



Pulmonologija ir alergologija

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL OJS
OPEN ACCESS JOURNAL SYSTEMS

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys

Nuotraukos autorius Andrius Aleksandravičius

PIA

2022 TOMAS 6 Nr. 1

ISSN 2538-7324

Plaučių arterijos hipertenzijos diagnostikos ir gydymo
šiandienos iššūkiai

Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams diagnostikos
ypatumai: ar viskas paprasta?

Rijimo sutrikimai po chirurginio obstrukcinės miego
apnėjos gydymo

„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 65.87 for 2020)

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 Misevičienė, dr. doc.
Iveta Skurvydienė, dr.
Brigita Šitkauskienė, dr. prof.
Laima Vaidelienė, dr. prof.
Arvydas Valavičius
Marius Žemaitis, dr. prof.

Redakcija

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

Tiražas – 300 egz.

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

Žurnalas indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąraše (2020 m. žurnalo vertė 65,87)

Aktualijos

- 4 Lietuvos atstovai pirmą kartą dalyvauja Europos respiratologų draugijos organizuotoje Plautinės hipertenzijos mokykloje
- 6 UEMS Alergologijos sekcijos ir valdybos ekspertų viešnage Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose
- 8 Įspūdžiai iš kasmetinės tarptautinės Plaučių mokslo konferencijos

Pulmonologija ir alergologija

- 10 Antinksčių nepakankamumas sergant astma
- 14 Plaučių arterijos hipertenzijos diagnostikos ir gydymo šiandienos iššūkiai
- 24 Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams diagnostikos savitumai: ar viskas paprasta?
- 31 Naujienos apie eozinofilą: jų potipiai ir poveikis kvėpavimo takų nervų sistemai

Disertacijos

- 38 Kontaktinė alergija sunkiesiems metalams: rizikos veiksniai ir patogeneziniai mechanizmai

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 46 Įvairių veiksnių įtaka skreplių pasėlio konversijai gydant daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę
- 53 Rijimo sutrikimai po chirurginio obstrukcinės miego apnėjos gydymo
- 60 Kvėpavimo ir kraujotakos parametrų, fizinio krūvio tolerancijos bei širdies ir kraujagyslių sistemos saugumo įvertinimas, skiriant dviejų ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų derinius lėtine obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams
- 69 Mokslinės tezės

Farmakoterapija

- 77 Metastazavusio plokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeilis gydymas pembrolizumabu su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu
- 85 Beklometazono dipropionato ir formoterolio derinys per NEXThaler: pasitenkinimas skiriamu gydymu, poveikis gydymo režimo laikymuisi, astmos kontrolei ir gyvenimo kokybei
- 91 Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas atezolizumabu: atnaujinti IMpower110 tyrimo bendrojo išgyvenamumo duomenys
- 97 Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas nivolumabu ir ipilimumabu derinyje su dvejais chemoterapijos kursais
- 105 Astmos gydymo įkvepiamaisiais gliukokortikoidais terapinis indeksas: dozės-atsako palyginimas kvėpavimo takų hiperreaktyvumui ir antinksčių ašies slopinimui

Informacija

- 111 Reikalavimai autoriams
- 113 Requirements for authors

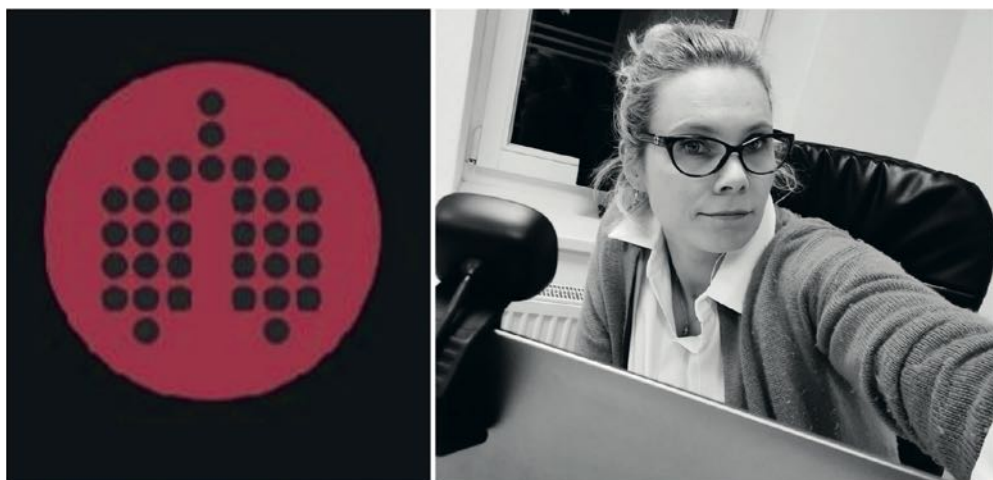
Lietuvos atstovai pirmą kartą dalyvauja Europos respiratologų draugijos organizuotoje Plautinės hipertenzijos mokykloje

DEIMANTĖ HOPPENOT
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Šių metų sausio 25 d. vyko virtuali Plautinės hipertenzijos mokykla. Ši kartą jos pagrindiniai iniciatoriai ir organizatoriai – Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) Plaučių kraujagyslių ligų asamblėjos Plautinės hipertenzijos (PH) grupės nariai – vieni iš stipriausių Europoje PH lyderių: prof.

Marion Delecroix (Belgija), prof. Olivier Sitbon (Prancūzija) ir prof. Anton Vonk Nooredgraaf (Olandija).

Kasmetinė PH mokykla yra organizuojama daugiau nei dešimtmetį ir sulaukia didelio jaunųjų specialistų dėmesio. Paprastai ši mokykla ir mokymai apie PH vykdavo Šveicarijoje, Luzanos meiste. Tik



COURSES

Virtual school on pulmonary hypertension

25 January, 2022 | Online

Organisers: M. Delcroix, O. Sitbon, A. Vonk Nooredgraaf

Faculty: M. Delcroix, P. Dorfmueller, S. Gaine, D. Hoppenot, M. Humbert, L. Meijboom, D. Mouton, J. Pepke-Zaba, O. Sitbon, S. Ulmer, A. Vonk Nooredgraaf, A. Yochai

ERS Helpdesk

| Tuesday, 25 January 2022 | |
|--|--|
| 08:00-08:30 | Session 1 - Pathophysiology (Pre recorded webcast) Pharmacology of pulmonary hypertension and right heart failure - A. Vonk Nooredgraaf (Netherlands) Pharmacology of pulmonary hypertension - P. Dorfmueller (France) |
| 08:30-09:00 | Session 2 - Current classification Chair: O. Sitbon (France) Molecular, introduction and rationale - M. Delecroix (Belgium), O. Sitbon (France), A. Vonk Nooredgraaf (Netherlands) |
| 09:00-09:30 | 1 case update in classification of PH - O. Sitbon (France) |
| 09:30-09:45 | Diagnosis algorithm - L. Meijboom (United Kingdom) |
| 09:30-10:05 | Q & A / Panel discussion - All Faculty |
| 10:30-10:45 | Session 3 - Clinical cases on diagnostic challenges (Part 1) Chair: vonk - L. Meijboom (UK) |
| 10:30-10:45 | Care presentation |
| 10:45-11:00 | Q & A / Panel discussion - All Faculty |
| 11:00-11:15 | Second case - R. Cradock (United Kingdom) |
| 11:00-11:25 | Care presentation |
| 11:25-11:40 | Q & A / Panel discussion - All Faculty |
| Session 4 - Testing Chair: M. Humbert (Belgium) | |
| 12:45-13:05 | Radiology of pulmonary hypertension - L. Meijboom (Netherlands) |
| 13:05-13:30 | Long term follow up and exercise testing - O. Sitbon (France) |
| 13:30-13:50 | Q & A / Panel discussion - All Faculty |
| Session 5 - Clinical cases on diagnostic challenges (Part 2) Third case - A. Vonk Nooredgraaf (Netherlands) | |
| 14:00-14:30 | Care presentation |
| 14:30-14:45 | Q & A / Panel discussion - All Faculty |
| Session 6 - Treatment Chair: O. Sitbon (France) | |
| 15:30-15:55 | Overview of pulmonary arterial hypertension - M. Humbert (France) |
| 16:00-16:20 | Treatment of VPH and CHD - M. Delecroix (Belgium) |
| 16:20-16:40 | Q & A / Panel discussion - All Faculty |
| Session 7 - Keynote and networking Chair: M. Delecroix (Belgium), O. Sitbon (France), A. Vonk Nooredgraaf (Netherlands) | |
| 16:50-17:15 | Keynote from high altitude - S. Gaine (Ireland) |
| 17:15-18:00 | Networking - All Faculty |

Doc. Deimantė Hoppenot skaitė paskaitą Europos respiratologų draugijos organizuotoje Plautinės hipertenzijos mokykloje

praėjusiais metais po ilgų diskusijų priimtas sprendimas dėl pandemijos padaryti vienerių metų pertrauką ir PH mokyklos neorganizuoti. Užsitęsusi COVID-19 pandemija atnešė įvairių iššūkių tiek pagalbos PH pacientams, tiek edukacinių renginių organizavime. 2022 m. pradžioje, vis dar išliekant sudėtingai COVID-19 pandemijos situacijai, buvo pasirinktas naujas šios mokyklos formatas – virtualūs vienos dienos mokymai. Skaityti paskaitų bei pristatyti klinikinius atvejus taip pat buvo pakviesta daug žymių PH specialistų: prof. Peter Dorfmuller, prof. Sean Gaine, dr. Lilian Meijboom, prof. David Montani, prof. Joanna Pepke-Zaba, prof. Silvia Ulrich ir prof. Adir Yochai. Renginį vainikavo prof. Marc Humbert, dabartinio ERS prezidento, paskaita apie naujausias PH gydymo galimybes. Prisijungti prie Europoje garsių PH ekspertų būrio organizuojant virtualią PH mokyklą bei skaityti paskaitą šiais metais buvo pakviesta ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos (LSMU MA) Pulmonologijos klinikos gydytoja, ERS ir Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos (LPAD) narė doc. Deimantė Hoppenot. Tai pirmas kartas, kai PH mokykloje paskaitą skaityti pakviestas lektorius iš Baltijos šalių.

Kadangi PH mokykla pirmą kartą vyko

virtualiai, kilo daug klausimų ir diskusijų, koks formatas ir temos būtų naudingiausios bei optimaliausios klausytojui. Galiausiai nuspręsta didelį dėmesį skirti klinikiniams atvejams, kurie papildytų ir praplėstų paskaitose išdėstomą teoriją. Šių metų PH mokyklos tikslas – supažindinti ir aptarti PH patogenezę, taip pat diagnostikos ir gydymo subtilybes. Virtuali PH mokykla sulaukė nepaprastai didelio dėmesio ir rekordinio dalyvių skaičiaus. Joje dalyvavo 170 dalyvių iš 70 įvairių pasaulio šalių (Airijos, Argentinos, Australijos, Austrijos, Bahreino karalystės, Belgijos, Bosnijos ir Hercegovinos, Brazilijos, Bulgarijos, Čekijos, Danijos, Didžiosios Britanijos, Egipto, Estijos, Graikijos, Honkongo, Indijos, Indonezijos, Ispanijos, Izraelio, Kanados, Kenijos, Kipro, Latvijos, Lietuvos, Malajijos, Maroko, Meksikos, Moldovos, Naujosios Zelandijos, Norvegijos, Olandijos, Pietų Korėjos, Portugalijos, Prancūzijos, Rumunijos, Rusijos, Saudo Arabijos, Serbijos, Slovakijos, Slovėnijos, Šiaurės Makedonijos, Šri Lankos, Švedijos, Šveicarijos, Turkijos, Ugandos, Vengrijos, Vokietijos). Tiek lektoriai, tiek pateikta medžiaga daugelio dalyvių įvertinta puikiai.

Kasmetinė PH mokykla – puiki proga jauniems gydytojams iš arčiau susipažinti su šia sudėtinga ir įvairialype patologija.



UEMS Alergologijos sekcijos ir valdybos ekspertų viešnage Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose

JUSTINA ŠEMATONYTĖ, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Europos medicinos specialistų sąjunga (pranc. *Union Européenne des Médecins Spécialistes*, UEMS) – tai nevyriausybinių organizacijų, atstovaujanti daugiau nei 50 medicinos disciplinų, pripažintų Europos Sąjungos šalyse (apie 1,6 mln. medicinos specialistų). UEMS yra seniausia medicinos organizacija Europoje, įkurta 1958 m. Organizacijos tikslas – harmonizuoti Europos medicinos specialistų rengimo standartus, atsižvelgiant į modernius ir šiuolaikinius medicinos praktikos bei mokslo pasiekimus. Viena iš priemonių, siekiant užsibrėžtų tikslų, yra nacionalinių centrų vizitacija, teikiant vertinimą, sertifikavimą ir rekomendacijas.

2022 m. gegužės 1–3 d. Lietuvos sveika-

tos mokslų universiteto (LSMU) ligoninėje Kauno klinikose lankėsi UEMS Alergologijos sekcijos ir valdybos ekspertai: prezidentas prof. Roy Gerth van Wijk (Olandija), sekretorius dr. Norbert Muelleneisen (Vokietija), Anays Piotin (Prancūzija) ir Jean-Luc Fauquert (Prancūzija), kurie vertino Imunologijos ir alergologijos klinikos veiklą, kompetencijas, rengiamų specialistų alergologijos ir klinikinės imunologijos srityje kokybę. Viešnagės metu UEMS ekspertai susitiko su Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų generaliniu direktoriumi prof. habil. dr. Renaldu Jurkevičiumi. Šio susitikimo metu aptartos Kauno klinikų struktūros ir veiklos ypatybės, strateginės kryptys, institucijos



UEMS Alergologijos sekcijos ir valdybos ekspertų viešnage (iš kairės): UEMS Alergologijos sekcijos ir valdybos prezidentas prof. Roy Gerth van Wijk, UEMS Alergologijos sekcijos ir valdybos sekretorius dr. Norbert Muelleneisen, Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos vadovė prof. Brigita Šitkauskienė, UEMS ekspertai Jean-Luc Fauquert ir Anays Piotin (Prancūzija), Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos dokt. Laura Tamašauskienė, dr. Edita Gasiūnienė su alergologijos ir klinikinės imunologijos rezidentėmis Justina Šematonyte ir Ligita Pilkyte



Doc. Jūratė Staikūnienė-Kozonis (dešinėje) UEMS Alergologijos sekcijos ir valdybos ekspertams pristatė dabartinę alergologijos ir klinikinės imunologijos specialistų rengimo programą bei specialybės raidos istoriją Lietuvos sveikatos mokslų universitete

išskirtinumas, pažymint, kad Imunologijos ir alergologijos klinika yra viena jauniausių klinikų, kaip atskiras struktūrinis vienetas įkurta 2016 m., ir vienintelė tokio pobūdžio klinika Lietuvoje, turinti puikias sąlygas vystyti alergologijos ir klinikinės imunologijos specialybę, teikiant aukščiausios kompetencijos medicinos paslaugas, vykdant specialistų rengimą, vadovaujantis UEMS rekomendacijomis bei plėtojant mokslą.

LSMU ir Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos vadovė prof. Brigita Šitkauskienė UEMS Alergologijos sekcijos ir valdybos ekspertams pristatė Imunologijos ir alergologijos klinikos veiklos kryptis ir pasiekimus klinikinėje praktikoje, mokslinėje veikloje ir specialistų rengime. Doc. Jūratė Staikūnienė-Kozonis apžvelgė dabartinę alergologijos ir klinikinės imunologijos specialistų ugdymo programą bei specialybės raidos istoriją mūsų universitete, kartu ir Lietuvoje. Viešnagės metu buvo aptartas pagrindinis alergologijos ir klinikinės imunologijos rezidentūros mokymo bazės: Imunologijos ir alergologijos klinikos ambulatorinis padalinys, Alerginių ir imuninių ligų diagnostikos ir gydymo dienos stacionaras, Imunologijos laboratorija bei kitos bazės: Odos ir venerinių ligų klinika, Vaikų ligų klinika, Pulmonologijos klinika, Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika. Ekspertai ypač didelį dėmesį skyrė jauniems specialistams – Imunologijos ir alergologijos klinikos gydytojams rezidentams, buvo išsamiai aptarta studijų

programa bei kasdienė praktika, paliečiant socialinius-psichologinius aspektus. Vizito metu buvo aptarti Vyriausybės inicijuoti rezidentūros programos pakeitimai, numatant ją ilginti; diskutuota apie unifikotą gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo profesinę kvalifikaciją, siekiant palengvinti specialistų profesinį mobilumą Europos Sąjungos šalyse.

Viešnagė buvo naudinga ne tik Imunologijos ir alergologijos klinikos kolektyvui, bet ir UEMS ekspertams. Prof. Roy Gerth van Wijk vizito pabaigoje, tardamas apibendrinančią kalbą, paminėjo, kad mūsų institucijoje matyti sėkmingo darbo organizavimo ir specialistų rengimo pavyzdžiai suteikė ir jiems (ekspertams) naujų idėjų, kurias ketina panaudoti atnaujindami specialistų rengimo ir paslaugų teikimo UEMS rekomendacijas alergologijos ir klinikinės imunologijos srityje. Dr. Norbert Muelleneisen pasidalijo mintimis, kad, jei tik galėtų atsukti laiką atgal, norėtų studijuoti alergologijos ir klinikinės imunologijos rezidentūroje, vykdomoje Kauno klinikose. Ekspertą ypač sužavėjo Kauno klinikų miestelio infrastruktūra, Kauno miesto senamiestis ir tarpukario architektūra.

UEMS akreditacija Imunologijos ir alergologijos klinikai, rengiančiai alergologijos ir klinikinės imunologijos specialistus bei teikiančiai specializuotą pagalbą šioje srityje – tai tarptautinio lygio įvertinimas, suteikiantis išskirtinumą ir pripažinimą, o vertingos išvalgos ir rekomendacijos – gairės tolesniam tobulėjimui.

Įspūdžiai iš kasmetinės tarptautinės Plaučių mokslo konferencijos

EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika



J. m. d. Eglė Jurkevičiūtė (kairėje), dr. Andrius Januškevičius (viduryje) ir dokt. Jolita Palačionytė (dešinėje)

2022 m. kovo 10–13 dienomis Estorielyje (Portugalijoje) vyko 20-oji Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*) organizuojama Plaučių mokslo konferencija (angl. *20th ERS Lung Science Conference 2022*). Šiais metais renginyje buvo galima dalyvauti tiek gyvai, tiek nuotoliniu būdu. Konferencijos tema – „Plaučių gleivinės imunologija: apsauginio imuniteto ir lėtinio uždegimo pusiausvyra“ (angl. *Mucosal immunology of the lung: balancing protective immunity and chronic inflammation*). Pranešimus skaitė ir naujausius tyrimus, kurie galėtų paveikti ateities plaučių ligų diagnostiką ir gydymą, pristatė mokslininkai iš Belgijos, Jungtinių Amerikos Valstijų, Jungtinės Karalystės, Nyderlandų, Prancūzijos, Švedijos, Šveicarijos ir Vokietijos. Kaip ir kasmet, šioje konferencijoje dalyvavo jaunieji tyrėjai, kurie kompetentingos komisijos buvo atrinkti iš daugybės pretendentų ir pristatė savo naujausius tarptautinius



Akimirkos iš 20-osios Europos respiratologų draugijos organizuojamos Plaučių mokslo konferencijos (angl. *20th ERS Lung Science Conference*)

plaučių mokslo tyrimus, dalijosi mintimis ir idėjomis. Siekiant paskatinti diskusiją bei bendradarbiavimą tarp pradedančių ir patyrusių mokslininkų, buvo organizuota mentorystės programa, skirta konferencijos dalyviams, gavusiems Plaučių mokslo konferencijos stipendiją arba pirmą kartą pristatantiems savo tyrimų rezultatus. Konferencijos organizatoriai suformavo keletą grupių iš šešių pradedančių ir dviejų patyrusių mokslininkų. Vienoje iš šių grupių dalyvavo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos doktorantė Jolita Palačionytė. Diskusiją apie plaučių mokslus ir karjeros perspektyvas vedė ir savo patirtimi dalijosi mokslininkės prof.

dr. Florence Schleich ir dr. Clare Weeden.

Pulmonologijos klinikos doktorantė Jolita Palačionytė ir Pulmonologijos laboratorijos jaunesnioji mokslo darbuotoja Eglė Jurkevičiūtė pristatė naujausius Pulmonologijos laboratorijoje vykdomų projektų rezultatus plenarinėse stendinių pranešimų aptarimo sesijose. J. Palačionytė pristatė pranešimą tema „Effect of eosinophilopoetins on proliferative properties of blood eosinophil subtypes in allergic asthma“, o E. Jurkevičiūtė – „Expression of miR-185-5p, miR-146b-5p, miR-320b, miR-21-5p in Blood Eosinophil Subtypes and Plasma in Allergic Asthma Patients“. Tiek komisijos nariai, tiek kiti mokslininkai domėjosi šių pranešimų metu pristatytais tyrimų rezultatais.

Antinksčių nepakankamumas sergant astma

ADRENAL INSUFFICIENCY IN ASTHMA PATIENTS

BIRUTĖ ŽILAITIENĖ

LSMU MA Endokrinologijos klinika ir Endokrinologijos institutas

Santrauka. Ilgalaikis gydymas gliukokortikoidais sukelia pagumburio-hipofizės ašies slopinimą ir antrinių antinksčių nepakankamumą. Sisteminiai gliukokortikoidai skiriami ir sunkios astmos gydymui, nors pastaruoju metu kontrolė dažnai pasiekama taikant biologinę terapiją. Straipsnyje apžvelgiamas antrinio antinksčių nepakankamumo rizikos vertinimas pacientams, gydomiems sisteminiiais gliukokortikoidais, ankstyvo antinksčių nepakankamumo nustatymas, optimali saugaus gliukokortikoidų nutraukimo strategija. Antinksčių nepakankamumas gliukokortikoidais gydomiems pacientams dažnai neįtariamas ir nediagnozuojamas dėl nespecifinių simptomų, todėl tikslinga vertinti riziką, jei sisteminiai gliukokortikoidai skiriami ilgiau nei keturias savaites. Jei prednizolono ekvivalentinė dozė yra daugiau nei 20 mg, pradedama nuo greitos mažinimo schemos, jei 20 mg ir mažiau – mažinama lėtai. Pasiekus prednizolono 5 mg ekvivalentinę dozę, tikrinamas pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies atsistatymas. Taigi, gliukokortikoidų nutraukimo procesas yra ilgas ir gana sudėtingas, kartais reikalaujantis ir gydytojo pulmonologo, ir gydytojo endokrinologo dalyvavimo.

Reikšminiai žodžiai: sunki astma, gydymas gliukokortikoidais, antinksčių nepakankamumas.

Summary. Long-term glucocorticoid use suppresses the hypothalamus-pituitary axis and induces secondary adrenal insufficiency. Systemic glucocorticoids are used in severe asthma management, though recently asthma control has more frequently been achieved using biological therapies. This review includes risk for secondary adrenal insufficiency evaluation in patients treated with systemic glucocorticoids, early diagnostics of adrenal insufficiency, optimal steroids discontinuation strategy. Adrenal insufficiency is frequently underdiagnosed in patients treated with glucocorticoids because of non-specific symptoms thus, adrenal insufficiency risk should be evaluated in all cases when systemic glucocorticoids are used for longer than 4 weeks. If prednisolone equivalent doses are higher than 20 mg, a more rapid discontinuation scheme can be used; if 20 mg or less – discontinuation should be slower. When prednisolone equivalent dose of 5 mg is reached, hypothalamus-pituitary-adrenal axis function should be evaluated. In summary, the glucocorticoid discontinuation process is long and rather complicated, so sometimes, both pulmonologists and endocrinologists should be involved.

Keywords: severe asthma, use of glucocorticoids, adrenal insufficiency.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.961>

ĮVADAS

Antrinio antinksčių nepakankamumo priežastys yra susijusios su įvairiais procesais, sutrikdančiais pagumburio ir (arba) priekinės hipofizės dalies funkciją, dėl to sumažėja steroidinių hormonų gamyba antinksčių žievėje. Dažniausia antrinio antinksčių nepakankamumo priežastis – egzogeninis gliukokortikoidų (GK) vartojimas suprafiziologinėmis dozėmis viena mėnesį ir ilgiau. GK dažnai vartojami pulmonologijoje, ne išimtis yra ir astmos gydymas. Sunkios astmos (5–10 proc. visų astmos atvejų) kontrolė gali būti pasiekama taikant biologinę terapiją ir nutraukiant ilgalaikį gydymą geriamaisiais GK. Tačiau optimali saugaus GK nutraukimo strategija, antinksčių nepakankamumo rizikos vertinimas, ankstyvas nustatymas ir optimalus valdymas vis dar diskutuojami literatūroje. Ši problema dažnai nepakankamai vertinama ir kasdieniame klinikiniam darbe.

LITERATŪROS APŽVALGA

Gliukokortikoidų vartojimo sukeliama antinksčių nepakankamumo rizika

Pagumburio-hipofizės ašies slopinimą ir antrinių antinksčių nepakankamumą gali sukelti GK, vartojami net ir fiziologinėmis dozėmis, bet rizika ypač didėja, vartojant suprafiziologines dozes. Tiesioginį ryšį tarp GK dozės, vartojimo trukmės ir antinksčių nepakankamumo bei Kušingo sindromo išsivystymo patvirtino ne vienas mokslinis tyrimas [1, 2]. Vis dėlto, rizika išsivystyti antinksčių nepakankamumui yra individuali. Tyrimai rodo, kad gydymo režimas taip pat susijęs su antinksčių nepakankamumo rizika. Rizika didėja, kai GK vartojami kelis kartus per dieną arba nakčiai, kai skiriamos suprafiziologinės dozės – ≥ 5 mg prednizolono, ilgai veikiančių GK vartojimas, sisteminiai GK, keliais būdais skiriami GK, pvz., geriamieji ir įkvepiamieji arba tepami ir intrasąnariniai (1 lentelė)

1 lentelė. Gliukokortikoidų vartojimo sukeltos antinksčių nepakankamumo rizikos vertinimas

| Rizika | Bet koks GK skyrimo būdas | Sisteminiai GK (geriamieji, i/v, i/r) | Įkvepiamieji GK |
|---|---|---|---|
| Labai didelė GK sukulto antinksčių nepakankamumo rizika | Pacientai, kuriems yra antinksčių krizė Pacientai, kuriems yra GK vartojimo anamnezė ir kušingoidinė išvaizda | | |
| Didelė GK sukulto antinksčių nepakankamumo rizika | Pacientai, kuriems yra GK vartojimo anamnezė ir antinksčių nepakankamumo simptomai (ne krizė ir be kušingoidinės išvaizdos) | Prednizolono ≥ 5 mg ekvivalentas kasdien > 4 sav. (suaugusiems asmenims) | Didelės dozės, nepriklausomai nuo vartojimo trukmės. Flutikazono propionatas – ypač didelė rizika |
| | | Prednizolono $\geq 2-3$ mg/m ² ekvivalentas kasdien (hidrokortizonas 8–10 mg/m ²) > 4 sav. (vaikams) | Gydymas > 12 mėn., nepriklausomai nuo dozės |
| | Kartu vartojami CYP3A4 inhibitoriai | Ilgai besitęsiantis vartojimas vakarais (išskyrus modifikuoto veikimo preparatus) | Kai kartu vartojami kiti GK |
| Vidutinė GK sukulto antinksčių nepakankamumo rizika | Pacientai be simptomų, kurie nutraukė ilgai vartotus GK mažiau nei prieš vienerius metus | Prednizolono ≥ 5 mg ekvivalentas kasdien 2–4 sav. (suaugusiems) | Mažų, intermituojančių GK dozių vartojimas 6–12 mėn. |
| | | Prednizolono $\geq 2-3$ mg/m ² ekvivalentas kasdien (hidrokortizonas 8–10 mg/m ²) 2–4 sav. (vaikams) | |
| | | Prednizolono < 5 mg ekvivalentas kasdien (suaugusiems) | |
| | | Prednizolono $< 2-3$ mg/m ² ekvivalentas kasdien (vaikams) | |
| | | Pakartotiniai kursai, trumpesni nei 2 sav. | |
| | | Intermituojantis ilgalaikis skyrimas | |
| Maža GK sukulto antinksčių nepakankamumo rizika | Pacientai be simptomų, kurie nutraukė ilgai vartotus GK daugiau nei prieš vienerius metus | Trumpesnis nei 2 sav. kasdienio GK vartojimo kursas | Mažos, intermituojančios dozės < 6 mėn. |
| | | Pulsterapija (bet kokia dozė) | |

GK – gliukokortikoidai; i/r – į raumenis; i/v – į veną.

[1, 3–5]. Mažesnė antinksčių nepakankamumo rizika yra vartojant dozes, neviršijančias fiziologinių pakaitinių dozių, skiriant GK vieną kartą per dieną arba kas antrą dieną, trumpo veikimo kortikosteroidų vartojimas (pvz., hidrokortizono), vietškai skiriami GK [1]. Rizika nepageidaujamiems reiškiniams ir įvykiams didėja, esant 1 g kumuliacinei geriamųjų GK dozei per vienerius metus, o kai kuriems nepageidaujamiems reiškiniams esant ir mažesnei – 0,5– $<1,0$ g – kumuliacinei dozei.

Dažniausiai skiriamų sisteminių GK ekvivalentinės dozės pateikiamos 2 lentelėje [1]. Ekvivalentinės dozės taikomos tik geriamiesiems arba intraveniniams GK, jų mineralokortikoidinis veikimas nevertinamas.

Gliukokortikoidų vartojimo pasekmės

Pacientai, ilgą laiką gydomi GK, turi būti stebimi dėl nepageidaujimų reiškinų. 2021 m. įvykusio Delphi tyrimo ekspertų susitikimo sutarime nurodoma keletas parametrų, kurių stebėsenai ekspertai pritarė, tačiau nuomonės išsiskyrė dėl būtinumo skirtingam nei bendrojoje populiacijoje širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos vertinimui, dislipidemijos ir edemų vystymosi stebėsenai [6].

Pacientas, nutraukus suprafiziologinių GK dozių skyrimą, gali turėti jatrogeninio antinksčių nepakankamumo ir jatrogeninio Kušingo sindromo simptomus

2 lentelė. Sisteminių gliukokortikoidų veikimo trukmė ir ekvivalentinės dozės

| Gliukokortikoidai pagal veikimo trukmę | Vaistinis preparatas | Ekvivalentinė dozė |
|---|----------------------|--------------------|
| Trumpo veikimo (pusperiodis < 12 val.) | Hidrokortizonas | 20 mg |
| | Kortizono acetatas | 25 mg |
| | Deflazakortas | 6 mg |
| Vidutinio veikimo trukmė (pusperiodis – 12–36 val.) | Prednizonas | 5 mg |
| | Prednizolonas | 5 mg |
| | Metilprednizolonas | 4 mg |
| Ilggo veikimo (pusperiodis – 36–54 val.) | Deksametazonas | 0,5 mg |
| | Betametazonas | 0,5 mg |

3 lentelė. Minimalus nepageidaujamų reiškinų patikros sąrašas pacientams, gydomiems gliukokortikoidais. Delphi tyrimo ekspertų sutarimas

| Pritarta | Kontroversiška nuomonė |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Augimas (vaikams) Glikemija Kaulų mineralų tankis Arterinis kraujospūdis Patikra dėl kataraktos ir glaukomos Svorio pokyčiai Kaulų lūžių rizikos vertinimas (pvz., FRAX skalė) | <ul style="list-style-type: none"> Širdies ir kraujagyslių sistemos rizikos vertinimas Lipidograma Skysčių kaupimasis, edemos |

Pulmonologija ir alergologija

vienu metu [1, 2] (2 lentelė). Jatrogeninio Kušingo sindromo požymiai rodo, kad šių pacientų pagumburio-hipofizės ašis yra užslopinta ir jų antinksčių nepakankamumo rizika (įskaitant antinksčių krizę) labai didelė, jei GK nutraukiami staiga arba per greitai sumažinami iki dozės, mažesnės už pakeičiamąją.

Antinksčių krizė – tai sunki, gyvybei pavojinga antinksčių nepakankamumo komplikacija, kuri galima tiek pacientams, turintiems jatrogeninių antinksčių nepakankamumą, tiek jatrogeninių Kušingo simptomų. Kiekvienais metais 6–8 proc. pacientų, sergančių antinksčių nepakankamumu, patiria antinksčių krizę, iki 6 proc. antinksčių krizių baigiasi mirtimi. Antinksčių krizę predisponuojantys veiksniai ir diagnostiniai kriterijai pateikiami 3 lentelėje [1].

Sisteminių gliukokortikoidų nutraukimo rekomendacijos [1, 2]

Sisteminių GK nutraukimo pradžia – greitas dozės mažinimas:

- Prednizolono ekvivalentas > 40 mg per dieną – mažinti dienos dozę 5–10 mg kas savaitę iki 20 mg per dieną.
- Prednizolono ekvivalentas 20–40 mg per dieną – mažinti dienos dozę 5 mg kas savaitę iki 20 mg.
- Prednizolono ekvivalentas 10–20 mg per dieną – pereiti iš karto prie lėto mažinimo schemos.
- Pacientams, vartojantiems prednizoloną du kartus per dieną arba vakarais, pereiti prie vartojimo vieną kartą ryte.
- Pacientams, vartojantiems deksametazoną, pereiti prie ekvivalentinės prednizolono dozės.

Tolesnis GK dozės mažinimas iki nutraukimo, pasiekus 20 mg prednizolono ekvivalento dozę, yra lėtas:

- Prednizolono ekvivalentas 10–20 mg per dieną – mažinti dienos dozę 1,0–2,5 mg kas savaitę iki 10 mg per dieną. Jei išreikšti GK nutraukimo simptomai, mažinti kas dvi savaites.
- Prednizolono ekvivalentas 5–10 mg per dieną – mažinti dienos dozę 1 mg kas savaitę iki 5 mg. Jei išreikšti GK nutraukimo simptomai – mažinti kas dvi savaites.
- Prednizolono ekvivalentas 5 mg per dieną – ne nutraukti GK, kol bus dokumentuotas pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies atsistatymas.
- Jei antinksčių funkcijos atsistatymas užsitęsęs – tikslinga pereiti prie 20 mg hidrokortizono skyrimo (15 mg ryte ir 5 mg po pietų).

Pagumburio-hipofizės-antinksčių ašies atsistatymo patikra:

- Tikrinama tik pasiekus prednizolono ekvivalentinę dozę 5 mg arba vartojant hidrokortizoną 15 mg ir 5 mg 1–4 savaites. Jei rytinė kortizolio koncentracija < 100 nmol/l, išlieka antinksčių nepakankamumas, 100–270 nmol/l – galimas antinksčių

4 lentelė. Gliukokortikoidų vartojimo sukulto antinksčių nepakankamumo klinika

| Jatrogeninis antinksčių nepakankamumas | Jatrogeninis Kušingo sindromas |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Bendras negalavimas, silpnumas, nuovargis• Svaigimas, gali būti ortostatinis• Virškinimo simptomai: pykinimas, vėmimas, viduriavimas, apetito netekimas, spazmai• Galvos skausmai, ypač rytais• Atralgijos (ypač rankų sąnarių), mialgijos• Besikartojančios kvėpavimo takų infekcijos, lėtas sveikimas• Blyški oda• Hiponatremija, hipoglikemija (dažniau vaikams) | <ul style="list-style-type: none">• Raumenų silpnumas• Svorio augimas, centrinis nutukimas• Supraklavikulinis ir dorso-cervikalinis riebalų susikaupimas (buivolo kupra)• Veido ir viršutinės kaklo dalies pletora• „Mėnulio“ veidas• Atrofiška oda, lengvai atsiran-dančios mėlynės, petechijos• Aknė• Nemiga• Padidėjęs apetitas• Hipertenzija• Angliavandenių apykaitos sutrikimai• Dirglumas, atminties sutrikimai, depresija |

5 lentelė. Ūminis antinksčių nepakankamumas (antinksčių krizė)

| Klinikiniai kriterijai (bent 2 iš 5) | Veiksniai, predisponuojantys antinksčių krizės išsivystymą |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Hipotenzija arba hipovolemėnis šokas• Pykinimas arba vėmimas• Didelis bendras silpnumas• Karščiavimas• Sąmonės sutrikimas | <ul style="list-style-type: none">• Infekcijos• Chirurginės intervencijos, ūminės ligos• Karščiavimas• Didelis stresas ir skausmas• Fizinė trauma• Didelis fizinis krūvis• Odontologinės procedūros• Staigus gliukokortikoidų nutraukimas, sumažinimas mažiau pakaitinės dozės |

nepakankamumas. Abiem atvejais tikslinga tęsti GK, rekomenduojama keisti į hidrokortizoną 15 mg ir 5 mg per dieną. Jei kortizolio koncentracija > 350 nmol/l, galima saugiai nutraukti GK.

- Patikros dažnis – kas 2–3 mėn. Jei antinksčių funkcija neatsistato 1–2 metus, toliau tikrinti kas 3–6 mėn. Tiriama kortizolio koncentracija ryte, 24 val. nevartojant GK. Papildomi testai atliekami tik tais atvejais, kai kortizolio koncentracija „pilkojoje zonoje“ – Sinakteno (sintetinio adrenokortikotropinio hormono) mėginys, naktinis metyrapono mėginys, insulino mėginys. Jei atsakas mėginių metu yra ribinis, palikti tik rytinę hidrokortizono dozę arba skirti hidrokortizoną tik stresinėms situacijoms ir toliau stebėti antinksčių funkcijos atsistatymą.

Vidutinės antinksčių nepakankamumo rizikos pacientai, negydomi GK:

- Jei paciento rizika antinksčių nepakankamumui vidutinė, bet jis patiria didelį stresą – sepsis,

trauma, skubi chirurginė intervencija, esant galimybei, tikslinga atlikti atsitiktinį kortizolio tyrimą. Jei > 450 nmol/l, antinksčių nepakankamumo nėra.

- Jei nėra galimybių atlikti kortizolio tyrimą, skirti stresinę GK dozę, esant antinksčių nepakankamumo įtarimui.
- Planinis chirurginis gydymas – atlikti rytinio kortizolio tyrimą, esant įtarimui, dinaminis mėginis.

APIBENDRINIMAS

Antinksčių nepakankamumas GK gydytiems pacientams dažnai neįtariamas ir nediagnozuojamas dėl nespecifinių simptomų, todėl tikslinga vertinti riziką, jei sisteminiai GK skiriami ilgiau nei keturias savaites. Ilgalaikio GK vartojimo nutraukimas – lėtas, kartais sudėtingas procesas, todėl jis bus sklandesnis ir mažiau paveiks paciento gyvenimo kokybę, glaudžiai

bendradarbiaujant ir gydytojams pulmonologams, ir gydytojams endokrinologams.

LITERATŪRA

1. **Prete A, Bancos I.** Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ.* 2021;374:n1380.
2. **Gurnell M, Heaney LG, Price D, Menzies-Gow A.** Long-term corticosteroid use, adrenal insufficiency and the need for steroid-sparing treatment in adult severe asthma. *J Intern Med.* 2021;290(2):240–56.
3. **Woods CP, Argese N, Chapman M, Boot C, Webster R, Dabhi V, et al.** Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):633–42.
4. **Lapi F, Kezouh A, Suissa S, Ernst P.** The use of inhaled corticosteroids and the risk of adrenal insufficiency. *Eur Respir J.* 2013; 42:79–86.
5. **Ahmet A, Kim H, Spier S.** Adrenal suppression: A practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2011;7:13.
6. **Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al.** Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):871–81.

Plaučių arterijos hipertenzijos diagnostikos ir gydymo šiandienos iššūkiai

TODAY'S CHALLENGES IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

DEIMANTĖ HOPPENOT

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plautinė hipertenzija (PH) – tai būklė, kurios metu nustatomas padidėjęs kraujospūdis plaučių arterijoje. PH patvirtinama tik atlikus dešinėsios širdies kateterizaciją, kuomet vidutinis ramybėje matuojamas kraujospūdis plaučių arterijoje viršija 20 mm Hg. Plaučių arterijos hipertenzijos (PAH) grupė apima daug skirtingų patologijų, kurias vienija panaši klinika ir patogenetiniai pokyčiai. Manoma, kad PAH serga apie 5 proc. visų PH sergančiųjų. Ankstyva PAH diagnostika ir kuo anksčiau skirtas specifinis gydymas yra itin svarbūs. Kuo anksčiau nustatoma ir pradedama gydyti PAH, tuo geresni ilgalaikiai gydymo rezultatai. Kadangi liga pasireiškia nespecifiniais simptomais, neretai diagnozės nustatymas nuo pirmųjų simptomų pasireiškimo trunka apie trejus metus.

Reikšminiai žodžiai: plaučių arterijos hipertenzija, dešiniųjų širdies dalių kateterizacija, reta liga, specifinis gydymas.

Summary. Pulmonary hypertension (PH) is a condition in which high blood pressure in the pulmonary arteries is detected. Pulmonary arterial hypertension (PAH) includes a group of disorders with similar pulmonary vascular pathophysiological mechanisms and clinical characteristics. PAH affects about 5 % of all PH cases. Evidently, early diagnosis and treatment of PAH are vital. It may result in an improvement in long-term outcome. Diagnosis of PAH is often delay up to 3 years from the symptom. It is very often due to non-specific symptoms. However, because the disease presents with non-specific symptoms, it often takes up to 3 years from the onset of the first symptoms.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, right heart catheterization, rare disease, specific treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.962>

PLAUTINĖS HIPERTENZIJOS APIBRĖŽTIS

Plautinė hipertenzija (PH) – patofiziologinis sutrikimas, kuris gali pasitaikyti esant daugeliui klinikinių būklių ir komplikuoti daugumą širdies ir kraujagyslių, kvėpavimo sistemos ligų. Tai progresuojanti plaučių kraujagyslių patologija, kuri, jei tinkamai negydoma, lemia negrįžtamus dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymius ir blogą prognozę. Remiantis naujausiais duomenimis [1–5], PH vadinama būklė, kai vidutinis kraujospūdis, išmatuojamas dešiniųjų širdies ertmių kateterizacijos metu plaučių arterijoje ramybėje viršija 20 mm Hg (1 lentelė).

Atkreiptinas dėmesys, kad pirmai grupei priskiriama plaučių arterijos hipertenzija (PAH) – tai plautinės hipertenzijos atvejai, kai nustatoma ikikapiliarinė plautinė hipertenzija ir nėra kitų ikikapiliarinės PH priežasčių (plaučių ligų, lėtinės tromboembolinės plautinės hipertenzijos ir kt.). Ikikapiliarinė PH diagnozuojama tik tuomet, kai kartu nustatomi šie trys pokyčiai:

1) vidutinis kraujospūdis plaučių arterijoje padidėja daugiau kaip 20 mm Hg;

2) plaučių kraujagyslių pasipriešinimo dydis yra ≥ 3 Vudo vienetų;

3) plaučių arterijos pleištinio kraujospūdžio dydis ≤ 15 mm Hg.

PH istorija ir supratimas apie šią ligą gali būti skirstomi į dvi eras – iki dešinėsios širdies kateterizacijos ir po jos atradimo. Pirmieji dešinėsios širdies kateterizacijos bandymai prasidėjo XX a. trečiojo dešimtmečio pabaigoje Europoje. Šiais laikais dešinėsios širdies ertmės kateterizuojamos Swano-Ganzo kateteriu (jį 1970 m. sukūrė ir į klinikinę praktiką įdiegė gydytojai H. J. C. Swan ir W. Ganz).

PH diagnozė gali būti įtariama remiantis klinicine ligos eiga ir echokardiografijos duomenimis (kuomet nustatomas padidėjęs dešiniojo skilvelio sistolinis spaudimas ir dešiniųjų širdies dalių padidėjimas). Tačiau būtina įsidėmėti, jog PH diagnozė patvirtinama tik dešinėsios širdies kateterizacijos metodu. Paprastai, dešiniųjų širdies ertmių kateterizacija atliekama, kai nėra aiškios širdies arba plaučių ligos (PH 2 arba 3 grupė) arba kai yra ryški dešiniojo skilvelio disfunkcija [6].

Dešiniojos širdies ertmės gali būti kateterizuojamos nenutraukiant gydymo netiesioginio veikimo antikoaguliantais (NVA). Kateterizaciją atlikti saugu, kai tarptautinis normalizuotas santykis (TNS) yra mažesnis nei 3,5. Dažniausiai punktuojama kairioji poraktikaulinė ir dešinioji vidinė jungo venos. Paprastai į veną įstatomas įkiškis (angl. *introducer*), o per jį įstumiamas kateteris. Įstūmus kateterį, pradedama fiksuoti kraujospūdžio kreivė. Gydytojas, atliekantis tyrimą, pagal kraujospūdžio kreives orientuojasi, kur yra kateterio galas. Be to, šio tyrimo metu išmatuojant deguonies kiekį (parcialinį slėgį arba įsotinimą) kraujo iš širdies ertmių mėginiuose, galima nustatyti šuntus tarp sisteminės ir plaučių kraujotakos.

PLAUTINĖS HIPERTENZIJOS KLINIKINĖ KLASIFIKACIJA

Naujausia PH klasifikacija buvo pristatyta 2018 m. VI Pasauliniame plautinės hipertenzijos simpoziume Nicoje. Remiantis šia klasifikacija, PH skirstoma į penkias grupes, kurios sudarytos atsižvelgiant į PH patofiziologinius mechanizmus, klinikinę išraišką, hemodinaminius požymius ir gydymo galimybes (2 lentelė) [1, 6]. Svarbu įsidėmėti, kad tik pirmos grupės PH yra vadinama plaučių arterijos hipertenzija, kuri trumpinama PAH. PAH – paprastai pasižymi agresyviausia ligos eiga ir blogiausiomis baigtimis, nepaisant naujausių gydymo galimybių. Manoma, kad PAH serga apie 5 proc. visų PH sergančiųjų [6]. Nors PH gali vystytis esant daugeliui įvairių klinikinių būklių, vis tik reta liga ji laikoma tik tuomet, kai patvirtinama pirmos grupės (plaučių arterijos hipertenzija, PAH; TLK kodai I 27.0 ir I 27.8), ketvirtos (lėtinė tromboembolinė plautinė hipertenzija, LTPH; TLK kodas I 27.2) arba penktos grupės PH. Kairiųjų širdies dalių ligos sukelta PH (antra grupė) yra dažniausiai pasitaikanti ir sudaro 65–80 proc. visų PH atvejų. Dažniausios priežastys, lemiančios antros grupės PH – širdies nepakankamumas (tiek esant sumažėjusiai, tiek išlikusiai kairiojo skilvelio išstūmimo frakcijai) bei aortos ir dviburio vožtuvo ydos. Išsivysčiusi PH ir dešiniojo skilvelio disfunkcija, sergant kairiųjų širdies dalių liga, lemia jos progresavimą, sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją, blogą kardiologinės ligos prognozę, didina ligonių mirtingumą. Reikia paminėti, kad visose plautinės hipertenzijos klinikinės klasifikacijos grupėse PH lemia blogesnes baigtis.

Bloginantys PAH sergančiųjų prognozę veiksniai yra įvairūs. Vienas jų – PAH kilmė, kuri yra labai glaudžiai susijusi su ligos prognoze. PAH, susijusi su jungiamojo audinio liga, pasižymi blogesne prognoze,

1 lentelė. Hemodinaminiai plautinės hipertenzijos požymiai

| Apibrėžimas | Požymiai | Klinikinės plautinės hipertenzijos grupės |
|---|---|---|
| Ikikapiliarinė plautinė hipertenzija | Vidutinis PAK > 20 mm Hg PAPK ≤ 15 mm Hg PKP ≥ 3 Vudo vienetų | 1, 3, 4 ir 5 |
| Izoliuota pokapiliarinė plautinė hipertenzija | Vidutinis PAK > 20 mm Hg PAPK > 15 mm Hg PKP < 3 Vudo vienetų | 2 |
| Mišri ikikapiliarinė ir pokapiliarinė plautinė hipertenzija | Vidutinis PAK > 20 mm Hg PAPK > 15 mm Hg PKP ≥ 3 Vudo vienetų | 2 ir 5 |

PAK – plaučių arterijos kraujospūdis, PAPK – plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis, PKP – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas; 1 klinikinė grupė – plaučių arterijos hipertenzija; 2 grupė – plautinė hipertenzija dėl kairiųjų širdies dalių ligos; 3 grupė – plautinė hipertenzija dėl plaučių ligų ir (arba) hipoksijos; 4 grupė – plautinė hipertenzija dėl plaučių arterijos obstrukcijos; 5 grupė – plautinė hipertenzija su neaiškiais ir (arba) daugiaveiksniais mechanizmais.

2 lentelė. Plautinės hipertenzijos klasifikacija

| |
|---|
| <p>1. Plaučių arterijos hipertenzija (PAH)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopatinė 1.2. Paveldima 1.3. Sukelta vaistų ir toksinų 1.4. Susijusi su: <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1. jungiamojo audinio ligomis; 1.4.2. ŽIV infekcija; 1.4.3. portine hipertenzija; 1.4.4. įgimta širdies liga; 1.4.5. sistrozomiazė. 1.5. PAH, gerai ir ilgai reaguojanti į gydymą kalčio kanalų blokatoriais 1.6. PAH su aiškiais venų, kapiliarų pažeidimo požymiais (PVOL, PKH) 1.7. Persistuojanti naujagimių plautinė hipertenzija |
| <p>2. Plautinė hipertenzija (PH) dėl kairės širdies pusės ligos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.1. PH dėl kairės širdies pusės nepakankamumo esant išlikusiai KSIF 1.2. PH dėl kairės širdies pusės nepakankamumo esant sumažėjusiai KSIF 1.3. Vožtuvinė širdies liga 1.4. Įgytos, įgimtos širdies ir kraujagyslių ligos, lemiančios pokapiliarinę PH |
| <p>3. Plautinė hipertenzija dėl plaučių ligos ir (arba) hipoksijos</p> <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Obstrukcinė plaučių liga 3.2. Restrikcinė plaučių liga 3.3. Kitos mišrios obstrukcinės, restrikcinės plaučių ligos 3.4. Hipoksija be plaučių ligos 3.5. Plaučių vystymosi sutrikimai |
| <p>4. Plautinė hipertenzija dėl plaučių arterijos obstrukcijos</p> <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Lėtinė tromboembolinė PH (LTPH) 4.2. Kita plaučių arterijos obstrukcija |
| <p>5. Plautinė hipertenzija su neaiškiais ir (arba) daugiaveiksniais mechanizmais</p> <ol style="list-style-type: none"> 5.1. Hematologinės ligos 5.2. Sisteminės ir metabolinės ligos 5.3. Kitos ligos 5.4. Kompleksinė įgimta širdies liga |

palyginus su idiopatine PAH. Pacientų, sergančių PAH, susijusia su įgimtomis širdies ligomis, išgyvenamumas yra geriausias grupėje. Tačiau blogiausia prognozė yra pacientų, sergančių plaučių venų okliuzine liga ir plaučių kapiliarų hemangiomatoze.

Pulmonologija ir alergologija

LIGOS PAPLITIMAS

Pasaulyje PAH per vienerius metus suseraga 2,4 iš milijono gyventojų. Europoje PAH sergamumas yra 5–10 iš milijono gyventojų. Įvairių registrų duomenimis, daugiausia asmenų serga idiopatine, šeimine arba vaistų sukelta PAH. Jungiamojo audinio ligos (ypač sisteminė skleroderma) yra antra pagal dažnį PAH priežastis po idiopatinės PAH. Su sisteminė skleroderma susijusi PAH sudaro 5–12 proc. ikikapiliarinės hipertenzijos atveju. PAH paprastai dažniau nustatoma moterims, palyginus su vyrais [6, 7].

PATOGENEZĖ

Nors PAH kilmė heterogeniška, vis tik pagrindiniai patogenezės mechanizmai yra panašūs. Sergantiems PAH kyla kraujospūdis plaučių arterijoje ir didėja plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP). Nuo slėgio perkrovos kenčia dešinysis skilvelis, dėl to ilgainiui vystosi dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymiai. Įrodyta, kad plaučių arterijų sienelės hipertrofuoja dėl suaktyvėjusių plaučių arterijų lygiųjų raumenų, endotelio ląstelių. Fibroblastai, miofibroblastai ir pericitai (mažai diferencijuotos jungiamojo audinio ląstelės) PAH metu taip pat yra aktyvinami ir prisideda prie kraujagyslių sienelių hipertrofijos bei uždegimo. Kartu dėl vykstančių patologinių procesų nyksta ikikapiliarinės arterijos ir aktyvinamos uždegiminės ląstelės (B ir T limfocitai, putliosios bei dendritinės ląstelės, makrofagai ir kt.). Pastarosios sukelia ir palaiko nuolatinį uždegimą aplink plaučių kraujagysles (1 pav.). Visa tai paveikia visas plaučių arterijas, tačiau labiausiai pažeidžiamos distalinės raumeninio tipo arterijos, kurių skersmuo – 70–500 mkm [6, 8]. Žinoma, kad šios ligos metu taip pat pažeidžiamos

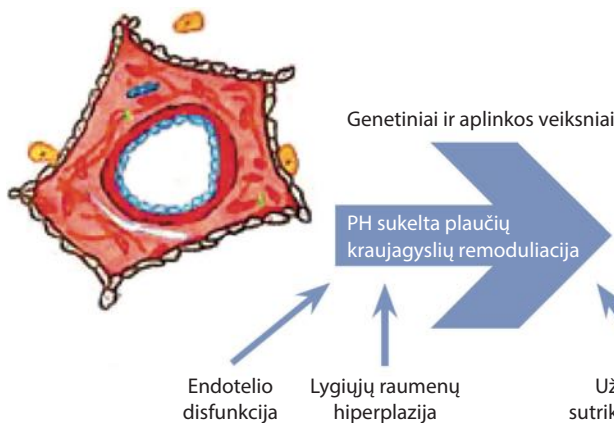
ir pačios smulkiausios arteriolės bei kapiliarai, kurių kraujagyslinis plotas plaučiuose yra didžiausias. Apibendrinus, klasikiniai morfologiniai PAH pokyčiai yra šie: medijos hipertrofija arba hiperplazija, intimos ir adventicijos fibrozė, trombozė *in situ* bei pleksiforminiai pažeidimai. Dėl šių pokyčių ilgainiui plaučių kraujagyslės remodeliuojasi. Sergant PAH, endotelino sistema vaidina labai svarbų vaidmenį ligos patogenezėje. Endotelinas 1 daugiausia išskiriamas iš endotelio ląstelių ir yra vienas galingiausių vazokonstriktorių. Endotelinas aktyvuojasi tiek plazmoje, tiek plaučių audinyje. Žinoma, jog jis taip pat aktyvuoja fibroblastus ir tarpląstelinės medžiagos (matricos) sintezę.

Didėjant kraujospūdžiui plaučių kraujagyslėse, vystosi dešiniojo skilvelio nepakankamumas, o tai yra dažniausia PAH sergančiųjų mirties priežastis. Dešiniojo skilvelio nepakankamumo sunkumas klasifikuojamas pagal Niujorko širdies asociacijos (NŠA, angl. *New York Heart Association* – NYHA) funkci-

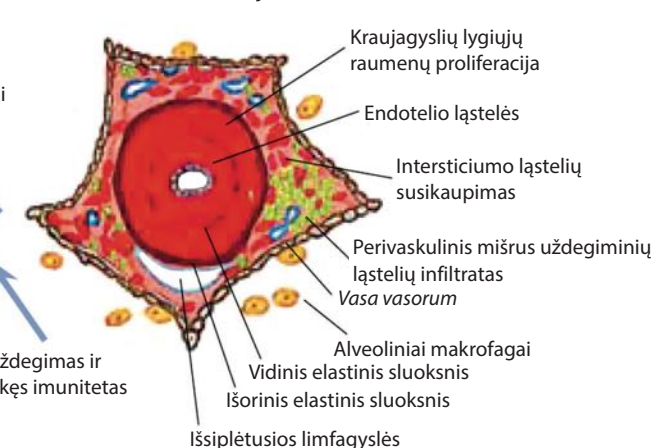
3 lentelė. Plautinės hipertenzijos funkcinės klasės pagal Niujorko širdies asociaciją

| Funkcinė klasė | Apibūdinimas |
|----------------|---|
| I | Plautinė hipertenzija sergantys pacientai, kurių įprastas fizinis aktyvumas neribojamas: įprastas fizinis aktyvumas nesukelia dusulio, nuovargio, krūtinės skausmo arba presinkopės |
| II | Plautinė hipertenzija sergantys pacientai, kurių fizinis aktyvumas nežymiai ribojamas: ramybės būsenoje diskomforto nejaučia, tačiau įprastas fizinis aktyvumas sukelia stiprų dusulį, nuovargį, krūtinės skausmą arba presinkopę |
| III | Plautinė hipertenzija sergantys pacientai, kurių fizinis aktyvumas labai ribojamas: ramybės būsenoje diskomforto nejaučia, tačiau mažesnis už įprastą fizinis aktyvumas sukelia stiprų dusulį, nuovargį, krūtinės skausmą arba presinkopę |
| IV | Plautinė hipertenzija sergantys pacientai, kurie negali atlikti jokios fizinės veiklos, dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymių gali būti ir ramybės būsenoje. Dusulys ir (arba) nuovargis gali būti ramybės būsenoje, o, atliekant beveik bet kokius fizinius veiksmus, simptomai sustiprėja |

Sveikos distalinės plaučių arteriolės



Distalinės plaučių arteriolės po PH sukeltos remodeliacijos



1 pav. Plaučių arteriolių remodeliacija sergant plaučių arterijos hipertenzija

nes klases (3 lentelė). Su funkcinė klase tiesiogiai susijęs išgyvenamumas – kuo ji didesnė, tuo blogesnis PAH sergančiųjų išgyvenamumas. Tad funkcinę klasę būtina nustatyti norint įvertinti ligos riziką ir prognozę.

PH KLINIKINIAI POŽYMIAI

PH simptomai nėra patognominiai, dėl to ligos diagnozė neretai nustatoma pavėluotai. PH sergantieji paprastai skundžiasi dusuliu fizinio krūvio metu, bendru silpnumu, galvos svaigimu. Pacientus taip pat gali varginti krūtinės skausmas. Pažengus ligai, gali įvykti sinkopės arba presinkopės. Sausas kosulys arba kraujo atkosėjimas taip pat gali pasireikšti kai kuriems PH sergantiems pacientams, tik rečiau. Progresuojant dešinės širdies pusės nepakankamumui, atsiranda edemų, ascitas, gali būti stebima padidėjusi pilvo apimtis.

Objektyviai tiriant, išklausomas sustiprėjęs antrasis širdies tonas, išryškėjusio jungo venos, ascitas, hepatomegalija ir (arba) splenomegalija, edemos. Auskultuojant paprastai girdimi ūžesiai dėl triburio arba plautinio kamieno vožtuvo nesandarumo [6].

DIAGNOZĖS NUSTATYMAS

Nepaisant geresnių žinių apie PH bei reguliariai atnaujinamo diagnostikos algoritmo, laikas nuo pirmųjų PH simptomų atsiradimo iki diagnozės nustatymo per pastaruosius 20 metų, deja, beveik nepakito [6, 9]. Paprastai pacientams PH diagnozės nustatymo tenka laukti iki trejų metų. Greičiausiai tai lemia, jog PAH nebūdingi jokie specifiniai simptomai, o dažniausiai nurodomas simptomas – dusulys – būdingas daugeliui tiek plaučių, tiek širdies patologijų. Taip pat tiek Amerikoje, tiek Europoje ši liga dažnai (apie 80 proc. pacientų) nustatoma jau pažengusios stadijos (NYHA III–IV funkcinės klasės), o tai lemia blogesnes ligos baigtis [10]. Tyrimai rodo, jog pacientai, kurių PH diagnostika truko ilgiau nei dvejus metus, gyvena trumpiau, palyginus su tais pacientais, kuriems PH diagnozė buvo nustatyta 12 mėn. laikotarpiu nuo simptomų atsiradimo [11]. Įdomu, kad per pastaruosius 40 metų pastebėtas PAH fenotipo pasikeitimas: PAH vis dažniau nustatoma vyresnio amžiaus pacientams bei asmenims su didesniu kūno masės indeksu.

Dvimatė echokardiografija yra svarbiausias neinvazinis tyrimas, naudojamas patikrai dėl PH arba įtariant PH [1, 6, 13], o dešiniųjų širdies ertmių kateterizacija – būtina PH diagnozei patvirtinti. 4 ir 5 lentelėje pateikiami pagrindiniai PH echokardiografiniai kriterijai. Esant didelei echokardiografinėi PH tikimybei, dia-

4 lentelė. Plautinės hipertenzijos echokardiografiniai kriterijai

| Regurgitacijos per triburį vožtuvą greitis, m/sek. | Kiti echokardiografiniai plautinės hipertenzijos požymiai | Echokardiografinė plautinės hipertenzijos tikimybė |
|--|---|--|
| ≤ 2,8 arba neišmatuojamas | Nėra | Maža |
| ≤ 2,8 arba neišmatuojamas 2,9–3,4 | Yra Nėra | Vidutinė |
| 2,9–3,4 ≥ 3,4 | Yra Nebūtini | Didelė |

5 lentelė. Papildomi echokardiografiniai požymiai, leidžiantys įtarti plautinę hipertenziją

| A. Skilveliai | B. Plaučių arterija | C. Apatinė tuščioji vena ir prieširdžiai |
|---|---|--|
| Dešiniojo ir kairiojo skilvelio pamatinių skersmenų santykis > 1 | Plaučių arterijos akceleracijos laikas < 105 msec. ir (arba) „jkarpa“ sistolės viduryje | Apatinės tuščiosios venos skersmuo > 21 mm, sumažėjęs subliuškimas įkvepiant (< 50 proc. įkvepiant staiga arba < 20 proc. kvėpuojant ramiai) |
| Tarpšilvelinės pertvaros suplokštėjimas (kairiojo skilvelio ekscentriškumo indeksas > 1,1 sistolėje ir (arba) diastolėje) | Ankstyvas diastolinis regurgitacijos greitis per plaučių arterijos vožtuvą > 2,2 m/sek. | Dešiniojo prieširdžio plotas sistolės pabaigoje > 18 cm ² |
| | Plaučių arterijos skersmuo > 25 mm | |

Mažiausiai du požymiai iš skirtingų kategorijų (A / B / C) turi būti nustatomi, kad pakistų plautinės hipertenzijos tikimybės įvertinimas.

gnozė tikslinama toliau atliekant išplėstinius tyrimus, įskaitant ir dešiniųjų širdies ertmių kateterizaciją [9].

Deja, specifinių bendrųjų laboratorinių kraujo tyrimų, diagnozuojant PH, nėra. Tačiau visiems ligoniams būtina atlikti įprastus kraujo, biocheminius ir skydliaukės funkcijos tyrimus. Žema feritino koncentracija – dažnas radinys PH sergančiajam netgi esant gerai hemoglobino koncentracijai. Kepenų funkcijos sutrikimas gali būti dėl stazės, pirminio kepenų susirgimo, skiriamo PH gydymo (ypač endotelino receptorių antagonistais). Skydliaukės pažeidimas, esant PAH, būna dažnai ir turi būti įtariamas staigiai blogėjant būklei. BNP bei NT-proBNP koncentracijos serume padidėjimas yra susijęs su dešiniojo skilvelio perkrova ir yra blogos prognozės požymis. Visais PAH atvejais būtina patikra dėl jungiamojo audinio ligos, hepatito ir ŽIV infekcijos. Jei pacientas atvykęs arba kurį laiką yra gyvenęs endeminiuose kraštuose, kur paplitusi šistosomatozė (Afrika, Azija), būtina taip pat paneigti šią patologiją. Visiems PAH pacientams rekomenduojama atlikti plaučių funkcijos tyrimus (spirogramą), kūno pletizmografiją, išmatuoti plaučių difuzinę gebą (DLCO).

Svarbu atsiminti, kad, sergant tam tikromis ligomis (sisteminė skleroderma arba kita jungiamojo audinio liga, ŽIV infekcija, esant kepenų patologijai, kai numatoma kepenų transplantacija), didėja plautinės hipertenzijos rizika, dėl to reikalinga pacientus regu-

Pulmonologija ir alergologija

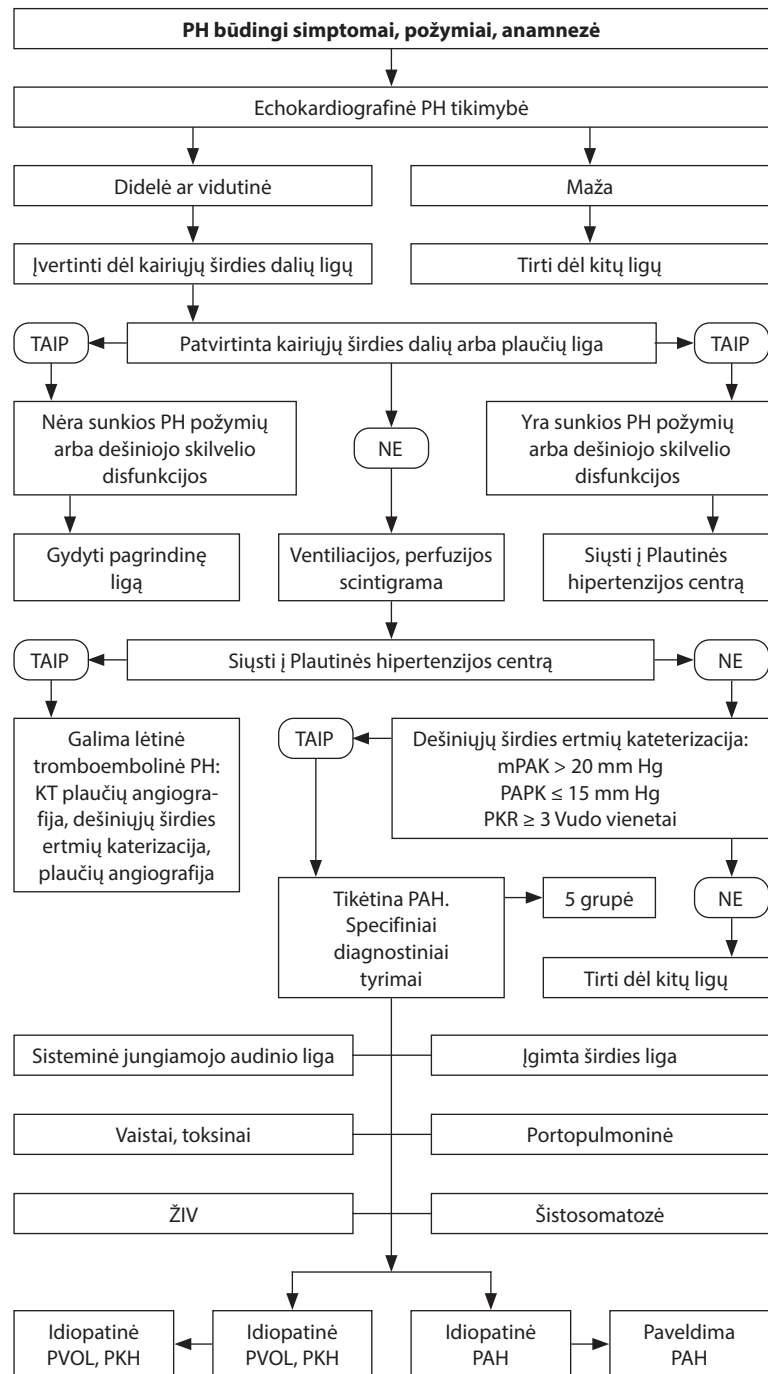
liariai tirti dėl PH, atliekant dvimatį širdies ultragarso tyrimą (vieną kartą per metus).

Galutinai PAH diagnozė patvirtinama atlikus hemodinaminį invazinį tyrimą, nustatius ligos etiologiją ir įvertinus funkcinį paciento būklės sunkumą. Kiekvieną atvejį būtina aptarti PH komandos daugiadalykėje ekspertų komandoje, nes šios patologijos diagnostika reikalauja specifinių pulmonologijos, kardiologijos, radiologijos, gastroenterologijos ir reumatologijos žinių [6]. Dėl to, įtarus bet kokios kilmės PH, pacientą reikia kuo skubiau siųsti į ekspertinius PH centrus (2 pav.), kurie Lietuvoje yra du: Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Plautinės hipertenzijos centras (vadovas prof. Skaidrius Miliauskas) ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Plautinės hipertenzijos kompetencijos centras (centro koordinatore Elena Jurevičienė).

PLAUČIŲ ARTERIJOS HIPERTENZIJOS GYDYMO PRINCIPAI

Kai patvirtinama plautinės hipertenzijos diagnozė ir jos klinikinė grupė bei kilmė, kuo skubiau skiriamas specifinis gydymas. PAH gydymas – kompleksinė strategija, kurios metu nustatomas pradinis ligos sunkumas, ligos rizika, o po to nuolat vertinamas atsakas į gydymą, sprendžiami ligos, o kartais ir gydymo tam tikromis vaistų grupėmis sukelti iššūkiai. Pagrindinis PAH gydymo tikslas – pasiekti, kad pacientas priklausytų mažos rizikos kategorijai. Būtina įsidėmėti, kad PAH sunkumas ir rizika turi būti vertinami reguliariai, t. y. kas 3–6 mėn. [6]. Yra surašyti keletas rizikos vertinimo būdų. Nėra vieno rekomenduojamo naudoti – visi žemiau išvardyti modeliai ir formulės panašiu tikslumu vertina riziką. Tad rizikos vertinimo modelio pasirinkimas priklauso nuo gydančio gydytojo pasirinkimo. Dažniausiai Lietuvoje naudojamas ESC / ERS gairėse (Europos kardiologų bei Europos respiratologų draugijų) nurodytas rizikos skaičiavimo modelis arba REVEAL (angl. *Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*) registro skaičiuoklė. Rizika taip pat gali būti vertinama ir pagal kitų PH registrų pateikiamas formules arba kompleksinius išvestinius parametrus FPHN (angl. *French Pulmonary Hypertension Network*), SPAHR (angl. *Swedish PAH Registry*), COMPERA registrų (ir kt.) (6 lentelė).

