionalinės vėžio draugijos (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) ir Europos Medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society of Medical Oncology*, ESMO) gairės SLPV gydymui rekomenduoja chemoterapijos schemas su karboplatina arba cisplatina [10, 11]. Rossi A. su bendraautoriais atlikta metaanalizė parodė, kad SLPV gydymo schemas su karboplatina ir cisplatina pagal veiksmingumą yra lygiavertės, tačiau skiriasi jų toksiškumas: cisplatina dažniau sukelia su virškinimo sistema, inkstų funkcija ir nervų sistema susijusias nepageidaujamas reakcijas, tuo tarpu karboplatina dažniau sukelia kaulų čiulpų slopinimą [12].

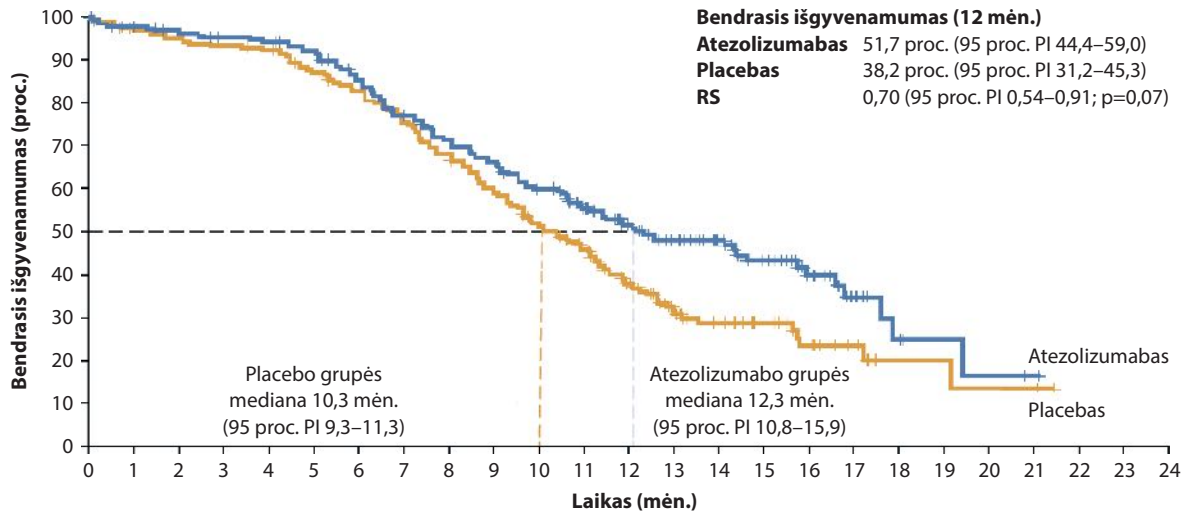
Atsakas į gydymą vertintas remiantis RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*,

RECIST) versija 1.1. Bet kurios fazės metu nustačius ligos progresavimą, tačiau esant teigiamam klinikiniam gydomajam poveikiui, tyrėjo sprendimu gydymas buvo tęsiamas. Atsakas buvo vertinimas kas šešias savaites pirmas 48 savaites, vėliau kas devynias savaites iki ligos progreso. Pacientams, kuriems pagal tyrimo protokolą buvo tęsiamas gydymas, stebint ligos progresą, atsakas vertintas kas šešias savaites iki gydymo nutraukimo.

## VEIKSMINGUMO REZULTATAI

Atliekant IMpower133 klinikinio tyrimo rezultatų analizę (vidutiniškai po 13,9 mėn. stebėsenos), 104 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientų (51,7 proc.) bei 134 placebo ir chemoterapijos grupės pacientų (66,3 proc.) buvo mirę. Nustatyta, kad atezolizumabo ir chemoterapijos derinys padeda pacientams reikšmingai ilgiau išgyventi nei vien chemoterapijos skyrimas (bendrojo išgyvenamumo mediana – 12,3 mėn., palyginus su 10,3 mėn.; rizikos santykis (RS) 0,70; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,54–0,91, p=0,007) (2 pav.). Atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje vienerių metų bendrojo išgyvenamumo dažnis buvo apie 13 procentinių punktų didesnis nei placebo ir chemoterapijos grupėje (51,7 proc. palyginus su 38,2 proc.). Atezolizumabo ir chemoterapijos derinys statistiškai reikšmingai sumažino ligos pablogėjimo arba mirties riziką, palyginus vien su chemoterapija (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 5,2 mėn. palyginus su 4,3 mėn.; RS=0,77; 95 proc. PI 0,62–0,96, p=0,02) (3 pav.). Ligos progresavimas arba mirtis nustatyti 171 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientui (85,1 proc.) bei 189 placebo ir chemoterapijos grupės pacientams (93,6 proc.). Svarbu paminėti, kad atezolizumabo ir chemoterapijos deriniu gydytų pacientų grupėje nustatyti reikšmingai geresni bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai nei vien chemoterapijos grupės, nepriklausomai nuo paciento lyties, amžiaus, funkcinės būklės, metastazių galvos smegenyse [2].



