

Turinys

PULMONOLOGIJA

Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostikos, gydymo ir pagalbos organizavimo sutarimas	2
Profesinės intersticinės plaučių ligos	13
Intersticinių plaučių ligų morfologija	17
Intervencinė medicina – šiuolaikinės pulmonologijos pagrindas	21
Plaučių intersticinių pokyčių radiologinė diagnostika	25
Vaikų plautinė hipertenzija	29
Vaikų gripas – 2009 metų pamokos	33

ALERGOLOGIJA IR IMUNOLOGIJA

Alergija vabzdžių nuodams: diagnostika, skubioji pagalba ir ilgalaikė imunoterapija	40
Alerginis alveolitas	43

KLINIKINIAI ATVEJAI

Gripinis sindromas: du panašūs, bet skirtingi klinikiniai atvejai	47
Kairiojo plaučio apatinės skilties hipoplazija, diagnozuota astma sergančiai pacientei	51

KRONIKA IR ANONSAI

Konferencija „Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2011“	54
Būsimų renginių kalendorius	54

FARMAKOTERAPIJA

Tiotropio efektyvumas gydant LOPL per <i>Respimat Soft Mist</i> inhaliatorių	55
<i>Symbicort SMART</i> gydymo būdas: ką atskleidė klinikiniai tyrimai	58
Įkvėpiamojo budesonido vaidmuo gydant astmą: farmakologinių tyrimų pamokos	63
Smulkiųjų kvėpavimo takų reikšmė gydant astmą	68

Vyriausiasis redaktorius
Raimundas Sakalauskas, dr. prof.

Atsakomoji redaktorė
Brigita Šitkauskienė, habil. dr. prof.

Redaktorė
Rūta Nutautienė

Redakcinė kolegija:
Alfredas Bagdonas, dr. doc.
Jolanta Kudzytė, dr. doc.
Violeta Kvedarienė, dr.
Palmira Leišytė, dr. doc.
Kęstutis Malakauskas, dr. doc.
Skaidrius Miliauskas, dr. doc.
Valdonė Misevičienė, dr.
Iveta Skurvydienė, dr.
Ilma Valatkienė
Arvydas Valavičius
Rolandas Zablockis, dr.
Marius Žemaitis, dr. doc.

Kalbos redaktorė
Rita Kliopmanienė
rita@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 527

Leidyba, dizainas
Eglė Usevičiūtė
egle@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 428 526

Reklamos projektų vadovė
Violeta Kučinskienė
violeta@efarmacija.lt
Tel. 8 ~ 610 31 322

Platinimo tarnyba
redakcija@efarmacija.lt
Tel. (8 ~ 37) 221 049

Redakcijos adresas
Karaliaus Mindaugo pr. 7,
Kaunas, LT-44033
Tel. (8 37) 221 049
Faks. (8 37) 221 157
El. paštas: redakcija@efarmacija.lt
Interneto svetainės adresas:
www.emedicina.lt
Prenumerata:
www.emedicina.lt, Prenumerata

Leidėjas
UAB „Medicinos spaudos namai“ ©

Šiame žurnale pateikta informacija skiriama tik specialistams. Redakcijos nuomonė nebūtinai sutampa su straipsnių autorių teiginiais. Už reklamų turinį redakcija neatsako.

Perspausdinti straipsnius, platinti šio leidinio tekstus ir vaizdo medžiagą galima tik gavus raštišką leidėjo sutikimą.

Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostikos, gydymo ir pagalbos organizavimo sutarimas

Kęstutis Malakauskas^{1,3}, Raimundas Sakalauskas^{1,3}, Edvardas Danila^{2,4}, Rolandas Zablockis^{2,4},
Mindaugas Jievaltas¹, Limas Kupčinskas¹, Jonas Valantinas², Danielius Serapinas¹, Astra Vitkauskienė¹

¹ Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, ² Vilniaus universitetas,

³ Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, ⁴ Lietuvos pulmonologų draugija

TURINYS

- | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|
| 1. Įžanga | 3.5. Skiepijimas |
| 2. Diagnostika | 3.6. Mityba |
| 3. Gydymas | 3.7. Gydymas deguonimi |
| 3.1. Antibakterinis gydymas | 3.8. Komplikacijų gydymas |
| 3.2. Bronchų drenazo gerinimas | 3.9. Plaučių transplantacija |
| 3.3. Bronchus plečiantys vaistai | 4. Pagalbos ligoniams organizavimas |
| 3.4. Vaistai nuo uždegimo | |

1. ĮŽANGA

Cistinė fibrozė (CF) – tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, dažniausiai pasireiškianti lėtine kvėpavimo takų infekcija, bronhektazėmis, kasos funkcijos ir mitybos sutrikimais. CF nustatoma vienam iš 2000–3000 baltaodžių naujagimių. Europos Sąjungoje CF paplitimas yra 0,737 atvejo 10 tūkst. gyventojų, Lietuvoje – 0,130 atvejo 10 tūkst. gyventojų. Pastaruosius keturis dešimtmečius nauja gydymo strategija lėmė ženklų CF ligonių gyvenimo trukmės pailgėjimą: gyvenimo trukmės mediana daugelyje Vakarų Europos šalių ir JAV jau viršija 35 metus. Šių šalių duomenimis, suaugusių pacientų skaičius per šį laikotarpį padidėjo daugiau nei 400 proc. ir sudaro daugiau nei 40 proc. visų CF sergančių ligonių. Manoma, kad jau šį dešimtmetį, ypač pagerėjus ankstyvajai ligos diagnostikai bei taikant veiksmingą

kompleksinį gydymą, daugiau nei pusė CF ligonių bus vyresni kaip 18 metų, tad vis daugiau šių pacientų gydys suaugusiųjų gydytojai. Atliekant visuotinę naujagimių patikrą dėl CF (Lietuvoje nevykdoma), kai ištiriama reaktyviojo tripsinogeno koncentracija serume, daugumai asmenų liga nustatoma iki 3 metų amžiaus. Tik 5 proc. atvejų CF nustatoma vyresniems nei 16 m. amžiaus asmenims. Suaugusiems asmenims CF dažnai pasireiškia netipiniais klinikiniais požymiais: izoliuotomis bronhektazėmis, lėtiniu sinusitu, pasikartojančiu pankreatitu, vyrų nevaisingumu. Taigi gydytojai praktikai turi dažniau pagalvoti apie galimą CF.

Šiuo sutarimu siekiama standartizuoti suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostiką, gydymą ir pagalbos organizavimą Lietuvoje.

2. DIAGNOSTIKA

CF diagnozė nustatoma, remiantis CF klinikiniais požymiais (1 lentelė) ir sutrikusios transmembraninių laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; CFTR) funkcijos biologiniais požymiais. Daugelis CF klinikinių požymių nėra specifiniai, todėl, diagnozuojant CF, būtina laboratoriskai nustatyti CFTR geno sutrikimus bent vienu iš trijų būdų: ištyrus prakaito mėginį, nustatius CFTR geno mutacijas ar išmatavus nosies epitelio biologinių potencialų skirtumą (2 lentelė).

Prakaito mėginio jautrumas, taikant tiesioginį kolorimetrinį chloridų titravimo metodą, siekia 98 proc., specifiskumas – 95 proc. Mėginys yra nebrangus, todėl jis rekomenduojamas pirmuoju tyrimu asmenims, kuriems įtariama CF. Esant teigiamam prakaito mėginiui (chloro koncentracija prakaito ≥ 60 mmol/l), rekomenduojama ieškoti CFTR geno mutacijų. Jei prakaito mėginys abejotinas (chloro koncentracija prakaito – tarp 40 ir 59 mmol/l), mėginį tikslinga pakartoti. Svarbu žinoti, kad maždaug 2 proc. CF sergančių ligonių nustatomas neigiamas prakaito mėginys. Todėl, esant klinikinių CF prielaidų, šeiminei CF anamnezei, bet abejotinam ar neigiamam prakaito mėginiui ir įtariant CF, taip pat reikia atlikti genetinį tyrimą. Genetinis tyrimas pagrįstas tiesioginiu, dažniausiai Šiaurės Europos gyventojams pasitaikančių CFTR geno 36–39 mutacijų nustatymu. CFTR baltymą koduojantis genas yra 7-osios chromosomos ilgajame petyje (7q). Jau aptikta per 1500 įvairių CF sukeliančių geno mutacijų. Todėl, esant klinikinių CF prielaidų, net ir tada, kai nerandama nė vienos CFTR geno mutacijos, visiškai paneigti CF negalima. Nustatytos dvi CFTR geno mutacijos net ir esant ribinei chloro koncentracijai prakaito patvirtina CF diagnozę. Prakaito mėginio jautrumas viršija genetinio tyrimo jautrumą (nebent atliekama labai didelio skaičiaus mutacijų patikra), be to, genetinis tyrimas brangus, todėl pirminei CF diagnostikai netaikomas.

Tirti nosies epitelio biologinių potencialų skirtumą, kurį lemia CF sąlygotas elektrolitų ir vandens pernašos per nosies epitelį sutrikimas, gali būti naudinga neaiškiais atvejais. Tačiau tyrimas turi būti griežtai standartizuotas, o neigiamas tyrimo mėginys vis dėlto nepaneigia CF.

Kiti tyrimai, kaip antai: plaučių ar kasos funkcijos įvertinimas, skreplių mikrobiologinis, radiologiniai krūtinės ląstos, veido ančių tyrimai ir kt., yra papildomi. Jie padeda patikslinti ligos formą, organų pažeidimą, numatyti individualią paciento gydymo taktiką, prognozuoti ligos eigą.

Nors CF diagnozė paprastai nustatoma vaikystėje, liga, ypač pasireiškianti netipiniais CF simptomais, pirmą kartą gali būti nustatoma ir suaugusiesiems. Tokių pacientų kvėpavimo organų pažeidimas, pasireiškiantis kartotinėmis infekcinėmis ligomis, sinusitu, bronchektazėmis, paprastai būna lengvesnis, kasos funkcijos nepakankamumas retesnis. Jiems dažniau nustatomi virškinamojo trakto veiklos sutrikimai, cukrinis diabetas, nevaisingumas.

Daliai suaugusių CF pacientų nustatomas normalus arba abejotinas prakaito mėginys. Todėl suaugusiesiems, kuriems dar tik įtariama CF (pvz., nustatyta izoliuota obstrukcinė azoospermija, lėtinis pankreatitas, alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, dauginės bronchektazės, difuzinis panbronchiolitas, sklerozinis cholangitas), tikslinga atlikti išplėstinį CFTR geno mutacijų tyrimą, nes šioms asmenims būdingesnės neįprastos mutacijos, o klasikinė F508del mutacija, kuri nustatoma 70–80 proc. CF sergančių vaikų, suaugusiesiems randama rečiau.

CF gali pasireikšti įvairiomis komplikacijomis:

- pneumotoraksu;
- kraujo atkosėjimu;
- alergine bronchopulmonine aspergilioze;
- kvėpavimo ir širdies nepakankamumu;
- nosies polipoze;

1 lentelė. Cistinės fibrozės fenotipai

Cistinės fibrozės fenotipas	Apibūdinimas
Vyraujantis lėtinis veido ančių ir plaučių pažeidimas	Lėtinis kosulys ir skrepliavimas Persistuojanti kvėpavimo takų infekcinė liga, sukelta <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>), <i>Haemophilus influenzae</i> (<i>H. influenzae</i>), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (<i>P. aeruginosa</i>), <i>Burkholderia cepacia</i> Radiologiniai plaučių pažeidimo pokyčiai: bronchektazės, atelektazės, infiltratai, hiperinfliacija Kvėpavimo takų obstrukcija Nosies polipozė, radiologiniai prienosinių ančių pažeidimo požymiai Būgno lazdelės formos pirštai
Vyraujantis virškinamojo trakto veiklos ir mitybos sutrikimas	Kasos nepakankamumas ir kartotinis pankreatitas Mekoninis žarnų nepraeinamumas, distalinės žarnos obstrukcijos sindromas Tiesiosios žarnos prolapsas Lėtinė kepenų liga, klinikiniai ir (ar) histologiniai židininės ar daugiaskiltės kepenų cirozės požymiai Lėtinis mitybos sutrikimas, hipoproteinemija, edemos, riebaluose tirpių vitaminų stokos sąlygotos komplikacijos
Vyraujantis druskos (NaCl) netekimo sindromas	Ūminis NaCl netekimas Lėtinė metabolinė alkalozė
Vyrų urogenitalinės sistemos funkcijos sutrikimai	Obstrukcinė azoospermija dėl įgimtos abipusės sėklinio latako aplazijos

2 lentelė. Suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostikos kriterijai

Cistinės fibrozės požymiai	Bent vieno CF fenotipo klinikiniai požymiai <i>arba</i> šeiminei anamnezė (diagnozuota cistinė fibrozė)
Laboratorinių tyrimų rodikliai	Padidėjusi chloro koncentracija prakaito (≥ 60 mmol/l) <i>arba</i> nustatytos dvi CFTR geno mutacijos, lemiančios cistinę fibrozę, <i>arba</i> pakitęs nosies epitelio biologinių potencialų skirtumas <i>in vivo</i>

- epizodiniu ir lėtiniu distalinių žarnų obstrukcijos sindromu;
- tulžies pūslės akmenlige;
- gastroezofaginiu refluku;
- lėtiniu kepenų pažeidimu;
- vartų venos hipertenzija;
- storosios žarnos striktūromis;
- artritu;
- osteoporoze;
- vyrų nevaisingumu;
- cukriniu diabetu;
- elgesio ir psichologiniais sutrikimais.

Spontaninis pneumotoraksas pasitaiko 3–4 proc. CF sergančių ligonių. Pagrindiniai pneumotorakso rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, sunkesnė bronchų obstrukcija, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *Aspergillus spp.* infekcija.

Minimalus kraujo atsikosėjimas būdingas daugumai CF ligonių. Gausus kraujavimas iš plaučių, kai pacientas atkosti daugiau kaip 200 ml kraujo per parą, arba kartotinis kraujavimas, kai kelias dienas atkosima mažiau po 100 ml kraujo, pasitaiko 4 proc. CF sergančių asmenų ir lemia didesnę jų mirštamumą. Pagrindiniai rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, sunkesnė bronchų obstrukcija, *S. aureus* infekcija.

Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė pasitaiko 10–20 proc. CF sergančių ligonių ir yra susijusi su spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu. Jos diagnozė nustatoma remiantis 5 diagnostikos kriterijais:

1. Klinikiniai požymiai: sustiprėjęs kosulys, švokštimas, pakitęs skrepliavimas, pablogėjęs plaučių funkcija.
2. Padidėjęs bendras IgE kiekis kraujo serume.
3. Teigiamas alerginis odos mėginys su *Aspergillus fumigatus* antigenu ar padidėjęs specifinių IgE antikūnų prieš *Aspergillus fumigatus* kiekis.
4. Rasti specifiniai precipituojantys *Aspergillus fumigatus* antikūnai serume ar *Aspergillus fumigatus* IgG.
5. Pokyčiai rentgenogramoje: infiltratas, gleivių kamštis ar yra pakitimų lyginant su ankstesne rentgenograma.

Virškinamojo trakto pažeidimai CF sergantiems vaikams dažniausiai pasireiškia malabsorbcijos sindromu. Suaugusiems pacientams dažnesnės virškinamojo trakto komplikacijos. Didžiauma komplikacijų susijusių su kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumu, kliniškai pasireiškiančiu nepakankamos mitybos požymiais (liesėjimu). Dėl didelio kasos sekreto klampumo kasos latakai užkemšami ir distaliau esančiuose audiniuose vyksta autolizė, uždegimas, galiausiai – kasos audinio fibrozė. Visi šie pokyčiai lemia egzokrininę kasos nepakankamumą, riebalų rezorbcijos sutrikimus ir sutrikusį riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K) pasisavinimą.

Trečdaliui ligonių dėl tirštos tulžies, užkemšanos tulžies latakus, sukeliančios uždegimą, nustatomas kepenų pažeidimas: kepenų suriebinėjimas, fokalinė kepenų cirozė; rečiau cirozė progresuoja ir komplikuojasi vartų venos hipertenzija.

CF sergantiems ligoniams dažniau pasitaiko tulžies pūslės ligos: akmenligė, cholecistitas, neretai aptinkama nefunkcionuojanti tulžies pūslė. Taip pat dažnai diagnozuojama gastroezofaginio reflukso liga.

Dėl įgimtų abipusės sėklinio latakų aplazijos ir obstrukcinės azoospermijos vyrai (iki 95 proc. ligonių) negali turėti vaikų. Paprastai kapšelio apčiuopa padeda

nustatyti šią anomaliją (neapčiuopiamas sėklinis latakas, sėklinės pūslytės hipoplaziškos, nefunkcionuojančios, prielipo dažnai būna tik galvutė). CF sergančių moterų reprodukcinė sistema anatomiškai nepakinta, tačiau jų gimdos kaklelio sekreto reologinės savybės yra kitokios nei sveikų moterų. CF sergančioms moterims nevaisingumas nustatomas dažniau, tik neaišku, ar tai lemia gimdos kaklelio sekreto reologinių savybių pokyčiai, ar bendroji ligonių sveikatos būklė.

Iki šiol diskutuojama, ar tikslinga skirti CF pagal sunkumo kategorijas, nes apibūdinimas „lengva CF“ ar „sunki CF“ yra gan subjektyvus. Ligos sunkumas nėra tiesiogiai susijęs su plaučių funkcijos sutrikimu, chloro koncentracija prakaitu, CFTR geno mutacijų tipais ar jų skaičiumi, identifikuotais mikroorganizmais kvėpavimo takuose, pažeistų organų ar ligos paūmėjimų skaičiumi. Be to, gydymo taktika priklauso ne nuo ligos sunkumo, o nuo pažeistų organų funkcijos sutrikimo, taigi klinikinėje praktikoje klasifikuoti CF pagal ligos sunkumą nėra tikslinga. Vis dėlto reguliariai atliekami plaučių funkcijos ir mikrobiologinis kvėpavimo takų sekreto tyrimai padeda įvertinti ar numatyti CF progresavimo greitį, skiriamo gydymo veiksmingumą, spręsti dėl plaučių transplantacijos laiko ir pan.

Visuotinai priimtų CF paūmėjimo sunkumo kriterijų nėra. Vis dėlto svarbu CF paūmėjimus skirti į nesunkius ir sunkius (pastarieji lemia didesnę CF ligonių mirštamumą), nes tai padeda laiku skirti adekvatų gydymą. Sunkiu CF paūmėjimu laikytinas bendrosios ligonio būklės ir kvėpavimo organų funkcijos pablogėjimas (blogėjantis kraujo įsotinimas deguonimi, anglies dvideginio susilaikymas, kvėpavimo raumenų silpnumas, plautinės širdies klinikinių požymių atsiradimas ar sustiprėjimas) esant bent dar vienam kriterijui iš trijų:

1. Kvėpavimo takų infekcija (diagnozuojama esant bent dviem požymiams: padidėjusiam skreplių kiekiui, dusuliui, karščiavimui > 38° C bent 48 val., naujiems pokyčiams krūtinės ląstos rentgenogramoje).
2. Pneumotoraksas.
3. Kraujo atkosėjimas.

Diagnozėje nurodomas vyraujantis pažeidimas – kvėpavimo sistemos ar (ir) virškinamojo trakto: plaučių CF, žarnyno CF, mišri CF. Klinikinėje praktikoje pasitaiko netipinių CF formų, kai esant normaliam arba abejotinam prakaito mėginiui, yra bent vienas CF fenotipas ir nustatyta bent viena CFTR geno mutacija. Tokiu atveju liga koduojama kaip nepatikslinka CF (E 84.9). Diagnozėje nurodomas ir ligos paūmėjimas (jei jis sunkus – sunkumas), komplikacijos.

CF diagnozės formulavimo ir kodavimo pagal Tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10) pavyzdžiai:

- Plaučių cistinė fibrozė (*Fibrosis cystica pulmonalis*) (E 84.0).
- Plaučių cistinė fibrozė, sunkus paūmėjimas. Dešinysis pneumotoraksas. Lėtinio kvėpavimo nepakankamumo paūmėjimas (*Fibrosis cystica pulmonalis, exacerbatio gravis. Pneumothorax dexter. Insufficiencia pulmonalis chronica exacerbata*) (E 84.0).
- Žarnyno cistinė fibrozė. (*Fibrosis cystica intestinalis*) (E 84.1).
- Mišri cistinė fibrozė (*Fibrosis cystica mixta*) (E 84.8).
- Nepatikslinka cistinė fibrozė (*Fibrosis cystica non-specificata*) (E 84.9).

3. GYDYMAS

CF sergančių ligonių gydymo tikslas – pailginti pacientų gyvenimo trukmę ir pagerinti jų gyvenimo kokybę. To siekiama lengvinant ligos klinikinius simptomus, gerinant pažeistų organų funkciją. Kvėpavimo organų pažeidimas yra esminis, lemiantis ligos eigą bei

prognozę. Kompleksinis CF gydymas apima pūlingo kvėpavimo takų sekreto šalinimą, kvėpavimo takų infekcijos slopinimą, mitybos keitimą, bendrą organizmo stiprinimą, fizinius pratimus bei kitas priemones, taip pat komplikacijų gydymą.

3.1. Antibakterinis gydymas

Ne taip kaip vaikams, kuriems vyraujantys kvėpavimo takų patogenai yra meticilinui jautrus *S. aureus* (dažnumas – iki 60 proc.) ir *H. influenzae*, suaugusiems pacientams dažniausiai nustatoma *P. aeruginosa* (iki 80 proc.) bei meticilinui jautrus ar atsparus *S. aureus*. Todėl racionalus, bet adekvatus mikrobiologinių tyrimų rezultatais pagrįstas gydymas antibiotikais yra medikamentinio CF gydymo pagrindas (3 lentelė). Progresuojant CF, neretai išskiriama ir kitų gramneigiamų, kitų ligų atvejais retai pasitaikančių bakterijų (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Ralstonia pickettii* ar *Pandorea apista*). Todėl, atliekant CF sergančių pacientų skreplių mikrobiologinį tyrimą, labai svarbu parinkti selektyvias, šiems retiems sukėlėjams tinkamas mitybos terpes. Kvalifikuota mikrobiologinė tarnyba, galinti tiksliai nustatyti patogeno morfologinį tipą ir jautrumą antibakteriniams vaistams, yra būtina sėkmingo CF gydymo sąlyga. Antibakterinis gydymas CF ligoniams skiriamas šiais klinikiniais atvejais:

1. Paūmėjusios infekcijos gydymas. Antibiotikų skiriama remiantis paūmėjimo metu atlikto ar paskutinio mikrobiologinio tyrimo rezultatais. Atsižvelgiant į paūmėjimo sunkumą, skiriama geriamųjų ar į veną leidžiamų antibiotikų. Geriamųjų antibiotikų gali būti skiriama, kai CF paūmėjimas nesunkus. Esant sunkiam CF paūmėjimui, dėl infekcijos sukėlėjų atsparumo geriamiesiems antibiotikams ir (ar) gydymo jais neveiksmingumo, rekomenduojama skirti antibiotikų į veną. Gydymo antibiotikais kursas, priklausomai nuo klinikinių simptomų regresavimo ir plaučių funkcijos gerėjimo, paprastai tęsiamas 14–21 dienas. Ilgesnė gydymo trukmė dėl rizikos išsivystyti bakterijų atsparumui nerekomenduojama. Parenkamas kiekvieną bakterijų rūšį veikiantis antibiotikas, o gramneigiamiems patogenams – bent du bakteriocidiškai veikiantys antibiotikai. Dauguma CF ligonių yra nepakankamos mitybos, turi menkesnį riebalinį audinį, todėl daugelio antibiotikų (penicilinų, cefalosporinų, aminoglikozidų, fluo-

rochinolonų) farmakokinetika jų organizme esti pakitusi, todėl jiems tenka skirti didesnę antibiotikų paros dozę bei kontroliuoti jų koncentraciją kraujyje.

- 2. *S. aureus* eradikacija.** *S. aureus* išnaikinti tikslinga skirti 2–4 sav. gydymo kursą veikliais antibiotikais, net ir nesant akivaizdžių infekcijos simptomų. Nors eradikacija būna sėkminga 75 proc. atvejų, baigus gydymą antibiotikais, *S. aureus* infekcija neretai atsinaujina. Ilgalais profilaktinis gydymas flukloksacilinu atitolina *S. aureus* reinfekciją bei retina ligos paūmėjimus. Deja, ilgalaikis stafilokokus veikiantis gydymas gali sąlygoti *P. aeruginosa* infekciją, ir kol kas dar nepakanka duomenų pagrįsti ilgalaikio profilaktinio stafilokokus veikiančio gydymo naudą sergant CF.
- 3. *P. aeruginosa* eradikacija.** Užsikrėtimas *P. aeruginosa* ir šio sukėlėjo persistencija apatiniuose kvėpavimo takuose susiję su sunkesne CF eiga ir didesniu ligonių mirštamumu. Ligos pradžioje *P. aeruginosa* padermės būna nemukoidinio fenotipo ir jautrios daugeliui antibiotikų. Todėl, taikant tinkamą gydymą antibiotikais, jos gali būti išnaikintos. Ligai progresuojant, nemukoidines padermes pakeičia mukoidinio fenotipo padermės. Tai lemia greitesnį plaučių funkcijos blogėjimą ir didesnę mirties riziką. Mukoidinio fenotipo *P. aeruginosa* išnaikinti jau beveik neįmanoma ir antibiotikų skiriama tik patogenui slopinti. Taigi pirmą kartą nustatčius *P. aeruginosa* infekciją rekomenduojama iš karto taikyti tinkamą gydymą, kad patogenas būtų išnaikintas ir išvengta lėtinės infekcijos. Nors visuotinai priimtų ankstyvos eradikacijos rekomendacijų nėra, siūlomas geriamojo ciprofloksacino ir inhaliuojamojo tobramicino (ar kolistino) 4 sav. gydymo kursas. Esant kartotinei ar mukoidinio fenotipo *P. aeruginosa* infekcijai, rekomenduojamas ilgesnis, iki 3 mėn., gydymo kursas. Gydant vien tik inhaliuojamuoju tobramicinu taip pat pavyksta išnaikinti *P. aeruginosa*.

4. **Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos slopinimas.** Esant lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai, tikslinga spręsti dėl ilgalaikio infekcijos sukėlėjo slopinamojo gydymo. Tuo tikslu gali būti skiriama inhaliuojamojo tobramicino ar inhaliuojamojo kolistino. Toks gydymas pagerina klinikinę ligos eigą, tačiau dar nėra išsiaiškinta optimali jo trukmė. Gydant geriamuoju azitromicinu, gerėja plaučių funkcija ir retėja CF paūmėjimai.

Kadangi apibendrintų azitromicino veiksmingumo duomenų stokojama, sprendimas dėl jo skyrimo priimamas individualiai. Siekiant išvengti mikobakterijų atsparumo makrolidams, rekomenduojama prieš skiriant azitromiciną atlikti skreplių mikroskopinį tyrimą dėl rūgščiai atsparių mikobakterijų. Duomenų apie azitromicino veiksmingumą nepseudomoninės infekcijos atveju dar nepakanka.

3 lentelė. Antibakteriniai vaistai cistinei fibrozei gydyti

Patogenas	Indikacijos	Antibakterinis vaistas	Rekomenduojamas dozavimas	Pastabos
<i>S. aureus</i> , jautrus meticilinui	Pirmą kartą nustatyta besimptomė infekcija ar lengvas paūmėjimas	Flukloksacilinas, geriamasis Cefadroksilas, geriamasis Klindamicinas, geriamasis Cefuroksimas, geriamasis	1–2 g kas 6 val. 1–2 g kas 12 val. 600 mg kas 6 val. 500 mg kas 12 val.	
	Sunkus paūmėjimas	Oksacilinas į v. Cefazoliną į v. Cefuroksimas į v.	2 g kas 6 val. 2 g kas 8 val. 1,5 g kas 6–8 val.	
	Ilgalaikis gydymas esant lėtinei <i>S. aureus</i> infekcijai	Flukloksacilinas, geriamasis	1–2 g kas 6 val.	
<i>S. aureus</i> , atsparus meticilinui		Vankomicinas* į v.	1 g kas 12 val.	
<i>P. aeruginosa</i>	Ankstyvoji eradikacija ar lengvas paūmėjimas	Ciprofloksaciną, geriamasis Tobramicinas, inhaliuojamasis Kolistinas, inhaliuojamasis	750 mg kas 12 val. 300 mg kas 12 val. 2 mln. vienetų kas 8 val.	Eradikacijai – iki 3 mėn.; esant paūmėjimui – 2 sav. 3 kursai (kas 28 d.) Kai yra atsparumas tobramicinui
	Neefektyvi ankstyvoji eradikacija ar sunkus paūmėjimas	Piperacilinas su tazobaktamu į v. Ceftazidimas į v. Cefepimas į v. Aztreonamas į v.	4,5 g kas 6–8 val. 2–3 g kas 8 val. 2 g kas 8 val. 2 g kas 6–8 val.	Kai yra alergija ar atsparumas pseudomonas veikiantiems penicilinams ir cefalosporinams
		Tobramicinas* į v. Gentamicinas* į v. Amikacinas* į v.	10 mg/kg kas 24 val. 5–7 mg/kg kas 24 val. 20–30 mg/kg kas 24 val.	
	Infekciją slopinantis gydymas	Tobramicinas, inhaliuojamasis Kolistinas, inhaliuojamasis Azitromicinas	300 mg kas 12 val. 2 mln. vienetų kas 8 val. 500 mg 3 kartus per sav.	3 kursai ir daugiau (kas 28 d.) Kai yra atsparumas tobramicinui 6 mėn. kursas
<i>S. aureus</i> , jautrus meticilinui, ir <i>P. aeruginosa</i>		Piperacilinas su tazobaktamu į v. Imipenemas su cilastatinu į v. Meropenemas į v. Tobramicinas* į v. Gentamicinas* į v. Amikacinas* į v.	4,5 g kas 6–8 val. 1 g kas 6 val. 2 g kas 8 val. 10 mg/kg kas 24 val. 3–5 mg/kg kas 24 val. 20–30 mg/kg kas 24 val.	
<i>S. aureus</i> , atsparus meticilinui, ir <i>P. aeruginosa</i>		Vankomicinas* Piperacilinas su tazobaktamu į v. Ceftazidimas į v. Cefepimas į v. Aztreonamas į v.	1 g kas 12 val. 4,5 g kas 6–8 val. 2–3 g kas 8 val. 2 g kas 8 val. 2 g kas 6–8 val.	Esant alergijai ar atsparumas pseudomonas veikiantiems penicilinams ir cefalosporinams
		Tobramicinas* į v. Gentamicinas* į v. Amikacinas* į v.	10 mg/kg kas 24 val. 3–5 mg/kg kas 24 val. 20–30 mg/kg kas 24 val.	

* stebėti vaisto koncentraciją kraujyje; į v. – į veną.

3.2. Bronchų drenažo gerinimas

Mukociliarinio klirensa gerinimas, skatinant klampaus bronchų sekreto pasišalinimą, yra vienas iš ilgalaikio CF gydymo tikslų. Tam taikomi įvairūs fizinės terapijos metodai, pvz.: pozicinis drenažas, krūtinės ląstos perkusija. Nors šių fizinės terapijos metodų veiksmingumas gydant CF yra įrodytas, jie gali sąlygoti hipoksijos epizodus ar gastroezofaginę refliuksą. Be to, kasdienis pozicinis drenažas ar krūtinės ląstos perkusija užima nemažai laiko, jiems atlikti reikalinga kvalifikuotų specialistų pagalba. Dėl to pacientas tampa priklausomas nuo kitų asmenų, o tai blogina jo gyvenimo kokybę. Todėl siūloma įvairių fizinės terapijos metodų, kuriais gydytis gali pats CF sergantis žmogus: aktyvus kvėpavimas, forsutas iškvėpimas, iškvėpimas su teigiamu slėgiu naudojant kaukę, rankiniai osciliaciniai prietaisai, aukšto dažnio krūtinės ląstos kompresija, intrapulmoninė perkusinė ventiliacija, autogeninis drenažas ir kiti. Kol kas nėra įrodyta, kad kuris nors fizinės terapijos metodas veiksmingumu pranoktų kitus. Fizinės terapijos metodas, jo taikymo dažnumas ir trukmė parenkami individualiai. Pacientui, kuris patiria minimalius kvėpavimo takų simptomus, gali pakakti vieno seanso per dieną, o esant gausesniai bronchų sekreto kiekiui, gali prireikti trijų ar daugiau seansų. Reguliarūs fiziniai pratimai taip pat gerina mukociliarinį klirensą, lėtina plaučių funkcijos silpnėjimą, stiprina širdies ir kraujagyslių sistemos būklę bei funkcinį pajėgumą, gerina gyvenimo kokybę. Taigi, CF ligonių rehabilitacija, apimanti fizinius pratimus ir įvairius fizinės terapijos metodus, yra neatsiejama kompleksinio CF gydymo dalis.

Inhaliuojamoji dornazė alfa yra rekombinantinė

žmogaus deoksiribonukleazė, kuri suskaldo neląstelinę DNR į smulkius fragmentus ir taip sumažina skreplių klampumą. Ilgalaikis gydymas dornaze alfa retina CF paūmėjimus bei pagerina plaučių funkciją. Rekomenduojama dornazės alfa paros dozė yra 2,5 mg, įpurškiant vaisto purkštuvu vieną kartą per dieną.

Inhaliuojamasis hipertotoninis (7 proc.) valgomosios druskos (NaCl) tirpalas drėkina kvėpavimo takus, pagerina reologines skreplių savybes, mukociliarinį klirensą bei plaučių funkciją. Hipertotoninio NaCl tirpalo inhaliuojama bent du kartus per dieną. Prieš NaCl tirpalo inhaliaciją, siekiant apsisaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos, tikslinga suvartoti bronchus plečiantį vaistą.

Tyrimų, skirtų palyginti dornazės alfa ir hipertotoninio NaCl tirpalo efektyvumą suaugusiems asmenims, neatlikta. Nustatyta, kad CF sergantiems vaikams inhaliuojamoji dornazė alfa yra veiksmingesnė (vertinant plaučių funkcijos pagerėjimą) nei hipertotoninis NaCl tirpalas. Vartoti dornazę alfa pacientui patogiau, nes inhaliuojama vieną kartą per dieną, vaistas geriau toleruojamas, bet yra gerokai brangesnis. Kadangi dornazės alfa ir NaCl tirpalo veikimo mechanizmai skirtingi bei gali papildyti vienas kito poveikį gerinant bronchų valomąją funkciją, galima gydyti jais abiem (pirmiau inhaliuoti NaCl tirpalą). Rekomenduojama mukociliarinį klirensą gerinančių vaistų vartojimą derinti su fizinės terapijos metodais ir (ar) fiziniiais pratimais.

Inhaliuojamasis N-acetilcisteinas mažina skreplių klampumą, kaip ir geriamosios vaisto formos, tačiau jo veiksmingumas gydant CF neįrodytas.

3.3. Bronchus plečiantys vaistai

Bronchų obstrukcija sergant CF gali atsirasti dėl įvairių priežasčių: pūlingam sekretui užkimšus kvėpavimo takus, dėl uždegimo sustorėjus bronchų sienelėi ar susidarius bronhektazij. Daliai pacientų dėl padidėjusio bronchų reaktyvumo gali pasireikšti astmai būdingi simptomai: kosulys, švilpimas krūtinėje, dusulys po kontakto su alergenais ar šaltu oru, krūvio metu. Dalies ligonių kvėpavimo takai esti kolonizuoti *Aspergillus spp.*, o ligos požymiai atitinka diagnostinius alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės kriterijus. Išsamų ilgalaikį klinikinių tyrimų, skirtų įvertinti β_2 agonistų naudą gydant CF, neatlikta. Tačiau daugelyje

tarptautinių CF sutarimų nurodoma, kad šie vaistai yra sudedamoji standartinio medikamentinio CF gydymo dalis. Trumpai ar ilgai veikiantys β_2 agonistai vartotini prieš fizioterapijos procedūras (pagerina kvėpavimo takų sekreto pasišalinimą), prieš mukolitikų ar antibiotikų inhaliacijas (apsaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos), kad vaistas geriau pasiskirstytų ir įsiskverbtų į plaučius.

Tyrimų, kuriais būtų įrodytas ilgalaikis teofilino ir anticholinerginių vaistų (ipratropiumo bromido, tiotropio) veiksmingumas gydant CF, kol kas nepakanka.

3.4. Vaistai nuo uždegimo

Geriamieji gliukokortikoidai dėl neįrodyto klinikinio veiksmingumo bei nepageidaujamų reiškinių (osteoporozė, cukrinis diabetas, katarakta ir kt.) ilgalaikiam CF gydymui nevartojami. Galimas trumpas, iki 5 dienų trukmės, geriamųjų gliukokortikoidų kursas CF paūmėjimo metu, kai vyrauja klinikiniai astmos simptomai. Inhaliuojamųjų gliukokortikoidų veiksmingumas gydant CF taip pat neįrodytas. Todėl, esant alerginei bronchopulmoninei

aspergiliozei ar į astmą panašioms klinikinėms simptomams, sprendimas skirti inhaliuojamųjų ar geriamųjų gliukokortikoidų priimamas individualiai.

CF sergantiems vaikams didelės ibuprofeno dozės gali lėtinti plaučių funkcijos blogėjimą, suretinti hospitalizavimą dėl CF paūmėjimų, bet suaugusiems pacientams ibuprofeno veiksmingumas neįrodytas, todėl šis vaistas nerekomenduojamas.

4 lentelė. Inhaliuojamieji vaistai cistinei fibrozei gydyti

Vaistų grupė	Vaistai	Rekomenduojamas dozavimas
Bronchus plečiantys vaistai:		
• trumpai veikiantieji β_2 agonistai	Salbutamolis	100–200 μ g kas 6–8 val. arba kai reikia
• ilgai veikiantieji β_2 agonistai	Formoterolis	9–12 μ g kas 12 val.
	Salmeterolis	50 μ g kas 12 val.
Mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai	Dornazė alfa	2,5 mg kas 24 val.
	NaCl	7 proc. 4 ml kas 12 val.
Gliukokortikoidai*	Beklometazonas	500–1000 μ g kas 12 val.
	Budezonidas	400 μ g kas 12 val.
	Flutikazonas	500 μ g kas 12 val.

* Sprendimas skirti gliukokortikoidų priimamas individualiai.

3.5. Skiepijimas

Virusinė infekcija – dažna CF paūmėjimų priežastis, sąlygojanti ir bakterinės infekcijos paūmėjimą. Todėl CF pacientus rekomenduojama kasmet skiepyti negyva gripo vakcina. Nors nosiaryklėje *S. pneumoniae* randama iki 14 proc. CF sergančių suaugusių asmenų

(vaikams iki 5 metų – 70 proc.), šis sukėlėjas nėra dažna infekcinio CF paūmėjimo priežastis suaugusiems. Todėl sprendimas skiepyti konjuguota pneumokokine vakcina priimamas individualiai, įvertinus šalutinių reiškinių rizikos ir naudos santykį.

3.6. Mityba

Mitybos nepakankamumo profilaktika yra vienas svarbesnių CF gydymo tikslų. Rekomenduojamas energijos suvartojimas sudaro 120–150 proc. sveiko asmens paros normos. Pacientams, sergantiems CF, rekomenduojama mityba, kurioje 35–40 proc. kalorijų gaunama iš riebalų. Specifinių raciono ribojimų sergant CF nėra. Dietologo patarimu maisto racioną galima išplėsti įvairiais papildais, kad būtų garantuotas pakankamas maisto kalorijų kiekis.

Menkos mitybos pacientai ($KMI < 19 \text{ kg/m}^2$) arba pacientai, kuriems mažėja svoris, turi būti ištirti ir stebimi, papildomai koreguojant mitybą. Turi būti suskaičiuotas individualus paros energijos poreikis bei įvertintas realus kalorijų suvartojimas.

Pacientams, kuriems yra sunkus (< 75 proc. idealios kūno masės) ar vidutinio sunkumo (75–79 proc. idealios kūno masės) mitybos nepakankamumas, mitybą reikia koreguoti aktyviai: papildomai maitinti naktį per nazoen-

terinį zondą, gastrostomą ar jejunostomą. Enterinio maitinimo mišiniai parenkami individualiai. Jei pacientui skiriami vartoti elementiniai ar pusiau elementiniai mišiniai, papildomai kasos fermentų nereikia, o jei standartiniai subalansuoti mišiniai – kartu papildomai skirtini ir kasos fermentų preparatai. Parenterinis maitinimas taikomas esant sunkiam mitybos nepakankamumui, kai negalima užtikrinti visaverčio enterinio maitinimo.

Pacientai, kuriems yra kasos nepakankamumas, dažnai stokoja riebaluose tirpių vitaminų, todėl šių vitaminų rekomenduojama vartoti papildomai: vitamino A 10 000 TV/d., vitamino E 200–400 TV/d., vitamino D 400–800 TV/d., vitamino K 2,5–5 mg/sav. Pacientams, kurie dažnai gydomi antibiotikais arba yra patyrę kraujavimo epizodų, vitamino K dozę galima padidinti. Kitų vitaminų ar mikroelementų rutiniškai skirti nereikėtų, o tik esant klinikinį ar laboratorinių nepakankamumo požymių (pvz., esant geležies stokos anemijai).

3.7. Gydymas deguonimi

Nuolatinis gydymas deguonimi skiriamas išsivysčius lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui. Kadangi klinikinių tyrimų, skirtų įvertinti gydymo deguonimi poveikį CF pacientams, nepakanka, nuolatinio gydymo deguonimi kriterijai yra pritaikyti remiantis lėtine obstrukcine plaučių liga sergančių asmenų tyrimų rezultatais. CF sergančiam ligoniui nuolatinis gydymas deguonimi skiriamas, kai kvėpuojant aplinkos oru arterinio kraujo dalinis deguonies slėgis (PaO_2) ≤ 55 mm Hg arba PaO_2 56–59 mm Hg, ir

yra bent vienas iš šių kriterijų: plautinė hipertenzija, plautinė širdis ar kompensacinė eritrocitozė. Gydymas deguonimi gali būti taikomas ir tik fizinio aktyvumo ar miego metu, jei hemoglobino įsotinimas deguonimi matuojant pulsoksimetru (SpO_2) krūvio metu yra mažesnis nei 90 proc. arba miegant SpO_2 būna mažesnis nei 90 proc. ilgiau kaip 10 proc. viso miego laiko. Neinvazinė plaučių ventiliacija gali būti laikinai naudinga pacientams, laukiantiems plaučių transplantacijos.

3.8. Komplikacijų gydymas

Pneumotoraksas. Bendrieji pneumotorakso gydymo principai tokie pat kaip gydant kitos kilmės pneumotoraksą, bet yra keletas ypatumų. Kadangi, sergant CF, pneumotoraksas kartojasi (50–90 proc. – toje pačioje pusėje, iki 50 proc. – priešingoje), tikslinga pleuros ertmę drenuoti, o ne aspiruoti orą kateteriu. Kartotinio ar persistuojančio pneumotorakso atvejais reikia taikyti chirurginę pleurodezę. Jei dėl paciento būklės chirurginės pleurodezės taikyti negalima, tada spręsti dėl cheminės pleurodezės. Pleurodezę nelaikoma absoliučiaja kontraindikacija atlikti plaučių transplantaciją.

Kraujavimas iš plaučių. Daugeliu atvejų gausus kraujavimas baigiasi savaime ir specialių procedūrų kraujavimui sustabdyti neprireikia. Kadangi dažnai kraujo atkosima CF paūmėjimo metu, pacientams skiriamas gydymas antibiotikais. Dėl blogos riebalų absorbcijos ir vitamino K stokos gali sutrikti kraujo krešėjimas, todėl skiriama vitamino K ar šaldytos plazmos. Kelioms dienoms tikslinga laikinai nutraukti gydymą inhaliuojamaisiais vaistais (mukolitikais, antibiotikais), įprastus bronchų drenažo gerinimo metodus pakeisti ne tokiais aktyviais. Jei gausus kraujavimas tęsiasi, reikia spręsti dėl bronchologinių kraujavimo stabdymo metodų ir bronchų arterijų embolizavimo. Išskirtiniais atvejais atliekama plaučio skilties rezekcija.

Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė. Geriamasis prednizolonas yra pirmaeilis vaistas, bet, jei efektas nepakankamas ar pasireiškia vaisto šalutinis poveikis, sprendžiama ir dėl itrakonazolo skyrimo. Kitų vaistų, kaip antai: inhaliuojamųjų gliukokortikoidų ar amfotericino B, vorikonazolo, intraveninio metilprednizolono kursų, omalizumabo, veiksmingumas neįrodytas.

Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas. Pacientams, kuriems yra egzokrininės funkcijos nepakankamumas, pasireiškiantis steatorėja, turi būti taikomas pakeičiamasis gydymas kasos fermentais. CF pacientams rekomenduojama kasos fermentų skirti minimikrosferų pavidalo, turinčių atsparų skrandžio rūgščiai apvaskalą. Fermentų turėtų būti vartojama

per kiekvieną valgymą ar užkandžiavimą, o kapsulės išgeriamos pradedant valgyti arba pirmoje valgymo dalyje. Fermentų poreikis skaičiuojamas dvejopai: 1) pagal suvartotų riebalų kiekį – nuo 500 iki 4000 vienetų lipazės 1 gramui riebalų; šis metodas fiziologiškas, bet nuolatinis riebalų kiekio skaičiavimas gali varginti; 2) pagal paciento svorį – pradedama nuo 500 vienetų lipazės 1 kilogramui paciento kūno masės kiekvieno valgio metu. Jei skirta dozė greitai koreguoja riebalų malabsorbciją, ji mažinama iki minimalios efektyvios. Jei steatorėja tęsiasi, dozė didinama po 150–250 vienetų kilogramui kiekvieno valgio metu tol, kol pagerės ar išnyks simptomai, maksimali dozė – 2500 vienetų kilogramui paciento kūno masės. Šis metodas ne toks fiziologiškas, bet lengviau pritaikomas praktiškai. Vartojant šiuolaikinius minimikrosferų pavidalo kasos fermentų preparatus, fibrozinės kolonopatijos rizikos nėra.

Daliai pacientų, net vartojančių maksimalias fermentų dozes, steatorėja nesumažėja. Tam įtakos gali turėti netinkamas fermentų vartojimas ar nepalankios sąlygos jiems veikti: dažniausiai dėl padidėjusio rūgštingumo viršutinėje virškinamojo trakto dalyje, kuri lemia nepakankama bikarbonatų sekreciją, sutrinka fermentų išsiskyrimas iš minimikrosferų. Vaistai, mažinantys rūgštingumą, gali pagerinti vartojamų fermentų poveikį. Taip pat galima pridėti rūgščiai atsparaus apvaskalo neturinčių kasos fermentų preparatų. Trumpos žarnos sindromas bei buvusios žarnų rezekcijos, taip pat pagreitėjęs turinio slinkimas virškinamuoju traktu gali pabloginti gydymo kasos fermentais veiksmingumą. Šiais atvejais rūgščiai atspariu apvaskalu nedengti kasos fermentų preparatai, vartojami kartu su minimikrosferų pavidalo kasos fermentais bei rūgštingumą slopinančiais vaistais, gali pagerinti riebalų virškinimą skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje.

Pacientus, kuriems simptomai tęsiasi nepaisant adekvataus gydymo fermentais ir skrandžio rūgštingumo slopinimo, tikslinga papildomai ištirti dėl galimo infekcinio gastroenterito, parazitinių infekcijų, laktozės

netoleravimo, plonosios žarnos bakterijų išvešėjimo, cholestazės, celiakijos, *Clostridium difficile* infekcijos, Krono ligos, alergijos maistui, trumpos žarnos sindromo ar žarnų navikinės ligos.

Kasos endokrininės funkcijos nepakankamumas. CF sąlygotu cukrinio diabeto gydymas turėtų būti agresyvus. Pacientams nerekomenduojama skirti geriamųjų antidiabetinių vaistų. Ligoniams, kuriems būna hiperglikemija nevalgius, rekomenduojamas gydymas insulinu. Mityba tokia pat kaip ir kitų sergančių CF pacientų, tik rekomenduojama vengti produktų, kuriuose yra daug angliavandenių, bei labiau kreipti dėmesį į mitybos reguliarumą. Kadangi dažniausiai tam tikra bazinė insulino sekrecija sergant CF būna išlikusi, ketoacidozė pasitaiko gana retai, o hiperglikemija nevalgius gerokai mažesnė nei 1 tipo cukrinio diabeto atvejais, bet po valgio ji būna gana ženkli. Taigi pacientams, sergantiems CF sąlygotu cukriniu diabetu, rekomenduojamas trumpo veikimo insulinas prieš kiekvieną valgį. Daliai pacientų gali reikėti ir nedidelės dozės ilgo veikimo insulino. Sutrikusio gliukozės toleravimo bei cukrinio diabeto be hiperglikemijos nevalgius gydyti nerekomenduojama.

Kepenų pažeidimas. CF sergantiems pacientams, kuriems pažeidžiamos kepenys, labai svarbu nustatyti pažeidimo tipą, nes nuo to priklauso ir gydymas. Kepenų pažeidimo priežastys gali būti šios:

1. *Kepenų steatozė.* Nors tiksli kepenų steatozės sergant CF priežastis nežinoma, svarbiausia gydant kepenų steatozę – optimizuoti mitybą. Pacientams turėtų būti šalinamas būtinųjų riebalų rūgščių, karnitino, cholino stygius, įvertintas pakeičiamojo gydymo kasos fermentais efektyvumas, skiriama pakankamai riebaluose tirpių vitaminų. Jei pacien-

tas yra geros mitybos, tikslinga įvertinti, ar kepenų steatozės negalėjo sukelti alkoholis, toksinai ar vaisiai, bei šalinti priežastį. Taip pat tikslinga iširti, ar nėra CF sąlygotu cukrinio diabeto.

2. *Dešinėsios širdies nepakankamumas.* Kepenų pažeidimas, sąlygotas dešinėsios širdies nepakankamumo, gydomas koreguojant kardiopulmoninę funkciją bei hipoksiją.
3. *Cholestazė bei kepenų fibrozė ar cirozė.* Pacientus, sergančius CF sąlygotu cholestaziniu kepenų pažeidimu, rekomenduojama gydyti ursodezoksicholine rūgštimi. Jiems labai svarbu šalinti riebaluose tirpių vitaminų stoką. Vitamino E rekomenduojama skirti 400–1200 TV/d., vitamino D₂ ar D₃ 800–1600 TV/d. Tiksli vitamino A dozė šiuo atveju nėra nustatyta, bet, esant mažai retinolio koncentracijai kraujyje, rekomenduojama skirti 10000–20000 TV/d. ir stebėti retinolio bei jį prisijungiančio baltymo koncentraciją serume. Esant sutrikusiai koaguliacijai, papildomai skiriama vitamino K.

Vartų venų hipertenzijos gydymas sergant CF toks pat kaip ir kitos kilmės vartų venos hipertenzijos atvejais. Kepenų transplantacija galima, esant galutinių stadijų kepenų ligai bei pakankamai gerai kvėpavimo sistemos būklei. CF sergantys pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas, privalo būti skiepijami nuo hepatito A ir B, nevartoti hepatotoksinių vaistų ir žolinių preparatų, taip pat alkoholio.

Nevaisingumas. CF sergančių vyrų spermatogenezė paprastai esti normali, todėl dirbtinis apvaisinimas gali išspręsti jų nevaisingumo problemą. Spermą gali būti paimama tiek iš prielipo, tiek iš sėklidės, o spermatozoidai panaudoti intracitoplazminei injekcijai ar apvaisinimui *in vitro*.