Vazoreaktyvumo testas (rekomenduojama atlikti naudojant azoto oksidą) turi būti atliekamas tik pacientams, sergantiems idiopatine, įgimta bei su vaistų ir toksinų vartojimu susijusia PAH. Jei vazoreaktyvumo testas teigiamas (kai vidutinis plaučių arterijos kraujospūdis sumažėja daugiau kaip 10 mm Hg ir tampa < 40 mm Hg, o širdies tūris nepakinta), rekomenduojamas gydymas didžiausiomis toleruojamomis kalcio



2 pav. Plautinės hipertenzijos diagnostikos algoritmas

PH – plautinė hipertenzija, PAH – plaučių arterijos hipertenzija, ŽIV – žmogaus imunodeficitu virusas, mPAK – vidutinis kraujospūdis plaučių arterijoje, PAPK – plaučių arterijos pleištinis kraujospūdis, PKR – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, PVOL/PKH plaučių venų okliuzinė liga ir plaučių kapiliarų hemangiomasiozė, KT – kompiuterinė tomografija.

Preparato charakteristikų santrauka

Remodulin 1 mg/ml infuzinis tirpalas Remodulin 2,5 mg/ml infuzinis tirpalas Remodulin 5 mg/ml infuzinis tirpalas Remodulin 10 mg/ml infuzinis tirpalas (treprostinilis)

Viename ml yra atitinkamai 1 mg, 2,5 mg, 5 mg ar 10 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu). Viename 20 ml tirpalo buteliuke yra atitinkamai 20 mg, 50 mg, 100 mg ar 200 mg treprostinilio (treprostinilio natrio druskos pavidalu; natrio druska gaunama *in situ* galutinio produkto gamybos metu).

Indikacijos. Idiopatinės arba paveldimosios plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) gydymas, taip padidinant fizinio krūvio toleravimą bei palengvinant ligos simptomus III funkcinės klasės pacientams pagal Niujorko širdies asociacijos klasifikaciją (angl. *New York Heart Association*, NYHA). **Dozavimas ir vartojimo būdas.** Remodulin yra leidžiamas po oda arba į veną nuolatinės infuzijos būdu nešiojamuoju infuzijos siurbliu arba visiškai vidiniu implantuojamuoju siurbliu atitinkamai per poodinį kateterį arba per centrinės venos kateterį. Poodinės infuzijos metu Remodulin infuzuojamas papildomai neatskiestas, o leidimui į veną nuolatinės infuzijos būdu jį reikia praskiesti steriliu injekciniu vandeniu arba 0,9 % natrio chlorido injekciniu tirpalu. Gydymas turi būti pradėtas esant tinkamai medicininei priežiūrai medicinos įstaigoje, kuri prirėikis galėtų suteikti reanimacinę pagalbą. Rekomenduojamas pradinės infuzijos greitis yra 1,25 ng/kg/min. Jei ši pradinė dozė yra blogai toleruojama, infuzijos greitis turi būti sumažintas iki 0,625 ng/kg/min. Klinikinių tyrimų ligonių stebėjimo fazės metu po 12 mėn. gydymo vidutinė dozė buvo 26 ng/kg/min., po 24 mėn. – 36 ng/kg/min., po 48 mėn. – 42 ng/kg/min. Dozės apskaičiavimo pavyzdžius žr. preparatų charakteristikų santraukose (PCS). Nutukusiems pacientams pradinė dozė bei tolimesnis jos didinimas turi būti apskaičiuoti atsižvelgiant į idealų kūno svorį. Staigiai nutraukus Remodulin vartojimą arba staigiai žymiai sumažinus vartojamą dozę plautinė hipertenzija gali paūmėti. Todėl rekomenduojama stengtis staigiai nenutraukti Remodulin terapijos, o jeigu netyčia buvo staigiai sumažinta dozė arba gydymas nutrauktas, kuo greičiau vėl pradėti infuziją. Senyviems pacientams dozę reikia nustatyti atsargiai. Ligonius, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų veiklos sutrikimas, gydyti reikia atsargiai, kadangi didėja sisteminio vaistinio preparato poveikio organizmui sustiprėjimo pavojus, o tai gali mažinti toleravimą bei didinti nuo dozės priklausomo nepageidaujamo poveikio stiprumą. Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia. Treprostinilis dializės metu nepašalinamas. Dozavimo sistema veiksmingumo ir saugumo požiūriu gali būti tiesiogiai pritaikoma (ekstrapoliuojama) vaikams ir paaugliams. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas treprostiniliui arba bet kuriai pagalbinei medžiagai; plautinė hipertenzija, susijusi su venų okliuzija; stazinis širdies nepakankamumas, kurį sukėlė sunki kairiojo skilvelio disfunkcija; sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal Child-Pugh klasifikaciją); aktyvi opa virškinimo trakte, intrakranialinė hematoma į kaukolės ertmę, trauma bei kitokia būklė, kurios metu pasireiškia kraujavimas; įgimtas ar įgytas su plautine hipertenzija nesusijęs vožtuvų defektas, kai yra klinikai svarbi miokardo disfunkcija; sunki išeminė širdies liga ar nestabili krūtinės angina, per paskutiniuosius 6 mėn. ištikęs miokardo infarktas, dekompensuotas širdies nepakankamumas (jei nėra atidžios mediko priežiūros), sunkus širdies ritmo sutrikimas, per paskutiniuosius tris mėnesius ištikęs galvos smegenų kraujotakos sutrikimas (pvz., praeinantis smegenų išemijos priepuolis, insultas). **Išpėjimai ir atsargumo priemonės.** Prieš nusprendžiant pradėti gydymą, reikia atminti, kad nuolatine infuzija gali tekti gydyti ilgai. Taigi reikia kruopščiai įvertinti paciento galimybes susitaikyti su kateterio bei infuzijos prietaiso įstatymu į jo organizmą bei prisimti atsakomybę už šią įrangą. Treprostinilis yra stiprus plaučių bei sisteminis vazodiliatorius. Žemą arterinį spaudimą turintiems pacientams treprostinilis gali padidinti sisteminės hipertenzijos riziką. Pacientams, kurių sistolinis arterinis spaudimas yra žemesnis nei 85 mmHg, vaistinio preparato vartojimas nerekomenduojamas. Keičiant dozę rekomenduojama dažnai matuoti arterinį kraujo spaudimą bei širdies susitraukimų dažnumą. Jeigu atsiranda hipotenzijos simptomų ar sistolinis kraujo spaudimas tampa mažesnis kaip 85 mmHg, infuziją reikia nutraukti. Staigus Remodulin vartojimo nutraukimas arba staigus žymus vartojamos dozės sumažinimas gali sukelti plautinės hipertenzijos paūmėjimą. Jei Remodulin vartojančiam pacientui atsiranda plaučių edema, reikia apsvaistyti, ar ligonis neserga okliuzine plaučių venų liga. Gydymą būtina sustabdyti. Nutukę pacientai (kūno masės indeksas didesnis nei 30 kg/m²) lėčiau šalina treprostinilį iš organizmo. Nenustatyta, kad gydymas poodinės Remodulin infuzijos būdu padeda sunkese plautinės hipertenzijos forma (IV funkcinės klasės pagal NYHA) sergantiems pacientams. Pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, dozę būtina parinkti atsargiai. Vartoti atsargiai, jei yra būklė, kai vaistinis preparatas, slopindamas trombocitų agregaciją, gali didinti kraujavimo pavojų. 20 ml Remodulin 1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ir 10 mg/ml buteliuke yra atitinkamai 74,04 mg, 74,96 mg, 78,41 mg ir 74,85 mg natrio. Tai atitinka atitinkamai 3,8 %, 3,8 %, 4 % ir 3,8 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio. Kartu skiriant citochromo P450 (CYP) 2C8 fermento inhibitorių (pvz., gemfibrozilą), gali padidėti ekspozicija (C_{max} ir AUC) treprostiniliui. Tikėtina, kad padidinta ekspozicija padidins šalutines reakcijas, susijusias su treprostinilio skyrimu. Reikia apsvaistyti galimybę sumažinti treprostinilio dozę. Kartu skiriant CYP2C8 fermento induktorių (pvz., rifampiciną), galima sumažinti ekspoziciją treprostiniliui. Tikėtina, kad sumažinta ekspozicija sumažins klinikinį efektyvumą. Reikia įvertinti treprostinilio dozės padidinimo galimybę. Galimi nepageidaujami reiškiniai, susiję su vaisto leidimu į veną sistema. Infekcijų, įskaitant kraujotakos, rizika yra ženkliai mažesnė naudojant visiškai vidinį implantuojamąjį siurblių nei naudojant išorinį nešiojamąjį siurblių. Už gydymą atsakingi medicinos darbuotojai turi užtikrinti, kad pacientas būtų išsamiai išmokytas kompetentingai naudoti pasirinktą infuzijos prietaisą. **Saveika su kitais vaistiniais preparatais.** Naudojant kartu su diuretikais, antihipertenziniais vaistiniais preparatais bei kitais vazodiliatoriais, padidėja sisteminės hipotenzijos rizika. Treprostinilis gali slopinti trombocitų funkciją. Naudojant kartu su trombocitų agregacijos inhibitoriais, įskaitant NVNU, azoto suboksido donorais arba antikoagulantais, padidėja kraujavimo rizika. Antikoagulantus vartojantys pacientai turi būti atidžiai stebimi, kaip to reikalauja įprastos medicininės praktikos rekomendacijos, nustatytos tokiam gydymui kontroliuoti. Pacientų, gydymų furozemidu, treprostinilio plazmos klirensas gali šiek tiek sumažėti. Jei prie paciento vaistų yra pridėdamas ar iš jų išbraukiamas po titravimo laikotarpio CYP2C8 inhibitorius (pvz., gemfibrozilis, trimetoprimas ir deferoksiras), rifampicinas ar CYP2C8 induktorius, reikia įvertinti treprostinilio dozės pakeitimo galimybę. **Šalutinis poveikis.** *Labai dažni:* galvos skausmas, kraujagyslių išsiplėtimas, staigus paraudimas, viduriavimas, pykinimas, bėrimas, žandikaulio skausmas, skausmas infuzijos vietoje, reakcija infuzijos vietoje, kraujavimas ar hematoma. *Dažni:* galvos svaigimas, hipotenzija, kraujavimas, vėmimas, niežėjimas, raumenų skausmas, artralgija, galūnės skausmas ir edema. Pilnas nepageidaujamų reakcijų sąrašas, kaip ir pilna informacija apie vaistinius preparatus pateikiama jų PCS (www.vvkt.lt). **Registruotojas:** Ferrer Internacional, S.A., Ispanija. **Atstovas:** Medis Pharma Lithuania UAB. Kartono dėžutėje yra 1 buteliukas, kuriame yra 20 ml tirpalo (1 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml ar 10 mg/ml koncentracijos).

Receptinis vaistinis preparatas.

Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje www.vvkt.lt. **Teksto peržiūros data:** 2021 m. liepos mėn.

6 lentelė. Rizikos įvertinimas sergant plaučių arterijos hipertenzija

| Prognozės kriterijai (vertinant mirties nuo PAH tikimybę per vienerius metus) | Maža rizika (< 5 proc.) | Vidutinė rizika (5–10 proc.) | Didelė rizika (> 10 proc.) |
|---|---|--|--|
| Dešinės širdies pusės nepakankamumo požymiai | Nėra | Nėra | Yra |
| Simptomų progresavimas | Nėra | Lėtas | Greitas |
| Sinkopė | Ne | Retai* | Pasikartojanti** |
| PSO funkcinė klasė | I, II | III | IV |
| 6 min. ėjimo testas | > 440 m | 165–440 m | < 165 m |
| Širdies ir plaučių fizinio krūvio mėginys | Didžiausias VO ₂ > 15 ml/min./kg (> 65 proc. pred.) VE/VCO ₂ nuolydis < 36 | Didžiausias VO ₂ 11–15 ml/min./kg (35–65 proc. pred.) VE/VCO ₂ nuolydis 36–44,9 | Didžiausias VO ₂ < 11 ml/min./kg (< 35 proc. pred.) VE/VCO ₂ nuolydis 36–44,9, ≥ 45 |
| NT-proBNP koncentracija plazmoje | BNP < 50 ng/l NT-proBNP < 300 ng/l | BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l | BNP > 300 ng/l NT-proBNP < 1400 ng/l |
| Vaizdiniai tyrimai (echokardiografija, širdies magnetinis rezonansas) | DP plotas < 18 cm ² , nėra skysčio perikarde | DP plotas 18–26 cm ² , skysčio perikarde nėra arba yra minimaliai | DP plotas > 26 cm ² , yra skysčio perikarde |
| Hemodinamika | SDP < 8 mm Hg ŠI ≥ 2,5 l/min./cm ² SvO ₂ > 65 proc. | SDP 8–14 mm Hg ŠI 2–2,4 l/min./cm ² SvO ₂ 60–65 proc. | SDP < 8 mm Hg ŠI ≥ 2,5 l/min./cm ² SvO ₂ < 60 proc. |

PAH – plaučių arterijos hipertenzija, BNP – smegenų natriurezinis peptidas, NT-proBNP – N galinis smegenų natriurezinis propeptidas, SDP – spaudimas dešiniame prieširdyje, ŠI – širdies indeksas, DP – dešinysis prieširdis, SvO₂ – mišraus veninio kraujo įsotinimas deguonimi, VE/VCO₂ – minutinės ventilacijos ir anglies dioksido gamybos santykis (anglies dioksido ventiliacinis ekvivalentas), VO₂ – deguonies sunaudojimas, PSO – Pasaulio sveikatos organizacija. * kartais pasitaikanti sinkopė fizinio krūvio metu arba ortostatinė sinkopė pacientui, kuris kitais požūriais stabilus; ** pasikartojantys sinkopės epizodai netgi nesant fizinės veiklos.

kanalų blokatorių dozėmis. Jei įtariama plaučių venų okliuzinė liga arba plaučių kapiliarų hemangiomatozė, vazoreaktyvumo testas kontraindikuotinas dėl didelės rizikos plaučių edemos tikimybės.

Nors yra nemažas pasirinkimas skirtingų vaistų, skirtų PAH gydyti, visi šie vaistai priklauso vienai iš trijų vaistų grupių: 1. Endotelino receptorių antagonistai (bosentanas, ambrisentanas, macitentanas); 2. 5 tipo fosfodiesterazės inhibitoriai ir tirpiosios guanilatciklazės stimulatoriai (sildenafilis, tadalafilis, riociguatas); 3. Prostaciklino kelią veikiantys vaistai (treprostinilis, iloprostas, epoprostenolis, seleksipagas).

Esant neigiamam vazoreaktyvumo testui, mažos ir vidutinės rizikos PAH pacientus rekomenduojama pradėti gydyti dviejų vaistų deriniu (dažniausiai endotelino receptorių antagonistais ir 5 tipo fosfodiesterazės inhibitoriumi). Didelės rizikos pacientams, esant neigiamam vazoreaktyvumui, nuo pat pradžių rekomenduojama skirti tris specifinius vaistus, iš kurių vienas – prostaciklino analogas (jei pasirenkama poodinis vaistas treprostinilis, jis skiriamas nuolatine infūzine pompa į poodį arba į veną). Maksimaliu gydymu laikomas toks, kai skiriami trys vaistai, iš kurių vienas – po oda arba į veną leidžiamas prostaciklino analogas. Maža dalis sergančiųjų PAH, kai kompleksinio gydymo veiksmingumas neaiškus, nuo pradžių galėtų būti gydoma vienu vaistu.

Vienu vaistu nuo PAH gydomi:

- pacientai, kuriems stabiliai ir ilgai (daugiau kaip 5–10 metų) išlieka maža rizika [6];

- vyresni nei 75 metų pacientai, kai yra daugybė širdies nepakankamumo su išlikusia išstūmio frakcija rizikos veiksnių (aukštas kraujospūdis, cukrinis diabetas, išeminė širdies liga, prieširdžių virpėjimas, nutukimas);
- pacientai, kuriems įtariama plaučių venų okliuzinė liga arba plaučių kapiliarų hemangiomatozė;
- esant žmogaus imunodeficitu viruso arba portinės hipertenzijos, arba nekoreguotų širdies ydų sukeltai PAH.

Prostaciklino analogų vaistų grupei priklausantis vaistas treprostinilis pasižymi stiriu vazodilaciniu, antitromboziniu, uždegimą slopinamuoju ir antiproliferaciniu poveikiu kraujagyslės sienelei. Gydymas treprostiniliu pagerina paciento fizinį pajėgumą ir plaučių kraujotaką (sumažina vidutinį plaučių arterijos kraujospūdį, plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir t. t.), padeda išlaikyti stabilią paciento būklę bei atitolina plaučių transplantacijos poreikį. Šis vaistas Europoje paprastai lašinamas po oda, jį taip pat galima lašinti ir į veną. Pirmenybė teikiama poodiniam vaisto lašinimui – taip pasiekiamas geras vaisto poveikis su mažesne komplikacijų rizika. Lašinant po oda, paprastai naudojama nedidelė infuzinė pompa ir poodinis kateteris. Vis tik skausmas infuzijos vietoje yra dažniausias poodinio treprostinilio šalutinis poveikis, dėl kurio iki 8 proc. pacientų tenka gydymą nutraukti, o daliai negalima didinti dozės.

Į veną leidžiamas treprostinilis paprastai skiriamas mažai daliai PAH sergančiųjų – dažniausiai, kuomet

Pulmonologija ir alergologija

poodinio vaisto pacientas dėl įvairių priežasčių netoleruoja arba liga žymiai progresuoja ir reikalinga dar labiau intensyvi PAH gydymą. Tokiu atveju pacientas dažniausiai įtraukiamas į skubų plaučių arba plaučių ir širdies komplekso transplantacijos laukiančiųjų sąrašą. Skyrus PAH gydymą intraveniniu vaistu, reikalinga labai nuosekli ir reguliari paciento priežiūra. Kateteris perrišamas kas septynias dienas. O nauja vaisto doze pompa papildoma kas 24–48 val. Tam, kad būtų maksimaliai išvengta komplikacijų, reikalinga reguliari pacientų stebėseną. Atsidavusi ir nuolat tobulėjanti gydytojų bei slaugytojų komanda, neskaičiuojanti savo asmeninio laiko ir pastangų, sąmoningas ir motyvuotas pacientas bei noras kovoti su liga leidžia sėkmingai taikyti šį gydymą ir Lietuvoje.

TOLESNIS GYDYMAS

Jeigu, skyrus pradinį gydymą, pavyksta sumažinti riziką iki mažos, tikslinga toliau tęsti šį gydymą nuolat stebint paciento būklę. Esant nepakankamam klinikiniam atsakui (liga progresuoja arba išlieka vidutinės rizikos), rekomenduojama atlikti hemodinaminę invazinę tyrimą ir, patvirtinus nepakankamą medikamentinį poveikį, skirti papildomą vaistą (kompleksinis nuoseklus gydymas dviem arba trimis vaistais) [6, 11].

Esant lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui ($PaO_2 < 60$ mm Hg), skiriamas nuolatinis gydymas deguonimi, o esant skysčių susilaikymui – diuretikai. Geležies stygius yra dažnas sergant PAH (43 proc. esant idiopatinei, 46 proc. esant sistemeinei sklerodermijai, 56 proc. esant Eizenmengerio sindromui). Yra duomenų, kad

geležies stygius, sergant PAH, blogina fizinio krūvio toleranciją, didina mirštamumą, todėl rekomenduojama stebėti geležies ir feritino kieki ir, esant trūkumui, skirti geležies preparatus papildomai.

PLAUČIŲ TRANSPLANTACIJA

Bet kurios kilmės PAH – progresuojanti ir nepagydoma liga. Paprastai ligai progresuojant ir išsekus medikamentinio gydymo galimybėms, PAH pacientams (iki 65 metų amžiaus) reikalinga plaučių (dažniau) arba širdies ir plaučių komplekso (rečiau) transplantacija. Deja, ne visi pacientai sulaukia donorinio organo. Bendrasis sergančiųjų PAH išgyvenamumas penkerius metus po plaučių transplantacijos siekia 52–75 proc., o 10 metų – 45–66 proc. [6, 14]. Baltijos šalyse pirmą kartą širdies ir plaučių komplekso transplantaciją dėl šeiminės plaučių arterijos hipertenzijos 2009 m. Kauno klinikose atliko prof. Rimantas Benetis.

KAUNO KLINIKŲ PH CENTRO VEIKLA

2022 m. vasario mėnesį Kauno klinikų PH centras paminėjo savo veiklos gyvavimo dešimtmetį. Džiugu, kad per šiuos 10 metų susibūrė nuoširdi, vieninga, nebijanti naujovių ir iššūkių gydytojų bei slaugytojų komanda (3 pav.). Šiandien PH centre aktyviai stebimi ir gydomi daugiau nei 80 skirtingos PH etiologijos pacientų. Būtent Kauno klinikose 2010 m. pirmą kartą Lietuvoje sėkmingai skirtas PAH gydymas poodiniu treprostiniu (prof. S. Miliauskas). Šis gydymas leido pacientei sulaukti sėkmingos plaučių ir širdies komplekso transplantacijos. 2021 m. sėkmingai įdiegtas



3 pav. Kauno klinikų PH centro komanda (nuotraukoje iš kairės į dešinę: dr. Lina Padervinskienė, b. p. sl. Daiva Rimkūnienė, dr. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, prof. Eglė Ereminienė, prof. Skaidrius Miliauskas (centro vadovas), doc. Deimantė Hoppenot, b. p. sl. Vilija Preikšienė, dr. Aušra Krivickienė, dr. Rūta Dirsienė)

(gyd. R. Ordienė) inovatyvus neoperabilios lėtinės tromboembolinės PH gydymo metodas – plaučių arterijų angioplastika. Taip pat džiaugiamės, kad 2022 m. kovo mėnesį mūsų PH centre pirmą kartą Lietuvoje pradėtas taikyti naujas gydymo būdas PAH gydyti – skiriant treprostinilį į veną (doc. D. Hoppenot). Sunkia progresuojančia PAH sergančiai pacientei Kauno klinikoje įstatytas PICC kateteris (gyd. R. Ordienė), per kurį pradėtas skirti treprostinilis į veną nuolatine infuzija per automatinę specialią pompą. O šių metų gegužės 5 dieną, Pasaulinės PH dienos proga, bendradarbiaujant su Retų ir nediagnozuotų ligų koordinacinio centro vadove doc. Lina Jankauskaite bei Kauno klinikų Komunikacijos tarnybos kolegomis, visuomenei pristatyta ir pirmoji Lietuvoje tinklalaidė apie PH.

Apskritai, retos ligos dažniausiai būna mažai žinomos, tačiau manoma, kad net 6 proc. Lietuvos gyventojų galėtų sirgti bet kokia reta liga, kuri dažnai gali būti nediagnozuota arba ligos diagnozės nustatymas gali užtrukti. Išsamesnė informacija apie PH centrą ir kitus retų ligų centrus Kauno klinikoje bei apie juose dirbančius specialistus-ekspertus rasite čia: <https://www.kaunoklinikos.lt/struktura-ir-kontaktai/centrai/retu-ir-nediagnozuotu-ligu-koordinaciniis-centras>

LITERATŪRA

1. **Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gat-zoulis MA, Krowka M, et al.** Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913.
2. **Hoepfer MM, Humbert M.** The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J.* 2019;53(3):1900038.
3. **Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, et al.** Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801897.
4. **Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, et al.** Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914.
5. **Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al.** Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801915.
6. **Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al.** 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016;37(1):67–119.
7. **Barco S, Klok FA, Konstantinides SV, Darteville P, Fadel E, Jenkins D, et al.** Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):151–61.
8. **Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al.** Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801887.
9. **Weatherald J, Humbert M.** The 'great wait' for diagnosis in pulmonary arterial hypertension. *Respirology.* 2020;25(8):790–2.
10. **Lau EMT, Giannoulitou E, Celermajer DS, Humbert M.** Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(10):603–14.
11. **Khou V, Anderson JJ, Strange G, Corrigan C, Collins N, Celermajer DS, et al.** Diagnostic delay in pulmonary arterial hypertension: Insights from the Australian and New Zealand pulmonary hypertension registry. *Respirology.* 2020;25(8):863–71.
12. **Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al.** Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801904.
13. **D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, Argiento P, Blasi E, Di Vilio A, et al.** Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J.* 2022:2102548.
14. **Bartolome S, Hoepfer MM, Klepetko W.** Advanced pulmonary arterial hypertension: mechanical support and lung transplantation. *Eur Respir Rev.* 2017;26(146):170089.

Alergijos plėviasparnių vabzdžių nuodams diagnostikos savitumai: ar viskas paprasta?

DIAGNOSTIC PECULIARITIES OF *HYMENOPTERA* VENOM ALLERGY: IS IT EASY?

KĘSTUTIS ČERNIAUSKAS, LAURA MALINAUSKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Plėviasparnių vabzdžių įgėlimai sukelia sisteminės alergines reakcijas iki 7,5 proc. žmonių. Tokią reakciją patyręs pacientas turi būti ištirtas, siekiant nustatyti, kokio vabzdžio nuodams jis yra alergiškas. Vienintelis gydymo būdas, galintis apsaugoti nuo gyvybei pavojingos reakcijos – specifinė nuodų imunoterapija. Sensibilizacija dažniausiai patvirtinama naudojant diagnostinius metodus, besiremiančius specifinių imunoglobulinų E nustatymu prieš grynus nuodų ekstraktus. Apie pusę pacientų aptinkama dviguba sensibilizacija, o tai sukelia dilemą, kaip parinkti tinkamą imunoterapiją. Šiame straipsnyje apžvelgiamos šiuolaikinės plėviasparnių vabzdžių alergijos diagnostikos galimybės.

Reikšminiai žodžiai: plėviasparniai, nuodai, sensibilizacija, alergeno komponentas, specifiniai imunoglobulinai E, triptazė.

Summary. Hymenoptera insect sting causes systemic allergic reactions up to 7.5 % of the population. The patient who suffered such a reaction should be tested to find out to which insect venom he is allergic. The only treatment that can protect from life-threatening reactions is specific venom immunotherapy. Sensitization is usually confirmed using diagnostic methods based on specific immunoglobulin E detection against pure venom extract. About half of the patients are diagnosed with double sensitization, which causes a dilemma in selecting the correct immunotherapy. This article reviews the current diagnostic possibilities of *Hymenoptera* venom allergy.

Keywords: hymenoptera, venom, sensitization, allergen component, specific immunoglobulin E, tryptase.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.963>

IVADAS

Vabzdžių įgėlimai ir jų nuodai yra viena dažniausių anafilaksinių reakcijų priežasčių greta vaistų ir maisto alergenų. Centrinėje Europoje yra dvi svarbiausios geliančių plėviasparnių vabzdžių šeimos, sukeliančios alergines reakcijas: *Apidea* (tikrabičių šeima), kurioms priklauso medunešės bitės ir kamanės, bei *Vespidae* (klosčiavapsvių šeima), kurioms priklauso širšės, popiervapsvės ir širšuolai. Šie vabzdžiai skiriasi savo didžiausio aktyvumo laikotarpiais, elgsena, tad ir įgėlimo aplinkybės skirtingos. Bičių įgėlimai dažnai susiję su bitininkavimu (rizikos grupei priklauso bitininkai ir jų šeimų nariai), vaikščiojimu basomis po pievas. Jų įgėlimai galimi jau ankstyvą pavasarį, nes bičių šeimos kuo puikiausiai išgyvena ilgą žiemą. Širšės gali užpulti jausdamos grėsmę savo lizdui, dažnai įgelia, kuomet, susiviliojusios prinokusiais vaisiais, maistu arba gėrimais, žmonėms valgant lauke, yra netyčiomis arba specialiai prispaudžiamos, praryjamos ir pan. Plėviasparnių vabzdžių nuodai skiriasi savo sudėtimi, todėl, ruošiantis gydyti sisteminę alerginę reakciją patyrusį pacientą nuodų specifine imunoterapija, labai svarbu tiksliai diagnozuoti, koks vabzdys įgėlė ir kurio vabzdžio nuodams pacientas yra įsijautrinęs.

Taigi, tiksli diagnostika lemia, kurio vabzdžio nuodai bus skiriami gydymui 3–5 metus, o gal net visą gyvenimą, tad netikslumo kaina būtų pernelyg didelė: tiek finansinė, tiek rizikos dėl galimų pakartotinių įgėlimų sukeltų sunkių reakcijų, jeigu gydoma ne tais nuodais. Šiame straipsnyje aptarsime aktualiausius plėviasparnių vabzdžių nuodų sukeltų alerginių reakcijų diagnostikos klausimus.

EPIDEMIOLOGIJA

Priklausomai nuo klimato sąlygų, plėviasparniai vabzdžiai įgelia nuo 56,6 iki 94,5 proc. bendrosios populiacijos. Lokalios nestiprios reakcijos, atsirandančios po įgėlimo, būna beveik visiems dėl tiesioginio nuodų poveikio putliosiosms ląstelėms ir jas supantiems audiniams. Alerginės reakcijos skirstomos į dideles vietines bei sisteminės. 2,4–26,4 proc. bendrosios populiacijos patiria dideles vietines reakcijas, kurios, nors ir nemalonios, yra nepavojingos (jeigu tik nesivysto po įgėlimo burnaryklėje). Jos pasireiškia patinimu įgėlimo vietoje, kurio skersmuo didesnis nei 10 cm ir trunka 24–48 val. Sisteminės reakcijos (SR), nuo gana lengvų išplitusių odos simptomų iki sunkiausios formos – anafilaksijos – pasireiškia 0,3–7,5 proc. įgeltųjų [1,

2]. Aprašoma, kad nuo 0,7 iki 2 proc. išsivysčiusių anafilaksijų baigiasi fatališkai, o mirtis tokiu atveju ištinka per 5–10 min. nuo įgėlimo [3, 4]. SR paprastai prasideda per 10–30 min., bet gali būti ir greitesnės (pvz., pacientams, sergantiems putliųjų ląstelių ligomis) arba lėtesnės (1–4 val.), nors pastaruoju atveju jos ne tokios grėsmingos [4, 5]. Remiantis pasauliniais duomenimis, mirties rizika, susijusi su įgėlimais, yra 0,09–0,13 milijono žmonių per metus [6].

Specifiniai imunoglobulinai E (sIgE) prieš vabzdžių nuodus nustatomi 27,1–40,7 proc. bendrosios populiacijos. Dažnai nustatoma asimptominė sensibilizacija bičių arba širšių nuodams [2]. Pastebėta, kad toks įsijautrinimas yra susijęs su didesniu bendru imunoglobulino E (IgE) kiekiu. Esant padidėjusiam bendro IgE kiekiui, sveikiems tiriamiesiems sIgE nustatomi iki 66,7 proc. atvejų [7, 8]. Visa laimė, kad dauguma įsijautrinusių vabzdžių nuodams žmonių nepatiria gyvybei pavojingų simptomų po įgėlimo. Beje, tokios reakcijos dažnesnės suaugusiems asmenims nei vaikams. Nustatyta, kad rizika patirti didelę vietinę reakciją, esant įsijautrinimui, buvo 9,5 karto didesnė, lyginant su neišijautrinusiais asmenimis, tačiau sIgE tyrimas nepadeda numatyti galimos reakcijos intensyvumo ir pobūdžio. Daugumoje atvejų (43,6 proc.), esant sIgE kraujyje, prieš nuodus išsivysto didelė vietinė reakcija ir tik 5,3 proc. – SR, o pusė tokių žmonių išvis nepatiria jokios reakcijos po įgėlimo [9]. Taigi, nors daliai pacientų, anksčiau nepatyrusių SR, sIgE aptikimas gali būti svarbus, kol kas nėra galimybių išskirti tą populiacijos dalį, kurią reikėtų aktyviai gydyti. Išimtis galėtų būti tik sisteminė mastocitoze sergantys sensibilizuoti pacientai, kurie dar nėra patyrę SR. Jiems sensibilizacija visada yra kliniškai reikšminga [10].

Bitininkams statistika yra kiek kitokia. Šiai grupei žmonių lokalios reakcijos būna apie 38 proc., o SR – 14–43 proc. [11].

PATOGENEZĖ

Pagrindinis mechanizmas, kurio pagrindu išsivysto alergija, yra I tipo padidėjusio jautrumo reakcija, nulemiama sąveikos tarp nuodo alergeno ir sIgE, prisitvirtinusio prie didelio afiniškumo FcεRI receptorių, esančių ant putliųjų ląstelių ir bazofilų. Įvykus pakartotiniam kontaktui su alergenu, įvyksta putliųjų ląstelių ir bazofilų degranuliacija, prouždegiminių medžiagų sekrecija (histaminas, proteazės, citokinai, prostaglandinai). Šis imunologiškai aktyvių medžiagų mišinys ir nulemia alergijos simptomus jau įsijautrinusiam žmogui. SR gali būti lengva (generalizuoti odos simptomai, dilgėlinė arba angioedema), vidutinio sunkumo (pvz., dusulys arba silpnumas, virškinamojo trakto simptomai) arba sunki (sąmonės netekimas, anafilaksinis šokas, kvėpavimo arba širdies sustojimas) [12]. Simptomų intensyvumą gali sustiprinti tokie rizikos veiksniai,

kaip putliųjų ląstelių ligos, fizinis aktyvumas, vyriškoji lytis ir vyresnis amžius [13].

Vis tik kai kurie pacientai, turintys gana didelius sIgE kiekius, gali nereaguoti į įgėlimą, o pacientai su žema arba kiek didesne nei slenkstinė sIgE koncentracija, gali patirti gyvybei pavojingą reakciją. Manoma, kad alerginės reakcijos klinikai svarbi ir komplemento sistemos aktyvacija [14]. Galimos ir kitos padidėjusio jautrumo reakcijos po įgėlimo: III tipo (sukeliamos imuninių kompleksų) arba IV tipo (lėtai besivystančios) [15].

KOKŲ PACIENTŲ TIRTI DĖL GALIMOS ALERGIJOS?

Atsižvelgiant į galimą imunologinį mechanizmą, tirti reikia pacientus, kurių simptomai būdingi I tipo padidėjusio jautrumo reakcijai, nes tik tokiu atveju galimas specifinis gydymas. Lygiai dėl tos pačios praktinės priežasties netiriami žmonės, kurie nėra patyrę alerginės SR: esant asimptominei sensibilizacijai bei buvusioms lokalioms reakcijoms, specifinis gydymas arba adrenalino automatinis švirkštiklis nereikalingas [16, 17]. Vienintelė išimtis yra pacientai, patiriantys dažnas vietines reakcijas, dėl kurių jiems apribotas darbingumas (tai labiau susiję su profesiniais veiksniais: bitininkai, šiltnamių darbuotojai). Po buvusių netipinių arba toksinių reakcijų, seruminės ligos alergologinis tyrimas nesuteiks papildomos informacijos apie pakartotino įgėlimo riziką [2].

DIAGNOSTIKA

Paciento ištyrimui svarbi buvusios alerginės reakcijos klinika bei specifinės sensibilizacijos nustatymas *in vivo* ar *in vitro* testais.

Anamnezė

Anamnestinis buvusios SR patvirtinimas nulemia, ar imamas diagnostinių veiksmų. Reikalinga išsami anamnezė apie įgėlimo laiką, įgėlimų skaičių, vietą, simptomus, jų išsivystymo greitį, sunkumo laipsnį ir taikytą gydymą. Įvertinami individualūs rizikos veiksniai: putliųjų ląstelių ligos, vartojami vaistai, širdies ir kraujagyslių sistemos ir kitos ligos, dažnų įgėlimų pavojus [13, 16, 18]. Vienas iš anamnezės tikslų yra vabzdžio kaltininko identifikacija. Deja, dauguma pacientų, o kartais ir gydytojų, negali atskirti vabzdžio rūšies, tad dažniausiai tenka pasikliauti diagnostiniais testais (jei pacientas atneštų jam įgėlusį negyvą vabzdį, tuomet entomologų pagalba būtų galima identifikuoti kaltininką).

Tyrimai

Tyrimas rekomenduojamas praėjus dviem savaitėms po SR. Jeigu pirminiai tyrimai neigiami, būtina juos kartoti po 4–6 savaičių [19].

Sensibilizacijai nustatyti galima atlikti alerginius odos mėginius arba kraujo tyrimais nustatyti sIgE prieš vabzdžių nuodus arba prieš jų komponentus.

Pulmonologija ir alergologija

Nenustačius sIgE odos mėginiais arba kraujo tyrimais, imunoterapija neskiriama.

Odos mėginiai

Šie mėginiai nesudėtingi, tačiau dažniausiai jie įmanomi tik centruose, kurie užsiima specifine imunoterapija. Priežastis paprasta – dažnai tik šios įstaigos turi nuodų preparatus mėginiams atlikti. Alerginio odos dūrio mėginio jautrumas yra apie 64 proc., o kartu atliekant ir įodinius mėginius, jautrumas padidėja iki 94 proc. [18]. Taigi, įodiniai mėginiai yra jautresni, bet jie atliekami esant neigiamam odos dūrio mėginiui dėl mažos, bet visgi galimos alerginių SR rizikos. Odos mėginius reikėtų atlikti praėjus bent dviem savaitėms po reakcijos, kad būtų išvengta klaidingai neigiamų rezultatų dėl tikėtinio refrakterinio periodo, galimo odos jautrumo sumažėjimo dėl laikinos putliųjų ląstelių desensibilizacijos [20]. Tuo pat metu galima atlikti įodinius mėginius su skirtingų plėviasparnių nuodais [18]. Svarbu žinoti, kad nėra koreliacijos tarp reakcijos sunkumo ir odos reaktyvumo laipsnio [21].

Specifinių IgE nustatymas

Lietuvoje dažniausiai naudojamas tyrimas nuodų alergijai nustatyti yra kraujo sIgE tyrimas. Kaip ir odos mėginių atveju, klinikinė svarba įvertinama derinant tyrimo atsakymą su anamneze, o nustatomų sIgE kiekis nekoreliuoja su buvusios reakcijos sunkumu. sIgE matavimas gali būti atliktas praėjus 1–6 savaitėms po buvusio įgėlimo. Įvykus reakcijai, kraujo sIgE koncentracija pakinta labai nežymiai, o ankstesnė rekomendacija tirti sIgE ne anksčiau nei po dviejų savaičių rėmėsi pastebėjimu, kad tik praėjus vienai savaitei po įgėlimo stebimas sIgE vabzdžių nuodams padidėjimas. Maksimali koncentracija išlieka apie keturias savaites, o vėliau pradeda mažėti ir per vienerius metus grįžta į pradinį lygį [22]. Neigiamas testas gali turėti dvi priežastis: anafilaksiją nulėmę sIgE yra audiniuose ir kraujyje yra labai maži sIgE kiekiai arba buvo pernelyg ilgas laikotarpis po paskutinio įgėlimo [20]. **Esant neigiamam tyrimo rezultatui, svarbu atkreipti dėmesį į tai, kokia tyrimo metu naudota apatinė sIgE įvertinimo riba, atliekant serologinį tyrimą.** Dažniausiai apatinė slenkstinė riba, nuo kurios sIgE tyrimas vertinamas kaip teigiamas, yra 0,35 kUA/l. Jeigu naudojamas tyrimo metodas leidžia nustatyti sIgE nuo 0,1 kUA/l, derinant su įvykusios reakcijos klinika, galima teigti, kad tai yra kliniškai svarbus įsijautrinimas [20].

Monosensibilizacija ir dviguba sensibilizacija

Tyrimo atsakymas turi nulemti, kurio vabzdžio nuodu taikyti specifinę imunoterapiją, bet dažnai iškylanti problema – dviguba sensibilizacija [2]. Tais atvejais, kai pacientas negali identifikuoti įgėlusio vabzdžio, o rezultatai teigiami su keliais nuodais, kyla iššūkių pasirenkant gydymą. Klinikinėje praktikoje taip nutinka

dažnai – apie 50 proc. atvejų. Dviguba sensibilizacija gali būti paaiškinama keliais fenomenais: tikra alergija, kryžminės reakcijos arba asimptomė sensibilizacija, bet tik pirmuoju atveju gydymas skiriamas abiem nuodais. Ekstraktais paremtų diagnostinių metodų pagrindinis trūkumas yra komplikiuota diferenciacija tarp pirminio ir kryžminių alergenų [23]. Dėl klaidingo tyrimo įvertinimo gali būti paskirta netinkama specifinė imunoterapija abiem nuodais, o tai susiję su didesne gydymo kaina, nepageidaujamų reiškinių rizika ir tikimybe sukelti naują sensibilizaciją [24].

Keliems nuodams įsijautrinimas nustatomas dėl šių priežasčių: 1) randami sIgE prieš kryžmiškai reaguojančias angliavandenių determinantes (anti-CCD); 2) yra įsijautrinimas nuodų komponentams, kurie, nors ir aptinkami skirtinguose nuoduose, priklauso tai pačiai baltymų šeimai bei pasižymi dideliu aminorūgščių sekos homologijos laipsniu; 3) tikra sensibilizacija skirtingiems nuodams.

Anti-CCD

Dauguma nuodų alergenų yra glikoproteinai, turintys angliavandenių liekaną – alfa-1,3 fukozę, prijungtą prie N-glikaninės dalies (angl. *cross-reacting carbohydrate determinants, CCD*). Ši baltymo dalis yra labai imunogeniška, sukelianti kryžmines reakcijas tarp labai skirtingų šaltinių baltymų. Anti-CCD IgE klasės antikūnai neretai nustatomi esant dauginiam įsijautrinimui (polisensibilizacijai) žiedadulkėms ir skirtingų rūšių vabzdžių nuodams [23]. Įdomiausia tai, kad šie antikūnai neturi įtakos klinikinių simptomų išsivystymui. Pavyzdžiui, paciento, alergiško žolių žiedadulkėms, serumo IgE reaguoją su Phl p 4 komponentu (tai vienas iš alergenų komponentų, randamų motiejuko žiedadulkėse), taip pat reaguoją ir su Api m1, bitės nuodų komponentu, nors pacientas nėra įsijautrinęs bičių nuodams [25]. Taigi, šios kryžmiškai reaguojančios angliavandenių determinantės, neturinčios įtakos simptomams, gali nulemti atsiktinius laboratorinius radinius (asimptominė sensibilizacija) ir apsunkinti tikslių tikrojo alergeno nustatymą. Dalis dvigubo įsijautrinimo bičių ir širšių nuodams yra nulemtos būtent anti-CCD antikūnų. Kita vertus, nustačius anti-CCD, nėra paneigiama tikra alergija vabzdžių nuodams.

Vabzdžių nuodų komponentų tyrimo svarba

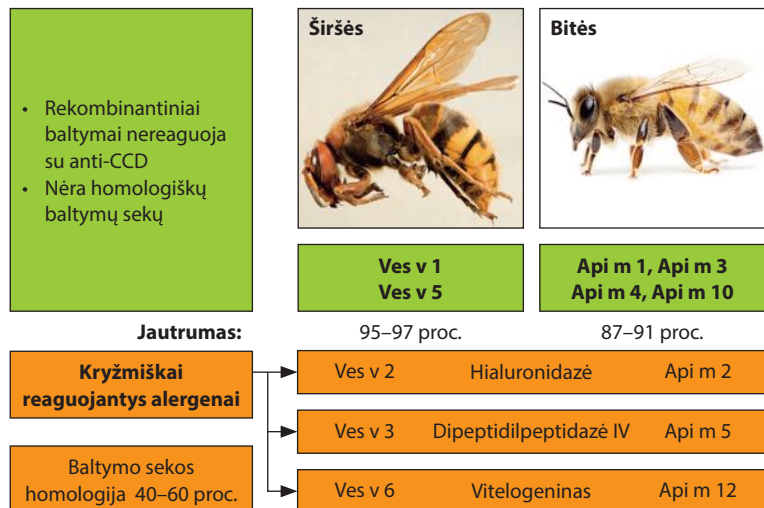
Vabzdžių išskiriami nuodai yra mišinys, susidedantis iš baltymų, peptidų, aminorūgščių, fosfolipidų, cukrų, biogeninių aminų, feromonų ir vandens (iki 80 proc.). Geriausiai ištirtinėti yra bitės nuodai. Juose yra nustatyti mažiausiai 133 baltymai ir peptidai [26]. Nuoduose yra vazoaktyviųjų aminų: histamino, sukeliančio skausmą, niežėjimą, mažinančio arterinį kraujospūdį; dopamino ir katecholaminų, pasižyminčių stipriu vietiniu citotoksiniu poveikiu, kuris stiprėja esant

dauginiams įgėlimams [27]. Feromonai svarbūs bičių komunikacijai apie kylantį pavojų ir gynybos poreikį, skatina kitus tos pačios šeimos vabzdžius pulti ir gelti.

Nuodų alergenai yra fermentai ir glikoproteinai, kurių molekulinis svoris svyruoja nuo 3 iki 200 kDa. Alergenus, aptinkamus nuoduose, galime suskirstyti į didžiuosius (jiems alergiški daugiau kaip 50 proc. nuodams įsijautrinusių pacientų) ir mažuosius. Pasaulio sveikatos organizacijos Alergenų nomenklatūros komitetas yra patvirtinęs metodiką, kaip klasifikuoti visus žinomus alergenų. Alergeno pavadinimui naudojama vabzdžio genties ir rūšies, iš kurios alergenai išskirti, pavadinimas bei suteikiamas numeris, pagal tai, koku eiliškumu jis buvo identifikuotas.

Todėl bičių nuodų komponentai trumpinami Api m (lot. *Apis mellifera*), širšių Ves v (lot. *Vespula vulgaris*). Iš bičių nuodų išskirta ir užregistruota 12 alergenų komponentų, juos galima aptikti oficialioje alergenų nomenklatūros duomenų bazėje. 11 iš jų yra aptinkami nuoduose (Api m 1–10 ir Api m12), o dvi alergenų izoformos yra gaminamos liaukose, išskiriančiose bičių pienelį (Api m 11a (0101) ir Api m 11b (0201)). Iš širšių nuodų yra išskirti penki komponentai [17]. Pastaraisiais metais proteomikos tyrimais pavyko identifikuoti įvairius potencialius alergenų, netgi ir tuos, kurių kiekiai nuoduose labai nedideli [28]. Identifikuoti penki svarbiausi bitės nuodų alergenai: Api m 1 (fosfolipazė A2), Api m 2 (hialuronidazė), Api m 3 (rūgštinė fosfatazė), Api m 5 (dipeptidilpeptidazė IV) ir Api m 10 (ikarapinas), kuriems sensibilizacija nustatoma atitinkamai 57–97 proc., 47,9–52,2 proc., 49,6–50 proc., 58,3–61,7 proc. ir 61,8–72,2 proc. populiacijos [20]. Įdomu, kad savybė indukuoti sIgE sintezę nepriklauso nuo nuode esančio alergenų komponento kiekio, pvz., bitės nuoduose daugiausia (40–60 proc. sausosios masės) yra melitino (Api m4) – peptido, pasižyminčio hemolitininiu ir kardiotoksiniu poveikiu, tačiau tai yra mažasis alergenai, nes jam įsijautrinusių dalis tarp alergiškų bitės nuodams žmonių nesiekia 50 proc. Api m 2 arba Api m 5 sudaro vos daugiau nei 1–2 proc. nuodo masės, bet yra priskiriami didiesiems alergenams [15]. Kita vertus, komponento priskyrimas mažiesiems alergenams nereiškia, kad jis nėra svarbus individualiam pacientui.

Kamanių nuodai panašūs į bitės nuodus, pasižymi ryškiu kryžminiu reaktyvumu (dėl šios priežasties asmenys, alergiški kamanių nuodams, gydomi bitės nuodų imunoterapija) [29]. Panašiai yra ir tarp klosčiavapsvių rūšių. Jų bendras pagrindinis alergenai – antigenas 5 (Ves v 5), kurio randama gausiai beveik visų klosčiavapsvių nuoduose. Dauguma jų turi ir



1 pav. Pirminės sensibilizacijos ir kryžminių reakcijų žymenys (naudojant rekombinantinius alergenų)

kitą svarbų komponentą – fosfolipazę A1 (Ves v 1). Įsijautrinimas Ves v 1 komponentui tarp širšių nuodams alergiškų žmonių yra 33,3–54 proc., o Ves v5 – 84,5–100 proc. [25, 30]. Tačiau nuoduose yra ir panašūs alergenų komponentai, galintys nulemti kryžmiškumą tarp nuodų (1 pav.) – tai dipeptidilpeptidazė IV, vitelogeninas ir hialuronidazė [23].

Svarbių alergenų aptikimas, jų reikšmės ir įsijautrinimo nustatymas sudarė sąlygas atsirasti molekulinei arba dar vadinamai komponentinei alergijos diagnostikai (angl. CRD – *component resolved diagnosis*) [23, 25]. Naudojant CRD, nustatoma, koks konkrečiai komponentas atskiram pacientui yra svarbus. Daugėjant komerciškai prieinamų alergenų komponentų, labai pagerėjo diagnostinis CRD tikslumas, padedantis patikslinti įsijautrinimo pobūdį.

Naudojant du komerciškai prieinamus širšių nuodų alergenų komponentus Ves v 1 ir Ves v 5, sensibilizacijos diagnostinis jautrumas svyruoja 92–100 proc. ribose [30]. CRD bičių nuodų atveju yra žymiai kompleksiškesnė, tad ir jos jautrumas priklauso nuo naudojamų diagnostikų komponentų skaičiaus. Pradėjus tirti sIgE prieš Api m 1, diagnostinis jautrumas svyravo nuo 58 iki 97 proc., priklausomai nuo įtraukimo kriterijų, geografinių skirtumų ir diagnostinių sistemų. Taigi, kad ir labai svarbus, įsijautrinimo Api m 1 nebuvimas nepaneigia tikros alergijos bičių nuodams [31]. Diagnostinio rinkinio išplėtimas su Api m 3 ir Api m 10 padėtų 2/3 pacientų su neigiamais sIgE prieš Api m 1 patvirtinti įsijautrinimą (78,6 proc., palyginus su 54,0 proc.) [32]. Atsirandant galimybei kartu naudoti praktikoje Api m 1, Api m 2, Api m 3, Api m 4, Api m 5 ir Api m 10, diagnostinis jautrumas padidėtų iki 94,4 proc. nustatant alergiją bičių nuodams [33].

Praktinio CRD pritaikymo potencialas šiuo metu slypi tame, kad, esant dvigubai sensibilizacijai, sIgE nustatymas prieš vabzdžio rūšiai specifiskus alergenų

Pulmonologija ir alergologija

komponentus leidžia atskirti kryžminę sensibilizaciją nuo pirminės alergijos. 2 paveiksle pateikiamas galimas paciento tyrimo algoritmas po patirtos alerginės SR [20]. Labai svarbu ir tai, kad rekombinantiniai alergenai pagaminti taip, kad išlaikytų svarbius natyviniam baltymui būdingus epitopus, neturi CCD [34]. Tokiu būdu paneigiama nereikšminga sensibilizacija.

Didžiausias šiuo metu galimas naudoti CRD trūkumas – kol kas neįmanoma panaudoti potencialiai kryžmiškai reaguojančių širšių alergenų komponentų (hialuronidazės arba dipeptidilpeptidazės IV, kurie gali būti svarbūs kai kuriems pacientams) [20].

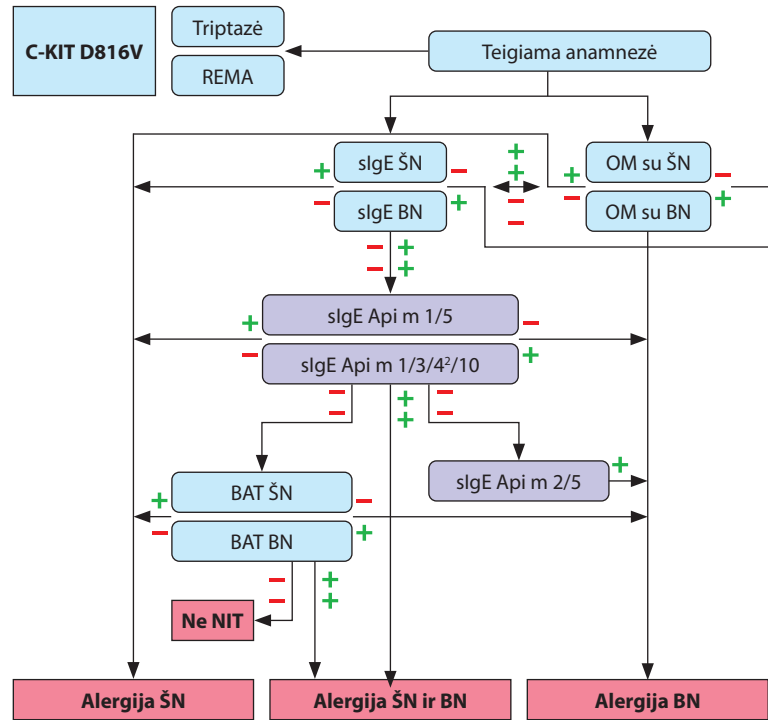
CRD puikiai tinka diferencijuojant tarp alergijos bičių ir širšių nuodams, bet situacija kitokia, kuomet kalbama apie dvigubą sensibilizaciją skirtingų klosčiavapsvių rūšių nuodams (pvz., popiervapsvių ir širšių). Bet Lietuvoje, turint omenyje širšių paplitimą, netgi nustačius sensibilizaciją popiervapsvėms, labiausiai tikėtinas pirminis alergijos šaltinis yra širšės.

Įsijautrinimo alergenų komponentams pobūdis gali būti naudojamas ir nepageidaujamų reakcijų rizikai, susijusiai su nuodų imunoterapija, įvertinti.

Nuodų preparatų, vartojamų specifinei imunoterapijai, ir vabzdžių nuodų sudėtis gali būti nevienoda. Dėl šios priežastis Api m 10 komponentui įsijautrinęs pacientas turi didesnę tikimybę patirti gydymo specifine imunoterapija nesėkmę. Tad pacientų, kurie įsijautrinę Api m 10 komponentui, gydymui turi būti naudojami nuodai, turintys didesnius ikarapino, Api m 10 kiekius [34]. O įsijautrinimas Api m 4 gali būti susijęs su alerginės reakcijos rizika alergeno dozės didinimo fazėje imunoterapijos metu [36].

Diagnostikos savitumai sergant mastocitoze

Sergant mastocitoze, kuri neabejotinai didina sunkių SR riziką, įprasti tyrimai kai kuriais atvejais gali būti nepakankamai jautrūs. Iki 15 proc. pacientų, sergančių sisteminė mastocitoze, po patirtos alerginės reakcijos alerginiai tyrimai neigiami [37]. Tokiu atveju alergijai diagnozuoti galima naudoti jau minėtą žemesnę sIgE slenksinį dydį arba remtis komponentinės diagnostikos galimybėmis. Vieno tyrimo duomenimis, toks papildomas tyrimas gali padėti diagnozuoti dar bent 8 proc. alergiškų pacientų, sergančių indolentine mastocitoze [38]. Labai dažnai ši liga pirmą kartą nustatoma būtent po anafilaksinės reakcijos, sukeltos vabzdžių įgėlimo [39].



2 pav. Diagnostinis algoritmas atskirti dvigubą sensibilizaciją nuo monosensibilizacijos [20]

„+“ – teigiamas rezultatas, „-“ – neigiamas rezultatas; BN – bitės nuodai; cKIT D816V – dažniausiai nustatoma mutacija esant sisteminė mastocitozei; NIT – nuodų imunoterapija; OM – odos mėginiai; REMA – Ispanų mastocitozės tinklo klausimynas; ŠN – širšės nuodai.

PAPILDOMI TYRIMAI

Triptazės kiekis kraujyje

Rekomenduojama nustatyti bazinį kraujo serumo triptazės kiekį visiems, patyrusiems alerginę SR, kad būtų identifikuoti pacientai, galintys sirgti nediagnozuota putliųjų ląstelių liga. Aukštas triptazės kiekis (ypač daugiau 25 µg/ml) leidžia įtarti putliųjų ląstelių proliferacinį susirgimą ir pradėti išsamesnį ištyrimą (pvz., kaulų čiulpų biopsiją arba c-KIT mutacijos nustatymą) [17]. Pacientai su putliųjų ląstelių susirgimais ne tik turi didesnę riziką patirti SR po įgėlimo, bet ir specifinės imunoterapijos metu [17].

Bazofilų aktyvacijos testas

Bazofilų aktyvacijos testas (BAT), jeigu tik yra galimybė jį atlikti, taip pat gali padėti tais atvejais, kai yra neigiami odos mėginiai arba sIgE, kai anamnezė ir tyrimai prieštarauja vienas kitam ir esant dvigubai sensibilizacijai. Šio tyrimo metu bazofilai, gauti iš paciento kraujo, yra stimuliuojami konkrečiu alergenu ir tėkmės citometrijos metu identifikuojami specifiniai bazofilų aktyvacijos žymenys, ekspresuojami membranos paviršiuje – CD63 arba CD203. Tyrimai rodo, kad BAT gali padėti nustatyti įsijautrinimą 81 proc., kai sIgE nerandami, ir 60 proc. esant neigiamiems odos mėginiams [40, 41].

IŠVADA

Alergologinis tyrimas reikalingas visiems pacientams, patyrusiems alerginę SR po vabzdžio įgėlimo. Kompleksinių tyrimo priemonių naudojimas mažina klaidos riziką, identifikuojant vabzdį kaltininką, esant dvigubai sensibilizacijai. Tiksliai diagnostika padeda parinkti tinkamą specifinės imunoterapijos preparatą ir sumažinti riziką ateityje patirti sunkias alergines reakcijas po vabzdžio įgėlimo.

LITERATŪRA

1. Alvarez-Twose I, Gonzalez de Olano D, Sanchez-Munoz L, Matito A, Esteban-Lopez MI, Vega A, et al. Clinical, biological, and molecular characteristics of clonal mast cell disorders presenting with systemic mast cell activation symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6):1269–78 e2.
2. Bilo BM, Rueff F, Mosbech H, Bonifazi F, Oude-Elberink JN. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2005; 60:1339–49.
3. Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39:1467–76.
4. Bilo MB, Tontini C, Martini M, Corsi A, Agolini S, Antonicelli L. Clinical aspects of hymenoptera venom allergy and venom immunotherapy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2019; 51(6):244–58.
5. Blank S, Bilo MB, Ollert M. Component-resolved diagnostics to direct in venom immunotherapy: Important steps towards precision medicine. *Clin Exp Allergy.* 2018; 48(4):354–64.
6. Blank S, Etzold S, Darsow U, Schiener M, Eberlein B, Russkamp D, et al. Component-resolved evaluation of the content of major allergens in therapeutic extracts for specific immunotherapy of honeybee venom allergy. *Hum Vaccin Immunother.* 2017; 13(10):2482–9.
7. Blank S, Grosch J, Ollert M, Bilò MB. Precision medicine in Hymenoptera venom allergy: diagnostics, biomarkers, and therapy of different endotypes and phenotypes. *Front Immunol.* 2020; 22:11:579409.
8. Burzyńska M, Piasecka-Kwiatkowska D. A Review of honeybee venom allergens and allergenicity. *Int J Mol Sci.* 2021; 4:22(16):8371.
9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ. J.* 2020; 13, 100472.
10. Chapman MD, Pomés A, Breiteneder H, Ferreira F. Nomenclature and structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119:414–420.
11. Cichočka-Jaros E. Hymenoptera venom allergy in humans. *Folia Med Crac.* 2012; 52: 43–60.
12. Cifuentes L, Vosseler S, Blank S, Seismann H, Pennino D, Darsow U, et al. Identification of Hymenoptera venom-allergic patients with negative specific IgE to venom extract by using recombinant allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(3):909–10.
13. Frick M, Muller S, Bantleon F, Huss-Marp J, Lidholm J, Spillner E et al. rApim 3 and rApi m 10 improve detection of honey bee sensitization in Hymenoptera venom-allergic patients with double sensitization to honey bee and yellow jacket venom. *Allergy.* 2015; 70(12):1665–8.
14. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 100(2):182–4.
15. Golden DB, Moffitt J, Nicklas RA, Freeman T, Graft DF, Reisman RE, et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update 2011. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127(4):852–4 e1–23.
16. Golden DB. Anaphylaxis to insect stings. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(2):287–302.
17. Hemmer W. Cross reactions between Hymenoptera venoms from different families, genera and species. *Hautarzt.* 2014; 65(9):775–9.
18. Jakob T, Muller U, Helbling A, Spillner E. Component resolved diagnostics for hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017; 17:363–72.
19. Kohler J, Blank S, Muller S, Bantleon F, Frick M, Huss-Marp J, et al. Component resolution reveals additional major allergens in patients with honeybee venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133(5):1383–9, 9 e1–6.
20. Korosec P, Erzen R, Silar M, Bajrovic N, Kopac P, Kosnik M. Basophil responsiveness in patients with insect sting allergies and negative venom specific immunoglobulin E and skin prick test results. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39(11):1730–7.
21. Korosec P, Silar M, Erzen R, Celesnik N, Bajrovic N, Zidarn M, et al. Clinical routine utility of basophil activation testing for diagnosis of hymenoptera-allergic patients with emphasis on individuals with negative venom-specific IgE antibodies. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161(4):363–8.
22. Korosec P, Valenta R, Mittermann I, Celesnik N, Silar M, Zidarn M, et al. High sensitivity of CAP-FEIA rVes v 5 and rVes v 1 for diagnosis of Vespula venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129(5):1406–8.
23. Michel J, Brockow K, Darsow U, Ring J, Schmidt-Weber CB, Grunwald T, Blank S, Ollert M. Added sensitivity of component-resolved diagnosis in hymenoptera venom-allergic patients with elevated serum tryptase and/or mastocytosis. *Allergy.* 2016; 71: 651–60.
24. Mittermann I, Zidarn M, Silar M, Markovic-Housley Z, Aberer W, Korosec P, et al. Recombinant allergen-based IgE testing to distinguish bee and wasp allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(6):1300–7.e3.
25. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy.* 2005; 60(4):443–51.
26. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992–2001. *Novartis Found Symp.* 2004; 257:116–28; discussion 28–32, 57–60, 276–85.
27. Rieger-Ziegler V, Rieger E, Kranke B, Aberer W. Hymenoptera venom allergy: time course of specific IgE concentrations during the first weeks after a sting. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999; 120:166–8.
28. Rindsjo E, Scheynius A. Mechanisms of IgE-mediated allergy. *Exp Cell Res.* 2010; 316(8):1384–9.
29. Ruiz B, Serrano P, Moreno C. IgE-Api m 4 Is useful for identifying a particular phenotype of bee venom allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2016; 26(6):355–61.
30. Schafer T, Przybilla B. IgE antibodies to Hymenoptera venoms in the serum are common in the general population and are related to indications of atopy. *Allergy.* 1996; 51:372–7.
31. Seismann H, Blank S, Braren I, Greunke K, Cifuentes L, Grunwald T, et al. Dissecting cross-reactivity in hymenoptera venom allergy by circumvention of alpha-1,3-core fucosylation. *Mol Immunol.* 2010; 47(4):799–808.
32. Sturm GJ, Hemmer W, Hawranek T, Lang R, Ollert M, Spillner E, et al. Detection of IgE to recombinant Api m 1 and rVes v 5 is valuable but not sufficient to distinguish bee from wasp venom allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 128(1):247–8.
33. Sturm GJ, Kranzelbinder B, Schuster C, Sturm EM, Bokanovic D, Vollmann J, et al. Sensitization to Hymenoptera venoms is common, but systemic sting reactions are rare. *J Allergy Clin Immunol.* 2014; 133:1635–43.
34. Sturm GJ, Schuster C, Kranzelbinder B, Wiednig M, Groselj-Strele A, Aberer W. Asymptomatic sensitization to Hymenoptera venom is related to total immunoglobulin E levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2008; 148:261–4.
35. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilo MB, Akdis CA, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy.* 2018; 73(4):744–64.
36. Töro K, Borka K, Kardos M, Kristóf I, Sótónyi P. Expression and function of C5a receptor in a fatal anaphylaxis after honey bee sting. *J Forensic Sci.* 2011; 56(2):526–8.
37. Van der Linden PW, Hack CE, Struyvenberg A, van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom

Pulmonologija ir alergologija

- hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 1994; 94(2):151–9.
38. **Van Vaerenbergh M, Debyser G, Devreese B, de Graaf DC.** Exploring the hidden honeybee (*Apis Mellifera*) venom proteome by integrating a combinatorial peptide ligand library approach with FTMS. *J Proteom.* 2014;99:169–78.
39. **Vos BJPR, van Anrooij B, van Doormaal JJ, Dubois AEJ, Oude Elberink JNG.** Fatal anaphylaxis to yellow jacket stings in mastocytosis: options for identification and treatment of at-risk patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5):1264–71.
40. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Home Page. Available online: <http://www.allergen.org/index.php> (date last accessed: 01/Mar/2022).
41. **Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, Bilo MB, Cardona V, Scherer Hofmeier K, et al.** Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from The European Anaphylaxis Registry. *Allergy.* 2018; 73(6):1322–30.

Naujienos apie eozinofilą: jų potipiai ir poveikis kvėpavimo takų nervų sistemai

NEWS ABOUT EOSINOPHIL: THEIR SUBTYPES AND EFFECTS ON THE RESPIRATORY NERVOUS SYSTEM

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS

LSMU MA MF Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Santrauka. Eozinofilų potipių klasifikavimas kelia vis daugiau klausimų. Yra nustatomi skirtingomis funkcijomis pasižymintys eozinofilai, kurių morfologija bei biologinės savybės yra priklausomos nuo mikroaplinkos bei organizmo būsenos. Vertinant aspektus, kad eozinofilų potipiai yra nustatomi ir kraujyje, yra keliami klausimai: ar tai eozinofilų endotipai, bręstantys kaulų čiulpuose skirtingais, ligos „konteksto“ nulemtais, mechanizmais, ar tai potipiai, kurie išsivysto audinyje veikiami ligos „konteksto“ paveiktos vietinės mikroaplinkos. Taip pat, vertinant plaučių parenchimos nervų sistemą, nustatomas itin padidėjęs su neuronais sąveikaujančių rezidentinių eozinofilų kiekis. Retai aptarinėjama tema – eozinofilų įtaka kvėpavimo takų inervacijos ir hiperreaktyvumo procesams. Eozinofilų išskiriami muskarino receptorių inhibitoriai bei įtaka sensorinio nervo įsijautrinimui yra viena pagrindinių priežasčių, lemiančių kvėpavimo takų hiperreaktyvumą sergant antro tipo astma.

Reikšminiai žodžiai: eozinofilų potipiai, eozinofilų plastiškumas, kvėpavimo takų nervų sistema, bronchų hiperreaktyvumas.

Summary. The classification of eosinophil subtypes raises more and more questions. Eosinophils with different functions are identified, whose morphology and biological properties depend on the microenvironment and the state of the organism. Assessing the aspects that identified eosinophil subtypes are found in the blood raises the question of whether it is an eosinophil endotypes that mature in the bone marrow through different mechanisms, determined by the “context” of the disease; whether these subtypes develop in the tissue under the influence of the local disease “context” affected microenvironment. Also, the lung parenchymal nervous system assessment reveals a marked increase in the number of resident eosinophils interacting with neurons. The influence of eosinophils on the process of airway innervation and hyperreactivity is rarely discussed. Inhibitors of muscarinic receptors secreted by eosinophils and their effect on sensory nerve sensitization are one of the main causes of airway hyperresponsiveness in type 2 asthma.

Keywords: eosinophil subtypes, eosinophil plasticity, airway nervous system, airway hyperresponsiveness.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.964>

EOZINOFILŲ POTIPIAI: ENDOTIPAI AR VIETINIS PLASTIŠKUMAS

Įprasto ir sumažėjusio tankio eozinofilai

Eozinofilai yra specializuotos kraujo baltosios ląstelės, kurios nuo seno buvo laikomos kaip citotoksiškos efektorinės ląstelės, tačiau pastaruoju metu atsirado duomenų, kad jie atlieka ir homeostazės išlaikymo funkciją [1]. Eozinofilai priklauso vienam iš leukocitų potipių, vadinamų granulocitais, nes citoplazminėje ląstelės dalyje yra randamas didelis kiekis granulocitams būdingų specifinių granulių, kuriose yra kaupiamos funkcijoms atlikti reikalingos medžiagos. Eozinofilai pasižymi dviem viduląstelinėse granulių tipais: pogrulocitiniame brendimo kaulų čiulpuose stadijoje susiformuojančiomis pirminėmis granulėmis, kurių randamas sąlyginai nedidelis kiekis [2], bei eozinofilams specifinėse granulėse, kurios dar yra vadinamos kristaloidais arba antrinėmis granulėmis, susiformuojančiomis mielocito brendimo stadijoje bei turinčiomis kristalinę šerdį [3]. Eozinofilų granulėse yra saugomi

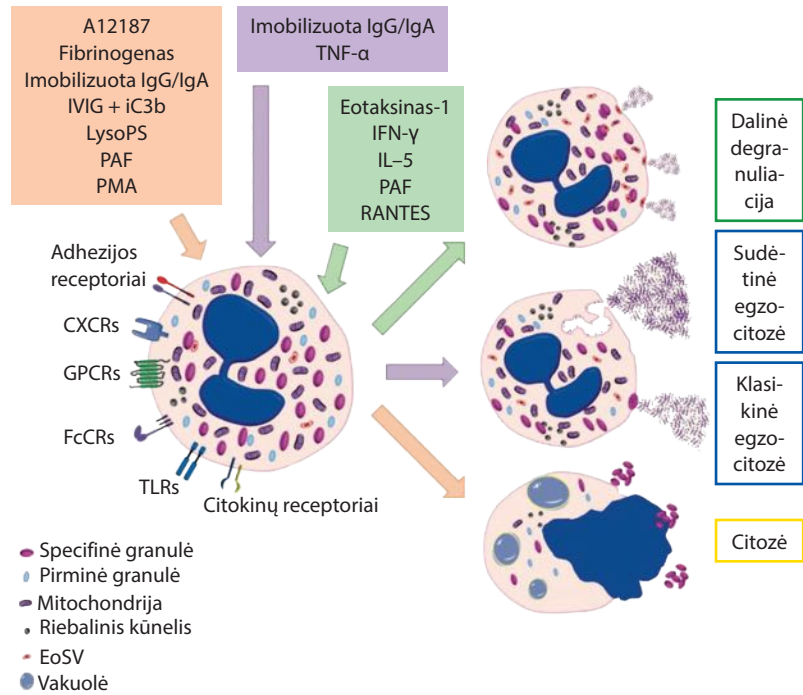
keturi pagrindiniai eozinofilų citotoksiniai baltymai: pagrindinis bazinis baltymas, eozinofilų katijoninis baltymas, eozinofilų neurotoksinas bei eozinofilų peroksidazė, kartu su daugybe skirtingų citokinų, chemokinių ir augimo veiksnių. Granulių formavimas yra ypač svarbus ir pačių eozinofilų brendimui (eozinofilopoezei), nustatyta, kad pagrindinio bazinio baltymo ir peroksidazės praradimas patikimai slopina eozinofilopoezę [4], o specifinių granulių baltymų proteolitinio apdorojimo slopinimas sumažina eozinofilų išgyvenamumą bei naujų granulių formavimąsi [3].