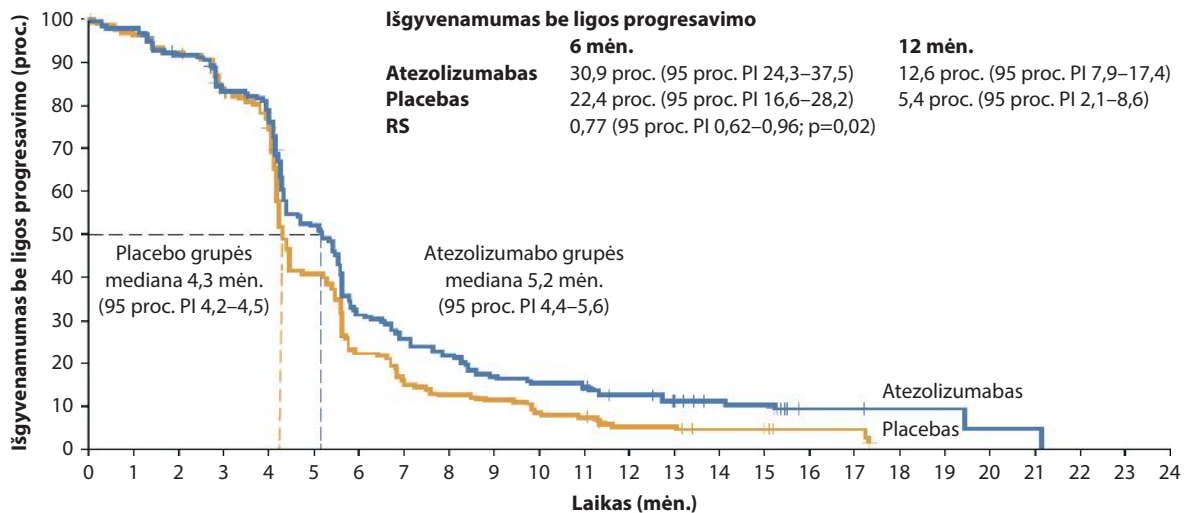


### Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

Atezolizumabas	201	130	187	182	180	174	159	142	130	121	108	92	74	58	46	33	21	11	5	3	2	1
Placebas	202	194	189	186	183	171	169	146	131	114	96	81	59	36	27	21	13	8	3	3	2	2

### 2 pav. Bendrasis išgyvenamumas

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.



### Tiriamieji (n), kuriems yra rizika

Atezolizumabas	201	190	178	158	147	98	58	48	41	32	29	26	21	15	12	11	3	3	2	2	1	1
Placebas	202	193	184	167	147	80	44	30	25	23	16	15	9	9	6	5	3	3				

### 3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

Santrumpos: PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.

Vienas III fazės atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas lygino ipilimumabo derinio su chemoterapija ir vien chemoterapijos veiksmingumą išplitusio SLPV gydymui, tačiau reikšmingų bendrojo išgyvenamumo skirtumų tarp šių grupių nenustatyta [13]. Kitas II fazės klinikinis tyrimas, kurio metu skirtas pembrolizumabas palaikomajam išplitusio SLPV gydymui, nenustatė teigiamo poveikio nei bendrajam išgyvenamumui, nei išgyvenamumui be ligos progresavimo [14]. Priešingai nei ankstesni klinikiniai tyrimai IMpower133 klinikinio tyrimo rezultatai parodė teigia-