3.9. Plaučių transplantacija

Plaučių transplantacija atliekama pacientams, kai, nepaisant optimalaus gydymo, liga progresuoja, sąlygoja blogą gyvenimo kokybę bei prognozę. Kruopščiai atrinktiems pacientams plaučių transplantacija padeda pailginti gyvenimo trukmę bei pagerinti jo kokybę. Pasaulio plaučių transplantacijos centrų duomenimis, vienerių metų išgyvenimas po plaučių transplantacijos siekia 80 proc., penkerių – 60 proc., dešimties – iki 40 proc. Kadangi donorų organų trūksta, laukti transplantacijos recipientui tenka gana ilgai, kartais net iki kelerių metų. Svarbu, kad transplantacijos laukimo laikas nevirsytų paciento numanomos gyvenimo trukmės. Todėl būtina laiku siųsti CF ligonį į transplantacijos centrą ir, esant indikacijų, įtraukti į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą. Siuntimo į plaučių transplantacijos centrą sąlygos: 1) forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV₁) < 30 proc. normalaus dydžio

arba FEV₁ sparčiai mažėja, ypač jaunos moterims (< 20 metų); 2) sunkūs CF paūmėjimai, reikalingi gydymo intensyviosios terapijos skyriuje; 3) dažnėjantys CF paūmėjimai, kuriems gydyti reikia antibiotikų; 4) kartotinis ir sunkiai gydomas pneumotoraksas; 5) kartotinis kraujavimas iš plaučių, kurio nepavyksta kontroliuoti bronchų arterijų embolizavimu.

Indikacijos CF pacientui atlikti plaučių transplantaciją: 1) kvėpavimo nepakankamumas, kuriam gydyti nuolat būtinas deguonis; 2) hiperkapnija; 3) plautinė hipertenzija.

CF sergančių pacientų, kurių kvėpavimo takai užkrėsti *Burkholderia cepacia* padermių, mirštamumas po transplantacijos yra 30–40 proc. didesnis nei tų, kurių kvėpavimo takai užkrėsti kitų patogenų. Ar įtraukti *Burkholderia cepacia* padermėmis užsikrėtusius CF ligonius į laukiančiųjų transplantacijos sąrašą, sprendžiama individualiai.

4. PAGALBOS LIGONIAMS ORGANIZAVIMAS

Suaugusiems pacientams specializuota medicinos pagalba teikiama suaugusiųjų CF centruose (toliau – Centras), kurie steigiami Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose ir Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Centre teikiama ambulatorinė ir stacionarinė pagalba. CF sergantiems pacientams turi būti taikomi šie diagnostikos ir gydymo metodai:

- prakaito mėginys;
- CFTR geno mutacijų tyrimas;
- mikrobiologiniai infekcijos sukėlėjų (įskaitant *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, netuberkuliozinės mikobakteriozės) tyrimai;
- vaistų (aminoglikozidų, vankomicino, riebaluose tirpių vitaminų) koncentracijos kraujyje tyrimai;
- radiologiniai tyrimai (įskaitant kompiuterinę tomografiją, magnetinio rezonanso tomografiją, plaučių arterijų angiografiją);
- kvėpavimo funkciniai tyrimai (įskaitant dujų difuzijos tyrimą, kūno pletizmografiją, fizinio krūvio mėginius);
- endoskopiniai tyrimai: bronchoskopija, ezofago-gastroduodenoskopija, kolonoskopija;
- kaulų tankio tyrimas.
- bronchų arterijų embolizacija;
- neinvazinė ir invazinė plaučių ventiliacija;
- plaučių transplantacija (atliktina bent viename iš Centrų).

Centras veikia specializuotoje pulmonologijos klinikos (centro) bazėje. Centro veiklai vadovauja Centro vadovas – gydytojas pulmonologas. CF ligoniams pagalbą Centre teikia dar bent vienas gydytojas pulmonologas ir slaugytoja, turintys savo dublerius. Centro veikloje dalyvauja deleguoti kitų specialybių gydytojai konsultantai: dietologas, reabilitologas, socialinis darbuotojas, psichologas, klinikinis farmakologas, klinikinis mikrobiologas, gastroenterologas, endokrinologas, ausų, nosies, gerklės gydytojas, pilvo chirurgas, akušeris ginekologas, klinikinis genetikas.

Centre organizuojamas CF sergančių ligonių mokymas: pacientams ir artimiesiems suteikiama žinių apie pačią ligą, jos patofiziologiją, genetiką, galimas komplikacijas, gydymą bei prognozę. Pirmos eilės ligonių giminačiams sudaromos sąlygos gauti genetinę konsultaciją CFTR geno mutacijai išsiaiškinti.

Centras glaudžiai bendradarbiauja su vaikų CF centru – įsitraukia į paslaugų teikimą 6 mėn. iki pacientui sueinant 18 metų. Visi vaikų ir suaugusių pacientų pagalbos organizavimo, diagnostinių procedūrų bei gydymo skirtumai dokumentuojami ir

pateikiami pacientams iš anksto prieš perimant iš vaikų CF centro. Perimant pacientą teikti tolesnę pagalbą, priimama ir vaikų CF centro parengta bei vadovo patvirtinta viso paciento stebėjimo laikotarpio ataskaita.

Centras privalo turėti ligoninės patvirtintus nuostatus ir ligoninės Infekcijų kontrolės tarnybos patvirtintą CF pacientų infekcijos profilaktikos protokolą.

Kasmetinis paciento būklės vertinimas. CF gydymo sėkmę lemia visavertis pacientų ištirimas ir siekis išsaugoti vidaus organų funkciją. Kiekvienas pacientas turi būti tinkamai tiriamas ir stebimas pagal sudarytą kasmetinio tyrimo planą. Į kasmetinį paciento būklės vertinimą įeina:

1. Detali einamųjų metų anamnezė (ligos paūmėjimų, komplikacijų pobūdis ir skaičius, vartoti antibiotikai, jų dozavimas ir gydymo kursų skaičius, diagnozuoti infekcijos sukėlėjai bei jų jautrumas antibakteriniams vaistams, nedarbo dienų skaičius, neįgalumas).
2. Paciento klinikinis ištirimas.
3. Fizinės terapijos metodikos, jų taikymo dažnumo ir paciento kompetencijos kontrolė.
4. Ambulatoriškai vartojamo vaistų purkštuvų funkcionalumo ir higienos patikra.
5. Plaučių funkcijos įvertinimas (spirometrija, esant obstrukcijai – bronchų dilatacinis mėginys, dujų difuzijos tyrimas, kūno pletizmografija, SpO₂ ar arterinio kraujo dujų tyrimas, kai reikia – fizinio krūvio mėginiai).
6. Mitybos įvertinimas: dietos laikymasis, kasos fermentų, vitaminų, maisto papildų vartojimas, svorio kontrolė.
7. Socialinio darbuotojo ar psichologo konsultacija (kai reikia).
8. Kraujo tyrimai:
 - klinikinis kraujo tyrimas;
 - C reaktyvusis baltymas;
 - elektrolitai (natriis, kalis, kalcis, magnis);
 - glikemija;
 - glikozilintas hemoglobinas (esant cukriniam diabetui);
 - alaninė transaminazė, asparginio transaminazė, šarminė fosfatazė, γ gliutamilttransferazė;
 - bilirubinas (tiesioginis, netiesioginis, bendras), kreatininas, šlapalas;
 - vitaminų A, D ir E konc. (kai reikia);
 - geležis;
 - kraujo krešėjimo rodikliai;
 - imunoglobulinai G, A, M, E (kai reikia);
 - antikūnai prieš *Aspergillus*: IgE, IgG ar odos alerginis mėginys (esant poreikiui).

9. Gliukozės toleravimo mėginys (jei yra kasos nepakankamumo požymių).
10. Kasos elastazės 1 išmatose tyrimas (nesant kasos nepakankamumo), riebalų mikroskopija išmatose (jei yra mitybos problemų ir (ar) malabsorbcija).
11. Krūtinės ląstos rentgenografija.
12. Pilvo viršutinio aukšto ultragarsinis tyrimas.
13. Skreplių, jų nesant, nosiaryklės sekreto pasėlis, skreplių mikroskopija ieškant mikobakterijų.

14. Kaulų tankio tyrimas.

Ligos diagnostika, ilgalaikio gydymo skyrimas, nesunkių CF paūmėjimų gydymas bei pacientų stebėjimas vykdomi ambulatorinėmis sąlygomis. Esant sunkiam CF paūmėjimui, išsivysčius komplikacijoms, kai reikia skirti vaistų parenteriniu būdu, atlikti ar taikyti sudėtingus diagnostinius tyrimus, gydymo metodus, pacientas tiriamas ir gydomas Centre stacionaro sąlygomis. Stacionarinio gydymo išlaidos apmokamos SAM patvirtinta tvarka.

Literatūra

1. Adler F, Aurora P, Barker D, Barr M, Blackwell L, Bosma O, Brown S, et al. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 619–33.
2. Antibiotic treatment for cystic fibrosis (3rd edition). Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 2009.
3. Boyle M. Adult Cystic Fibrosis. *JAMA* 2007; 298: 1787–93.
4. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627–35.
5. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7: 450–3.
6. Flume P, Mogayzel P, Robinson K, Rosenblatt R, Quittell L, Marshall B. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 298–306.
7. Flume P, Mogayzel P, Robinson K, Goss C, Rosenblatt R, Kuhn R, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 802–8.
8. Flume P, O'Sullivan B, Robinson K, Goss C, Mogayzel P, Willey-Courand D, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2007; 176: 957–69.
9. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360–7.
10. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8: 295–315.
11. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7–26.
12. Orens J, Estenne M, Arcasoy S, Conte J, Corris P, Egan J, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update - A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–55.
13. Valiulis A, Misevičienė V, Skurvydienė I, Dumčius S, Urbonas V, Indrėjaitytė I, ir kt. Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo sutarimas: įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2010; 13: 4606–53.
14. Yankaskas J, Marshall B, Sufian B, Simon R, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care. Consensus Conference Report. *Chest* 2004; 125: 15–39S.

Profesinės intersticinės plaučių ligos

Kristina Stravinskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: profesinės plaučių ligos, intersticinės plaučių ligos, pneumokoniozės.

Santrauka. Straipsnyje nagrinėjami profesinių intersticinių plaučių ligų diagnostikos ir gydymo aspektai.

Pramonė vystosi, keičiasi ir darosi vis sudėtingesnė. Tikėtina, kad toksinių medžiagų kiekis ore tik didės, o plaučių reakcija į įkvėpiamąsias medžiagas vargu ar reikšmingai keisis. Taigi ateityje greičiausiai susidursime su jau žinomomis plaučių ligomis, bet su naujomis jų priežastimis.

Profesinės intersticinės plaučių ligos (IPL) sukelia įkvėpjamieji profesiniai veiksniai. Klinikinė, radiologinė ir pataloginė šių ligų išraiška panaši į neprofesinių IPL. Todėl tiriant kiekvieną IPL sergantį pacientą svarbu surinkti išsamią profesinę anamnezę. Kenksmingų įkvėpjamųjų medžiagų ekspozicija IPL gali sukelti tiesiogiai ir didina idiopatinės plaučių fibrozės riziką. Profesinės IPL sudaro nuo 4 iki 18 proc. visų IPL (1, 2 lentelės).

Įtarti, kad IPL yra profesinė, reikia tada, kai pacientas jaunesnio amžiaus, ta pačia liga serga kartu dirbantys asmenys, ligos simptomai pablogėja darbe, liga progresuoja lėtai.

1 lentelė. Profesiniai veiksniai, galintys sukelti intersticinės plaučių ligas

Įkvėpiamosios neorganinės dulkės	Metalai
Silikatai	Alavas, aliuminis
Silicis, asbestas, talkas	Kadmis, titanas, niobis, kobaltas, hafnis, vanadis
Baltmolis, aliuminio silikatas su Fe ir Mg	Geležis, antimonis, hematitas
Nefelinas, aliuminio silikatas	Sidabro ir geležies oksido dulkės
Portlando cementas	Kitos įkvėpiamosios dulkės
K ir Mg, aliuminio silikatas	Chemikalai (orlonas, poliesteris, neilonas, akrilas, vinilo chloridas)
Berilis	Dujos (deguonis, NO, SO, chloro dujos)
Anglis	Dūmai (cinko, kario, kadmio, geležies, mangano, nikelio, alavo oksidas)
Anglies dulkės, grafitas	Garai (hidrokarbonatai, gyvsidabris)
Įkvėpiamosios organinės dulkės	Aerzoliai (nafta, alyva, tepalai, piretrumas)
Termofiliniai grybai, tikrieji grybai	
Bakterijos, gyvūnų baltymai	

2 lentelė. Intersticinės plaučių ligos, kurias gali sukelti profesiniai veiksniai

Klinikinė išraiška	Patologinė išraiška	Profesinė priežastis
Idiopatinė plaučių fibrozė	Įprastinė intersticinė pneumonija	Asbestas, plutonis, urano kasyba
Nespecifinė intersticinė pneumonija	Nespecifinė intersticinė pneumonija	Organiniai antigenai
Deskvamacinė intersticinė pneumonija	Deskvamacinė intersticinė pneumonija	Tekstilė, aliuminio suvirinimas, neorganinės dalelės
Obliteracinis bronchiolitas ir besiorganizuojanti pneumonija	Obliteracinis bronchiolitas ir besiorganizuojanti pneumonija	Aerzoliu dažoma tekstilė akraminas, azoto oksidas
Alveolių proteinozė	Alveolių proteinozė	Didelių dozių ekspozicija siliciu, aliuminio dulkės
SRDS/ūminė intersticinė pneumonija	Difuzinis alveolių pažeidimas	Dirginantis įkvėpiamasis pažeidimas – NO, SO, kadmio, berilio, chlorido, rūgščių mišinys
Obliteracinis bronchiolitas	Konstrikcinis bronchiolitas	NO, chlorido dujos
Bronchiolitas	Ląstelinis bronchiolitas	Organiniai antigenai
Sarkoidozė	Granuliozinis uždegimas	Berilis, organiniai antigenai, cirkonis aliuminis, titanas
Lipoidinė pneumonija	Lipoidinė pneumonija	Metalurgija

PROFESINIŲ IPL DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI

Profesinė IPL nustatoma esant šiems diagnostiniams kriterijams:

- Ekspozicija žinomą profesiniu veiksmu, galinčiu sukelti IPL, bei atitinkamas latentinis periodas.
- Būdingi klinikiniai, fiziniai ir radiologiniai požymiai.
- Kitos priežastys, galinčios sukelti IPL, nebuvimas.

Plaučių audinio biopsija, jei yra šie trys kriterijai, – nebūtina. Plaučių audinio biopsija atliekama, kai ligos eiga netipinė, ar veikė naujas ar mažai žinomas profesinis veiksnys.

PROFESINIŲ IPL GYDYMO PRINCIPAI

Profesinių IPL gydymas mažai skiriasi nuo neprofesinių IPL gydymo. Pagrindinė ligos progresavimo lėtinimo sąlyga – kontakto su IPL sukėlusiu profesiniu veiksmu nutraukimas. Labai svarbu mesti rūkyti. Kiekvienas naujas profesinės IPL atvejis yra įspėjimas, kad ir kiti kartu dirbantys asmenys gali sirgti ta pačia liga.

Didžiosios dalies profesinių IPL veiksmingo, įrodytais pagrįsto gydymo nėra. Tačiau pacientui galima pagelbėti skiriant adekvatų simptominių gydymą: taikyti deguonies terapiją, laiku pradėti gydyti kvėpavimo takų infekcijas, lėtinę plautinę širdį.

PNEUMOKONIOZĖ

Pneumokoniozė – tai IPL, kurią sukelia ilgalaikė oro, kuriame yra didelė neorganinių dulkių koncentracija, ekspozicija.

Pneumokoniozė lemia darbo kenksmingomis sąlygomis trukmę, ekspozicijos intensyvumą, medžiagų dalelių rūšis, savybės, apsaugos priemonių naudojimas.

Geriausiai ištirtos yra silicio, asbesto, berilio, anglies sukeltos pneumokoniozės.

SILIKOZĖ

Silikoze yra fibronodulinė plaučių liga, kurią sukelia silicio kristalų (alfa kvarco, kristobalito ir tridimito) turinčių dulkių įkvėpimas ir kaupimasis plaučiuose. Kvarcas yra dažniausia silicio kristalo forma, kurio gausu granite (30 proc. laisvo Si), šiferyje (40 proc. Si), smiltainyje (grynas Si).

Silicio sukeltos plaučių ligos aprašomos jau nuo antikos laikų Egipte ir Graikijoje. JAV 1987–1996 nustatyta nuo 3 600 iki 7 300 silikozės atvejų per metus. Per šį laikotarpį registruota apie 3 tūkst. mirties nuo silikozės atvejų. Per pastaruosius 30 metų mirčių nuo silikozės labai sumažėjo dėl geresnės darbuotojų apsaugos.

Silicio kristalai paplitę natūralioje gamtoje nesuardytos formos: uolos, žemės pluta, geležies rūda. Silikoze

rizikuoja susirgti žmonės, kurių darbas susijęs su šių medžiagų ardymu, rinkimu ar valymu (anglies rūdos, tūnelių kasyba, akmenų skaldymas, darbas karjere, gręžimas, darbas liejykloje, mūrijimas, aukštakrosnės, plieno dirbinių gamyba, valcavimo staklynas, cemento ir betono, stiklo gamyba, valymas smėliasroviu, statybos).

Skiriamos kelios silikozės klinikinės formos. Lėtinė silikoze išsivysto praėjus 10–30 metų po buvusio kontakto su siliciu. Tik mažai daliai asmenų pasireiškia progresuojanti masyvi fibrozė.

Greitesnės eigos silikoze išsivysto praėjus iki 10 metų po buvusio kontakto su siliciu. Susijusi su didele silicio ekspozicija. Sergant greitesnės eigos silikoze yra didelė rizika, kad išsivystys progresuojanti masyvi fibrozė.

Progresuojanti masyvi fibrozė. Klinikiniai simptomai būna labai ryškūs. Progresuoja kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (KFN), emfizema, lėtinė plautinė širdis.

Ūminė silikoze susijusi su didelės koncentracijos silicio kristalo dulkių įkvėpimu. Simptomai atsiranda po kelių savičių ar keleto metų po kontakto. Būdinga staigi simptomų pradžia. Dažniausi simptomai yra kosulys, svorio mažėjimas, nuovargis, pleuros skausmas, traškantys karkalai. Ūminės silikozės prognozė bloga, greitai vystosi kvėpavimo funkcijos nepakankamumas, plautinė širdis. Gyvenimo trukmė nuo simptomų pradžios – apie 4 metai. Dažnai komplikuojasi tuberkulioze (TBC) ar grybeline liga.

Silikoze glaudžiai susijusi su plaučių vėžiu. 1997 m. tarptautinė plaučių vėžio tyrimų agentūra patvirtino silicio oksidą kaip kancerogeną.

Nustatytas stiprus ryšys tarp silikozės ir tuberkuliozės bei ne tuberkuliozės mikobakterinės infekcijos. Sergant silikoze, yra didelė rizika susirgti ūmine TBC, todėl pacientai turi būti tiriami dėl latentinės infekcijos. Silikoze siejama ir su sklerodermija, reumatoidiniu artritu, sisteminė raudonąja vilklige, sisteminiu vaskulitu. Sergantieji silikoze dažnai serga kvėpavimo takų obstrukcija ir lėtiniu bronchitu.

Silikozės radiologinė diagnostika

Skiriami trys silikozės radiologinių pokyčių variantai: paprastoji silikoze, progresuojanti masyvi fibrozė (PMF), silikoproteinozė.

Paprastajai silikozei būdingi dauginiai smulkūs (< 10 mm) židiniai. Židiniai apskriti, bet gali būti ir nelygiais kraštais, išsidėstę išskirtinai viršutinėse skiltyse.

Progresuojanti masyvi fibrozė (ar konglomeratinė silikoze) vystosi tada, kai maži židiniai didėja ir susijungia į didelius viršutinės bei vidurinės skilčių židinius, dėl viršutinės skilties fibrozės šaknys yra traukiamos į viršų. Būdinga šaknų adenopatija ir kalcifikacija.

Silikoproteinozė yra ūminės silikozės skiriamasis požymis. Būdinga apatinių dalių alveolių prisipildymo požymiai, nėra židinių ir limfmazgių kalkėjimo. Vėlesnėmis stadijomis šie pokyčiai išplinta į vidurinę ir viršutinę skiltis.

Silikozės diagnostikos kriterijai

Silikozės diagnozė nustatoma, kai yra šie trys požymiai: 1) anamnezėje kontaktas su siliciu, pakankama ekspozicija, kad sukeltų ligą, bei tam tikras latentinis periodas po pirmo kontakto, 2) krūtinės ląstos rentgenogramoje ar kompiuterinėje tomogramoje (KT) silikozei būdingi požymiai, 3) nėra požymių kitos ligos, galėjusios sukelti panašius pokyčius.

Silikozės patologinė diagnostika

Plaučių audinio biopsija atliekama, kai diagnozės negalima nustatyti kliniškai ar biopsijos reikia paneigti kitai diagnozei. Atliekama transbronchinė biopsija ir bronchų bei alveolių nuoplovų tyrimas (BAL) ar atvira plaučių audinio biopsija.

Pagrindinis silikozės patologinis požymis – silikoziniai mazgai, kurių centre yra silicio dalelės, apsuptos kolageno, o periferijoje – makrofagai, limfocitai, fibroblastai. Silicio kristalai mazgo centre gali būti matomi poliarizuotos šviesos mikroskopu. Gali būti naudojamas ir elektroninis skenuojantis mikroskopas su rentgenospektroskopu.

Silikozės gydymas

Įrodymais pagrįsto specifinio silikozės gydymo nėra. Svarbiausia – nutraukti tolesnį kontaktą su silicio dulkėmis, mesti rūkyti. Rekomenduojami skiepai nuo gripo ir pneumokokinės infekcijos. Gliukokortikoidų gali būti skiriama ūminei silikozei gydyti. Lėtinės silikozės gydymas jais nebuvo naudingas, nors vienoje studijoje pastebėta, kad kvėpavimo funkcija pagerėjo. Galutinėmis ligos stadijomis gali būti taikoma plaučių transplantacija. Kiti silikozės gydymo metodai yra tik eksperimentiniai: visų plaučių lavažas, aliuminio inhaliacijos, polivinilpiridino N oksido skyrimas paranteraliai. Kaip ir kitų IPL atveju, taikomas simptominis kvėpavimo takų obstrukcijos, plautinės širdies, KFN gydymas.

ASBESTOZĖ

Su asbestoze susijusios pramonės šakos yra statyba, laivų statyba, cemento gamyba, tekstilė, daržininkystė. Darbininkai, galintys susirgti asbestoze yra santechnikai, šaltkalviai, elektrikai, izoliacijos montuotojai, dailidės garo katilų gamintojai, suvirintojai, frezuotojai.

Asbestoze sergantys pacientai gali skųstis dusuliu fizinio krūvio metu, kosuliu, skrepliavimu, švokštimu krūtinėje. Auskultuojant girdėti abipus traškantys karkalai, yra plautinės širdies požymių. Būdinga, kad kvėpavimo funkcijos tyrimais nustatoma VC, TLC sumažėjimas, DLCO sumažėjimas, nebūdinga kvėpavimo takų obstrukcija.

Asbestozės radiologinė diagnostika

Asbestoze sergančių ligonių plaučių rentgenogramoje matyti maži patamsėjimai abipus parenchimos, turintys daugiažidininį ar retikulinį pobūdį. Dažni pleuros po-

kyčiai – pleuros plokštelės. Nebūdinga limfadenopatija. Paprastai, sergant asbestoze, pirmiausia pažeidžiamos apatinės plaučių dalys, kartu yra ir abipusių pleuros pokyčių. Pleuros apnašos – patognominis požymis, rodantis buvus kontaktą su asbestu.

Krūtinės ląstos KT matyti įvairaus intensyvumo linijinių popleurinių sutankėjimų, einančių lygiagrečiai su pleura, plaučių pamatinių nugarinių dalių parenchimos fibrozė su peribronchine, intralobuline ir interlobarine pertvarų fibroze. Kai liga pažengusi, matyti grubus korėtumas, grubios parenchimos drožės, dažnai susiliejančios su pleura, pleuros plokštelės.

Asbestozės patologinė diagnostika

Asbestozės diagnozė nustatoma, kai plaučių audinio biopsijoje randama asbesto pluoštų (asbesto kūnelių) kartu su intersticine plaučių fibroze. Asbesto kūneliai – tai asbesto pluoštai, kuriuos dengia geležis ir baltymas. Jų gali būti ir bronchų bei alveolių nuoplovose, indukuotuose skrepliuose.

Asbestozės diagnostiniai kriterijai yra šie: 1) anamnezėje buvęs kontaktas su asbestu ir tam tikras latentinis periodas nuo kontakto pradžios iki ligos pasireiškimo ir/ar kontakto su asbestu žymenų nustatymas (pleuros plokštelės ar tam tikro kiekio asbesto kūnelių radimas bronchų bei alveolių nuoplovose ar plaučių audinyje), 2) aiškūs intersticinės fibrozės požymiai (vienas ar keli: traškantys karkalai, sumažėję VC ir/ar DLCO, tipiniai pokyčiai plaučių rentgenogramoje ar kompiuterinėje tomogramoje, histologiniai plaučių fibrozės požymiai), 3) nėra kitų difuzinės IPL priežasčių.

Asbestozės gydymas

Specifinio asbestozės gydymo nėra. Šių pacientų stebėjimas pagrįstas ligos progresavimo stabdymu, t. y. pacientai turi mesti rūkyti, ateityje vengti kontakto su asbestu. Pacientams skiriama nuolatinė deguonies terapija esant KFN, gydoma kvėpavimo takų infekcija, skiepijama nuo gripo, pneumokoko.

LĖTINĖ BERILIO LIGA (BERILIOZĖ)

Pirmą kartą lėtinė berilio liga (LBL) aprašyta 1946 m. JAV, kai 17 darbuotojų, kurie dirbo su fluorescencinėmis lempomis, nustatyta dauginių granuliomų plaučiuose.

LBL – granuliozinė liga, panaši į sarkoidozę. Apie 6 proc. pacientų, kuriems diagnozuota sarkoidozė, iš tikrųjų serga LBL.

Pramonės šakos, kuriose naudojamas berilis yra šios: metalo ir metalo lydinių (berilis/varis) mašinų įmonės, elektronika, gynybos pramonė, berilio gamyba, automobilių, keramikos, kompiuterių, kosmonautikos, metalo utilizacijos pramonė, elektronikos ir kompiuterių perdirbimas, juvelyrinių dirbinių gamyba, dantų protezų gamyba. LBL dažnumas visų berilį naudojančioje pramonėje dirbusių asmenų grupėje yra 1–5 proc.

LBL patogenėzė

Latentinis LBL periodas – nuo 2 mėn. iki 40 metų. Berilis sukelia imuninę reakciją kontaktą su juo turėjusiems ir įsijautrinusiems asmenims: *in vitro* periferinio kraujo limfocitų proliferacinis atsakas (būdingas tik beriliui), plaučiuose padidėja CD4⁺ T ląstelių, formuojasi granulomos. Beriliozė yra su HLA susijusi liga. Nenormalų imuninį atsaką lemia vienos aminorūgšties pokytis HLA molekulėje. HLA-DP β1 variantas nustatomas 85 proc. LBL sergančių asmenų.

Beriliozės klinikiniai simptomai nespecifiniai. Tai sausas kosulys, dusulys, naktinis prakaitavimas, nuovargis, svorio mažėjimas, astmai būdingi simptomai, odos mazgeliai. Gali būti pažeisti ir kiti organai (oda, kepenys, blužnis, miokardas, skeleto raumenys ir kt.). Auskultuojant girdėti drėgni karkalai, pastebima plautinės širdies simptomų. Kraujo tyrimuose gali būti hiperkalciemija, hiperkalciurija. Sumažėja dujų difuzija, spiogramoje: obstrukcija, restrikcija ar mišrus kvėpavimo funkcijos sutrikimas.

Berilio limfocitų proliferacijos tyrimas (BeLPT) – tai standartinis tyrimo metodas klinikinėje praktikoje nustatyti kontaktą su beriliu turėjusių asmenų įsijautrinimą beriliui, sarkoidozės diferencinei diagnostikai. Kraujo ar bronchų bei alveolių nuoplovų mononuklearinės ląstelės *in vitro* yra veikiamos įvairios koncentracijos berilio druska įvairiais laiko intervalais. Nustatomas T limfocitų gebėjimas atpažinti berilį kaip Ag ir jų proliferacija. Tokios limfocitų reakcijos nesukelia kiti metalai, ji nebūdinga ir kontaktą su beriliu turėjusiems asmenims, kuriems nėra LBL požymių.

LBL radiologinė diagnostika

Sergančio LBL ligonio plaučių rentgenogramoje būdinga tarpuplaučio limfadenopatija, retikulionoduliniai pokyčiai. Krūtinės ląstos KT: parenchimos mazgai, matinio stiklo vaizdas, tarpuplaučio, šaknų limfadenopatija, sustorėjusi pleura. Konglomeratų masės ir emfizema išryškėja vėlyvose stadijose. 25 proc. atvejų nebūna jokių radiologinių pokyčių.

LBL patologinė diagnostika

LBL transbronchinės biopsijos medžiagoje būdinga nekazeozinės granulomos ir/ar mononuklearinės ląstelių intersticinių ląstelių infiltratai. Mineralų analitiniu metodu galima išmatuoti berilio koncentraciją granulomose.

LBL diagnozės kriterijai: 1) anamnezėje darbas su beriliu, teigiamas kraujo ar bronchų bei alveolių nuo-

plovų BeLPT bei plaučių biopsinėje medžiagoje – nekazeozinės plaučių granulomos ir/ar mononuklearinės ląstelių intersticinių ląstelių infiltratai.

LBL gydymas

Svarbiausia – nutraukti kontaktą su beriliu. Kai beriliozė yra ankstyvų stadijų, pacientai gali būti stebimi neskiriant jokio gydymo. Nėra klinikinių studijų, kuriomis būtų įvertintas gliukokortikoidų (GK) poveikis LBL, tačiau jau apie 30 metų aprašoma, kad LBL gydant GK efektas itin veiksmingas. GK pradedama gydyti, kai gyvybinė talpa bei dujų difuzija sumažėja 10 proc. nuo pradinio ar jau sutikusi kvėpavimo funkcija. Jei vartoti GK pacientas negali, skiriama imunosupresinių vaistų (pvz., metotreksato)

NAUJOS INTERSTICINĖS PROFESINĖS PLAČIŲ LIGOS

Neilono sukeltas plaučių pažeidimas (angl. Nylon flock workers lung) sąlygoja limfocitinę bronchiolitą ir peribronchiolitą. Krūtinės ląstos KT būdingas matinio stiklo vaizdas, trakcinės bronhektazės.

Ardistilio sindromą (angl. Textile sprayers lung) sukelia tekstilėje naudojama medžiaga akraminas. Radiologinis tyrimas – abipusė infiltracija, konsolidacija. Biopsija – besiorganizuojanti pneumonija. Būdinga greitai progresuojanti eiga.

APIBENDRINIMAS

Vystantis pramonei, daugėja įkvepiamųjų toksinių medžiagų. Profesinių IPL klinikinė, radiologinė ir pataloginė išraiška panaši į kitų IPL. Pagrindinis profesinių IPL gydymo principas – kontakto su žalingu profesiniu veiksmu nutraukimas, nes veiksmingo, įrodymais pagrįsto gydymo nėra.

OCCUPATIONAL INTERSTITIAL LUNG DISEASES

KRISTINA STRAVINSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: occupational lung diseases, interstitial lung diseases, pneumoconiosis.

Summary. The main diagnostic and treatment problems of Occupational Interstitial Lung Diseases are discussed in this article

LITERATŪRA

- Valiente DJ; Schill DP; Rosenman KD; et.al. Highway repair: a new silicosis threat. Am J Public Health 2004;94(5):876-80.
- Silicosis mortality, prevention, and control-United States, 1968-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 29;54(16):401-5.
- Sichletidis L; Chloros D; Spyrtos D; et al. Mortality from occupational exposure to relatively pure chrysotile: a 39-year study. Respiration. 2009;78(1):63-8.
- Maier LA Clinical approach to chronic beryllium disease and other nonpneumoconiotic interstitial lung diseases. J Thorac Imaging 2002;17(4):273-84.
- Newman LS; Mroz MM; Balkissoon R; et.al Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(1):54-60.

Intersticinių plaučių ligų morfologija

Valdas Šarauskas, Dovilė Baltraitė

LSMU MA Patologinės anatomijos klinika

Reikšminiai žodžiai: intersticinės plaučių ligos, įprastinė intersticinė pneumonija, nespecifinė intersticinė pneumonija, kriptogeninė besiorganizuojanti pneumonija, ūminė intersticinė pneumonija, limfocitinė intersticinė pneumonija, morfologija, diagnostika.

Santrauka. Intersticinės plaučių ligos – tai klinikinėje praktikoje santykinai reta heterologinė grupė ligų. Etiologija dažniausiai tiksliai nežinoma ir gali būti lemiamą daugybės veiksnių. Intersticinės plaučių ligos taip vadinamos dėl joms būdingo uždegimo ląstelių pagausėjimo ir susikaupimo, taip pat dėl jungiamojo audinio išvešėjimo plaučių intersticiniame audinyje. Atskiros intersticinės plaučių ligos dažnai esti tarpusavyje panašios tiek pagal klinikinius, tiek pagal radiologinių tyrimų duomenis. Tiksliai diagnostikai dažniausiai prireikia operacinės medžiagos – biopsinės medžiagos nepakanka. Siekiant tikslios diagnostikos, adekvataus gydymo ir ligoniui palankios prognozės, turi būti užtikrintas įvairių sričių specialistų bendradarbiavimas.

Intersticinės plaučių ligos (IPL) – tai daugialypė grupė plaučių ligų, dar kitaip apibūdinamų „infiltracinėmis ar restrikcinėmis“, kurioms būdinga uždegimo ląstelių pagausėjimas ir susikaupimas, taip pat jungiamojo audinio išvešėjimas plaučių intersticiniame audinyje. Atskiros intersticinės plaučių ligos dažnai esti panašios tiek pagal klinikinius, tiek radiologinius požymius. IPL eiga gali būti ūminė ar lėtinė, jų prognozė labai įvairi.

IPL KLASIFIKACIJA

- Aiškios etiologijos IPL: susijusios su sisteme jungiamojo audinio liga, žalingais profesiniais veiksniais, vaistų vartojimu, infekcija, dėl pasikartojančios aspiracijos, lėtinių plaučių ligų (bronhektazės, cistinė fibrozė, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, astma).
- Idiopatinė intersticinė pneumonija: idiopatinė plaučių fibrozė, nespecifinė intersticinė pneumonija, kriptogeninė besiorganizuojanti pneumonija ir kt.
- Granuliozinės plaučių ligos: sarkoidozė, egzogeninis alerginis alveolitas ir kt.
- Kitos – eozinofilinė pneumonija, plaučių limfangiolejomiozė, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė, alveolinė proteinozė ir kt.

SĖKMINGOS MORFOLOGINĖS DIAGNOSTIKOS PRINCIPAI

- Didesnės dalies patologijos diagnostikai nepakanka bronchoskopiškai paimtos medžiagos. Reikia operacinės medžiagos iš informatyvių plaučių vietų, pageidautina bent 1 cm³.
 - Daug naudos duoda atidus tyrimas mikroskopu mažai padidinus.
 - Tiksliai intersticinio pažeidimo vieta: centrinė acinarinė (peribronchiolinė), perivenozinė, subpleurinė intersticinė, alveolinė, kraujagyslių.
- Komandinis darbas ženkliai palengvina morfologinę diferencinę diagnostiką.

ĮPRASTINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (IIP)

Tai neaiškios kilmės, blogos prognozės lėtinė intersticinė plaučių liga.

Makroskopiškai plaučiai nedaug sumažėję. Fibrozė ryškesnė apatinėse skiltyse, subpleurinėse srityse ir palei tarpuskiltines pertvaras. Audiniui randėjant, plautis išoriškai primena cirozės pažeistas kepenis, pjūviuose – fibrozė, korėtumas. Histologinis IIP vaizdas he-

terogeniškas: saiki limfocitinė intersticinė infiltracija ir įvairaus laipsnio intersticinė fibrozė greta išlikusių normalaus plaučių audinio sričių (1 pav.). Būdingas nevienodas laiko atžvilgiu pokyčių progresavimas: fibroblastų proliferacija šalia randinio skaidulingo fibrozinio audinio, intersticinė fibrozė su neryškiu intersticiniu uždegimu, „korėtoji“ fibrozė. Kraujagyslėse galima pastebėti intimos fibrozės, medijos išplonėjimą, kas siejama su plautinės hipertenzijos atsiradimu. IIP nebūdinga CD1a teigiamos histiocitinės ląstelės, granuliuotos, asbesto kūneliai, kitos neorganinės medžiagos, ryški eozinofilija ar ryški limfocitinė intersticinė infiltracija. Mikroskopinis vaizdas nėra patognominis šiai ligai, IIP reikia atskirti nuo asbestozės, kolageninių kraujagyslių ligų, EAA, spindulinio pneumonito, bronchektazinės ligos, sarkoidozės, toksinio vaistų poveikio sąlygotos patologijos [1, 3].

NESPECIFINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (NSIP)

Patologija, susijusi su kolageninėmis ligomis, vaistų sukeltu pneumonitu, infekciniais procesais, ŽIV sąlygotu imunodeficitu, egzogeniniu alerginiu alveolitu. Kartais aiškos priežasties nėra (idiopatinė NSIP).

Skiriami du morfologiniai tipai: ląstelinis ir fibrozinis, pastarasis blogesnės prognozės (persidengia su IIP). Histologiniai NSIP požymiai: lengvo ar vidutinio laipsnio lėtinis intersticinis uždegimas, II tipo pneumocitų hiperplazija uždegimo pažeistose srityse; lengvo ar vidutinio laipsnio intersticinė fibrozė, vienodas vaizdas visose srityse, nėra židininio pasiskirstymo; besiorganizuojanti pneumonija neryški, gali būti tik židininis pokyčių, nėra pažeidimų heterogeniškumo, neturėtų būti fibroblastų proliferacijos, eozinofilai tik keli arba jų visai nėra, nėra granuliuotų, nebūdingi virusiniai intarpai ar mikroorganizmai (patvirtinama dažymo metodais) [1].

KRIPTOGENINĖ BESIORGANIZUOJANTI PNEUMONIJA (KOP)

Pažeidimų etiologija nežinoma. Histologiškai audinys nevienodas dėl besiorganizuojančios fibrozės ir dėl lėtinio uždegimo susidariusios uždegimo ląstelių infiltracijos viršutinėse kvėpavimo takų dalyse. Pažeidimo pobūdis margas, greta išlikę nepažeisto audinių plotų. Spindžiuose besiformuojanti fibrozė užkemša bronchioles, alveolinius latakus ir aplinkines alveoles. Būdingas vienodas laiko atžvilgiu pažeidimo progresavimas. Alveolinės pertvaros tik šiek tiek išplonėja, matyti intersticinis lėtinis uždegimas, švelni II tipo pneumocitų hiperplazija. Vaizdas nėra specifiškas, panašių pokyčių gali būti esant kitos etiopatogeninės plaučių pažeidimo atvejais (infekcijos, infarktai, neoplazmos, abscesai, hemoragijos), todėl diagnozę reikėtų grįžti atsižvelgiant ir į anamnezę, klinikinius ir kitų tyrimų duomenis [2].

ŪMINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (ŪIP)

Liga yra etiologiškai susijusi su uremija, infekcija, vaistų toksiskumu, toksinėmis inhaliacijomis, sepsiu, šoku, trauma, kolageninėmis ligomis, transfuzijomis.

Morfologinis vaizdas difuzinis, pažeidimas progresuoja vienodai laiko atžvilgiu. I tipo pneumocitai suyra, atsidengia pamatinės membranos. Būdingos hialininės membranos, susidariusios iš kraujo ir suirusių alveoliocitų citoplazmos bei branduolių liekanų (2 pav.). Ketvirtą penktą parą hialininės membranos matomos geriausiai. Alveolių pertvaros sustorėja. Vėlyvesnėse stadijose būdinga oro tarpų susidarymas, cistinių darinų formavimasis, kai kuriais atvejais plaučių hipertenzija [1, 3, 4].

LIMFOCITINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (LIP)

Reta patologija, galinti būti idiopatinė ar susijusi su infekcija, kolageninėmis kraujagyslių ligomis, imunodeficito būkle, autoimunine hemolizine anemija, vaistų sukelta patologija ir kt.

LIP būdinga difuzinė intersticinė nemonokloninė limfocitinė infiltracija plaučiuose, pažeidimas alveolių sienoje ne pagal limfagysles (kas labiau būdinga limfomoms), T limfocitų, plazmocitų, makrofagų infiltracija, peribronchinė limfoidinė hiperplazija [4].

DESKVAMACINĖ INTERSTICINĖ PNEUMONIJA (DIP) IR SU RESPIRACINIŲ BRONCHIOLITU SUSIJUSI INTERSTICINĖ PLAČIŲ LIGA (RBIPL)

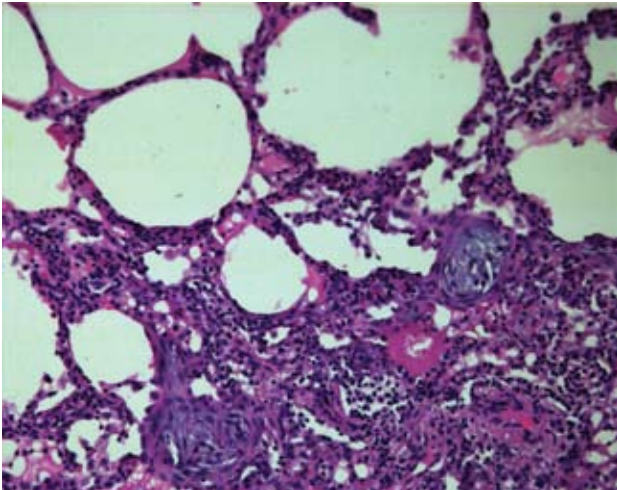
Abiejų šių ligų pagrindinis etiologinis veiksnys yra rūkymas.

Deskvamacinei intersticinei pneumonijai būdingi difuziškai išsidėstę gausūs makrofagai su rudu pigmentu alveolėse (3 pav.), kvėpuojamosios bronchiolės neinfiltuotos, alveolių pertvaros kiek sustorėjusios. Tai restrikcinis pažeidimas, obstrukcijos nėra [4].

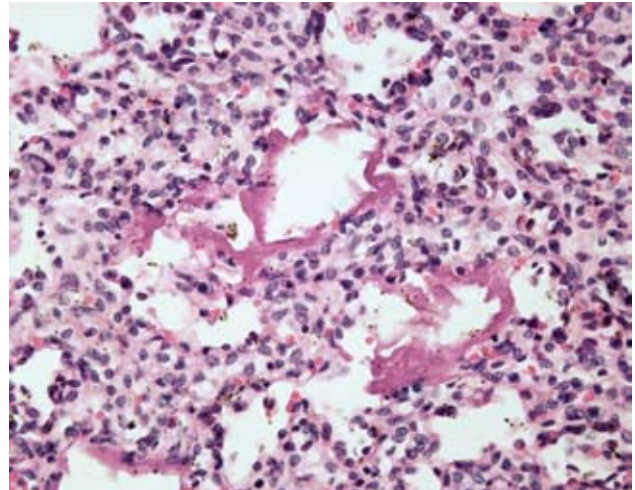
Respiraciniam bronchiolitui būdingas audinio margumas, centrinis išsidėstymas kvėpuojamosiose bronchiolėse, alveolių latakėliuose gausios sankaupos rudų makrofagų, fagocitavusių rūkalų šalutinius produktus. Kliniškai RBIPL pasireiškia obstrukcija ir restrikcija. Vėlyvesnėse stadijose progresuoja peribronchiolinė fibrozė, plaučių audinio destrukcija, emfizema. Ligos prognozė – itin palanki nustojus rūkyti, nes susidarę pokyčiai per tam tikrą laiką regresuoja [4].

EGZOGENINIS ALERGINIS ALVEOLITAS (EAA)

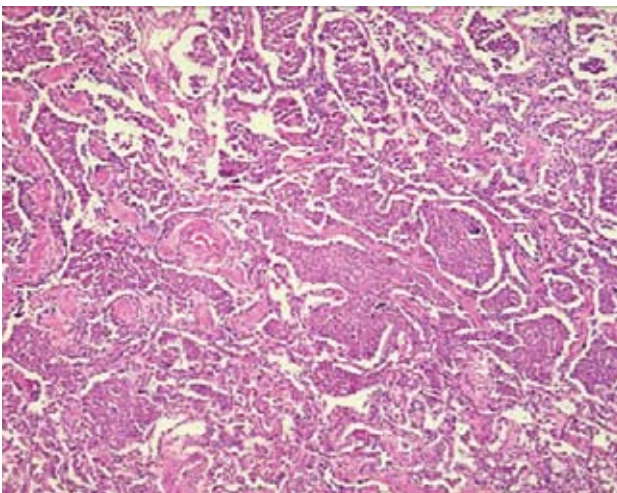
Liga prasideda kaip imuninis organizmo atsakas (III, IV tipo hipererginė reakcija) į išorinius antigenus, kurių patenka į organizmą kvėpuojant. Yra daugybė medžiagų, galinčių sukelti organizme panašias reakcijas, tačiau dažnai ligos priežastis vis dėlto lieka ne-



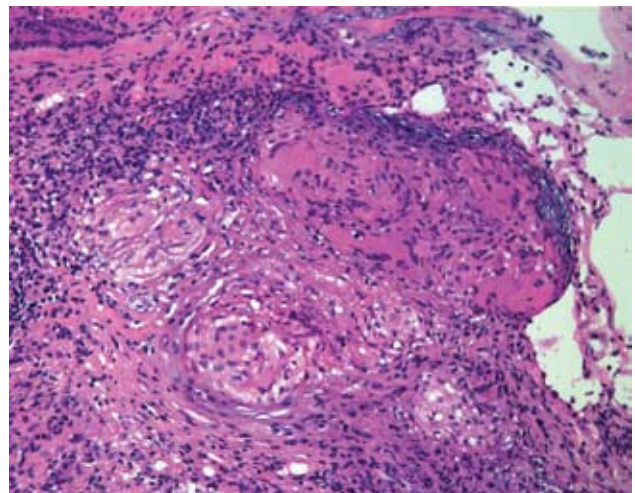
1 pav. Šalia normalios struktūros plaučių audinio matomi jaunų fibroblastų telkiniai



2 pav. Hialininės membranos alveolių spindžiuose bei atsilupę alveoliocitai



3 pav. Gausūs intraalveoliniai siderofagai



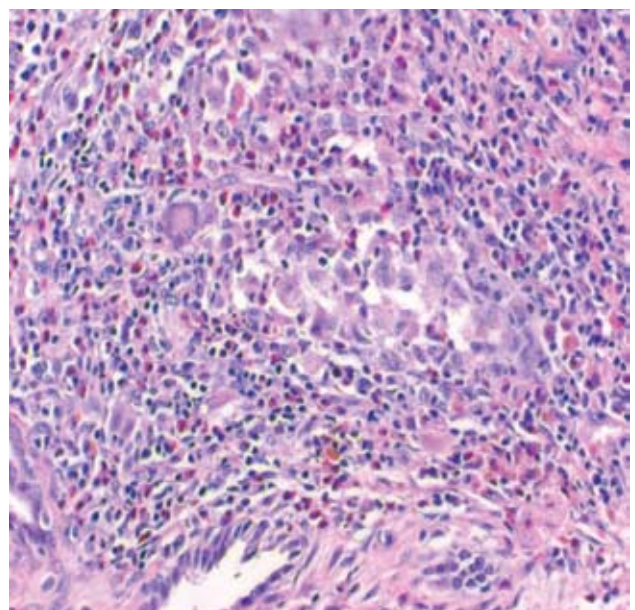
4 pav. Nenekrozinės granulomos, sudarytos iš epitelioidinių, daugiabranduolių ląstelių ir pavienių limfocitų

aiški. Kai kurie antigenai aptinkami tam tikroje, tik jiems būdingoje aplinkoje, todėl praktikoje gali būti vartojami specifiniai ligų pavadinimai, pvz., „fermerio plaučiai“ ir kt.

Morfologiškai ūminiam alerginiam alveolitui būdinga neutrofilų infiltracija alveolėse ir kvėpuojamosiose bronchiolėse. Lėtinės eigos EAA būdinga įvairaus laipsnio limfocitų, makrofagų, negausių plazmocitų, eozinofilinių granulocitų infiltracija į intersticinį audinį ir nenekrozinės granulomos plaučių periferinėse dalyse, formuojamos citotoksinių T limfocitų, epitelioidinių bei daugiabranduolių ląstelių. Vėlyvesnėse ligos stadijose infiltracija mažėja, vietoje jos atsiranda nespecifinė intersticinė fibrozė. Histologiškai EAA piešinys nėra specifinis, diagnostikai itin svarbi paciento anamnezė [1, 2, 3].

SARKOIDOZĖ

Neaiškos etiologijos sisteminė liga, kuriai būdingas granulomų formavimasis įvairiuose organuose. Dia-



5 pav. Dendritinės Langerhanso ląstelės ir gausūs eozinofiliniai granulocitai tarp jų

gnozuojama dažniausiai tada, kai plaučių pažeidimai būna jau labai pažengę. Prognozė palanki, miršta mažiau nei 3 proc. ligonių.

Histologiniu tyrimu bioplate nustatoma granuliozė, sudarytą iš epitelioidinių ir gigantinių daugiabranduolių ląstelių, be kazeozinės nekrozės (smulkių nekrozės plotų gali būti) (4 pav.). Bronchų ir alveolių nuoplovose vyrauja limfocitai. Būdinga granuliozės išsidėstymas išilgai limfinių takų, granuliozinis vaskulitas. Pirmiausia pažeidžiama pleura, jungiamojo audinio pertvaros ir intersticinis audinys apie kraujagysles ir bronchus. Granuliozės mažos, pavienės arba formuojančios konglomeratus, sudarytos iš epitelioidinių histiocitų ir daugiabranduolių gigantinių ląstelių. Histiocitai išsidėstę labai glaudžiai ir aiškiai atskirti nuo aplinkinio audinio. Aplink išsidėstę kolageno sluoksniai, dėl kurių bendras vaizdas primena svogūno sluoksnius. Granuliozės viduje dažnai būna keli limfocitai, vyrauja CD4 ląstelės, o aplink jas – pavieniai CD8, B limfocitai [1, 4].

VEGENERIO GRANULIOMATOZĖ

Uždegimo kilmės viršutinių kvėpavimo takų ir plaučių bei inkstų pažeidimas. Histologiškai nustatoma granuliozė ir vaskulitas. Viduje granuliozės susidaro kolikvacinė (fibrininė) nekrozė (rožinės spalvos beformė masė, branduolių liekanos, uždegimo ląstelės), o aplink ją telkiasi histiocitai su gigantiškomis ląstelėmis. Uždegimo substratą sudaro limfocitai, plazmocitai, daugiabranduoliai leukocitai ir nedaug eozinofilų. Granuliozės kampanijos formos. Matyti vaskulitas – kraujagyslių sienelės edemiškos, infiltruotos uždegimo ląstelėmis. Fibrinoidinė nekrozė kraujagyslėse yra patognominis Vegerio granuliozės simptomas [1, 3, 4].