Eozinofilai yra glaudžiai susiję su astmos patogenezė, o jų veikimo mechanizmai yra labiausiai paremti degranuliacijos procesu, kurio metu aktyvintų eozinofilų granulių turinys yra išleidžiamas į užląstelinę erdvę [5]. Iki šiol yra žinomi keturi skirtingi mechanizmai, apibūdinantys eozinofilų degranuliacijos procesą: dalinė degranuliacija (angl. *piecemeal degranulation*), klasikinė egzocitozė, sudėtinė egzocitozė bei citolizė [6] (1 pav.). Dalinė degranuliacija yra apibūdinama kaip selektyvus ir laipsniškas granulių turinio išskyr-

Pulmonologija ir alergologija

mas, kai medžiagos yra išleidžiamos į mikroerdvę padedant pernašos pūslelėms. Klasikinė egzocitozė apibūdina procesą, kai visas granulės turinys yra išleidžiamas į užląstelinę erdvę, jai susiliejęs su eozinofilo plazminė membrana. Sudėtinė egzocitozė skiriasi nuo klasikinės tuo, kad daug viduląstelių granuliu prieš susiliedamos su plazminė membrana susijungia tarpusavyje. Galiausiai, granuliu turinys į aplinką gali būti išskiriamas po eozinofilo citolizės – neapoptotinės ląstelės mirties, kurios metu citoplazminėje dalyje formuojasi vakuolės, suyra branduolio ir plazminė membranos bei branduolio DNR kartu su nesuirusiomis granulėmis patenka į aplinką [6, 7].

Vertinant eozinofilų morfologinius požymius bei jų degranuliaciją, buvo pavartota nauja eozinofilus apibūdinanti sąvoka – granuliuotumo lygis, kuris tiesiogiai proporcingas eozinofilo, kaip pavienės ląstelės, tankiui. Ląstelės citoplazmą sudaro vanduo, druskos ir įvairios organinės molekulės. Kuo eozinofilo citoplazminėje dalyje yra daugiau granuliu, tuo mažiau yra vandens bei kitų medžiagų, o eozinofilo tankis yra didesnis. Didesnis tankis lemia ir ląstelės svorį, kuo remiantis galima visas kraujyje esančias ląsteles frakcionuoti centrifugavimo aukšto tankio gradientu metodu [9]. Taip pat, vertinant šį kriterijų, eozinofilai buvo suskirstyti į du potipius: vienas jų vadinamas įprasto arba normalaus tankio eozinofilais (nEos) (angl. *normodense eosinophils*), kitas – sumažėjusio arba mažesnio nei įprasto tankio eozinofilais (hEos) (angl. *hypodense eosinophils*) [10–12]. Nors tyrimai, kurie apibūdino eozinofilus, remiantis jų tankiu, yra atlikti seniai, į tai yra atsizvelgiama iš naujo, pirmą kartą atradus eozinofilų potipius pelių modelyje bei patvirtinus juos žmonių organizme [1]. nEos eozinofilai centrifuguojant nusėda, kai gradiento tankis yra mažesnis arba lygus 1,082 g/ml, tačiau hEos potipis nusėda tik tada, kai tankis yra didesnis nei 1,082 g/ml. Šis potipis turi mažiau pagrindinio bazinio baltymo bei yra randamas tiek sergančiųjų eozinofiline astma kraujyje, bronchoalveoliniame lavažo skystyje, tiek plaučių audinyje [10, 11]. hEos anksčiau buvo laikyti kaip nEos, bet labiau aktyvinti ir dėl to degranuliuavę, tačiau dabar manoma, kad tai yra atskiras eozinofilų potipis. Tai galima paaiškinti tuo, kad cirkuliuojantys hEos pasižymi sumažėjusiu granuliu skaičiumi bei mažesnio diametro granulėmis [13]. Todėl labiau tikėtina teorija, kad hEos bręsta skirtingu nuo nEos keliu, o tai lemia jų mažesnę granuliuotumą, nesusijusį



1 pav. Eozinofilų degranuliacijos mechanizmai

EoSV – eozinofilų „sombbrero“ pūslelės; iC3b – neaktyvus komplemento komponentas; IFN – interferonas; Ig – imunoglobulinas; IL – interleukinas; IVIG – intraveninis imunoglobulinas; LysoPS – lizofofatidilserinas; PAF – trombocitus aktyvinantis veiksnys; TNF-α – naviko nekrozės faktorius-α. Pritaikyta remiantis [8]; © Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

su aktyvacijos nulemta degranuliacija. Kitas svarbus skirtumas, kad hEos pasižymi padidėjusiu reaktyvumu, reaguojant į aplinkos dirgiklius. Po aktyvacijos hEos pasižymi didesniu išgyvenamumu, adhezija, deguonies metabolizmu ir reaktyviųjų deguonies formų gamyba, lyginant su nEos [12].

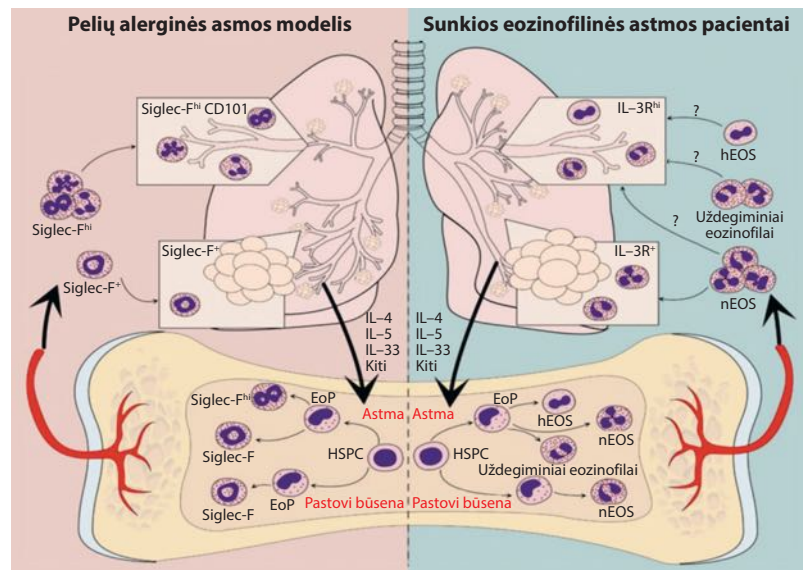
Eozinofilų endotipai ar vietinis plastiškumas?

Šiuo metu hEOS gali būti apibūdinami kaip plaučių rezidentiniai eozinofilai, o nEOS – kaip uždegiminiai eozinofilai. Eozinofilų klasifikavimas į endotipus kyla remiantis sąsajomis su astmos patogenezė. Astmos endotipai yra apibrėžiami priklausomai nuo ligos patofiziologinių mechanizmų skirtumų, o eozinofilai galėtų būti klasifikuojami atsizvelgiant į ligos „kontekstą“, kuris lemia pokyčius eozinofilų vystymuisi. Remiantis šiuo modeliu, egzistuočių klasikiniai, pastovios būsenos (angl. *steady-state*) eozinofilai, kurie yra randami sveikame organizme, bei eozinofilų endotipai, bręstantys kaulų čiulpuose iš astmos patogenezės paveiktų eozinofilų progenitorinių ląstelių. Astmos metu nustatomas didelis kiekis įvairių uždegiminių mediatorių, todėl pastarųjų paveikti eozinofilų pirmtakai lemia skirtingų eozinofilų potipių vystymąsi, kurie po aktyvacijos gali skirtis gebėjimu migruoti į tikslinį organą, prouždegiminėmis ir antiuždegiminėmis savybėmis, uždegiminių mediatorių išskyrimu.

Siekiant ištirti eozinofilų endotipus, dauguma tyrimų yra atliekami naudojant pelių modelį. Nors sergančiųjų

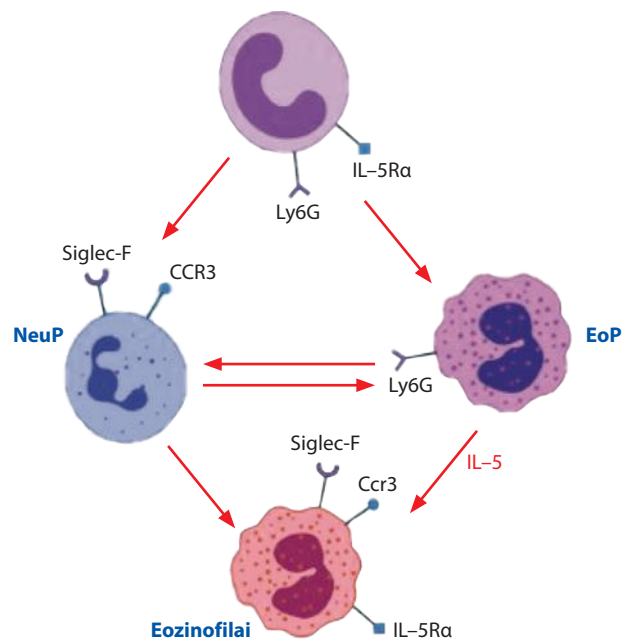
astma bei dirbtinai sukeltos astmos pelių modelio uždegiminiai mechanizmai yra panašūs, tapatinti rezultatus ląsteliniame lygmenyje yra sudėtinga. Abiem atvejais eozinofilų vystymasis prasideda nuo hematopoetinių kamieninių ir progenitorinių ląstelių bei eozinofilų progenitorinių ląstelių (2 pav.) [14]. Toliau, vertinant pelių modelį, yra nustatomi keli eozinofilų endotipai. Nedirbtinai sukeltos astmos atveju, pelėse randami tik plaučių parenchimoje esantys rezidentiniai eozinofilai, kurie neišmigruoja į kitas plaučių audinio sritis. Alerginės astmos pelių modelyje antro tipo uždegimas lemia eozinofilų progenitorinių ląstelių diferenciaciją į didelę uždegiminių Siglec-F^{hi} eozinofilų, kurie migruoja į plaučių sritį aplink jų bronchus, bet nėra randami plaučių parenchimoje, populiaciją [1]. Vertinant žmonių duomenis sveikuose asmenyse, veikiant interleukinui (IL) 5, iš eozinofilų progenitorinių ląstelių bręsta klasikiniai nEOS, tačiau, sergant sunkia eozinofiline astma, eozinofilų progenitorinės ląstelės, veikiamos uždegiminių mediatorių, gali diferencijuoti į mažiausiai tris skirtingus potipius: hEOS, kurie išskirtinai randami srityje aplink bronchus; uždegiminius eozinofilus, kurie taip pat randami šioje srityje; ir nEOS arba rezidentinius eozinofilus, kurių pagrindinė lokalizacija yra plaučių parenchima (2 pav.) [1, 10, 11].

Teorija apie egzistuojančius eozinofilų endotipus yra tvirta, bet dar mažai ištyrinėta. Ši teorija iš dalies paaiškintų randamus skirtingus eozinofilų potipius audiniuose. Eozinofilai migruoja ne tik į plaučius, bet ir į kitus organus, kuriuose randami rezidentiniai eozinofilai pasižymi skirtingu receptorių repertuaru, lyginant su kvėpavimo takų eozinofilais [16]. Taip pat pastarųjų metų tyrimų duomenys atskleidė dar daugiau įrodymų apie eozinofilų brendimą ir įnešė sumaišties į nusistovėjusią teoriją [17]. Tipinis granulocitų pirmtakas turi paviršiaus žymenis tiek brendimui į eozinofilų, tiek į neutrofilų pirmtakus (3 pav.). IL-5 lemia įprastą eozinofilų brendimo kelią, kurio metu iš granulocitų pirmtako per tarpinį eozinofilų pirmtako potipį išsivysto subrendęs eozinofilas. Tačiau nustatytas kitas galimas brendimo kelias. Egzistuoja du neutrofilų-eozinofilų pirmtakų pogrupiai: neutrofilų pirmtakai, turintys tipiniam eozinofilui būdingų žymenų, bei eozinofilų pirmtakai, turintys neutrofilams būdingų žymenų. Tokie pirmtakai, priklausomai nuo sąlygų, gali diferencijuoti ir papildyti neutrofilų arba eozinofilų populiacijas. Taip pat nustatyta, kad būtent astmos metu iš pažiūros tipiniai nepilnai subrendę neutrofilai,



2 pav. Eozinofilų endotipai

EoP – eozinofilų progenitorinės ląstelės; hEOS – sumažėjusio tankio eozinofilai; HSPC – hematopoetinės ir progenitorinės ląstelės; IL – interleukinas; CD – diferenciacijos klasteris; nEOS – įprasto tankio eozinofilai. Pritaikyta remiantis [15]; © Licensee MDPI, Basel, Switzerland.



3 pav. Granulocitų pirmtakų plastiškumas

CCR3 – C-C motyvo chemokino receptoriaus 3; EoP – eozinofilų progenitorinės ląstelės; G-CSF – granulocitų kolonijas stimuliuojantis veiksnys; IL – interleukinas; Ly6G – limfocitų antigeno 6 kompleksas; NeuP – neutrofilų progenitorinės ląstelės. Pritaikyta remiantis [17].

veikiami IL-5 arba granulocitų kolonijas stimuliuojančio veiksnio (G-CSF), gali sėkmingai diferencijuoti į eozinofilus kvėpavimo takų audinyje [17].

Tačiau kita teorija apie eozinofilų potipius kvėpavimo takuose yra susijusi jau su jų pačių plastiškumu, t. y. gebėjimu diferencijuoti, priklausomai nuo specifinės plaučių vietos (angl. *niche*), į kurią eozinofilas migruoja. Remiantis šia teorija, kraujyje cirkuliuojančius eozinofilus galime vadinti „eozinofilų prototipais“.

Pulmonologija ir alergologija

kurie galutinai susiformuoja veikiami vietinės plaučių mikroaplinkos [18] (4 pav.).

Atskirose srityse yra randami kiekybiniai ir kokybiniai uždegiminių mediatorių repertuarų skirtumai. Nuo to priklauso ir eozinofilų aktyvinimo mechanizmai, kurie galiausiai lemia eozinofilų išskiriamų mediatorių gausą bei degranuliacijos tipą – nuo dalinės ir tikslingos degranuliacijos, kuri labiau būdinga imunoreguliacinėms eozinofilo funkcijoms; iki sudėtinės egzocitozės arba net citolizės, kas būdinga eozinofilo, kaip efektorinės ląstelės, funkcijoms. Nustatomos kelios plaučių sritys, į kurias gali patekti eozinofilai.

Bronchų gleivinė

Tai sritis netoli bronchų epitelio sluoksnio, kuri yra glaudžiai įtraukta į uždegiminių procesus sergant astma. Čia patekę eozinofilų „prototipai“ yra aktyvinami skirtingais uždegiminiais mediatoriais, lemiant agresyvias jų funkcijas bei intensyvesnę eozinofilų uždegiminių mediatorių gamybą. Šioje srityje yra nustatomas IL-3R^{hi} eozinofilo potipis bei sumažėjusio tankio hEOS, kurie yra priskiriami uždegiminių eozinofilų potipiui, prisidedančiam prie kvėpavimo takų remodeliacijos vystymosi sergant astma [1, 18, 19].

Plaučių parenchima

Plaučių parenchima yra priskiriama kaip normalaus tankio nEOS bei IL-3R⁺ eozinofilams būtina sritis.

Normaliomis sąlygomis šie eozinofilai atlieka imunoreguliacinę funkciją, turi mažiau efektorinėms imunitinėms ląstelėms būdingų savybių. Tačiau, sergant astma, šis eozinofilų pasiskirstymas sutrinka bei į plaučių parenchimą patekę eozinofilai yra iš dalies aktyvinti kraujyje esančių uždegiminių mediatorių, todėl gali atlikti neigiamą įtaką sričiai aplink kvėpavimo takų alveoles [1, 18, 19].

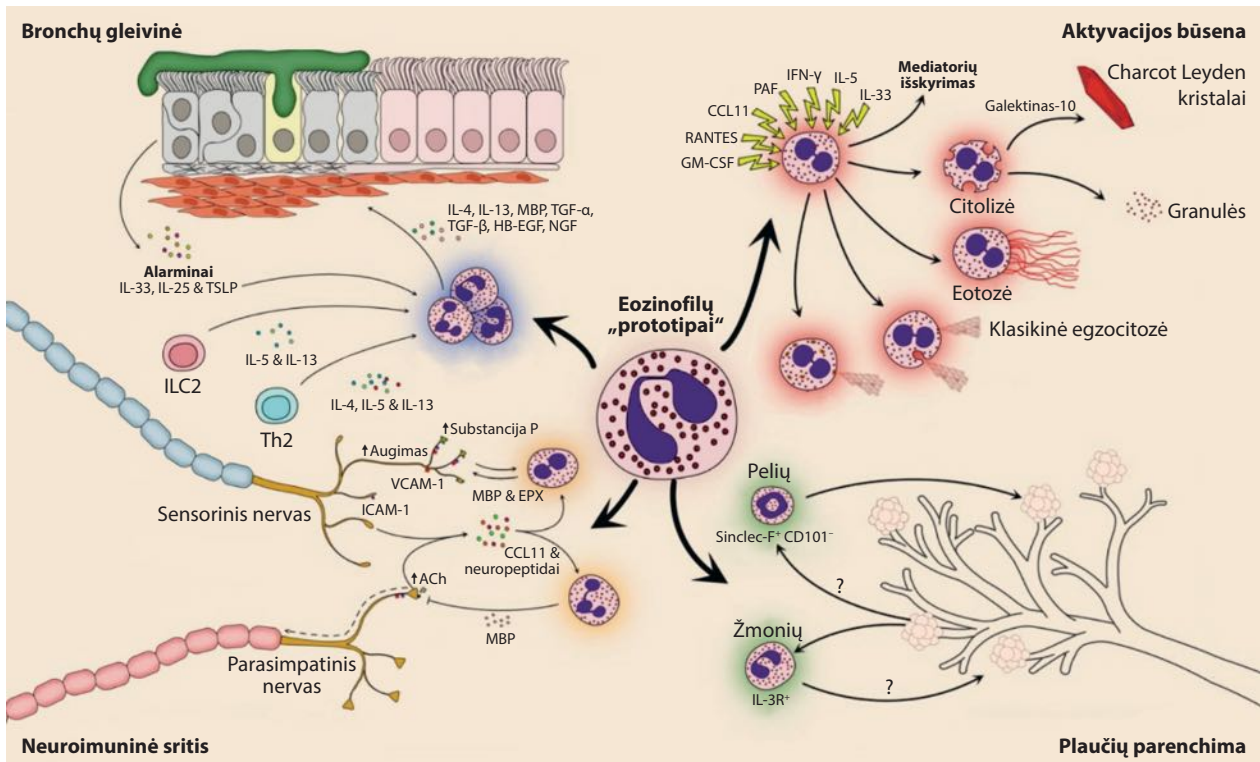
Neuroimuninė sritis

Specifiškiausia yra neuroimuninė sritis, kur eozinofilai yra glaudžiai susiję su autonominė nervų sistema bei reguliuoja jos veiklą. Eozinofilai gali tiesiogiai prisijungti prie sensorinio arba parasimpatinio nervo, prisidėti prie acetilcholino (ACh) išskyrimo bei per nervų sistemą reguliuoti bronchų susitraukimą [20–22].

KVĖPAVIMO TAKŲ INERVACIJA: HIPERREAKTYVUMAS IR NEURONŲ-EOZINOFILŲ SĄVEIKA

Kvėpavimo takų hiperreaktyvumas

Sąlyginai mažai aptarinėjama tema – kvėpavimo takų nervų sistema, jos sąveika su eozinofilais bei įtaka astmos patofiziologijai. Kvėpavimo takų hiperreaktyvumas yra apibūdinamas kaip ūminis bronchų susiaurėjimas, lemiamas bronchų lygiųjų raumenų susitrau-



4 pav. Plaučių srities nulemtas eozinofilų plastiškumas

EPX – eozinofilų neurotoksinas; GM-CSF – granulocitų-makrofaugų augimo veiksnys; ICAM-1 – tarpląstelinė adhezijos molekulė 1; IFN-γ – interferonas γ; IL – interleukinas; ILC2 – antro tipo įgimtos limfoidinės ląstelės; MBP – didysis bazinis baltymas; NGF – nervų augimo veiksnys; Th2 – antro tipo T limfocitai pagalbininkai; TGF – transformuojantis augimo veiksnys. Pritaikyta remiantis [15]; © Licensee MDPI, Basel, Switzerland.

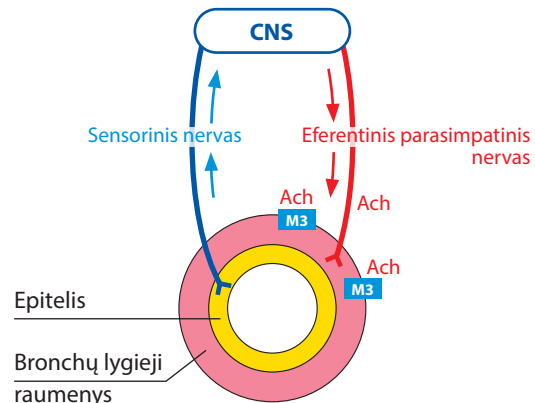
kimo, kaip atsako į įkvėptą agonistą. Tačiau tai lemia ne tik bronchų lygiųjų raumenų remodeliacija astmos metu, bet ir kvėpavimo takų nervų sistemos pokyčiai, įtraukiant tris sritis – sensorinį nervą, centrinės nervų sistemos neuronus bei eferentinius nervus, nešančius informaciją iš centrinės nervų sistemos į periferiją. Apibendrinant, pats bronchų susitraukimas vyksta tada, kai išorinis veiksnys, agonistas, patekęs į kvėpavimo takus, depoliarizuoja sensorinius nervus, kurie per centrinę nervų sistemą perduoda signalą į aktyvintus eferentinius parasimpatinius nervus išsiskiriant acetilcholinui (ACh). ACh prisijungia prie muskarino 3 receptorių bronchų lygiųjų raumenų ląstelių paviršiuje ir priverčia bronchų lygiuosius raumenis susitraukti (5 pav.). Sergant astma, šis procesas yra labiau išreikštas ne tik dėl to, kad kvėpavimo takai yra labiau įsijautrinę išoriniams dirgikliams, bet ir dėl to, kad kvėpavimo takuose dominuoja eozinofilinis uždegimas.

Eozinofilų įtaka kvėpavimo takų inervacijai

Inervacija arba padidėjęs nervų tankis bei šakotumas yra glaudžiai susijęs su kvėpavimo takų hiperreaktyvumu. Didesnis nervų tankis bei šakotumas lemia didesnę sąlytį su plaučių struktūrinėmis ląstelėmis ir, svarbiausia, didesnę kontaktų su bronchų lygiųjų raumenų ląstelėmis kiekį. Tokiu atveju po atitinkamo impulso vienu metu didesnė dalis bronchų lygiųjų raumenų gali susitraukti, lemiant didesnę bronchų susiaurėjimą. Yra žinoma, kad astmos metu inervacijos lygis padidėja [21] bei randama tiesioginė priklausomybė su eozinofilų skaičiumi.

Nustatyta aiški koreliacija tarp kvėpavimo takų inervacijos lygio bei kraujo ir kvėpavimo takų eozinofilų skaičiaus. Kvėpavimo takų įsijautrinimas skiriasi tarp astmos fenotipų bei ligos sunkumo. Kvėpavimo takų eozinofilija gali būti viena to priežasčių. Vertinant eozinofilų skaičių virš ir po plaučių epitelio pamatinės membranos sluoksniu, buvo įvertintas kvėpavimo takų eozinofilų skaičius, kuris matomas žymiai padidėjęs būtent vidutinio sunkumo astma sergantiems pacientams [21]. Sunkios astmos pacientai nebuvo vertinti, tačiau galima numanyti, kad kvėpavimo takų eozinofilų skaičius būtų dar labiau padidėjęs, lyginant su sveikais asmenimis arba sergančiais lengva astma. Eozinofilų skaičius kvėpavimo takuose tiesiogiai koreliuoja su inervacijos lygiu, taip pat yra labiau būdingas pacientams, sergantiems astma su išreikštu antro tipo kvėpavimo takų uždegimu.

Tačiau eozinofilų skaičius kvėpavimo takuose nėra vienintelis žymuo, pagal kurį galėtume spręsti apie inervacijos lygį. Kraujo eozinofilų skaičius taip pat koreliuoja su kvėpavimo takų nervų ilgiu bei šakotumu. Nustatyta, kad vidutinis nervų ilgis žymiai padidėja, kai kraujo eozinofilų skaičius viršija $0,3 \times 10^9$ litre. Tokia pati sąsaja buvo rasta ir vertinant nervų šakotumą [20, 21, 23]. Įvertinus pateiktą straipsnių duomenis,



5 pav. Schematinis kvėpavimo takų hiperreaktyvumo atvaizdavimas

ACh – acetilcholinus; CNS – centrinė nervų sistema; M3 – muskarino 3 receptorių.

eozinofilų skaičius kvėpavimo takuose buvo skaičiuojamas būtent plaučių parenchimoje, kur lokalizuojasi plaučių rezidentiniai arba nEOS. Nors rezidentinių eozinofilų pagrindinė funkcija yra palaikyti vietinę homeostazę, šie duomenys gali atskleisti rezidentinių eozinofilų neigiamą įtaką sergant astma.

Eozinofilų-neuronų sąveika bei įtaka kvėpavimo takų hiperreaktyvumui

Eozinofilai prisideda prie kvėpavimo takų hiperreaktyvumo bei bronchų susiaurėjimo. Eozinofilai yra adhezuojančios ląstelės, prisitvirtinančios prie taikinio per integrinų-adhezijos molekulių sąveiką. Tiesioginis kontaktas su neuronais vyksta, kai eozinofilų β_2 integrinų subvienetas tiesiogiai sąveikauja su neuronų tarpląstelinės adhezijos molekulėmis-1 (ICAM-1) ir kraujagyslių adhezijos molekulėmis-1 (VCAM-1), sudarant kompleksinį receptorių junginį [24]. Ši sąveika reikalinga ne tik stabiliam prisitvirtinimui, tačiau atlieka ir eozinofilų aktyvinimo funkciją, todėl vietiniai neuronai yra labiau veikiami eozinofilų išskiriamais mediatoriais. Savo ruožtu parasimpatinių nervų ląstelės išskiria eotaksiną-1, taip skatindami eozinofilų migraciją į kvėpavimo takų sritį greta neuronų [25]. Eozinofilai yra randami visose srityse: ties nervų pluoštais, nerviniais mazgais ir rezginiais [21, 24].

Bronchų lygiųjų raumenų susitraukimas, arba kitaip bronchokonstrikcija, yra aktyvinama priklausomai nuo ACh, kurį išskiria eferentinio parasimpatinio nervo neuronai. ACh prisijungia prie muskarino 3 receptorių ant bronchų lygiųjų raumenų ląstelių, aktyvina nuo viduląstelinės Ca^{2+} jonų koncentracijos priklausomus molekulinis signalinius kelius, priverčiant jas susitraukti [26]. Kuo didesnis inervacijos lygis kvėpavimo takuose, tuo daugiau bronchų lygiųjų raumenų ląstelių vienu metu susitraukia sukeldami bronchokonstrikciją. ACh kiekis bei jo lydimas bronchų lygiųjų raumenų susitraukimas yra griežtai reguliuojamas parasimpatinio

Pulmonologija ir alergologija

nervo neuronų muskarino 2 receptorių. Padidėjus ACh kiekiui, jis prisijungia prie muskarino 2 receptorių, juos aktyvina bei slopina parasimpatinio nervo neuronus išskirti ACh. Sergant astma, dėl eozinofilinio kvėpavimo takų uždegimo šių receptorių veikla sutrinka, todėl nustatomas padidėjęs ACh kiekis.

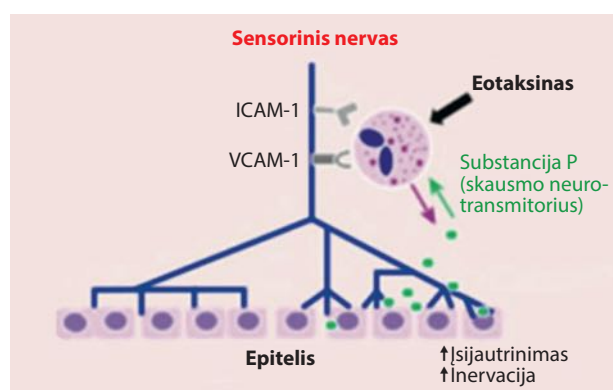
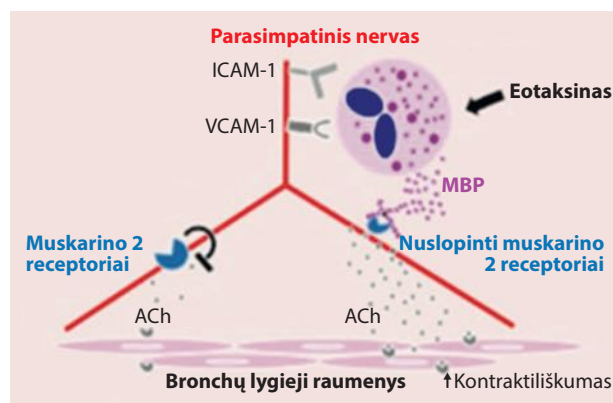
Eozinofilai, prisitvirtindami prie neuronų bei greta parasimpatinio nervo, išskiria didelį kiekį eozinofilų pagrindinio bazinio baltymo (angl. *major basic protein*), kuris yra parasimpatinio nervo neuronų muskarino 2 receptorių antagonistas. Blokuojant šio receptoriaus aktyvųjį centrą, ACh negali prisijungti bei slopinti naujų ACh išskyrimą, taip šio mediatoriaus kiekis tampa nekontroliuojamas ir sukelia itin ūminį bronchų lygiųjų raumenų susitraukimą [20, 21, 27]. Dar daugiau, be to, kad eozinofilai skatina kvėpavimo takų inervaciją ir blokuoja muskarino 2 receptorių, jie skatina neuronus išskirti neurotransmitorius, tokius, kaip substancija P (skausmo neurotransmitorius), kuris ne tik skatina bronchų susitraukimą, bet veikia kaip chemoatraktantas naujų eozinofilų pritraukimui (6 pav.) [28]. Taip pat eozinofilai poliarizuoja sensorinius nervus, taip mažindami jų aktyvacijos slenksį, bei skatina adhezijos molekulių gamybą nervų ląstelėse [27, 29].

APIBENDRINIMAS

Keliant klausimą, ar nustatomi skirtingos elgsenos eozinofilai yra jų endotipai, bręstantys kaulų čiulpuose skirtingais ligos „konteksto“ nulemtais mechanizmais, ar tai potipiai, kurie išsivysto audinyje, veikiami ligos „konteksto“ nulemtos vietinės mikroaplinkos – vienaareikšmiško atsakymo nėra. Labiausiai tikėtina, kad astma lemia sutrikusį eozinofilų potipių vystymąsi kaulų čiulpuose, tačiau galutinę jų aktyvaciją bei funkcijas lemia vietinė mikroaplinka kvėpavimo takuose. Taip pat eozinofilai tiesiogiai sąveikauja su kvėpavimo takų nervų sistema, skatindami inervaciją. Dar daugiau, jie skatina ACh išskyrimą, prisidėdami prie intensyvesnio bronchų lygiųjų raumenų susitraukimo ir hiperreaktyvumo, didina sensorinio nervo įsijautrinimą, lemiant sunkesnę astmos ligos formą ir padidėjusią paūmėjimų tikimybę.

LITERATŪRA

1. Mesnil C, Raulier S, Paulissen G, Xiao X, Birrell MA, Piroton D, et al. Lung-resident eosinophils represent a distinct regulatory eosinophil subset. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3279-95.
2. Bainton DF, Farquhar MG. Segregation and packaging of granule enzymes in eosinophilic leukocytes. *J Cell Biol*. 1970;45(1):54-73.
3. Melo RC, Weller PF. Contemporary understanding of the secretory granules in human eosinophils. *J Leukoc Biol*. 2018;104(1):85-93.
4. Woschnagg C, Rubin J, Venge P. Eosinophil cationic protein (ECP) is processed during secretion. *J Immunol*. 2009;183(6):3949-54.
5. Simon HU, Plötz S, Simon D, Seitzer U, Braathen LR, Menz G, et al. Interleukin-2 primes eosinophil degranulation in



6 pav. Eozinofilų įtaka parasimpatinių ir sensorinių nervų sukeltam kvėpavimo takų įsijautrinimui

ACh – acetilcholinai; ICAM-1 – tarpląstelinė adhezijos molekulė 1; MBP – eozinofilų pagrindinis bazinis baltymas; VCAM-1 – kraujagyslių adhezijos molekulė 1. Pritaikyta remiantis [20]. © 1999–2022 John Wiley & Sons, Inc.

hypereosinophilia and Wells' syndrome. *J Immunol Res*. 2003;33(4):834-9.

6. Spencer LA, Bonjour K, Melo RC, Weller PF. Eosinophil secretion of granule-derived cytokines. *Front Immunol*. 2014;5:496.
7. Logan MR, Odemuyiwa SO, Moqbel R. Understanding exocytosis in immune and inflammatory cells: the molecular basis of mediator secretion. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(5):923-32.
8. Frettelet T, Gigon L, Karaulov A, Yousefi S, Simon H-U. The Enigma of Eosinophil Degranulation. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):7091.
9. Cao Y, Shin S, Carroll DJ, O'Sullivan JA, Bochner BS. Single-site, five-year experience with human eosinophil isolation by density gradient centrifugation and CD16 immunomagnetic negative separation. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):1-5.
10. Frick WE, Sedgwick JB, Busse WW. The appearance of hypodense eosinophils in antigen-dependent late phase asthma1-3. *Am Rev Respir Dis*. 1989;139:1401-6.
11. Yukawa T, Kroegel C, Evans P, Fukuda T, Chung K, Barnes P. Density heterogeneity of eosinophil leucocytes: induction of hypodense eosinophils by platelet-activating factor. *Immunology*. 1989;68(1):140.
12. Fukuda T, Dunnette SL, Reed CE, Ackerman SJ, Peters MS, Gleich GJ. Increased numbers of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma. *Am J Respir*. 1985;132(5):981-5.
13. Peters MS, Gleich GJ, Dunnette SL, Fukuda T. Ultrastructural study of eosinophils from patients with the hypereosinophilic syndrome: a morphological basis of hypodense eosinophils. *Blood*. 1988; 71(3):780-5.
14. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, Yoshimoto G, Kikushige Y, Okeda A, et al. Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med*. 2009;206(1):183-93.

15. **Van Hulst G, Bureau F, Desmet CJ.** Eosinophils as Drivers of Severe Eosinophilic Asthma: Endotypes or Plasticity? *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):10150.
16. **Marichal T, Mesnil C, Bureau F.** Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. *Front Med.* 2017;4:101.
17. **Berdnikovs S, editor.** The twilight zone: plasticity and mixed ontogeny of neutrophil and eosinophil granulocyte subsets. *Semin Immunopathol.* 2021: Springer Vol. 43. No. 3.
18. **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.
19. **Prin L, Charon J, Capron M, Gosset P, Taelman H, Tonnel A, et al.** Heterogeneity of human eosinophils. II. Variability of respiratory burst activity related to cell density. *Clin Exp Immunol.* 1984;57(3):735.
20. **Drake MG, Lebold KM, Roth-Carter QR, Pincus AB, Blum ED, Proskocil BJ, et al.** Eosinophil and airway nerve interactions in asthma. *J Leukoc Biol.* 2018;104(1):61-7.
21. **Drake MG, Scott GD, Blum ED, Lebold KM, Nie Z, Lee JJ, et al.** Eosinophils increase airway sensory nerve density in mice and in human asthma. *Sci Transl Med.* 2018;10(457):eaar8477.
22. **Lebold KM, Drake MG, Hales-Beck LB, Fryer AD, Jacoby DB.** IL-5 exposure in utero increases lung nerve density and airway reactivity in adult offspring. *Am J Respir Cell Mol.* 2020;62(4):493-502.
23. **Pincus AB, Fryer AD, Jacoby DB.** Mini review: neural mechanisms underlying airway hyperresponsiveness. *Neurosci Lett.* 2021;751:135795.
24. **Costello RW, Schofield BH, Kephart GM, Gleich GJ, Jacoby DB, Fryer AD.** Localization of eosinophils to airway nerves and effect on neuronal M2 muscarinic receptor function. *Am J Physiol Lung Cell Mo.* 1997;273(1):L93-L103.
25. **Fryer AD, Stein LH, Nie Z, Curtis DE, Evans CM, Hodgson ST, et al.** Neuronal eotaxin and the effects of CCR3 antagonist on airway hyperreactivity and M2 receptor dysfunction. *J Clin Investig.* 2006;116(1):228-36.
26. **Pelaia G, Renda T, Gallelli L, Vatrella A, Busceti MT, Agati S, et al.** Molecular mechanisms underlying airway smooth muscle contraction and proliferation: implications for asthma. *Respir Med.* 2008;102(8):1173-81.
27. **Gu Q, Lim ME, Gleich GJ, Lee L-Y.** Mechanisms of eosinophil major basic protein-induced hyperexcitability of vagal pulmonary chemosensitive neurons. *Am J Physiol Lung Cell Mo.* 2009;296(3):L453-L461.
28. **Dunzendorfer S, Meierhofer C, Wiedermann CJ.** Signaling in neuropeptide-induced migration of human eosinophils. *J Leukoc Biol.* 1998;64(6):828-34.
29. **Gu Q, Wiggers ME, Gleich GJ, Lee L-Y.** Sensitization of isolated rat vagal pulmonary sensory neurons by eosinophil-derived cationic proteins. *Am J Physiol Lung Cell Mo.* 2008;294(3):L544-L552.

Disertacijos

Kontaktinė alergija sunkiesiems metalams: rizikos veiksniai ir patogeneziniai mechanizmai

CONTACT ALLERGY TO HEAVY METALS: RISK FACTORS AND PATHOGENESIS

KOTRYNA LINAUSKIENĖ

VU MF Klinikinės medicinos institutas, Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika

Disertacija apginta viešajame gynimo tarybos posėdyje 2022 m. kovo mėn. 24 d. Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centre.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Laura Malinauskienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Mokslinė konsultantė:

prof. dr. Marlène Isaksson (Lundo universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

prof. dr. Rūta Dubakienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Matilda Bylaitė-Bučinskienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

dr. Rūta Druiteikienė (Fizinių ir technologijos mokslų centras, gamtos mokslai, fizika – N 002),

prof. dr. Violeta Kvedarienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

prof. dr. Radosław Spiewak (Krokuvos Jogailos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Straipsnyje pateikiami esminiai disertacijos rezultatai.

The dissertation was defended at a public meeting of the Dissertation Defense Panel on 24th March 2022 in the Vilnius University Hospital Santaros Clinics, Center of Pulmonology and Allergology.

Academic supervisor:

Prof. Dr. Laura Malinauskienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Academic consultant:

Prof. Dr. Marlène Isaksson (Lund University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The Defense Panel:

Prof. Dr. Rūta Dubakienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Matilda Bylaitė Bučinskienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Dr. Rūta Druiteikienė (Center of Physical Sciences and Technology, Natural Sciences, Physics – N 002),

Prof. Dr. Violeta Kvedarienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Radosław Spiewak (Jagellonian University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The article presents the main results of the dissertation.

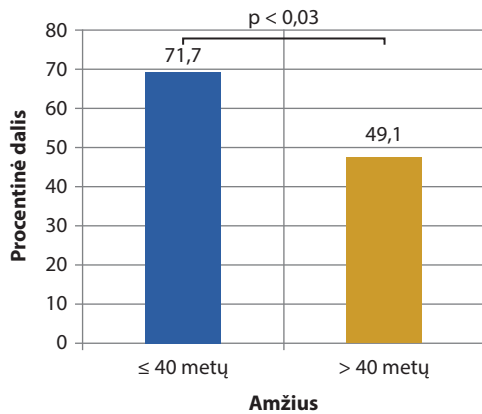
DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.965>

IVADAS

Alergija metalams ilgą laiką buvo ir tebėra dažniausia kontaktinė alergija tarp sergančiųjų dermatitu ir bendrojoje populiacijoje. Su metalais dažnai kontaktuoja įvairių profesijų atstovai, pvz., mechanikai, statybininkai, suvirintojai, kompiuterinės technikos surinkėjai, įrankių gamintojai, kasininkai ir kt. [1–3]. Šiame moksliniame darbe nagrinėjama, kaip kontaktinė alergija pasireiškia tarp metalo apdirbimo sektoriuje dirbančių žmonių. Darbą sudaro atskiri klinikiniai ir eksperimentiniai tyrimai.

KLAUSIMYNAS IR ODOS LOPO MĖGINIAI SU EUROPOS BAZINE SERIJA

Pradžioje buvo apklausti 185 metalo apdirbimo įmonės darbuotojai (154 darbininkai ir 31 administracijos darbuotojas). Jie atsakė į specialiai tyrimui sudarytos anketos klausimus, pateikdami informaciją apie varginančius odos sutrikimus. Apklausos rezultatai parodė, kad mažiau nei 20 metų darbo stažą turintys metalo apdirbimo sektoriaus darbuotojai dažniau turėjo odos sutrikimų nei ilgiau toje pačioje pozicijoje dirbantieji ir kad odos sutrikimus dažniausiai sukelia kontaktas



1 pav. Skundai dėl odos simptomų pagal darbininkų amžių

su alyva ir kitais techniniais skysčiais, naudojamais darbo vietoje (1 lentelė). Tęsiant tyrimą, ant 135 metalo apdirbimo sektoriaus darbuotojų (75 darbininkų ir 60 administracijos darbuotojų) nugaros buvo užklijuoti odos lopo mėginiai su Europos bazinės serijos kontaktiniais alergenais. Bent viena teigiama mėginio reakcija pasireiškė 28,9 proc. tiriamųjų (2 lentelė). Įsijautrinimas kobalto chloridui statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp darbininkų ir administracijos darbuotojų (teigiami lopo testai / tirti asmenys: 6 / 75 ir 0 / 60 atitinkamai, $p = 0,03$). Moterys, nepriklausomai nuo atliekamo darbo, buvo statistiškai dažniau įsijautrinusios nikelio sulfatui nei vyrai (18,75 proc. ir 4,22 proc. atitinkamai, $p = 0,01$). Iš tirtų Europos bazinės serijos kontaktinių alergenų, penki dažniausi nustatyti kontaktiniai alergenais buvo nikelio sulfatas (11,11 proc.), Peru balzamas (5,93 proc.), kobalto chloridas (4,4 proc.), kvapiųjų medžiagų mišinys I (3,7 proc.) ir metildibromoglutaronitrilas (2,96 proc.).

Dirbant įgytas alerginis arba iritacinis kontaktinis dermatitas buvo įtartas 11 iš 75 darbininkų. Jaunesni (< 40 metų amžiaus) darbuotojai statistiškai reikšmingai dažniau skundėsi odos simptomais nei vyresni ($p = 0,03$) (1 pav.), viena to priežastis – jaunesnio amžiaus darbininkai labiau atkreipia dėmesį į sveikatos problemas nei vyresni ilgiau dirbantys asmenys, kurie dažniausiai darbo metu pripranta prie darbo sąlygų, atsainiau žiūri į apsaugos ir profilaktikos priemones. Tai pat galimas „sveiko darbuotojo“ efektas, kuomet turintys odos sutrikimų darbuotojai išeina iš darbo ir lieka odos sutrikimų neturintys arba juos toleruojantys asmenys. Tai galėtų būti viena priežasčių, kodėl ilgą darbo stažą turintys asmenys rečiau skundėsi odos sutrikimais. Lyginant

1 lentelė. Apibendrinti klausimyno rezultatai pagal dermatito sritį ir įtariamą pažeidimo priežastį

| Skundai | Darbininkai, N = 154 | | Administracijos darbuotojai, N = 31 | | Reikšmingumo lygmuo, p |
|---------------------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------|-------------|------------------------|
| | n (proc.) | 95 proc. PI | n (proc.) | 95 proc. PI | |
| Veido bėrimas | 70 (45,5) | 37,8–53,3 | 5 (16,1) | 6,6–33,1 | 0,0024 |
| Rankų bėrimas | 66 (42,9) | 35,3–50,7 | 4 (12,9) | 4,5–29,4 | 0,0019 |
| Kojų bėrimas | 2 (1,3) | 0–4,9 | 3 (9,7) | 2,56–25,6 | 0,03 |
| Kitas bėrimas | 0/0 | – | 1 (3,2) | 0–17,5 | |
| Įtariamie veiksniai: | | | | | |
| Alyva, kiti techniniai skysčiai | 31 (20,1) | 14,5–27,2 | 1 (3,2) | 0–17,5 | 0,01 |
| Detergentai | 24 (15,6) | 10,6–22,2 | 9 (29,0) | 15,9–46,7 | 0,04 |
| Šaltis | 58 (37,7) | 29,7–44,8 | 8 (25,8) | 13,4–43,4 | 0,2 |
| Karštis | 47 (30,5) | 23,7–38,2 | 7 (22,5) | 11,1–40,1 | 0,36 |
| Metalai | 13 (8,4) | 4,8–14,0 | 0 / 0 | – | 0,13 |
| Bižuterija | 1 (0,6) | 0–3,9 | 2 (6,5) | 0,7–21,7 | 0,07 |
| Oda | 0 / 0 | – | 0 / 0 | – | – |
| Guma | 2 (1,3) | 0–4,9 | 2 (6,5) | 0,7–21,7 | 0,13 |

N – apklaustųjų skaičius; n – teigiamai atsakiusiųjų skaičius; PI – pasikliautinas intervalas. Chi kvadrato (χ^2) arba Fišerio tikslusis testas (jei $n \leq 5$). Statistiškai reikšmingi rezultatai ($p < 0,05$) paryškinti.

2 lentelė. MOAHLFAP indeksas – tiriamosios grupės aprašymas

| Savybės | Europos bazinė serija | | | | | |
|---|-----------------------|--------------------------------|-------------|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| | Visi tiriamieji | | Darbininkai | | Administracijos darbuotojai | |
| | N | Teigiamos reakcijos, n (proc.) | N | Teigiamos reakcijos, n (proc.) | N | Teigiamos reakcijos, n (proc.) |
| Vyrai | 135 | 71 (52,6) | 75 | 52 (69,3) | 60 | 19 (31,7) |
| Su darbu susiję | 135 | 11 (8,1) | 75 | 11 (14,7) | 60 | 0 (0) |
| Atopinis dermatitas | 135 | 2 (1,5) | 75 | 0 (0) | 60 | 2 (3,3) |
| Rankos | 135 | 11 (8,2) | 75 | 10 (13,3) | 60 | 1 (1,7) |
| Kojos | 135 | 0 (0) | 75 | 0 (0) | 60 | 0 (0) |
| Veidas | 135 | 16 (11,9) | 75 | 5 (6,7) | 60 | 11 (18,3) |
| Amžius > 40 metų | 135 | 81 (60,0) | 75 | 48 (64,0) | 60 | 33 (55,0) |
| Teigiamumas (≥ 1 teigiama reakcija) | 135 | 39 (28,9) | 75 | 25 (33,3) | 60 | 14 (23,3) |

N – tiriamųjų skaičius; n – teigiamų reakcijų skaičius.

atlikto tyrimo rezultatus su Bavarijos regiono (Vokietija) metalo apdirbimo įmonių darbuotojų duomenimis, didžiausias kontaktinės alergijos dažnis taip pat buvo pastebėtas jauname amžiuje – 15–24 metų amžiaus grupėje [4]. Pažymėtina tai, kad dažniausiai metalo apdirbimo pramonėje kontaktinė alergija pasireiškia per pirmuosius ketverius darbo metus [4].

Lyginant odos lopo mėginių rezultatus su bendrąja Europos populiacija, EDEN tyrimo dalyviais, tarp kurių buvo ir metalo apdirbimo įmonių darbuotojų, pastebėta, kad metalo įmonių darbuotojai statistiškai reikšmingai dažniau yra įsijautrinę kobalto chloridui

3 lentelė. Vidutinis nikelio, kobalto ir chromo išsiskyrimas į dirbtinį prakaitą per vieną dieną ir savaitę ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

| | Išsiskyres kiekis iš tyrimo mėginį | Nustatytas kiekis ant darbininkų pirštų | Leistinos ribos | Dermatito simptomus galinti sukelti riba įsijautrinusiems asmenims | Įjautrinimo kiekis |
|----------|---|---|---|--|--|
| Nikelis | 0,0257* $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{sav.}$ | 0,0297* $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | < 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{sav.}$ [7] | 0,0075–10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ [38, 39] | 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ [39] |
| Kobaltas | < 0,01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{sav.}$ | < 0,01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | NR | 0,066–1,95 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ [40] | 2,3–226 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ [41] |
| Chromas | 0,0057* $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{sav.}$ | 0,0056* $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ | 0,3 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ [42] | 0,01–0,05 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ [42] | 0,02–1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ [42] |

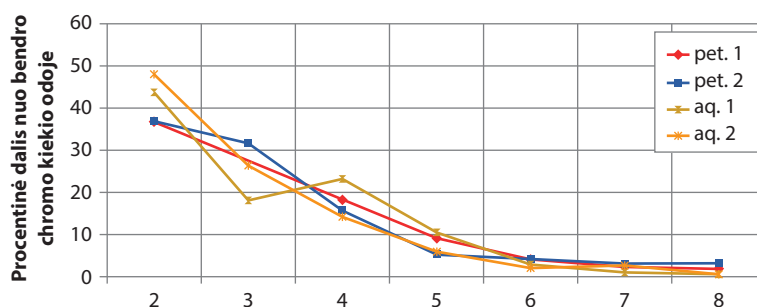
*maksimalus nustatytas kiekis mūsų tyrime. NR – nėra reguliavimo.

ir kalio dichromatui [5]. Tai rodo, kad įsijautrinimas šiems metalams galimai yra susijęs su profesija.

PIRŠTŲ MERKIMO MĒGINYS

Iš odos lopo tyrime dalyvavusių 135 darbuotojų 88 darbuotojai (50 darbininkų ir 38 administracijos darbuotojų) dar dalyvavo vadinamajame piršto merkimo mėginio eksperimente. Piršto merkimo mėginio metodas naudojamas norint aptikti ant paviršiaus esančias metalų liekanas, daleles. Palyginus su kitais metodais, pvz., kai mėginiai imami servetėle arba lipnia juosta, šis metodas yra techniškai paprastesnis, o rezultatai tikslūs ir patikimi. Buvo paimti 176 mėginiai nuo 88 dalyvių smiliaus ir nykščio. Šie mėginiai buvo ištirti induktyviai susietos plazmos masių spektrometru, bendradarbiaujant su Fizinių ir technologijos mokslų centro Branduolinių technologijų skyriaus mokslininkais (Vilnius, Lietuva). Nikelio buvo aptikta visuose mėginiuose, tačiau be statistinio reikšmingumo tarp darbovietės arba lyties. Didžiausi nikelio kiekiai buvo aptikti ant žaliavinės medžiagos operatorių (0,0174 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$), vinių kaitintojų (0,0160 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$), informacinių technologijų skyriaus darbuotojų (0,0297 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) ir gamybos kontrolieriaus (0,0153 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) pirštų paviršiaus. Aptikto kobalto kiekio mediana statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp darbininkų ir administracijos darbuotojų (0,004 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ir 0,001 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, $p = 0,04$). Pirštų merkimo mėginio metu nustatyto chromo kiekio mediana statistiškai reikšmingai nesiskyrė tarp darbo vietų, tačiau pastebėta pokyčio tendencija tarp lyčių: 0,0013 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ vyrams ir 0,0007 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ moterims ($p = 0,06$). Šiame tyrime pirmą kartą pirštų merkimo metodas buvo pritaikytas kobaltui ir chromui ant pirštų paviršiaus aptikti.

Kontaktinė alergija nikeliiui yra dažnesnė nei bet kuriam kitam metalui. Europos Sąjungoje nikelio išsiskyrimas iš metalinių objektų, skirtų tiesiogiai ir ilgesnį laiką liestis su oda, yra ribojamas REACH direktyva iki < 0,5 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ per savaitę į dirbtinį prakaitą ir iki 0,2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ per savaitę bižuterijos papuošalams [6, 7]. Plačiai paplitusi klaidinga nuomonė, kad reglamentas apima tik tokius daiktus, kaip papuošalai,



2 pav. Procentinis chromo kiekio pasiskirstymas odoje 30 μm pjūvyje skirtingame odos gylyje, neatsižvelgiant į likusį kiekį ant viršaus arba receptoriaus fazėje

Aq. – vanduo, Pet. – vazelinai. Skaičiai X skalėje žymi skirtingus sluoksnius: 2 – viršutinį ir 7,8 – apatinį sluoksnių.

diržų sagtys ir kt., kuriuos asmuo gali dėvėti. Tačiau įrankiams ir instrumentams, kurie liečiasi su oda ilgesnį laiką, taip pat yra taikoma REACH direktyva. Žinoma, kad dermatito, arba kitaip pažeisto vientiso odos barjero vietoje kontaktinio dermatito išsivystymo slenkstis yra žymiai mažesnis. Mūsų tyrime nustatytas nikelio kiekis ant pirštų paviršiaus (3 lentelė) jau įsijautrinusiam nikeliiui asmeniui gali sukelti odos uždegimą, alerginio kontaktinio dermatito simptomus. Daugelis metalo apdirbimo įmonės darbuotojų dirba be darbo apsaugos priemonių arba pirštinių, nuolat liedsdami metalo gaminius ir įvairius įrankius ir nesuprasdami įsijautrinimo rizikos. Taigi, prevencinis švietimas, aiškinant darbuotojams, kaip sumažinti alergijos riziką, labai svarbus ir, deja, kol kas nepakankamas.

Mūsų tyrime didžiausias kobalto kiekis buvo nustatytas ant vinių kaitintojų ir žaliavinės medžiagos operatorių pirštų paviršiaus. Panašius rezultatus paskelbė ir kiti autoriai, didžiausius kiekius nustatę ant metalo presavimo ir žaliavinės medžiagos operatorių pirštų. Šių profesijų darbuotojai dažniausiai kontaktuoja su neapdorotomis žaliavomis.

Chromas yra netirpus metalas, tačiau jo korozija dirbtiniame prakaitu arba kitame skystyje pasireiškia įvairių druskų susidarymu ir taip padidina įjautrinančias savybes. Žinoma, kad šešiavalentės chromo druskos yra labiau tirpios ir įjautrinančios nei trivalentės. Chromo įjautrinimo galimybes tyrinėjo Menné su bendraautoriais, vėliau Bregnbak su bendraautoriais ir nustatė, kad chromo išsiskyrimas iš galutinio pro-

dukto turi neviršyti 0,02–0,05 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ [8, 9]. Tai yra saugi riba, labai sumažinanti įsijautrinimo chromui riziką. Šešiavalentis chromas turi didžiausią įtaką kontaktinės alergijos ir alerginio kontaktinio dermatito išsivystymui [9–11]. Mūsų tyrime chromo kiekis ant pirštų tarp administracijos darbuotojų ir darbininkų nesiskyrė. Daugiausia chromo aptikta ant žaliavinės medžiagos operatorių ir vinių kaitintojų pirštų paviršiaus. Tai patvirtina ir kitų autorių paskelbtus tyrimų duomenis, kuomet didžiausias chromo kiekis buvo nustatytas tiesioginį ir ilgalaikį kontaktą su metalo lydiniams turintiems darbuotojams [12].

METALŲ IŠSISKYRIMAS Į DIRBTINĮ PRAKAITĄ

Žinoma, kad jau sudirgintos odos ilgalaikis kontaktas su metalais gali sukelti alerginį kontaktinį dermatitą [13]. Todėl buvo atliktas eksperimentas, imituojantis ilgalaikį – paros ir savaitės trukmės – vielos ir vinių kontaktą su dirbtiniu prakaitu. Į dirbtinį prakaitą iš vielos ir vinių išsiskyrusių metalų (nikelio, kobalto ir chromo) kiekis buvo išmatuotas Lundo universiteto Profesinės ir aplinkos dermatologijos skyriaus laboratorijoje Skåne universiteto ligoninėje (Malmė, Švedija), naudojant atominės absorbcijos spektrometrą. Nikelio, kobalto ir chromo kiekio išsiskyrimas iš vinių, vielos ir žaliavinės medžiagos buvo matuotas praėjus 24 val. ir po septynių parų. Šis eksperimentas parodė, kad per savaitę iš vinių ir vielos į dirbtinį prakaitą išsiskyrusio nikelio kiekio padidėjimas yra statistiškai reikšmingas ($p = 0,04$). Visi tirti metalai (nikelis, chromas ir kobaltas) išsiskyrė iš tirtų objektų, kontaktuojant su dirbtiniu prakaitu, o vidutinis koncentracijos kiekis didėjo ilgėjant kontakto laikui. Tyrimo metu buvo aptiktas kobaltas, nors žaliavinės medžiagos specifikacijos dokumentuose kobaltas sudėtyje nebuvo nurodytas. Svarbu paminėti, kad vis dar nėra kobalto išsiskyrimą iš objektų, skirtų ilgesnį laiką tiesiogiai liestis su oda, reglamentuojančių teisės aktų.

CHROMO PENETRACIJA PER ODA NAUDOJANT SKIRTINGAS TERPES

Chromo druskos yra žinomos kaip įsijautrinimą sukkeliantis profesinio alerginio kontaktinio dermatito priežastinis veiksnys [9, 14]. Siekiant geriau suprasti chromo prasiskverbimo per odą ypatybes, buvo atliktas Franz tipo difuzinės celės eksperimentas, naudojant dvi skirtingas terpes (vazeliną ir vandenį) su chromo druskomis [15]. Eksperimentas atliktas Lundo universiteto Profesinės ir aplinkos dermatologijos skyriaus laboratorijoje Skåne universitetinė ligoninė (Malmė, Švedija), naudojant kiaulės ausies odą kaip žmogaus odos atitikmenį. Chromas buvo aptiktas abiejų terpių Franz tipo difuzinės celės recipientų fazėse. Chromo pasiskirstymas kiaulės ausies odos sluoksniuose mažai priklausė nuo naudotos terpės ir abiem atvejais buvo

panašus. Kiaulės odos donorinis paviršius po eksperimento buvo nuvalytas servetėle, siekiant išsiaiškinti, kiek chromo liko neprasisakverbusio. Chromo nebuvo aptikta ant servetėlės, kuria nuvalytas kiaulės odos, paveiktos vandenine terpe, paviršius. Tai rodo, kad servetėlių arba kiti odos paviršiaus tyrimo metodai, kai naudojamos vandeninės chromo druskos darbo aplinkoje, gali būti nepatikimi metodai paviršiui tirti.

Tyrimo nustatyta, kad chromas lengvai prasiskverbia naudojant tiek vazeliną, tiek vandeninę terpe, tačiau, naudojant vandeninę terpe, procesas vyksta greičiau. Tai patvirtina mūsų atlikto paviršiaus nuvalymo mėginio rezultatai, kuriuose chromo neaptikta. To ir galima buvo tikėtis, nes chromas vazelino pagrindo terpėje pasiskirstęs hidrofobinėje aplinkoje, todėl mažiau chromo jonų tiesiogiai kontaktuoja su odos paviršiumi, taip ribojamas chromo jonų kiekis, galintis prasiskverbti per odą. Eksperimente, naudojant vazelino pagrindo mėginį odos paviršiuje, buvo aptiktas nemažas (7–50 proc.) likutinis atominio chromo kiekis (2 pav.), o vandeninėje terpėje ištirpusios chromo druskos prasiskverbė per odą ir paviršiuje atominio chromo neaptikta. Panašius rezultatus gavo ir Gammelgaard su kolegomis per 160 val. trukusį eksperimentą, kai ant žmogaus odos buvo užtepta didesnės koncentracijos kalio dichromato druska ir taikytas lipnios juostelės metodas mėginiams nuo odos paviršiaus surinkti [16, 17].

Atlikdami eksperimentą akceptorinėje terpėje, aptikome didelį chromo kiekį nepriklausomai nuo pasirinktos terpės (vazelino ar vandens). Žinomi du pagrindiniai prasiskverbimo per odą keliai [18, 19]. Pirmas – transepiderminis kelias, kai medžiagos difunduoja per tarpląstelinius raginio sluoksnio tarpus arba ragines ląsteles; antras kelias vyksta per odos priedus, kai difuzija vyksta per plaukų folikulus, riebalines ir prakaito liaukas. Paprastai prasiskverbimas vyksta abiem keliais. Odos sritys, kuriose yra gausu plaukų folikulų (galva, pažastys ir kt.), labiau pralaidžios įvairioms cheminėms medžiagoms nei kitos, mažiau plaukuotos odos dalys [19, 20]. Be to, lipofilinės molekulės prasiskverbia į odą greitai, o hidrofilinės lėčiau. Tai gali paaiškinti, kodėl, naudojant chromo druskas vazelino pagrindo terpėje, odoje radome mažiau chromo, bet didesnę jo kiekį nustatėme receptoriniame skystyje. Tai reiškia, kad lipofilinėje terpėje chromas lengvai patenka į odą ir prasiskverbia per ją. Šie rezultatai gali reikšmingai pasitarnauti apskaičiuojant teorinį atominio chromo kiekį, kuris gali sukelti kontaktinę alergiją arba alerginio kontaktinio dermatito simptomus jau įsijautrinusiems asmenims. Atlikto eksperimento rezultatai rodo, kad toksikologiniai skaičiavimai, atliekami vandeniniams chromo druskų tirpalams, turėtų būti tikslesni nei lipofilinėms terpėms [17].

Minėtame eksperimente buvo naudota šaldyta

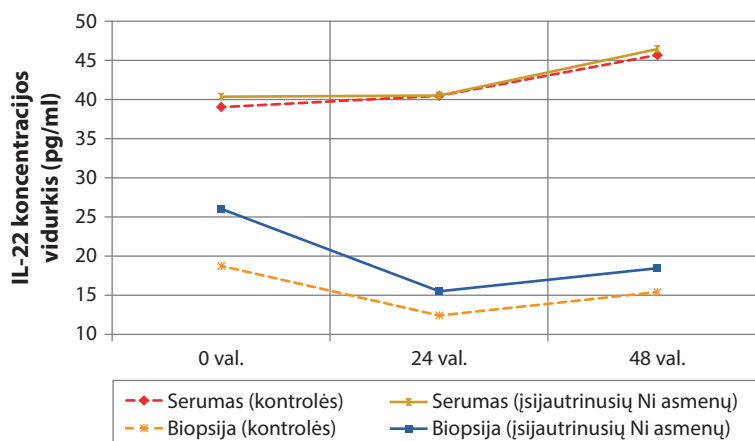
Disertacijos

kiaulės ausies oda. Yra tyrimų, kurie nagrinėjo šaldymo poveikio įtaką odos raginio sluoksnio vientisumui, tiriant įvairius medicininius prietaisus ir įrankius (pvz., chirurgines adatas) [21]. Tyrėjai, nagrinėję šalčio poveikį odos barjerinei funkcijai ir metaboliškai stabilių cheminių medžiagų prasiskverbimui per odą, nustatė, kad šaldymas barjerinei funkcijai įtakos neturėjo.

CITOKINAI ALERGINIO KONTAKTINIO DERMATITO PATOGENEZĖJE

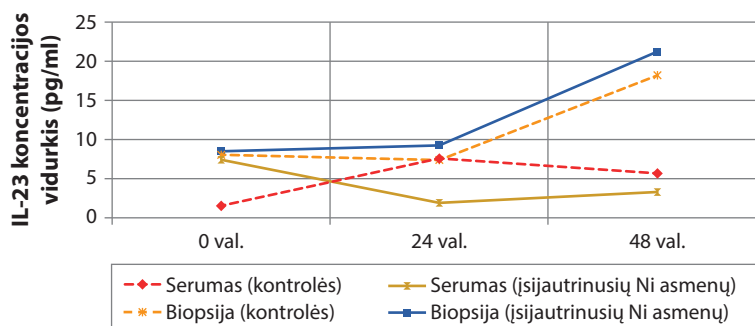
Alerginio kontaktinio dermatito mechanizmas aktyviai tyrinėjamas jau kelis dešimtmečius, tačiau pagrindiniai alerginio kontaktinio dermatito imunologiniai mechanizmai vis dar neaiškūs [22, 23]. Daugeliu atvejų iritacinis ir alerginis kontaktinis dermatitai yra kliniškai ir histologiškai panašūs, taip pat nebuvo nustatyta biožymenų, leidžiančių juos atskirti serologiškai [23]. Žinoma, kad po to, kai antigenas prasiskverbia į raginį odos sluoksnį, jis citotoksiškai veikia keratinocitus ir skatina juos išskirti signalines molekules – citokinus ir chemokinus. Siekiant geriau suprasti alerginio kontaktinio dermatito patogenezę, buvo tirta 10 savanorių: penki įsijautrinę nikeliui ir penki sveiki. Šių tiriamųjų buvo paprašyta eksperimento metu nevirtoti maisto, kuriame gausu nikelio, ir skardinėse konservuotų maisto produktų. Iš tiriamųjų tris kartus kas 24 val. buvo imami kraujo mėginiai, atliktos odos biopsijos ir naudojant „ELISA Invitrogen“ („Thermo Fisher Scientific“, „Bender MedSystems GmgH“, Viena, Austrija) rinkinius, kiekybiškai nustatyti žmogaus interferono γ (IFN γ), interleukino (IL) 1 α , IL-1 β , IL-9, IL-13, IL-17A, IL-22 ir IL-23 kiekiai. Šių citokinių pasirinkimą lėmė literatūroje aprašytas galimas jų vaidmuo kontaktinio dermatito patogenezėje. Dėl nedidelio mėginių kiekio biopsijose tirti IL-17A, IL-22 ir IL-23.

Šio tyrimo metu, praėjus 24 val. po odos lopo mėginių užklavimo, visiems penkiems nikeliui alergiškiems tyrimo dalyviams nustatyta teigiama reakcija (1+) į nikelio sulfatą. Po 48 val. trims nikeliui įsijautrinusiems tiriamiesiems nustatyta 2+ teigiama reakcija ir dviem – 3+ teigiama reakcija. Visiems kontrolinės grupės tiriamiesiems nikelio sulfato mėginys buvo neigiamas. Visuose nikeliui alergiškų ir kontrolinės grupės tiriamųjų kraujo serumo mėginiuose neaptikta IL-1 β , IL-9 ir IL-13. IL-1 α , IL-17A ir IFN γ nustatyti visuose serumo mėginiuose, tačiau jų koncentracija buvo mažesnė nei 4 pg/ml. IL-17A koncentracija visose odos biopsijos mėginiuose buvo < 4 pg/ml,



3 pav. IL-22 koncentracijos vidurkis (pg/ml) serumo ir biopsijos mėginiuose

IL-22 – interleukinas 22, Ni – nikelis.



4 pav. IL-23 koncentracijos vidurkis (pg/ml) serumo ir biopsijos mėginiuose

IL-23 – interleukinas 23, Ni – nikelis.

nepriklausomai nuo mėginio paėmimo laiko. IL-22 ir IL-23 nustatyti didesniais kiekiais, lyginant su kitais interleukinais, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp mėginio paėmimo laiko arba įsijautrinimo nikeliui nebuvo (3 ir 4 pav.).

Yra nemažai informacijos apie imunologinį alerginio kontaktinio dermatito mechanizmą, tačiau daugelis žinių grindžiamos pelių modeliais arba *in vitro* eksperimentais, todėl stinga *in vivo* tyrimų. Šio *in vivo* eksperimento metu pasirinkti tirti jau anksčiau kitų autorių minėti kaip galimi alerginio kontaktinio dermatito patogenezėje dalyvaujantys citokinai [24]. Šiame eksperimente nustatytas žemas IL-17A kiekis kraujo serume ir odos biopsinėje medžiagoje, nors priešingus rezultatus gavo Silvestre su kolegomis, kurie tyrė lėtinio dermatito pažeistos odos mėginius [25]. Šiuos skirtingus rezultatus padeda paaiškinti Schmidt ir kolegų atlikto tyrimo rezultatai, kuriuose didelis IL-17A kiekis nustatytas odos mėginiuose, pakartotinai paveiktuose kontaktinio alergeno [26]. Lygiai taip pat didelės IFN γ ir IL-1 β koncentracijos nustatytos tose buvusio dermatito vietose, kuriose oda buvo pakartotinai veikiamą kontaktinio alergeno [26, 27]. Keletas *in vitro* tyrimų, kai žmogaus keratinocitai ir periferinis kraujas buvo

stimuliuojami nikeliu, parodė IL-17 raišką nikelio paveiktose odos biopsinės medžiagos mėginiuose [28].

Nikeliui įsijautrinusių ir kontrolinės grupės tiriamųjų kraujo serume aptikome panašius IL-22 kiekius (3 pav.), tačiau galime išvelgti koncentracijos didėjimo tendenciją tarp įsijautrinusių nikeliui. *In vitro* eksperimentų, atliktų Larsen su kolegomis metu, nustatyta IL-22 raiška įjautrintos nikeliui ir nikeliu paveiktos odos be uždegimo mėginiuose [29]. Tai paaiškintų mūsų eksperimente gautus panašius įsijautrinusiųjų ir kontrolinės grupės rezultatus. Gali būti, kad IL-22 yra nespecifinis epidermio pažeidimo citokinas, nes jis minimas atopinio dermatito ir psoriazės patogenezės mechanizmuose [30].

Priešuždegiminis citokinas IL-23 yra IL-12 šeimos narys, kurį ekspresuoja T limfocitai ir natūralios žudikės (angl. *natural killer*, NK, ląstelės) [28, 31]. IL-23 svarbus Th17 limfocitų vystymuisi ir galimai dalyvauja alerginio kontaktinio dermatito patogenezėje. Jis būtinas IL-22 raiškai, Th17 limfocitų brendimui ir dauginimuisi. Atliktų *in vitro* tyrimų metų rasta padidėjusi IL-23 raiška, kuomet žmogaus keratinocitai buvo veikiami kontaktiniais alergenais [32]. Tai nustatome ir mūsų *in vivo* eksperimento biopsinės medžiagos mėginiuose (4 pav.). Tačiau nepastebėjome reikšmingo skirtumo tarp nikeliui įsijautrinusiųjų arba kontrolinės grupės asmenų mėginių, todėl tai gali būti ženklas, kad kaip ir IL-22, IL-23 nėra specifinis alerginiam kontaktiniam dermatitui ir yra nespecifinis epidermio pažeidimo citokinas.

