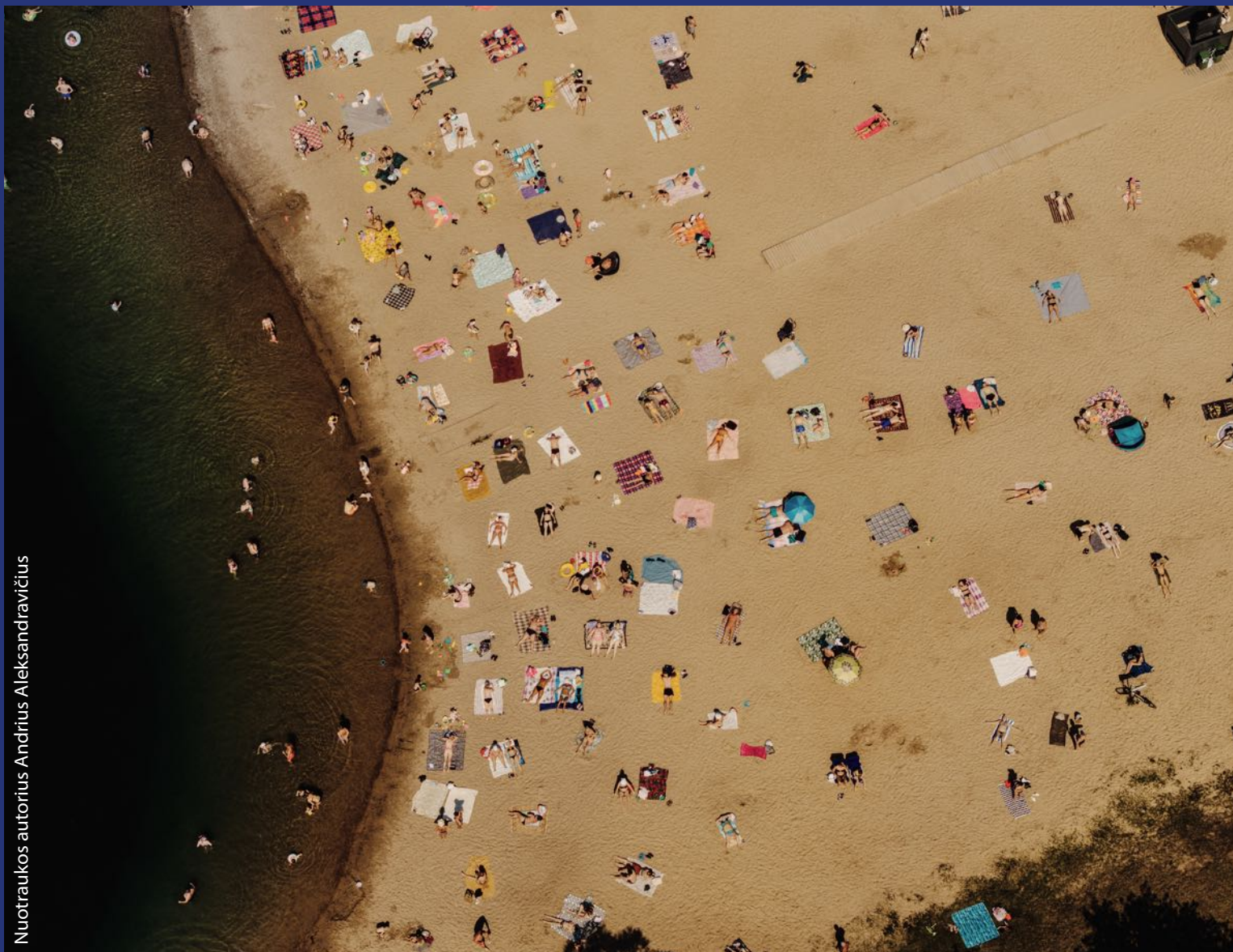


INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

OJS
OPEN JOURNAL SYSTEMS
TOGETHER WE REACH THE GOAL

Pulmonologija ir alergologija

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos leidinys



Nuotraukos autorius Andrius Aleksandravičius

PIA

2025 TOMAS 9 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Multi-omics: the future of asthma research

Alergija maistui ir jo netoleravimas: panašumai ir skirtumai

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostikos ir gydymo
kelio retrospektyvinė analizė Lietuvoje

„Pulmonologija ir alergologija“ yra oficialus recenzuojamas mokslinis Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos žurnalas, indeksuojamas Index Copernicus International žurnalų pagrindiniame sąraše (2024 m. indeksas – 76,93) ir Scientific Journal Impact Factor (SJIFactor) žurnalų reitinge (2024 m. – 7,081)

„Pulmonology and Allergology“ is the official peer-reviewed scientific journal of Lithuanian Society of Pulmonology and Allergy, indexed in Index Copernicus International Journals Master List (ICV 76.93 for 2024) and Scientific Journal Impact Factor (SJIFactor) Journal Rank (7.081 for 2024)

Leidėjas

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija

Vyriausiasis redaktorius

Kęstutis Malakauskas, prof. dr.

Redaktorė

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, doc. dr.

Redakcinė kolegija:

Alan Altraja, prof. dr., Tartu universitetas
Alfredas Bagdonas, doc. dr., LSMU
Ieva Bajoriūnienė, doc. dr., LSMU
Kristina Biekšienė, doc. dr., LSMU
Reinoud Gosens, prof. dr., Groningeno universitetas
Brigita Gradauskienė, prof. dr., LSMU
Deimantė Hoppenot, doc. dr., LSMU
Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, doc. dr., LSMU
Alvils Krams, prof. dr., Latvijos universitetas
Palmira Leišytė, doc. dr., LSMU
Kęstutis Malakauskas, prof. dr., LSMU
Laura Malinauskienė, prof. dr., VU
Skaidrius Miliauskas, prof. dr., LSMU
Valdonė Misevičienė, prof. dr., LSMU
Virginija Šileikienė, doc. dr., VU
Laima Vaidelienė, prof. dr., LSMU
Neringa Vagulienė, doc. dr., LSMU
Johann Christian Virchow, prof. dr., Rostoko universitetas
Marius Žemaitis, prof. dr., LSMU

Redakcija

UAB „Vita Litera“
Savanorių pr. 137, LT-44146 Kaunas

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

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL

OJS
OPEN JOURNAL SYSTEMS



TOGETHER WE REACH THE GOAL

Aktualijos

- 112 LSMU MA Pulmonologijos klinikos atstovai Plaučių kraujagyslių instituto konferencijoje
- 113 Europos cistinės fibrozės konferencijoje pristatyta mokslinė santrauka apie pirmąją gydymo CFTR modulatoriais patirtį Lietuvoje
- 115 Atnaujintas suaugusiųjų pneumonijos diagnostikos ir gydymo sutarimas
- 117 „Maisto alergija ir netoleravimas“ – nauja mokomoji knyga studentams ir visų specialybių gydytojams, besidomintiems maisto alergija ir netoleravimu

Pulmonologija ir alergologija

- 119 COVID-19 ir gripo sukelta pneumonija
- 124 Multi-omics: the future of asthma research
- 133 Alergija maistui ir jo netoleravimas: panašumai ir skirtumai

Disertacijos

- 139 Imuninis atsakas atopijos metu: vitamino D receptoriaus ir vitamino D surišančio baltymo genų polimorfizmas

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 149 Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostikos ir gydymo retrospektyvioji analizė Lietuvoje
- 162 Tikslus obstrukcinės miego apnėjos įtarimas: atrankinių miego tyrimų metodų palyginimas
- 169 Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo pembrolizumabu veiksmingumo vertinimas. Vieno centro patirtis
- 177 Kraujavimo rizikos vertinimas pagal PE-SARD, PEBSI ir RIETE skales ūminės plaučių embolijos metu ankstyvuojanti antikoagulantų skyrimo laikotarpiu

Farmakoterapija

- 185 Gera LOPL kontrolė ir Europos žaliasis kursas – kas bendro?
- 192 Flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolio derinio reikšmė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydyme: veiksmingumo ir gydymo režimo laikymosi pranašumai
- 196 Beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinio poveikis smulkiesiems kvėpavimo takams sergant LOPL
- 205 Alektinibo veiksmingumas ir saugumas gydant išplitusiu ALK teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius pacientus: ALEX klinikinio tyrimo rezultatai
- 212 Dozuotų miltelių inhaliatorių reikšmė šiuolaikiniame astmos ir LOPL gydyme: budezonido ir formoterolio fumarato derinys
- 218 Idiopatinė ir progresuojanti plaučių fibrozė: naujų klinikinių tyrimų apžvalga
- 223 Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas esant neigiamai programuotos ląstelės žūties baltymo ligando raiškiai

Informacija

- 226 Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2025 m. recenzentams
- 227 Reikalavimai autoriams
- 229 Requirements for authors

LSMU MA Pulmonologijos klinikos atstovai Plaučių kraujagyslių instituto konferencijoje

DEIMANTĖ HOPPENOT

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Šių metų birželio 16–17 d. Amsterdame (Nyderlanduose) vyko tarptautinis plaučių kraujagyslių ligoms skirtas renginys „Naujų vaistų kūrimo ir vystymo simpoziumas 2025“ (angl. *Drug Discovery & Development Symposium 2025*), kurį organizavo Plaučių kraujagyslių tyrimų institutas (angl. *Pulmonary Vascular Research Institute*, PVRI).

PVRI yra tarptautinė Jungtinėje Karalystėje įkurta medicinos mokslo labdaros organizacija (angl. *Global medical research charity*). Ji vienija mokslininkus, gydytojus, farmacijos atstovus ir pacientus, siekiančius geriau suprasti ir gydyti plautinę hipertenziją bei kitas plaučių kraujagyslių ligas. 2006 m. įkurtas institutas ir šiuo metu jungia tūkstančius narių iš daugiau nei 100 pasaulio šalių. PVRI rengia aukšto lygio konferencijas, simpoziumus bei mokymus, leidžia recenzuojamą mokslo žurnalą

„Pulmonary Circulation“, kuris reikšmingai prisideda prie naujų gydymo metodų kūrimo ir žinių sklaidos pasauliniu mastu.

Amsterdame vykusiame simpoziume buvo nagrinėjamos aktualiausios temos, susijusios su plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) vaistų kūrimu ir gydymu: nuo naujų vaistų veikimo mechanizmų, ligos modifikacijos sampratos, klinikinių tyrimų dizaino svarbos, klimato įtakos ligų raidai iki gydymo prieinamumo klausimų. Palies tos temos buvo aktualios, naujos ir įdomios tiek jauniems mokslininkams, tiek patyrusiems šios srities ekspertams. Pranešimus lydėjo gyvos ir turiningos mokslinės diskusijos. Renginyje pranešimus skaitė Europos ir Šiaurės Amerikos ekspertai – pasaulinio lygio autoritetai plaučių hipertenzijos srityje: Marion Delcroix, Luke Howard, Anna Hemnes, Athénais Boucly, Ardeschir Ghofrani, Harm Jan Bogaard ir daugelis kitų PAH srities lyderių.

Šiame simpoziumo organizacinį komitetą buvo pakviesta ir LSMU MA Pulmonologijos klinikos docentė Deimantė Hoppenot, kuri taip pat pristatė pranešimą tema „Lyčių skirtumų įtaka gydymo sprendimams ir vaistų vystymui“.

Dalyvavimas šiame aukšto lygio tarptautiniame forumo buvo ne tik didelė garbė, bet ir atsakinga profesinė užduotis. Aktyvus darbas organizaciniame komitete, galimybė skaityti mokslinį pranešimą ir bendravimas su tarptautiniais autoritetais suteikė neįkainojamos patirties, praplėtė mokslinį bei klinikinį akiratį ir sustiprino bendradarbiavimą su kolegomis iš įvairių pasaulio šalių.



Akimirkos iš renginio. Iš kairės: Deimantė Hoppenot (LSMU), Athénais Boucly (Université Paris-Saclay), Harm Jan Bogaard (Amsterdam University Medical Centers)

Europos cistinės fibrozės konferencijoje pristatyta mokslinė santrauka apie pirmąjį gydymo CFTR modulatoriais patirtį Lietuvoje

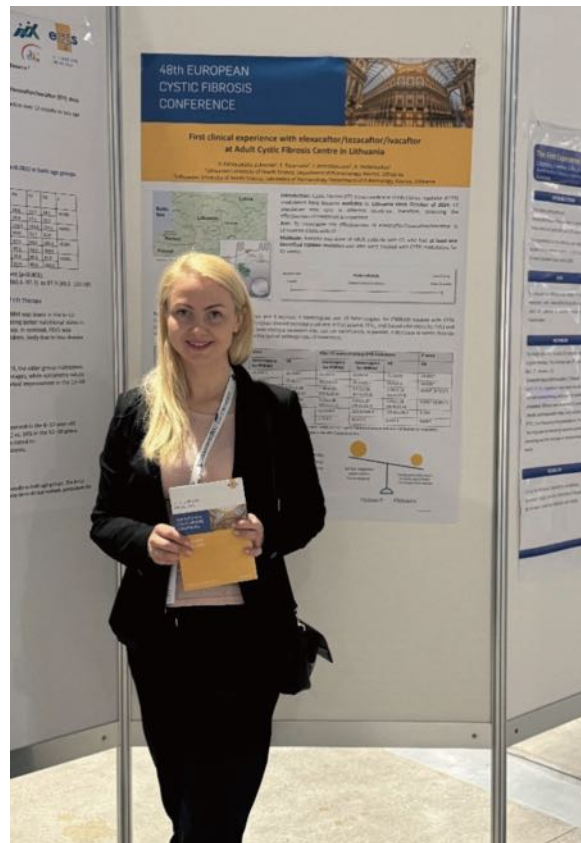
VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Šių metų birželio 4–7 d. Milane, Italijoje, įvyko 48-oji Europos cistinės fibrozės konferencija, organizuota Europos cistinės fibrozės draugijos (angl. *European Cystic Fibrosis Society*). Renginys vyksta kiekvienais metais ir pritraukia įvairių sričių specialistus, besidominčius cistine fibroze. Konferencijoje dalyvauja ir pacientų draugijų atstovai. Šių metų renginyje iš viso dalyvavo apie 2 000 dalyvių iš 69 šalių. Konferencijos programa orientuota į klinikines, mokslines ir socialines veiklas.

Pranešimus skaitė, diskusijas skatino garbūs ir pripažinti savo sričių profesionalai. Iš viso pristatyta daugiau kaip 700 mokslinių santraukų. Šiais metais išskirtinis dėmesys skirtas cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) modulatoriams, jų poveikiui plaučių funkcijai, kasos egzokrininei funkcijai, cistinės fibrozės paūmėjimų retinimui, gyvenimo kokybei, komplikacijoms. Taip pat daug susidomėjimo sulaukė multiomikos tyrimai, mikrobiotos remodeliavimai, genų terapija,



Akimirkos iš Europos cistinės fibrozės konferencijos. Iš kairės: V. Kalinauskaitė-Žukauskė, K. Malakauskas, V. Misevičienė, I. Jermalavičienė, E. Rasymaitė



Akimirkos iš mokslinių santraukų sesijos. V. Kalinauskaitė-Žukauskė

psichosocialinės problemos. Konferencijos metu vyko praktiniai kursai, skirti aktualiems mitybos, kvėpavimo takų sekreto šalinimo, psichologinių problemų sprendimo klausimams aptarti. Be to, surengta įvairių susitikimų, kuriuose skatintas tiesioginis bendradarbiavimas, siekiant sergančiųjų cistine fibroze gerovės.

Europos cistinės fibrozės konferencijoje dalyvavo gausus delegatų būrys iš Lietuvos: Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro vadovas, gydytojas pulmonologas prof. dr. Kęstutis Malakauskas, Vaikų lėtinių kvėpavimo organų ligų centro vadovė, vaikų ligų gydytoja, gydytoja vaikų pulmonologė ir vaikų alergologė prof. dr. Valdonė Misevičienė, gydytoja pulmonologė doc. dr. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, bendrosios praktikos slaugytojos – Inesa Jermalavičienė,

Emilija Rasymaitė. Mokslinių santraukų sesijos „Moksliniai tyrimai ir naujas gydymas“ (angl. *Clinical Trials / New Therapies*) poskyryje pristatytas V. Kalinauskaitės-Žukauskės, E. Rasymaitės, I. Jermalavičienės, K. Malakausko mokslinis pranešimas „Pirmoji klinikinė patirtis su eleksakaftoru, tezakaftoru ir ivakaftoru Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre Lietuvoje“ (angl. *First clinical experience with elexacافتor / tezacaافتor / ivacaافتor at Adult Cystic Fibrosis Centre in Lithuania*). Pranešime pasidalinta suaugusiųjų gydymo CFTR moduliatoriais patirtimi, apsiųkeista išvalgomis, kurias lydėjo mokslinės diskusijos. Gauti rezultatai nuteikia viltingai. Patirties kaupimas yra svarbi mokslinė dalis, galinti reikšmingai prisidėti prie apibendrintų duomenų analizės ateityje.

Atnaujintas suaugusiųjų pneumonijos diagnostikos ir gydymo sutarimas

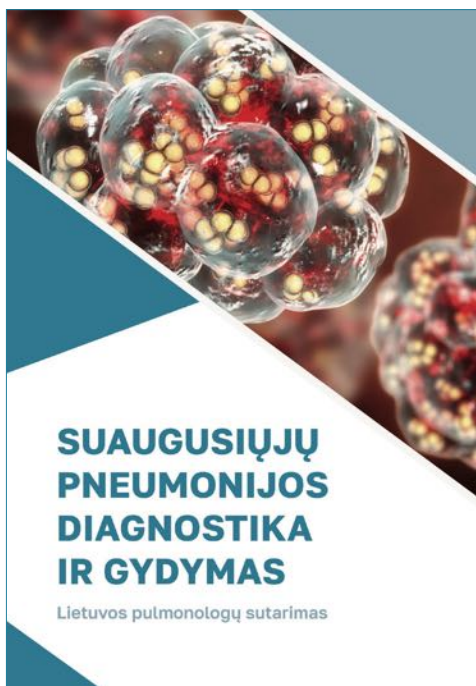
SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Kaip žinoma, pneumonija, arba plaučių uždegimas, yra plačiai paplitusi ir grėsminga liga. Jos eiga gali būti įvairi – nuo lengvos, neretai nediagnozuojamos ir savaime praeinančios be antimikrobinio gydymo, iki sunkių formų, kurios, nepaisant visų šiuolaikinių gydymo priemonių, gali baigtis žmogaus mirtimi.

Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija pastaraisiais metais parengė arba atnaujino daugelį rekomendacijų bei mokomųjų knygų (plaučių embolijos, plaučių vėžio, cistinės fibrozės ir kt.), daug dėmesio skiriama retoms ligoms. Vis dėlto pneumonija ilgą laiką liko „nuvertinta“ liga, nors ji yra rimta medicinos problema tiek Lietuvoje, tiek visame pasaulyje. Persirgus šia liga, grįžimas į įprastą gyvenimą paprastai trunka 6–8 sav. Sėkmingas pneumonijos gydymas dažniausiai baigiasi visišku pasveikimu, tačiau ligos padariniai (sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, sunkesnė širdies ir kraujagyslių sistemos ligų eiga, kognityvinių funkcijų sutrikimai arba prastesnė gyvenimo kokybė) gali būti jaučiami mėnesius, netgi metus.

Lietuvoje pneumonijos atvejų daugėja, o mirtingumas – didėja. 2024 m. įvairios etiologijos pneumonija Lietuvoje susirgo 91 666 gyventojai, o 23 501 pacientas gydytas stacionare, nurodant pneumoniją kaip pagrindinę diagnozę. 2023 m. mirtingumas nuo šios ligos siekė 17,79 atvejo 100 000 gyventojų.

Su pneumonija susiduria įvairių specialybių gydytojai. Diagnozuojant ir gydant pneumoniją sergantį pacientą labai svarbu mokėti laiku ir tinkamai nustatyti šią ligą, įvertinti galimus jos etiologiją ir prognozę lemiančius veiksnius, tarp jų – imunosupresines būkles, skirti reikalingus tyrimus bei parinkti optimalią gydymo schemą, pritaikytą esamai klinikinei situacijai. Ne mažiau svarbu adekvačiai vertinti tolesnę ligos eigą ir laiku koreguoti gydymą. Pabrėžtina, kad pneumonijos gydymo taktika nėra uni-



versali – ji priklauso nuo konkrečios šalies ir vietos epidemiologinės situacijos bei sveikatos priežiūros sistemos organizavimo savitumų. Dėl šių priežasčių įvairiose šalyse rengiamos ir skelbiamos atskiros nacionalinės rekomendacijos (sutarimai).

Dar 2006 m. publikuotas pirmasis Lietuvos pulmonologų sutarimas „Suaugusiųjų apatinių kvėpavimo takų ir plaučių infekcijų diagnostikos ir gydymo rekomendacijos“. 2016 m. atnaujintame suaugusiųjų pneumonijos diagnostikos ir gydymo sutarime remtasi naujausiais klinikinių tyrimų ir mokslo duomenimis apie pneumonijos etiologiją, diagnostiką ir gydymą. Tuo metu niekas negalėjo numatyti, kad 2019 m. pabaigoje naujasis koronavirusas, dabar žinomas kaip sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2), greitai išplis ir sukels pasaulinę pandemiją. 2020 m. vasario mėn. šią naujojo koronaviruso sukeltą ligą, galinčią pažeisti kvėpavimo sistemą, sukelti pneumoniją, Pasaulio sveikatos organizacija (PSO)

oficialiai pavadino COVID-19. Į 2025 m. rekomendacijas (Lietuvos pulmonologų sutarimą) nuspręsta įtraukti ir COVID-19, taip pat pastaruoju metu itin aktualų gripą bei plaučių abscesą.

Plaučiai nebėra laikomi „steriliu“ organu. Visai neseniai nustatyta, kad apatiniuose kvėpavimo takuose gyvena mikroorganizmų visuma, vadinama plaučių mikrobiomu. Šis atradimas iš esmės pakeitė mūsų supratimą apie kvėpavimo sistemos fiziologiją ir ligų patogenezę. Naujausiame sutarime pateikiama daug mūsų siūlomų naujovių mikrobiologinės diagnostikos srityje, ypač kalbant apie atipinius bakterinius sukėlėjus bei virusus. Pastebėta, kad nepagrįstas klinikinių kriterijų interpretavimas ir nepatikimų etiologinės diagnostikos

metodų taikymas iki šiol dažnai lemia mikoplazminės ir chlamidinės pneumonijos hiperdiagnostiką bei perteklinį, kartais visiškai nepagrįstą, makrolidų ir fluorochinolonų vartojimą.

Taigi, anksčiau minėti faktai ir nuolat atsirandantys bei skelbiami nauji nagrinėjamos temos duomenys, kartu su kolegų iš kitų Lietuvos ligoninių išvalgomis, paskatino ir sudarė prielaidas atnaujinti Lietuvos gydytojams skirtas rekomendacijas. Tikimasi, kad šis Lietuvos pulmonologų sutarimas, parengtas atsižvelgiant į dabartines realijas ir medicinos praktikos sąlygas Lietuvoje, bus vertingas gydytojų kasdienio darbo įrankis, o jauniems kolegoms – gydytojams rezidentams – pravers ir studijų procese.

„Maisto alergija ir netoleravimas“ – nauja mokomoji knyga studentams ir visų specialybių gydytojams, besidomintiems maisto alergija ir netoleravimu

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ

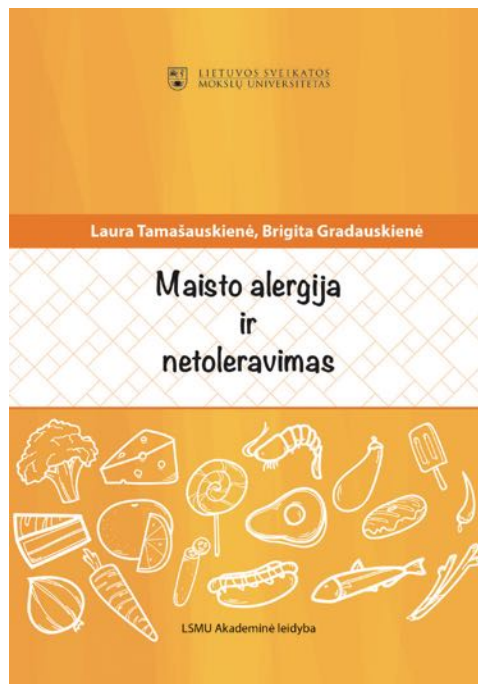
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

2025 m. išleista mokomoji knyga „Maisto alergija ir netoleravimas“, skirta aukštųjų mokyklų medicinos, farmacijos bei kitų su sveikata susijusių programų studentams, taip pat įvairių specialybių gydytojams, besidomintiems maisto alergija ir netoleravimu. Leidinio autorės – gydytojos alergologės ir klinikinės imunologės doc. dr. Laura Tamašauskienė ir prof. dr. Brigita Gradauskienė.

Pastaraisiais metais kyla daug diskusijų apie mitybos įtaką sveikatai. Pacientai, medikai ir studentai susiduria su įvairios informacijos gausa apie maisto produktų sukeltą organizmo reakcijas. Dėl šios priežasties kilo poreikis parengti leidinį, kuriame būtų pateikiama apibendrinta, moksliniais įrodymais pagrįsta informacija apie maisto sukeltą nepageidaujamą reakciją, jų mechanizmus, klinikines formas bei šiuolaikines diagnostikos ir gydymo galimybes.

Pastebėta, kad kai kuriems asmenims suvalgius tam tikro maisto pasireiškia įvairūs simptomai – nuo pilvo skausmo, viduriavimo, tuštinimosi sutrikimų, nuovargio, mieguistumo, galvos skausmo iki odos išbėrimų, dusulio arba kraujospūdžio sumažėjimo. Šie simptomai gali atsirasti dėl alergijos tam tikriems maisto produktams arba kitos kilmės nepageidaujamų reakcijų, t. y. maisto netoleravimo.

Alergija maistui apibrėžiama kaip viena iš nepageidaujamų reakcijų į maistą, atsirandanti dėl specifinio imuninio atsako pakartotinai vartojant tam tikrą maisto produktą. Ji gali pasireikšti įvairiais klinikiniais požymiais, o kai kuriais atvejais – sukelti gyvybei pavojingas būkles. Šios alergijos paplitimas pasaulyje nuolat didėja, ypač išsivysčiusiose šalyse.



Maisto netoleravimas apibrėžiamas kaip neimuninė reakcija į maistą, kylanti dėl metabolinių, toksinių, farmakologinių ir kitų nežinomų mechanizmų. Ji gali sukelti į imuninės kilmės reakcijas panašius klinikinius požymius. Siekiant tinkamai valdyti šias reakcijas, svarbu gebėti jas atpažinti, išmanyti jų mechanizmus, diagnostikos, gydymo ir profilaktikos principus.

Leidinyje „Maisto alergija ir netoleravimas“ aptariama nepageidaujamų reakcijų į maistą klasifikacija, alergijos maistui mechanizmai ir klinikinės išraiškos, apžvelgiama alergijos maistui diagnostika, gydymo būdai, profilaktika, maistui alergiškų asmenų skiepavimo principai. Taip pat aptariami maisto netoleravimo mechanizmai, klinikiniai požymiai, diagnostikos ir gydymo principai. Mokomosios knygos

Aktualijos

pabaigoje pateikiami savikontrolės klausimai ir klinikinių atvejų pavyzdžiai.

Tikimasi, kad mokomoji knyga padės studentams ir rezidentams savarankiškai studijuoti apie alergiją maistui ir jo neto-

leravimą, ruošti diskusijoms, seminarams ir atsiskaitymams, o įvairių specialybių gydytojams suteiks svarbių teorinių ir praktinių žinių apie maisto sukeltas nepageidaujamas reakcijas.

COVID-19 ir gripo sukelta pneumonija

COVID-19 AND INFLUENZA-ASSOCIATED PNEUMONIA

NERINGA VAGULIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Virusinė pneumonija yra viena iš visuomenėje įgytų pneumonijos formų, ypač dažnų gripo sezono ir pandemijų laikotarpiu. Dažniausi etiologiniai sukėlėjai yra gripo A ir B virusai bei sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2, sukeliantis koronaviruso ligą 2019 (COVID-19). Šių infekcijų klinikinė eiga gali labai skirtis – nuo nesunkios viršutinių kvėpavimo takų infekcijos iki sunkios pneumonijos, pasireiškiančios kvėpavimo nepakankamumu arba ūminiu respiracinio distreso sindromu. Didžiausia rizika susirgti sunkia virusine pneumonija gresia vyresnio amžiaus žmonėms, nėščiosioms, sergantiesiems lėtinėmis širdies, plaučių, kepenų, inkstų, onkologinėmis, metabolinėmis arba neurologinėmis ligomis bei esant imunosupresijai. Gydomo sėkmę lemia ankstyva diagnostika, rizikos veiksnių vertinimas, racionalus antivirusinių preparatų ir kitų vaistų skyrimas bei komplikacijų prevencija.

Reikšminiai žodžiai: COVID-19, SARS-Co-V2, gripas, virusinė pneumonija, diagnostika, gydymas.

Summary. Viral pneumonia is a significant cause of community-acquired pneumonia, particularly during influenza seasons and pandemics. Influenza A/B viruses and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 are the most common pathogens, with clinical presentations ranging from mild upper respiratory tract infections to severe pneumonia, respiratory failure, and acute respiratory distress syndrome. Older adults, pregnant women, individuals with chronic comorbidities, and immunosuppressed patients are at the highest risk. Successful treatment is determined by early diagnosis, thorough assessment of risk factors, the rational administration of antiviral agents and other medications, and the prevention of complications.

Keywords: COVID-19, SARS-Co-V2, influenza, viral pneumonia, diagnosis, treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1740>

IVADAS

Virusinės pneumonijos yra viena iš reikšmingų visuomenėje įgytų pneumonijos formų, ypač dažnų gripo sezono ir pandemijų laikotarpiu. Dažniausi suaugusiųjų etiologiniai sukėlėjai yra gripo A ir B virusai bei sunkaus ūminio respiracinio sindromo koronavirusas 2 (SARS-CoV-2), sukeliantis koronaviruso ligą 2019 (COVID-19) [1, 2]. Virusų sukeltų pneumonijų klinikinė eiga įvairi – nuo lengvos infekcijos iki sunkios pneumonijos su kvėpavimo nepakankamumu ir ūminio respiracinio distreso sindromo [3, 4]. Gripo viruso sukelta pneumonija dažniausiai prasideda staiga, pasireiškia febriliu karščiavimu, mialgijomis ir sausu kosuliu, o COVID-19 pneumonijai būdingas ūminis, progresuojantis kvėpavimo nepakankamumas, kuris neretai neatitinka radiologinių pokyčių. Diagnostikai svarbūs greitieji etiologiniai testai arba polimerazinės grandininės reakcijos (PGR) tyrimas, o gydymui – antivirusiniai vaistai, deguonies terapija esant kvėpavimo nepakankamumui bei komplikacijų prevencija.

COVID-19 PNEUMONIJA

Pasaulio sveikatos organizacija 2019 m. gruodį paskelbė apie naujos ligos, sukeltos SARS-CoV-2, atsiradimą, o 2020 m. kovo 11 d., įvertinusi šio viruso spartų plitimą ir sukeliamos ligos sunkumą, paskelbė pasau-

linę pandemiją. SARS-CoV-2 virusas priklauso *Coronaviridae* šeimai, pasižymi dideliu virulentiškumu, gali sukelti ūminį respiracinio distreso sindromą, sisteminių uždegiminių atsaką ir dauginių organų nepakankamumą [5, 6]. Dažniausiai virusas perduodamas oro lašeliniu būdu, kai užsikrėtęs žmogus kosėja arba čiaudi, tačiau galimas ir netiesioginis plitimas per užterštus paviršius bei rankų kontaktą, kai virusas patenka ant akių, nosies arba burnos gleivinės. Inkubacinis laikotarpis gali trukti nuo 1 d. iki 2 sav., dažniausiai – 5–6 d. [7, 8].

COVID-19 reikėtų įtarti visiems pacientams, kuriems pasireiškia bent vienas arba keli iš šių simptomų: karščiavimas (≥ 38 °C) arba šaltkrėtis, kosulys, dusulys, nuovargis, mialgija, galvos ir gerklės skausmas, uoslės arba skonio praradimas be aiškos priežasties, taip pat virškinamojo trakto simptomai (pykinimas, vėmimas, viduriavimas) be kitos priežasties. Diagnozė patvirtinama atlikus laboratorinius tyrimus. Virusas nustatomas tiriant nazofaringiniais ir ryklės tepinėliais. Etiologinės diagnostikos metodai pateikiami 1 lentelėje.

Krūtinės ląstos rentgenograma yra greitai ir plačiai prieinamas radiologinės diagnostikos metodas pneumonijai nustatyti. SARS-CoV-2 viruso sukeltos pneumonijos radiologiniai požymiai: abipusė infiltracija (dažniau periferijoje), „matinio stiklo“ vaizdas (rentgenogramoje nustatomas rečiau), konsolidacija (dažnesnė vėlesnėse stadijose) [9]. Krūtinės ląstos kompiuterinė tomogra-

Pulmonologija ir alergologija

fija (KT) pasižymi 90–94 proc. jautrumu COVID-19 pneumonijai diagnozuoti [10], todėl KT yra ypač svarbi tais atvejais, kai įtariama COVID-19 pneumonija, tačiau laboratoriniai SARS-CoV-2 tyrimai yra neigiami. Klinikinė šios infekcijos išraiška gali labai skirtis – nuo peršalimo simptomų iki sunkios pneumonijos, sukeliančios ūminį respiracinio distreso sindromą.

Didesnė sunkios COVID-19 formos rizika gresia [11]:

- vyresniems nei 65 metų asmenims;
- nėščiosioms (ypač trečiajame trimestre);
- sergantiesiems lėtinėmis širdies ligomis: išemine širdies liga, arterine hipertenzija, širdies nepakankamumu, kardiomiopatija;
- sergantiesiems lėtinėmis plaučių ligomis: lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL), astma, intersticinėmis plaučių ligomis, cistinė fibrozė;
- sergantiesiems kepenų ligomis: ciroze, lėtiniu virusiniu arba autoimuniniu hepatitu;
- sergantiesiems neurologinėmis, nervų ir raumenų ligomis: po insulto, sergantiesiems Parkinsono liga, cerebriniu paralyžiumi, išsėtine skleroze, raumenų distrofijomis;
- sergantiesiems cukriniu diabetu (ypač dekompenzuota forma arba esant komplikacijoms);
- sergantiesiems onkologinėmis ligomis;
- sergantiesiems lėtine inkstų liga (ypač esant paskutinės stadijos inkstų nepakankamumui, gydomiems hemodialize);
- nutukusiems asmenims, kurių kūno masės indeksas (KMI) siekia arba viršija 30 kg/m²;
- imunosupresiniams pacientams: sergantiems pirminiu imunodeficitu, įgytu žmogaus imunodeficitu viruso (ŽIV) infekcija, po organų arba kamieninių ląstelių transplantacijos, chemoterapijos arba gydymo didelėmis gliukokortikoidų dozėmis;
- socialinės globos ir slaugos įstaigų gyventojams;
- sveikatos priežiūros darbuotojams.

COVID-19 pneumonijos gydymas priklauso nuo ligos sunkumo, deguonies poreikio ir sisteminių uždegimo požymių. Gydymo pasirinkimą lemia COVID-19 kliniškas sunkumo laipsnis, simptomų pradžios laikas, rizikos veiksniai, galintys nulemti ligos progresavimą iki sunkios formos arba mirties, lėtinių ir ūminių plaučių, širdies ir kraujagyslių, inkstų bei kepenų sistemos funkcijos sutrikimų laipsnis, amžius ir nėštumo būklė. COVID-19 kliniško sunkumo klasifikacija, lemianti gydymo taktiką, pateikiama 2 lentelėje, o gydymas – 3 lentelėje [12].

1 lentelė. Etiologinės diagnostikos metodai gripui patvirtinti

Diagnostikos metodas	Atsakymo laikas	Jautrumas	Specifiškumas	Tyrimo atlikimo vieta
Greitieji antigeno testai	≤ 10 min.	50–80 proc.	97–100 proc.	Pirminė sveikatos priežiūra, skubi patikra didelio protrūkio metu
Greitieji molekuliniai testai	15–30 min.	90–98 proc.	97–100 proc.	Skubiosios pagalbos ir stacionaro skyriai
Atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos metodas	Nuo kelių val. iki 1 d.	95–97 proc.	98–100 proc.	Klinikinės mikrobiologijos laboratorija

2 lentelė. COVID-19 kliniškas sunkumas, lemiantis gydymo pasirinkimą

COVID-19 sunkumo forma	Paciento būklę apibūdinantys požymiai
Lengva ir vidutinio sunkumo	SpO ₂ ≥ 94 proc., kvėpuojant aplinkos oru ir nėra gydymo deguonimi poreikio Jei yra rizikos veiksnių*, gali progresuoti iki sunkios ligos formos arba mirties
Sunki	SpO ₂ < 94 proc., kvėpuojant aplinkos oru, nedidelio srauto deguonies poreikis
Kritinė	Didelio srauto deguonies poreikis arba neinvazinė ventilacija
	Invazinė ventilacija arba ECMO

* Rizikos veiksniai: vyresnis nei 60 metų amžius, kūno masės indeksas, viršijantis 25 kg/m², arterinė hipertenzija, širdies ir kraujagyslių ligos, lėtinės plaučių ligos, onkologinės ligos, imunosupresiniai pacientai ir kt.

COVID-19 – koronaviruso liga 2019; ECMO – ekstrakorporinė membraninė oksigenacija; SpO₂ – deguonies prisotinimas.

Visiems hospitalizuotiems pacientams, jei nėra kontraindikacijų, rekomenduojama venų tromboembolijos profilaktika mažos molekulinės masės heparinais (MMMh). Privalu įvertinti, ar hospitalizuoti pacientai neserga bakterine pneumonija arba kita ūmine liga, galinčia imituoti COVID-19 arba pasireikšti kartu. Esant antrinei bakterinei pneumonijai, skiriamas standartinis antibakterinis gydymas.

GRIPAS

Gripas yra ūminė, sezoniškai pasireiškianti virusinė kvėpavimo takų infekcija, pasižyminti dideliu sergamumu. Gripo virusai priskiriami *Orthomyxoviridae* šeimai ir pagal antigeninę sandarą skirstomi į A, B, C ir D tipus. Žmonėms kliniškai reikšmingiausios yra A ir B tipo virusai. Infekcijos šaltinis yra sergantis asmuo arba besimptomis viruso nešiotojas [13]. Dažniausiai virusas perduodamas oro lašeliu būdu, kai užsikrėtęs žmogus kosėja arba čiaudi, tačiau galimas ir netiesioginis viruso plitimas per užterštus paviršius bei rankų kontaktą, kai virusas patenka ant akių, nosies ar burnos gleivinės [14]. Inkubacinis laikotarpis dažniausiai trunka 1–3 paras, rečiau – kelias valandas iki pirmųjų simptomų pasireiškimo [15]. Gripu sergantis asmuo virusą paprastai išskiria 5–7 d. nuo simptomų pradžios, bet vaikams ir imunosupresiniams pacientams šis laikotarpis gali užsitęsti [16].

3 lentelė. COVID-19 gydymas priklausomai nuo ligos sunkumo

COVID-19 sunkumas	Vaistas
Lengva ir vidutinio sunkumo COVID-19, esant didelei progresavimo rizikai iki sunkios ligos formos arba mirties	- Nirmatrelviras arba ritonaviras (300 arba 100 mg) – gerti du kartus per dieną 5 d.; gydymą pradėti ne vėliau kaip per 5 d. nuo simptomų pradžios. - Remdesiviras (200 mg) – intraveninė infuzija 1 d., po to – 100 mg 2 d.; pradėti ne vėliau kaip per 7 d. nuo simptomų pradžios, jei nirmatrelviras arba ritonaviras yra kontraindikuotinas arba neprieinamas. - Jei kiti gydymo metodai negalimi, apsvastyti dėl gydymo molnipuraviru (800 mg) – gerti du kartus per dieną 5 d. – arba imunine persirgusių COVID-19 plazma.
Sunki COVID-19 (nedidelio srauto deguonies poreikis)	- Sisteminiai gliukokortikoidai (deksametazonas (6 mg/d.) 10 d. arba kiti sisteminiai gliukokortikoidai ekvivalentinėmis dozėmis*). - Remdesiviras (200 mg) – intraveninė infuzija 1 d., po to – 100 mg 4 d. - Tocilizumabas (IL-6 inhibitorius) (8 mg/kg) – vienkartinė intraveninė infuzija, progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims. Sarilumabas (IL-6 inhibitorius) (400 mg) – vienkartinė intraveninė infuzija, rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti tocilizumabo. - Baricitinibas (JAK inhibitorius) (400 mg) – gerti vieną kartą per dieną iki 14 d. progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims**. Tofacitinibas (JAK inhibitorius) (10 mg) – gerti du kartus per dieną iki 14 d., rekomenduojamas kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti baricitinibo arba IL-6 inhibitorių**.
Kritinė COVID-19 (didelio srauto deguonies poreikis arba neinvazinė plaučių ventiliacija)	- Sisteminiai gliukokortikoidai (deksametazonas (6 mg/d.) 10 d. arba kiti sisteminiai gliukokortikoidai ekvivalentinėmis dozėmis*). - Tocilizumabas (IL-6 inhibitorius) (8 mg/kg) – vienkartinė intraveninė infuzija, progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims. Sarilumabas (IL-6 inhibitorius) (400 mg) – vienkartinė intraveninė infuzija, rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti tocilizumabo. - Baricitinibas (JAK inhibitorius) (400 mg) – gerti vieną kartą per dieną iki 14 d. progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims**. Tofacitinibas (JAK inhibitorius) (10 mg) – gerti du kartus per dieną iki 14 d., rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti baricitinibo arba IL-6 inhibitorių**.
Kritinė COVID-19 (invazinė plaučių ventiliacijos arba ECMO poreikis)	- Sisteminiai gliukokortikoidai (deksametazonas (6 mg/d.) 10 d. arba kiti sisteminiai gliukokortikoidai ekvivalentinėmis dozėmis*). - Tocilizumabas (IL-6 inhibitorius) (8 mg/kg) – vienkartinė intraveninė infuzija, progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims. Sarilumabas (IL-6 inhibitorius) (400 mg) – vienkartinė intraveninė infuzija, rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti tocilizumabo. - Baricitinibas (JAK inhibitorius) (400 mg) – gerti vieną kartą per dieną iki 14 d. progresuojant ligai, didėjant uždegiminiams žymenims**. Tofacitinibas (JAK inhibitorius) (10 mg) – gerti du kartus per dieną iki 14 d., rekomenduojama kaip alternatyva, jei nėra galimybės skirti baricitinibo arba IL-6 inhibitorių**.

* Metilprednizolonas – 32 mg/d., prednizolonas – 40 mg/d., hidrokortizonas – 160 mg/d. (50 mg į veną kas 6 val.). ** Vaistai skiriami išimties tvarka – jie neregistruoti Europos vaistų agentūroje (EMA).

COVID-19 – koronaviruso liga 2019; ECMO – ekstrakorporinė membraninė oksigenacija; IL-6 – interleukinas-6; JAK – Janus kinazė.

Gripo virusas gali sukelti tiek pirminę virusinę pneumoniją, tiek būti predisponuojantis veiksnys antrinei bakterinei pneumonijai [17–19]. Pirminė virusinė pneumonija yra retesnė, tačiau pasižymi agresyvesne eiga. Ji dažniausiai prasideda anksti – per maždaug 48 val. nuo pirmųjų simptomų atsiradimo, kai virusas pasiekia apatinius kvėpavimo takus ir sukelia nekrozuojantį bronchiolitą, intersticiumo uždegiminę edemą, kapiliarų ir smulkiųjų kraujagyslių trombozę bei nekrozuojantį alveolitą [18, 20]. Sergant gripo sukelta pneumonija, be įprastų gripui simptomų, anksti pasireiškia dusulys, tachipnėja, o auskultuojant plaučius abipus išklaunami drėgni krepituojuantys arba sausi karkalai. Radiologiniuose tyrimuose nustatoma abipusė intersticinė infiltracija [20, 21]. Ligos eiga gali greitai progresuoti iki kvėpavimo nepakankamumo ir ūminio respiracinio distreso sindromo, o mirtinumas siekia net 40 proc. [18, 20, 22].

Antrinė bakterinė pneumonija dažniausiai pasireiškia vėliau – praėjus daugiau kaip 5 d. nuo gripo simptomų pradžios, kai sumažėjus gripo simptomams ir pagerėjus paciento būklei, vėl atsiranda karščiavimas, kosulys su pūlingu skrepliavimu, o radiologiniuose tyrimuose

nustatomi homogeniniai infiltraciniai pokyčiai [18, 20, 23]. Dažniausias antrinės bakterinės pneumonijos sukėlėjas yra *Streptococcus pneumoniae*, rečiau – *Staphylococcus aureus* [18, 23].

Didesnė sunkios gripo viruso sukeltos pneumonijos rizika gresia [17, 22, 24]:

- vyresniems nei 65 metų amžiaus asmenims;
- jaunesniems nei penkerių metų amžiaus vaikams;
- nėščiosioms arba neseniai pagimdžiusioms (iki 2 sav. po gimdymo) moterims;
- sergantiesiems lėtinėmis širdies ligomis: širdies nepakankamumu, vainikinių arterijų liga;
- sergantiesiems lėtinėmis plaučių ligomis: LOPL, astma, intersticinėmis plaučių ligomis;
- sergantiesiems kepenų ligomis: ciroze, lėtiniu virusiniu arba autoimuniniu hepatitu;
- sergantiesiems neurologinėmis, nervų ir raumėnų ligomis: po insulto, sergantiesiems Parkinsono liga, cerebriniu paralyžiumi;
- sergantiesiems cukriniu diabetu;
- nutukusiems asmenims, kurių KMI siekia arba viršija 40 kg/m²;
- imunosupresiniams pacientams: sergantiesiems pir-

miniū imunodeficitu, įgyta žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija, po organų arba kamieninių ląstelių transplantacijos, chemoterapijos arba gydymo didelėmis gliukokortikoidų dozėmis;

- socialinės globos ir slaugos įstaigų gyventojams;
- sveikatos priežiūros darbuotojams.

Gripas turėtų būti įtariamasis visiems pacientams, kuriems gripo sezono metu pasireiškia ūminės kvėpavimo takų infekcijos simptomai. Diagnozė patvirtinama atlikus laboratorinius tyrimus. Virusas nustatomas tiriant nazofaringiniais ir ryklės tepinėliais. Esant sunkesnei infekcijos eigai ir gavus neigiamus viršutinių kvėpavimo takų mėginių rezultatus, galima tirti trachėjos bei bronchų aspiratą arba bronchoalveolinio lavažo (BAL) mėginius. Etiologinės diagnostikos metodai pateikiami 4 lentelėje.

Gripo gydymui bei profilaktikai skiriami antivirusiniai vaistai – neuramidazės inhibitoriai. Svarbu pradėti gydymą kuo anksčiau, geriausia ne vėliau kaip per 48 val. nuo pirmųjų simptomų atsiradimo, nes vėlesnis gydymo skyrimas mažina jo veiksmingumą ir gali pabloginti ligos prognozę. Antivirusiniai vaistai nerekomenduojami pacientams, sergantiems nesunkia gripo forma ir neturintiems rizikos veiksnių. Esant sunkiai ligos eigai, pirmojo pasirinkimo vaistas yra oseltamiviras, nes šiuo metu nėra pakankamai įrodymų dėl zanamiviro veiksmingumo. Lietuvoje gripo gydymui ir profilaktikai rekomenduojami antivirusiniai vaistai pateikiami 5 lentelėje.

IŠVADOS

SARS-CoV-2 ir gripo virusų sukeltos pneumonijos gali pasireikšti įvairiomis klinikinėmis formomis – nuo lengvos iki sunkios pneumonijos, komplikotos kvėpavimo nepakankamumu ir ūminiu respiracinio distreso sindromu. Sunkiausios formos dažniausiai nustatomos vyresnio amžiaus, lėtinėmis ligomis sergantiems, imunosupresiniams pacientams, neščiosioms bei socialinės globos įstaigų gyventojams. Etiologinei diagnostikai svarbūs greitieji antigeno ir molekuliniai testai. Gydymo sėkmę lemia ankstyva diagnostika, rizikos veiksnių vertinimas, tinkamai parinktas antivirusinis gydymas, deguonies terapija esant hipoksemijai bei komplikacijų prevencija.

LITERATŪRA

1. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. Clin Infect Dis. 2006; 42(4):518–24.
2. Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-acquired pneumonia requiring

4 lentelė. Etiologinės diagnostikos metodai gripui patvirtinti

Diagnostikos metodas	Atsakymo laikas	Jautrumas	Specifiškumas	Tyrimo atlikimo vieta
Greitieji antigeno testai	≤ 10 min.	50–70 proc. (kai kuriuose tyrimuose tik 40 proc.)	90–95 proc.	Pirminė sveikatos priežiūra, skubi patikra didelio protrūkio metu
Greitieji molekuliniai testai	15–30 min.	90–95 proc.	95–100 proc.	Skubiosios pagalbos ir stacionaro skyriai

5 lentelė. Vaistai gripo gydymui ir profilaktikai

Vaistas	Paskitis	Dozavimas	Gydymo trukmė
Oseltamiviras	Gydymas	Gerti 75 mg du kartus per parą (kreatinino klirensas nesiekia 30 ml/min. → 30 mg vieną kartą per parą)	5 d.*
Oseltamiviras	Profilaktika	Gerti 75 mg vieną kartą per parą	10 d.
Zanamiviras**	Gydymas	Inhaliuoti 10 mg (du įkvėpimai po 5 mg) du kartus per parą	5 d.
Zanamiviras**	Profilaktika	Inhaliuoti 10 mg (vienas įkvėpimas po 10 mg) vieną kartą per parą	10 d.