LANGERHANSO LĄSTELIŲ HISTIOCITOZĖ (LH)

Skiriami du tipai: mazginis ir difuzinis. Difuzinės LH išsivystymo priežastis yra rūkymas.

LH būdinga emfizeminiai plaučių audinio pokyčiai, dentritinės kilmės Langerhanso ląstelių sankaupos apie vidutinius bei smulkiuosius kvėpavimo takus, iš Langerhanso ląstelių, makrofagų ir eozinofilinių granulocitų susidarę mazgeliai, bronchiolių destruktūra bei progresavimas į fibrozę be Langerhanso ląstelių. Langerhanso ląstelių skiriamieji bruožai: citoplazminės

Birbecko granulės (nustatomos elektroninės mikroskopijos metodu), C3, IgG-Fc receptoriai, teigiamos reakcijos su imuniniais žymenimis S100, CD1a (reakcija su CD68 neigiama) [1, 4].

LIMFANGIOLEJOMIOMATOZĖ (LAM)

Retai pasitaikanti liga. Serga jaunos, reprodukcinio amžiaus moterys. Patologija dažniausiai susijusi su inkstų angiomiolipoma, šviesių ląstelių plaučių navikais, odos, širdies navikais. Kilmė nežinoma. Būdinga pneumochilioraksai ir kraujo atkosėjimas. Ligos eiga gali būti greitai arba lėtai progresuojanti. Tinkamiausias gydymo metodas – plaučių transplantacija.

Neįmanoma ligos diagnozuoti atliekant citologinį tyrimą. Mikroskopiškai vaizdas abipus difuzinis su cistiniais pokyčiais, primenančiais emfizemą. Histologiškai nustatoma išplitusi nebrandžių ovalios ar verpstės formos lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija intersticiume, plaučių limfmazgiuose, stambiuose limfiniuose latakuose tarpuplaučyje. Susidaro daugybė cistinių tarpų šalia nenormalių lygiųjų raumenų pluoštų. Kraujagyslių sienos taip pat gali būti infiltruotos, dėl to susidaro mikroskopinės hemoragijos, alveolėse susikaupia hemosiderofagai. Lygiųjų raumenų ląstelės teigiamai reaguoja su HMB-45, lygiųjų raumenų aktinu, desminu. Kartais LAM ląstelėse gali būti estrogenų ar progesterinų receptorių [1, 4].

MORPHOLOGY OF INTERSTITIAL LUNG DISEASES

VALDAS ŠARAUSKAS, DOVILĖ BALTRAITĖ
DEPARTMENT OF PATHOLOGICAL ANATOMY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: interstitial lung diseases, usual interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia, cryptogenic organizing pneumonia, acute interstitial pneumonia, lymphocytic interstitial pneumonia, morphology, diagnosis.

Summary. A large number of pulmonary disorders grouped as interstitial are relatively rare. An etiology usually unknown. They have no specific symptoms and are characterized by inflammatory infiltrates in the interstitial space and have similar clinical and radiological presentations. For this reason biopsy often is not enough, accurate diagnosis requires examination of operating materials. Difficult diagnosis of these disorders leads to multidisciplinary team work, which can ensure effective treatment and favorable prognosis.

LITERATŪRA

1. Rubin E, Farber JL, editors. Pathology. Third edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.
2. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Eighth edition. Philadelphia: Elsevier; 2010.
3. Sternberg SS, Antonioli DA, Carter D, Mills SE, Oberman HA, editors. Diagnostic surgical pathology. Third edition. Volume 1. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999.
4. Popper HH, course director. Lung, pleural and mediastinal diseases. Handout part I-II Graz; 2010.

Intervencinė medicina – šiuolaikinės pulmonologijos pagrindas

Marius Žemaitis, Skaidrius Miliauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: intervencinė pulmonologija, endobronchinė diagnostika bei gydymas, endobronchinis ultragarsinis tyrimas, kvėpavimo takų stenozė (*tracheobronchial stenosis*).

Santrauka. Bronchoskopija yra vienas svarbiausių invazinių tyrimo metodų intervencinėje pulmonologijoje. Nauji bronchologiniai metodai padidino jos svarbą kasdienėje praktikoje. Šiandien pulmonologijoje, kaip ir visoje konservatyviojoje medicinoje, intervencinės medicinos sritis sparčiai tobulinama: diegiami nauji tyrimo bei gydymo metodai, atgaivinama standžioji (rigidinė) bronchoskopija.

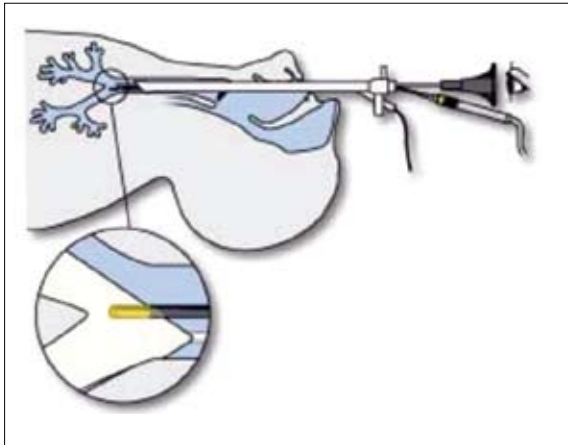
Bronchoskopija – vienas svarbiausių ir reikšmingiausių kvėpavimo takų ir plaučių tyrimo metodų. Pirmąją bronchoskopiją standžiuoju (rigidiniu) bronchoskopu 1897 m. atliko Gustav Killian. 1964 m. Shigeto Ikeda įdiegė fibrobronchoskopiją. Šiuo metu bronchologiniai tyrimo metodai plačiai taikomi visame pasaulyje. Fibrobronchoskopijos metu tiesiogiai apžiūrima balso plyšys, trachėja ir bronchinis medis iki segmentinių ir posegmentinių bronchų. Tiriant įvertinamas kvėpavimo takų praeinamumas, gleivinės pokyčiai (paraudimas, paburkimas, pogleivio lygiųjų raumenų hipertrofija, gleivinės atrofija, trapumas, kraujagyslių piešinys), bronchų sekreto kiekis ir pobūdis (gleivingas, pūlingas) ir kt. Atsižvelgiant į įtariamą patologiją bei endoskopinius radinius, tyrimo metu paimama medžiagos papildomiems tyrimams: bronchų išplovų mikrobiologiniams bei citologiniams tyrimams, bronchų nuobružų, bronchų ir alveolių išplovų (BAL), plaučių audinio biopsija. Radiologiniu tyrimu nustachius plaučių piešinio difuzinių pokyčių, diseminaciją ar periferinių lokalių darinių, atliekama transbronchinė biopsija, kontroliuojama rentgenu.

Nustachius radiologinių pokyčių kvėpavimo takų sienelėse, plaučių parenchimoje ar tarpuplaučio struktūrose, esančiose greta tracheobronchinio medžio, galima atlikti transbronchinę adatinę aspiraciją. Prieš procedūrą būtina gerai išnagrinėti krūtinės ląstos rent-

genogramą arba kompiuterinę tomogramą. Jei reikia, procedūrą galima kontroliuoti rentgenu. Adatos ilgis ir storis parenkamas pagal pokyčių lokalizaciją ir pa-geidaujamą morfologinį tyrimą [2].

BRONCHOSKOPIJA STANDŽIUOJU (RIGIDINIU) BRONCHOSKOPU

Šiuolaikinis standusis bronchoskopas yra tiesus, tuščiaaviduris, maždaug 40 cm ilgio ir 9–13,5 mm skersmens metalinis vamzdis (1 pav.). Jo distalinis galas nuožulnus, kad instrumentą būtų lengviau prastumti pro balso plyšį bei patologiškai susiaurėjusias trachėjos vietas. Kai kuriais atvejais nuožulnasis galas gali būti panaudotas trachėjos spindyje esančio darinio rezekcijai. Proksimaliniame gale yra angos, pro kurias įkišami ar prijungiami procedūrai reikalingi instrumentai: dirbtinės plaučių ventiliacijos aparatas (pvz., JET ventiliacija), siurblys, šviesos šaltinis, vaizdo kamera, žnyplės biopsijai, įrankiai svetimkūniams šalinti ir kitos priemonės, kurių naudojimas priklauso nuo pačios procedūros tikslo. Atliekant standžiąją (rigidinę) bronchoskopiją gali būti naudojamas fibrobronchoskopas, pavyzdžiui, skiltiniams ar segmentiniams bronchams apžiūrėti, nes standžiuoju bronchoskopu galima įvertinti tik pagrindinius bronchus.



1 pav. Standusis bronchoskopas

Rigidinė bronchoskopija atliekama sukėlus bendrąją nejautrą, todėl šiai procedūrai reikalinga visa kvalifikuotų specialistų komanda: ne tik bronchologas, medicinos seserys, pagalbinis personalas, bet ir patyręs anesteziologas.

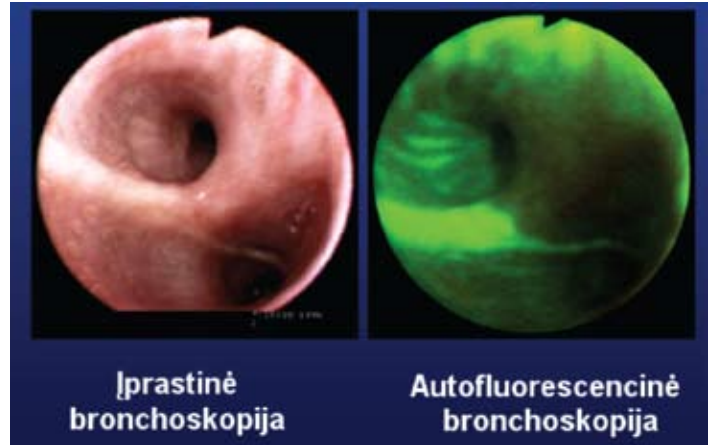
Ilgą laiką standusis bronchoskopas buvo vienintelis instrumentas, pritaikytas diagnostinėms ir gydomosioms kvėpavimo takų procedūroms. Sukūrus lankstųjį bronchoskopą, rigidinės bronchoskopijos vieta pulmonologijoje pasikeitė. Šiandien ji taikoma gausiam kraujavimui iš kvėpavimo takų stabdyti, piktybinei ir nepiktybinei trachėjos ir bronchų stenozei gydyti, kvėpavimo takams stentuoti, svetimkūniams šalinti [3]. Taigi, rigidinė bronchoskopija išlieka neatsiejama šiandieninės bronchologijos dalis.

AUTOFLUORESCENCINĖ BRONCHOSKOPIJA

Autofluorescencinės bronchoskopijos metu tam tikro ilgio šviesos bangos siunčiamos tiriamos anatomicinės struktūros link ir atsispindėjusios nuo endogeninių fluoroforų surenkamos bei paverčiamos spalvotu vaizdu ekrane. Nepakitę audiniai švyti žalia šviesa (2 pav.), o raudonai ruda rodo sumažėjusią atspindėjimo galią. Raudonai rudos spalvos vaizdas būdingas ikinaviki-



3 pav. Tarpuplaučio limfmazgio transbronchinė adatinė aspiracija, kontroliuojama EBUS



2 pav. Autofluorescencinė bronchoskopija (nepakitę audiniai švyti žalia šviesa)

niams ir ankstyviems piktybiniais pažeidimams – dėl sustorėjusio epitelio ar naviko neovaskuliarizacijos sumažėja atspindėjimo galia [4]. Autofluorescencinės bronchoskopijos tikslas – nustatyti ikinavikinius ar pradinius piktybinius kvėpavimo takų gleivinės pokyčius, kurie nematomi įprastinės baltos šviesos bronchoskopijos metu. Autofluorescencinės bronchoskopijos indikacijos pateiktos 1 lentelėje.

Atlikta nemažai tyrimų, kuriais įrodyta, kad autofluorescencinės bronchoskopijos jautrumas nustatant ikinavikinius ir piktybinius pokyčius du kartus didesnis nei baltos šviesos [5].

ENDOBONCHINIS ULTRAGARSINIS TYRIMAS

Endobronchinis ultragarsinis tyrimas (angl. *EBUG*, *Endobronchial Ultrasound*, *EBUS*) – tai tyrimo metodas, susiejantis bronchoskopinį ir ultragarsinį tyrimus. EBUS tyrimas naudojamas broncho sienelės ir struktūrų šalia trachėjos bei pagrindiniu bronchu vizualizacijai ir medžiagai iš galimai patologiniu dariniu paimti [7, 12]. Šis tyrimo metodas dažniausiai taikomas piktybinių navikų diagnostikai ir išplitimui į tarpuplaučio limfmazgius įvertinti atliekant limfmazgių transbronchinę adatinę aspiraciją, kontroliuojamą ultragarsu (3 pav.).

Ultragarsinis tyrimas paremtas signalų, kurie atsiranda ultragarso bangoms atsispindint nuo skirtingų anatominių struktūrų ir priklauso nuo audinių tankio



4 pav. Sektoriniai ultragarsiniai davikliai



1 lentelė. Autofluorescencinės bronchoskopijos indikacijos

- Ląstelinė atipija (vidutinio ar didelio laipsnio displazija, CIS, vėžinės ląstelės) skrepliuose.
- Prieš operaciją tiriant pacientus, kuriems nustatytas plaučių vėžys (operacinės ribos, sinchroninis navikas).
- Po radikalaus plaučių vėžio rezekcijos dėl recidyvo ar antro pirminio plaučių vėžio.
- Ankstyvas centrinis plaučių vėžys ir planuojamas radikalus endobronchinis gydymas.
- Ikinavikinių pokyčių centriniuose kvėpavimo takuose stebėjimas.

bei ultragarso bangos energijos, vaizdinės išraiškos analize. Dėl anatominio ir struktūrinio krūtinės ląstos ypatybių transtorakalinis tarpuplaučio ultragarsinis tyrimas neinformatyvus. Todėl reikėjo sukurti tokius ultragarsinio tyrimo metodus, kad plaučiuose esantis oras netrukdytų įvertinti tarpuplaučio struktūrą [12]. Kraujagyslės matomos kaip ribotos hipoechogeniškos pulsuojančios struktūros. Jų diferenciacijai, spindžiui ir kraujotakai įvertinti naudojami ir doplerio vaizdai. Doplerio efektu pagrįsta ir daugumos solidinių struktūrų pokyčių diferenciacija.

Vienas ultragarsinio vaizdo kokybę ir tyrimo metodiką lemiančių veiksnių yra ultragarsinio daviklio parametrai. Šiuo metu taikomi du EBUS tyrimo metodai: naudojant radialinį ir sektorinį ultragarsinius daviklius.

Abu radialiniai ultragarsiniai davikliai įkišami per įprastinio fibrobronchoskopo darbinį kanalą. 20 MHz dažnio ultragarsinio radialinio daviklio skiriamoji geba yra < 1 mm, įsikverbimo gylis – 5 cm, ultragarsinis vaizdas matomas 3600 kampu [12]. Pagrindinis trūkumas – diagnostinių procedūrų negalima atlikti realiu laiku [7]. Tai paskatino specialiu ultragarsiniu fibrobronchoskopu su sektoriniais ultragarsiniais davikliais atsiradimą 2002 m. (4 pav.) Sektorinis 7,5 MHz dažnio ultragarsinis daviklis, montuojamas specialaus ultragarsinio bronchoskopo distaliniam gale, pateikia sektorinį vaizdą 500 kampu, įsikverbimo gylis – 5 cm. Izotoninio druskos tirpalo pripildytas balionėlis, užmautas ant sektorinio ultragarsinio daviklio, pagerina kontaktą su kvėpavimo takais ir vaizdą. Speciali adata, įkišama per darbinį bronchoskopo kanalą, leidžia atlikti ultragarsu kontroliuojamas diagnostines procedūras realiu laiku. Tiek naudojant radialinius, tiek sektorinius ultragarsinius daviklius galimas doplerinis režimas, leidžiantis įvertinti kraujagysles ir išvengti komplikacijų atliekant punkcines biopsijas.

Endobronchinio ultragarsinio tyrimo indikacijos pateiktos 2 lentelėje.

Klinikiniai tyrimai, kurių metu lyginti mediastinoskopija nustatyti limfmazgių morfologiniai pokyčiai su endobronchinio ir endoezofaginio ultragarso procedūrų (EBUS ir EUS) metu gautais limfmazgių punkcijų duomenimis, rodo, kad endobronchinis ir endoskopinis ultragarsiniai tyrimai yra vienodai informatyvūs tyrimo būdai, bet sukelia reikšmingai mažiau komplikacijų. Šiuolaikinėse plaučių vėžio diagnostikos rekomendacijose EBUS ir EUS

2 lentelė. Endobronchinio ultragarsinio tyrimo indikacijos

1. Indikacijos atlikti EBUS tyrimą radialiniais davikliais:
 - 1.1. Ankstyvo plaučių vėžio diagnostika, įvertinant naviko infiltracijos į kvėpavimo takų sienelę gylį.
 - 1.2. Plaučių vėžio lokalaus išplitimo įvertinimas.
 - 1.3. Stemplės ir skydliaukės vėžio išplitimo į kvėpavimo takus įvertinimas.
 - 1.4. Periferinių darinių plaučiuose nustatymas prieš transbronchinę biopsiją.
2. Indikacijos atlikti EBUS tyrimą sektoriniais davikliais:
 - 2.1. Intratorakalinių pakitimų diagnostika:
 - 2.1.1. Centriniai plaučių parenchimos pakitimai, kurie nematomi standartinės fibrobronchoskopijos metu.
 - 2.1.2. Intratorakalinio ar ekstratorakalinio naviko įtarimas, esant padidėjusiems ar pozitronų emisijos tomografija nustatytiems pozityviems šaknų ar tarpuplaučio limfmazgiams.
 - 2.1.3. Granuliominės ligos įtarimas ir yra padidėję šaknų ar tarpuplaučio limfmazgiai.
 - 2.1.4. Tarpuplaučio pakitimai ar masės, kurioms patikslinti reikalingas citologinis arba histologinis verifikavimas.
 - 2.2. Nustatytų intratorakalinių ar ekstratorakalinių navikų išplitimo įvertinimas:
 - 2.2.1. Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio išplitimo nustatymas.
 - 2.2.2. Ekstratorakalinis navikas ir yra padidėję ar pozitronų emisijos tomografija nustatyti pozityvūs tarpuplaučio ar šaknų limfmazgiai.
 - 2.2.3. Ekstratorakalinis navikas ir yra centrinių plaučių parenchimos pakitimų, kuriems patikslinti reikalingas citologinis ar histologinis įvertinimas.

procedūros yra įtrauktos į standartinį pacientų ištyrimo planą vietoje mediastinoskopijos [4, 9, 10].

BRONCHOSKOPINIAI KVĖPAVIMO TAKŲ STENOZĖS GYDYMO BŪDAI

Viena iš dažniausių indikacijų atlikti gydomąją bronchoskopiją yra stambiųjų kvėpavimo takų (trachėjos, pagrindinių bronchų bei tarpinio broncho) stenozių šalinimas.

Stambiųjų kvėpavimo takų stenoze gali būti piktybinės (pvz., pirminė bronchų karcinoma) ir nepiktybinės (pvz., stenoze po ilgalaikės intubacijos, amiloidozė, uždegimo pokyčiai) kilmės. Tokia stenoze gali būti besimptomė iki tol, kol susiaurėja iki kritinio diametro, t. y. 5–8 mm. Stenozės diagnozė nustatoma, įvertinus ligos anamnezę, objektyvaus tyrimo duomenis (girdimas stridoras, kvėpavimo funkcijos nepakankamumo požymiai) bei atlikus radiologinius tyrimus (kompiuterinę tomografiją) bei diagnostinę bronchoskopiją. Gydymo procedūra bei priemonės turėtų būti parinktos pagal klinikinę situaciją, stenozės kilmę bei tipą, indikacijas bei kontraindikacijas taikyti rigidinę bronchoskopiją bei fibrobronchoskopiją ir personalo patirtį bei kvalifikaciją.

Šiuo metu pasaulyje naudojama daug priemonių kvėpavimo takų stenozėi gydyti. Gerybinės stenozės atveju chirurginis gydymas iki šiol tebėra auksinis standartas. Bronchologinės priemonės – tai lazeris, elektrokaustika, koaguliacija argonplazma, fotodinaminė terapija, brachiterapija, krioterapija [4]. Šių priemonių lyginamieji duomenys pateikti 3 lentelėje. Be to, gali būti taikoma balioninė arba rigidinė dilatacija bei stentavimas. Kvėpavimo takai klinikinėje praktikoje pradėti stentuoti maždaug prieš 100 metų. Šiandien stentai

3 lentelė. Bronchoskopiniai kvėpavimo takų stenozės gydymo būdai (adaptuota pagal 4 šaltinį)

Priemonė	Mechanizmas	Poveikis	Privalumai	Trūkumai
Lazeris	Šiluminė lazerio šviesos energija	Audinio koaguliacija ir išgarinimas	Greitas poveikis	Brangus, sudėtingas įrenginys
Elektrokaustika	Šiluminė elektros srovės energija	Audinio koaguliacija, bet poveikis labiau paviršutinis nei lazerio	Saugus, nebrangus	Dėl reikalingo tampraus sąlyčio, procedūros metu dažnai tenka valyti instrumentą
Koaguliacija argonplazma	Šiluminė energija, atsiradusi sąveikaujant argono dujoms su elektros srove	Paviršinė audinio koaguliacija	Jokio nepageidaujamo poveikio gilesiems audiniams	Poveikis tik paviršiniams audiniams
Fotodinaminė terapija	Fotosensibilizuojančių medžiagų įleidimas	Vėlyva audinio destruktacija (po 24–48 val.)	Palyginti ilgai trunkantis efektas	Brangus, reikia kartoti procedūras, odos fotosensibilizacija užtrunka iki 6 sav.
Brachiterapija	Tiesioginis jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis kvėpavimo takams	Vėlyva piktybinio audinio destruktacija	Ilgalaikis efektas, galima derinti su išorine spinduliuote	Padidėja komplikacijų rizika, ypač kraujavimo
Krioterapija	Audinio destruktacija, kurią sukelia cikliškas audinio atšaldymas iki ekstremalios temperatūros ir atšildymas	Vėlyva audinio destruktacija (po 1–2 sav.)	Tinkamas svetimkūniams, dideliems gleivinės kamščiams ir kt. šalinti	Netinka ūminei kvėpavimo takų obstrukcijai šalinti. Procedūras reikia kartoti

naudojami centrinių kvėpavimo takų spindžiui atkurti, esant spaudimui iš išorės arba striktūrai, suminkštėjusioms kremzlėms prilaikyti tracheobronchinės malicijos atveju bei fistulėms, jungiančioms trachėją su stemple, tarpuplaučiu arba pleuros ertme, užverti.

Pagal medžiagą, iš kurios gaminami, stentai skiriami į keturias grupes: polimerinius, metalinius, dengtus metalo bei mišrius. Piktybinio auglio atvejais, siekiant apsaugoti nuo navikinių masių įaugimo, turėtų būti naudojami polimeriniai arba dengti metalo stentai, tačiau procedūros rezultatai labiau priklauso nuo biomechaninių stento savybių nei nuo medžiagos, iš kurios jis pagamintas. Stentai gaminami tiesūs, Y formos, T formos, J formos arba derinamos kelios formos [11]. Stento forma, dydis ir ilgis turi būti kruopščiai parenkami individualiai. Visais atvejais reikėtų rinktis tokį stentą, kurį, esant reikalui, būtų galima pašalinti.

Prieš stento įdėjimą reikia pakankamai išplėsti susiaurėjusius kvėpavimo takus. Tam naudojama balioninė ar rigidinė dilatacija (bužavimas). Po tokios procedūros kiekvienam pacientui turėtų būti išduodamas specialus pasas su nurodytais duomenimis apie stentą, jo įdėjimo datą bei koks intubacinis vamzdelis turi būti naudojamas, iškilus skubios intubacijos būtinybei.

APIBENDRINIMAS

Intervencinė pulmonologija yra sparčiausiai besivystanti pulmonologijos sritis, atverianti naujas galimybes sėkmingai diagnozuoti ir gydyti plaučių ligas. Naujoji invazinė medicina pulmonologijos srityje yra saugi ir efektyvi, padeda sumažinti komplikacijų riziką pacientams.

INTERVENTIONALE MEDICINE – BASIS OF MODERN PULMONOLOGY

MARIUS ŽEMAITIS, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: interventional pulmonary medicine, endoscopic diagnostics and treatment, autofluorescence bronchoscopy, endoscopic ultrasound.

Summary. Bronchology is one of the most important parts of interventional pulmonology, that focuses on diagnostics and treatment of malignant and nonmalignant respiratory system disorders. The variety of new scopes and technological innovations has enhanced its importance in everyday practice.

LITERATŪRA

- Becker R B, Marsh B R. History of Rigid Bronchoskope. *Interventional Pulmonology*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2000; 30:2-15.
- Bolliger C T, Mathur P N et al. ERS/ATS Statement on Interventional Pulmonology. *Eur Respir J* 2002; 19:356-373.
- Beamis J F. Modern Use of Rigid Bronchoscopy. *Interventional Pulmonology*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2000; 30: 22-30.
- Momen M, Wahidi, Felix J. F. Herth, Armin Ernst. State of the Art. *Interventional Pulmonology*. *Chest* 2007; 131: 261-274.
- Kennedy T C, McWilliams A, Edell E et al. Bronchial Intraepithelial Neoplasia/Early Central Airway Lung Cancer: ACCP Evidence – Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, 2007; 221-233.
- Rintoul R C, Skwarski K M, Murchison J T, et al. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging. *Eur Respir J* 2005; 25:416-421.
- Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 50:347-354.
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004; 126:122-128.
- Herth F J, Lunn W, Eberhard R, et al. Transbronchial versus transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:1164-1167.
- Tournay K G, Marleen M P, Van Maele G, Van Meerbeeck J P. Esophageal Endoscopic Ultrasound With Fine-Needle Aspiration With an On-site Cytopathologist: High Accuracy for the Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy. *Chest* 2005; 128: 30004-30009.
- Freitag L. Tracheobronchial Stents. *Interventional Pulmonology*. Prog Respir Res. Basel, Karger, 2000; 30:171-179.
- Gomez M, Gerard A. Silvestri. Endobronchial Ultrasound for the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2009; 6: 180-186.

Plaučių intersticinių pokyčių radiologinė diagnostika

Laima Dobrovolskienė

LSMU MA Radiologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: plaučių intersticinės ligos, rentgenografija, kompiuterinė tomografija.

Santrauka. Intersticinės plaučių ligos (IPL) rentgenogramose dažniausiai pasireiškia diseminaciniu sindromu. Aukštos skiriamosios gebos plonų sluoksnių kompiuterinės tomografijos (angl. *HRCT*) skerspjūvių vaizduose be diseminacijos išryškėja ir kitokio pobūdžio difuziniai plaučių intersticinio audinio pakitimai. Intersticinių plaučių elementų pažeidimas radiologiniuose vaizduose matomas daugelio sisteminių ligų ir difuzinių plaučių parenchimos bei smulkiųjų kvėpavimo takų (bronchiolių) ligų atvejais. Radiologiniu požiūriu visos IPL pasireiškia panašiu polimorfiniu radiologiniu vaizdu, kuris priklauso nuo ligos pradžios bei stadijos. Darbo tikslas buvo atlikti retrospektyviąją 196 ligonių radiologinių tyrimų analizę, išskirti svarbiausią radiologinės diagnostikos metodą ir sugrupuoti įvairius radiologinių vaizdų požymius, kurių kombinacijos atitiktų specifinius IPL požymius. Tiksli radiologinių požymių interpretacija *HRCT* palengvina daugiadisciplinės komandos gydytojams planuoti invazinio diagnostinio tyrimo reikalingumą ir apimtį.

ĮVADAS

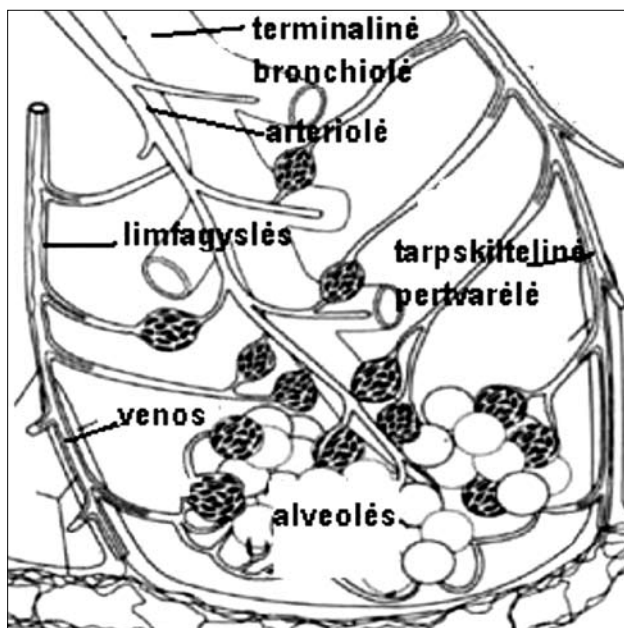
Intersticinės (difuzinės) plaučių ligos – didelė grupė įvairių ligų, sukeliančių smulkiųjų kvėpavimo takų – bronchiolių, alveolių ir intersticinio plaučių audinio – uždegimą bei fibrozę. IPL gali būti susijusios su sisteme jungiamojo audinio liga, žalingais profesiniais veiksniais, vaistų vartojimu, infekcija. Išskiriamos ir idiopatinės IPL. Intersticiumo pažeidimu pasireiškia granuliozinės plaučių ligos: sarkoidozė, egzogeninis alerginis alveolitas, eozinofilinė pneumonija, plaučių limfangiolejomiomatozė, plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė, plaučių alveolinė proteinozė ir kt.) [1, 2]. IPL pasireiškia panašiais radiologiniais difuziniais intersticiniais, infiltraciniais ar židininiais pokyčiais abiejų plaučių visuose segmentuose [1, 2, 3]. IPL rentgenogramose dažniausiai pasireiškia diseminaciniu sindromu. Aukštos skiriamosios gebos plonųjų sluoksnių kompiuterinės tomografijos (angl. *HRCT*) skerspjūvių vaizduose be diseminacijos išryškėja ir kitokio pobūdžio difuziniai plaučių intersticinio audinio pakitimai. IPL radiologinis vaizdas labai priklauso nuo ligos pasireiškimo pradžios bei stadijos. Dėl savo radiologinių simptomų panašumo IPL sukelia daug diagnostinių

sunkumų, todėl dažnai pavėluotai diagnozuojamos. Radiologiniai tyrimai, kaip antai kompiuterinė tomografija (KT), *HRCT*, papildo kitus diagnostinius tyrimus, padeda diferencinei IPL diagnostikai. Atlikus krūtinės ląstos rentgenogramą ir įtarus IPL, remiantis KT vaizdais, galima tiksliau parinkti vietą bronchoalveoliniam lavažui (BAL) ir plaučių audinio biopsijai atlikti.

Šio darbo tikslas buvo išskirti svarbiausią radiologinės diagnostikos metodą ir sugrupuoti įvairius radiologinių vaizdų požymius, kurių deriniai atitiktų ir padėtų diferencijuoti specifinius IPL požymius.

MEDŽIAGA IR METODAI

KMU Radiologijos klinikoje 2004–2009 metais buvo ištirti 196 ligoniai, kuriems įtarta IPL, krūtinės ląstos rentgenogramoje pasireiškianti diseminacijos sindromu. Į tyrimą neįtraukti ligoniai, kuriems intersticinių plaučių pokyčių priežastis buvo širdies liga, sąlygojanti plaučių sąstovį. Visiems ligoniams buvo atlikti rentgenografijos ir KT tyrimai. Retrospektyvioji radiologinių tyrimų vaizdų analizė atlikta dviejų nepriklausomų gydytojų radiologų (tiriančiojo ir peržiūrinčiojo radiologo, nežinant vienas kito išvados). IPL buvo patvir-



1 pav. Plaučių antrinės skiltelės elementų išsidėstymas: centrinėje dalyje galinė bronchiolė ir arteriolė, kapiliarais apraizgytos alveolės; periferijoje jungiamojo audinio pertvarėlės, tarp kurių eina venų ir limfagyslių pluoštas



2 pav. HRCT skerspjūvyje: a) matinio stiklo plotai, antrinės verpstinės oro bronchogramos, sustorėjusios tarpuskiltinės pertvarėlės; b) tinkliniai mazginiai pakitimai (grindinio vaizdas)

tintos pagal plaučių biopsinės medžiagos histologinio tyrimo duomenis, BAL skysčio tyrimo rezultatus ir kt. Analizuojant radiologinius vaizdus buvo įvertinti šie požymiai: dauginiai smulkūs židiniai ar infiltratai, difuziniai tinkliniai pokyčiai, verpstinės bronhektazės, plonasienės cistos, ertminiai ar nekroziniai dariniai, matinio stiklo plotai, netaisyklingos formos linijiniai mazginiai pakitimai, limfadenopatija. Tam tikro požymio buvimas ar nebuvimas nustatytas, kai sutapo abiejų radiologų išvados. Pateikiame tyrime naudotų radiologinių požymių (simptomų) apibūdinimą [5]. Darinys (židinis) – didesnis kaip 7 mm skersmens, ne mažesnis negu minkštųjų audinių tankio, lygaus kontūro neoringo plaučio sritis. Smulkūs židiniai – ne didesni kaip 7 mm skersmens, ne mažesnis kaip minkštųjų audinių tankio intensyvumo apvalūs lygių kontūrų plaučių pritemimai (rentgenogramoje) ar plaučio padidėjusio tankio sritys. Infiltratai – didesni už 3 cm plaučio parenchimos tankio neryškių ribų tarpai. „Matinio stiklo“ plotai – difuziškai arba netolygiai sumažėjusio plaučių oringumo zonos, kuriose išlieka matomi nepakitę bronchų ir kraujagyslių kontūrai. Netaisyklingos formos tinkliniai, linijiniai mazginiai pakitimai – tai „matinio stiklo“ plotai, kuriuose matomos išryškėjusios tarpuskiltinės pertvarėlės, kraujagyslės ir bronchų sienelės. Verpstinė bronhektazė – dėl aplinkinio audinio fibrozės ir tempimo išsiplėtę bronchai. Orinė bronchograma – išlikę oringi bronchai, kai aplinkinio plaučių audinio tankis padidėjęs. Plonasienė cista – iki 3 mm sienelės storio apvalus darinys, kurio viduje yra oro ar skysčio. Ertminis, nekrozinis darinys – infiltratas ar židinis, kuriame yra ertmė. „Sprogstančių pumpurų šakelės“ požymis – židiniai greta bronchiolių, periferiniuose galuose. Antrinė plaučių skiltelė – tai 2,0–3,0 cm skersmens daugiabriaunė struktūra (nuo 3 iki 5 galinių bronchiolių), jungiamojo audinio pertvarėlėmis atskirta nuo kitų antrinių plaučių skiltelių. Antrinės skiltelės schema pateikta 1 paveiksle.

REZULTATAI

Lentelėje pateiktos dažniausiai pasitaikiusios IPL ir radiologiniai požymiai KT bei jų deriniai. Dažniausi radiologiniai IPL simptomai buvo dauginiai smulkūs židiniai plaučiuose ir infiltratai. Rečiau pasitaikė dauginių „matinio stiklo“ plotų ir kitų simptomų. Rentgenografija padėjo įtarti IPL, tačiau daugumą radiologinių požymių (smulkių židinių išsidėstymą antrinėje plaučių skiltelėje, matinio stiklo vaizdą, netaisyklingos formos grindinio vaizdą, orines bronchogramas, verpstines bronhektazes, cistas ir kt.) buvo įmanoma įvertinti tik atlikus KT (HRCT) (2 a, b pav.)

APTARIMAS

Apibendrinant retrospektyviosios 196 ligonių radiologinių tyrimų analizės rezultatus matyti, kad pasi-

Lentelė. IPL radiologinių požymių HRCT vaizduose pasiskirstymas, vyraavimas (100 proc.) ir deriniai

Līga	Požymis								
	Dauginiai smulkūs židiniai	Dauginiai infiltratai	Tinkliniai pokyčiai	Netaisyklingi tinkliniai, linijiniai-mazginiai pokyčiai (grindinio vaizdas)	Matinio stiklo vaizdo plotai	Ertniniai/nekroziniai infiltratai	Plonasiene cistos/cistiniai dariniai	Verpstinės bronchektazės/peribronchiniai židiniai	Padidėję šaknų limfmazgiai
IPE, NIP	100				36		28	28	30
Sarkoidozė*	89	14	20	18					94
Pneumokoniozė**	62		100						27
Silikoze	100								14
Tuberkuliozė diseminuota	97	76						48	97
Besiorganizuojanti pneumonija	12	29			58				
EAA	100				100				
Eozinofilinė pneumonija		100			100				
BAPV	18	100		24	43	68			77
Karcinozė	100		91	100	15				85
Pneumocistinė pneumonija		100			100				
Vegenerio granuliomatozė		17				92			
Grybelinė infekcija	79	16						46	
Limfangiolejomimotozė							100		
SRV		100			86				
Virusinė/CMV pneumonija	100				54				
Toksinis/vaistų pažeidimas		100			100				
Alveolinė proteinozė		100		100					
Gudpasčio sindromas		100			43				
Histiocitozė X		100	100			100			
Amiloidozė		100		91					

Kiekvieną IPL atvejų – daugiau negu vienas simptomas. * Papildomai gali būti nedidelių infiltratų ir tinklinių pokyčių. ** Išskyrus silikoze. IPE – idiopatinė plaučių fibrozė, NIP – nespecifinė intersticinė pneumonija, BAPV – bronchioloalveolinis plaučių vėžys, EAA – egzogeninis alerginis alveolitas, CMV – citomegalo virusas, SRV – sisteminė raudonoji vilkligė.

reiškiantys 100 proc. specifiniai IPL požymiai, buvo sergantiems tipine idiopatine plaučių fibroze. Tačiau vyraujančių požymių (pasireiškusių daugiau nei 50 proc.) diagnozavimas KT vaizduose įgalino išskirti didesnes IPL grupes. Pagal dauginių židinių, ribotų infiltratų su oro bronchogramomis, difuzinio „matinio stiklo“ plotų ir linijinių mazginių požymių vyraavimą IPL buvo diferencijuojamos grupėmis. Apie 90 proc. atvejų sarkoidozė pasireiškė dauginiais smulkiais židiniais ir padidėjusiais plaučių šaknų limfmazgiais. Tik 14 proc. buvo dauginių infiltratų ar 18 proc. netaisyklingos formos grindinio, linijinių mazginių pakitimų. Visiems sergantiems idiopatine plaučių fibroze ir nespecifine intersticine pneumonija KT nustatyta difuzinių tinklinių pokyčių (korio vaizdas), taip pat buvo smulkių cistų ir bronchektazių [3, 4, 6, 7]. Ne taip kaip sirgusių limfangiolejomimotoze, cistos buvo mažesnės, storesnėmis sienelėmis ir tik periferijoje. Retai sergantiems idiopatine ir nespecifine pneumofibroze pasitaikė ir pavienių matinio stiklo vaizdo plotelių. Dauginių susiliejusių centrilobulinėse antrinių skiltelių dalyse židinių derinys su matinio stiklo vaizdo plotais KT vaizduose

buvo būdingas egzogeniniam alerginiam alveolitui [3, 4, 6]. Silikoze sergantiems ligoniams dažniausiai buvo dauginių ryškių smulkių židinių, padidėjusių plaučių šaknų limfmazgių, tinklinių, linijinių pokyčių ir pleuros kalkėjimas. Tuberkulioze sergantiems ligoniams dažniausia buvo dauginių infiltratų ir „sprogstančių pumpurų“ (židinių) derinys [3, 4, 8]. Besiorganizuojanti pneumonija, eozinofilinė pneumonija ir bronchioloalveolinis plaučių vėžys KT dažniausiai pasireiškė dauginiais plaučių infiltratais, nekroziais ar su matinio stiklo vaizdo ploteliais, netaisyklingos formos linijiniais pakitimais. Bronchioloalveolinio vėžio atveju pažeidimas buvo difuzinis, infiltratai nekroziniai [9, 10]. Besiorganizuojančiai pneumonijai, bronchioloalveoliniam vėžiui ir pneumocistinei pneumonijai buvo būdingos „antrinės“ oro bronchogramos. Limfangitinė karcinozė pasireiškė dauginiais netvarkingai išsidėsčiusiais židiniais ir paryškėjusiomis tarpuskiltinėmis pertvaromis. Toksinis vaistų sukeltas plaučių pažeidimas pasireiškė dauginiais ribotais infiltratais, kurie buvo tokie patys ir sergant besiorganizuojančia pneumonija. Plaučių Langerhanso ląstelių histiocitozė pasireiškė dauginiais

infiltratais ir židiniiais, ertminiais dariniais, tinklelio požymiu [3, 11, 12]. Dauginius infiltratus, „matinio stiklo“ ploteliuose sergantiems SRV ir Gudpasčio sindromu lėmė kraujavimas į parenchimą [3, 6]. Plaučių limfangiolejomiomatozė pasireiškė dauginėmis plona sienėmis cistomis [3, 4]. Užsienio literatūroje gausu IPL radiologinių požymių ir derinių [3, 11]. Mūsų analizės duomenys panašūs į kitų užsienio literatūros autorių duomenis, bet palyginti juos pagal vyraujančią požymį itin sunku dėl IPL gausos, todėl apžvelgtos tik dažniausiai pasitaikančios ligos [3, 4, 11, 15].

IŠVADOS

- Svarbiausias radiologinės IPL diagnostikos metodas KT (HRCT).
- HRCT svarbu tiksliai įvertinti antrinės skiltelės centrinių ir periferinių elementų pažeidimo pobūdį.
- Pagrindinių radiologinių požymių deriniai bei vyraujantis simptomas KT įgalina IPL grupuoti ir palengvinti diferencinę diagnostiką.
- Tipiniais IPF atvejais KT padeda išvengti invazinių tyrimų, planuoti biopsijos apimtį, lokalizaciją.

RADIOLOGICAL DIAGNOSIS IN THE INTERSTITIAL LUNG DISORDERS

LAIMA DOBROVOLSKIENĖ
DEPARTMENT OF RADIOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: interstitial lung diseases, chest x-ray, computed tomography.

Summary. The interstitial lung disease, are a group pulmonary and systemic disorders damaging lungs. They have similar radiological features. The aim of the study was to evaluate diagnostic role of the radiological symptoms in case of dissemination in chest x-ray of the lungs and diffuse interstitial changes in CT. Data of radiological examinations of the lungs of 196 patients with interstitial lung disease were analysed. The diseases included pulmonary sarcoidosis, idiopathic pulmonary fibrosis, pneumoconioses, tuberculosis, organizing pneumonia and other.

The most common radiological symptoms were small nodules, multiple infiltrates, and diffuse reticular changes. In most of the cases particular disorder manifested with combination of several

radiological symptoms. Furthermore specific radiological symptoms had different distribution within secondary pulmonary lobules. Retrospective study shows that HRCT is most important tool for diagnosis and differential diagnosis of interstitial lung diseases.

LITERATŪRA

1. Bourke S J. Interstitial lung disease: progress and problems. *Postgrad Med J* 2006; 82: 494–499.
2. Travis WD, King TE. American Thoracic society/European Respiratory society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277–304.
3. Schaefer-Prokop C., Prokop M., Fleischmann D., Herold C. High-resolution CT of diffuse interstitial lung disease: key findings uncommon disorders. *Eur Radiol* 2001; 11(3):373–392.
4. Raoof S., Amchentshev A., Vlahos I., Goud A., Naidich D.P. Pictorial essay: multinodular disease. A high-resolution CT scan diagnostic algorithm. *Chest*. 2006; 129(3):805–815.
5. Bankier A., Gevenois P.A. Glossary of terms for thoracic radiology. *Eur Respir Mon.* 2004; 9(30):1–22.
6. Desai S.R., Wells A.U. Pulmonary manifestations of collagen vascular disorders. *Eur Respir Mon.* 2004;9(30):176–194.
7. Ellis S.M. Imaging of idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir Mon.* 2004;9(30):161–175.
8. Šileikienė V., Danila E., Nargėla R. Pneumokoniozės. *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. 2008;11(2):3961–3968.
9. Danila E. Retas lėtinės eozinofilinės pneumonijos atvejais. *Vaikų pulmonologija ir alergologija*. 1999;2(2–3):474–478.
10. Vitkienė V., Dobrovolskis K.R., Danila E. Bronchioloalveolinio plaučių naviko radiologiniai ir klinikiniai ypatumai. *Sveikatos mokslai*. 2003;13(5):60–63.
11. Martin SG, Kronek LP, Valeyre D, Brauner N, Brillet PY, Nunes H. High-resolution computed tomography to differentiate chronic diffuse interstitial lung diseases with predominant ground-glass pattern using logical analysis of data. *Eur Radiol*. 2010 Jun; 20(6):1297–310.
12. Lee JW, Lee KS, Lee HY, Chung MP, Yi CA, Kim TS, Chung MJ. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Oct;195(4):916–22.
13. Jara-Palomares L, Gomez-Izquierdo L, Gonzalez-Vergara D, Rodriguez-Becerra E, Marquez-Martin E, Barrot-Cortés E, Martin-Juan J. Utility of high-resolution computed tomography and BAL in cryptogenic organizing pneumonia. *Respir Med*. 2010 Nov;104(11):1706–11.
14. Gonzalez Gordaliza MC, Vicente Bartulos A, Sanchez Corral JA, Bernal Morell E. Nodular alveolar pattern of presentation for amiodarone pulmonary toxicity. *Radiologia*. 2006 Mar 48(2):99–102.
15. Verschakelen J.A. Sarcoidosis: imaging features. *Eur Respir Mon.* 2005; 10(32):265–283.

Vaikų plautinė hipertenzija

Jolanta Kudzytė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: vaikai, plautinė hipertenzija.

Santrauka. Straipsnyje supažindinama su vaikų plautinės hipertenzijos klasifikacija, diagnostika, simptomais, gydymo galimybėmis.

Idiopatinė plaučių arterijos hipertenzija (IPAH), anksčiau vadinta pirmine plautine hipertenzija (PPH), – tai neseniai aprašyta visuma neviseškai aiškios etiologijos sindromų, keliančių grėsmę gyvybei: vykstanti plaučių kraujagyslių remodeliacija sąlygoja jų pasipriešinimą, didėjančią plaučių arterijos spaudimą, kas lemia dešiniojo skilvelio nepakankamumo požymius, o kartu ir didelį mirtingumą, pranokstantį suaugusiųjų rodiklius. Be specifinio gydymo vaikai išgyvena trumpiau nei suaugusieji (vidutiniškai 8 mėn.), nes vaikų plaučiai dar tebesiformuoja, ir liga progresuoja greičiau, paprastai vaikų būklė pasireiškus ligai esti sunkesnė. Ligos eigą komplikuoja dažnos intraveninės infekcijos, nes nuolat turi būti švirkščiami prostaciklino bei antikoagulantų. Jungtinės Karalystės vaikų plautinės hipertenzijos tarnybos 2009 metų duomenimis, vienerius metus išgyveno 85,6 proc., 3 m. – 79,9 proc., 5 m. – 71,9 proc. PAH sergančių vaikų.

Vaikų plaučių arterijos hipertenzija (PAH) dažniausiai būna sąlygota įgimtų širdies ydų (IŠY) ar yra naujagimių persistuojanti plautinė hipertenzija (NPPH). IPAH dažnumas vaikų grupėje nėra tiksliai žinomas, manoma, kad šeiminės PAH atvejai JAV siekia 5–10 proc. Pasiskirstymas tarp lyčių, vienu studijų duomenimis, vienodas, o kitų – santykiu 1,5 : 1 liga dažnesnė mergaitėms. Mirštamumas priklauso nuo vaiko amžiaus, hipertenzijos laipsnio bei atsako į vazodilatatorius. Mirštama nuo ūminio ar lėtinio dešinėsios širdies nepakankamumo ir dėl jo galimai sukeltų aritmijų. Vaikų IPAH apibrėžiama taip pat kaip suaugusiųjų: vidutinis plaučių arterijos spaudimas > 25 mm Hg ramybės. Manoma, kad vaikams labai svarbūs fizinio krūvio sukelti hemodinaminiai pokyčiai, todėl reikšmingas ir kitas rodmuo – plaučių arterijos spaudimas > 30 mm

Hg po fizinio krūvio. Naujagimių persistentinės plaučių hipertenzijos (NPPH) baigtis gali būti įvairiausia: kūdikiai gali visai pasveikti negydomi vaistais ar mirti naujagimystės laikotarpiu net ir atlikus visas kardiopulmonines intervencijas.

KLASIFIKACIJA

Klasifikacija grindžiama PSO 2003 metais pateiktomis rekomendacijomis. Visi suaugusiųjų plautinės hipertenzijos tipai pagal PSO/Venecijos klasifikaciją gali pasireikšti ir vaikams.

1. Plautinė hipertenzija:
 - 1.1. Idiopatinė plaučių arterijos hipertenzija (IPAH);
 - 1.2. Šeiminė paveldima plaučių arterijos hipertenzija;
 - 1.3. Plaučių arterijos hipertenzija, susijusi su:
 - 1.3.1. kolagenine kraujagyslių liga ir vaskulitu,
 - 1.3.2. pooperacinėmis IŠY (ne ūminė pooperacine PAH, bet vėlyvojo laikotarpio), kurių eiga panaši IPAH,
 - 1.3.3. neoperuotomis IŠY, esant dideliu plaučių kraujagyslių pasipriešinimui nuo gimimo (Eizenmengerio sindromas);
 - 1.4. Plaučių venų okliuzinė liga;
 - 1.5. Naujagimių persistuojanti plautinė hipertenzija (NPPH).
2. Plautinė hipertenzija, susijusi su kairiosios širdies ligomis:
 - 2.1. Kairiosios širdies ligos dėl kardiomiopatijos ir įgimtų kairiosios širdies anomalijų.
3. Plautinė hipertenzija, susijusi su plaučių ligomis:
 - 3.1. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga;

- 3.2. Intersticinė plaučių liga;
- 3.3. Alveolių hipoventiliacija;
- 3.4. Miego apnėja;
- 3.5. Ilgas buvimas aukštikalnėse;
- 3.6. Naujagimių plaučių liga;
- 3.7. Alveolių ir kapiliarų displazija.
4. Trombinės embolijos liga (reta vaikams).
5. Kita (sarkoidozė).

PATOFIZIOLOGIJA

IPAH tiksli patogenezė ir patofiziologija nėra žinomos. Populiariausia teorija – vazokonstrikcijos. Manoma, kad tokie veiksniai kaip hipoksemija, buvimas aukštikalnėse, vaistai, toksinai, autoimuninės ligos turintiems polinkį asmenims sukelia plaučių kraujagyslių pokyčius – susiaurėjimą. Yra hipotezių, kad ligą gali lemti ir sutrikusi vazoaaktyvių mediatorių pusiausvyra, kai vyrauja vazokonstrikciniai. Manoma, kad čia dalyvauja tromboksanas, arachidono metabolitai, prostaciklinas bei kiti endotelio veiksniai.

Spėjama, kad įtakos gali turėti ir koaguliacijos sutrikimai, nes biopsijų, autopsijų, transplantacijų metu plaučių kraujagyslėse randama mikrotrombų. Ar tai pirminiai ar antriniai pokyčiai – neaišku. Tiriamas ir vazoaaktyvių medžiagų metabolizmas endotelyje.