mą atezolizumabo poveikį sergantiesiems išplitusiu SLPV. Iškeltos kelios hipotezės, siekiant paaiškinti teigiamą atezolizumabo poveikį. Manoma, kad ipilimumabas skatina periferinių T ląstelių aktyvaciją, tačiau neaktyvuoja naviko mikroaplinkoje esančių T ląstelių. Galimai dėl šios priežasties jo ir chemoterapijos derinio veiksmingumas yra ribotas SLPV gydymui. Atezolizumabo ir chemoterapijos derinio veiksmingumo paaiškinimas gali būti tai, kad karboplatina ir etopozidas nesunaikina T ląstelių naviko mikroaplinkoje ir atezolizumabas gali jas aktyvuoti

# Farmakoterapija

1 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai

Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai	Atezolizumabo grupė (n=198)			Placebo grupė (n=196)		
	1–2 laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)	5 laipsnio, n (proc.)	1–2 laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)	3–4 laipsnio, n (proc.)
Bet koks	73 (36,9)	112 (56,6)	3 (1,5)	68 (34,7)	110 (56,1)	3 (1,5)
Neutropenija	26 (13,1)	45 (22,7)	1 (0,5)	20 (10,2)	48 (24,5)	0
Anemija	49 (24,7)	28 (14,1)	0	41 (20,9)	24 (12,2)	0
Alopecija	69 (34,8)	0	0	66 (33,7)	0	0
Pykinimas	62 (31,3)	1 (0,5)	0	58 (29,6)	1 (0,5)	0
Nuovargis	39 (19,7)	3 (1,5)	0	37 (18,9)	1 (0,5)	0
Sumažėjęs neutrofilų skaičius	7 (3,5)	28 (14,1)	0	12 (6,1)	33 (16,8)	0
Apetito sumažėjimas	39 (19,7)	2 (1,0)	0	26 (13,3)	0	0
Trombocitopenija	12 (6,1)	20 (10,1)	0	14 (7,1)	15 (7,7)	0
Sumažėjęs trombocitų skaičius	17 (8,6)	7 (3,5)	0	21 (10,7)	7 (3,6)	0
Vėmimas	25 (12,6)	2 (1,0)	0	19 (9,7)	3 (1,5)	0
Vidurių užkietėjimas	19 (9,6)	1 (0,5)	0	25 (12,8)	0	0
Leukopenija	15 (7,6)	10 (5,1)	0	10 (5,1)	8 (4,1)	0
Sumažėjęs leukocitų skaičius	10 (5,1)	6 (3,0)	0	16 (8,2)	9 (4,6)	0
Viduriavimas	15 (7,6)	4 (2,0)	0	18 (9,2)	1 (0,5)	0
Febrili neutropenija	6 (3,0)	0	0	12 (6,1)	0	0
Su infuzija susijusios reakcijos	6 (3,0)	4 (2,0)	0	9 (4,6)	1 (0,5)	0

Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; n – atvejų dažnis.

bei sukelti priešvėžinių poveikį, tačiau reikalingi tolesni tyrimai, norint patvirtinti šią hipotezę [2]. Galimai PD-L1 antagonistų skyrimas kartu su chemoterapija indukcinio gydymo metu reikalingas, siekiant prailginti bendrąjį išgyvenamumą, ir veiksmingesnis nei vien palaikomasis gydymas PD-L1 inhibitoriumi. Reikalingi tolesni tyrimai, siekiant palyginus šiuos SLPV gydymo metodus.

Tyrėjų įvertintas atsako į gydymą dažnis ir atsako trukmės mediana buvo panašūs tiriamosiose grupėse, tačiau tyrimo rezultatų vertinimo metu atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje didesniai skaičiui pacientų nustatytas besitęsiantis atsakas į gydymą nei placebo ir chemoterapijos grupėje. Pilnas atsakas į gydymą nustatytas penkiems pacientams (2,5 proc.)

atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje bei dviem pacientams (1,0 proc.) placebo ir chemoterapijos grupėje (2 lentelė).