Šiame eksperimente nustatėme mažą IFN γ kiekį kraujo serume praėjus 48 val., kai buvo užklijuotas mėginys su nikeliu kontrolinės grupės tiriamiesiems, bei radome kiek aukštesnę koncentraciją ir vieną netipinę vertę tarp nikeliui įsijautrinusių tiriamųjų. Atliekant eksperimentus ir naudojant imunohistocheminį metodą, Ulfgren su kolegomis taip pat neaptiko IFN γ nikeliu paveiktos odos biopsiniuose mėginiuose tarp įjautrintos nikeliui ir kontrolinės grupės mėginiuose per 6–72 val. nuo eksperimento pradžios [33]. Silvestre su kolegomis, tyrinėję lėtinio dermatito pažeistos odos biopsijos mėginius, nustatė didelius IFN γ kiekius [25]. Žinoma, kad IFN γ gaminamas, dirginant pažeistus keratinocitus, jis aktyvina uždegimines ląsteles iritacinio ir alerginio kontaktinių dermatitų atvejais. Tokią tendenciją galima išvelgti ir mūsų atlikto eksperimento atveju, atkreipiant dėmesį į kontrolinės grupės mėginius, praėjus 48 val. nuo eksperimento pradžios.

Daug dėmesio IL-1 tyrimams skyrė Bonfeld su kolegomis, kurie pradžioje tyrimus atliko su pelėmis, vėliau ir žmonėmis [34]. Yra tyrimų, kuriuose stebėtas IL-1 β koncentracijos padidėjimas alerginio kontaktinio dermatito metu ūminėje fazėje [35, 36]. Nustatyta, kad blokuojant IL-1 β , mažėja atsakas į kontaktinius alergenų. Mūsų tyrimo metu kraujo serumo mėginiuose

nenustatėme IL-1 α ir IL-1 β reikšmingos raiškos trimis skirtingais laikotarpiais tiek nikeliui įsijautrinusiems, tiek kontrolinės grupės tiriamiesiems. IL-1 šeima yra susijusi su įgimtu imuninių atsaku, kuris svarbus ūminiu ir lėtiniu uždegimo laikotarpiu. Rustemeyeris su kolegomis nustatė IL-1 α ir IL-1 β koncentracijos padidėjimą praėjus 6 val. po odos lopo mėginio užklijuvimo, todėl tikėtina, kad, praėjus 24 val., kai paėmėme biopsiją ir kraujo mėginius, šie interleukinai nebeišskiriami [37]. Schmidt ir kolegų eksperimento metu ta pati odos vieta, praėjus 21 dienai, pakartotinai buvo paveikta nikelio sulfatu. Tuomet išmatavę IL-1 β ir IL-17 koncentracijas, autoriai nustatė jų padidėjimą [26].

Šio darbo eksperimente IL-9 tirtas kraujo serumo mėginiuose trimis skirtingais laiko momentais. IL-9 kiekis buvo neišmatuojamas tiek nikeliui įsijautrinusių, tiek kontrolinės grupės tiriamųjų kraujo serumuose. Todėl, vertinant šuos rezultatus, darome prielaidą kad ūminio odos uždegimo metu galimas lokalus IL-9 padidėjimas be sisteminio šio citokino poveikio.

IL-13 yra vienas iš pagrindinių citokinių, tiesiogiai ir netiesiogiai reguliuojantis genus, susijusius su įgimta odos barjerine funkcija [31]. Mūsų tyrimo metu kraujo serume buvo neišmatuojamas IL-13 kiekis tiek nikeliui alergiškų, tiek kontrolinės grupės tiriamųjų asmenų mėginiuose. Tačiau Silvestre su kolegomis nustatė didesnius IL-13 kiekius lėtinės egzemos odos biopsijos mėginiuose nei ūminės egzemos pacientų mėginiuose. Mūsų gauti rezultatai kitokie greičiausiai dėl skirtingos tiriamosios medžiagos, t. y. atliktas periferinio kraujo mėginio tyrimas, bei mėginių ėmimo laiko, nes mūsų tyrimo tikslas buvo imunologiniai įvykiai per 48 val. nuo mėginio užklijuvimo, kai vystosi alerginis kontaktinis dermatitas.

Šis eksperimentas turi kelis trūkumus. Pirmiausia, tyrime dalyvavo nedidelis tiriamųjų skaičius. Buvo tirti tik kai kurie citokinai, kurių pasirinkimas buvo pagrįstas literatūros duomenimis. Tyrimo tikslas buvo nagrinėti pirmąsias 48 efektorinės alerginio kontaktinio dermatito fazės valandas odoje, kuri prieš tai neturėjo kontakto su tiriamu kontaktiniu alergenu bei nebuvo pažeista lėtinio uždegimo. Taigi, viena vertus, mūsų rezultatams gali turėti mažiau įtakos kiti veiksniai, tačiau realiame gyvenime tikriausiai sąveika tarp skirtingų ekspozicijų ir pradinės odos barjerinės funkcijos būklės gali turėti įtakos alerginio kontaktinio dermatito išsivystymui. ELISA metodas citokinių analizei buvo pasirinktas dėl didelio jautrumo ir specifiškumo, plataus analitinio diapazono ir patvirtinto rezultatų kartotinum, nors sudėtingesnė proteominė analizė galėtų suteikti platesnį vaizdą apie uždegiminių procesus. Nepaisant minėtų trūkumų, atlikto eksperimento rezultatai patvirtino iritacinio ir alerginio kontaktinio dermatito panašumus.

Disertacijos

APIBENDRINIMAS

- Jaunesni nei 40 metų amžiaus metalo apdirbimo įmonės darbuotojai dažniau skundėsi odos sutrikimais nei vyresni. Įsijautrinimas kobaltui tarp darbininkų buvo labiau paplitęs nei bendrojoje populiacijoje arba dermatitu sergančių pacientų, galbūt, tai atspindi padidėjusį profesinį poveikį. Vis dar reikalingas darbuotojų švietimas odos saugos ir apsauginių priemonių naudojimo tema.
- Iš vinių ir vielos skirtingomis koncentracijomis gali išsiskirti nikelis, kobaltas ir chromas. Aptikti nikelio ir chromo kiekiai gali sukelti alerginį kontaktinį dermatitą jau įsijautrinusiems darbuotojams. Todėl darbo vietoje reikia imtis prevencinių priemonių. Kobalto gali būti lydiniuose, net jei jis nepaminėtas žaliavinės medžiagos dokumentuose, todėl bent jau teoriškai tai gali būti dermatito rizikos veiksnys, kai oda pažeista.
- Pirštų merkimo metodas buvo naudojamas kobaltui ir chromui aptikti ant pirštų pirmą kartą. Panašu, kad tai paprastas ir patikimas metodas. Tačiau, norint tai pagrįsti, reikia atlikti daugiau tyrimų, kad šis metodas galėtų būti alternatyva tiriant kitų metalų poveikį odai standartizuotomis eksperimentinėmis sąlygomis tiek bendroje, tiek darbo aplinkoje.
- Chromo pasiskirstymas odoje yra panašus naudojant vazeliną ir vandenį, tačiau, naudojant vazeliną, odoje nustatyta chromo koncentracija buvo beveik du kartus mažesnė, lyginant su vandeniniu mėginiu. Reikia daugiau tyrimų su daugiau mėginių, kad būtų galima nustatyti, kuris nešiklis duotų nuoseklesnius rezultatus. Tam tikrose profesijose, kuriose vandens tirpaluose naudojamos chromo druskos, mėginių ėmimas rūgštine servetėle arba pirštų merkimo mėginiu gali būti netikslus, nes paviršiuje chromo neaptikta (visas pateko į odą arba ją praėjo). Nepaisant to, abu nešikliai yra tinkami odos lopo mėginiam, nes chromas buvo aptiktas odoje.
- Šiame tyrime pateikiami duomenys apie pasirinktus citokinus, svarbius kontaktinei alergijai, ir jų vaidmenį ankstyvuosiuose uždegiminiuose procesuose. Norint geriau suprasti pagrindinius mechanizmus, reikia atlikti daugiau realaus gyvenimo ir eksperimentinių tyrimų.

STRAIPSNIAI, KURIOSE PASKELBTI DISERTACIJOS REZULTATAI

1. **Linauskienė K, Malinauskienė L, Blažienė A.** Metals are important contact sensitizers: an experience from Lithuania. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3964045.
2. **Linauskiene K, Isaksson M, Malinauskiene L.** Heavy metals and the skin: Sensitization patterns in Lithuanian metalworkers. *Contact Dermatitis.* 2020;83(6):450–7.
3. **Linauskiene K, Dahlin J, Ezerinskis Z, Isaksson M, Sapolaite J, Malinauskiene L.** Occupational exposure to nickel, cobalt,

and chromium in the Lithuanian hard metal industry. *Contact Dermatitis.* 2021;84(4):247–53.

4. **Linauskiene K, Dahlin J, Ezerinskis Z, Isaksson M, Sapolaite J, Malinauskiene L.** The penetration of chromium: an up-to-date 0.5% potassium dichromate vehicle comparison. *Dermatitis.* 2021 – Volume – Issue –.

LITERATŪRA

1. **Mirabelli MC, Zock JP, Bircher AJ, Jarvis D, Keidel D, Kromhout H, et al.** Metalworking exposures and persistent skin symptoms in the ECRHS II and SAPALDIA 2 cohorts. *Contact Dermatitis.* 2009;60(5):256–63.
2. **Bock M, Schmidt A, Bruckner T, Diepgen TL.** Occupational skin disease in the construction industry. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1165–71.
3. **Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W.** Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project “FaSt”. *Int Arch Occup Environ Health.* 2004;77(8):543–51.
4. **Gruvberger B, Isaksson M, Frick M, Pontén A, Bruze M.** Occupational dermatoses in a metalworking plant. *Contact Dermatitis.* 2003;48(2):80–6.
5. **Schuttelaar MLA, Ofenloch RF, Bruze M, Cazzaniga S, Elners P, Gonçalo M, et al.** Prevalence of contact allergy to metals in the European general population with a focus on nickel and piercings: The EDEN Fragrance Study. *Contact Dermatitis.* 2018;79(1):1–9.
6. **Lidén, C, Bruze M, Thyssen JP, Menne T.** Metals. In: *Johansen SD, Frosch PJ, Lepoittevin JP.* *Contact Dermatitis.* 2011, Springer-Verlag Heidelberg: Heidelberg, Germany: 644–62.
7. (ECHA) European Chemicals Agency. *Prolonged Contact with the Skin—Definition Building for Nickel.* 2014. Helsinki. Finland.
8. **Bregnbak D, Thyssen JP, Jellesen MS, Zachariae C, Johansen JD.** Experimental skin deposition of chromium on the hands following handling of samples of leather and metal. *Contact Dermatitis.* 2016;75(2):89–95.
9. **Bregnbak D, Johansen JD, Jellesen MS, Zachariae C, Menné T, Thyssen JP.** Chromium allergy and dermatitis: prevalence and main findings. *Contact Dermatitis.* 2015;73(5):261–80.
10. **Wahlberg JE.** Percutaneous absorption of trivalent and hexavalent chromium (51Cr) through excised human and guinea pig skin. *Dermatologica.* 1970;141(4):288–96.
11. **Hansen MB, Johansen JD, Menné T.** Chromium allergy: significance of both Cr(III) and Cr(VI). *Contact Dermatitis.* 2003;49(4):206–12.
12. **Julander A, Skare L, Mulder M, Grandér M, Vahter M, Lidén C.** Skin deposition of nickel, cobalt, and chromium in production of gas turbines and space propulsion components. *Ann Occup Hyg.* 2010;54(3):340–50.
13. **Novak-Bilić G, Vučić M, Japundžić I, Meštrović-Štefekov J, Stanić-Duktaj S, Lugović-Mihić L.** Irritant and allergic contact dermatitis – skin lesion characteristics. *Acta Clin Croat.* 2018;57(4):713–20.
14. **Uter W, Larese Filon F, Rui F, Balato A, Wilkinson M, Kręćisz B, et al.** ESSCA results with nickel, cobalt and chromium, 2009–2012. *Contact Dermatitis.* 2016;75(2):117–21.
15. **Franz TJ.** Percutaneous absorption on the relevance of in vitro data. *J Invest Dermatol.* 1975;64(3):190–5.
16. **Gammelgaard B, Fullerton A, Avnstorp C, Menné T.** In vitro evaluation of water and petrolatum as vehicles in chromate patch testing. *Contact Dermatitis.* 1992;27(5):317–8.
17. **Gammelgaard B, Fullerton A, Avnstorp C, Menné T.** Permeation of chromium salts through human skin in vitro. *Contact Dermatitis.* 1992;27(5):302–10.
18. **Berard F, Marty JP, Nicolas JF.** Allergen penetration through the skin. *Eur J Dermatol.* 2003;13(4):324–30.
19. **Supe S, Takudage P.** Methods for evaluating penetration of drug into the skin: A review. *Skin Res Technol.* 2021;27(3):299–308.
20. **Schaefer H, Lademann J.** The role of follicular penetration. A differential view. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001;14:23–7.
21. **Ranamukhaarachchi SA, Lehnert S, Ranamukhaarachchi SL, Sprenger L, Schneider T, Mansoor I, et al.** A micromechanical comparison of human and porcine skin before and after preservation by freezing for medical device development. *Sci Rep.* 2016;6:32074.

22. **Scheinman PL, Vocanson M, Thyssen JB, Johansen JD, Nixon RL, Dear K, et al.** Contact dermatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):38.
23. **Brites GS, Ferreira I, Sebastião AI, Silva A, Carrascal M, Neves BM, et al.** Allergic contact dermatitis: From pathophysiology to development of new preventive strategies. *Pharmacol Res*. 2020;162:105282.
24. **Levin CY, Maibach H.** Irritant contact dermatitis: is there an immunologic component? *Int Immunopharmacol*. 2002;2:193–9.
25. **Silvestre MC, Reis VMSD.** Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases. *An Bras Dermatol*. 2018;93(6):829–35.
26. **Schmidt JD, Ahlström MG, Johansen JD, Dyring-Andersen B, Agerbeck C, Nielsen MM, et al.** Rapid allergen-induced interleukin-17 and interferon- γ secretion by skin-resident memory CD8⁺ T cells. *Contact Dermatitis*. 2017;76(4):218–27.
27. **Kim MK, Kim KB, Yoon K, Kacew S, Kim HS, Lee BM.** IL-1 α and IL-1 β as alternative biomarkers for risk assessment and the prediction of skin sensitization potency. *J Toxicol Environ Health A*. 2018;81(17):830–43.
28. **Topal FA, Zuberbier T, Makris MP, Hofmann M.** The role of IL-17, IL-23 and IL-31, IL-33 in allergic skin diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(4):367–73.
29. **Larsen JM, Bonfeld CM, Poulsen SS, Geisler C, Skov L.** IL-23 and T(H)17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(2):486–92.
30. **Ma HL, Liang S, Li J, Napierata L, Brown T, Benoit S, et al.** IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest*. 2008;118(2):597–607.
31. **Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer R, et al.** Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : Receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010.
32. **Schmidt-Weber CB, Akdis M, Akdis CA.** TH17 cells in the big picture of immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(2):247–54.
33. **Ulfgren AK, Klareskog L, Lindberg M.** An immunohistochemical analysis of cytokine expression in allergic and irritant contact dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 2000;80(3):167–70.
34. **Yeung K, Mraz V, Geisler C, Skov L, Bonfeld CM.** The role of interleukin-1 β in the immune response to contact allergens. *Contact Dermatitis*. 2021;85(4):387–97.
35. **Mattii M, Ayala F, Balato N, Filotico R, Lembo S, Schiattarella M, et al.** The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is crucial in human allergic contact dermatitis pathogenesis: the role of IL-1 family members. *Exp Dermatol*. 2013;22(12):813–9.
36. **Watanabe H, Gaide O, Pétrilli V, Martinon F, Contassot E, Roques S, et al.** Activation of the IL-1 β -processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Invest Dermatol*. 2007;127(8):1956–63.
37. **Peiser M, Tralau T, Heidler, Api AM, Arts JH, Basketter DA, J et al.** Allergic contact dermatitis: epidemiology, molecular mechanisms, in vitro methods and regulatory aspects. Current knowledge assembled at an international workshop at BfR, Germany. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(5):763–81.
38. **Banfield CC, Basketter DA, Powell SM.** Cutaneous reactivity of the hands in nickel-sensitive patients with hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1998;38(6):316–8.
39. **Fischer LA, Johansen JD, Menné T.** Nickel allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol*. 2007;157(4):723–9.
40. **Fischer LA, Johansen JD, Voelund A, Lidén C, Julander A, Midander K, et al.** Elicitation threshold of cobalt chloride: analysis of patch test dose-response studies. *Contact Dermatitis*. 2016;74(2):105–9.
41. **Allenby CF, Basketter DA.** Minimum eliciting patch test concentrations of cobalt. *Contact Dermatitis*. 1989;20(3):185–90.
42. **Basketter DA, Angelini G, Ingber A, Kern PS, Menné T.** Nickel, chromium and cobalt in consumer products: revisiting safe levels in the new millennium. *Contact Dermatitis*. 2003;49(1):1–7.

Įvairių veiksnių įtaka skreplių pasėlio konversijai gydant daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę

INFLUENCE OF VARIOUS FACTORS ON SPUTUM CULTURE CONVERSION IN THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

GRETA MUSTEIKIENĖ¹, ASTRA VITKAUSKIENĖ², MARIUS ŽEMAITIS¹, SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

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

Santrauka. Įvadas. Iki šiol nėra aišku, nuo kokių veiksnių gali priklausyti skreplių pasėlio konversija gydant daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę (DVA-TB). Taip pat nėra ir visuotinai priimto vieno biožymens, kuris leistų anksti numatyti tuberkuliozės (TB) gydymo baigtis. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti įvairių veiksnių įtaką skreplių pasėlio konversijai gydant DVA-TB. **Tyrimo metodai.** Prospektyvusis dvejus metus trukęs tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, kuriems pirmą kartą gyvenime nustatyta plaučių TB ir patvirtinta DVA-TB. Tyrimo metu vertinta galimų TB biožymenų (C reaktyviojo baltymo (CRB), tirpios tarppląstelinės adhezijos molekulės – 1 (sICAM-1), tirpaus urokinazės tipo plazminogeno aktyvatoriaus receptoriaus (suPAR) koncentracijos, nespecifinių T limfocitų subpopuliacijų dydžiai periferiniame kraujyje, pacientų socialiniai veiksniai, galintys turėti įtakos skreplių pasėlio konversijai. **Rezultatai.** Skreplių pasėlio konversijos neįvykimo rizika po pirmo gydymo mėnesio buvo 48 kartus didesnė alkoholi vartojantiems asmenims, lyginant su alkoholio nevartojančiais. Kitų socialinių veiksnių, biožymenų koncentracijų, nespecifinių T limfocitų subpopuliacijų dydžių įtakos skreplių pasėlio konversijai nebuvo nustatyta. **Išvados.** Skreplių pasėlio konversijos dažniui, esant DVA-TB, didelę įtaką turi alkoholio vartojimo įpročiai.

Reikšminiai žodžiai: skreplių pasėlio konversija, daugeliui vaistų atspari tuberkuliozė, CRB, sICAM-1, suPAR.

Summary. Introduction. It is still unclear what factors may influence sputum culture conversion in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Also, there is still no single accepted biomarker that could be used to predict tuberculosis (TB) treatment results at an early stage of the treatment. **Aim of the study.** To evaluate the influence of various factors on sputum culture conversion during treatment of MDR-TB. **Methods.** A prospective, two-year study with MDR-TB patients who were diagnosed with TB for the first time in their lifetime. Concentrations of possible TB biomarkers (C-reactive protein (CRB), soluble intercellular adhesion molecule – 1 (sICAM-1), soluble urokinase-type plasminogen activator receptor (suPAR)), non-specific T lymphocyte subpopulations in the peripheral blood and social factors of the TB patients were evaluated. **Results.** The risk of sputum culture non-conversion after the first month of MDR-TB treatment was 48-fold higher in alcohol users. The influence of other social factors, biomarker concentrations, and non-specific T lymphocyte subpopulations on sputum culture conversion was not observed. **Conclusions.** Alcohol consumption is a major risk factor for sputum culture non-conversion in MDR-TB patients.

Keywords: sputum culture conversion, multidrug-resistant tuberculosis, CRP, sICAM-1, suPAR.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.966>

ĮVADAS

Pasaulyje tuberkuliozė (TB) yra viena iš dešimties dažniausių mirties priežasčių, sukeliama vieno infekcijos sukėlėjo [1]. Vien 2020 m. šia liga užsikrėtė apie 10 milijonų žmonių, nuo jos mirė – 1,5 milijono [1].

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) rekomendacijomis, siekiama išgydyti bent 85 proc. naujų bakteriologiškai patvirtintų plaučių TB atvejų [2]. Įprastai vaistams jautri TB sėkmingai išgydoma per 6 mėn., tačiau, nustačius atsparumą rifampicinui, vienam veiksmingiausių vaistų nuo TB – gydymo trukmė žymiai ilgėja, o pasveikimo tikimybė mažėja. Daugeliui vaistų atspari TB (DVA-TB) – atspari mažiausiai dviem

vaistams nuo TB: izoniazidui ir rifampicinui. Nepaisant ilgos DVA-TB gydymo trukmės, tik 57 proc. pacientų pasaulyje pavyksta sėkmingai išgydyti [3]. Lietuvoje sėkmingai išgydoma dar mažiau – 2018–2020 m. duomenimis, 43,1 proc. [4].

Siekiant užkirsti kelią TB plitimui populiacijoje, svarbu nustatyti sergančiuosius TB, kurių skrepliuose randama tuberkuliozės mikobakterijų (TM). Šie žmonės yra epidemiologiškai pavojingi aplinkiniams. Priklausomai nuo atskirų valstybių įstatymų ir gydymo rekomendacijų, pacientai, kurių skrepliuose randama TM, gali būti izolijuojami. Lietuvoje šie pacientai dažniausiai hospitalizuojami ir gydomi ligoninėje.

Remiantis Lietuvoje galiojančiomis rekomendacijomis, rekomenduojama skreplių pasėlius dėl TM kartoti po 2 mėn. gydymo, vertinant skreplių pasėlio konversiją. Skreplių pasėlio konversija laikoma situacija, kai dviejuose iš eilės skreplių pasėliuose su 30 dienų pertrauka nebeaptinkamos TM, kai pasėlyje prieš tai jos buvo aptiktos. Iki šiol nėra visiškai aišku, nuo kokių veiksnių gali priklausyti skreplių pasėlio konversija. Lietuvoje tyrimų šia tema iki šiol nepavyko rasti. Taip pat radome tik keletą pasaulyje publikuotų tyrimų, vertinančių skreplių pasėlio konversiją lemiančius veiksnius DVA-TB atveju.

Iki šiol nėra ir visuotinai priimto biožymens, kuris leistų anksti numatyti TB gydymo baigtis. Tai būtų didelis pasiekimas vykdant veiksmingą TB kontrolę, klinikinius naujų prieštuberkuliozinių vaistų tyrimus, o atskiro paciento atveju tai leistų spręsti, ar galima sutrumpinti gydymo laiką ir anksti įtarti gydymo nesėkmę. Kaip galimai susijusius su skreplių pasėlio konversija, tyrėme C reaktyvųjų baltymą (CRB), tirpią tarpląstelinės adhezijos molekulę – 1 (angl. *soluble intercellular adhesion molecule 1*, sICAM-1); aprašoma, kad sICAM-1 gali būti naudingas biožymuo vertinant TB gydymo veiksmingumą [5, 6]), tirpų urokinazės tipo plazminogeno aktyvatoriaus receptorių (angl. *soluble urokinase-type plasminogen activator receptor*, suPAR; suPAR koncentracijos didėjimas ligos metu susietas su blogesne ligos prognoze [7–9]), nespecifinių T limfocitų subpopuliacijas. Ir šie, ir daugelis kitų tyrinėjamų biožymenų nėra specifiški TB ir jų praktinė nauda nėra pakankamai aiški, nors yra tyrimų, kuriuose skelbiama, kad jie gali būti informatyvūs vertinant TB išplitimą ir prognozuojant gydymo baigtis [10].

TYRIMO TIKSLAS IR UŽDAVINIAI

Tyrimo tikslas – įvertinti socialinių, laboratorinių ir kitų veiksnių galimą įtaką skreplių pasėlio konversijai gydant DVA-TB. Suformuluoti tyrimo uždaviniai:

Nustatyti ir įvertinti skreplių pasėlio konversijos sąsajas su socialiniais veiksniais, kūno masės indeksu (KMI), albumino ir vitamino D koncentracijomis kraujyje, sergant DVA-TB.

Nustatyti ir įvertinti sergančiųjų DVA-TB uždegimo žymenų (CRB, sICAM-1, suPAR) koncentracijų kraujyje ir skreplių pasėlio konversijos sąsajas.

Nustatyti ir įvertinti nespecifinių T limfocitų subpopuliacijų kraujo plazmoje sąsajas su skreplių pasėlio konversija.

TYRIMO METODAI

Tyrimo dalyvauti kviešti visi pacientai, kurie buvo hospitalizuoti į Romainių TB ligoninę nuo 2016 m. balandžio iki 2018 m. balandžio mėn., kuriems skreplių mikroskopijos tyrimu įtarta arba skreplių pasėlio tyrimu pirmą kartą gyvenime patvirtinta plaučių TB.

Į tyrimą nebuvo įtraukiamos nėščios arba krūtimi maitinančios moterys, autoimuninėmis ligomis sergantys asmenys, taip pat asmenys, kuriems penkerių metų laikotarpyje buvo diagnozuota onkologinė liga ir sergantys kitomis psichikos ir (arba) vidaus organų ligomis arba būklėmis, kurios galėtų paveikti imuninių žymenų koncentracijas arba, tyrėjo nuomone, gali būti neįtraukimo kriterijus.

Tiriamųjų imtis – 113 pacientų. Šiame straipsnyje pateikiami duomenys tik apie pacientus, kuriems buvo patvirtinta DVA-TB. Pacientų amžius DVA-TB grupėje buvo nuo 19 iki 77 metų. Vidurkis – 43 metai.

Tyrimo eiga:

1. Prieš pradėdant gydymą, patikslinta paciento anamnezė ir tirti socialiniai veiksniai (pilietybė, gyvenamoji vieta, šeiminė padėtis, išsilavinimas, esamas užsiėmimas (dirbantis, bedarbis, pensininkas, mokinys), lytis, amžius, narkotikų, alkoholio vartojimas anamnezėje, rūkymo statusas), paimtas kraujas iš periferinės venos CRB, albumino, vitamino D, suPAR, sICAM-1 nustatymui bei periferinių T limfocitų imunofenotipinei charakteristikai tėkmės citometrijos metodu nustatyti. Alkoholio vartojimo vertinimas pateiktas remiantis ligos istorijose ir TB registracijos formose nurodoma alkoholio vartojimo klasifikacija. Skrepliai sėti į skystą mitybinę terpę bakteriologiniam TB patvirtinimui ir atsparumo vaistams nustatymui.
2. Praėjus mėnesiui po gydymo pradžios, kartota skreplių mikroskopija dėl rūgščiai atsparių bakterijų (RAB), skreplių pasėlis dėl TM, paimta kraujo iš periferinės venos CRB, suPAR, sICAM-1 ištyrimui.
3. Praėjus 2 mėn. po gydymo pradžios kartotas skreplių pasėlis, kad būtų įvertinta, ar įvyko skreplių pasėlio konversija.
4. Praėjus 5 mėn. po gydymo pradžios, kartota skreplių mikroskopija dėl RAB ir pasėlis dėl TM, paimta kraujo CRB, suPAR, sICAM-1 nustatymui bei periferinių T limfocitų imunofenotipinei charakteristikai.

Laboratoriniai tyrimai buvo atliekami Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Laboratorinės medicinos klinikos laboratorijoje. SuPAR ir sICAM-1 koncentracijoms nustatyti buvo naudojamas ELISA (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*, imunofermeninė analizė) metodas. Tiriant limfocitus tėkmės citometrijos metodu, buvo taikyta tiesioginio dažymo metodika su ląstelių lizavimu ir plovimu (angl. *stain lyse wash*). Veninio kraujo mėginiai buvo inkubuojami su fluorochromais žymėjais monokloniniais antikūnais prieš žmogaus ląstelių antigenus: CD3 (CD – angl. *cluster of differentiation*) (FITC, klonas UCHT1), CD4

Moksliniai darbai ir apžvalgos

(PE-Cy^{TM7}, klonas SK3), CD8 (APC-Cy^{TM7}, klonas SK1), CD45RA (PerCP-Cy^{TM5.5}, klonas HI100), CD27 (APC, klonas M-T271), CD38 (PE, klonas HIT2). Mėginiai analizuoti naudojant *FACS Canto* tėkmės citometrą (*BD Immunocytometry Systems Biosciences*, JAV). Duomenų analizei naudota *FACSDiva* programinė įranga (*Becton Dickinson*, JAV). T limfocitų populiacija buvo identifikuota ir jos santykinis dydis apskaičiuotas remiantis morfologinių savybių – ląstelių dydžio ir struktūriškumo, nustatytą pagal priekinę ir šoninę sklaidą – deriniu su CD3 raiška. Limfocitų subpopuliacijų santykiniai dydžiai nustatyti vertinant subpopuliacijai specifinių žymenų raišką, nurodant limfocitų subpopuliacijos dydį procentais nuo T limfocitų populiacijos skaičiaus. Analizės metu vertintos šios subpopuliacijos: CD4+CD45RA+CD27+ (naivūs T limfocitai); CD4+CD45RA-CD27+ (atminties T limfocitai); CD4+CD45RA+CD27-; CD4+CD45RA-CD27- (atminties, efektoriniai T limfocitai); CD8+CD45RA+CD27+ (naivūs T limfocitai); CD8+CD45RA-CD27+ (atminties T limfocitai); CD8+CD45RA+CD27- (citotoksiniai efektoriniai T limfocitai); CD8+CD45RA-CD27- (atminties, efektoriniai T limfocitai); CD8+CD38+CD3+ (aktyvuoti supresoriai, citotoksiniai T limfocitai); CD8+CD38-CD3+. Absoliutūs T limfocitų ir jų subpopuliacijų skaičiai apskaičiuoti naudojant bendrą limfocitų skaičių, nustatytą automatinė hematologine sistema *Sysmex XE-5000* (*Sysmex Corporation*, Japonija), bei santykinę (procentinę) reikšmę, nustatytą tėkmės citometrijos metodu. Atsparumas vaistams nuo TB buvo nustatomas fenotipiniais metodais.

Naudoti aprašomosios ir analitinės statistikos metodai. Duomenų normalumas buvo vertintas taikant Kolmogorovo ir Smirnov testą. Normalųjų skirstinių tenkinantys duomenys pateikiami kaip vidurkis ir standartinė vidurkio paklaida, normaliojo skirstinio netenkinantys – kaip mediana ir interkvartilinis intervalas. Kategoriniai kintamieji buvo lyginti taikant Pearson chi kvadrato (χ^2) testą, tolydieji kintamieji – naudojant Mann-Whitney U testą. Koreliacijoms įvertinti – Spearman ranginės koreliacijos koeficientas. Dvireikšmė logistinė regresija naudota su dichotominiais kintamaisiais. Kai dvireikšmės logistinės regresijos metu vertinti tolydieji kintamieji, jie perkoduoti į dviejų reikšmių kintamąjį, medianą naudojant kaip ribą tarp dviejų reikšmių. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai statis-

tinis patikimumas (p) buvo < 0,05. Statistinė analizė atlikta naudojant *SPSS v.23.0 Statistical Package for the Social Sciences* (Čikaga, JAV).

REZULTATAI

DVA-TB grupę sudarė 31 pacientas (28,7 proc. iš visų tirtų pacientų). Stigo duomenų apie trijų pacientų pasėlio konversiją (netinkamai paimtas arba nepaimtas skreplių ėminys). Iš tirtų pacientų, skreplių pasėlio konversija po 1 mėn. gydymo įvyko 11 (39,3 proc.) pacientų, neįvyko – 17 (60,7 proc.).

Visi tirti pacientai buvo Lietuvos piliečiai, imigrantų iš kitų šalių nebuvo, visi neigė narkotikų vartojimą, tik vienas pacientas neturėjo nuolatinės gyvenamosios vietos, todėl šių veiksnių įtakos skreplių pasėlio konversijai ištirti nepavyko. Kitų tirtų veiksnių skirtumai tarp DVA-TB konversijos grupių, kuomet įvyko ir neįvyko konversija, pateikiami 1 lentelėje.

Statistiškai reikšmingai skyrėsi tik alkoholio vartojimo įpročiai abiejose konversijos grupėse. Atlikus dvireikšmės logistinės regresijos analizę, nustatyta, kad reikšmingą ryšį su skreplių pasėlio konversija turėjo tik

1 lentelė. Pacientų socialiniai ir kiti veiksniai (kūno masės indeksas, albumino ir vitamino D koncentracijos) skirtingose skreplių pasėlio konversijos grupėse, gydant daugeliui vaistų atsparią tuberkuliozę

| Veiksnys | Įvykusios konversijos grupė, N=11 | Neįvykusios konversijos grupė, N=17 | p reikšmė |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------|
| Lytis, n (proc.): | | | |
| Vyrai | 6 (54,5) | 10 (58,8) | SN |
| Moterys | 5 (45,4) | 7 (41,2) | |
| Amžius metais, mediana [IQR] | 56 [20–60] | 43 [32,5–52] | SN |
| Gyvenamoji vieta, n (proc.): | | | |
| Miestas | 8 (72,7) | 8 (47) | SN |
| Kaimas | 2 (18,2) | 9 (53) | |
| Šeiminė padėtis, n (proc.): | | | |
| Vienišas | 3 (27,3) | 10 (58,8) | SN |
| Su šeima, partneriu | 8 (72,7) | 7 (41,2) | |
| Darbas, n (proc.): | | | |
| Dirba, mokosi | 7 (63,6) | 6 (35,3) | SN |
| Bedarbis, pensininkas | 4 (36,4) | 11 (64,7) | |
| Išsilavinimas, n (proc.): | | | |
| Vidurinis arba žemesnis | 5 (45,5) | 12 (70,6) | SN |
| Aukštesnysis arba aukštasis | 6 (54,5) | 5 (29,4) | |
| Alkoholio vartojimas, n (proc.): | | | |
| 2–3 k. per savaitę ir dažniau | 1 (9,1) | 6 (35,3) | 0,004 |
| Rečiau nei 2–3 k./sav. | 3 (27,3) | 10 (58,8) | |
| Nevartoja | 7 (63,6) | 1 (5,9) | |
| Pakmečiai, m., mediana [IQR] | 2,5 [0,5–2,3] | 10 [3,5–25,5] | SN |
| KMI (kg/m²), mediana [IQR] | 22,26 [19,2–25,5] | 21,97 [20,3–23,6] | SN |
| Albumino koncentracija kraujyje, g/l, mediana [IQR] | 40 [39,5–41,5] | 40 [37–40] | SN |
| Vitamino D koncentracija, nmol/l, mediana [IQR] | 35,5 [19,3–60,5] | 47,9 [26,3–62] | SN |

p reikšmė pateikiama pagal Pearson chi kvadrato (χ^2) testą. IQR – interkvartilinis plotis; KMI – kūno masės indeksas; N – tiriamųjų skaičius; SN – statistiškai nereikšminga.

tai, ar pacientas buvo vartojantis alkoholį, ar ne. Pacientams, kurie hospitalizacijos metu teigė, kad vartojo alkoholį, buvo mažesnė tikimybė po pirmo mėnesio gydymo nustatyti skreplių pasėlio konversiją (reliatyvi rizika – 48, 95 proc. pasikliautinasis intervalas – 2,4–985,24, $p = 0,01$).

Taip pat siekėme įvertinti, ar CRB, sICAM-1, suPAR koncentracijos, išmatuotos prieš pradėdant gydymą, turi sąsają su skreplių pasėlio konversija. Vertinta skreplių pasėlio konversija po 1 ir po 5 mėn. gydymo. Pradiniai uždegiminių žymenų koncentracijų skirtumai įvykusios ir neįvykusios skreplių pasėlio konversijos (po pirmo mėnesio gydymo) grupėse pateikiami 2 lentelėje.

Atliekant dvireikšmę logistinę regresiją, nenustatyta, kad CRB arba sICAM-1, arba suPAR koncentracijų kiekybiniai įverčiai, prieš pradėdant gydymą nuo TB, turėtų statistiškai reikšmingos sąsajos su skreplių pasėlio konversija po pirmo TB mėnesio gydymo. Po 5 mėn. konversija neįvyko tik dviem pacientams, todėl statistinių skaičiavimų atlikti nepavyko.

Tiriant T limfocitų subpopuliacijų sąsajas su skreplių pasėlio konversija, vertintos šios TM nespecifinių limfocitų subpopuliacijos: CD4+/CD45RA+/CD27+; CD4+/CD45RA-/CD27+; CD4+/CD45RA+/CD27-; CD4+/CD45RA-/CD27-; CD8+/CD45RA+/CD27+; CD8+/CD45RA-/CD27+; CD8+/CD45RA+/CD27-; CD8+/CD45RA-/CD27-; CD8+/CD38+/CD3+; CD8+/CD38-/CD3+, taip pat absoliutus T limfocitų skaičius, CD4+, CD8+, CD3+ limfocitai. Jų skirtumai įvertinti tarp skirtingų konversijos grupių, tačiau reikšmingų T limfocitų subpopuliacijų skirtumų tarp DVA-TB konversijos grupių po pirmo mėnesio gydymo nerasta.

REZULTATŲ APITARIMAS

Tarp visų mūsų tirtų pacientų DVA-TB nustatyta 28,7 proc. Tai yra reikšmingai daugiau nei bendra Lietuvoje nurodoma DVA-TB dalis tarp naujų TB atvejų (11,7 proc. – pagal 2018 m. Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro pateikiamus duomenis [11]). Nors Romainių TB ligoninės pacientai turėtų būti tinkama imtis, gerai atspindinti situaciją tarp Kauno regiono pacientų, reikia atsižvelgti į tai, kad tyrime nedalyvavo pacientai, turintys neįtraukimo kriterijų, tokių kaip žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija arba kitos gretutinės ligos.

Įprastai remiantis galiojančiomis rekomendacijomis, skreplių pasėlio konversiją TB sergantiems pacientams rekomenduojama vertinti po 2 mėnesių gydymo. Tarp DVA-TB pacientų skreplių pasėlio konversija po 2 mėn. yra reikšmingai susijusi su gydymo baigtimi

2 lentelė. Pradinės uždegiminių žymenų koncentracijos įvykusios ir neįvykusios skreplių pasėlio konversijos grupėse, vertinant konversiją po pirmo mėnesio gydymo

| | Įvykusios konversijos grupė | Neįvykusios konversijos grupė | p reikšmė |
|--|-----------------------------|-------------------------------|-----------|
| CRB koncentracija prieš gydymą, mg/ml, mediana [IQR] | 4,84 [1,67–12,97] | 11,63 [3,69–39,64] | SN |
| sICAM-1 koncentracija prieš gydymą, mg/ml, mediana [IQR] | 70,37 [30,05–94,46] | 101,12 [43,49–101,12] | SN |
| suPAR koncentracija prieš gydymą, mg/ml, mediana [IQR] | 1676,6 [1254,25–1849,87] | 2144,33 [1875,15–2616,58] | SN |

p reikšmė apskaičiuota pagal Mann-Whitney U testą. CRB – C reaktyvusis baltymas; IQR – interkvartilinis plotis; sICAM-1 – tirpios tarpląstelinės adhezijos molekulės; SN – statistiškai nereikšminga; suPAR – tirpūs urokinazės tipo plazminogeno aktyvatoriaus receptoriai.

[12]. Tačiau ilgas laikotarpis, izoliuojantis ligoninėje, gali turėti didelės įtakos paciento asmeniniam ir profesiniam gyvenimui [13], todėl pasirinkome skreplių pasėlio konversiją vertinti po pirmo mėnesio TB gydymo, ją patvirtinant paėmus dar vieną skreplių pasėlį po 2 mėnesių gydymo. Skreplių konversijos vertinimą po pirmo mėnesio TB gydymo renkami ir kai kurie kiti tyrimų autoriai [95, 296, 297].

Lietuvos TB registro duomenimis, 2020 m. tarp visų TB sergančių pacientų 27,8 proc. piktnaudžiavo alkoholiu, 65,3 proc. buvo rūkantys. Žinoma, kad alkoholio vartojimas [14] ir tabako rūkymas yra svarbūs TB rizikos veiksniai [15]. Kai kuriuose tyrimuose rūkymas susietas su pertekliniu sisteminiu uždegiminiu atsaku, sunkesne TB eiga ir mirtimi [16, 17], lėtesne mikroskopine ir pasėlio konversija, pradėjus TB gydymą [15]. Nors, kaip publikuota mūsų tyrimo [18] su vaistams jautria plaučių TB sergančiais pacientais, rūkantieji daugiau kaip 20 pakmečių turėjo didesnę riziką nepatirti skreplių pasėlio konversijos po pirmo mėnesio gydymo, tokių duomenų, tiriant pacientus su DVA-TB, negavome. Anksčiau mūsų publikuotame tyrime [18] alkoholio vartojimo įtakos konversijos įvykimui nenustatėme tarp jautrios vaistams TB pacientų, tačiau alkoholio vartojimo įpročių įtaka skreplių pasėlio konversijai nustatyta tarp DVA-TB pacientų. Kitų tyrėjų duomenimis, pacientams, gausiai vartojantiems alkoholį, nustatoma lėtesnė pasėlio konversija [19], didesnė gydymo nesėkmės ir mirties tikimybė [20]. Manoma, kad tai susiję ir su tuo, kad alkoholį vartojantys pacientai yra labiau linkę nesilaikyti TB gydymo režimo [21], nors mūsų tyrimo pacientai pirmus gydymo mėnesius praleido ligoninėje, esant užtikrintam tiesiogiai stebimam gydymui, todėl ši priežastis negalėtų visiškai paaiškinti alkoholio vartojimo įtakos jų skreplių pasėlio konversijai. Taip pat aprašyta, kad alkoholis slopina baktericidinę makrofagų funkciją [22], mažina dendritinių ląstelių [23] ir neutrofilų kiekį

Moksliniai darbai ir apžvalgos

[24] organizme, moduliuoja T limfocitų funkciją [23], taigi, galimai alkoholio įtaka skreplių pasėlio konversijai susijusi ir su sukeliama imunosupresija. Taip pat reikėtų apsvarstyti ir amžiaus, lyties skirtumus tarp įvykusios ir neįvykusios konversijos grupių. Apskritai, vertinant mūsų tyrime tirtus veiksnius, svarbu atkreipti dėmesį, kad tyrimas atliktas ligoninėje, kur vykdomas tiesiogiai stebimas kontroliuojamas gydymas (kitur TB gydymas dažnai skiriamas ambulatoriškai [25–27]), o tai gali turėti reikšmę vertinant aprašytų veiksnių įtaką skreplių pasėlio konversijai. Kaip pavyzdį pateikiant alkoholio vartojimą, ligoninėje gydomas pacientas turi gerokai mažiau galimybių tęsti alkoholio vartojimą, taip pat nesuvaldyti skiriamų vaistų. Galima daryti prielaidą, kad, gydant stacionare, kai užtikrinamas tiesiogiai stebimas gydymas, socialinių veiksnių įtaka sumažėja.

Kai kurių autorių duomenimis, mažas KMI yra susijęs su blogesne ligos prognoze [28]. Nustatyta, kad TB pacientai su per mažu KMI turėjo radiologiškai išplitusią plaučių TB, jiems ilgiau užtruko pasėlio konversija ir buvo didesnė gydymo nesėkmės arba mirties tikimybė [29]. Kiti tyrimai to nepatvirtina [30]. Žema albumino koncentracija susijusi su didesniu mirtingumu ligoninėje. Pacientai, kuriems nustatyta hipoalbuminemia, taip pat buvo labiau linkę patirti TB gydymo nesėkmę [29]. Atkreiptinas dėmesys ir į tai, kad dauguma pasaulyje atliktų tyrimų vertina KMI ir TB gydymo baigčių ryšį, o ne skreplių pasėlio konversiją, todėl išsamiau palyginti mūsų tyrimo rezultatų su kitais negalime.

Dar vienas biocheminis tyrimas, kai kur atliekamas vertinant TB gydymo veiksmingumą, yra vitamino D koncentracijos kraujyje nustatymas. Seniai žinoma, kad vitamino D koncentracija priklauso nuo geografinio regiono. Pavyzdžiui, tiriant TB pacientus Malaizijoje, vitamino D stygius buvo nustatytas labai mažai daliai pacientų [31], o mūsų tyrime su Lietuvos pacientais optimalus vitamino D kiekis nustatytas tik trims iš tirtų pacientų.

Tyrimų, kurių metu vertinta socialinių veiksnių (išskyrus amžių ir lytį) įtaka skreplių pasėlio konversijai, radome labai nedaug. 1994–1995 m. Jungtinėse Amerikos Valstijose atliktame tyrime nurodoma, kad tokie socialiniai veiksniai, kaip nuolatinės gyvenamosios vietos neturėjimas, injekcinių narkotikų vartojimas, neturėjo įtakos skreplių pasėlio konversijai [32]. Kinijoje 2020 m. atliktame tyrime tirta įvairių socialinių veiksnių (etninė grupė, gyvenamoji vieta, darbo pobūdis, amžius, lytis) įtaka, tačiau jų įtakos skreplių pasėlio konversijai nenustatyta [25]. Vieno tyrimo autoriai taip pat teigia, kad vyresnis amžius susijęs su lėtesne skreplių pasėlio konversija [33], nors tarp mūsų tirtų pacientų konversija dažniau įvyko vyresniems pacientams, tačiau šie pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi. Kitų tirtų socialinių veiksnių

(išskyrus alkoholio vartojimą) įtakos skreplių pasėlio konversijai tarp tirtų pacientų neradome.

CRB – turbūt vienas iš daugiausia tyrinėtų uždegiminių žymenų esant aktyviai plaučių TB. CRB koncentracija linkusi mažėti TB gydymo metu, o šios koncentracijos nemažėjimas po 2 savaičių gydymo yra susijęs su blogesne TB prognoze [34]. Vis tik remiantis kitais anksčiau atliktais tyrimais, CRB reikšmė, prognozuojant skreplių pasėlio konversiją, yra diskutuotina. Vienų autorių duomenimis, aukštos CRB vertės gali būti susijusios su vėlyvesne skreplių pasėlio konversija [35], tačiau kiti autoriai, kaip ir mes, tokio ryšio nenustatė.

SuPAR ir sICAM-1 taip pat laikomi potencialiais TB biožymenimis ir yra susiję su TB išplitimu, ligos sunkumu bei prognoze [8]. Tačiau skirtingų autorių duomenys išsiskiria ir ne visi tyrėjai nustato šių biožymenų ryšį su gydymo rezultatais [35]. Svarbu atkreipti dėmesį, kad ir ankstesniuose, ir mūsų tyrime naudotos mažos tiriamųjų grupės. Nepavyko rasti nė vieno publikuoto tyrimo, kurio metu būtų vertinta suPAR arba sICAM-1 ryšį su skreplių pasėlio konversija, todėl negalime išsamiau palyginti mūsų gautų rezultatų su kitų autorių duomenimis.

T limfocitų atsakas yra būtinas veiksmingam imuniniam atsakui į *M. tuberculosis* infekciją. Šis atsakas gali būti išsamiau aprašomas vertinant T limfocitų fenotipus periferiniame kraujyje [36]. Dalis tyrėjų renkasi vertinti imuniteto atsaką į TB tirdami *in vitro* stimuliuotus limfocitus, kad įvertintų specifinį atsaką į TB [37], tačiau mes nusprendėme ištirti nespecifines T limfocitų populiacijas, nes atlikti šiuos tyrimus klinikinėje praktikoje būtų pigiau ir paprasčiau. Tyrimų su nespecifiškais T limfocitais TB atvejų iki šiol nėra daug [36, 38, 39]. Tiriant nespecifiškus T limfocitus TB ligos metu, nustatytas didesnis procentinis CD38+ T limfocitų kiekis nei sveikiems savanoriams [36]. Minėto tyrimo autorių nuomone, tai susiję su bendra T limfocitų aktyvacija esant aktyviai TB infekcijai [36]. Mūsų tyrimo metu neradome duomenų, kad T limfocitų subpopuliacijų vertinimas, siekiant prognozuoti skreplių pasėlio konversiją, būtų naudingas. Galbūt, būtų tikslinga ištirti didesnį skaičių pacientų, norint gauti tikslesnius duomenis.

Be ganėtinai mažos tiriamųjų grupės dar vienas iš mūsų tyrimo trūkumų yra tai, kad ne visiems DVA-TB grupės pacientams tinkamas gydymas pagal galiojančias DVA-TB gydymo rekomendacijas buvo pradėtas iš karto po TB diagnozės nustatymo. Tai nutiko dėl to, kad tyrimo atlikimo metu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose dar nenaudoti genotipiniai TB diagnostikos metodai, todėl atsparumas vaistams buvo nustatomas fenotipiniais TB diagnostikos metodais, kas prailgino atsparumo vaistams nustatymo laiką.

IŠVADOS

1. Pacientams, vartojantiems alkoholių, rečiau įvyko skreplių pasėlio konversija. Skreplių pasėlio konversijos neįvykimo rizika po pirmo mėnesio gydymo buvo 48 kartus didesnė alkoholių vartojantiems asmenims. Skreplių pasėlio konversijos sąsajų su kitais tirtais paciento socialiniais veiksniais, kūno masės indekso, albumino, vitamino D koncentracijų kraujyje prieš gydymą nerasta.
2. Skreplių pasėlio konversijos sąsajų su uždegimo žymenų (CRB, sICAM-1, suPAR) koncentracijomis kraujyje, prieš pradėdant plaučių TB gydymą, nerasta.
3. DVA-TB grupėje reikšmingų T limfocitų subpopuliacijų skirtumų tarp įvykusios ir neįvykusios konversijos grupių nerasta.

Gauta 2022 03 07

Priimta 2022 03 31

LITERATŪRA

1. World Health Organisation Fact sheets. Tuberculosis. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Date last accessed: January 1, 2022.
2. Ending tuberculosis is a race against time and drug resistance. <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ending-tuberculosis-race-against-time-and-drug-resistance>. Date last accessed: January 1, 2022.
3. World Health Organization. Global tuberculosis report 2020. World Health Organization; 2020.
4. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2020 – 2018 data. Stockholm: ECDC; 2020.
5. Demir T, Yalcinoz C, Keskinel I, Demiröz F, Yildirim N. sICAM-1 as a serum marker in the diagnosis and follow-up of treatment of pulmonary tuberculosis. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(2):155–9.
6. Oh SM, Jang JH, Choi SI, Lee HB, Lee YC, Rhee YK. sICAM-1, sE-selectin, sVCAM-1 Concentration in Patients with Pulmonary Tuberculosis. Tuberculosis and Respiratory Diseases. Tuberc Respir Dis. 2001;44(6):1256–62.
7. Eugen-Olsen J, Gustafson P, Sidenius N, Fischer T, Parner J, Aaby B, et al. The serum level of soluble urokinase receptor is elevated in tuberculosis patients and predicts mortality during treatment: a community study from Guinea-Bissau. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(8):686–92.
8. suPAR Monograph. <https://www.virogates.com/publications/about-super/> Date last accessed: October 13 2021.
9. Lyngbæk S, Marott JL, Sehested T, Hansen TW, Olsen MH, Andersen O, et al. Cardiovascular risk prediction in the general population with use of suPAR, CRP, and Framingham Risk Score. Int J Cardiol. 2013;167(6):2904–11.
10. Mukae H, Ashitani J, Tokojima M, Ihi T, Kohno S, Matsukura S. Elevated levels of circulating adhesion molecules in patients with active pulmonary tuberculosis. Respiriology. 2003;8(3):326–31.
11. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2021. ECDC; 2021.
12. Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. Ann Intern Med. 2006;144(9):650–9.
13. Long NH, Johansson E, Diwan VK, Winkvist A. Fear and social isolation as consequences of tuberculosis in VietNam: a gender analysis. Health Policy. 2001;58(1):69–81.
14. Lönnroth K, Williams BG, Stadlin S, Jaramillo E, Dye C. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis—a systematic review. BMC Public Health. 2008;8(1):1–12.
15. Mahishale V, Patil B, Lolly M, Eti A, Khan S. Prevalence of Smoking and Its Impact on Treatment Outcomes in Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis Patients: A Hospital-Based Prospective Study. Chonnam Med J. 2015;51(2):86–90.
16. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2007;167(4):335–42.
17. Lin H-H, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2007;4(1):e20.
18. Musteikiene G, Miliauskas S, Zaveckiene J, Zemaitis M, Vitkauskienė A. Factors associated with sputum culture conversion in patients with pulmonary tuberculosis. Medicina (Kaunas). 2017;53(6):386–93.
19. Volkmann T, Moonan P, Miramontes R, Oeltmann J. Tuberculosis and excess alcohol use in the United States, 1997–2012. Int J Tuberc Lung Dis. 2015;19(1):111–9.
20. Ragan E, Kleinman M, Sweigart B, Gnatienco N, Parry C, Horsburgh C, et al. The impact of alcohol use on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis. Int J Tuberc Lung Dis. 2020;24(1):73–82.
21. Myers B, Bouton TC, Ragan EJ, White LF, McIlleron H, Theron D, et al. Impact of alcohol consumption on tuberculosis treatment outcomes: a prospective longitudinal cohort study protocol. BMC Infect Dis. 2018;18(1):1–9.
22. Liang Y, Harris FL, Brown LAS. Alcohol induced mitochondrial oxidative stress and alveolar macrophage dysfunction. Biomed Res Int. 2014;2014.
23. Jasenosky LD, Scriba TJ, Hanekom WA, Goldfeld AE. T cells and adaptive immunity to Mycobacterium tuberculosis in humans. Immunol Rev. 2015;264(1):74–87.
24. Simet SM, Sisson JH. Alcohol's effects on lung health and immunity. Alcohol Res. 2015;37(2):199.
25. Li Q, Lu M, Hsieh E, Wu L, Wu Y, Wang M, et al. Time to sputum culture conversion and its predictors among patients with multidrug-resistant tuberculosis in Hangzhou, China: A retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2020;99(50).
26. Shibabaw A, Gelaw B, Wang S-H, Tessema B. Time to sputum smear and culture conversions in multidrug resistant tuberculosis at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia. PLoS one. 2018;13(6):e0198080.
27. Visser ME, Stead MC, Walzl G, Warren R, Schomaker M, Grewal HM, et al. Baseline predictors of sputum culture conversion in pulmonary tuberculosis: importance of cavities, smoking, time to detection and W-Beijing genotype. PLoS one. 2012;7(1):e29588.
28. Matos E, Moreira Lemos A. Association between serum albumin levels and in-hospital deaths due to tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(12):1360–6.
29. Kornfeld H, Sahukar SB, Procter-Gray E, Kumar NP, West K, Kane K, et al. Impact of diabetes and low body mass index on tuberculosis treatment outcomes. Clin Infect Dis. 2020;71(9):e392–8.
30. Kim D, Kim H, Kwon S, Yoon H, Lee C, Kim Y, et al. Nutritional deficit as a negative prognostic factor in patients with miliary tuberculosis. Eur Respir J. 2008;32(4):1031–6.
31. Ralph AP, Ali MRSR, William T, Piera K, Parameswaran U, Bird E, et al. Vitamin D and activated vitamin D in tuberculosis in equatorial Malaysia: a prospective clinical study. BMC Infect Dis. 2017;17(1):1–11.
32. Liu Z, Shilkret KL, Ellis HM. Predictors of sputum culture conversion among patients with tuberculosis in the era of tuberculosis resurgence. Arch Intern Med. 1999;159(10):1110–6.
33. Güler M, Ünsal E, Dursun B, Aydın Ö, Capan N. Factors influencing sputum smear and culture conversion time among patients with new case pulmonary tuberculosis. Int J Clin Pract. 2007;61(2):231–5.
34. Kwas H, Guermazi E, Zendah I, Jemia EB, Khattab A, Khouaja I, et al. C-reactive protein and pulmonary tuberculosis: what correlation with disease severity. Eur Respir J. 2015; 46: PA2751.
35. Siawaya JFD, Bapela NB, Ronacher K, Veenstra H, Kidd M, Gie R, et al. Immune parameters as markers of tuberculosis extent of disease and early prediction of anti-tuberculosis chemotherapy response. J Infect. 2008;56(5):340–7.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

36. **Rodrigues D do S da S, Medeiros EAS de, Weckx LY, Bonnez W, Salomão R, Kallas EG.** Immunophenotypic characterization of peripheral T lymphocytes in Mycobacterium tuberculosis infection and disease. *Clin Exp Immunol.* 2002;128(1):149–54.
37. **Agrawal S, Parkash O, Palaniappan AN, Bhatia AK, Kumar S, Chauhan DS, et al.** Efficacy of T regulatory cells, Th17 cells and the associated markers in monitoring tuberculosis treatment response. *Front Immunol.* 2018;9:157.
38. **Bernal-Fernández G, Hermida C, Espinosa-Cueto P, Cubilla-Tejeda AC, Salazar-González JF, Ortiz-Ortiz L, et al.** Impact of opportunistic Mycobacterium tuberculosis infection on the phenotype of peripheral blood T cells of AIDS patients. *J Clin Lab Anal.* 2006;20(3):80–6.
39. **Goovaerts O, Jennes W, Massinga-Loembé M, Ondoa P, Ceulemans A, Vereecken C, et al.** Lower pre-treatment T cell activation in early- and late-onset tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS one.* 2015;10(7):e0133924.

Rijimo sutrikimai po chirurginio obstrukcinės miego apnėjos gydymo

DYSPHAGIA DISORDER AFTER SURGERY IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA

TOMAS BALSEVIČIUS¹, ŽIVILĖ ANDREIKĖNIENĖ¹, RŪTA PRIBUIŠIENĖ¹, SAULIUS VAITKUS¹, GUODA VAITUKAITIENĖ², SKAIDRIUS MILIAUSKAS²

¹LSMU MA Ausų, nosies ir gerklės ligų klinika, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Įvertinti disfagijos simptomų intensyvumą po mažai invazyvių ir invazyvių ryklės operacijų su (be) tonzilektomija (TE), skirtų gydyti obstrukcinę miego apnėją (OMA), bei jį palyginti su kontroline sveikų žmonių grupe. Taip pat įvertinti Rijimo sutrikimų po ryklės operacijos (RSRO) klausimyno tinkamumą naudoti klinikinėje praktikoje. **Tyrimo metodai.** Anketiniu būdu buvo apklausti 157 nuo 18 iki 65 metų amžiaus pacientai, kuriems Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Ausų, nosies ir gerklės ligų klinikoje nuo 2018 m. lapkričio 1 d. iki 2019 m. spalio 30 d. buvo atlikta viena iš ryklės operacijų, skirtų OMA gydymui: minkštojo gomurio ir liežuvio šaknies radiodažnuminė termoabliacija (RDTA), bet kurio tipo palatoplastika (PP) bei TE operacija. Kontrolinę grupę sudarė 50 sveikų, ryklės operacijų neturėjusių 18–65 metų asmenų. Visų tiriamųjų disfagijos simptomų intensyvumas buvo vertintas naudojant Vaizdinio atitikmens skales (VAS) bei Disfagijos atrankos (DAK) ir RSRO klausimynus. **Rezultatai.** Tiek tiriamosios, tiek kontrolinės grupių asmenų visų disfagijos simptomų VAS vidurkiai nesiekė trijų balų ir atitiko silpną simptomų intensyvumą. Lyginant su kontroline grupe, nustatytas didesnis springimo, kosulio rijimo metu ir svetimkūnio pojūčio gerklėje VAS vidurkis bei didesnis RSRO klausimyno balas tiriamajoje grupėje. Lyginant tiriamosios grupės pogrupius pagal atliktą operacijos tipą su kontroline grupe, nustatytas didesnis svetimkūnio pojūčio gerklėje VAS vidurkis po TE ir PP operacijų, springimo, kosulio rijimo metu VAS vidurkis po TE operacijos bei didesnis RSRO klausimyno balas po visų operacijų. **Išvados.** Vėlyvieji rijimo sutrikimai po chirurginio OMA gydymo yra silpnai išreikšti, nepriklausomai nuo atliktos ryklės operacijos tipo. Silpnai išreikšti springimo, kosulio rijimo metu bei svetimkūnio pojūčio gerklėje simptomai išlieka stipresni operuotiems pacientams nei ryklės operacijų neturėjusiems asmenims. Taip pat šie simptomai išlieka stipresni asmenims, kuriems atliktos invazyvios (PP, TE) ryklės operacijos, lyginant su mažiau invazyviomis (RDTA) operacijomis. RSRO klausimynas yra jautrus, gebantis fiksuoti nedidelius disfagijos simptomų pokyčius ir yra tinkamas naudoti klinikinėje praktikoje.

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, disfagija, ryklės operacija, Rijimo sutrikimų po ryklės operacijos klausimynas.

Summary. The aim of the study. To evaluate the severity of dysphagia symptoms after surgery for obstructive sleep apnea (OSA) and to compare them with a control group of healthy subjects. The suitability of the Palate Post-Operative Problems Score (PPOPS) questionnaire for use in clinical practice was also assessed. **Methods.** A total of 50 healthy controls and 157 patients aged from 16 to 65 (mean 40.38 ± 11.16) years old who underwent pharyngeal surgery at the Department of Otorhinolaryngology of Lithuanian University of Health Science between 2018 November 1st and 2019 October 30th were examined for dysphagia symptoms. The severity of dysphagia was assessed using the Visual Analogue Scales (VAS), Dysphagia Screening Questionnaire (DAQ) and PPOPS. **Results.** In both the study group and control group, the mean VAS scores for dysphagia symptoms were less than 3 points, thus indicating mild symptom severity. As compared to the controls, a higher VAS scores for „gagging/ coughing when swallowing“ and „foreign body sensation in the throat“ and higher PPOPS scores were found in the study group patients. When comparing subgroups of patients who underwent Radiofrequency surgery (RF), Palatoplasty surgery (PP) or TE surgery, higher VAS scores for „foreign body sensation in the throat“ after PP and TE and higher VAS scores for „gagging/ coughing when swallowing“ after TE were detected. Same, increased PPOPS scores were detected for RF, PP and TE patients compared to controls. **Conclusions.** Late dysphagia symptoms after surgery for OSA are mild, regardless of the type of pharyngeal surgery. Nevertheless, the VAS scores for “foreign body sensation in the throat“ and „gagging/ coughing when swallowing“ were generally higher in operated patients when compared to the controls. More pronounced dysphagia complaints were detected after PP and TE surgery compared with patients undergoing RF surgery. PPOPS questionnaire showed to be a useful and sensitive tool to detect postoperative dysphagia and is a suitable tool for usage in daily clinical practice.

Keywords: obstructive sleep apnea, dysphagia, pharyngeal surgery, Palate Post-Operative Problems Score.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.967>

Moksliniai darbai ir apžvalgos

IVADAS

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) – tai lėtinė liga, pasireiškianti daliniu arba visišku viršutinių kvėpavimo takų (VKT) subliūškimu miegant. Dėl šių pasikartojančių epizodų atsiranda oro tėkmės kvėpavimo takuose sumažėjimo (hipopnėjos) arba išnykimo (apnėjos) epizodai, kurie sukelia epizodinę hipoksiją, o ji išprovokuoja smegenų veiklos aktyvumą – žadinimus (mikroprabudimus) arba atsibudimus [1, 2]. Miegas tampa fragmentuotas, nekokybiškas, todėl sergantieji OMA jaučiasi mieguisti, blogėja šių pacientų gyvenimo kokybė, didėja rizika sirgti kitomis, ypač širdies ir kraujagyslių, ligomis [2].

Skirtingų autorių duomenimis, OMA dažnis populiacijose skiriasi nuo 23–49 proc. HypnoLaus imtyje iki duomenų, kad 34 proc. ir 17 proc. vidutinio amžiaus ir vyresnių vyrų ir moterų atitinka OMA diagnostikos kriterijus [3, 4]. OMA paplitimas priklauso nuo rasės, lyties ir kūno masės [3]. Didelis nei bendrojoje populiacijoje OMA dažnis nustatomas pacientams, sergantiems arterine hipertenzija, širdies nepakankamumu, išemine širdies liga, insultu, 2 tipo cukriniu diabetu bei hipotiroze [5]. Nepaisant šių žinių, visame pasaulyje OMA dažnai lieka nedideliu, todėl tai yra ne tik sveikatos priežiūros specialistams, bet ir visuomenei aktuali liga, kurią diagnozuoja ir gydo skirtingų specialybių specialistų komanda [5].

OMA diagnozė patvirtinama atliekant miego tyrimą – polisomnografiją (PSG) arba respiracinę poligrafiją (PG), kuriuos Lietuvoje vertinti gali gydytojai pulmonologai arba gydytojai neurologai [6]. VKT klinikinį tyrimą, kurio metu nustatomos OMA anatominės priežastys bei potencialios VKT obstrukcijos vietos, Lietuvoje atlieka gydytojai otorinolaringologai. OMA sunkumą lemia PSG arba PG metu nustatytas apnėjų ir hipopnėjų indeksas (AHI), tačiau jis tik padeda pasirinkti gydymo taktiką, bet ne visais atvejais lemia gydymo metodo pasirinkimą. Gydymo taktika priklauso nuo OMA sunkumo, VKT anatominių pokyčių bei gretutinių ligų. Nustačius vidutinio sunkumo ir sunkią OMA, pirmojo pasirinkimo gydymo metodas yra nuolatinio teigiamojo slėgio (angl. *continuous positive airway pressure*, CPAP) aparatas, kuris naudojamas miego metu. Sergant lengva OMA, pacientui netoleruojant arba atsisakant gydymo CPAP aparatu, dažniausiai atliekama ryklės operacija [6]. Kita vertus, sergant lengva OMA ir esant dideliame kūno masės indeksui, chirurginio gydymo sėkmė nedidelė, todėl parenkami kiti gydymo metodai. Siektina, kad gydymo taktika būtų aptariama specialistų komandos, pacientai nuolat stebimi gydytojų, pasikeitus klinikiniams duomenims, kartojami miego tyrimai ir koreguojamas gydymo planas [6].

Chirurginio gydymo metu yra praplečiama, stabilizuojama miego metu susiaurėjanti VKT sritis. Pagal

operacijos apimtį šios operacijos skirstomos į mažai invazyvias ir invazyvias. Mažai invazyvios operacijos – tai santykinai mažesnės apimties operacijos, kurių metu pasiekiami panašių gydymo rezultatų, kaip ir naudojant didesnės apimties chirurgines technikas. Dažniausiai jos atliekamos sergant lengva OMA bei atrinktiems vidutinio sunkumo OMA pacientams. Dažniausiai atliekamos mažai invazyvios operacijos yra minkštojo gomurio ir liežuvio šaknies radiodažnuminė termoabliacija (RDTA). Invazyvios ryklės operacijos atliekamos vidutinio sunkumo ir sunkia OMA sergantiems pacientams, netoleruojantiems gydymo CPAP aparatu [7]. Dažniausiai atliekamos invazyvios operacijos yra įvairios palatoplastikos (PP): uvulopalatofaringoplastika, lateralinė palatoplastika, z palatoplastika, sfinkterio išplėtimo faringoplastika. Šios operacijos atliekamos kartu su (be) tonzilektomija (TE). Jų metu šalinami pertekliniai ryklės audiniai bei atliekamos ryklės audinių anatominės modifikacijos [8].

Viena iš galimų ilgalaikių šių operacijų komplikacijų yra rijimo sutrikimai (disfagija). Disfagija dažniausiai pasireiškia pasunkėjusiu rijimu, springimu arba kosuliu rijimo metu, nosine regurgitacija, svetimkūnio pojūčiu gerklėje bei gali žymiai bloginti gyvenimo kokybę [8–10]. K. A. Franklin (2009 m.) atliktos metaanalizės duomenimis, rijimo sutrikimų dažnis po uvulopalatofaringoplastikos siekia 31 proc. [10]. Kitų autorių duomenimis, gydant OMA po skirtingų ryklės operacijų, disfagijos dažnis siekia 5–20,8 proc. [11]. Nors pooperacinė disfagija gali žymiai bloginti dėl OMA operuotų pacientų gyvenimo kokybę, plačiau tirtas tik disfagijos dažnis po šių operacijų. Disfagijos sunkumas po ryklės operacijų yra mažai tyrinėtas, nevertintas ryšys tarp disfagijos sunkumo ir ryklės operacijos tipo. Šio tyrimo tikslas buvo įvertinti disfagijos simptomų intensyvumą po mažai invazyvių ir invazyvių ryklės operacijų, su (be) TE, skirtų gydyti OMA, bei jį palyginti su kontroline sveikų žmonių grupe. Be to, siekta įvertinti Rijimo sutrikimų po ryklės operacijos (RSRO) klausimyno tinkamumą naudoti klinikinėje praktikoje.

TYRIMO METODAI

Tyrimui atlikti buvo gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas Nr. BEC-MF-282. Visi sutikusieji dalyvauti tyrime pasirašė „Informuoto asmens sutikimo formą“. Anketiniu būdu buvo apklausti OMA sergantys pacientai, kuriems Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Pulmonologijos klinikoje PSG tyrimu buvo patvirtinta OMA, o LSMU Medicinos akademijos (MA) Ausų, nosies ir gerklės ligų (ANG) klinikoje nuo 2018 m. lapkričio 1 d. iki 2019 m. spalio 30 d. buvo atlikta viena iš ryklės operacijų: minkštojo gomurio ir liežuvio šaknies RDTA, bet

kurio tipo PP arba TE operacija. Visiems tiriamiesiems po ryklės operacijos buvo praėjęs ne mažesnis kaip 6 mėn. laikotarpis. Kontrolinę grupę sudarė ryklės ligomis nesirgę ir ryklės operacijų neturėję 18–65 metų amžiaus asmenys, LSMU MA ANG ligų klinikoje gydyti dėl ausų patologijos. Tiek tiriamieji, tiek kontrolinės grupės asmenys užpildė tuos pačius klausimynus.

Dažniausių disfagijos simptomų (skausmo rijimo metu, springimo, kosulio rijimo metu, seilėtekio, skysčio tekėjimo į nosį valgant, geriant, nosinė kalba, svetimkūnio pojūtis gerklėje) intensyvumas buvo vertintas vaizdinio atitikmens skale (VAS) nuo 0 iki 10 balų, kur 0–3 balai atitinka silpną, > 3–5 balai – vidutinį, > 5–8 balai – stiprų ir > 8 balai – labai stiprų simptomą. Ši skaitmeninė skalė naudota remiantis Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos Ministro 2004 m. rugpjūčio 26 d. įsakymo Nr. V-608 rekomendacijomis [12].

Disfagijos sunkumui vertinti naudotos Disfagijos atrankos klausimyno (DAK) ir RSRO klausimyno lietuviškosios versijos [13–15].