* Esant imunosupresinėms būklėms, sunkios eigos gripui, virusinei pneumonijai, galima skirti ilgiau nei 10 d. ** Neskiriamas esant sunkiai gripo formai.

- hospitalization among U.S. adults. N Engl J Med. 2015; 373(5):415–27.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020; 382(18):1708–20.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020; 180(7):934–43.
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020; 382(8):727–33.
6. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020; 324(8):782–93.
7. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. Ann Intern Med. 2021; 174(1):69–79.
8. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020; 172(9):577–82.
9. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020; 20(4):425–34.
10. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. Radiology. 2020; 296(2):E32–40.
11. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. COVID-19: risk factors for severe disease and death. BMJ. 2020; 368:m1198.
12. Agarwal A, Hunt B, Stegemann M, Rochwerger B, Lamontagne F, Siemieniuk RA, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. BMJ. 2020; 370:m3379.
13. Ip DK, Lau LL, Leung NH, Fang VJ, Chan KH, Chu DK, et al. Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic Influenza virus infections in the community. Clin Infect Dis. 2017; 64(6):736–42.
14. Killingley B, Nguyen-Van-Tam J. Routes of influenza transmission. Influenza Other Respir Viruses. 2013; 7(2):42–51.

15. **Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA.** Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009; 9(5):291–300.
16. **Ng S, Cowling BJ, Fang VJ, Chan KH, Ip DK, Cheng CK, et al.** Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis.* 2010;50(5):707–14.
17. **Paules C, Subbarao K.** Influenza. *Lancet.* 2017; 390(10095):697–708.
18. **Taubenberger JK, Morens DM.** The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol.* 2008; 3:499–522.
19. **McCullers JA.** The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* 2014; 12(4):252–62.
20. **Short KR, Kroeze EJBV, Fouchier RAM, Kuiken T.** Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(1):57–69.
21. **Shieh WJ, Blau DM, Denison AM, DeLeon-Carnes M, Adem P, Bhatnagar J, et al.** 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States. *Am J Pathol.* 2010; 177(1):166–75.
22. **Brundage JF, Shanks GD.** Deaths from bacterial pneumonia during 1918–19 influenza pandemic. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(8):1193–9.
23. **Klein EY, Monteforte B, Gupta A, Jiang W, May L, Hsieh YH, Dugas A.** The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016; 10(5):394–403.
24. **Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, et al.** Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal Influenza. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(6):895–902.

Multi-omics: the future of asthma research

MULTIOMIKA – ASTMOS TYRIMŲ ATEITIS

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Summary. Multi-omics technologies are transforming the understanding and treatment of asthma, a complex and heterogeneous chronic respiratory condition. The integration of genomics, transcriptomics, epigenomics, proteomics, metabolomics, microbiomics, and exposomics enables an in-depth analysis of asthma phenotypes, paving the way for more accurate diagnosis, risk assessment, and personalised therapy. Modern challenges in asthma management, including treatment resistance and the unpredictability of drug effects, highlight the need for precise molecular insight. Advanced tools, such as machine learning, artificial intelligence, and systems biology, offer the capacity to decode intricate biological networks and identify key biomarkers across patient subgroups. Large-scale multi-omics initiatives like Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes (U-BIOPRED), AsthmaMap, and Severe Asthma Research Program (SARP) demonstrate the potential to uncover previously unrecognized disease mechanisms and define endotype-specific therapeutic targets. Although clinical application is still developing, progress in high-throughput technologies and data integration continues to narrow the gap between research and real-world practice. Comprehensive profiling across multiple molecular layers reveals how asthma develops and progresses, offering a path toward truly personalized medicine. Asthma care's future increasingly lies in combining biological, environmental, and clinical data into cohesive strategies for prevention, monitoring, and treatment.

Keywords: asthma, multi-omics, omics analysis, genomics, transcriptomics, multi-omics integration.

Santrauka. Multiomikos technologijos vis labiau keičia astmos – sudėtingos ir heterogeninės lėtinės kvėpavimo takų ligos – supratimą ir gydymo būdus. Genomikos, transkriptomikos, epigenomikos, proteomikos, metabolomikos, mikrobiomikos ir ekspozomikos duomenų integracija leidžia giliau analizuoti astmos fenotipus, prisidedant prie tikslesnės diagnostikos, rizikos vertinimo ir individualizuoto gydymo pasirinkimo. Šiuolaikiniai astmos gydymo iššūkiai, tokie kaip atsparumas vaistams ir prognozavimo neapibrėžtumas, rodo būtinybę naudoti tikslus molekulinis duomenis. Dirbtinis intelektas, automatizuotas mokymasis ir sistemų biologija padeda atskleisti sudėtingus biologinius tinklus ir identifikuoti svarbius skirtingų pacientų biožymenis. Didelės apimties multiomikos projektai, tokie kaip „Nešališki biomarkeriai kvėpavimo takų ligų baigčių prognozavimui“ (U-BIOPRED), „Astmos žemėlapis“ ir „Sunkios astmos tyrimų programa“ (SARP), atskleidė naujus ligos mechanizmus ir galimus terapinius taikinius specifiniams astmos endotipams. Nors klinikinis šių tyrimų pritaikymas dar nėra pakankamai išvystytas, spartus aukštos raiškos technologijų ir didžiųjų duomenų analizės progresavimas leidžia tikėtis artimos integracijos į kasdienę praktiką. Molekuliinių sluoksnių sąveikų analizė padeda geriau suprasti astmos patogenezę ir eigą, o tai suteikia pagrindą individualizuotai medicinai. Astmos gydymo ateitis vis labiau grindžiama gebėjimu integruoti biologinius, aplinkos ir klinikinius duomenis į veiksmingas prevencijos, stebėsenos ir gydymo strategijas.

Reikšminiai žodžiai: astma, multiomika, omikos analizė, transkriptomika, multiomikos integracija.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1697>

INTRODUCTION

Asthma is a chronic inflammatory disease of the airways that affects over 300 million individuals worldwide, posing a major global health burden. Characterized by airflow obstruction, airway hyperresponsiveness, and episodic respiratory symptoms, asthma varies significantly in its clinical presentation and response to treatment [1]. This heterogeneity complicates accurate diagnosis, patient classification, and the selection of effective therapeutic strategies. For some patients, especially those with severe asthma, conventional treatments, such as inhaled corticosteroids, are often insufficient, leading to persistent symptoms and a re-

duced quality of life [2]. Recent advances in molecular biology and high-throughput technologies have introduced a new paradigm in disease research through the omics sciences. These include genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, microbiomics, and exposomics, each providing unique insight into different biological layers [3]. Rather than analyzing these components in isolation, multi-omics integrates data from multiple levels, enabling a more comprehensive understanding of disease mechanisms.

Applying multi-omics in asthma research offers the potential to identify distinct endotypes, biologically defined subtypes of the disease that can be linked to

specific biomarkers and treatment responses [4]. The growing ability to capture detailed molecular profiles using omics tools allows for the development of precision medicine approaches tailored to individual patients. When combined with clinical, phenotypic, and environmental data, multi-omics offers a powerful strategy to uncover the complex interplay between genes, environmental exposures, and immune responses in asthma pathogenesis [5]. This approach is especially important in an era where traditional one-size-fits-all treatments are being replaced by more personalised therapies. Multi-omics not only deepens biological understanding but also brings researchers closer to identifying predictive markers, optimizing treatment decisions, and ultimately improving patient outcomes in asthma care.

METHODS

The scientific review draws on information from freely available foreign scientific periodicals indexed in the Clarivate Analytics Web of Science, Scopus, and SpringerLink databases. The information was collected using the National Center for Biotechnology Information (NCBI), PubMed and PMC, Google Scholar, and the Wiley Online Library search systems. The following keywords were used in the search process: asthma, multi-omics, omics analysis, genomics, transcriptomics, and multi-omics integration. The exclusion criteria applied during the selection of sources included non-peer-reviewed materials, non-English articles, irrelevant subject matter, and publications with low citation impact.

CHALLENGES FACED IN FINDING NEW TREATMENT SOLUTIONS

The drug titration paradox

The identification of new therapeutic targets and tools is essential for improving patient care, as it enables the development of more precise, effective, and personalised treatments. Each year, regulatory agencies approve between 40 and 60 new medications, marking significant progress in the field of medicine [6]. However, discovering and developing these drugs remains an incredibly complex and challenging undertaking. This process is hindered by high costs, lengthy development timelines, low success rates in clinical trials, and the need to understand intricate disease mechanisms at the molecular level. Additionally, issues such as drug resistance and the emergence of rare or poorly understood diseases further emphasize the urgent need for innovative therapeutic approaches.

As scientific knowledge advances, technologies like multi-omics analysis, artificial intelligence, and bioinformatics are becoming indispensable in addressing these challenges. These tools hold the potential to

accelerate the development of novel treatments and improve outcomes for patients. A fundamental principle of pharmacology is that increasing a drug's dose typically results in a stronger therapeutic effect. This concept underlies the practice of anaesthetic titration, where the dosage is adjusted, upward or downward, based on the desired level of drug effect. However, in titration settings, an unexpected inverse relationship between dose and effect is sometimes observed: as the dose increases, the effect diminishes. This phenomenon is known as the drug titration paradox [7].

One explanation for this paradox may lie in individual variability in drug sensitivity. If the observed inverse relationship is merely a result of aggregating data across multiple individuals, then using a mixed-effects analysis should correct the apparent anomaly and reveal the expected positive dose-response relationship. This highlights why, although controlled experimental conditions can clarify the relationship between drug dose and effect, in routine clinical practice, where patient conditions vary and dosages are frequently adjusted to achieve specific responses, it becomes exceedingly difficult to draw definitive conclusions about this relationship.

The "black box" problem

The management of asthma is a complex process. In science, computing, and engineering, a "black box" refers to a device, system, or object that provides useful output without disclosing how it works internally. Its inner processes remain hidden or "black", making its reasoning opaque. When we view the human body as a "black box", it means that each treatment we administer travels through an incredibly complex network of organs, tissues, and biochemical pathways whose interactions and feedback loops are not fully understood (Fig. 1). As a result, although we aim to address a primary issue, the treatment can trigger additional, sometimes unexpected, effects throughout the body.

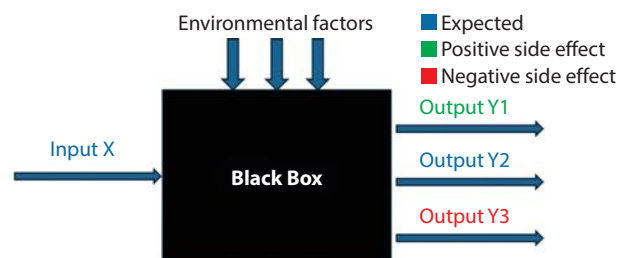


Fig. 1. The "black box" problem

The diagram illustrates the concept of the "black box" problem in complex systems. It shows how a single input (labelled Input X) enters a black box, which represents a system with unknown or poorly understood internal mechanisms. Additionally, environmental factors, depicted as multiple downward-pointing arrows, also influence the "black box", further complicating its internal processing. The system then produces multiple outputs, which may include the expected or intended outcome, a positive side effect, or a negative side effect. Original figure by the author.

These effects might be beneficial or problematic, appearing as side effects, drug interactions, or unforeseen long-term impacts. The challenge is that every person's physiology and genetic makeup vary, so even the same drug dose can produce different outcomes. Ultimately, this view of the body as a "black box" highlights the importance of careful monitoring and individualized approaches: while medical science can predict many patterns of response, it can't always foresee every subtle ripple a treatment might set off in the body's vast, interlinked systems [8].

Scientific research often focuses on exploring the behaviour of complex systems, such as living organisms. To accurately assess how a particular variable influences such systems, especially when using data generated by omics technologies, it is crucial to have a solid understanding of the underlying system. Without this understanding, data interpretation can be prone to error due to the abundance of potential correlations. One proposed explanation for these phenomena is that it represents a case of Simpson's paradox, a statistical illusion that arises when a third variable, correlated with both dose and effect, distorts the apparent relationship. In this instance, patient sensitivity to the drug acted as a confounding factor, leading to the observed paradox. More broadly, hidden group heterogeneity can generate similar misleading results [8, 9].

The next era of disease understanding with multi-omics

Multi-omics refers to the integrated use of various high-throughput screening technologies, such as genomics, epigenomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, lipidomics, microbiomics, and exposomics, to advance the study of human diseases. In addition to these main technologies, new approaches of radiomics, spatial transcriptomics, single-cell omics, phenomics, ionomics, pangenomics, mutagenomics, immunomics, and more are also being integrated. As medical technologies continue to advance rapidly, there is an increasing need for researchers to conduct in-depth analyses of disease pathogenesis. Omics technologies offer powerful, high-throughput screening methods that enable the efficient and comprehensive exploration of the biological underpinnings of human diseases. Each omics layer provides distinct insights, often identifying disease-associated molecules with differential expression that can serve as biomarkers and reveal altered biological pathways or processes between diseased and healthy states (Fig. 2) [10].

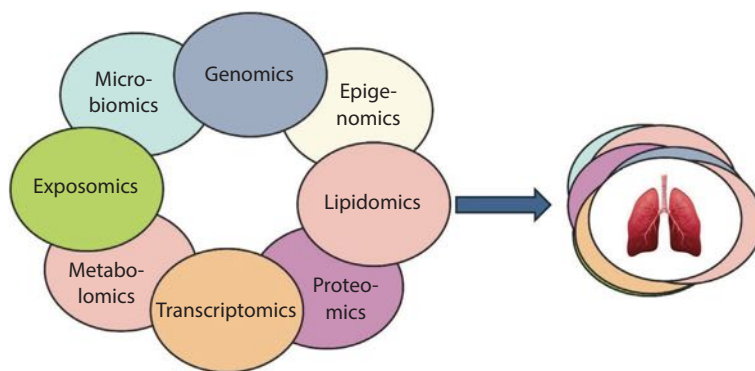


Fig. 2. Integration of multi-omics approaches in lung research

The integration of various omics disciplines in the study of lung biology and disease offers a comprehensive view of biological processes by capturing information at different molecular levels. Original figure by the author.

However, relying on a single omics approach is often insufficient to fully capture the complexity of disease mechanisms. For instance, DNA mutations can affect protein expression and function, potentially resulting in biological dysfunction, yet the degree of functional impairment cannot be determined from genomic data alone. Gene expression levels and the quantity of proteins produced are also closely linked to disease states. Moreover, disease development may be influenced not only by genetic mutations but also by errors in transcription, translation, or other molecular processes [11]. In practice, single-omics studies primarily establish associations with disease phenotypes, reflecting changes that occur during disease progression without necessarily elucidating the underlying causal mechanisms.

Genomics

Genomics is a foundational branch of omics that involves the comprehensive study of an organism's entire genome, aiming to identify, characterise, and understand the function, structure, and interactions of all its genes. It includes high-throughput sequencing, genome assembly, and annotation, and has been widely applied in medicine, most notably through initiatives, such as the Human Genome Project [12]. A major application of genomics is the Genome-Wide Association Study (GWAS), which identifies genetic variants, such as single-nucleotide polymorphisms (SNPs), associated with specific diseases or traits. Despite the utility of GWAS in uncovering novel susceptibility genes and biological pathways, many identified variants lack direct functional relevance. Structural genomics focuses on sequence polymorphisms and chromosomal architecture, allowing the construction of genetic and physical maps to identify traits of interest. Functional genomics, on the other hand, explores gene function and regulation concerning those traits. Other specialised branches of genomics have also emerged [13].

Epigenomics

Epigenomics explores reversible chemical modifications to DNA or histone proteins that influence gene expression without altering the underlying DNA sequence. Key modifications include DNA methylation and various forms of histone modification, both of which play crucial roles in regulating gene activity and fundamental cellular processes, such as development and differentiation [14]. These epigenetic changes can be triggered by environmental or genetic factors and may be stable or even heritable across generations. A growing body of research has linked epigenetic alterations to a range of diseases, including type 2 diabetes, cardiovascular disease, and cancer. Importantly, epigenetic marks are often tissue-specific, adding complexity to their study. Large-scale initiatives, such as the Reference Epigenome Mapping Centres, aim to catalogue these modifications across various tissues and conditions [15].

Transcriptomics

Transcriptomics is the comprehensive study of all RNA transcripts produced by the genome of a cell or tissue under specific conditions. It offers a global view of gene expression dynamics, capturing molecular changes in response to environmental stimuli, pathogenic agents, or developmental signals. The transcriptome includes a wide variety of RNA species, such as protein-coding messenger RNAs (mRNAs) and numerous noncoding RNAs, including long noncoding RNAs (lncRNAs), microRNAs (miRNAs), small interfering RNAs (siRNAs), small nuclear RNAs (snRNAs), piwi-interacting RNAs (piRNAs), enhancer RNAs, and circular RNAs [16].

Although mRNAs represent only a small fraction (1–4%) of total RNA, growing evidence suggests that non-coding RNAs play vital roles in gene regulation and are strongly associated with human diseases, such as diabetes, cancer, cardiovascular disease, and neurological disorders. Among these, circular RNAs have been specifically linked to cardiovascular and central nervous system diseases [17].

RNA sequencing (RNA-seq) has become the primary technology for transcriptomics, enabling high-throughput, quantitative analysis of RNA transcripts, even from small sample sizes. The field has advanced further with the rise of single-cell transcriptomics (scRNA-seq), allowing researchers to resolve gene expression at the level of individual cell types. This is particularly valuable for dissecting heterogeneous tissues in complex diseases like cancer and Alzheimer's disease. Overall, transcriptomics serves as a critical bridge between genomic information and functional gene regulation, with impactful applications in biomedical research.

Proteomics

Proteomics is the large-scale study of the entire set of proteins, collectively known as the proteome, expressed by a cell, tissue, or organism at a given time. Unlike transcriptomics, which measures RNA levels, proteomics provides a more direct and functional snapshot of cellular activity, as protein expression is often regulated by post-transcriptional and post-translational modifications, which may not correlate with RNA levels. This makes proteomics an essential tool for understanding how environmental changes, stressors, or diseases affect cellular functions [18].

Proteomics is typically divided into four major branches:

- Sequence proteomics, which identifies the amino acid sequences of proteins, often using techniques, such as high-performance liquid chromatography.
- Structural proteomics, which investigates the three-dimensional structures of proteins to infer function, using methods including X-ray crystallography, nuclear magnetic resonance, and electron microscopy.
- Functional proteomics, which studies protein activity and interactions, often using yeast hybrid systems or protein microarrays.
- Expression proteomics, which quantifies protein levels to identify expression changes across different conditions [19].

Importantly, proteins often undergo post-translational modifications, including phosphorylation, glycosylation, ubiquitination, acetylation, and nitrosylation, that regulate key processes, such as signal transduction, enzymatic activity, and protein transport. Specialized fields, such as phosphoproteomics, focus on these modifications and have revealed critical insights into various diseases. Overall, proteomics serves as a powerful tool in both biomedical and biological research, enabling the discovery of disease mechanisms, biomarkers, and therapeutic targets through a comprehensive understanding of protein function and regulation [20].

Metabolomics and lipidomics

Metabolomics is the comprehensive study of small-molecule metabolites that are produced through cellular metabolic processes. These metabolites, which include carbohydrates, fatty acids, amino acids, and other intermediates or end products, reflect the biochemical state of cells and tissues, offering a direct readout of physiological and pathological changes [21]. Lipidomics is a rapidly growing field at the intersection of lipid biology, analytical technology, and medicine. Its primary goal is to create a comprehensive map of the lipidome – the complete set of lipids within a cell,

tissue, or organism. Owing to their structural complexity, functional diversity, and high abundance of lipids in biological systems, lipidomics has evolved from a sub-discipline of metabolomics into a distinct area of study [22]. Metabolomics mainly focuses on the hydrophilic classes, while lipidomics has emerged as an independent omics field owing to the complexities of the organismal lipidomes. Metabolomics is typically categorized into untargeted (broad profiling) and targeted (specific compound quantification) approaches.

In human health research, metabolomics has proven valuable in identifying biomarkers and unravelling mechanisms underlying disease progression. For example, altered metabolite levels or ratios have been linked to metabolic disorders and chronic conditions. Moreover, metabolomics can be integrated with other omics data to reveal system-wide interactions: mRNA levels may predict metabolite concentrations, gut microbiota have been linked to altered amino acid profiles in fibromyalgia patients, and mitochondrial protein expression has been correlated with acylcarnitine and acetyl-CoA levels in hypertrophic cardiomyopathy. Metabolomics serves as a vital link between genotype and phenotype, offering rich insights into the molecular basis of health, disease, and environmental adaptation. Its integration with other omics layers continues to enhance our understanding of complex biological systems across medical research domains. Metabolomics and lipidomics have become essential tools for investigating fundamental biological processes and uncovering the molecular mechanisms underlying human diseases. Distinct metabolites and lipids possess unique functional characteristics and play critical roles in regulating a wide range of cellular activities, including proliferation, metabolism, organelle function, endocytosis, autophagy, stress responses, apoptosis, signal transduction, and ageing [23].

Microbiomics

Microbiomics is a scientific field dedicated to the comprehensive study of microbial communities, known as microbiomes, that inhabit various ecosystems, including those on and within plants, animals, and humans. These communities, which consist of bacteria, archaea, protozoa, fungi, and viruses, play essential roles in maintaining ecosystem function, influencing everything from nutrient cycling and climate regulation to plant, animal, and human health [24]. In humans, the gut microbiome is of particular interest due to its significant variability among individuals, largely shaped by environmental factors rather than genetics. As a result, the microbiome often provides a more accurate explanation for differences in clinical phenotypes under specific conditions than genetic factors alone. This has led to the discovery of links

between gut microbiota and various diseases, including neurological disorders, renal failure, and cancer.

Microbiomics employs a combination of DNA- and RNA-based methods, such as metagenomics and metatranscriptomics, alongside biochemical and bioinformatics tools, to analyse the composition, functional capabilities, and dynamic changes of microbial communities over time and space. Among these, 16S rRNA gene sequencing remains one of the most widely used techniques for assessing microbial diversity [25]. As the field advances, microbiomics continues to transform our understanding of ecosystem functioning and offers promising approaches to the restoration and management of degraded environments.

Exposomics

Exposomics is the study of the environmental exposure throughout a person's life and its influence on health and disease. This involves several exposures, such as lifestyle factors (diet, smoking, etc.), air pollution, chemical exposures, and many others. The environment to which a person is exposed (the exposome) constantly influences the development and progression of asthma. This ongoing interaction between environmental factors and individual biology adds complexity to understanding asthma's pathophysiology and evolution. As awareness grows among healthcare providers, there is increasing recognition of how environmental exposures contribute to asthma's onset, symptom severity, long-term outcomes, and overall disease course [26, 27].

The exposome concept takes into account all exposures a person experiences throughout their lifetime and how these exposures affect health. Within this context, some associations between environmental factors and asthma are well-established, while others remain less clear or demonstrate varied effects depending on a person's age, genetic background, and the duration or intensity of exposure. Continued research is essential to unravel these complexities, enabling more targeted, personalised approaches to treatment and a deeper understanding of how environmental factors affect both individuals and broader at-risk populations.

INTEGRATION OF MULTI-OMICS DATA

Integrating multi-omics data requires various approaches depending on study design. Common methods include simple correlations and combined mapping, where shared drivers or regulatory influences cause elements across omics layers to correlate. More advanced techniques, like mediation analysis, assess causal relationships, for example, testing if gene expression mediates the effect of a single-nucleotide polymorphism on disease. Similar strategies have been applied across other omics layers. Network-based modelling is

another powerful framework, where multi-omics data are represented as nodes and edges within biological networks. These can be data-driven or informed by existing molecular interactions, such as metabolic pathways, protein-protein interactions, or genomic structures. A key challenge in multi-omics studies is aligning identifiers across datasets, often resolved using databases like Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). Ideally, multi-omics data are collected from the same samples, but in practice, datasets like genome-wide association studies (GWAS) and transcriptomics are often derived from different cohorts. In such cases, tools like expression quantitative trait loci mapping can bridge the gap. However, assumptions, such as RNA abundance reflecting protein levels, are not always true. While some proteins show strong RNA-protein correlation, most exhibit modest or inconsistent relationships due to regulatory processes like translation control and protein turnover. Understanding these discrepancies is essential for accurate interpretation, especially in disease contexts. Co-expression networks, built from control and disease-specific gene expression data, help identify modules and key drivers linked to pathology. While many networks are undirected, integrating genetic data can infer causality and highlight disease-relevant pathways [3].

Omics for the future in asthma

Asthma is a prevalent and complex disease with multiple distinct phenotypes, each potentially responsive to different targeted therapies. Better characterisation of these phenotypes and a deeper understanding of their biological foundations are essential for implementing precision medicine approaches. Advances in various omics technologies, including (epi)genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, microbiomics, and exposomics, have enabled researchers to examine asthma from multiple biological perspectives. With technological progress, the use of omics in asthma research has expanded significantly, narrowing the gap between laboratory discoveries and clinical application. However, several design and methodological challenges must still be addressed before omics can be fully integrated into routine asthma care. Collaborative efforts within harmonised frameworks, such as international consortia using standardised methodologies, are critical to overcoming these barriers.

Over the past two decades, numerous large-scale international collaborations have been launched to deepen our understanding of asthma. Multi-omics projects, in particular, are the result of long-term, intensive efforts by multidisciplinary research teams. One notable example is the Severe Asthma Research Program (SARP) in the United States, a multicentre initiative focused on exploring severe asthma in both adults and children by integrating clinical and cellular data. In Europe, the U-Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes (U-BIOPRED) project has taken a similar approach, aiming to uncover insights into severe asthma across age groups by combining data from multiple omics layers. Another broad initiative, Mechanisms of the Development of Allergy (MeDALL), investigated the molecular mechanisms behind allergic diseases, including asthma, using multi-omics strategies [28, 29].

Integrative omics in asthma

Integrating multi-omics profiling offers a powerful avenue for comprehensively characterising the molecular and biological landscape of asthma. Theoretical applications of machine learning have enabled the combination of data from genomics, transcriptomics, epigenomics, proteomics, metabolomics, and microbiomics. This integrated approach is key to developing models that identify diagnostic and predictive markers

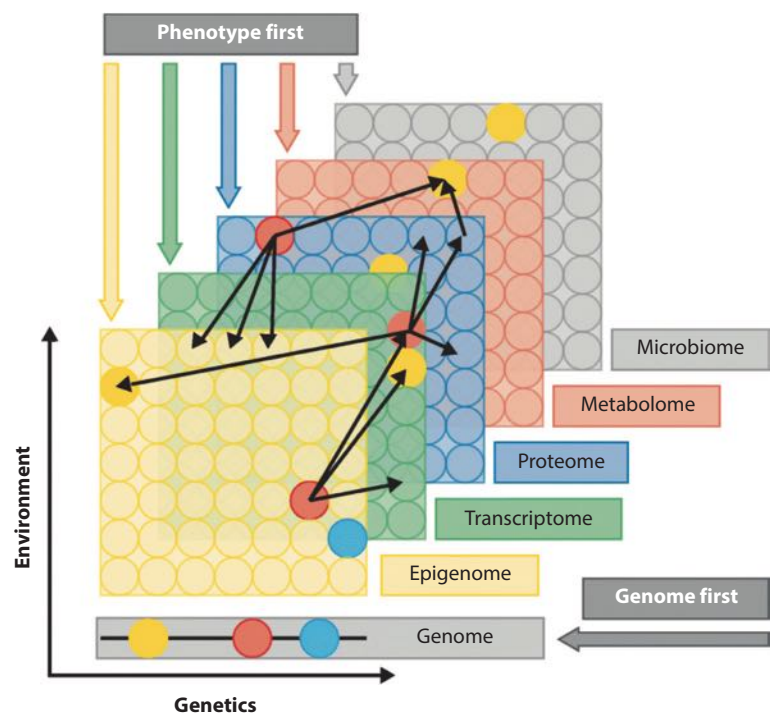


Fig. 3. Various omics data types and research approaches used to study disease

Each layer represents a distinct type of omics data, capturing comprehensive information about a specific class of molecules, illustrated as circles. With the exception of the genome, all other layers are influenced by both genetic regulation and environmental factors, which may affect each molecule to varying degrees [3]

across different patient populations and varying degrees of asthma severity. Machine learning also plays a critical role in defining asthma endotypes and forecasting the effectiveness of endotype-specific therapies, thus supporting personalised precision medicine. Commonly used techniques for patient stratification include unsupervised methods, such as K-means clustering, as well as supervised approaches such as random forests, decision trees, logistic regression, and feature selection. These methods help uncover patterns and correlations within high-dimensional omics datasets [30]. Despite its potential, multi-omics integration in asthma research is still at an early stage. Many of the biomarkers and risk factors identified through these analyses require further validation through experimental studies and clinical trials. To generate robust and clinically meaningful evidence, larger sample sizes and advancements in computational methodologies are essential [31].

Integrative omics, or multi-omics, in asthma involves combining data from multiple molecular layers to better understand disease mechanisms. Most studies have focused on pairing two layers (e.g., eQTL studies), while fewer have explored more comprehensive integration. Merging three or more omics layers, especially those with complementary information, can enhance biological insight and reduce noise, leading to more meaningful discoveries. It is also believed that integrating more omics layers can reduce the required sample size, as shown in a study where combining 5–7 layers achieved perfect COPD classification with as few as six subjects [32]. That study also used permutation and cross-validation to prevent overfitting, an important consideration when predictors outnumber samples.

Several supervised and unsupervised methods have been developed for multi-omics analysis. Supervised approaches (e.g. machine learning) use predefined labels, while unsupervised methods, such as Similarity Network Fusion, iClusterPlus, PINSPPlus, and Spectrum [33, 34], cluster data based on internal similarities. There is currently no gold standard method, and the choice of technique should depend on the dataset's features. Unsupervised techniques are especially useful in early, exploratory phases due to their unbiased nature.

Traditionally, these approaches have analysed bulk tissue, but emerging single-cell omics now allow molecular profiling at the individual cell level. Single-cell multi-omics enables detailed investigation of the (epi) genome, transcriptome, proteome, and metabolome within a single cell [35, 36]. In asthma, single-cell transcriptomics has already revealed novel cell types and altered cellular states, offering fresh insights into disease pathogenesis.

Benefits of omics analysis in asthma research

Omics research enables comprehensive molecular profiling of asthma patients, allowing for the identification of biomarkers linked to specific endotypes and the discovery of novel mechanisms involving genes, proteins, metabolites, and microbiota that contribute to asthma progression. This, in turn, supports the development of more targeted therapies. Integrating multi-omics and non-omics data through statistical methods enhances precision medicine in asthma by informing diagnosis, risk stratification, and personalised treatment strategies [37].

Advancements in omics have significantly deepened our understanding of asthma's molecular underpinnings. For instance, GWAS have uncovered numerous genetic loci associated with asthma susceptibility across various populations. Similarly, epigenome-wide association studies have identified distinctive DNA methylation patterns linked to the disease. Protein levels related to inflammation, apoptosis, and cell proliferation also fluctuate during asthma, and proteomic analysis of these changes offers further insight into the pathophysiology of bronchial asthma [38]. The U-BIOPRED project exemplifies the application of transcriptomics, proteomics, lipidomics, metabolomics, and clinical phenotyping to define multiple asthma endotypes and identify genes involved in inflammatory pathways. Overall, omics approaches offer unprecedented opportunities to identify asthma endotypes and biomarkers, which is particularly critical in managing the disease [39].

The future of omics in asthma

Asthma is a complex, dynamic condition influenced by interactions among diverse molecular and cellular pathways. Instead of viewing it as a single disease, it is more accurately understood as a system of interrelated endotypes and phenotypes shaped by genomic, epigenomic, proteomic, metabolomic, and environmental factors.

The rise of cost-effective omics technologies has enabled their routine use in asthma research, providing deep molecular insights [40]. The integration of multiple omics layers, combining genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, microbiomics, and exposomics, has enhanced our understanding of asthma pathogenesis, subtypes, and progression. Projects, such as AsthmaMap and U-BIOPRED demonstrate how this approach can reveal underlying mechanisms and identify novel biomarkers and therapeutic targets. Systems biology, which contextualizes these omics layers within biological networks, offers a holistic view of asthma's molecular landscape. When applied longitudinally, it can uncover dynamic changes over time, linking molecular signatures with clinical outcomes. Tools

such as genome-wide and epigenome-wide association studies (GWASs, EWASs), breath-based metabolomics (e. g. eNoses), pharmacogenomics, and microbiome profiling hold promise for real-time, non-invasive, and personalised asthma care [41, 42]

However, translating these findings into clinical practice requires overcoming several challenges: standardising omics analysis techniques, identifying minimal yet informative biomarker sets, validating clinical relevance beyond statistical significance, and ensuring cost-effectiveness. Current advances in portable sequencing and tailored genetic chips may support future clinical implementation. Ultimately, integrating multi-omics data with clinical, environmental, and digital health records in diverse populations will be key to advancing precision medicine in asthma. This approach may enable more accurate diagnosis, better risk stratification, and targeted treatment strategies, paving the way for personalised, effective, and equitable asthma care.

CONCLUSIONS

Understanding of asthma, a highly complex and prevalent disease, has been greatly enhanced through omics techniques examining the genome, transcriptome, and epigenome. The integration of multiple omics layers, particularly when combined with clinical features, environmental data, and machine learning, provides a powerful framework to identify asthma endotypes, understand pathophysiological mechanisms, and discover novel therapeutic targets. Initiatives such as the U-BIOPRED and AsthmaMap projects exemplify how omics data can reveal biologically distinct subtypes and guide more precise, individualised treatments. Furthermore, advanced technologies like scRNA-seq, portable genetic sequencers, and breath-based metabolomics are beginning to show promise for future clinical applicability.

Despite these advances, the full clinical translation of omics in asthma remains in its early stages. Key challenges include the need for standardised protocols, reproducibility across cohorts, tissue-specific sampling, and the development of cost-effective and scalable tools for real-world use. Multidisciplinary collaboration, high computational capacity, and well-characterized, multi-ethnic longitudinal cohorts will be essential to address these challenges and validate the clinical utility of omics-guided strategies. Integrating multi-omics data within a systems biology framework offers a transformative path toward precision medicine in asthma. With continued investment in technology, data integration, and rigorous study design, this approach holds significant potential to revolutionize asthma care by enabling more accurate diagnosis, improved disease monitoring, and targeted therapeutic interventions tailored to individual patient profiles.

REFERENCES

1. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2023; 33(1):7.
2. Asher MJ, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, et al. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: global asthma network phase I cross-sectional study. *Lancet.* 2021; 398(10311):1569–80.
3. Hasin Y, Seldin M, Lusis A. Multi-omics approaches to disease. *Genome Biol.* 2017; 18(1):83.
4. Tyler SR, Bunyavanich S. Leveraging -omics for asthma endotyping. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144(1):13–23.
5. Kwah JH, Somani SN, Stevens WW, Kern RC, Smith SS, Welch KC, et al. Clinical factors associated with acute exacerbations of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(6):1598–605.
6. Wang Y, Yang F, Wang B, Xie L, Chen W. New FDA drug approvals for 2024: synthesis and clinical application. *Eur J Med Chem.* 2025; 285:117241.
7. Schamberg G, Brown EN. The drug titration paradox is Simpson's paradox. *Clin Pharmacol Ther.* 2021; 110(6):1424–1425.
8. Pearl J. An introduction to causal inference. *Int J Biostat.* 2010; 6(2):Article 7.
9. MacKinnon DP, Lamp SJ. A unification of mediator, confounder, and collider effects. *Prev Sci.* 2021; 22(8):1185–93.
10. Liu X, Peng T, Xu M, Lin S, Hu B, Chu T, et al. Spatial multi-omics: deciphering technological landscape of integration of multi-omics and its applications. *J Hematol Oncol.* 2024; 17(1):72.
11. Williams AG, Thomas S, Wyman SK, Holloway AK. RNA-seq Data: Challenges in and recommendations for experimental design and analysis. *Curr Protoc Hum Genet.* 2014; 83:11.13.1–20.
12. Muthamilarasan M, Singh NK, Prasad M. Multi-omics approaches for strategic improvement of stress tolerance in underutilized crop species: a climate change perspective. *Adv Genet.* 2019; 103:1–38.
13. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers.* 2021; 1(1):59.
14. Stricker SH, Köferle A, Beck S. From profiles to function in epigenomics. *Nat Rev Genet.* 2017; 18(1):51–66.
15. Bernstein BE, Stamatoyannopoulos JA, Costello JE, Ren B, Milosavljevic A, Meissner A, et al. The NIH roadmap epigenomics mapping consortium. *Nat Biotechnol.* 2010; 28(10):1045–8.
16. Raza A, Tabassum J, Kudapa H, Varshney RK. Can omics deliver temperature resilient ready-to-grow crops? *Crit Rev Biotechnol.* 2021; 41(8):1209–32.
17. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nat Rev Genet.* 2009; 10(1):57–63.
18. Aizat WM, Hassan M. Proteomics in systems biology. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1102:31–49.
19. Mosa KA, Ismail A, Helmy M. Omics and system biology approaches in plant stress research. In book: *Plant stress tolerance: an integrated omics approach*, 2017. p. 21–34.
20. Wu R, Haas W, Dephousse N, Huttlin EL, Zhai B, Sowa ME, et al. A large-scale method to measure absolute protein phosphorylation stoichiometries. *Nat Methods.* 2011; 8(8):677–683.
21. Fiehn O. Metabolomics – the link between genotypes and phenotypes. *Plant Mol Biol.* 2002; 48(1–2):155–71.
22. Lam SM, Tian H, Shui G. Lipidomics, en route to accurate quantitation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017; 1862(8):752–61.
23. Wang R, Li B, Lam SM, Shui G. Integration of lipidomics and metabolomics for in-depth understanding of cellular mechanism and disease progression. *J Genet Genomics.* 2020; 47(2):69–83.
24. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome.* 2020; 8(1):103.
25. Claesson MJ, Wang Q, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, Cole JR, Ross RP, et al. Comparison of two next-generation sequencing technologies for resolving highly complex microbiota composition using tandem variable 16S rRNA gene regions. *Nucleic Acids Res.* 2010; 38(22):e200.

26. Yang IV, Lozupone CA, Schwartz DA. The environment, epigenome, and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(1):14–23.
27. Renz H, Holt PG, Inouye M, Logan AC, Prescott SL, Sly PD. An exposome perspective: Early-life events and immune development in a changing world. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(1):24–40.
28. Wenzel SE, Busse WW, National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the severe asthma research program. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; 119(1):14–21; 22–3.
29. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *Eur Respir J.* 2015; 46(5):1322–33.
30. Tayal U, Verdonchot JAJ, Hazebroek MR, Howard J, Gregson J, Newsome S, et al. Precision phenotyping of dilated cardiomyopathy using multidimensional data. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(22):2219–32.
31. Zhang W, Zhang Y, Li L, Chen R, Shi F. Unraveling heterogeneity and treatment of asthma through integrating multi-omics data. *Front Allergy.* 2024; 5:1496392.
32. Li CX, Wheelock CE, Sköld CM, Wheelock ÅM. Integration of multi-omics datasets enables molecular classification of COPD. *Eur Respir J.* 2018; 51(5):1701930.
33. John CR, Watson D, Barnes MR, Pitzalis C, Lewis MJ. Spectrum: fast density-aware spectral clustering for single and multi-omic data. *Bioinformatics.* 2020; 36(4):1159–66.
34. Wang B, Mezlini AM, Demir F, Fiume M, Tu Z, Brudno M, et al. Similarity network fusion for aggregating data types on a genomic scale. *Nat Methods.* 2014; 11(3):333–7.
35. Macaulay IC, Ponting CP, Voet T. Single-cell multiomics: multiple measurements from single cells. *Trends Genet.* 2017; 33(2):155–68.
36. Hu Y, An Q, Sheu K, Trejo B, Fan S, Guo Y. Single cell multi-omics technology: methodology and application. *Front Cell Dev Biol.* 2018; 6:28.
37. Donovan BM, Bastarache L, Turi KN, Zutter MM, Hartert TV. The current state of omics technologies in the clinical management of asthma and allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 123(6):550–7.
38. Hancock DB, Romieu I, Shi M, Sienra-Monge JJ, Wu H, Chiu GY, et al. Genome-wide association study implicates chromosome 9q21.31 as a susceptibility locus for asthma in mexican children. *PLoS Genet.* 2009; 5(8):e1000623.
39. Shaw DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Roberts G, Corfield J, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J.* 2015; 46(5):1308–21.
40. Wetterstrand KA. DNA sequencing costs: data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). National Human Genome Research Institute, 2013.
41. Ivanova O, Richards LB, Vijverberg SJ, Neerincx AH, Sinha A, Sterk PJ, et al. What did we learn from multiple omics studies in asthma? *Allergy.* 2019; 74(11):2129–45.
42. Radzikowska U, Baerenfaller K, Cornejo-Garcia JA, Karaaslan C, Barletta E, Sarac BE, et al. Omics technologies in allergy and asthma research: an EAACI position paper. *Allergy.* 2022; 77(10):2888–908.

Alergija maistui ir jo netoleravimas: panašumai ir skirtumai

FOOD ALLERGY AND FOOD INTOLERANCE: SIMILARITIES AND DIFFERENCES

LAURA TAMAŠAUSKIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. Maistas gali sukelti įvairias nepageidaujamas reakcijas, kurios pasireiškia veikiant imuniniams arba neimuniniams mechanizmams. Alergija maistui apibrėžiama kaip viena iš nepageidaujamų reakcijų į maistą. Ji atsiranda dėl specifinio imuninio atsako pakartotinai vartojant tam tikrą maisto produktą. Maisto netoleravimas apibrėžiamas kaip neimuninė reakcija į maistą. Ji kyla dėl metabolinių, toksinių, farmakologinių ir kitų nežinomų mechanizmų. Šiame straipsnyje aptariamos alergijos maistui ir maisto netoleravimo klinikinės išraiškos, diagnostikos ir gydymo principai.

Reikšminiai žodžiai: alergija maistui, maisto netoleravimas, alergenai, alerginės reakcijos, imuninė sistema.

Summary. Food can cause various adverse reactions that develop through immune or non-immune mechanisms. Food allergy is defined as an adverse food reaction that results from a specific immune response following repeated exposure to a particular food. Food intolerance is defined as a non-immune reaction to food arising from metabolic, toxic, pharmacological, or other unknown mechanisms. This review article discusses the clinical manifestations, diagnostic approaches, and management principles of food allergy and food intolerance.

Keywords: food allergy, food intolerance, allergens, hypersensitivity reactions, immunological mechanisms.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1741>

IVADAS

Pastaruoju metu stebimas didelis susidomėjimas maisto poveikiu sveikatai. Pastebima, kad daliai asmenų suvalgius tam tikro maisto atsiranda įvairūs simptomai – nuo pilvo skausmo, viduriavimo, tuštinimosi sutrikimų, nuovargio, mieguistumo, galvos skausmo iki išbėrimų odoje, dusulio arba kraujospūdžio sumažėjimo. Šie simptomai gali atsirasti dėl alergijos tam tikriems maisto produktams arba kitos kilmės nepageidaujamų reakcijų – maisto netoleravimo.

Alergija maistui apibrėžiama kaip viena iš nepageidaujamų reakcijų į maistą. Ji atsiranda dėl specifinio imuninio atsako pakartotinai vartojant tam tikrą maisto produktą ir sukelia įvairialypius klinikinius požymius [1–5]. Alergijos maistui paplitimas didėja visame pasaulyje, ypač išsivysčiusiose šalyse [2, 6, 7]. Alergija maistui gali atsirasti nuo bet kurio maisto produkto, tačiau išskiriami dažniausi alergenai yra vėžiagyviai, grūdai, sudėtyje turintys glitimo, vištos kiaušinis, žuvis, riešutai, soja, karvės pienas, salierai, garstyčios, sezamo sėklos, sieros dioksidas ir sulfitai (tai nėra tikrieji alergenai, tačiau, žinoma, kad jie sukelia maisto netoleravimo reakcijas), lubinai ir moliuskai [8–10].

Maisto netoleravimas apibrėžiamas kaip neimuninė reakcija į maistą. Ji kyla dėl metabolinių, toksinių, farmakologinių ir kitų nežinomų mechanizmų bei sukelia į imuninės kilmės reakcijas panašius klinikinius

požymius [11–13]. Manoma, kad šį negalavimą patiria iki 20 proc. gyventojų, dažniau suaugusieji [7].

Šiame straipsnyje aptariamos alergijos maistui ir maisto netoleravimo klinikinės išraiškos, diagnostikos ir gydymo principai.

ALERGIJOS MAISTUI KLINIKINĖS IŠRAIŠKOS

Maisto alergenai gali sukelti įvairių organų sistemų simptomus, priklausomai nuo patogenezinio mechanizmo, kuris klasifikuojamas į:

- susijusį su imunoglobulinu (Ig) E,
- nesusijusį su IgE,
- mišrų (susijusį su IgE ir ląsteliniu imunitetu) [1–5].

Su IgE susijusi maisto alergija pasireiškia tada, kai po kontakto su tam tikru maisto produktu B limfocitai gamina specifinius IgE antikūnus, kurie prisijungia prie putliųjų ląstelių ir bazofilų receptorių. Pakartotinai kontaktuojant su alergenais, šie alergenai jungiasi prie jau esančių antikūnų, sukeldami ląstelių degranuliaciją ir biologiškai aktyvių medžiagų, tokių kaip histaminas, leukotrienai ir kt., išsiskyrimą [1–5, 7]. Tai atitinka 1 tipo alerginę reakciją. Klinikiniai požymiai dažniausiai atsiranda pakartotinio kontakto metu po įsijautrinimo. Dažniausi 1 tipo alerginę reakciją sukeliantys alergenai yra karvės pienas, vištos kiaušinis, kviečiai, soja, sezamas, žemės riešutai, medžių riešutai, žuvis, jūros gėrybės, ankštiniai, daržovės ir vaisiai [1–5]. Šios

Pulmonologija ir alergologija

alergijos forma pasireiškia greitai – per kelias minutes arba valandą po produkto suvartojimo; gali atsirasti dilgėlinė, angioedema, rinitas, konjunktyvitas, dusulys, vėmimas, viduriavimas arba pykinimas. Sunkiausios su IgE susijusios maisto alergijos išraiškos yra anafilaksija, anafilaksinis šokas ir nuo maisto priklausoma fizinio krūvio sukelta alerginė reakcija [1–5, 7, 14–16].

Su įkvepiamaisiais alergenais, ypač žiedadulkėmis, susijusi maisto alergijos forma yra viena dažniausių. Ji atsiranda dėl kryžminių reakcijų žmonėms, jautriems tam tikriems įkvepiamiesiems alergenams – tai lemia molekulinės struktūros panašumas tarp alergenų [17–19]. Pavyzdžiui, asmenims, jautriems beržų žiedadulkių alergenams, pavasarį gali pasireikšti rinokonjunktyvito simptomai, o suvalgius termiškai neapdorotą obuolį, morką arba persiką, gali atsirasti burnos gleivinės patinimas, niežėjimas. Simptomai prasideda greitai – per 5–10 min. po termiškai neapdoroto produkto vartojimo, tačiau termiškai apdoroti produktai įprastai nesukelia reakcijų [17–19]. Dažniausios kryžminės reakcijos tarp įkvepiamųjų alergenų ir maisto produktų pateikiamos 1 lentelėje.

Alergijos maistui patogenezėje gali dalyvauti tiek humoralinis (susijęs su antikūnais), tiek ląstelinis imunitetas (susijęs su T limfocitais) [1–5, 7]. Tokio tipo reakcijos gali pasireikšti atopinio dermatito paūmėjimu ir eozinofiliniu virškinimo trakto pažeidimu.

Sergant atopiniu dermatitu, įsijautrinimas maisto alergenams dažniau nustatomas vaikams – apie trečdalis vaikų, sergančių vidutinio sunkumo arba sunkiu atopiniu dermatitu iki penkerių metų amžiaus, yra įsijautrinę maisto alergenams [21–23]. Dažniausi atopinio dermatito paūmėjimą lemiantys maisto produktai vaikams yra vištos kiaušinis, riešutai, soja ir žuvis. Vis dėlto net trečdaliui vaikų, kuriems diagnozuotas atopinis dermatitas ir nustatytas įsijautrinimas maistui, klinikinių simptomų nuo maisto produktų nebūna.

Eozinofilinis virškinimo trakto pažeidimas gali būti stebimas stemplėje, skrandyje, plonojoje ir storioje žarnoje. Šios ligos patogenezėje reikšmingos Th2 ląstelės ir jų išskiriami citokinai (interleukinas (IL) 4, IL-5, IL-13), kurie skatina eozinofilų gamybą ir aktyvaciją bei IgE klasės antikūnų sintezę [24]. Nuolatinis uždegimas lemia virškinimo trakto funkcijų pokyčius. Dažniausiai diagnozuojama eozinofilinio virškinimo trakto pažeidimo forma yra eozinofilinis ezofagitas [24–26]. Suaugusiesiems dažniausi simptomai yra disfagija, rėmuo, kėšio pojūtis, krūtinės skausmas, o vaikams – regurgitacija, vėmimas ir pilvo skausmas [24–26].