## SAUGUMO REZULTATAI

Klinikinio tyrimo metu stebėtas atezolizumabo saugumo profilis. Tiriamųjų grupę, kuri vertinta dėl saugumo, sudarė pacientai, gavę bent vieną dozę klinikinio tyrimo vaistų: 198 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientai ir 196 pacientai,

2 lentelė. Atsako į gydymą dažnis ir trukmė bei ligos progresavimas

	Atezolizumabo grupė (n=201)	Placebo grupė (n=202)
Objektyviai patvirtintas atsakas, n (proc. (95 proc. PI))	121 (60,2 (53,1–67,0))	130 (64,4 (57,3–71,0))
Pilnas atsakas, n (proc. (95 proc. PI))	5 (2,5 (0,8–5,7))	2 (1,0 (0,1–3,5))
Dalinis atsakas, n (proc. (95 proc. PI))	116 (57,7 (50,6–64,6))	128 (63,4 (56,3–70,0))
Atsako trukmė, mediana (mažiausia–didžiausia reikšmės)	4,2 (1,4–19,5)	3,9 (2,0–16,1)
Besitęsiantis atsakas duomenų vertinimo metu, n/bendras n (proc.)	18/121 (14,9)	7/130 (5,4)
Stabili liga, n (proc.(95 proc. PI))	42 (2,9 (15,5–27,2))	43 (21,3 (15,9–27,6))
Ligos progresas, n (proc. (95 proc. PI))	22 (10,9 (7,0–16,1))	14 (6,9 (3,8–11,4))

Santrumpos: N – tiriamųjų skaičius; n – atvejų dažnis; PI – pasikliautinis intervalas.

kuriems buvo skirtas placebo su chemoterapija. Dauguma pacientų tiek atezolizumabo su chemoterapija grupėje (80 proc.), tiek placebo su chemoterapija grupėje (90 proc.) gavo keturis indukcinio gydymo kursus [15].

Bet koks su gydymu susijęs nepageidaujamas poveikis pasireiškė 188 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientams (94,9 proc.) ir 181 placebo ir chemoterapijos grupės pacientui (92,3 proc.). 3 ir 4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų

poveikių nustatyta 56,6 proc. pacientų, vartojusių atezolizumabo ir chemoterapijos derinį, palyginus su 56,1 proc. pacientų, vartojusių chemoterapiją su placebo. Dažniausi 3-4 laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai: neutropenija, anemija ir neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (1 lentelė). Atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje nustatyti trys (1,5 proc.) su gydymu susiję mirties atvejai (1 mirties atvejis sąlygotas neutropenijos, 1 – pneumonijos, 1 – nepatikslingos priežasties), placebo ir chemoterapijos grupėje nustatyti 3 (1,5 proc.) su gydymu susiję mirties atvejai (1 paciento mirtį sąlygojo pneumonija, 1 – sepsinis šokas, 1 – kardiopulmoninis nepakanamumas) [2].

IMpower133 tyrimo metu chemoterapija skirta kartu su atezolizumabu, tačiau nepageidaujamų hematologinių poveikių dažnis tarp tiriamųjų grupių nesiskyrė (1 lentelė). Su imunine sistema susiję nepageidaujami poveikiai savo pobūdžiu ir dažniu buvo panašūs į tuos, kurie nustatyti ankstesnių klinikinių tyrimų metu pacientams skiriant monoterapiją atezolizumabu [16]. Su imunine sistema susiję nepageidaujami poveikiai pasireiškė 79 atezolizumabo ir chemoterapijos grupės pacientams (39,9 proc.) ir 48 placebo ir chemoterapijos grupės pacientams (24,5 proc.). Dažniausi su imunine sistema susiję poveikiai buvo išbėrimas (abiejose grupėse) ir hipotirodizmas (atezolizumabo ir chemoterapijos grupėje). Kitų su imunine sistema susijusių nepageidaujamų poveikių dažnis buvo panašus abiejose grupėse [15].

IMpower133 tyrimo pacientai pildė EORTC (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) gyvenimo kokybės klausimyną kiekvieno gydymo kurso metu ir po 3 bei 6 mėn. baigus gydymą. Įvertinus klausimynų duomenis, su gydymu susijusi gyvenimo kokybė nesiskyrė tarp abiejų tiriamųjų grupių indukcinio gydymo metu. Po indukcinio gydymo nustatytas su gydymu susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas abiejose tiriamųjų grupėse, bet ryškesnis ir ilgiau trunkantis – atezolizumabo grupėje. Remiantis šiais duomenimis galima teigti, kad atezolizumabo skyrimas su chemoterapija neturi neigiamo poveikio pacientų gyvenimo kokybei [15].