SIMPTOMAI

Vaikams ir kūdikiams pasireiškia simptomai, susiję su mažu širdies išstumiamo kraujo tūriu: blogas apetitas, svorio neaugimas, pykinimas, vėmimas, mieguistumas (letargija), padidėjęs prakaitavimas, tachipnėja, tachikardija, sinkopė. Jei kūdikiams yra atvira ovalioji anga, foramen ovale, dėl nuosrūvio iš dešinės į kairę galima cianozė ramybėje ar fizinio krūvio metu. Paaugliams gali būti ryški dispnėja ir krūtinės skausmas, simptomai, kurie labai būdingi suaugusiems ligoniams.

TYRIMAI

Tyrimų duomenys

Auskultuojant širdį vaikams, girdimas akcentuotas antras tonas, matyti dešiniojo skilvelio išsiplėtimas su krūtinės sienos disfunkcija dėl jo hipertrofijos ir/ar disfunkcijos (ar be jos), regurgitacija pro triburį vožtuvą. Dešinėsios širdies nepakankamumo klinikiniai simptomai – hepatomegalija, periferinė edema bei akrocianozė – kūdikiams pasireiškia retai, o vyresnio amžiaus vaikams – dažniau.

Laboratoriniai tyrimai

Rekomenduojama tirti periferinį kraują, kepenų fermentus, krešėjimo rodiklius, skydliaukės funkciją, serumo klampumą, frakcionuotą plazmos katecholaminą, imunoglobulinus, kraujo dujas, šarmų ir rūgščių pusiausvyrą. Dar turi būti atlikta serumo baltymo

elektroforezė, Hb elektroforezė, ŽIV testas, ENG, anti DNR, ANA, reumatoidinio faktoriaus tyrimai, leukocitų HLA antigenų tipavimas.

Vaizduojamieji tyrimai

Rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą, elektrokardiografiją, dvimatę echokardiografiją, ventiliacijos ir perfuzijos tyrimus dėl trombembolinių ligų, magnetinio rezonanso tyrimą kvėpavimo takams ir plaučių arterijoms įvertinti, radionuklidinę angiografiją dešiniojo skilvelio funkcijai įvertinti.

Kiti tyrimai

Atliktini plaučių funkcijos tyrimai ramybėje ir po fizinio krūvio, miego tyrimas, kurie padeda plautinę hipertenziją atskirti nuo viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos, pulsoksimetrija.

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Vaikų plautinę hipertenziją reikia atskirti nuo astmos, lėtinės granuliozinės ligos, įgimtos diafragmos išvaržos, bakterinio endokardito, ŽIV, jungiamojo audinio ligų, plaučių hipoplazijos, reumato, sarkoidozės, sisteminės vilkligės, trombinės embolijos. Diferencijuojant PAH, reikėtų pagalvoti apie plaučių venų hipertenziją (dėl kairiosios širdies obstrukcijos), viršutinių kvėpavimo takų obstrukciją, sumažėjusį ventiliacinį pajėgumą, krūtinės ląstos displazijas, plaučių trombinę emboliją, toksines medžiagas (anoreksinės medžiagos, kokainas ir t. t.), vartų venos hipertenziją.

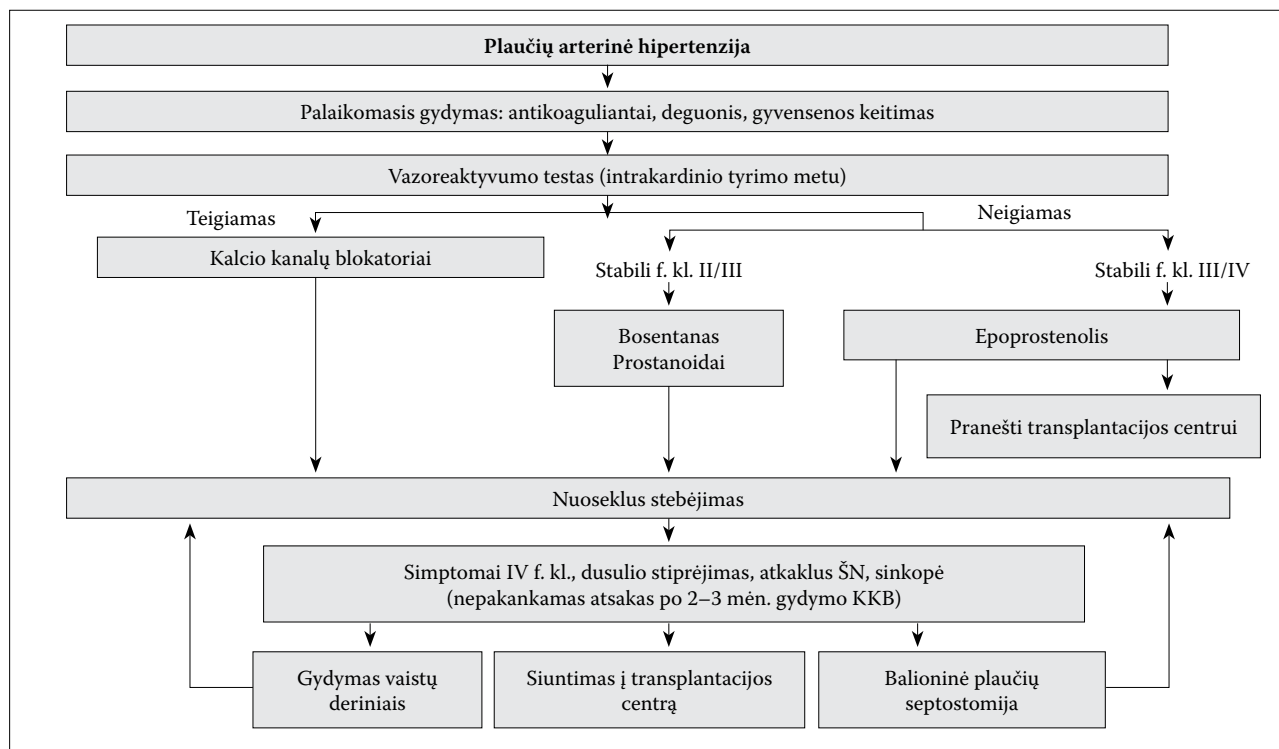
DIAGNOSTINĖS IR GYDOMOSIOS PROCEDŪROS

Tiriant ligonį gali būti atliekama širdies kateterizacija su deguonimi (O_2), įkvėpiamuoju azoto oksidu (NO), prostaciklinu, nifedipinu. Prieširdžių pertvaros balioninė dilatacija atliekama, jei būna sinkopė, susijusi su dešinėsios širdies nepakankamumu. Plaučių biopsija rutiniškai neatliekama, nes diagnozuoti PAH galima ir kitais tyrimo metodais, o šis tyrimas susijęs su kraujavimo rizika. Tiriant biopstatą, PAH atvejais randama plaučių kraujagyslių hipertrofija, intimos fibrozė.

Gydant pacientus tenka intubuoti, ventiliuoti, kateterizuoti centrinę veną, skirti surfaktantą.

NAUJAGIMIŲ PERSISTENTINĖ PLAUTINĖ HIPERTENZIJA

Plautinė hipertenzija – normali vaisiaus būseną, nes dujų apykaita vyksta per placentą, o ne per plaučius. Dešiniojo skilvelio išstumiamas kraujas per arterinį lataką, ductus arteriosus, patenka į aortą, ir tik 5–10 proc. – į plaučių kraujagysles. Vaisiaus plautinę hipertenziją sąlygoja mažas O_2 kiekis, endotelinas-1, leukotrienai, Rhokinazė bei nedaug gaminamų vazodilatorių



Pav. Vaikų plaučių arterinės hipertenzijos gydymo algoritmas

(prostaciklino, NO). Didžiuliai pokyčiai vyksta gimstant: sumažėja plaučių kraujagyslių pasipriešinimas ir 10 kartų padidėja plaučių kraujotaka. Šiuos pokyčius lemia mechaninis plaučių išsipūtimas, juose sumažėja CO_2 ir padaugėja O_2 . Be to, paskutinėmis gestacijos dienomis padidėja NO gamyba. Kai kuriems naujagimiams plaučių hipertenzija gimus nesumažėja, ji būna 2–6 iš 1000 išnešiotų naujagimių. Manoma, kad 10–20 proc. naujagimių kvėpavimo nepakankamumas sąlygoja NPPH.

PATOFIZIOLOGIJA

NPPH gali būti 3 tipų:

1. Ūminė plaučių kraujagyslių vazokonstrikcija dėl staigių perinatalinių pokyčių (alveolių hipoksijos dėl plaučių parenchimos ligų (pneumonijos, mekonijaus aspiracijos), hipoventiliacijos sąlygotos asfiksijos ar neurologinių ligų, hipotermijos, hipoglikemijos, hipoplazinių kraujagyslių).
2. Plaučių kraujagyslių pokyčiai be parenchimos pokyčių. Manoma, kad kraujagyslės remodeliuojasi dėl lėtinio streso nėštumo metu ar nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU), selektyviųjų serotonininio receptorių inhibitorių (SSRI) vartojimo III nėštumo trimestrą.
3. Kraujagyslių hipoplazija dėl plaučių spaudimo (dėl įgimos diafragminės išvaržos, oligohidramniono, cistinių darinių).

Sunkesniais atvejais pokyčių būna tiek parenchimoje, tiek kraujagyslėse.

PRIEŽASTYS IR POŽYMIAI

NPPH – dažniausiai pasitaiko išnešiotiems naujagimiams. Pasireiškia respiraciniu distresu (asfiksija, maži Apgar balai, mekonijaus aspiracija) ir cianoze 6–12 val. po gimimo. Kai kuriais NPPH atvejais distreso gali nebūti, o tik labili oksigenacija. Dažniausia NPPH priežastis yra mekonijaus aspiracija (25–30 tūkst. naujagimių JAV per metus, iš kurių 1000 miršta). Paprastai mekonijaus aspiruojama su pirmu įkvėpimu gimus, bet sunkesniais atvejais tai įvyksta dar gimdoje. IPAH, arba „juodų plaučių“ hipertenzija, yra antra PPHN priežastis. Autopsijų duomenimis, plaučių kraujagyslių sienelė būna sustorėjusi ir hiperplazavę lygieji raumenys. Viena iš NPPH priežasčių yra NVNU ir SSRI vartojimas trečią nėštumo trimestrą (vartojimas patvirtinamas tiriant mekonijų).

NPPH pasitaiko fenotipiškai normaliems naujagimiams, bet dar dažniau ji būna sergantiems Dauno sindromu. Auskultuojant girdimas akcentuotas II tonas ar šaižus sistolinis ūžesys po regurgitacijos pro triburį vožtuvą.

SERGAMUMAS/MIRŠTAMUMAS

NPPH – naujagimių liga, tačiau, jei ją sukelia bronchopulmoninė displazija, gali būti ir kūdikiams. Prieš 15 metų mirdavo 60 proc. naujagimių, turinčių NPPH, o 15–60 proc. pasireiškėdavo sunki neurologinė simptomatika. Įdiegus ekstrakorporinę membraninę oksigenaciją, mirštamumas sumažėjo iki 30 proc.

GYDYMAS

Duomenys apie vaikų PAH gydymo ypatumus yra labai negausūs, gauti iš mažų neatsitiktinių imčių tyrimų (be kontrolinės grupės). Gydant naujausiais vaistais suaugusiems pacientams pagerėja fizinio krūvio toleravimas, gyvenimo kokybė, pailgėja gyvenimo trukmė, o vaikams gydymo poveikis yra gerokai silpnesnis.

Taigi vaikai gydomi taip:

- Kasmetiniai skiepai nuo gripo.
- Skiepai nuo respiracinio sincitijaus viruso (palivizumabas) kūdikiams.
- Intensyvus kvėpavimo takų infekcijos gydymas, kad sumažėtų ventiliacijos ir perfuzijos pusiausvyros sutrikimas ir hipoksija.
- Intensyviai mažinama hipertermija, kad sumažėtų metaboliniai poreikiai.
- Bet kuri infekcinė liga gali sukelti krizę, kuriai įveikti būtina maksimaliai padidinti vazodilatorių dozes.
- Įkvepiamasis NO.
- Surfaktantas.
- Ekstrakorporinė membraninė oksigenacija (ECMO).
- **Degūnis, kaip vazodilatorius, reikalingas gydant vaikus net ambulatorinėmis sąlygomis. Vaikams, kuriems dėl sumažėjusios ventiliacijos yra desaturacija miegant, degūnis turi būti tiekiamas naktimis.**
- **Antikoaguliantas varfarinas.**
- **Inotropikas digoksinas.**
- **Vazodilatoriai:**
 - kalcio kanalų blokatoriai nifedipinas;
 - prostaciklino analogai: teprostinalis po oda ar į veną, epoprostenolis, geriamasis beraprostas, inhaliuojamasis iloprostas;
 - endotelino receptorių blokatoriai (antagonistai): bosentan, ambrisentan, sitaksentanas (tiriamas);
 - fosfodiesterazės-5 inhibitorius sildenafilis.

LIGOS EIGA IR PROGNOZĖ

Bet kuri prisidėjusi liga gali sąlygoti hipoksemiją ar širdies išstumiamo kraujo tūrio sumažėjimą, kurie gydytini ligoninėje. Dėl ilgalaikių prostaciklino injekcijų į veną dažnai kyla bakterinių komplikacijų, kurias tenka gydyti intraveniniais antibiotikais.

Profilaktikos priemonių, deja, nėra, nes nežinoma ligos etiologija.

5 metus išgyvena net 90 proc. vaikų, kurie „atsako“ į trumpalaikį gydymą vaistais, ir tik 33 proc. – kurie „neatsako“. Pastaraisiais metais, gydant naujesniais vaistais, 5 metus išgyvena jau net 80 proc. į gydymą nereaguojančių vaikų. Jiems indikuotina plaučių transplantacija, bet tai tik paliatyvus gydymas, pakeičiantis vieną ligą kita.

PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

JOLANTA KUDZYTĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES

LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: pulmonary hypertension, children.

Summary. Pulmonary arterial hypertension (PAH) in the paediatric age group may be associated with a variety of underlying diseases and contributes significantly to morbidity and mortality. Pulmonary vascular remodeling in this disease leads to high pulmonary vascular resistance and subsequently to progressive right ventricular failure, low cardiac output, and death. Without treatment, median survival in children with PAH has been reported to be less than one year. In recent decades advances in basic pulmonary vascular biology have led to novel therapies for this lifethreatening disease, which include prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists (ERAs) and phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5-inhibitors).

LITERATŪRA

1. Alicija Dranenkienė, Lina Gumbienė. Metodiniai nurodymai „Plautinės hipertenzijos diagnostika ir gydymas“, Vilnius 2009.
2. Berger S. Pulmonary Hypertension, Idiopathic. Updated Mer 25, 2010. www.emedicine.com.
3. Park M.K. Pulmonary Hypertension. Pediatric Cardiology for Practitioners, 5th ed. 2008 Mosby
4. Steinhorn R.H. Pulmonary Hypertension, Persistent-Newborn. Updated 2009 sep. www.emedicine.com.
5. Loscalzo J, Miller A.L. Predictors of Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. AccessMedicine from McGraw-Hill, 2010
6. Iheagwara N.L., Thomas T.F. Pharmacologic Treatment of Pulmonary Hypertension. US Pharmacist. 2010
7. Oudiz R.J. Pulmonary Hypertension, Primary. Updated 2010, March www.emedicine.com.
8. Kamangar N., Pirouz S., Sharma S. Pulmonary Hypertension, Secondary. Updated 2010 www.emedicine.com.
9. King W.T., Day R.W. Treatment of Pediatric Pulmonary Hypertension with Simvastatin. Pediatric Pulmonology. 2010.
10. Roofthoof M.T.R., van Loon R.L.E., Berger R.M.F. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Children. Pediatric Respiratory Reviews. 2010, 240-245.
11. Tissot C., Beghetti M. Advances in therapies for pediatric pulmonary arterial hypertension. Expert Rev. Resp. Med. 3(3) 265-282 (2009).
12. Ewet R., Glase S., Optiz Ch. Iloprost in pulmonary hypertension. Expert Rev. Resp. Med. 2(6) 689-702 (2008).
13. Singh T.P. Clinical use of sildenafil in pulmonary artery hypertension. Expert Rev. Resp. Med. 4(1) 13-19 (2010).

Vaikų gripas – 2009 metų pamokos

Laimutė Vaidelienė, Dovilė Grinkevičiūtė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: pandeminis gripas, H1N1, vaikai, epidemiologija, klinika, gydymas.

Santrauka. 2009 m. pasaulyje paplitęs gripo H1N1 virusas kol kas nepadarė tiek žalos, kiek buvo tikėtasi. Pandemija prasidėjo stiprios ekonomikos šalyse, gripas nebuvo toks pavojingas vyresnio amžiaus žmonėms kaip 1918 metais – jau buvo susiformavęs imunitetas, antivirusiniai vaistai veikė, ir dauguma sirgusiųjų patyrė ne itin stiprius simptomus. Vis dėlto 214-oje pasaulio šalių užregistruota 1 483 520 gripo atvejų ir laboratorijoje patvirtinti 18 036 mirties nuo pandeminio gripo atvejai.

Lietuvoje nuo 2009 m. spalio iki 2010 m. kovo mėnesio gripu persirgo 59 tūkst. suaugusiųjų ir vaikų, laboratorijoje patvirtinta 810 susirgimų A(H1N1) gripu, užregistruoti 23 mirties atvejai.

Kauno medicinos universiteto klinikose (KMUK) ir Kauno 2-ojoje klinikinėje ligoninėje 2009-11-06–12-22 nuo klinikinių gripo simptomų gydyti 545 vaikai. 16 vaikų gydyti intensyviosios terapijos skyriuje, 6 vaikai mirė nuo įtariamo gripo ar jo komplikacijų, laboratorijoje H1N1 virusas patvirtintas dviem iš jų. Klinikiniai Kaune gydytų vaikų gripo simptomai beveik nesiskyrė nuo PSO skelbiamų simptomų: karščiavimas buvo 99,45 proc. atvejų, kosulys – 80,37 proc., sloga – 45,32 proc., galvos skausmas – 26,97 proc., gerklės skausmas – 18,17 proc. atvejų. 2009 m. H1N1 gripui būdingas vėmimas pasireiškė 25,32 proc., viduriavimas – 8,81 proc. ligoninėse gydytų vaikų. 18,7 proc. vaikų buvo citopenijos požymių: leukocitopenija – 11,7 proc., granulocitopenija – 9,1 proc., trombocitopenija – 12,5 proc. vaikų. Šiems vaikams, palyginti su citopenijos neturėjusiais, dažniau nustatyta bakterinė infekcija: 11,1 proc., palyginti su 1,9 proc. ($\chi^2 = 16,4$; $p < 0,05$). Gripas komplikavosi pneumonija 134 (24,59 proc.) stacionare gydytiems vaikams.

Sergant gripu, galimos sunkios komplikacijos, kurios dažniausiai pasireiškia kvėpavimo sistemoje ir sukelia kvėpavimo nepakankamumą, šoką bei mirtį. Todėl didelės rizikos pacientams pagal 2010 m. vasario mėn. atnaujintas PSO gripo gydymo rekomendacijas gydymas turi būti skiriamas nedelsiant. Geriamasis oseltamiviras ir inhaliuojamasis zanamiviras yra patvirtinti vaikų gripo gydymui ir profilaktikai. Per 48 val. nuo ligos pradžios pradėti skirti antivirusiniai vaistai sumažina ligos sunkumą ir trukmę. Šių metų patirtis rodo, kad ir vėliau pradėtas antivirusinis gydymas gali būti naudingas. KMUK ir Kauno 2-ojoje KL oseltamiviru buvo gydyti 225 vaikai (41,3 proc.). Vaikams, kurių gripas komplikavosi bakterine infekcija, antibakterinis gydymas yra būtinas ir gali būti gyvybiškai svarbus. 249 (53,9 proc.) Kauno stacionaruose gydytiems vaikams skirta antibiotikų.

Vakcinacijos reikšmė apsisaugoti nuo sezoninio ar pandeminio gripo yra neabejotina. Tačiau iš KMUK ir Kauno 2-ojoje KL gydytų vaikų tik 6 (1,1 proc.) buvo skiepyti nuo sezoninio gripo. Ekspertai teigia, kad tikėtina antra pandeminio gripo banga. Tokiu atveju vakcinacijos klausimas taip pat išlieka aktualus.

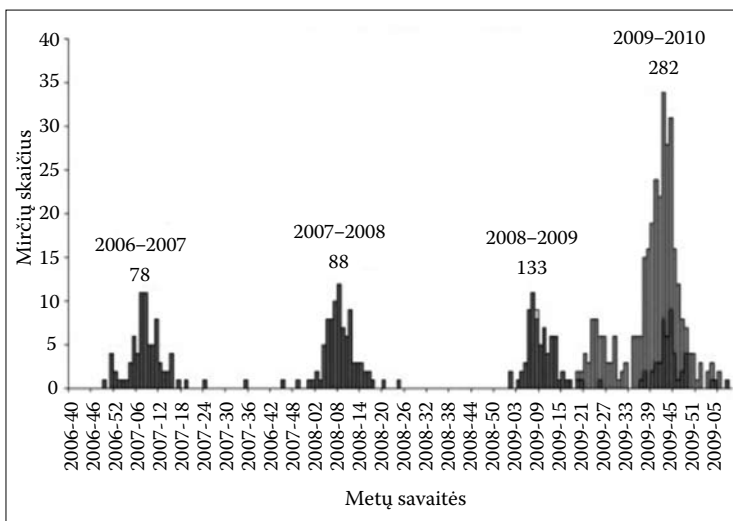
Gripo virusai yra vieni iš svarbiausių ūminių kvėpavimo takų ligų sukėlėjų. Pasaulyje kasmet gripu susergera milijonai žmonių ir kasmet registruojama mirties nuo gripo ar jo komplikacijų atvejų. JAV tyrėjų duomenimis, vidutinis su gripu susijusių mirties atvejų skaičius čia 1979–2001 metais buvo 41 400 (95 proc. PI 27100–55700) [1]. Didžiausias mirtingumas nustatytas sergant A(H3N2) gripu, mažesnis – B gripu, trečioje vietoje – A(H1N1) gripas [2].

Nors daugiausia mirčių registruota vyresnių nei 65 metų žmonių grupėje, gripo virusas aprašomas ir kaip svarbus vaikų kvėpavimo takų patogenas, sąlygojantis didelį kūdikių ir mažų vaikų sergamumą bei dažną hospitalizavimą.

Pirmą kartą gripas paminėtas dar prieš mūsų erą, Hipokrato laikais, tačiau pirmoji žinoma epidemija registruota tik 18 amžiuje. Praėjusiame šimtetyje siautėjo keturios didelės gripo epidemijos, iš kurių di-

1 lentelė. PSO 2010 m. gegužės mėnesį paskelbti su A(H1N1) gripu susijusių mirčių duomenys kai kuriose šalyse

Valstybė	Mirčių skaičius	Mirtys / mln. gyv.	Valstybė	Mirčių skaičius	Mirtys / mln. gyv.
JAV	10 837	35,28	Estija	16	9,7
Latvija	34	13,73	Prancūzija	307	4,72
Kanada	429	12,65	Ukraina	96	4,62
Vengrija	119	11,86	Lenkija	175	4,51
JK	412	6,68	Vokietija	226	2,75
Norvegija	29	6,0	Baltarusija	7	2,07
Lietuva	23	5,37	Austrija	5	0,6



1 pav. Vaikų mirties nuo gripo atvejų pasiskirstymas JAV 2006–2009 m.

džiausia – 1918-ųjų metų. Ispaniškasis gripas (H1N1) – pirmoji pasaulinė pandemija, kai gripu persirgo 0,5 mlrd. žmonių, o mirė mažiausiai 21 mln. žmonių (galbūt net 50–100 mln.), daugiausia jauni sveiki suaugusieji, du trečdaliai jų mirė keturių mėnesių laikotarpiu [12, 13]. Sezoninio gripo epidemijos metu dažniausiai miršta kūdikiai (< 6 mėn.) ir pagyvenę žmonės (> 65 m). Kodėl per 1918 m. pandemiją užsikrėtė jauni žmonės, nėra visiškai aišku [3]. Manoma, kad tai susiję su labai stipriu jaunų žmonių imuninės sistemos atsaku į nežinomą virusą, o tai sąlygojo labai stiprų uždegimą pažeistose vietose, dažniausiai kvėpavimo takuose.

Biologinės gripo viruso savybės sudaro sąlygas naujoms jo padermėms atsirasti ir patekti į žmonių populiaciją. Paprastai paukščių ir gyvūnų virusai mutuoja taip, kad gali užkrėsti žmogų. Kiaulių gripo virusas H1N1, sukeliantis kiaulėms kvėpavimo takų simptomus ir karščiavimą, išskirtas 1931 metais [14]. Jis panašus, bet ne identiškas ispaniškajam. Pavienių kiaulių gripo, kuriuo susirgo žmonės, atvejų užfiksuota JAV 1970 m. Trejopas antigeninis persigrupavimas, kai virusas įgijo žmogaus, kiaulių ir paukščių A gripo genetinių savybių, nustatytas JAV 1998 m. 2005–2009 metais šios atmainos gripu JAV sirgo 12 pacientų [5, 15]. 2009 metų balandžio 15–17 d. šis virusas nustatytas dviem vaikams iš Kalifornijos [4]. Nė vienas iš vaikų neturėjo kontakto su kiaulėmis [4, 5, 6, 7].

Labai greitai jis buvo identifikuotas Meksikoje, Ka-

nadoje ir kitose šalyse. Dėl spartaus viruso plitimo PSO 2009 metų birželio mėnesį paskelbė pirmąją nuo 1968 metų gripo pandemiją [8]. Šiuo gripu, kaip ir 1918-aisiais, dažniausiai sirgo jaunesni nei 65 metų žmonės (amžiaus vidurkis – 5–24 m.), iš kurių beveik pusė – vaikai iki 18 metų [3, 9, 10]. Nors šio viruso virulentiškumas nedidelis, o infekcijos eiga palyginti nesunki, nėra žinoma, ar šis klinikinis fenotipas išliks ir per ateinančią gripo sezoną.

EPIDEMIOLOGINIAI DUOMENYS

Nuo A(H1N1) gripo pandemijos pradžios iki 2010 gegužės mėn., PSO duomenimis, 214-oje pasaulio šalių užregistruota 1 483 520 gripo atvejų. Statistika labai netiksli, nes registruojami tik laboratoriskai patvirtinti H1N1 gripo atvejai. Mirčių nuo pandeminio gripo taip pat registruota visose pasaulio šalyse. Nors kai kuriuose dokumentuose minima, kad pasaulyje nuo šio gripo galėjo mirti 25 174 žmonės, oficialiai PSO tinklalapyje skelbiama, kad iki 2010 metų gegužės 9 d. laboratorijoje patvirtinti 18 036 mirties nuo pandeminio gripo atvejai (1 lentelė) [16], iš jų 4 638 – Europos valstybėse.

PSO dokumentuose pažymima, kad, kaip ir 1918 metais, H1N1 virusas visais atžvilgiais labiau paveikė jaunesnius žmones: jie dažniau sirgo, dažniau buvo hospitalizuojami, jiems dažniau prireikdavo gydymo intensyviosios terapijos skyriuje, daugiau jų mirė [18].

Nepavyko rasti pasaulinių vaikų mirštamumo nuo H1N1 gripo duomenų. JAV ligų kontrolės centras (angl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC*) skelbia, kad nuo 2009 balandžio iki 2010 gegužės mėn. užregistruoti 282 laboratorijoje patvirtinti vaikų iki 18 metų su A(H1N1) gripu susiję mirties atvejai (1 pav.). Du trečdaliai mirusių vaikų buvo vyresni nei 5 metų [17]. Palyginti su pastarųjų 5 gripo sezonų vaikų mirtingumu, 2009–2010 m. jis padidėjo 4 kartus.

JAV duomenimis, gripo pandemijos laikotarpiu daugiausia buvo hospitalizuojami vaikai, tačiau mirtingumas šioje amžiaus grupėje buvo mažiausias (2, 3 lentelės).

VAIKŲ H1N1 GRIPŲ KLINIKINIAI YPATUMAI

2009 metų gripo pandemijos metu sirgusiems vaikams dažniausiai pasireiškė tipiški gripo simptomai: karščiavimas, kosulys, gerklės ir raumenų skausmai [5, 6, 9, 15]. Daug daugiau vaikų nei suaugusiųjų vėmė ir viduriavo [5]. Neurologinės komplikacijos buvo retos. Teksase keturiems vaikams pasireiškė gripo simptomai, lydimi traukulių ar psichikos būklės pokyčių [31].

Aprašoma daug nedidelių imčių vaikų gripo tyrimų, vertinusių klinikinės H1N1 charakteristikas. Koliu su bendraautorais aprašė pirmuosius vaikų gripo atvejus JAV ir nurodė, kad tipiški klinikiniai simptomai buvo karščiavimas (98 proc.), kosulys (96 proc.), rinorėja (79 proc.), gerklės skausmas (73 proc.), bendras silpnumas (68 proc.) ir galvos skausmas (57 proc.). Rečiau pasitaikė vėmimas, viduriavimas, konjunktyvitas ir artralgija.

Hackett su bendraautorais aprašė Birmingeme (JK) hospitalizuotų 78 vaikų klinikoje simptomus ir, be dažniausiai pasitaikančių (karščiavimo, kosulio ir rinorėjos),

paminėjo vėmimą su krauju, ausies ir krūtinės skausmus, šviesos baime, krupą, celiulitą, apnėjos epizodus bei kitas gyvybei grėsmingas būkles [28]. Jų duomenimis, 15,8 proc. vaikų išsivystė bakterinės komplikacijos ir 8 proc. buvo gydyti intensyviosios terapijos skyriuose.

Lister su kolegomis apibendrino keturiuose JK intensyviosios terapijos skyriuose gydytų 13 vaikų duomenis [29]. Vidutinis jų amžius buvo 9 metai, 5 iš jų – mirė. Dauguma šių vaikų turėjo lėtinę plaučių patologiją ar imunodeficitą. Aštuoniems išsivystė šokas, tačiau tik vienam jis buvo sepsinis. Kita studija nagrinėjo 36 vaikų, mirusių JAV nuo gripo ar jo komplikacijų, ligos eigos ypatumus [30]. Vaikų mirtys sudarė 7,5 proc. visų mirčių ($n = 477$). Tik 7 (19 proc.) mirę vaikai buvo jaunesni nei 5 metų amžiaus. 67 proc. mirusių vaikų sirgo viena ar keliomis lėtinėmis ligomis (dažniausiai astma) ar turėjo gretutinę patologiją (dažniausiai psichomotorinės raidos sutrikimų). 43 proc. mirusių vaikų gripą komplikavo bakterinė infekcija.

Dažniausiai aprašomi A(H1N1) gripo sukelti specifiniai laboratoriniai pokyčiai vaikams yra leukopenija (ypač limfopenija) ir trombocitopenija [6, 9]. Taip pat buvo nustatomas didelis laktatdehidrogenazės ir kreatinkinazės kiekis kraujo serume. Tipiškiausi krūtinės ląstos rentgeniniai pokyčiai – abipusė infiltracija ar skiltinė pneumonija [9]. Dažnai aprašomi ir teigiami bakteriologiniai pasėliai A(H1N1) gripu sergantiems vaikams. Dažniausiai išskirti *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ir *Streptococcus pyogenes* [30, 32].

Apibendrinusi naujausius duomenis apie A(H1N1), PSO nurodo pagrindinius pandemio gripo klinikinius požymius vaikams mažėjančio dažnumo seka:

- padidėjusi temperatūra (iki 39–40° C);
- gerklės ir galvos skausmas;
- sloga;
- kosulys;
- vėmimas;
- viduriavimas;
- nuovargis, raumenų skausmas;
- apetito stoka.
- Virusas pažeidžia gleivines ir vietinį imunitetą, dėl to gali lengvai patekti bakterinė infekcija. Gripas gali komplikotis virusiniu pneumonitu ar bakterine pneumonija, otitu, sinusitu, limfadenitu, retai meningitu, perikarditu, miokarditu.
- Gripas gali pabloginti kitų lėtinių ligų eigą.

Akcentuojama, kad dėl imuniteto prieš H1N1 neturėjimo ir dėl didesnės užsikrėtimo tikimybės (nes lanko kolektyvus) maži vaikai priskiriami rizikos grupei susirgti gripu ir išsivystyti komplikacijoms. Nurodoma, kad jaunesniems vaikams gripo eiga gali būti netipinė ir pasireikšti bendrais virusinei infekcijai būdingais požymiais: krupu, bronchitu, pilvo skausmu, vėmimu ar diarėja. Kūdikių gripas gali būti sunkiai atpažįstamas, simptomai nespecifiški ir panašūs į bakterinės infekcijos. Vaikams iki 6 mėn. gripas gali pasireikšti mieguistumu, karščiavimu, blogu apetitu ir prastos mikrocirkuliacijos simptomais (blyškumas, marmuruotumas, šaltos galūnės, kt.). Dažniausia H1N1 gripo komplikacija – virusinė ir bakterinė pneumonija (pavojingiausias bak-

2 lentelė. Su A(H1N1) gripu susijęs hospitalizavimas įvairiose amžiaus grupėse JAV

Gyventojų amžius	Hospitalizacijų sk. / 10 tūkst. gyv.
Iki 4 metų	7,3
5–17 metų	2,9
> 65 metų	1,1

3 lentelė. Su gripu A (H1N1) susijusių mirčių pasiskirstymas įvairiose amžiaus grupėse JAV

Gyventojų amžius	Procentinė dalis nuo visų mirusiųjų
Iki 4 metų	2 proc.
5–24 metų	16 proc.
25–49 metų	41 proc.

terinis sukėlėjas – *Staphylococcus aureus*).

Jau minėjome, kad pandeminiu gripu dažniau serga vyresni vaikai. Tačiau reikia turėti omenyje, kad populiacijoje cirkuliuoja ir sezoninis gripas, kurio komplikacijos daugiausia pasireiškia vaikams iki 5 metų amžiaus, rizika itin didelė vaikams iki 2 m.

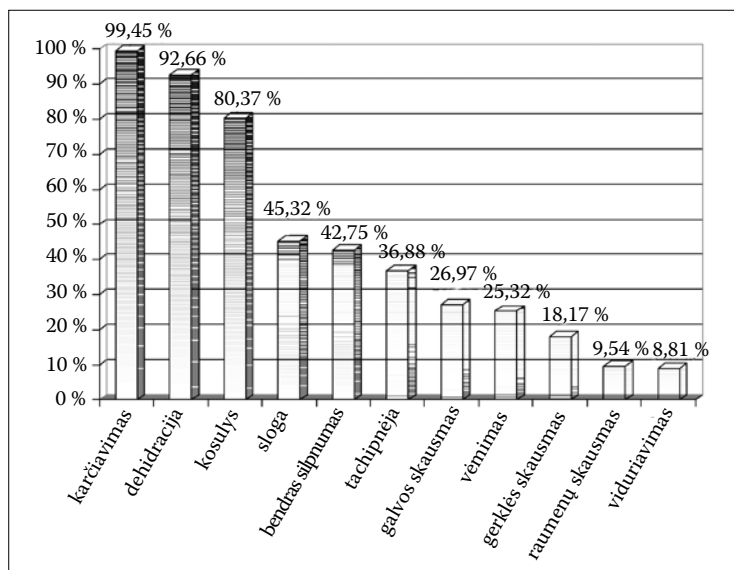
Pagal 2009 metų sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-536 patvirtintą sezoninio gripo diagnostikos, gydymo ir profilaktikos antivirusiniais vaistais metodiką, vaikai iki 5 metų amžiaus priklauso komplikuočių gripo formų rizikos grupei.

LIETUVOS VAIKŲ, SIRGUSIŲ PANDEMINIU GRIPU, DUOMENŲ ANALIZĖ

2009 metų gripo pandemijos Lietuvoje apibendrintą analizę pateikė 2010-04-14 Vilniuje vykusio Nacionalinio gripo forumo dalyviai [19]. Jų teigimu, situacija pasaulyje bei Europoje galėjo būti ir daug blogesnė:

- laimei, gripas prasidėjo stiprios ekonomikos šalyse, ir tai lėmė greitą informacijos sklaidą, ankstyvą ligos diagnozavimą;
- palyginti su 1918 m. gripu, šis gripas nebuvo toks pavojingas vyresnio amžiaus žmonėms – pastarieji jau turėjo imunitetą;
- virusiniai vaistai veikė;
- daugelis susirgusiųjų jautė ne itin stiprius simptomus, nors, buvo ir išskirtinių mirties atvejų, kai žmonės mirdavo per 48 valandas nuo pirmųjų simptomų atsiradimo.

Vis dėlto pabrėžiama, kad 2009–2010 m. gripo sezono pradžia buvo neįprasta, nes gripo epidemija visoje Lietuvoje paskelbta gerokai anksčiau nei įprasta – 2009 m. lapkričio 24 d. Nuo 2009 m. spalio iki 2010 m. kovo mėnesio Lietuvoje gripu persirgo 59 tūkst. suaugusiųjų ir vaikų, tuo tarpu 2007–2008 m. – 18 tūkst., o 2008–2009 m. – tik 7 tūkst. gyventojų. Manoma, kad besimptome gripo forma galėjo persirgti dar apie 30 proc., t. y. 90 tūkst. Lietuvos gyventojų. Lietuvoje nuo 2009 m. birželio iki 2010 m. balandžio mėn. patvirtinta 810 susirgimų A(H1N1) gripu. Per tą laikotarpį užregistruoti 23 mirties atvejai, dauguma jų – nuo ligos komplikacijų.



2 pav. Kauno ligoninėse gydytų vaikų klinikinių gripo simptomų pasiskirstymas

Nacionaliniame gripo forume pateikti ir kai kurie Lietuvos vaikų sergamumo gripu duomenys. Doc. Virginija Žilinskaitė pristatė Vilniaus apskrities duomenis, Vilniaus universiteto vaikų ligoninėje per didžiausią pandemio gripo protrūkį Lietuvoje (45–51 metų savaitę) buvo hospitalizuoti 432 gripu sergantys vaikai: 15 proc. iš jų buvo kūdikiai, 76 proc. – vaikai nuo 1 iki 15 metų ir 9 proc. – 15–18 metų amžiaus jaunuoliai. 39 hospitalizuotiems vaikams reikėjo intensyviosios terapijos paslaugų, mirties atvejų nebuvo.

Docentė daro išvadą, kad gripo pandemijos metu daugiau vaikų susirgo, daugiau jų reikėjo hospitalizuoti, tačiau mirčių skaičius šioje amžiaus grupėje buvo mažesnis nei suaugusiųjų.

KMU Vaikų ligų klinikoje, vadovaujant doc. R. Kėvalui, taip pat atlikta gripu sirgusių pacientų analizė. KMUK ir Kauno 2-ojoje KL 2009-11-06–12-22 laikotarpiu nuo klinikinių gripo simptomų gydyti 545 vaikai. Jų amžiaus vidurkis – $7 \pm 0,2$ m., vidutinė gydymo stacionare trukmė – $4,94 \pm 0,1$ d. Intensyviosios terapijos skyriuje gydyta 16 vaikų. Nuo įtariamo gripo ar jo komplikacijų mirė 6 vaikai. Tačiau tik vienam iš jų patvirtintas pandeminis H1N1 gripas. Dar vienam pacientui laboratoriskai patvirtintas sezoninis gripas, kitiems 4 vaikams gripas diagnozuotas tik kliniškai.

Kauno ligoninėse gydytų vaikų klinikinių gripo simptomų pasiskirstymas pateiktas 2 paveiksle. Jų dažnumas atitinka PSO duomenis.

Išanalizavus 545 gripu sirgusių Kauno ligoninėse gydytų vaikų laboratorinius tyrimus, nustatyta, kad beveik penktadaliui (18,7 proc.) buvo citopenijos požymių:

- Leukocitopenija ($< 4 \times 10^9/l$) nustatyta 63 vaikams (11,5 proc.);
- Granulocitopenija ($< 1,5 \times 10^9/l$) – 47 vaikams (8,6 proc.);
- Trombocitopenija ($< 150 \times 10^9/l$) – 67 (12,3 proc.);
- Leukocitopenija patikimai dažniau nustatyta vyresniems vaikams – $10,1 \pm 0,7$ m. amžiaus, palyginti su $6,8 \pm 0,2$ metų vaikais, kuriems šių požymių nebuvo ($p > 0,05$);

- Šiems vaikams dažniau pasireiškė ir bakterinė infekcija: 11,1 proc., palyginti su 1,9 proc. ($\chi^2 = 16,4$; $p < 0,05$);
- Gripas komplikavosi pneumonija 134 (24,59 proc.) stacionare gydytiems vaikams. Kitos komplikacijos: sinusitas, otitas, limfadenitas, paratonziliinis abscesas, sepsis, sepsinis šokas.

20 proc. stacionare gydytų vaikų atlikti pasėliai patogeniniams mikroorganizmams nustatyti – 124 kraujo, nosiaryklės sekreto, tonzilių, trachėjos sekreto, šlapimo, išmatų, likvoro pasėliai. Patogeniniai mikroorganizmai identifikuoti 14-oje pasėlių. Skrepliuose ir trachėjos sekrete dažniausiai nustatyta *Staphylococcus aureus* (3 atvejai) ir *Streptococcus pneumonia* (2 atvejai), po 1 atvejį – *Streptococcus pyogenes*, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*. Šie rezultatai taip pat patvirtina pasaulyje atliktų tyrimų rezultatus ir PSO rekomendacijas.

Antivirusinis gydymas oseltamiviru buvo paskirtas 41,3 proc. ($n = 225$) Kauno stacionaruose gydytų vaikų: KMU Vaikų ligų klinikoje – 83,41 proc. ($n = 123$), Kauno 2-ojoje KL – 25,8 proc. ($n = 103$). Antibakterinis gydymas skirtas 249 (53,9 proc.) stacionare gydytų vaikų.

Pandemijos protrūkio metu H1N1 gripo viruso vakcinos Lietuvoje dar nebuvo, tačiau ir nuo sezoninio gripo skiepyti tebuvo tik 6 (1,1 proc.) stacionare gydyti vaikai.

VAIKŲ GYDYMO YPATUMAI

Sezoninio gripo gydymui ir profilaktikai tradiciškai vartoti rimantadinas, amantadinas pasirodė esą neefektyvūs pandemio gripo metu. Pasaulio mastu paimtų daugiau nei 10 tūkst. klinikinių mėginių tyrimai parodė, kad A(H1N1) gripo virusas jautrus neuraminidazių inhibitoriams oseltamivirui ir zanamivirui [23]. Tačiau 2009 spalio 9 d. paskelbta apie pirmuosius viruso atsparumo oseltamivirui atvejus [23, 24]. Visi šie virusai turėjo tą pačią H275Y mutaciją, kuri sąlygoja atsparumą oseltamivirui, bet ne zanamivirui.

Geriamasis oseltamiviras ir inhaliuojamasis zanamiviras yra patvirtinti vaikų gripo (tiek sezoninio, tiek ir pandemio) gydymui ir profilaktikai. Antivirusiniai vaistai mažina ligos sunkumą ir trukmę, tačiau efektyviausiai veikia, kai jų skiriama ligos pradžioje – geriausiai per 48 valandas. Nepaisant to, šių metų patirtis ir ypač sunkių gripo atvejų gydymo rezultatai rodo, kad ir vėliau pradėtas antivirusinis gydymas gali būti naudingas. Taigi 2010 metų vasario mėn. peržiūrėtos PSO pandemio A(H1N1) gripo ir kitų gripo virusų gydymo rekomendacijos skelbia, kad ir vėliau nei per 48 val. hospitalizuotiems ligoniams, kuriems kliniškai įtariamas ar laboratoriskai patvirtintas pandemio gripas, rekomenduojamas antivirusinis gydymas [20].

Pandemio gripo virusas nustatomas paėmus mėginį iš nosiaryklės ir jį ištyrus. Mėginį geriausia paimti 4–5 ligos dieną, kada ligonis labiausiai skleidžia virusą. Gydymas turi būti skiriamas nesulaukus laboratorinio gripo diagnozės patvirtinimo, nes tai gali užtrukti, arba greito testo atsakymas gali būti klaidingai neigiamas. Akcentuojama, kad pavėlavus skirti gydymą gali padidėti sunkios būklės, būtinybės taikyti intensyviąją terapiją ir mirties rizika [25].

2010 m. vasario mėn. atnaujintose PSO gripo gydymo rekomendacijose nustatytos pacientų rizikos grupės, kuriems, įtariant gripą, nedelsiant turi būti skirtas antivirusinis gydymas (4 lentelė) [20].

Nustatytos ir pacientų, kuriems įtariamas gripas, kategorijos bei rekomenduojamas veiksmų planas (5 lentelė).

PSO rekomendacijose taip pat nurodomi sunkios eigos gripo ar greito progresavimo simptomai, kuriems esant pacientas turi būti nedelsiant hospitalizuojamas ir pradėtas gydyti antivirusiniais vaistais. Tai turi būti atliekama, kai mažesnė nei 38° C temperatūrą lydi:

- dispnėja ar pasunkėjęs kvėpavimas;
- hipoksija ($SpO_2 \leq 92$ proc.) tiekiant O_2 ;
- tachipnėja;
- arterinė hipotenzija;
- tachikardija;
- susijaudinimas ar mieguistumas;
- sunki dehidratacija (> 10 proc. kūno masės, silpni periferiniai pulsai, blogas odos turgoras, neišmatuojamas AKS, pailgėjęs KPS);
- pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramoje (infiltraciniai pokyčiai);
- pakartotinė karščiavimo banga;
- pacientas iš prastos socialinės aplinkos.

Naujose PSO pandemio gripo gydymo rekomendacijose pateikiama nekomplikuotos ir komplikuotos eigos gripo gydymo taktika [20]. Atkreipiamas dėmesys, kad naujagimiai ir kūdikiai iki 2 metų amžiaus taip pat gali būti gydomi antivirusiniais preparatais (6, 7 lentelės).

7 lentelėje pateiktos gydymo oseltamiviro rekomendacijos skirtos visiems vaikams ir kūdikiams. Mažų vaikų gripui gydyti rekomenduojama oseltamiviro suspensija. Jei jos nėra, galima skirti kapsulių. Kapsulė gali būti atidaryta ir prieš pat vartojimą turinys praskiestas saldžiu skysčiu ar įdėtas į minkštos konsistencijos maistą. Reikia žinoti, kad mažiems vaikams skiriant kapsules galima tikėtis daugiau nepageidaujamų reiškinių (dažniausiai – vėmimo) [16, 20].

Nors dažniausiai rekomenduojamas 5 dienų oseltamiviro kursas, sunkių būklių atveju vyresniems vaikams ir suaugusiems gali būti skiriama padidinta dozė (iki 150 mg 2 k./d. suaugusiems) ilgesniais (10 dienų) kursais [22].

Duomenų apie vaikų gydymą į veną švirkščiamu zanamiviro ir peramiviro nepakanka. Inhaliuojamųjų miltelių pavidalo zanamiviro gali būti skiriama vaikams nuo 5 m. amžiaus. Zanamiviras turi laktozės ir negali būti įkvepiamas per nebulaizerį. Platus spektro antivirusinis vaistas aerolinis ribavirinas, vartojamas per nebulaizerį, gali būti skiriamas suaugusiems, sergantiems A ir B gripu. Vaikų gripui gydyti šis preparatas nepatvirtintas.

Simptominis vaikų gripo gydymas apima bendrąsias karščiavimo bei dehidratacijos ir hipoksijos korekcijos priemones:

- Antipiretikai (paracetamolis, nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, pvz., ibuprofenas).
- Adekvati rehidratacija geriamaisiais ir į veną leidžiamais tirpalais.
- Deguonies terapija (nosies kaniulės, kaukė, kaukė su rezervuaru, intubacija, ventiliacija).
- Profilaktika antibiotikais nerekomenduojama.

4 lentelė. PSO nustatytos pacientų gripo rizikos grupės

- Kūdikiai ir vaikai, ypač iki 2 m. amžiaus
- Nėščios moterys
- Bet kokio amžiaus asmenys, sergantys lėtinėmis plaučių ligomis (astma, LOPL)
- Bet kokio amžiaus asmenys, sergantys lėtinėmis širdies ligomis (lėtinis širdies nepakankamumas)
- Asmenys, sergantys metabolinėmis ligomis (pvz., CD)
- Asmenys, sergantys lėtinėmis inkstų, kepenų, nervų sistemos ligomis (nervų-raumenų, psichomotorinės raidos sutrikimų, neįskaitant autizmo)
- Asmenys, kuriems nustatytos pirminės (ŽIV) ir antrinės imunosupresinės būklės, navikinės ligos, skiriamas imunosupresinis gydymas, diagnozuota hemoglobinopatija
- Vaikai iki 18 metų, kuriems taikomas ilgalaikis gydymas aspirinu
- Vyresni kaip 65 m. amžiaus asmenys

5 lentelė. Pacientų, kuriems įtariamas gripas, kategorijos ir rekomenduojamas veiksmų planas pagal PSO

A kategorija	B kategorija	C kategorija
• Neaukšta temperatūra ir kosulys ir/ar gerklės skausmas • Gali būti galvos ar viso kūno skausmai • Vėmimas, viduriavimas	• Febrilus karščiavimas ir labai ryškūs simptomai A kategorijos pacientams • Rizikos grupės pacientai: • vaikai iki 5 m. amžiaus • sergantieji lėtinėmis ligomis ir imunosupresinės būklės pacientai	• Jei greta A ir B kategorijoms būdingų požymių yra vienas ir daugiau iš šių simptomų: • pasunkėjęs alsavimas, dusulys, krūtinės ląstos skausmas, kraujo atkosėjimas, pakitusi nagų spalva (melsvumas) • mieguistumas, sumažėjęs AKS • dirglumas, atsisakymas valgyti (mažiems vaikams) • paūmėjusi lėtinė liga
Veiksmų planas		
• Pacientai gali būti gydomi namuose, izoliuoti nuo kitų asmenų • Antivirusinių vaistų neskiriama • Simptominis gydymas • Tyrimai gripo virusui verifikuoti (H1N1) nereikalingi • Pakartotinė gydytojo apžiūra per 24–48 val.	• Pacientai gali būti gydomi namuose, izoliuoti nuo kitų asmenų • Skiriama antivirusinių vaistų (oseltamiviro/ zanamiviro) • Simptominis gydymas • Tyrimai gripo virusui verifikuoti (H1N1) nereikalingi • Pakartotinė gydytojo apžiūra per 24–48 val.	• Pacientai hospitalizuojami • Skiriama antivirusinių vaistų (oseltamiviro/ zanamiviro) • Simptominis gydymas • Tyrimai gripo virusui verifikuoti (H1N1) nereikalingi.

- Esant antrinei bakterinei infekcijai – antibakterinis gydymas, skiriamas pagal visuomenėje įgytos pneumonijos gydymo rekomendacijas ir pasėlių rezultatus.

Papildomos rekomendacijos [3, 20, 26]:

- Vaikų ir paauglių iki 18 m., sergančių patvirtintu ar kliniškai įtariamu gripu, negalima gydyti salicilatais (aspirinu) dėl Reye sindromo rizikos.
- Nerekomenduojama vaikams iki 4 m. amžiaus skirti dideles vaistų nuo peršalimo (sudėtinių preparatų, į kurių sudėtį įeina pseudoeferino) dozes, prieš tai nepasitarus su gydytoju [3].