Nuo IgE nepriklausomos maisto alergijos formos apima baltymų sukeltą proktitą, enterokolitą, kontaktinį dermatitą, herpetiforminį dermatitą ir celiakiją [1–5, 7]. Šių reakcijų mechanizme dalyvauja ląstelinis imuninis atsakas (susijęs su T limfocitais), o herpetifor-

1 lentelė. Dažniausios kryžminės reakcijos tarp įkvepiamųjų alergenų ir maisto produktų [20]

Beržas	Obuolys, persikas, abrikosas, vyšnia, slyva, kriaušė, migdolas, morka, salieras, petražolė, kmynas, pankolis, kalendra, anyžius, soja, žemės riešutas
Žolės	Melionai, arbūzas, bulvė, pomidoras, apelsinas, kivi, bananas, žemės riešutas
Kietis	Morka, salieras, petražolė, kmynas, pankolis, anyžius, paprika, juodieji pipirai, svogūnas, česnakas, mangas, persikas, ličio vaisius, vynuogės, saulėgrąžų sėklos
Namų dulkių erkės	Vėžiagyviai
Katė	Kiauliena
Lateksas	Bananas, avokadas, kivi, bulvė, papaja

minis dermatitas ir celiakija siejami su autoimuninėmis reakcijomis (autoantikūnais).

Baltymų sukeltas proktitas dažniausiai pasireiškia per pirmuosius tris gyvenimo mėnesius, tačiau gali atsirasti ir vėliau kūdikystėje. Pagrindinis simptomas – kraujas išmatose, kartais pastebimos ir gleivės [27]. Dauguma baltymų sukulto proktito atvejų susiję su karvės pieno ir vištos kiaušinio alergenais, nors ligą gali sukelti ir kiti alergenai, pvz., kviečiai [27]. Simptomai dažniausiai savaime regresuoja vaikams iki 1–2 metų amžiaus.

Maisto baltymų sukeltas enterokolitas yra sunkesnė būklė, pasižyminti pasikartojančiu vėmimu, viduriavimu, letargija, hipotonija, hipotermija, arterine hipotenzija ir medžiagų apykaitos sutrikimais [28]. Liga dažniausiai pasireiškia kūdikystėje, tačiau vis dažniau teigiama, kad ji gali atsirasti ir vyresniame amžiuje. Dažniausi ligos sukėlėjai – karvės pienas, soja, vištos kiaušinis, žuvis, vaisiai ir daržovės [28].

Kontaktinis dermatitas apibrėžiamas kaip odos reakcija po tiesioginio kontakto su egzogeninėmis medžiagomis arba fiziniais veiksniais. Dažniausi kontaktinio dermatito sukėlėjai yra įvairūs metalai ir cheminės medžiagos, randamos kosmetikoje, buitinėje chemijoje, pramonėje ir t. t. Retais atvejais dėl dažno tiesioginio kontakto ligą sukelia natūralūs arba sintetiniai maisto priedai bei maiste esantys baltymai [29].

Celiakija yra genetinis autoimuninis sutrikimas, kurį sukelia glitimo vartojimas. Šiai ligai būdinga žarnyno gaurelių atrofija, intraepitelinė limfocitozė ir plonųjų žarnų kriptų hiperplazija [20]. Klasikiniai celiakijai būdingi klinikiniai požymiai yra viduriavimas, pilvo pūtimas, svorio kritimas, geležies stygiaus anemija, raumenų mažėjimas, edema. Herpetiforminiam dermatitui būdingas stipriai niežintis išbėrimas papulėmis arba pūslelėmis, išsidėstęs alkūnių, kelių ir sėdmenų srityse [20]. Liga diagnozuojama remiantis klinikiniais požymiais ir odos biopsijos rezultatais.

ALERGIJOS MAISTUI DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO PRINCIPAI

Alergijos maistui diagnostika grindžiama klinikiniais simptomais ir diagnostiniais tyrimais. Pirmiausia svarbu surinkti išsamią ligos anamnezę – tam galima naudoti specialius klausimynus. Taip pat svarbi gyvenimo anamnezė, t. y. kokiomis kitomis ligomis pacientas yra sirgęs arba serga, kokius vaistus vartoja.

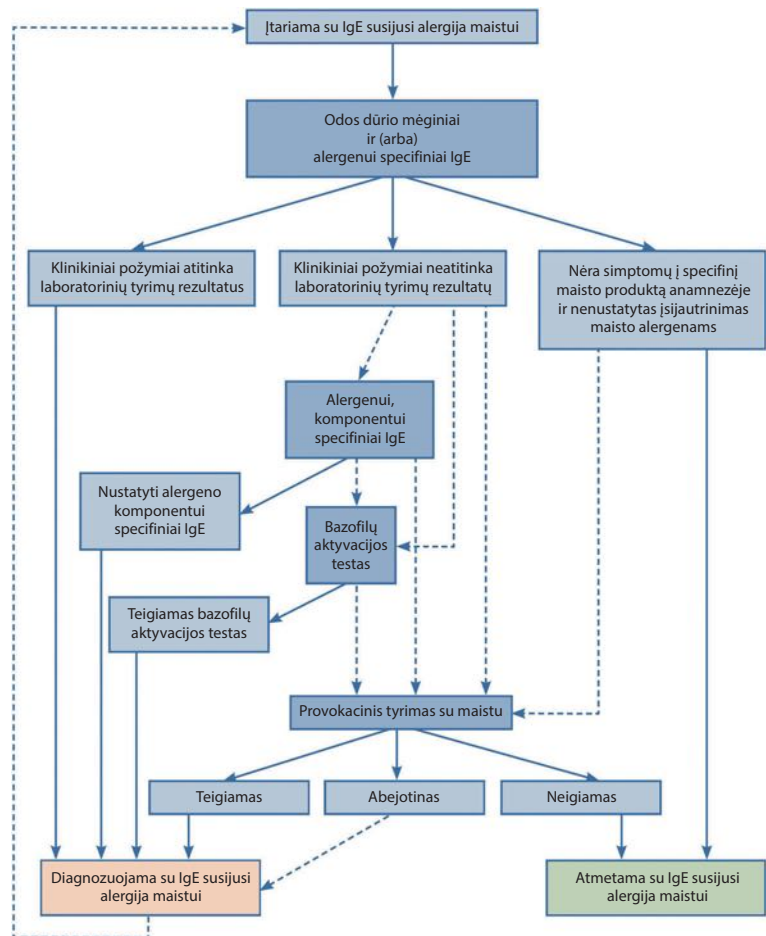
Pacientams, kuriems įtariama su IgE susijusi alergija maistui, siekiant nustatyti įsijautrinimą maisto alergenui, atliekami odos dūrio mėginiai su alergenų ekstraktais arba natūraliais ir šviežiais maisto produktais bei specifinių IgE tyrimas (1 pav.) [1, 3, 5, 7, 30]. Dažnai anamnezės ir šių tyrimų duomenų pakanka maisto alergijai diagnozuoti. Pacientams taip pat galima atlikti alergeno komponentams specifinių IgE tyrimą (molekulinį tyrimą) [31]. Šis tyrimas gali suteikti papildomos informacijos apie alergoną (kryžminį reaktyvumą, termolabilumą), kuriam pacientas yra įsijautrinęs.

Pasireiškus galimai anafilaksinai reakcijai, rekomenduojama atlikti serumo triptazės kiekio nustatymą per 30 min. – 2 val. laikotarpį nuo simptomų pradžios ir dar kartą po 24 val. nuo visiško simptomų išnykimo (bazinės triptazės serume kiekiui ištirti) [1, 3, 5, 7, 18, 30]. Jei triptazės kiekis serume 30 min. – 2 val. laikotarpiu po reakcijos pradžios ($1,2 \times$ bazinės triptazės kiekis) $+2 \mu\text{g/l}$ – labai tikėtina anafilaksijos diagnozė.

Alergijos maistui diagnozę tiksliausiai patvirtina provokacinis mėginys su maisto alergenais. Provokacinio tyrimo maisto alergenu metu skiriamos nustatytos standartizuotos maisto alergeno, kuriam įtariamas padidėjęs įsijautrinimas, dozės, dažniausiai kas 15–30 min. [1, 3, 5, 7, 30]. Provokacinis mėginys atliekamas per vieną kartą, pradedant skirti mažiausią maisto alergeno dozę, kuri palaipsniui didinama iki alergijos simptomų atsiradimo arba didžiausios galimos dozės. Greitoms alerginėms reakcijoms nustatyti pacientą pakanka stebėti 8 val., tačiau įtarus lėtojo tipo alerginę reakciją tai užtrunka nuo 1 iki 4 sav.

Pacientams, kuriems įtariama fizinio krūvio sukelta anafilaksija, turėtų būti atliekamas provokacinis tyrimas skiriant suvalgyti maisto produktą, kuris, įtariama, sukelia simptomus, ir atliekant įvairaus intensyvumo fizinio krūvio reikalaujančias užduotis, pvz., ėjimas, greitas ėjimas arba bėgimas ant bėgimo takelio [1, 3, 5, 7, 30].

Dar vienas diagnostikos būdas yra eliminacinė die-



1 pav. Maisto alergijos diagnostikos algoritmas įtariant su IgE susijusią maisto alergiją (adaptuota pagal Muraro A ir kt. [4], Tamašauskienė ir kt. [20])

IgE – imunoglobulinas E.

ta. Eliminacinės dietos metu nutraukiamas maisto produkto, kuris, įtariama, sukėlė alergijos simptomus, vartojimas. Produktas turi būti nevartojamas 2–4 sav., o jei įtariama su IgE nesusijusi reakcija – iki 6 sav. [1, 3, 5, 7, 21, 22, 30]. Po eliminacinės dietos vertinama, ar alergijos simptomai išnyko (neatsirado). Jei po eliminacinės dietos klinikiniai požymiai išnyko ir nesikartojo, rekomenduojama atlikti provokacinį tyrimą su maisto produktu, kurio buvo atsakyta vartoti eliminacinės dietos metu.

Kai pacientui pasireiškia virškinimo trakto sutrikimai ir įtariamas su baltymais susijęs enterokolitas, proktokolitas, celiakija arba eozinofilinis virškinimo trakto pažeidimas, reikalinga gastroenterologo konsultacija, endoskopiniai tyrimai, virškinimo trakto gleivinės biopsija bei kiti tyrimai diferencinės diagnostikos tikslu, siekiant atmesti kitas virškinimo trakto patologijas. Kūdikiams, kuriems pasireiškia su baltymais susijusio enterokolito arba proktito klinikiniai požymiai, šių ligų diagnostika yra pagrįsta simptomais, anamneze, eliminacine dieta (dažniausiai pieno ir jo produktų) iki 3 sav. [1, 3, 5, 7, 30]. Kai taikant eliminacinę dietą būklė negerėja arba simptomai yra sunkūs

Pulmonologija ir alergologija

(svorio augimo sutrikimas, mieguistumas, padidėjęs dirglumas), atliekama žarnyno endoskopija ir žarnyno gleivinės biopsija.

Maisto alergijos gydymas skirstomas į neatidėliotiną ir ilgalaikį gydymą. Neatidėliotinas gydymas paremtas alerginės reakcijos gydymu pagal vyraujančius klininius simptomus [2, 3, 10, 18, 19]. Ilgalaikis gydymas apima alergeno identifikavimą, kryžminių reakcijų nustatymą, alergeno vengimo strategijas, elgesį įvykus alerginei reakcijai bei specifinius gydymo metodus.

Staiga atsiradus maisto alergijos klinikiškiems požymiams pirmiausia kuo greičiau nutraukiamas kontaktas su alergenu bei skiriamas medikamentinis gydymas atsižvelgiant į simptomus [2, 3, 10, 18, 19].

Simptomus sukeliančių maisto produktų vengimas – pagrindinis ilgalaikis maisto alergijos gydymo metodas [2, 3, 10, 18, 19]. Prieš atsisakant maisto produkto, reikia tiksliai identifikuoti maisto alergoną, kuris sukelia simptomus. Maisto alergijos diagnozė turi būti tiksliai dokumentuota, o informacija perduota šeimos gydytojui. Informacija apie vengtinus maisto produktus, jų sukeliamus simptomus, taip pat veiksmus ir pirmos pagalbos priemonių naudojimą jiems pasireiškus pacientui turi būti pateikta aiškiai ir suprantamai [2, 3, 10, 18, 19]. Asmenys, patiriantys maisto alergiją, ypač vaikai, turi gauti visas reikalingas maisto medžiagas, todėl rekomenduojama dietologo konsultacija sudarant individualų mitybos planą. Vaikų augimas ir vystymasis turi būti tikrinamas reguliariai.

Dėl anafilaksijos ir (arba) anafilaksinio šoko rizikos alergija maisto produktams gali būti pavojinga gyvybei, todėl pacientai visada turi turėti adrenalino automatinį švirkštiklį, kuriuo patogiu pasinaudoti savarankiškai ūminių reakcijų metu, kai fiksuota adrenalino dozė automatiškai sušvirkščiama į raumenis [2, 3, 10, 18, 19]. Adrenalino automatinio švirkštiklio skyrimo absoliučios indikacijos:

- maisto alergija, pasireiškus anafilaksiniu šoku,
- nuo maisto priklausoma fizinio krūvio anafilaksija,
- maisto alergija, susijusi su nuolatine arba sunkia astma.

Reliatyvios indikacijos:

- lengvi arba vidutinio stiprumo alergijos riešutams simptomai,
- nedidelis maisto kiekis provokuoja lengvus arba vidutinius simptomus,
- specifinės didesnės rizikos grupės.

Kūdikiams ir vaikams, kuriems nustatyta alergija pienui, turi būti skiriami hidrolizuoto pieno mišiniai, o esant sunkiems simptomams – aminorūgštys [2, 3, 10, 18, 19].

Naujausi gydymo būdai apima įvairias alergenu specifinės imunoterapijos formas (ne tik poodinę, bet ir pro burną, poliežuvinę, epikutaninę), biologi-

nės terapijos skyrimą (omalizumabas, dupilumabas ir kt.), tačiau kol kas dažniausiai tai lieka klinikinių tyrimų objektu. Specifinė imunoterapija maisto alergiais klinikinėje praktikoje nėra plačiai taikoma dėl anafilaksijos rizikos [30, 32, 33]. 2024 m. Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija patvirtino omalizumabo skyrimą su IgE susijusiai maisto alergijai gydyti vaikams nuo vienerių metų amžiaus ir suaugusiesiems, siekiant sumažinti 1 tipo alerginių reakcijų dažnį.

MAISTO NETOLERAVIMO KLINIKINĖS IŠRAIŠKOS

Klinikinės maisto netoleravimo išraiškos apima daugiau nei vieną organą arba organų sistemą, tačiau dominuoja virškinimo trakto simptomai, pvz., pilvo skausmas, pilvo pūtimas, viduriavimas. Dalis reakcijų gali būti panašios į alergines (susijusias su IgE), tačiau imuninė sistema nėra reikšminga jų atsiradimo mechanizmui. Tokios reakcijos dar vadinamos pseudoalerginėmis reakcijomis. Maisto netoleravimo simptomų pasireiškimas ir jų intensyvumas yra susiję su suvartoto maisto produkto kiekiu, o esant maisto alergijai sunkias reakcijas gali sukelti net alergenų pėdsakai [11, 13, 34].

Žinoma daug įvairių cheminių medžiagų, kurios natūraliai randamos maisto produkte arba dedamos į maistą siekiant jį išsaugoti ir (arba) pagerinti skonį arba išvaizdą. Šios medžiagos gali būti natūralios maisto cheminės medžiagos, pvz., vazoaktyvūs aminorai (pvz., histaminas ir kt.) ir salicilatai, arba maisto priedai, tokie kaip glutamatai (pvz., mononatrio glutamatas ir kt.), sulfitai ir benzoatai [11, 13].

Natūralios maisto cheminės medžiagos (vazoaktyvūs aminorai ir salicilatai) yra randami konservuotoje žuvyje, jūros gėrybėse, sūryje, avokaduose, špinatuose, pomidoruose, acte, alkoholiniuose gėrimuose, šokolade, obuoliuose [11–13]. Viena iš maisto netoleravimo priežasčių gali būti vazoaktyvaus amino histamino netoleravimas. Manoma, kad jis atsiranda dėl sutrikusio arba sulėtėjusio histamino skilimo žarnyne, esant mažam fermento diaminio oksidazės (DAO) aktyvumui. Histaminas kaupiasi plazmoje ir dėl to atsiranda įvairios nepageidaujamos reakcijos [12, 13]. Klinikiniai histamino netoleravimo požymiai apima daugybę nespecifinių simptomų – virškinimo trakto sutrikimus, mieguistumą, galvos skausmą, tachikardiją, čiaudulį, nosies sekreto tekėjimą, odos niežulį, paraudimą, išbėrimą, tinimą.

Vienas dažniausių maisto priedų, sukeliančių maisto netoleravimo simptomus, yra sulfitai [11]. Sulfitų randama baltajame vyne ir džiovintuose vaisiuose. Jų taip pat gali būti dedama į kitus maisto produktus, siekiant padidinti traškumą arba išvengti pelėsio. Nepageidaujamos reakcijos į sulfitus dažniausiai pasireiškia asmenims, sergantiems kitomis ligomis, pvz., astma. Manoma, kad klinikiniai požymiai atsiranda dėl sieros

dioksido, susidarančio iš sulfitų esant sulfito oksidazės stygiui, bei parasimpatinės nervų sistemos aktyvinimo [11]. Sulfitų vartojimas gali būti viena iš lėtinės dilgėlinės arba migrenos paūmėjimo priežasčių.

Kai kuriais atvejais suvalgius aprašytų cheminių medžiagų turinčio maisto gali atsirasti klinikiniai požymiai, panašūs į alerginės ligoms būdingas reakcijas. Vis dėlto, skirtingai nei esant tikrajai alergijai maistui, simptomai pasireiškia ne iš karto po kontakto su maisto produktu, o atliekant odos dūrio mėginį arba alergenui specifinių IgE tyrimą įsijautrinimo nenustatoma [11, 34].

Dažnai pasitaiko ir laktozės netoleravimas. Laktozė susideda iš galaktozės ir gliukozės, sujungtos beta galaktozidine jungtimi – viena labiausiai paplitusių fermentinio (metabolinio) netoleravimo kaltininkė [11, 13]. Laktozės šaltinis yra pienas. Dauguma visų rasių ir etninių grupių naujagimių gamina fermentą laktazę, kuri virškina laktozę, esančią motinos piene arba adaptuotuose pieno mišiniuose. Laktazės sintezė yra genetiškai užprogramuota taip, kad mažėjant pieno vartojimui, jos kiekis mažėja. Kai kurių suaugusių žmonių laktazės aktyvumas yra labai mažas, todėl laktozė yra virškinama nepakankamai. Laktazės stygius taip pat gali atsirasti dėl kitų ligų arba būklių – virusinio gastroenterito, uždegiminės žarnyno ligos, operacijos arba kitos patologijos, pažeidžiančios plonosios žarnos gleivinę. Nesuvirškintą laktozę, patekusią į storąją žarną, virškina storosios žarnos bakterijos, kurios sudaro trumpos grandinės riebalų rūgštis ir gamina dujas, įskaitant vandenilį, anglies dioksidą ir metaną, darantį neigiamą įtaką virškinimo trakto funkcijai [11, 13]. Laktozės netoleravimui būdingas pilvo skausmas, pilvo pūtimas, viduriavimas, kuris įprastai prasideda nuo 30 min. iki kelių valandų po laktozės turinčio maisto suvartojimo.

Fermentuojami oligosacharidai, disacharidai, monosacharidai ir polioliai (FODMAP) yra natūraliai susidarantys angliavandeniai, randami įvairiuose maisto produktuose (vaisiai (obuolys, mangas, kriaušė, arbūzas), medus, pieno produktai, rugiai, kviečiai, svogūnas, česnakas, smidrai, brokoliai, pupelės, avinžirniai, lęšiai) [11, 12]. Manoma, kad FODMAP daro osmosinį poveikį ir sukelia vandens kiekio didėjimą žarnyne. Taip pat žarnyne šias medžiagas intensyviai fermentuoja bakterijos, todėl susidaro dujos. Dėl šių priežasčių pacientai jaučia pilvo skausmą ir pūtimą. FODMAP netoleravimas siejamas su dirgliosios žarnos sindromu [11, 12].

Glitimas yra pagrindinis kviečių grūdų baltymas, sudarytas iš skirtingų baltymų, daugiausia – gliadino ir gliuteno. Glitimo taip pat randama rugiuose ir miežiuose. Šis baltymas gali sukelti ir imunines reakcijas – alergiją arba celiakiją. Vis dėlto stebimas ir glitimo netoleravimas, nesukeliantis imunologinių

reakcijų [11, 12]. Kol kas nėra pakankamai aišku, koks patofiziologinis mechanizmas lemia glitimo netoleravimo atsiradimą. Glitimo turinčių produktų vartojimas gali sukelti įvairius virškinimo trakto simptomus: pilvo pūtimą, pilvo skausmą ir tuštinimosi sutrikimus, taip pat galvos skausmą, nuovargį [11, 12].

MAISTO NETOLERAVIMO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO PRINCIPAI

Šiuo metu nėra vieningo sutarimo ir rekomendacijų dėl maisto netoleravimo diagnostikos kriterijų. Taip pat nėra patikimų, įrodymais pagrįstų diagnostinių tyrimų, nes maisto netoleravimo patogeneziniai mechanizmai ir klinikiniai požymiai yra įvairūs, nespecifiniai ir iki galo neištirti [11, 12, 20].

Pirmiausia, kai asmuo nurodo klinikinius požymius, kuriuos sieja su maistu, būtina atmesti įsijautrinimą maisto alergenams, taip pat kitas patologijas, tokias kaip celiakija arba kitos virškinimo trakto ligos, todėl pacientas turi būti konsultuojamas gydytojo alergologo ir klinikinio imunologo, gydytojo gastroenterologo ir gydytojo dietologo.

Šiuo metu galima atlikti keletą tyrimų dėl laktozės ir histamino netoleravimo, tačiau nė vienas jų nėra pakankamai jautrus, specifiškas ir nepatvirtina maisto netoleravimo diagnozės [11, 12, 20].

Pasireiškus klinikiniams maisto netoleravimo požymiams, vienintelis gydymo būdas – simptomus provokuojančio maisto produkto kiekio ribojimas arba visiškas pašalinimas iš mitybos raciono. Prieš nutraukiant maisto produkto vartojimą, būtina pasikonsultuoti su gydytoju gastroenterologu arba gydytoju dietologu.

Šiuo metu rinkoje siūloma įvairių tyrimų, atliekamų maisto netoleravimo, kartais ir alergijos diagnostikos tikslu – išmatų tyrimai mikrobiotos arba žarnyno pralaidumui nustatyti, maistui specifinių IgG klasės antikūnų kraujyje tyrimai, maisto netoleravimo folio metodu tyrimas ir kt. Vis dėlto šių tyrimų diagnostinė vertė nėra pakankamai pagrįsta moksliniais įrodymais, todėl jie neturėtų būti atliekami įprastoje klinikinėje praktikoje [11, 12, 20].

APIBENDRINIMAS

Maistas gali sukelti įvairias nepageidaujamas reakcijas, kurios gali būti imuninės ir neimuninės kilmės. Imuninės kilmės reakcija yra alergija maistui, turinti skirtingus atsiradimo mechanizmus ir pasireiškianti skirtingais simptomais, taip pat autoimuninės ligos, susijusios su glitimu. Maisto netoleravimas kyla dėl įvairių metabolinių, farmakologinių ir kitų neimuninių mechanizmų. Dažniausia klinikinė išraiška yra virškinimo trakto simptomai, kai kuriais atvejais gali kilti ir pseudoalerginės reakcijos. Maisto netoleravimo simptomai dažnu atveju priklauso nuo suvartoto maisto kiekio, o alergija maistui gali kilti ir dėl alerge-

no pėdsakų. Alergijos maistui diagnostika priklauso nuo klinikinių požymių, tačiau įprastai atliekami odos dūrio mėginiai ir (arba) alergenų specifinių IgE tyrimas kraujyje. Aukštinis standartas – provokacinis pro burną suvartoto maisto mėginys. Patikimų maisto netoleravimo diagnostinių kriterijų ir tyrimų šiuo metu nėra. Pagrindinis alergijos maistui gydymas yra maisto produkto, kuriam nustatyta alergija, vengimas. Maisto netoleravimo atveju dažnai pakanka riboti suvartojimo maisto produkto kiekį, kad būtų išvengta simptomų.

LITERATŪRA

1. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057–76.
2. Santos AF, Riggioni C, Agache I, Akdis CA, Akdis M, Alvarez-Perea A, et al. EAACI guidelines on the management of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2025;80(1):14–36.
3. Sindher SB, Long A, Chin AR, Hy A, Sampath V, Nadeau KC, et al. Food allergy, mechanisms, diagnosis and treatment: Innovation through a multi-targeted approach. *Allergy*. 2022;77(10):2937–48.
4. Muraro A, Halken S, Arshad SH, Beyer K, Dubois AE, Du Toit G, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy*. 2014;69(5):590–601.
5. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindsløv-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008–25.
6. Halken S, Muraro A, de Silva D, Khaleva E, Angier E, Arasi S, et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(5):843–58.
7. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(4):647–57.
8. European Union. EUR-Lex. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX%3A32011R1169>. Accessed: Mar. 25, 2025.
9. Zuberbier T, Dörr T, Aberer W, Alvaro M, Angier E, Arasi S, et al. Proposal of 0.5 mg of protein/100 g of processed food as threshold for voluntary declaration of food allergen traces in processed food-A first step in an initiative to better inform patients and avoid fatal allergic reactions: A GA²LEN position paper. *Allergy*. 2022;77(6):1736–50.
10. FAO and WHO. 2022. Risk assessment of food allergens. Part 1 – review and validation of codex alimentarius priority allergen list through risk assessment. Meeting Report. Food Safety and Quality Series No. 14. Rome. Available at: <https://openknowledge.fao.org/server/api/core/bitstreams/af727c51-9e2b-4d91-bd8c-bd8c43b55466/content>. Accessed: Aug. 2, 2025.
11. Gargano D, Appanna R, Santonicola A, De Bartolomeis F, Stellato C, Cianferoni A, et al. Food allergy and intolerance: a narrative review on nutritional concerns. *Nutrients*. 2021;13(5):1638.
12. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food intolerances. *Nutrients*. 2019;11(7):1684.
13. Seidita A, Compagnoni S, Pistone M, Carroccio A. Food intolerances and food allergies: novel aspects in a changing world. *Nutrients*. 2025;17(9):1526.
14. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357–77.
15. Kulthanan K, Ungprasert P, Jirapongsananuruk O, Rujitharanawong C, Munprom K, Trakanwittayarak S, et al. Food-dependent exercise-induced wheals/angioedema, anaphylaxis, or both: a systematic review of phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(6):1926–33.
16. Dölle-Bierke S, Höfer V, Francuzik W, Näher AE, Bilo MB, Cichocka-Jarosz E, et al. Food-induced anaphylaxis: data from the European anaphylaxis registry. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(7):2069–2079.e7.
17. Kato Y, Morikawa T, Fujieda S. Comprehensive review of pollen-food allergy syndrome: Pathogenesis, epidemiology, and treatment approaches. *Allergol Int*. 2024;S1323–8930(24)00089-3.
18. Cho JH, Suh JD, Kim JK, Park MJ, Choi JH. Cross-sensitization between inhalant allergens and food allergens: the extent, intensity, and age-related shifts. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2024 Jul 14.
19. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(23):1–250.
20. Tamašauskienė L, Gradauskienė B. Maisto alergija ir netoleravimas. LSMU Akademinių leidykla; 2025:75p.
21. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema: part I - systemic therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(9):1409–31.
22. Wollenberg A, Kinberger M, Arents B, Aszodi N, Avila Valle G, Barbarot S, et al. European guideline (EuroGuiDerm) on atopic eczema – part II: non-systemic treatments and treatment recommendations for special AE patient populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(11):1904–26.
23. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):657–82.
24. Marasco G, Visaggi P, Vassallo M, Fiocca M, Cremon C, Barbaro MR, et al. Current and novel therapies for eosinophilic gastrointestinal diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15165.
25. Khokhar D, Marella S, Idelman G, Chang JW, Chehade M, Hogan SP. Eosinophilic esophagitis: immune mechanisms and therapeutic targets. *Clin Exp Allergy*. 2022;52(10):1142–56.
26. de Bortoli N, Visaggi P, Penagini R, Annibale B, Baiano S, Svrizero F, Barbara G, et al. The 1st EoETALY consensus on the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis – definition, clinical presentation and diagnosis. *Dig Liver Dis*. 2024;56(6):951–63.
27. Ben-Shoshan M. Food protein-induced allergic proctocolitis: over- or underdiagnosed? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1700–1.
28. Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(1):24–35.
29. Walter A, Seegräber M, Wollenberg A. Food-related contact dermatitis, contact urticaria, and atopy patch test with food. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56(1):19–31.
30. Sicherer SH. Ushering in a new era in food allergy management with EAACI guidelines. *Allergy*. 2025;80(1):7–8.
31. Calamelli E, Liotti L, Beghetti I, Piccinno V, Serra L, Bottau P. Component-resolved diagnosis in food allergies. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(8):498.
32. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799–815.
33. Mori F, Giovannini M, Barni S, Jiménez-Saiz R, Munblit D, Biagioni B, Liccioli G, et al. Oral immunotherapy for food-allergic children: a pro-con debate. *Front Immunol*. 2021;12:636612.
34. Allen JK, Koplin JJ. The epidemiology of IgE-mediated food allergy and anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2012; 32:35–50.

Imuninis atsakas atopijos metu: vitamino D receptoriaus ir vitamino D surišančio baltymo genų polimorfizmas

IMMUNE RESPONSE IN ATOPY: POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR AND
VITAMIN D-BINDING PROTEIN GENES

DAINA PAVALKIENĖ

LSMU MA MF Imunologijos ir alergologijos klinika

Santrauka. 2025 m. vasario 21 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto viešajame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Biologijos mokslo krypties tarybos posėdyje Daina Pavalkienė sėkmingai apgynė daktaro disertaciją „Imuninis atsakas atopijos metu: vitamino D receptoriaus ir vitamino D surišančio baltymo genų polimorfizmas“. Disertacija rengta 2020–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos fakulteto Imunologijos ir alergologijos klinikoje. Šiame straipsnyje pateikiami pagrindiniai disertacijos rezultatai.

Mokslinė vadovė:

prof. dr. Brigita Gradauskienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, gamtos mokslai, biologija – N 010).

Disertacijos gynimo taryba:

prof. habil. dr. Vaiva Lesauskaitė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, gamtos mokslai, biologija – N 010).

prof. dr. Edgaras Stankevičius (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, gamtos mokslai, biologija – N 010).

prof. dr. Vilmantė Borutaitė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, gamtos mokslai, biologija – N 010).

prof. dr. Algimantas Paulauskas (Vytauto didžiojo universitetas, gamtos mokslai, biologija – N 010).

prof. dr. Madeleine Radinger (Geteborgo universitetas, gamtos mokslai, biologija – N 010).

Summary. Daina Pavalkienė successfully defended a doctoral dissertation “Immune response in atopy: polymorphism of vitamin D receptor and vitamin D-binding protein genes” at the open session of the Biology Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on February 21, 2025. The dissertation has been prepared at the Department of Immunology and Allergology of Faculty of Medicine of Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2020–2024 year. The article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Brigita Gradauskienė (Lithuanian University of Health Sciences, Natural Sciences, Biology – N 010).

The Defense Council:

Prof. Habil. Dr. Vaiva Lesauskaitė (Lithuanian University of Health Sciences, Natural Sciences, Biology – N 010).

Prof. Dr. Edgaras Stankevičius (Lithuanian University of Health Sciences, Natural Sciences, Biology – N 010).

Prof. Dr. Vilmantė Borutaitė (Lithuanian University of Health Sciences, Natural Sciences, Biology – N 010).

Prof. Dr. Algimantas Paulauskas (Vytautas Magnus University, Natural Sciences, Biology – N 010).

Prof. Dr. Madeleine Radinger (University of Gothenburg, Natural Sciences, Biology – N 010).

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1742>

IVADAS

Atopija – tai genetiškai predisponuojantis sutrikimas, susijęs su alerginėmis reakcijomis, sukeltomis dėl suaktyvėjusio imunoglobulino E (IgE) atsako į aplinkos alergenų [1]. Ši būklė yra sudėtinga, nevienalytė, galinti pasireikšti odos pokyčiais, kvėpavimo sutrikimais ir kitais simptomais [2, 3]. Priklausomai nuo simptomų, patogeneizės mechanizmo ir fenotipo, atopija skirstoma į atopines ligas, iš kurių pagrindinės yra atopinis dermatitas (AD) ir alerginė astma (AA) [2, 3]. Apie 20

proc. pasaulio gyventojų serga atopinėmis ligomis, o didėjantis šių ligų paplitimas kelia naujų iššūkių mokslininkams bei sveikatos priežiūros specialistams [4]. Be to, vis aktualesne problema tampa ryškus atopinių ligų patogeneizės ir etiologijos nevienalytiškumas.

Genetiniai aspektai, aplinkos poveikis, imuninio atsako savitumai ir šių veiksnių tarpusavio sąveika yra vieni iš veiksnių, reikšmingų atopijos atsiradimui ir progresavimui [5, 6]. Tyrimų duomenys leidžia teigti, kad vitaminas D, gaunamas su maistu ir iš aplinkos,

veikiant saulės spinduliuotei, tikėtina, yra reikšmingas imuninio atsako reguliavime [7]. Vis dėlto svarbu atsižvelgti ir į genetinius veiksnius. Naujausi tyrimai rodo, kad su vitamino D apykaita susiję vitamino D receptoriaus (VDR) ir vitamino D surišančio baltymo (GC, taip pat žinomo kaip VDBP) genų vieno nukleotido polimorfizmas (VNP) gali būti reikšmingas atopijos patogenezėje [8–10].

Manoma, kad vitaminas D yra susijęs su imuninio atsako pobūdžiu atopijos metu, nes dalyvauja reguliuojant T limfocitų pagalbininkų (Th) dauginimąsi ir diferenciaciją bei veikia citokinų sintezės procesus [7]. Vis dėlto skirtingoms klinikinėms atopijos išraiškoms gali būti būdingi skirtingi imunologiniai mechanizmai, kurie nėra visiškai išaiškinti. Be to, VDR geno VNP gali būti reikšmingi vitamino D prisijungimui prie ląstelių ir jo veikimo organizme veiksmingumui, o skirtingos GC geno variacijos gali būti susijusios su vitamino D ir transportuojančio baltymo sąveika [8, 11]. Visa tai ypač svarbu vertinant vitamino D kiekį ir jo reikšmę imuninio atsako reguliavime. Atlikta metaanalizė parodė, kad tam tikri VDR geno polimorfizmai gali būti susiję su didesniu jautrumu alerginėms ligoms [12]. Tyrimai taip pat atskleidė VDR ir GC genų skirtingų genetinių variacijų sąsajas su IgE [13, 14] ir eozinofilų [15, 16] kiekių pokyčiais atopijos metu. Atsižvelgiant į tokius tyrimų rezultatus, galima daryti prielaidą apie reikšmingą VDR ir GC genų polimorfizmo reikšmę imuninio atsako reguliavime atopijos metu. Vis tik duomenų, leidžiančių vienareikšmiškai pagrįsti šią hipotezę, nepakanka.

Svarbu išsamiau ištirti VDR bei GC genų VNP reikšmę imuniniame atsake dalyvaujančių komponentų raiškai, nes tai padėtų geriau suprasti atopijos vystymosi eigą, atopinių ligų patogenezę, nustatyti galimus atopiją provokuojančius veiksnius. Tokie tyrimai galėtų prisidėti prie individualizuoto gydymo vitamino D papildais ir sprendžiant didėjančio vitamino D stygiaus problemą.

Tyrimo tikslas – nustatyti vitamino D receptoriaus ir vitamino D surišančio baltymo genų polimorfizmo reikšmę imuniniam atsakui atopijos metu.

Tyrimo uždaviniai:

1. Ištirti vitamino D kiekį sergančiųjų atopinėmis ligomis grupėje ir palyginti su kontrolinės grupės duomenimis.
2. Nustatyti vitamino D receptoriaus geno ir vitamino D surišančio baltymo geno polimorfizmus bei įvertinti jų ryšį su vitamino D kiekiu esant (nesant) atopijai.
3. Nustatyti imuninių žymenų (bendro IgE, kraujo eozinofilų, T limfocitų ir būdingų citokinų) kiekių atopijos metu ir įvertinti jų ryšį su vitaminu D.
4. Įvertinti imuninių žymenų profilį atsižvelgiant į vitamino D receptoriaus bei vitamino D surišančio baltymo genų polimorfizmo variantus.

Tyrimo naujumas

Šis tyrimas yra vertingas indėlis siekiant geriau suprasti genetinių mechanizmų reikšmę atopinių ligų patogenezėje, pabrėžiant daugialypę vitamino D funkciją imuninio atsako moduliavime. VDR ir GC genų polimorfizmo nustatymas ir jų įtakos imuniniam atsakui vertinimas atopijos kontekste gali tapti naujų atopinių ligų diagnostikos metodų pagrindu ir sudaryti prielaidas taikyti individualizuotas intervencijas pagal genetinį profilį. Be to, tai pirmasis tyrimas, kuriame analizuojama VDR ir GC genų VNP reikšmė imuniniam atsakui atopijos metu Lietuvos populiacijoje. Tikimasi, kad šis tyrimas atvers naujus horizontus būsiamiems šios srities tyrimams.

METODAI

Tyrimas vykdytas 2020–2024 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Medicinos akademijos (MA) Imunologijos ir alergologijos klinikoje, gavus Regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą Nr. BE-2-74.

Dalis tyrimo duomenų buvo surinkti vykdant tarptautinį projektą „Vitamino D ir jo receptorių genų polimorfizmų palyginamasis tyrimas tarp Lietuvos, Latvijos ir Taivano vaikų ir suaugusiųjų, sergančių atopiniu dermatitu ir astma“.

Atliktą tyrimą iš dalies finansavo Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Mokslo fondas ir Lietuvos mokslo taryba (projekto reg. Nr. P-LLT-20-4).

Pirmame tyrimo etape visiems tiriamiesiems nustatytas vitamino D kiekis, VDR ir GC genų VNP bei bendro IgE ir eozinofilų kiekis kraujyje.

Antrame tyrimo etape, suformavus proporcingas grupes, daliai tiriamųjų įvertintas T limfocitų ir jiems būdingų citokinų profilis.

Tyrimo imtis

Sergančiųjų atopinėmis ligomis grupę sudarė 185 pacientai: 100 sergančiųjų lengvu arba vidutinio sunkumo atopiniu dermatitu, 85 – lengva arba vidutinio sunkumo alergine astma. AD diagnozė nustatyta vadovaujantis Hanifino ir Rajkos kriterijais [17], kai ligos sunkumas vertintas naudojant SCORAD (angl. *SCORing Atopic Dermatitis*) indeksą. AA sergantys asmenys buvo diagnozuojami ir klasifikuojami pagal Visuotinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) rekomendacijas [18]. Įsijautrinimas alergenams nustatytas pagal EAACI rekomendacijas [19]. Kontrolinę grupę sudarė 81 asmuo, kuris nebuvo įsijautrinęs alergenams, nesirgo atopinėmis arba kitomis ligomis, galinčiomis paveikti tyrimo rezultatus. Visi tiriamieji nuo 2020 m. rugsėjo iki 2023 m. balandžio mėn. buvo tirti ir konsultuoti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikoje.

Bendrieji įtraukimo kriterijai:

- vyresni nei 18 metų asmenys,
- mažiausiai 3 mėn. nevartojantys vitamino D papildų,
- nesergantys ūminėmis arba lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis (išskyrus astmą),
- nesergantys sisteminėmis autoimuninėmis arba piktybinėmis ligomis.

Bendrieji atmetimo kriterijai:

- jaunesni nei 18 metų asmenys,
- gydymas alergenų imunoterapija,
- nėštumas.

Visi asmenys, sutikę dalyvauti tyrime, supažindinti su mokslinio tyrimo protokolu bei pasirašė informuoto asmens formą.

Mėginių rinkimas ir saugojimas

Mėginiai tyrimams surinkti atliekant venos punkciją. Bendro kraujo vertinimui bei VDR ir GC genų VNP nustatyti kraujas paimtas į mėgintuvėlius su K₂EDTA; genetiniams tyrimams skirti mėginiai buvo užšaldyti –80 °C temperatūroje iki tyrimo atlikimo. Citokinių, bendrojo IgE ir vitamino D kiekiui nustatyti kraujas surinktas į mėgintuvėlius be priedų, jie centrifuguoti 3500 aps./min. greičiu 10 min., o serumas atskirtas ir užšaldytas –80 °C temperatūroje iki laboratorinių tyrimų atlikimo. T limfocitų profilio analizei kraujas surinktas į mėgintuvėlius su ličio heparinu be gelio; tyrimai atlikti nešaldant.

Vitamino D ir bendro IgE kiekio serume vertinimas

Vitamino D kiekis tiriamųjų kraujyje nustatytas išmatavus 25(OH)D kiekį serume imunofermentinės analizės (angl. *enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA) metodu pagal standartizuotą gamintojo metodiką, naudojant komercinius reagentų rinkinius („BioVendor“, Brno, Čekija). Tyrimo jautrumas – 2,81 ng/ml. Remiantis gamintojo rekomendacijomis, Tarptautinės endokrinologų draugijos gairėmis [20, 21] ir literatūros šaltiniais [22, 23], duomenų analizė atlikta atsižvelgiant į vitamino D kiekį: stygius – iki 20 ng/ml, nepakankamumas – 20–30 ng/ml, normalus – 30–50 ng/ml.

Bendro IgE kiekio serume matavimai atlikti ELISA metodu, naudojant komercinį rinkinį („IBL International“, Hamburgas, Vokietija). Tyrimo jautrumas – 0,8 kU/l [24].

Genų vieno nukleotido polimorfizmo nustatymas

VDR ir GC genų VNP analizei iš tiriamųjų periferinio kraujo išskirta DNR, naudojant „QIAamp“ DNR kraujo mini rinkinį („Qiagen“, Hildenas, Vokietija) ir vadovaujantis gamintojo pateiktomis instrukcijomis. Naudojant „TaqMan“ vieno nukleotidų genotipavimo tyrimo zondus („Thermo Fisher Scientific“, San Diego,

JAV), išanalizuoti šeši pavienių nukleotidų polimorfizmai VDR gene ir keturi GC gene. Dėl genetinės variacijos, tiriamieji gali natūraliai neturėti kai kurių genų polimorfizmą, todėl rezultatų vertinimas atliktas atsižvelgiant į polimorfizmą pasireiškimą. Tyrimai atlikti LSMU MA Genetikos ir molekulinės medicinos klinikoje.

Uždegimą skatinančių ir slopinančių citokinių vertinimas

Citokinių matavimai serume atlikti ELISA metodu, naudojant komercinius rinkinius („Elabscience Biotechnology Inc.“, Hiustonas, JAV) su „Euroimmun Analyzer I“ (Liubekas, Vokietija).

Tyrimų matavimų jautrumas: IL-5 – 9,3 ng/ml, IFN-γ – 9,38 ng/ml, IL-17A – 18,75 ng/ml, IL-10 – 0,94 ng/ml, TGF-β1 – 0,1 ng/ml, IL-35 – 9,38 ng/ml, IL-33 – 9,38 ng/ml. Reakcijos intensyvumas matuotas spektrofotometriškai, kai bangos ilgis buvo 450 nm ± 2 nm.

T limfocitų potipių analizė

Th1, Th2, Th17 limfocitams vertinti, naudojant aukšto tankio gradientą („Ficoll Paque™“, „Amersham Biosciences AB“, Upsala, Švedija) išskirtos periferinio kraujo mononuklearinės ląstelės (PBMC), kurios aktyvuotos, fiksuotos ir permabilizuotos naudojant komercinius reagentų rinkinius („BD Biosciences“, San Diego, JAV) bei nudažytos su fluorochromu žymėjtais monokloniniais antikūnais: anti-CD4-PerCP-Cy5.5, anti-IL-17A-PE, IFN-γ-APC, IL-4 APC („Biosciences“, San Diego, JAV).

Treg limfocitai išskirti atliekant ląstelių lizavimą, fiksavimą ir permabilizavimą naudojant komercinius reagentų rinkinius („BD Biosciences“, San Diego, JAV). Ląstelės nudažytos fluorochromais žymėjtais monokloniniais antikūnais: anti-CD4-FITC, anti-CD25-APC, anti-FoxP3-PE („BD Biosciences“, San Diego, JAV).

Paruoštų mėginių analizė atlikta tėkmės citometrijos analizatoriumi „BD FACSLyric™“ („BD Biosciences“, San Diego, JAV), naudojant „BD FACSuite™“ programą v1.2.1 („BD Biosciences“, San Diego, JAV).

Statistinė analizė

Duomenims analizuoti naudotos statistinės analizės „IBM SPSS Statistics“ 29 versija („IBM“, JAV) ir „Microsoft Excel 2017“ („Microsoft corporation“, JAV) programos. Kiekybinių duomenų pasiskirstymo pagal normalųjį dėsnį prielaida buvo tikrinama naudojant Šapiro-Vilko testą. Kategoriniams duomenims vertinti taikytas chi kvadrato (χ^2) kriterijus, esant mažai imčiai – tikslusis Fišerio testas. Dviejų grupių intervalinių kintamųjų vidurkių skirtumai palyginti atsižvelgiant į Stjudento t kriterijų; jei netenkinta skirstinių normalumo prielaida – Mano-Vitnio U kriterijų. Trijų grupių vidurkiai ir jų dispersijos lygintos

Disertacijos

naudojant vienfaktorinę dispersinę analizę (ANOVA). Jei netenkinta kintamųjų normalumo prielaida – neparametrinis Kruskalio-Voliso testas. Šansų santykis (ŠS) apskaičiuotas pagal alelių ir haplotipų dažnį su 95 proc. pasikliautinuoju intervalu (95 proc. PI) VDR ir GC geno polimorfizmui. Atliekant daugybinius palyginimus, pasirinkta netaikyti korekcijos dėl santykinai nedidelio imties dydžio ir antros rūšies klaidos tikimybės. Tiesiniams ryšiams tarp kiekybinių kintamųjų nustatyti apskaičiuoti Spirmeno koreliacijos koeficientai (r). Pasirinktas statistinio reikšmingumo lygmuo (p) – $\alpha = 0,05$; rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai p nesiekė 0,05.

REZULTATAI

Klinikiniai ir demografiniai duomenys

Iš viso į tyrimą įtraukti 266 tiriamieji: 100 sergantys vidutinio sunkumo arba lengvos formos atopiniu dermatitu, 85 – vidutinio sunkumo arba lengva alergine astma, o 81 asmuo sudarė kontrolinę grupę. Tirtų asmenų pagrindiniai klinikiniai ir demografiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Sergantiems atopinėmis ligomis nustatyti didesni kraujo eozinofilų, bendro IgE ir mažesni vitamino D kiekiai, palyginti su kontroline grupe.

Įvertinus vitamino D stygiaus (iki 20 ng/ml), nepakankamumo (20–30 ng/ml) ir normalaus kiekio (30–50 ng/ml arba daugiau) pasiskirstymą tiriamųjų grupėse, atopinių ligų grupėje (AD su AA) vitamino D stygius buvo nustatytas reikšmingai dažniau, palyginti su kontroline grupe (46,6 proc. ir 38,3 proc., $p < 0,001$).

Nustatytų genų polimorfizmas ir vitaminas D

Siekiant išsiaiškinti VDR ir GC genų VNP sąsajas su atopija ir vitaminu D, tiriamieji suskirstyti į atopinę ($n = 185$) ir kontrolinę ($n = 81$) grupes. Atopinę grupę sudarė AD ir AA sergantys tiriamieji.

1 lentelė. Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

	Atopinis dermatitas (n = 100)	Alerginė astma (n = 85)	Kontrolė (n = 81)
Vyrai ir moterys, n	31 ir 69	30 ir 55	32 ir 49
Amžius, metai	29,51 ± 1,00	40,36 ± 1,50	35,57 ± 1,45
Bendras IgE, kU/l	919,83 ± 213 **	692,72 ± 170 *	24,99 ± 5,7
Vitaminas D, ng/ml	24,11 ± 0,94 ^{af}	18,37 ± 0,83**	27,23 ± 1,21
Periferinio kraujo ląstelės:			
Leukocitai × 10 ⁹ /l	6,48 ± 0,16	6,38 ± 0,16	6,26 ± 0,14
Limfocitai × 10 ⁹ /l	1,89 ± 0,05	1,82 ± 0,06	1,91 ± 0,04
Eozinofilai, 10 ⁹ /l	0,40 ± 0,04 **	0,33 ± 0,06 **	0,06 ± 0,01
Neutrofilai × 10 ⁹ /l	3,85 ± 0,13	3,76 ± 0,15	3,84 ± 0,12
Bazofilai × 10 ⁹ /l	0,03 ± 0,01	0,04 ± 0,01	0,02 ± 0,01
Monocitai × 10 ⁹ /l	0,59 ± 0,08	0,49 ± 0,02	0,45 ± 0,01

Duomenys pateikiami nurodant vidurkį ± standartinę vidurkio paklaidą (SEM) ir atvejų skaičių (n), jei nenurodyta kitaip. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$, palyginti atopinių ligų ir kontrolinę grupes. ^f $p < 0,05$, palyginti atopinio dermatito ir alerginės astmos grupes. IgE – imunoglobulinas E.

Įvertinus VDR geno VNP pasiskirstymą tirtose grupėse, atsižvelgiant į vitamino D kiekį, nustatyta, kad reikšmingai dažnesnis rs3847987 genotipo CC (63,5 proc., palyginti su 27,8 proc.) ir retesnis rs3847987 genotipo AC (34,9 proc., palyginti su 72,2 proc.) pasiskirstymas būdingas sudariusiems kontrolinę grupę, kai nustatytas sumažėjęs vitamino D kiekis, palyginti su tais, kuriems nustatytas normalus vitamino D kiekis. Reikšmingų VDR geno VNP pasiskirstymo sergančiųjų atopinėmis ligomis grupėje nenustatyta.