## SKYRIMO REKOMENDACIJOS

Remiantis IMpower133 klinikinio tyrimo duomenimis, 2019 m. rugsėjo 6 d. Europos Komisija užregistravo vaistinį preparatą atezolizumabą (Tecentriq™) derinyje su chemoterapija (karboplatina ir etopozidu) pažengusios stadijos SLPV sergančių pacientų pirmaeiliam gydymui. Naujausios NCCN gairės rekomenduoja išplitusio SLPV pirmos eilės gydymui skirti atezolizumabo ir chemoterapijos (karboplatina ir etopozidu) derinį, po keturių gydymo kursų tęsiant atezolizumabą palaikomajam gydymui (I lygio rekomendacija) [11].

Šių metų liepos mėn. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos Ligų, vaistinių preparatų ir medicinos pagalbos priemonių kompensavimo komisijos sprendimu, atezolizumabas įtrauktas į rezervinių vaistų sąrašą (siūlomų įrašyti į A sąrašą). Tikimasi, kad greitai laiku Lietuvoje atezolizumabas bus kompensuojamas išplitusio SLPV gydymui.

## APIBENDRINIMAS

Apibendrinus IMpower133 klinikinio tyrimo rezultatus, galima teigti, kad atezolizumabo su chemoterapija (karboplatina ir etopozidu) derinys, skiriamas pirmos eilės gydymui sergantiesiems išplitusiu SLPV, padeda pacientams reikšmingai ilgiau išgyventi bei žymiai prailgina išgyvenamumą be ligos progresavimo. Svarbu paminėti, kad atezolizumabo ir chemoterapijos derinio saugumo profilis buvo panašus į atezolizumabo žinomas saugos savybes.

▼ Vykdoma papildoma vaistinio preparato stebėseną. Specialistai, pastebėję nepageidaujamą poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, privalo pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt) arba kitu būdu, kaip nurodyta interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt).

## LITERATŪRA

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):4539-44.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(23):2220-9.
3. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(1):69-79.
4. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer.* 2015;121(5):664-72.
5. Pagliarunga L, Salih Z, Ricciuti B, Califano R. Immune checkpoint blockade in small cell lung cancer: is there a light at the end of the tunnel? *ESMO open.* 2016;1(4):e000022.
6. Saleh R, Taha RZ, Sasidharan Nair V, Alajezi NM, Elkord E. PD-L1 blockade by atezolizumab downregulates signaling pathways associated with tumor growth, metastasis, and hypoxia in human triple negative breast cancer. *Cancer.* 2019;11(8).
7. Altan M, Pelekanou V, Schalper KA, Toki M, Gaule P, Syrigos K, et al. B7-H3 expression in NSCLC and its association with B7-H4, PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes. *Clin Cancer Res.* 2017;23(17):5202-9.
8. Schultheis AM, Scheel AH, Ozretic L, George J, Thomas RK, Hagemann T, et al. PD-L1 expression in small cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Cancer.* 2015;51(3):421-6.
9. Ishii H, Azuma K, Kawahara A, Yamada K, Imamura Y, Tokito T, et al. Significance of programmed cell death-ligand 1 expression and its association with survival in patients with small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(3):426-30.
10. Stahel R, Thatcher N, Fruh M, Le Pechoux C, Postmus PE, Sorensen JB, et al. 1<sup>st</sup> ESMO consensus conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011; 22(9):1973-80.
11. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016;14(3):255-64.

# Farmakoterapija

12. **Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al.** Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012;30(14):1692-8.
13. **Reck M, Luft A, Szczesna A, Havel L, Kim SW, Akerley W, et al.** Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(31):3740-8.
14. **Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, Halmos B, Bonomi P, Stevenson J, et al.** Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol.* 2018;13(9):1393-9.
15. **Mansfield AS, Kazarnowicz A, Karaseva N, Sanchez A, De Boer R, Andric Z, et al.** Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol.* 2020;31(2):310-7.
16. **Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al.** Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10030):1837-46.