6 lentelė. PSO rekomenduojamas pandeminio gripo gydymas

Pacientai	Pandeminis 2009 m. H1N1 ar sezoninis gripas	Žinomas ar įtariamas atsparumas oseltamivirui
Nekomplikuota ligos eiga		
Rizikos grupės pacientai	Kuo ankstyvesnis gydymas oseltamiviru ar zanamiviru	Kuo anksčiau pradėti gydymą zanamiviru
Sunki ar progresuojanti ligos eiga		
Visi pacientai (vaikai ir suaugusieji)	Kuo anksčiau pradėti gydymą oseltamiviru. Zanamivirą skirti tik nesant oseltamiviro	Kuo anksčiau pradėti gydymą zanamiviru
Imunosupresinės būklės pacientai	Kuo greičiau pradėti gydymą oseltamiviru. Spręsti dėl didesnių dozių ir ilgesnės gydymo trukmės	Kuo anksčiau pradėti gydymą zanamiviru

7 lentelė. PSO rekomenduojamos antivirusinių vaistų dozės kūdikiams ir vaikams

Vaistas	Amžiaus grupės (dienomis, mėnesiais)			
	> 14 d.	14 d.–3 mėn.	3–5 mėn.	6–11 mėn.
Oseltamiviras (<i>Tamiflu</i>)				
5 dienos	3 mg/kg/ dozei x 1 k./d.	12 mg x 2 k./d. (3 mg/ kg/dozei x 2 k./d.)	20 mg x 2 k./d. (3 mg/kg/ dozei x 2 k./d.)	25 mg x 2 k./d. (3 mg/kg/ dozei x 2 k./d.)
Vaistas	Amžiaus grupės (metais)			
	1–5 m.	5–9 m.	10–12 m.	13–64 m.
Oseltamiviras (<i>Tamiflu</i>)				
5 dienos	≤ 15 kg – 30 mg x 2 k./d. > 15–23 kg – 45 mg x 2 k./d. > 23–40 kg – 60 mg x 2 k./d. > 40 kg – 75 mg x 2 k./d.			75 mg x 2 k./d.
Zanamiviras (<i>Relenza</i>)				
5 dienos	Nereko- mendu- jama	10 mg (2 inhaliaci- jos) x 2 k./d.	10 mg (2 inhalia- cijos) x 2 k./d.	10 mg (2 inhalia- cijos) x 2 k./d.

- Sunkaus gripo ir progresuojančio virusinio pneumonito atvejais esant respiracinio distreso simptomams ar kvėpavimo nepakankamumui rutiniškai sisteminiai gliukokortikoidai neskirtini, nebent yra kitų indikacijų.

GRIPRO PROFILAKTIKA

Pandeminio A(H1N1) gripo viruso vakcinos registruotos keliose šalyse: Australijoje, Kinijoje, JAV. Europos Sąjungoje po teigiamo Medicininių produktų, skirtų naudoti žmonėms, komiteto mokslinio įvertinimo Europos vaistų vertinimo agentūroje (EMA) užregistruotos trys pandeminio gripo vakcinos: „Focetria“ (gamintojas „Novartis“), „Pandemrix“ (gamintojas „GlaxoSmithKline“) ir „Celvapan“ (gamintojas „Baxter“). Šias gripo vakcinas leidžiama naudoti visose ES šalyse, Islandijoje, Lichtenšteine ir Norvegijoje. Vengrijoje užregistruota vietinių gamintojų

pagaminta pandeminio gripo vakcina „Omninvest“, kuria gali būti skiepijama tik Vengrijoje.

Pasaulyje jau išplatinta 350 mln. A(H1N1) gripo vakcinos dozių, Europoje – 58,2 mln. dozių. Europoje iš 53 PSO valstybių 40 skiepijo savo piliečius nuo pandeminio gripo, skiepijimo mastas – nuo 8 iki 70 proc. gyventojų [19].

Sprendimus, kokios gyventojų grupės bus skiepijamos pandeminio gripo vakcina, priima kiekviena šalis. JAV Atlanto ligų kontrolės centro ekspertai pirmiausia rekomenduoja skiepyti labiausiai pažeidžiamų grupių gyventojus: nėščiąsias, asmenis, kurie augina vaikus iki 6 mėn. amžiaus ar gyvena kartu su jais, medicinos darbuotojus, vaikus nuo 6 mėn. amžiaus ir jaunos suaugusiuosius iki 24 m., taip pat bet kurio amžiaus asmenis, priskiriamus rizikos grupei gripo komplikacijoms išsivystyti (4 lentelė) [3, 27, 22].

Tiek sezoninio, tiek ir pandeminio gripo vakcinos gali būti dvejopos. Dažniau naudojamos negyvyjū gripo virusų vakcinos. Jos yra švirkščiamos į žastą. Mažiems vaikams šias vakcinas rekomenduojama švirkšti į šlaunį. Kitas vakcinų tipas – gyvųjų virusų vakcinos, kurios įpurškiamos į nosį [21, 22].

Negyvosiomis gripo vakcinomis negali būti skiepijami:

- asmenys, turėję anafilaksinį ar kitų gyvybei pavojingų alerginių reakcijų į bet kurį vakcinos komponentą;
- asmenys, patyrę kitokių sunkių nepageidaujamų reakcijų skiepijant gripo vakcina;
- asmenys, kuriems per 6 savaites po skiepijimo gripo vakcina išsivystė Guillain-Barre sindromas (ūminė autoimuninė poliradikuloneuropatija);
- vaikai iki 6 mėn. amžiaus (šiai amžiaus grupei negyvyjū vakcinų naudojimas nepatvirtintas);
- asmenys, vakcinacijos dieną sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia liga (karščiuojantys). Juos bus galima skiepyti, kai pasveiks.

PSO informaciniame 2009 m. pranešime skelbiama, kad, atsižvelgiant į skiepijimo apimtį, nors ir retai, bet gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, kurių neišmanoma prognozuoti net vykdant plačius klinikinius tyrimus. Kaip tikėtasi, dažniausios nepageidaujamos reakcijos – injekcijos vietos patinimas, paraudimas ar skausmas, paprastai netrukus praeinantis savaime. Kai kurie paskiepyti asmenys skundėsi karščiavimu, galvos skausmu, nuovargiu ir raumenų skausmu, bet tokie atvejai reti. Šie simptomai dingsta savaime, dažniausiai per 48 valandas. Be to, registruota įvairių alerginių reakcijų. Jų dažnumas nėra didesnis, nei tikėtasi. Labiausiai baiminamasi povakcininio Guillain-Barre sindromo. PSO skelbia, kad negavo nė vieno pranešimo apie paskiepyto asmens, kuriam pasireiškė Guillain-Barre sindromas, mirties atvejį. Visi pacientai pasveiko.

Visi mirties atvejai, apie kuriuos buvo pranešta, PSO kruopščiai tiriami. Nors kai kurie tyrimai dar nebaigti, atliktųjų rezultatai padėjo atmesti tikimybę, kad ligoniai mirė būtent nuo pandeminių skiepų. Pavyzdžiui, Kinijoje paskiepyta daugiau nei 11 mln. žmonių. Nacionalinės sveikatos apsaugos institucijos PSO pranešė apie 15 sunkaus nepageidaujamo poveikio atvejų ir du mirties atvejus. Ištyrus šiuos mirties atvejus bei įvertinus skrodimo rezultatus nustatyta, kad mirties priežastis buvo ne vakcina, bet ligonio sveikatos būklė.

Nė viena vakcina, taip pat ir pandeminio gripo, neapsaugo nuo susirgimo 100 proc. Bet jos ženkliai sumažina riziką susirgti. Po paskiepijimo imunitetas susidaro per 14 dienų. Tačiau pirmieji imuniniai procesai suaktyvinami jau per 2–3 dienas po vakcinos suleidimo [21, 22]. Užsikrėtusieji per 1–3 dienas po vakcinacijos, gali susirgti.

Suaugusiesiems ir vyresniems nei 10 metų vaikams ekspertai rekomenduoja vieną vakcinos dozę. Dar nepakanka studijų patvirtinti, kiek dozių turėtų būti skiriama imunosupresinės būklės pacientams. Vaikams nuo 6 mėn. iki 10 metų amžiaus taip pat rekomenduojama viena vakcinos dozė, tačiau ši rekomendacija gali būti pakeista atsižvelgiant į naujų studijų rezultatus [21].

APIBENDRINIMAS

Nors daugeliu atvejų 2009 metų pandeminio A(H1N1) gripo klinikinė eiga lengva, vis dėlto vaikams liga gali būti sunki, ypač mažiems ir lėtinėmis plaučių bei kitomis ligomis sergantiems pacientams. Daugeliui vaikų gripas pasireiškia tipiniais simptomais: karščiavimu, kosuliu, rinorėja ir gerklės skausmu. Vaikams būdingi ir virškinamojo trakto simptomai: vėmimas ir viduriavimas. Galimos sunkios gripo komplikacijos, dažniausiai pasireiškiančios kvėpavimo sistemoje ir sukeliančios kvėpavimo nepakankamumą, šoką ir mirtį. Sunkaus komplikuoto gripo gydymas turi būti intensyvus ir agresyvus. Anksti pradėtas gydymas neuraminidazės inhibitoriais (oseltamiviru) gali būti efektyvus. Vaikams, kuriems gripas komplikavosi bakterine infekcija, antibakterinis gydymas yra būtinas ir gali būti gyvybiškai svarbus.

Vakcinacijos reikšmė apsaugant nuo sezoninio ar pandeminio gripo yra neabejotina. Nacionalinio gripo forumo metu ekspertai teigė, kad tikėtina ir antra pandeminio gripo banga, taigi vakcinacijos klausimas tebėra aktualus.

LITERATŪRA

- Jonathan Dushoff, Joshua B. Plotkin, Cecile Viboud, Lone Simonsen et al. Mortality due to Influenza in the United States—An Annualized Regression Approach Using Multiple-Cause Mortality Data; *American Journal of Epidemiology* 2006 163(2):181–187.
- Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, Fukuda K., Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States; *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):179–86.
- Halasa Natasha B., Update on the 2009 pandemic influenza A H1N1 in children, *Current Opinion in Pediatrics*: February 2010, Vol. 22, Issue 1, p 83–87.
- Swine influenza A (H1N1) infection in two children: Southern California, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:400–402. This is the first description of two cases of 2009 pandemic influenza A H1N1 infection.
- Dawood FS, Jain S, Finelli L, et al. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; 360:2605–2615.
- Perez-Padilla R, de la Rosa-Zambroni D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med* 2009; 361:680–689.
- Outbreak of swine-origin influenza A (H1N1) virus infection: Mexico, March–April 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58:467–470.
- World Health Organization. 10 October 2009; http://www.who.int/csr/disease/swineflu/4th_meeting_ihr/en/index.html 2009. [DG Statement following the meeting of the Emergency Committee].
- Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935–1944.
- Prevention CfDca. Novel H1N1 flu: facts and figures. 2009 11 October; <http://www.cdc.gov/H1n1flu/surveillanceqa.htm>. [Novel H1N1 Confirmed and Probable Case Rate in the United States, By Age Group] [Accessed 11 October 2009].

INFLUENZA IN CHILDREN - LESSONS OF 2009

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ, DOVILĖ GRINKEVIČIŪTĖ
DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: pandemic flu, H1N1, children, epidemiology, clinical signs, treatment, prevention.

Summary. In 2009 global influenza H1N1 virus has spread, so far the damage was done less, as was expected. Pandemic started in developed countries, influenza was not so dangerous for older people, as 1918 – the latter already had immunity, antiviral drugs worked, and most of patients had not felt very severe symptoms. Influenza H1N1 was recorded in 214 countries of the world, 1 483 520 cases of influenza registered and 18 036 deaths of pandemic influenza cases were confirmed in the laboratory. 59 thousand Lithuanian adults and children had flu symptoms from October 2009 to March 2010. Laboratory confirmed 810 A (H1N1) influenza cases, 23 deaths were recorded. Children morbidity data are not announced yet. 545 children having clinical symptoms of influenza, were treated in Clinic of children diseases of Kaunas University of medicine and in the II Clinical hospital of Kaunas from 06.11.2009 to 22.12.2009. 16 children required supervision at intensive care unit, six children died due to suspected pandemic influenza or its complications, laboratory confirmed H1N1 virus in two of them. Clinical symptoms of influenza in Kaunas children were similar to the WHO declared pandemic flu symptoms. Fever was reported in 99.45 proc., cough – in 80.37 proc., runny nose – in 45.32 proc., headache – in 26.97 proc., sore throat – in 18.17 proc. of cases. Specific symptoms of pandemic H1N1 influenza – vomiting and diarrhea were registered as well (5.32 proc., and 8.81 proc. of children respectively). 18,7 proc. of children had signs of cytopenia: leukopenia – 11.7 proc., granulopenia – 9.1 proc., thrombopenia – 12.5 proc. of children. These children more often had bacterial infection (11.1 proc.) in comparison with children without cytopenia (1.9 proc. $\chi^2 = 16.4$, $p < 0.05$). The most frequent complication – pneumonia, was diagnosed in 134 (24.59 proc.) hospitalized children.

Severe flu complications, usually manifesting in respiratory system and causing respiratory failure, shock, and lethal option are possible. Therefore in February 2010 WHO updated recommendations for high-risk patients, who should get antiviral treatment as soon as possible. Inhaled zanamivir and oral oseltamivir were approved for the treatment of influenza and prevention in children. Antiviral medications, started within 48 hours from onset, reduces disease severity and duration. This year's experience showed, that antiviral therapy may be beneficial, even started later. 225 children (41.3 proc.), treated in both Kaunas hospitals received oseltamivir. When children with influenza are complicated by bacterial infection, antibacterial therapy is essential and can be vital. 249 (53,9 proc.) children at Kaunas hospitals were treated with antibiotics. Importance of vaccination to protect against seasonal and pandemic influenza, is undeniable. However, only 6 (1,1 proc.) children, hospitalized at KMU Children clinic and the II Kaunas hospital were vaccinated against seasonal flu. Experts say, that the possibility of the second pandemic influenza wave more likely. In this case, the vaccination question also remains relevant.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 32).

Alergija vabzdžių nuodams: diagnostika, skubioji pagalba ir ilgalaikė imunoterapija

Edita Gasiūnienė, Jūratė Staikūnienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: vabzdžių įgėlimas, *Hymenoptera*, anafilaksija, specifinė imunoterapija.

Santrauka. Dažniausiai alergiją sukelia bičių ir vapsvų nuodai. Vabzdžių įgėlimo sukeltos reakcijos gali būti vietinės ir sisteminės. Paprastai vabzdžių įgėlimas pasireiškia dilgeline, angioedema, anafilaksija. Alergija vapsvų ir bičių nuodams yra grindžiama anamneze, klinikiniais požymiais, teigiamais odos dūrio mėginiais bei specifinio IgE prieš nuodų alergenų kraujyje nustatymu. Specifinė imunoterapija vabzdžių alergenams tęsiama trejus–penkerius metus.

Kodėl alergijos vabzdžiams problema yra aktuali? Todėl, kad nuo vabzdžio įgėlimo sukeltos alerginės reakcijos ne vienas žmogus yra miręs, kitiems dėl išplitusių reakcijų prireikia gydytis stacionare. Literatūros duomenimis, JAV 0,4–0,8 proc. vaikų ir 3 proc. suaugusiųjų jautrumas vabzdžių įkandimams yra padidėjęs [1]. 30–50 amerikiečių kasmet miršta nuo sisteminių reakcijų, dažniausiai anafilaksinio šoko po vabzdžio įgėlimo. Europos šalyse 0,8–5 proc. gyventojų yra patyrę išplitusią alerginę reakciją įgėlus vabzdžiui [2]. Alergija vabzdžių nuodams gali pasireikšti ne tik alerginėmis ligomis sergantiems žmonėms, bet ir tiems, kurie anksčiau neturėjo jokių alergi-

jos simptomų. Įgėlęs vabzdys, išskiria į žmogaus audinius baltyminės kilmės sekretą su alergenais, t. y. fermentais hialuronidaze, fosfolipaze A ir B, histaminu, lizofosfolipaze, nuodais, sukeliančiais lygiųjų raumenų spazmą.

PLĖVIASPARNIŲ BŪRIO VABZDŽIAI

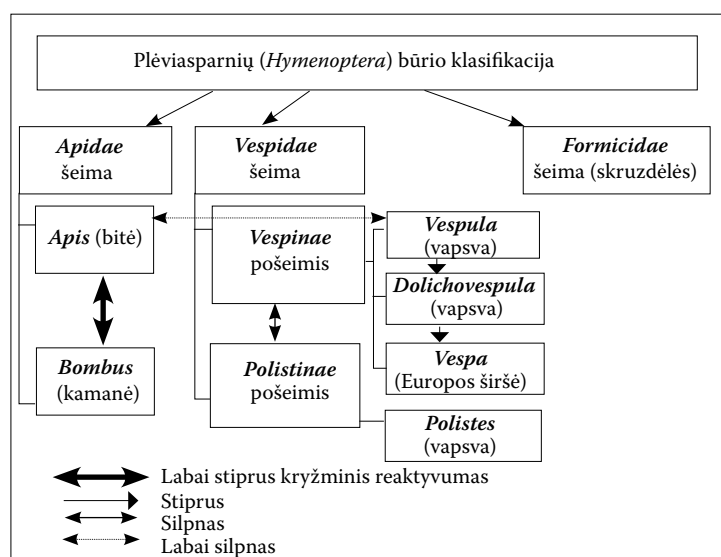
Alergines reakcijas sukelia plėviasparnių būrio (*Hymenoptera*) vabzdžiai, kurie klasifikuojami į *Apidae* ir *Vespidae* šeimas. *Apidae* šeimos vabzdžiai yra stambios, labai plaukuotos bendruomeninės bitės su ilgu straubleliu ir kamanės. Jų kūno spalva įvairi, kiekviena rūšis turi daug spalvinių formų. Lietuvoje žinomos 23 kamanių rūšys, iš jų trys įrašytos į Lietuvos raudonąją knygą. *Vespidae* šeimos vabzdžiai beveik neturi plaukelių, o turi juodos ir geltonos spalvos dryžius pilvo srityje. Ši šeima skiriama į *Vespinae* ir *Polistinae* pošeimius, turinčius skirtingą krūtinės ir pilvo jungtį. Plėviasparnių būrio klasifikacija pateikta 1 paveiksle.

Alergiją dažniausiai sukelia bitės (*Apis mellifera*) ir vapsvos (*Vespula germanica*, *V. vulgaris*), retai kitos vapsvos ir širšės, dar rečiau kamanės [3].

ALERGIJOS VABZDŽIAMS DIAGNOSTIKA

Įgėlus vabzdžiui, būtina išsiaiškinti, kokios rūšies vabzdys buvo, atkreipiant dėmesį į dydį, išvaizdą ar įgėlimo vietoje nepaliko geluonies. Alergija *Hymenoptera* vabzdžiams nustatoma pagal klinikinius požymius ir diagnostinių tyrimų duomenis.

Vabzdžių įgėlimo sukeltos reakcijos gali būti vietinės ir sisteminės. Jei įgėlimas nealergiškiems žmonėms



1 pav. Plėviasparnių būrio klasifikacija

sukelia skausmą, paraudimą, nežymų paraudimą, patinimą bei išsilaiko mažiau nei parą, tai normali vietinė reakcija į vabzdžio įkandimą. Tačiau, jei įgėlimo vietoje patinimas didesnis nei 10 cm, išlieka ilgiau nei dvi paras, žmogui sukelia diskomfortą ar netgi patinimus akių, lūpų srityje, silpnumą, karščiavimą, galvos skausmą – tai yra stipri vietinė reakcija.

Dažniausiai anafilaksiją sąlygoja E klasės imunoglobulinai (IgE) prieš nuodų alergenų, rečiau G klasės (IgG). Jos eigos sunkumas klasifikuojamas pagal Müller (1 lentelė) [3]. Diagnostika turi būti labai greita, ypač kai paciento būklė darosi nestabili.

Kartais kyla sisteminė toksinė reakcija dėl didesnės nuodų dozės, kai įkanda daugiau nei 50 vabzdžių. Nuodų komponentai hialuronidazė ir fosfolipazė pažeidžia miokardą, kepenis, krešėjimo sistemą, sukelia diseminuotą intravazalinę koaguliaciją.

Alergijos vabzdžiams neužtenka patvirtinti vien klinikiniais simptomais. Pacientai yra siunčiami pas gydytojus alergologus-imunologus atlikti specifinių tyrimų, kurie patvirtina alergiją vabzdžiams. Atliekami odos dūrio mėginiai, patvirtinantys IgE mechanizmą, arba nuodams specifinių IgE serume tyrimas [4]. Tyrimai atliekami ne anksčiau kaip dvi savaitės po alerginės reakcijos. Literatūros duomenimis, 20–50 proc. pacientų nustatomi teigiami titrai IgE antikūnų ir prieš bitės, ir prieš vapsvos nuodų alergenų. Tuo atveju tenka nustatyti, ar žmogus įsijautrinęs abiejų vabzdžių nuodų alergenams, ir reikia taikyti specifinę imunoterapiją abiejų vabzdžių nuodų alergenų vakcina, arba teigiamas rezultatas yra dėl kryžminės antikūnų reakcijos į panašius alergenų, ir pakanka gydyti tik vieno alergiją sukėlusio vabzdžio nuodų alergenų vakcina. Įsijautrinimą abiejų vabzdžių nuodų alergenams galima nustatyti naudojant rekombinantinius didžiuosius rūšinius bitės alergenų Api m1 ir vapsvos Ves v 5, nes 97 proc. bitės nuodams alergiškų žmonių turi antikūnų prieš bendrus bitės ir rekombinantinį Api m1 alergeną, 96 proc. alergiškų vapsvos nuodams žmonių turi antikūnų prieš bendrus vapsvos ir rekombinantinį Ves v 5 alergeną [5]. Jei nustatoma sIgE ir prieš Api m1, ir prieš Ves v5, patvirtinamas įsijautrinimas abiejų vabzdžių nuodams [5].

Odos dūrio mėginiai atliekami su atskiestu vabzdžių nuodų alergeno (VNA) tirpalu, pradinė koncentracija – 0,01 µg/ml. Vertinama po 15 minučių, jei susidariusi papulė ≥ 3 mm, mėginys yra teigiamas. Jei mėginys neigiamas, atliekama su 0,1, 1; 10 ir 100 µg/ml koncentracijos VNA tirpalais. Jei dūrio mėginys neigiamas, atliekamas įodinis mėginys, suleidžiama į odą dilbio srityje 0,02 ml 0,001 µg/ml VNA tirpalo. Vertinama po 15 minučių, jei papulė ≥ 5 mm, yra eritema, mėginys teigiamas. Jei mėginys neigiamas, atliekama su 0,01; 0, 1 ir 1 µg/ml koncentracijos tirpalu. Jei odos mėginiai neigiami, o alerginė reakcija buvo sunkios eigos, pakartotinis mėginis ir sIgE tyrimas atliekamas po 1–2 mėnesių.

PIRMOJI PAGALBA ĮVYKUS SISTEMINEI ANAFILAKSINEI REAKCIJAI

Vietinės ar lengvos alerginės reakcijos atveju svarbu nedelsiant pašalinti bitės geluonį, jo nespaudžiant, bet nubraukiant pincetu, netraumuojuotą pažeistą vietą, kad greitai neplistų ir kraujotaką patekę nuodai. Esant stipriai vietinei reakcijai, reikia uždėti šaltą kompresą, tepti gliukokortikoidu tepalu, vartoti geriamųjų H1 an-

1 lentelė. Sisteminės alerginės reakcijos, įgėlus vabzdžiui, sunkumas pagal Müller

Reakcijos sunkumo laipsnis	Požymiai
1	Išplitusi dilgėlinė, niežėjimas, silpnumas, nerimas
2	Vienas iš jų bei 2 ir daugiau: angioedema, spaudimas krūtinėje, pykinimas, vėmimas, diarėja, pilvo skausmas, svaigimas
3	Vienas iš jų bei 2 ir daugiau: dusulys, švokštimas, stridoras, dizartrija, balso užkimimas, silpnumas, sumišimas, mirties ir grėsmės baimė
4	Vienas iš jų bei 2 ir daugiau: kraujospūdžio mažėjimas, kolapsas, sąmonės praradimas, nevalingas šlapinimasis, tuštinimasis, cianozė

2 lentelė. Indikacijos atlikti SIT vabzdžių nuodų alergenais

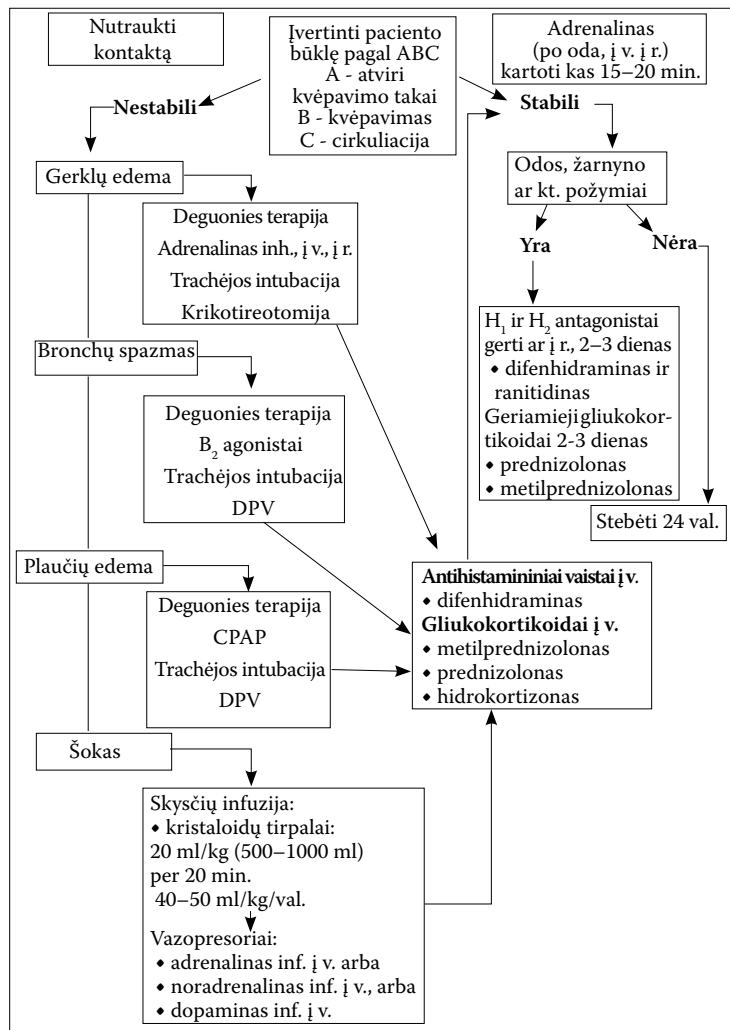
Reakcijos tipas	Diagnostiniai tyrimai (odos mėginiai, ir/ar sIgE)	SIT taikymas
Kvėpavimo bei širdies ir kraujagyslių sistemų simptomai	Teigiami Neigiami	Taip Ne
Dilgėlinė, angioedema (jei yra didelė įgėlimo rizika, širdies ligos, mastocitozė, psichologiniai veiksniai, nerimas, pablogėjusi gyvenimo kokybė)	Teigiami Neigiami	Taip Ne
Vietinė alerginė reakcija (edema > 10 cm, trukmė > 24 val.)	Teigiami ar neigiami	Ne
Neįprastos (vaskulitas, nefrozė, karščiavimas, trombocitopenija ir kt.)	Teigiami ar neigiami	Ne

tihistamininių preparatų, o užsitęsęs patinimui – 50 mg prednizolono kelias dienas. Prasidėjus sisteminiai anafilaksinei reakcijai, gydoma simpatikomimetiniais, H1 antihistamininiais vaistais ir gliukokortikoidais.

2 paveiksle pateikiamas anafilaksinio sisteminio reakcijų pagalbos algoritmas.

Adrenaliną – svarbiausias vaistas, kurio turi būti skirta nedelsiant. Jis didina ląstelės cAMP kiekį ir taip slopina mediatorių išsiskyrimą iš putliųjų ląstelių bei bazofilų. Be to, dėl jo poveikio beta adrenoreceptoriams atsipalaiduoja bronchų spazmas, didėja miokardo kontrakcija ir širdies susitraukimų dažnis. Veikdamas alfa adrenoreceptorius, didina arteriolių tonusą ir diastolinį kraujo spaudimą. Vaistas veikti pradeda greitai, bet poveikis trunka neilgai – apie 5 min. Anafilaksijos metu skiriamas injekcijomis į poodį, raumenis, veną bei infuzijos būdu. Injekcijomis į poodį bei į raumenis (į r.) vartojamas neskietas adrenalino tirpalas 1:1000 (0,1 proc.) sušvirkščiant 0,3–0,5 ml (0,3–0,5 mg), vaikams – 0,01 mg/kg. Esant reikalui, injekciją galima kartoti kas 5–10 min. 2 ar 3 kartus. Injekcijomis į veną (į v.) vartojamas 10 kartų praskiestas NaCl 0,9 proc. tirpalu adrenalino tirpalas 1:10000 (0,01 proc.). Taip praskiesto adrenalino tirpalo 1 ml yra 0,01 mg adrenalino. Švirkščijama 1–2 ar net 3 ml, vaikui – 0,01–0,05 ml/kg (0,01 mg/kg); sušvirkščijama ne greičiau kaip per 3–5 min.

Infuzijai 1 ml 1:1000 adrenalino praskiedžiamas 250 ml (1 ml bus 0,002 mg arba 2 µg adrenalino) NaCl 0,9 proc. tirpalo. Lašinama nuo 1–4 µg per minutę, vaikams – 0,1–1,0 µg/kg per minutę.



2 pav. Pagalbos ištikus anafilaksijai algoritmas [10]

Nepageidaujamas adrenalino poveikis dažnesnis, kai greitai į veną suleidžiama didelė jos dozė: tai aritmijos, vainikinių arterijų spazmas, miokardo infarktas, respiracinis distresas, kraujavimas iš smegenis. Vis dėlto netgi sergantiesiems širdies ir smegenų kraujagyslių ligomis adrenalino nauda anafilaksijos metu pranoksta galimą nepageidaujamo poveikio žalą.

SPECIFINĖ IMUNOTERAPIJA

Specifinė imunoterapija plėviasparnių būrio (*Hymenoptera*) vabzdžių nuodų alergenais gydomi pacientai, kurie patyrė imunoglobulino E (IgE) sukeltą išplitusią alerginę reakciją įgėlus vabzdžiui.

Specifinė imunoterapija vabzdžių nuodų alergenais yra vienintelis gydymo būdas, galintis sumažinti pakartotinės anafilaksijos tikimybę nuo 75 iki mažiau nei 5

proc. Įrodyta, kad po sėkmingos imunoterapijos kraujyje padaugėja blokuojančių IgG4 klasės antikūnų, susidaro IgE gamybą moduluojančių CD4+ T limfocitų, sumažėja mediatorių išskyrimas iš putliųjų ląstelių, bazofilų. Įrodyta, kad imunoterapijos metu alergenui specifiniai T limfocitai tampa anergiški dėl padidėjusios IL 10 sekrecijos iš reguliuojančių T limfocitų CD4+CD25+.

Specifinės imunoterapijos taikyti negalima, kai pacientas serga sunkiomis gretutinėmis širdies, kepenų, inkstų ligomis, lėtinėmis infekcijomis, autoimuninėmis ligomis, kraujo piktybinėmis ligomis, vartoja beta adrenoblokatorių (jei nutraukus jų vartojimą, pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai didesnis už keliamą anafilaksijos, specifinė imunoterapija netaikoma, o jei dideli abu pavojai – nenutraukti beta adrenoblokatorių ir specifinę imunoterapiją taikyti stebint arterinį kraujo spaudimą ir EKG). Specifinė imunoterapija nepradedama ir nštumo metu, o palaikomasis gydymas tęsiamas.

Itin skubus specifinės imunoterapijos protokolas, kai 100 µg nuodų alergenų palaikomoji dozė pasiekama mažiau negu per 6 val., pagreitina apsauginį specifinės imunoterapijos poveikį, sumažina nepageidaujamų reakcijų tikimybę ir yra patogus pacientui, tačiau taikomas stacionare [6, 7]. Indikacijos taikyti specifinę imunoterapiją pateikiamos 2 lentelėje.

Palaikomosios alergenų vakcinos dozės leidžiamos ambulatoriškai kas keturias savaites pirmuosius metus, po to – kas šešias savaites ir tęsiamos 3–5 metus ar ilgiau. Specifinė imunoterapija skatina vabzdžių nuodų alergenų toleravimą, bet gali sukelti nepageidaujamų reakcijų, kurios dažnesnes gydant bičių nuodų alergenais, moterims ir didinant vakcinos dozę. Daugiacentrio tyrimo duomenimis, 20 proc. imunoterapiniais vaistais gydytų pacientų patyrė sisteminių reakcijų [8].

HYPENOPTERA VENOM ALLERGY: DIAGNOSIS, EMERGENCY TREATMENT AND SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

EDITA GASIŪNIENĖ, JŪRATĖ STAIKŪNIENĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: insect sting, Hymenoptera, anaphylaxis, specific immunotherapy.

Summary. Hymenoptera venom allergy is most often caused by stings of the honeybee and the wasp. The most frequent clinical patterns are the large local reactions and generalized immediate type allergic reactions such as urticaria, angioedema, anaphylaxis. The diagnosis of Hymenoptera venom is based on a history, clinical symptoms, positive skin tests and the presence of venom-specific IgE serum antibodies to the respective venom. Venom immunotherapy lasting three to five years is estimated to decrease the risk of venom-related anaphylaxis rate of 75% to less than 5%.

LITERATŪRA

1. Staikūnienė J. Vabzdžių įgėlimo sukeltos alerginės reakcijos. Lietuvos bendrosios praktikos gydytojas 2010, tomas XIV, Nr.4.
2. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000; 30 (8): 1140–50.
3. Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T et al. Stinging insect hypersensitivity: a practice parametre update. J Allergy Clin Immunology 2004; 114 (4): 869 – 886
4. Muller U, Mosbech H. Position paper: immunotherapy with hymenopters venoms, Allergy 1993; 48: 37 – 46.
5. Bonifazi F, Jutel M, Bilo MB, Birnbaum J, Muller U et al. EAACI position paper.
6. Muller U, Johansen N, Petersen AB, Fromberg – Nielsen J at al. Hymenop-

7. tera venom allergy: analysis of dumble positivity to honey bee and Vespa venom by estimation of Ig E antibodies to specines-specific major allergens Api m1 and Ves v5. 2009; 64 (4) 543–550
8. Wysii M, Scheitlin T, Stadler BM, Wuthrich B. Immunotherapy with aluminum hydroxide adsorbed insect venom extracts: immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years. Allergy 1993; 48 (1)81–89
9. Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. Safety of allergen specific immunotherapy. 2000, 1423 – 1456
10. Mosbech H, Muller U. Side – effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. Allergy 2000(11) 1005

Alerginis alveolitas

Brigita Šitkauskienė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: alerginis alveolitas, hipersensitivityvinis pneumonitas.

Santrauka. Alerginis alveolitas (dar vadinamas hipersensitivityviniu pneumonitu) yra difuzinė intersticinė plaučių liga, kurią sąlygoja padidėjęs jautrumas įkvepiamoms organinių antigenų dalelėms. Straipsnyje apžvelgiami klinikinėje praktikoje aktualūs alerginio alveolito diagnostikos ir gydymo aspektai.

Alerginiu alveolitu susergama įsijautrinus kartotinai įkvepiamomis dalelėmis, kurių sudėtyje yra organinių antigenų. Užsienio literatūroje alerginis alveolitas gana dažnai vadinamas hipersensitivityviniu pneumonitu (angl. *hypersensitivity pneumonitis*), o anksčiau dar buvo vadinamas išorinių (egzogeninių) alergenų sukeltu alveolitu (angl. *extrinsic allergic alveolitis*). Alerginis alveoli-

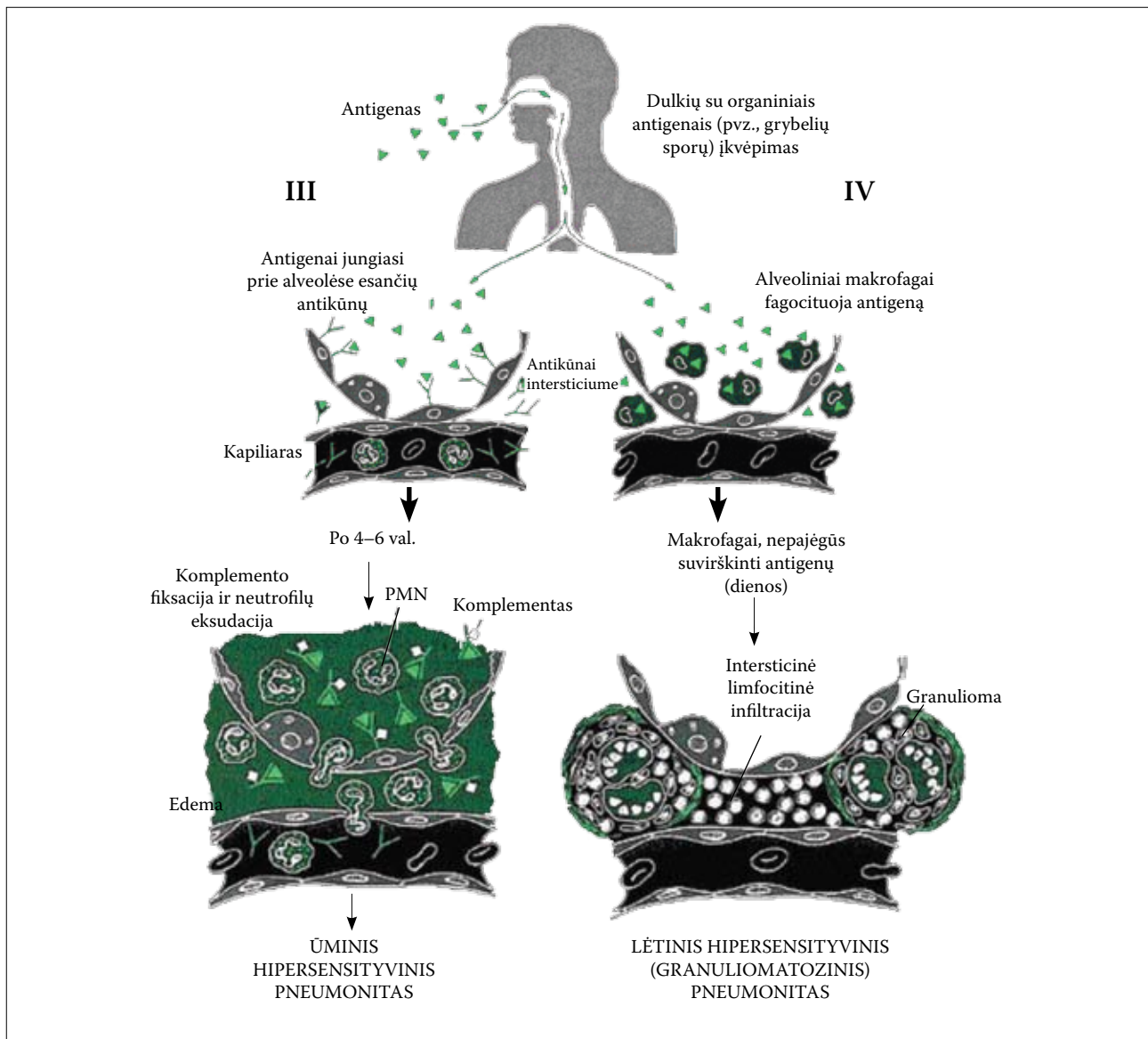
tas dar gali būti įvardijamas įvairiausiai – tai priklauso nuo ligą provokuojančio veiksnio (1 lentelė).

EPIDEMIOLOGIJA

Alerginio alveolito epidemiologija nėra gerai žinoma. Gan dažni atvejai, kai ši liga nediagnozuojama, ypač

1 lentelė. Alerginio alveolito tipas pagal provokuojamąjį (etiologinį) veiksnį

Tipas	Specifinis antigenas	Ekspozicija
„Balandžių mėgėjo (augintojo) plaučiai“ arba „paukštyno darbuotojo plaučiai“	Paukščio baltymai	Plunksnos ir paukščių išskyros
„Fermerio plaučiai“	Pelėsiniai grybeliai: • <i>Thermophilic actinomycetes</i> • <i>Aspergillus</i> • <i>Saccharopolyspora rectivirgula</i> • <i>Micropolyspora faeni</i>	Suplėkęs šienas
„Kokaino plaučiai“	Kokainas	Intensyvus kokaino rūkymas
„Salyklo gamintojo plaučiai“	<i>Aspergillus clavatus</i>	Apielėję miežiai
„Klevo žievės liga“	<i>Cryptostroma corticale</i>	Apielėjusi klevo žievė
„Durpyno darbuotojo plaučiai“	<i>Monocillium sp.</i> ir <i>Penicillium citreonigrum</i>	Durpės, kerpės
„Malūnininko plaučiai“	<i>Sitophilus granarius</i>	Dulkėmis užteršti grūdai
„Komposto plaučiai“	<i>Aspergillus</i>	Kompostas
„Grybų augintojo plaučiai“	<i>Thermophilic actinomycetes</i>	Grybų kompostas
Suberozė	<i>Penicillium frequentans</i>	Apielėjusio kamščio dulkės
„Sūrio plovėjo plaučiai“	<i>Penicillium casei</i> ar <i>P. roqueforti</i>	Sūrio apvalkalai
Metalo apdirbimo skysčių sukeltas pneumonitas	Netuberkuliozinės mikobakterijos	Metalo apdirbimo skysčių dulkės, garai
Beriliozė	Berilis	Elektronikos pramonė
Trimetilo anhidrido sukeltas pneumonitas arba „Chemijos darbuotojo plaučiai“	Trimetilo anhidridas	Plastmasės, gumos, dažai
Isocianato sukeltas pneumonitas	<i>TDI, HDI, MDI</i>	Dažai, dervos, poliuretano putos
„Karštų katilų (kubilų) plaučiai“	<i>Mycobacterium avium kompleksas</i>	Garai nuo karštų katilų
„Vynuogių augintojo plaučiai“	<i>Botrytis cinerea</i>	Apielėjusios vynuogės



1 pav. Alerginio alveolito patogenezė (adaptuota pagal L. C. Mohr [2])

jei jos klinikiniai simptomai lengvi arba netipiniai, „pasislepia“ po virusinės infekcijos arba astmos diagnozė. Keli, anksčiau atlikti epidemiologiniai tyrimai parodė, kad „fermerio plaučiai“ yra viena dažniausių alerginio alveolito formų, ja serga 0,4–7 proc. ūkininkų. Ligos paplitimas įvairiuose regionuose labai skiriasi, priklauso nuo ūkininkavimo įpročių, klimato ypatybių (drėgnose zonose alerginiu alveolitu rizikuoja sirgti apie 9 proc. ūkininkų): JAV 420–3 000 atvejų 100 tūkst., Jungtinėje Karalystėje 12–2 300 atvejų 100 tūkst., Suomijoje 1 400–1 700 atvejų 100 tūkst. Dar dažniau alerginis alveolitas nustatomas paukščių mėgėjams: 20–20 000 atvejų 100 tūkst. per metus. Literatūroje aprašoma, kad alerginis alveolitas gana dažnas ir kitų profesijų asmenims: 37 proc. gelbėtojų įtakos turėjo plaukimo baseino aplinka, 52 proc. biuro darbuotojų – oro drėkintuvai.

Atliekant tyrimus, pastebėta, kad rūkymas susijęs su mažesne rizika sirgti alerginiu alveolitu. Šis įdomus

reiškinys aiškinamas taip: rūkymas ženkliai sutrikdo kvėpavimo takų apsauginius mechanizmus, normalų imuninį atsaką, todėl sumažėja ir antikūnų prieš įkvėpiamuosius antigenus gamyba.

PATOGENEZĖ

Įkvėpiamasis antigenas sukelia audringą imuninį atsaką: alerginis alveolitas pasireiškia III ar IV tipo hipersensyvine reakcija (1 pav.).

Daugėja duomenų, kad egzistuoja genetinė predispozicija sirgti alerginiu alveolitu, – nustatyta šios ligos pasireiškimo sąsaja su pagrindinio audinių suderinamumo komplekso (angl. *major histocompatibility complex*, *MHC*) II klasės specifiniais aleliais. Tiriant karvelių augintojus, sergančius alerginiu alveolitu, dažniau nustatomi žmogaus leukocitų antigenų (angl. *human leucocyte antigens*, *HLA*)-DRB1*1305 bei

HLA-DQB1*0501 aleliai, rečiau HLA-BRB1*0802 alelis ir dažnesnis navikų nekrozės faktoriaus (TNF)-2 (-308) polimorfizmas.

SIMPTOMAI

Pagal simptomų pasireiškimo trukmę alerginis alveolitas skirstomas į ūminį, poūmį ir lėtinį.

Ūminio alerginio alveolito atvejais simptomai pasireiškia gana greitai – po 4–6 val. nuo kontakto su provokuojamuoju veiksnio (alergenu). Simptomai būna panašūs į gripo: karščiavimas, galvos skausmas, sausas kosulys; sunkiais atvejais galimi ūminio kvėpavimo nepakankamumo reiškiniai. Nutraukus kontaktą su alergenu, simptomai išnyksta per 12 val., kartais – per keletą dienų.

Poūmės eigos atvejais alerginio alveolito simptomai pasireiškia palaipsniui. Jie būna panašūs į lėtinio bronchito simptomus: produktyvus kosulys, dusulys, svorio mažėjimas. Poūmio alerginio alveolito simptomai paprastai būna lengvesni nei ūminio alerginio alveolito atvejais, bet trunka ilgiau.

Lėtinio alerginio alveolito sergantys ligoniai nepatiria ūmių epizodų, simptomai būna „užmaskuoti“. Pacientai skundžiasi progresuojančiu dusuliu, nuovargiu, svorio mažėjimu; dažnai nustatoma tachipnėja, respiracinis distresas, inspiracinė krepitacija.

DIAGNOSTIKA

Alerginio alveolito diagnostika paremta tipine anamneze (simptomai pasireiškia po kontakto su alergenu) ir klinikiniais tyrimais.

Kraujo tyrimas gali rodyti uždegimo reakcijai būdingus pokyčius (padidėjęs leukocitų skaičius ir eritrocitų nusėdimo greitis, ypač ūminės ligos atvejais), pažymėtina, kad eozinofilija nebūdinga.

Krūtinės ląstos rentgeniniu tyrimu pataloginių pokyčių paprastai nerandama, kartai pastebima nespecifinių infiltracinių ir židinių pažeidimų. Kompiuterinėje tomogramoje dažnu atveju matoma plaučiuose difuziškai išplitusių smulkių, neaiškių ribų židinių, „matinio stiklo“ vaizdas, lėtinio alerginio alveolito atvejais – fibrozinis ir cistinių plaučių parenchimos pokyčių (2 pav.).

Tiriant plaučių funkciją, alerginio alveolito atvejais nustatomas restriktinio (rečiau mišraus) pobūdžio ventiliacinės funkcijos sutrikimas, sumažėjusi dujų difuzija.

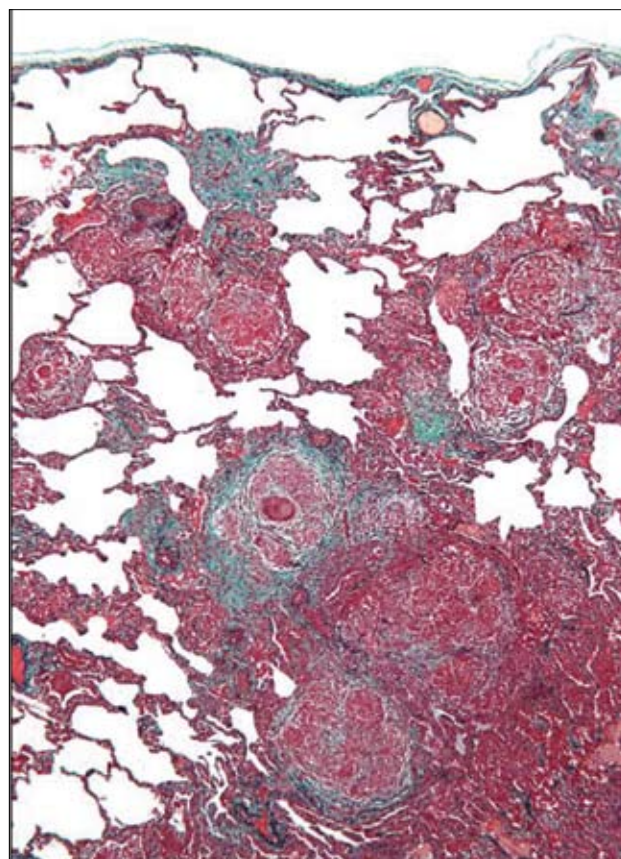
Bronchoskopija alerginiu alveolitu sergantiems asmenims dažniausiai pataloginių pokyčių nenustatoma, bet būdinga tai, kad histologiškai tiriant plaučių audinio biopsinę medžiagą randama epiteoidinių ir gigantiškų daugiabranduolių ląstelių granuliomų be kazeozinės nekrozės požymių (3 pav.).

2010 metų *UpToDate* šaltinyje siūlomi šie alerginio alveolito diagnostikos kriterijai:

1. Patvirtinta priežastinio, ligos simptomus sukeliančio antigeno ekspozicija:



2 pav. Matinio stiklo vaizdas, būdingas ūminės eigos alerginiam alveolitui (pagal P. Stark [8])



3 pav. Alerginio alveolito sergančio ligonio plaučių audinio biopsijos histologinis tyrimas: lėtiniam intersticiniam uždegimui būdingas vaizdas (limfocitų infiltracija, granuliomos be kazeozinės nekrozės požymių [8])

- A. Atitinkama antigeninė ekspozicija anamnezėje.
 - B. Aerobiologinis ar mikrobiologinis aplinkos tyrimas, patvirtinantis antigeno buvimą.
 - C. Specifinių IgG antikūnų serume nustatymas.
2. Būdingi klinikiniai, radiologiniai ar fiziologiniai požymiai:
 - A. Kosulys, dusulys (ypač po kontakto su antigenu), svorio mažėjimas ir pan.

- B. Matinio stiklo vaizdas, nustatomas krūtinės ląstos rentgeniniu tyrimu.
- C. Pakitę spirometriniai rodikliai (restrikcinio pobūdžio), sumažėjusi dujų difuzija.
- 3. Bronchų ir alveolių nuoplovose (BAL) limfocitozė:
 - A. Sumažėjęs CD4/CD8 santykis.
 - B. Antigeno sąlygotos limfocitų transformacijos teigiamas testas.
- 4. Teigiamas provokacinis inhaliuojamasis mėginys:
 - A. Kartotinė aplinkos veiksnių (alergenų) ekspozicija.
 - B. Provokacinis inhaliuojamasis mėginys naudojant specifinius antigenus (stacionaro sąlygomis).
- 5. Būdingi histologiniai pokyčiai:
 - A. Granulomos be kazeozinės nekrozės arba
 - B. Vienabrandolių ląstelių infiltratai.

Diagnozė patvirtinama esant šioms sąlygoms:

- 1, 2 ir 3 kriterijai, histologinis patvirtinimas nebūtinai.
- 1, 2 ir 4 A, gali reikėti bronchų ir alveolių nuoplovų (BAL) tyrimo ar histologinio patvirtinimo.
- 1, 2 A, 3 ir 5 kriterijai.
- 2, 3 ir 5 kriterijai.

GYDYMAS

Pirmasis ir pagrindinis uždavinys gydant alerginį alveolitą – sąveikos su antigenu nutraukimas.