Lietuvoje validuotą DAK klausimyną sudaro 16 klausimų. Kiekvienas požymis vertinamas trijų balų skale nuo 0 iki 2. Maksimali klausimyno balų suma yra 32 balai. Didesnė balų suma reiškia sunkesnę disfagiją [14].

RSRO klausimyną sudaro 12 klausimų, apimančių pagrindinius galimus pacientų skundus po skirtingų tipų ryklės operacijų. Kiekvienas atsakymas vertinamas keturių balų skalėje nuo 0 iki 3. Maksimali klausimyno balų suma yra 36 balai. Didesnė balų suma reiškia sunkesnę disfagiją. Lietuviškoji RSRO klausimyno versija (priedas) buvo parengta laikantis tarptautinių klausimynų vertimo ir kalbinės–kultūrinės adaptacijos reikalavimų [16]. Klausimyno vidinis nuoseklumas įvertintas apskaičiuojant Kronbacho alfa koeficientą, kuris tiriamojame grupėje buvo 0,715, o kontrolinėje grupėje – 0,842. Klausimyno konstrukcijos pagrįstumas vertintas RSRO klausimyno ir disfagijos sutrikimų VAS skalėse, matuojant koreliacinę ryšį bei atliekant klausimyno tiriamąją faktoriinę analizę. Buvo nustatytos silpnos-vidutinio stiprumo statistiškai reikšingos koreliacijos tarp RSRO klausimyno ir visų VAS matuotų simptomų. Tiriamosios faktoriinės anali-

1 lentelė. Tiriamosios ir kontrolinės grupių simptomų VAS ir RSRO bei DAK klausimynų vidurkių palyginimas

| Simptomas pagal VAS / klausimynas | Tiriamoji grupė (v ± SN) | Kontrolinė grupė (v ± SN) | p |
|---|--------------------------|---------------------------|---------|
| Skausmas rijimo metu | 0,48 ± 1,42 | 0,3 ± 0,93 | > 0,05 |
| Springimas, kosulys rijimo metu | 0,58 ± 1,26 | 0,21 ± 0,75 | < 0,05 |
| Seilėtekis | 0,27 ± 0,86 | 0,1 ± 0,71 | > 0,05 |
| Skysčio tekėjimas į nosį valgant, geriant | 0,19 ± 0,62 | 0,09 ± 0,4 | > 0,05 |
| Nosinė kalba | 0,35 ± 1,1 | 0,28 ± 0,92 | > 0,05 |
| Svetimkūnio pojūtis gerklėje | 1,1 ± 2,1 | 0,19 ± 0,69 | < 0,001 |
| RSRO | 5,30 ± 3,97 | 0,66 ± 2,38 | < 0,05 |
| DAK | 5,50 ± 3,55 | 5,24 ± 3,87 | > 0,05 |

DAK – disfagijos atrankos klausimynas; p – reikšmingumo lygmuo; RSRO klausimynas – rijimo sutrikimų po ryklės operacijos klausimynas; v ± SN – vidurkis ir standartinis nuokrypis, VAS – vaizdinio atitikmens skalė.

2 lentelė. Tiriamųjų, suskirstytų į pogrupius pagal atliktos operacijos tipą, ir kontrolinės grupės asmenų simptomų VAS ir RSRO bei DAK klausimynų vidurkių palyginimas

| Simptomas VAS / klausimynas | Tiriamosios grupės pogrupis | (v ± SN) | Kontrolinė grupė (v ± SN) | p |
|---|-----------------------------|-------------|---------------------------|---------|
| Skausmas rijimo metu | TE | 0,51 ± 1,49 | 0,3 ± 0,93 | > 0,05 |
| | PP | 0,49 ± 1,34 | | > 0,05 |
| | RDTA | 0,43 ± 1,45 | | > 0,05 |
| Springimas, kosulys rijimo metu | TE | 0,31 ± 1,23 | 0,21 ± 0,75 | > 0,05 |
| | PP | 0,97 ± 1,45 | | < 0,001 |
| | RDTA | 0,39 ± 0,89 | | > 0,05 |
| Seilėtekis | TE | 0,21 ± 0,79 | 0,1 ± 0,71 | > 0,05 |
| | PP | 0,36 ± 1,0 | | > 0,05 |
| | RDTA | 0,25 ± 0,74 | | > 0,05 |
| Skysčio tekėjimas į nosį valgant, geriant | TE | 0,06 ± 0,31 | 0,09 ± 0,4 | > 0,05 |
| | PP | 0,23 ± 0,73 | | > 0,05 |
| | RDTA | 0,29 ± 0,71 | | > 0,05 |
| Nosinė kalba | TE | 0,32 ± 1,13 | 0,28 ± 0,92 | > 0,05 |
| | PP | 0,58 ± 1,34 | | > 0,05 |
| | RDTA | 0,12 ± 0,63 | | > 0,05 |
| Svetimkūnio pojūtis gerklėje | TE | 1,2 ± 2,3 | 0,19 ± 0,69 | < 0,05 |
| | PP | 1,38 ± 2,22 | | < 0,001 |
| | RDTA | 0,68 ± 1,64 | | > 0,05 |
| RSRO | TE | 6,57 ± 5,45 | 0,66 ± 2,38 | < 0,001 |
| | PP | 5,12 ± 3,22 | | < 0,001 |
| | RDTA | 4,18 ± 2,52 | | < 0,001 |
| DAK | TE | 5,86 ± 4,24 | 5,24 ± 3,87 | > 0,05 |
| | PP | 5,05 ± 2,0 | | > 0,05 |
| | RDTA | 5,65 ± 3,7 | | > 0,05 |

DAK – disfagijos atrankos klausimynas; p – reikšmingumo lygmuo; PP – palatoplastika; RDTA – radiodažninė termoabliacija; RSRO klausimynas – rijimo sutrikimų po ryklės operacijos klausimynas; TE – tonzilektomija; v ± SN – vidurkis ir standartinis nuokrypis; VAS – vaizdinio atitikmens skalė.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

žės metu buvo išskirti keturi klausimyną sudarančių klausimų faktoriai. Lietuviško RSRO klausimyno komponentų matricos svoriai svyravo nuo 0,412 iki 0,786 (Kaizerio-Mejerio-Olkinio kriterijus (KMO) < 0,0001).

Statistinė duomenų analizė buvo atlikta naudojant „IBM SPSS 23.0“ programos paketą (*Chicago, Illinois*). Įvertinus duomenų pasiskirstymo normalumą aprašomojoje statistikoje buvo skaičiuojami požymių aritmetiniai vidurkiai, standartiniai nuokrypiai ir kt. Klausimynų vidinis nuoseklumas vertintas remiantis Kronbacho alfa koeficientu. Konstrukcijos pagrįstumui įvertinti buvo apskaičiuoti imties požymių ryšiai naudojant Spirmeno koreliacijos koeficientą bei atlikta RSRO klausimyno tiriamoji faktorinė analizė. Vidurkių palyginimui taikytas Stjudento (t) kriterijus nepriklausomoms imtims. Poriniams tikimybių palyginimams taikytas dauginio grupių palyginimo testas (*post hoc*) su Bonferoni korekcija. Tikrinant statistines hipotezes, pasirinktas 0,05 reikšmingumo lygmuo.

REZULTATAI

Tyrime dalyvavo 157 pacientai (97 vyrai ir 60 moterų) nuo 18 iki 65 metų, amžiaus vidurkis – $40,38 \pm 11,16$ metų. 51 (32,5 proc.) pacientui buvo atlikta TE operacija, 57 (36,3 proc.) – PP tipo operacija ir 49 (31,2 proc.) – minkštojo gomurio ir liežuvio šaknies RDTA operacija.

Kontrolinę grupę sudarė 50 (29 vyrai ir 21 moteris) sveikų, ryklės ligomis nesirgusių ir ryklės operacijų neturėjusių 18–65 metų amžiaus asmenų. Amžiaus vidurkis – $41,78 \pm 14,97$ metų. Tiriamosios ir kontrolinės grupės asmenų vyrų ir moterų santykis bei amžius statistiškai reikšmingai nesiskyrė.

Tiek tiriamosios, tiek kontrolinės grupių visų disfagijos simptomų VAS vidurkiai nesiekė trijų balų ir atitiko silpną simptomų intensyvumą. Labiausiai išreikštas tiriamosios grupės simptomas buvo „svetimkūnio pojūtis gerklėje“ ($1,1 \pm 2,1$ balo). Įvertinus tiriamosios ir kontrolinės grupių skundus bei DAK ir RSRO klausimynų įverčius, nustatytas didesnis springimo, kosulio rijimo metu ir svetimkūnio pojūčio gerklėje VAS vidurkis bei didesnis RSRO klausimyno balas tiriamojoje grupėje. Disfagijos simptomų įverčių VAS vidurkiai bei DAK ir RSRO klausimynų balų vidurkiai tiriamojoje ir kontrolinėse grupėse pateikiami 1 lentelėje.

Tiriamoji grupė buvo suskirstyta į pogrupius pagal atliktos operacijos tipą: TE, PP ir RDTA. Lyginant šiuos pogrupius, nustatytas didesnis svetimkūnio pojūčio gerklėje VAS vidurkis po TE ir PP operacijų, springimo, kosulio rijimo metu VAS vidurkis po TE operacijos bei didesnis RSRO klausimyno balas po visų operacijų nei kontrolinės grupės asmenų. Tiriamųjų, suskirstytų į pogrupius pagal atliktos operacijos tipą, ir kontrolinės grupės asmenų simptomų VAS ir RSRO

bei DAK klausimynų vidurkių palyginimas pateikiamas 2 lentelėje.

Atlikus dauginį pogrupių palyginimą, rasta skirtumų tarp tiriamosios grupės pogrupių, vertinant springimo, kosulio rijimo metu simptomo intensyvumą VAS bei RSRO klausimyno balų vidurkį. Springimas, kosulys rijimo metu buvo labiau išreikštas pacientams, kuriems atlikta PP, lyginant su pacientais, kuriems buvo atliktos TE arba RDTA operacijos. RSRO klausimyno vidurkis buvo didesnis pacientams, kuriems atlikta TE, lyginant su pacientais, kuriems buvo atlikta RDTA. Dauginis tiriamosios grupės pogrupių palyginimas pateikiamas 3 lentelėje.

Vertinant RSRO klausimyno klausimus bendrojoje tiriamojoje grupėje, didžiausiais balų įverčiais buvo įvertinti pirmas („Ar po operacijos buvo kokių nors rijimo sutrikimų?“ – $1,56 \pm 0,84$ balo), dvilyktas („Nerekomendučiau šios procedūros kitam“ – $0,96 \pm 0,94$ balo) ir šeštas („Ar sumažėjo svoris po operacijos?“ –

3 lentelė. Dauginis tiriamųjų, suskirstytų į pogrupius pagal atliktos operacijos tipą, palyginimas

| Simptomas VAS / klausimynas | Operacija | Operacija | p |
|---|-----------|-----------|--------|
| Skausmas rijimo metu | TE | PP | > 0,05 |
| | PP | RDTA | > 0,05 |
| | RDTA | TE | > 0,05 |
| Springimas, kosulys rijimo metu | TE | PP | < 0,05 |
| | PP | RDTA | < 0,05 |
| | RDTA | TE | > 0,05 |
| Seilėtekis | TE | PP | > 0,05 |
| | PP | RDTA | > 0,05 |
| | RDTA | TE | > 0,05 |
| Skysčio tekėjimas į nosį valgant, geriant | TE | PP | > 0,05 |
| | PP | RDTA | > 0,05 |
| | RDTA | TE | > 0,05 |
| Nosinė kalba | TE | PP | > 0,05 |
| | PP | RDTA | > 0,05 |
| | RDTA | TE | > 0,05 |
| Svetimkūnio pojūtis gerklėje | TE | PP | > 0,05 |
| | PP | RDTA | < 0,05 |
| | RDTA | TE | < 0,05 |
| RSRO | TE | PP | > 0,05 |
| | PP | RDTA | > 0,05 |
| | RDTA | TE | < 0,05 |
| DAK | TE | PP | > 0,05 |
| | PP | RDTA | > 0,05 |
| | RDTA | TE | > 0,05 |

DAK – Disfagijos atrankos klausimynas; p – reikšmingumo lygmuo; PP – palatoplastika; RDTA – radiodažninė termoabliacija; RSRO klausimynas – Rijimo sutrikimų po ryklės operacijos klausimynas; TE – tonzilektomija; $v \pm SN$ – vidurkis ir standartinis nuokrypis; VAS – Vaizdinio atitikmens skalė.

0,68 ± 0,85 balo) klausimyno klausimai. Lyginant RSRO klausimyno klausimų atsakymus, priklausomai nuo operacijos tipo, po mažai invazyvių operacijų nustatytas statistiškai reikšmingai mažesnis šešto („Ar sumažėjo svoris po operacijos?“) ir vienuolikto („Ar jaučiate kitokių nemalonių pojūčių gerklose, atsiradusių po operacijos?“) klausimų įverčių vidurkis, lyginant su invazyviomis operacijomis. RSRO klausimyno klausimų įverčių, priklausomai nuo operacijos tipo, palyginimas pateikiamas 4 lentelėje.

REZULTATŲ APITARIMAS

Jei ankstyvajame pooperaciniame laikotarpyje po ryklės operacijų disfagijos simptomus sukelia skausmas ir audinių edema, vėlyvieji rijimo sutrikimo simptomai visų pirma yra sąlygoti anatominių ryklės audinių struktūrų pokyčių ir sutrikusios rijimo biomechaninės funkcijos. Netgi praėjus 28 dienoms po PP operacijų, išlieka sumažėjęs minkštojo gomurio judrumas bei sulėtėjusi ryklės konstriktorių veikla [8]. Lyginat skirtingas ryklės operacijas, disfagijos dažnis po PP operacijų yra daugiausia tyrinėtas. Literatūroje nurodomas vėlyvučiu pooperaciniu laikotarpiu išliekantis disfagijos dažnis po šių operacijų siekia 9–31 proc. [10–11, 17–23]. Analizuojant šių tyrimų duomenis, nustatyta tendencija, jog, naudojant naujesnes PP technikas, vėlyvosios disfagijos dažnis mažėja. K. A. Franklin (2009 m.) bei M. Varendh (2012 m.) duomenimis, išliekančios disfagijos dažnis po uvulopalatofringoplastikos yra atitinkamai 31 ir 20 proc. [10, 17]. M. Brumann (2017 m.) ir G. Iannella (2020) duomenimis, išliekančios disfagijos dažnis po sfinkterio išplėtimo faringoplastikos ir palatoplastikos zigzagine siūle siekė atitinkamai tik 12,5 ir 9 proc. [19, 23]. Tai sietina su mažesniu šių operacijų invazyvumu bei išsaugomomis anatominėmis ryklės audinių struktūromis.

Vos kelių tyrimu metu buvo nagrinėtas vėlyvosios disfagijos dažnis po RDTA operacijų. S. T. Toh (2008 m.) duomenimis, po atliktos RDTA disfagija buvo nustatyta tik vienam iš 76 pacientų [23]. P. Rombaux (2003 m.) duomenimis, praėjus šešioms savaitėms po liežuvių šaknies RDTA, svetimkūnio pojūčių gerklose skundėsi tik 5,9 proc. pacientų [18].

Šių tyrimų metu kaip pagrindinis skundas po PP operacijų išskiriamas springimas rijimo metu, po RDTA operacijų – svetimkūnio pojūtis gerklose, o tai atitinka ir mūsų tyrimo analogiškus duomenis [20, 22, 24].

Iki šiol mums žinomų tyrimų metu buvo vertinamas

4 lentelė. RSRO klausimyno klausimų įverčių, priklausomai nuo operacijos tipo, palyginimas

| RSRO klausimas | PP/TE (v ± SN) | RDTA (v ± SN) | P |
|--|-------------------|------------------|--------|
| 1. Ar po operacijos buvo kokių nors rijimo sutrikimų? | 1,64 ± 0,88 | 1,39 ± 0,73 | > 0,05 |
| 2. Kaip sprendėte rijimo problemą? | 0,25 ± 0,72 | 0,29 ± 0,76 | > 0,05 |
| 3. Ar išliko rijimo sutrikimas? | 0,22 ± 0,51 | 0,22 ± 0,42 | > 0,05 |
| 4. Ar išliko kalbėjimas per nosį? | 0,19 ± 0,55 | 0,10 ± 0,31 | > 0,05 |
| 5. Ar išliko maisto patekimas į nosį valgant, geriant? | 0,08 ± 0,31 | 0,06 ± 0,24 | > 0,05 |
| 6. Ar sumažėjo svoris po operacijos? | 0,84 ± 0,93 | 0,31 ± 0,51 | < 0,05 |
| 7. Ar jaučiate svetimkūnio pojūtį gerklose? | 0,48 ± 0,83 | 0,24 ± 0,52 | > 0,05 |
| 8. Ar jaučiate tirštas gleives gerklose? | 0,43 ± 0,81 | 0,33 ± 0,66 | > 0,05 |
| 9. Ar jaučiate gerklų skausmą ramybės metu? | 0,19 ± 0,55 | 0,06 ± 0,24 | > 0,05 |
| 10. Ar jaučiate skausmą gerklose rijimo metu? | 0,16 ± 0,50 | 0,06 ± 0,24 | > 0,05 |
| 11. Ar jaučiate kitokių nemalonių pojūčių gerklose, atsiradusių po operacijos? | 0,39 ± 0,72 | 0,14 ± 0,41 | < 0,05 |
| 12. Nerekomenduotiau šios procedūros kitam. | 0,94 ± 0,97 | 0,98 ± 0,88 | > 0,05 |

p – reikšmingumo lygmuo; PP – palatoplastika; RDTA – radiodažninė termoabliacija; RSRO – Rijimo sutrikimų po ryklės operacijos klausimynas; TE – tonzilektomija; v ± SN – vidurkis ir standartinis nuokrypis.

tik disfagijos dažnis po ryklės operacijų, bet disfagijos simptomų sunkumas nebuvo nagrinėtas. Šio tyrimo metu, vertinant disfagijos simptomų intensyvumą, kosulio rijimo metu bei svetimkūnio pojūčio gerklose simptomai buvo stipresni operuotiems pacientams. Nepaisant to, šie silpnai išreikšti simptomai buvo nustatyti ir kontrolinėje grupėje. Silpnai išreikšti disfagijos simptomai ryklės operacijų neturėjusių žmonių grupėje gali būti sąlygoti laringofaringinės gastroezofaginio reflukso formos, lėtinio faringito arba kitos ryklės patologijos, todėl pooperacinės disfagijos vertinimas neturėtų apsiriboti vien tik dažnio skaičiavimu. Ne mažiau svarbu įvertinti ir disfagijos simptomų intensyvumą bei palyginti jį su kontroline neoperuotų asmenų grupe.

Šio tyrimo metu pooperacinei disfagijai vertinti naudojome RSRO klausimyną. Šio klausimyno parengtos lietuviškos versijos vidinis nuoseklumas ir konstrukcijos pagrįstumas atitinka klausimynams keliamus validumo reikalavimus. RSRO klausimyno pagalba nustatėme netgi nedidelius disfagijos intensyvumo pokyčius tarp skirtingai operuotų pacientų ir kontrolinės grupių. Tai rodo, kad RSRO klausimynas yra jautrus instrumentas, gebantis nustatyti skirtumus tarp grupių netgi esant silpnai išreikštiems simptomams, todėl yra tinkamas naudoti kasdienėje klinikinėje praktikoje pooperacinės disfagijos vertinimui.

Šis tyrimas apsiribojo pooperacinės disfagijos intensyvumo subjektyviu vertinimu. Tolesni tyrimai, kurių

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Priedas. Lietuviška rijimo sutrikimų po ryklės operacijos (RSRO) klausimyno versija

| Klausimas | Atsakymo variantai | | | |
|--|--------------------|---------------------|--------------------------|-------------------------|
| 1. Ar po operacijos buvo kokių nors rijimo sutrikimų? | Niekada | Kelias dienas | Kelias savaites | Kelis mėnesius |
| 2. Kaip sprendėte rijimo problemą? | Savaime išnyko | Su gydytojo pagalba | Su logoterapeuto pagalba | Problema liko |
| 3. Ar išliko rijimo sutrikimas? | Ne | Lengvas | Vidutinis | Sunkus |
| 4. Ar išliko kalbėjimas per nosį? | Ne | Lengvas | Vidutinis | Sunkus |
| 5. Ar išliko maisto patekimas į nosį valgant, geriant? | Ne | Negausus (skysčiai) | Vidutinis | Gausus (kietas maistas) |
| 6. Ar sumažėjo svoris po operacijos? | Ne | Nedaug | Vidutiniškai | Labai sumažėjo |
| 7. Ar jaučiate svetimkūnio pojūtį gerklose? | Ne | Lengvai | Vidutiniškai | Stipriai |
| 8. Ar jaučiate tirštas gleives gerklose? | Ne | Lengvai | Vidutiniškai | Stipriai |
| 9. Ar jaučiate gerklų skausmą ramybės metu? | Ne | Lengvai | Vidutiniškai | Stipriai |
| 10. Ar jaučiate skausmą gerklose rijimo metu? | Ne | Lengvai | Vidutiniškai | Stipriai |
| 11. Ar jaučiate kitokių nemalonių pojūčių gerklose, atsiradusių po operacijos? | Ne | Lengvi | Vidutiniai | Stiprūs |
| 12. Nerekomenduočiau šios procedūros kitam. | Ne | Labiau ne | Labiau taip | Taip |

metu būtų derinami subjektyvūs disfagijos simptomai ir objektyvūs disfagijos diagnostikos metodai, leistų kompleksiskai įvertinti pooperacinius pokyčius ir jų įtaką disfagijos simptomų išsivystymui bei leistų nustatyti RSRO klausimyno mažiausio kliniškai reikšmingo skirtumo dydį. Be to, būtų įdomu išnagrinėti simptomų ryšį su OMA ligos sunkumu ir gretutinėmis ligomis, atkreipiant dėmesį į kūno masės indeksą. Taip pat AHI yra tik vienas OMA diagnostinis kriterijus. Todėl išsamesnė analizė, ieškant sąsajų tarp vidutinio AHI ir AHI įvairiose miegojimo pozicijose, AHI skirtingų miego stadijų metu, prabudimo indekso, deguonies desaturacijos indekso, galėtų suteikti vertingos klinikinės informacijos.

Ateityje, planuojant panašius tyrimus, idealu būtų kontrolinę grupę formuoti iš pacientų, kuriems PSG tyrimu paneigta OMA, o kiti klinikiniai požymiai, tokie kaip KMI, gretutinės ligos, nesiskirtų nuo tiriamosios grupės.

IŠVADOS

Vėlyvieji rijimo sutrikimai po chirurginio OMA gydymo yra silpnai išreikšti, nepriklausomai nuo atliktos ryklės operacijos tipo. Silpnai išreikšti springimo, kosulio rijimo metu bei svetimkūnio pojūčio gerklėje simptomai išlieka stipresni operuotiems pacientams nei ryklės operacijų neturėjusiems asmenims. Taip pat šie simptomai išlieka stipresni asmenims, kuriems atliktos invazyvios (PP, TE) ryklės operacijos, lyginant su mažiau invazyviomis (RDTA) operacijomis.

RSRO klausimynas yra jautrus, gebantis fiksuoti nedidelius disfagijos simptomų pokyčius ir yra tinkamas naudoti klinikinėje praktikoje.

Gauta 2022 05 02
Priimta 2022 05 08

LITERATŪRA

1. Arnaud C, Dematteis M, Pepin JL, Baguet JP, Lévy P. Obstructive sleep apnea, immuno–inflammation, and atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2009;31(1):113–25.
2. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive sleep apnea in adults. *N Engl J Med.* 2019; 380(15):1442–9.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep–disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310–8.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep–disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177(9):1006–14.
5. Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, et al. Obstructive sleep apnea in cardiovascular disease: a review of the literature and proposed multidisciplinary clinical management strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(1):e010440.
6. Vaitukaitienė G, Miliuskas S, Danila E, Zablockis R, Balsevičius T, Gavelienė E ir kt. Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. *Pulmonologija ir alergologija.* 2018; 2(2):92–108.
7. Šiupšinskienė N, Balsevičius T, Balseris S, Rauba D, Vaitukaitienė G. Suaugusiųjų obstrukcinės miego apnėjos šiuolaikinė diagnostika ir chirurginis gydymas: otorinolaringologiniai aspektai. *Vilniaus universiteto leidykla;* 2018.
8. Corradi AMB, Valarelli LP, Grechi TH, Eckeli AL, Aragon DC, Küpper DS, et al. Swallowing evaluation after surgery for obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty vs. expansion pharyngoplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(4):1023–30.
9. Hong S–N, Kim HG, Han S–Y, Ji J–Y, Kim M–K, Han DH, et al. Indications for and outcomes of expansion sphincter pharyngoplasty to treat lateral pharyngeal collapse in patients with obstructive sleep apnea. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surg.* 2019; 145(5):405–12.
10. Franklin KA, Anttila H, Axelsson S, Gislason T, Maasilta P, Myhre KI, et al. Effects and side–effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea — a systematic review. *Sleep.* 2009; 32(1):27–36.
11. Vauterin T, Garas G, Arora A. Transoral robotic surgery for obstructive sleep apnoea–hypopnoea syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80(3–4):134–47.
12. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministerija. Lietuvos respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. rugpjūčio 26 d. įsakymas Nr.V–608 „Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2004 m. balandžio 8 d. įsakymo Nr. V–208 Dėl būtiniosios medicinos pagalbos ir būtiniosios medicinos

- pagalbos paslaugų teikimo tvarkos bei masto patvirtinimo pakeitimo“.
13. **Kawashima K, Motohashi Y, Fujishima I.** Prevalence of dysphagia among community-dwelling elderly individuals as estimated using a questionnaire for dysphagia screening. *Dysphagia*. 2004;19(4):266–71.
 14. **Šiupšinskienė N, Lisauskaitė L, Staskevičiūtė J, Aukštakalnienė A.** Vyresnio amžiaus žmonių rijimo sutrikimų paplitimas ir klinikinis pasireiškimas. *Visuomenės sveikata*. 2014;1:83–9.
 15. **Rashwan MS, Montevecchi F, Firinua E, Dachuri S, Obaidat H, Gobbi R, et al.** Let's know from our patients: PPOPS score for palate surgery evaluation/a pilot study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(1):287–91.
 16. **Boparai J–K, Singh S, Kathuria P.** How to design and validate a questionnaire: a guide. *Curr Clin Pharmacol*. 2018;13(4):210–5.
 17. **Värendh M, Berg S, Andersson M.** Long-term follow-up of patients operated with uvulopalatopharyngoplasty from 1985 to 1991. *Respir Med*. 2012; 106(12):1788–93.
 18. **Rombaux P, Hamoir M, Bertrand B, Aubert G, Liistro G, Rodenstein D.** Postoperative pain and side effects after uvulopalatopharyngoplasty, laser-assisted uvulopalatoplasty, and radiofrequency tissue volume reduction in primary snoring. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2169–73.
 19. **Iannella G, Vallicelli B, Magliulo G, Cammaroto G, Meccariello G, De Vito A, et al.** Long-term subjective outcomes of barbed reposition pharyngoplasty for obstructive sleep apnea syndrome treatment. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1542.
 20. **Paker M, Duek I, Awwad F, Benyamini L, Meshyeev T, Gil Z, et al.** Long-term swallowing performance following transoral robotic surgery for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2019;129(2):422–8.
 21. **Kato MG, Isaac MJ, Gillespie MB, O'Rourke AK.** The Incidence and characterization of globus sensation, dysphagia, and odynophagia following surgery for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):127–32.
 22. **Kotecha B, Paun S, Leong P, Croft CB.** Laser assisted uvulopalatoplasty: an objective evaluation of the technique and results. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1998; 23(4):354–9.
 23. **Brumann M, Horvath L, Zehnder J, Tschopp K.** Comparison of functional expansion pharyngoplasty with radiofrequency volume reduction of the soft palate in surgery for sleep-related breathing disorders. *J Sleep Med Disord*. 2017; 4(1):1073.
 24. **Toh ST, Hsu PP, Ng YH, Teo TW, Tan KL, Lu KS.** Incidence of complications after temperature-controlled radiofrequency treatment for sleep-disordered breathing: a Singapore sleep centre experience. *J Laryngol Otol*. 2008;122(5):490–4.

Kvėpavimo ir kraujotakos parametrų, fizinio krūvio tolerancijos bei širdies ir kraujagyslių sistemos saugumo įvertinimas, skiriant dviejų ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų derinius lėtine obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams

EFFECT OF DUAL BRONCHODILATOR THERAPY ON RESPIRATORY AND CARDIOVASCULAR PARAMETERS, EXERCISE ENDURANCE AND CARDIOVASCULAR SAFETY IN PEOPLE WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

IEVA DIMIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena iš dažniausiai mirtį sąlygojančių ligų, pasižyminti progresuojančia eiga ir palaipsniui atimanti galimybę gyventi įprastą gyvenimą. LOPL neretai nustatoma vėlai, jau esant ryškiems simptomams, todėl tokiais atvejais turi būti skiriamas ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) ir ilgo veikimo $\beta 2$ agonisto (IVBA) derinys. Šios grupės medikamentai ne tik žymiai pagerina plaučių funkcijos rodiklius ir fizinį pajėgumą, tačiau pastaruoju metu atsiranda vis daugiau duomenų apie jų teigiamą poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai, įvertinimui pasitelkiant radiologinius tyrimus (širdies magnetinio rezonanso tomografiją, dvimatę širdies echoskopiją). Daug dėmesio skiriama ir IVMB / IVBA derinių širdies ir kraujagyslių sistemos saugumui, tačiau šis klausimas vis dar išlieka diskusinis. Apžvalgoje pateikiami apibendrinti prieinamų mokslinių publikacijų duomenys apie IVMB / IVBA derinių vartojimo įtaką kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemoms bei fiziniam pajėgumui.

Reikšminiai žodžiai: ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai, kvėpavimo funkcija, širdies ir kraujagyslių sistema, kardiovaskulinis saugumas, fizinis pajėgumas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive and potentially fatal disease that significantly impacts a patient's daily life. COPD diagnosis is often late and might be accompanied by severe symptoms. In this case, the combination of a long-acting muscarinic antagonist (LAMA) and long-acting beta-agonist (LABA) should be considered as an option for the initial treatment. It is known that dual bronchodilator therapy significantly improves lung function and exercise endurance. Moreover, some authors have announced that it may also have a positive effect on the cardiac function when using cardiac magnetic resonance imaging or two-dimensional cardioechoscopy for the assessments. Recently, close attention has been paid to evaluating the cardiovascular safety of COPD treatment with combinations of LAMA / LABAs. However, the cardiovascular safety profile still remains an object for discussion. This review provides the summarized data from the scientific publications on the impact of dual bronchodilator therapy in terms of respiratory and cardiovascular systems, as well as exercise endurance.

Keywords: long-acting bronchodilators, respiratory function, cardiovascular system, cardiovascular safety, exercise endurance, chronic obstructive pulmonary disease.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.968>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra nuolat progresuojanti liga, kuriai būdingi lėtiniai respiraciniai simptomai bei nuolatinė bronchų obstrukcija, atsirandanti dėl kvėpavimo takų ir (arba) alveolių pažeidimo, kurį įprastai sukelia įkvepiamos kenksmingos dalelės arba dujos. Dažniausiai ši liga susijusi su ilgalaikiu

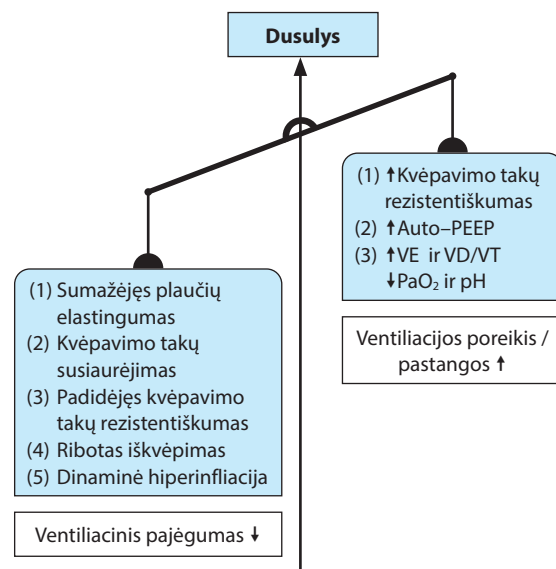
tabako rūkymu [1, 2]. Atskirose šalyse ir pasauliniu mastu atliktų tyrimų duomenimis, sergamumas LOPL didėja maždaug 11 proc. per pastaruosius 25 metus, o tarp dažniausiai mirtį sukeliančių ligų pasaulyje ji užima trečiąją vietą [1, 3, 4].

Esminis veiksnys, lemiantis dusulį, sergant LOPL, yra plaučių hiperinfliacija, kuri gali būti statinė (dėl

parenchimos destrukcijos ir plaučių elastingumo praradimo) ir dinaminė (dėl įkvėpimo, neatlikus pilno iškvėpimo) [4]. Plaučių hiperinflacija kartu su padažnėjusiu kvėpavimu sukelia kvėpavimo raumenų disfunkciją – jie pavargsta, pradeda silpniau susitraukinėti, todėl blogėja plaučių ventilacija [2, 4–6]. Kiti svarbūs patofiziologiniai dusulio, sergant LOPL, mechanizmai yra padidėjęs ventilacijos poreikis dėl sumažėjusio ventilacinio pajėgumo, hipoksemija, hiperkapnija bei neuromechaninė disociacija, kaip manoma, atsirandanti dėl kvėpavimo pastangų ir realaus kvėpavimo neatitikimo, dalyvaujant eferentiniais motoneuronams bei aferentinėms nervų skaiduloms [7].

Pacientai, kurie serga LOPL, jaučia ypač stiprų dusulį fizinio krūvio metu. Taip yra todėl, kad dėl sumažėjusio ventilacinio pajėgumo ir padidėjusio ventilacijos poreikio kvėpavimas tampa nepakankamai efektyvus (1 pav.) [8]. Dėl šios priežasties sutrinka dujų apykaita: atsiranda hipoksija ir hiperkapnija, pablogėja deguonies įsisavinimas visame organizme [9, 10]. Svarbią reikšmę turi ir skeleto raumenų disfunkcija, kurią lemia daug veiksnių: sisteminis uždegimas, oksidacinis stresas ir ląstelių apoptozė, sutrikusi pusiausvyra tarp baltymų sintezės ir katabolizmo, sutrikęs aerobinis metabolizmas, pablogėjusi raumenų ląstelių kontrakcija bei regeneracija, hiperkapnijos sąlygojama respiracinė acidozė [10].

Žinoma, kad LOPL sukelia ryškius širdies ir kraujagyslių sistemos pakitimus: plaučių kraujagyslių pasipriešinimo padidėjimą, dešinėsios širdies nepakankamumą, širdies ertmių sumažėjimą ir kairiojo skilvelio disfunkciją. Sergantieji LOPL turi didesnę riziką hospitalizacijai dėl širdies nepakankamumo, išeminės širdies ligos (IŠL) ir kitų širdies ir kraujagyslių sistemos ligų [11]. Mechanizmai, kuriais LOPL susijusi su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, yra sudėtingi. Kai kurie autoriai nurodo, kad širdies ir kraujagyslių sistemos ligų atsiradimui, sergant LOPL, svarbiausi yra šie reiškiniai: bendri šioms ligoms rizikos veiksniai, sisteminis uždegimas bei paciento senėjimas [5, 12]. Svarbiausias iš rizikos veiksnių yra rūkymas, tačiau egzistuoja ir kiti: aplinkos užterštumas, netinkama mityba ir fizinio aktyvumo sumažėjimas. Žinoma, kad rūkymas ir hipoksija sukelia uždegimą, kuris ne tik blogina plaučių audinio regeneraciją, kvėpavimo takų gynybinius mechanizmus, lemia parenchimos destrukciją (susidaro emfizema) ir smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimą, tačiau skatina ir aterosklerotinių plokštelių formavimąsi bei jų plyšimą. Be to, lėtinės hipoksijos sąlygojama endotelio disfunkcija ir plaučių kraujagyslių remodeliacija sąlygoja plautinės hipertenzijos atsiradimą [12]. Plaučių emfizema ir hiperinflacija lemia spaudimo širdies ir kraujagyslių sistemos struktūrose padidėjimą, taip prisideda prie plautinės hipertenzijos progresavimo, lemia dešiniojo skilvelio



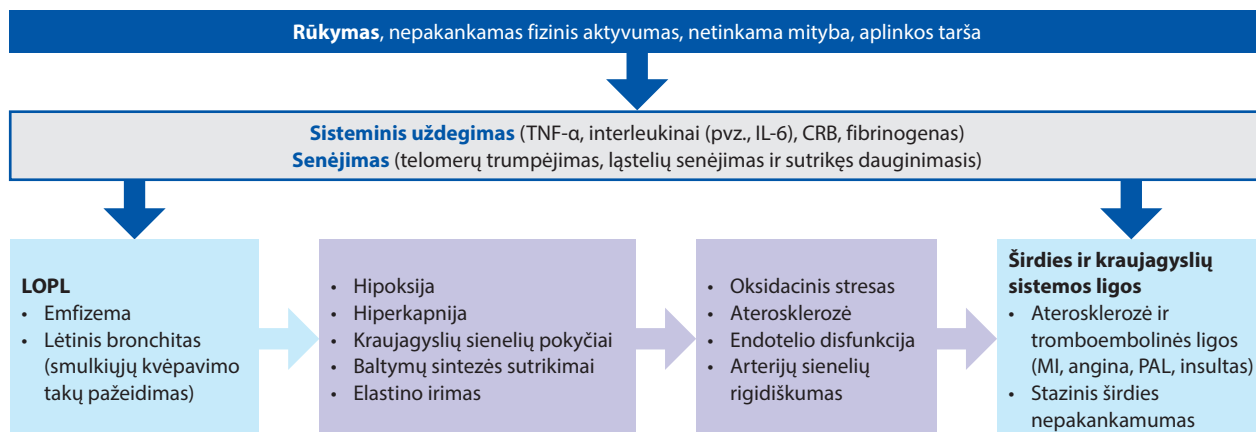
1 pav. Plaučių ventilacijos sutrikimas, lemiantis sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją, sergant LOPL. Modifikuota pagal [8]

auto-PEEP – teigiamas slėgis iškvėpimo pabaigoje, esantis dėl nepilno iškvėpimo; VE – minutinė ventilacija; VD/VT – negyvojo tarpo ir kvėpuojamojo tūrio santykis. PaO₂ – arterinio kraujo parcialinis deguonies slėgis.

disfunkciją, pablogėjusį kairiojo skilvelio prisipildymą ir mažėjančią širdies išstūmimo frakciją [13–17]. Kai kuriuose literatūros šaltiniuose teigiama, kad LOPL sergančių pacientų senėjimas (chromosomų telomerų trumpėjimas, endotelio ląstelių senėjimas ir sumažėjęs ląstelių dauginimasis) taip pat turi įtakos aterosklerozės atsiradimui ir progresavimui [18]. Patogenetinis ryšys tarp LOPL ir širdies ir kraujagyslių sistemos ligų pavaizduotas 2 paveiksle.

Dėl tokio ligos daugialypiškumo itin svarbu kuo anksčiau diagnozuoti LOPL ir skirti tinkamą gydymą. Pasaulinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) rekomenduoja pradinį gydymą skirti vertinant simptomus ir paūmėjimų dažnį. Esant lengvesnei LOPL eigai, gydymo pradžia rekomenduojama skirti trumpo arba ilgo veikimo bronchus plečiamąjį vaistą. Vis dėlto LOPL diagnozė neretai nustatoma vėlai, jau esant sunkių, pacientą varginančių ligos simptomų, todėl tokiais atvejais netgi pradiniam gydymui turi būti skiriamas ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) ir ilgo veikimo β₂ agonisto (IVBA) derinys [2, 19]. Atliekant klinikinius tyrimus bei įgyvendinant jų programas, įrodyta, kad IVMB / IVBA deriniai turi teigiamą poveikį plaučių funkcijos rodikliams, mažina paūmėjimų skaičių, gerina fizinio krūvio toleranciją ir gyvenimo kokybę [20–22]. Tačiau pastaraisiais metais daug dėmesio skiriama šių vaistų poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai vertinimui – tiek kalbant apie jų saugumą [23–25], tiek apie galimą teigiamą poveikį [26, 27].

Moksliniai darbai ir apžvalgos



2 pav. Patofiziologinis LOPL bei širdies ir kraujagyslių sistemos ligų ryšio mechanizmas. Modifikuota pagal [12]

CRB – C reaktyvusis baltymas; IL-6 – interleukinas 6; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MI – miokardo infarktas; PAL – periferinių arterijų liga; TNF- α – tumoro nekrozės veiksnys a.

Šiame straipsnyje pateikiami apibendrinti prieinamų mokslinių publikacijų duomenys apie dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų derinių vartojimo įtaką kvėpavimo ir širdies ir kraujagyslių sistemoms, fizinio krūvio tolerancijai.

METODAI

Mokslinėje apžvalgoje pateikiama informacija, kuri buvo surinkta naudojant laisvai prieinamas Nacionalinio biotechnologijų informacijos centro (angl. *National Center for Biotechnology Information*, NCBI) „PubMed“ ir „PubMed Central“ (PMC) bei „Google Scholar“ paieškos sistemas bei *BMJ Journals* ir *ScienceDirect* elektroninius žurnalus. Informacijos paieškai buvo parinkti šie raktiniai žodžiai: ilgo veikimo bronchus plečiamieji vaistai, ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai, IVMB, ilgo veikimo β_2 agonistai, IVBA, kvėpavimo funkcija, fizinio krūvio tolerancija, širdies ir kraujagyslių sistema, kardiovaskulinis saugumas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, LOPL.

DVIEJŲ ILGO VEIKIMO BRONCHUS PLEČIAMŪJŲ VAISTŲ VARTOJIMO ĮTAKA KVĖPAVIMO FUNKCINIŲ TYRIMŲ RODIKLIAMS

Žinoma, kad muskarino receptorių aktyvacija sąlygoja kvėpavimo takų lygiųjų raumenų kontrakciją, o β_2 adrenoreceptorių aktyvacija – atsipalaidavimą. Tam, kad būtų galima užtikrinti optimalią bronchų dilataciją, reikalingas vienmomentis poveikis abiem nervų sistemoms – tiek simpatinei, tiek parasimpatinei. Tokį poveikį padeda pasiekti gydymas IVMB / IVBA deriniais: IVMB slopina muskarino receptorius (kartu ir parasimpatinę nervų sistemą), o IVBA aktyvina β_2 adrenoreceptorius ir stimuliuoja simpatinę nervų sistemą [28].

Skirtingų IVMB / IVBA derinių poveikis kvėpavimo sistemai, gydant LOPL, įrodytas didelių imčių klinikiniais tyrimais, apimančiais visų keturių šiandien

skiriamų IVMB (tiotropio, aklidinio, umeklidino ir glikopironio) derinius su IVBA bei atliktomis šių tyrimų analizėmis ir metaanalizėmis. Šių metų pradžioje Gong ir kolegos paskelbė kiekybinę IVMB / IVBA derinių veiksmingumo ir saugumo analizę, gydant stabilią LOPL. Į ją buvo įtraukti 22 atlikti tyrimai (bendra tiriamųjų imtis – N = 16 486). Nustatyta, kad, skiriant IVMB / IVBA derinius, maksimalus forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) pokytis nuo pradinės reikšmės (angl. *theoretical maximal change from baseline in predose (trough)* FEV₁, E_{max}) siekė daugiau nei 100 ml. Daugiausia FEV₁ padidėjo vartojant umeklidino / vilanterolio derinius (185 ml; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 173–197 ml), o mažiausiai – aklidinio / formoterolio derinius (119 ml; 95 proc. PI: 103–135 ml). Skiriant kitus IVMB / IVBA derinius, FEV₁ padidėjimas svyravo tarp 150 ir 177 ml (1 lentelė). Be to, nustatyta, kad daugumos IVMB / IVBA derinių veiksmingumas buvo linkęs mažėti ir 24 savaitę siekė 75–81 proc., lyginant su poveikiu antrą vaisto vartojimo dieną. Išimtis – umeklidinas / vilanterolis – vienintelis IVMB / IVBA derinys, kurio veiksmingumas laikui bėgant reikšmingai nekito [20].

Dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų derinių poveikis gali būti vertinamas ir atliekant techniškai sudėtingesnę kūno pletizmografijos tyrimą – tai įrodyta III–IV fazių klinikiniais tyrimais. Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto VIVACITO tyrimo (N = 143) metu buvo įvertintas tiotropio / olodaterolio poveikis kūno pletizmografijos rodikliams, gydant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sergančius pacientus. Po šešių savaičių gydymo tiotropio / olodaterolio deriniu stebėtas kliniškai reikšmingas funkcinės liekamosios talpos (angl. *functional residual capacity*, FRC) pokytis nuo pradinės reikšmės (Δ FRC), lyginant su placebo (p < 0,0001) bei monoterapija IVMB arba IVBA (nuo p < 0,0001 iki p = 0,044). Skiriant placebo,

Δ FRC buvo -52 ml, monoterapiją IVMB (tiotropiu) arba IVBA (olodateroliu) – nuo -279 iki -435 ml, o vartojant skirtingų dozių tiotropio / olodaterolio ($2,5/5$ μ g ir $5/5$ μ g) derinius, Δ FRC atitinkamai buvo -587 ml ir -547 ml. Be to, nustatytas ir kliniškai reikšmingas liekamojo tūrio (angl. *residual volume*, RV) pokytis, skiriant tiotropio / olodaterolio derinį, lyginant su placebo ($p < 0,0001$) ir monoterapija IVMB arba IVBA ($p < 0,05$) [29]. Salomon ir kolegos paskelbė daugiacentrio, atsitiktinių imčių, sukeičiamo, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto glikopironio / indakaterolio bei monoterapijos indakateroliu poveikio kūno pletizmografijos rodikliams tyrimo ($N = 78$) rezultatus. Nustatytas statistiškai reikšmingas kvėpavimo takų pasipriešinimo (angl. *airway resistance*, Raw) sumažėjimas po vienos indakaterolio / glikopironio dozės ($p < 0,001$) visais laiko tarpais, kai buvo atliekama kūno pletizmografija (po 30, 60, 120, 180, 240 min.). Didžiausias Raw pokytis (Δ Raw = $-0,667$ cm H₂O / l / s; 95 proc. PI: nuo $-0,928$ iki $-0,406$ cm H₂O / l / s) nustatytas praėjus 240 min. po vaisto įkvėpimo ($p \leq 0,001$) [30]. Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuoto ACTIVATE tyrimo ($N = 267$) metu nustatyta, kad gydymas aklidinio / formoterolio deriniu taip pat pagerina plaučių hiperinfliacijos parametrus. Po keturių savaičių gydymo Δ FRC buvo -366 ml, Δ RV $-0,465$ ml, o įkvėpimo talpos (angl. *inspiratory capacity*, IC) bei specifinio kvėpavimo takų pralaidumo (angl. *specific airway conductance*, sGaw) pokyčiai atitinkamai – 293 ml ir $0,341$ s⁻¹ kPa⁻¹ [31]. Maltais ir bendraautorių publikuotų dviejų to paties modelio, bet skirtingose šalyse atliktų didelės imties (bendra imtis $N = 655$) tyrimų duomenimis, umeklidino / vilanterolio skirtingų dozių deriniai ($62,5 / 25$ μ g ir $125 / 25$ μ g) pagerina FRC, RV ir IC rodiklius (atsakas vertintas po 12 savaičių); vieno iš šių tyrimų rezultatai įvardyti kaip statistiškai reikšmingi ($p < 0,05$), kito tyrimo rezultatų, autorių teigimu, laikyti kliniškai reikšmingais negalima dėl pasirinktų skaičiavimo sprendimų [32].

Atliktos duomenų paieškos metu publikacijų apie IVMB / IVBA derinių įtaką plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksidui (angl. *diffusing capacity for carbon monoxide*, DLCO) reikšmės pokyčiams nerasta. Remiantis 2017 m. Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) ir Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) dujų difuzijos tyrimo standartais, anksčiau atlikti tyrimai parodė, kad DLCO dydis, skyrus bronchus plečiamąjį medikamentą, kliniškai reikšmingai nekinta [33]. Tačiau yra duomenų, kad DLCO

1 lentelė. Maksimalaus forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę pokytis nuo pradinės vertės, skiriant ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų derinius ir placebo (apibendrinti 22 tyrimų rezultatai). Modifikuota pagal [20]

| | Reikšmė (95 proc. PI) | Savirankos mediana (95 proc. PI)* |
|--|----------------------------|--------------------------------------|
| E _{max} (formoterolis / aklidinis) (ml) | 119 (103–135) | 119 (101–137) |
| E _{max} (formoterolis / glikopironis) (ml) | 150 (133–167) | 150 (132–163) |
| E _{max} (indakaterolis / glikopironis) (ml) | 177 (126–228) | 180 (120–236) |
| E _{max} (vilanterolis / umeklidinas) (ml) | 185 (173–197) | 185 (172–199) |
| E _{max} (olodaterolis / tiotropis) (ml) | 170 (154–186) | 171 (148–182) |
| E _{max} (placebas) (ml) | -12,1 (nuo -21,6 iki -2,6) | -10,6 (nuo -20,5 iki -1,3) |

*Savirankos medianos reikšmės (2 stulpelis) buvo palygintos su apskaičiuotomis pagal tyrimo modelį reikšmėmis (1 stulpelis). Kuo reikšmės panašesnės, tuo mažiau rezultatams įtakos turėjo individualios atskirų tyrimų savybės. E_{max} – maksimalaus forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę pokytis nuo pradinės vertės; PI – pasikliautinis intervalas.

sumažėjimas, sergant LOPL, susijęs su ryškesniais ligos simptomais, blogesne fizinio krūvio tolerancija, didesne paūmėjimų rizika ir emfizema [34].

Remiantis pateiktais užsienio publikacijų duomenimis, IVMB / IVBA deriniai reikšmingai pagerina plaučių funkcijos rodiklius, vertinant ne tik spirometrijos, tačiau ir techniškai sudėtingesnę kūno pletizmografijos tyrimą. O dujų difuzijos tyrimas neturėtų būti naudojamas LOPL gydymo veiksmingumui vertinti, tačiau DLCO reikšmė gali būti informatyvi kaip prognostinis veiksnys.

DVIEJŲ ILGO VEIKIMO BRONCHUS PLEČIAMŲJŲ VAISTŲ POVEIKIS FIZINIO KRŪVIO TOLERANCIJAI

Sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, lydima dusulio, yra svarbus LOPL klinikinis požymis, kuris ryškiai riboja pacientų kasdienį gyvenimą ir lemia blogą gyvenimo kokybę. Todėl fizinio krūvio tolerancijos tyrimai užima svarbią vietą, vertinant LOPL sunkumą, prognozę ir gydymo eigą [35, 21]. Vienas paprasčiausių metodų fizinio krūvio tolerancijai įvertinti yra 6 min. ėjimo testas, kuris naudojamas įvairiuose klinikiuose tyrimuose, siekiant įvertinti gydymo veiksmingumą. Sudėtingesni mėginiai yra tie, kurių metu pacientui nurodoma eiti tam tikru greičiu arba tam tikrą laiką, taip pat tredmilo bei veloergometrijos testai [35]. Toliau apžvelgiami šaltiniai apie IVMB / IVBA derinių poveikį fizinio krūvio tolerancijos mėginiais, sergant LOPL.

Visų šiandien naudojamų IVMB / IVBA derinių poveikis fizinio krūvio tolerancijai yra patvirtintas atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais. Pavyzdžiui, skyrus gydymą indakaterolio / glikopironio deriniu,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

po trijų savaičių stebėtas dusulio krūvio metu sumažėjimas pagal BORG CR-10 skalę – vidutiniškai per 0,66 balo, lyginant su pradine reikšme (95 proc. PI: nuo –1,21 iki –0,10). Dusulys buvo vertintas 3 min. pastovaus greičio maršrutinio ėjimo testo pabaigoje. Be to, statistiškai reikšmingas BORG CR-10 skalės balo sumažėjimas (vidurkis –1,00; 95 proc. PI: nuo –1,49 iki –0,50, $p < 0,05$) pastebėtas netgi atliekant minėtą testą po pirmos vaisto dozės [36]. Skiriant aklidinio / formoterolio derinį, nustatyta, kad kliniškai reikšmingai pagerėjo fizinės ištvermės laikas, atliekant veloergometrijos tyrimą tiek po keturių savaičių (58,9 sek., $p = 0,0089$), tiek po aštuonių savaičių (55,2 sek., $p = 0,0292$) gydymo. Be to, abiejuose tyrimo taškuose nustatytas ir IC rodiklio pagerėjimas krūvio pradžioje (atitinkamai – 246 ml ir 226 ml) ir pabaigoje (atitinkamai – 218 ml ir 194 ml) – visais atvejais $p < 0,0001$ [31]. Skiriant umeklidiną / vilanterolį, statistiškai reikšmingas fizinės ištvermės laiko

pokytis (procentinis ir išreikštas sekundėmis) pastebėtas antrą gydymo dieną ir po 12 savaičių, atliekant maršrutinio ėjimo tyrimus (ištvermės ir inkrementinį), lyginant su placebo grupe ($p \leq 0,005$) (2 lentelė) [37]. Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo placebo kontroliuoto TORRACTO tyrimo metu nustatyta, kad po 12 savaičių gydymo tiotropio / olodaterolio 5 / 5 μg deriniu statistiškai reikšmingai prailgėjo ištvermės laikas, atliekant veloergometrijos tyrimą, lyginant su pradine reikšme (13,8 proc., $p = 0,02$). Taip pat stebėtos ištvermės laiko, atliekant maršrutinio ėjimo testą, ilgėjimo tendencijos ($p = 0,055$ – $0,056$) [38]. Be to, ištyrus anksčiau negydytus LOPL pacientus, nustatyta, kad, skiriant tiotropio / olodaterolio derinį, statistiškai reikšmingai sutrumpėja fizinis aktyvumas 1,0–1,5 metabolinio ekvivalento (MET) ($p = 0,04$). Rezultatai gauti remiantis 12 val. per parą, dviejų savaičių trukmės fizinio aktyvumo duomenimis, užfiksuotais triašio akselerometro [39]. Calzetta ir bendraautorijų atliktoje aštuonių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų metaanalizėje ($N = 1632$) skelbiama, kad gydymas IVMB / IVBA deriniais, jų neišskiriant į konkrečias grupes, statistiškai reikšmingai prailgino ištvermės laiką tiek atliekant veloergometrijos mėginį (vidutinis pokytis – 36,23 sek., 95 proc. PI: 6,52–65,94; $p < 0,05$), tiek maršrutinio ėjimo testą (vidutinis pokytis – 26,59 sek.; 95 proc. PI: 11,21–41,97, $p < 0,001$), lyginant su monoterapija. Be to, dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų deriniai statistiškai reikšmingai pagerino IC rodiklį veloergometrijos (vidutinis pokytis – 93,80 ml; 95 proc. PI: 68,62–118,98,

2 lentelė. Fizinės ištvermės laiko procentiniai pokyčiai antrą umeklidino / vilanterolio vartojimo dieną ir po 12 savaičių, lyginant su pradine reikšme. Modifikuota pagal [37]

| Parametras | UMEK / VI 62,5 / 25 μg (N = 282) | PBO (N = 321) |
|--|--|------------------|
| 2 diena | | |
| N ^a | 280 | 315 |
| MKM vidurkis nuo bazinio fizinės ištvermės laiko, proc. (SN) | 26,5 (3,3) | 8,1 (3,1) |
| Palyginimas su placebo, proc. | 18,4 | – |
| 95 proc. PI | 10,1–26,8 | – |
| p reikšmė | < 0,001 | – |
| 12 savaitė | | |
| N ^a | 246 | 262 |
| MKM vidurkis nuo bazinio fizinės ištvermės laiko, proc. (SN) | 27,3 (4,4) | 10,9 (4,2) |
| Palyginimas su placebo, proc. | 16,4 | – |
| 95 proc. PI | 4,8–27,9 | – |
| p reikšmė | 0,005 | – |

MKM – mažiausių kvadratų metodas; PBO – placebo; PI – pasikliautinis intervalas; SN – standartinis nuokrypis; UMEK / VI – umeklidinas / vilanterolis. N^a – tiriamųjų, kurių duomenis buvo galima analizuoti einamuoju laiku, skaičius.

$p < 0,001$) ir maršrutinio ėjimo (vidutinis pokytis – 89,85 ml; 95 proc. PI: 51,46–128,25, $p < 0,001$) metu. Dėl duomenų stygiaus IC pokytis, atliekant tredmilo mėginį, nebuvo įvertintas [21].

Apibendrinus šiuos duomenis, galima teigti, kad IVMB / IVBA derinių poveikis fiziniam LOPL sergančių pacientų pajėgumui yra statistiškai patikimai pagrįstas, taikant standartizuotus tyrimo metodus, o kai kuriais atvejais pasitelkiant ir aukštasias technologijas. Teigiamas dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų derinių poveikis fizinio krūvio tolerancijai yra itin svarbus, siekiant pagerinti LOPL pacientų gyvenimo kokybę ir atitolinti neįgalumą.

DVIEJŲ ILGO VEIKIMO BRONCHUS PLEČIAMŲJŲ VAISTŲ SAUGUMAS ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMAI

Prancūzijos tyrėjai 2006 m. atliko didelės imties ($N = 7828$) mirčių nuo LOPL analizę, kurios metu išsiaiškinta, kad 32 proc. ligonių, kurių mirtys buvo siejamos su LOPL, turėjo gretutinę širdies ir kraujagyslių sistemos patologiją, o 13,6 proc. atvejų tai buvo IŠL [40]. Gavus tokius rezultatus, buvo susirūpinta dėl ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų saugumo, ypač, kai jie skiriami pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis. Nuo to laiko atliktas reikšmingas skaičius tyrimų, siekiant išsiaiškinti, ar abejonės dėl ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų saugumo yra pagrįstos [23]. Toliau apžvelgiami duomenys apie IVMB / IVBA derinių saugumą širdies ir kraujagyslių sistemai.

3 lentelė. Skirtingi širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiai, vartojant IVMB / IVBA, pagal grupes. Modifikuota pagal [27]

| IVMB / IVBA | Visi išeminiai NP | Sunkūs, mirtini išeminiai NP | Aritmija | Arterinė hipertenzija | MI | ŠN | Išeminis insultas | IŠL |
|------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------|----------------------------|----|----------------------------|-------------------|-----|
| | RS (95proc. PI), p | | | | | | | |
| Aklidinis / formoterolis | 0,78 (0,41–1,48), 0,000 | – | – | 0,87 (0,44–1,71), 0,408 | – | – | – | – |
| Glikopironis / formoterolis | 1,19 (0,23–6,06), 0,005 | 0,82 (0,14–4,75), 0,845 | – | – | – | 1,37 (0,54–3,48), 0,314 | – | – |
| Indakaterolis / glikopironis | 1,63 (0,85–3,15), 0,626 | – | – | – | – | – | – | – |
| Umeklidinas / vilanterolis | 1,12 (0,61–2,06) | 0,68 (0,07–6,53) | – | – | – | – | – | – |

IVMB / IVBA – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus ir ilgo veikimo β_2 agonisto derinys; IŠL – išeminė širdies liga; MI – miokardo infarktas; NP – nepageidaujami poveikiai; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; ŠN – širdies nepakankamumas.

Li ir kolegų publikuotoje 43 atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų metaanalizėje vertintas ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų (tarp jų – IVMB / IVBA derinio) vartojimo ryšys su širdies ir kraujagyslių sistemos įvykiais. Autorių duomenimis, ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų vartojimas (apimant IVMB ir IVBA bei jų derinius) nėra susijęs su mirtiniais širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamais poveikiais bei nedidina aritmijų rizikos. Gydytas IVMB / IVBA deriniais taip pat nedidina arterinės hipertenzijos bei širdies nepakankamumo (ŠN) rizikos. Tačiau IŠL, miokardo infarkto (MI) bei išeminio insulto rizikos ryšys su IVMB / IVBA derinių vartojimu dėl tyrimų stygiaus autorių neįvertintas (3 lentelė) [27]. Kalbant apie konkrečių IVMB / IVBA derinių kardiovaskulinę saugumą, prienamose duomenų bazėse taip pat rasta didelių imčių tyrimų ir jų apžvalgų publikacijų. Zhang ir kolegų atliktoje 23 publikacijų metaanalizėje (bendra imtis $N = 21238$), kurioje įvertintas indakaterolio / glikopironio derinio saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai, prieita išvadų, kad indakaterolio / glikopironio derinys, skiriamas pacientams, sergantiems LOPL, reikšmingai nedidina MI, prieširdžių virpėjimo (PV) ir ŠN rizikos [41]. Ferguson ir bendraautoriai paskelbė trijų klinikinių tyrimų – TONADO 1, TONADO 2 bei DYNAGITO – imties ($N = 9942$) analizę, kurios metu buvo įvertintas tiotropio bei tiotropio / olodaterolio derinio saugumas, gydant LOPL. Nustatyta, kad tarp tiotropio / olodaterolio deriniu gydomų ir tiotropiu gydomų pacientų širdies aritmijų dažnis atitinkamai buvo 1,82 ir 1,88 per 100 paciento metų (rizikos santykis (RS) 0,97; 95 proc. PI: 0,72–1,31), ŠN – atitinkamai 1,41 ir 1,43 per 100 paciento metų (RS 0,98; 95 proc. PI: 0,70–1,38), o IŠL – atitinkamai 1,80 ir 2,37 per 100 paciento metų (RS 0,76; 95 proc. PI: 0,57–1,01). Be to, skiriant tiotropio / olodaterolio derinį buvo stebėta mažiau širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių (neapimant MI), lyginant su tiotropiu – atitinkamai 0,99 ir 1,67 per 100 paciento metų (RS 0,60; 95 proc. PI: 0,42–0,85). Todėl prieita prie išvados, jog gydymas tiotropio / olodaterolio deriniu nedidina širdies ir

kraujagyslių sistemos įvykių rizikos, lyginant su monoterapija tiotropiu [42]. Jungtinėje Karalystėje buvo atliktas didelės imties kohortinis tyrimas ($N = 38\,908$), kurio metu nustatyta, jog naujų širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių (MI, naujai diagnozuoto ŠN, išeminio insulto) pasireiškimas tarp umeklidino / vilanterolio deriniu gydytų ir umeklidinu gydytų pacientų reikšmingai nesiskyrė [43]. Donohue ir kolegų atliko dvigubai aklą, placebo kontroliuotą tyrimą, kurio metu umeklidino / vilanterolio derinio bei monoterapijos umeklidinu kardiovaskulinę saugumą įvertino pagal elektrokardiogramos (EKG) ir Holterio monitoravimo parametrus. Bent vieną kartą per gydymo laikotarpį stebėtų kliniškai reikšmingų EKG pokyčių dažnis tarp visų trijų grupių (umeklidinas / vilanterolis, umeklidinas, placebo) buvo panašus – nuo 23 iki 26 proc. Tačiau umeklidino / vilanterolio bei monoterapijos umeklidinu grupėse ≥ 2 proc. dažniau pasireiškė dažna skilvelių depoliarizacija, ektopiniai supraventrikuliniai kompleksai, dešinėsios Hiso kojų blokada bei pirmojo laipsnio atrioventrikulinė blokada, lyginant su placebo. Bent vieną kartą stebėtų kliniškai reikšmingų pokyčių, monitoruojant Holteriu, pasireiškimas gydymo metu tarp visų trijų grupių taip pat buvo panašus – nuo 52 iki 55 proc. Pastebėta, kad prieširdinių aritmijų dažnis umeklidino / vilanterolio grupėje buvo panašus kaip ir placebo grupėje. Vis dėlto, ektopiniai supraventrikuliniai kompleksai, supraventrikulinė tachikardija ir ektopinis supraventrikulinis ritmas ≥ 2 proc. dažniau nustatyti monoterapijos umeklidinu grupėje, lyginant su placebo [44]. Aklidinio / formoterolio kardiovaskulinis saugumas įvertintas didelės imties ($N = 1692$), dvigubai aklame, placebo kontroliuotame AUGMENT tyrime. Nustatyta, kad didelių nepageidaujamų išeminių įvykių (angl. *major adverse cardiovascular events*, MACE), tarp kurių – mirtys nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, neletalūs MI ir insultai, skaičius tarp tyrimo grupių reikšmingai nesiskyrė. Iš viso nustatyta 12 didelių nepageidaujamų išeminių įvykių 12 pacientų (vartojant aklidinį / formoterolį 400 / 12 μg – 2 atvejai, aklidinį / formoterolį 400 / 6 μg – 4 atvejai,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

aklidinį 400 µg – 1 atvejis, formoterolį 12 µg – 3 atvejai, placebo – 2 atvejai). Visi šie reiškiniai kartu buvo ir sunkūs nepageidaujami poveikiai (angl. *serious adverse event*, SAE), išskyrus vieną atvejį, kai buvo nustatytas nemirtinas insultas, skiriant placebo. Be to, nė vienoje grupėje gydymo metu kliniškai reikšmingų EKG pokyčių nenustatyta [45]. Vis dėlto Parkin ir kolegų 2021 m. pabaigoje publikuotas Naujojoje Zelandijoje atliktas didelės imties tyrimas (N = 29 993), kurio metu nustatyta, jog pacientams, kuriems buvo skirti IVMB / IVBA deriniai, žymiai dažniau (koreguotas šansų santykis (ŠSp) – 1,72; 95 proc. PI: 1,28–2,31) nei gydytiems monoterapija IVMB pasireiškė ūminis koronarinis sindromas [46].

Nors daugelio aukščiau minėtų tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad IVMB / IVBA deriniai papildomos rizikos širdies ir kraujagyslių sistemai nekelti, pastarojo tyrimo duomenys šią temą paverčia diskusine ir atkreipia dėmesį į tai, kad gydymas IVMB / IVBA turėtų būti parinktas įvertinant naudos ir rizikos santykį.

TEIGIAMAS ILGO VEIKIMO BRONCHUS PLEČIAMŪJŲ VAISTŲ POVEIKIS ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ SISTEMOS FUNKCIJAI, NUSTATOMAI INSTRUMENTINIAIS TYRIMAIS

Duomenų apie dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų poveikį instrumentinių širdies ir kraujagyslių sistemos tyrimų rodikliams vis dar nėra daug. Pirmas tyrimas, kurio metu įvertintas IVMB / IVBA derinio poveikis širdies ir kraujagyslių sistemos funk-

cijos rodikliams (tiriamieji – LOPL sergantys pacientai su plaučių hiperinflacijos požymiais), yra 2018 m. publikuotas CLAIM tyrimas [26]. Iki tol buvo atlikti vos du klinikiniai tyrimai, vertinę kardiovaskulinius parametrus, skiriant LOPL gydymą, tačiau vieno iš šių tyrimų metu buvo vertintas monoterapijos indakaterolio, o kito – flutikazono / vilanterolio derinio poveikis širdies ir kraujagyslių sistemos funkcijai [47, 48]. Minėtame CLAIM tyrime skelbiama, kad po 14 dienų gydymo indakaterolio / glikopironio deriniu, kairiojo skilvelio (KS) galinio diastolinio tūrio indeksas, vertinant širdies magnetinio rezonanso tomografijos tyrimą (MRT), padidėjo maždaug 10 proc. – nuo pradinio 55,46 ml/m² iki 61,76 ml/m² – tai buvo kliniškai reikšmingas pokytis, lyginant su placebo grupe. Nustatyta ir kitų kliniškai reikšmingų teigiamų širdies ir kraujagyslių sistemos pokyčių: širdies indekso, kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indekso, kairiojo ir dešiniojo skilvelių sistolinio tūrio indekso bei dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indekso (4 lentelė). Šio tyrimo duomenys – pirmieji įrodymai, kad IVMB / IVBA derinys gali pagerinti širdies ir kraujagyslių sistemos funkciją, sergant LOPL [26]. Herth ir kolegų nustatė, kad po šešių savaičių gydymo tiotropio / olodaterolio deriniu KS galinio diastolinio tūrio indeksas nuo bazinio (66,644 ml/m²) padidėjo per 2,317 ml/m², vertinant širdies MRT tyrimą. Kitų kliniškai reikšmingų pokyčių širdies MRT nestebėta [49]. Kellerer ir kolegų publikuotame stebėsenos tyrime (N = 846) nustatyta, kad, skiriant IVMB / IVBA derinius LOPL gydymui,

4 lentelė. Širdies ir kraujagyslių sistemos struktūrų pokyčiai širdies MRT tyrime po 14 dienų gydymo indakaterolio ir glikopironio deriniu, palyginus su placebo. Modifikuota pagal [26]

| | N | Pradinė reikšmė (SN) | Mažiausiųjų kvadratų reikšmės (95 proc. PI) gydymo metu | Reikšmės pokytis gydymo metu, lyginant su placebo (mažiausiųjų kvadratų reikšmės [95 proc. PI]) | p vertė |
|--|----|----------------------|---|---|----------|
| KSGDTi (ml/m²) | | | | | |
| Indakaterolis / glikopironis | 56 | 56,46 (15,89) | 61,76 (57,68–65,84) | 5,23 (3,22–7,25) | < 0,0001 |
| Placebas | 54 | 56,42 (13,53) | 56,53 (52,43–60,62) | | |
| DSGDTi (ml/m²) | | | | | |
| Indakaterolis / glikopironis | 56 | 56,16 (13,82) | 62,52 (58,75–66,30) | 4,61 (2,33–6,89) | 0,0002 |
| Placebas | 54 | 57,13 (13,21) | 57,91 (54,11–61,71) | | |
| KSGSTi (ml/m²) | | | | | |
| Indakaterolis / glikopironis | 56 | 21,57 (9,14) | 22,63 (20,39–24,88) | 1,17 (0,034–2,30) | 0,04 |
| Placebas | 54 | 21,96 (8,06) | 21,47 (19,21–23,72) | | |
| Širdies indeksas (l/min./m²) | | | | | |
| Indakaterolis / glikopironis | 56 | 2,32 (0,58) | 2,59 (2,43–2,75) | 0,18 (0,06–0,29) | 0,0034 |
| Placebas | 54 | 2,36 (0,55) | 2,42 (2,26–2,58) | | |
| KSSTi (ml/m²) | | | | | |
| Indakaterolis / glikopironis | 56 | 33,89 (9,06) | 39,11 (36,49–41,73) | 4,04 (2,40–5,69) | < 0,0001 |
| Placebas | 54 | 34,46 (8,34) | 35,07 (32,43–37,70) | | |
| DSSTi (ml/m²) | | | | | |
| Indakaterolis / glikopironis | 56 | 33,63 (8,92) | 38,92 (36,37–41,46) | 3,63 (1,97–5,30) | < 0,0001 |
| Placebas | 54 | 34,59 (8,40) | 35,28 (32,72–37,84) | | |

DSGDTi – dešiniojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; DSSTi – dešiniojo skilvelio sistolinio tūrio indeksas; KSGDTi – kairiojo skilvelio galinio diastolinio tūrio indeksas; KSGSTi – kairiojo skilvelio galinio sistolinio tūrio indeksas; KSSTi – kairiojo skilvelio sistolinio tūrio indeksas; N – tiriamųjų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; SN – standartinis nuokrypis.

statistiškai reikšmingai ($p < 0,05$) padidėjo kairysis prieširdis (per 0,5–0,8 mm), lyginant su pradine reikšme, vertinant kontrolinę širdies echoskopiją po 18 mėn. gydymo. Tokių rezultatų autoriai laiko reikšmingu gydymo poveikiu, nes, progresuojant LOPL, kairiosios širdies ertmės mažėja [50].