# Informacija

## Padėka skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2019/2020 metų recenzentams

Nuoširdžiai dėkojame 2019/2020 m. žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ straipsnių recenzentams:

Doc. Alfredui Bagdonui, Kauno klinikinė ligoninė

Doc. Dianai Barkauskienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Dr. Ugnei Gyvytei, LSMU MA Virškinimo sistemos tyrimų institutas

Dr. Deimantei Hoppenot, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Dr. Virginijai Kalinauskaitei-Žukauskei, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Doc. Laimučiu Kučinskui, LSMU VA GMF Biologinių sistemų ir genetinių tyrimų institutas

Prof. Kęstučiui Malakauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Prof. Laurai Malinauskienei, VU MF Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Prof. Skaidriui Miliauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Dr. Violetai Šaltenienei, LSMU MA Virškinimo sistemos tyrimų institutas

Dr. Virginijai Šileikienei, VU MF Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Prof. Rasai Ugenskienei, LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinika

Doc. Donatui Vajauskui, LSMU MA Radiologijos klinika

Prof. Astrai Vitkauskienei, LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Prof. Mariui Žemaičiui, LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Vyr. redaktorius prof. K. Malakauskas**

# Reikalavimai autoriams

## 1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Autorius, pateikdamas rankraštį žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcijai, patvirtina, kad kiti bendraautoriai (jei tokių yra) rankraštį peržiūrėjo, sutinka publikuoti, nėra interesų konflikto. Rankraščio pateikimas redakcijai, prilyginamas 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 tyrimą, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

- Tiesiogiai dalyvavę planuojant tyrimą (iškeliant hipotezes, parenkant tyrimo metodus) arba analizuojant ir interpretuojant rezultatus.
- Rašę straipsnį arba konsultavę rašantįjį konkrečios temos klausimais.
- Sutinkantys su visa informacija, pateikiama galutinėje straipsnio versijoje, ir prisiimančys 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 grąžintos 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 atitiktens – 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 vyriausiąjį 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 30 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles), išskyrus „Farmakoterapija“ skyriaus straipsnius, kurie neturi viršyti 25 000 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. Pusp lapiai ir eilutės 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).
  - Disertacijos.
  - 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. Tyrimo 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, tirtų asmenų ar medžiagos skaičius ir apibūdinimas, aprašomas gydymas arba intervencijos, naudoti sta-

tistinės 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 2.11 punkte).

**2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai).** Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir, pageidautina, atitiktų mokslinio straipsnio struktūrinės dalis (žr. 2.4.), tačiau mokslinėje apžvalgoje 2.4. 3–7 punktus nebūtina išskirti atskirai (minėtų punktų nuoseklumas gali būti juntamas tekste), atsisakant tik punktų, kurie pagal rankraščio pobūdį būtų nelogiški. Rankraštis neturi viršyti 30 000 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 struktūrinės santraukos dalis: Įvadas. Tyrimo 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 bei 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. Jei tekste pateikiama tik viena lentelė, ji skaičiaus neturi (t. y. Lentelė).

**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 50 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 100 literatūros šaltinių; pageidautina paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai sąraše 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, 4<sup>th</sup> European update congress in pneumology; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.
- **Straipsnis iš knygos**  
Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. Respiratory medicine. 3<sup>rd</sup> Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **Knyga**  
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. Lung transplantation: principles and practice. 1<sup>st</sup> ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC: 2015.
- **Interneto adresų ir kitų elektroninių šaltinių įrašai**  
WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). [www.who.int/csr/sars/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/en/index.html). Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

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

2.13. Reikalavimų autoriams, recenzijos ir autorių teisių patvirtinimo dokumento (kurio pasirašymui prilyginamas rankraščio pateikimas redakcijai) pavyzdžio elektroninės formos pateikiamos el. adresu <http://www.pulmoalerg.lt>

# Requirements for authors

## 1. GENERAL INFORMATION

1.1. By submitting the manuscript to the editorial office of the journal "Pulmonology and Allergology", the author confirms that the other co-authors (if there is any) have reviewed the manuscript agreed to publish it; there is no conflict of interest. Manuscript submission to the editorial office is equivalent to a signed "Copyright Confirmation Document". Thus, the publisher acquires the right to the manuscript, protecting it from illegal copying and reproduction.

1.2. The published material must be new and relevant; correct, accurate, clearly and logically analyzed and discussed in all cases.

1.3. Previously published articles may not be submitted, except those published as abstracts, lectures or reviews. If at least one of the authors has previously published an article using the same research material or part of it, he must inform the publisher by providing a copy(s) of the previously printed article(s).