Įvertinus GC geno VNP pasiskirstymą tirtose grupėse, atsižvelgiant į vitamino D kiekį, dažnesnis rs4588 genotipo GG (67,6 proc., palyginti su 49,0 proc.) ir retesnis genotipo GT (18,9 proc., palyginti su 37,2 proc.) pasiskirstymas aptiktas atopijos grupėje, kai nustatytas normalus vitamino D kiekis, nei tada, kai nustatytas sumažėjęs vitamino D kiekis.

Taikant logistinės regresijos analizės modelį, įvertintos tirtų VDR ir GC genų polimorfizmų sąsajos su normalaus vitamino D kiekio tikimybe (daugiau nei 30 ng/ml) atopijos ir kontrolinėje grupėse; reikšmingi rezultatai pateikiami 2 lentelėje. Kontrolinėje grupėje nustatyta didesnė normalaus vitamino D kiekio tikimybė, jei tiriamiesiems nustatytas rs731236 GG genotipas, rs2228570 GG genotipas, rs3847987 AA, AC genotipai ir alelis A, palyginti su kitais šių polimorfizmų genotipais ir alelio nebuvimu (2 lentelė). Be to, kontrolinėje grupėje nustatyta reikšmingai mažesnė normalaus vitamino D kiekio tikimybė, jei tiriamieji buvo rs2228570 alelio A nešiotojai, palyginti su tų, kurie neturėjo šio alelio, duomenimis (2 lentelė).

Atopinėmis ligomis sergantiems asmenims, turintiems VDR VNP rs11168293 genotipą GG, normalaus vitamino D kiekio tikimybė buvo mažesnė nei turintiems GT genotipą (2 lentelė).

Vertinant GC geno VNP, nustatyta, kad atopijos grupėje VNP rs4588 alelio T variantas buvo reikšmingai susijęs su mažesne normalaus vitamino D kiekio kraujyje tikimybe, palyginti su tų, kurie šio alelio neturėjo, duomenimis (2 lentelė).

T limfocitų profilis ir jiems būdingų citokinų kiekis

T limfocitų potipių, dalyvaujančių uždegimo reguliavime, kiekiai bei jų santykis tiriamųjų grupėse pateikiami 3 lentelėje. AD ir AA grupėse nustatytas reikšmingai didesnis Th1, Th2, Th17 ir mažesnis Treg limfocitų kiekis, palyginti su kontroline grupe. Atopinių ligų grupėse nustatytas mažesnis Th17 ir Treg limfocitų santykis, palyginti su kontroline grupe.

Uždegimą skatinančių ir slopinančių citokinų kiekių vertinimas pateikiamas 4 lentelėje. AD ir AA grupėse nustatyti reikšmingai didesni IL-5 ir IL-17A ir TGF- β 1 kiekiai, palyginti su kontroline grupe. AD ir AA grupėse nustatytas mažesnis IL-10 ir kiekis, palyginti su kontroline grupe.

Sąsajos tarp imuninių žymenų

Nustatytas silpnai teigiamas ryšys tarp bendro IgE kiekio ir Treg limfocitų, IL-5 bei TGF-β1 kiekio atopijos metu (5 lentelė). IgE kiekio padidėjimas buvo susijęs su eozinofilų padidėjimu kraujyje. Nustatytas silpnas neigiamas ryšys tarp eozinofilų skaičiaus ir Th1 bei vitamino D kiekio. Nustatytas teigiamas ryšys tarp eozino-

filų ir IL-5 kiekio. Vitamino D kiekis buvo neigiamai susijęs su Th1, Th2, Th17, IL-5 ir teigiamai su IL-33.

Genų polimorfizmas, bendro IgE kiekis ir kraujo eozinofilų kiekis atopijos metu

Atopijos metu, nustačius rs7041 genotipą CC, aptikti didesni kraujo eozinofilų kiekiai, palyginti su tais,

2 lentelė. Reikšmingi vitamino D receptoriaus geno, vitamino D surišančio baltymo geno polimorfizmų ir normalaus vitamino D kiekio (daugiau nei 30 ng/ml) tikimybė sergančiųjų atopinėmis ligomis (n = 185) ir sveikų tiriamųjų (n = 81) grupėse

VNP	Genotipai ir aleliai	Grupė	ŠS	95 proc. PI
VDR				
rs731236 (Taql) A > G	GG, palyginti su AA	Atopija	1,683	0,947–2,993
		Kontrolė	4,037	1,117–14,588*
	AG, palyginti su AA	Atopija	1,889	0,470–7,587
		Kontrolė	2,182	0,957–4,976
	G alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais G alelio	Atopija	1,706	0,748–3,893
		Kontrolė	2,024	0,519–7,898
	A alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais A alelio	Atopija	0,462	0,171–1,243
		Kontrolė	1,350	0,318–5,726
rs2228570 (FokI) G > A	GG, palyginti su AA	Atopija	0,821	0,481–1,399
		Kontrolė	2,092	1,044–4,194*
	GG, palyginti su AG	Atopija	1,448	0,343–6,108
		Kontrolė	7,137	2,025–25,145*
	G alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais G alelio	Atopija	0,695	0,328–1,475
		Kontrolė	2,159	0,559–8,340
	A alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais A alelio	Atopija	1,206	0,459–3,168
		Kontrolė	0,229	0,069–0,761*
rs3847987 C > A	AA, palyginti su CC	Atopija	1,017	0,332–3,117
		Kontrolė	35,997	6,401–202,446*
	AC, palyginti su CC	Atopija	1,093	0,516–2,315
		Kontrolė	4,727	1,489–15,007*
	C alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais C alelio	Atopija	1,000	0,108–9,221
		Kontrolė	1,253	0,286–2,264
	A alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais A alelio	Atopija	1,089	0,522–2,270
		Kontrolė	4,522	1,429–14,308*
rs11168293 G > T	GG, palyginti su TT	Atopija	1,509	0,543–4,189
		Kontrolė	1,138	0,578–2,243
	GG, palyginti su GT	Atopija	0,425	0,185–0,977*
		Kontrolė	1,969	0,696–5,525
	G alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais G alelio	Atopija	1,050	0,396–2,782
		Kontrolė	3,596	0,432–29,933
	T alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais T alelio	Atopija	0,491	0,237–1,018
		Kontrolė	1,179	0,404–3,439
GC				
rs4588 (Thr420Lys) G > T	GG, palyginti su TT	Atopija	0,843	0,491–1,447
		Kontrolė	0,711	0,323–1,565
	GT, palyginti su TT	Atopija	1,929	0,549–6,779
		Kontrolė	1,156	0,509–4,467
	G alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais G alelio	Atopija	1,024	0,357–2,938
		Kontrolė	1,093	0,740–5,877
	T alelio nešiotojai, palyginti su neturinčiais T alelio	Atopija	0,461	0,215–0,986*
		Kontrolė	0,349	0,111–1,098

VNP – vieno nukleotido polimorfizmas; ŠS – šansų santykis; PI – pasiskliautinis intervalas. NS – nereikšminga statistiškai; p < 0,05.

3 lentelė. T limfocitų potipių, dalyvaujančių uždegimo aktyvinyne (Th2, Th17) ir uždegimo slopinime (Th1, Treg), kiekiai bei jų santykis tiriamųjų grupėse

T limfocitų populiacija, proc. nuo PBMC	Atopinis dermatitas (n = 32)	Alerginė astma (n = 29)	Kontrolė (n = 25)
Th1 (CD4 ⁺ IFN-γ ⁺)	5,78 ± 0,61*	5,88 ± 0,82*	3,39 ± 0,56
Th2 (CD4 ⁺ IL-4 ⁺)	1,51 ± 0,25**	1,60 ± 0,85**	0,57 ± 0,09
Th17 (CD4 ⁺ IL-17-A ⁺)	0,53 ± 0,25*	0,58 ± 0,13*	0,25 ± 0,04
Treg (CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺)	0,48 ± 0,03**	0,41 ± 0,02**	0,65 ± 0,04
Th1 ir Th2 santykis	4,62 ± 0,68	4,88 ± 0,56	6,58 ± 0,66
Th17 ir Treg santykis	1,63 ± 0,33*	1,20 ± 0,13*	2,19 ± 0,31

PBMC – periferinio kraujo mononuklearinės ląstelės. *p < 0,05, palyginti atopinių ligų ir kontrolinę grupes; **p < 0,001, palyginti atopinių ligų ir kontrolinę grupes.

4 lentelė. Uždegimą skatinančių (IL-5, IL-17A, IL-33) ir uždegimą slopinančių (TGF-β1, IL-10, IFN-γ, IL-35) citokinų kiekiai tiriamųjų grupėse

Citokinai	Atopinis dermatitas (n = 98)	Alerginė astma (n = 43)	Kontrolė (n = 34)
IL-5, pg/ml	110,8 ± 8,55**	104,1 ± 12,20**	46,9 ± 5,32
IL-17A, pg/ml	31,0 ± 2,81*	32,82 ± 5,56*	14,3 ± 1,34
TGF-β1, ng/ml	18,8 ± 0,07*	18,2 ± 0,12**	12,9 ± 0,09
IL-10, pg/ml	15,48 ± 0,87**	19,28 ± 1,18*	25,10 ± 2,41
	n = 36	n = 29	n = 21
IFN-γ, pg/ml	0,74 ± 0,19	0,81 ± 0,29	0,71 ± 0,22
IL-35, pg/ml	13,26 ± 1,56	15,18 ± 3,51	11,12 ± 0,44
IL-33, pg/ml	103,15 ± 31,21	81,76 ± 16,20	36,21 ± 10,64

*p < 0,05, palyginti atopinių ligų ir kontrolinę grupes; **p < 0,001, palyginti atopinių ligų ir kontrolinę grupes. IL – interleukinas; IFN – interferonas; TGF – transformuojantis augimo veiksnys.

5 lentelė. Reikšmingas ryšys tarp T limfocitų potipių, jiems būdingų citokinų ir bendro IgE, kraujo eozinofilų bei vitamino D kiekio atopijos metu

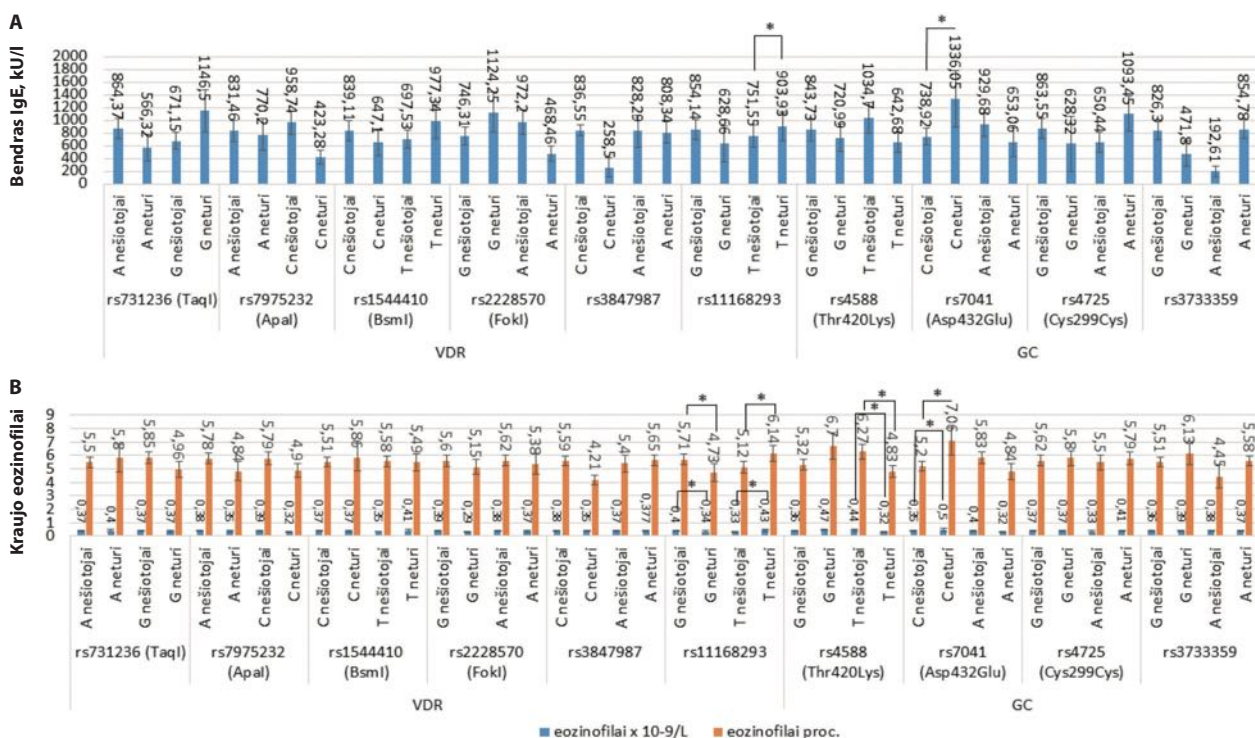
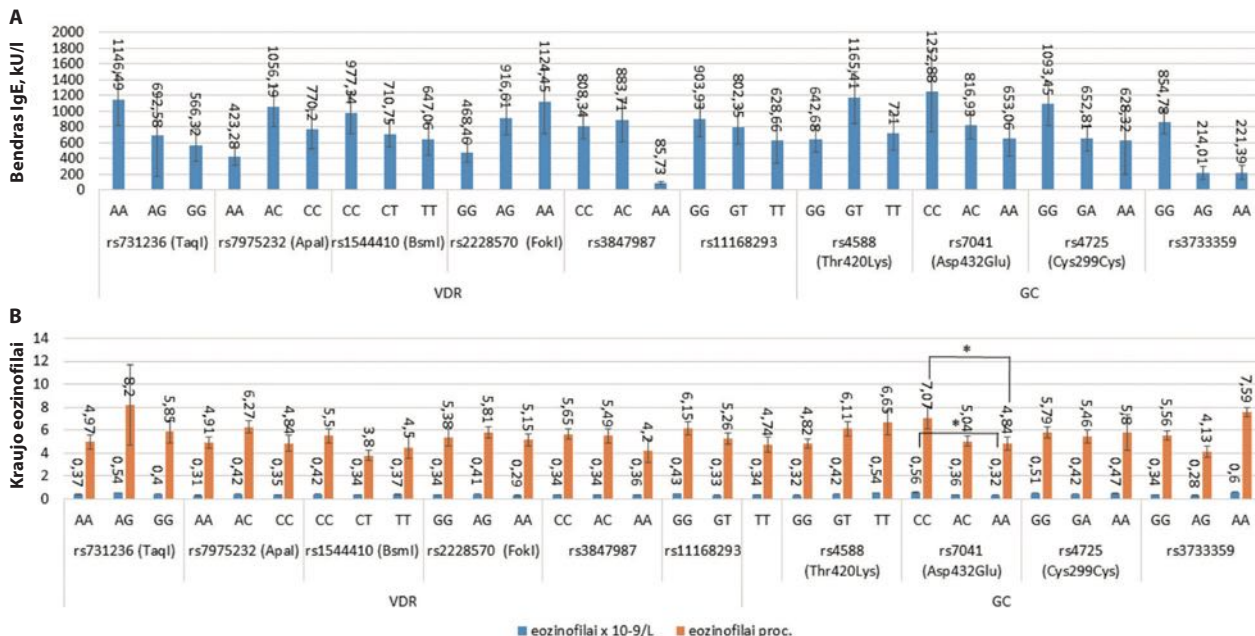
	IgE (U/ml)	Eozinofilai (x10 ⁹ /l)	Vitaminas D (ng/ml)
IgE, U/ml	–	0,31**	0,08
Eozinofilai, x10 ⁹ /l	0,31**	–	–0,18*
Vitaminas D, ng/ml	0,08	–0,18*	–
Th1, proc. nuo PBMC	–0,09	–0,25*	–0,25*
Th2, proc. nuo PBMC	0,04	–0,05	–0,29*
Th17, proc. nuo PBMC	–0,08	–0,20	–0,21*
Treg, proc. nuo PBMC	0,21*	0,12	–0,03
IL-5, pg/ml	0,29*	0,30*	–0,32*
TGF-β1, ng/ml	0,25*	0,05	–0,08
IL-33, pg/ml	0,06	–0,05	0,31*

PBMC – periferinio kraujo mononuklearinės ląstelės. *p < 0,05, palyginti atopinių ligų ir kontrolinę grupes; **p < 0,001, palyginti atopinių ligų ir kontrolinę grupes. IgE – imunoglobulinas E; IL – interleukinas; TGF – transformuojantis augimo veiksnys.

Disertacijos

kuriems nustatytas šio VNP AA genotipas (1 pav.). Rs741 alelio C nešiotojams nustatytas didesnis kraujo eozinofilų ir bendro IgE kiekis, o rs4588 T alelio nešiotojams – didesnis kraujo eozinofilų kiekis, palyginti su tais, kurie šių alelių neturėjo (2 pav.).

Atopijos grupėje rs11168293 alelio T nešiotojams aptiktas mažesnis bendro IgE ir kraujo eozinofilų kiekis, rs11168293 alelio G nešiotojams – didesnis kraujo eozinofilų kiekis, palyginti su tais, kurie neturėjo šių alelių (2 pav.).



Genų polimorfizmas ir T limfocitų bei jiems būdingų citokinų kiekis atopijos metu

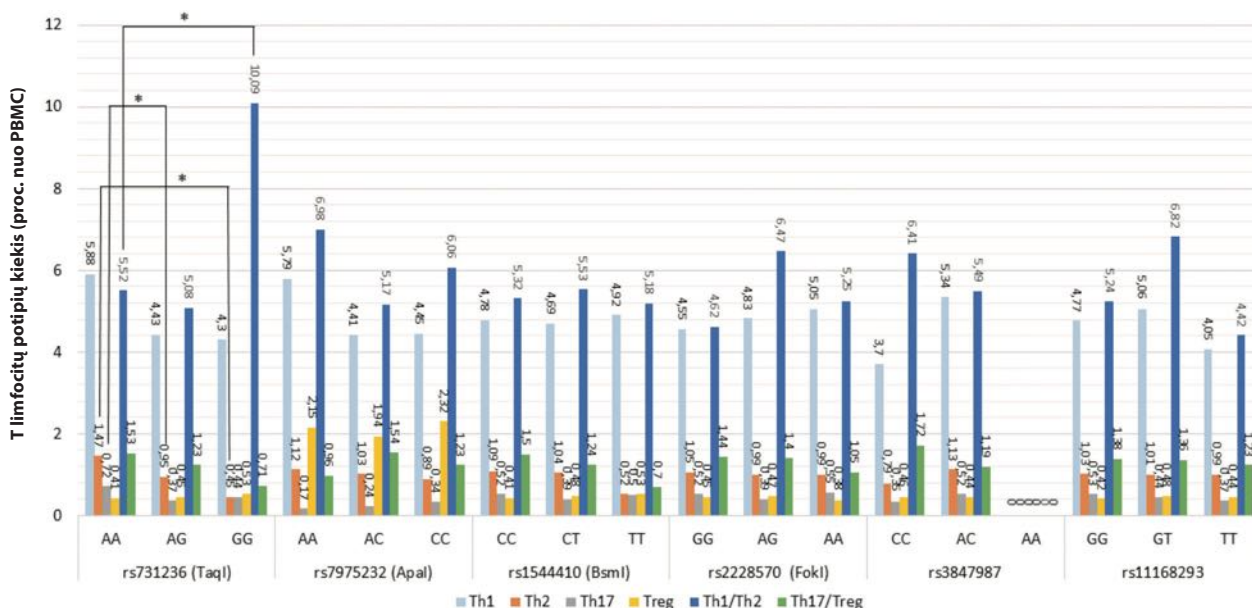
T limfocitų populiacijų ir jiems būdingų citokinų kiekio pasiskirstymas atopijos metu, atsižvelgiant į nustatytus VDR geno VNP, pateikiamas 3 ir 4 pav. Nustatyta, kad VDR geno VNP rs731236 genotipo AA nešiotojams nustatyti didesni Th2, Th17 kiekiai bei mažesnis Th1 ir Th2 santykis, palyginti su turinčiais šio VNP genotipus AG ir GG (3 pav.).

Rs731236 genotipo GG nešiotojams nustatyti mažesni IL-10 kiekiai nei turint kitus šio polimorfizmo genotipus (4 pav.). Be to, rs731236 genotipas AA nešiotojams nustatyti mažesni TGF-β1 kiekiai, nei

turint šio VNP genotipą AG. Didesni IL-10 kiekiai nustatyti turint rs11168293 genotipą TT, palyginti su kitais rs11168293 genotipais.

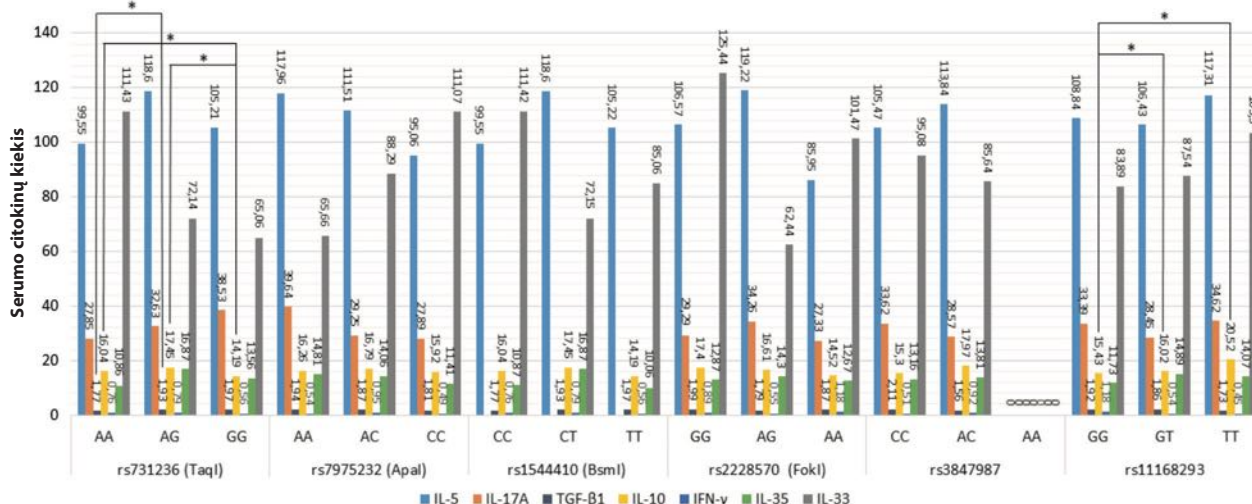
Sergantieji atopinėmis ligomis, kuriems nustatytas GC geno VNP rs4588 genotipas GG, pasižymėjo mažesniais Th2 kiekiais, palyginti su tais, kuriems nustatytas GT genotipas (5 pav.). Be to, rs4588 genotipo GG nešiotojams nustatytas mažesnis Th17 kiekis, palyginti su tais, kuriems nustatytas rs4588 TT genotipas. Rs7041 genotipo CC nešiotojams nustatyti didesni Th2 ir Th17 kiekiai, nei turint kitus šio VNP genotipus.

Tiriamieji, kuriems nustatytas rs4588 TT genotipas, pasižymėjo reikšmingai mažesniais TGF-β1 kiekiais



3 pav. T limfocitų potipių kiekis atopijos metu, atsižvelgiant į vitamino D receptoriaus geno polimorfizmus (n = 61)

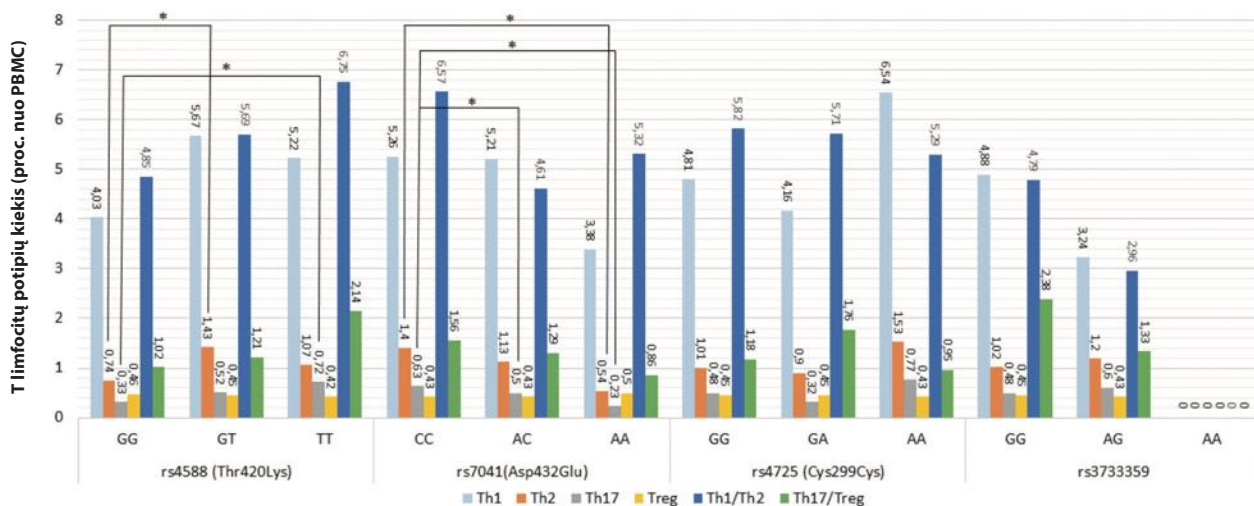
Duomenys pateikiami nurodant vidurkį, kai limfocitų populiacijų kiekis išreikštas procentais nuo periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių skaičiaus. PBMC – periferinio kraujo mononuklearinės ląstelės. * p < 0,05, palyginti vitamino D receptoriaus geno polimorfizmų genotipus.



4 pav. Uždegimą reguliuojančių citokinų IL-5, IL-17A, TGF-β1, IL-10 (n = 141) ir IFN-γ, IL-35, IL-33 (n = 65) kiekis atopijos metu, atsižvelgiant į vitamino D receptoriaus geno polimorfizmus

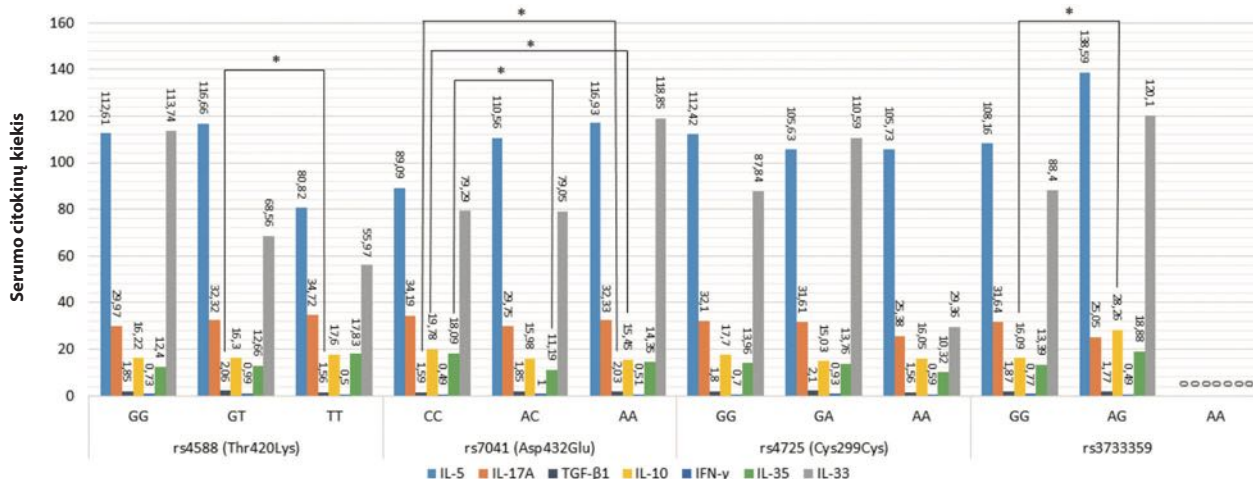
Duomenys pateikiami nurodant vidurkį, kai citokinų kiekis serume išreikštas pg/ml, TGF-β1 ng/ml.

* p < 0,05, palyginti vitamino D receptoriaus geno polimorfizmų genotipus.



5 pav. T limfocitų potiųjų kiekis atopijos metu, atsižvelgiant į vitaminą D surišiančio baltymo geno polimorfizmus (n = 61)

Duomenys pateikiami nurodant vidurkį, kai limfocitų populiacijų kiekis išreikštas procentais nuo periferinio kraujo mononuklearinių ląstelių skaičiaus. PBMC – periferinio kraujo mononuklearinės ląstelės. * p < 0,05, palyginti vitaminą D surišiančio baltymo geno polimorfizmų genotipus.



6 pav. Uždegimą reguliuojančių citokinų IL-5, IL-17A, TGF-β1, IL-10 (n = 141) ir IFN-γ, IL-35, IL-33 (n = 65) kiekis atopijos metu, atsižvelgiant į vitaminą D surišiančio baltymo geno polimorfizmus

Duomenys pateikiami nurodant vidurkį, kai citokinų kiekis serume išreikštas pg/ml, TGF-β1 ng/ml. * p < 0,05, palyginti vitaminą D surišiančio baltymo geno polimorfizmų genotipus.

serume, palyginti su turinčiaisiais GT genotipą (6 pav.). Tiems, kuriems nustatytas rs7041 CC, nustatyti mažesni TGF-β1 ir didesni IL-10 kiekiai, nei tiems, kuriems aptiktas rs7041 AA genotipas. Rs7041 CC genotipas buvo susijęs su didesniais IL-35 rodikliais. Tiriamesiems, kuriems nustatytas rs3733359 GG, buvo nustatyti reikšmingai mažesni IL-10 kiekiai, palyginti su turinčiaisiais AG genotipą.

IŠVADOS

1. Sergančiųjų atopinėmis ligomis (atopiniu dermatitu ir alergine astma) grupėje nustatytas mažesnis vitamino D kiekis kraujyje nei kontrolinėje (sveikų asmenų) grupėje, atitinkamai – $21,42 \pm 0,67$ ir $27,23 \pm 1,21$, p < 0,05.
2. Ištyrus šešis vitamino D receptoriaus geno ir keturis vitaminą D surišiančio baltymo geno polimorfizmus nustatyta:

- Vitamino D receptoriaus geno rs11168293 GG genotipas, palyginti su GT genotipu, ir vitaminą D surišiančio baltymo geno rs4588 T alelio turėjimas susiję su mažesne normalaus vitamino D kiekio tikimybe sergančiųjų atopinėmis ligomis grupėje, atitinkamai – ŠS – 0,425, 95 proc. PI – 0,185–0,977 ir ŠS – 0,461, 95 proc. PI – 0,215–0,986.
- Sveikų asmenų grupėje vitamino D receptoriaus geno rs731236 GG genotipas, palyginti su AA genotipu, ir rs3847987 alelio A turėjimas susiję su didesne normalaus vitamino D kiekio tikimybe, atitinkamai – ŠS – 4,037, 95 proc. PI – 1,117–14,588 ir ŠS – 4,522, 95 proc. PI – 1,429–14,308, o rs2228570 A alelio turėjimas susijęs su mažesne normalaus vitamino D kiekio tikimybe (ŠS – 0,229, 95 proc. PI – 0,069–0,761).

3. Nustatytas sergančiųjų atopinėmis ligomis imuninio atsako pobūdį iliustruojančių žymenų profilis: reikšmingai padidėję bendro IgE, kraujo eozinofilų, Th1, Th2, Th17, IL-5, IL-17A, TGF-β1 ir sumažėję Treg, IL-10 kiekiai kraujyje. Vitamino D kiekis atopijos metu buvo netiesiogiai susijęs su uždegimo žymenimis (Th2, Th17, IL-5 ir eozinofilų kiekiu kraujyje).
4. Vertinant tirtų imuninių žymenų kiekį, atsižvelgiant į tirtų genų polimorfizmą variantus, nustatyta:
 - Esant vitamino D receptoriaus geno polimorfizmo rs11168293 aleliui G arba vitaminą D surišančio baltymo geno polimorfizmą rs4588 aleliui T ir rs7041 aleliui C nustatytas padidėjęs eozinofilų bei IgE kiekis.
 - Esant vitamino D receptoriaus geno polimorfizmo rs731236 genotipui AA nustatytas padidėjęs Th2 ir Th17 limfocitų kiekis, o turint rs731236 ar rs11168293 genotipą GG nustatytas sumažėjęs IL-10 kiekis kraujyje.
 - Esant vitaminą D surišančio baltymo geno polimorfizmo rs4588 genotipui GG nustatytas sumažėjęs Th2 ir Th17 kiekis, o rs7041 genotipui CC – padidėjęs Th2, Th17, IL-10, IL-35 ir sumažėjęs TGF-β1 kiekis kraujyje.

Klinikinis reikšmingumas

Tyrimo rezultatai rodo, kad atopijos metu tikslinga tirti vitamino D kiekį ir prireikus skirti jo papildus. Šio vitamino vartojimas kartu su kitais imunomoduliuojančiais vaistais gali būti reikšmingas siekiant veiksmingiau reguliuoti imuninį uždegimą atopijos metu.

Skirtingi GC ir VDR genų variantai gali turėti įtakos vitamino D kiekiui. Asmenims, kurie yra tam tikrų genų variantų nešiotojai arba, priešingai, neturi tam tikrų šių genų variantų, gali prireikti didesnių vitamino D dozių arba dažnesnio papildų vartojimo, kad būtų pasiektas terapinis poveikis. Atsižvelgiant į VDR ir GC genų polimorfizmą bei vitamino D kiekį, individualizuotas vitamino D dozavimas galėtų būti naudingas kontroliuojant atopines ligas.

Gauti rezultatai leidžia teigti, kad genų polimorfizmas gali būti svarbus žymuo prognozuojant atopinių ligų riziką bei parenkant individualizuotą gydymą, kartu optimizuojant vitamino D vartojimą ir uždegiminio proceso kontrolę.

STRAIPSNIAI, KURIUOSE PASKELBTI

DISERTACIJOS REZULTATAI

1. Bastyte D, Tamasauskienė L, Stakaitienė I, Briedė K, Ugen-skiene R, Valiukeviciene S, Gradauskienė B. Relation of T cell profile with vitamin D receptor and vitamin D-binding protein gene polymorphisms in atopy. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16):9021.
2. Bastyte D, Tamasauskienė L, Stakaitienė I, Ugen-skiene R, Gradauskienė B, Sitkauskienė B. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms with vitamin D, total IgE,

and blood eosinophils in patients with atopy. *Biomolecules*. 2024;14(2):212.

3. Bastyte D, Tamasauskienė L, Golubickaite I, Ugen-skiene R, Sitkauskienė B. Vitamin D receptor and vitamin D binding protein gene polymorphisms in patients with asthma: a pilot study. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):245.

LITERATŪRA

1. Kumar S, Jeong Y, Ashraf MU, Bae YS. Dendritic cell-mediated Th2 immunity and immune disorders. *IJMS*. 2019;20(9):2159.
2. Koszorú K, Borza J, Gulácsi L, Sárdy M. Quality of life in patients with atopic dermatitis. *Cutis*. 2019;104(3):174–7.
3. Cosmi L, Maggi E, Mazzoni A, Liotta F, Annunziato F. Biologicals targeting type 2 immunity: Lessons learned from asthma, chronic urticaria and atopic dermatitis. *European Journal of Immunology*. 2019;49(9):1334–43.
4. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(5):437–53.
5. Tamasauskienė L, Golubickaite I, Ugen-skiene R, Sjakste N, Paramonova N, Wu LSH, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in atopy. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1153–9.
6. Haarala AK, Sinikumpu SP, Jokelainen J, Pekkanen J, Huilaja L. Associative factors for atopic dermatitis and other atopic diseases in middle-aged adults: a population-based birth cohort study among 5373 subjects. *Health Science Reports*. 2022;6(1):e1015.
7. Batmaz SB, Arıkoğlu T, Tamer L, Eskandari G, Kuyucu S. Seasonal variation of asthma control, lung function tests and allergic inflammation in relation to vitamin D levels: a prospective annual study. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(1):99–105.
8. Munkhbayarlakh S, Kao HF, Hou YI, Tuvshintur N, Bayar-Ulzii B, Narantsetseg L, et al. Vitamin D plasma concentration and vitamin D receptor genetic variants confer risk of asthma: a comparison study of Taiwanese and Mongolian populations. *World Allergy Organ J*. 2019;12(11):100076.
9. Filiou A, Hoyer A, Holmdahl I, Chakraborty S, van Hage M, Nordlund B, et al. Vitamin D receptor genetic variant associated with asthma in Swedish school-children. *Clinical & Experimental Allergy*. 2023;53(10):1045–9.
10. Shafi T, Farooq I, Bhat IA, Rasool R, Sameem F, Rashid I, et al. Delineating the relationship of Vitamin D binding protein (VDBP) genetic variants in exon 11 with serum Vitamin D levels in Atopic Dermatitis. *Human Gene*. 2023;36:201178.
11. Ju F, Zhu R. Association of vitamin D levels and VDR variant (rs2228570) with allergic rhinitis: A meta-analysis and trial sequential analysis. *Heliyon*. 2023;9(6):e17283.
12. Zhang L, Zhang S, He C, Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020;49(1–2):166–77.
13. Wjst M, Altmüller J, Faus-Kessler T, Braig C, Bahnweg M, André E. Asthma families show transmission disequilibrium of gene variants in the vitamin D metabolism and signalling pathway. *Respir Res*. 2006;7(1):60.
14. Ahmed AE, Hassan MH, Toghan R, Rashwan NI. Analysis of 25-hydroxy cholecalciferol, immunoglobulin E, and vitamin D receptor single nucleotide polymorphisms (Apa1, Taq1, and Bsm1), among sample of Egyptian children with bronchial asthma: a case-control study. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(6):1349–58.
15. Hiraguchi Y, Tanida H, Sugimoto M, Hosoki K, Nagao M, Tokuda R, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 upregulates functional C-X-C chemokine receptor type 4 expression in human eosinophils. *IAA*. 2012;158(1):51–7.
16. Fawzy MS, Elgazzaz MG, Ibrahim A, Hussein MH, Khashana MS, Toraih EA. Association of group-specific component exon 11 polymorphisms with bronchial asthma in children and adolescents. *Scand J Immunol*. 2019;89(3):e12740.
17. Böhm M, Svensson Å, Kull I, Wahlgren CF. Hanifin's and Rajka's minor criteria for atopic dermatitis: which do 2-year-olds exhibit? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;43(5):785–92.

18. **Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R, et al.** Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *npj Prim Care Respir Med.* 2023;33(1):1–13.
19. **Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Gracia IE, et al.** Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy.* 2023;78(11):2851–74.
20. **Chun RF, Lauridsen AL, Suon L, Zella LA, Pike JW, Modlin RL, et al.** Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3368–76.
21. **Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al.** Vitamin D for the prevention of disease: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(8):1907–47.
22. **Huang F, Ju YH, Wang HB, Li YN.** Maternal vitamin D deficiency impairs Treg and Breg responses in offspring mice and deteriorates allergic airway inflammation. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2020;16:89.
23. **Zacharioudaki M, Messaritakis I, Galanakis E.** Vitamin D receptor, vitamin D binding protein and CYP27B1 single nucleotide polymorphisms and susceptibility to viral infections in infants. *Sci Rep.* 2021;11:13835
24. **Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G.** Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 1980;66(4):305–13.

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostikos ir gydymo retrospektyvioji analizė Lietuvoje

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN LITHUANIA

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹, SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, RASA STASIŪNAITYTĖ², KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²„AstraZeneca Lietuva“, Biofarmacinio verslo padalinys

Santrauka. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) diagnostika ir gydymas Lietuvoje vis dar yra nepakankami. Retrospektyviai išanalizavus „Foxus“ sistemos duomenis (2023–2024 m.), nustatyta, kad iš 1,1 mln. pacientų tik 11 693 kartą užfiksuota LOPL (J44) diagnozė, nors diagnostiniai algoritmai identifikavo net 146 740 rizikos grupės pacientų. Pirmą kartą elektroninis perspėjimas dėl galimos LOPL buvo sugeneruotas 147 022 kartus, tačiau gydytojui pulmonologui konsultuoti nusiųsta tik 7,8 proc. (n = 11 494), o LOPL diagnozė patvirtinta 13,5 proc. jų. Pirmą kartą nustačius LOPL diagnozę, 57,4 proc. pacientų skirtas ilgo veikimo β_2 agonisto ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus derinys (IVBA ir IVMB), 41,1 proc. – IVBA, IVMB ir įkvėpiamojo gliukokortikoido (IGK) derinys, 5,6 proc. pacientų farmakoterapija nepaskirta. Gydymo optimizavimo algoritmas sugeneravo 4 610 perspėjimų, bet tik 21,6 proc. (n = 995) pacientų nusiųsti gydytojui pulmonologui konsultuoti dėl gydymo peržiūros ir korekcijos; gydymas pakeistas 37,2 proc. jų. LOPL gydymui optimizuoti siųsti pacientai dažniausiai buvo gydomi IVBA, IVMB ir IGK deriniu, o tai rodo, kad jie sergo sunkia ligos forma, jautė varginančius simptomus ir patyrė dažnus paūmėjimus. Šie rezultatai atskleidžia klinikinės inercijos problemą: LOPL diagnozuojama per vėlai, pacientai per retai siunčiami gydytojui pulmonologui konsultuoti, o ankstesnė gydymo keitimo intervencija galėtų stabdyti ligos eigą, kol nėra išseiktos kompensacinės organizmo galimybės, taip gerinant sergančiųjų gyvenimo kokybę. Siekiant užtikrinti veiksmingą LOPL kontrolę Lietuvoje, būtini sisteminiai, technologiniai ir edukaciniai sprendimai.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, diagnostika, gydymas, inercija, šeimos gydytojas, gydytojo pulmonologo konsultacija.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) diagnosis and management in Lithuania remain suboptimal. A retrospective analysis of Foxus system data (2023–2024) revealed that out of 1.1 million patients, only 11,693 had a recorded COPD (J44) diagnosis, although diagnostic algorithms identified as many as 146,740 patients at risk. The first electronic alert for potential COPD was triggered 147,022 times; however, referral to a pulmonologist was made for only 7.8% (n=11,494), with COPD confirmed in 13.5% of those cases. When COPD was first diagnosed, 57.4% of patients were prescribed a combination of a long-acting β_2 agonist and a long-acting muscarinic receptor antagonist (LAMA/LAMA), 41.1% were prescribed a combination of LABA, LAMA, and inhaled corticosteroid (ICS), and 5.6% of patients were not prescribed pharmacotherapy. The treatment optimization algorithm generated 4,610 alerts, yet only 21.6% (n=995) of patients were referred for a pulmonologist consultation to review and adjust therapy; treatment was subsequently modified in 37.2% of them. Patients referred for treatment optimization were most often those already on LABA/LAMA/ICS triple therapy, indicating more severe disease, frequent exacerbations, and burdensome symptoms. These findings highlight the issue of clinical inertia: COPD is often diagnosed late, patients are referred to pulmonologists too infrequently, and treatment adjustments are delayed. Earlier intervention and optimization of therapy could potentially slow disease progression before compensatory mechanisms are exhausted, thereby improving patients' quality of life. Systemic, technological, and educational measures are needed to ensure effective COPD management in Lithuania.

Keywords: chronic obstructive lung disease, diagnosis, treatment, inertia, general practitioner, pulmonologist consultation.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1743>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai progresuojanti, tačiau iš dalies išvengiama ir gydoma kvėpavimo takų liga, kuriai būdingi lėtiniai kvėpavimo simptomai (kosulys, skrepliavimas ir (arba) dusulys)

bei nuolatinė bronchų obstrukcija, išsivysčiusi dėl įkvėpiamų žalingų dalelių arba dujų poveikio. Ši liga yra viena dažniausių pasaulyje: jos paplitimas siekia 10,6 proc., o sergančiųjų skaičius – 480 mln. [1]. Higienos instituto duomenimis, Lietuvoje LOPL serga

Moksliniai darbai ir apžvalgos

1 proc. gyventojų. Šie skaičiai neatitinka nei šalies regiono, nei Europos Sąjungos konteksto, atsižvelgiant į tabako rūkymą bei kitus rizikos veiksnius. Įvairiose šalyse atlikti epidemiologiniai tyrimai parodė, kad nediagnozuojama daugiau kaip 70 proc. visų LOPL atvejų. Tikėtina, kad Lietuvoje diagnozuojamas ne daugiau kaip kas šeštas LOPL atvejis. Atliktame retrospektyviajame kohortiniame tyrime nustatyta, kad 85 proc. pacientų LOPL diagnozė pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje nustatyta penkeriais metais vėliau [2]. Kitame didelės imties populiaciniame tyrime pastebėta, kad netgi tada, kai po bronchus plečiančio vaisto suvartojimo išlieka bronchų obstrukcija, iki 80 proc. tiriamųjų LOPL nediagnozuota [3]. Uždelstos LOPL diagnozės priežastys nėra pakankamai aiškios. Manoma, kad tai gali lemti LOPL sergančių asmenų nesikreipimas į gydymo įstaigas dėl lėtinių kvėpavimo simptomų, nepakankamai nuoseklus LOPL rizikos veiksnių ir klinikinių simptomų paaiškinimas pacientui, atvykusiam konsultuotis, bei ribotos galimybės atlikti spirometriją pirminės sveikatos priežiūros grandyje. Šių veiksnių korekcija galėtų pagerinti LOPL diagnostiką. Be to, juntami kvėpavimo simptomai neretai klaidingai siejami su vyresniu amžiumi arba širdies liga. Nustatyta, kad LOPL diagnostinių algoritmų, taikytų elektroninių sveikatos įrašų duomenų bazėse, tikslumas gerokai sumažėja, kai pacientams yra diagnozuota gretutinė širdies ir kraujagyslių sistemos liga [4].

Kitas svarbus aspektas, nustačius LOPL, yra veiksmingas ligos gydymas ir su juo susijusių iššūkių valdymas. Gydymo tikslai – pagerinti paciento fizinį pajėgumą ir bendrą sveikatos būklę, sumažinti simptomų intensyvumą, kiekį bei paūmėjimų dažnį, sunkumą ir sulėtinti ligos progresavimą [5]. Duomenys rodo, kad daugelio LOPL sergančių pacientų liga yra nepakankamai kontroliuojama, todėl didėja paūmėjimų ir mirties rizika [6]. Manoma, kad neoptimalų gydymą lemiantys veiksniai yra kompleksiniai, apimantys tiek gydytojo, tiek paciento veiksmus [7]. Gydytojo ligos suvokimas, požiūris bei naujausių klinikinių rekomendacijų taikymas yra svarbūs veiksniai, lemiantys tinkamą tiek stabilios, tiek paūmėjusios LOPL gydymą. Pacientui reikšmingi veiksniai yra vaistų vartojimo nesilaikymas, ribotas ligos suvokimas ir simptomų sunkumo laipsnis. Kita problema – kylanti inercija identifikuoti gydymo keitimo poreikį, siūsti konsultuoti, koreguoti gydymą. Siekiant optimizuoti gydymą, būtina stiprinti gydytojų ir pacientų švietimą, pagal galimybes naudoti skaitmenines priemones, primenančias, padedančias pasirinkti tikslines pacientų grupes [7]. Tokios priemonės gali pagerinti LOPL pacientų priežiūrą.

Tyrimo tikslas – įvertinti, kaip sveikatos priežiūros įstaigose naudojamos informacinės sistemos veikia LOPL ankstyvą diagnostiką ir gydymo optimizavimą Lietuvoje. Atlikta retrospektyvioji antrinių sveikatos

duomenų analizė, naudojant informacinėje sistemoje „Foxus“ įdiegtus informacinius pranešimus, kurie buvo aktyvuojami pagal parengtus algoritmus.

TYRIMO METODAI

Tyrime naudoti informacinės sistemos „Foxus“ nuasmeninti ir apibendrinti antriniai sveikatos duomenys (diagnozė, demografiniai duomenys, rūkymas, diagnostinės procedūros, gydymas) nuo 2023 m. gruodžio mėn. iki 2024 m. gruodžio mėn. „Foxus“ sistema – tai elektroninė sistema, skirta medicinos įstaigoms ir pritaikyta saugoti pacientų bei ligos istorijų duomenis elektroninėje erdvėje. Ši sistema apima visas pagrindines sveikatos priežiūros paslaugas teikiančių įstaigų veiklos sritis. Tyrime naudoti originalūs LOPL diagnostikos ir gydymo algoritmai:

1. LOPL diagnostikos algoritmo kriterijai:
 - a. Privalomi LOPL diagnostikos algoritmo kriterijai (visi):
 - i. amžius – ≥ 45 m.;
 - ii. pacientas yra gyvas;
 - iii. prieinami 12 mėn. sveikatos duomenys.
 - b. Papildomi LOPL diagnostikos algoritmo atrankos kriterijai (bent try):
 - i. anamnezėje nurodytas dusulys, kosulys, skrepliavimas;
 - ii. anamnezėje nurodytas rūkymas;
 - iii. gydymas pagal vieną iš Tarptautinės ligų klasifikacijos, dešimtojo pataisyto ir papildyto varianto, Australijos modifikacijos (TLK-10AM) sisteminio ligų sąrašo kodų – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pastaruosius 10 metų;
 - iv. receptų istorijoje bent vienas iš gydymo derinių: antibakteriniai vaistai (ATC J01) ir salbutamolis arba ipratropio bromidas ar fenoterolio hidrobromidas ir sisteminiai gliukokortikoidai (ATC H02), arba teofilinas;
 - v. peribronchinė fibrozė ir (arba) emfizema radiologiniuose tyrimuose.