Sunkiais alerginio alveolito atvejais, dažniausiai poūmės ar lėtinės eigos, progresuojant ligos simptomams, esant pakitusiems plaučių funkcijos rodikliams, hipoksemijai, radiologiniams pokyčiams plaučiuose, skirtinas gydymas gliukokortikoidais. Rekomenduojama geriamojo prednizolono skyrimo schema: 0,5–1 mg/kg per parą (maksimali paros dozė – 60 mg) 1–2 sav.; dozė koreguojama mažinant per 2–4 sav. Palaikomasis gydymas gliukokortikoidais paprastai neski-

riamas, derėtų turėti omenyje ir galimas šalutines reakcijas.

Klinikinių tyrimų, kuriuose būtų vertinamas alerginio alveolito gydymo efektyvumas, atlikta nedaug. Monkare su kolegomis tyrė 93 ligonius, turinčius „fermerio plaučius“, kuriems gydyti 4 ar 12 sav. skyrė geriamųjų gliukokortikoidų arba nurodė tik vengti kontakto su alergenais. Ligos simptomai greičiau išnyko gliukokortikoidais gydytų pacientų grupėje, tačiau, įvertinus simptomus po 6 mėnesių, reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta. Kitame tyrime, atliktame Kokkarinen ir kolegų, 36 asmenys, sergantys ūminės eigos „fermerio plaučiais“, 6 savaites buvo gydyti prednizolonu arba placebo. Po mėnesio ištyrus dujų difuziją, geresni rodikliai nustatyti gydytiems gliukokortikoidais, tačiau, stebint rezultatus 5 metų laikotarpiu, reikšmingo skirtumo tarp grupių nebuvo.

Apibendrinant reikia pabrėžti, kad alerginis alveolitas dažniau būna kintamo intensyvumo, klinikinės išraiškos ir kintamos eigos sindromų rinkinys, o ne tolygi „vieno veido“ liga, todėl ir šios ligos diagnostika, gydymas turėtų būti kompleksinis.

ALLERGIC ALVEOLITIS

BRIGITA ŠITKAUSKIENĖ

DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: allergic alveolitis, hypersensitivity pneumonitis.

Summary. Allergic alveolitis (also called hypersensitivity pneumonitis) is a diffuse interstitial lung disease caused by hypersensitivity to inhaled antigenic organic particles. In the present article clinically important aspects of allergic alveolitis are reviewed.

LITERATŪRA

1. Mitchell RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Hypersensitivity pneumonitis. In Robbins Basic Pathology 2007. Philadelphia: Saunders; 8th edition, p.503.
2. Mohr LC. Hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 401-11.
3. Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, Usui Y, Inase N, Costabel U, Yoshizawa Y. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Thorax 2005; 60: 665-71.
4. Camarena A, Juarez A, Mejia M, et al. Major histocompatibility complex and tumor necrosis factor-alpha polymorphisms in pigeon breeder's disease. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1528.
5. Hanak V, Golbin JM, Ryu JH. Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. Mayo Clin Proc 2007; 82: 812.
6. Selman M. Hypersensitivity pneumonitis: a multifaceted deceiving disorder. Clin Chest Med 2004; 25: 531.
7. Agostini C, Trentin L, Facco M, Semenzato G. New aspects of hypersensitivity pneumonitis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10: 378.
8. King TE, Flaherty KR, Hollingsworth H. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. UpToDate 2010; www.uptodate.com
9. Danila E, Šatkauskas B. Klinikinė pulmonologija, 2008. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“, trečiasis leidimas; 312-15.

Gripinis sindromas: du panašūs, bet skirtingi klinikiniai atvejai

Jolanta Burdulytė

Marijampolės ligoninė

PIRMASIS KLINIKINIS ATVEJIS

Ligos anamnezė

2009 m. lapkričio 17 d. vakarą į Marijampolės ligoninės Vidaus ligų skyrių buvo paguldytas 38 metų vyras, kuris skundėsi karščiavimu iki 39° C, gerklės perštėjimu, sausu kosuliu, dusuliu fizinio krūvio metu, skausmu krūtinėje kosint, ypač dešiniajame šone, silpnumu. Prieš 2 paras pacientas buvo sunkiai dirbęs miške, sušalo ir vakare prasidėjo febrilus karščiavimas, atsirado gerklės skausmas. Gydėsi savarankiškai namuose antipiretikais. Savijauta negerėjo, febrilus karščiavimas tęsėsi, atsirado kosulys, dusulys, krūtinės skausmas, todėl pacientas kreipėsi medikų pagalbos.

Tyrimų duomenys

Objektyvus tyrimas

Atvykusio paciento bendroji būklė patenkinama, kūno temperatūra – 39,2° C, akių junginės, tonzilės, žiočių lankai paraudę, periferiniai limfmazgiai nepadidėję, liežuvis sausas, padengtas balkšvo apnašo, kraujo išotinis deguonimi matuojant pulsoksimetru (SpO₂) – 92 proc., kvėpavimo dažnis – 18 k./min., plaučiuose alsavimas vezikulinis, abipus apatinėse dalyse smulkūs drėgni karkalai, širdies veikla ritmiška, pulsas – 100 k./min., AKS – 140/90 mm Hg, kitos sistemos – be pokyčių.

Laboratoriniai tyrimai

Ištirtas CRB – 161 mg/l, kiti laboratoriniai tyrimai (bendrasis ir biocheminis kraujo tyrimai, šlapimo tyrimas) – be pataloginių pokyčių.

Instrumentiniai tyrimai

Krūtinės ląstos rentgenogramoje (1 pav.) matyti susilieję stambiažidininė infiltracija abiejų plaučių apatinėse dalyse.

Klinikinė diagnozė

Vidaus ligų gydytojas, įvertinęs klinikinius simptomus, objektyvaus tyrimo duomenis, kraujo ir krūtinės lą-

stos rentgeninio tyrimo rezultatus, nustatė diagnozę – *Pneumonia lobi inferioris bilateralis*.

Gydymas

Pacientui skirta į veną leidžiamo penicilino po 2 mln. 4 k. per parą, geriamojo ibuprofeno po 400 mg 3 k., infuzoterapija kristaloidų tirpalais.

Ligos eiga

Marijampolės ligoninės vidaus ligų skyrius

Po 36 valandų paciento būklė nebuvo pagerėjusi, ir toliau karščiavo iki 40° C, sustiprėjo dusulys. Kartotinau ištirtas CRB – jo koncentracija buvo padidėjusi iki 225 mg/l. Arterinio kraujo dujų tyrimas rodė hipoksemiją: pH – 7,399, pCO₂ – 41,7 mm Hg, pO₂ – 43 mm Hg, SaO₂ – 80 proc. Koreguotas antibakterinis gydymas – penicilinas pakeistas cefuroksimu po 1,5 g 3 k. į veną, tęsta infuzoterapija kristaloidų tirpalais, pradėtas gydymas deguonimi per nosinį kateterį.

Tos pačios paros antroje pusėje paciento būklė smarkiai pablogėjo, atsirado ryškus kvėpavimo nepakankamumas: priverstinė sėdima padėtis, lūpų ir galūnių cianozė, kvėpavimo dažnis – 32 k./min., plaučiuose alsavimas vezikulinis, difuziniai sausi birzgiantys karkalai, abipus apatinėse dalyse smulkūs drėgni karkalai, pulsas – 92 k./min., AKS – 100/70 mm Hg. Kartotinis kraujo dujų tyrimas rodė gilėjančią hipoksemiją: pO₂ – 39,1 mm Hg, SaO₂ – 73,9 proc., todėl pacientas toliau gydyti iškeltas į reanimacijos skyrių, kur paskirta oksigenoterapija per veido kaukę, tęstas antibakterinis gydymas cefuroksimu, infuzoterapija.

Po pusės paros paciento būklė dar labiau pablogėjo, išsivystė cianozė ir mikrocirkuliacijos sutrikimai visame kūne, kraujo išotinis deguonimi sumažėjo iki 70 proc., todėl pacientas intubuotas, pradėta dirbtinė plaučių ventilacija. Atliktų papildomų tyrimų rezultatai: biocheminis kraujo tyrimas: GPT – 44 U/l, GOT – 120 U/l, CRB – 237 mg/l, procalcitoninas – 0,74 ng/ml; echokardiografija: IF – 47 proc., širdies ertmės nepadidėjusios, sienelių storis normalus, perikardo ertmėje skysčio kiekis normalus; pilvo organų ultragarsinis ty-

Avamys – nepaisant alergiją sukėlusios priežasties, *nepaisant metų laiko*

Paklauskite savo pacientų

Rinorėja (sloga)*
($p < 0,0001$)³

Akių peršėjimas / deginimas*
($p < 0,0001$)³

Nosies užgulimas*
($p < 0,0001$)³

Ašarojimas*
($p < 0,0001$)³

Nosies peršėjimas*
($p < 0,0001$)³

Akių paraudimas*
($p < 0,0001$)³

Čiaudulys*
($p < 0,0001$)³

- Pacientams, kenčiantiems nuo alergijos sukeltų nosies ir akių simptomų⁴
 - Įrodyta, kad Avamys palengvina alerginio rinito sukeltus nosies ir akių simptomus,^{1,2} lengvai naudojamame prietaise⁵⁻⁷
 - Avamys skirkite vartoti kartą per dieną
- Suaugusiems ir vyresniems kaip 12 m. paaugliams: po 2 įpurškimus į kiekvieną šnervę kartą per dieną

Nuo 6 iki 11 m. vaikams: po 1 įpurškimo į kiekvieną šnervę kartą per dieną

* Duomenys gauti iš apibendrintos analizės, apimančios atliktų 4 sezoninio alerginio rinito tyrimų rezultatus



Avamys 27,5 mikrogramo įpurškime nosies purškalo, suspensija. Flutikazono furoatas. Receptinis vaistas. **Indikacijos.** Suaugusiems žmonėms, paaugliams (vyresniems kaip 12 metų) ir vaikams (6–11 metų) alerginės slogos simptomams gydyti. **Dozavimas ir vartojimo būdas.** Purškiti tik į nosį. Geriausia gydomajam poveikiui pasiekti rekomenduojama vartoti reguliariai ir nuolat. Veikti pradeda po 8 valandų, geriausias poveikis – po kelių dienų gydymo. **Suaugusiems žmonėms ir paaugliams (12 metų ir vyresniems)** rekomenduojama pradinė dozė yra po 2 įpurškimus į kiekvieną šnervę vieną kartą per parą. Kai simptomai jau pakankamai kontroliuojami, dozė poveikiui palaikyti gali būti sumažinta – po vieną įpurškimą į kiekvieną šnervę. **Vaikams (nuo 6 iki 11 metų)** rekomenduojama pradinė dozė yra po vieną įpurškimą į kiekvieną šnervę vieną kartą per parą. Jeigu poveikis nepakankamas, galima po du kartus įpurškinti į kiekvieną šnervę vieną kartą per parą. Pasiekus pakankamą simptomų kontrolę, rekomenduojama sumažinti dozę – vartoti po vieną įpurškimą į kiekvieną šnervę. Nepakanka duomenų apie saugumą ir veiksmingumą jaunesniems negu 6 metų vaikams. Prieš vartojimą purkštuvą reikia gerai pakratyti. Jei dangtelis 5 dienas buvo nuimtas arba nosies purškalo neįvartojote ilgiau negu 30 dienų, prieš vartodami išpurškite maždaug 6 dozes į orą. Pavartoję nuvalykite prietaisą ir uždėkite dangtelį. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei Avamys medžiagai. **Specialūs įspėjimai.** Sergant sunkia kepenų liga, gali padidėti vaisto sisteminė ekspozicija. Nerekomenduojama kartu vartoti ritonavirio, nes gali padidėti flutikazono furoato sisteminė ekspozicija. Ilgai vartojant gali pasireikšti sisteminis poveikis. Vartojant didesnes negu rekomenduojama dozes, gali būti slopinama antinksčių funkcija, ypač tuo pačiu metu yra vartojant ir kitas kortikosteroidų formas. Vaikų, ilgai gydymų į nosį purškiamais kortikosteroidais, ūgl dėl galimo augimo sulėtėjimo rekomenduojama reguliariai matuoti. Sudėtyje esantis benzaikonio chloridas gali sudirginti nosies gleivinę. Į nosį vartojami ir inhaliuojamieji kortikosteroidai gali sukelti glaukomą ir (arba) kataraktą. Reikia stebėti pacientus, kurių sutrikęs regėjimas arba buvo padidėjęs akispūdis. Duomenų apie vartojimą nėštumo ir žindymo laikotarpiu nepakanka. **Sąveika.** Flutikazono furoatas suskaidomas kepenyse, veikiant fermentui PCYP3A4. Atsargiai vartoti flutikazono furoatą su

stipriais CYP3A4 inhibitoriais (ketonazolu), nes negalima atmesti sisteminės ekspozicijos padidėjimo. **Nepageidaujamas poveikis.** Epistaksė (kraujavimas iš nosies), nosies išopėjimas, padidėjęs jautrumo reakcijos. Gali pasireikšti sisteminis poveikis, ypač skiriant didesnes dozes ilgą laiką. **Pakuotė.** 120 įpurškimų. Suspensija yra I tipo tamsiame butelyje (stikliniame), kuris yra baltos plastiko prietaise. Jame yra dozės indikatorius langelis, paleidimo svirtis ir dangtelis su stabdikiu. **Rinkodaros teisės turėtojas.** Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Jungtinė Karalystė. Daugiau informacijos teikia UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“, A. Goštauto g. 40A, Vilnius, (8-5) 264 9000. Informacija parengta 2010-05-21.

1. Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 2007; **62**: 1078-1084.
2. Vasar M, Houle PA, Douglass JA et al. Fluticasone furoate nasal spray: Effective monotherapy for symptoms of perennial allergic rhinitis in adults/adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2008; **29**(3): 313-321.
3. Maspero JF, Walters RD, Wei W, Philpott EE. The efficacy of fluticasone furoate on 7 individual nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis. Abstract 524, World Allergy Congress, Buenos Aires, December 2009.
4. Avamys Summary of Product Characteristics.
5. Berger WE, Godfrey JW, Slater AL. Intranasal corticosteroids: the development of a drug delivery device for fluticasone furoate as a potential step toward improved compliance. *Expert Opin Drug Deliv* 2007; **4**(6): 689-701.
6. Berger W, Godfrey JW, Grant AC et al. Fluticasone furoate (FF) nasal spray - development of a next-generation delivery system for allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**(Suppl 1): S231.
7. Godfrey JW, Grant AC, Slater AL. Fluticasone furoate (FF) nasal spray - ergonomic considerations for a next generation delivery system. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**(Suppl 1): S230.

rimas: kepenys saikingai padidėjusios, dismetabolinės, blužnis padidėjusi, kiti organai – be pokyčių. Pakartota krūtinės ląstos rentgenograma (2 pav.): plaučių oringumas sumažėjęs dėl edemos ir galimos infiltracijos, kuri intensyviausia dešiniojo plaučio viršutinėje ir vidurinėje dalyse, plaučių šaknys plačios, stazinės.

Iš pediatrijos skyriaus gydytojų sužinota, kad ligonio posūniui nustatytas pandeminio gripo H1N1 virusas, todėl paimtas nosiaryklės tepinėlis virusologiniam tyrimui, pradėtas gydymas *Tamiflu* po 150 mg 2 kartus per parą. Kadangi būklė liko sunki, vystėsi baktereminis šokas, arterinis kraujo spaudimas sumažėjo iki 90/60 mm Hg, ligonis toliau gydyti perkeltas į KMUK Intensyviosios terapijos skyrių.

KMUK Intensyviosios terapijos skyrius

KMUK Intensyviosios terapijos skyriuje atlikti tyrimai diagnozei patikslinti: šlapimo tyrimas dėl *Legionella pneumophilla* antigeno buvo neigiamas, kraujo pasėlyje išaugo *Achromobacter spp.* Sužinotas nosiaryklės tepinėlio virusologinio tyrimo atsakymas: identifiкуotas sezoninio gripo virusas H3N2.

Papildyta klinikinė diagnozė: *Grippe. Pneumonia bilateralis gravis. Insufficiencia pulmonalis acuta. Dys-tress – syndromum respiratorium. Sepsis (Achromobacter spp.)*.

KMUK Intensyviosios terapijos skyriuje skyriuje pacientas gydytas 9 paras, taikyta invazinė dirbtinė plaučių ventiliacija, į veną lašinta dopamino, pagal kraujo pasėlio rezultatus ir antibiotikogramą į veną skirta ceftazidimo po 2 g 3 k. per parą, tęstas antivirusinis gydymas *Tamiflu* po 75 mg 2 k. per parą.

Paciento būklė pradėjo gerėti, nustojo karščiuoti, normalizavosi arterinis kraujo spaudimas, mažėjo CRB koncentracija kraujyje: 213,5 → 175 → 34,2 mg/l, kraujo dujų tyrime išnyko hipoksemijos požymiai: pH – 7,43, pCO₂ – 44,2 mm Hg, pO₂ – 62 mm Hg, SaO₂ – 94 proc., krūtinės ląstos rentgenogramoje (3 pav.) matyti, kad neliko plaučių edemos, sumažėjo infiltracija viršutinėse dalyse, šiek tiek sumažėjo infiltracija apatinėse abiejų plaučių dalyse.

Ligonis perkeltas į KMUK Pulmonologijos ir alergologijos skyrių, kur 7 dienas tęstas antibakterinis gydymas, skirta kvėpavimo takų kineziterapija. Baigus gydymą, pacientas išsiųstas į Birštono „Versmės“ sanatoriją antro reabilitacijos etapo.

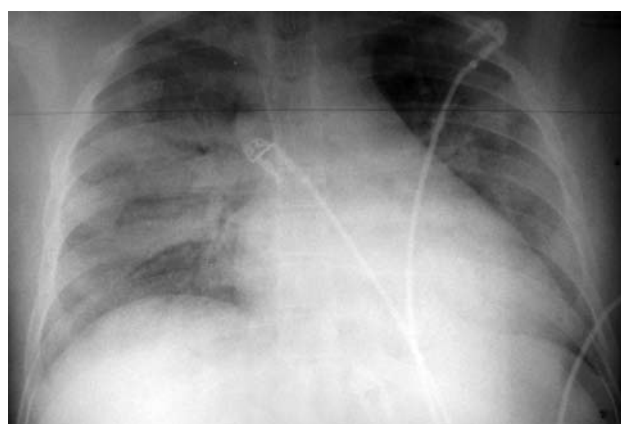
Praėjus mėnesiui po išrašymo iš Birštono „Versmės“ sanatorijos, pacientas jautėsi patenkinamai, profilaktiškai atvyko pas šeimos gydytoją, atliktoje krūtinės ląstos rentgenogramoje patologinių pokyčių plaučiuose nepastebėta.

Apibendrinimas

Vėlyvą rudenį, žiemą, ankstyvą pavasarį febriliai karščiuojančiam ligoniui nustačius visuomenėje įgytos pneumonijos diagnozę, reikia pagalvoti, ar tai nėra gripo komplikacija, ir atsižvelgti į gripo diagnostikos kriterijus:



1 pav. Tiesinė krūtinės ląstos rentgenograma: susiliejanči stambiažidininė infiltracija abiejų plaučių apatinėse dalyse



2 pav. Tiesinė krūtinės ląstos rentgenograma: sumažėjęs plaučių oringumas dėl edemos ir galimos infiltracijos, kuri intensyviausia dešiniojo plaučio viršutinėje ir vidurinėje dalyse, plaučių šaknys plačios, stazinės



3 pav. Tiesinė krūtinės ląstos rentgenograma: sumažėjusi infiltracija viršutinėse dalyse, infiltracija apatinėse abiejų plaučių dalyse sumažėjusi nedaug

- sezoniškumas: vėlyvas ruduo, žiema, ankstyvas pavasaris;
- epidemiologinė situacija šalyje;
- kontaktas su karščiuojančiu, peršalimo ligomis sergančiu ligoniu;

1 lentelė. Kraujo dujų tyrimai atvykus į ligoninę

	Vyras	Žmona	Sūnus
pH	7,411	7,367	7,44
pCO ₂	37,1 mm Hg	29,9 mm Hg	36 mm Hg
pO ₂	83,3 mm Hg	35,6 mm Hg	76,7 mm Hg
SaO ₂	96,7 proc.	90 proc.	96 proc.
COHb	49,4 proc.	45 proc.	35,7 proc.

2 lentelė. Karboksihemoglobino koncentracija kraujyje prieš gydymą ir po jo

	Vyras	Žmona	Sūnus
COHb (prieš)	49,4 proc.	45 proc.	35,7 proc.
COHb (po)	1,9 proc.	1,3 proc.	0,8 proc.

- klinikiniai simptomai: staiga prasidėjęs febrilus karščiavimas, raumenų, galvos, gerklės skausmai, kosulys.

Įtarus plaučių uždegimu ir kvėpavimo nepakankamumu komplikuoatą gripą, nesvarbu, kokia ligos trukmė, gydyti iš karto skiriamas antivirusinis vaistas, ne-
laukiant nosiaryklės virusologinio tyrimo atsakymo.

ANTRASIS KLINIKINIS ATVEJIS

Nusiskundimai ir ligos anamnezė

2006 m. kovo mėnesio pradžioje 32 metų bendrosios praktikos gydytoja staiga sukarščiavo iki 39° C, pajuto nosies užgulimą, gerklės perstėjimą, galvos ir raumenų skausmą, silpnumą. Gydytoja įvertinus ją kamuojančius simptomus, diagnozuoja sau gripą, nes tuo metu Marijampolės mieste buvo didelis sergamumas šia liga, darbe bendravo su gripu sergančiais pacientais. Po kelių valandų febriliai sukarščiavo ir minėtus simptomus pajuto gydytojos vyras ir šešiametis sūnus. Visi trys gydėsi namuose: gulėjo lovoje ir gėrė antipiretiką paracetamolį.

Gydytojos vyras, pats nebūdamas medikas ir nepasitikėdamas žmonos nuomone, pasikvietė į namus šeimos drauges – vidaus ligų gydytojas. Šios atvyko į namus ir apžiūrėjo ligonius.

Objektyvaus tyrimo duomenys

Būklė vidutinio sunkumo, visi ligoniai vangūs, nenoriai atsakinėjo į klausimus, kūno temperatūra siekė 40° C, paraudusios akių junginės, liežuvis sausas, tachikardija, kitos sistemos – be ženklėsnių pataloginių pokyčių.

Preliminari diagnozė

Pagal nusiskundimus, ligos anamnezę, objektyvaus tyrimo duomenis neabejojant nustatoma diagnozė –

Grippe. Dehydratio II°.

Esant ryškiai intoksikacijai ir dehidratacijai, nuspręsta, kad reikalingas stacionarinis gydymas, iškviesta greitoji medicinos pagalba. Kol ji atvyko, ženkliai pablogėjo sergančio vyro savijauta, išsivystė prieblandinė sąmonės būklė, traukuliai, dėl to į veną suleista diazepamo.

Patikslinti karščiavimo priežastį ir nustatyti teisingą diagnozę padėjo atsitiktinumas, kai į namus įėjęs „greitosios“ vairuotojas pasakė užuodžias smalkių kvapą.

Visi trys šeimos nariai nugabenti į Marijampolės ligoninę, jiems atliktas kraujo dujų tyrimas: nustatyta padidėjusi karboksihemoglobino koncentracija (1 lentelė). Tyrimai įrodė vidutinio sunkumo apsinuodijimą smalkėmis.

Diagnozę patvirtino ir dujų avarinės tarnybos išvados: didelė anglies monoksido koncentracija gyvenamųjų patalpų ore, gamtinių dujų šildymo sistemos veiklos sutrikimas.

Klinikinė diagnozė

Intoxicatio acuta accidentalis inhalationalis cum Carbonei monoxydo moderata. Hyperthermia.

Gydymas

Pacientams paskirtas gydymas deguonimi, ir jau po kelių valandų išnyko karščiavimas, tachikardija, vangumas, galvos, raumenų skausmai, normalizavosi karboksihemoglobino koncentracija kraujyje (2 lentelė). Kitą parą visi trys išrašyti į namus.

Apibendrinimas

Šiuo atveju karščiavimą, galvos skausmus sukėlė smegenų brinkimas dėl toksinio smalkių poveikio. Apsinuodijimą smalkėmis itin svarbu įtarti tada, kai susirgimas grupinis. Apsinuodijimas gali pasireikšti vienu ar keliais iš šių simptomų:

- galvos skausmas, užimas ausyse;
- pykinimas, vėmimas, epigastriumo skausmai;
- silpnumas, mieguistumas, vangumas, adinamija;
- hipertermija (40° C), gripinis sindromas;
- alpimai, haliucinacijos, sąmonės sutrikimas.

Smalkės yra bekvapės dujos (kartais užuodžiami kiti šalutiniai produktai), susidarancios degant kurui, turinčiam anglies junginių (malkoms, akmenis angliai, gamtinėms dujoms), kai degimo aplinkoje nepakankama deguonies anglies dvideginiui (CO₂) susidaryti (pvz., esant prastai ventiliacijai). Gyvenamuosiuose namuose pravartu įrengti anglies monoksido detektorius, kiekvienais metais patikrinti namo šildymo įrenginius, būsto ventiliacinės sistemos efektyvumą.

LITERATŪRA

1. T. V. Kajokas, J. Šurkus, A. Stonys, R. Purvanekas, R. Badaras, V. Kuzminskis, T. Jovaiša, R. Mačiulaitis, D. Vaitkaitis, J. Grebelienė, V. Žilinskaitė. „Klinikinė toksikologija“, 2002 m.
2. http://www.emedicinehealth.com/carbon_monoxide_poisoning/article_em.htm
3. <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/>

Kairiojo plaučio apatinės skilties hipoplazija, diagnozuota astma sergančiai pacientei

Klinikinis atvejis

Iveta Skurvydienė

Tauragės apskrities ligoninės Konsultacijų poliklinika

Plaučių hipoplazija yra plaučių anomalija, kuriai būdingas nevisavertiškai susiformavęs plaučių audinys, dažniausiai – vieno plaučio. Įgimta (pirminė šeiminė) plaučių hipoplazija yra reta liga, plačiai aprašyta medicinos literatūroje. Ji pasireiškia naujagimystėje ir lemia didelį pacientų mirštamumą (71–95 proc.). Mokslinių straipsnių apie įgytą plaučių hipoplaziją medicinos literatūroje labai maža, o itin retos yra klinikinių atvejų publikacijos, kuriose aprašyti astma sergančių vyresnio amžiaus pacientų plaučių hipoplazijos atvejai [1]. Šiame straipsnyje pristatomas retas klinikinis atvejis padės gydytojams susipažinti su plaučių hipoplazijos klinicine išraiška ir poveikiu ligonio gyvenimo kokybei.

Šio straipsnio herojė – 17 m. pacientė, serganti nuolatine alergine astma. Nuo 9 metų ji yra įtraukta į vaikų pulmonologo įskaitą. Nors pacientė buvo gydoma sudėtiniais vaistais nuo astmos, atitinkančiais jos ligos sunkumo pakopą, patenkinamai kontroliuoti astmos simptomų nesisekė 2 metus, be to, ji kasmet sirgdavo ūmine bronchopneumonija. Siekiant patikslinti ligos diagnozę, pirmiausia buvo peržiūrėta ligos anamnezė bei eigos ypatumai ir taikyti diagnostikos bei gydymo metodai.

Susipažinus su šeimos gydytojo pateiktais pacientės sveikatos ambulatorinės kortelės duomenimis, sužinota, kad pacientė gimė po normalaus nėštumo ir gimdymo, gimimo svoris – 3 650 g, pagal Apgar įvertinta 8–9 balais. Pirmomis gyvenimo dienomis susirgo naujagimių hemolizine liga dėl motinos ir vaisiaus kraujo grupių nesutapimo (ABO konfliktas). Pacientės tėvo brolių vaikai serga alerginiu rinitu, alergine astma. Pacientė motinos pienu buvo maitinama 9 mėn., jos ūgis ir svoris augo normaliai.

LIGOS ISTORIJA

Nuo 1 metų iki 5 metų amžiaus

- Iki 1 metų ligoninėje gydyta 3 kartus: 3 mėnesių sirgo *S. aureus* sukeltu ūminiu enteritu, 6 mėn. – virusine sloga ir vidurinės ausies uždegimu, o 10 mėn. –

ūminiu obstrukciniu bronchitu, kuris per 24 val. nuo ligos pradžios pasireiškė krepituojančiais karkalais plaučiuose.

- 1 m. 4 mėn. amžiaus susirgo ūmine virusine kvėpavimo takų infekcija, po kurios 1 mėnesį laikėsi sausas naktinis kosulys.
- 1 m. 10 mėn. amžiaus susirgo ūmine bronchopneumonija, plaučių rentgenogramos duomenys: deformuotas plaučių piešinys, kairiajame plautyje – sumažėjusio oringumo ir hiperinfliacijos ploteliai. Trachėjos aspirato pasėlyje išauginta *S. aureus*, *Klebs. aerogenes*.
- Pacientė ligoninėje buvo gydoma 1 mėnesį, tačiau karkalai plaučiuose tebesilaikė. Perkeltos į Vaikų reabilitacijos ligoninę pacientės kairiajame plautyje girdėti sausų ir drėgnų karkalų, skreplių pasėlyje išauginta *S. aureus* ir streptokokų.
- Dėl neišnykstančių vidutinio stambumo drėgnų karkalų abiejuose plaučiuose perkelta į Vilniaus universiteto Vaikų ligoninę. Atlikus bronchoskopiją, kairiajame pagrindiniame bronche rasta pūlingo sekreto, bakteriologiniame pasėlyje bakterijų neišaugo. Konsultuota tuometinės Vilniaus universitetinės Vaikų ligoninės profesorės – įtartos įgimtos bronchektazės, paskirtas gydymas antibiotikais, mukolitikais.
- 2 m. 2 mėn. amžiaus susirgo ūmine virusine kvėpavimo takų infekcija, kurios pradžioje išryškėjo nak-

tinis kosulys, švokštimas, sausi karkalai plaučiuose, paskirtas gydymas teofilinu (*Teopek*), acetilcisteinu, klenbuteroliu, ketotifenu.

- Tarp 2,5 ir 5 m. amžiaus pacientė 4 kartus sirgo ūmine kvėpavimo takų infekcija be bronchų obstrukcijos požymių ir 4 kartus – su bronchų obstrukcijos požymiais.

Nuo 5 metų iki 9 metų amžiaus

- Dėl dažnų obstrukcinių bronchitų 6 metų pacientė konsultuota alergologo, atlikti odos dūrio mėginiai nebuvo informatyvūs, tačiau rekomenduota pacientę stebėti dėl galimos astmos.
- 6 m. 4 mėn. pacientei alergologo konsultacijos metu atlikti odos dūrio mėginiai, nustatytas įsijautrinimas dulkių erkutėms, pelynui, plunksnoms, diagnozuota endogeninė astma, alerginis rinitas, paskirtas gydymas fenoteroliu su dinatrio kromoglikatu (*Ditec*), o salbutamoliu (*Ventolin*) – pagal poreikį.
- 6 m. 4 mėn. po dusulio priepuolių gydyta sanatorijoje, pirmą kartą atlikta spirometrija: FEV₁ – 77 proc. FVC – 65 proc. PEF – 77 proc., bronchų plėtimo mėginys neatliktas.
- 6 m. 9 mėn. paskirtas gydymas salmeterolio (*Serevent*) 25 µg 2 k. per dieną, tačiau vis kartojasi naktinis kosulys, švokštimas.
- 7,5 m. po astmos paūmėjimo paskirtas 1 mėn. gydymo kursas montelukasto natrio druskos (*Singulair*) 5 mg per dieną ir salbutamoliu – pagal poreikį.
- 8 m. amžiaus pacientė susirgo ūmine bronchopneumonija, siūsta vaikų pulmonologo konsultacijos. Atlikto bendrojo IgE tyrimo rezultatas – 96,44 TV/ml (norma – iki 90).

Klinikinė diagnozė: mišri astma, nuolatinė, vidutinio sunkumo eiga, J45.8, alerginis rinitas, J30.3. Skirtas 1 mėn. trukmės gydymas salmeterolio/flutikazono propionato (*Seretide*) 50/100 µg 2 inhaliacijomis per dieną.

- 8 m. 2 mėn. pacientė konsultuota alergologo, atlikti odos dūrio mėginiai, nustatyta alergija dulkių erkutėms, motiejukui, pelynui.
- **Papildoma klinikinė diagnozė:** egzogeninė astma, nuolatinė vidutinio sunkumo eiga, J45.0, polenozė, J30.1.
- 9 m. po ūminės bronchopneumonijos ir astmos paūmėjimo konsultuota vaikų pulmonologo. Spirometrijos duomenys: FEV₁ – 79 proc., FVC – 73 proc., PEF – 54 proc. (+21 proc. po salbutamolio). Skirtas gydymas budesonidu (*Pulmicort*) 200 µg 2 k. per dieną, montelukasto natrio druskos (*Singulair*) 5 mg kartą per dieną, salbutamoliu – pagal poreikį.
- 9 m. 3 mėn. – vaikų pulmonologo konsultacija. Spirometrijos duomenys: FEV₁ – 80 proc., FVC – 70 proc., PEF – 72 proc. Paskirtas gydymas budesonidu (*Miflonide*) 200 µg 2 k. per dieną, formoterolio (*Fo-radil*) 12 µg 2 k. per dieną.
- 9 m. 8 mėn. pacientę vėl konsultuoja vaikų pulmonologas, nes kartojasi švokštimai, po ūminės kvėpavimo takų infekcijos ilgai laikosi karkalai, greitai pavargsta po fizinio krūvio. Paskirtas gydymas budesonidu/formoterolio (*Symbicort*) 160/4,5 µg 2 inhaliacijomis per

dieną, mometasono furoato monohidrato (*Nasonex*) 50 µg 2 k. per dieną.

Nuo 10 metų iki 12 metų amžiaus

- 10–11 m. pacientė patyrė du bronchų astmos paūmėjimus, persirgo ūmine bronchopneumonija, vartojo budesonido/formoterolio (*Symbicort*) 160/4,5 µg 2 inhaliacijomis per dieną.
- Būdamą 11 metų dėl nepakankamos astmos kontrolės tirta Vilniaus universitetinėje Vaikų ligoninėje. Chloro koncentracija prakaitu – 37 mmol/l. Diagnozė: egzogeninė astma, sunki nuolatinė eiga. GERL. Lėtinis tonzilitas. Įtariama cistinė fibrozė.
- 12 m. amžiaus KMUK Vaikų skyriuje tirta dėl įtariamos cistinės fibrozės ir nepakankamai gero atsako į adekvatų pakopinį astmos gydymą.

Tyrimai atlikti KMUK Vaikų skyriuje

Plaučiuose alsavimas vezikulinis, birzgiantys karkalai forsutai iškvėpiant. Otorinolarinologo konsultacijos duomenys: II–III° adenoidų hipertrofija. Specifiniai kraujo IgE – įsijautrinimas lateksui, ąžuolo, pelėsio, dulkių erkutės alergenams. Padidėjęs fagocitozės indeksas (11 proc.), tuberkulino mėginys – 12 mm skersmens papulė. Priekinė plaučių rentgenograma: pagausėjęs kraujagyslių piešinys, šaknys nestruktūriškos.

Plaučių kompiuterinė tomograma: kairioji krūtinės ląstos pusė mažesnė, plaučiai asimetriški, kairiojo plaučio viršutinė skiltis oringesnė, padidėjusios apimties, o apatinė skiltis neoringa, aplastinė, su plačiomis bronchų užuomazgomis, tarpuplautis pasislinkęs į kairę.

Diagnozė: *Hypoplasia lobi inferioris pulmonis sinistri, Q33.6. Asthma bronchiale allergicum, cursus moderatus persistens, J45.0.* Gydytojų konsiliumo išvada: sunkesnę astmos eigą sąlygoja įgimta plaučių patologija.

Po gydymo antibiotikais atliktas plaučių angiografinis tyrimas, jo išvada: kraujagyslių išsišakojimas normalus. Bronchoskopijos duomenys: nenormaliai atsišakojantys kairiojo plaučio apatiniai skiltiniai bronchai, jie atsišakoja iš vienos vietos. Sprendimas: chirurginis hipoplazinės skilties pašalinimas.

- 12 m. 9 mėn. amžiaus pacientei atlikta torakoskopinė operacija, jos metu atidalyta hipoplazinė kairiojo plaučio skiltis, o atliktos torakotomijos metu buvo perrišti, pašalinti nenormaliai atsišakojantys bronchai ir arterijos. Operacijos metu rasta patologija įvardyta taip: hipoplazinė kairiojo plaučio apatinė skiltis, normaliai atsišakojanti iš plaučio šaknies.

Patologinio histologinio tyrimo išvada: rezekuotame plaučio segmente aktyvus lėtinis bronchitas, bronhektazės, visiška atelektazė ir lėtinis aktyvus uždegimas bei kraujosruvos.

Išrašomai iš ligoninės pacientei paskirtas astmos gydymas budesonido/formoterolio (*Symbicort*) 160/4,5 µg 2 inhaliacijomis per dieną 6 mėn. laikotarpiui.

Ligos eiga po operacijos

Praėjus 9–12 mėn. po operacijos, pacientės kvėpavimo funkcijos rodiklių pagerėjimas buvo akivaizdus: atitinka-

mai FEV_1 – 83 proc., FVC – 79 proc., PEF – 79 proc. ir FEV_1 – 97 proc., FVC – 87 proc., PEF – 83 proc.

Praėjus 4 metams po operacijos, pacientė tebevarioja *Symbicort* 160/4,5 μ g 2 inhaliacijomis per dieną iki 7–8 mėn. per metus. Astmos kontrolės tyrimai rodo, kad liga kontroliuojama gerai. Kvėpavimo funkcijos rodikliai yra normalūs, per paskutinius 4 metus pacientė nė karto nesirgo plaučių uždegimu. Mergina lanko kūno kultūros pamokas, muzikos mokykloje mokosi pūsti klarnetą, pamokas mokykloje dažniau praleidžia dėl koncertinių išvykų, o ne dėl kvėpavimo takų ligų.

APTARIMAS

Medicinos literatūroje plačiau aprašyti įgimtos plaučių hipoplazijos atvejai [2, 3]. Remiantis eksperimentinių tyrimų duomenimis, manoma, kad įgimtos plaučių hipoplazijos etiologiniai veiksniai gali būti įvairūs transkripcijos ir augimo faktoriai [4]. Sukaupę patomorfologinių tyrimų duomenimis, hipoplazinis plautis susideda iš skiauterės, deformuoto bronchų medžio, neišsivysčiusių alveolių ir smulkiųjų plaučių arterijų. Daugiau kaip 50 proc. įgimtos plaučių hipoplazijų atvejų kartu su kvėpavimo takų raidos anomalijomis būna širdies, virškinimo, urogenitalinės sistemos, skeleto anomalijų ir bronchopulmoninių kraujagyslių anomalijų. Kai kurios iš jų, pavyzdžiui, inksto agenezija, gali būti diagnozuojamos atliekant vaisiaus ultragarsinį tyrimą planinio nėščiosios patikrinimo metu. Nustačius inksto ageneziją, antenataliniu laikotarpiu galima įtarti plaučių hipoplaziją. Įgimta plaučių hipoplazija formuojasi veikiant aplinkos veiksniams: dėl mechaninio besivystančio vaisiaus plaučio spaudimo (cistinė adenomatoidinė malformacija, diafragmos išvarža ir kt.), dėl pablogėjusios plaučių kraujotakos (Fallot tetrada, Ebstein anomalija) ir kitų priežasčių.

Įgimta plaučių hipoplazija sergantiems naujagimiams būna sunkių kvėpavimo sutrikimų: kvėpavimo distreso sindromas, dusulys su cianoze. Išgyvenusiems pacientams kvėpavimo sutrikimai išlieka ir vyresniame amžiuje, jie pasireiškia sunkia lėtine plaučių liga su dusuliu, lėtiniu kvėpavimo nepakankamumu, dažnomis kvėpavimo takų infekcijomis, cianoze po fizinio krūvio. Prognozė blogesnė pacientams, kurie serga ir įgimta dešiniojo plaučio hipoplazija. Plaučių hipoplazijos patognominis požymis – plaučių kompiuterinėje tomogramoje matomas tarpuplaučio poslinkis į pažeisto plaučio pusę [3].

Igyta plaučių hipoplazija yra dažnesnė už įgimtą. Smulkiųjų bronchų šakojimąsi, alveolių formavimąsi antenataliniu laikotarpiu ir pirmuosius trejus gyvenimo metus gali sustabdyti infekcija, aspiracija, jonizuojančioji

spinduliuotė, skoliozė. Pirmaisiais gyvenimo metais persirgtos infekcijos paskatinta plaučių hipoplazija kitaip vadinama Swyer-James sindromu [5, 6].

Swyer-James sindromas dažniausiai išsivysto kaip ankstyvoje vaikystėje persirgtų *Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, RSV infekcijų komplikacija. Dėl pažeistos plaučių audinio diferenciacijos pacientams iki 8 m. amžiaus sutrinka pažeisto plaučio kraujagyslių ir paties plaučio augimas. Sindromo klinikinė išraiška – lėtinė plaučių liga su būdinga bronchiolių anomalija. Būdingi plaučių radiologiniais tyrimais nustatomi pokyčiai išsivysto per kelis mėnesius ar metus po persirgtos infekcijos. Swyer-James sindromo paplitimas daugelyje pasaulio šalių nėra žinomas. JAV medicinos literatūros duomenimis, šiuo sindromu sergantiems pacientams būdinga dažni plaučių uždegimai, švokštimas dėl bronchiolių ligos, krūtinės ląstos ir plaučių asimetrija, patvirtinama radiologiniais tyrimais, bronchų obstrukcijai būdingos spirometrinės kreivės.

Šiame straipsnyje aprašyti pacientei naujagimystėje kvėpavimo sutrikimų nebuvo, tačiau plaučių uždegimu ji sirgo beveik kasmet nuo 1 m. 10 mėn. amžiaus. Dažni švokštimai ir bronchiolių obstrukcijos požymiai (pvz.: birzgiantys karkalai plaučiuose) buvo siejami su prasidedančia astma, vėliau buvo pagalgvota apie įgimtas bronhektazes, cistinę fibrozę.

Nuo 9 m. amžiaus pacientės bronchų astmos simptomų kontrolė buvo nepakankama taikant adekvatų pakuotinį astmos gydymą, ir tai paskatino nuodugniau ištirti pacientės kvėpavimo takus. Tik plaučių kompiuterinė tomografija, kuria 12 m. amžiaus pacientei buvo nustatyta krūtinės ląstos ir plaučių asimetrija, tarpuplaučio poslinkis į nesveikojo plaučio pusę pakreipė ligos diagnostiką reikiama kryptimi. Pašalinus patologiškai pakitusią kairiojo plaučio dalį, gydant taip pat kaip ir iki operacijos gana greitai pasiekta gera astmos simptomų kontrolė.

Norėčiau priminti gydytojams, gydantiems mažų ir vyresnių vaikų kvėpavimo takų ligas, kad po gimimo vaiko plaučiai nesustoja augti ir vystytis. Maži vaikai dažnai serga ūminėmis kvėpavimo takų infekcinėmis ligomis, taigi yra tam tikra rizika susirgti įgyta plaučių hipoplazija. Negydoma plaučių hipoplazija pasunkina kitos, gretutinės kvėpavimo takų ligos (astmos) gydymą ir pablogina paciento gyvenimo kokybę, atsiliepia paciento sveikatai ateityje.

Aprašytas klinikinis atvejis turėtų paskatinti gydytojus ateityje pagalgvoti ir apie plaučių hipoplaziją bei savo darbe taikyti informatyviausius plaučių tyrimo metodus, ypač gydant vaikus, dažnai sergančius pneumonija ir lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis.

LITERATŪRA

1. Kushwaha R.A.S., Verma S.K., et al., Isolated left upper lobe aplasia and lower lobe hypoplasia with bronchial asthma, The internet Journal of Pulmonary Medicine, 2007, Vol.9, N.1, VISSN:1531-2984, internetinė prieiga http://ispub.com/journals/the_internet_of_pulmonary_medicine/volume_9_number_1_8
2. Danila E., Šatkauskas B., Klinikinė pulmonologija, Vaistų žinios, Vilnius 2008, 97-109.
3. Current Paediatric Diagnosis & Treatment, 13- th edition, eds by W. Hay, Jr.J. R. Groothuis, A. R. Hayward, M.J. Levin Appleton&Lange, 1997, p 449-450.
4. T. Chin, G. Natarajan, I. Abdulhamid, Pulmonary Hypoplasia, 2009, internetinė prieiga <http://emedicine.medscape.com/article/1005696-overview>
5. Wood B.P., Swyer- James Syndrome, 2008, internetinė prieiga: <http://emedicine.medscape.com/article/361906-overview>
6. Braunschweig M., Gal I., Swyer- James Syndrome, JBR-BTR, 2001; 84(2):57 (Medline)

KONFERENCIJA

„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2011“

2011 m. balandžio 15 d.
„Park Inn Kaunas“, K. Donelaičio g. 27, Kaunas

Konferencija skirta gydytojams pulmonologams, gydytojams vaikų pulmonologams, gydytojams alergologams ir klinikiniais imunologams, vidaus ligų gydytojams, vaikų ligų gydytojams, šeimos gydytojams.

Konferencijos dalyviams bus išduodami 8 val. trukmės universiteto kvalifikacijos kėlimo pažymėjimai bei naujas žurnalo „Pulmonologija, imunologija ir alergologija“ numeris.

RYTINIS PLENARINIS POSĖDIS

Pirmininkauja R. Sakalauskas, J. Kudzytė

11.00–11.10	Atidarymas
11.10–11.30	Cistinės fibrozės diagnostika ir pagalbos organizavimas. <i>R. Sakalauskas</i>
11.30–11.50	Infekcijos etiologija sergant cistine fibroze. <i>A. Vitkauskienė</i>
11.50–12.10	Cistinės fibrozės gydymas. <i>K. Malakauskas</i>
12.10–12.30	Vaikų cistinės fibrozės ypatumai. <i>V. Misevičienė</i>
12.30–12.50	Imunologo rekomendacijos pasikartojus <i>Herpes simplex</i> infekcijai. <i>J. Staikūnienė</i>
12.50–13.10	Kompanijos „GlaxoSmithKline“ satelitinis simpoziumas
13.10–13.30	Diskusijos, organizaciniai klausimai
13.30–14.30	Pietų pertrauka

MOKSLINIŲ STENDINIŲ PRANEŠIMŲ SESIJA

POPIETINIS PLENARINIS POSĖDIS

Pirmininkauja A. Valavičius, P. Leišytė

14.30–14.50	Kvėpavimo nepakankamumas: šiuolaikinis požiūris. <i>K. Biekšienė</i>
14.50–15.10	Lėtinio kvėpavimo nepakankamumo ir jo paūmėjimo gydymas. <i>E. Danila</i>
15.10–15.30	Nutukimo hipoventiliacijos sindromas. <i>S. Miliauskas</i>
15.30–15.50	Specifinė imunoterapija klinikinėje praktikoje. <i>B. Šitkauskienė</i>
15.50–16.10	Vaikų kvėpavimo nepakankamumo ypatumai. <i>R. Kėvalas</i>
16.10–16.30	Klinikiniai atvejai
16.30–16.50	Kompanijos „Astra Zeneca“ satelitinis simpoziumas
16.50–17.10	Kompanijos „Berlin Chemie“ satelitinis simpoziumas
17.10–17.30	Diskusijos
	Mokslinės sesijos nugalėtojų apdovanojimas
17.30	Vakaronė

BŪSIMŲ RENGINIŲ KALENDORIUS

Data	Renginys	Vieta
2011-04-15	„Pulmonologija, alergologija ir klinikinė imunologija 2011“	Kaunas, Lietuva
2011-04-30–05-03	<i>IV World Asthma and COPD Forum</i>	Paryžius, Prancūzija
2011-05-13–18	<i>American Thoracic Society Congress</i>	Denveris, JAV
2011-06-09–11	<i>Pulmonary hypertension and pulmonary vascular disease</i>	Lozana, Šveicarija
2011-06-11–15	<i>30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>	Stambulas, Turkija
2011-07-03–07	<i>14th World Conference on Lung Cancer (WCLC 2011)</i>	Amsterdamas, Nyderlandai
2011-09-24–28	<i>ERS (angl. European Respiratory Society)</i>	Amsterdamas, Nyderlandai

Tiotropio efektyvumas gydant LOPL per *Respimat Soft Mist* inhaliatorių

Reikšminiai žodžiai: anticholinerginis vaistas, lėtinė obstrukcinė plaučių liga, inhaliatorius, tiotropis, *Respimat*.

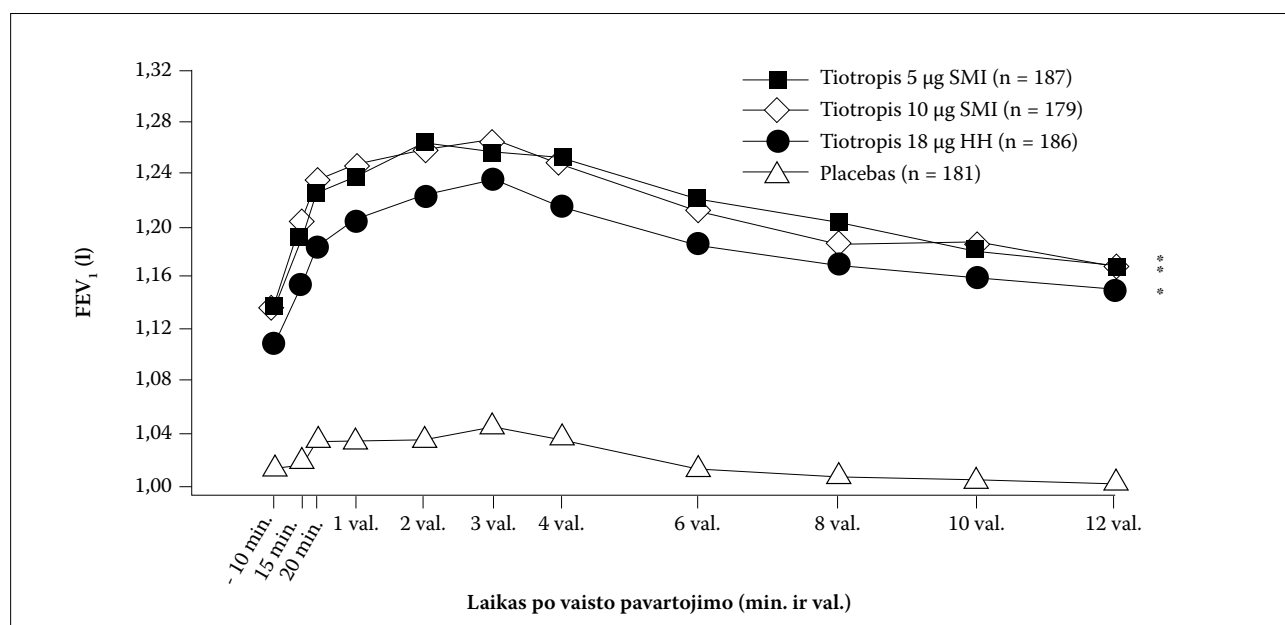
Santrauka. Tiotropis, anticholinerginis vaistas, inhaliuojamas vieną kartą per dieną naudojant *HandiHaler*®, išplečia bronchus ilgiau nei 24 valandoms ir taip pagerina pacientų savijautą. *Respimat Soft Mist*™ (SMI) inhaliatorius – tai naujas propelento neturintis inhaliatorius, sukurtas gydyti tiotropiu kaip alternatyvus inhaliatorius. *Spiriva*® *Respimat*® išpurškiamas unikalus lėtai judantis drėgnas vaisto srautas SMI užtikrina, kad *Spiriva*® geriausiai patektų į plaučius, todėl daugumai sergančiųjų lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) jį naudoti paprasta ir paranku.