1.4. The number of manuscript authors should not exceed six. Recommendations do not object to authorship restrictions. Each author of the manuscript must be actively involved both in the study and in writing the manuscript.

1.5. Authors can be individuals:

- Directly involved in planning the study (hypothesizing, selecting research methods) or analyzing and interpreting the results.
- Writing a manuscript or advising the writer on a specific topic.
- Agree to all information provided in the final version of the manuscript and take full responsibility for the accuracy of that information.

All authors must meet all three criteria listed. Other people who contributed to the manuscript may be mentioned separately in the section 'Acknowledgments'.

1.6. Assessments, opinions and recommendations of the authors reflected in the articles do not necessarily coincide with the opinions of the editors or the publisher. Therefore, neither the editors nor the publisher accepts responsibility for this information.

1.7. The manuscript must be free of typing errors.

1.8. Each manuscript is reviewed by a journal editor, language editor, the layout is performed, and forwarded to the author for review before printing. The author is responsible for finding typing errors; text changes and additions are made if necessary. Proofread PDF files must be returned to the publisher within 48 hours. After this last alignment, the manuscript will be published. Subsequent additions will not be accepted.

1.9. Manuscript in the "Scientific Papers and Reviews" section of the journal is **peer-reviewed**. Scientific articles must be written in accordance with the requirements of the scientific language style, and the terms must be written in the original language of the manuscript or in Latin if there is no equivalent. The terms are the responsibility of the author.

1.10. The author may choose a secret review whilst the reviewers are not provided with information about the author of the manuscript. In this case, the author must request the

editor-in-chief for a secret review in an email when sending the manuscript.

1.11. Information on newly published books is printed after the original non-returnable copy of the book has been received by the editorial office.

## 2. REQUIREMENTS FOR THE STRUCTURE OF THE MANUSCRIPT

2.1. The whole manuscript must not exceed 30,000 characters, counting without spaces (including tables), except for articles in the Pharmacotherapy section, which must not exceed 25,000 characters, counting without spaces (including tables). The description of clinical cases should not exceed 5,000 characters, based on up to 10 literature sources.

2.2. The manuscript must be submitted by email as a Word text document, 6 mm between printed lines (1.5 intervals), font size Times New Roman 12 pt., alignment of 2.5 cm the margin on both sides. The lines and pages of the manuscript must be numbered.

2.3. All scientific papers have the same general format. They are divided into distinct sections, and each section contains a specific type of information:

- **Title page:** Title of the manuscript (in Lithuanian and English), names and surnames of the authors, their workplaces, person contacting the editorial board, email address, preferably, a mobile number. Specified section of the journal wherein the manuscript should be printed:
  - Topic news.
  - Recommendations.
  - Pulmonology and allergology.
  - Dissertations.
  - Scientific articles and reviews (articles are peer-reviewed).
  - Scientific theses.
  - Pharmacotherapy.

- **Manuscript summary and keywords** (in Lithuanian and English). Each summary must not exceed 1,000 characters, except for scientific papers and reviews, up to 2,000 characters, without spaces. Up to five informative words or phrases as keywords.

The summary of the manuscript in the "Scientific articles and reviews" section should be structured, all others are written in standard.

*Structured summary.* Up to 2,000 characters. Consists of the following parts: *Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion/Summary.*

*Standard summary.* Up to 1,000 characters. The clinical case summary should not exceed 600 characters.

2.4. **Requirements for a scientific article (peer-reviewed):**

- *Introduction.* Names the purpose of the scientific research project, the most important scientific works in the field, the aim and objective(s) of the research, novelty and the originality of the research idea.
- *Materials and methods* section indicates the location of the research project, the number and description of subjects or substances tested, describes the treatment or interventions and statistical analysis methods used.



# Informacija

If any methods used are uncommon or not commonly accepted, the reasons for the authors choice must be stated. Original methods should be described or references to standard methods provided in references, any used equipment should be specified. Research involving human must be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

- *Results* section describes the outcome of the study, provides a concise, consistent and logical summary, and indicates its statistical reliability. Some of the results can be presented in the form of graphs, tables.
- *Discussion of results*. At the beginning of the discussion, we recommend presenting the main original statements (conclusions) of the article, derived from the research data. It is recommended to structure the discussion of results by distinguishing subtopics (we recommend discussing each original statement discovered in a separate subtopic). Results and conclusions of the research are compared with the analogous data published by other authors; their identities and differences are evaluated. It is especially important to emphasize the originality and novelty of the research. Avoid repeating the facts presented in the research results section.
- *Conclusion/summary* describe the importance and usefulness of the research results. Indication of perspectives of further research is recommended.
- *References* (detailed requirements are given below).