Diagnostikos informacinis pranešimas „Foxus“ aplinkoje buvo aktyvuojamas, kai pacientas, atitinkantis visus privalomus ir tris arba daugiau papildomų diagnostikos algoritmo kriterijų, apsilankydavo pas sveikatos priežiūros specialistą, dirbantį su „Foxus“ sistema.

2. LOPL gydymo algoritmo kriterijai:
 - a. Privalomi LOPL gydymo algoritmo kriterijai:
 - i. pacientas yra gyvas;
 - ii. diagnozė pagal TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodą J44;
 - iii. prieinami 12 mėn. sveikatos duomenys.
 - b. Papildomi LOPL gydymo algoritmo atrankos kriterijai:

- i. buvo paskirtas gydymas antibakteriniais vaistais (ATCJ01) ir sisteminiais gliukokortikoidais (ATCH02) pagal TLK-10-AM kodus J15–J18 (atitinkamai – bakterijų sukelta pneumonija; kitų infekcinių veiksmų sukelta pneumonija; pneumonija sergant ligomis, klasifikuojamomis kitur; pneumonija, sukėlėjas nenustatytas), J96 (kvėpavimo nepakankamumas, neklasifikuojamas kitur);
- ii. buvo paskirtas daugiau kaip trijų flakonų gydymas salbutamoliu arba ipratropio bromidu ar fenoterolio hidrobromidu pagal TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodą J44 asmenims, kuriems gretutinės ligos pagal TLK-10-AM kodus J15–J18, J96 nediagnozuotos;
- iii. buvo paskirtas daugiau kaip trijų flakonų gydymas salbutamoliu arba ipratropio bromidu ar fenoterolio hidrobromidu pagal TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodą J44 asmenims, kuriems diagnozuotos gretutinės ligos pagal TLK-10-AM kodus J15–J18, J96;
- iv. buvo paskirtas gydymas teofilinu pagal TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodą J44 asmenims, kuriems diagnozuotos gretutinės ligos pagal TLK-10-AM kodus J15–J18, J96.

Gydymo optimizavimo informacinis pranešimas „Foxus“ aplinkoje buvo aktyvuojamas, kai pacientas, atitinkantis visus privalomus ir vieną arba daugiau papildomų gydymo algoritmo kriterijų, apsilankydavo pas sveikatos priežiūros specialistą, dirbantį su „Foxus“ sistema.

Informacinėje sistemoje „Foxus“ naudoti dviejų tipų diagnostikos bei gydymo optimizavimo informaciniai pranešimai (automatiniai perspėjimai), kurie buvo aktyvuojami sveikatos priežiūros specialistui atidarius elektroninę paciento sveikatos kortelę:

- „Dėmesio! Šį pacientą dėl įtariamos LOPL rekomenduojama siųsti pulmonologui konsultuoti“.
- „Svarbu! Rekomenduojama siųsti pulmonologui konsultuoti ir LOPL gydymui optimizuoti“.

Tyrimui vykdyti gautas Kauno regioninio biomedicininio tyrimų etikos leidimas (Nr. BE-2-85), išduotas 2025 m. liepos 3 d.

TYRIMO IMTIS

Duomenys rinkti iš 624 Lietuvos sveikatos priežiūros įstaigų, medicininę informaciją tvarkančių informacinės sistemos „Foxus“ aplinkoje. Į apskaitą įtraukta 1,1 mln. gyvų pacientų, iš kurių 11 693 buvo nustatytas J44 diagnozės kodas.

Pacientai atrinkti atsižvelgiant į informacinio pra-

nešimo parodymą sveikatos priežiūros specialistams. Pranešimą matė kiekvienas gydytojas, dirbantis su informacine sistema „Foxus“ ir atidaręs paciento kortelę, atitinkančią algoritmo kriterijus. Analizėje vertinti šie informacinio pranešimo parametrai:

- *Pirmas informacinis pranešimas* – su konkrečiu pacientu susietas informacinis pranešimas parodytas pirmą kartą.
- *Be siuntimo* – pacientas nebuvo siųstas gydytojui pulmonologui konsultuoti ir diagnozei patvirtinti.
- *Yra siuntimas* – pacientas buvo siųstas gydytojui pulmonologui konsultuoti ir diagnozei patvirtinti.
- *Konsultacija įvyko* – pacientas apsilankė pas gydytoją pulmonologą (su siuntimu arba be jo).
- *Patvirtinta J44* – po gydytojo pulmonologo konsultacijos pacientui patvirtinta J44 diagnozė.

Paciento siuntimas pulmonologui konsultuoti ir LOPL diagnozės patvirtinimas buvo vertinami pagal šiuos parametrus

- *Patvirtinta* – pacientas lankėsi pas gydytoją pulmonologą ir siuntime buvo nurodyta J44.
- *Nepatvirtinta* – pacientas lankėsi pas gydytoją pulmonologą, bet siuntime J44 diagnozė nenurodyta.
- *Nėra duomenų* – pacientas buvo siųstas konsultuoti, bet dar nenuvyko.

STATISTINĖ ANALIZĖ

Tyrimo buvo taikyta retrospektyvioji aprašomoji analizė, neformuluojant išankstinės mokslinės hipotezės, grindžiama klinikinėje praktikoje kaupiamais sveikatos duomenimis. Į analizę įtraukti asmenų, kurie atitiko atrankos kriterijus ir buvo registruoti informacinės sistemos „Foxus“ duomenų bazėje, nuasmeninti antriniai sveikatos duomenys: diagnozė, demografiniai parametrai, rūkymas, diagnostinės procedūros, vaistai.

REZULTATAI

LOPL diagnostika

LOPL diagnostikos eigų įvertinimas

LOPL diagnostikos eigai vertinti įprastoje klinikinėje praktikoje atrinkti pacientai, kurie duomenų pateikimo metu atitiko privalomus LOPL diagnostikos algoritmo kriterijus: 45 metų arba vyresnis amžius, faktas, kad asmuo gyvas, bei sveikatos duomenų prieinamumas per pastaruosius 12 mėn.

Pagal atskirus kriterijus nustatyta:

- 202 504 (99,9 proc.) asmenys atitiko amžiaus kriterijų (45 metai ir daugiau);
- 194 317 (95,9 proc.) asmenys buvo gyvi duomenų pateikimo metu;
- 152 698 (75,4 proc.) asmenų sveikatos duomenys buvo prieinami nuo 2023 m. gruodžio mėn. iki 2024 m. gruodžio mėn.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

Apibendrinus LOPL diagnostikos algoritmo kriterijus duomenų pateikimo metu, analizei pagal visus tris išvardytus kriterijus atrinkta 146 740 pacientų (60,0 proc. moterys ir 40,0 proc. vyrai), kurie lankėsi sveikatos priežiūros įstaigose, naudojančiose informacinę sistemą „Foxus“.

Papildomi LOPL diagnostikos algoritmo atrankos kriterijai pritaikyti sergančiųjų, atitinkančių tris pagrindinius diagnostikos algoritmo kriterijus, imčiai (n = 146 740). 76,1 proc. pacientų anamnezėje nurodytas dusulys, kosulys – 72,0 proc., skrepliavimas – 22,3 proc. Bent du LOPL simptomai pasireiškė 39,4 proc. asmenų, trys – 15,6 proc. Rūkė 96,8 proc. asmenų. Atlikus radiologinius tyrimus, peribronchinė fibrozė arba emfizema paminėta 13,1 proc., o abu požymiai – 1,3 proc. pacientų. Papildomas atrankos kriterijus – gydymas pagal TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pastaruosius 10 metų – buvo taikomas 99,2 proc. pacientų. Iš jų: J41 (paprastas, gleiviškai pūlingas lėtinis bronchitas) diagnozuotas 8,4 proc. asmenims, J42 (nepatikslintas lėtinis bronchitas) – 9,2 proc., J20 (ūminis bronchitas) – 27,5 proc., B90.9 (kvėpavimo organų ir nepatikslintos tuberkuliozės pasekmės) – 0,8 proc. Didelė dalis pacientų (80,2 proc.) sirgo širdies ir kraujagyslių ligomis: I50 – širdies nepakankamumas, I11 – hipertenzinė širdies liga (1 pav.), o 19,8 proc. LOPL sergančiųjų širdies ir kraujagyslių sistemos ligos kodo neturėjo.

Analizuota 146 740 pacientų, atitikusių privalomus kriterijus, imtis. Pagal papildomus diagnostikos įtraukimo kriterijus ši imtis buvo suskirstyta į aštuonis pogrupius:

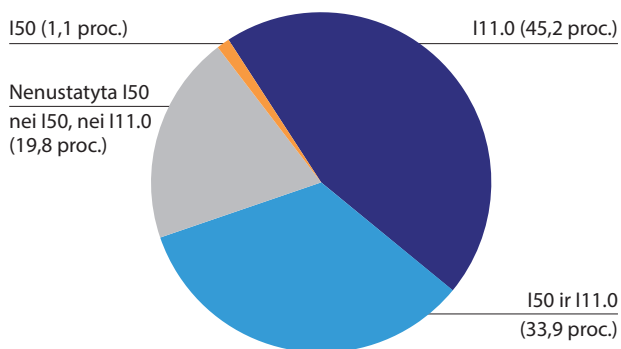
- **A** – anamnezėje nurodyti simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas), rūkymas ir gydymas pagal bent vieną iš TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pastaruosius 10 metų – 120 492 (82,1 proc.).
- **B** – anamnezėje nurodyti simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas), gydymas pagal bent vieną iš TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pasta-

ruosius 10 metų, peribronchinė fibrozė ir (arba) emfizema, atlikus radiologinius tyrimus – 3 412 (2,3 proc.).

- **C** – anamnezėje nurodyti simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas), rūkymas, gydymas pagal bent vieną iš TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pastaruosius 10 metų, peribronchinė fibrozė ir (arba) emfizema, atlikus radiologinius tyrimus – 12 456 (8,5 proc.).
- **D** – rūkymas, gydymas pagal bent vieną iš TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pastaruosius 10 metų, peribronchinė fibrozė ir (arba) emfizema, atlikus radiologinius tyrimus – 1 064 (0,7 proc.).
- **E** – anamnezėje nurodyti simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas), rūkymas, peribronchinė fibrozė ir (arba) emfizema, atlikus radiologinius tyrimus – 972 (0,7 proc.).
- **F** – anamnezėje nurodyti simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas), gydymas pagal bent vieną iš TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pastaruosius 10 metų, receptų istorijoje gydymas antibakteriniais vaistais (ATC J01) ir salbutamolis arba ipratropio bromidas ar fenoterolio hidrobromidas ir sisteminiai gliukokortikoidai (ATC H02), arba teofilinas – 1 115 (0,8 proc.).
- **G** – anamnezėje nurodyti simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas), rūkymas, gydymas pagal bent vieną iš TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pastaruosius 10 metų, receptų istorijoje gydymas antibakteriniais vaistais (ATC J01) ir salbutamolis arba ipratropio bromidas ar fenoterolio hidrobromidas („Berodual“) ir sisteminiai gliukokortikoidai (ATC H02), arba teofilinas („Teotard“) – 5 672 (3,9 proc.).
- **Kiti** – kiti požymių deriniai.

82,1 proc. (n = 120 492) visų diagnostikos informacinių pranešimų aktyvuoti apsilankius A pogrupio pacientams, kurių anamnezėje nurodyti LOPL simptomai (dusulys, kosulys, skrepliavimas), buvo rūkantys ir per pastaruosius 10 metų gydyti pagal bent vieną iš TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodų – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0. Visi A pogrupio pacientai rūkė. Analizuojant didžiausio A pogrupio duomenis nustatyta, kad dažniausi pacientų nusiskundimai buvo dusulys: tiek kartu su kosuliu (32,8 proc.), tiek kaip vienintelis simptomas (27,7 proc.). Dažniausiai pasitaikiusi gretutinė diagnozė buvo ūminis bronchitas (J20): 36,0 proc. atvejų ji nustatyta kaip vienintelė, o 32,1 proc. – kartu su kita patologija. Gretutinės širdies ir kraujagyslių ligos (I50, I11) anamnezėje nurodytos 55,8 proc. asmenų.

Kiti pogrupiai (B ir kiti) sudarė 17,9 proc. (n = 26



1 pav. Asmenų, kurie atitiko privalomą diagnostikos algoritmą, pasiskirstymas pagal širdies ir kraujagyslių ligą

248) imties. Tarp jų išsiskyrė C pogrupis (n = 12 456, 8,5 proc.), kurio esminis skirtumas, palyginti su A pogrupiu, buvo radiologinis peribronchinės fibrozės ir (arba) emfizemos nustatymas.

Papildomas diagnostikos algoritmo atrankos kriterijus F ir G pogrupiams buvo receptų istorijoje užfiksuotas gydymas antibakteriniais vaistais (ATC J01) kartu su salbutamoliu arba ipratropio bromidu ar fenoterolio hidrobromidu ir sisteminiais gliukokortikoidais (ATC H02), arba teofilinu (n = 6 787, 4,6 proc.). Jo įtaka informacinių pranešimų atrankai, palyginti su pogrupiais, kuriems šis kriterijus nebuvo taikomas, buvo nedidelė.

Apibendrinant, dažniausiai pasitaikę papildomi diagnostikos algoritmo kriterijai buvo LOPL simptomai, rūkymas ir anamnezėje nurodytos gretutinės ligos, gydytos pagal TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus – J42, J41, B90.9, J20, I50, I11.0 – per pastaruosius 10 metų.

Analizuojant LOPL paciento diagnostikos kelią, nustatyta, kad analizuojamu laikotarpiu diagnostikos informacinis pranešimas šeimos gydytojams sistemoje „Foxus“ aktyvuotas 147 022 kartus kaip pirmas pranešimas. Nustatyta, kad tik 7,8 proc. pacientų buvo siųsti gydytojui pulmonologui konsultuoti dėl įtariamos LOPL, o net 92,2 proc. nebuvo siųsti (2 pav.).

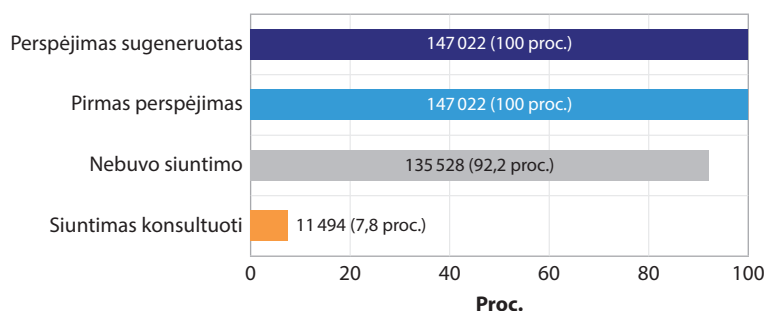
Iš 11 494 gydytojui pulmonologui konsultuoti siųstų pacientų 88,6 proc. (n = 10 180) apsilankė pas specialistą, o 13,5 proc. iš jų (n = 1 370) patvirtinta J44 diagnozė. Analizuojant pagal pogrupius, dažniausiai šeimos gydytojai LOPL įtardavo ir gydytojui pulmonologui konsultuoti siųsdavo pacientus, priskiriamus A pogrupiui pagal papildomus diagnostikos algoritmo kriterijus (n = 7 178, 5,9 proc.). Šiame pogrupyje 87,0 proc. pacientų (n = 6 248) atvyko į konsultaciją, o 10,6 proc. jų (n = 664) patvirtinta J44 diagnozė. Vertinant pogrupius atskirai, didžiausia santykinė konsultuoti siųstų asmenų dalis G pogrupyje (21,7 proc.), kuriam būdingi keturi papildomi atrankos kriterijai (simptomai, rūkymas, gretutinės ligos, gydymas). J44 diagnozė dažniausiai patvirtinta pacientams, kuriems pasireiškė ligos simptomai, rūkusiems ir kuriems nustatyti radiologiniai plaučių pokyčiai (E pogrupis, 25,0 proc. konsultuotų asmenų), ir pacientams, kuriems pasireiškė ligos simptomai, rūkusiems ir kuriems

anamnezėje nurodytos ir gydytos gretutinės ligos (G pogrupis, 15,6 proc. konsultuotų asmenų).

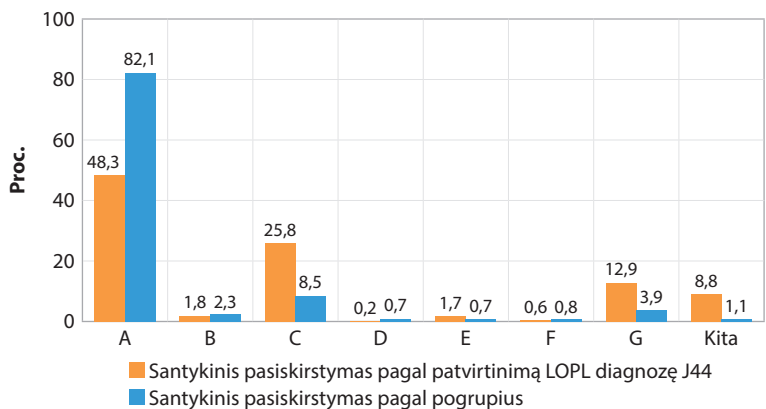
LOPL diagnozės nustatymas

Gydytojui pulmonologui konsultuoti siųsti 11 494 pacientai, iš kurių 10 180 apsilankė pas specialistą. 13,5 proc. (n = 1 370) konsultuotų asmenų patvirtinta LOPL diagnozė, daugiausia – J44.8 (kita patikslinta lėtinė obstrukcinė plaučių liga, n = 1 238), likusiems – LOPL su paūmėjimu (J44.1) arba su ūmine apatinių kvėpavimo takų infekcija (J44.0).

Analizuojant asmenų, kuriems patvirtintos J44.0–J44.8 diagnozės, imtį, nustatyta, kad beveik pusė visų pacientų (48,3 proc.) priklausė A pogrupiui (n = 664; 10,6 proc. nuo visų konsultuotų pogrupio pacientų),



2 pav. Diagnostikos informacinių pranešimų aktyvavimas ir pacientų siuntimas gydytojui pulmonologui konsultuoti



3 pav. Pacientų, kuriems patvirtinta LOPL diagnozė (J44), pasiskirstymas

1 lentelė. Asmenų, siųstų gydytojui pulmonologui konsultuoti, kai patvirtinta LOPL (J44) diagnozė, pasiskirstymas papildomų diagnostikos kriterijų pogrupiuose

Papildomų diagnostikos kriterijų pogrupis	Asmenų, kuriems nustatyta J44 diagnozė, skaičius (n)	Asmenų, kuriems nustatyta J44 diagnozė, dalis nuo konsultuotų pogrupio asmenų (proc.)
A	664	10,6
B	23	9,9
C	353	18,9
D	2	9,5
E	22	25,0
F	9	5,8
G	177	15,6
Kiti	117	27,5

Moksliniai darbai ir apžvalgos

ketvirtadalis (25,8 proc.) – C pogrupiui (n = 353; 18,9 proc. nuo visų konsultuotų pogrupio pacientų) (1 lentelė).

Vertinant LOPL diagnozės nustatymo dažnį nuo konsultuotų pacientų skaičiaus, J44 diagnozė dažniausiai patvirtinta C, E ir G pogrupiuose, t. y. pacientams, kuriems nustatyti keturi ir daugiau papildomų atrankos kriterijų, iš kurių vienas – ligos simptomai. Papildomai įvertinus absoliutų asmenų skaičių pogrupiuose, informatyviausi pasirodė C ir G pogrupiai (3 pav.).

LOPL gydymas

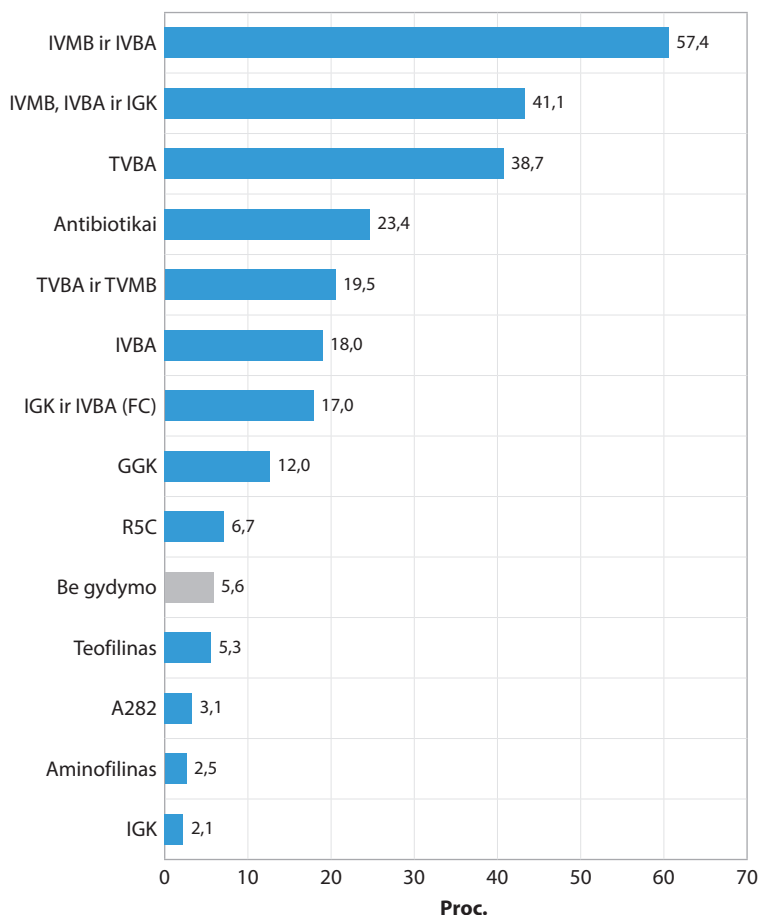
Pacientų, kuriems pirmą kartą nustatyta LOPL diagnozė, gydymas

Analizuojant pacientų, kuriems pirmą kartą diagnozuota LOPL, imtį (n = 1 370) nustatyta, kad daugiau nei pusei asmenų (n = 784, 57,4 proc.) pradiniam gydymui skirtas ilgo veikimo β_2 agonisto ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus derinys (IVBA ir IVMB), 561 pacientų (41,1 proc.) – trijų vaistų derinys – IVBA, IVMB ir įkvepiamasis gliukokortikoidas (IVBA, IVMB ir IGK), o 76 pacientams (5,6 proc.) medikamentinis gydymas neskirtas (4 pav.).

Išsamiau nagrinėjant pirmą kartą patvirtintos LOPL gydymo pasiskirstymą pagal gydytojo pulmonologo priskirtą TLK-10AM kodą, nustatyta, kad pacientams, kuriems diagnozuota J44.8 (kita patikslinta LOPL), ilgalaikiam gydymui dažniausiai buvo skiriamas IVBA ir IVMB derinys (n=724; 58,6 proc.), simptomams slopinti – trumpo veikimo β_2 agonistas (TVBA) salbutamolis (n = 483; 39,1 proc.). Esant J44.9 kodui (lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, nepatikslintos), gydymo pasirinkimai buvo panašūs – dažniausiai skirtas IVBA ir IVMB derinys (n = 27; 51,9 proc.), tačiau daugiau nei ketvirtadaliui pacientų (n = 14; 26,9 proc.) medikamentinis gydymas neskirtas. Pacientams, kuriems nustatyta J44.1 (LOPL su paūmėjimu, nepatikslinta), dažniausiai skirta triguba terapija IVBA, IVMB ir IGK (n = 38; 58,5 proc.) arba geriamieji gliukokortikoidai (GGK, n = 35; 53,8 proc.). Pagrindinis simptomams slopinti skirtas vaistas – TVBA salbutamolis (n = 30; 46,2 proc.). Esant J44.0 (lėtinei obstrukcinei plaučių ligai su ūmine apatinių kvėpavimo takų infekcija), devyniais (69,2 proc.) atvejais skirtas IVBA, IVMB ir IGK derinys.

LOPL gydymo eigos vertinimas

Pagal įvykdytus gydymo algoritmo kriterijus analizuotų pacientų duomenys buvo suskirstyti į keturis pogrupius (2 lentelė):



4 pav. Pacientų, kuriems pirmą kartą patvirtinta LOPL diagnozė, gydymo pasiskirstymas pagal vaistų grupes

A282 – dekslanzoprazolis, esomeprazolis, lanzoprazolis, omeprazolis, pantoprazolis; FC – fiksuotų dozių deriniai; GGK – geriamasis gliukokortikoidas; IGK – įkvepiamasis gliukokortikoidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius; R5C – acetilcisteinas, ambroksolis, bromheksinas, karbocisteinas, kiti atsikosėjimą lengvinantys vaistai; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas; TVMB – trumpo veikimo muskarino receptorių blokatorius.

1. Pacientai, kuriems paskirtas gydymas sisteminiais antibakteriniais vaistais ir sisteminiais gliukokortikoidais pagal TLK-10-AM kodus J15–J18, J96.
2. Pacientai, kuriems nebuvo diagnozuotos gretutinės ligos pagal TLK-10-AM kodus J15–J18, J96, paskirtas daugiau nei trijų flakonų gydymas trumpo veikimo β_2 agonistu (TVBA) arba TVBA ir trumpo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus (TVMB) deriniu pagal TLK-10-AM kodą J44.
3. Pacientai, kuriems diagnozuotos gretutinės ligos pagal TLK-10-AM kodus J15–J18, J96, paskirtas daugiau nei trijų flakonų gydymas TVBA arba TVBA ir TVMB deriniu pagal TLK-10-AM kodą J44.
4. Pacientai, kuriems diagnozuotos gretutinės ligos pagal TLK-10-AM kodus J15–J18, J96, paskirtas gydymas teofilinu pagal TLK-10-AM kodą J44.

Pastebėta, jog 1 ir 4 pogrupiai persidengia, t. y. pacientai, kuriems diagnozuotos gretutinės ligos pagal

Moksliniai darbai ir apžvalgos

TLK-10-AM kodus J15-J18, J96 ir kuriems per 12 mėn. taikytas gydymas sisteminiais antibiotikais bei gliukokortikoidais, taip pat LOPL gydymui galėjo gauti teofiliną. Todėl pacientų santykinis pasiskirstymas procentais pateikiamas ne nuo asmenų skaičiaus ($n = 4610$), o nuo suminio atvejų skaičiaus – 5112. Duomenų persidengimas galutiniam rezultatui įtakos neturėjo. Detali analizė atlikta 1, 3 ir 4 pogrupiams (2 pogrupis dėl mažos imties ($n = 3$) analizuotas nebuvo).

Analizuojamu laikotarpiu gydymo optimizavimo informacinis pranešimas sveikatos priežiūros specialistams buvo aktyvuotas 4610 kartų. Visais atvejais tai buvo pirmasis pranešimas. Pastebėta, kad daugiausia LOPL gydymo optimizavimo skatinimo informacinių pranešimų aktyvuota vyresnių nei 65 metų amžiaus grupėje – 3032 (65,8 proc.), dažniau vyrams ($n = 2592$, 56,2 proc.) nei moterims ($n = 2018$, 43,8 proc.). Iš visų pacientų, atitikusių privalomus LOPL gydymo algoritmo kriterijus, 720 (15,6 proc.) asmenų anamnezėje nurodytas ligos paūmėjimas (J44.1). Nepaisant raginančių informacinių pranešimų, net 3615 (78,4 proc.) asmenų nebuvo siųsti konsultuoti dėl LOPL gydymo optimizavimo (5 pav.).

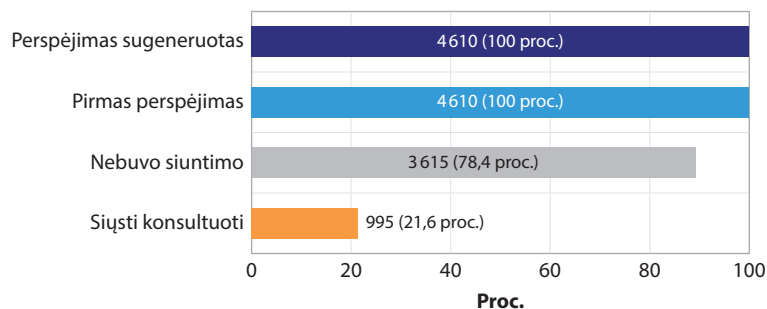
Iš 995 gydytojui pulmonologui konsultuoti siųstų asmenų, 888 (89,2 proc.) apsilankė konsultacijoje.

Išsamiau analizuojant pacientų, siųstų gydytojui pulmonologui konsultuoti, duomenis (3 lentelė), pastebėta, kad daugiausia jų priskiriamų 1 pogrupiui ($n = 760$; 20,6 proc.). Iš jų 678 asmenys (89,2 proc. nuo visų siųstų) faktiškai konsultuoti. Vertinant pogrupius atskirai, didžiausia santykinė konsultuoti siųstų pacientų dalis buvo 3 pogrupyje – 31,3 proc., o 1 pogrupio pacientai dėl gydymo optimizavimo rečiausiai siųsti konsultuoti – 20,6 proc. Gydymas, atsižvelgiant į konsultuotų LOPL sergančiųjų imtį, daugiausia koreguotas 1 pogrupio pacientams ($n = 77$), dažniausiai (22,0 proc. nuo konsultuotų) – 3 pogrupio pacientams. Atsižvelgiant į informacinių pranešimų ir konsultacijų duomenis, 3 pogrupio atrankos kriterijai yra pagrindinė siuntimo konsultuoti ir gydymo koregavimo priežastis.

Tyrimo laikotarpiu konsultuoti siųstų ir konsultuotų asmenų skaičius svyravo: 2024 m. sausį – 104 siųsti ir 16 konsultuoti, 2024 m. balandį – 108 ir 92, 2024 m.

2 lentelė. Asmenų, kurie atitiko privalomą gydymo algoritmą, grupavimas pagal papildomus gydymo algoritmo kriterijus

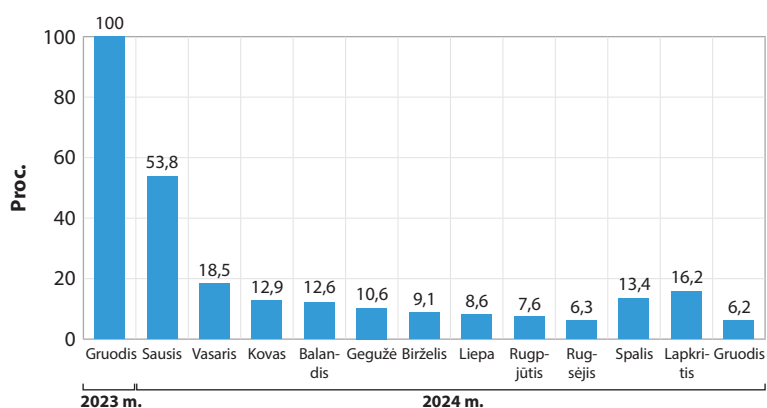
Pogrupis	Santykinė dalis (proc.)	Asmenų skaičius ($n = 5112$)
1	72,3	3694
2	0,06	3
3	4,2	214
4	23,5	1201



5 pav. Gydymo optimizavimo skatinimo informacinių pranešimų aktyvavimas ir pacientų siuntimas gydytojui pulmonologui konsultuoti

3 lentelė. Gydymo optimizavimo pranešimų aktyvavimas ir pacientų siuntimas gydytojui pulmonologui konsultuoti pagal pacientų pogrupius

	1		3		4	
Sugeneruotas perspėjimas	3694		214		1201	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.
Siųsti konsultuoti	760	20,6	67	31,3	312	26,0
Konsultuoti (nuo siųstų konsultuoti)	678	89,2	59	88,1	275	88,1
Koreguotas gydymas (nuo konsultuotų)	77	11,4	13	22,0	47	17,1



6 pav. Pirminių gydymo optimizavimo informacinių pranešimų santykinė dalis nuo visų perspėjimo pranešimų per 13 mėn.

rugsėį – 53 ir 46. Vertinant sezoniskumą, dėl LOPL gydymo optimizavimo siųstų konsultuoti asmenų skaičius išliko santykinai stabilus: 80–104 atvejai šaltuoju laikotarpiu ir 53–56 atvejai šiltuoju laikotarpiu (birželio–rugsėjo mėn.).

Išvertinus pakartotinių pranešimų ir pirmą kartą parodytų pranešimų santykį (6 pav.) bei jo mažėjimą po pirmųjų programos mėnesių bei likusiu tyrimo laikotarpiu, taip pat nuosekliai mažą konsultuoti siųstų

Moksliniai darbai ir apžvalgos

pacientų skaičių, nustatyta ryški klinikinės inercijos problema – sprendimai dėl siuntimo atidėliojami nepaisant pasikartojančių perspėjimų.

Absoliuti gydytojui pulmonologui konsultuoti siųstų pacientų dalis pateikiama 3 lentelėje. Pogrupiai skyrėsi savo dydžiu, todėl nagrinėjant kiekvieną jų atskirai vertinta santykinė gydytojui pulmonologui konsultuoti siųstų pacientų dalis. Didžiausia santykinė konsultuoti siųstų pacientų dalis, skaičiuojant nuo pirminių informacinių pranešimų, stebėta 3 pogrupyje (31,3 proc.), o mažiausia (20,6 proc.) – 1 pogrupyje. Vis dėlto absoliučia verte daugiausia pacientų sudarė būtent 1 pogrupis, todėl nepaisant mažesnės santykinės dalies, tai didžiausia konsultuotų LOPL sergančiųjų grupė. Galima daryti prielaidą, kad šeimos gydytojai dažniausiai atkreipdavo dėmesį į pacientus, sergančius gretutinėmis ligomis (J15–J18 ir J96), bei intensyviai gydomus asmenis. Pastebėta, kad TVBA arba IVBA ir TVMB vartojimas buvo dažniau siejamas su siuntimu dėl gydymo optimizavimo, palyginti su sisteminių antibiotikų, gliukokortikoidų arba teofilino vartojimu.

Vertinant gydymą pagal individualius atvejus, daugiausia pacientų, kuriems pirmą kartą patvirtinta LOPL ir kurie buvo siųsti konsultuoti dėl gydymo optimizavimo, gydyti triguba terapija IVBA, IVMB ir IGK deriniu ($n = 159$, 55,2 proc. nuo 288 gydytų). Kiek rečiau fiksuotas TVBA (143, 49,7 proc. nuo 288 gydytų) bei IVBA ir IVMB derinio (137, 47,6 proc. nuo 288 gydytų) skyrimas. Pabrėžtina, kad tas pats pacientas galėjo būti gydytas daugiau nei viena vaistų klase, todėl santykinės vertės procentai persidengia.

Išsamiau nagrinėjant kiekvieną pogrupį atskirai, nustatyta, kad sergantieji visuose pogrupiuose dažniausiai gydyti IVBA, IVMB ir IGK deriniu (ilgalais gydymas) ir TVBA (simptomams slopinti). Apibendrinant santykinį gydymo pasiskirstymą pagal pogrupius, esminio skirtumo tarp jų nenustatyta.

Analizuojant pacientų, kuriems įtartas LOPL paūmėjimas ir kurie siųsti gydytojui pulmonologui konsultuoti, gydymo tendencijas, nustatyta, kad 111 (37,2 proc.) asmenų gydymas buvo koreguotas. 113 (37,9 proc.) atvejų testas anksčiau skirtas medikamentinis gydymas. Gydymo korekcija nenurodyta 45 (15,1 proc.) pacientams, nes jie nebuvo įsigiję pradiniam gydymui skirtą medikamentą. 29 (9,3 proc.) asmenims skirtas pirminis LOPL gydymas.

Vertinant LOPL gydymo tendencijas pogrupiuose po gydytojo pulmonologo konsultacijos, pastebėta, kad santykinai didžiausiai pacientų daliai gydymas koreguotas 4 pogrupyje ($n = 47$, 46,1 proc.). Atskirai analizuojant patį didžiausią 1 pogrupį, nustatyta, kad santykinė dalis atvejų, kuriems taikyta gydymo korekcija arba testas anksčiau skirtas LOPL medikamentinis gydymas, žymiai neišsiskyrė. 79 (38,0 proc.) sergantiesiems testas anksčiau skirtas gydymas, o

77 (37,2 proc.) – gydymas koreguotas. Analizuojant pacientų, kuriems po gydytojo pulmonologo konsultacijos nekoreguotas LOPL gydymas, imtį, stebima, kad rečiausiai medikamentinio gydymo korekcija buvo taikoma pacientams, kurie vartojo IVBA ir IVMB ($n = 25$) bei IVBA, IVMB ir IGK ($n = 23$), o daugiausia – pacientams, kurie vartojo TVBA bei IVBA, IVMB ir IGK grupės vaistus ($n = 17$). Optimizavus LOPL gydymą, dažniausiai paskirtas gydymas IVBA, IVMB ir IGK deriniu.

DISKUSIJA

LOPL diagnostikos rezultatų aptarimas

Įvertinus LOPL diagnostikos eigą įprastoje klinikinėje praktikoje Lietuvoje, nustatytas ryškus neatitikimas tarp diagnostinių perspėjimų skaičiaus ir realių siuntimų. Nors diagnostikos informacinis pranešimas buvo aktyvuotas 147 022 kartus, tik 7,8 proc. ($n = 11\,494$) pacientų nusiųsti gydytojui pulmonologui konsultuoti. Dauguma pacientų (92,2 proc.) nebuvo siunčiami specialistui konsultuoti, o tai rodo galimą šeimos gydytojų dėmesio LOPL stygių, algoritmų signalų ignoravimą arba praktinius konsultacijų prieinamumo barjerus.

Ankstyvą LOPL diagnostiką apsunkina simptomų nespecifiškumas ir pakankamai lėtas ligos progresavimas. Be to, simptomus asmenys dažnai priskiria rūkymui, senėjimui, prastai fizinei formai arba kitoms ligoms, pvz., širdies nepakankamumui, nutukimui. Diagnostiką apsunkina ir ligos stigmatizacija – pacientai, ypač rūkantys, neretai jaučia kaltę ir vengia kalbėti apie simptomus, juos sieja su savo gyvenimo būdu [8].

Dusulys yra vienas dažniausių kvėpavimo simptomų, tačiau jo paplitimas priklauso nuo populiacijos, amžiaus grupės, gretutinių ligų. Bendroje populiacijoje nuolatinį arba dažną dusulį patiria apie 10 proc. suaugusiųjų, tarp vyresnių nei 65 metų asmenų – 20–30 proc. [9], o LOPL atveju dusulys nustatomas iki 50 proc. pacientų [10]. Vis dėlto dusulys būdingas ne tik plaučių, bet ir širdies bei kitų organų patologijai. Nustatyta, kad sergant širdies nepakankamumu kasdienį dusulį patiria apie 50 proc. pacientų [11]. Atliktame tyrime dusulį nurodė 76,1 proc. asmenų. Tikėtina, kad tai susiję su taikytais atrankos kriterijais – įtraukti vidutinio ir vyresnio amžiaus pacientai, taip pat sergantys širdies nepakankamumu. Būtent tai sumažino dusulio, kaip klinikinio simptomo, diagnostinę vertę įtarus LOPL ir galėjo lemti automatinį perspėjimų ignoravimą šeimos gydytojų praktikoje.

Vienas iš ankstyvos LOPL diagnostikos sprendimo būdų yra elektroninių sistemų naudojimas su automatiniais priminimais gydytojams dėl potencialių LOPL atvejų identifikavimo [12]. Tyrimai rodo, kad galima sukurti prognozavimo algoritmus, kurie naudotų įprastai renkamus elektroninius duomenis (rūkymas, kvėpavimo simptomai, gretutinės ligos, vartoti vaistai)

pacientams, galintiems sirgti LOPL, identifikuoti [13, 14]. Teigiama, kad tokio pobūdžio algoritmai gali būti naudojami kaip veiksmingos antrinės sveikatos priežiūros intervencijos priemonės, padedančios nustatyti iki 40 proc. nediagnozuotų LOPL atvejų ir siųsti pacientus tinkamiems tyrimams atlikti bei gydyti [15]. Nustatyta, kad potencialūs LOPL sergantys pacientai dažniau vartoja žymiai daugiau antibiotikų, kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių sistemai skirtų vaistų, o jų vartojimas padidėja iki pirminės LOPL diagnozės, todėl svarbu analizuoti vartojamų vaistų grupes ir kiekius [16, 17].

Straipsnyje aprašytame tyrime pritaikyti originalūs diagnostikos ir gydymo algoritmai, siekiant anksčiau įtarti ir diagnozuoti LOPL, taip pat optimizuoti jau sergančių pacientų gydymą. LOPL diagnozė patvirtinta 13,5 proc. (1 370 atvejų) iš 10 180 konsultuotų pacientų, o tai rodo, kad algoritmai padeda atpažinti dalį LOPL atvejų, tačiau jų jautrumas išlieka ribotas. Pogrupių analizė parodė, kad daugiausia pacientų priskiriama A pogrupiui (120 492, 82,1 proc.), kuriam būdingi trys atrankos kriterijai – simptomai, rūkymas ir gretutinės ligos anamnezėje. Vis dėlto tik 9,3 proc. konsultuoti siųstų A pogrupio pacientų (n = 7 178) patvirtinta LOPL diagnozė. Didžiausia santykinė konsultuoti siųstų pacientų dalis stebėta G pogrupyje (21,7 proc.), kuriam būdingi keturi papildomi atrankos kriterijai (simptomai, rūkymas, gretutinės ligos ir jų gydymas anamnezėje). Didžiausias diagnozės patvirtinimo dažnis taip pat nustatytas G (14,3 proc.) ir E (21,4 proc.) pogrupiuose, kur greta simptomų ir rūkymo įtraukti radiologiniai požymiai. Visa tai leidžia daryti išvadą, kad papildomi diagnostiniai požymiai (ypač objektyvūs, pvz., susijusių gretutinių ligų gydymas ir radiologiniai pokyčiai) reikšmingai didina LOPL diagnozės patvirtinimo tikimybę.

Gydytojui pulmonologui konsultuoti siųstiems pacientams dažniausiai nustatyta susijusi liga buvo ūminis bronchitas (J20). Ši diagnozė anamnezėje nustatyta 40 337 (27,5 proc. atrankos imties), 4058 (35,3 proc. siųstų konsultuoti) ir 314 (23,0 proc. patvirtintos J44 diagnozės imtyje) pacientų. Ūminio bronchito santykinio dažnio skirtumai rodo, kad susijusios ligos yra reikšmingas veiksnys, įgalinantis išrašyti siuntimą gydytojui pulmonologui konsultuoti, tačiau nemažai daliai pacientų šeimos gydytojai dėl panašios klinikinės išraiškos diagnozuoja susijusias ligas (šiuo atveju – ūminį bronchitą), nors pacientai iš tikrųjų serga LOPL. Analizė taip pat parodė, kad LOPL dažnai nustatoma kartu su širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis, kurios ne tik paplitusios, bet ir gali slėpti arba komplikuoti LOPL. Dėl šios priežasties tam tikrų diagnozių (ypač J20) buvimas arba pakartotinas vaistų išrašymas šeimos gydytojui nesuponuoja LOPL įtarimo – gydytojui pulmonologui konsultuoti siunčiamas tik kas 12 identifikuotas pacientas.

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligas bei LOPL

sieja bendri rizikos veiksniai: rūkymas, mažas fizinis aktyvumas, netinkama mityba, oro tarša. Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos yra vienos dažniausių ir reikšmingiausių gretutinių ligų, kuriomis serga LOPL pacientai, o tai sunkina dar nediagnozuotų LOPL atvejų atpažinimą [18]. Atliktame tyrime net 117 667 (80,2 proc.) asmenų, kuriems aktyvuotas informacinis pranešimas, anamnezėje nurodyta hipertenzinė širdies liga (I11) ir (arba) širdies nepakankamumas (I50). Šios būklės gali maskuoti arba komplikuoti LOPL eigą, didinti mirštamumą, kai LOPL gydoma netinkamai arba visai negydoma. Šie duomenys pabrėžia šeimos gydytojo, gydytojo pulmonologo ir gydytojo kardiologo bendradarbiavimo svarbą.

Elektroninių sistemų, turinčių automatinius priminimus, taikymas diagnozuojant LOPL suteikia nemažai privalumų: greitesnis ligos nustatymas, gydytojui teikiamos informacijos, surinktos naudojant tuos pačius kriterijus, standartizacija, greitesnis sprendimų priėmimas, „pasiūlant“ sprendimą. Sistemos gali „pasiūlyti“ sprendimą, pvz., siųsti pacientą pulmonologui konsultuoti arba atlikti spirometriją. Pastarosios, kaip pagrindinio diagnostinio metodo, platesnis naudojimas pirminėje sveikatos priežiūros grandyje leistų anksčiau nustatyti LOPL. Formuojant elektroninių priminimų algoritmą nacionaliniu mastu, svarstytinas C grupės kriterijų rinkinys (kvėpavimo simptomai, rūkymas, gydymas pagal vieną iš TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodų, radiologiniai pokyčiai), nes jis pasižymėjo didžiausiu diagnostiniu tikslumu – 18,9 proc. konsultuotų asmenų patvirtinta LOPL diagnozė.

LOPL gydymo rezultatų aptarimas

Įvertinus LOPL gydymo optimizavimo eigą įprastoje klinikinėje praktikoje, stebimas didelis perspektyvų skaičius, tačiau tik kas penktas pacientas siųstas gydytojui pulmonologui konsultuoti ir gydymui optimizuoti. Nepaisant papildomų informacinių pranešimų, realūs veiksmas dažnai buvo atidėliojami, o tai gali rodyti šeimos gydytojų laiko, dėmesio arba motyvacijos stygių. Klinikinės inercijos problema pabrėžiama daugelyje publikacijų. Singh ir kt., atstovaudami Jungtinės Karalystės praktiką, remdamiesi moksliniais įrodymais ir klinicine patirtimi, parengė keturių punktų LOPL priežiūros veiksmų planą, kurio vienas iš komponentų padeda spręsti klinikinės inercijos klausimą, skiriant didelį dėmesį proaktyviai šeimos gydytojo veiklai, neatidėliojant gydymo peržiūros ir nepraleidžiant reguliaraus (ne rečiau kaip kas vienerius metus) siuntimo gydytojui pulmonologui konsultuoti, siekiant įvertinti skiriamą gydymą arba jį optimizuoti [19]. Klinikinė inercija apima nesugebėjimą tinkamai įvertinti rizikos veiksnių, juos valdyti, spręsti komplikacijų klausimą, laiku koreguoti gydymą ir (arba) siųsti pacientą gydytojui specialistui konsultuoti [20]. Kai kuriais atvejais

Moksliniai darbai ir apžvalgos

inercija įvyksta ir dėl nuostatos, kad LOPL yra nuolat progresuojanti ir sunkiai koreguojama liga, todėl gydymo pakeitimai neturi esminės įtakos [21]. Toks požiūris yra ydingas, nes gydymo galimybės nuolat plečiasi, o stagnaciją lemia nepakankamas naujovių ir atnaujintų rekomendacijų taikymas [22]. Tyrimų, kuriuose vertinama klinikinė inercija, yra ne mažai, vienas naujausių – audituoti 4 225 pacientų iš 45 Ispanijos ligoninių duomenys (analizuoti 1 804 pacientų, atitikusių iškeltus kriterijus, duomenys). 49,1 proc. pacientų buvo priskirti nekontroliuojamiems, o 42,2 proc. pacientų nesutiko su gydytojo nustatyta kontrolės lygiu, kuris vizito metu buvo įvertintas kaip geras. 68,4 proc. nekontroliuojamų pacientų nebuvo atlikta jokių LOPL gydymo korekcijų, siekiant gerinti esamą sveikatos būklę [23]. Šis tyrimas tik dar kartą patvirtina, kad inercija yra plačiai paplitusi problema, kuriai spręsti reikalingi proaktyvūs sprendimai.

Straipsnyje aprašomo tyrimo duomenimis, daugiausia, bet nepakankamai, dėl LOPL gydymo korekcijos konsultuoti siunčiami pacientai, gydomi antibiotikais arba sisteminiais gliukokortikoidais pagal TLK-10-AM sisteminio ligų sąrašo kodus J15–J18 ir J96, taip pat tie, kuriems skirti daugiau nei trys flakonai salbutamolio arba ipratropio bromido ar fenoterolio hidrobromido, kai diagnozuota bent viena gretutinė liga (J15–J18, J96). Šios sąlygos rodo, kad didelė dalis LOPL sergančių asmenų anamnezėje nurodyti ligos paūmėjimai ir nepakankamai valdoma liga. Pagal tarptautines rekomendacijas tokie pacientai turėtų būti konsultuojami pulmonologo prioriteto tvarka. Vis dėlto, realūs rezultatai nuviliantys – antibiotikais ir (arba) sisteminiais gliukokortikoidais gydyti pacientai konsultuoti siūsti tik 20,6 proc. atvejų, o gavę daugiau kaip tris flakonus bronchodilatorių – 31,3 proc. Vis tik Lietuvos situacija atitinka tarptautines tendencijas. LOPL paūmėjimai dažnai lieka nepakankamai atpažinti, fiksuoti ir tinkamai gydyti, nekalbant apie prevencines priemones [24–26]. Pasekmės reikšmingos – blogėjantys simptomai, prastesnė gyvenimo kokybė, dažnėjantys paūmėjimai, didesnis hospitalizacijų poreikis, spartesnis plaučių funkcijos silpnėjimas ir didesnis mirtingumas. Tyrimai rodo, kad ankstyvas vizitas po paūmėjimo sumažina pakartotinių hospitalizacijų riziką [27, 28]. LOPL paūmėjimų prevencija – kertinis tikslas, siekiant lėtinti plaučių funkcijos blogėjimą, retinti ligos paūmėjimus, mažinti LOPL sergančiųjų mirštamumą ir mirtingumą. Rekomenduojama per mėnesį nuo patirto paūmėjimo peržiūrėti paciento gydymą ir, jei reikia, jį koreguoti, laikantis naujausių gydymo rekomendacijų [19]. Manoma, kad nuosekliai optimizuojamas LOPL gydymas, remiantis naujausiomis įrodymais pagrįstomis rekomendacijomis, galėtų padėti išvengti iki trečdaliai hospitalizacijų dėl LOPL atvejų [29]. Svarbi atsakomybė tenka ir pacientams – tyrimai rodo, kad

sveikatos priežiūros specialistams jie praneša tik apie 15–60 proc. paūmėjimų [24, 25]. Būtina užtikrinti pacientų edukaciją apie galimus LOPL paūmėjimo požymius ir laiku užtikrinamą pagalbos paiešką [19].