SVARBIAUSIOS RESPIMAT® SAVYBĖS

Didelis efektyvumas. Ilgai veikiantis drėgnas vaisto srautas išpurškiamas daug lėčiau nei aerosolio debesėlis iš dozuoto aerosolinio inhaliatoriaus (DAI), taigi vaisto mažiau nusėda burnoje ir ryklėje, palyginti su DAI. Dėl to paprasčiau įkvėpti į plaučius, t. y. pacientui nereikia koordinuoti kvėpavimo su vaisto įkvėpimu, kai vaisto veikimo nauda yra didžiausia pacientui. Plaučių scintigrafiniai tyrimai parodė, kad, naudojant *Respimat*®, į plaučius patenka daug daugiau veikliosios medžiagos negu naudojant kitos rūšies aerosolinius inhaliatorius (pav.)

Dozavimas. SPIRIVA® *Respimat*® 5 µg paros dozė, vartojama vieną kartą per dieną dviem įpurškimais po 2,5 µg, terapiniu požiūriu lygi SPIRIVA® *HandiHaler*® 18 µg poveikiui.

Įrodymais pagrįstas LOPL gydymas. J. A. van Noord su bendradarbiais atliko tyrimą, kuriuo vertino tiotropio, vartojamo per *Respimat*® ir *HandiHaler*® inhaliatorius, efektyvumą gydant LOPL sergančius pacientus. Tai buvo dviejų identišκών 30 savaičių trukmės daugiacentrių atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų dvigubai aklų tyrimų analizė [1–14]. Tyrimo tikslas – įvertinti tiotropio efektyvumą ir toleravimą LOPL sergantiems pacientams vaistą skiriant per *Respimat*® SMI



Pav. Vidutinis FEV₁ pokytis 29-tą dieną vartojant 5 µg ir 10 µg tiotropio per *Respimat SoftMist* (SMI), 18 µg tiotropio per *HandiHaler* (HH) inhaliatorių ir placebo

(5 µg ar 10 µg tiotropio) ir per *HandiHaler*[®] inhaliatorių (18 µg). Tyrime dalyvavo 207 pacientai, kurių 72 proc. sudarė vyrai, 62 proc. metusieji rūkyti, LOPL sergantys daugiau kaip 10 metų, vidutinis FEV₁ buvo 37 proc. būtiną dydį. Skiriant tiotropį 5 µg ir 10 µg dozėmis per *Respimat SMI* ženkliai pagerėjo FEV₁ rodiklis, lyginant su placebo, ir efektas nebuvo silpnesnis nei skiriant 18 µg tiotropio per *HandiHaler*. Tyrimas įrodė, jog 29-tą dieną vidutinis FEV₁ rodiklis vartojant 5 µg tiotropio per *Respimat SMI* buvo didesnis 29 ml ($p < 0,03$), vartojant 10 µg – didesnis 31 ml ($p < 0,02$) nei vartojant 18 µg tiotropio per *HandiHaler*. Terapinis vaisto poveikis, kurį rodė daugiau kaip 15 proc. nuo pradinio per 2 valandas po pirmosios vaisto dozės padidėjęs FEV₁, naudojant *Respimat SMI* pirmą dieną pasireiškė 64 proc. pacientų 5 µg tiotropio grupėje ir 72 proc. – 10 µg tiotropio grupėje, palyginti su 57 proc. pacientų 18 µg tiotropio, vartojamo per *HandiHaler*, grupėje ir 22 proc. – placebo grupėje. Gydant bet kuria tiotropio doze pirmą ir 29-tą dieną buvo ženkliai pagerinti spirometrijos rodikliai (FEV₁ pikas, FVC pikas, bei FEV₁ ir FVC pokytis 0–12 val. po tiotropio inhaliacijos). Visi šie rodikliai pagerėjo lyginant 5 µg ir 10 µg *SMI* su 18 µg *HandiHaler*.

Dažniausi nepageidaujami reiškiniai, kurie nustatyti 3 proc. pacientų, buvo LOPL paūmėjimas (9,8 proc. – 5 µg, 10,9 proc. – 10 µg, 11,2 proc. – 18 µg tiotropio bei 13 proc. – placebo grupėse) ir nazofaringitas (7,5 proc. – 5 µg, 8,2 proc. – 10 µg, 5,9 proc. – 18 µg tiotropio bei 8,2 proc. placebo grupėse).

Gauti rezultatai rodo, jog per *Respimat SMI* inhaliatorių 5 µg ir 10 µg dozėmis vartojamas tiotropis FEV₁ pagerina ne prasčiau kaip 18 µg tiotropio dozė ($p < 0,0001$). Dar daugiau – 29-tą dieną 5 µg ir 10 µg tiotropio grupėse FEV₁ buvo apie 30 ml didesnis nei 18

µg tiotropio grupėje. Abu inhaliatoriai greitai pagerino plaučių funkciją ir pagerėjusią išlaikė net 12 valandų po vaisto išpurškimo. Pogrupių farmakokinetinė analizė įrodė, jog sisteminis vaisto poveikis vartojant 5 µg tiotropio per *Respimat SMI* ir 18 µg tiotropio per *HandiHaler* yra panašus, o didžiausia vaisto koncentracija susidaro skiriant 10 µg tiotropio per *Respimat SMI*. Tai įrodo, jog 5 µg tiotropio skiriant per *Respimat SMI* susidaranti sisteminė vaisto koncentracija ir poveikis plaučių funkcijai yra panašūs kaip vartojant 18 µg per *HandiHaler*. 5 µg *Respimat SMI* grupėje nepageidaujami reiškiniai buvo tokie patys kaip 18 µg *HandiHaler*.

Išvada. Tyrimas įrodė, kad pacientams, sergantiems LOPL (nuo vidutinio sunkumo iki labai sunkios), tiotropis, vartojamas per *Respimat SMI*, pagerina plaučių funkciją bei yra puikiai toleruojamas, palyginti su tiotropiu, vartojamu per *HandiHaler*, ir placebo [13, 25]. Veiksminga vaisto koncentracija, susidaranti vartojant 5 µg tiotropio per *Respimat SMI*, buvo tokia pati kaip vartojant 18 µg tiotropio per *HandiHaler*, vadinasi, gydant mažesnėmis dozėmis gydymo efektyvumas nė kiek nesumažės, o saugumas bus daug didesnis.

EFFICACY OF TIOTROPIUM IN THE TREATMENT OF COPD

Keywords: anticholinergic, chronic obstructive pulmonary disease, inhalation therapy, tiotropium, Respimat[®]

Summary. Tiotropium, a once daily inhaled anticholinergic delivered via HandiHaler[®], provides bronchodilation for > 24 h and improves patient-centred outcomes. The Respimat[®] SoftMist Inhaler[®] (SMI), a novel, propellant-free inhaler, has been developed and proposed as an alternative delivery device for use with tiotropium.

Parengė M. Vaitkus

LITERATŪRA

- Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler. *Int J Pharm.* 2004;283:1–9.
- Zierenberg B. Optimizing the in vitro performance of Respimat. *J Aerosol Med.* 1999;12(Suppl. 1):S19–S24.
- Hill LS, Slater AL. A comparison of the performance of two modern multi-dose dry powder asthma inhalers. *Respir Med.* 1998;92:105–110.
- Rau JL. The inhalation of drugs: advantages and problems. *Respir Care.* 2005;50:367–382.
- Vincken W. Clinical efficacy and safety of the combination of ipratropium bromide and fenoterol inhaled via the Respimat[®] Soft Mist[™] inhaler for relief of airflow obstruction. *Expert Rev Resp Med.* 2008;2:11–26.
- Vincken W, Bantje T, Middle MV, Gerken F, Moonen D. Long-term efficacy and safety of ipratropium bromide plus fenoterol via Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler (SMI) versus a pressurized metered-dose inhaler in asthma. *Clin Drug Investig.* 2004;24:17–28.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19:217–224.
- Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002;19:209–216.
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest.* 2002;122:47–55.
- Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:317–326.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax.* 2003;58:399–404.
- Okudan N, Gök M, Gökbel H, Süerdem M. Single dose of tiotropium improves the 6-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung.* 2006;184:201–204.
- Caillaud D, Le Merre C, Martinat Y, Aguilaniu B, Pavia D. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler or HandiHaler[®] in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2:1–7.
- van Noord JA, Cornelissen PJG, Aumann J-L, et al. Efficacy in COPD patients of tiotropium administered via Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler (SMI) compared to HandiHaler[®] (HH). *Eur Respir J.* 2006;28(Suppl. 150):431.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993;16:85–100.
- American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107–1136.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 25).



SPIRIVA[®]
(tiotropis)

Respimat[®]
Soft Mist[™] Inhaler

Modernus inhaliacinio gydymo pasirinkimas

- Unikalus lėtai judantis drėgnas vaisto srautas *Soft Mist[™]* ¹ optimizuoja vaisto patekimą į plaučius, sudarydamas smulkiųjų dalelių frakciją. ¹⁻⁴
- Klinikiniuose inhaliacinių prietaisų tyrimuose, daugiau pacientų teikė pirmenybę Respimat[®] Soft Mist[™] inhaliatoriui ⁵⁻⁸



PALAIKOMAJAM
LOPL
GYDYMUI

Tiems, kuriems nauja

Spiriva Respimat 2,5 mikrogramo/išpurškime inhaliacinis tirpalas. Viena išpurškime yra 2,5 mikrogramo tiotropio. Viena gydymo dozė – du išpurškimai. **Indikacijos:** lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) palaikomasis bronchų plečiamasis gydymas, simptomų lengvinimas. **Dozavimas:** Preparatas skirtas tik inhaliacijoms. Užtaisą galima įdėti tik į Respimat inhaliatorių ir tik juo inhaliuoti. Rekomenduojama dozė suaugusiam žmogui yra 5 mikrogramai tiotropio, t. y. du išpurškimai iš Respimat inhaliatoriaus. Jį inhaliuojama kartą per parą, tokiu pačiu dienos metu. Kad būtų užtikrintas tinkamas vaistinio preparato vartojimas, gydytojas turi pacientui parodyti, kaip inhaliatoriumi naudotis. **Kontraindikacijos:** padidėjęs jautrumas tiotropio bromidui, atropinui, jo dariniams, pvz., ipratropiui, oksitropiui, arba bet kuriai pagalbinei Spiriva Respimat inhaliacinio tirpalo medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės:** prasidėjusiam ūmiam bronchų spazmui šalinti, t. y. skubiai pagalbai, netinka. Inhaliavus inhaliacinio tiotropio bromido tirpalo, galima ūminė padidėjusio jautrumo reakcija. Dėl anticholinerginio poveikio atsargiai tiotropio bromidu reikia gydyti ligonius, sergančius uždarą kampo glaukoma, prostatos hiperplazija ar šlapimo pūslės kaklelio obstrukcija. Spiriva Respimat gydymus pacientus būtina įspėti, kad jie saugotųsi, jog preparato nepatektų į akis. **Sąveika su kitais vaistinėmis preparatais ir kitokia sąveika:** tiotropio bromidu vartojant kartu su kitais medikamentais, kuriais paprastai gydoma LOPL, pvz., bronchus plečiančiais simpatikomimetikais, metilksantiniais, geriamaisiais bei inhaliuojamaisiais steroidais, klinikinių duomenų, rodančių vaistinių preparatų sąveiką, negauta. **Nėštumas ir žindymo laikotarpis:** apie nėščių moterų gydymą tiotropio bromidu klinikinių duomenų nėra. Nėštumo metu Spiriva Respimat galima vartoti tik aiškiai būtinu atveju. Žindymo laikotarpiu Spiriva Respimat vartoti nerekomenduojama. **Nepageidaujamas poveikis:** tiotropio bromidu gydymais LOPL sergantiems ligoniams dažniausia* reakcija, pasireiškusį dėl anticholinerginio poveikio, buvo burnos džiūvimas. Dviejų tyrimų (vienas jų truko vienerius metus, kitas - 3 mėn.), kuriuose dalyvavo 849 tiotropio bromidu gydomi pacientai, metu dažniausiai* (maždaug 6 pacientų) pasireiškęs nepageidaujamas poveikis buvo burnos džiūvimas. Dėl

sisteminio anticholinerginio poveikio gali pasireikšti gerklės džiūvimas, tachikardija, daiktų matymas lyg per miglą, akispūdžio padidėjimas, glaukoma, šlapinimosi pasunkėjimas, šlapimo susilaikymas ir vidurių užkietėjimas. Nedažnas** nepageidaujamas poveikis - tai galvos svaigimas, kosulys, faringitas, disfonija, disfagija, burnos kandidamikoze, gastroezofaginio refleksio liga, odos niežėjimas, dizurija. Tiotropio bromidas, kaip ir visi kiti inhaliuojamieji preparatai, gali sukelti inhaliavimo skatinamą bronchų spazmą. (*Dažni $\geq 1/100$, < 1/10; **nedažni $\geq 1/1000$, < 1/100). **Perdozavimas:** didelės tiotropio bromido dozės gali sukelti anticholinerginius požymius ir simptomus. **Farmakoterapinė grupė:** kiti vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų inhaliacijoms, anticholinerginiai, ATC kodas - R03B B04. **Pakuotė:** 1 Respimat inhaliatorius ir 1 užtaisas, kuriame yra 60 išpurškimų (30 gydymų dozių). **Receptinis vaistinis preparatas. Rinkodaros teisės turėtojas:** Boehringer Ingelheim International GmbH, Vokietija. **Paskutinės peržiūros data:** 2007-11-30.

Literatūra:

- Hochrainer D, Holz H, Kreher C, Scattoli L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med.* 2005;18:273-282.
- Newman SP, Brown J, Stead KP, Reader SJ, Kladders H. Lung deposition of fenoterol and formoterol delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest.* 1998;113:957-963.
- Newman SP, Stead KP, Reader SJ, Hooper G, Zienberg B. Efficient delivery to the lungs of formoterol aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. *J Pharm Sci.* 1996;85:960-964.
- Newman SP. Use of gamma scintigraphy to evaluate the performance of new inhalers. *J Aerosol Med.* 1999;12 (Suppl 1): S25-31.
- Hodder R. Design and interpretation of device preference trials: marketing tools or scientific instruments? *Respiratory Drug Delivery.* 2006;1:19-36.
- Schürmann W, Schmidtman S, Moroni P, Massey D, Qidan M. Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler versus hydrofluorocarbon metered dose inhaler: patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med.* 2005;4:53-61.
- Hodder R, Reese PR. Asthma patients prefer Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler to Turbuhaler[®]. Presented at: International Society for Aerosols in Medicine (ISAM) 16th Congress, June 16-20, 2007, Tours, France.
- Freytag F, Rau-Berger H, Glaab T, Wolf K. Respimat[®] Soft Mist[™] Inhaler preferred to Diskus by patients with COPD and/or asthma. Presented at: 2007 International Conference of the American Thoracic Society (ATS); May 18-23, 2007, San Francisco, CA.



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Lietuvos filialas
Taikos pr. 141, LT-51132 Kaunas
Tel. (37) 473199, faksas (37) 473177
El. paštas: lietuva@boehringer-ingelheim.com
Prieš skiriant vaistą, perskaitykite produkto charakteristikų santrauką.
Visos teisės rezervuotos.
LT/SP/096/2010

Symbicort SMART gydymo būdas: ką atskleidė klinikiniai tyrimai

Deimantė Karaliūtė, Edita Gasiūnienė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

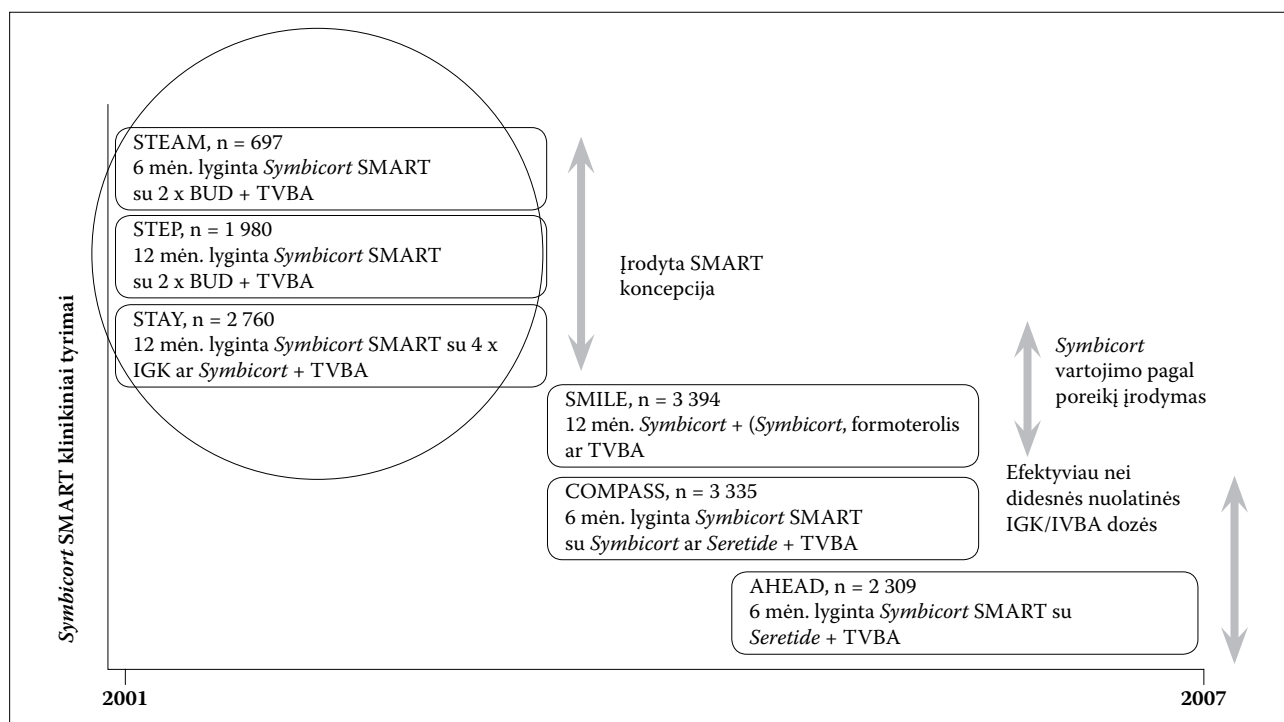
Reikšminiai žodžiai: astma, astmos kontrolė, *Symbicort* SMART metodas, inhaliuojamieji gliukokortikoidai, ilgai veikiantys beta 2 agonistai, sudėtinis gydymas.

Santrauka. Pasaulyje astma serga maždaug 300 mln. žmonių. Pagrindinis astmos gydymo tikslas – pašalinti ar sumažinti astmos simptomus bei apsaugoti pacientą nuo astmos paūmėjimų. *Symbicort* SMART – gydymo metodas, kai inhaliatorius *Symbicort* (inhaliuojamojo gliukokortikoido budezonido ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto formoterolio derinys) vartojamas ir nuolatiniam palaikomajam astmos gydymui, ir simptomams šalinti paūmėjimo metu. Tai vienintelis sudėtinis preparatas, patvirtintas nuolatiniam suaugusiųjų palaikomajam astmos gydymui ir simptomams malšinti. *Symbicort* SMART padeda sumažinti sunkių astmos paūmėjimų dažnumą ir pagerinti astmos kontrolę.

Pasaulyje astma serga maždaug 300 mln. įvairaus amžiaus visų etninių grupių žmonių. Apskaičiuota, kad iki 2025 m. sergančių astma padaugės 100 mln. [1, 3]. Nekontroliuojama ši lėtinė kvėpavimo takų liga gali ženkliai apriboti kasdienį paciento gyvenimą ar net tapti mirties priežastimi [1]. Pagrindinis patofiziologinis astmos mechanizmas – lėtinis kvėpavimo takų uždegimas, kuris sąlygoja padidėjusį bronchų reaktyvumą bei bronchų obstrukciją. Astmos gydymo rekomendacijose [1, 2, 16] pateikiami šie astmos gydymo tikslai: sumažinti ar pašalinti astmos simptomus; pasiekti ir išlaikyti kuo artimesnius normaliems plaučių funkcijos rodiklius; apsaugoti pacientą nuo astmos paūmėjimų; šių tikslų siekti gydant mažiausiomis efektyviomis vaistų dozėmis; sumažinti šalutinį vartojamų vaistų poveikį; mokyti pacientą ir jo artimuosius, supažindinant su astmos gydymo tikslais.

Inhaliuojamieji gliukokortikoidai (IGK) – veiksmingiausi vaistai astmai gydyti. Jei gydant mažomis ar vidutinėmis IGK dozėmis astmos kontroliuoti nepavyksta, rekomenduojama taikyti palaikomąjį gydymą IGK ir ilgai veikiančio beta 2 agonisto (IVBA) deriniu. Deriniai yra veiksmingesni už gydymą vien tik IGK. Be astmos palaikomojo gydymo, pacientui skiriama ir simptomus šalinančių vaistų – trumpai veikiančių beta 2 agonistų (TVBA) [1–3, 16].

Didelės apimties klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų yra atlikta su budezonido ir formoterolio deriniu *Symbicort*, vartojamu SMART būdu (angl. *Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*). Pacientai, gydomi *Symbicort* SMART metodu, gauna nuolatinį palaikomąjį gydymą astmos kontrolei pasiekti, o, atsiradus simptomams, gali papildomai vartoti *Symbicort* pagal poreikį. Klinikiniuose tyrimuose, atliktuose nuo 2001 m. iki 2009 m., dalyvavo daugiau nei 20 tūkst. pacientų, sergančių lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia astma (STEAM klinikinis tyrimas – 697, STAY – 2 760, STEP – 1 890, SMILE – 3 394, COMPASS – 3 335, AHEAD – 2 300, COSMOS – 2 143, CHAMPION – 1 530, EUROSMAST – 8 424 pacientai) (1 pav.). Tyrimų duomenimis, gydant astmą *Symbicort* SMART metodu, liga kontroliuojama taip pat ar net geriau nei taikant kitą įprastinį astmos gydymą [5–11]. Tyrimai rodo, kad *Symbicort* SMART metodu gydomiems pacientams astmos simptomai suretėja, sumažėja naktinių simptomų skaičius, rečiau pasireiškia sunkūs bei grėsmingi astmos paūmėjimai, palyginti su gydymu palaikomosiomis IGK/IVBA vaistų dozėmis, kai pagal poreikį papildomai pridedama TVBA [6, 8]. Šiuo metu *Symbicort* yra vienintelis IGK/IVBA preparatas, patvirtintas nuolatiniam suaugusiųjų palaikomajam astmos gydymui ir simptomams malšinti.



1 pav. 2001–2007 m. tyrimai, atlikti su *Symbicort* SMART

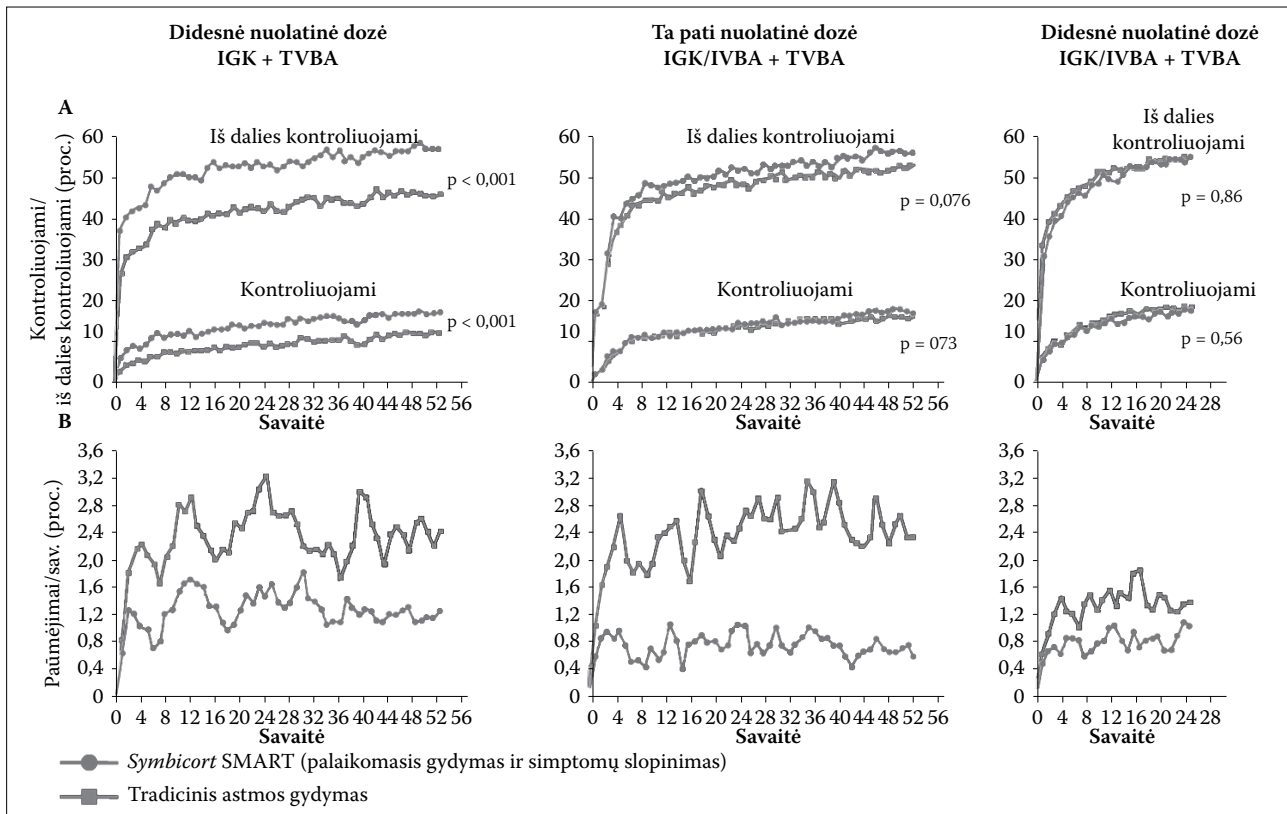
Nors gydymo *Symbicort* SMART efektyvumas įrodytas septyniais dideliais klinikiniais tyrimais [5–11], o 2006 metais *Symbicort* SMART įtrauktas į GINA astmos gydymo rekomendacijas kaip A lygmens įrodymais pagrįstas gydymo metodas [16], iki šiol netyla diskusijos apie vaisto veiksmingumą gydant astmą. Pradiniai *Symbicort* SMART tyrimai, kuriuose lygintas šio metodo efektyvumas su 2–4 kartus didesne doze IGK, vartojamų kartu su TVBA, pagrindė *Symbicort* SMART metodo veiksmingumą: sumažėjo paūmėjimų dažnumas ir pagerėjo plaučių funkcija bei simptomų kontrolė [5–7]. Penkių dvigubai aklų tyrimų retrospektyvioji metaanalizė parodė, kad *Symbicort* SMART efektyviau sumažina paūmėjimų dažnumą ir garantuoja tokią pačią astmos kontrolę kaip ir tradicinis astmos gydymas (2 pav.), įskaitant ir didesnėmis IGK dozėmis [9, 12, 18].

Skiriant budesonido ir formoterolio sudėtinį preparatą *Symbicort* SMART būdu nuolatiniam gydymui ir simptomams slopinti pasiekama geresnė astmos klinikos bei kvėpavimo takų uždegimo kontrolė, lyginant su du kartus didesne sudėtinio preparato palaikomoja doze [4, 9, 10], ar keturis kartus didesne vieno budesonido doze [5, 7]. Kanadoje atliktame tyrime abiejose grupėse nustatytas sumažėjęs eozinofilų skaičius skrepliuose, nepaisant 26 proc. mažesnės IGK dozės gydant *Symbicort* SMART [4].

I. D. Pavord ir bendr. atliko tyrimą, kuriame *Symbicort* SMART gydymo metodas buvo lygintas su tradiciniu astmos gydymu vartojant keturis kartus didesnę budesonido dozę vienerius metus. Tai buvo

kraštutinis *Symbicort* SMART gydymo metodo išbandymas, nes visus metus pacientai gydyti tik mažesniaja bazine doze, skiriant po 1 inhaliaciją *Symbicort* 200/6 µg (išmatuotos dozės) 2 kartus per dieną ir pagal poreikį, nedidinant bazinės dozės. Tyrime dalyvavo 127 astma sergantys ir simptomus patiriantys pacientai. *Symbicort* SMART grupėje po vienerių metų eozinofilų skaičius skrepliuose nebuvo statistiškai reikšmingai padidėjęs ir neviršijo klinikinės normos ribų. Tiriant biopsinę medžiagą eozinofilų pagausėjimas pastebėtas tik bronchų poepitelininiame sluoksnyje, tačiau tai neturėjo įtakos bendram uždegimo intensyvumui (įskaitant TH ląsteles), plaučių funkcijai, paūmėjimų dažnumui ir remodeliacijai (vertinant bazinės membranos storį), palyginti su keturis kartus didesnę budesonido dozę gavusių pacientų grupe. Tyrimo autoriai padarė išvadą, kad tokie rezultatai leidžia suabejoti gliukokortikoidų didelių dozių nauda nuolatiniam astmos gydymui [17].

2009 m. paskelbti neatsitiktinių imčių tyrimo *EuroSMART*, atlikto realios praktikos sąlygomis, duomenys. Tyrime šešis mėnesius stebėti 8 424 pacientai, kurių astma įtraukimo metu buvo nekontroliuojama. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes ir gydyti 160/4,5 µg *Symbicort Turbuhaler* dviem arba viena inhaliacija du kartus per parą bei papildomomis inhaliacijomis pagal poreikį. Prieš tyrimą 61 proc. tyrime dalyvaujančių pacientų astma buvo nekontroliuojama. Grupėje pacientų, kuriems skirtos dvi palaikomosios *Symbicort* inhaliacijos du kartus per dieną, nekontroliuojamos astmos atvejų sumažėjo nuo 60 proc. iki 27 proc., o



2 pav. Symbicort SMART efektyviau sumažina paūmėjimų dažnumą ir garantuoja tokią pačią astmos kontrolę kaip tradicinis astmos gydymas (penkių dvigubai aklių tyrimų retrospektyvioji metaanalizė)

grupėje pacientų, kuriems skirta viena palaikomoji Symbicort inhaliacija du kartus per dieną, – nuo 60 proc. iki 30 proc. Tyrimas rodo, jog daugumai pacientų astma buvo gerai kontroliuojama gydant palaikomąja 160/4,5 µg Symbicort SMART doze du kartus per dieną. Geresnis terapinis atsakas pasireiškė tiems dvi palaikomąsias Symbicort inhaliacijas du kartus per dieną gavusiems pacientams, kurių PEF po bronchus plečiančio vaisto inhaliacijos buvo < 80 proc. būtinąjo dydžio [11].

Atlikta EuroSMART tyrimo pogrupių analizė, skirta palyginti Symbicort SMART dviejų bazinių dozių (viena Symbicort 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną ir dvi Symbicort 160/4,5 µg inhaliacijos du kartus per dieną) efektyvumą ir saugumą pacientams, kurie prieš tyrimą buvo gydomi didelėmis IGK dozėmis, bet astma nebuvo gerai kontroliuojama. Iš viso išanalizuoti duomenys 8 040 pacientų, 6 705 gydytų < 1600 µg/d. beklometazono dipropionato (BDP) ekvivalentine IGK doze ir 1 335 gydytų ≥ 1600 µg/d. BDP ekvivalentine IGK doze. Astmos kontrolės klausimyno (ACQ-5) balas daugiau pakito pacientams, kurie iki tyrimo vartojo dideles IGK dozes, palyginti su pacientais, vartojusiais mažesnes IGK dozes. Metanalizė parodė, kad astmos kontrolė ir paūmėjimų dažnumas abiejų bazinių dozių Symbicort SMART grupėse nesiskyrė. Taigi nesvarbu, kokio dydžio IGK dozės vartotos, pagrindiniam astmos

gydymui gali būti skiriama viena Symbicort 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną.

Klinikinių tyrimų, skirtų įvertinti IGK ir IVBA derinio efektyvumą gydant vyresnių žmonių astmą, yra mažai. Atlikta EuroSMART tyrimo pogrupių analizė, kuria lygintas Symbicort SMART dviejų bazinių dozių (viena Symbicort 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną ir dvi Symbicort 160/4,5 µg inhaliacijos du kartus per dieną) efektyvumas ir saugumas jaunesniems nei 65 metų bei vyresniems nei 65 metų pacientams, kuriems astma nebuvo gerai kontroliuojama. Iš 8 053 pacientų 1 234 ligoniai buvo 65 metų ir vyresni, 6 819 – jaunesni nei 65 metų. Abiejose amžiaus grupėse plaučių funkcija būtinąjo dydžio procentais prieš tyrimą nesiskyrė: prieš dilataciją – 85 proc. < 65 metų amžiaus grupėje ir 84 proc. ≥ 65 metų grupėje ($p = 0,1070$), po dilatacijos – 91 proc. < 65 metų amžiaus grupėje ir 90 proc. ≥ 65 metų amžiaus grupėje ($p = 0,2958$). Vertinti sunkūs astmos paūmėjimai ir ACQ-5 balo pokytis. Nustatyta, kad gydant Symbicort SMART būdu sunkių astmos paūmėjimų dažnumas ≥ 65 metų amžiaus grupėje reikšmingai nesiskyrė nuo jaunesnių pacientų grupės. Rezultatai nesiskyrė ir abiejose gydymo grupėse (viena Symbicort 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną ir dvi Symbicort 160/4,5 µg inhaliacijos du kartus per dieną). Abiejose amžiaus grupėse ACQ-5 balas pagerėjo panašiai, panašūs buvo ir šalutiniai reiškiniai.



SMART

Symbicort SMART – astmos gydymo laisvė viename inhaliatoriuje



SMART – Symbicort Maintenance And Reliever Therapy

Symbicort nuolatiniam astmos gydymui ir simptomams slopinti

Symbicort 160/4,5 µg, 80/4,5 µg

Skirtas suaugusiems (18 metų ir vyresniems)

Symbicort
budezonidas/formoterolis

Symbicort Turbuhaler (Budezonidas/Formoterolio fumaratas dihidratas) 80/4,5 arba 160/4,5 mikrogramo inhaliaciniai milteliai

Receptinis vaistas. Symbicort Turbuhaler viena inhaliuojamoji dozė yra atitinkamai 80 arba 160 mikrogramų budezonido ir 4,5 mikrogramo formoterolio fumarato dihidrato. **Pakuotė.** Daugiadozė talpyklė. 120 dozių. **Farmakoterapinė grupė** – adrenerginiai ir kiti vaistai nuo obstrukcinių kvėpavimo takų ligų. **Terapinės indikacijos.** *Bronchų astma:* Symbicort Turbuhaler skirtas reguliariam vartojimui sergant bronchų astma, kai tikslinga gydyti inhaliuojamojo kortikosteroido ir ilgai veikiančio beta₂ agonisto deriniu. *Lėtinė obstrukcinė plaučių liga:* sunkiai lėtinei obstrukcinė plaučių ligai simptomiškai gydyti, jei kartojasi jos paūmėjimai, arba reikšmingų simptomų išlieka reguliariai vartojant ilgai veikiančius bronchus plečiančius vaistus. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs organizmo jautrumas (alergija) budezonidui, formoteroliui arba inhaliuojamajai laktozei. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Dozuojama individualiai. Mažinti dozę iki minimalios, kurios pakanka veiksmingai simptomų kontrolei palaikyti. *Bronchų astmos palaikomojam gydymui:* suaugusiems – po 1-2 inhaliacijas 2 kartus/parą. Kai kuriems pacientams – iki 4 inhaliacijų 2 kartus/parą. Paaugliams (12-17m.) – po 1-2 inhaliacijas 2 kartus/parą. Symbicort Turbuhaler 80/4,5 mcg: vaikams (6-11m.) – po 2 inhaliacijas 2 kartus/parą.

Bronchų astmos palaikomojam gydymui ir simptomams palengvinti. Suaugusiems: palaikomoji dozė: Symbicort Turbuhaler 80/4,5 – 2 inhaliacijos/parą; Symbicort Turbuhaler 160/4,5 – 2 inhaliacijos/parą arba 2 inhaliacijos 2 kartus/parą. Prireikus atliekama 1 papildoma inhaliacija simptomams palengvinti. Vieno priepuolio metu inhaliuoti ne daugiau kaip 6 kartus. Daugiau kaip 8 inhaliacijų/parą dažniausiai nereikia, tačiau laikinai galima vartoti iki 12 inhaliacijų/parą. *Lėtinė obstrukcinė plaučių liga:* Symbicort Turbuhaler 160/4,5 mcg: po 2 inhaliacijas 2 kartus/parą. **Nepageidaujamas poveikis.** Symbicort Turbuhaler yra budezonido ir formoterolio, todėl, jį vartojant, gali pasireikšti tokio pat pobūdžio nepageidaujamų poveikių kaip šias veikląsias medžiagas vartojant atskirai. Jas vartojant kartu, nepageidaujamų reakcijų padidėjimo nepastebėta. Dažniausios su Symbicort susijusios nepageidaujamos reakcijos yra pagal beta₂ agonistų farmakologines savybes numatomi jų nepageidaujami poveikiai. **Sąveika su kitais vaistais.** Vaistai, kurie stipriai slopina CYP3A4, gali padidinti budezonido koncentraciją plazmoje. Beta adrenoblokatoriai gali susilpninti formoterolio poveikį.

Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės. Negalima staiga nutraukti vartojimo. Nepradėti vartoti bronchų astmos paūmėjimo metu. Vartojant inhaliacinius kortikosteroidus gali pasireikšti sisteminių poveikių. Formoterolis gali sukelti koreguoto QT intervalo prailgėjimą. Vartojant kartu, Symbicort ir beta adrenerginių vaistų poveikis gali sumuotis.

Rinkodaros teisės turėtojas: AstraZeneca AB.

Atstovas Lietuvoje: UAB „AstraZeneca Lietuva“.

J. Jasinskio g. 16A, LT-01112 Vilnius. Tel. 8 5 266 05 50, faks. 8 5 266 05 55

Paskutinės peržiūros data: 2009 gruodžio 23 d.

AstraZeneca

Ar rūkantys pacientai, kuriems pasireiškia astmos simptomai, turėtų būti gydomi didesne *Symbicort* SMART doze nei nerūkantys? Paprastai rūkantys pacientai retai įtraukiami į astmos tyrimus, o gerą astmos kontrolę jiems pasiekti yra sunkiau. Neseniai atlikta EuroSMART tyrimo pogrupių analizė, skirta palyginti *Symbicort* SMART dviejų bazinių dozių (viena *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacija du kartus per dieną ir dvi *Symbicort* 160/4,5 µg inhaliacijos du kartus per dieną) efektyvumą bei saugumą rūkantiems ir nerūkantiems pacientams. Tyrimo dalyvavo 3 603 jaunesni nei 45 metų pacientai, 639 (18 proc.) iš jų buvo rūkaliai. Į analizę neįtraukti vyresni nei 45 metų pacientai dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) rizikos. Duomenys rodo, jog gydymas *Symbicort* SMART metodu sumažina sunkių astmos paūmėjimų dažnumą ir pagerina ACQ-5 balo pokytį tiek rūkantiems, tiek nerūkantiems astmos ligoniams. ACQ-5 balas daugiau pakito pacientams, kurie buvo gydomi dviem 160/4,5 µg *Symbicort* inhaliacijomis du kartus per dieną.

APIBENDRINIMAS

Symbicort SMART sunkių astmos paūmėjimų dažnumą sumažina ir astmos kontrolę pagerina labiau nei didesnės IGK ar panašiomis IGK/IVBA + TVBA dozės

[6, 9]. *Symbicort* SMART sumažina sunkių paūmėjimų bei hospitalizavimo dažnumą [9, 10]. Retesni buvo ir gydymo intensyviosios terapijos skyriuje atvejai, palyginti su gydymu IGK/IVBA + TVBA didesnėmis dozėmis, kad būtų užtikrinta tokia pati simptomų kontrolė [10, 11]. *Symbicort* SMART astmos simptomų kontrolę pagerina labiau nei tradicinis iki tol taikytas astmos gydymas. Gydymas *Symbicort* SMART būdu įtrauktas į GINA rekomendacijas ir yra pagrįstas A lygmens įrodymais [16].

SYMBICORT SMART: WHAT IS A NEW CLINICAL TRIALS APPROACH?

DEIMANTĖ KARALIŪTĖ, EDITA GASIŪNIENĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

Keywords: asthma, asthma control, Symbicort SMART, inhaled corticosteroid, long-acting beta(2)-agonist, combination therapy.

Summary. It is estimated that 300 million people suffer from Asthma. The primary goal of national and international asthma management guidelines is to achieve and maintain overall asthma control and to prevent asthma patients from exacerbations. Symbicort SMART is a combination of inhaled corticosteroid – ICS – (budesonide) and long-acting beta(2)-agonist – LABA – (formoterol) which is the only combined asthma medication approved for maintenance and reliever therapy in adult population. Symbicort SMART provides rapid symptom relief and increases asthma control.

LITERATŪRA

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008; 31:143-178.
- Dougherty D, Sander N, Schatz M, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007; 120(suppl): S94-S138.
- Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma, executive summary of the GINA Dissemination Committee Report // Allergy 2004; 59:469-478.
- Sears MR, Boulet LP, Laviolette M, et al. Budesonide/ formoterol maintenance and reliever therapy: Impact on airway inflammation in asthma. Eur Respir J 2008; 31:982-989.
- Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomised, double-blind trial. Chest 2006; 129(2): 246-256.
- O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(2): 129-236.
- Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, et al. Efficacy and safety of budesonide/ formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. Curr Med Res Opin 2004; 20:1403-1418.
- Rabe KF, Atienza T, Magyar P, et al. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet 2006; 368:744-753.
- Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. Int J Clin Pract 2007; 61:725-736.
- Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma versus high-dose salmeterol/ fluticasone. Respir Med 2007; 101:2437-2446.
- Aubier M, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy at two different maintenance doses. Abstract presented during the European Respiratory Society Annual Congress, Vienna, Austria, 12-16 September 2009.
- Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. J Allergy Clin Immunol. 2010 Mar;125(3):600-8, 608.e1-608.e6. Epub 2010 Feb 11.
- Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 360:1715-1721.
- Qiu Y, Zhu J, Bandi V, et al. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. Thorax 2007; 62:475-482.
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. Thorax 2007; 62:1043-1049.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention - updated December 2009. Available at: www.ginasthma.com
- Pavord ID, Jeffery PK, Qiu Y, Zhu J, Parker D, Carlsheimer A, et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. J Allergy Clin Immunol 2009; 123:1083-9.
- Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur Respir J 2005; 26:819-828.

Publikaciją remia farmacijos kompanija UAB „AstraZeneca Lietuva“.

1103/17

Įkvepiamojo budezonido vaidmuo gydant astmą: farmakologinių tyrimų pamokos

Laimutė Vaidelienė

LSMU MA Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: nuolatinė astma, įkvepiamieji gliukokortikoidai, budezonidas, sudėtinis gydymas, gydymo saugumas.

Santrauka. Įkvepiamieji gliukokortikoidai (ĮGK) yra pirmaeiliai ilgalaikio astmos gydymo vaistai. Naujos ilgalaikio astmos gydymo budezonidu studijos suteikė daug įdomios informacijos, papildančios astmos gydymo rekomendacijas. Trejų metų trukmės dvigubai aklo START (angl. *inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy*) tyrimo rezultatai parodė, kad anksti pradėtas gydymas įkvepiamuoju budezonidu sumažina kvėpavimo sutrikimus ir būsimų sunkių paūmėjimų tikimybę 44 proc. suaugusiųjų ir vaikų, sergančių naujai diagnozuota bei ĮGK iki tol negydyta astma. Deja, ankstyvo gydymo ĮGK teigiama įtaka ilgalaikiams kvėpavimo funkcijos pokyčiams nebuvo įrodyta. Panašūs duomenys gauti ir CAMP (angl. *Childhood Asthma Management Program*) studijoje, kuri patvirtino, kad gydymas ĮGK neveikia natūralios astmos eigos. Vis dėlto CAMP studijos indėlis į astmos gydymo rekomendacijas labai svarbus, nes joje patvirtinta nuolatinio gydymo ĮGK būtinybė, ne norint paveikti natūralią ligos eigą, o siekiant pagerinti astmos kontrolę.

Dažnas astma sergantis pacientas vengia vartoti ĮGK ilgą laiką. Svarbiausia priežastis – nepageidaujamo poveikio baimė. Todėl siekiama minimizuoti nepageidaujamus reiškinius ir padaryti astmos gydymą dar patogesnį. START studija patvirtino budezonido efektyvumą ir saugumą vartojant jį vieną kartą per parą, o OPTIMA (angl. *Oxis and Pulmicort Turbuhaler in the Management of Asthma*) ir FACET (angl. *Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy*) studijos įrodė sudėtinio gydymo efektyvumą bei saugumą gydant vidutinio sunkumo ir sunkią astmą.

Visi kartu šie tyrimai pagrindžia kasdienės ĮGK terapijos efektyvumą ir saugumą gydant nuolatinės eigos lengvą ar vidutinio sunkumo astmą, palaiko ankstyvo gydymo ĮGK naudą ir pateikia sudėtinio gydymo indikacijas.

Nepaisant daugybės sutarimų ir rekomendacijų, astma kontroliuojama vis dar nepakankamai, o pacientai dažnai vengia vartoti vaistus ilgą laiką. Visų pirma dėl to, kad prastai išmano ligos patogenezę ir vaistų veikimo mechanizmus, baimindamiesi nepageidaujamų reiškinių, mažina vaistų kiekį, dozes ar gydymo trukmę. Todėl gydymo schemas, vaistų efektyvumo vertinimo kriterijai nuolat tobulinami, ieškoma saugesnių gydymo metodų.

Pirmosiose tarptautinėse astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose pagrindinis gydymo parinkimo kriterijus buvo ligos sunkumas. Nors astmos sunkumas išlieka svarbiausias ligos intensyvumo rodiklis, naujausios GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*) ir Naciona-

linės astmos mokymo ir profilaktikos programos (angl. *National Asthma Education and Prevention Program*) rekomendacijos akcentuoja, kad astma yra kintama liga ir jos gydymas priklauso ne tik nuo ligos sunkumo, bet ir nuo jos kontrolės bei atsako į vaistus [1, 2]. Gydant astmą, remtis tik ligos sunkumu yra neracionalu, mat dažni bei sunkūs paūmėjimai galimi ir sergant lengva astma. Taigi nekontroliuojama gali būti bet kokio sunkumo astma. Tyrimai rodo, kad pusė visų nekontroliuojamos ligos atvejų nustatoma pacientams, sergantiems epizodine (35 proc.) ir lengva nuolatine (26 proc.) astma [3].

Keičiantis požiūriui, įvardijamas ir naujas gydymo tikslas – mažinant kvėpavimo sutrikimus ir riziką, pa-

Neplit®
Easyhaler®
Budesonidum

Diffumax™
Easyhaler®
Formoterolum

Kvėpuok lengvai su

Easyhaler®

LENGVA: išmokti – dozuoti – naudoti*

VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS. Diffumax Easyhaler 12 mikrogramų/dozėje inhaliaciniai milteliai. Vaisto grupė. Receptinis vaistas. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS. Vienoje įkvėpimo dozėje yra 12 mikrogramų formoterolio fumarato dihidrato. Pakuotėje 120 dozių. **VAISTO FORMA.** Inhaliaciniai milteliai. **Farmakoterapijos grupė.** Selektyvus b2 adrenoreceptorių agonistas. **Terapinės indikacijos.** Diffumax Easyhaler 12 mikrogramų/dozėje inhaliaciniai milteliai tinka bronchų astmos gydymui pacientams, kurie gydomi inhaliuojamaisiais kortikosteroidais ir kuriems remiantis dabartinėmis gydymo rekomendacijomis, reikia vartoti ligai veikiančių beta2 adrenoreceptorių agonistų. Diffumax Easyhaler 12 mikrogramų/dozėje inhaliaciniai milteliai tinka laikinai kvėpavimo takų obstrukcijai lengvinti, ligoniams, sergantiems lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), kuriems reikalingas ilgalaikis gydymas bronchus plečiančiais medikamentais. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Atsargumo priemonės. **SUAUGUSIEJI (įSKAITANT SENYVUS PACIENTUS) IR PAAUGLIAI.** Astma. Įprastinis gydymas: po vieną inhaliaciją (12 mikrogramų) reikia įkvėpti du kartus per parą. Esant sunkesnei ligos eigai, dozė galima padidinti iki dviejų inhaliacijų (24 mikrogramų), kurias reikia įkvėpti du kartus per parą. Didžiausia paros dozė yra 4 inhaliacijos (po 2 inhaliacijos du kartus per parą). LOPL - įprastinė dozė yra viena inhaliacija (12 mikrogramų), kurią reikia įkvėpti 2 kartus per parą. Didžiausia paros dozė – 2 inhaliacijos (po 1 inhaliacija du kartus per parą). **VAIKAI: 6 METŲ IR VYRESNI.** Astma - įprastinė dozė yra viena inhaliacija (12 mikrogramų), kurią reikia įkvėpti du kartus per parą. Sunkiais atvejais, bet tik tuomet, kai gydytojas būklę įvertina iš naujo, dozė gali padidinti iki dviejų inhaliacijų (24 mikrogramų), kurias reikia įkvėpti du kartus per parą. Didžiausia paros dozė yra 4 inhaliacijos (4-2 inhaliacijos, įkvėpiamos du kartus per parą). LOPL - nerekomenduojama vartoti. **JAUNESNI NEI 6 METŲ VAIKAI.** Jaunesniems nei 6 metų vaikams Diffumax Easyhaler vartoti nerekomenduojama. Astma. Po vieną inhaliaciją (12 mikrogramų) du kartus per parą, prireikus dozė padidinti iki dviejų inhaliacijų (24 mikrogramų) du kartus per parą. Didžiausia paros dozė yra 4 inhaliacijos (po 2 inhaliacijos du kartus per parą). LOPL - įprastinė dozė yra viena inhaliacija (12 mikrogramų), kurią reikia įkvėpti 2 kartus per parą. Didžiausia paros dozė 2 inhaliacijos (po 1 inhaliacija du kartus per parą). Vaikams. Įprastinė dozė yra viena inhaliacija (12 mikrogramų). Didžiausia paros dozė yra 4 inhaliacijos (4-2 inhaliacijos, įkvėpiamos du kartus per parą). **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas formoterolio fumarato dihidratui arba laktozės monohidratui (kurioje yra nedidelis kiekis pieno baltymų) arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Sergančius astma pacientus, kuriems reikalingas nuolatinis gydymas b2 agonistais, taip pat reikia pastoviai gydyti tinkamomis inhaliuojamųjų priešuždegiminių vaistų (pvz., kortikosteroidais, ir (arba) vaikai gydomi natrio kromoglikatu) dozėmis arba geriamaisiais kortikosteroidais. Diffumax Easyhaler turi būti skiriamas tik tiems pacientams, kuriems reikalingas ilgalaikis gydymas bronchus plečiančiais vaistais; jis nėra astmos priepuolių metu vartojamų trumpai veikiančių b2 agonistų alternatyva. Ypatinga priežiūra ir atsarga skiriant vaisto dozę būtinai pacientams, gydomiems Diffumax Easyhaler, jei nustatyta tokių būklių: smarkiai padidėjęs kraujospūdis, sunki širdies liga, širdies išeminė liga, širdies ritmo sutrikimas, ypač III° atrioventrikulinė blokada, idiopatinė pavožuvinė aortos angos stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, tireotoksikozė, feochromocitoma, aneurizma, nustatytas arba įtamas pailgėjęs QT tarpas (koreguotas QT>0.44 s; pacientai, vartojantys QT tarpą keičiančius vaistus. Formoterolis gali sukelti QT tarpo pailgėjimą. Dėl b2 aktyvinančių vaistų gliukozės kiekio padidėjimą skatinančio poveikio sergantiems cukriniu diabetu reikia dažniau kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje. Dėl gydymosi b2 agonistais galima intensyvi hipokalemija. Ypatingo atsargumo reikia laikytis esant sunkiam astmos priepuoliui, nes hipoksijos metu šis pavojus sustiprėja. Hipokaleminį poveikį gali sustiprinti kartu vartojami kiti vaistai, pavyzdžiui, ksantinų junginiai, steroidai ir diuretikai. Esant tokioms būklėms, reikia kontroliuoti kalio kiekį kraujyje. Reikia prisiminti, kaip ir skiriant kitas inhaliacijas, paradoksinio bronchų spazmo pavojus. Jam atsiradus, pavartojus vaisto pacientas pajunta švokštimą ir apsunkintą iškvėpimą, kurį nedelsiant reikia gydyti greitai veikiančiu inhaliaciniu bronchodilatatoriumi. **Nepageidaujamas poveikis.** Galvos skausmas. Plėtimas. Tremoras. Labai retai pasitaiko hiperglikemija, prieširdžių virpėjimas, supraventrikulinė tachikardija, ekstrasistolija. **Registravimo liudijimo turėtojas** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Įgaliotasis atstovas Lietuvoje UAB Berlin Chemie Menarini Baltic. Teksto peržiūros data: 2006 m. sausio 18 d.

VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS. Neplit Easyhaler 400 mikrogramų/dozėje inhaliaciniai milteliai; Neplit Easyhaler 200 mikrogramų/dozėje inhaliaciniai milteliai. Vaisto grupė. Receptinis vaistas. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS. Vienoje nustatytoje dozėje yra 200, 400 mikrogramų budesonido. Atitinkamai dozių skaičius pakuotėje yra 200, 100. **VAISTO FORMA.** Inhaliaciniai milteliai. **Farmakoterapijos grupė.** Gliukokortikoidai. **Terapinės indikacijos.** Lengvos, vidutinio sunkumo arba užsitęsios sunkios astmos gydymas. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Vaisto pradinė dozė suaugusiems (įskaitant senyvo amžiaus asmenis, vaikus ir vyresnius kaip 12 metų jaunuolius), sergantiems lengva astma (II laipsnio) ir 6-12 metų vaikams 200-400 mikrogramų per parą. Prireikus, dozė galima didinti iki 800 mikrogramų per parą. Suaugusiems, sergantiems vidutinio sunkumo (III laipsnio) ir sunkia (IV laipsnio) astma, vaisto pradinė dozė gali būti iki 1600 mikrogramų per parą. Palaikomoji vaisto dozė nustatoma pagal individualius paciento poreikius, atsižvelgiant į ligos sunkumą ir atsaką į gydymą vaistu. Įprastinė palaikomoji dozė yra 100-200 mikrogramų du kartus per parą. Prireikus, paros dozė galima didinti iki 800 mikrogramų per parą, kuri dalijama į dvi dalis; kai astmos eiga tampa stabili, dozė palaipsniui mažinama. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas budesonidui arba pieno baltymams. **Sąveika su kitais vaistais.** Inhaliacinių kortikosteroidų sisteminis poveikis gali atsirasti, kai jie yra ilgai vartojami didelėmis dozėmis; galimi sisteminio poveikio simptomai yra antinksčių funkcijos slopinimas, vaikų paauglių lėtesnis augimas, kaulų tankio sumažėjimas, katarakta ir glaukoma. Todėl svarbu, kad inhaliacinių kortikosteroidų dozė būtų palaipsniui sumažinta iki galimai mažiausios; norint sumažinti pienligės ir užkimo pavojų, pacientui reikia patarti po kiekvienos inhaliacinių kortikosteroidų dozės gerai išskalauti burną arba išvalyti dantis. Budesonido irima lėtina medžiagos, kurių metabolizmui reikalingas CYP3A4 fermentas (tai yra, itrakonazolis, ritonaviras, nefinaviras, ciklosporinas, etinilestradiolis ir toleandomicinas). Skiriant kartu vartoti šiuos CYP3A4 inhibitorius gali padidėti budesonido koncentracija kraujyje. **Atsargumo priemonės.** Keičiant geriamuosius vaistus inhaliuojamųjų budesonidu, gali atsirasti ligos simptomų, kurių nebuvo gydant sisteminiais gliukokortikoidais, pvz., alerginis rinitas, egzema, raumenų ir sąnarių skausmas. Šioms būklėms gydyti reikia skirti tam tikrų vaistų. **Nepageidaujamas poveikis.** Nosiknyklės kandidozė, užkimas, kosulys, ryklės dirginimas, pasunkėjęs rijimas. Labai retai pasitaiko antinksčių slopinimas, katarakta, glaukoma, sumažėjęs kaulinio audinio tankumas. Anafilaksinės reakcijos, anafilaksinės šokas, bronchų spazmas, bėrimas, dilgėlinė. **Registravimo liudijimo turėtojas** Menarini International Operations Luxembourg S.A. Įgaliotasis atstovas Lietuvoje UAB Berlin Chemie Menarini Baltic. Teksto peržiūros data: 2008-01-25



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

siekti ir išlaikyti ligos kontrolę. Į kvėpavimo sutrikimų sąvoką įeina ligos simptomų dažnumas bei intensyvumas ir kvėpavimo funkcijos pokyčiai. Rizika apima paūmėjimų tikimybę, vaistų nepageidaujamą poveikį bei negrįžtamą organizmo pokyčius: plaučių funkcijos blogėjimą, vaikų plaučių augimo sutrikimą.

Akivaizdu, kad šiuos tikslus galima pasiekti tik kontroliuojant kvėpavimo takų uždegimą. Įkvėpjamieji gliukokortikoidai (ĮGK) vieninteliai slopina daugybę uždegimo grandžių, todėl yra pirmaeiliai vaistai nuolatiniai astmai gydyti. Jie gali būti vartojami vieni arba derinami su ilgo veikimo beta 2 agonistais (IVBA). Budezonidas (BUD) – vienas dažniausiai astmai gydyti vartojamų ĮGK. Atlikta nemažai budezonido studijų, kurios padeda įvertinti ĮGK vietą gydant astmą ir prisideda prie bendro supratimo apie astmos kontrolę [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

ANKSTYVAS ASTMOS GYDYMAS ĮKVEPIAMAISIAIS GLIUKOKORTIKOIDAIS

Keletas seniau atliktų studijų parodė, kad, anksti pradėjus astmą gydyti ĮGK, galima tikėtis geresnių rezultatų [13, 14]. Tačiau minėtose studijose daugiausia dalyvavo pacientai, kurių astma jau seniai diagnozuota. START (angl. *Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy*) buvo pirmoji ilgalaikė atsitiktinių imčių dvigubai akla studija, kurioje ankstyvas gydymas ĮGK skirtas per pirmuosius 2 metus nuo astmos diagnozės nustatymo [6, 7]. Tyrimo dalyvavo 7 240 5–66 metų amžiaus pacientų, kurių astma iki tol nebuvo gydyta ĮGK. Kartu su įprastiniu astmos gydymu tiriamiesiems skirta budezonido vieną kartą per parą arba placebo.

START trejų metų dvigubai aklos gydymo fazės duomenys rodo, kad anksti pradėtas astmos gydymas budezonidu statistiškai reikšmingai sumažina paūmėjimų riziką iki tol ĮGK negydytiems pacientams. 3 metus budezonidu gydytiems suaugusiems ligoniams rečiau prireikė sisteminių gliukokortikoidų (GK), o laikotarpis iki pirmojo sisteminių GK kurso buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis nei placebo grupėje ($p < 0,0001$). BUD grupėje buvo daugiau dienų be astmos simptomų, rečiau reikėjo gydytojo pagalbos, pacientai mažiau dienų praleido stacionare ($p < 0,001$).

5–10 metų vaikų grupėje nustatyti tokie pat rezultatai kaip ir suaugusiųjų: gydymas budezonidu, lyginant su placebo, statistiškai reikšmingai padidino dienų be astmos simptomų skaičių, 50 proc. sumažino stacionare praleistų dienų skaičių, 34 proc. sumažino skubiosios pagalbos vizitų. Kvėpavimo funkcija BUD grupėje po 3 metų gydymo buvo statistiškai reikšmingai geresnė, o FEV_1 blogėjimas statistiškai reikšmingai mažesnis nei placebo grupėje ($p < 0,0001$).

Po pradinio 3 metų dvigubai aklo gydymo periodoėjo 2 metų atviras gydymo periodas: placebo grupės tiriamiesiems taip pat skirta budezonido, tik jau praėjus 3–5 metams nuo ligos nustatymo, t. y. vėlesniu astmos gydymo etapu.

Bendri 5 metų STRAT studijos duomenys rodo,

kad anksti budezonidu pradėtų gydyti pacientų grupėje astmos simptomų bei sunkių astmos paūmėjimų buvo mažiau, bet BUD skyrus po 3 metų placebo grupės tiriamiesiems statistiškai reikšmingi skirtumai tarp grupių išnyko. Kvėpavimo funkcija (FEV_1) po 5 metų taip pat patikimai nesiskyrė. Vaikų ir paauglių grupėje ankstyvas BUD vartojimas nesumažino ir bronchų išplėtimo mėginio įtakos FEV_1 kitimams. Taip START tyrimas įrodė, kad ankstyvas gydymas ĮGK neabejotinai pagerina astmos kontrolę, bet neturi įtakos kvėpavimo funkcijos pokyčiams bei natūraliai ligos eigai.

ILGALAIKIO ASTMOS GYDYMO ĮGK REZULTATAI

Astmą gydantiems specialistams jau nereikia aiškinti, kad gydymas ĮGK turi būti nuolatinis, tačiau pacientai neretai „patobulina“ paskirtą gydymą ir visus vaistus (taip pat ir ĮGK) vartoja tik būklei pablogėjus.

2000–2003 metais atlikto IMPACT (angl. *IMProving Asthma Control Trial*) budezonido tyrimo, kuriame dalyvavo 225 suaugę pacientai, rezultatai aiškiai įrodo nuolatinio gydymo ĮGK naudą gerinant astmos kontrolę, mažinant uždegimą ir bronchų hiperreaktyvumą [4, 23].

2000 metais publikuoti CAMP (angl. *the Childhood Asthma Management Program*) tyrimo duomenys taip pat puikiai atskleidžia ilgalaikio gydymo ĮGK efektyvumą ir naudą 5–12 metų vaikams [15]. Nuolatinė astma sergantys pacientai buvo gydomi mažomis/vidutinėmis dozėmis budezonido arba nedokromiliu du kartus per dieną, arba placebo. Gydymas truko 4–6 metus. BUD gydytų vaikų grupėje, lyginant su placebo, astmos simptomų, skubių gydytojo iškviatimų, stacionare praleistų dienų nustatyta daug mažiau, mažesnis buvo ir salbutamolio bei geriamojo prednizolono poreikis ($p < 0,001$). Kaip ir START studijoje, budezonidas neturėjo reikšmingos įtakos kvėpavimo funkcijos (FEV_1) pokyčiams bronchų išplėtimo mėginio metu. Tačiau spirometrijos rodikliai (FEV_1) BUD gydytų vaikų grupėje pagerėjo jau po 2 mėn. nuo gydymo pradžios ir gydymo periodo pabaigoje buvo statistiškai reikšmingai geresni nei placebo grupėje ($p = 0,02$). Tokių skirtumų nenustatyta nedokromiliu gydytų vaikų grupėje. Bronchų reaktyvumas gydant BUD nuolat mažėjo viso gydymo metu ir išliko mažesnis nei placebo grupėje dar vidutiniškai 2–3 mėnesius po gydymo nutraukimo.

CAMP studija neparemia teiginio, kad gydymas ĮGK gali paveikti natūralų ligos progresavimą, tačiau neabejotinai įrodo ilgalaikio gydymo ĮGK efektyvumą kontroliuojant astmą ir gerinant gyvenimo kokybę. Studija patvirtina nuolatinio gydymo ĮGK būtinybę ne norint keisti natūralią ligos eigą, o siekiant pagerinti astmos kontrolę.

PATOGAUS IR SAUGAUS ĮGK VARTOJIMO PAIEŠKOS

Nepaisant daugybės įrodymų, kad ilgalaikiu astmos gydymu ĮGK kvėpavimo takų uždegimas kontroliuojamas

efektyviausiai, dažnas pacientas vengia vartoti ĮGK ilgą laiką. Dažniausios priežastys: nepageidaujamų reiškinių baimė bei lėtesnis, ne toks kaip bronchus plečiančių vaistų, ĮGK poveikis [16]. Abi šios priežastys verčia ieškoti saugesnių bei patogesnių gydymo metodų.

Gydymas ĮGK vieną kartą per parą daro astmos gydymą patogesnę ir didina tikimybę, kad pacientai tvarkingiau vartos vaistus. Pastarųjų 10 metų tyrimai rodo, kad dėl savo savybių budesonidas gali būti vartojamas 1 kartą per parą, mat jis kvėpavimo takų audinių ląstelėse sudaro laikinus riebalų rūgščių esterius, formuoja neaktyvaus vaisto sandėliavimą ląstelėje, iš kurių vaistas gali išsiskirti palengva [18].

Vienas iš START tyrimo tikslų buvo įvertinti budesonido, vartojamo vieną kartą per parą, efektyvumą ir saugumą [6]. 5 metų tyrimas parodė, kad vieną kartą per parą vartojamas BUD (< 11 m. vaikams – 200 µg, vyresniems ir suaugusiems – 400 µg) buvo gana efektyvus gydant lengvą nuolatinę astmą. Toks gydymo metodas ne tik pagerino ligos kontrolę, lyginant su placebo grupe, bet ir sumažino papildomų vaistų poreikį.

Šie rezultatai patvirtina 2004 metais atliktų 10-ties studijų, lyginusių du kartus ir vieną kartą per parą vartojamo BUD efektyvumą, metaanalizės duomenis [16]. Lengva ar vidutinio sunkumo nuolatinė astma sergantys 1 922 vaikai ir suaugusieji buvo gydomi vieną arba du kartus per parą ta pačia BUD paros doze (pagal poreikį nuo 200 iki 800 µg). Vieną ar du kartus per parą vartojusių BUD pacientų grupėse nebuvo nustatyta jokių statistiškai reikšmingų astmos kontrolės skirtumų: nesiskyrė klinikinių simptomų dažnumas, paūmėjimų skaičius, sunkių astmos paūmėjimų, dėl kurių negalima tęsti studijos, skaičius. Dvi metaanalizėje vertintos studijos tyrė bronchų reaktyvumo kitimus, vartojant BUD vieną ar du kartus per parą. Jų duomenimis, bronchų hiperreaktyvumo sumažėjimas gydant abiem metodais buvo vienodas. Visi šie duomenys pagrindžia galimybę budesonidą vartoti ta pačia paros doze, bet mažesniu dažnumu sergant lengva ar vidutinio sunkumo nuolatinė astma. Šių rekomendacijų nereikėtų akiai taikyti sunkia astma sergantiems pacientams, su kuriais tyrimų nebuvo atlikta. Vis dėlto apie 80 proc. astmos ligonių, kurių liga yra lengvos ar vidutinio sunkumo eigos, galima gerai kontroliuoti astmą vieną kartą per parą vartojamu BUD.

Tačiau buvo būtina išsiaiškinti, ar 1 k./d. vartojama dvigubai didesnė BUD dozė yra tokia pat saugi, kaip ir mažesnės dozės, vartojamos 2 k./d.

2000 metais švedai L. Thorsson ir A. Kallen lygino įkvėpiamojo budesonido poveikį hipotalamo (pogumburio)-hipofizės-antinksčių (angl. *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*, HPA) sistemai skiriant jo po 400 µg 2 k./d. arba 800 µg 1 k./d. [19]. Be to, buvo žiūrėta, ar skiriasi sisteminis BUD poveikis skiriant jį įvairiu paros metu: 1 k./d. tik ryte arba tik vakare. Tyrėjai nustatė, kad visose BUD gydytų pacientų grupėse kortizolio kiekis kraujo serume gydymo laikotarpiu buvo patikimai mažesnis, lyginant su placebo grupe. Tačiau jis vertintas, kaip

kliniškai nereikšmingas. Tokia išvada padaryta remiantis ankstesnių studijų su BUD duomenimis. Nustatyta, kad 3 200 µg BUD paros dozė slopina antinksčių kortizolio gamybą taip pat kaip 10 dienų geriamojo prednizolono kursas, o ši prednizolono dozė laikoma saugia, nesukelianti kliniškai reikšmingo nepageidaujamo poveikio.

Pastebėta ryškesnė antinksčių slopinimo tendencija vartojant BUD 1 k./d. vakare, tačiau skirtumai nebuvo reikšmingi nei statistiškai, nei kliniškai. Todėl daroma išvada, kad vakarinis BUD vartojimas gali būti rekomenduojamas tiems pacientams, kurių astmos simptomai ryškesni nakties metu ar anksti ryte [19].

Studijose, kuriose dalyvauja vaikai, vertinant ĮGK saugumą, dėmesys ypač kreipiamas į dažniausiai nurodomą ĮGK nepageidaujamą poveikį – sulėtėjusį augimą [4, 6, 7].

START tyrime BUD gydytų 5–10 metų vaikų ūgis nesiskyrė nuo placebo grupės vaikų [4, 20]. Vyresnių nei 11 metų vaikų, gydytų BUD, ūgis nuo placebo grupės atsiliko 1,34 cm, ir šis atsilikimas ryškiausias buvo pirmaisiais gydymo ĮGK metais (–0,58 cm). CAMP tyrimo pabaigoje (po 4–6 metų gydymo) vaikų ūgio prieaugis taip pat buvo patikimai mažesnis BUD grupėje (22,7 cm), lyginant su placebo grupe (23,8 cm). Skirtumas buvo ryškiausias pirmaisiais gydymo BUD metais, o vėliau visose grupėse augimo sparta buvo vienoda. Perspektyviosios studijos rodo, kad, nepaisant augimo sulėtėjimo pirmuosius 3 gydymo ĮGK metus, galutinis suaugusiųjų ūgis (vidutiniškai po 9,2 metų) yra toks pat kaip ir placebo grupės [21].

Taigi, siekiant minimizuoti nepageidaujamus reiškinius ir padaryti gydymą dar patogesnę, START, CAMP ir kitos studijos patvirtino budesonido efektyvumą ir saugumą vartojant jį vieną kartą per parą.

SUDĖTINIO GYDYMO VAIDMUO KONTROLIUOJANT ASTMĄ

Nors daugumos pacientų astma gali būti kontroliuojama vartojant mažas ar vidutines ĮGK dozes, kai kuriems, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkios eigos astma, tokio gydymo nepakaks. Tokiais atvejais, siekiant išvengti nepageidaujamo ĮGK poveikio, rekomenduojama ne didinti ĮGK dozę, o derinti juos su ilgo veikimo beta 2 agonistais (IVBA), leukotrienų receptorių antagonistais ar teofiliniais. Nuo 1994 metų vykdomos studijos aiškiai rodo, kad ĮGK ir IVBA derinys parnoksta didelėmis dozėmis vartojamą ĮGK [5, 22].

OPTIMA (*Oxis and Pulmicort Turbuhaler in the Management of Asthma*) studija įvertino formoterolio (FT), pridėdamo prie mažos budesonido dozės, efektyvumą vyresniems nei 12 metų pacientams. Metus trukęs tyrimas parodė, kad pacientams, iki tol negydytiems ĮGK, 100 µg BUD ir 4,5 µg FT derinys 2 k./d. nėra efektyvesnis už 100 µg BUD 2 k./d. Tuo tarpu pacientams, kurių astmos kontrolė buvo nepakankama gydant mažą BUD dozę, sudėtinis gydymas sąlygojo geresnę ligos kontrolę. Taigi OPTIMA studija reko-

menduoja pacientams, kurių astma iki tol negydyta ĮGK, gydymą pradėti nuo monoterapijos ĮGK, o jei liga blogai kontroliuojama mažomis ĮGK dozėmis, taikyti sudėtinį gydymą pridėdant IVBA.

Kitoje sudėtinio gydymo BUD ir FT studijoje FACET (angl. *Formoterol And Corticosteroids Establishing Therapy*) dalyvavo 852 suaugusieji, sergantys vidutinio sunkumo ir sunkia astma [4]. Įrodyta, kad sudėtinis gydymas BUD ir FT bei didesnė BUD dozė (400 µg 2 k./d.) apsaugo nuo sunkių ligos paūmėjimų geriau nei monoterapija maža BUD doze (100 µg 2 k./d.).

OPTIMA ir FACET studijos apibrėžė nuolatinę astma sergančių pacientų populiaciją, kuriai sudėtinis gydymas ĮGK ir IVBA galėtų būti naudingas. Pacientams, iki tol negydytiems ĮGK, reikėtų pradėti gydymą nuo monoterapijos ĮGK ir tik tada, kai astmai kontroliuoti jos nepakanka, rekomenduojama didinti ĮGK dozę arba skirti sudėtinį gydymą ĮGK ir IVBA.

Naujausios farmakologinės budesonido studijos papildė mūsų supratimą apie ĮGK vaidmenį gydant astmą. Visos kartu (START, CAMP, OPTIMA ir FACET) šios studijos pagrindžia astmos gydymo rekomendacijas, paremtas pakopinio gydymo principu. Patvirtintas nuolatinio gydymo ĮGK poreikis, ne norint paveikti natūralią ligos eigą, o siekiant pagerinti astmos kontrolę. Įrodytas kasdienės ĮGK terapijos efektyvumas ir saugumas, ankstyvo gydymo ĮGK nauda gydant nuolatinės eigos lengvą ar vidutinio sunkumo astmą. Tyrimais pagrįstos sudėtinio gydymo indikacijos. Taigi, budesonido tyrimai suteikia GINA ir kitoms astmos gydymo rekomendacijoms mokslinį pagrindą ir įrodo jų praktinę vertę.

INHALED BUDESONIDE IN THE TREATMENT OF ASTHMA: LESSONS OF PHARMACOLOGICAL STUDIES

LAIMUTĖ VAIDELIENĖ

DEPARTMENT OF CHILDREN DISEASES LUHS MA

Keywords: persistent asthma, inhaled corticosteroids, budesonide, combination therapy, safety of treatment.

Summary. Inhaled corticosteroids (ICS) are the preferred medications for long-term asthma therapy. The new studies with ICS budesonide provide interesting information, which supplement current asthma guidelines. The data of 3-year double-blind START (inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy) study showed, that early treatment with inhaled budesonide improves airway impairment and reduces the future risk of severe exacerbations in adults and children with newly diagnosed and previously untreated bronchial asthma. Unfortunately, the impact of early ICS treatment on long-term changes in lung function has not been proven. CAMP study (Childhood Asthma Management Program) also confirmed that ICS treatment does not affect the progression of asthma. Nevertheless, the contribution of the CAMP study into asthma treatment guidelines is important, because it confirms the need for continuous treatment with ICS in order to improve asthma control even with no influence on natural course of the disease.

Asthmatic patients often avoid taking ICS for a long time. The most common reason – the worry of side effects. That's why researches are looking for ways to minimize side effects and make treatment more comfortable. The START study confirmed the efficacy and safety of using budesonide once daily. The OPTIMA (Oxis and Pulmicort Turbuhaler in the Management of Asthma) and FACET (Formoterol Corticosteroids and Establishing Therapy) study showed the efficacy and safety of combined therapy for moderate to severe asthma treatment. Taken together, these studies have supported the daily ICS treatment for mild to moderate asthma, recommend the early ICS treatment and introduce the indications of combined therapy.

LITERATŪRA

1. National Heart, Lung, Blood Institute (NHLBI). National Asthma Education and Prevention Program expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full Report 2007, NHLBI publication no. 08-4051, www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf.
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2007, www.ginasthma.com.
3. Desfougeres JL, Sohier B, Freedman D, et al. Perception of asthma control by patients: Results of a survey in 5 European countries. *Eur Respir J*, 30 (suppl):1590, 2007.
4. Bradley E, Chipps, Inhaled corticosteroid therapy for patients with persistent asthma: Learnings from studies of inhaled budesonide. *Allergy Asthma Proc*, 30: 217–228, 2009;
5. Humbert M., The right tools at the right time, *Chest*, 130/1, July 2006, suppl.29S.
6. Busse WW, Pedersen S., Pauwels RA. et al. The inhaled steroids treatment as regular therapy in early asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:1167–1174.
7. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: A randomised, double-blind trial. *Lancet* 361:1071–1076, 2003.
8. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 343:1054–1063, 2000.
9. Bisgaard H, Hermansen MN, Lohdal L, et al. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 354:1998–2005, 2006.
10. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 352:1519–1528, 2005.
11. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: The OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1392–1397, 2001.
12. Pauwels RA, Lofdahl C-G, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Engl J Med* 337:1405–1411, 1997.
13. Agertoft L, and Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 88:373–381, 1994.
14. Selroos O, Pietinalho A, Lo'froos A-B, and Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 108:1228–1234, 1995.
15. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 343:1054–1063, 2000.
16. Masoli M, Whatherall M, Holt S et al. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis; *Respiratory* 2004, 9: 528–534.
17. T.H.Self, R.M.Sameri, Efficacy of inhaled corticosteroids administered once daily for asthma, *Am J Manag Care* 2002; 9:91–99.
18. R.Brattsand, A.Miller-Larsson, The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity, *Clinical therapeutics*, 2003, Vol 25, suppl.C: C28–C41.
19. L.Thorsson, A.Kallen. A randomized controlled assessment of the systemic activity of budesonide when given once or twice daily via turbuhaler, *Eur J Clin Pharmacol*, 2000, 56: 207–210.
20. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003, 361:1071–1076.
21. Agertoft L, and Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 343:1064–1069, 2000.
22. T. H. Self, and R. M. Sameri. Efficacy of Inhaled Corticosteroids Administered Once Daily for Asthma; *Am J Manag Care* 2002;9:91–99.
23. Boushey HA, Sorkness CA, King TS et al. Regular vs. intermittent controller therapy for mild persistent asthma. *New England Journal of Medicine* 2005; 352:1519–1528.

Smulkiųjų kvėpavimo takų reikšmė gydant astmą

Kristina Stravinskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, smulkieji kvėpavimo takai, uždegimas, itin smulkios.

Santrauka. Straipsnyje nagrinėjama smulkiųjų kvėpavimo takų reikšmė sergant astma bei naujos astmos gydymo galimybės itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinio vaistu viename inhaliatoriuje.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Uždegimui padidinus bronchų reaktyvumą įvairiems dirgikliams, susidaro laikina bronchų obstrukcija, pasireiškianti pasikartojančiais švokštimo, dusulio, krūtinės veržimo ar kosulio simptomais, ypač naktį ar paryčiais, praeinančiais savaime ar gydant.

Smulkiuosiuose laikomi tie kvėpavimo takai, kurių skersmuo mažesnis nei 2 mm.

UŽDEGIMAS IR REMODELIACIJA SMULKIUOSIUOSE KVĖPAVIMO TAKUOSE

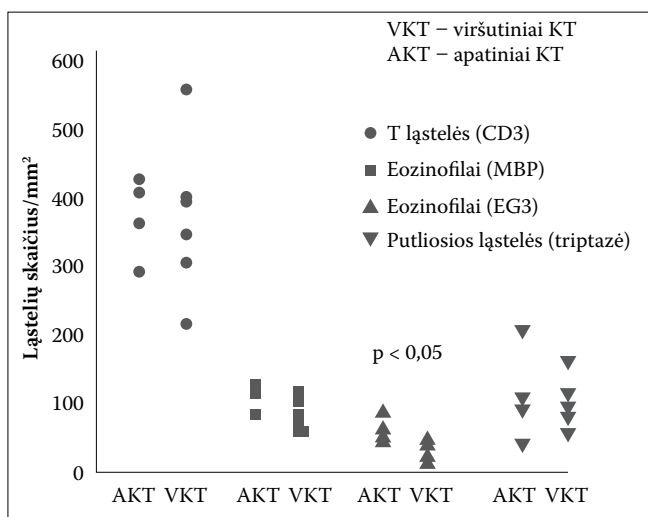
Uždegimas ir remodeliacija yra pagrindiniai astmos pataloginiai požymiai. Daugelio tyrimų rezultatų duomenys rodo, kad sergant astma šie pokyčiai vyksta ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuo-

se. Nuo astmos mirusių asmenų autopsijos duomenimis, limfocitų ir eozinofilų skaičius būna padidėjęs tiek stambiuosiuose, tiek ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Struktūriniai smulkiųjų kvėpavimo takų adventicijos, pogleivio, raumenų pokyčiai sergant astma yra ryškesni nei sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Ištyrus astma sergančių asmenų operacijos metu rezekuotų plaučių histologinę medžiagą, nustatyta, kad stambiųjų ir smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimas yra toks pat, tačiau smulkiuosiuose kvėpavimo takuose jis ryškesnis (1 pav.) Sunkia astma sergančių pacientų transbronchinės biopsijos medžiagoje taip pat nustatytas padidėjęs uždegimo ląstelių skaičius smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Tiriant naktine astma sergančių asmenų bronchų ir alveolių nuoplovą (BAL) nustatytas padidėjęs uždegimo ląstelių skaičius bei makrofagų aktyvumas, pasireiškiantis aktyviomis deguonies formomis. Taigi visi šie duomenys rodo, kad, sergant astma, ląstelinė infiltracija ir struktūriniai pokyčiai smulkiuosiuose kvėpavimo takuose yra tokie patys kaip ir stambiuosiuose.

SMULKIEJI KVĖPAVIMO TAKAI SERGANT ASTMA: KVĖPAVIMO FUNKCIJOS TYRIMAI

Sergant astma, ženkliai padidėja smulkiųjų kvėpavimo takų reaktyvumas histaminui lyginant su sveikais asmenimis.

Tiesiogiai bronchoskopu matuojant kvėpavimo takų pasipriešinimą astma sergantiems asmenims, nustatyta, kad nuo smulkiųjų kvėpavimo takų priklauso net 60 proc. bendrojo kvėpavimo takų pasipriešinimo. Lyginant su sveikais asmenimis, astmos ligonių smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimas yra didesnis ir mažai kinta per parą.



1 pav. Smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimas sergant astma

Plaučių hiperinfliacija paprastai siejama su pokyčiais smulkiuosiuose kvėpavimo takuose ir funkcinės liekamosios talpos (FRC) bei liekamojo tūrio (RV) padidėjimu. Sergant sunkia astma, taip pat nustatomas padidėjęs RV. Plaučių hiperinfliaciją sergant astma lemia sumažėjęs kvėpavimo takų praeinamumas ir priešlaikinis smulkiųjų kvėpavimo takų užsivėrimas iškvėpiant, sumažėjęs plaučių elastingumas.

ITIN SMULKIŲ DALELIŲ ĮKVEPIAMIEJI VAISTAI ASTMAI GYDYTI

Įkvepiamieji gliukokortikoidai (ĮGK) yra pagrindiniai kontroliuojamieji vaistai astmai gydyti. Jie mažina kvėpavimo takų uždegimą, pagerina plaučių funkciją, mažina simptomus bei paūmėjimų dažnumą, jų sisteminis poveikis menkas.

Kadangi uždegimas ir remodeliacija sergant astma vyksta visame bronchų medyje, gydymas turėtų veikti tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus. Tačiau daugumos įkvepiamųjų vaistų dalelės nusėda stambiuosiuose kvėpavimo takuose. Kad įkvepiamojo vaisto dalelės pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus, jų dydis turi būti 1,5–3 µm.

Pagal tarptautines astmos gydymo rekomendacijas (GINA) sudėtinis gydymas ĮGK ir ilgo veikimo beta 2 agonistais (IVBA) pradedamas trečioje gydymo pakopoje. Šioje pakopoje, siekiant kontroliuoti ligą, pirmenybė teikiama ĮGK mažų dozių deriniui su IVBA. Kadangi šių vaistų derinys pasižymi adityviniu poveikiu, efektui pasiekti paprastai pakanka mažos ĮGK dozės. Šiuo metu rinkoje yra trys sudėtiniai vaistai (ĮGK/IVBA) viename inhaliatoriuje: budezonidas ir formoterolis (BUD/FT), flutikazono propionatas ir salmeterolis (FP/S) bei naujai sukurtas itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio (BDP/FT) derinys. Klinikinės studijos (ICAT-E), kurioje buvo lyginamas BDP/FT (*Foster*) ir FP/S (*Seretide*) efektyvumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergančius ligonius, duomenys rodo, kad BDP/FT (*Foster*) dozuotas aerozolinis inhaliatorius (DAI) kaip ir FP/S (*Seretide*) pagerina plaučių funkciją ir padidina dienų be astmos simptomų skaičių. Tačiau BDP/FT (*Foster*) pradeda veikti greičiau ir padidina forsuotą gyvybinę plaučių talpą (FVC), t. y. mažina plaučių hiperinfliaciją labiau nei FP/S (*Seretide*). Klinikinė studija (ICAT-SY), kuria lygintas BDP/FT (*Foster*) ir BUD/FT (*Symbicort*) efektyvumas gydant vidutinę ir sunkią astma sergančius pacientus, taip pat rodo, kad BDP/FT (*Foster*) lygiai taip pat kaip BUD/FT (*Symbicort*) pagerina plaučių funkciją ir padidina dienų be astmos simptomų skaičių.

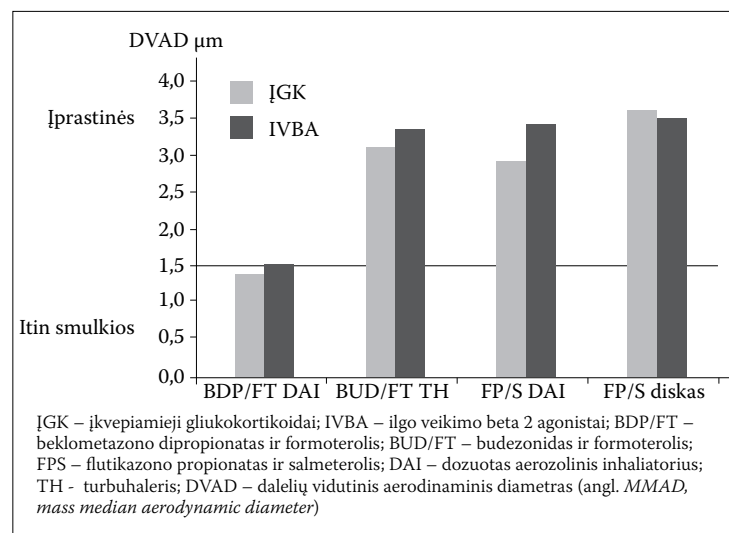
ITIN SMULKIŲ DALELIŲ BEKLOMETAZONO DIPROPIONATO IR FORMOTEROLIO DERINIO POVEIKIS SMULKIESIEMS KVĖPAVIMO TAKAMS

Nėra aišku, kaip skiriasi šių sudėtinių vaistų poveikis smulkiesiems kvėpavimo takams gydant astmą. Šie sudėtiniai vaistai skiriasi pagal įkvepiamųjų dalelių dydį.

Lyginamoji vaistų dalelių dydžių charakteristika pateikta 2 pav. BDP/FT (*Foster*) įkvepiamosios dalelės yra itin smulkios, 1,4–1,5 µm dydžio, t. y. du kartus mažesnės nei kitų sudėtinių vaistų. Šis vaistas buvo sukurtas naudojant *Modulite* technologiją, kuri užtikrina gerą dalelių patekimą į plaučius ir tolygų pasiskirstymą visame bronchų medyje. *Foster* DAI į plaučius sergant astma patenka 31 proc., sergant LOPL – 33 proc., o sveikiems asmenims – 34 proc. Tai rodo, kad kvėpavimo takų obstrukcija neturi įtakos vaisto nusėdimui plaučiuose. Tuo tarpu gydant įprastiniais DAI į plaučius patenka tik 10–20 proc., o dozuotais miltelių inhaliatoriais (DMI) – 15–25 proc. vaisto. Labai svarbu ir tai, kad, gydant astmą, itin smulkių dalelių BDP/FT viename inhaliatoriuje pirmą kartą buvo pasiekta geresnė astmos kontrolė ir padaugėjo dienų be astmos simptomų nei gydant astmą beklometazonu ir formoteroliu atskiruose inhaliatoriuose. Manoma, kad tai susijęs su BDP/FT itin smulkių dalelių nusėdimu plaučiuose, kas užtikrina vaisto veikimą ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

Smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijai įvertinti sukurta keletas funkcinio neinvazinių metodų. Jais vertinamas ir vaistų poveikis smulkiesiems kvėpavimo takams. Vienas iš jų yra vieno iškvėpimo azoto mėginys (angl. sbN2). Šiuo metodu vertinama ventiliacijos pasiskirstymas, oro spąstai, užsidarymo talpa. Bronchų hiperaktyvumo metacholinui (Mch) mėginys, išreikštas provokacine doze, sumažinančia forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV₁) 20 proc., atspindi stambiųjų kvėpavimo takų funkciją.

Scichilone su kolegomis atliko atsitiktinių imčių dvigubai aklą tyrimą, kurio tikslas buvo įvertinti itin smulkių dalelių BDP/FT poveikį smulkiųjų ir stambiųjų kvėpavimo takų funkcijai ir palyginti jį su FP/S poveikiu. Į tyrimą įtraukti 30 vidutinę/sunkią astmą sergančių pacientų, kurių FEV₁ buvo 69–73 proc. būtinojo dydžio. Pacientai suskirstyti į dvi 12 savaičių gydymo grupes: BDP/FT 100/6 µg 2 įpurškimai 2 kartus per dieną ir FP/S 250/50 µg 1 įpurškimas 2 kartus per



2 pav. Įvairių ĮGK/IVBA sudėtinių vaistų įkvepiamųjų dalelių dydžių palyginimas

FOSTER[®]

Beklometazonas + formoterolis

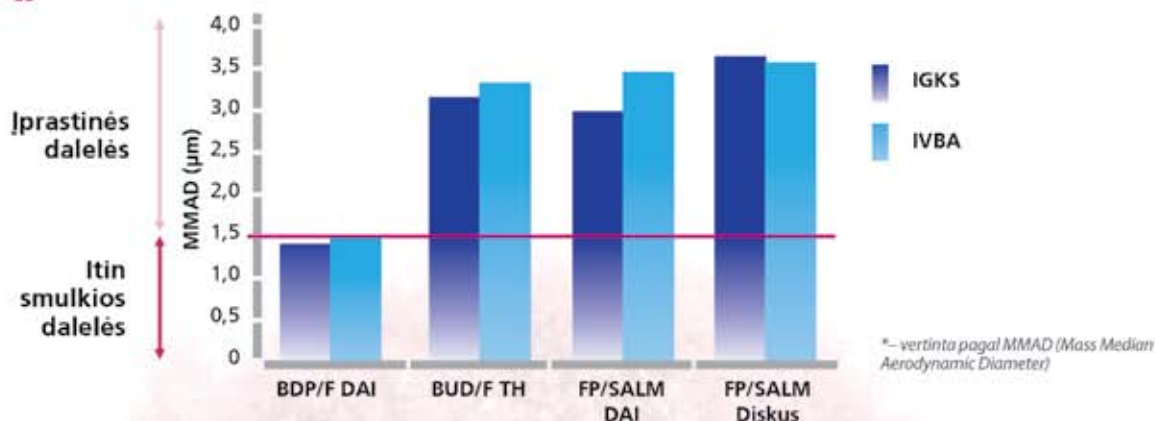


Nauja galimybė astmos gydymui



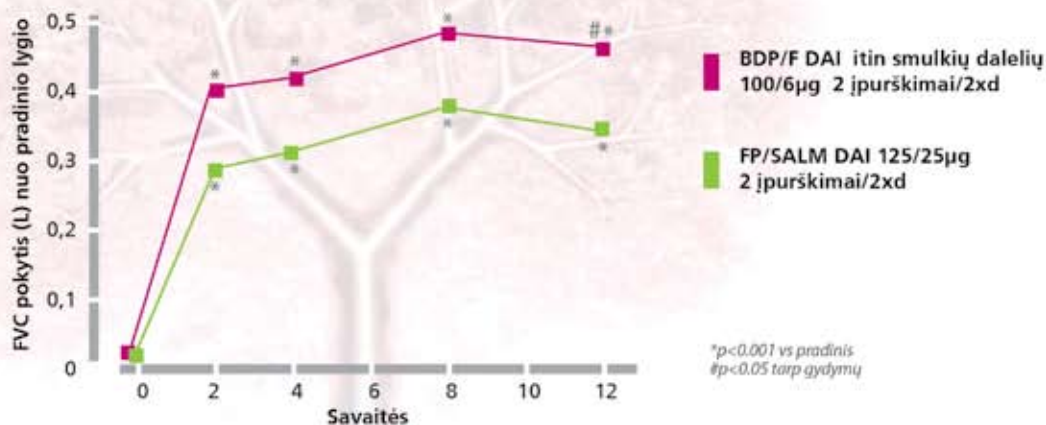
PASIEKIA.

Foster® aerozolio dalelės yra itin smulkios ir vidutiniškai perpus mažesnės*, nei kitų inhaliuojamųjų sudėtinių vaistų dalelės.¹ Todėl **Foster®** tolygiai pasiskirsto po visą bronchų medį, **pasiekia** ir stambiuosius, **ir smulkiuosius kvėpavimo takus**.²



GYDO.

Yra manoma, kad statistiškai didesnis FVC padidėjimas **Foster®** grupėje, palyginus su Seretide®, tyrimo pabaigoje susijęs su didesniu „oro spąstų“ ir smulkiųjų kvėpavimo takų obstrukcijos sumažėjimu. **Foster®** gydo ir stambiuosius, **ir smulkiuosius kvėpavimo takus**.^{3,4}



SUTEIKIA NAUDĄ.

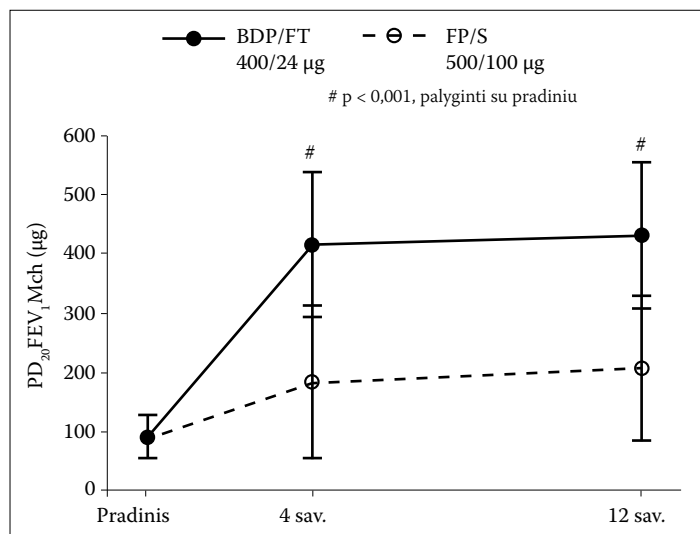
Vartojant 2,5 karto mažesnę IGKS dozę, pasiekama geresnė astmos kontrolė** palyginus su vaistais iš atskirų inhaliatorių. Geresnė astmos kontrolė, **geresnė klinikinė nauda**.²



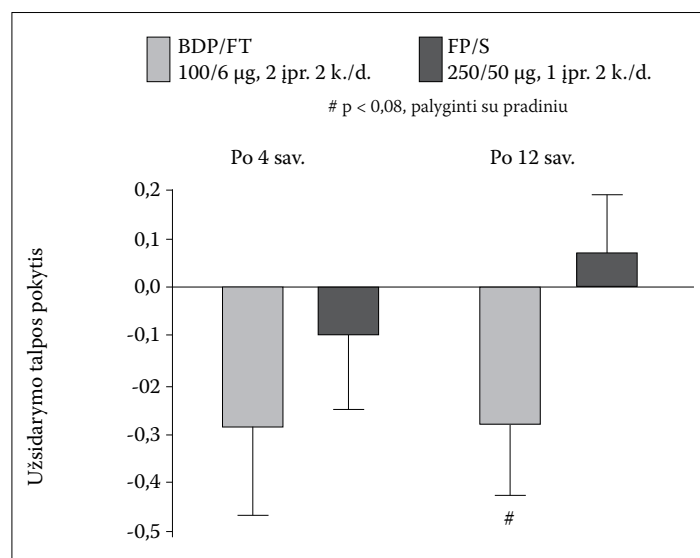
ATC kodas – R03 AK07. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS. Vienoje įpurškiamoje dozėje yra 100 µg beklometazono ir 6 µg formoterolio. Vienoje inhaliuojamojoje dozėje yra 84,6 µg beklometazono ir 5,0 µg formoterolio. FARMACINĖ FORMA. Suslėgtas inhaliacinis tirpalas. TERAPINĖS INDIKACIJOS. Reguliarus astmos gydymas, jei tikslinga vartoti sudėtinį vaistinį preparatą, kai astma tinkamai nekontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir pagal poreikį vartojamu trumpai veikiančiu β2 adrenoreceptorių agonistu; astma jau yra tinkamai kontroliuojama inhaliuojamuoju kortikosteroidu ir ilgai veikiančiu β2 adrenoreceptorių agonistu. FOSTER netinka ūminiam astmos priepuoliui gydyti. DOZAVIMAS IR VARTOJIMO METODAS. 100 µg FOSTER sudėtyje esančio beklometazono, kurio dalelės yra ypač smulkios, poveikis atitinka 250 µg beklometazono, kurio dalelės ne tokios smulkios. Dozavimo rekomendacijos 18 metų ir vyresniems suaugusiems žmonėms. Du kartus per parą atliekama viena arba dvi inhaliacijos. Maksimali paros dozė yra 4 inhaliacijos. Jaunesnių kaip 12 metų vaikų gydymo FOSTER patirties nėra. Tyrimų su paaugliais nuo 12 iki 18 metų atlikta nepakankamai. Todėl, kol nebus gauta daugiau duomenų, vaikams ir paaugliams iki 18 metų FOSTER vartoti nerekomenduojama. KONTRAINDIKACIJOS. Padidėjęs jautrumas beklometazonui, formoteroliui ir (arba) bet kuriai pagalbine medžiagai. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS IR ATSARGUMO PRIEMONĖS. FOSTER būtina atsargiai vartoti pacientams, kuriems yra širdies ritmo sutrikimų, idiopatinė pavožtuvinė aortos stenozė, hipertrofinė obstrukcinė kardiomiopatija, kitokia sunki širdies liga, okliuzinė kraujagyslių liga, arterinė hipertenzija ir aneurizma. Atsargiai vartoti ligoniams, sergantiems tirotoksikoze, cukriniu diabetu, feochromocitoma ir nekoreguota hipokalemija. SĄVEIKA SU KITAIŠ VAISTINIAIS PREPARATAIS IR KITOKIA SĄVEIKA. Astma sergantiems pacientams nerekomenduojama vartoti β adrenoblokatorių, įskaitant akių lašus. Kartu vartojant kitokių β adrenerginių preparatų, gali pasireikšti adityvus poveikis. Kartu vartojami kvinidinas, fenotiazinai, antihistamininiai preparatai, monoamino oksidazės inhibitoriai ir triciškai antidepresantai gali pailginti QTc intervalą ir padidinti skilvelinės aritmijos riziką. Kartu vartojant ksantino darinį, steroidų ar diuretikų, gali sustiprėti β2 adrenoreceptorių agonistų hipokalemiją sukeliantis poveikis. NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS. Būdingos nepageidaujamos formoterolio sukeltos reakcijos – hipokalemija, galvos skausmas, tremoras, palpitacija, kosulys, raumenų spazmas bei QTc intervalo pailgėjimas. Tipinės su beklometazono vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra burnos grybelinė infekcija, disfonija, gerklės dirginimas. PAKUOTĖ. 1 slėginėje talpyklėje yra 180 įpurškimų. RECEPTINIS VAISTINIS PREPARATAS. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS. Torrex Chiesi Pharma GmbH, Gonzagagasse 16/16-1010 Wien, Austrija. ATSTOVAS LIETUVOJE. UAB Norameda. TEKSTO PERŽIŪROS DATA. 2010-12-06.

BDP – beklometazono dipropionatas, F – formoterolis, DAI – dozavimas aerozoliniu inhaliatoriumi, BUD – budazonidas, TH – Turbuhaler, FP – flutikazono propionatas, SALM – salmeterolis, IGKS – inhaliuojamas gliukokortikosteroidas, IVBA – ilgo veikimo β2 agonistas, FVC (Forced Vital Capacity) – forsavota gyvybinė plaučių talpa.

1. Fabbrì et al. Expert Opin. Pharmacother. (2008) 9(3):479-490. 2. Huchon G et al. Respiratory Medicine 2009; 103:41-49. 3. Papi A, Paggiaro P, Nicolai G et al. Allergy 2007; 62 (10):1182-1188. 4. Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2(2):161-166.



3 pav. Itin smulkių detalių beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinis vaistas efektyviai sumažina bronchų hiperaktyvumą



4 pav. Itin smulkių detalių beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinis vaistas sumažina užsidarymo talpą

dieną. Kvėpavimo funkcijai įvertinti 1, 4 ir 12 savaitę buvo atlikta spirometrija, sBN2 ir bronchų provokacinis mėginys su metacholinu. Tyrimo rezultatai parodė, kad, gydant BDP/FT, bronchų hiperreaktyvumas 4 ir 12 sav. buvo reikšmingai sumažėjęs, palyginti su pradiniu, o FP/S grupėje liko nepakitęs (3 pav.). Užsidarymo talpa turėjo tendenciją mažėti tik BDP/FT grupėje (4 pav.). Taigi šie tyrimo duomenys rodo, kad itin smulkių dalelių BDP/FT sudėtinis vaistas veikia ir stambiuosius, ir smulkiuosius kvėpavimo takus.

100 µg BDP/FT (*Foster*[®]) sudėtyje esančio BDP, kurio dalelės yra itin smulkios, poveikis atitinka 250 µg BDP, kurio dalelės nėra tokios smulkios. Todėl užtenka mažesnės ĮGK dozės tam pačiam gydymo efektui pasiekti.

Šalutinis *Foster*[®] poveikis nesiskiria nuo gydant ĮGK ir IVBA sudėtiniais vaistais pasitaikančio šalutinio poveikio. Klinikinių tyrimų duomenimis, sudėtinių vaistų sukiamų šalutinių reiškinių dažnumas nesiskiria.

APIBENDRINIMAS

Sergant astma, uždegimas ir remodeliacija vyksta ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, todėl ir gydymas turi apimti visą bronchų medį. BDP/FT (*Foster*[®]) yra pirmasis ir vienintelis itin smulkių dalelių sudėtinis vaistas viename inhaliatoriuje. *Foster*[®] puikiai nusėda plaučiuose, įskaitant ir smulkiuosius kvėpavimo takus. Jis yra veiksmingas ir saugus vaistas astmai gydyti.

THE ROLE OF SMALL AIRWAYS IN THE TREATMENT OF ASTHMA

KRISTINA STRAVINSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, small airways, inflammation, extra-fine.

Summary. The role of small airways in asthma and new possibilities of asthma treatment with beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination are discussed in this article.

LITERATŪRA

1. Fabbri LM, Nicolini G, Olivieri D, et al. A. Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother* 2008; 9(3):479-490.
2. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, et al. Effects of extra-fine beclometasone dipropionate/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy* 2010; DOI:10.
3. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:44-51.
4. Burgel PR, Blic J, Chanez C, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18:112, 80-95.
5. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, et al. Beclometasone dipropionate/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007;62:1182-1188. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, et al. Beclometasone dipropionate/formoterol vs budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J* 2007; 29:682-689.