## 2.5. Requirements for scientific review (peer-reviewed).

Scientific articles must be written in accordance with the requirements of the scientific language style and preferably comply with the structural parts of the scientific article (see 2.4). However, when submitting a scientific review, singling out points 2.4.3–2.4.7 is not necessary (the coherence of these points can be felt in the text), omitting points that would be illogical by the nature of the manuscript. The manuscript must not exceed 30,000 characters without spaces (including tables). The summary should be in a standard format, with 1,500–3,000 characters without spaces and 3–5 keywords.

The methods section should indicate the databases used. The results of retrospective and prospective studies are summarized separately. Requirements for the bibliography can be found in 2.10.

**2.6. Requirements for scientific thesis.** The text must be written in accordance with the requirements of the scientific language style and comply with the parts of the structural summary: Introduction, Objective(s), Materials and methods, Results, Conclusion, Summary. The volume of the thesis must not exceed 2,000 characters without spaces. There can be one table or graph.

**2.7. Text writing style.** Arabic numerals and the International System of Units (SI): kg, g, mg, mmol, m, cm, etc. must be used to indicate weights, dimensions, percentages and degrees. The % sign is used in English text and tables. Use the abbreviation 'proc.' in the Lithuanian text. Indicate the international names of all pharmacological preparations (medicinal products), the group to which they belong and, where appropriate, the trade name and company name in brackets. Abbreviations mentioned for the first time in the text should be explained.

The fractional part of numbers in Lithuanian is separated by a comma (for example, 2,15), in English – by a dot (for example, 2.15).

**2.8. Figures** (preferably no more than 4-5 figures) are marked in Arabic numerals in sequence and presented in a

separate document from the main text. The title is written below the figure, first marking the sequence number of the figure, e.g., Figure 1. Submit images in an open format (for editing). All numerical or alphanumeric markings in the figure must be clear and of sufficient size (1.5–2 mm).

**2.9. Tables.** The title of each table must be numbered in Arabic numerals and printed on a separate sheet. Only standard universally understood abbreviations explained below the table should be used. The authors must prepare the material of the tables in an understandable way. In the text, they must be marked as "Table 1", etc.

**2.10. Acknowledgements.** Acknowledgements are written only to individuals or organizations who were directly involved in or supported the study, both intellectually and materially.

**2.11. References.** The bibliography is based on the Vancouver system and the Uniform Requirements for Manuscripts of Biomedical Journals (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA. 1997; 277: 927–34). A maximum of 50 references should be cited, with the exception of scientific reviews and recommendations, a maximum of 100 references; preferably in the last decade. References are listed in the language in which they were published, and in the manuscript, they are indicated in Arabic numerals in square brackets starting with a citation from [1]. Indicate all authors if there are six or fewer. When there are more authors, the first six are listed and "ir kt." (in Lithuanian) or "et al." (in English) is written.

## Examples of references:

- **A journal article:**  
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.
- **An article from conferences, congresses:**  
Pelosi P. Acute respiratory failure and critical care. In: *Pneumo update Europe 2017, 4<sup>th</sup> European update congress in pneumology; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.*
- **An article from a book:**  
Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. *Respiratory medicine.* 3<sup>rd</sup> Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **A book:**  
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. *Lung transplantation: principles and practice.* 1<sup>st</sup> ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC; 2015.
- **The internet addresses and other electronic sources:**  
WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). [www.who.int/csr/sars/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/en/index.html). Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

2.12. Manuscripts for the sections "Scientific Papers and Reviews" and "Scientific Theses" of the journal are submitted by March 1 or 1 August of the current year, other articles - until 15 March or August 1, respectively.

2.13. Electronic forms of the requirements for authors, the review and the copyright confirmation document (the signing of which is equivalent to the submission of the manuscript to the editor) are submitted at <http://www.pulmoalerg.lt>