Vertinant tyrimo duomenis, daugiau nei pusė potencialiai paūmėjimą patyrusių pacientų (20,6 proc. 1 pogrupyje ir 31,3 proc. 3 pogrupyje) identifikuoti ir nusiųsti gydytojui pulmonologui konsultuoti. Šeimos gydytojų dėmesį labiausiai atkreipia gydymas sisteminiais antibiotikais ir (arba) gliukokortikoidais bei didelis simptomams slopinti vartojamų vaistų kiekis. Šie duomenys rodo, kad šeimos gydytojai ne visada tinkamai identifikuoja LOPL paūmėjimus, kartais neatpažindami iš esmės sunkios ir (arba) nevaldomos LOPL eigos. Esamų mokslinių publikacijų duomenimis, maždaug 30–50 proc. LOPL sergančių asmenų patiria bent vieną ligos paūmėjimą per metus [30, 31]. Minėti skaičiai rodo keletą faktų: LOPL valdymo problemos egzistuoja ne tik Lietuvoje; lygiagrečiai išryškinama problema, kad Lietuvoje gali būti sudėtingiau atpažinti arba rečiau fiksuojami įvykė LOPL paūmėjimai; nemažos dalies pacientų, kurie patiria ligos paūmėjimus, gydymas nėra koreguojamas. Šias problemas diagnozuojant LOPL ir parenkant tinkamą gydymą patvirtino ir 2019 m. Ragaišienės ir kt. atliktas tyrimas Lietuvoje [32]. Atlikta retrospektyvioji didelio pirminės sveikatos priežiūros centro ambulatorinių įrašų dėl TLK-10-AM kodų J44.0, J44.1, J44.8 ir J44.9 analizė. Tyrime dalyvavo 228 pacientai, kuriems diagnozuota LOPL. Nustatyta, kad šiek tiek daugiau nei pusė (54 proc.) pacientų bent kartą konsultuoti gydytojo pulmonologo (nors LOPL diagnozę turi patvirtinti gydytojas pulmonologas), nepakankamai daliai (70 proc.) pacientų skirtas tinkamas gydymas: 16 proc. gydymas buvo per silpnas, o 14 proc. – nepagrįstai intensyvus [32]. LOPL sergantį asmenį prižiūrintys gydytojai turėtų gebėti kompetentingai stebėti LOPL eigą, gydyti pagal galiojančias naujausias rekomendacijas, atpažinti paūmėjimus, dokumentuoti juos mediciniuose įrašuose ir laiku siūsti pacientą gydytojui specialistui konsultuoti.

Jei LOPL paūmėjimai arba intensyvus simptomus slopinančių vaistų vartojimas dažniau atkreipia šeimos gydytojo dėmesį, svarstant apie gydytojo pulmonologo konsultacijos poreikį ir ligos gydymo optimizavimą, tai reiškia, kad stabilios eigos liga sergantys pacientai gali būti nepastebimi, kartais klaidingai laikant jų ligą kontroliuojama. Straipsnyje aptariamos analizės laikotarpiu sugeneruota 4 610 gydymo optimizavimo skatinimo informacinių pranešimų, tačiau tik 995 (21,6 proc.) LOPL sergantys asmenys siūsti gydytojui pulmonologui konsultuoti. Didžioji dalis šių atvejų susiję ne su paūmėjimais, o su nepakankamu ligos valdymu. Vis dėlto absoliutinti proporcijų nereikėtų, nes praktika rodo, kad net gydytojai specialistai neretai tinkamai

nekoduoja LOPL paūmėjimų (Echevarria ir kt. atliktas tyrimas parodė, kad beveik trečdalis (29 proc.) LOPL paūmėjimų nebūna užkoduoti kaip paūmėjimai) [33]. Pranešimai buvo generuojami pagal algoritme apibrėžtas sąlygas, todėl galima tik spėlioti, ar visais atvejais, kai paciento medicininėje dokumentacijoje nebuvo reikiamų sąlygų, jie nebuvo reguliariai konsultuojami gydytojų specialistų. Pagal rekomendacijas, stabilia LOPL sergantys pacientai turėtų būti apžiūrimi bent kartą per metus, o sunkios eigos pacientai – dažniau, siekiant užtikrinti teisingą vaistų įkvėpimo techniką, įvertinti skiriamą gydymą, taikomas nemedikamentines gydymo, prevencijos priemones bei ligos eigą [5, 34]. Simptominis pablogėjimas, prastėjanti plaučių funkcija arba prastesnė gyvenimo kokybė, kuri ne visuomet fiksuojama šeimos gydytojo konsultacijų metu, gali būti sunkesnės ligos eigos arba gresiančių ligos paūmėjimų požymiai. Nustatyta, kad dalis pacientų, kurie patiria LOPL simptomus, negauna ilgalaikio gydymo [35], o patiriantys dažnus LOPL paūmėjimus – adekvataus reikalingo gydymo [36].

LOPL gydymui optimizuoti siunčiami pacientai, kuriems dažniausiai skirtas IVBA, IVMB ir IGK derinys ($n = 159$, 55,2 proc.), o tai rodo, kad pacientai sergo sunkia LOPL, jautė varginančius simptomus ir patyrė dažnus paūmėjimus. Be to, siuntimuose dažnai stigo duomenų apie ankstesnį LOPL gydymą ($n = 665$), o tai sunkina bendro klinikinio vaizdo susidarymą ir komplikuoja sprendimų priėmimą. Po gydytojo pulmonologo konsultacijos tiek gydymo korekcija, tiek ankstesnio gydymo pratęsimas pasitaikė tolygiai dažnai (atitinkamai – 37,2 ir 37,9 proc.). Dažniausiai (46,1 proc.) gydymo korekcija taikyta pacientams, sergantiems sunkios eigos LOPL, kuriems anamnezėje nurodytos pneumonijos (J15–J18) arba kvėpavimo nepakankamumas (J96), skirtas gydymas teofilinu arba ligos paūmėjimų metu taikytas gydymas antibiotikais arba sisteminiais gliukokortikoidais (37,2 proc.), t. y. 1 pogrupio pacientams. Šie duomenys sutampa su kitų tyrimų rezultatais, rodančiais, kad šeimos gydytojai dėl laiko, motyvacijos stygiaus arba kitų gretutinių ligų prioritetizavimo dažnai atidėlioja siuntimą pulmonologui konsultuoti iki tol, kol liga tampa sunki arba simptomai – labai išreikšti [21]. Panašias tendencijas patvirtina ir kiti tyrimai – vienas naujausių, vykdytas Prancūzijoje. Tyrime dalyvavo visi suinteresuotųjų šalių atstovai – pacientai, šeimos gydytojai ir gydytojai pulmonologai [37]. Išryškėjo problema, kad konsultuoti dažniau siunčiami pacientai, kurie jau serga sunkia LOPL arba patiria išreikštus simptomus, dažnus paūmėjimus, kai ankstesnė gydymo korekcijos intervencija galėtų stabdyti ligos eigą, kol nėra išiekvotos kompensacinės organizmo galimybės, taip gerinant sergančiųjų gyvenimo kokybę ir mažinant su liga susijusius kaštus.

Skaitmeninės perspėjamosios žinutės nėra naujovė nei pasaulyje, nei Lietuvoje. Jų paskirtis – palengvinti tikslinių pacientų, atitinkančių iš anksto sudarytą algoritmą, identifikavimą, taip įgyvendinant prevencines programas arba siekiant pagerinti diagnostikos, gydymo ir kitus aspektus. Lietuvoje tokio tipo žinutės gali būti taikomos ne visose sveikatos priežiūros įstaigose naudojamose informacinėse sistemose, skirtose darbui su pacientų duomenimis, be to, stinga apibendrinamųjų tyrimų, kuriuose būtų analizuojama reali žinučių nauda. Šio tyrimo analizė parodė, kad pagalba, teikiama identifikuojant tikslinius pacientus, gali būti veiksminga, siekiant geresnių diagnostikos ir gydymo rezultatų. Fathima ir kt. atliko 19 tyrimų apžvalgą, kuri parodė, kad tokio tipo pranešimų naudojimas pagerino astmos ir LOPL priežiūrą 14 iš 19 apžvelgtų tyrimų (74 proc.). Pažymėtina, kad apžvelgtuose tyrimuose skaitmeniniai pranešimai buvo įvairaus pobūdžio, įskaitant generuojamus rekomendacijų tekstus ir pan. 9 iš 19 tyrimų nustatytas statistiškai reikšmingas ($p < 0,05$) pagrindinių vertintų baigčių pagerėjimas [38].

Tyrimo analizės imtis buvo pakankamai didelė, siekiant užtikrinti rezultatų tikslumą, tačiau ji neapėmė visų Lietuvoje naudojamų medicininių duomenų bazių. Dėl to gauti rezultatai gali turėti regionui būdingų požymių, o tai laikytina vienu iš tyrimo apribojimų. Reikalingi didesnės imties tyrimai, apimantys visas nacionaliniu mastu naudojamas medicininės duomenų bazes, taip sudarant prielaidas tiksliau identifikuoti kylančias problemas ir pagrįstai teikti sprendimus bei pasiūlymus.

APIBENDRINIMAS

Apibendrinant LOPL diagnostikos eigą Lietuvoje, atrankos kriterijai (rūkymas ir kvėpavimo simptomai anamnezėje) yra svarbūs, tačiau nepakankami, kad šeimos gydytojas sistemingai įtartų LOPL ir laiku nuspręstų siųsti pacientą gydytojiui pulmonologui konsultuoti. Sprendimas dėl siuntimo dažniau siejamas su platesniu klinikinį duomenų kontekstu: objektyviais ligos požymiais, radiologiniais duomenimis ir susijusių gretutinių ligų gydymo istorija. Vis dėlto, šių veiksmų interpretacija ne visada padeda atpažinti LOPL, o neretai lemia siuntimą dėl kitų kvėpavimo sistemos sutrikimų (pvz., ūminio bronchito). Netgi naudojant elektroninius perspėjimo pranešimus, didelė dalis pacientų dažnai nėra siunčiami gydytojiui pulmonologui konsultuoti, o tai gali būti susiję tiek su simptomų persidengimu, tiek su šeimos gydytojų klinicine inercija. Dėl to LOPL dažnai lieka nediagnozuota, prarandant galimybę laiku pradėti gydymą.

Vertinant atliktą LOPL gydymo analizę, išryškėjo keli probleminiai aspektai: nereguliarus gydymo veiksmingumo vertinimas, ribotas reagavimas į paciento simptomus ir rizikos veiksnius, nepakankamas paūmė-

jų kodavimas net tada, kai skiriami antibiotikai arba sisteminiai gliukokortikoidai. Visi šie veiksniai turėtų būti laikomi signalais gydymui peržiūrėti. Dėl šios priežasties naudotas skaitmeninis įrankis, identifikavęs rizikos veiksnius ir gydytojams siuntęs informacinius pranešimus apie LOPL sergančių pacientų gydymo peržiūros poreikį. Nors išsiųstas didelis kiekis pranešimų, reakcija į juos buvo nepakankama – tik penktadalis visų perspėjimų atvejų baigėsi paciento siuntimu dėl gydymo optimizavimo gydytojui pulmonologui konsultuoti. Elektroniniai įrankiai gali padėti identifikuoti dalį pacientų, kuriems reikalingas ypatingas dėmesys, tačiau ribota reakcija į pranešimus ir klinikinė inercija stabdo geresnių LOPL gydymo rezultatų (simptomų mažinimo, paūmėjimo retinimo, hospitalizacijos išvengimo, ligai gydyti skiriamų kaštų mažinimo ir pan.) siekimą. Būtinai sisteminiai, technologiniai ir edukaciniai pokyčiai siekiant užtikrinti veiksmingą LOPL kontrolę Lietuvoje.

Tyrimo rėmėjas UAB „AstraZeneca Lietuva“

Gauta 2025 08 21

Priimta 2025 08 29

LITERATŪRA

- Boers E, Barrett M, Su JG, Benjafield AV, Sinha S, Kaye L, et al. Global burden of chronic obstructive pulmonary disease through 2050. *JAMA Netw Open*. 2023;6(12):e2346598.
- Jones RC, Price D, Ryan D, Sims EJ, von Ziegenweidt J, Mascarenhas L, et al. Respiratory effectiveness group. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med*. 2014;2(4):267–76.
- Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest*. 2015;148(4):971–85.
- Quint JK, Müllerova H, DiSantostefano RL, Forbes H, Eaton S, Hurst JR, et al. Validation of chronic obstructive pulmonary disease recording in the Clinical Practice Research Datalink (CPRD-GOLD). *BMJ Open*. 2014;4(7):e005540.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2025 report). Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/>. Accessed: Aug. 14, 2025.
- GBD 2019 diseases and injuries collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global burden of disease study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22.
- Cooke CE, Sidel M, Belletti DA, Fuhlbrigge AL. Review: clinical inertia in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *COPD*. 2012;9(1):73–80.
- Halding AG, Heggdal K, Wahl A. Experiences of self-blame and stigmatisation for self-infliction among individuals living with COPD. *Scand J Caring Sci*. 2011;25(1):100–7.
- Müller A, Mraz T, Wouters EF, van Kuijk SM, Amaral AF, Breyer-Kohansal R, et al. Prevalence of dyspnea in general adult populations: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med*. 2023;218:107379.
- Müllerová H, Lu C, Li H, Tabberer M. Prevalence and burden of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease managed in primary care. *PLoS One*. 2014;9(1):e85540.
- Barnes S, Gott M, Payne S, Parker C, Seamark D, Gariballa S, et al. Prevalence of symptoms in a community-based sample of heart failure patients. *J Pain Symptom Manage*. 2006;32(3):208–16.
- Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Prevalence, characteristics, and prognosis of early chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen general population study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):671–80.
- Mapel DW, Frost FJ, Hurley JS, Petersen H, Roberts M, Marton JP, et al. An algorithm for the identification of undiagnosed COPD cases using administrative claims data. *J Manag Care Pharm*. 2006;12(6):457–65.
- Gothe H, Rajsic S, Vukicevic D, Schoenfelder T, Jahn B, Geiger-Gritsch S, et al. Algorithms to identify COPD in health systems with and without access to ICD coding: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):737.
- Gershon AS, Wang C, Guan J, Vasilevska-Ristovska J, Cicutto L, To T. Identifying individuals with physician diagnosed COPD in health administrative databases. *COPD*. 2009;6(5):388–94.
- Mapel DW, Petersen H, Roberts MH, Hurley JS, Frost FJ, Marton JP. Can outpatient pharmacy data identify persons with undiagnosed COPD? *Am J Manag Care*. 2010;16(7):505–12.
- Moretz C, Zhou Y, Dhamane AD, Burslem K, Saverio K, Jain G, et al. Development and validation of a predictive model to identify individuals likely to have undiagnosed chronic obstructive pulmonary disease using an administrative claims database. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015;21(12):1149–59.
- Balbirsingh V, Mohammed AS, Turner AM, Newnham M. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease: a narrative review. *Thorax*. 2022;thoraxjnl-2021-218333.
- Singh D, Holmes S, Adams C, Bafadhel M, Hurst JR. Overcoming therapeutic inertia to reduce the risk of COPD exacerbations: four action points for healthcare professionals. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:3009–16.
- Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia-time to reappraise the terminology? *Prim Care Diabetes*. 2017;11(2):105–6.
- Sandelowsky H, Hylander I, Krakau I, Modin S, Stållberg B, Nager A. Time pressured deprioritization of COPD in primary care: a qualitative study. *Scand J Prim Health Care*. 2016;34(1):55–65.
- van Dijk M, Gan CT, Koster TD, Wijkstra PJ, Slebos DJ, Kerstjens HAM, et al. Treatment of severe stable COPD: the multidimensional approach of treatable traits. *ERJ Open Res*. 2020;6(3):00322–2019.
- Calle Rubio M, Miravittles M, Soler Cataluña JJ, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Fuentes Ferrer ME, et al. Clinical control in COPD and therapeutic implications: the EPOCONSUL audit. *PLoS One*. 2025;20(1):e0314299.
- Leidy NK, Murray LT, Jones P, Sethi S. Performance of the exacerbations of chronic pulmonary disease tool patient-reported outcome measure in three clinical trials of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(3):316–25.
- Jones PW, Lamarca R, Chuecos F, Singh D, Agustí A, Bateman ED, et al. Characterisation and impact of reported and unreported exacerbations: results from ATTAIN. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1156–65.
- Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, et al. Management of COPD in the UK primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:889–904.
- Ko FW, Chan KP, Hui DS, Goddard JR, Shaw JG, Reid DW, Yang IA. Acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2016;21(7):1152–65.
- Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The association between hospital readmission and pulmonologist follow-up visits in patients with COPD. *Chest*. 2015;148(2):375–81.
- Gómez-Angelats E, Sánchez C. Care bundles after discharging patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbation from the emergency department. *Med Sci*. 2018;6(3):63.
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–38.
- Whittaker H, Rubino A, Müllerová H, Morris T, Varghese P, Xu Y, et al. Frequency and severity of exacerbations of COPD associated with future risk of exacerbations and mortality: a UK routine health care data study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:427–37.
- Ragaišienė G, Kibarskytė R, Gauronskaitė R, Giedraitytė M, Dapšauskaitė A, Kasiulevičius V, Danila E. Diagnosing

- COPD in primary care: what has real life practice got to do with guidelines? *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:28.
33. **Echevarria C, Steer J, Bourke SC.** Coding of COPD exacerbations and the implications on clinical practice, audit and research. *COPD*. 2020;17(6):706–10.
34. **Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Aleksonienė R, Bagdonas A, ir kt.** Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Lietuvos pulmonologų sutarimas. Penktasis papildytas leidimas. Vilnius, 2024:122 p.
35. **Kerkhof M, Voorham J, Dorinsky P, et al.** The long-term burden of COPD exacerbations during maintenance therapy and lung function decline. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1909–18.
36. **Halpin DMG, de Jong HJL, Carter V, Skinner D, Price D.** Distribution, temporal stability and appropriateness of therapy of patients with COPD in the UK in relation to GOLD 2019. *EClinicalMedicine*. 2019;14:32–41.
37. **Roucoux G, Scanferla E, Delorme M, Fraticelli L, Kiakouama Maleka L, Nocent-Ejnaini C, et al.** Twelve barriers to COPD diagnosis in France: a comparative qualitative study. *BMJ Open Respir Res*. 2025;12(1):e002708.
38. **Fathima M, Peiris D, Naik-Panvelkar P, Saini B, Armour CL.** Effectiveness of computerized clinical decision support systems for asthma and chronic obstructive pulmonary disease in primary care: a systematic review. *BMC Pulm Med*. 2014;14:189.

Tikslesnis obstrukcinės miego apnėjos įtarimas: atrankinių miego tyrimų metodų palyginimas

IDENTIFYING SUBJECTS AT RISK FOR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA:
A COMPARISON OF SCREENING METHODS

MIGLĖ JURGELĖNAITĖ¹, GUODA VAITUKAITIENĖ¹, TOMAS BALSEVIČIUS²,
SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

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

Santrauka. Obstrukcinė miego apnėja (OMA) yra paplitusi, tačiau dažnai ilgą laiką nediagnozuojama liga, bloginanti gyvenimo kokybę bei didinanti širdies ir kraujagyslių ligų, eismo įvykių riziką. Ankstyva OMA diagnostika ir laiku skirtas gydymas padeda išvengti ligos komplikacijų. OMA diagnostikos auksinis standartas – polisomnografija (PSG), tačiau dėl šio tyrimo sudėtingumo jo prieinamumas išlieka ribotas. Klinikinėje praktikoje įprastai naudojami įvairūs atrankiniai klausimynai ir skalės, padedantys atrinkti didžiausios OMA rizikos grupės asmenis, kuriems reikalingi tolesni tyrimai. Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama NoSAS skalės ir STOP-BANG klausimyno diagnostinės reikšmės vertinimui diagnozuojant OMA. Vienas dažniausių OMA simptomų – mieguistumas dieną. Epvorto mieguistumo skalė (EMS) taip pat naudojama kaip vienas iš atrankos kriterijų sprendžiant dėl PSG tyrimo, todėl nutarta įvertinti ir jos diagnostinę vertę nustatant OMA. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti STOP-BANG klausimyno ir NoSAS skalės diagnostinę vertę nustatant OMA bei palyginti šiuos metodus su EMS rezultatais. **Metodai.** Atlikta pacientų, kurie tirti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje dėl įtariamų kvėpavimo sutrikimų miegant, duomenų analizė. OMA diagnozuota, kai PSG metu nustatytas apnėjų ir hipopnėjų indeksas viršijo 5/val. Palyginti STOP-BANG klausimyno (knarkimas, nuovargis, kvėpavimo sustojimai, padidėjęs kraujospūdis, kūno masės indeksas (KMI), amžius, kaklo apimtis, lytis) ir NoSAS skalės (kaklo apimtis, nutukimas, knarkimas, amžius, lytis) duomenys, taikant ROC kreivės analizę. Taip pat išanalizuoti EMS rezultatai. Panaudoti 2018 m. prospektyviai surinkti STOP-BANG ir EMS duomenys, o NoSAS skalė vertinimas atliktas retrospektyviai pagal medicininę dokumentaciją. Siekiant įvertinti rezultatų patikimumą, jie buvo palyginti su 2023 m. gautais duomenimis. **Rezultatai.** Tiriamųjų imtį sudarė 589 pacientai (69,4 proc. vyrų, 30,6 proc. moterų). Vidutinis tiriamųjų amžius – $54,29 \pm 12,42$ metai. Lengva OMA nustatyta 20,5 proc., vidutinio sunkumo – 22,4 proc., sunki – 46,9 proc. pacientų. 10,2 proc. pacientų OMA diagnozė paneigta. Didžiausias STOP-BANG klausimyno specifiškumas ir jautrumas nustatytas surinkus penkis arba daugiau balų, o NoSAS skalėje – 10 arba daugiau balų (AUC = 0,789, 0,769 ir 0,842). Optimalus EMS ribinis balas buvo aštuoni arba daugiau, kai jautrumas siekė 52,7 proc., o specifiškumas – 52,4 proc. EMS neparodė patikimų prognostinių savybių nė vienoje imtyje. **Išvados.** 2018 m. ir 2023 m. tirtose imtyse nustatytas didelis STOP-BANG klausimyno ir NoSAS skalės jautrumas ir specifiškumas diagnozuojant OMA. EMS turėtų būti laikoma tik mieguistumo vertinimo metodu.

Reikšminiai žodžiai: obstrukcinė miego apnėja, STOP-BANG klausimynas, NoSAS skalė, Epvorto mieguistumo skalė.

Summary. Obstructive sleep apnea (OSA) is a common but often underdiagnosed condition that negatively affects quality of life and increases the risk of developing cardiovascular diseases and risk of traffic accidents. Early diagnosis and management are essential for reducing complications. A full-night polysomnography (PSG) is the gold standard for detecting OSA, however, its accessibility is limited due to the complexity of the procedure. Screening questionnaires and scales are particularly useful for identifying individuals at the highest risk for OSA who require further testing. The diagnostic value of the NoSAS scale and STOP-BANG questionnaire in OSA diagnosis is widely discussed worldwide. Daytime sleepiness is one of the most common symptoms of OSA. The Epworth Sleepiness Scale (ESS) is also used as one of the screening criteria for PSG, therefore, its diagnostic value for OSA was also assessed. **Aim of the study.** To determine the diagnostic value of different screening methods for sleep testing – STOP-BANG questionnaire and the NoSAS scale, compare their results with the ESS scale. **Methods.** Analysis of patients evaluated at the Lithuanian University of Health Sciences Department of Pulmonology due to suspected sleep-related breathing disorders was performed. OSA was diagnosed when the PSG apnea–hypopnea index (AHI) was >5 events/hour. The STOP-BANG questionnaire (snoring, tiredness, observed apneas, high blood pressure, BMI, age, neck circumference, gender) and NoSAS scale (neck circumference, obesity, snoring, age, gender) were compared using ROC curve analysis. ESS results were also analysed. STOP-BANG and ESS results collected prospectively in 2018 were used, while NoSAS scores were assessed retrospectively from medical records. The findings were compared to 2023 data. **Results.** The study comprised 589 patients (69,4% men, 30,6% women). The mean age of participants was $54,29 \pm 12,42$ years. Mild OSA was diagnosed in 20,5%, moderate OSA in 22,4%, and severe OSA in

46,9% of patients. In 10,2% of cases, OSA was ruled out. The highest sensitivity and specificity were observed with a STOP-BANG score ≥ 5 and a NoSAS score ≥ 10 (AUC = 0,789, 0,769, and 0,842, respectively). The optimal cutoff value for the ESS was ≥ 8 , with a sensitivity of 52,7% and specificity of 52,4%. The ESS did not demonstrate reliable prognostic properties. **Conclusions.** The 2018 and 2023 STOP-BANG questionnaire and NoSAS scale demonstrated high sensitivity and specificity in diagnosing OSA. The ESS should be used only as a method for assessing sleepiness, not as a primary screening tool for OSA diagnosis.

Keywords: obstructive sleep apnea, STOP-BANG questionnaire, NoSAS scale, Epworth sleepiness scale.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1704>

IVADAS

Obstrukcinė miego apnėja (OMA) – tai lėtinė liga, kuriai būdingi pasikartojantys viršutinių kvėpavimo takų obstrukcijos epizodai miego metu. Dėl epizodinės hipoksijos ir miego fragmentacijos pasireiškia mieguistumas, nuovargis dienos metu, dėmesio koncentracijos ir atminties sutrikimai, nuotaikų kaita, dirglumas bei didėja širdies ir kraujagyslių (pvz., arterinės hipertenzijos, širdies ritmo sutrikimų) ir metabolinių ligų (nutukimo, 2 tipo cukrinio diabeto) rizika [1, 2]. Be to, dažniau registruojami nelaimingi atsitikimai darbo vietoje ir vairuojant. Ankstyva OMA diagnostika ir laiku skirtas gydymas gali padėti išvengti komplikacijų.

OMA paplitimas didžiausias tarp vyresnio amžiaus žmonių, o bendrojoje suaugusiųjų populiacijoje svyruoja nuo 9 iki 38 proc. Vyrams ši liga diagnozuojama dažniau – paplitimas siekia 13–33 proc., o tarp moterų – 6–19 proc. [3]. Vis daugiau duomenų rodo, kad po menopauzės laikotarpiu OMA paplitimas tarp moterų padidėja daugiau nei du kartus ir tampa panašus į vyrų [4]. Remiantis 2012 m. Amerikos miego medicinos akademijos (AASM) diagnostiniais kriterijais, apskaičiuota, kad visame pasaulyje apie 936 mln. suaugusiųjų gali sirgti lengva OMA, o apie 425 mln. žmonių – vidutinio sunkumo arba sunkia ligos forma [5].

Remiantis AASM rekomendacijomis, OMA diagnostikos auksinis standartas – polisomnografija (PSG) [5]. Pagal PSG metu nustatytą apnėjų ir hipopnėjų indeksą (AHI) vertinamas OMA sunkumas. PSG – tai visos nakties miego tyrimas, kuriam atlikti reikalingos specialiai įrengtos patalpos, patyrę gydytojai bei slaugytojai. Ribotas tyrimo vietų skaičius ir specialistų stygius lemia ilgą laukimo laiką. Pacientai, kuriems įtariama OMA, PSG tyrimo gali laukti nuo kelių mėnesių iki kelių metų [6–8]. Atsižvelgiant į šiuos iššūkius, atrankiniai klausimynai ir skalės tapo svarbia pagalbine priemone, padedančia atskirti didžiausios OMA rizikos grupės asmenis, kuriems reikalingi tolesni tyrimai. Pastaruoju metu daug dėmesio skiriama NoSAS skalės ir STOP-BANG klausimyno diagnostinės reikšmės vertinimui diagnozuojant OMA [9, 10]. Lietuviškoji STOP-BANG klausimyno versija buvo kalbiškai ir kultūriškai adaptuota vadovaujantis tarptautinėmis gairėmis ir publikuota 2021 m. [11, 12]. NoSAS skalė – tai veiksminga, lengvai taikoma priemonė, kurios

pavadinimas nusako vertinamus klinikinius požymius (angl. *neck circumference, obesity, snoring, age, sex*, liet. kaklo apimtis, nutukimas, knarkimas, amžius ir lytis) [13]. Ši skalė vis plačiau naudojama pasaulyje, tačiau duomenų apie jos taikymą Lietuvoje kol kas nėra.

Didėjant pacientų, kuriems įtariama OMA, skaičiui, išryškėjo poreikis taikyti paprastesnius ir veiksmingesnius atrankos kriterijus PSG tyrimui. Nors mieguistumas dieną yra vienas dažniausių OMA simptomų, jis gali būti nulemtas ir kitų priežasčių (pvz., kitų miego sutrikimų (hipersomnijos), neurologinių, somatinių ligų, vaistų poveikio). Epvorto mieguistumo skalė (EMS) skirta būtent mieguistumui vertinti, taip pat neretai taikoma dėl PSG poreikio, todėl nutarta įvertinti ir jos diagnostinę vertę nustatant OMA.

Šio tyrimo tikslas – įvertinti STOP-BANG klausimyno ir NoSAS skalės diagnostinę vertę nustatant OMA bei palyginti šiuos metodus su EMS rezultatais.

TYRIMO METODAI

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (Nr. 2024-BEC2-1904). Atlikta pacientų, kurie 2018 m. ir 2023 m. tirti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje dėl įtariamų kvėpavimo sutrikimų miegant, duomenų analizė. Pasirinktas penkerių metų intervalas siekiant įvertinti rezultatų atkartojamumą. Palyginti STOP-BANG klausimyno ir NoSAS skalės rezultatai. STOP-BANG klausimynas susideda iš dviejų dalių: pirmoje pacientas pats atsako į klausimus apie knarkimą, nuovargį, kvėpavimo sustojimus ir padidėjusį kraujospūdį, antroje vertinami objektyvūs rodikliai – kūno masės indeksas (KMI), amžius, kaklo apimtis ir lytis (1 lentelė) [14]. OMA rizika vertinama taip: aukšta – 5–8 atsakymai „TAIP“; vidutinė – 3–4 atsakymai „TAIP“, o maža – 0–2 atsakymai „TAIP“. NoSAS skalė vertina kaklo apimtį, nutukimą, knarkimą, amžių ir lytį, todėl turi tik vieną nuo paciento subjektyvių atsakymų priklausantį komponentą. NoSAS skalės pavyzdys pateikiamas 2 lentelėje. Aštuonių arba daugiau balų įvertinimas rodo OMA riziką. Taip pat išanalizuoti EMS rezultatai. Ši skalė skirta bendram dienos mieguistumo lygiui įvertinti, remiantis paciento savęs vertinimu aštuoniose standartinėse situacijose, kiekvieną vertinant nuo nulio iki trijų balų. Didžiausia galima balų suma – 24 balai; 10 ir daugiau balų rodo

Moksliniai darbai ir apžvalgos

patologinį mieguistumą. Lietuviškoji EMS versija klinikiniuose tyrimuose taikoma nuo 2003 m. [15].

Panaudoti 2018 m. STOP-BANG klausimyno rezultatai, surinkti šio klausimyno validacijos tyrimo metu (LSMU Bioetikos centro leidimas Nr. BEC-MF-364) [11]. STOP-BANG klausimynas klinikinėje praktikoje įprastai neatliekamas, todėl 2023 m. duomenys nefiksuoti. EMS rezultatai ir PSG tyrimų rezultatai surinkti iš pacientų ligos istorijų. NoSAS skalės vertinimas taip pat atliktas retrospektyviai, remiantis medicininės dokumentacijos duomenimis. Analizuoti šie tiriamųjų duomenys: lytis, amžius, kaklo apimtis, kūno svoris, ūgis, KMI, simptomai, PSG rezultatai. PSG vertinta remiantis 2012 m. AASM diagnostiniais kriterijais [5]. Ligos sunkumas vertintas pagal PSG metu apskaičiuotą apnėjų ir hipopnėjų indeksą (AHI) [16]. Jei AHI neviršija 5/val., duomenų, patvirtinančių OMA diagnozę, nepakanka. Kai AHI siekia 5–14,9/val., pacientui diagnozuojama lengva OMA, kai AHI siekia 15–29,9/val. – vidutinio sunkumo OMA, o AHI esant 30/val. arba daugiau – sunki OMA. Pacientai, kuriems nustatyti kiti kvėpavimo sutrikimai miegant (centrinė miego apnėja, hipoventiliacijos ir hipoksemijos sindromai) į analizę neįtraukti. Nuspręsta į analizę neįtraukti pacientų, kuriems nustatyta pozicinė OMA, nes ši būklė gali iškreipti tyrimo rezultatus.

Duomenų kaupimui naudota „Microsoft Excel“ programa. Statistinei duomenų analizei pasirinkta „IBM SPSS 30“ programa. Aprašomoji statistika naudota kintamiesiems apibūdinti. Aprašant tolydžiuosius kintamuosius, kai skirstiniai netenkino normalumo prielaidos (šiai prielaidai tikrinti naudotas Šapiro-Vilko testas). Pateikiama mediana, mažiausia bei didžiausia reikšmė. Neparametrinis Mano-Vitnio U testas naudotas lyginant dvi nepriklausomas imtis, o neparametrinis Kruskalo-Voliso testas – lyginti tris arba daugiau nepriklausomų imčių, kai kintamųjų skirstiniai netenkino normalumo prielaidos. Chi kvadrato (χ^2) testas naudotas norint nustatyti statistiškai reikšmingus skirtumus tarp OMA sunkumo grupių. ROC kreivės (angl. *receiver operating characteristic curves*) naudotos skalėms vertinti, atsižvelgiant į tai, ar PSG tyrimu OMA buvo patvirtinta ar paneigta, vertintos ribinės klausimyno ir skalių reikšmės, apskaičiuotas jautrumas ir specifiškumas. Duomenų skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai patikimumo lygmuo (p) buvo mažiau nei 0,05.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 589 asmenys. Iš jų 180 (30,6 proc.) sudarė moterys, 409 (69,4 proc.) – vyrai. Vidutinis tiriamųjų amžius buvo $54,29 \pm 12,42$ metų, jauniausiam pacientui – 23 metai, vyriausiam – 88 metai. OMA diagnozė paneigta 60 pacientų (10,2 proc.). Tiriamųjų demografiniai rodikliai, PSG tyrimo duomenys, OMA patvirtintų ir paneigtų atvejų palyginimas pateikiami 3 lentelėje. Lengva OMA nustatyta 121 tiriamajam

1 lentelė. STOP-BANG klausimyno lietuviškoji versija [14]

STOP-BANG obstrukcinės miego apnėjos klausimynas		
STOP	Taip	Ne
Ar knarkiate garsiai (garsiau nei kalbate arba taip garsiai, kad jus girdėtų už uždarytų durų)?		
Ar dažnai jaučiatės pavargęs, išsekęs arba mieguistas dienos metu?		
Ar kas nors pastebėjo, kad miego metu nustojate kvėpuoti?		
Ar sergate arba esate gydomas dėl padidėjusio kraujospūdžio?		
BANG	Taip	Ne
Ar jūsų KMI yra didesnis nei 35 kg/m ² ?		
Ar jūsų amžius didesnis nei 50 metų?		
Ar jūsų kaklo apimtis didesnė nei 40 cm?		
Ar jūsų lytis – vyras?		

KMI – kūno masės indeksas.

2 lentelė. NoSAS skalės vertinimas

Požymis	Balas
Kaklo apimtis > 40 cm	4
KMI 25–30 kg/m ²	3
KMI > 30 kg/m ²	5
Knarkimas	2
Amžius > 55 metai	4
Vyriškoji lytis	2

Surinkus aštuonis arba daugiau balų, nustatoma padidėjusi OMA rizika. KMI – kūno masės indeksas.

(20,5 proc.), vidutinio sunkumo – 132 (22,4 proc.), o sunki – 276 pacientams (46,9 proc.). OMA dažniau diagnozuota vyrams (72,2 proc.).

Tarp tiriamųjų, kuriems OMA buvo diagnozuota, ir tų, kuriems diagnozė nebuvo patvirtinta, nustatyti statistiškai reikšmingi skirtumai pagal amžių, kūno svorį, KMI ir kaklo apimtį (3 lentelė). Demografinių ir PSG tyrimo duomenų palyginimas tarp 2018 m. ir 2023 m. pateikiamas 4 lentelėje. Amžiaus, kūno svorio, KMI ir kaklo apimtys skirtumų tarp šių dviejų tirtų grupių nenustatyta. Statistiškai reikšmingas skirtumas nustatytas tik tarp EMS rezultatų. NoSAS skalės balų mediana abiem laikotarpiais išliko vienoda. 2023 m. OMA diagnozė paneigta didesniai skaičiui tiriamųjų, taip pat rečiau nustatyta vidutinio sunkumo OMA (4 lentelė).

Analizuoti duomenų skirtumai tarp vyrų ir moterų 2018 m. ir 2023 m. (5 lentelė). Abiejų laikotarpių imtyse OMA dažniau nustatyta vyrams, taip pat jiems dažniau nustatyta sunki ligos forma. Nors tarp lyčių skyrėsi ūgis ir kūno svoris, KMI bei EMS rezultatai statistiškai reikšmingai nesiskyrė. STOP-BANG klausimyno ir NoSAS skalės rezultatai vyrų grupėje buvo didesni nei moterų.

STOP-BANG klausimyno balų vidurkis buvo 6 balai (2018 m.), NoSAS skalės – 13 balų, EMS – 8 balai. STOP-BANG klausimyno ir NoSAS skalės balų

skaičius statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp tiriamųjų, sergančių ir nesergančių OMA, tačiau EMS reikšmės šiose grupėse reikšmingai nesiskyrė. Palyginti STOP-BANG klausimyno, NoSAS skalės ir EMS rezultatai tarp tiriamųjų, kuriems OMA nedidžiama, bei pacientų, sergančių lengva, vidutinio sunkumo ir sunkia OMA (6 lentelė). Statistiškai reikšmingų skirtumų tarp lengvos ir vidutinio sunkumo OMA grupių nenustatyta vertinant STOP-BANG klausimyną ir NoSAS skalę, tačiau kitais atvejais šių skalių reikšmės skyrėsi statistiškai reikšmingai. EMS reikšmių skirtumas nustatytas tik tarp lengvos ir sunkios OMA formos grupių (6 lentelė).

Siekiant įvertinti STOP-BANG klausimyno, NoSAS skalės ir EMS specifiškumą ir jautrumą, atlikta ROC kreivės analizė (1 ir 2 pav.). Skalių vertinimams atliktas atsižvelgiant į tai, ar pacientui buvo nustatyta, ar paneigta OMA. Nustatytos ribinės skalių reikšmės, apskaičiuoti jautrumo ir specifiškumo rodikliai. Didžiausias STOP-BANG specifiškumas ir jautrumas nustatytas surinkus 5 arba daugiau balų, o NoSAS skalės – 10 arba daugiau balų (AUC = 0,789, 0,769 ir 0,842). Optimalus EMS ribinis balas buvo aštuoni arba daugiau, kai jautrumas siekė 52,7 proc., o specifiškumas – 52,4 proc. Duomenys pateikiami 7 lentelėje.

REZULTATŲ APITARIMAS

Tyrimo rezultatai parodė, kad NoSAS skalė ir STOP-BANG klausimynas pasižymi aukšta diagnostine verte įtariant OMA. EMS nepasižymi aukštu specifiškumu arba jautrumu.

Šveicarijos Loanos mokslininkų grupė, analizuodama HypnoLaus kohortos duomenis, taikydama daugiafaktorinę analizę ir logistinės regresijos metodą, 2016 m. sukūrė NoSAS skalę, skirtą pacientų, turinčių kliniškai reikšmingą OMA, atrankai [17]. HypnoLaus kohortą sudarė 2 121 tiriamasis, kuriam atliktas klinikinis vertinimas ir PSG namų sąlygomis. Nustatyta, kad esant aštuoniems arba daugiau balų, NoSAS skalės ribinio rodmenio jautrumas buvo 79 proc. (AUC – 0,74), o sunkios OMA diagnozės atveju skalė teisingai prognozavo ligą net 98 proc. pacientų. NoSAS skalė taip pat buvo lyginta su STOP-BANG ir Berlyno klausimynais. Ji pasirodė esanti tikslesnė prog-

3 lentelė. Tiriamųjų demografiniai rodikliai, PSG tyrimo duomenys, klausimynų vertinimai, palyginant grupes, kuriose obstrukcinė miego apnėja (OMA) buvo nustatyta arba paneigta

	Visi pacientai (n = 589)	Nėra OMA (n = 60)	Yra OMA (n = 529)	p reikšmė
Amžius	54,29	42,17	55,66	< 0,001
Ūgis (cm)	1,74	1,73	1,74	0,173
Kūno svoris (kg)	102,96	86,63	104,81	< 0,001
KMI (kg/m ²)	34,08	29,13	34,65	< 0,001
Kaklo apimtis (cm)	42,75	39,02	43,18	< 0,001
PSG rodikliai				
AHI (įvykiai/val.)	38,65	2,66	42,73	< 0,001
Lytis, n (proc.)				
Vyrai	409	27 (45)	382 (72,2)	< 0,001
Moterys	180	33 (55)	147 (27,8)	< 0,001
Klausimyno ir skalių rezultatai (balai)				
NoSAS	13	7	13	< 0,001
EMS	8	8	8	0,394
STOP-BANG*	6	3	6	< 0,001

AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas; EMS – Epvorto mieguistumo skalė; KMI – kūno masės indeksas; OMA – obstrukcinė miego apnėja. * STOP-BANG klausimynas vertintas tik 2018 m. Nurodytos duomenų medianos.

4 lentelė. Demografinių ir PSG tyrimo duomenų palyginimas tarp 2018 m. ir 2023 m. tiriamųjų

	2018 m. (n = 268)	2023 m. (n = 321)	p reikšmė
Tiriamųjų duomenys (mediana (mažiausia ir didžiausia reikšmė))			
Amžius	56 (25–83)	54 (23–88)	0,308
Ūgis (cm)	1,75 (1,50–1,99)	1,75 (1,48–1,97)	0,463
Kūno svoris (kg)	100 (54–206)	100 (52–189)	0,913
KMI (kg/m ²)	32,48 (20,57–66,50)	32,24 (17,17–60,89)	0,626
Kaklo apimtis (cm)	42 (31–57)	42 (30–60)	0,818
AHI (įvykiai/val.)	28,35 (0,7–150,6)	27,85 (0,5–143,6)	0,257
Klausimyno ir skalių rezultatai (balai)			
EMS	9	8	0,037
STOP-BANG	6	–	–
NoSAS	13	13	0,919
OMA sunkumas (proc.)			
OMA nenustatyta	18 (6,7)	42 (13)	0,011
Lengva	56 (20,9)	65 (20,2)	0,847
Vidutinio sunkumo	70 (26,1)	62 (19,3)	0,049
Sunki	124 (46,3)	152 (47,4)	0,793

AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas; EMS – Epvorto mieguistumo skalė; KMI – kūno masės indeksas; OMA – obstrukcinė miego apnėja.

nozuojant OMA nei STOP-BANG (AUC – 0,67) arba Berlyno skalė (AUC – 0,63). Šie rezultatai palyginti su EPISONO kohorta (n = 1 042), kuri dažnai naudojama kaip referentinė daugelio tyrimų kohorta. NoSAS skalė parodė dar geresnius rezultatus – AUC siekė 0,81 [17].

2023 m. Graikijoje Georgakopoulou ir kt. atliktame tyrime gauti panašūs duomenys į šiame straipsnyje

Moksliniai darbai ir apžvalgos

aprašyto tyrimo. NoSAS skalė ir STOP-BANG klausimynas pasižymėjo aukštu jautrumu nustatant visų sunkumo lygių OSA – atitinkamai 85,8 proc. (ribinis balas buvo daugiau nei septyni) ir 71,3 proc. (ribinis balas – daugiau nei keturi), o EMS jautrumas siekė tik 30,3 proc. (ribinis balas – daugiau nei 10) [18].

Šiame tyrime, analizuojant 2018 m. STOP-BANG klausimyno duomenis, nustatyta, kad didžiausias jautrumas ir specifiškumas pasiektas surinkus penkis arba daugiau balų (76,4 proc. ir 72,2 proc.). 2021 m. Kanados tyrėjų atliktoje metaanalizėje (n = 26 547) STOP-BANG klausimynas pasižymėjo dideliu jautrumu (daugiau nei 90 proc.), kai surenkami trys arba daugiau balų [19]. Įvairiuose tyrimuose nurodomi optimalūs STOP-BANG klausimyno ribiniai taškai svyruoja nuo trijų iki penkių balų [19, 20].

EMS, nors ir yra subjektyvus klausimynas, įprastai naudojamas mieguistumui vertinti, įtariant OMA ir vertinant gydymo veiksmingumą. Pastaraisiais metais literatūroje vis dažniau pažymima, kad EMS diagnostinė vertė nustatant OMA yra ribota, vis rečiau nustatomos statistiškai reikšmingos sąsajos tarp EMS balų ir AHI. Daugelyje tyrimų EMS ribinis balas svyruoja nuo 8 iki 10, o jautrumas ir specifiškumas šiuo atveju siekia atitinkamai 30–76 proc. ir 31–63 proc. [2, 21–22]. Kai kuriuose tyrimuose aukščiausi EMS diagnostiniai rodikliai buvo nustatyti pasirinkus 10 balų ribinį tašką – jautrumas siekė 65,2 proc., o specifiškumas – 43,3 proc. [23–25]. 2025 m. publikuotame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Neurologijos klinikos tyrime nustatyta, kad EMS, esant ribiniam 5,5 balo taškui, pasižymėjo 73,2 proc. jautrumu ir 44,1 proc. specifiškumu nustatant tik sunkią miego apnėją [26]. Pacientai, besikreipiantys į gydytojus pulmonologus ir gydytojus neurologus, gali būti skirtingi, todėl straipsnyje aprašytame tyrime perskaičiuoti EMS jautrumo ir specifiškumo rodikliai diagnozuojant sunkią OMA, taikant tą patį 5,5 balo ribinį tašką. Gauti rezultatai buvo labai panašūs: jautrumas siekė 33,9 proc., o specifiškumas – 74,6 proc. Kyla klausimas, kodėl pastarųjų metų duomenys skiriasi nuo XX a. pabaigos tyrimų rezultatų. Tikėtina, kad vienas iš veiksnių, nulėmusių duomenų skirtumus,

5 lentelė. Demografinių ir PSG tyrimo duomenų palyginimas tarp vyrų ir moterų 2018 m. ir 2023 m.

	2018 m. (n = 268)			2023 m. (n = 321)		
	Vyrai (n = 189)	Moterys (n = 79)	p reikšmė	Vyrai (n = 220)	Moterys (n = 101)	p reikšmė
Tiriamųjų duomenys						
Amžius	55	59	0,005	53	59	0,002
Ūgis (cm)	1,78	1,61	< 0,001	1,78	1,64	< 0,001
Kūno svoris (kg)	104	88	< 0,001	104,5	89	< 0,001
KMI (kg/m ²)	32,28	32,83	0,556	31,77	33,20	0,537
Kaklo apimtis (cm)	43,5	38	< 0,001	44	38	< 0,001
AHI (įvykiai/val.)	33,5	18,3	< 0,001	33,4	17,8	< 0,001
Klausimyno ir skalių rezultatai, balai						
EMS	9	9	0,776	8	9	0,417
STOP-BANG	6	5	< 0,001	–	–	–
NoSAS	13	9	< 0,001	13	11	< 0,001
OMA sunkumas, n (proc.)						
OMA nenustatyta	7 (3,7)	11 (15,5)	0,002	20 (9,1)	22 (21,8)	0,002
Lengva	36 (19)	20 (28,2)	0,250	42 (19,1)	23 (22,8)	0,002
Vidutinio sunkumo	45 (23,8)	25 (35,2)	0,183	41 (18,6)	21 (20,8)	0,650
Sunki	101 (53,4)	23 (32,4)	< 0,001	117 (53,2)	35 (34,7)	0,002

AHI – apnėjų ir hipopnėjų indeksas; EMS – Epvorto mieguistumo skalė; KMI – kūno masės indeksas; OMA – obstrukcinė miego apnėja. Nurodytos duomenų medianos.

6 lentelė. STOP-BANG klausimyno, NoSAS skalės ir EMS rezultatų palyginimas tarp skirtingo ligos sunkumo grupių

	0–1	0–2	0–3	1–2	1–3	2–3
STOP-BANG*	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,528	p < 0,001	p < 0,001
NoSAS	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,139	p < 0,001	p < 0,001
EMS	p = 1,000	p = 1,000	p = 0,396	p = 1,000	p < 0,001	p = 0,195

EMS – Epvorto mieguistumo skalė. 0 – OMA nenustatyta; 1 – lengva OMA; 2 – vidutinio sunkumo OMA; 3 – sunki OMA. * STOP-BANG vertinta tik 2018 m. Statistinė analizė atlikta taikant Kruskalo–Voliso testą.

7 lentelė. STOP-BANG klausimyno, NoSAS skalės ir EMS diagnostiniai rodikliai 2018 m. bei 2023 m.