Taigi, nors dar nėra atlikta daug tyrimų apie teigiamą IVMB / IVBA derinių poveikį širdies ir kraujagyslių sistemos rodikliams, iki šiol publikuoti duomenys leidžia tikėtis daugiau pozityvių rezultatų, atliekant išsamesnius tyrimus ateityje. Be to, remiantis registruotų klinikinių tyrimų duomenų baze „ClinicalTrials.gov“, šiuo metu aktyvūs dar du klinikiniai tyrimai, vertinantys tiotropio / olodaterolio bei umeklidino / vilanterolio poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai [51, 52].

IŠVADOS

Apibendrinant, šios mokslinės apžvalgos duomenis, pastebima, kad IVMB / IVBA deriniai turi didelį teigiamą poveikį plaučių funkcijos rodikliams, vertinant spirometrijos ir kūno pletizmografijos tyrimus, bei reikšmingai pagerina LOPL pacientų fizinio krūvio toleranciją. Nėgana to, atsiranda vis daugiau duomenų, kad dviejų ilgo veikimo bronchus plečiamųjų vaistų deriniai gali pagerinti širdies ir kraujagyslių sistemos funkciją, vertinant ją radiologiniais tyrimais, o tai dar kartą įrodo, kaip svarbu yra laiku pradėti ir tinkamai parinkti gydymą sergantiesiems LOPL. Vis dėlto, negalint visiškai paneigti IVMB / IVBA derinių sąlygotos rizikos sergančiųjų LOPL širdies ir kraujagyslių sistemai, prieš skiriant šiuos vaistus, svarbu įvertinti gydymo naudos ir rizikos santykį konkrečiam pacientui.

Gauta 2022 03 16

Priimta 2022 04 22

LITERATŪRA

1. Danila E, Bieksienė K, et al. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas (Lietuvos pulmonologų sutarimas). Ketvirtasis papildytas leidimas. Vilnius, 2019.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Pocket Guide to COPD Management, Diagnosis and Prevention. A Guide for Health Care Professionals (2021 Edition). https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-2021-POCKET-GUIDE-v1.0-16Nov20_WM.V.pdf. Date last accessed: March 12 2022.
3. WHO. The 10 Top Causes of Death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Date last updated: December 9 2020. Date last accessed: March 1 2022.
4. Rossi A, Aisanov Z, Avdeev S, Di Maria G, Donner FC, Izquierdo JL, et al. Mechanisms, assessment and therapeutic implications of lung hyperinflation in COPD. *Respir Med.* 2015;109(7):785–802.
5. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? [published correction appears in *Eur Respir Rev.* 2018;27(150)]. *Eur Respir Rev.* 2018;27(149):180057.
6. Gea J, Agustí A, Roca J. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol* (1985). 2013;114(9):1222–34.
7. Antoniu SA. Descriptors of dyspnea in obstructive lung diseases. *Multidiscip Respir Med.* 2010;5(3):216–9.
8. Vogiatzis I, Zakynthinos G, Andrianopoulos V. Mechanisms of physical activity limitation in chronic lung diseases. *Pulm Med.* 2012;2012:634761.
9. Maekura R, Hiraga T, Miki K, Kitada S, Yoshimura K, Miki M, et al. Differences in physiological response to exercise in patients with different COPD severity. *Respir Care.* 2014;59(2):252–62.
10. Gea J, Pascual S, Casadevall C, Orozco-Levi M, Barreiro E. Muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: update on causes and biological findings. *J Thorac Dis.* 2015;7(10):E418–38.
11. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol.* 2006;16(1):63–70.
12. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753465817750524.
13. Watz H, Waschki B, Meyer T, Kretschmar G, Kirsten A, Claussen M, et al. Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation. *Chest.* 2010;138(1):32–8.
14. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, Carr J, Enright PL, Hoffman EA, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010;362(3):217–27.
15. Cazzola M, Mantero A, Santus P, Carlucci P, Mondoni M, Bosotti L, et al. Doppler echocardiographic assessment of the effects of inhaled long-acting beta2-agonists on pulmonary artery pressure in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2007;20(3):258–64.
16. Smith BM, Kawut SM, Bluemke DA, Basner RC, Gomes AS, Hoffman E, et al. Pulmonary hyperinflation and left ventricular mass: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Circulation.* 2013;127(14):1503–1511e15116.
17. Smith BM, Prince MR, Hoffman EA, Bluemke DA, Liu CY, Rabinowitz D, et al. Impaired left ventricular filling in COPD and emphysema: is it the heart or the lungs? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis COPD Study. *Chest.* 2013;144(4):1143–51.
18. Barnes PJ. Senescence in COPD and Its Comorbidities. *Annu Rev Physiol.* 2017;79:517–539.
19. Larsson K, Janson C, Stållberg B, Lisspers K, Olsson P, Kostikas K, et al. Impact of COPD diagnosis timing on clinical and economic outcomes: the ARCTIC observational cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:995–1008.
20. Gong Y, Lv Y, Liu H, Zheng Q, Li L. Quantitative analysis of efficacy and safety of LABA/LAMA fixed-dose combinations in the treatment of stable COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2022;16:17534666211066068.
21. Calzetta L, Ora J, Cavalli F, Rogliani P, O'Donnell DE, Cazzola M. Impact of LABA/LAMA combination on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD: a pair-wise and network meta-analysis. *Respir Med.* 2017;129:189–98.
22. Calzetta L, Ciapri C, Puxeddu E, Cazzola M. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(4):379–86.
23. Andreas S. Effects of LAMA/LABA Alone and in Combination on Cardiac Safety. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1931–33.
24. Roche N, Olsson P, Vestbo J, Fowler-Taylor A, Ayers T, Thach Ch, et al. Cardiovascular (CV) safety of indacaterol/glycopyrronium (IND/GLY) compared with salmeterol/fluticasone combination (SFC) in moderate-to-very severe COPD patients with prior exacerbations: The FLAME study. *European Respiratory Journal* 2016 48: PA311.
25. Andreas S, McGarvey L, Bothner U, Trampisch M, De la Hoz A, Fležar M, et al. Absence of adverse effects of tiotropium/olodaterol compared with the monocomponents on long-term heart rate and blood pressure in patients with moderate-to-very-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:1935–44.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

26. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, Berliner D, Berschneider K, Tillmann HC, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(5):368–38.
27. Li C, Cheng W, Guo J, Guan W. Relationship of inhaled long-acting bronchodilators with cardiovascular outcomes among patients with stable COPD: a meta-analysis and systematic review of 43 randomized trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:799–808.
28. Cazzola M, Matera MG. POINT: Should LAMA/LABA combination therapy be used as initial maintenance treatment for COPD? *Yes. Chest.* 2018;154(4):746–8.
29. Beeh KM, Westerman J, Kirsten AM, Hébert J, Grönke L, Hamilton A, et al. The 24-h lung-function profile of once-daily tiotropium and olodaterol fixed-dose combination in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;32:53–9.
30. Salomon J, Stolz D, Domenighetti G, Frey JG, Turk AJ, Azzola A, et al. Indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol on body plethysmography measurements in COPD—a randomised controlled study. *Respir Res.* 2017;18(1):13.
31. Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, et al. ACTIVATE: the effect of aclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2545–58.
32. Maltais F, Singh S, Donald AC, Crater G, Church A, Goh AH, et al. Effects of a combination of umeclidinium/vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Ther Adv Respir Dis.* 2014;8(6):169–81.
33. Graham BL, Brusasco V, Burgos F, Cooper BG, Jensen R, Kendrick A, et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600016.
34. Balasubramanian A, MacIntyre NR, Henderson RJ, Jensen RL, Kinney G, Stringer WW, et al. Diffusing Capacity of Carbon Monoxide in Assessment of COPD. *Chest.* 2019;156(6):1111–9.
35. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF, Franciosi LG, Barnes PJ, et al. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Eur Respir J.* 2008;31(2):416–69.
36. Beaulieu J, Jensen D, O'Donnell DE, Brouillard C, Tracey L, Vincent S, et al. Relieving exertional dyspnea during the 3-min constant speed shuttle test in patients with COPD with indacaterol/glycopyrronium versus tiotropium: the RED trial. *Ther Adv Respir Dis.* 2020;14:1753466620939507.
37. Singh S, Maltais F, Tombs L, Fahy WA, Vahdati-Bolouri M, Locantore N, et al. Relationship between exercise endurance and static hyperinflation in a post hoc analysis of two clinical trials in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:203–15.
38. Maltais F, O'Donnell D, Gáldiz Iturri JB, Kirsten AM, Singh D, Hamilton A, et al. Effect of 12 weeks of once-daily tiotropium/olodaterol on exercise endurance during constant work-rate cycling and endurance shuttle walking in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis.* 2018;12:1753465818755091.
39. Takahashi K, Uchida M, Kato G, Takamori A, Kinoshita T, Yoshida M, et al. First-line treatment with tiotropium/olodaterol improves physical activity in patients with treatment-naive chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2115–26.
40. Fuhrman C, Jouglu E, Nicolau J, Eilstein D, Delmas MC. Deaths from chronic obstructive pulmonary disease in France, 1979–2002: a multiple cause analysis. *Thorax.* 2006;61(11):930–4.
41. Zhang Q, Zhang H, Wang J, Ruan Z, Dai Y, Xia Z, et al. Indacaterol/glycopyrronium affects lung function and cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary diseases: A meta-analysis. *Heart Lung.* 2021;50(4):532–41.
42. Ferguson GT, Buhl R, Bothner U, Hoz A, Voß F, Anzueto A, et al. Safety of tiotropium/olodaterol in chronic obstructive pulmonary disease: pooled analysis of three large, 52-week, randomized clinical trials. *Respir Med.* 2018;143:67–73.
43. Requena G, Dedman D, Quint JK, Ghosh RE, Williams R, Pimenta JM. The Utilization and safety of umeclidinium and umeclidinium/vilanterol in UK primary care: a retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:629–42.
44. Donohue JF, Niewoehner D, Brooks J, O'Dell D, Church A. Safety and tolerability of once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg and umeclidinium 125 mcg in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from a 52-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Respir Res.* 2014;15(1):78.
45. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, Mergel V, Leselbaum AR, Caracta CF. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of aclidinium bromide/formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res.* 2014;15(1):123.
46. Parkin L, Williams S, Sharples K, Barson D, Horsburgh S, Jackson R, et al. Dual versus single long-acting bronchodilator use could raise acute coronary syndrome risk by over 50%: A population-based nested case-control study. *J Intern Med.* 2021;290(5):1028–38.
47. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S, Valenti V, Raccanelli R, Blasi F, et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1917–23.
48. Stone IS, Barnes NC, James WY, Midwinter D, Boubertakh R, Follows R, et al. Lung Deflation and Cardiovascular Structure and Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):717–26.
49. Herth F, Hohlfeld JM, Haas J, de la Hoz A, Jin X, Kreitner KF, et al. The effect of tiotropium/olodaterol versus fluticasone propionate/salmeterol on left ventricular filling and lung hyperinflation in patients with COPD. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1):e000741.
50. Kellerer C, Kahnert K, Trudzinski FC, Lutter J, Berschneider K, Speicher T, et al. COPD maintenance medication is linked to left atrial size: results from the COSYCONET cohort. *Respir Med.* 2021;185:106461.
51. ClinicalTrials.gov. Effect of Dual Bronchodilation With Umeclidinium/Vilanterol on Patients With COPD, Hyperinflation and Heart Failure (CHHEF): <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04522596?term=umeclidinium%2Fvilanterol&draw=2&rank=1>. Date last updated: February 18 2021. Date last accessed: March 12 2022.
52. ClinicalTrials.gov. Effects of Spiolto® Resimat® (Tiotropium/Olodaterol) on Cardiac Function in Hyperinflated COPD Subjects. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04231214?term=tiotropium+olodaterol&draw=2&rank=2>. Date last updated: August 19 2021. Date last accessed: March 12 2022.

Mokslinės tezės

Kraujo eozinofilų potipiams specifinių miRNR raiška sergant alergine astma

BLOOD EOSINOPHIL SUBTYPES-SPECIFIC miRNAs EXPRESSION IN ALLERGIC ASTHMA

EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ¹, PAULINA MALAKAUSKAITĖ², ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, AIRIDAS RIMKŪNAS¹, JOLITA PALAČIONYTĖ³, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,3}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija, ²VU Gyvybės mokslų centro Biomedicinos mokslų institutas, ³LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Mikroribonukleorūgštis (miRNR) yra nekoduojanti, genų raišką reguliuojanti RNR, kurios raiška eozinofiluose kinta sergant alergine astma (AA). Kraujo eozinofilų potipiai – plaučių rezidentiniai eozinofilai (EOS_{rez}) ir uždegiminiai eozinofilai (EOS_{užd}) – skiriasi savo biologinėmis savybėmis, kurios gali būti tiesiogiai veikiamos per genų reguliaciją potipiams specifinėmis miRNR. Todėl eozinofilų potipiams specifinių miRNR analizė galėtų prisidėti prie geresnio eozinofilų biologinių savybių skirtumo supratimo. **Tyrimo tikslas.** Nustatyti miR-185-5p, miR-146b-5p, miR-320b, miR-21-5p raiškos skirtumus EOS_{rez} ir EOS_{užd} bei įvertinti šių miRNR kieki kraujo plazmoje sergant AA. **Metodai.** Tyrime dalyvavo devyni naujai diagnozuoti AA pacientai ir 12 sveikų asmenų. Eozinofilai iš periferinio kraujo išskirti centrifugavimo aukšto tankio gradientu ir magnetinio atskyrimo būdu, jų potipiai atskirti naudojant magnetinę žymę žymėtus antikūnus prieš adhezijos molekulę CD62L. miRNR raiška eozinofiluose ir plazmoje įvertinta atliekant kiekybinę atvirkštinę transkriptazės polimerazės grandininę reakciją. **Rezultatai.** Palyginus kraujo eozinofilų potipius tarpusavyje, sveikų asmenų miR-320b raiška buvo padidėjusi EOS_{užd}, o miR-21-5p raiška – EOS_{rez} ($p < 0,05$). Tokia pati tendencija išliko ir AA grupėje, be to, miR-320b raiška buvo didesnė, palyginus su sveikų asmenų EOS_{užd} ($p < 0,05$). Taip pat nustatyta, kad AA pacientų miR-146-5p raiška buvo padidėjusi tik EOS_{užd}, o miR-185-5p raiška – abiejuose eozinofilų potipiuose, palyginus su sveikų asmenų eozinofilų potipiais ($p < 0,05$). Cirkuliuojančių kraujyje miRNR analizė parodė, kad, sergant AA, tik miR-185-5p bei miR-21-5p kiekis buvo padidėjęs kraujo plazmoje, palyginus su sveikais asmenimis ($p < 0,05$). **Išvados.** Skirtinga miRNR raiška eozinofilų potipiuose gali būti susijusi su jų biologinių savybių skirtumu sergant AA. Be to, nebuvo nustatyta reikšmingo ryšio tarp cirkuliuojančių miRNR kiekio ir jų raiškos specifiniuose eozinofilų potipiuose.

Th limfocitų fenotipo vertinimas sergantiesiems atopinėmis ligomis

ANALYSIS OF TH LYMPHOCYTE PHENOTYPE IN PATIENTS WITH ATOPIC DISEASES

DAINA BASTYTĖ^{1,2}, LAURA TAMAŠAUSKIENĖ^{1,2}, DOVYDAS BAGDONAS¹, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ¹

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos Imunologijos laboratorija

Įvadas. Atopijos metu imuninis atsakas tiesiogiai susijęs su Th2 limfocitų aktyvumu, tačiau, reguliuojant imuninį atsaką, dalyvauja ir Th1, Th17 bei Treg limfocitai. Imuninio atsako mechanizmų savitumai, lemiantys skirtingas atopijos kliniškes išraiškas, nėra pilnai ištyrinėti. **Tyrimo tikslas.** Nustatyti Th1/Th2/Th17 ir Treg limfocitų kieki sergantiesiems atopinėmis ligomis ir palyginti su sveikų asmenų analogiško tyrimo duomenimis. **Metodai.** Ištyrta 30 asmenų, sergančių atopinėmis ligomis (15 – vidutinio sunkumo arba lengvos formos alergine astma, 15 – vidutinio sunkumo arba lengvos formos atopiniu dermatitu) ir 20 sveikų asmenų periferinio kraujo mėginiai. Th1/Th2/Th17 limfocitams vertinti, naudojant tankio gradientą (*Ficoll Paque; Amersham Biosciences AB, Uppsala, Sweden*), iš periferinio kraujo išskirtos mononuklearinės ląstelės buvo stimuliuotos, naudojant leuko-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

citų aktyvacijos kokteilių su GolgiPlug reagentu (*BD Biosciences, San Jose, CA, USA*) ir nudažytos monokloniniais antikūnais: anti-CD4, anti-IL-17A, anti-IFN- γ , anti-IL-4 (*BD Biosciences*). Treg limfocitams vertinti mononuklearinės ląstelės išskirtos naudojant lizavimo tirpalą (*BD Biosciences*) ir nudažytos monokloniniais antikūnais Treg limfocitams vertinti: anti-CD4, anti-CD-25, anti-FoxP3 (*BD Biosciences*). Ląstelių fenotipas įvertintas tėkmės citometrijos metodu. **Rezultatai.** Sergančiųjų atopinėmis ligomis periferiniame kraujyje nustatytas mažesnis Treg limfocitų bei didesnis Th17 limfocitų procentas nuo visų limfocitų nei sveikiems tiriamiesiems ($1,9 \pm 0,17$ ir $2,3 \pm 0,18$ proc. bei $0,83 \pm 0,09$ ir $0,55 \pm 0,06$ proc., $p < 0,05$, atitinkamai). Vertinant Th1 ir Th2 limfocitus, statistiškai reikšmingų skirtumų tarp grupių nerasta, tačiau, sergant atopinėmis ligomis, Th2 buvo tiesiogiai susiję su Th1 (rizikos santykis (RS) = 67, $p < 0,01$) ir Th17 (RS = 0,53, $p < 0,01$) limfocitais. Sergantiems astma Treg limfocitų kiekis buvo reikšmingai mažesnis, lyginant su sergančiųjų atopiniu dermatitu arba sveikų tiriamųjų grupėmis ($1,62 \pm 0,15$; $2,30 \pm 0,27$; $2,21 \pm 0,13$ proc., $p < 0,05$). Reikšmingai didesnis Th17 procentas nuo visų limfocitų nustatytas sergantiems atopiniu dermatitu nei sveikiems tiriamiesiems ($0,95 \pm 0,16$ ir $0,61 \pm 0,06$ proc.; $p < 0,05$). Treg/Th17 limfocitų santykis, sergant atopiniu dermatitu arba alergine astma, buvo reikšmingai didesnis nei sveikiems tiriamiesiems ($0,52 \pm 0,09$; $0,47 \pm 0,07$ ir $0,28 \pm 0,03$, $p < 0,05$). **Išvados.** Sergančiųjų atopinėmis ligomis (alergine astma ir atopiniu dermatitu) periferiniame kraujyje santykinai sumažėjęs Treg ir padidėjęs Th17 limfocitų kiekis, kuris susijęs su Th2 limfocitų pokyčiu, leidžia daryti prielaidą apie skirtingą Th limfocitų fenotipo vaidmenį atopijos pasireiškinge.

Eozinofilopoetinių poveikis eozinofilų potipių proliferaciją skatinančioms savybėms sergant alergine astma

EFFECT OF EOSINOPHILOPOETINS ON PROLIFERATIVE PROPERTIES OF EOSINOPHIL SUBTYPES IN ALLERGIC ASTHMA

JOLITA PALAČIONYTĖ¹, AIRIDAS RIMKŪNAS², EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ², ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS², KESTUTIS MALAKAUSKAS^{1, 2}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Įvadas. Eozinofilopoetiniai – tai citokinai, tokie kaip interleukinas (IL) 3, IL-5, granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojamasis veiksnys (GM-CSF), turintys reikšmingą poveikį eozinofilų išgyvenamumui, brendimui, aktyvumui ir jų kiekiui kraujyje bei plaučiuose. Eozinofilų potipiai pasižymi skirtingomis biologinėmis savybėmis, todėl eozinofilopoetiniai gali turėti skirtingą poveikį eozinofilų potipių aktyvumui ir proliferaciją skatinamosiomis savybėmis. **Tyrimo tikslas.** Ištirti IL-3, IL-5 ir GM-CSF poveikį kraujo rezidentinių eozinofilų (rEOS) ir uždegiminių eozinofilų (uEOS) proliferaciją skatinamosioms savybėms, sergant alergine astma (AA). **Tyrimo metodai.** Į tyrimą įtraukti aštuoni asmenys, sergantys nesunkia įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais negydyta AA, ir šeši sveiki asmenys (kontrolinė grupė). Visiems tiriamiesiems paimti veninio kraujo mėginiai. AA sergantiems pacientams papildomai atliktas bronchų provokacinis mėginys alergenu (*Dermatophagoides pteronyssinus*), o kraujo mėginiai pakartotinai paimti praėjus 24 val. po provokacinio mėginio. Eozinofilai išskirti juos centrifuguojant aukšto tankio Ficoll gradientu bei pritaikant neigiamo tipo magnetinę separaciją. Eozinofilų potipių nustatymas buvo pagrįstas su magnetinėmis granulėmis konjuguotais antikūnais prieš L-selektiną. Bronchų lygiųjų raumenų (BLR) ląstelių proliferacija vertinta remiantis gyvybingų ląstelių viduląstelinio kvėpavimo produktų gebėjimu redukuoti Alamaro mėlio reagentą. **Rezultatai.** AA grupėje IL-3 ir IL-5 reikšmingai sustiprino rEOS proliferaciją skatinamąsias savybes (BLR ląstelių kiekis padidėjo atitinkamai $17,7 \pm 3,3$ proc. ir $17,8 \pm 3,6$ proc., $p < 0,05$), tačiau GM-CSF reikšmingo poveikio neturėjo ($p > 0,05$). GM-CSF reikšmingai sustiprino uEOS proliferaciją skatinamąsias savybes (BLR ląstelių kiekis padidėjo $13,6 \pm 2,4$ proc., $p < 0,05$), o IL-3 ir IL-5 reikšmingo poveikio neturėjo ($p > 0,05$). Sveikų asmenų grupėje iEOS proliferaciją skatinamosioms savybėms reikšmingą poveikį turėjo tik IL-5 (BLR ląstelių kiekis padidėjo $12,5 \pm 2,3$ proc., $p < 0,05$). Eozinofilų potipių išskyrus 24 val. po bronchų provokacinio mėginio alergenu atlikimo, GM-CSF poveikis alergenu aktyvintiems uEOS proliferaciją skatinamosioms savybėms dar labiau sustiprėjo (BLR ląstelių kiekis padidėjo $27,6 \pm 4,3$ proc., lyginant su $13,6 \pm 2,4$ proc. padidėjimu prieš bronchų provokaciją alergenu, $p < 0,05$), o IL-3 ir IL-5 papildomos įtakos neturėjo. **Išvados.** IL-3 ir IL-5 reikšmingai sustiprina rEOS proliferaciją skatinamąsias savybes, o GM-CSF – uEOS, o tai rodo skirtingą eozinofilopoetinių poveikį eozinofilų potipių biologinėms savybėms sergant AA.

Atopijos ir celiakijos imuninio atsako žymenų sąsajos

LINKS BETWEEN MARKERS OF THE IMMUNE RESPONSE IN
ATOPY AND CELIAC DISEASE

INDRĖ DAINYTĖ, VILTĖ MARIJA GINTAUSKIENĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Atopija serga iki 2,4 proc. pasaulio populiacijos ir tarp atopija sergančių pacientų celiakijos paplitimas didesnis net keturis kartus. Atopija ir celiakija turi sutampančių imunoreguliacinių mechanizmų, kurie vaidina svarbų vaidmenį šių ligų patogenezėje: gliutenas yra pagrindinis celiakijos rizikos veiksnys, susijęs su keratinocitų kilmės baltymais, kurie sustiprina Th2 imuninį atsaką odoje bei skatina B ląsteles gaminti imunoglobuliną E; transgliutaminazių raiška didėja sergantiesiems celiakija, gali veikti kaip autoalergenai bei turi vienodą baltymo seką su *Dermatophagoides farinæ*, kuris yra vienas iš labiausiai paplitusių aplinkos alergenų. **Tyrimo tikslas.** Nustatyti alergenams specifinių IgE (sIgE) ir celiakijos imuninio atsako žymenų sąsajas sergantiesiems atopija. **Metodai.** Atlikta 88 pacientų (32 moterų ir 56 vyrų, amžiaus vidurkis – $13,2 \pm 1,2$ metų), sergančių atopija, sIgE (EUROLine, EUROIMUNE, Vokietija) ir celiakijos žymenų tyrimų analizė. Buvo vertinta bendro IgE bei atopijos priežastinių sIgE kiekis serume prieš *Dermatophagoides pteronyssinus* ir *D. farinæ*, ikvėpiamuosius rugių, ruginių ir kvietinių miltų alergenų bei bendro imunoglobulino A (IgA) (Elabscience, USA) ir celiakijai specifinių žymenų IgA klasės autoantikūnų prieš audinių transgliutaminazę (anti-tTg IgA) ir gliadiną (anti-Gliad IgA) koncentracijos serume (IBL International, Vokietija). **Rezultatai.** Atopija sergantiems pacientams IgE ir sIgE tyrimų rezultatai viršijo normos ribas. anti-tTg IgA koncentracija buvo $2,9 \pm 0,2$ U/ml, kuri priskiriama ribinei reikšmei, o anti-Gliad IgA ir IgA – neviršijo normos ribų. Didėnis sIgE kiekis prieš ikvėpiamuosius rugių ir ruginių miltų alergenų buvo susijęs su mažesne anti-tTg IgA koncentracija ($r = -0,418$, $p = 0,042$ ir $r = -0,941$, $p = 0,005$, atitinkamai). Didėnis sIgE kiekis prieš *D. pteronyssinus* ir *D. farinæ* alergenų susijęs su didesne anti-Gliad IgA koncentracija ($r = 0,269$, $p = 0,036$ ir $r = 0,287$, $p = 0,025$, atitinkamai). **Išvados.** Sergantiesiems atopija priežastiniai sIgE ir celiakijai būdingi imuninio atsako žymenys tarpusavyje susiję: didėnis sIgE ikvėpiamųjų rugių ir ruginių miltų alergenams kiekis susijęs su mažesne anti-tTg IgA, o *D. pteronyssinus* ir *D. farinæ* alergenams – su didesne anti-Gliad IgA koncentracija.

Kraujo serumo biožymenų, galinčių turėti įtakos obstrukcinės miego apnėjos gydymo veiksmingumui, vertinimas

EVALUATION OF BLOOD SERUM BIOMARKERS THAT MAY AFFECT THE EFFICACY OF
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA TREATMENT

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ¹, EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ², EGLĖ TAMULĖNAITĖ³, EGLĖ EREMINIENĖ³,
SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija,

³LSMU MA Kardiologijos klinika

Tyrimo tikslas. Obstrukcinė miego apnėja (OMA) – dažna sveikatos problema, susijusi su padidėjusia širdies ir kraujagyslių bei kitų lėtinių ligų rizika. Šio tyrimo tikslas – išanalizuoti kraujo serumo biožymenis (tirpų ST2 (sST2), galektiną 3 bei endoteliną 1), galinčius turėti įtakos echokardiografiniams parametrams, pacientams, sergantiems OMA su išsaugota kairiojo skilvelio išstūmio frakcija (KSIF). **Tyrimo metodai.** Ištirti 34 pacientai, kuriems polisomnografijos metu diagnozuota vidutinio sunkumo arba sunki OMA (apnėjų, hipopnėjų indeksas (AHI) ≥ 15 /val.), bei kurių kūno masės indeksas (KMI) ≥ 30 kg/m². Visiems pacientams, siekiant įvertinti abiejų širdies skilvelių ir prieširdžių funkciją, atlikta dvimatė echokardiografija audinių Doplerio bei taškelių žymėjimo metodais. Kraujo serumo sST2, galektino 3, endotelino 1 koncentracijos nustatytos imunofluorescencinės analizės metodu. Po 3 mėn. šie tyrimai buvo pakartoti pacientams, kurie buvo gydomi nuolatinio teigiamo slėgio ventilacijos (angl. *Continuous positive airway pressure*, CPAP) aparatais. **Rezultatai.** Tyrime dalyvavo 29 (85,3 proc.) vyrai bei 5 (14,7 proc.) moterys. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 52,15 metų (mediana – 52,15; min. 31, maks. 65 metai). Galektino 3 bei sST2 koncentracijos kraujo serume reikšmingai sumažėjo po 3 mėn. gydymo CPAP (atitinkamai – $17,52 \pm 1,19$ ng/ml ir

Moksliniai darbai ir apžvalgos

11,64 ± 0,97 ng/ml, p = 0,001 bei 0,56 ± 0,47 ng/ml ir 0,41 ± 0,56 ng/ml, p = 0,047). Endotelino 1 koncentracijos reikšmingo pokyčio nepastebėta (gydymo pradžioje 3,82 ± 2,27 ng/ml, po 3 mėn. gydymo CPAP – 3,56 ± 2,27 ng/ml, p = 0,28). Nustatyta statistiškai reikšminga galektino 3 koncentracijos pokyčio sąsaja su kairiojo skilvelio galiniu sistoliniu tūriu (KSGST) (r = -0,674, p = 0,016) bei kairiojo prieširdžio tūriu (r = -0,608, p = 0,016). Endotelino 1 koncentracijos pokytis statistiškai susijęs su tarpiskilvelinės pertvaros dydžiu (TSP) (r = -0,568, p = 0,045), kairiojo skilvelio miokardo mase (KSMM) (r = -0,559, p = 0,048), KSMM indeksu (r = -0,615, p = 0,033), didžiausio ankstyvojo diastolinio prisipildymo greičio ir mitralinio vožtuvo žiedo diastolinio judėjimo greičio santykiu (E/E') (r = 0,674, p = 0,033). Tarp sST2 koncentracijos pokyčių ir echokardiografinių parametru statistiškai reikšmingų sąsajų nenustatyta. **Išvados.** Kraujo serumo galektino 3 bei endotelino 1 koncentracijų pokyčiai reikšmingai skyrėsi keičiantis kairiojo skilvelio bei prieširdžio echokardiografiniams parametrams. Mažėjant kraujo serumo biožymenų koncentracijai, pagerėja echokardiografiniai parametrai. Dešinėsios širdies funkcijos pokyčių nerasta.

Pacientų įsijautrinimo alergenams profilių, gautų skirtingomis *in vitro* diagnostikos sistemomis, palyginimas. Pilotinis tyrimas

A COMPARISON OF PATIENTS SENSITIZATION PROFILES TO ALLERGENS, OBTAINED BY DIFFERENT *IN VITRO* DIAGNOSTIC SYSTEMS: A PILOT STUDY

SANDRA SAKALAUŠKAITĖ¹, EDITA GASIŪNIENĖ^{1, 2}, BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ²

¹LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinikos Imunologijos laboratorija

Įvadas. Daugiau nei 60 mln. Europos gyventojų vargina įkvepiamųjų ir maisto alergenų sukeltos ligos, todėl adekvati ir sava-laikė įsijautrinimo alergenams diagnostika sudaro prielaidas personalizuotai profilaktikai ir gydymui. **Tyrimo tikslas.** Palyginti pacientų įsijautrinimo profilius (specifiniai imunoglobulinai E (sIgE), nustatytus skirtingais *in vitro* metodais bei įvertinti ryšį su *in vivo* (odos dūrio mėginio) rezultatais. **Metodai.** Tyrimui buvo atrinkta 12 suaugusių pacientų (6 vyrai ir 6 moterys), nuo 21 iki 42 metų, kuriems pasireiškė alerginės slogos ir (arba) alerginės astmos, maisto alergijos simptomai. Jiems buvo atliktas odos dūrio mėginys su įkvepiamaisiais ir maisto alergenais (*Immunotek*, Ispanija) bei sIgE nustatymas kraujo serume *in vitro* diagnostikos sistemomis: imunoblotu EUROBlotOne (*Euroimmun*, Vokietija) bei panaudojant „Alex2“ (*Macro Array Diagnostics GmbH*, Austrija) makrogardelę. **Rezultatai.** Visų trijų tyrimų, nustatančių pacientų sensibilizacijos profilius, rezultatai parodė, kad 91,7 proc. pacientų buvo įsijautrinę beržų, 75,0 proc. – žolių mišinio ir 41,0 proc. – namų dulkių erkių alergenams. Nustačius įsijautrinimą beržo komponentui Bet v 1 Alex2 makrogardele, visais atvejais buvo randami sIgE prieš lazdyno riešuto komponentą Cor a 1.0401. Vertinant imunoblotu gautus rezultatus, nustatytas ryšys tarp įsijautrinimo beržų alergenams klasės ir sIgE aptikimo prieš lazdyno riešuto ir obuolio alergenų (r = 0,60, p < 0,05; r = 0,67, p < 0,05). Tyrimas parodė, kad, nustačius įsijautrinimą prieš molekulinis obuolio komponentus Alex2 makrogardele (nors ir nustačius imunoblotu sIgE, prieš obuolio alergenų ekstraktą), valgant šį vaisių, pacientams pasireiškė klinikiniai simptomai. **Išvados.** Kliniškai reikšmingas įsijautrinimas alergenams nustatomas tiek *in vivo* (odos dūrio mėginys), tiek *in vitro* (sIgE nustatymas kraujo serume) metodais, tačiau, siekiant detalizuoti paciento sensibilizacijos alergenams profilį, įvertinant įsijautrinimą alergenų komponentams ir atskiriant kryžmines reakcijas, informatyvesnis yra Alex2 makrogardelės tyrimas.

Sunkios nekontroliuojamos astmos gydymo benralizumabu veiksmingumo vertinimas – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Sunkios astmos centro patirtis

EVALUATION OF BENRALIZUMAB EFFECTIVENESS IN THE TREATMENT OF SEVERE UNCONTROLLED ASTHMA – EXPERIENCE OF HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS SEVERE ASTHMA CENTRE

ROBERTAS TREINYS¹, KRISTINA BIEKŠIENĖ²

¹LSMU Medicinos akademija, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Pasaulyje astma serga daugiau nei 300 mln. žmonių, iš kurių apie 5 proc. pasireiškia sunki astma. Nors sunkia astma serga tik apie 5 proc. visų astma sergančių asmenų, tačiau šie pacientai patiria dažnus ligos paūmėjimus, kurie reikalauja stacionarinio gydymo, vartoja geriamuosius gliukokortikoidus, kurie sukelia daug nepageidaujamų poveikių, blogina gyvenimo kokybę. Biologinė terapija iš esmės pakeitė šių pacientų gydymą. **Tikslas.** Įvertinti benralizumabo veiksmingumą gydant sunkią nekontroliuojamą astmą Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Sunkios astmos centre. **Metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti pacientai, sergantys sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma ir gydomi biologine terapija. Gydymo benralizumabu veiksmingumas vertintas pagal eozinofilų kiekio kraujyje, metinio astmos paūmėjimų skaičiaus, plaučių funkcijos rodiklių (forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę, FEV₁, forsutos gyvybinės plaučių talpos, FVC), astmos kontrolės testo balų kitimą, praėjus 4 ir 12 mėn. nuo gydymo pradžios. **Tyrimo rezultatai.** Į tyrimą įtraukta 19 pacientų, sergančių sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma ir gydytų benralizumabu bent vienerius metus, iš jų 6 buvo vyrai ir 13 moterų. Vidutinis amžius – 56,8 ± 3,3 metai. Palyginus prieš, po 4 ir 12 mėn. gydymo biologine terapija, nustatyta: statistiškai reikšmingas (p < 0,05) eozinofilų kiekio kraujyje sumažėjimas (nuo 0,41 ± 0,30 × 10⁹/l iki 0,00 ± 0,00 × 10⁹/l ir 0,00 ± 0,00 × 10⁹/l), metinio astmos paūmėjimo dažnio sumažėjimas (nuo 3,38 ± 1,67 iki 0,44 ± 0,81), pagerėjusi plaučių funkcija – FEV₁ (l) padidėjimas (nuo 1,84 ± 0,77 l iki 2,16 ± 1,00 l ir 2,07 ± 0,9 l), FEV₁ (proc.) padidėjimas (nuo 64,94 ± 22,52 proc. iki 74,00 ± 25,50 proc. ir 71,88 ± 23,67 proc.), taip pat padidėjo FVC (l) po 12 mėn. (nuo 2,95 ± 1,09 l iki 3,15 ± 1,16 l). Vertinant astmos kontrolę balais, nustatytas padidėjimas (nuo 13,00 ± 6,05 balo iki 14,92 ± 6,24 balo ir 15,58 ± 5,98 balo), tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, atitinkamai (p = 0,284) ir (p = 0,288). Taip pat nenustatyta statistiškai reikšmingo FVC padidėjimo (nuo 2,95 ± 1,09 l iki 3,20 ± 1,38 l, p = 0,163) po 4 mėn. gydymo benralizumabu. **Išvados.** Sunkia nekontroliuojama eozinofiline astma sergančių pacientų gydymas benralizumabu Lietuvos sveikatos universiteto ligoninės Kauno klinikų Sunkios astmos centre buvo veiksmingas: pagerėjo plaučių funkcija, sumažėjo metinis paūmėjimų skaičius, sumažėjo eozinofilų kiekis.

Eozinofilopoetinių reikšmė kraujo eozinofilų potipių chemotaksiui ir reaktyviųjų deguonies formų gamybai sergant astma

EFFECT OF EOSINOPHILOPOETINS ON CHEMOTAXIS AND REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION OF BLOOD EOSINOPHIL SUBTYPES IN ASTHMA

AIRIDAS RIMKŪNAS¹, ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, EGLĖ JURKEVIČIŪTĖ¹, JOLITA PALAČIONYTĖ², IEVA JANULAITYTĖ¹, DOMINYKA VIŠOCKYTĖ¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

¹LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija, ²LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Manoma, kad skirtingų kraujo eozinofilų potipių – plaučių rezidentinių eozinofilų (EOS_{rez}) ir uždegiminių eozinofilų (EOS_{užd}) – biologinės savybės skiriasi, todėl eozinofilopoetiniai gali nevienodai paveikti eozinofilų potipių chemotaksį bei reaktyviųjų deguonies formų (RDF) gamybą sergant astma. **Tikslas.** Įvertinti kraujo eozinofilų potipių chemotaksį interleukino

Moksliniai darbai ir apžvalgos

(IL) 3, IL-5 ir granulocitų-makrofagų kolonijas stimuliuojančio veiksnio (GM-CSF) gradiente bei RDF gamybą sergant astma. **Tyrimo metodai.** Į tyrimą buvo įtraukti devyni alergine astma (AA) sergantys pacientai bei devyni nerūkantys sveiki asmenys (SA). Visiems AA pacientams buvo atliktas bronchų provokacinis mėginys (BPM) *Dermatophagoides pteronyssinus* alergenu ir rezultatai įvertinti prieš ir 24 val. po BPM. Eozinofilai iš tiriamųjų kraujo buvo išskirti naudojant centrifugavimą aukšto tankio Ficoll gradiente ir magnetinę separaciją. Eozinofilų skirstymas į potipius atliktas naudojant magnetinę žymę konjuguotus antikūnus prieš adhezijos molekulę CD62L. Eozinofilų chemotaksiui link eozinofilopoetinių įvertinti naudoti ląstelių kultūrų porėtieji membraniniai intarpai; RDF gamyba eozinofilų potipių populiacijose įvertinta naudojant fluorogeninį, ląstelėms pralaidų DHR-123 dažą, kurį RDF oksiduoja į fluorescencinį junginį ir tėkmės citometru išmatuojamas vidutinis fluorescencijos intensyvumas (VFI). Duomenys laikomi statistiškai patikimi, kai ribinio reikšmingumo lygis mažesnis už 0,05. **Rezultatai.** Sergančiųjų AA abiejų eozinofilų potipių chemotaksis be eozinofilopoetinių gradiento buvo reikšmingai padidėjęs ($p < 0,05$), lyginant su SA eozinofilais. Sudarius eozinofilopoetinių gradientą, AA $EOS_{užd}$ chemotaksis link IL-3, IL-5 ir GM-CSF buvo reikšmingai didesnis ($p < 0,05$), lyginant su kontroliniais $EOS_{užd}$. Reikšmingų skirtumų tarp abiejų grupių eozinofilų potipių chemotaksio nenustatyta. Po BPM, tik $EOS_{užd}$ chemotaksis reikšmingai padidėjo kontrolinėje ir IL-3 grupėse. Sergančiųjų AA eozinofilų potipių RDF gamyba buvo reikšmingai intensyvesnė ($p < 0,05$), lyginant su SA grupe. Be to, AA $EOS_{užd}$ RDF gamyba buvo reikšmingai didesnė ($p < 0,05$), lyginant su EOS_{rez} . Visi eozinofilopoetiniai skatino AA $EOS_{užd}$ RDF gamybą, o EOS_{rez} tik IL-3 ir IL-5, lyginant su neaktyviais eozinofilais ir SA grupe, kurioje reikšmingo eozinofilopoetinių poveikio nustatyta nebuvo. BPM alergenu skatino ($p < 0,05$) abiejų AA eozinofilų potipių RDF gamybą. **Išvados.** Eozinofilų potipių chemotaksis bei RDF gamyba, sergant AA, reikšmingai padidėja, o aktyvinimas eozinofilopoetiniais bei BPM alergenu ryškiau sustiprina šias savybes $EOS_{užd}$ populiacijoje.

Lyginamoji tuberkulino mėginių atlikimo analizė Kauno apskrityje 2019–2021 m.

COMPARATIVE ANALYSIS OF TUBERCULIN SKIN TESTS
IN KAUNAS COUNTY 2019–2021

GINTARĖ PILVELYTĖ

Nacionalinio visuomenės sveikatos centro prie Sveikatos apsaugos ministerijos
Kauno departamento Užkrečiamųjų ligų valdymo skyrius

Ižanga. Tuberkuliozė – viena iš plačiausiai pasaulyje paplitusių infekcinių ligų. Savalaikė ligos diagnostika ir tinkamas gydymas lieka vienu iš aktualiausių medicinos uždavinių, siekiant sėkmingos tuberkuliozės kontrolės. Lietuvoje vaikų tuberkuliozės diagnostikai yra skirti tuberkulino mėginiai. Siekiant išsiaiškinti vaikų užsikrėtimą tuberkulioze Lietuvoje, teisės aktų nustatyta tvarka tuberkulino mėginiai atliekami septynerių metų amžiaus ir rizikos grupių vaikams. **Tikslas.** Įvertinti septynerių metų amžiaus ir rizikos grupių vaikams atliktų tuberkulino mėginių apimtis Kauno apskrityje 2019–2021 m. **Priemonės.** Iš Kauno apskrities asmens sveikatos priežiūros įstaigų (ASPĮ) gautų 2019–2021 m. tuberkulino mėginių statistinių ataskaitų, forma Nr. 9 „Tuberkulino mėginių atlikimo statistinė ataskaita“, atlikta duomenų analizė. **Rezultatai.** 2021 m. Kauno apskrityje buvo išaiškinta 10 730 vaikų, kuriems reikėjo atlikti tuberkulino mėginį, tik 50 proc. buvo atlikta ir tai sudarė 7 proc. mažiau nei 2020 m. (57 proc.) ir 17 proc. mažiau nei 2019 m. (67 proc.). 2021 m. Kauno apskrityje septynerių metų amžiaus ir rizikos grupių vaikai tuberkulino mėginį aktyviausiai buvo patikrinti Kėdainių raj. – 67 proc. ir Kaišiadorių raj. bei Kauno raj. – 53 proc. Birštono miesto ASPĮ neatliko nė vieno. 2021 m. Kauno apskrityje daugiausia vaikų, kuriems nustatyta teigiama tuberkulino reakcija, buvo tarp vaikų, kurie bendravo su sergančiais tuberkulioze – 42 proc. 2021 m. ir 2020 m. buvo diagnozuota po tris tuberkuliozės atvejus vaikams Kauno apskrityje. 2021 m. – du atvejai Kauno mieste ir vienas Kėdainių rajone, 2020 m. – du atvejai Kauno mieste ir vienas Raseinių raj. 2019 m. buvo diagnozuoti 26 atvejai, iš jų 18 – Kauno mieste, 6 – Kėdainių ir po vieną Kauno ir Kaišiadorių rajonuose. **Išvados.** 2021 m., lyginant su 2020 m. ir 2019 m. Kauno apskrities vaikų grupes, kurioms atliekami tuberkulino mėginiai, šių mėginių atlikimo apimtys sumažėjusios septyniose grupėse iš dešimties. 2021 m. ir 2020 m. Kauno apskrityje diagnozuoti trys tuberkuliozės (A 15-19 pagal TLK-10-AM) atvejai ir tai yra 8,6 karto mažiau nei 2019 m.

Pacientų, gydytų nuo COVID-19 Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose 2020–2021 m. laikotarpiu, demografinių ir klinikinių tyrimų duomenų analizė

ANALYSIS OF DEMOGRAPHIC AND CLINICAL DATA OF PATIENTS TREATED WITH COVID-19 AT HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS IN 2020–2021

GABRIELĖ BERENYTĖ, KRISTINA BIEKŠIENĖ, NERINGA VAGULIENĖ, DEIMANTĖ HOPPENOT
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Įvadas. Apie 80 proc. užsikrėtusiųjų COVID-19 nepasireiškia simptomai arba jų pasireiškia nedaug. Sunkiausiai COVID-19 atvejais dažnai nustatoma pneumonija bei kvėpavimo nepakankamumas. Organizuojamoji pneumonija – tai viena iš plaučių pažeidimo formų, kurią sąlygoja COVID-19. **Tyrimo tikslas.** Išanalizuoti pacientų, gydytų nuo COVID-19 Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (Kauno klinikose), demografinius ir klinikinius tyrimų ypatumus. **Tyrimo metodai ir tiriamieji.** Atlikta retrospektyvioji pacientų, gydytų 2020-10–2021-03 nuo COVID-19 Kauno klinikose, duomenų analizė. Skirtumai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$. **Rezultatai.** Išanalizuotos 225 pacientų elektroninės ligos istorijos. Kauno klinikose nuo COVID-19 2020-10–2021-03 laikotarpiu gydytas panašus skaičius vyrų $n = 109$ (48,6 proc.) ir moterų $n = 115$ (51,4 proc.). Tiriamųjų amžiaus mediana – 64,5 metai (tarpkvartilinis plotis (IQR) 55–77). Iš stacionaro į namus išrašyti pacientai buvo jaunesni, palyginus su pacientais, tolesniam gydymui perkeltais į kitą gydymo įstaigą arba mirusiais nuo COVID-19 (58,0 metai (47,8–71), palyginus su 69 (56,0–77,50) ir su 65,5 (57,0–80,8) metais, $p = 0,006$). Vyresniems nei 62 metų pacientams šansų santykis (ŠS) (95 proc. pasikliautinis intervalas) mirti arba būti perkeltam į kitą gydymo įstaigą yra didesnis – 2,801 (1,49–5,265) ($p = 0,01$). Pneumonija nustatyta 64 (28,4 proc.) pacientams. Nuo sunkaus ūminio respiracinio sindromo bei nuo suaugusiųjų respiracinio sindromo gydyti 11 (4,9 proc.) pacientų. Intersticinė plaučių liga nustatyta 7 pacientams. 44 pacientai (23,3 proc.) mirė. Trumpesnė gydymo trukmė buvo pacientų, išleistų į namus arba perkeltų į kitą gydymo įstaigą, palyginus su mirusiais (3,5 dienos (2–10), palyginus su 2 (1–5) ir su 8,5 (4–8,5), $p < 0,001$). Pacientams, gydytiems Intensyviosios terapijos skyriuje, nustatytas didesnis ŠS mirti arba būti perkeltiems į kitą ligoninę – 8,684 (3,266–23,092). Rentgenologiškai patvirtinta pneumonija 81 pacientui (36 proc.), iš kurių 40 (49,3 proc.) mirė. 25 pacientams (11,11 proc.) atlikta krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, 16 pacientų (64 proc.) vyravo matinis stiklas, o aštuoniems (32 proc.) – infiltratai. Nustatyta, jog, esant aukštesnėms nei 1,83 mg/l serumo D-dimerų arba 6,75 mmol/l gliukozės, arba 41,6 mg/l C reaktyviojo baltymo (CRB) vertėms, arba didesnei nei 0,16 µg/l troponino I koncentracijai, padidėja mirties rizika ($p < 0,05$). **Išvados.** Jaunesnis amžius yra susijęs su geresnėmis COVID-19 baigtimis. Pneumonija, bet ne organizuojamoji pneumonija, lėmė blogesnes ligos baigtis. D-dimerų, gliukozės, CRB bei troponino I koncentracijos taip pat susijusios su nepalankiomis baigtimis.

Fluorescencinės mikroskopijos metodo taikymas, vertinant monocitų ir granulocitų fagocitinį aktyvumą

APPLICATION OF FLUORESCENCE MICROSCOPY FOR EVALUATION OF PHAGOCYtic ACTIVITY OF MONOCYTES AND GRANULOCYTES

REBEKA ŽEBRAUSKAITĖ¹, VILTĖ MARIJA GINTAUSKIENĖ², DOVYDAS BAGDONAS², BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ²

¹LSMU MA Imunologijos laboratorija, ²LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Įvadas. Fagocitai (polimorfonuklearai ir mononuklearai) yra pirmoji imuninio atsako grandis, vykdanči organizmo apsaugą nuo įvairių antigenų ir pašalinanti apoptotines ląsteles. Įprastai neutrofilų ir monocitų fagocitinei funkcijai tirti yra naudojamas tėkmės citometrijos metodas, kurio taikymą riboja tyrimo sudėtingumas ir brangumas, todėl kasdienėje praktikoje aktuali

Moksliniai darbai ir apžvalgos

prieinamesnio metodo paieška. **Tikslas.** Nustatyti fluorescencinės mikroskopijos metodo taikymo galimybes, vertinant monocitų ir granulocitų fagocitinį aktyvumą, atsižvelgiant į tėkmės citometrijos metodu gautus rezultatus. **Metodai.** Analizuoti 85 pacientų (45 vyrų ir 40 moterų, nuo 8 mėn. iki 61 metų amžiaus), kuriems įtariamas fagocitinės funkcijos sutrikimas, monocitų ir granulocitų fagocitozės aktyvumo kiekybinio, gauto tėkmės citometrijos metodu (PHAGOTESTTM, Celonic Group, Vokietija) ir pusiau kiekybinio, gauto fluorescencinės mikroskopijos metodu (fluoresceinu (FITC) žymėtų *Escherichia coli* bakterijų vidutinis skaičius 100 fagocitavusių leukocitų), tyrimų rezultatai. Monocitų ir granulocitų fagocitozės aktyvumo nustatymo koeficiento skaičiavimo principas: viena fagocituota bakterija, rasta mikroskopijos metodu, atitinka X švytėjimo intensyvumą (RLU), nustatytą tėkmės citometrijos metodu. **Rezultatai.** 85 tiriamųjų monocitų ir granulocitų fagocitinio aktyvumo vidurkis, gautas tėkmės citometrijos metodu, yra $5609,64 \pm 185,09$ RLU (santykiniai šviesos vienetai), fluorescencinės mikroskopijos metodu – $7,02 \pm 0,20$ fagocituotos bakterijos. Vertinant monocitų ir granulocitų fagocitinį aktyvumą tėkmės citometrijos ir fluorescencinės mikroskopijos metodais, nustatyta tiesioginė koreliacija ($r > 0,7$, $p < 0,01$) tarp rezultatų, gautų abiem metodais. Viena fagocituota bakterija, rasta ląstelėje fluorescencinės mikroskopijos metodu, atitinka $797,92 \pm 14,31$ RLU, nustatant fagocitinį aktyvumą tėkmės citometrijos metodu. **Išvados.** Fluorescencinės mikroskopijos metodas, kaip ir tėkmės citometrijos metodas, yra informatyvus, vertinant monocitų ir granulocitų fagocitinį aktyvumą.

Metastazavusio plokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeilis gydymas pembrolizumabu su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu

FIRST LINE TREATMENT OF METASTATIC SQUAMOUS NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH PEMBROLIZUMAB PLUS CARBOPLATIN AND PACLITAXEL / NAB-PACLITAXEL

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pembrolizumabas – tai pirmasis programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) inhibitorius, patvirtintas kaip monoterapija pirmos eilės lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui gydyti, kai navikiniame audinyje nustatoma didelė programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiška (≥ 50 proc.) ir nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) mutacijos arba anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazės (ALK) geno translokacijos. Šiuo metu patvirtinta, kad gydymas pembrolizumabu kartu su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistiniais preparatais sąlygoja reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, palyginus tik su chemoterapija, esant metastazavusiam neplokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Tai pat patvirtinta, kad gydymas pembrolizumabu ir chemoterapija karboplatina su paklitakseliu arba nab-paklitakseliu sąlygoja reikšmingai ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą, geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos, palyginus tik su chemoterapija, esant metastazavusiam plokščialąsteliniam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Abi gydymo schemas yra saugios ir gerai toleruojamos. Tai šiuolaikinis metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymo standartas.

Reikšminiai žodžiai: pembrolizumabas, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija.

Summary. Pembrolizumab is the first programmed death protein 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first line locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer monotherapy, when tumors express high programmed death-ligand 1 (PD-L1) level ($\geq 50\%$), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations. It is currently known that pembrolizumab together with pemetrexed and platinum significantly prolongs overall survival and progression-free survival rates compared with chemotherapy only regardless of PD-L1 expression for the metastatic non-small non-squamous cell lung cancer. It is also known that pembrolizumab together with carboplatin and paclitaxel or nab-paclitaxel significantly prolongs overall survival and progression-free survival rates compared with chemotherapy only regardless of PD-L1 expression for the metastatic non-small squamous cell lung cancer. Both treatment regimens are safe and tolerable. Both regimens are the standards of modern treatment of metastatic non-small cell lung cancer.

Keywords: pembrolizumab, non-small cell lung cancer, immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.970>

IVADAS

Plaučių vėžys yra viena labiausiai paplitusių vėžinių ligų, sąlygojančių didžiausią mirtingumą [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys sudaro apie 85 proc. visų plaučių vėžio atvejų. Prognozė būna bloga, kai vėžys yra lokaliai išplitęs (ir negalima taikyti spindulinio gydymo) arba jau metastazavęs [2]. Tada galimas tik sisteminis gydymas chemoterapija, taikinių terapija

bei imunoterapija. Prieš gydant, visada įvertinami prognostiniai ir predikciniai veiksniai: histologinis tipas, molekuliniai pokyčiai, paciento amžius, funkcinė būklė, gretutinės ligos. Taip pat svarbi ir pačio paciento nuomonė. Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas plaučių vėžio sisteminio gydymo metodas. Skiriant imunoterapiją, aktyvinamos imuninės sistemos ląstelės, kad jos galėtų atpažinti ir sunaikinti vėžio ląsteles. Imu-

Farmakoterapija

noterapija – tai gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais (angl. *immune check point inhibitors*). Imunoterapija sąlygoja ilgalaikį atsaką į gydymą ir yra gerai toleruojama. Žymiai prailgėja pacientų bendroji gyvenimo trukmė. Programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (angl. *Programmed Death ligand 1, PD-L1*) nustatymas sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu navikiniame audinyje yra svarbus požymis parenkant gydymą. Įrodyta, kad PD-L1 raiškos intensyvumas, atliekant imunohistocheminį tyrimą, yra susijęs su geru atsaku į imunoterapiją [3, 4].

PEMBROLIZUMABAS NESMULKIŪJŲ LĄSTELIŲ PLAUČIŲ VĖŽIUI GYDYTI

Pembrolizumabas yra monokloninis imunoglobulino (Ig) G4 antikūnas prieš programuotos ląstelės žūties baltymą 1 (angl. *Programmed Cell Death Protein 1, PD-1*), pagamintas kininio žiurkėno patelės kiaušidžių ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu. 2015 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration, FDA*), o vėliau ir Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency, EMA*) patvirtino pembrolizumabo skyrimą lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, kai liga progresuoja po chemoterapijos platinos pagrindu ir navikiniame plaučių audinyje nustatoma PD-L1 raiška. Vėliau 2016 m. pembrolizumabas patvirtintas pirmuoju imunoterapiniu vaistu, kuris skirtas pirmos eilės išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui kaip monoterapija, esant didelei PD-L1 raiškai (≥ 50 proc.) ir neradus EGFR (angl. *Epidermal Growth Factor Receptor*) mutacijos arba ALK (angl. *Anaplastic Lymphoma Kinase*) geno translokacijos [3, 5]. III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE–024 duomenimis, pembrolizumabas sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, esant ≥ 50 proc. PD-L1 raiškai naviko audinyje, reikšmingai lėmė ilgesnę gyvenimo trukmę be ligos progresavimo (angl. *progression free survival*) ir bendrąjį išgyvenamumą (angl. *overall survival*), taip pat 50 proc. sumažino ligos progresavimo ir mirties riziką, lyginant su chemoterapija platinos pagrindu. Tačiau nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio dalis su didele PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) yra maža. Žinoma, kad pirmos eilės gydymas, derinant chemoterapiją ir imunoterapiją, padidina atsako į gydymą tikimybę ir gerina išgyvenamumą. Imuninio atsako moduliavimas, slopinant PD-1, sustiprinamas imunogenetinėmis citotoksinės chemoterapijos poveikiais. Pavyzdžiui, gerėja antigenų kryžminis pateikimas (*prezentacija*), kuri, įvykus naviko ląstelių destrukcijai, atlieka dendritinės ląstelės ir kt. [6]. Kalbant apie nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžį, kai 2017 m. KEYNOTE–021 antros fazės klinikiniame tyrime buvo gautas žymus bendrojo atsako į gydymą pagerėjimas (angl. *overall response*

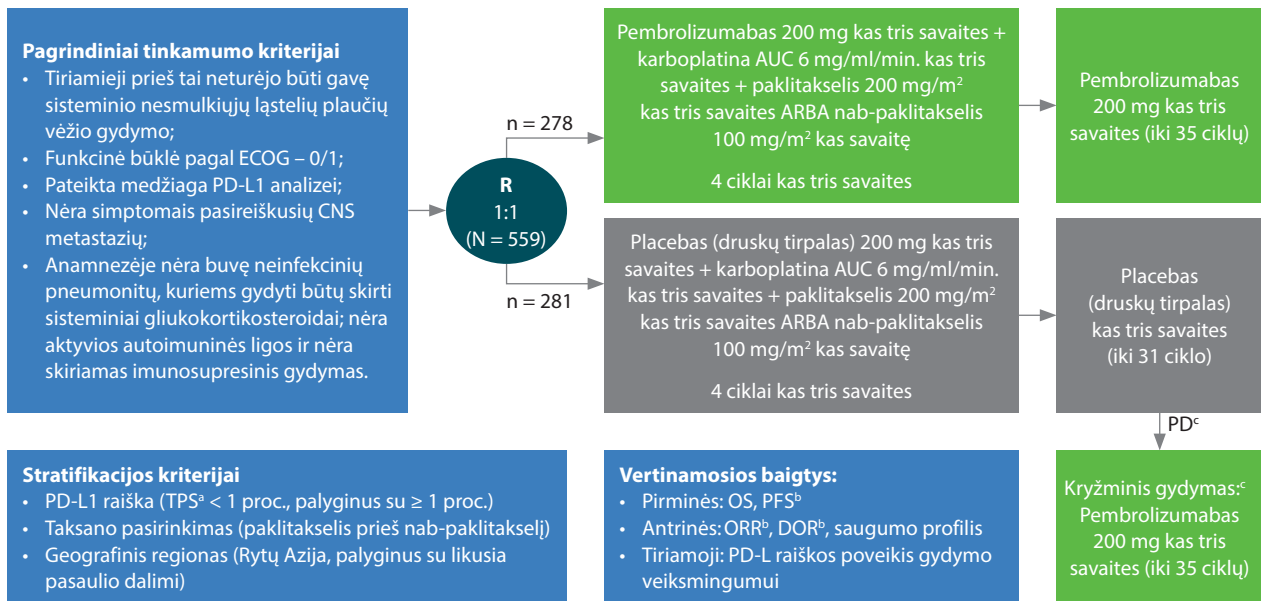
rate, ORR), lyginant su gydymu tik pemetreksedu ir karboplatina, FDA patvirtino pirmos eilės gydymo pembrolizumabu, derinant su pemetreksedu ir karboplatina, skyrimo indikaciją esant išplitusiam nesmulkiųjų neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui [7, 8]. Žymiai geresnis pembrolizumabo, derinant su pemetreksedu ir karboplatina, gydymo schemos poveikis vėliau buvo patvirtintas ir pagrindiniu trečios fazės KEYNOTE–189 klinikiniu tyrimu [9, 10]. Šio tyrimo pagrindu EMA 2018 m. patvirtino indikaciją, kad pembrolizumabas yra skiriamas derinant su chemoterapija pemetreksedu ir platinos vaistinėmis preparatais metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmaeiliam gydymui suaugusiesiems, kurių navikuose nenustatyta EGFR mutacija arba ALK geno translokacija, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos. Ši gydymo schema yra saugi ir gerai toleruojama. Tai yra šiuolaikinis metastazavusio neplokščialąstelinio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymo standartas.

Taip pat neseniai publikuoto III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE–042 duomenimis, pembrolizumabo monoterapija prailgina bendrąjį išgyvenamumą, esant lokaliai išplitusiam arba metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, skiriant pirmos eilės gydymą, kai PD-L1 raiška yra ≥ 1 proc., nesant EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos [11]. Bendrasis išgyvenamumas buvo geresnis pembrolizumabo įvairios PD-L1 raiškos (≥ 50 proc., ≥ 20 proc., ≥ 1 proc.), lyginant su placebo, grupėse: atitinkamai – 20,0 ir 12,2 ($p = 0,0122$), 17,7 ir 13,0 ($p = 0,012$), 16,7 ir 12,1 mėn. ($p = 0,0124$). Dėl šio tyrimo 2019 m. FDA patvirtinta pembrolizumabo indikacija visų histologijų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymui, esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc., kai negalima skirti chemoterapijos. EMA šios indikacijos kol kas nepatvirtina.

Plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys sudaro 30 proc. nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio, adenokarcinoma – 50 proc. [12]. Kai yra IV stadijos plokščiųjų ląstelių plaučių vėžys ir reikalingas sisteminis gydymas, o PD-L1 raiška yra ≥ 50 proc., rekomenduojama monoterapija pembrolizumabu. Kitais atvejais šiuo metu rekomenduojama pirmos eilės chemoterapija pembrolizumabu, karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu. Šią indikaciją, remdamiesi KEYNOTE–407 III fazės klinikinio tyrimo duomenimis, FDA patvirtino 2018 m. spalio 30 d., EMA – 2019 m. kovo 14 d. [13, 14].

KEYNOTE–407 tyrime buvo palygintos pembrolizumabo su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu (pembrolizumabo su chemoterapija) gydymo schemos ir kitos gydymo schemos, kurioje vietoje pembrolizumabo skirtas placebo (placebas su chemoterapija karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu), veiksmingumas ir saugumas, skiriant iki tol negydytam metastazavusiam nesmulkiųjų plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiui. Šio tyrimo dizainas

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, 3 fazės klinikinis tyrimas



1 pav. KEYNOTE–407 tyrimo dizainas¹⁻³

¹Naviko ląstelių su membranos PD-L1 dažymu procentas, įvertintas naudojant PD-L1 IHC 22C3 pharmDx testą.

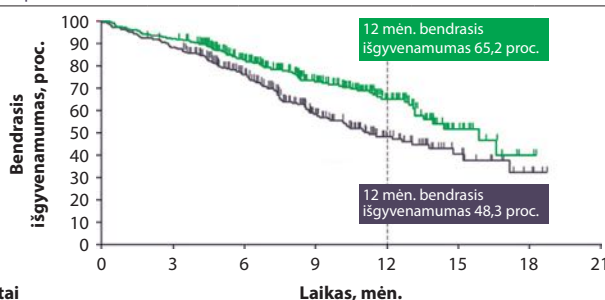
²Įvertinta atlikus aklą, nepriklausomą centrinę peržiūrą pagal RECIST 1.1.

³Placebo grupės pacientai įvadinės arba palaikomosios fazės metu galėjo pereiti prie 200 mg pembrolizumabo kas tris savaites. Kad būtų galima taikyti kryžminį gydymą, ligos progresavimas turi būti patvirtintas atlikus aklą, nepriklausomą centrinę radiologinę peržiūrą ir turi būti išlaikyti visi saugumo kriterijai.

pateikiamas 1 paveiksle. Į tyrimą įtraukti 559 asmenys, ne jaunesni kaip 18 metų, sergantys histologiškai arba citologiškai patvirtintu IV stadijos plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Ligą turėjo būti galima vertinti remiantis RECIST 1.1 versija (angl. *Response Evaluation Criteria*

in Solid Tumors) [15]. Tiriamieji prieš tai neturėjo būti gavę sisteminio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo, turėjo būti pateikta medžiaga PD-L1 analizei, planuojamas išgyvenamumas daugiau nei 3 mėn., funkcinė būklė pagal ECOG – 0/1, laboratorinių tyrimų duomenimis – adekvati kitų organų funkcija. Tyrimo neįtraukimo kriterijai: patvirtintas neplokščiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; jau skirta citotoksinė sisteminė chemoterapija metastazavusios ligos gydymui; didelė chirurginė procedūra trijų savaičių laikotarpiu iki numatomo gydymo pradžios; plaučių spindulinis gydymas, viršijantis 30 Gy 6 mėn. laikotarpiu arba paliatyvioji spindulinė terapija septynių dienų laikotarpiu iki gydymo; kito antineoplastinio gydymo poreikis; buvęs vėžys; aktyvios centrinės nervų sistemos metastazės arba karcinomatozinis meningitas; didesnė nei antro laipsnio periferinė neuropatija, remiantis ketvirtos versijos Nacionalinio vėžio instituto bendraisiais terminų kriterijais nepageidaujamiems reiškiniais (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for AEs version 4*); aktyvi autoimuninė liga, kuriai reikėjo sisteminio gydymo dvejų metų laikotarpiu; gaunantys ilgalaikį gydymą sisteminiais gliukokortikosteroidais; gydyti anti-PD-1, PD-L1 arba PD-L2 vaistais; turintys patvirtintą interes-

| Gydymo šaka | Atvejai, proc. | Mediana (95 proc. PI), mėn. | RS (95 proc. PI) | p reikšmė |
|---|----------------|-----------------------------|------------------|-----------|
| Pembrolizumabas + karboplatina ir paclitaxelis / nab-paclitaxelis | 30,6 | 15,9 (13,2–NE) | 188 | < 0,001 |
| Placebas + karboplatina ir paclitaxelis / nab-paclitaxelis | 42,7 | 11,3 (9,5–14,8) | – | – |



| Rizikos pacientai | Laikas, mėn. |
|---|---------------------------|
| Pembrolizumabas + karboplatina ir paclitaxelis / nab-paclitaxelis | 278 256 188 124 62 17 2 0 |
| Placebas + karboplatina ir paclitaxelis / nab-paclitaxelis | 281 246 175 93 45 16 4 0 |

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas pradinės analizės metu. KEYNOTE–407 tyrimo duomenys (originali analizė^{a,b})

KEYNOTE–407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d.

Stebėsenos mediana – 7,8 mėn.

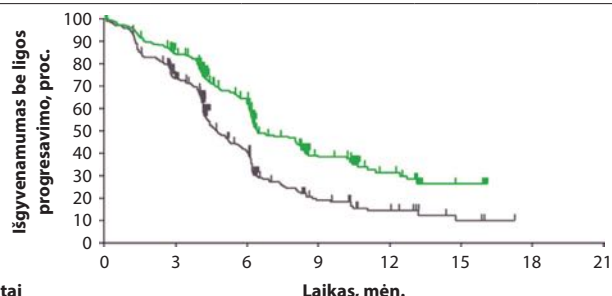
^aBendrasis išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo pirminės vertinamosios baigtys; ^bKaplan-Meier kreivės

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

Farmakoterapija

ticinę plaučių ligą arba gydyti sisteminiais gliukokortikosteroidais dėl pneumonito. Pacientai buvo atrinkti atsitiktine tvarka, suskirstyti santykiu 1:1, skiriant gydymą karboplatina su paklitakseliu arba nab-paklitakseliu ir pembrolizumabu 200 mg kas tris savaites arba placebo (druskų tirpalu). Randomizuojant stratifikuota remiantis taksano pasirinkimu, geografiniu regionu (Rytų Azija arba likęs pasaulis) ir PD-L1 raiška (neturint duomenų apie raišką, tiriamieji priskirti grupei, kur PD-L1 raiška < 1 proc.). Po keturių gydymo kursų pacientai, dalyvaujantys tyrime, toliau buvo gydomi pembrolizumabu arba placebo kas tris savaites, kol buvo sulaužinti 35 pembrolizumabo arba placebo kursai, arba patvirtintas ligos progresavimas; tiriamasis nutraukė dalyvavimą tyrime; atsirado neįprastai toksiškumas; tyrėjas nusprendė nutraukti tiriamojo asmens dalyvavimą tyrime. Patvirtinus ligos progresavimą placebo šakoje, buvo leidžiama skirti pembrolizumabo (kryžminis gydymas, angl. *crossover*) monoterapiją. Vaizdiniai tyrimai buvo atliekami 6, 12 ir 18 savaitę,

| Gydymo šaka | Atvejai, proc. | Mediana (95 proc. PI), mėn. | RS (95 proc. PI) | p reikšmė |
|---|----------------|-----------------------------|------------------|-----------|
| Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis | 54,7 | 6,4 (6,2–8,3) | 0,56 (0,45–0,70) | < 0,001 |
| Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis | 70,1 | 4,8 (4,3–5,7) | – | – |



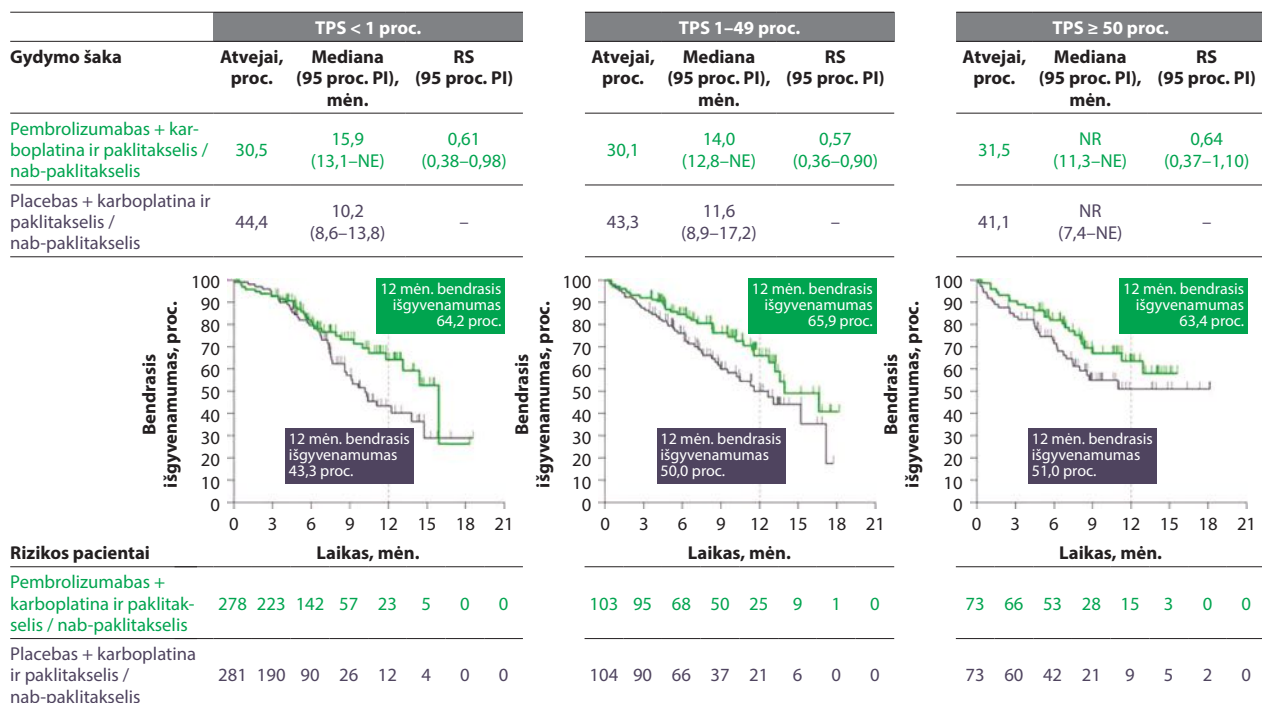
| Rizikos pacientai | Atvejai | Atvejai | Atvejai | Atvejai | Atvejai | Atvejai | Atvejai | Atvejai |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis | 278 | 223 | 142 | 57 | 23 | 5 | 0 | 0 |
| Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis | 281 | 190 | 90 | 26 | 12 | 4 | 0 | 0 |

3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pradinės analizės metu. KEYNOTE-407 tyrimo duomenys (originali analizė^{a-c})

KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d. Stebėsenos mediana – 7,8 mėn.

^aBendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo pirminės vertinamosios baigtys; ^bIšgyvenamumas be ligos progresavimo vertintas naudojant RECIST 1.1, kai vertinti radiologiniai vaizdai nuasmeninti, o vertinimas atliktas centralizuotai ir nepriklausomų radiologų; ^cKaplan-Meier kreivės.

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



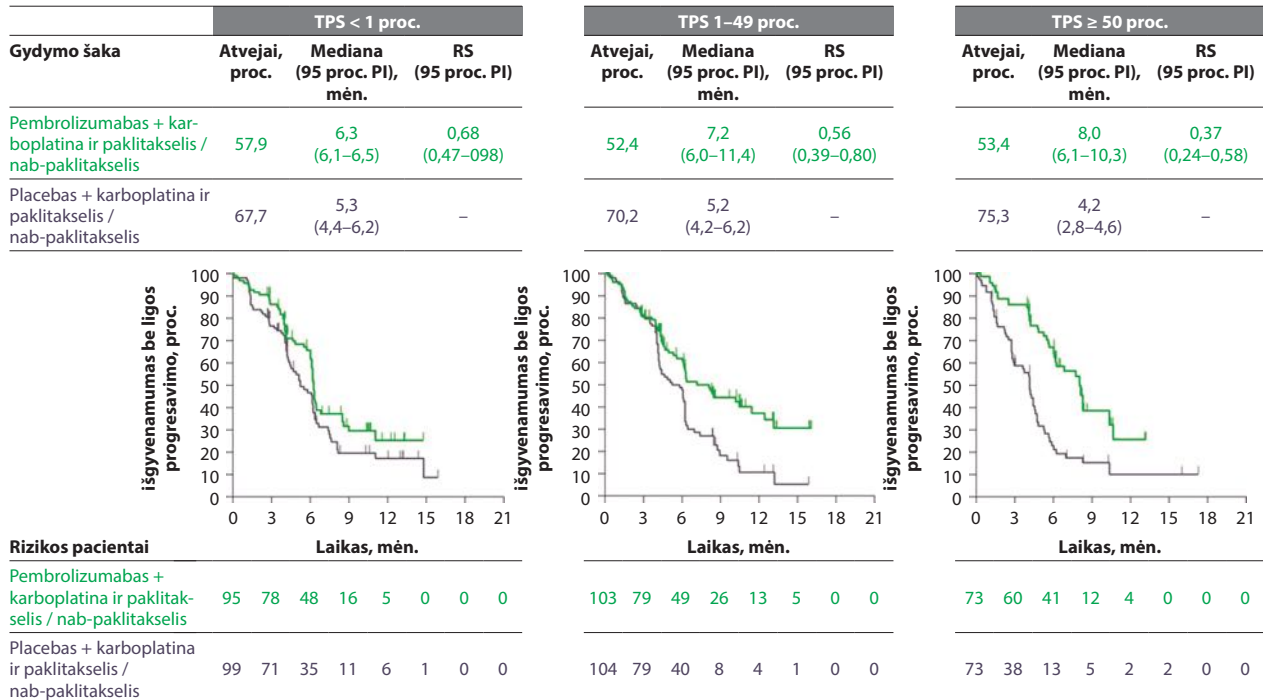
4 pav. Bendras išgyvenamumas, esant įvairiai PD-L1 raiškai. KEYNOTE-407 tyrimo duomenys (originali analizė^{a,b})

KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d.

Stebėsenos mediana – 7,8 mėn., buvo pasiektas pirminių vertinamųjų baigčių statistinis reikšmingumas.

^aRemiantis tiriamaisiais rezultatais, negalima daryti jokių statistinių išvadų; ^bKaplan-Meier kreivės

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumor proportion score*) naviko proporcijos balas.



5 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo, esant įvairiai PD-L1 raiškai. KEYNOTE-407 tyrimo duomenys (originali analizė^{a,b})

KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d.

Stebėsenos mediana – 7,8 mėn.; remiantis tiriamaisiais rezultatais, negalima daryti jokių statistinių išvadų.

^aVertinta naudojant RECIST 1.1, kai vertinti radiologiniai vaizdai nuasmeninti, o vertinimas atliktas centralizuotai ir nepriklausomų radiologų; ^bKaplan-Meier kreivės

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

po to kas 9 savaites iki 45 savaitės. Toliau šie tyrimai buvo atliekami kas 12 savaičių. Pirminiai tyrimo tikslai buvo bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo. Antriniai: objektyvus atsako dažnis (ORR), atsako trukmė (DOR), saugumas. Remiantis protokolu, buvo apibrėžtas antras išgyvenamumo be ligos progresavimo (angl. *Progression free survival*) taškas PFS-2 – laikas nuo randomizacijos iki ligos progresavimo (pagal RECIST 1.1), skiriant kitos eilės gydymą (taip pat ir anti-PD-(L)1 vaistais) arba mirties nuo bet kokios priežasties. Klinikinio tyrimo protokolą numatė tarpines duomenų analizes ir galutinę analizę.

Antroje tarpinėje analizėje, pasiekus numatytus statistinius tikslus (išgyvenamumo be ligos progresavimo įvykių skaičių – 349, 205 mirtys), jau gauti reikalingi statistiškai patikimi duomenys. Remiantis šiais duomenimis, paskelbtoje pradinėje KEYNOTE-407 tyrimo veiksmingumo analizėje (vidutinis stebėsenos laikotarpis, angl. *median follow-up*, buvo 7,8 mėn.) patvirtinta, kad pembrolizumabas su chemoterapija žymiai prailgino: 1) bendrąjį išgyvenamumą (2 pav.), kuris buvo 15,9 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 13,2 – nepasiektas) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 11,3 mėn. (95 proc. PI 9,5–14,8) placebo su chemoterapija grupėje, šansų santykis (ŠS) buvo 0,64

(95 proc. PI 0,49–0,85; $p < 0,001$); 2) išgyvenamumą be ligos progresavimo, kuris buvo atitinkamai 6,4 mėn. (95 proc. PI 6,2–8,3) ir 4,8 mėn. (95 proc. PI 4,3–5,7), ŠS buvo 0,56 (95 proc. PI 0,45–0,70; $p < 0,001$), palyginus su placebo ir chemoterapijos grupe, vertinant visus tiriamuosius (esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc. ir PD-L1 < 1 proc.) (3 pav.). Atkreiptinas dėmesys, kad tik pradinėje originalioje paskelbtoje tyrimo analizėje (KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2018 m. balandžio 3 d.) buvo vertinamas pirminių tyrimo tikslų statistinis patikimumas. 4 pav. pateikiami bendrojo išgyvenamumo, o 5 pav. – išgyvenamumo be ligos progresavimo, duomenys, esant įvairiai PD-L1 raiškai.

Galutinė tyrimo duomenų analizė buvo atlikta praėjus vidutiniškai 14,3 mėn. nuo įtraukimo (duomenų gavimo data – 2019 m. gegužės 9 d.) Nustatytas kliniškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas pembrolizumabo su chemoterapija grupėje, lyginant su placebo ir chemoterapijos grupe: atitinkamai – 17,1 (95 proc. PI 14,4–19,9) ir 11,6 (10,1–13,7) mėn. (ŠS 0,71, 95 proc. PI 0,58–0,88) (6 pav.) Po 12, 18 ir 24 mėn. atitinkamai gyvi buvo 64,7 proc., 48,0 proc., ir 37,5 proc. tiriamųjų pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 49,6 proc., 36,5 proc., 30,6 proc. placebo grupėje. Esant

Farmakoterapija

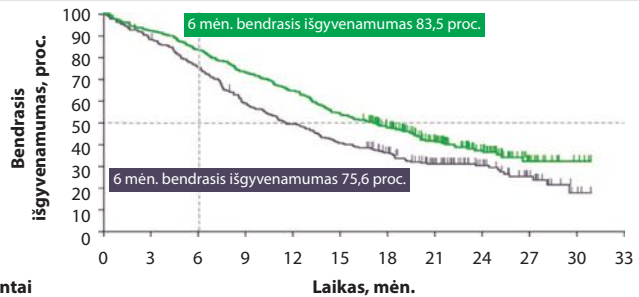
PD-L1 ≥ 1 proc., ŠS buvo 0,67 (95 proc. PI 0,51–0,87) ir 0,79 (0,56–1,11), kai PD-L1 raiška < 1 proc. (7, 8 pav.).

Vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo, klinikinio tyrimo duomenų gavimo datos metu, 217 (78,1 proc.) pembrolizumabo su chemoterapija ir 252 pacientams placebo su chemoterapija grupėje (89,7 proc.) fiksuoti išgyvenamumo be ligos progresavimo įvykiai. Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo 8,0 mėn. (95 proc. PI 6,3–8,4) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 5,1 mėn. (95 proc. PI 4,3–6,0) placebo su chemoterapija grupėje: ŠS, 0,57 (95 proc. PI 0,47–0,69) (9 pav.). Išgyvenamumo be ligos progresavimo dažnis po 12 ir 24 mėn. buvo 35,8 proc. ir 18,6 proc. pembrolizumabo su chemoterapija grupėje bei 17,7 proc. ir 6,3 proc. placebo su chemoterapija grupėje. Esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc., ŠS buvo 0,50 (95 proc. PI 0,39–0,63) ir 0,67 (0,49–0,91), kai PD-L1 raiška buvo < 1 proc. (10, 11 pav.).

Bendrai 174 pacientams (62,6 proc. 95 proc. PI 56,6–68,3) pembrolizumabo su chemoterapija grupėje ir 108 pacientams (38,4 proc. 95 proc. PI 32,7–44,4) placebo su chemoterapija grupėje patvirtintas objektyvus atsakas. Vidutinė atsako trukmė pembrolizumabo su chemoterapija grupėje buvo 8,8 (1,3+ iki 28,4+) mėn. ir 4,9 (1,3+ iki 28,3+) mėn. placebo su chemoterapija gydymo grupėje.

Galutinės analizės metu nustatyta, kad 274 iš 278 pacientų (98,6 proc.), gydytų pembrolizumabu ir chemoterapija, bei 275 iš 280 pacientų (98,2 proc.), gydytų placebo ir chemoterapija, pastebėtas vienas arba keli nepageidaujami poveikiai. Abiejose tyrimo grupėse dažniausiai nustatyta anemija, alopecija, neutropenija, pykinimas. Bet kuris gydymas dėl nepageidaujamų poveikių dažniau nutrauktas pembrolizumabo su chemoterapija grupėje (n = 76; 27,3 proc.), lyginant placebo su chemoterapija grupėje (n = 37; 13,2 proc.); atitinkamai tik 45 pacientų (16,2 proc.) ir 20 pacientų (7,1 proc.) nutraukė visą gydymą dėl nepageidaujamų poveikių. 3–5 laipsnio nepageidaujami poveikiai dėl bet kokios priežasties nustatyti 206 pacientams (74,1 proc.) ir 195 pacientams (69,6 proc.) atitinkamai pembrolizumabo su chemoterapija ir placebo su chemoterapija grupėse. Su gydymu susiję 3–5 laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti 157 pacientams

| Gydymo šaka | Atvejai, proc. | Mediana (95 proc. PI), mėn. | RS (95 proc. PI) |
|---|----------------|-----------------------------|------------------|
| Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis | 60,4 | 17,1 (14,4–19,9) | 0,71 (0,58–0,88) |
| Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis | 70,1 | 11,6 (10,1–13,7) | – |



| Rizikos pacientai | Laikas, mėn. | | | | | | | | | | | |
|---|--------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumabas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis | 278 | 256 | 232 | 203 | 180 | 150 | 119 | 80 | 46 | 14 | 4 | 0 |
| Placebas + karboplatina ir paklitakselis / nab-paklitakselis | 281 | 245 | 210 | 163 | 137 | 113 | 91 | 61 | 36 | 16 | 3 | 0 |

6 pav. Bendrasis išgyvenamumas galutinės analizės metu. KEYNOTE-407 tyrimo duomenys (galutinė analizė^{a,b})

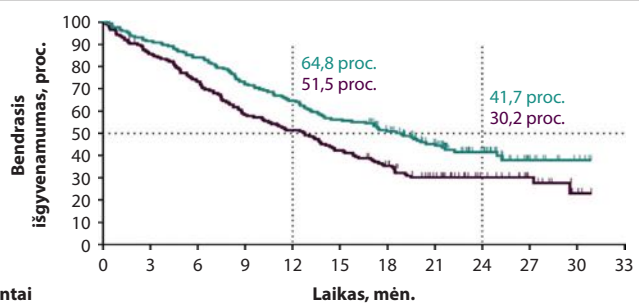
KEYNOTE-407 tyrimo duomenų gavimo data, angl. *cut-off date*, 2019 m. gegužės 9 d.

Stebėsenos mediana – 14,3 mėn. Buvo pasiektas pirminių vertinamųjų baigčių statistinis reikšmingumas.

^aBendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo buvo pirminės vertinamosios baigtys; ^bKaplan-Meier kreivės.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

| Gydymo šaka | PD-L1 TPS ≥ 1 proc. | | | |
|---------------------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------|--|
| | Atvejai, n (proc.) | Mediana (95 proc. PI), mėn. | RS (95 proc. PI) | |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 100 (56,8) | 18,9 (14,0–22,2) | 0,67 (0,51–0,87) | |
| Pembrolizumabas + placebo | 123 (69,5) | 12,8 (9,5–14,7) | – | |



| Rizikos pacientai | Laikas, mėn. | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 176 | 161 | 148 | 127 | 114 | 99 | 82 | 57 | 32 | 11 | 4 | 0 |
| Pembrolizumabas + placebo | 177 | 150 | 128 | 102 | 90 | 74 | 58 | 40 | 12 | 12 | 3 | 0 |

7 pav. Bendrasis išgyvenamumas galutinės analizės metu, esant PD-L1 ≥ 1 proc.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

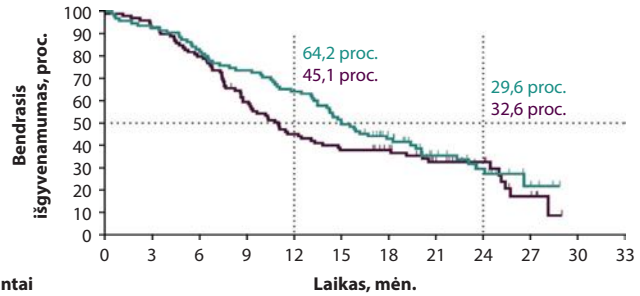
(56,5 proc.) ir 156 pacientams (55,7 proc.), atitinkamai pembrolizumabo su chemoterapija ir placebo su chemoterapija grupėse. 12 pacientų (4,3 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje mirė nuo gydymo sukeltų nepageidaujamų poveikių: sepsis (n =

3), mirtis, nenurodant priežasties (n = 2), širdies sustojimas, širdies nepakankamumas, kepenų nepakankamumas, nekrozuojantis fascitas, pneumonitas, kraujavimas į plaučius, kvėpavimo nepakankamumas (visi po 1). Placebo su chemoterapija grupėje iš viso buvo penki pacientai, kuriems gydymas sukėlė mirtį (1,8 proc.). Tai buvo septinis šokas (n = 2), pneumonija, ūminė inkstų pažeida ir kraujavimas į plaučius (visų po 1). Imuniniai nepageidaujami poveikiai ir infuzinės reakcijos dažniau nustatyti pembrolizumabo su chemoterapija grupėje (98 pacientai, 35,3 proc.), rečiau – placebo ir chemoterapijos grupėje (25 pacientai, 8,9 proc.). Dėl pneumonito kiekvienoje grupėje buvo registruota po vieną mirtį. Dauguma imuninių nepageidaujamų poveikių ir infuzinių reakcijų buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio; 37 pacientams (13,3 proc.) pembrolizumabo ir chemoterapijos bei devyniems pacientams placebo ir chemoterapijos grupėse (3,2 proc.) pastebėti 3–5 laipsnio imuniniai nepageidaujami poveikiai ir infuzinės reakcijos. Dažniausi imuniniai nepageidaujami poveikiai pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje buvo hipotirozė (n = 34; 12,2 proc.), pneumonitas (n = 23; 8,3 proc.), hipertirozė (n = 19; 6,8 proc.).

APIBENDRINIMAS

Galutinė klinikinio tyrimo KEYNOTE-407 protokolu analizė patvirtino, kad, skiriant gydymą pembrolizumu su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu, nustatomas kliniškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo, išgyvenamumo be ligos progresavimo, bendrojo atsako dažnio, atsako trukmės pagerėjimas, lyginant su gydymo grupe, kurioje skirtas placebo su karboplatina ir paklitakseliu arba nab-paklitakseliu negydytiems sergantiesiems metastazavusiu nesmulkiųjų plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Vidutinis bendrasis išgyvenamumas pembrolizumabo ir chemoterapijos grupėje buvo 17,1 mėn. (ankstesnėje analizėje 15,9 mėn.), o tai rodo 5,5 mėn. pagerėjimą, lyginant su placebo ir chemoterapijos grupe (ŠS 0,71). Grupėje, kurioje gydymui skirtas pembrolizumabas su chemoterapija, konstatuotos geresnės baigtys, lyginant ne tik su KEYNOTE-407 tyrimo placebo ir chemoterapijos grupe (daugelis šios grupės pacientų, gavo antros eilės imunoterapiją), bet ir su istorinėmis plokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo baigtimis, kai buvo ski-

| Gydymo šaka | PD-L1 TPS < 1 proc. | | |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|
| | Atvejai, n (proc.) | Mediana (95 proc. PI), mėn. | RS (95 proc. PI) |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 64 (67,4) | 15,0 (13,2–19,4) | 0,79 (0,56–1,11) |
| Pembrolizumabas + placebo | 71 (71,7) | 11,0 (8,7–13,8) | – |

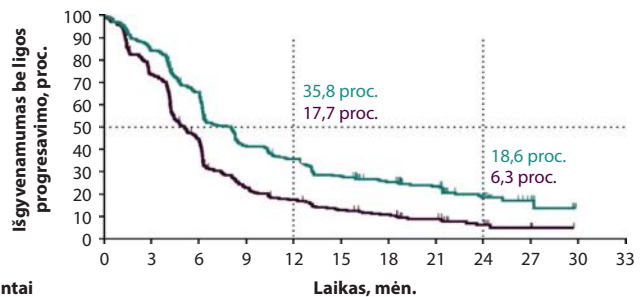


| Rizikos pacientai | Laikas, mėn. | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 95 | 88 | 78 | 70 | 61 | 47 | 34 | 21 | 13 | 3 | 0 |
| Pembrolizumabas + placebo | 99 | 92 | 79 | 58 | 44 | 37 | 31 | 19 | 13 | 4 | 0 |

8 pav. Bendrasis išgyvenamumas galutinės analizės metu, esant PD-L1 < 1 proc.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

| Gydymo šaka | Bendroji populiacija | | |
|---------------------------------|----------------------|-----------------------------|------------------|
| | Atvejai, n (proc.) | Mediana (95 proc. PI), mėn. | RS (95 proc. PI) |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 217 (78,1) | 8,0 (6,3–8,4) | 0,57 (0,47–0,69) |
| Pembrolizumabas + placebo | 252 (89,7) | 5,1 (4,3–6,0) | – |



| Rizikos pacientai | Laikas, mėn. | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 278 | 235 | 179 | 113 | 96 | 75 | 59 | 45 | 25 | 5 | 0 |
| Pembrolizumabas + placebo | 281 | 204 | 122 | 61 | 46 | 33 | 26 | 17 | 7 | 1 | 0 |

9 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo galutinės analizės metu

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

riama dviejų vaistų chemoterapijos schema platinos pagrindu. Toliau stebint tiriamuosius po trejų metų (angl. *exploratory follow-up*), vidutinei stebėsenos trukmei esant 40,1 mėn., išliko bendrojo išgyvenamumo, išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimo nauda. Daugumai tiriamųjų, kurie gydymui gavo 35 pembrolizumabo kursus, pastebėtas pilnas arba dalinis atsakas (92,7 proc.) į gydymą, ir jie buvo gyvi tyrimo duomenų gavimo datos metu.

Bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas pastebėtas net esant dideliame gydymo šakų persikryžiavimo dažniui –

Farmakoterapija

maždaug pusė placebo ir chemoterapijos grupės pacientų tolesniam gydymui gavo anti-PD-1/PD-L1 vaistų (daugiausia dar šio tyrimo metu, remiantis protokolu).

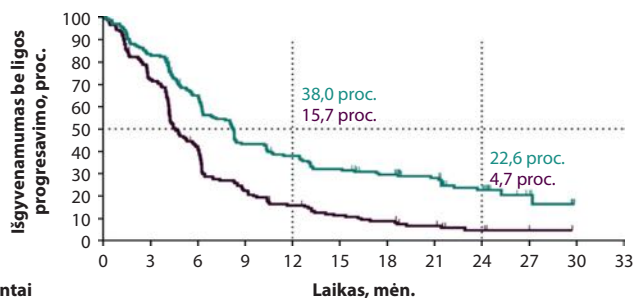
KEYNOTE-407 tyrimas patvirtino, kad gydymas pembrolizumabu ir chemoterapija yra naujas metastazavusio nesmulkiųjų plokščiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo standartas, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos.

LT-KEY-00157

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. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl. Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288–300.
3. 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.
4. 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.
5. U.S. Food and Drug administration. Pembrolizumab (KEYTRUDA) checkpoint inhibitor. Available at: <http://www.fda.gov>.
6. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F. Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ.* 2014; 21:15–25.
7. Borghaei H, Langer CJ, Gadgeel S, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. 24-Month overall survival from KEYNOTE-021 cohort G: pemetrexed and carboplatin with or without pembrolizumab as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(1):124–9.
8. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016; 17(11):1497–508.
9. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38(14):1505–17.
10. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 378(22):2078–92.
11. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, 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; 393:1819–30.
12. Perez-Moreno P, Brambilla E, Thomas R, Soria JC. Squamous

| Gydymo šaka | PD-L1 TPS ≥ 1 proc. | | |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|
| | Atvejai, n (proc.) | Mediana (95 proc. PI), mėn. | RS (95 proc. PI) |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 131 (74,4) | 8,2 (6,3–10,2) | 0,50 (0,39–0,63) |
| Pembrolizumabas + placebo | 162 (91,5) | 4,6 (4,2–5,8) | – |

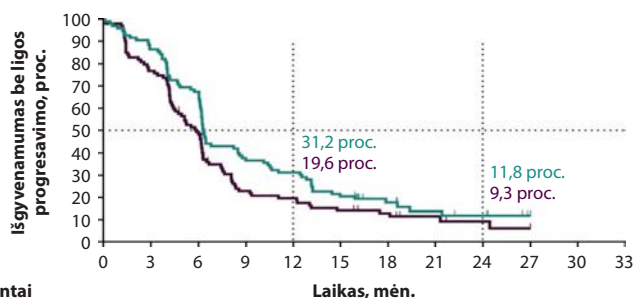


| Rizikos pacientai | Laikas, mėn. | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 176 | 147 | 111 | 74 | 64 | 54 | 46 | 36 | 20 | 5 | 0 | 0 |
| Pembrolizumabas + placebo | 177 | 126 | 72 | 38 | 26 | 18 | 14 | 9 | 4 | 1 | 0 | 0 |

10 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo galutinės analizės metu, esant PD-L1 raiškai ≥ 1 proc.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

| Gydymo šaka | PD-L1 TPS < 1 proc. | | |
|---------------------------------|---------------------|-----------------------------|------------------|
| | Atvejai, n (proc.) | Mediana (95 proc. PI), mėn. | RS (95 proc. PI) |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 80 (84,2) | 6,3 (6,1–8,5) | 0,67 (0,49–0,91) |
| Pembrolizumabas + placebo | 87 (87,9) | 5,9 (4,4–6,2) | – |



| Rizikos pacientai | Laikas, mėn. | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 |
| Pembrolizumabas + chemoterapija | 95 | 82 | 64 | 35 | 29 | 19 | 11 | 7 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| Pembrolizumabas + placebo | 99 | 76 | 48 | 21 | 18 | 13 | 10 | 6 | 3 | 0 | 0 | 0 |

11 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo galutinės analizės metu, esant PD-L1 raiškai < 1 proc.

PD-L1 – (angl. *Programmed Death ligand 1*) programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; TPS – (angl. *tumour proportion score*) naviko proporcijos balas.

- cell carcinoma of the lung: molecular subtypes and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(9):2443–51.
13. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüs M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379:2040–51.
 14. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic Ssuamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020; 15(10):1657–69.
 15. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2):228–47.

Beklometazono dipropionato ir formoterolio derinys per NEXThaler: pasitenkinimas skiriamu gydymu, poveikis gydymo režimo laikymuisi, astmos kontrolei ir gyvenimo kokybei

COMBINATION OF BECLOMETHASONE AND FORMOTEROL VIA NEXTHALER: SATISFACTION, EFFECTS ON ADHERENCE, ASTHMA CONTROL AND QUALITY OF LIFE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Atliktas 6 mėn. trukmės prospektyvusis, daugiacentris, atviras, stebėsenos tyrimas, kuriame dalyvavo 661 astma sergantis pacientas su nepasiekta gera astmos kontrole vartojant mažas įkvepiamųjų gliukokortikoidų dozes ir kuriam gydytojo sprendimu buvo keistas gydymas į beklometazono ir formoterolio derinį, įkvepiamą per itin smulkias daleles generuojanti NEXThaler inhaliatorių. Vertintas pacientų pasitenkinimas inhaliatoriumi, gydymo režimo laikymasis, astmos kontrolės, plaučių funkcijos ir gyvenimo kokybės pokytis. Nustatyta, kad 96,3 proc. pacientų buvo ne mažiau kaip „patenkinti“ NEXThaler. Po 3 mėn. tyrimo gydymo maždaug 67 proc. pacientų tinkamai laikėsi gydymo režimo, po 6 mėn. – 70 proc. Pagal astmos kontrolės klausimyną ACQ-6 nekontroliuojama astma sergančių pacientų sumažėjo nuo 79,1 proc. iki 22,3 proc. praėjus 3 mėn. gydymo ir toliau mažėjo iki 6,7 proc. praėjus 6 mėn. gydymo. Stebėtas reikšmingas gyvenimo kokybės, plaučių funkcijos pagerėjimas bei trumpo veikimo simptomus slopinamųjų vaistų poreikio sumažėjimas.

Reikšminiai žodžiai: NEXThaler, pasitenkinimas, veiksmingumas, personalizuota medicina.

Summary. This was a 6-month prospective, multicenter, open-label, observational study in 661 patients with asthma not well controlled by low-dose ICS according to the physician's clinical assessment, which has received regular treatment with extra-fine BDP/F NEXThaler. Feeling of Satisfaction with the Inhaler, treatment adherence, asthma control, lung function and QoL were recorded at baseline, 3 and 6 months after treatment with extra-fine BDP/F. The percentage of patients at least “fairly” satisfied with NEXThaler usability was 96.3 %. Approximately 67 % of the patients reported “high adherence” after 3 months of study treatment, and 70 % of them reported “high adherence” after 6 months of study treatment. The percentage of patients with ACQ-6-uncontrolled asthma decreased from 79.1 % to 22.3 % after 3 months of study treatment and further decreased to 6.7 % after 6 months of study treatment. Significant improvements were also observed in the total score of quality of life, lung function and reduction in rescue medication use.

Keywords: NEXThaler, satisfaction, effectiveness, personalized medicine.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.971>

ĮVADAS

Astma paliečia nemažą dalį pasaulio gyventojų ir apie ją bent kartą gyvenime yra girdėjęs daugelis. Ligai būdinga kintanti bronchų obstrukcija, padidėjęs bronchų hiperreaktyvumas ir lėtinis kvėpavimo takų uždegimas. Tai nevienalytė lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, paliečianti įvairaus amžiaus asmenų grupes. Dėl didėjančio ligos paplitimo didėja ir gydymo kaštai.

Reguliarus gydymas kontroliuojamaisiais vaistais, ypač įkvepiamaisiais gliukokortikoidais (IGK), suretina astmos simptomus, palengvina eigą ir sumažina paūmėjimų riziką [1]. Tarptautinės gairės rekomenduoja derinti ilgo veikimo β_2 agonistą (IVBA) ir IGK,

kai astma nėra gerai kontroliuojama skiriant mažas IGK dozes monoterapijai [1]. Per pastaruosius kelerius metus atliktų tyrimų rezultatai parodė, kad fiksuotų dozių IGK/IVBA deriniai viename inhaliatoriuje pagerino astmos gydymo režimo laikymąsi [2], o tai svarbu siekiant gerų astmos gydymo rezultatų.

Ne taip seniai itin smulkias beklometazono dipropionato 100 μ g/formoterolio 6 μ g (BDP/F) daleles buvo galima įkvėpti tik per suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorių. Šiuo metu tai galima daryti ir per sausų miltelių inhaliatorių, išlaikant sukuriamos itin smulkių dalelių frakcijos dydį. NEXThaler yra nedidelis, įkvėpimu aktyvuojamas, vidutinio rezistentiškumo,

Farmakoterapija

daugiadozis sausų miltelių inhaliatorius, padedantis veiksmingai gydyti astma sergančius pacientus [3]. Vaisto įkvėpimai per šį inhaliatorių yra gerai toleruojami [3].

Tyrimu įrodyta, kad, įkvėpus BDP/F per itin smulkias vaisto daleles formuojantį NEXThaler, vidutinis ryte matuojamo pikinio iškvėpimo srovės greičio (angl. *Peak expiratory flow*, PEF) pokytis buvo panašus, kaip ir vartojant BDP/F per suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorių, tačiau buvo veiksmingesnis skiriant vien tik monoterapiją BDP [3]. Be to, abi BDP/F įkvėpimo formos (tiek per sausų miltelių inhaliatorių NEXThaler, tiek ir per suspausto oro dozuoto aerozolio inhaliatorių) buvo panašios simptomų valdymo, trumpo veikimo β_2 agonistų (TVBA) poreikio ir astmos kontrolės aspektais.

NEXThaler inhaliatorius yra pranašus prietaisais, palyginus su kitais sausų miltelių inhaliatoriais: dozių skaitiklis sumažėja tik pilnai įkvėpus vaisto dozę, o ne tik ją paruošus [4]; įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas suveikia netgi esant netolygiai įkvėpimo srovei, todėl astma sergantysis gali gauti veiksmingą gydymą, nepaisant astmos kontrolės [4].

Straipsnyje aprašomas atliktas tyrimas, kurio tikslas buvo iširti itin smulkias BDP/F daleles generuojančio NEFThaler tinkamumą, pasitenkinimą prietaisu bei sužinoti, kaip gydymo režimo laikosi pacientai, kuriems astma nebuvo gerai kontroliuojama skiriant mažas IGK dozes. Įvertinta ir astmos kontrolės, gyvenimo kokybės, plaučių funkcijos, TVBA poreikio pokytis pakeitus mažą IGK dozę į BDP/F per NEXThaler.

TYRIMO DIZAINAS

Atliktas daugiacentris, neintervencinis, prospektyvusis, atviras, stebėsenos tyrimas. Dalyvauti pakviesti ne jaunesni kaip 18 ir ne vyresni kaip 75 metų amžiaus pacientai, kuriems astma nustatyta remiantis Visuotinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) rekomendacijomis. Prieš įtraukiant į tyrimą, pacientai vartojo mažas IGK dozes, pagal poreikį simptomams slopinti įkvėpdavo TVBA, tačiau pagal gydytojo vertinimą astmos kontrolė buvo nepakankama. Prieš informuojant pacientą apie galimą dalyvavimą tyrime, buvo būtinas dokumentuotas sprendimas apie BDP/F NEXThaler pasirinkimą įprastoje praktikoje. Neįtraukimo kriterijai buvo lėtinė obstrukcinė plaučių liga, cistinė fibrozė, kvėpavimo takų infekcija arba antibiotikų vartojimas likus keturioms savaitėms iki įtraukimo, taip pat kitos kliniškai reikšmingos sveikatos būklės, galinčios lemti gydymo režimo nesilaikymą, nėščios arba krūtimi maitinančios moterys. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie dalyvavo intervenciniuose tyrimuose, nes jų duomenys neatspindėtų standartinės klinikinės praktikos.

Pirminė vertinamoji baigtis buvo tinkamumo nau-

doti ir pacientų pasitenkinimo NEXThaler prietaisu įvertinimas. Naudotas pasitenkinimo inhaliatoriumi klausimynas (angl. *Feeling of Satisfaction with Inhaler*, FSI-10). Klausimyną sudarė 10 klausimų, kurių kiekvienas turėjo penkis galimus atsakymus penkiabalėje Likerto skalėje: 5 = labai, 4 = pakankamai, 3 = šiek tiek, 2 = nelabai, 1 = visiškai ne [5]. Taip įvertintas ne tik pacientų pasitenkinimo inhaliatoriumi lygis, bet ir surinkta informacija apie prietaiso naudojimo paprastumą arba sudėtingumą, tinkamumą nešiotis ir naudoti. Mažiausia galima surinkti balų suma buvo 10, o tai rodė visišką nepasitenkinimą, didžiausia balų suma buvo 50, o tai reiškė visišką pasitenkinimą. Lygiagrečiai vertinta ir kita pirminė vertinamoji baigtis buvo gydymo BDP/F režimo laikymasis. Vertinta naudojant keturių elementų Morisky skalę (galimi surinkti balai – nuo 0 iki 4; kai 0 reiškia gerą gydymo režimo laikymąsi, 1–2 – nevisiškai gerą, 3–4 – prastą gydymo laikymąsi) [6].

Antrinės vertinamosios baigtys buvo astmos kontrolė pagal šešių punktų astmos kontrolės klausimyną (angl. *Six-item Asthma Control Questionnaire*, ACQ-6) ir gyvenimo kokybę, vertinta naudojant gyvenimo kokybės sergant astma klausimyną (angl. *Asthma Quality of Life Questionnaire*, AQLQ) (naudota sutrumpinta graikiška jo versija). Pagal ACQ balą astma klasifikuojama kaip kontroliuojama, kai ACQ balas $\leq 0,75$, iš dalies kontroliuojamas, kai $0,75 < \text{ACQ balas} < 1,5$, ir nekontroliuojamas, kai ACQ balas $\geq 1,5$ [7].

Sutrumpinta graikiška klausimyno AQLQ versija susideda iš 18 klausimų. Tiriamieji kiekvieną punktą vertino naudodami septynių balų skalę, kur „1“ reiškia trikdžių, apribojimų nebuvimą, o „7“ – pernelyg didelį trikdymą, apribojimą. Kitos antrinės vertinamosios baigtys – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *Forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) (procentinė dalis) ir simptomus slopinamųjų TVBA vartojimo pokytis (įkvėpimais per savaitę), lyginant su pradinio tyrimo vizito metu įvertintais duomenimis.

REZULTATAI

Iš viso tyrime dalyvavo 661 astma sergantis pacientas iš 62 privataus sektoriaus gydymo įstaigų, kurias koordinavo viena liginė. Įtraukimas truko 7 mėn. Duomenys buvo renkami nuo 2015 m. gruodžio mėn. iki 2017 m. sausio mėn. ir chronologiškai apėmė 6 mėn. nuo gydymo BDP/F pradžios (pradinis, pirmas vizitas) ir 3 bei 6 mėn. nuo pacientų įtraukimo į tyrimą ir tyrimo pradžios (antras ir trečias vizitai). Pirmo apsilankymo metu buvo renkami pacientų demografiniai ir socialiniai duomenys, įskaitant lytį, amžių, šeiminių anamnezę, rūkymo trukmę, ūgį bei svorį. Vertintos gretutinės ligos ir būklės, didesnę dėmesį telkiant į atopiją, lėtinį rinitą. Kiekvieno vizito metu buvo renkami duomenys apie taikomą gydymą įkvėpiamaisiais

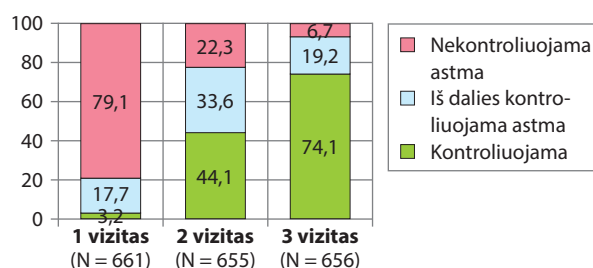
Farmakoterapija

1 lentelė. Demografiniai ir klinikiniai tirtų asmenų duomenys

| Rodiklis | | N | Proc. |
|-------------------------|--------------|-----|-------|
| Lytis | Moteris | 397 | 60,1 |
| | Vyras | 264 | 39,9 |
| Amžius | < 45 | 274 | 41,5 |
| | 45–64 | 258 | 39,0 |
| | ≥ 65 | 129 | 19,5 |
| KMI | Nepakankamas | 8 | 1,2 |
| | Normalus | 258 | 39,0 |
| | Antsvoris | 233 | 35,2 |
| | Nutukimas | 162 | 24,5 |
| Šeiminė astmos anamnezė | Ne | 442 | 66,9 |
| | Taip | 219 | 33,1 |
| Rūkymas | Ne | 469 | 71,0 |
| | Taip | 192 | 29,0 |
| Atopijos anamnezė | Ne | 418 | 63,2 |
| | Taip | 243 | 36,8 |
| Lėtinis rinitas | Ne | 365 | 55,2 |
| | Taip | 296 | 44,8 |
| Iš viso | | 661 | 100 |

KMI – kūno masės indeksas.

Proc.



1 pav. ACQ-6 vertinimas (proc.) trijų apsilankymų metu

ACQ-6 (angl. *Six-item Asthma Control Questionnaire*) – Šešių punktų astmos kontrolės klausimynas.

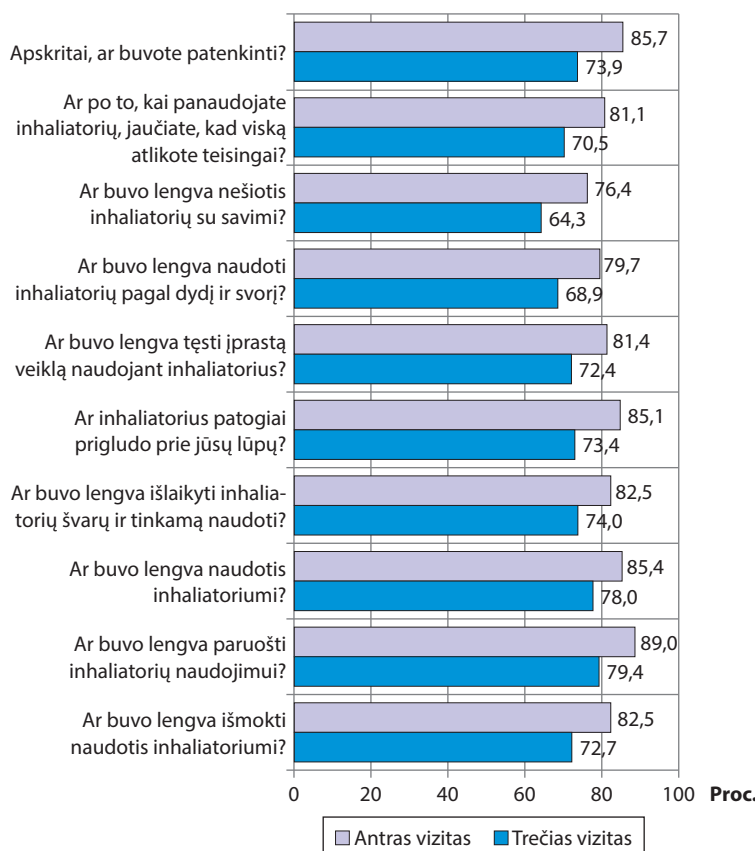
vaistais, pasitenkinimą prietaisu (FSI-10), gydymo režimo laikymąsi (Morisky skalė), astmos kontrolę (ACQ-6), gyvenimo kokybę sergant astma (AQLQ), plaučių funkcijos rezultatus, skubiosios pagalbos vaistų TVBA vartojimą bei kitus kartu vartojamus vaistus.

Gydymą anksčiau laiko nutraukė tik penki pacientai (0,8 proc.). Demografiniai ir klinikiniai tiriamųjų duomenys pateikiami 1 lentelėje. Iš viso 486 pacientai (73,5 proc.) viso tyrimo metu buvo gydomi pastovia BDP/F doze: 387 pacientai (79,6 proc.) vaistą įkvėpdavo po du įkvėpimus du kartus per dieną, o likusieji 99 (20,4 proc.) buvo gydomi po vieną įkvėpimą du kartus per dieną viso tyrimo metu.

Vidutinė FSI-10 bendro balo reikšmė buvo $46,8 \pm 4,4$ balai antro vizito metu ir $48,1 \pm 3,3$ balai trečio vizito metu (padidėjimas – 1,3 balo, $p < 0,001$). Trečio vizito metu 96,3 proc. (95 proc. pasikliautinas intervalas (PI) 94,9–97,8 proc.) pacientų buvo ne mažiau kaip patenkinti (FSI-10 balas tarp 40 ir 50) naudojant NEXThaler inhaliatorių. Vertinant visų FSI-10 klausimyno atsakymų variantus, pastebėta, kad „visiškai patenkintų“ skaičius padaugėjo 10 proc., lyginant trečio vizito duomenis su antru vizitu. Be to, visų FSI-10 klausimų vertės mediana buvo 5,0 balai („labai“) tiek antro, tiek trečio apsilankymų metu (2 pav.).

Daugiausia maksimalių įverčių abiejų vizitų metu sulaukė klausimas „Ar buvo lengva paruošti inhaliatorių naudojimui?“ (atitinkami – 79,4 ir 89,0 proc.), kiek mažiau maksimalių įverčių surinkta klausimams „Ar buvo lengva nešiotis inhaliatorių su savimi?“ (atitinkamai – 64,3 ir 76,5 proc.) ir „Ar buvo lengva naudoti inhaliatorių pagal jo dydį ir svorį?“ (atitinkami – 68,9 ir 79,7 proc.).

Gydymo režimo laikėsi apie 67 proc. tirtų asmenų antro vizito metu ir apie 70 proc. pacientų trečio vizito metu. Vidutinė bend-



2 pav. Procentinė tirtų pacientų dalis, kurie antro ir trečio vizitų metu į FSI-10 klausimus atsakė „labai“

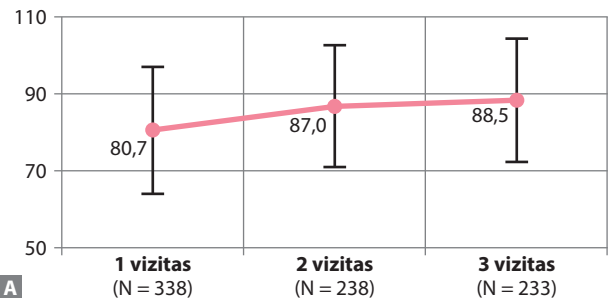
FSI-10 (angl. *Feeling of Satisfaction with Inhaler*) – pasitenkinimo inhaliatoriumi klausimynas.

ro balo reikšmė Morisky skalėje buvo $0,6 \pm 1,0$ balo antro vizito metu ir $0,6 \pm 1,1$ balo trečio apsilankymo metu ($p = 0,937$). Bendro balo vidurkis Morisky skalėje buvo 0,0 („geras gydymo režimo laikymasis“) tiek antro, tiek trečio apsilankymų metu.

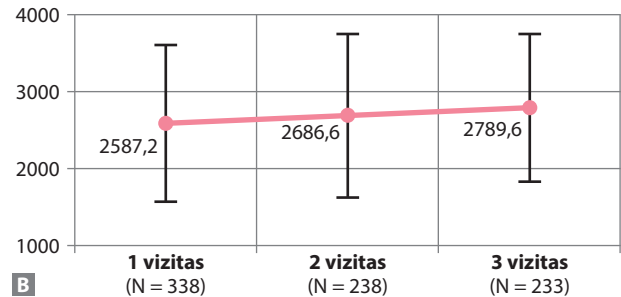
Vidutinės ACQ-6 vertės sumažėjo tiek antro apsilankymo metu, palyginus su pradine verte (pirmo vizito metu), tiek ir trečio apsilankymo metu (Hotellingo testas $p < 0,001$ ir t testas $p < 0,001$ visiems porų palyginimams tarp trijų apsilankymų). Vidutinės ACQ-6 reikšmės sumažėjo nuo 2,3 balo pirmo apsilankymo metu iki 0,9 balo antro apsilankymo metu ir iki 0,5 balo trečio apsilankymo metu (vidutinis sumažėjimas (\pm standartinis nuokrypis (SN) per trečią apsilankymą, palyginus su pirmu apsilankymu = $1,8 \pm 1,0$ balo). Pacientų, kurių astma nekontroliuojama pagal ACQ-6, procentinė dalis sumažėjo nuo 79,1 proc. pirmo vizito metu iki 22,3 proc. antro vizito metu ir dar labiau sumažėjo – iki 6,7 proc. trečio vizito metu. Atitinkamai stebėta daugiau kontroliuojama astma pagal ACQ-6 sergančių pacientų – nuo 3,2 proc. pirmo apsilankymo metu iki 44,1 proc. antro apsilankymo metu ir dar labiau padidėjo iki 74,1 proc. trečio apsilankymo metu (Friedmano testas $p < 0,001$ ir Wilcoxon testas $p < 0,001$ visų porų palyginimams tarp trijų apsilankymų) (1 pav.).

Visų AQLQ 18 klausimų vidutinės vertės (ir medianos) antro ir trečio apsilankymų metu padidėjo, palyginus su pradine verte. Vidutinis AQLQ bendras balas padidėjo nuo 4,6 balo pirmo apsilankymo metu, iki 5,9 balo per antrą apsilankymą ir 6,4 balo per trečią apsilankymą (vidutinis padidėjimas per trečią apsilankymą, palyginus su pirmu apsilankymu, $1,8 \pm 1,1$ balo).

Vertinant plaučių funkciją, FEV₁ pirmo vizito metu įvertintas 338, antro vizito metu – 238, trečio vizito metu – 233 pacientams. Stebėtas nuolatinis vidutinio FEV₁ proc. būtiną dydžio (b. d.) ir FVC proc. b. d. didėjimas atskirų apsilankymų metu (Hotellingo testas $p < 0,001$ ir t-testas $p < 0,001$ visiems porų palyginimams tarp trijų apsilankymų). Vidutinis FEV₁ padidėjo nuo 80,7 proc. b. d. pirmo apsilankymo metu iki 87,0 proc. b. d. antro apsilankymo metu ir iki 88,5 proc. b. d. trečio apsilankymo metu (vidutinis padidėjimas per trečią vizitą, palyginus su pirmu vizitu, $9,7 \pm 12,5$ proc. b. d.) (3 pav., a). Vidutinis FEV₁ padidėjo nuo 2587,2 ml pirmo apsilankymo metu, iki 2686,6 ml antro apsilankymo metu ir iki 2789,6 ml per trečią apsilankymą (kartotinių matavimų dispersijos analizė, Greenhouse-Geisser statistika $< 0,001$ ir t testo p vertė $< 0,001$ visiems porų palyginimams tarp trijų apsilankymų) (3 pav., b). Vidutinis padidėjimas per trečią vizitą, palyginus su pirmu vizitu, buvo 275,7 ($\pm 424,4$) ml. Numatytas vidutinis FVC padidėjo nuo 86,0 proc. b. d. pirmo apsilankymo metu iki 89,3 proc. b. d. antro apsilankymo metu ir iki 90,1 proc. b. d.



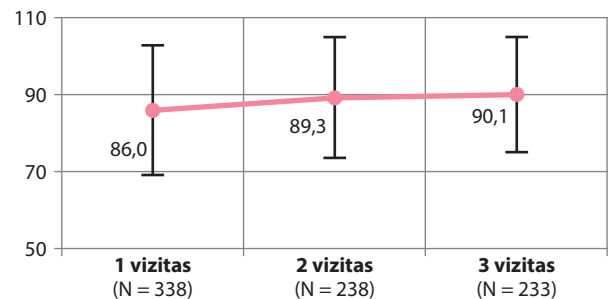
A



B

3 pav. FEV₁ pokytis tyrimo metu: a) procentais b. d.; b) mililitrais

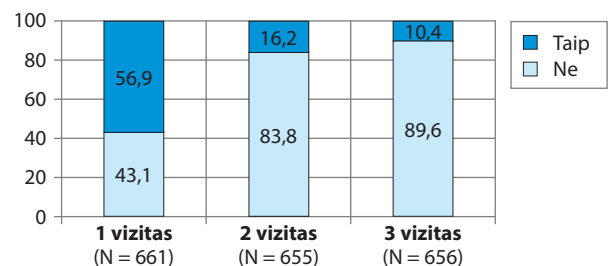
Pateikta vidutinėmis vertėmis \pm SN. b. d. – būtinasis dydis; FEV₁ (angl. *Forced expiratory volume in 1st second*) – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; SN – standartinis nuokrypis.



4 pav. FVC pokytis (proc. b. d.) tyrimo metu

Pateikta vidutinėmis vertėmis \pm SN. b. d. – būtinasis dydis; FEV₁ (angl. *Forced expiratory volume in 1st second*) – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; SN – standartinis nuokrypis.

Proc.



5 pav. Pacientų, vartojusių TVBA, procentinė dalis per paskutinį mėnesį prieš kiekvieną apsilankymą

TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistai.

trečio apsilankymo metu (vidutinis padidėjimas per trečią apsilankymą, palyginus su pirmu apsilankymu, $6,8 \pm 12,8$ proc. b. d.) (4 pav.).

Nustatytas mažesnis simptomus slopinančių vaistų TVBA vartojimo poreikis (vertinta per paskutinį

Farmakoterapija

mėnesį prieš kiekvieną vizitą). Pirmo vizito metu TVBA vartojo 56,9 proc. tirtų asmenų, antro vizito metu – 16,2 proc., o trečio vizito metu – tik 10,4 proc. (5 pav.). Vidutinis TVBA poreikis per savaitę (\pm SN) atitinkamai buvo $6,0 \pm 10,5$ kartų/sav. Pirmo vizito metu, $1,0 \pm 3,5$ kartų/sav. antro vizito metu ir $0,6 \pm 3,1$ karto/sav. trečio vizito metu (Hotellingo testas $p < 0,001$; t testas $p < 0,001$, vertinant porinius duomenis pirmo ir antro bei pirmo ir trečio apsilankymų metu; $p = 0,002$, vertinant porinius duomenis antro ir trečio apsilankymų metu).

APIBENDRINIMAS

Nustatyta, kad NEXThaler inhaliatoriumi ne mažiau kaip „patenkinti“ buvo apie 96 proc. tyrime dalyvavusių asmenų. Gydomo režimo laikėsi didžioji dalis tirtų asmenų, o beveik 70 proc. jo laikėsi labai gerai. Vis labiau įsitvirtinant personalizuotai medicinai, svarbu yra daugelis su „asmeniu“ susijusių aspektų [8]. Todėl, kalbant apie inhaliatorius, pasitenkinimas, paciento teikiama pirmenybė, kuri gali būti pagrįsta įvairiais aspektais, yra viena esminių personalizuoto astmos gydymo sudedamųjų dalių. Naudojant paprastą ir pacientui patinkantį inhaliatorių, pastebėtas ir geresnis gydymo režimo laikymasis.

Analizuojant kitus atlikto tyrimo rezultatus, pastebėtas gyvenimo kokybės pagerėjimas kartu su astmos kontrolės pagerėjimu. Tyrimo metu nustatyta, kad BDP/F, įkvepiamas per itin smulkias vaisto daleles formuojantį NEXThaler inhaliatorių, žymiai padidino dalį pacientų, kuriems astma yra gerai kontroliuojama (vertinta pagal ACQ-6) – nuo 3,2 proc. iki 74,1 proc. po 6 mėn. gydymo. Pastebėtas ir akivaizdus plaučių funkcijos pagerėjimas, vertinant tiek FEV₁, tiek FVC. FEV₁ pokytis nuo pradinio viršijo 270 ml.

Taigi, tinkamas ir pacientui patinkantis, paprastas naudoti inhaliatorius yra vienas pagrindinių veiksnių, užtikrinančių, kad įkvepiamasis vaistas nebūtų

pamirštas įkvėpti, įkvėpus pasiektų tikslą – bronchų medį, atliktų savo gydomąją funkciją ir taip pagerintų astmos kontrolę, ateityje mažintų gydymo kaštus.

Parengta pagal straipsnį Bakakos P, Chatziapostolou P, Katerelos P, Efstathopoulos P, Korkontzelou A, Katsaounou P. Extrafine Beclometasone Dipropionate/Formoterol NEXThaler on Device Usability, Adherence, Asthma Control and Quality of Life. A Panhellenic prospective, non-interventional observational study in patients with asthma-the NEXT-step study. J Pers Med. 2022;12(2):146.

LITERATŪRA

1. Canonica GW, Ferrando M, Baiardini I, Puggioni F, Racca F, Passalacqua G, Heffler E. Asthma: personalized and precision medicine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2018;18(1):51-58.
2. Chapman KR, Barnes NC, Greening AP, Jones PW, Pedersen S. Single maintenance and reliever therapy (SMART) of asthma: a critical appraisal. *Thorax.* 2010;65(8):747-52.
3. Choi TN, Westermann H, Sayles W, Mancuso CA, Charlson ME. Beliefs about asthma medications: patients perceive both benefits and drawbacks. *J Asthma.* 2008;45(5):409-14.
4. Corradi M, Chrystyn H, Cosio BG, Pirozynski M, Loukides S, Louis R, Spinola M, Usmani OS. NEXThaler, an innovative dry powder inhaler delivering an extrafine fixed combination of beclometasone and formoterol to treat large and small airways in asthma. *Expert Opin Drug Deliv.* 2014;11(9):1497-506.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention www.gina.org 2022. Available online: <https://ginasthma.org/gina-reports/>
6. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J.* 1999;14(4):902-7.
7. Kanniess F, Scuri M, Vezzoli S, Francisco C, Petruzzelli S. Extrafine beclomethasone/formoterol combination via a dry powder inhaler (NEXThaler®) or pMDI and beclomethasone monotherapy for maintenance of asthma control in adult patients: A randomised, double-blind trial. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;30:121-7.
8. Perpiñá Tordera M, Viejo JL, Sanchis J, Badía X, Cobos N, Picado C, et al. Satisfacción y preferencia del paciente asmático por los dispositivos de inhalación. Aplicación del FSI-10 [Assessment of patient satisfaction and preferences with inhalers in asthma with the FSI-10 Questionnaire]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(7):346-52.

Sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu gydymas atezolizumabu: atnaujinti IMpower110 tyrimo bendrojo išgyvenamumo duomenys

ATEZOLIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER: UPDATED OVERALL SURVIVAL ANALYSIS FROM IMPOWER110

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Atezolizumabas – tai programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) inhibitorius, kuris patvirtintas pirmos eilės lokaliai išplitusio arba metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPPV) gydymui, kuomet navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir nerandama anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijos arba epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijos. Klinikinio tyrimo IMpower110 duomenimis, šiems pacientams monoterapija atezolizumabu lemia reikšmingai ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę nei gydymas chemoterapija platinos pagrindu. Šiame straipsnyje pateikiami atnaujinti klinikinio tyrimo IMpower110 bendrojo išgyvenamumo trukmės duomenys pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPPV, kuomet navikiniame audinyje nustatyta neaukšta PD-L1 raiška ir skirtas gydymas atezolizumabu, lyginant su gydymu chemoterapija, bei atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys, kuomet nustatyta aukšta PD-L1 raiška.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas, imunoterapija, atezolizumabas.

Summary. Atezolizumab is a programmed death protein ligand 1 (PD-1) inhibitor, approved for the first-line advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) monotherapy when tumor expresses a high programmed death-ligand 1 (PD-L1) level ($\geq 50\%$), with no epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) genomic tumor aberrations. IMpower110 previously revealed significant overall survival (OS) benefits with atezolizumab versus platinum-based chemotherapy for NSCLC patients with high PD-L1 expression. We present the final OS analysis in lower PD-L1 expression groups and updated exploratory analysis in the high PD-L1 expression group.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.972>

IVADAS

Plaučių vėžys – viena labiausiai paplitusių onkologinių ligų, nulemianti didžiausią mirtingumą, ne tik Lietuvoje bet ir pasaulyje [1]. Nepaisant diagnostikos metodų tobulėjimo, didžiąjai daliai pacientų nustatomas lokaliai išplitęs arba metastazavęs plaučių vėžys, kai reikalingas sisteminis plaučių vėžio gydymas (chemoterapija, taikinių terapija arba imunoterapija). Programuotos ląstelių žūties baltymo (PD-1) ir programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PDL-1) inhibitoriai, sutrumpintai dažniau vadinami imunoterapija, yra naujas išplitusio NSLPPV gydymo standartas, kuomet navikiniame audinyje nerandama epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų. Imunoterapija – tai naujas ir veiksmingas sisteminis plaučių vėžio gydymo metodas, kuris skiriamas kaip

monoterapija arba kartu su chemoterapija bei derinyje su angiogenezės inhibitoriumi bevacizumabu arba be jo, žymiai prailgina pacientų bendrąją gyvenimo trukmę, lemia ilgalaikį atsaką į gydymą ir yra gerai toleruojamas [2–10]. IMpower110 klinikinio tyrimo metu nustatyta, kad sergančiųjų lokaliai išplitusiu arba metastazavusiu NSLPPV, kai navikiniame audinyje nustatoma aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), gydymas PD-L1 inhibitoriumi atezolizumabu lemia reikšmingai ilgesnę bendrojo išgyvenamumo trukmę nei gydymas chemoterapija platinos pagrindu (20,2 mėn., palyginus su 13,1 mėn.; santykinė mirties rizika – 0,59; $p = 0,01$) [11]. Remiantis IMpower110 tyrimo duomenimis, Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U. S. Food and Drug Administration*, FDA) bei Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines*

Farmakoterapija

Agency, EMA) patvirtino atezolizumabo monoterapiją lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, esant aukštai PD-L1 raiškai (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos.

Deja, IMpower110 tyrimo galutinių bendrojo išgyvenamumo duomenų, skiriant gydymą atezolizumabu sergantiesiems išplitusiu arba metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška (≥ 5 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) arba bet kokia PD-L1 raiška (≥ 1 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) bei nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos, nebuvo pateikta. Šiame straipsnyje šalia kitų duomenų taip pat pateikiami atnaujinti bendrojo išgyvenamumo duomenys, kuomet nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos.

IMpower110 TYRIMAS

Trečios fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo IMpower110 metu buvo vertintas atezolizumabo, PD-L1 inhibitoriaus, veiksmingumas ir saugumas skiriant jį pirmos eilės gydymui monoterapija sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta PD-L1 raiška, lyginant su tais pacientais, kuriems buvo skirta chemoterapija platinos pagrindu [11]. Į šį klinikinį tyrimą įtraukti sergantieji metastazavusiu NSLPV, kurių funkcinė būklė pagal ECOG (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) skalę yra 0–1 balai, prieš tai neskirtas gydymas chemoterapija ir randomizuoti santykiu 1 su 1 į dvi gydymo grupes, atliekant vertinimą atsižvelgiant į lytį (vyrai ir moterys), funkcinę būklę pagal ECOG (0 ir 1), histologiją (neplokščiųjų ląstelių karcinoma ir plokščiųjų ląstelių karcinoma) ir PD-L1 reikšmę (≥ 1 proc. PD-L1 navikinių ląstelių arba bet koks PD-L1 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių ir < 1 proc. PD-L1 navikinių ląstelių arba ≥ 1 proc. PD-L1 naviką infiltruojančių imuninių ląstelių). Sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, kurių navikinia-

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

| Charakteristika | Bet kokia PD-L1 raiška | | Aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška | | Aukšta PD-L1 raiška | |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| | Atezolizumabas (n = 277) | Chemoterapija (n = 277) | Atezolizumabas (n = 166) | Chemoterapija (n = 162) | Atezolizumabas (n = 107) | Chemoterapija (n = 98) |
| Amžius, metai | | | | | | |
| Mediana | 64 | 65 | 63 | 65 | 63 | 66 |
| Intervalas | 30–81 | 30–87 | 33–81 | 33–87 | 33–79 | 33–87 |
| Grupės pagal amžių, metai, n (proc.) | | | | | | |
| < 65 | 143 (51,6) | 134 (48,4) | 93 (56,0) | 76 (46,9) | 59 (55,1) | 43 (43,9) |
| 65–74 | 106 (38,3) | 117 (42,2) | 50 (30,1) | 75 (46,3) | 33 (30,8) | 47 (48,0) |
| > 74 | 28 (10,1) | 26 (9,4) | 23 (13,9) | 11 (6,8) | 15 (14,0) | 8 (8,2) |
| Lytis, n (proc.) | | | | | | |
| Vyrai | 196 (70,8) | 193 (69,7) | 122 (73,5) | 107 (66,0) | 79 (73,8) | 64 (65,3) |
| Moterys | 81 (29,2) | 84 (30,3) | 44 (26,5) | 55 (34,0) | 28 (26,2) | 34 (34,7) |
| Rasė, n (proc.) | | | | | | |
| Baltieji | 227 (81,9) | 240 (86,6) | 133 (80,1) | 139 (85,8) | 87 (81,3) | 82 (83,7) |
| Azijiečiai | 45 (16,2) | 30 (10,8) | 31 (18,7) | 20 (12,3) | 20 (18,7) | 15 (15,3) |
| Afroamerikiečiai | 2 (0,7) | 2 (0,7) | 1 (0,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Įvairių | 1 (0,4) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Nežinoma | 2 (0,7) | 5 (1,8) | 1 (0,6) | 3 (1,9) | 0 (0,0) | 1 (1,0) |
| Regionas, n (proc.) | | | | | | |
| Europa | 209 (75,5) | 225 (81,2) | 118 (71,1) | 131 (80,9) | 76 (71,0) | 77 (78,6) |
| Ramiojo vandenyno, Azija | 44 (15,9) | 29 (10,5) | 31 (18,7) | 19 (11,7) | 20 (18,7) | 14 (14,3) |
| Pietų Amerika | 15 (5,4) | 16 (5,8) | 11 (6,6) | 7 (4,3) | 6 (5,6) | 5 (5,1) |
| Šiaurės Amerika | 9 (3,2) | 7 (2,5) | 6 (3,6) | 5 (3,1) | 5 (4,7) | 2 (2,0) |
| Funkcinė būklė pagal ECOG, n (proc.) | | | | | | |
| 0 | 97 (35,0) | 103 (37,2) | 60 (36,1) | 63 (38,9) | 35 (32,7) | 39 (39,8) |
| 1 | 180 (65,0) | 174 (62,8) | 106 (63,9) | 99 (61,1) | 72 (67,3) | 59 (60,2) |
| Rūkymas, n (proc.) | | | | | | |
| Niekada nerūkę | 37 (13,4) | 35 (12,6) | 21 (12,7) | 17 (10,5) | 9 (8,4) | 15 (15,3) |
| Rūkaliai | 74 (26,7) | 81 (29,2) | 38 (22,9) | 52 (32,1) | 20 (18,7) | 29 (29,6) |
| Buvę rūkaliai | 166 (59,9) | 161 (58,1) | 107 (64,5) | 93 (57,4) | 78 (72,9) | 54 (55,1) |
| Histologija, n (proc.) | | | | | | |
| Neplokščiųjų ląstelių | 192 (69,3) | 193 (69,7) | 122 (73,5) | 116 (71,6) | 80 (74,8) | 75 (76,5) |
| Plokščiųjų ląstelių | 85 (30,7) | 84 (30,3) | 44 (26,5) | 46 (28,4) | 27 (25,2) | 23 (23,5) |

Farmakoterapija

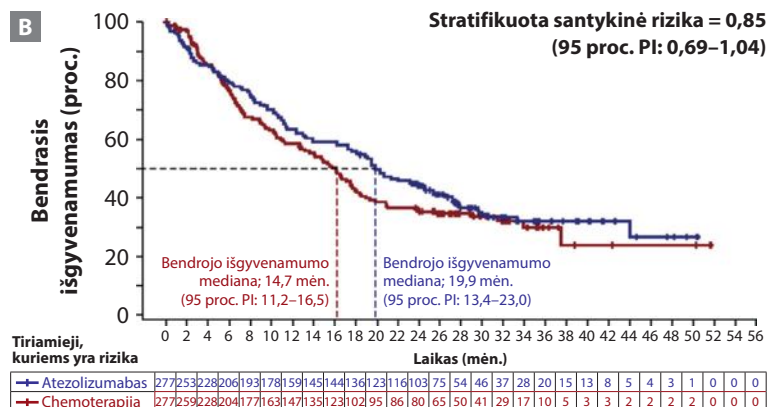
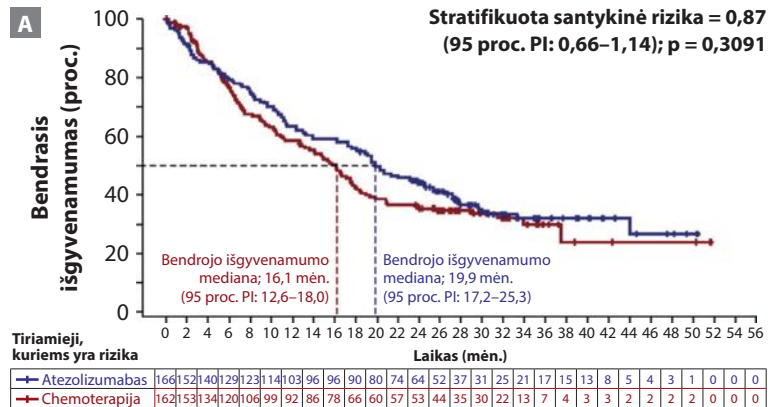
me audinyje nerasta EGFR geno mutacijų arba ALK translokacijų, skirtas gydymas atezolizumabu 1200 mg kas 21 dieną arba skirta chemoterapija platinos pagrindu (4–6 kursai). Sergantiesiems neplokščiųjų ląstelių karcinoma skirtas gydymas cisplatinu arba karboplatinu kartu su pemetreksedu (4 kursai), vėliau tęsiant palaikomąjį gydymą pemetreksedu, sergantiesiems ploščiuųjų ląstelių karcinoma skirtas gydymas cisplatinu arba karboplatinu kartu su gemcitabinu (6 kursai).