	2018 m. (n = 268)			2023 m. (n = 321)	
	STOP-BANG	NoSAS	EMS	NoSAS	EMS
AUC	0,789	0,769	0,542	0,842	0,514
Jautrumas	0,764	0,766	0,472	0,792	0,527
Specifiškumas	0,722	0,778	0,500	0,714	0,524
Ribinis taškas	5	10	10	10	8
TPV	0,974	0,979	0,929	0,948	0,880
NPV	0,180	0,189	0,063	0,340	0,142

AUC (angl. *area under the curve*) – plotas po ROC kreive; EMS – Epvorto mieguistumo skalė; NPV (angl. *negative predictive value*) – neigiama prognostinė vertė; TPV (angl. *positive predictive value*) – teigiama prognostinė vertė.

yra išaugęs supratimas apie OMA fenotipinę įvairovę, leidęs atpažinti šią ligą ir mieguistumo nepatiriantiems pacientams. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, EMS turėtų būti naudojama tik mieguistumui vertinti, o OMA diagnostikai vertėtų taikyti kitus atrankos metodus, kurių diagnostinė vertė yra aukštesnė.

Pastaraisiais metais daugėja duomenų apie didelį OMA paplitimą tarp moterų pomenopauziniu

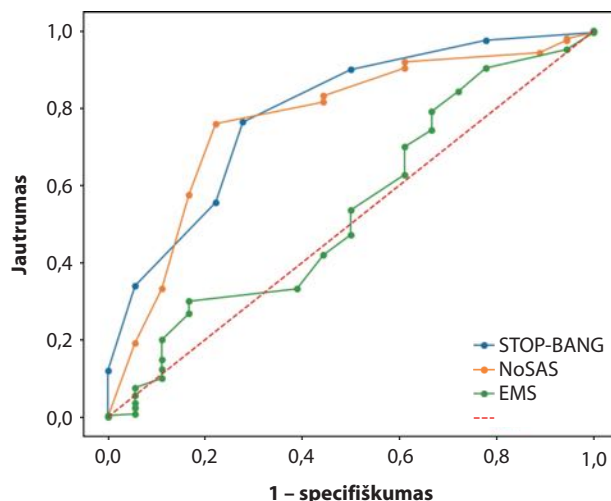
laikotarpiu. Taip pat vis dažniau išskiriami vyrų ir moterų OMA fenotipai, atsižvelgiant į jų klinikinio pasireišimo skirtumus. Šio tyrimo rezultatai atskleidė statistškai reikšmingus klinikinės būklės ir atrankinių skalės balų skirtumus tarp lyčių (5 lentelė). Neturima duomenų, kad STOP-BANG klausimynas arba NoSAS skalė būtų tirti atskirai moterų populiacijoje, skiriant jas pagal menopauzės laikotarpį (prieš ir po menopauzės), todėl tai galėtų tapti tolesnių tyrimų tikslu.

Kaip ir daugelio cituotų straipsnių, taip ir šio tyrimo trūkumas yra tai, kad analizuota klinikinė populiacija – pacientai, kurie dėl įtariamų kvėpavimo sutrikimų miegant (pagal savo arba kitų gydytojų vertinimą) buvo siųsti gydytojui pulmonologui konsultuoti ir vėliau hospitalizuoti į Kauno klinikų Pulmonologijos kliniką PSG tyrimui. Bendrosios populiacijos tyrimai yra reti, daugiausia dėl didelio OMA paplitimo ir riboto tyrimų prieinamumo. Siekiant tiksliau įvertinti atrankinių metodų diagnostinę vertę, būtini tyrimai, apimantys bendrąją populiaciją.

Šio tyrimo rezultatai gali būti pritaikomi praktiškai. Atsižvelgiant į ilgą PSG laukimo laiką, pasinaudojus tyrimo rezultatais galima būtų atrinkti pacientus, kuriems įtariama OMA. Pacientams, kuriems nustatyta didelė OMA tikimybė, būtų tikslinga PSG tyrimą atlikti prioritetine tvarka, o esant mažai tikimybei – taikyti prevencines priemones, pvz., kūno svorio korekciją arba kitus gyvenimo pokyčius. Kaip rodo skirtingų šalių tyrimų rezultatai, ribinės reikšmės, nustatant OMA riziką (ypač vidutinę), gali skirtis priklausomai nuo tirtos imties, todėl klausimynų ir atrankos skalių testavimas konkrečiose tiriamųjų populiacijose yra pagrįstas.

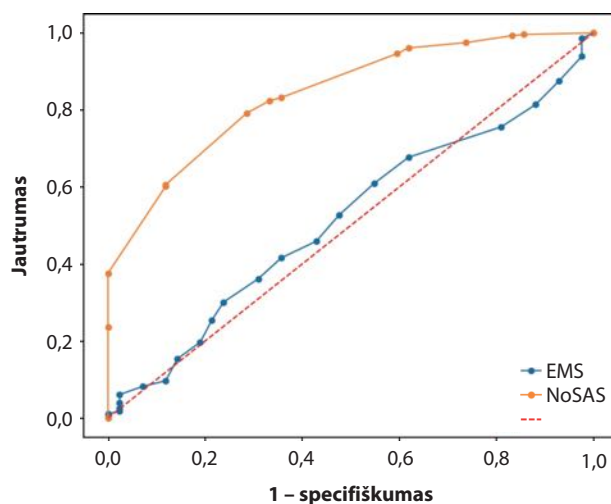
Reikšmingas skirtumas nustatytas tarp 2018 m. ir 2023 m. paneigtų OMA atvejų skaičiaus – 2023 m. OMA nenustatyta didesniai skaičiui pacientų. Vienintelis pastebėtas skirtumas tarp tirtų grupių buvo EMS, tačiau jis sudarė tik vieno klausimyno balo skirtumą. Iš pradžių manyta, kad tai galėjo lemti lyčių skirtumai, tačiau analizė parodė, kad tirtų vyrų ir moterų procentinė dalis reikšmingai nesiskyrė: 2018 m. moterys sudarė 29,47 proc., o 2023 m. – 31,46 proc. tiriamųjų. Šio skirtumo priežastys nėra pakankamai aiškios, tačiau galima prielaida, kad į tyrimą neįtraukus pacientų, sergančių pozicine OMA, rezultatai galėjo būti iš dalies paveikti.

Nors pirminėje OMA atrankoje dažniausiai naudojami klausimynai ir vertinimo skalės, pastaraisiais metais vis dažniau pabrėžiama ir riboto kanalų skaičiaus prietaisų diagnostinė vertė. Šie prietaisai skirstomi į keturis tipus: 1 ir 2 tipai – laboratorinė PSG (prižiūrima arba neprižiūrima), 3 tipas – riboto kanalų skaičiaus prietaisai (4–7 kanalų), 4 tipas – vieno arba dviejų kanalų prietaisai, įprastai naudojantys oksimetriją kaip vieną iš parametrų [27]. Riboto kanalų skaičiaus prietaisai



1 pav. 2018 m. STOP-BANG klausimyno, NoSAS skalės ir EMS ROC kreivės

EMS – Epvorto mieguistumo skalė; NoSAS – skalė, vertinanti kaklo apimtį, nutukimą, knarkimą, amžių ir lytį; STOP-BANG – klausimynas, sudarytas iš dviejų dalių: pirmoje pacientas pats atsako į klausimus apie knarkimą, nuovargį, kvėpavimo sustojimus ir padidėjusį kraujospūdį, antroje vertinami objektyvūs rodikliai – KMI, amžius, kaklo apimtis ir lytis



2 pav. 2023 m. NoSAS skalės ir EMS ROC kreivės

EMS – Epvorto mieguistumo skalė; NoSAS – skalė, vertinanti kaklo apimtį, nutukimą, knarkimą, amžių ir lytį.

dažniausiai naudojami ambulatoriškai ir fiksuoja tik keletą svarbių rodiklių, pvz., arterinio kraujo prisotinimą deguonimi (naudojant pulsoksimetrą), širdies susitraukimų dažnį, oro srautą per nosį ir kvėpavimo pastangas. 2013 m. publikuotame tyrime analizuotas OMA atrankinių klausimynų (STOP-BANG klausimynas, Berlyno miego klausimyno, Miego apnėjos klinikinė skalė) derinimas su riboto miego kanalų skaičiaus prietaisais. Kai AHI buvo daugiau nei 10/val., šių priemonių derinys parodė 71 proc. jautrumą ir 89 proc. specifiskumą diagnozuojant OMA. Naudojant tik riboto miego skaičiaus prietaisą, rezultatai buvo panašūs – 79 proc. ir 86 proc. [28]. 2018 m. JAV publikuotame tyrime palyginti OMA atrankiniai metodai (Berlyno klausimynas, EMS, STOP-BANG

Moksliniai darbai ir apžvalgos

klausimynas) ir 3 tipo riboto kanalų skaičiaus prietaisai („ApneaLink Air“, „ResMed Inc.“, San Diego). STOP-BANG klausimynas parodė aukštą jautrumą diagnozuojant sunkią OMA (96,7 proc.), o EMS pasižymėjo mažu jautrumu (31 proc.). Nešiojamas miego monitorius pasižymėjo aukščiausiu teigiamu prognostine verte, tačiau jo jautrumas, kai AHI siekė arba viršijo 30/val., buvo tik 60 proc. [29]. Riboto kanalo skaičiaus prietaisai yra vertingi atrenkant pacientus tolesniems tyrimams, o jų derinimas su klausimynais arba skalėmis dar labiau padidina atrankos tikslumą ir diagnostinę vertę.

IŠVADOS

Tirtose imtyse tiek STOP-BANG klausimynas, tiek NoSAS skalė parodė aukštą diagnostinę vertę įtariant OMA. Šių metodų taikymas atrenkant pacientus tolesniems tyrimams galėtų palengvinti klinikinį darbą. EMS jautrumas ir specifiskumas buvo žemi, o patikimų prognostinių savybių nenustatyta, todėl ši skalė turėtų būti naudojama tik mieguistumui vertinti, o ne kaip savarankiška OMA atrankos priemonė.

*Gauta 2025 04 30
Priimta 2025 05 15*

LITERATŪRA

1. **Gottlieb DJ, Punjabi NM.** Diagnosis and management of obstructive sleep apnea. *JAMA*. 2020; 323(14):1389–400.
2. **Vijayan VK.** Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*. 2012; 6(5):557–66.
3. **Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al.** Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev*. 2017; 34:70–81.
4. **Bonsignore MR, Saarensanta T, Riha RL.** Sex differences in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2019; 28(154):190030.
5. **Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al.** Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019; 7(8):687–98.
6. **Mieno Y, Hayashi M, Hirochi M, Ikeda A, Kako H, Ina T, et al.** Availability of home sleep apnea test equipment LS-140 on a comparison with polysomnography. *Fujita Med J*. 2020; 46:1–8.
7. **Thornton CS, Povitz M, Tsai WH, Loewen AH, Ip-Buting A, Kendzerska T, et al.** Impact of wait times for treatment on clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnoea: protocol for a randomised controlled trial. *ERJ Open Res*. 2022; 8(2):00068–2022.
8. **Stewart SA, Skomro R, Reid J, Penz E, Fenton M, Gjevre J, et al.** Improvement in obstructive sleep apnea diagnosis and management wait times: a retrospective analysis of home management pathway for obstructive sleep apnea. *Can Respir J*. 2015; 22(3):167–170.
9. **Neves JAS, Fernandes APA, Tardelli MA, Yamashita AM, Moura SMPGT, Tufik S, et al.** Cutoff points in STOP-Bang questionnaire for obstructive sleep apnea. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020; 78(9):561–9.
10. **Georgakopoulou VE, Pantazis N, Tsiafaki X, Nena E, Amfilochiou A, Steiropoulos P.** Validation of NoSAS score for the screening of obstructive sleep apnea. *Med Int (Lond)*. 2023; 3(2):14.
11. **Balsevičius T, Vaitukaitienė G, Šaduikytė B, Miliauskas S, Pribušienė R.** Validating the Lithuanian version of the STOP-BANG questionnaire for diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021; 25(3):1503–9.
12. **Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al.** Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR task force for translation and cultural adaptation. *Value Health*. 2005; 8(2):94–104.
13. **Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al.** The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(9):742–8.
14. **Šaduikytė B.** STOP-BANG klausimyno reikšmė diagnozuojant Obstrukcinės miego apnėjos sindromą. Magistro darbas, LSMU. 2019. Internetinė prieiga: <https://portalcris.lsmuni.lt/server/api/core/bitstreams/427a513d-e633-4592-b3ec-60a0b592020b/content> (žiūrėta 2025 04 25).
15. **Miliauskas S., Sakalauskas R.** Mieguistumą lemiantys veiksniai sergant obstrukcine miego apnėja. *Medicina (Kaunas)*. 2003; 39 (3):232–6.
16. **Kapur VK, Auckley D, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al.** Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017; 13(3):479–504.
17. **Georgakopoulou VE, Pantazis N, Tsiafaki X, Nena E, Amfilochiou A, Steiropoulos P.** Validation of NoSAS score for the screening of obstructive sleep apnea. *Med Int (Lond)*. 2023; 3(2):14.
18. **Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al.** The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(9):742–8.
19. **Pivetta B, Chen L, Nagappa M, Saripella A, Waseem R, Englesakis M, et al.** Use and performance of the STOP-Bang questionnaire for obstructive sleep apnea screening across geographic regions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(3):e211009.
20. **Waseem R, Chan MT, Wang CY, Seet E, Tam S, Loo SY, et al.** Diagnostic performance of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea in different ethnic groups. *J Clin Sleep Med*. 2021; 17(3):521–32.
21. **Santos J, Almeida A, Silva S, Rocha N, Costa J, Pereira M, et al.** Lower levels of Epworth sleepiness score predict sleep apnea syndrome in a sleep laboratory. *Sleep*. 2014; 37(4):667–73.
22. **Rosenthal LD, Dolan DC.** The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis*. 2008; 196(5):429–31.
23. **Alabi FO, Alabi CO.** The predictive value of Epworth sleepiness scale in obstructive sleep apnea. *J Sleep Disord Ther*. 2019; 8(2):303.
24. **Puretić H, Bosnar Puretić M, Pavliša G, Jakopović M.** Revisiting the Epworth sleepiness scale: is excessive daytime sleepiness still a valid screening tool for obstructive sleep apnea in a population at risk? *Wien Klin Wochenschr*. 2024; 136(13–14):390–7.
25. **Alves Pimentel CS, Santos C, Costa C, Feijó S.** Epworth sleepiness scale and NoSAS score as screening tools for obstructive sleep apnea (OSA). *ERJ Open Res*. 2021; 7(7):30.
26. **Vanagas T, Lipskytė D, Tamošiūnaitė J, Petrikonis K, Pajėdienė E.** Can we reduce the diagnostic burden of sleep disorders? A single-centre study of subjective and objective sleep-related diagnostic parameters. *Medicina (Kaunas)*. 2025; 61(5):780.
27. **Vaitukaitienė G, Miliauskas S, Danila E, Zablockis R, Balsevičius T, Gavelienė E, et al.** Lietuvos obstrukcinės miego apnėjos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2024. Pulmonologija ir alergologija. 2024; 8(2):110–8.
28. **Pereira EJ, Driver HS, Stewart SC, Fitzpatrick MF.** Comparing a combination of validated questionnaires and level III portable monitor with polysomnography to diagnose and exclude sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(6):1253–8.
29. **Miller JN, Kupzyk KA, Zimmerman LM, Pozehl B, Schulz PS, Romberger D, et al.** Comparisons of measures used to screen for obstructive sleep apnea in patients referred to a sleep clinic. *Sleep Med*. 2018; 51:15–21.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo pembrolizumabu veiksmingumo vertinimas. Vieno centro patirtis

EVALUATION OF THE EFFICACY OF PEMBROLIZUMAB TREATMENT IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER. A SINGLE-CENTRE EXPERIENCE

PIJUS RUOKIS, JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plaučių vėžys išlieka pagrindine su vėžiu susijusios mirties priežastimi visame pasaulyje. Sergant išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV), programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L1) raiška yra svarbus prognostinis žymuo, lemiantis gydymo imunoterapija, pvz., pembrolizumabu, pasirinkimą. Klinikiniai tyrimai parodė, kad pembrolizumabo monoterapija pagerina išgyvenamumo rodiklius pacientams, kurių PD-L1 raiška navikiniame audinyje siekia arba viršija 50 proc., o derinys su chemoterapija platinos pagrindu pagerina gydymo rezultatus ir esant žemesnei PD-L1 raiškai (iki 50 proc.). Lietuvoje pembrolizumabas kaip pirmos eilės gydymo priemonė išplitusiam NSLPV gydyti taikomas nuo 2018 m., tačiau duomenų apie jo veiksmingumą klinikinėje praktikoje vis dar stinga. **Tyrimo tikslas.** Įvertinti NSLPV sergančių pacientų, gydytų vien pembrolizumabu arba jo ir chemoterapijos deriniu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose, gydymo veiksmingumą. **Metodai.** Pacientų, kuriems 2020–2023 m. Kauno klinikose taikytas gydymas pembrolizumabu arba jo ir chemoterapijos deriniu, retrospektyvioji ligos istorijų duomenų analizė. **Rezultatai.** Pembrolizumabo monoterapijos grupėje pacientai buvo vyresni (amžiaus mediana – 70 (37–84) metų), palyginti su kompleksinio gydymo grupe (amžiaus mediana – 64 (37–82) metai) ($p = 0,019$). Tarp gydymo grupių nenustatyta reikšmingų skirtumų nei pagal išgyvenamumą be ligos progresavimo, nei pagal bendrą išgyvenamumą. Naviko histologinis tipas išgyvenamumo rezultatų reikšmingai neveikė. PD-L1 raiškos, siekiančios arba viršijančios 50 proc., grupėje išgyvenamumas be ligos progresavimo siekė 223 d. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 176–272; $p = 0,647$), o bendras išgyvenamumas – 590 d. (95 proc. PI – 262–918; $p = 0,020$). Nustatyta, kad vyriškoji lytis ($p < 0,001$) ir metastazės limfmazgiuose ($p < 0,001$) yra neigiami bendro išgyvenamumo prognostiniai veiksniai. Kompleksinio gydymo grupėje reikšmingai dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, susijusios su chemoterapijos skyrimu. **Išvados.** Gydymo veiksmingumas tirtoje populiacijoje nepriklausė nuo naviko histologinio tipo. Reikšmingai geresnis bendras išgyvenamumas nustatytas pacientams, kurių PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc. Lytis ir metastazės limfmazgiuose turėjo įtakos gydymo baigtims. Skiriant imunoterapijos ir chemoterapijos derinį, dažniau pasireiškė nepageidaujamos reakcijos, susijusios su chemoterapija.

Reikšminiai žodžiai: pembrolizumabas, imunoterapija, nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, PD-L1 raiška, išgyvenamumas.

Summary. Lung cancer remains the leading cause of cancer-related death worldwide. In advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression serves as a key predictive biomarker, determining the use of immune checkpoint inhibitors like pembrolizumab. Clinical trials have shown that pembrolizumab monotherapy improves survival in patients with high PD-L1 expression ($\geq 50\%$), while adding pembrolizumab to platinum-based chemotherapy enhances outcomes across subgroups with lower PD-L1 expression ($< 50\%$). In Lithuania, pembrolizumab has been approved as a first-line treatment for advanced NSCLC since 2018, but real-world data on its effectiveness remain limited. **Aim of the study.** To evaluate and compare the treatment effectiveness of pembrolizumab monotherapy and pembrolizumab combined with chemotherapy in patients with NSCLC treated at the Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. **Methods.** A retrospective analysis of medical records was conducted for patients treated at Kauno klinikos between 2020 and 2023 who received either pembrolizumab monotherapy or combination therapy with chemotherapy for advanced NSCLC. **Results.** Patients receiving pembrolizumab monotherapy were older (median age 70 [range 37–84]) than those receiving combination therapy (median age 64 [range 37–82]) ($p = 0,019$). The treatment groups had no statistically significant differences in progression-free survival (PFS) or overall survival (OS). Survival outcomes did not vary significantly according to tumor histological type. In the subgroup with PD-L1 expression $\geq 50\%$, median PFS was 233 days (95% CI: 176–272; $p = 0,647$), and median OS was 590 days (95% CI: 262–918; $p = 0,020$). Male sex ($p < 0,001$) and lymph node metastases ($p < 0,001$) were associated with poorer overall survival. Regarding treatment safety, adverse events related to chemotherapy were significantly more frequent in the combination therapy group. **Conclusions.** Treatment effectiveness was

Moksliniai darbai ir apžvalgos

comparable between pembrolizumab monotherapy and combination therapy, regardless of tumor histological type. Higher overall survival was observed in patients with high PD-L1 expression. Patient sex and disease spread significantly influenced treatment outcomes. Chemotherapy-related adverse events were more frequent among patients receiving combination therapy.

Keywords: pembrolizumab, immunotherapy, non-small-cell lung cancer, PD-L1 expression, survival.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1705>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka pagrindine su vėžiu susijusios mirties priežastimi visame pasaulyje [1]. Sprendžiant plaučių vėžio sisteminio gydymo taktiką, vertinami prognostiniai veiksniai, tokie kaip naviko histologinis tipas, molekuliniai pokyčiai, paciento amžius, funkcinė būklė, gretutinės ligos. Vienas svarbiausių prognostinių veiksnių – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1). PD-L1 raiškos nustatymas sergančiųjų nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSCLC) navikiniame audinyje yra svarbus rodiklis vertinant galimą atsaką į gydymą imuninės sistemos kontrolės inhibitoriais [2, 3]. Šiuo metu PD-1 inhibitorius pembrolizumabas yra pirmos eilės gydymo standartas pacientams, sergantiems išplitusiu NSCLC, kai navikiniame audinyje nenustatyta epidermio augimo veiksnio receptoriaus (EGFR) geno mutacijų arba anaplastinės limfomos kinazės (ALK) translokacijų.

Remiantis ankstesnių klinikinių tyrimų duomenimis, pembrolizumabo monoterapija patvirtinta kaip pirmos eilės gydymo pasirinkimas esant didelei PD-L1 raiškai (50 proc. arba daugiau) navikiniame audinyje [4]. III fazės atsitiktinių imčių tyrime KEYNOTE-024 nustatyta, kad gydymas pembrolizumabo monoterapija reikšmingai prailgina tiek bendrą išgyvenamumą, tiek išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su standartine chemoterapija platinos pagrindu [5]. Panašūs rezultatai gauti ir III fazės tyrime KEYNOTE-042 – pacientų, kurių PD-L1 raiška navikiniame audinyje yra aukšta, grupėje skiriant pembrolizumabo monoterapiją taip pat stebėtas reikšmingai ilgesnis bendras išgyvenamumas ir išgyvenamumas be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija [6]. Vėlesniuose III fazės klinikiniuose tyrimuose vertintas pembrolizumabo ir chemoterapijos platinos pagrindu derinio veiksmingumas gydant NSCLC, palyginti su vien chemoterapija. Tyrimų rezultatai patvirtino šio derinio veiksmingumą išplitusiam NSCLC gydyti, nepriklausomai nuo PD-L1 raiškos navikiniame audinyje. Reikšmingas išgyvenamumo be ligos progresavimo pagerėjimas buvo stebėtas visuose PD-L1 raiškos pogrupiuose (pacientų, kurių PD-L1 raiška navikiniame audinyje nesiekė 1 proc., buvo 1–49 proc. ir siekė arba viršijo 50 proc.) [7, 8].

Lietuvoje pembrolizumabas kaip pirmos eilės gydymo standartas (monoterapija arba derinys su chemoterapija) sergantiesiems išplitusiu NSCLC gydyti patvirtintas nuo 2018 m., tačiau iki šiol stinga vietinių

tyrimų, kuriuose būtų vertinamas šio gydymo veiksmingumas.

Tyrimo tikslas – įvertinti NSCLC sergančių pacientų, gydytų vien pembrolizumabu arba jo ir chemoterapijos deriniu Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikoje, gydymo veiksmingumą.

TYRIMO METODAI

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro leidimas (Nr. 2025-BEC2-0135). Į retrospektyvųjį tyrimą įtraukti pacientai, kuriems nuo 2020 m. sausio 1 d. iki 2023 m. gruodžio 31 d. diagnozuotas išplitęs NSCLC ir skirtas gydymas pembrolizumabu arba pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu bent 12 sav. Gydymo veiksmingumo vertintas iki 2024 m. gruodžio 31 d. Buvo renkami pacientų demografiniai (lytis, amžius, rūkymo anamnezė) ir antropometriniai duomenys (kūno masės indeksas), vertintas naviko histologinis tipas, PD-L1 raiška navikiniame audinyje, metastazių buvimas ir jų vieta, pacientų funkcinė būklė, skirtas gydymo schema bei užfiksuotos nepageidaujamos reakcijos. Tyrimo dalyviai, atsižvelgiant į skirtą gydymą, suskirstyti į dvi grupes: pembrolizumabo monoterapijos ir pembrolizumabo bei chemoterapijos platinos pagrindu derinio.

Duomenų kaupimui naudota „Microsoft Excel“ programa, o statistinei analizei – „IBM SPSS Statistics v29.0“. Pirmiausia, atlikta kintamųjų aprašomoji analizė. Aprašant tolydžiuosius kintamuosius, kai skirstiniai netenkinio normalumo prielaidos (jai vertinti naudoti Kolmogorovo-Smirnovio arba Šapiro-Vilko testai), pateikiama mediana, mažiausia ir didžiausia vertė, o šią prielaidą tenkinusiems kintamiesiems – vidurkis bei standartinis nuokrypis. Neparametriniams duomenims lyginti tarp dviejų nepriklausomų imčių taikytas Mano-Vitnio U testas, o kai normalumo prielaida buvo tenkinama – nepriklausomų imčių Stjudento (t) testas. Kokybiniais kintamiesiems aprašyti naudoti santykiniai dažniai (proc.); reikšmingiems skirtumams tarp grupių nustatyti – chi kvadrato (χ^2) testas. Mirties ir ligos progresavimo rizikai vertinti taikyta Kokso regresija, pateikiant rizikos santykius (RS), 95 proc. pasikliautinuosius intervalus (PI) ir reikšmingumo lygmenį. Taip pat sudarytos ir Kaplano-Mejerio išgyvenamumo kreivės. Duomenų skirtumas laikytas statistiškai reikšmingu, kai patikimumo lygmuo (p) buvo mažiau nei 0,05.

REZULTATAI

Į tyrimą įtraukti 124 asmenys: 57 pacientai (46 proc.), gydyti tik pembrolizumabu, ir 67 pacientai (64 proc.), kuriems skirtas imunoterapijos ir chemoterapijos derinys. Daugumą sudarė vyrai – 98 pacientai (79 proc.). Tiriamųjų demografiniai duomenys, naviko histologinis tipas ir skirtas gydymas pateikiami 1 lentelėje.

Lyginant abi gydymo grupes, reikšmingų skirtumų pagal lytį, funkcinę būklę vertinant Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę, rūkymo anamnezę, naviko histologinį tipą, neutrofilų ir limfocitų santykį (N/L), kūno masės indeksą (KMI) bei antros eilės gydymo taikymą nenustatyta ($p > 0,05$). Vertinant pacientų amžių, nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas – pembrolizumabo monoterapijos grupės pacientai buvo vyresni (amžiaus mediana – 70 metai), palyginti su kompleksinio gydymo grupe (amžiaus mediana – 64 metai) ($p = 0,019$).

Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 30 pacientų (52,6 proc.) pembrolizumabo monoterapijos grupėje ir 43 pacientams (64,2 proc.), kuriems skirtas pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys (2 lentelė). Sunkaus laipsnio (3–4 laipsnio) nepageidaujamų reakcijų dažnis siekė atitinkamai – 40,4 proc. ir 46,3 proc.

Lyginant gydymo grupes, statistiškai reikšmingai dažnesnės su chemoterapija susijusios nepageidaujamos reakcijos: anemija, neutropenija, pykinimas ir vėmimas. Bendras nedidelio arba vidutinio laipsnio nepageidaujamų reakcijų ir sunkaus laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp grupių statistiškai reikšmingai nesiskyrė (2, 3 lentelės).

Bendroje tiriamųjų populiacijoje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 224 d. (95 proc. PI – 176–272), bendro išgyvenamumo mediana – 404 d. (95 proc. PI – 250–557). Reikšmingų išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo skirtumų tarp pacientų, gydytų pembrolizumabo monoterapija ir pembrolizumabo bei chemoterapijos deriniu, nenustatyta. Išgyvenamumas be ligos progresavimo pembrolizumabo grupėje buvo 221 d. (95 proc. PI – 133–309), o kompleksinio gydymo grupėje – 234 d.

(95 proc. PI – 171–296) ($p = 0,364$). Bendras išgyvenamumas pembrolizumabo grupėje siekė 590 d. (95 proc. PI – 192–966), o pembrolizumabo su chemoterapija

1 lentelė. Tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys, taikytas gydymas

Kintamasis	Pembrolizumabas (n = 57)	Pembrolizumas ir chemoterapija (n = 67)	p reikšmė
Lytis, n (proc.): Moterys Vyrai	13 (22,8) 44 (77,2)	13 (19,4) 54 (80,6)	0,808
Amžius, metais; mediana (mažiausia reikšmė; didžiausia reikšmė)	70 (37; 84)	64 (37; 82)	0,019
Funkcinė būklė pagal ECOG, n (proc.): 0 1	18 (31,6) 24 (68,4)	24 (35,8) 43 (64,2)	0,759
Rūkymo anamnezė, n (proc.): Rūkantis arba rūkęs Nerūkęs	46 (80,7) 11 (19,3)	59 (88,1) 8 (11,9)	0,377
Histologinis tipas, n (proc.): Plokščiųjų ląstelių karcinoma Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	25 (43,9) 32 (56,1)	20 (29,9) 47 (70,1)	0,153
N/L santykis > 3, n (proc.): Taip Ne	12 (21,1) 45 (79,9)	11 (16,4) 56 (83,6)	0,667
KMI, kg/m ² ; vidurkis (standartinis nuokrypis)	24,04 (4,721)	25,008 (4,011)	0,183
KMI kategorijos, n (proc.): < 20 20–25 > 25	13 (22,8) 24 (42,1) 20 (35,1)	7 (10,4) 31 (46,3) 29 (43,3)	0,169
Tolesnis sisteminis gydymas, n (proc.): Taip Ne Gydymas tęsiamas	22 (38,6) 23 (40,4) 12 (21,1)	29 (43,3) 32 (47,8) 6 (9,0)	0,905 0,057

ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; KMI – kūno masės indeksas (kg/m²); N/L – neutrofilų ir limfocitų santykis.

2 lentelė. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos

Įvykis	Pembrolizumabas (n = 57)	Pembrolizumas ir chemoterapija (n = 67)	p reikšmė
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	30 (52,6)	43 (64,2)	0,263
Sunkaus laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	23 (40,4)	31 (46,3)	0,631
Anemija, n (proc.)	7 (12,3)	22 (32,8)	0,013
Neutropenija, n (proc.)	1 (1,8)	18 (26,9)	< 0,001
Pykinimas, n (proc.)	6 (10,5)	18 (26,9)	0,039
Vėmimas, n (proc.)	2 (3,5)	13 (19,4)	0,015
Viduriavimas, n (proc.)	3 (5,3)	6 (9,0)	0,505
Kepenų pažeidimas, n (proc.)	6 (10,5)	5 (7,5)	0,779
Kasos pažeidimas, n (proc.)	9 (15,8)	14 (20,9)	0,669
Inkstų pažeidimas, (proc.)	3 (5,3)	4 (6,0)	1,000
Odos toksiškumas, n (proc.)	5 (8,8)	3 (4,5)	0,468
Pneumonitas, n (proc.)	2 (3,5)	0 (0,0)	0,209
Hipotiroidizmas, n (proc.)	10 (17,5)	18 (26,9)	0,307

Moksliniai darbai ir apžvalgos

grupėje – 401 d. (95 proc. PI – 245–557) ($p = 0,272$) (1 pav.).

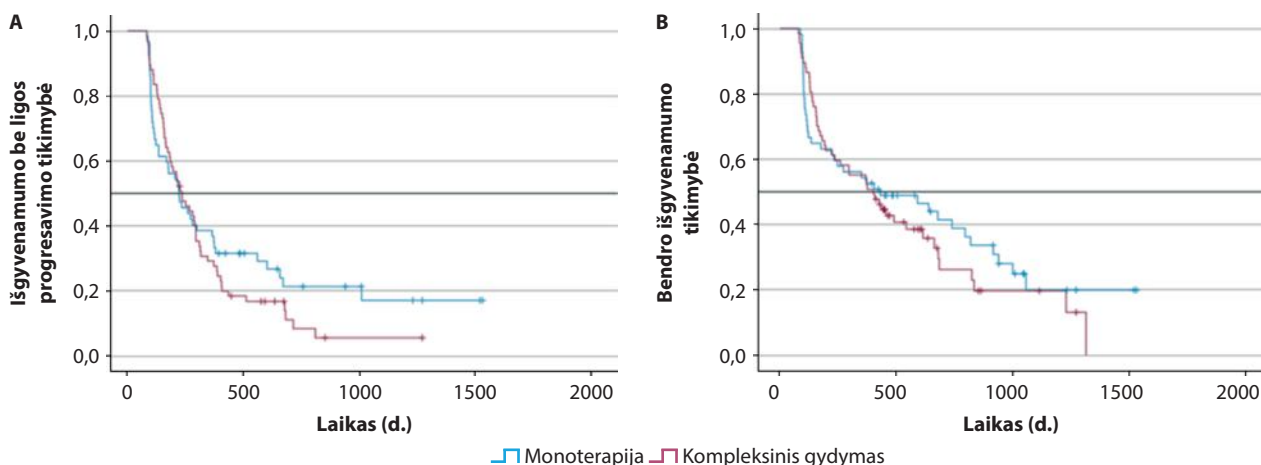
Lyginant išgyvenamumą pagal naviko histologinį tipą, statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta. Pembrolizumabo monoterapijos grupėje 25 pacientai sirgo neplokščiųjų ląstelių karcinoma, o 32 – plokščiųjų ląstelių karcinoma. Komplexinio gydymo grupėje plokščiųjų ląstelių karcinoma nustatyta 20 pacientų (30 proc.), o neplokščiųjų – 47 pacientams (70 proc.). Bendro išgyvenamumo mediana plokščiųjų ir neplokščiųjų ląstelių karcinoma sergančių pacientų, gydytų pembrolizumabo monoterapija, grupėse atitinkamai – 638 d. (95 proc. PI – 252–1023) ir 221 d. (95 proc. PI – 0–537) ($p = 0,677$) (2 pav. A). Komplexinio gydymo grupėje bendras išgyvenamumas atitinkamai – 425 d. (95 proc. PI – 231–619) ir 374 d. (95 proc. PI – 225–523) ($p = 0,444$) (2 pav. B).

Lyginant išgyvenamumą be ligos progresavimo pagal PD-L1 raišką navikiniame audinyje, statistiškai

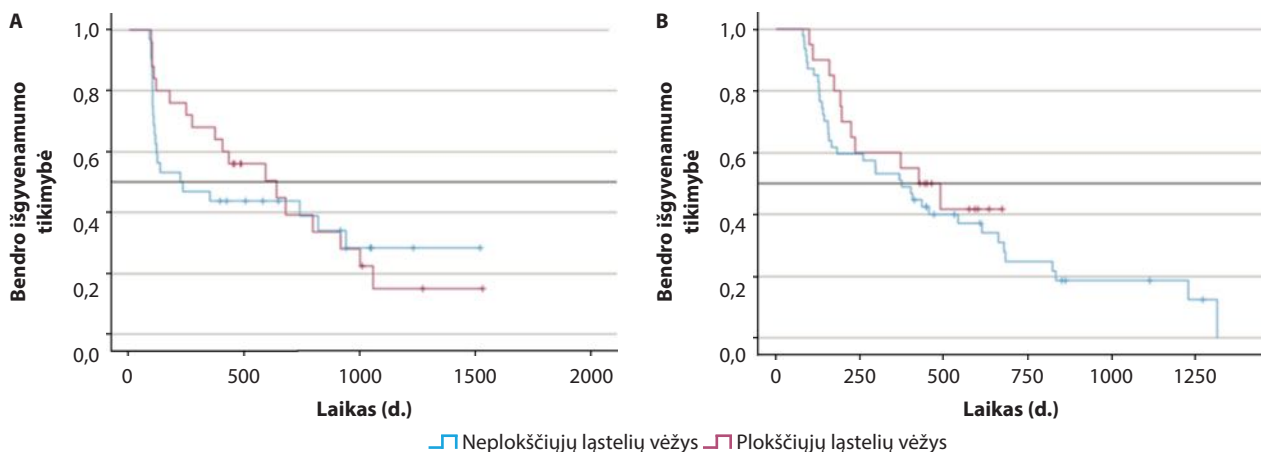
3 lentelė. Dažniausios sunkaus laipsnio nepageidaujamos reakcijos

Įvykis	Pembrolizumabas (n = 57)	Pembrolizumabas ir chemoterapija (n = 67)	p reikšmė
Sunkaus laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	23 (40,4)	31 (46,3)	0,631
Anemija, n (proc.)	7 (12,3)	20 (29,9)	0,032
Neutropenija, n (proc.)	0 (0,0)	14 (20,9)	< 0,001
Pykinimas, n (proc.)	4 (7,0)	14 (20,9)	0,054
Vėmimas, n (proc.)	2 (3,5)	11 (16,4)	0,041
Viduriavimas, n (proc.)	2 (3,5)	5 (7,5)	0,575
Kepenų pažeidimas, n (proc.)	6 (10,5)	5 (7,5)	0,779
Kasos pažeidimas, n (proc.)	6 (10,5)	10 (14,9)	0,646
Inkstų pažeidimas, n (proc.)	3 (5,3)	3 (5,3)	1,000
Odos toksiškumas, n (proc.)	3 (5,3)	2 (3,0)	0,854
Pneumonitas, n (proc.)	2 (3,5)	0 (0,0)	0,209
Hipotiroidizmas, n (proc.)	5 (8,8)	12 (17,9)	0,225

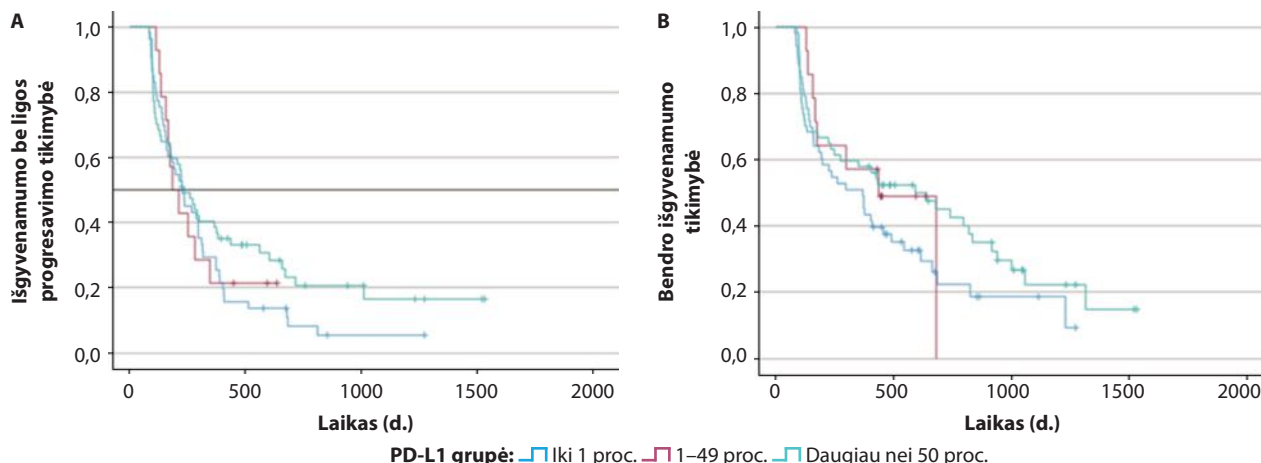
reikšmingų skirtumų nenustatyta. Vis dėlto bendras išgyvenamumas aukštos PD-L1 raiškos grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis. Tiriamieji suskirstyti



1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (A) ir bendras išgyvenamumas (B) pagal taikytą gydymo schemą



2 pav. Bendras išgyvenamumas taikant gydymą pembrolizumabo monoterapija (A) ir pembrolizumabo bei chemoterapijos deriniu (B), atsižvelgiant į naviko histologinį tipą



3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo (A) ir bendras išgyvenamumas (B), priklausomai nuo PD-L1 raiškos navikiniame audinyje
PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas.

į tris pogrupius pagal PD-L1 raiškos lygį: 50 pacientų (40,3 proc.) navikiniame audinyje PD-L1 raiška nesiekė 1 proc.; 13 pacientų (10,5 proc.) – 1–49 proc.; 61 pacientui (49,2 proc.) – 50 proc. arba daugiau. Tarp pacientų, kurių PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc., dauguma ($n = 57$, 93,4 proc.) gydyti pembrolizumabo monoterapija, o likę keturi (6,6 proc.) – kompleksiniu gydymu. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška nesiekė 1 proc., buvo 225 d. (148–301; $p = 0,819$); 1–49 proc. PD-L1 raiškos pogrupyje – 183 d. (113–253; $p = 0,144$); 50 proc. arba didesnės PD-L1 raiškos pogrupyje – 233 d. (176–272; $p = 0,647$). Bendro išgyvenamumo mediana pogrupiuose, nenustačius PD-L1 raiškos, esant 1–49 proc. PD-L1 raiškai ir aukščiau PD-L1 raiškai atitinkamai – 367 d. (213–521; $p = 0,461$); 434 d. (255–613; $p = 0,118$); 590 d. (262–918; $p = 0,020$) (3 pav.).

Daugiamatės analizės duomenimis, vyriškoji lytis (RS – 2,73; 95 proc. PI – 1,51–4,96; $p \leq 0,001$) ir metastazės limfmazgiuose (RS – 2,38; 95 proc. PI – 1,51–3,74; $p \leq 0,001$) buvo reikšmingai susijusios su trumpesniu bendru pacientų išgyvenamumu. Vienmatės ir daugiamatės analizės rezultatai pateikiami 4 lentelėje.

REZULTATŲ APTARIMAS

Šiame retrospektyviajame tyrime analizuotas pembrolizumabo monoterapijos ir jo derinio su platinos pagrindu taikoma chemoterapija veiksmingumas pacientams, sergantiems išplitusiu NSLPV. Nustatyta, kad išgyvenamumas be ligos progresavimo reikšmingai nesiskyrė tarp monoterapijos ir kompleksinio gydymo grupių, tačiau bendras išgyvenamumas buvo reikšmingai ilgesnis pacientų, kurių navikiniame audinyje PD-L1 raiška siekė 50 proc. arba daugiau, pogrupyje. Šie rezultatai atitinka ankstesnių klinikinių ir realiosios praktikos tyrimų duomenis, kurie rodo, kad gydymo baigtį lemia PD-L1 raiška ir paciento klinikiniai savi-

tumai [2, 5, 10, 13–15].

Pacientai, gydyti pembrolizumabo monoterapija, buvo statistiškai reikšmingai vyresni nei kompleksinio gydymo grupėje (amžiaus mediana – 70 metų ir 64 metai (atitinkamai); $p = 0,019$). Panaši tendencija stebėta ir Norvegijos nacionalinės kohortos tyrime [12]. Tokie amžiaus skirtumai gali turėti įtakos išgyvenamumo rezultatams, todėl siekiant palyginti gydymo grupes būtina atsižvelgti į amžiaus skirtumus.

Analizuojant visą tiriamųjų populiaciją, reikšmingų bendro išgyvenamumo skirtumų tarp monoterapijos ir kompleksinio gydymo grupių nenustatyta. Šie rezultatai atitinka anksčiau publikuotus realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenis. Izano ir kt. tyrime bendras išgyvenamumas tarp dviejų gydymo režimų buvo panašus, ypač pacientų, kurių PD-L1 raiška siekė 50 proc. arba daugiau, pogrupyje [15]. Panašias išvadas pateikė Waterhouse ir kt. [13].

Šio tyrimo metu nustatyta, kad pacientų, priklausantių aukštos PD-L1 raiškos pogrupiui (PD-L1 siekė arba viršijo 50 proc.), bendras išgyvenamumas buvo reikšmingai didesnis. Gauti rezultatai atitinka III fazės klinikinio tyrimo KEYNOTE-024 išvadas: tyrimo metu nustatyta, kad pacientams, kurių PD-L1 raiška navikiniame audinyje buvo 50 proc. arba daugiau, gydymas pembrolizumabo monoterapija reikšmingai prailgino tiek išgyvenamumą be ligos progresavimo, tiek bendrą išgyvenamumą, palyginti su vien chemoterapija. KEYNOTE-024 tiriamųjų, kurių naviko PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc. ir kuriems skirtas gydymas pembrolizumabu, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 231 d. (95 proc. PI – 183–306), o bendras išgyvenamumas – 789 d. (95 proc. PI – 549–1212) [2, 3, 8]. Tyrimo duomenys taip pat sutampa su realiosios klinikinės praktikos stebėsenos rezultatais. PEMBREIZH tyrime aukštos PD-L1 raiškos pacientų, gydytų pembrolizumabo monoterapija, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo

Moksliniai darbai ir apžvalgos

303 d. (95 proc. PI – 243–363), o bendras išgyvenamumas – 609 d. (95 proc. PI – 487–731) [4]. Panašūs rezultatai pateikiami Descourt ir kt. bei Velcheti ir kt. darbuose – bendras išgyvenamumas minėtoje pacientų grupėje atitinkamai – 549 d. [16] ir 676 d. [19]. Kai kuriuose tyrimuose aptariama ir kompleksinio gydymo galimybė pacientams, kurių PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc. KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų duomenimis, šio pogrupio pacientai geriau reagavo į imunoterapijos ir chemoterapijos derinį nei į vien chemoterapiją [6, 7, 9, 10]. Daugiacentrio Kato ir kt. tyrimo duomenimis, bendras išgyvenamumas kompleksinio gydymo grupėje buvo 735 d., o monoterapijos pembrolizumabu grupėje – 478 d., tačiau šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas [18].

Pacientai, kurių PD-L1 raiška nesiekė 50 proc., gydyti imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu. KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų rezultatai parodė reikšmingą išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendro išgyvenamumo pagerėjimą taikant kompleksinį gydymą, palyginti su vien chemoterapija gydytais pacientais [6, 7, 9, 10]. Šiuos duomenis patvirtina ir realiosios klinikinės praktikos tyrimai. Hektoen ir kt. nustatė, kad pacientų, kurių PD-L1 raiška nesiekė 1 proc., bendras išgyvenamumas taikant kompleksinį gydymą siekė 351 d., o 1–49 proc. PD-L1 raiškos pogrupyje – 375 d. Daugiacentrio Kato ir kt. tyrimo duomenimis, PD-L1 raiškai nesiekiant 50 proc., bendras išgyvenamumas taikant kompleksinį gydymą buvo 418 d., o taikant pembrolizumabo monoterapiją – 244 d. [18]. Waterhouse ir kt. [13], Cramer-van der Welle ir kt. [14], Izano ir kt. [15] taip pat nustatė, kad kompleksinis gydymas žemesnės PD-L1 raiškos pogrupiuose yra veiksmingesnis nei vien monoterapija.

Lyginant NSLPV histologinius tipus, reikšmingų išgyvenamumo skirtumų tarp plokščiųjų ir neplokščiųjų ląstelių pogrupių nenustatyta. Šie rezultatai atitinka KEYNOTE-042 tyrimo rezultatus, rodančius, kad imunoterapija pembrolizumabu padidino pacientų išgyvenamumą tiek plokščiųjų, tiek neplokščiųjų ląstelių NSLPV pogrupiuose, kai PD-L1

4 lentelė. Vienmatė ir daugiamatė bendro išgyvenamumo analizė tirtoje populiacijoje

Veiksny, charakteristika	Vienmatė analizė			Daugiamatė analizė		
	RS	95 proc. PI	p reikšmė	RS	95 proc. PI	p reikšmė
Lytis						
Moterys	1,00	–	–	–	–	–
Vyrai	2,13	1,2–3,8	0,010	2,73	1,51–4,96	< 0,001
Amžius	1,01	0,98–1,03	0,659	–	–	–
Histologija						
Neplokščiųjų ląstelių karcinoma	1,00	–	–	–	–	–
Plokščiųjų ląstelių karcinoma	0,79	0,50–1,23	0,298	–	–	–
PD-L1 raiška						
< 1 proc.	1,00	–	–	–	–	–
1–49 proc.	0,74	0,35–1,59	0,447	–	–	–
> 50 proc.	0,69	0,44–1,09	0,112	–	–	–
ECOG						
0	1,00	–	–	–	–	–
1	1,51	0,95–2,40	0,084	–	–	–
Metastazės plaučiuose						
Nėra	1,00	–	–	–	–	–
Yra	1,71	1,12–2,62	0,013	–	–	–
Metastazės pleuroje						
Nėra	1,00	–	–	–	–	–
Yra	1,59	1,02–2,48	0,090	–	–	–
Metastazės limfmazgiuose						
Nėra	1,00	–	–	–	–	–
Yra	1,95	1,25–3,03	0,003	2,38	1,51–3,74	< 0,001
Metastazės inkstuose						
Nėra	1,00	0,40–2,14	0,860	–	–	–
Yra	0,93	–	–	–	–	–
Metastazės antinksčiuose						
Nėra	1,00	0,85–3,04	0,143	–	–	–
Yra	1,61	–	–	–	–	–
Metastazės smegenyse						
Nėra	1,00	0,41–1,32	0,297	–	–	–
Yra	0,73	–	–	–	–	–
Metastazės kauluose						
Nėra	1,00	0,65–1,69	0,860	–	–	–
Yra	1,04	–	–	–	–	–
Metastazės kasoje						
Nėra	1,00	0,46–3,46	0,650	–	–	–
Yra	1,26	–	–	–	–	–
Metastazės kepenyse						
Nėra	1,00	0,73–2,16	0,419	–	–	–
Yra	1,25	–	–	–	–	–
Metastazės odoje						
Nėra	1,00	0,91–3,50	0,089	–	–	–
Yra	1,79	–	–	–	–	–
N/L santykis > 3						
Nėra	1,00	0,50–1,53	0,642	–	–	–
Yra	0,88	–	–	–	–	–
KMI	0,98	0,94–1,03	0,402	–	–	–

ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; KMI – kūno masės indeksas (kg/m²); N/L – neutrofilų ir limfocitų santykis; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

raiška siekė arba viršijo 1 proc. [5] KEYNOTE-189 klinikiniame tyrime stebėtas reikšmingai didesnis neplokščiųjų ląstelių NSLPV sergančių pacientų, gydytų chemoterapijos ir imunoterapijos deriniu, bendras išgyvenamumas, palyginti su vien chemoterapija gydytais pacientais (bendro išgyvenamumo mediana atitinkamai – 660 d. ir 321 d.) [6]. Panašūs rezultatai gauti ir KEYNOTE-407 klinikiniame tyrime – plokščiųjų ląstelių NSLPV pogrupyje bendras išgyvenamumas taip pat reikšmingai padidėjo taikant kompleksinį gydymą, palyginti su vien chemoterapija (bendro išgyvenamumo mediana atitinkamai – 447 d. ir 339 d.) [7, 10]. Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, kad naviko histologinis tipas neturėtų būti laikomas lemiamu veiksnio renkantis pirmos eilės gydymo schemą.