Pagrindinis IMpower110 tyrimo tikslas – bendrasis išgyvenamumas, atsižvelgiant į PD-L1 raišką: aukšta PD-L1 (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), vidutinė ir aukšta PD-L1 raiška (≥ 5 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir bet kokia PD-L1 raiška (≥ 1 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių). 2015 m. liepos mėn. – 2018 m. vasario mėn. į šį klinikinį tyrimą įtraukti 572 sergantieji metastazavusiu NSLPV, iš jų 285 skirtas gydymas atezolizumabu, 287 skirta chemoterapija. Aštuoniolika sergančiųjų NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatytos EGFR geno mutacijos arba ALK translokacijos, į galutinę tyrimo analizę neįtraukti. Tiriamųjų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

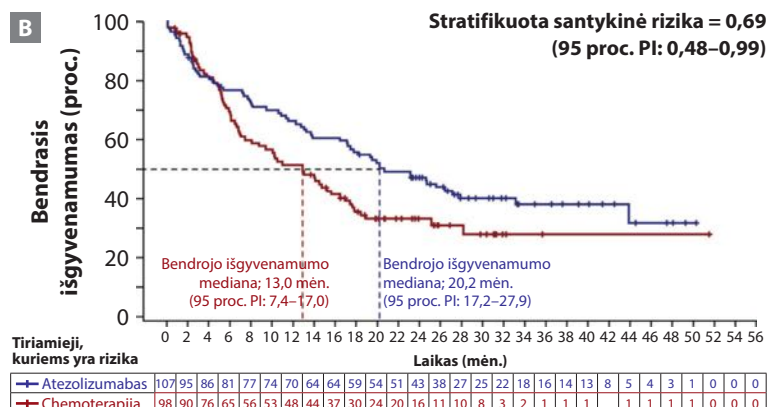
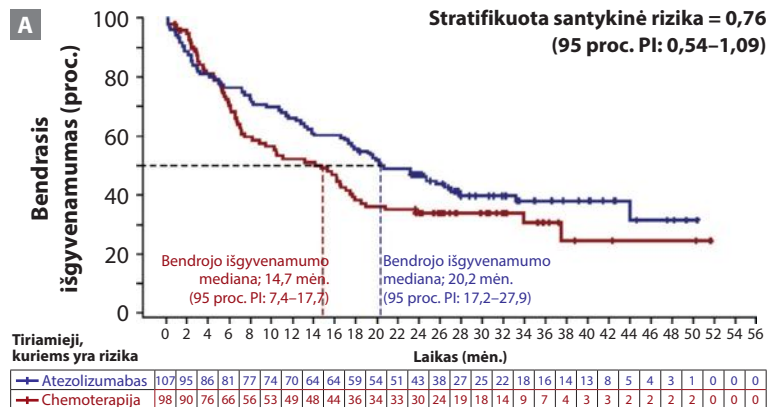
VEIKSMINGUMO REZULTATAI

205 sergantiesiems metastazavusiu NSLPV navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), iš jų 107 pacientams skirtas gydymas atezolizumabu ir 98 pacientams skirta chemoterapija platinos pagrindu; 328 sergantiesiems metastazavusiu NSLPV navikiniame audinyje nustatyta aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška (≥ 5 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), iš jų 166 pacientams, skirtas gydymas atezolizumabu ir 162 pacientams skirta chemoterapija platinos pagrindu.

Po tarpinės duomenų analizės, atlikus papildomą 17 mėn. pacientų stebėseną, sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta vidutinė arba aukšta PD-L1 raiška (≥ 5 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmė reikšmin-



1 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė: A – aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška (≥ 5 proc.); B – bet kokia PD-L1 raiška (≥ 1 proc.)



2 pav. Bendrojo išgyvenamumo trukmė: A – aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) (pirminiai duomenys); B – aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc.) (atnaujinti duomenys)

gai nesiskyrė nuo sergančiųjų NSLPV, kuriems skirta chemoterapija (stratifikuota santykinė rizika – 0,87, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI): 0,66–1,14, $p = 0,3091$; mediana = 19,9, palyginus su 16,1 mėn.) (1 pav. A). Sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta bet kokia PD-L1 raiška (≥ 1 proc. navikinių ląstelių arba naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana – 18,9 mėn. ir 14,7 mėn., kuriems skirtas gydymas chemoterapija (stratifikuotas santykinė rizika 0,85, 95 proc. PI: 0,69–1,04) (1 pav. B). Sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmė išliko reikšmingai ilgesnė, lyginant su gydymu chemoterapija (stratifikuota santykinė rizika – 0,76, 95 proc. PI: 0,54–1,09; mediana = 20,2, palyginus su 14,7 mėn.) (2 pav. A).

Sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) 3,7 proc. atezolizumabo grupėje, 34,7 proc. chemoterapijos grupėje skirta imunoterapija ne klinikinio tyrimo ribose. Atnaujinus bendrojo išgyvenamumo duomenis su skirta imunoterapija ne klinikinio tyrimo ribose, sergantiesiems NSLPV, kurių navikiniame audinyje nustatyta aukšta PD-L1 raiška (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir skirtas gydymas atezolizumabu, bendrojo išgyvenamumo trukmė – 20,2 mėn., lyginant su gydymu chemoterapija 14,7 mėn. (santykinė rizika – 0,69, 95 proc. PI: 0,48–0,99) (2 pav. B).

Pacientams, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, visose PD-L1 grupėse (aukštos PD-L1 raiškos grupė, vidutinės-aukštos PD-L1 raiškos grupė, bet kokios PD-L1 raiškos grupė) išgyvenamumas be ligos progresavimo reikšmingai ilgesnis gydant atezolizumabu nei chemoterapija (2 lentelė). Atezolizumabo nauda nustatyta aukštos PD-L1 raiškos grupėje: išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 8,2 mėn., palyginus su 5,0 mėn., (stratifikuota santykinė rizika – 0,59, 95 proc. PI: 0,43–0,81) ir vienerius metus be ligos progresavimo išgyveno 39,2 proc. ir 19,2 proc. atitinkamai atezolizumabo ir chemoterapijos grupėse. Bendrojo atsako į gydymą dažnis didesnis aukštos PD-L1 raiškos grupės pacientams skiriant gydymą atezolizumabu nei chemoterapija, o atsako trukmės mediana ilgesnė visose tiriamosiose grupėse skiriant gydymą atezolizumabu nei chemoterapija (2 lentelė).

SAUGUMAS

Klinikinio tyrimo IMpower110 metu nepageidaujami poveikiai nustatyti 92,0 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, ir 95,1 proc. pacientų,

2 lentelė. Atsako į gydymą dažnis ir išgyvenamumas be ligos progresavimo

| | Atezolizumabas | Chemoterapija |
|---|------------------|------------------|
| Aukšta PD-L1 raiška | | |
| Mediana IBLP, mėn. | 8,2 | 5,0 |
| SR (95 proc. PI) | 0,59 (0,43–0,81) | |
| 1 metų IBLP, proc. | 39,2 | 19,2 |
| 2 metų IBLP, proc. | 25,7 | 7,9 |
| Objektyviai patvirtintas atsakas (95 proc. PI), proc. | 40,2 (30,8–50,1) | 28,6 (19,9–38,6) |
| Atsako trukmės mediana (min.–maks.), mėn. | 38,9 (2,8–46,3*) | 8,3 (2,6–30,0*) |
| Aukšta arba vidutinė PD-L1 raiška | | |
| Mediana IBLP, mėn. | 7,3 | 5,5 |
| SR (95 proc. PI) | 0,64 (0,50–0,82) | |
| 1 metų IBLP, proc. | 37,0 | 17,7 |
| 2 metų IBLP, proc. | 22,0 | 6,3 |
| Objektyviai patvirtintas atsakas (95 proc. PI), proc. | 33,7 (26,6–41,5) | 32,1 (25,0–39,9) |
| Atsako trukmės mediana (min.–maks.), mėn. | 38,9 (2,8–46,3*) | 5,8 (2,6–31,2*) |
| Bet kokios PD-L1 raiška | | |
| Mediana IBLP, mėn. | 5,8 | 5,6 |
| SR (95 proc. PI) | 0,72 (0,60–0,86) | |
| 1 metų IBLP, proc. | 32,8 | 17,5 |
| 2 metų IBLP, proc. | 18,6 | 5,2 |
| Objektyviai patvirtintas atsakas (95 proc. PI), proc. | 31,4 (26,0–37,2) | 32,1 (26,7–38,0) |
| Atsako trukmės mediana (min.–maks.), mėn. | 26,3 (2,1–46,3*) | 5,7 (2,4–31,2*) |

n – tiriamųjų skaičius; IBLP – išgyvenamumas be ligos progresavimo; SR – santykinė rizika; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas. *Cenzūruota populiacija.

kuriems skirta chemoterapija (3 lentelė). 3 arba 4 laipsnio nepageidaujami poveikiai nustatyti 33,9 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, ir 53,2 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija (3 lentelė). Dažniausiai 3–4 laipsnio su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai: anemija, neutropenija ir trombocitopenija ir visi šie nepageidaujami poveikiai dažniau pasireiškė pacientams, kuriems gydymui skirta chemoterapija. Sunkūs nepageidaujami poveikiai nustatyti atitinkamai 31,8 proc. ir 29,3 proc. [12]. Nustatytas vienas 5 laipsnio nepageidaujamas poveikis, nesusijęs su imuninės sistemos aktyvinimu (vienas pacientas, kuriam skirtas gydymas atezolizumabu, mirė prasidėjus plaučių edemai). Su gydymu susijusių mirties atvejų nustatyta 12 (4,2 proc.) pacientų, kuriems skirtas atezolizumabas, ir 11 (4,2 proc.) pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija (3 lentelė).

Nepageidaujami poveikiai, susiję su imuninės sistemos aktyvinimu, nustatyti 46,2 proc. pacientų,

Farmakoterapija

kuriems skirtas gydymas atezolizumabu, bei 18,3 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas chemoterapija. 3 arba 4 laipsnio nepageidaujami poveikiai, susiję su imuninės sistemos aktyvinimu, nustatyti atitinkamai 8,7 proc. ir 1,5 proc. 5 laipsnio nepageidaujamų poveikių, susijusių su imuninės sistemos aktyvinimu, nenustatyta [12].

APIBENDRINIMAS

Atnaujinti IMpower110 tyrimo duomenys dar kartą patvirtino atezolizumabo naudą pirmos eilės gydymui sergantiesiems metastazavusiu NSLPV, nustačius navikinėse ląstelėse aukštą PD-L1 raišką (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių), nenustačius EGFR mutacijos arba ALK geno translokacijos. Šis gydymas lemia reikšmingai ilgesnę bendrąją išgyvenamumo trukmę ir yra gerai toleruojamas.

Remiantis IMpower110 tyrimo duomenimis, JAV FDA bei EMA patvirtino monoterapiją PD-L1 inhibitoriumi atezolizumabu lokaliai išplitusio arba metastazavusio NSLPV pirmos eilės gydymui, esant aukštai PD-L1 raiškai (≥ 50 proc. navikinių ląstelių arba ≥ 10 proc. naviką infiltruojančių imuninių ląstelių) ir nesant nustatytų EGFR mutacijų arba ALK translokacijos. Tikimasi, jog pagal minėtą indikaciją atezolizumabas taps prieinamas šių pacientų gydymui ir Lietuvoje.

*Straiptinio publikaciją remia farmacijos kompanija „Roche Lietuva“.
M-LT-00000719*

LITERATŪRA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–249.
- 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;375:1823–33.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078–92.
- Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümmüş M, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2018;379:2040–51.
- Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;378:2288–301.
- 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-smallcell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised,

3 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai

| Nepageidaujami poveikiai | Atezolizumabas (n = 286) | | | Chemoterapija (n = 263) | | |
|-------------------------------|--------------------------|--------------|------------|-------------------------|--------------|------------|
| | Visi laipsniai | 3/4 laipsnio | 5 laipsnio | Visi laipsniai | 3/4 laipsnio | 5 laipsnio |
| Visi nepageidaujami poveikiai | 263 (92,0) | 97 (33,9) | 12 (4,2) | 250 (95,1) | 140 (53,2) | 11 (4,2) |
| Anemija | 49 (17,1) | 5 (1,7) | 0 | 127 (48,3) | 50 (19,0) | 0 |
| Sumažėjęs apetitas | 49 (17,1) | 2 (0,7) | 0 | 51 (19,4) | 0 | 0 |
| Bendrasis silpnumas | 44 (15,4) | 3 (1,0) | 0 | 47 (17,9) | 6 (2,3) | 0 |
| Karščiavimas | 43 (15,0) | 0 | 0 | 25 (9,5) | 1 (0,4) | 0 |
| Pykinimas | 42 (14,7) | 1 (0,3) | 0 | 89 (33,8) | 5 (1,9) | 0 |
| Vidurių užkietėjimas | 41 (14,3) | 3 (1,0) | 0 | 59 (22,4) | 2 (0,8) | 0 |
| Astenija | 40 (14,0) | 2 (0,7) | 0 | 47 (17,9) | 5 (1,9) | 0 |
| Pneumonija | 22 (7,7) | 10 (3,5) | 0 | 20 (7,6) | 11 (4,2) | 1 (0,4) |
| Hiponatremija | 19 (6,6) | 8 (2,8) | 0 | 12 (4,6) | 6 (2,3) | 0 |
| Trombocitopenija | 8 (2,8) | 1 (0,3) | 0 | 45 (17,1) | 20 (7,6) | 0 |
| Neutropenija | 5 (1,7) | 2 (0,7) | 0 | 74 (28,1) | 46 (17,5) | 0 |
| Hiperkalemija | 13 (4,5) | 7 (2,4) | 0 | 10 (3,8) | 4 (1,5) | 0 |
| Mirtis | 1 (0,7) | 0 | 2 (0,7) | 3 (1,1) | 0 | 3 (1,1) |
| Sumažėjęs trombocitų skaičius | 1 (0,3) | 0 | 0 | 22 (8,4) | 11 (4,2) | 0 |
| Sumažėjęs neutrofilų skaičius | 0 | 0 | 0 | 19 (7,2) | 10 (3,8) | 0 |
| Febrili neutropenija | 0 | 0 | 0 | 9 (3,4) | 9 (3,4) | 0 |

Santrumpos: n – tiriamųjų skaičius.

- open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019;393:1819–30.
- West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combination with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous nonsmall-cell lung cancer (IMpower130): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:924–37.
- Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2020–31.
- Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22:198–211.
- Sezer A, Kilickap S, Gümmüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili M, et al. Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 of at least 50%: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2021;397:592–604.
- Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 2020 Oct 1;383(14):1328–39.
- Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated overall survival analysis from IMpower110: atezolizumab versus platinum-based chemotherapy in treatment-naive programmed death-ligand 1-selected NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021 Nov;16(11):1872–82.

Metastazavusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio pirmos eilės gydymas nivolumabu ir ipilimumabu derinyje su dvejais chemoterapijos kursais

FIRST-LINE NIVOLUMAB PLUS IPILIMUMAB COMBINED WITH TWO CYCLES OF CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pastaraisiais metais imuninės kontrolės taško inhibitoriai, atkuriantys priešnavikinį imuninį atsaką, žymiai pakeitė išplitusio nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) gydymą. Imuninės kontrolės taško inhibitorius derinant su kitais gydymo būdais (chemoterapija, kitais kontrolinio taško inhibitoriais) pastebėtas žymiai pagerėjęs išgyvenamumas, nepriklausomai nuo programuotos ląstelių žūties ligando (PD-L1) raiškos navikiniame audinyje. Nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais yra pirmasis Europos Sąjungoje patvirtintas dviguba imunoterapija pagrįstas gydymo būdas išplitusiu NSLPV sergantiems pacientams, kuriems nenustatyta aktyvuojančių epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų.

Reikšminiai žodžiai: ipilimumabas, nivolumabas, metastazavęs nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, imunoterapija.

Summary. The immune checkpoint inhibitors reinstating endogenous antitumor immunity have radically changed the therapy paradigm in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) over the past years. By combining immune checkpoint inhibitors with other treatment modalities (chemotherapy, other checkpoint inhibitors), observed responses and survival rates increased significantly, regardless of programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression. The combination of nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy is the first dual immunotherapy-based treatment option approved for adult patients with metastatic NSCLC whose tumors have no sensitizing epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation or anaplastic lymphoma kinase (ALK) translocation in the European Union.

Keywords: ipilimumab, nivolumab, metastatic non-small cell lung cancer; immunotherapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.973>

IVADAS

Plaučių vėžys – pagrindinė vyrų ir moterų su vėžiu susijusių mirčių priežastis, kasmet nusinešanti daugiau gyvybių nei krūtis, prostatos ir storosios žarnos vėžys kartu paėmus [1]. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85–90 proc. visų plaučių vėžio atvejų. Daugumos plaučių vėžiu sergančių pacientų prognozė išlieka bloga, nes, pasireiškus simptomams, liga jau būna pažengus [2]. Pastaraisiais metais NSLPV sergančių pacientų galimybę gyventi ilgiau padidino gydymas imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais. Nivolumabas – programuotos ląstelės žūties baltymo 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) antikūnas ir ipilimumabas – citotoksinio T limfocitų baltymo 4 (angl. *cytotoxic T-lymphocyte protein 4*, CTLA4) antikūnas yra imuninės kontrolės taško inhibitoriai, turintys skirtingus, bet vienas kitą papildančius veikimo mechanizmus [3]. Nivolumabas atkuria priešnavikinę T ląstelių funkciją, o ipilimumabas sukelia priešnavi-

kinį T ląstelių atsaką, skatina T ląstelių proliferaciją, atminties T ląstelių padidėjimą, modifikuoja T reguliatorines ląsteles [4]. Ankstesnių tyrimų duomenimis, kompleksinė imunoterapija nivolumabu ir ipilimumabu lėmė ilgesnį bendrąjį išgyvenamumą pacientams, sergantiems melanoma [5], inkstų ląstelių karcinoma [6], mezotelioma [7]. 3 fazės CheckMate 227 klinikinio tyrimo rezultatai parodė geresnį bendrąjį išgyvenamumą ir ilgalaikį atsaką skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį, palyginus su chemoterapija išplitusio NSLPV gydymui, nepriklausomai nuo naviko histologijos arba programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) raiškos [8].

Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) ir kitose šalyse nivolumabas kartu su ipilimumabu patvirtintas pirmaeiliam išplitusiu NSLPV sergančių pacientų gydymui, kai PD-L1 raiška yra bent 1 proc. ir nėra aktyvuojančių epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno

Farmakoterapija

mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) translokacijų [3]. Ankstesniuose NSLPV tyrimuose, kuriuose buvo vertintas imunoterapijos (vieno arba dviejų vaistų) veiksmingumas pirmos eilės gydymui, pastebėta, kad kai kuriems pacientams pirmomis imunoterapijos savaitėmis išlieka ligos kontrolės poreikis [9-11]. Manoma, kad imunoterapijos veiksmingumas gali padidėti kartu skiriant chemoterapiją, kuri užtikrina ankstyvą ligos kontrolę. Chemoterapijos sąlygota ląstelių žūtis suaktyvina įgimtą imuninį atsaką, be to, chemoterapija gali tiesiogiai blokuoti imunosupresinius kelius naviko mikroaplinkoje [12]. CheckMate 9LA klinikinis tyrimas buvo skirtas nivolumabo ir ipilimumabo derinio su ribotu chemoterapijos kursu (2 ciklais) veiksmingumui ir saugumui iširti. Siekiant padidinti imunoterapijos klinikinę naudą ir pasiekti greitesnę ligos kontrolę, skirta chemoterapija pradiniam etape. Pasirinkti du chemoterapijos kursai norint sumažinti nepageidaujamą poveikį, susijusį su ilgesniu chemoterapijos skyrimu (4 kursais).

Remiantis 3 fazės CheckMate 9LA klinikinio tyrimo rezultatais, 2020 m. lapkričio 9 d. Europos Komisija užregistravo nivolumabą ir ipilimumabą derinyje su chemoterapija platinos pagrindu (2 kursais) pirmaeiliam gydymui metastazavusiu NSLPV sergantiems pacientams, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų. 2020 m. gegužę JAV Maisto ir vaistų administracija (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtino šį gydymo režimą kaip pirmos eilės gydymą pacientams, sergantiems metastazavusiu arba atsinaujinančiu NSLPV, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų.

CheckMate 9LA KLINIKINIS TYRIMAS

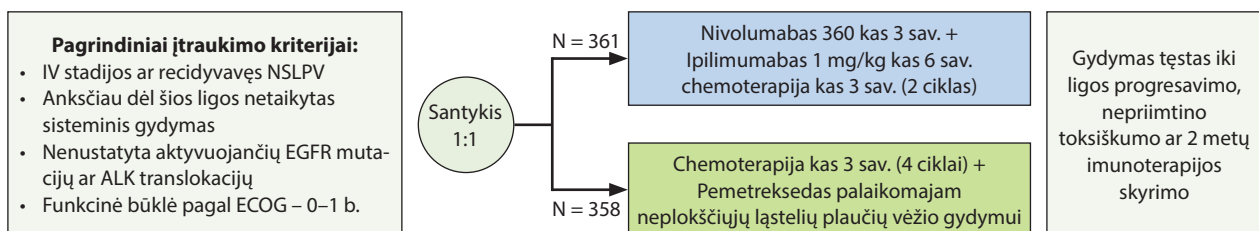
CheckMate 9LA – tai daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių, III fazės klinikinis tyrimas, kuriame vertintas nivolumabo ir ipilimumabo derinio su dviem chemoterapijos kursais ir vien chemoterapijos (keturi kursai) veiksmingumas, skiriant juos pirmaeiliam išplitusiu NSLPV sergančių pacientų gydymui. Tyrimo dalyvavo geros funkcinės būklės, vyresni nei 18 metų pacientai, sergantys histologiškai patvirtintu metasta-

zavusiu arba atsinaujinusi NSLPV, kuriems anksčiau nebuvo taikytas sisteminis gydymas. Nuo 2017 m. rugpjūčio mėn. iki 2019 m. sausio mėn. į tyrimą įtraukta 719 pacientų, kurie atsitiktinės atrankos būdu (santykiu 1:1) buvo suskirstyti į dvi tyrimo grupes: 1) nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija; 2) vien chemoterapijos (1 pav.). Abiejų grupių pradinės charakteristikos buvo gerai subalansuotos (1 lentelė). Pacientai stratifikuoti pagal lytį (vyrai, palyginus su moterimis), naviko histologiją (plokščiųjų ląstelių, palyginus su neplokščiųjų ląstelių), PD-L1 raišką (< 1 proc., palyginus su ≥ 1 proc.). Asmenys, kuriems nebuvo galima įvertinti PD-L1 raiškos navikiniame audinyje (10 proc. visų pacientų), priskirti į grupę, kur PD-L1 raiška < 1 proc.

Tiriamosios grupės pacientams (n = 361) skirtas nivolumabas 360 mg kas tris savaites, ipilimumabas 1 mg/kg kas šešias savaites ir chemoterapija platinos pagrindu (du kursai kas tris savaites), kontrolinės grupės (n = 358) – tik chemoterapija (keturi ciklai kas tris savaites) [3]. Gydymą gavo 99 proc. tiriamosios grupės ir 97 proc. kontrolinės grupės pacientų. Abiejose grupėse chemoterapija parinkta atsižvelgiant į naviko histologiją. Gydymas nivolumabu ir ipilimumabu tęstas iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo arba iki maksimalaus dvejų metų imunoterapijos skyrimo. Tik kontrolinės grupės pacientai, sergantys neplokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, galėjo gauti palaikomąjį gydymą pemetreksedu, kol liga progresuos arba pasireikš nepriimtinas toksiškumas. Atsakas vertintas remiantis RECIST (angl. *the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) versija 1.1. Kompiuterinės tomografijos arba magnetinio rezonanso tomografijos tyrimai buvo atliekami kas šešias savaites pirmus 12 mėn., vėliau – kas 12 sav. iki ligos progresavimo arba gydymo nutraukimo.

VEIKSMINGUMO REZULTATAI

Pirminė CheckMate 9LA klinikinio tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas, antrinės vertinamosios baigtys apėmė išgyvenamumą be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako į gydymą dažnį. Tarpinė tyrimo analizė (atlikta vidutiniškai po 9,7 mėn.

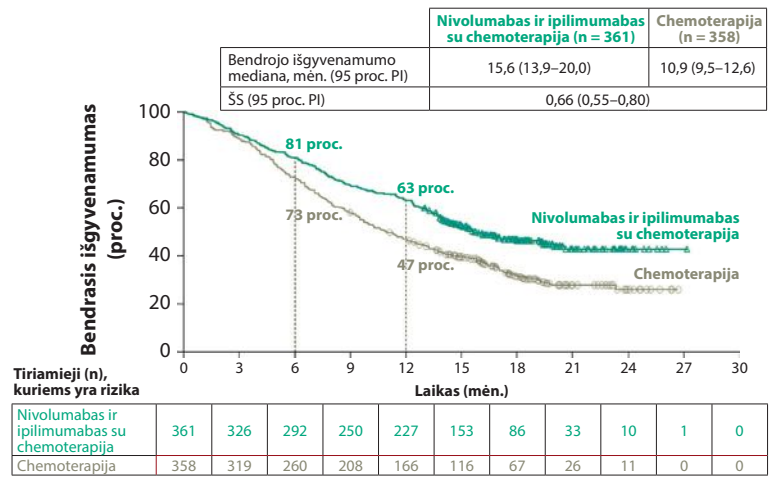


1 pav. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA dizainas [13]

ALK – anaplastinės limfomos receptoriaus tirozino kinazė (angl. *anaplastic lymphoma kinase*); ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptorius (angl. *epidermal growth factor receptor*).

stebėsenos) parodė, kad CheckMate 9LA klinikinis tyrimas pasiekė pirminę vertinamąją baigtį – bendrojo išgyvenamumo prailgėjimą. Skiriant gydymui nivolumabą ir ipilimumabą kartu su chemoterapija, bendrojo išgyvenamumo mediana buvo 3,4 mėn. ilgesnė, nei skiriant tik chemoterapiją (14,1 mėn., palyginus su 10,7 mėn.; santykinė mirties rizika – 0,69; $p = 0,00065$). Tarpinės analizės metu 156 nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupės pacientai (43 proc.) bei 195 chemoterapijos grupės pacientai (54 proc.) buvo mirę. Antrinės vertinamosios baigtys – išgyvenamumas be ligos progresavimo ir objektyvaus atsako į gydymą dažnis reikšmingai pagerėjo tiriamojoje grupėje, palyginus su kontroline. Ligos progresas arba mirtis nustatyta 232 tiriamosios grupės pacientams (64 proc.) ir 249 kontrolinės grupės pacientams (70 proc.). CheckMate 9LA rezultatai parodė, kad nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais statistiškai reikšmingai sumažina ligos pablogėjimo arba mirties riziką, palyginus vien su chemoterapija (išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana – 6,8 mėn., palyginus su 5,0 mėn.; šansų santykis (ŠS) = 0,70; 97,48 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,57–0,86, $p = 0,00012$).

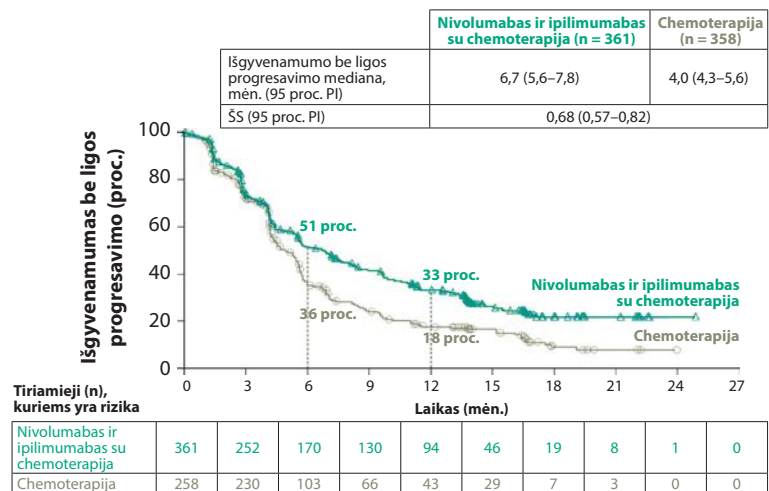
Tarpinės analizės metu pacientų stebėsenos laikotarpis buvo palyginti trumpas (mediana – 9,7 mėn.), todėl tęstas nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija klinikinės naudos vertinimas. Nivolumabas ir ipilimumabas kartu su chemoterapija prailgino bendrąjį išgyvenamumą, palyginus su tik chemoterapija, 24,4 mėnesio stebėsenos laikotarpiu. Bendrojo išgyvenimo mediana buvo 15,6 mėn. (95 proc. PI 13,9–20,0) tiriamojoje grupėje ir 10,9 mėn. (9,5–12,6) kontrolinėje grupėje (ŠS 0,66; 95 proc. PI 0,55–0,80; 2 pav.). Praėjus vidutinei 13,2 mėn. stebėsenos trukmei, 12 mėn. išgyveno 63 proc. (95 proc. PI 57,7–67,6) tiriamosios grupės pacientų, palyginus su 47 proc. (95 proc. PI 41,6–51,9) kontrolinės grupės pacientų. Ilgesnis bendrasis išgyvenamumas tiriamosios grupės pacientų, palyginus su kontroline grupe, stebėtas daugumoje pogrūpių, įskaitant PD-L1 raišką (< 1 proc., ≥ 1 proc., 1–49 proc. ir ≥ 50 proc.) ir histologiją. Išgyvenamumas be ligos progresavimo, vertinant vidutiniškai po 13,2 mėn. stebėsenos, nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje siekė 6,7 mėn. (95 proc. PI 5,6–7,8), o chemoterapijos grupėje – 5,0 mėn. (95 proc. PI 4,3–5,6) (3 pav.). Ilgesnės



Minimalus stebėjimo laikotarpis – 12,7 mėn.

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas [13]

PI – pasikliautinis intervalas; ŠS – šansų santykis.



Minimalus stebėjimo laikotarpis – 12,2 mėn.

3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo [13]

PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

stebėsenos duomenų vertinimo metu 249 tiriamosios grupės pacientams (69 proc.) ir 265 kontrolinės grupės pacientams (74 proc.) patvirtintas ligos progresavimas arba mirtis. Svarbu, jog bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai, skiriant gydymą nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, buvo statistiškai reikšmingai geresni nei vien chemoterapijos grupėje, nepriklausomai nuo histologinio plaučių vėžio tipo (plokščiųjų arba neplakščiųjų ląstelių) arba PD-L1 raiškos.

Objektyvus atsakas į gydymą pasireiškė 37,7 proc. tiriamosios grupės pacientų, palyginus su 25,1 proc. kontrolinės grupės pacientų ($p = 0,00030$). Objektyvaus atsako į gydymą dažnis labai nepasikeitė ilgesnės stebėsenos duomenimis, palyginus su tarpinės analizės rezultatais (2 lentelė).

Aposteriorinės (angl. *post hoc*) analizės duomenimis (stebint mažiausiai dvejus metus), nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje vidutinė

Farmakoterapija

1 lentelė. Pacientų charakteristikos [13]

| | Nivolumabas ir ipilimumabas su chemoterapija (n = 361) | Chemoterapija (n = 358) |
|---|--|-------------------------|
| Amžius, metais, mediana (mažiausia ir didžiausia dydžių reikšmė) | 65 (35–81) | 65 (26–86) |
| Moterys, proc. | 30 | 30 |
| ECOG, proc. | | |
| 0 | 31 | 31 |
| 1 | 68 | 68 |
| Rūkymas, proc. | | |
| Nerūkantys | 13 | 14 |
| Rūkantys arba anksčiau rūkę | 87 | 86 |
| Histologija, proc. | | |
| Plokščiųjų ląstelių | 31 | 31 |
| Neplokščiųjų ląstelių | 69 | 69 |
| Metastazės, proc. | | |
| Kauluose | 27 | 31 |
| Kepenyse | 19 | 24 |
| Galvos smegenyse | 18 | 16 |
| PD-L1 raiška, proc. | | |
| < 1 proc. | 40 | 39 |
| ≥ 1 proc. | 60 | 61 |
| 1–49 proc. | 38 | 32 |
| ≥ 50 proc. | 22 | 29 |

ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. Eastern Cooperative Oncology Group) parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė.

2 lentelė. Atsakas į gydymą [13]

| | Nivolumabas ir ipilimumabas su chemoterapija (n = 361) | Chemoterapija (n = 358) |
|---|--|-------------------------|
| Objektyvaus atsako dažnis, n (proc.) | 138 (38) | 89 (25) |
| ŠS (95 proc. PI) | 1,9 (1,4–2,6) | |
| Bendras atsakas, n (proc.) | | |
| Visiškas atsakas | 8 (2) | 4 (1) |
| Dalinis atsakas | 130 (36) | 85 (24) |
| Stabili liga | 164 (45) | 185 (52) |
| Progresuojanti liga | 32 (9) | 45 (13) |
| Ligos kontrolės dažnis, n (proc.) | 302 (84) | 274 (76) |
| Bendras atsakas, n (proc.) | | |
| Visiškas atsakas | 8 (2) | 4 (1) |
| Dalinis atsakas | 130 (36) | 85 (24) |
| Stabili liga | 164 (45) | 185 (52) |
| Progresuojanti liga | 32 (9) | 45 (13) |

PI – pasikliautinis intervalas; ŠS – šansų santykis.

3 lentelė. Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai [13]

| Su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai, ^a proc. | Nivolumabas ir ipilimumabas su chemoterapija (n = 358) | | Chemoterapija (n = 349) | |
|---|--|--------------|-------------------------|--------------|
| | Bet kurio laipsnio | 3–4 laipsnio | Bet kurio laipsnio | 3–4 laipsnio |
| Bet kokie | 92 | 47 | 88 | 38 |
| Lėmę vaistų vartojimo nutraukimą | 19 | 16 | 7 | 5 |
| Sunkūs | 30 | 25,4 | 18 | 15 |
| Lėmę mirtį | 2 | | 2 | |

Minimali stebėsenos trukmė – 12,2 mėn. ^aNepageidaujami poveikiai, pasireiškę nuo pirmos vaistų dozės iki 30 d. po paskutinės vaistų dozės.

bendrojo išgyvenamumo trukmė buvo 15,8 mėn. (95 proc. PI 13,9–19,7), palyginus su 11,0 mėn. (95 proc., PI 9,5–12,7) chemoterapijos grupėje (ŠS 0,72; 95 proc. PI 0,61–0,86); atitinkamai dvejus metus šiose grupėse išgyveno 38 proc., palyginus su 26 proc. pacientų. Atnaujintais duomenimis (atliekant rezultatų vertinimą vidutiniškai po 30,7 mėn. stebėsenos), nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje išliko reikšmingai prailgėjęs išgyvenamumo be ligos progresavimo laikotarpis, palyginus su vien chemoterapijos grupe (ŠS 0,67; 95 proc. PI 0,56–0,79), atitinkamai 20 proc. ir 8 proc. šių grupių pacientų išgyveno dvejus metus be ligos progresavimo [13]. Nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje nustatytas reikšmingai geresnis bendrasis išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo, palyginus su vien chemoterapijos grupe, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos arba histologijos.

Atnaujintais duomenimis, vidutinė atsako į gydymą trukmė išliko ilgesnė tiriamojame grupėje, palyginus su kontroline grupe (13,0 ir 5,6 mėn.). Objektyvaus atsako į gydymą dažnis nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje buvo 38,0 proc., o vien chemoterapijos grupėje – 25,4 proc.; atitinkamai visiško atsako į gydymą dažnis buvo 3,3 proc., palyginus su 1,1 proc. Svarbu paminėti, kad keturiems tiriamosios grupės pacientams, kuriems buvo stebėtas dalinis atsakas į gydymą ankstesnės duomenų analizės metu, po dvejų metų stebėsenos nustatytas visiškas atsakas į gydymą.

SAUGUMAS

2020 m. kovo 9 d. duomenų vertinimo metu gydymas buvo skiriamas 21 proc. tiriamosios grupės ir 8 proc. kontrolinės grupės pacientų. Vidutinė gydymo trukmė šiose grupėse buvo 6,1 mėn. ir 2,4 mėn. Saugumas buvo įvertintas visiems pacientams, kurie gavo ≥ 1 tiriamojo vaisto dozę. Klinikinio tyrimo CheckMate 9LA gydymo laikotarpiu nepageidaujami poveikiai pasireiškė 92 proc. pacientų, kuriems skirtas gydymas nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, bei 88 proc. pacientų, gydytiems tik chemoterapija; 3–4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių atitinkamai buvo 47 proc.

ir 38 proc. (3 lentelė). Didžioji dalis 3–4 laipsnio su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių tiriamojame grupėje pasireiškė skiriant pirmus du gydymo kursus, o kontrolinėje grupėje – iki 7–8 gydymo ciklų. 30 proc. tiriamosios grupės ir 18 proc. kontrolinės grupės pacientų nustatyti sunkūs su gydymu susiję nepageidaujami poveikiai. Dažniausiai su gydymu susiję sunkūs nepageidaujami poveikiai tiriamojame grupėje buvo: viduriavimas (3 proc.), febrilinė neutropenija (3 proc.) ir anemija (2 proc.); kontrolinėje grupėje: anemija (3 proc.), febrilinė neutropenija (3 proc.) ir trombocitopenija (2 proc.). Su gydymu susijusius nepageidaujamus poveikius koregavus pagal skirto gydymo trukmę, bendras jų dažnis buvo mažesnis skiriant nivolumabo ir ipilimumabo derinį su chemoterapija, palyginus vien su chemoterapija [3].

Dažniausi su imuninės sistemos aktyvinimu susiję nepageidaujami poveikiai buvo: bėrimas (17 proc.), hipotiroidizmas, tiroiditas (16 proc.) ir hipertiroidizmas (8 proc.), dažniausi 3–4 laipsnio nepageidaujami poveikiai: hepatitas, bėrimas ir kolitas (visi po 4 proc.). Dauguma su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių, pasireiškusių klinikinio tyrimo CheckMate 9LA metu, pacientams, gydytiems nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, buvo lengvi ir išgydyti. Nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija grupėje nustatyti septyni (2 proc.) su gydymu susijusių mirčių atvejai, chemoterapijos grupėje – šeši (2 proc.). Tiriamojame grupėje nustatyta daugiau su gydymu susijusių 3–4 laipsnio ir gydymo nutraukimą lėmusių nepageidaujamų poveikių nei kontrolinėje grupėje. Šių rezultatų buvo galima tikėtis skiriant tiriamosios grupės pacientams keturis priešnavikinius vaistus, taip pat dėl ilgesnės vaistų skyrimo trukmės tiriamojame grupėje, palyginus su kontroline grupe.

CheckMate 9LA tyrimo metu dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių buvo nutrauktas gydymas 19 proc. pacientų, gydytų nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, bei 7 proc. pacientų, kuriems skirta tik chemoterapija. Aposteriorinės analizės duomenimis, nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija gydymo nutraukimas dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių neturėjo neigiamos įtakos ilgalaikei gydymo naudai. 56 proc. pacientų, kurių gydymas buvo nutrauktas dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų poveikių, atsakas išliko ≥ 1 metus nutraukus gydymą [13].

APIBENDRINIMAS

Apibendrinus galima teigti, kad nivolumabas ir ipilimumabas kartu su dviem chemoterapijos ciklais užtikrina ilgalaike bendrojo išgyvenamumo ir klinikinę naudą, palyginus vien tik su chemoterapija, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos arba naviko histologijos. Veiksmingumo ir saugumo duomenys pa-

tvirtina teigiamą nivolumabo ir ipilimumabo derinio su chemoterapija rizikos ir naudos santykį, skiriant jį pirmaeiliam metastazavusiu NSLPPV sergančių pacientų gydymui. Po dvejų metų stebėsenos beveik 40 proc. pacientų, gydytų nivolumabo ir ipilimumabo deriniu su chemoterapija, buvo gyvi. JAV Nacionalinės vėžio draugijos (angl. *National Comprehensive Cancer Network, NCCN*) ir Europos Medicinos onkologų sąjungos (angl. *European Society of Medical Oncology, ESMO*) gairės rekomenduoja nivolumabą ir ipilimumabą kartu su dviem chemoterapijos ciklais pirmosios eilės gydymui pacientams, sergantiems pažengusiu NSLPPV, nesant aktyvinančių EGFR mutacijų arba ALK translokacijų, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos arba naviko histologijos [14, 15].

Tikimasi, jog pagal minėtą indikaciją nivolumabo ir ipilimumabo derinys su dviem chemoterapijos kursais taps prieinamu sergantiesiems metastazavusiu arba atsinaujinančiu NSLPPV ir Lietuvoje.

Straipsnio publikaciją remia farmacijos kompanija

„Bristol Myers Squibb“

BMS: ONC-ELR-2200066.

Teksto parengimo data: 2022 04

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. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016; 5(3):288-300.
3. Paz-Ares LG, Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Lee JS, Urban L, Caro RB, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced NSCLC: 4-year outcomes from the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 227 part 1 trial. *J Thorac Oncol.* 2022; 17(2):289-308.
4. Das R, Verma R, Sznol M, Boddupalli CS, Gettinger SN, Kluger H, et al. Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *J Immunol.* 2015;194(3):950-9.
5. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019; 381(16):1535-46.
6. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2021; 397(10272):375-86.
7. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DE, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 378(14):1277-90.
8. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018; 378(22):2093-104.
9. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, et al. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017; 376(25): 2415-26.
10. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N, Lee KH, Luft A, Ahn MJ, et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6(5):661-74.

Farmakoterapija

11. **Mok TSK, Wu YL, 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.
12. **Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli F.** Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer. *Cell Death Differ*. 2014; 21(1):15-25.
13. **Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al.** First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open*. 2021; 6(5):100273.
14. **Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al.** Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018; 29(4):iv192-237.
15. **Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al.** NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 2.2021. *Natl Compr Canc Netw*. 2021; 19(3):254-66.

Astmos gydymo įkvėpiamaisiais gliukokortikoidais terapinis indeksas: dozės-atsako palyginimas kvėpavimo takų hiperreaktyvumui ir antinksčių ašies slopinimui

THERAPEUTIC INDEX OF INHALED CORTICOSTEROIDS IN ASTHMA:
A DOSE-RESPONSE COMPARISON ON AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS
AND ADRENAL AXIS SUPPRESSION

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) skiriasi gliukokortikoidų receptorių prisijungimo afinitetu, fiziocheminėmis bei farmakokinetinėmis savybėmis. Šio klinikinio tyrimo tikslas – palyginti trijų IGK poveikį kvėpavimo takams, sisteminių aktyvumą ir jų terapinį indeksą. Rezultatai parodė, kad, esant mažesniai sisteminei aktyvumui, flutikazono furoatas labiau apsaugo nuo kvėpavimo takų hiperreaktyvumo, lyginant su flutikazono propionatu arba budezonidu. Dėl to galima manyti, kad visi IGK terapiniu požiūriu nėra panašūs ir gali skirtis savo terapiniu indeksu.

Reikšminiai žodžiai: astma, budezonidas, flutikazono furoatas, flutikazono propionatas, terapinis indeksas.

Summary. To compare the airway potency, systemic activity and therapeutic index of three inhaled corticosteroids that differ in glucocorticoid receptor binding affinity, physicochemical and pharmacokinetic properties. This study provides evidence that fluticasone furoate can provide more protection against airway hyperresponsiveness, with less systemic activity, than fluticasone propionate or budesonide. This suggests that all inhaled corticosteroids are not therapeutically similar and may differ in their therapeutic index.

Keywords: asthma, budesonide, fluticasone furoate, fluticasone propionate, therapeutic index.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.974>

ĮVADAS

Įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) – astmos farmakoterapinio gydymo pagrindas. Šiuo metu klinikiniam naudojimui prieinamos IGK molekulės turi platų farmakodinaminių, fiziocheminių ir farmakokinetinių savybių spektrą. Nepaisant skirtumų, visos IGK molekulės yra vertinamos kaip kliniškai panašios, skiriasi tik jų stiprumas. Siekiant suvienodinti IGK skirtumus bei pasiekti terapinį lygiavertiškumą, parenkamos didesnės IGK dozės. Šis požiūris taip pat atsispindi astmos gydymo gairėse pateiktose dozių ekvivalentiškumo lentelėse.

Straipsniu norima pristatyti klinikinio tyrimo, tikrinusio ankstesnę hipotezę, ar IGK molekulinės struktūros savybės padidina gliukokortikoidų receptorių (GR) prisijungimo afinitetą ir selektyvumą bei lemia fiziocheminius ir farmakokinetinius pokyčius, kurie kartu gali sustiprinti poveikį kvėpavimo takams bei sumažinti sisteminių aktyvumą, rezultatus. Manoma,

kad IGK molekulės su stipresniu priešuždegiminiu poveikiu (didesniu GR prisijungimo afinitetu ir selektyvumu) taip pat turi ilgesnę depoziciją kvėpavimo takuose, todėl, skiriant mažesnę dozę, yra veiksmingesnės.

Flutikazono furoatas (FF), flutikazono propionatas (FP) ir budezonidas (BUD) – IGK, skiriami astmos gydymui. Iš paminėtų, FF turi didžiausią GR prisijungimo afinitetą (2989), lyginant su FP (1775), BUD (935) ir deksametazonu (100). Kiti svarbūs skirtumai, vertinant sisteminių šių molekulių stiprumą kvėpavimo takams, yra tai, kad FF ir FP turi nedidelį bioprieinamumą bei panašų vaistų patekimą į plaučius, kai vaistas atitinkamai įkvėpiamas per sausų miltelių dozuotą inhaliatorių (*Ellipta*[®] ir *Diskus*[®]). Priešingai nei FF ir FP, BUD turi didesnę bioprieinamumą ir apytiksliai dukart didesnę patekimą į plaučius per *Turbuhaler*[®] sausų miltelių inhaliatorių.

Šis tyrimas buvo atliktas siekiant įvertinti trijų IGK

Farmakoterapija

molekulių aktyvumą ir jų terapinį indeksą (TI) kvėpavimo takams, remiantis skirtingu GR prisijungimo afinitetu. Padidėjęs kvėpavimo takų jautrumas yra vienas svarbiausių astmos požymių, o inhaliacinis provokacinis mėginys su adenozino 5'-monofosfatu (AMP) yra tinkamas, siekiant įvertinti IGK apsauginį poveikį mažinant kvėpavimo takų uždegimą. Vienas iš svarbiausių nepageidaujamų IGK poveikių yra pagumburio-hipofizės-antinksčių žievės ašies slopinimas. Šiame tyrime buvo palygintas IGK dozės atsakas į vietinį veiksmingumą, esant padidėjusiam kvėpavimo takų hiperreaktyvumui, atliekant provokacinį mėginį su AMP. Tuo pat metu matuotas 24 val. plazmos kortizolio slopinimas (kortizolis naudojamas kaip IGK nepageidaujamas sisteminis žymeklis) ir lygintas santykinis TI (sisteminio aktyvumo ir kvėpavimo takų poveikio santykis) FF, FP ir BUD grupių pacientams, sergantiems astma.

METODAI

Tyrimo dizainas

Tai atsitiktinių imčių, didėjančių dozių, placebo kontroliuotas, nepilno bloko (angl. *incomplete block*), dviejų periodų, kryžminis tyrimas, vykdytas trijuose klinikuose centruose. Tiriamieji buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į pirmą arba antrą gydymo laikotarpį, po 25–42 dienų pereinamojo eliminacijos laikotarpio (angl. *washout period*), naudojant patvirtintą programinę įrangą (*RandAll NG, GlaxoSmithKline plc.*). Kiekvieną gydymo laikotarpį sudarė penkios iš eilės didinamos dozės po septynias dienas, iš viso 35 dienas: FF *Ellipta*[®] (25 → 100 → 200 → 400 → 800 μg/d); FP *Diskus*[®] (50 → 200 → 500 → 1000 → 2000 μg/d); BUD *Turbuhaler*[®] (100 → 400 → 800 → 1600 → 3200 μg/d) arba placebo (*ELLIPTA*[®] arba *DISKUS*[®]) standartinėmis dozėmis.

Šis tyrimas iš dalies buvo aklas. Visi medikamentai buvo pateikti supakuoti ir paženklinti atviru būdu (angl. *open label fashion*). Kiekviename klinikinio tyrimo centre vaistininkas medikamentų pavadinimus užtušuodavo prieš juos išdalydamas tiriamiesiems. Pacientai gaudavo sausų miltelių dozuotą inhaliatorių kiekvienam vaisto dozės didinimo laikotarpiui, nesvarbu kuriai grupei, aktyvaus gydymo arba placebo, jie buvo priskirti. Placebo grupei naudoti *Diskus*[®] ir *Ellipta*[®] inhaliatoriai. Tyrėjai, slaugytojos, techniniai darbuotojai, bendravę su pacientais tiesiogiai, nežinojo, į kurią gydymo grupę tiriamieji pateko.

Kiekvieno gydymo laikotarpio metu pirmos, šeštos, septintos ir aštuntos dienos dozės buvo skiriamos prižiūrint tyrėjams klinikinio tyrimo centre. Kitos gydymo laikotarpių dozės buvo vartojamos savarankiškai namuose, tiriamajam pildant dienyną. Dienyno įrašai buvo patikrinti, lyginant su inhaliatoriaus dozių skaičiuokle. Iš anksto buvo apibrėžta, kad, jei tiriamieji praleido kelias vaisto dozes arba padarė dozavimo

klaidų, tos savaitės dozės didinimo rezultatai nebus įtraukti į galutinę klinikinę analizę.

Visos FF dozės, FP 50 μg/d ir BUD 100 μg/d dozės buvo vartojamos vieną kartą vakare. Visos kitos FP ir BUD dozės – du kartus per parą (ryte ir vakare, esant 12 val. pertraukai). Kai kurios pasirinktos vaistų dozės buvo mažesnės arba didesnės už patvirtintas įprastines astmai gydyti skiriamas dozes, kad būtų galima iširti visą veiksmingumą bei sisteminę dozės-atsako aktyvumą, tačiau jos atitiko ankstesniuose dozių diapazono tyrimuose naudotus intervalus.

Tiriamieji

Į tyrimą buvo įtraukti 18–65 metų amžiaus asmenys, kuriems astma buvo diagnozuota mažiausiai šeši mėnesiai iki klinikinio tyrimo pradžios. Spirometrijoje forsuotas iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) buvo ≥ 65 proc. būtiną dydžio ir dokumentuotas jautrumas AMP, kai nustatomas FEV₁ sumažėjimas ≥ 20 proc. (AMP PC₂₀), esant provokuojamai dozei ≤ 80 mg/ml. Tiriamieji, kuriems buvo skirtos mažos IGK dozės, į klinikinį tyrimą buvo įtraukti tik po keturių savaitių IGK pereinamojo eliminacijos laikotarpio. Rūkantieji po ≤ 20 cigarečių (arba jų atitikmenų) per savaitę bei < 10 pakmečių anamnezę turintys asmenys taip pat buvo tinkami tyrimui.

Neįtraukimo kriterijai: sunki astma su dažnomis hospitalizacijomis dėl paūmėjimų bei kitos reikšmingos plaučių ligos, pasireiškusios šeši mėnesiai iki tyrimo pradžios. Tiriamieji, kurie vartojo ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistus (IVMA), ilgo veikimo β₂ agonistus (IVBA) arba leukotrienų receptorių antagonistus trijų mėnesių laikotarpyje, bei tie, kuriems buvo skirta biologinė terapija šešių mėnesių laikotarpyje, įtraukti nebuvo.

Uždaviniai

Klinikinio tyrimo uždaviniai: atliekant AMP provokacinį mėginį (AMP PC₂₀), iširti FF, FP ir BUD dozės-atsako poveikį kvėpavimo takams, mažinant jų hiperreaktyvumą; apibūdinti FF, FP ir BUD dozės atsaką ir santykinį stiprumą plazmos kortizolio slopinimui, lyginant su placebo; nustatyti FF, FP ir BUD TI, išmatuotą pagal veiksmingos dozės rodiklį ED₅₀ (vaisto dozė, kurią skiriant pasiekiamas norimas farmakologinis veiksmingumas 50 proc. tiriamųjų) 24 val. laikotarpyje vidutiniam kortizolio slopinimui plazmoje (dozė, kai pasiekama 50 proc. maksimalaus kortizolio slopinimo), AMP PC₂₀ ED₅₀ (dozė, kai 50 proc. sumažinimas kvėpavimo takų hiperreaktyvumas).

TYRIMAI

Provokacinis mėginys su AMP

Kiekviename gydymo laikotarpyje, praėjus septynioms dienoms po dozės padidavimo, aštuntos dienos

ryte buvo atliktas provokacinis mėginys su AMP praėjus 12 val. po paskutinės dozės. Visoms FF (25; 100; 200; 400; 800 µg/d), FP 50 µg ir BUD 100 µg dozėms buvo pasirinktas vakarinis dozavimas, kitos dozės buvo skiriamos ryte ir vakare, kad AMP mėginį būtų galima atlikti praėjus 12 val. po dozės bei tuo pačiu metu kiekvieno gydymo metu.

Pirminio įvertinimo metu, spirometrijoje išmatuotas FEV₁ ≥ 65 proc. būtinojo dydžio. Tada tiriamieji įkvėpė penkis įkvėpimus 0,9 proc. natrio chlorido fiziologinio tirpalo per purkštuvą su iškvėpimu aktyvuojamu žinomos išėigos dozimetru, lėtai įkvėpdami nuo funkcinio likutinio pajėgumo iki bendros plaučių talpos per 3 sek., po to 6 sek. sulaikydami kvėpavimą. Po 60 ir 180 sek. tirpalo įkvėpimo, buvo pakartotinai įvertintas FEV₁. Remiantis tais pačiais veiksmis, tiriamiesiems vėliau buvo skiriamos dvigubai didėjančios AMP medžiagos koncentracijos (nuo 0,04 iki 320,0 mg/ml), kol buvo pasiektas ≥ 20 proc. FEV₁ sumažėjimas (AMP PC₂₀).

Plazmos kortizolis

Siekiant įvertinti plazmos kortizolio koncentraciją, mėginiai kraujo tyrimams buvo paimti pirmą tyrimo dieną (pradinė vertė) bei laiko intervale tarp šeštos ir septintos kiekvienos dozės didinimo dienos. Mėginiai buvo analizuoti skysčių chromatografijos-masių spektrometrijos metodu.

Statistinė analizė

Siekiant padidinti tiriamųjų imtį, pacientai buvo įtraukti į vieną arba du gydymo laikotarpius. Imties dydis buvo suplanuotas toks, kad tyrimą užbaigtų 48 tiriamieji: 24 tiriamieji turėjo būti įtraukti, kad baigtų abu gydymo laikotarpius, o dar 24 – vieną laikotarpį. Imties dydis buvo nustatytas remiantis kintamumo įverčiais iš ankstesnių tyrimų, naudojant trijų parametrų maksimalaus poveikio (E_{max}) modelį, kuris vėliau buvo naudojamas apskaičiuoti numatomam 95 proc. pasikliautinajam intervalui (PI). Imties dydžiui įvertinti buvo pasirinktas AMP PC₂₀ galutinis taškas, nes ankstesniuose tyrimuose buvo parodyta, kad 24 val. svartinis vidutinis kortizolio slopinimas yra mažiau kintantis vertinamasis rezultatas.

Pradinės charakteristikos ir saugumas buvo analizuojami visai tyrimo populiacijai (visi atsitiktinės atrankos tiriamieji, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaisto dozę). Provokacinis mėginys su AMP ir plazmos kortizolio galutiniai rezultatai buvo analizuojami tiems pacientams, kuriems buvo atliktas bent vienas matavimas po dozės suvartojimo.

Prieš dozės-atsako analizę AMP provokacinio mėginio ir plazmos kortizolio slopinimo rezultatai vartojant placebą per penkis dozės didinimo etapus buvo išanalizuoti naudojant pakartotinę dispersijos

modelio analizę. Vidutinės svartinės plazmos kortizolio vertės placebą vartojusioms grupėms neparodė jokių pastebimų pokyčių. Placebo grupei taip pat nebuvo pastebėta kartotinio savaitinio AMP mėginio poveikio, todėl dozės-atsako modeliavimas buvo atliktas darant prielaidą, kad kiekvienas placebo atsakas per penkias dozės didinimo fazes buvo vienodas. Sukaupti AMP mėginio ir kortizolio slopinimo placebo duomenys, nepriklausant nuo dozės didinimo etapo, buvo naudojami kaip E₀ (angl. *response at zero response*; atsakas, negavus jokios vaisto dozės) atitinkamiems dozės-atsako modeliams.

AMP PC₂₀ dozės-atsako analizei buvo planuojama pritaikyti E_{max} modelį su atsitiktinės prielaidos veiksniumi (atitinka atsitiktinio koeficiento pridėjimą prie E₀ parametro) ir įtraukti į bendrą E_{max}, jei apskaičiuotos E_{max} vertės panašios. Kitu atveju, generuojamas E_{max} modelis kiekvienam IGK turėjo būti skirtingas. Plazmos kortizolio slopinimo duomenų analizė turėjo tik trijų parametrų E_{max} modelį.

Dozės-atsako parametrų modeliai (ED₅₀ svartinis vidutinis kortizolio slopinimas, ED₅₀ AMP PC₂₀) buvo naudojami apskaičiuoti FF, FP ir BUD TI. Taip pat buvo įvertintas ED₂₀ svartinis vidutinis kortizolio slopinimo rodiklis, atsižvelgiant į FF, FP ir BUD dozes, dėl kurių 20 proc. sumažėja kortizolio slopinimas.

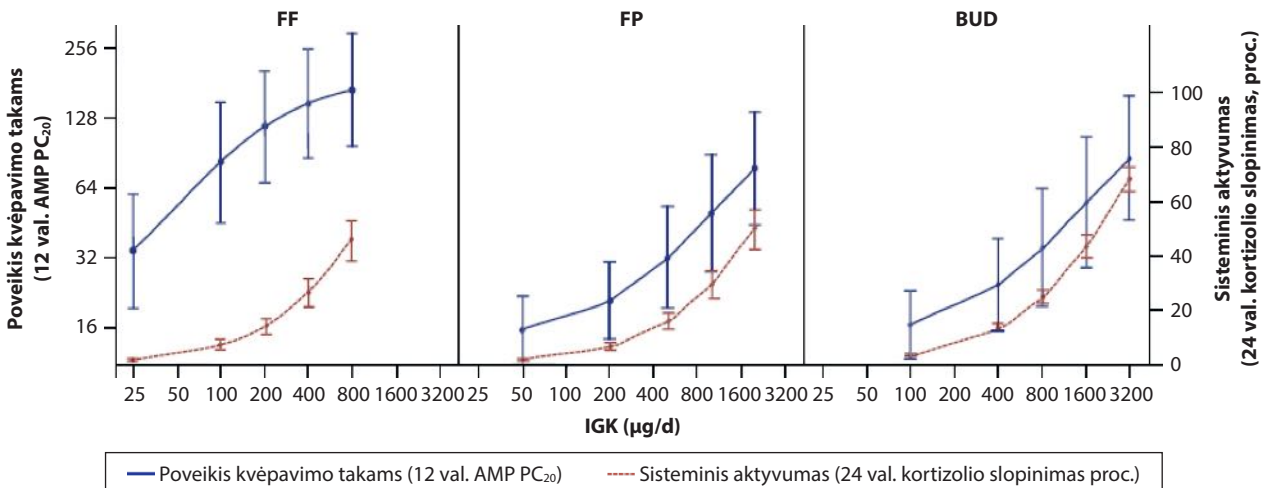
REZULTATAI

Į klinikinį tyrimą įtraukti 56 tiriamieji: 54 pateko į gydymo grupę (26 pateko į vieno gydymo laikotarpio, 28 – į dviejų gydymo laikotarpių grupes) ir gavo bent vieną klinikinio tyrimo medikamentą (bendroji tyrimo populiacija). 45 (83 proc.) tiriamųjų baigė tyrimą kaip ir buvo suplanuota, o devyni (17 proc.) tyrimą nutraukė anksčiau dėl įvairių neįvardytų priežasčių. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo 37,9 (± 13,96) metai, 41 (76 proc.) tiriamųjų buvo vyrai, o 19 (35 proc.) esami arba buvę rūkoriai.

FF parodė geresnį poveikį kvėpavimo takams nei FP arba BUD, kai AMP PC₂₀ ED₅₀ µg/d vertės 48,52 (95 proc. PI 18,21–129,32), 1081,27 (95 proc. PI 448,00–2609,66) ir 1467,36 (95 proc. PI 546,51–3939,84) atitinkamai (1 pav.). AMP PC₂₀ taškiniai įverčiai parodė, kad FF 100 ir 200 µg/d veiksmingumas buvo panašus su FP ≥ 2000 µg/d ir BUD ≥ 3000 µg/d. AMP PC₂₀ vertės FF dozėms ≥ 200 µg/d viršijo atsaką į bet kokias FP arba BUD dozes, o esant mažiausioms patvirtintoms astmai dozėms, FF užtikrino 3,5–4 kartus didesnę kvėpavimo takų apsaugą nei FP arba BUD.

Visos FF, FP ir BUD dozės sukėlė tam tikrą sisteminio aktyvumo laipsnį, matuojant pagal 0–24 val. svartinį vidutinį kortizolio slopinimą plazmoje, kai ED₅₀ µg/l vertės 899,99 (95 proc. PI 698,36–1101,62), 1986,05 (95 proc. PI 1574,70–2397,39) ir 1927,42 (95 proc. PI 1698,46–2156,37) atitinkamai.

Farmakoterapija

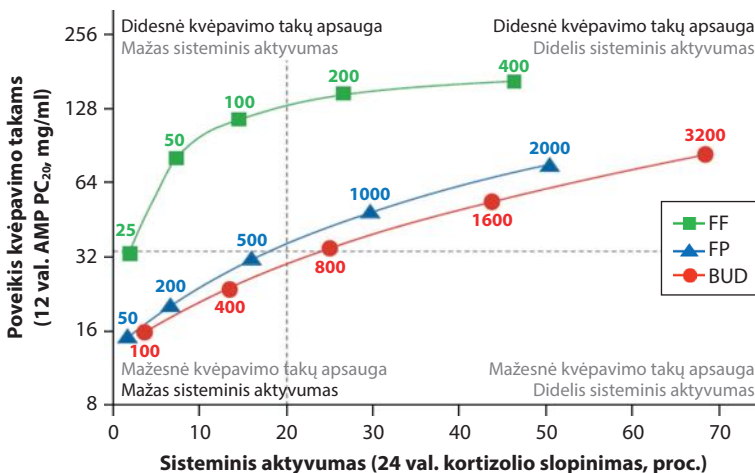


1 pav. Poveikis kvėpavimo takams (AMP PC₂₀) ir sisteminis atsakas (matuojant 24 val. svertinį vidutinį plazmos kortizolio slopinimą) pagal sunaudotas dienos vaisto dozes

AMP PC₂₀ – AMP medžiagos koncentracija, kai pasiekiamas ≥ 20 proc. forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) sumažėjimas; BUD – budezonidas; PI – pasikliautinis intervalas; FF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas; IGK – įkvėpiamieji gliukokortikoidai.

Taškiniai įverčiai parodė, kad FF 100 ir 200 µg/d yra panašaus į sisteminio aktyvumo (atitinkamai 7,41 proc. ir 14,28 proc. kortizolio slopinimo) su FP 200 µg/d ir 500 µg/d (atitinkamai 6,74 ir 16,01 proc. kortizolio slopinimo) (2 pav.). FF 100 µg/d ir 200 µg per dieną taip pat buvo panašūs į apskaičiuotus BUD 200 µg per dieną ir 400 µg per dieną (atitinkamai 7 proc. ir 13,4 proc. kortizolio slopinimo). FP 1000 µg per parą buvo veiksmingi panašiai kaip BUD 1600 µg per dieną, tačiau su mažesniu kortizolio slopinimu (29,46 proc. ir 43,75 proc.).

FF pasireiškė stipresniu poveikiu kvėpavimo takams ir sisteminio atsako santykiu, todėl turėjo platesnį TI, lyginant su FP ir BUD. TI vertė, pagrįsta ED₅₀ 0–24 val. svertinio vidutinio plazmos kortizolio slopinimu santykio su ED₅₀ AMP PC₂₀, FF buvo 18,55, palyginti su 1,84 FP ir 1,31 BUD.



2 pav. Poveikio kvėpavimo takams bei sisteminio aktyvumo palyginimas skiriant FF, FP ir BUD suminę dienos doze

AMP PC₂₀ – AMP medžiagos koncentracija, kai pasiekiamas ≥ 20 proc. forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV₁) sumažėjimas; BUD – budezonidas; ED₂₀ – dozė, kurios metu pasiekama 20 proc. maksimalaus poveikio; FF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas.

Gydymo metu nepageidaujamų poveikių dažnis buvo 59 proc. placebo, 30–42 proc. FF, 20–48 proc. FP ir 17–44 proc. BUD grupėse. Gydymo metu su vaistais susijusių nepageidaujamų poveikių dažnis: 12 proc. placebo, 10–21 proc. FF, 0–11 proc. FP ir 6–17 proc. BUD grupėse. Dažniausiai pasireiškiantis su vaistais susijęs nepageidaujamas poveikis buvo galvos skausmas (placebo 12 proc., FF 0–11 proc., FP – 0 proc., BUD 0–11 proc.). Akivaizdaus ryšio tarp vaisto dozės padidinimo ir nepageidaujamo poveikio pasireiškimo jokiame tiriamajam vaistui nebuvo. Gydymo metu sunkių nepageidaujamų poveikių taip pat nepasireiškė.

DISKUSIJA

Patvirtintuose astmos dozių diapazonuose FF veiksmingiau sumažino kvėpavimo takų hiperreaktyvumą, o sisteminis aktyvumas buvo mažesnis ir turėjo plačiausią TI, lyginant su FP arba BUD.

Provokacinio mėginio su AMP modelyje FF stiprumas buvo didesnis nei FP ir BUD. Jų skaitiniai skirtumas tarp AMP PC₂₀ ED₅₀ verčių iš esmės atitiko jų santykinę GR prisijungimo afinitetą. FP 1000 µg/d veiksmingumas kvėpavimo takams (AMP PC₂₀) taip pat buvo panašus į BUD 1600 µg/d, o tai atitinka jų nustatytą santykinę klinikinę veiksmingumą. FF atveju santykinis poveikis į kvėpavimo takus buvo didesnis nei prognozuota pagal santykinę GR prisijungimo afinitetą, palyginti su FP ir BUD. FF skirtingų dozių diapazono tyrimuose buvo gautas panašus rezultatas, kuriuose, kaip pirminė vertinamoji baigtis, buvo FEV₁ pokytis. Tikriausiai taip yra dėl FF

Farmakoterapija

fiziocheminių, farmakokinetinių ir farmakodinaminių savybių derinio. Dėl didelio lipofiliškumo ir audinių pralaidumo, mažo tirpumo ir lėto įkvėpiamo vaisto dalelių tirpimo, FF iš plaučių absorbuojamas maždaug 3–6 kartus lėčiau nei atitinkamai FP ir BUD. Be to, FF turi didelį afinitetą ir lėtą disociaciją nuo GR. Šie veiksniai kartu gali sustiprinti FF poveikį kvėpavimo takams bei mažinti kvėpavimo takų hiperreaktyvumą. Todėl FF tinkamas vartoti vieną kartą per parą mažomis dozėmis.

Visuose tirtų dozių diapazonuose FF, FP ir BUD pasireiškė įvairaus laipsnio sisteminiu aktyvumu. FF, FP ir BUD ED₂₀ reikšmės buvo atitinkamai 289,73 µg, 639,36 µg ir 620,49 µg. FF ši dozė viršijo didžiausią patvirtintą astmai gydyti dozę (200 µg iš anksto paskirta dozė, o inhaliatoriaus skleidžiamą dozė – 184 µg). FP ir BUD dozės neviršijo patvirtintų suaugusiųjų astmai skirtų dozių intervalų (FP 100–1000 µg du kartus per parą ir BUD 200–800 µg du kartus per parą). Sisteminio aktyvumo stiprumas atitiko santykinį FF, FP ir BUD GR prisijungimo afinitetą, atsižvelgiant į vaisto tiekimo per skirtingus inhaliatorius ir geriamojo IGK molekulių bioprieinamumo skirtumus. Vartojant BUD per *Turbuhaler*[®] inhaliatorių į plaučius patenka maždaug dvigubai daugiau vaisto dalelių nei FP per *Diskus*[®] inhaliatorių, o BUD bioprieinamumas yra žymiai didesnis. FF ir FP inhaliatoriai *Ellipta*[®] ir *Diskus*[®] pasižymi panašiu vaisto tiekimo veiksmingumu.

Žymiai reikšmingesnis FF TI (ED₅₀ kortizolio slopinimo santykis su ED₅₀ AM PC₂₀) (18,55), lyginant su FP (1,84) arba BUD (1,31), buvo akivaizdus net tada, kai ED₅₀ veiksmingumas buvo apskaičiuotas naudojant paskutinę suvartotą FP ir BUD dozę (o ne visas paros dozes), kas lėmė TI vertes kaip FP (3,67) ir BUD (2,63) vis tik žymiai mažesnes nei FF (18,55). Taip pat buvo

pastebėta, kad didesnis FF veiksmingumas (AMP PC₂₀), lyginant su FP ir BUD, buvo akivaizdus jau po pirmos savaitės, per kurią visi trys IGK buvo skiriami vieną kartą per parą vakare. Taip buvo nepaisant to, kad FF buvo skiriama 2–4 kartus mažesnėmis dozėmis nei FP ir BUD. Šie rezultatai nepaaiškinami vien didesniu FF GR prisijungimo afinitetu, o labiau tikėtina kaip išraiška didesnio GR prisijungimo afiniteto, lėtesnio GR disociacijos greičio ir ilgesnės depozicijos plaučiuose derinio, lyginant su FP ir BUD. Šios savybės leidžia mažinti bei retinti FF dozes. Išvados atitinka ankstesnių dozių diapazono tyrimus, kuriuose nustatyta, kad FF 100 µg/d ir 200 µg/d yra optimalios dozės siekiant veiksmingumo.

Vienas svarbiausių šio klinikinio tyrimo privalumų – į tyrimą įtrauktas pakankamai platus kiekvieno IGK dozių diapazonas, siekiant apibrėžti tiek veiksmingumą, kuris pasireiškia vartojant mažesnes dozes, tiek sisteminių aktyvumą, kuris atsiranda vartojant didesnes dozes. Be to, tyrimas apima penkių dozių pakopas, leidžiančias naudoti dozės-atsako modelį. Ankstesniuose tyrimuose buvo naudojamos tik kelios didesnės IGK dozės arba taikytas ne dozės-atsako modeliavimas, o porinis palyginimas.

Apibendrinant, šis klinikinis tyrimas pateikia įrodymų, kad visos IGK molekulės terapiniu požiūriu nėra panašios. Tarp visų patvirtintų IGK dozių astmai gydyti, FF mažina kvėpavimo takų hiperreaktyvumą, esant mažesniai sisteminiui aktyvumui ir platesniam TI nei FP arba BUD.

Parengta pagal straipsnį Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin D, Shabbir S, Harrison T, Singh D, et al. Therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma: A dose-response comparison on airway hyperresponsiveness and adrenal axis suppression. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(2):483–93.

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Autorius, pateikdamas rankraštį žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcijai, patvirtina, kad kiti bendraautorai (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 išpėja 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. Svoriui, matmenims, 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, 4th 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. 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **Knyga**
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. Lung transplantation: principles and practice. 1st 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. 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, 4th 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.* 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **A book:**
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. *Lung transplantation: principles and practice.* 1st 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. 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>