Atliktame tyrime nepageidaujamos reakcijos į gydymą buvo dažnesnės pacientams, gydytiems imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu, tačiau sunkaus laipsnio nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašus abiejose gydymo grupėse. Dažniausiai pasireiškusios reakcijos – anemija, neutropenija, pykinimas ir vėmimas. Šie duomenys atitinka KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 tyrimų rezultatus, rodančius, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo didesnis taikant kompleksinį gydymą imunoterapija ir chemoterapija.

Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad vyriškoji lytis ir metastazės limfmazgiuose yra reikšmingi veiksniai, bloginantys bendrą išgyvenamumą. Šie rezultatai atitinka ankstesnių realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenis. Vienas pavyzdžių – Norvegijos nacionalinės kohortos tyrimas, kuriame nustatyta, kad bendrą išgyvenamumą neigiamai veikė metastazės limfmazgiuose ir plaučiuose, o moteriškoji lytis buvo siejama su palankesne ligos prognoze [12]. Panašias tendencijas nustatė Waterhouse ir kt. – jų tyrime vyriškoji lytis, blogesnė funkcinė būklė pagal (ECOG > 1) bei metastazės įvairiuose organuose buvo susiję su reikšmingai trumpesniu bendru išgyvenamumu [13]. Kituose užsienio tyrimuose išryškėjo ir papildomi rizikos veiksniai: Cramer-van der Welle ir kt. nustatė, kad kepenų metastazės ir rūkymo anamnezė blogina išgyvenamumo rodiklius [14]. PEMBREIZH klinikinio tyrimo duomenimis, naviko išplitimas į galvos smegenis bei neutrofilų ir limfocitų santykis, viršijantis 3, taip pat buvo susiję su blogesnėmis ligos baigtimis [4].

IŠVADOS

Atlikto tyrimo metu nustatyta, kad tirtoje populiacijoje gydymo veiksmingumas buvo panašus tiek taikant imunoterapiją, tiek imunoterapijos ir chemoterapijos derinį, nepriklausomai nuo naviko histologinio tipo. Bendras išgyvenamumas buvo reikšmingai didesnis pacientų, kurių PD-L1 raiška siekė arba viršijo 50 proc., pogrupyje. Vyriškoji lytis ir naviko išplitimas į limf-

mazgius siejami su blogesnėmis gydymo baigtimis. Taip pat nustatyta, kad pacientams, gydytiems imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu, dažniau pasireiškė su chemoterapija susijusios nepageidaujamos reakcijos.

Gauta 2025 05 02

Priimta 2025 05 10

LITERATŪRA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Soerjomataram I. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3):229–63.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016; 375(19):1823–33.
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater. *J Clin Oncol.* 2019; 37(7):537–46.
4. Amrane K, Geier M, Corre R, Léna H, Léveillé G, Gadby F, et al. First-line pembrolizumab for non-small cell lung cancer patients with PD-L1 ≥ 50% in a multicenter real-life cohort: the PEMBREIZH study. *Cancer Med.* 2020; 9:2309–16.
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2019; 393:1819–30.
6. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, Esteban E, Felip E, Dómine M, et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38:1505–17.
7. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patient with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol.* 2020; 15:1657–69.
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score ≥ 50%. *J Clin Oncol.* 2021; 39(21): 39(21):2339–49.
9. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med [Internet].* 2018; 378(22):2078–92.
10. Novello S, Kowalski DM, Luft A, Gümüş M, Vicente D, Mazières J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in squamous non-small-cell lung cancer: 5-year update of the phase III KEYNOTE-407 study. *J Clin Oncol.* 2023; 41(11):1999–2006.
11. Knetki-Wróblewska M, Dziadziuszko R, Jankowski T, Krawczyk P, Bryl M, Stencel K, et al. Pembrolizumab-combination therapy for NSCLC- effectiveness and predictive factors in real-world practice. *Front Oncol.* 2024; 14:1341084.
12. Hektoen HH, Tsuruda KM, Fjellbirkeland L, Nilssen Y, Brustugun OT, Andreassen BK. Real-world evidence for pembrolizumab in non-small cell lung cancer: a nationwide cohort study. *Br J Cancer.* 2025; 132(1):93–102.
13. Waterhouse D, Lam J, Betts KA, Yin L, Gao S, Yuan Y, et al. Real-world outcomes of immunotherapy-based regimens in first-line advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2021; 156:41–9.
14. Cramer-van der Welle CM, Verschuuren MV, Tonn M, Peters BJM, Schramel F, Klungel OH, et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immunotherapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci Rep.* 2021; 11:6306.
15. Izano MA, Sweetnam C, Zhang C, Weese JL, Reding D, Treisman J, et al. Brief report on use of pembrolizumab with or

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- without chemotherapy for advanced lung cancer: a real-world analysis. *Clin Lung Cancer*. 2023; 24:362–5.
16. **Descourt R, Greillier L, Perol M, Ricordel C, Auliac JB, Falchero L, et al.** First-line single-agent pembrolizumab for PD-L1-positive (tumor proportion score $\geq 50\%$) advanced non-small cell lung cancer in the real world: impact in brain metastasis: a national French multicentric cohort (ESCKEYP GFPC study). *Cancer Immunol Immunother*. 2023; 72:91–9.
17. **de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, et al.** Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol*. 2023; 41(11):1986–91.
18. **Kato R, Hayashi H, Chiba Y, Sakamori Y, Fujimoto D, Miura S, et al.** Pembrolizumab monotherapy versus pembrolizumab plus chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer: a multicenter retrospective trial. *Thorac Cancer*. 2022; 13(1):42–9.
19. **Velcheti V, Hu X, Yang L, Pietanza MC, Burke T.** Long-term real-world outcomes of first-line pembrolizumab monotherapy for metastatic non-small cell lung cancer with $\geq 50\%$ expression of programmed cell death-ligand 1. *Front Oncol*. 2022; 12:834761.

Kraujavimo rizikos vertinimas pagal PE-SARD, PEBSI ir RIETE skales ūminės plaučių embolijos metu ankstyvuoju antikoaguliantų skyrimo laikotarpiu

BLEEDING RISK ASSESSMENT WITH THE PE-SARD, PEBSI, AND RIETE SCORES IN PATIENTS WITH ACUTE PULMONARY EMBOLISM DURING THE EARLY ANTICOAGULATION PERIOD

AGNĖ KAUNIENĖ, DEIMANTĖ HOPPENOT
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pagrindinis ūminės plaučių embolijos (PE) gydymo būdas – antikoaguliantai, kurie žymiai sumažina sergančiųjų PE mirtingumą. Gydymo antikoaguliantais metu kai kuriems pacientams padidėja kraujavimo rizika, kuri lemia 1–2 proc. mirtingumą. Lietuvoje nėra standartizuotų metodikų PE sergančiųjų kraujavimo rizikai vertinti. Klinikinių tyrimų duomenimis, taikant validuotas kraujavimo rizikos skales kasdienėje praktikoje galima sumažinti hemoraginių komplikacijų dažnį. **Tikslas.** Įvertinti kraujavimo riziką pacientams, gydomiems dėl ūminės PE ankstyvuoju gydymo laikotarpiu. **Metodai.** Atliktas retrospektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti pacientai nuo 2023 m. gruodžio 1 d. iki 2024 m. rugsėjo 1 d. gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje dėl ūminės PE. Vertinti pacientų demografiniai duomenys, rizikos veiksniai, gretutinės ligos. Visų pacientų kraujavimo rizika vertinta kraujavimo skalėmis: RIETE (ispan. *Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica*), PEBSI (angl. *Pulmonary Embolism Bleeding Score Index*) ir PE-SARD (angl. *Syncope, Anemia, Renal Dysfunction*). Taip pat vertintos sąsajos tarp masyvaus kraujavimo (MK) klinikinių atvejų ir didelės kraujavimo rizikos. MK vertintas pagal organo pažeidimą – intracerebrinis, vidaus organų arba hemoglobino kiekio sumažėjimas 20 g/l arba daugiau. **Rezultatai.** Per tiriamąjį laikotarpį identifikuoti 124 ūminės PE atvejai, iš kurių 23 į tyrimą neįtraukti dėl neišsamios klinikinės dokumentacijos. Galutinę tiriamųjų grupę sudarė 101 pacientas, kuriam diagnozuota ūminė PE: 58 vyrai (57,4 proc.) ir 43 moterys (42,6 proc.). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $66,8 \pm 15,9$ metų; reikšmingo amžiaus skirtumo tarp lyčių grupių nenustatyta ($p > 0,05$). Didelė kraujavimo rizika nustatyta 22 PEBSI (21,8 proc.), 18 RIETE (17,8 proc.) ir 6 PE-SARD skalėmis vertintų atvejų (5,9 proc.). Iš visų analizuotų pacientų MK stebėtas 14 pacientų (13,9 proc.). RIETE skalės jautrumas MK metu – 28 proc., o specifiškumas – 90,7 proc. Pacientams, kurių RIETE balas didesnis nei 3,5, kraujavimo tikimybė padidėja 3,77 [1,73–12,16] karto, $p = 0,02$ (plotas po kreive (AUC) – 61,6 proc.). PEBSI skalės jautrumas MK metu – 45,5 proc., o specifiškumas – 94,9 proc. Pacientams, kurių PEBSI balas didesnis nei 1,5, kraujavimo tikimybė padidėja 3,47 [0,99–12,14] karto, $p = 0,057$ (AUC – 64,5 proc.). PE-SARD skalės jautrumas MK metu – 33,3 proc., o specifiškumas – 93,2 proc. Pacientams, kurių PE-SARD skalės balas didesnis nei 2,25, kraujavimo tikimybė padidėja 6,9 [2,06–23,14] karto, $p = 0,002$ (AUC – 72 proc.). Nustatyta teigiama koreliacija tarp RIETE ir PE-SARD skalių balų ($r = 0,481$, $p = 0,001$). Kitų skalių tarpusavio koreliacijų nenustatyta. **Išvados.** Visos trys skalės pasižymėjo aukštu specifiškumu, tačiau nedideliu jautrumu. Šio tyrimo metu patvirtintas MK rizikos balo prognostinis tikslumas ir nustatytas didžiausias veiksmingumas vertinant MK.

Reikšminiai žodžiai: masyvus kraujavimas, RIETE, PEBSI, PE-SARD, kraujavimo rizika.

Summary. The primary treatment for acute pulmonary embolism (PE) is anticoagulants, which significantly reduces mortality in patients with PE. However, during anticoagulant treatment, some patients develop an increased risk of bleeding, which may result in 1–2% mortality. In Lithuania, there are no established standards for assessing bleeding risk in patients with PE. Evidence from clinical studies suggests that applying validated bleeding risk assessment scores in routine practice can help prevent or reduce hemorrhagic complications. **Aim of the study.** To assess bleeding risk in patients with acute PE receiving anticoagulant therapy. **Methods.** A retrospective study was conducted, including patients treated for acute PE at the Department of Pulmonology, Hospital of the Lithuanian University of Health Sciences Kauno Klinikos, between December 1, 2023, and September 1, 2024. Demographic data, risk factors, and comorbidities were collected. Bleeding risk was assessed using the RIETE (sp. *Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbólica*), PEBSI (*Pulmonary Embolism Bleeding Score Index*), and PE-SARD (*Syncope, Anemia, Renal Dysfunction*) scores. Associations between major bleeding (MB) events and high bleeding risk were analyzed. MB was defined as bleeding causing organ damage (intracerebral or internal organ bleeding) or a hemoglobin drop ≥ 20 g/L. **Results.** During the study period, 124 cases of acute PE were identified, of which 23 were excluded due to incomplete data.

Among the included patients, 58 (57.4%) were men and 43 (42.6%) women; mean age was 66.8 ± 15.9 years, with no significant sex-related differences. High bleeding risk was identified in 22 (21.8%) patients by PEBSI, 18 (17.8%) by RIETE, and 6 (5.9%) by PE-SARD. MB occurred in 14 patients (13.9%). The sensitivity and specificity for predicting MB were: RIETE – 28% and 90.7%; PEBSI – 45.5% and 94.9%; PE-SARD – 33.3% and 93.2%. The odds of MB increased 3.77-fold for a RIETE score higher than 3.5 ($p=0.02$, AUC 61.6%), 3.47-fold for a PEBSI score higher than 1.5 ($p=0.057$, AUC 64.5%), and 6.9-fold for a PE-SARD score higher than 2.25 ($p=0.002$, AUC 72%). A positive correlation was observed only between RIETE and PE-SARD scores ($r = 0.481$, $p<0.001$). **Conclusions.** All three scoring systems demonstrated high specificity but low sensitivity. This study confirmed the predictive accuracy of the MB risk score and identified its highest effectiveness in assessing MB.

Keywords: major bleeding, RIETE, PEBSI, PE-SARD, bleeding risk.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1744>

IVADAS

Ūminė plaučių embolija (PE) – gyvybei pavojinga būklė, atsirandanti dėl ūminės plaučių arterijų arba jų šakų obstrukcijos trombu, kuris neretai susiformuoja giliųjų kojų venose [1]. PE yra trečia pagal dažnį ūminė širdies ir kraujagyslių sistemos liga pasaulyje po miokardo infarkto ir insulto [2]. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje metinis PE dažnis svyruoja nuo 39 iki 115 atvejo 100 000 gyventojų [3]. Lietuvoje diagnozuojama 0,49–2,69 atvejo 1 000 gyventojų per metus [4].

Pagrindinis nedidelės rizikos ūminės PE gydymo būdas – antikoagulantai. Įrodyta, kad šis gydymas reikšmingai mažina mirties riziką. Pacientams, kuriems yra didelė arba vidutinė klinikinė PE tikimybė, gydymas antikoaguliantais (paprastai parenteriniais – mažos molekulinės masės heparinu arba nefrakcionuotu heparinu) turėtų būti pradėtas iškart įtarus šią patologiją, prieš siunčiant atlikti diagnostinius tyrimus [1]. Standartinė PE gydymo trukmė paprastai siekia ne mažiau kaip 3–6 mėn., tačiau individualiais atvejais gydymas gali būti tęsiamas ilgiau, priklausomai nuo PE pasikartojimo ir kraujavimo rizikos. Antikoagulantai veiksmingai saugo nuo naujų trombo susiformavimo ir leidžia vykti fiziologinei fibrinolizei, kurios metu organizmas palengva skaido fibriną – ūminio trombo pagrindinį komponentą – ir taip palaipsniui natūraliai atkuriamas kraujagyslių praeinamumas [5]. 2019 m. Europos kardiologų draugijos (angl. *European Society of Cardiology*, EKD) ir Amerikos krūtinės ląstos gydytojų koledžo (angl. *American College of Chest Physicians*, ACCP) 2021 m. šiuolaikinės PE diagnostikos ir gydymo gairėse nurodoma, kad tiesioginio veikimo geriamieji antikoagulantai (TVGA) turėtų būti laikomi pirmojo pasirinkimo vaistais nedidelės rizikos PE gydyti [6, 7].

Kraujavimas yra viena reikšmingiausių komplikacijų gydant PE [8]. Antikoagulantai yra gyvybiškai svarbūs tromboembolinių komplikacijų prevencijai, tačiau jų skyrimas susijęs su padidėjusia kraujavimo rizika. Masyvus kraujavimas (MK) pagal ISTH (angl. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*) apibrėžimą – simptominis kraujavimas kritinėje srityje

ar organe arba hemoglobino kiekio sumažėjimas 20 g/l arba daugiau [9]. MK gali daryti reikšmingą poveikį paciento prognozei – sąlygoti ilgalaikį nedarbingumą, pabloginti gyvenimo kokybę ar net lemti mirtį. Literatūros duomenimis, antikoaguliantais gydomų pacientų MK dažnis svyruoja nuo 5,3 iki 15 proc. Riziką didina anamnezėje dokumentuotos onkologinės ligos, aktyvi arba negydyta širdies ir kraujagyslių sistemos liga, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas, cukrinis diabetas bei kiti veiksniai. Klinikinėje praktikoje itin svarbu individualiai įvertinti paciento kraujavimo riziką, ypač esant gretutinėms ligoms, tokioms kaip onkologinės ligos arba inkstų funkcijos nepakankamumas. Pacientų stebėseną, tinkamas antikoagulantų pasirinkimas ir kraujavimo rizikos vertinimas yra neatsiejama gydymo dalis [10–12]. Onkologinės ligos laikomos vienu svarbiausių kraujavimo rizikos veiksnių, nes vėžiu sergantiems pacientams dėl chemoterapijos sukeltos trombocitopenijos ir (arba) gleivinės pažeidimų padidėja tiek kliniškai nereikšmingo kraujavimo, tiek MK rizika [13]. Lėtinė inkstų liga, cukrinis diabetas dėl sukeliamų mikroangiopatijų lėtina antikoagulantų eliminaciją, todėl vaisto kiekis kraujyje gali padidėti, o kraujavimo rizika – išaugti [8]. Be to, kraujavimo riziką didina NVNU vartojimas, šie vaistai slopina trombocitų funkciją ir pažeidžia virškinimo trakto gleivinę, taip didindami kraujavimo iš virškinimo trakto tikimybę [8]. Pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis arba turintiems papildomų rizikos veiksnių, kraujavimo rizikos vertinimas bei individualizuoto gydymo plano sudarymas yra būtinas siekiant sumažinti komplikacijų dažnį ir užtikrinant kuo saugesnę tęstinę PE gydymą.

Atsitiktinių imčių tyrimai – RE-COVER, EINSTEIN-PE ir Hokusai-VTE – pateikia nuoseklius įrodymus, kad TVGA, gydant ūminę PE, sukelia mažesnę MK riziką nei tradicinis gydymas varfarinu. Šie tyrimai parodė, kad TVGA ne tik veiksmingai apsaugo nuo tromboembolinių įvykių pasikartojimo, bet ir yra susiję su retesniais, gyvybei pavojingais kraujavimais (ypač intracerebraliniais ir virškinimo trakto) [8, 14, 15].

PE sergantys pacientai yra labai nevienalytė grupė, todėl jų kraujavimo rizika reikšmingai skiriasi. Patirtis

gydant prieširdžių virpėjimą rodo, kad kraujavimo rizikos vertinimas yra itin svarbus, o tai ne mažiau aktualu pacientams, sergantiems PE. Pastaraisiais metais sukurta nemažai įrankių, padedančių prognozuoti kraujavimo riziką; šiuo tikslu vis plačiau taikomos RIETE, PEBSI, PE-SARD ir kitos specifinės skalės, pritaikytos sergantiesiems ūmine PE. Šios skalės paprastai grindžiamos anamnestiniais, klinikiniais ir laboratoriniais rodikliais, tokiais kaip paciento amžius, buvęs insultas, onkologinė liga, inkstų funkcija, hemoglobino kiekis, širdies nepakankamumas, trombocitų skaičius ir kt. Lietuvoje kraujavimo rizikos vertinimo skalės gydant PE klinikinėje praktikoje taikomos retai, o klinikinių tyrimų šia tema, autorių žiniomis, nėra. Deja, iki šiol pasaulyje nesukurta nė viena optimali skalė, kuri leistų tiksliai įvertinti kraujavimo riziką pacientams, gydomiems dėl ūminės PE [16–18]. Įrodyta, kad kraujavimo rizikos vertinimas sergantiesiems PE yra būtinas, nes tai leidžia koreguoti modifikuojamus rizikos veiksnius ir gali turėti įtakos sprendimams dėl antikoaguliacinio gydymo trukmės, schemos, dozės bei intensyvesnio stebėsenos režimo po ūminės PE. Tinkamas vaistų pasirinkimas ir dozavimas, reguliari laboratorinė bei klinikinė paciento būklės stebėseną ir rizikos vertinimo skalių taikymas gali padėti sumažinti kraujavimo tikimybę.

TYRIMO METODAI

Tyrimo tikslas – įvertinti kraujavimo riziką pacientams, gydomiems dėl ūminės PE ankstyvuojų gydymo laikotarpiu.

TYRIMO METODIKA

Atliktas retrospektyvusis tyrimas, į kurį įtraukti 18 metų ir vyresni pacientai nuo 2023 m. gruodžio 1 d. iki 2024 m. rugsėjo 1 d. gydyti Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje dėl ūminės PE. Tyrimui atlikti gautas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Bioetikos centro pritarimas (Nr. 2024-BEC2-1270). Analizuoti demografiniai rodikliai (lytis, amžius), gretutinės ligos bei vartojami vaistai, galintys turėti įtakos kraujavimui (NVNU, trombocitų agregaciją veikiantys vaistai, TVGA). Medikamentinis ūminės PE gydymas apėmė mažos molekulinės masės arba nefrakcionuotą hepariną bei TVGA. MK vertintas pagal ISTH apibrėžimą. Įvertinti laboratoriniai rodikliai: hemoglobino, kreatinino, troponino kiekis. Taip pat rinkti anamnestiniai duomenys, reikalingi skalių balams apskaičiuoti: buvęs insultas (išeminis arba hemoraginis), sinkopė, operacija 7–21 d. prieš įvykstant PE, ūminės PE rizikos požymiai pagal dešiniojo skilvelio perkrovą ir troponino I kiekį bei kiti rodikliai. Visų PE pacientų kraujavimo rizika vertinta pagal RIETE, PE-SARD ir PEBSI skales (1–3 lentelės).

1 lentelė. RIETE skalė

Rizikos veiksniai	Balai
Anamnezėje – buvęs masyvus kraujavimas	2
Kreatininas – iki 106 μmol/l	1,5
Anemija (Hgb – iki 130 g/l (vyrams) ir 120 g/l (moterims))	1,5
Anamnezėje – onkologinė liga	1
Amžius – daugiau nei 75 metai	1
Klinikiniai plaučių embolijos požymiai	1

Maža rizika – 0 balų, vidutinė rizika – 1–4 balai, didelė rizika – daugiau nei 4 balai.

Hgb – hemoglobinas.

2 lentelė. PEBSI skalė

Rizikos veiksniai	Balai
Anamnezėje – buvęs masyvus kraujavimas	1
Operacija 7–21 d. prieš įvykstant PE	1
Cukrinis diabetas	1
Anamnezėje – vaistai, didinantys kraujavimo riziką	1
Anemija (Hgb – iki 125 g/l (vyrams) ir 115 g/l (moterims))	1

Maža rizika – 1 balas ir mažiau, didelė rizika – daugiau nei 1 balas.

Hgb – hemoglobinas; PE – plaučių embolija.

3 lentelė. PE-SARD skalė

Rizikos veiksniai	Balai
Sinkopė	1,5
Anemija (Hgb – iki 120 g/l)	2,5
Inkstų funkcijos nepakankamumas	1

Maža rizika – 0 balų, vidutinė rizika – 1–2,5 balų, didelė – nuo 2,5 balų.

Hgb – hemoglobinas.

Statistinė analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics 29.0“ („IBM Corp.“, Armonkas, JAV). Kiekybiniai kintamieji pateikti kaip vidurkis su standartiniu nuokrypiu bei nurodytos minimalios ir maksimalios reikšmės. Kokybiniai kintamieji analizuoti dažnių lentelėmis. Požymių tarpusavio ryšiui nustatyti sudarytos kryžminės lentelės, apskaičiuotas chi kvadrato (χ^2) kriterijus; kai tikėtinas stebėjimų skaičius nesiekė penkių, taikytas tikslusis Fišerio kriterijus. Kai kintamieji neatitiko normaliojo pasiskirstymo sąlygų, naudotas neparametrinis Mano-Vitnio U testas. Prognostinė reikšmė vertinta taikant ROC (angl. *receiver operating characteristic*) kreivę, nustatant slenkstines kiekybinių kintamųjų reikšmes, susijusias su MK rizikos padidėjimu. Rizikai vertinti taikytas šansų santykis (ŠS). Skirtumai tarp grupių laikyti statistiškai reikšmingais, kai p nesiekė 0,05.

REZULTATAI

Tyrimo metu identifikuoti 124 ūminės PE atvejai, iš kurių 23 į tyrimą neįtraukti dėl nepakankamos dokumentacijos. Į galutinę analizę įtrauktas 101 pacientas: 58 vyrai (57,4 proc.) ir 43 moterys (42,6 proc.). Tiriamųjų amžiaus vidurkis buvo $66,8 \pm 15,9$ metų;

Moksliniai darbai ir apžvalgos

reikšmingo skirtumo tarp lyčių nenustatyta. Pacientų, patyrusių MK, amžiaus vidurkis siekė $60,2 \pm 14,5$ metų, o nepatyrusių – $67,5 \pm 18,5$ metų; vis dėlto amžius neturėjo reikšmingos įtakos MK pasireiškimui. Straipsnyje aprašytame tyrime MK tarp lyčių pasiskirstė vienodai: po septynis tiek vyrams (50 proc.), tiek moterims (50 proc.).

Vertinant PE riziką, nustatyti trys (3,0 proc.) didelės rizikos, 64 (63,4 proc.) vidutinės rizikos ir 20 (19,8 proc.) mažos rizikos atvejų. 14 pacientų (13,9 proc.) rizikos įvertinti nepavyko dėl nepakankamų duomenų: neatliktas troponino I tyrimas, neaprašytas dešiniojo skilvelio kompiuterinės tomografijos tyrimas arba neatlikta širdies echokardiografija. Gretutinės ligos, galinčios didinti kraujavimo riziką ūminės PE metu, pateikiamos 4 lentelėje.

Onkologinių ligų dažnis buvo didesnis tarp pacientų, patyrusių MK – aštuoni iš 14 (57,1 proc., $p = 0,037$). Dažniausiai nustatyta gimdos kūno ir šlapimo takų onkologinė liga. Tyrimo imtyje 11 pacientų (10,9 proc.) chirurginė intervencija buvo atlikta 7–21 d. iki ūminio PE epizodo. Antitrombocitinius vaistus vartojo 13 pacientų: aspiriną – devyni (8,9 proc.), klopidoogrelį – keturi (4,0 proc.). Keturiems pacientams PE išsivystė nepaisant taikyto gydymo TVGA. NVNU vartojo 36 pacientai (36,5 proc.). Laboratoriniai rodikliai, padedantys identifikuoti embolijos riziką, apskaičiuoti rizikos skales – kreatinino, hemoglobino, troponino I kiekius – pateikiami 5 lentelėje.

Dešiniojo skilvelio perkrova pagal kompiuterinės tomografijos tyrimą nustatyta 46 pacientams (45,5 proc.). Kateterinė trombolizė hospitalizacijos metu taikyta 10 (9,9 proc.) pacientų; gydymo laikotarpiu pablogėjęs klinikinei būklei – sisteminė trombolizė dar dviem pacientams. Trims pacientams atlikta trombektomija. Pradinis gydymas, skirtas ūminės PE metu, pateikiamas 1 pav.

Pacientams, kuriems pasireiškė MK (14 iš 101; 13,9 proc.), gydymas antikoaguliantais koreguotas individualiai: mažinta vaisto dozė arba vaistas keistas į kitos grupės preparatą. 6 lentelėje pateikiamas pradinis PE gydymas, taikyta terapija prasidėjus kraujavimui, gydymo korekcija MK metu ir tolesnis ambulatorinis gydymas. Vaistų dozės skirtos pagal vaisto aprašą.

Bendroje analizėje MK nustatytas 14 iš 101 paciento (13,9 proc.). Kraujavimo vietos dažnis pateikiamas 2 pav.

Didelė kraujavimo rizika nustatyta įvertinus bendrus balus: PEBSI – 22 atvejai (21,8 proc.), RIETE – 18 atvejų (17,8 proc.), PE-SARD – 6 atvejai (5,9 proc.). MK pasireiškė pagal didelės rizikos balą: PEBSI – 11 iš 22 atvejų, RIETE – 9 iš 18 atvejų, PE-SARD – 6 iš 6 atvejų. RIETE skalės jautrumas MK metu – 28 proc., o specifiškumas – 90,7 proc. Pacientams, kurių RIETE balas didesnis nei 3,5, kraujavimo tikimybė

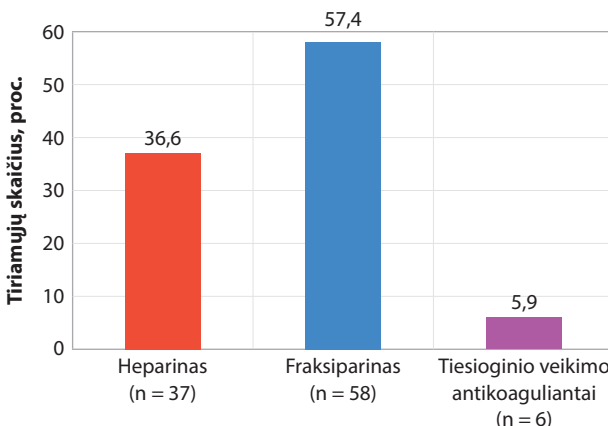
4 lentelė. Gretutinių ligų pasiskirstymas tarp tiriamųjų

Gretutinės ligos	Pacientų skaičius, n (proc.)
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga	8 (7,9)
Onkologinė liga	30 (29,7)
Arterinė hipertenzija	74 (73,3)
Išeminė širdies liga	34 (33,7)
Širdies nepakankamumas	47 (46,5)
Buvęs insultas	14 (13,9)
Cukrinis diabetas	7 (6,9)

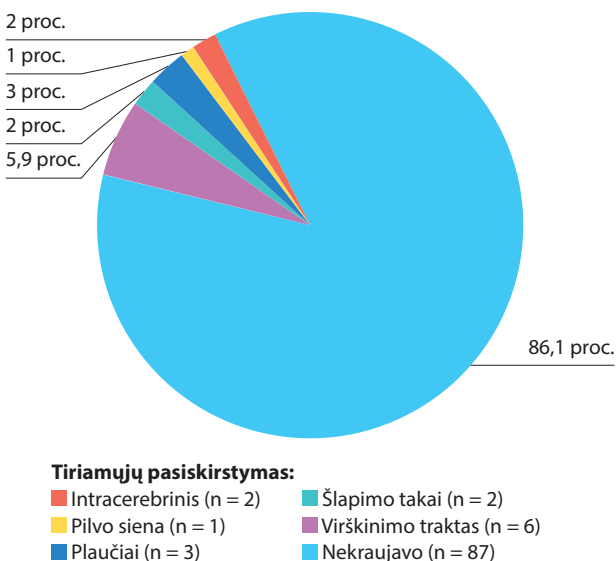
5 lentelė. Plaučių embolijos rizikai aktualių laboratorinių rodiklių pasiskirstymas

Rodiklis	Mediana [min.–maks.]
Kreatininas (μmol/l)	87 [44–331]
Hemoglobinas (g/l)	132 [63–165]
Troponinas I (mcg/l)	0,04 [0,02–86,9]
Didelio jautrumo troponinas I* (ng/l)	42 [6–2089]

* Pacientams nuo 2024 m. sausio 4 d. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose tiriama tik didelio jautrumo troponino I kiekis.



1 pav. Pradinis medikamentinis plaučių embolijos gydymas nuo 2023 m. gruodžio 1 d. iki 2024 m. rugsėjo 1 d.



2 pav. Kraujavimo vieta pacientams, gydytiems dėl plaučių embolijos antikoaguliantais, kuriems pasireiškė masyvus kraujavimas

padidėja 3,77 [1,73–12,16] karto ($p = 0,02$, plotas po kreive (AUC) – 61,6 proc.). PEBSI skalės jautrumas MK metu – 45,5 proc., o specifiškumas – 94,9 proc. Pacientams, kurių PEBSI balas didesnis nei 1,5, kraujavimo tikimybė padidėja 3,47 [0,99–12,14] karto ($p = 0,057$, AUC – 64,5 proc.). PE-SARD skalės jautrumas MK metu – 33,3 proc., o specifiškumas – 93,2 proc. Pacientams, kurių PE-SARD skalės balas didesnis nei 2,25, kraujavimo tikimybė padidėja 6,9 [2,06–23,14] karto ($p = 0,002$, AUC – 72 proc.). 3 pav. pateikiamas tyrimų jautrumas ir specifiškumas pagal ROC kreivę.

Nustatyta teigiama koreliacija tik tarp RIETE ir PE-SARD skalių balų ($r = 0,481$; $p < 0,001$), kitų skalių tarpusavio koreliacija nenustatyta.

REZULTATŲ APITARIMAS

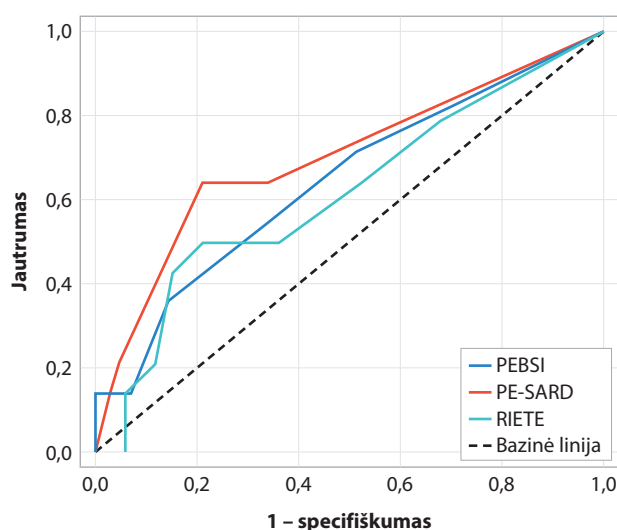
Daugumai pacientų nustatoma nedidelės rizikos ūminė PE (mažos, vidutinės mažesnės, vidutinės didesnės rizikos). Lietuvos higienos instituto duomenimis, 2022 m. diagnozuoti 2 667 PE atvejai, iš jų 2 064 priskirti nedidelės rizikos grupei [4]. EKD gairėse nurodoma, kad apie 30–60 proc. hospitalizuotų ūminės PE pacientų priskiriami nedidelės rizikos grupei, o tai Europoje atitinka apytiksliai 15–30 naujų ūminės PE atvejų 100 000 gyventojų per metus (atsižvelgiant į bendrą PE dažnį – 39–115 iš 100 000 ir nedidelės rizikos dalį) [1]. Kraujavimas ūminės PE metu nėra dažnas, tačiau tai kliniškai reikšminga komplikacija, galinti lemti paciento mirtį. Literatūros duomenimis, kliniškai reikšmingo kraujavimo dažnis gydant antikoagulantais siekia apie 2–5 proc. visų PE atvejų, o MK dažnis svyruoja tarp 1–3 proc. [18]. Vis dėlto kasdienėje klinikinėje praktikoje kraujavimo rizika vertinama retai. Tarptautinėse PE gydymo gairėse rekomenduojama taikyti validuotas kraujavimo rizikos skales (pvz., RIETE, PE-SARD, PEBSI), siekiant anksti identifikuoti didesnės rizikos pacientus ir pritaikyti individualizuotą gydymą [1]. Viena seniausių ir plačiausiai naudojamų prognostinių skalių – RIETE – vertina buvusį kraujavimą, inkstų funkcijos rodiklius, anemiją ir onkologinę anamnezę. Ji sukurta remiantis tarptautiniu registru, apimančiu daugiau kaip 100 000 pacientų [18, 19]. RIETE leidžia įvertinti reikšmingo kraujavimo tikimybę gydymo pradžioje, tačiau, nors ši skalė naudojama plačiai, jos prognostinis tikslumas nėra aukštas (c indeksas – apie 0,70), ką patvirtino ir atlikto tyrimo rezultatai [19].

PEBSI skalę vertina kraujavimo riziką pagal šiuos kriterijus: operacija per pastarąsias 7–21 d., vartojami kiti (ne PE gydyti skirti) vaistai, didinantys kraujavimo riziką, buvę kraujavimai anamnezėje, cukrinis diabetas ir anemija. PEBSI pasižymi aukštu prognozavimo tikslumu: c indeksas – 0,794 (95 proc. pasikliautinas intervalas – 0,698–0,889). Mažos kraujavimo rizikos grupėje reikšmingas kraujavimas nustatytas 2,8 proc.

6 lentelė. Pradinis gydymas ūminės plaučių embolijos metu, prasidėjus masyviam kraujavimui ir jo metu, bei tolesnis ambulatorinis gydymas

Pradinis plaučių embolijos gydymas	Gydymas kraujavimo metu	Gydymo korekcija įvykus masyviam kraujavimui	Ambulatorinis gydymas
Apiksabanas 5 mg	Nadroporinas 0,6 ml	Bemiparinas 3 500 TV	Bemiparinas 3 500 TV
Nadroparinas 0,9 ml	Nadroporinas 0,9 ml	Nadroparinas 0,6 ml	Bemiparinas 3 500 TV
Nefrakcionuotas heparinas	Nadroporinas 0,6 ml	Bemiparinas 2 500 TV	Apiksabanas 5 mg
Apiksabanas 5 mg	Apiksabanas 5 mg	Praleista dozė	Apiksabanas 5 mg
Nadroparinas 0,3 ml	Nadroparinas 0,3 ml	Nadroparinas 0,3 ml	Mirtis
Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Bemiparinas 3 500 TV
Nadroporinas 0,9 ml	Nadroparinas 0,9 ml	Nadroparinas 0,9 ml	Apiksabanas 5 mg
Nefrakcionuotas heparinas	Nadroparinas 0,6 ml	Bemiparinas 2 500 TV	Mirtis
Nefrakcionuotas heparinas	Nadroparinas 0,6 ml	Nadroparinas 0,3 ml	Apiksabanas 2,5 mg
Nefrakcionuotas heparinas	Apiksabanas 10 mg	Apiksabanas 5 mg	Apiksabanas 5 mg
Nefrakcionuotas heparinas	Bemiparinas 2 500 TV	Bemiparinas 2 500 TV	Apiksabanas 5 mg
Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Nadroporinas 0,8 ml	Apiksabanas 5 mg
Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Nadroparinas 0,8 ml	Mirtis
Nadroparinas 0,9 ml	Nadroparinas 0,9 ml	Bemiparinas 3 500 TV	Apiksabanas 2,5 mg

TV – tarptautinis vienetas.



3 pav. PEBSI, PESARD ir RIETE skalių tikslumas prognozuojant didelį kraujavimą

Moksliniai darbai ir apžvalgos

atvejų, palyginti su 18,6 proc. didelės kraujavimo rizikos grupėje [17]. Atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad PEBSI skalė nepadėjo identifikuoti visų pacientų, kuriems pasireiškė masyvus kraujavimas.

PE-SARD vertina kraujavimo riziką pagal buvusią sinkopę, esamą anemiją ir inkstų funkcijos sutrikimą, taip pat ji pasirodė esanti pranašesnė už ankstesnius modelius: reikšmingas ankstyvas kraujavimas pasireiškė 0,97 proc. mažos, 4,15 proc. vidutinės ir 8,93 proc. didelės rizikos grupėse [16]. Dvejuose atskiruose tyrimuose, kuriuos atliko Obrodovich bei Chopard ir kt., PE-SARD skalė išlieka viena paprasčiausių bei viena tiksliausių, ypač pacientų, kurių klinikinė eiga sudėtinga dėl kelių gretutinių ligų, lemiančių organų pažeidimą, grupėse. Tinkamas kraujavimo riziką vertinančių skalių taikymas gali padėti sumažinti MK riziką ir pagerinti pacientų, kurie serga PE, prognozę [16, 17]. Atlikto tyrimo rezultatai parodė, kad visiems pacientams, kuriems pagal PE-SARD nustatyta didelė kraujavimo rizika, pasireiškė MK, tačiau šis modelis neidentifikavo daugiau nei pusės pacientų, kurie turėjo mažesnę riziką, tačiau jiems taip pat pasireiškė MK. Vis dėlto šis modelis neužfiksavo daugiau nei pusės atvejų žemesnės rizikos grupėse. Pacientams, kurių rizika mažesnė, taip pat pasireiškė MK. Dėl šios priežasties atliktame tyrime nė viena skalė nebuvo pranašesnė už kitas.

Prieširdžių virpėjimui gydyti skyrus antikoagulantus, kraujavimo rizika dažniausiai vertinama naudojant HAS-BLED skalę. Gydamas ūminę PE, Lietuvoje kraujavimo rizika paprastai nėra vertinama. Šio straipsnio autoriai atliko nedidelės imties inovatyvų pilotinį retrospektyvų tyrimą, kurio metu vertintos ir tarpusavyje lygintos visos trys skalės. Atlikus duomenų analizę, nustatyta, kad visos trys skalės pasižymėjo dideliu specifiškumu, bet mažu jautrumu. Šiame tyrime patvirtinta jų prognostinė vertė vertinant MK riziką, vis tik bendras tikslumas išliko ribotas. Deja, nė viena skalė tiksliai neidentifikavo individualios kraujavimo tikimybės: RIETE ir PEBSI ją pervertino, o PE-SARD – įvertino nepakankamai.

Kraujavimo komplikacijos išlieka reikšminga problema gydamas ūminę PE antikoaguliantais netgi TVGA eroje. Su antikoaguliantais susijęs MK daro didelę įtaką pacientų mirtingumui bei darbingumo praradimui [20]. Išsami PEITHO tyrimo analizė, kurioje tirti vidutinės rizikos PE pacientai, parodė, kad 7 d. laikotarpiu MK dažnis tarp antikoagulantų vartotojų siekė apie 11,5 proc. [21]. Straipsnyje aprašytame tyrime nustatytas didesnis MK dažnis (13,9 proc.). Nedidelį rezultatų skirtumą gali lemti skirtingas tyrimo dizainas bei mažesnė tiriamųjų imtis. Žinoma, kad dauguma MK įvykių pasireiškia per pirmąjį mėnesį nuo gydymo pradžios, kai skiriamos didesnės pradinės antikoagulantų dozės [18]. Kraujavimo rizikos

vertinimas klinikinėje praktikoje padeda tiksliau parinkti gydymo strategiją, sumažinti komplikacijų riziką, padidinti pacientų saugumą bei išsaugoti jų savarankiškumą. Vis dėlto Lietuvos autorių publikacijų duomenų bazėse nepavyko rasti informacijos apie kraujavimo rizikos vertinimą sergant PE ir su kraujavimu susijusias komplikacijas.

Gretutinės ligos taip pat reikšmingai prisideda prie padidėjusios kraujavimo rizikos pacientams, gydomiems dėl ūminės PE, didėjimo. Tyrimai rodo, kad onkologinė liga, širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija arba anemija yra nepriklausomi rizikos veiksniai, didinantys antikoagulantų sukeltų kraujavimų riziką [7, 22]. Apskaičiuojant PEBSI ir PE-SARD skalių balus, renkami duomenys apie anksčiau minėtas gretutines ligas, kurios reikšmingai didina kliniškai reikšmingų kraujavimų ir MK dažnį [23]. Atliktame tyrime tirti pacientai sirgo įvairiomis ligomis, tačiau MK statistiškai reikšmingai dažniau pasireiškė onkologine liga sergantiems pacientams. Literatūros duomenimis, onkologinės ligos yra vienas svarbiausių rizikos veiksnių, lemiančių tiek veninės tromboembolijos atsiradimą, tiek padidėjusią kraujavimo riziką gydymo laikotarpiu. Onkologinės ligos sukelia kompleksinius hemostazės pokyčius – navikinės ląstelės išskiria prokoaguliacinius veiksnius, tokius kaip audinių veiksnys ir citokinai, kurie aktyvina krešėjimo kaskadą bei didina trombozės riziką [24]. Dėl šių navikų sukeltų sisteminių pokyčių tromboembolijos dažnis minėtai pacientų grupei yra kelis kartus didesnis, palyginti su bendrąja populiacija. Be to, onkologine liga sergantiems pacientams dažniau taikomi intensyvūs gydymo režimai (pvz., chemoterapija), jie dažniau hospitalizuojami bei yra labiau linkę į trombocitopeniją arba kepenų disfunkciją, o tai didina trombozės ir hemoraginių komplikacijų riziką [13].

Retrospektyviajame tyrime taip pat nustatyta statistiškai reikšminga sąsaja tarp onkologinių ligų ir MK: tarp pacientų, patyrusių MK, net 8 iš 14 (57,1 proc.) sirgo onkologine liga, palyginti su pacientais, kuriems nepasireiškė kraujavimas ($p = 0,037$). Dažniausiai nustatytos piktybinės ligos – gimdos kūno karcinoma ir šlapimo takų onkologinės ligos. Nakano ir kt. tyrime taip pat nustatyta, kad onkologine liga sergantis pacientai, gydomi dėl PE arba giliųjų kojų venų trombozės (GVT), dažniau patiria tiek PE, tiek GVT pasikartojimus ir MK, palyginti su pacientais, kurie neserga onkologinėmis ligomis [25]. Žinoma, kad onkologine liga sergantiems pacientams gresia didesnė tromboembolinių įvykių, su gydymu susijusių kraujavimų rizika, todėl tinkamas antikoagulianto parinkimas ir individualios dozės nustatymas šiai grupei yra itin svarbūs. ISTH ir ASCO (angl. *American Society of Clinical Oncology*) gairėse rekomenduojama gydymą antikoaguliantais taikyti ilgiau nei 6 mėn., jei

onkologinė liga išlieka aktyvi, nes tai reikšmingai sumažina pasikartojančių tromboembolinių įvykių riziką ir pagerina išgyvenamumą [26, 27].

Remiantis tyrimų duomenimis, moterims, gydymoms dėl PE, gresia padidėjusi kraujavimo rizika, palyginti su vyrais. Italų autorių atliktas tyrimas parodė, kad moterys hospitalizacijos metu dukart dažniau patyrė MK nei vyrai ($\text{SS} - 2,05$) [28]. START (angl. *Register on Anticoagulation with Focus on Atrial Fibrillation*) tyrimo metu nustatyta, kad įtraukus tik moterims būdingus kraujavimus (pvz., iš lytinių takų), bendras kraujavimo dažnis moterims buvo reikšmingai didesnis nei vyrams (3,5 proc., palyginti su 2,1 proc., $p = 0,0141$) [29]. Šie rezultatai pabrėžia, kad lytis yra svarbus nepriklausomas kraujavimo rizikos veiksnys, kurį reikėtų įtraukti į klinikinius sprendimus dėl antikoaguliacijos intensyvumo ir trukmės. Be to, moterims dažniau pasireiškia procedūriniai arba trombolizės metu kilę kraujavimai, kaip rodo analizės apie intervencinių metodų taikymą skirtingoms lyčių grupėms [30]. Atliktame tyrime MK dažnio skirtumų tarp lyčių nestebėta, o tai, tikėtina, galėjo lemti nedidelę tiriamųjų imtis. Vis dėlto šie duomenys neprieštaruja mokslinės literatūros analizei ir patvirtina tendenciją, kad didesnės imties tyrimuose lytis išlieka svarbiu nepriklausomu kraujavimo rizikos veiksnium.

Nors antikoagulantų skyrimas ūminės PE metu yra pagrindinis gydymo metodas, kraujavimo komplikacijos išlieka viena reikšmingiausių šio gydymo problemų. Nors nuolat kuriamos įvairios rizikos vertinimo skalės, tokios kaip RIETE arba PE-SARD, paremtos didelėmis pacientų imtimis ir padedančios identifikuoti didesnės kraujavimo rizikos pacientus, šiuo metu vis dar nėra vieningų tarptautinių gairių, kaip optimizuoti gydymą pacientams, kuriems kraujavimas jau yra įvykęs arba gali įvykti. Europos kardiologų ir pulmonologų draugijų gairių bei skalių autoriai (Obradovic, Chopard ir kt.) pažymi, kad tokiose situacijose sprendimai dėl gydymo dažniausiai priimami individualiai, remiantis klinicine patirtimi ir bendrosiomis rekomendacijomis, tačiau vis tik stinga aiškių, įrodymais pagrįstų algoritmų [1, 16, 17]. Naujausi tyrimai taip pat rodo, kad antikoagulantų nutraukimas dėl kraujavimo rizikos gali padidinti tromboembolijos pasikartojimo tikimybę, todėl būtina rasti pusiausvyrą tarp gydymo saugumo ir veiksmingumo [18]. Ši spraga gairėse pabrėžia tolesnių tyrimų ir aiškesnių rekomendacijų būtinybę.

MK išlieka reikšminga komplikacija gydant ūminę PE, o jo rizikos vertinimas yra būtinas siekiant užtikrinti pacientų saugumą. Nors TVGA lemia mažesnę MK dažnį nei varfarinas, kraujavimo rizika išlieka pacientams, sergantiems gretutinėmis ligomis arba turintiems specifinių rizikos veiksnių. Straipsnio autorių analizė parodė, kad PE-SARD skalė pasižymi

didžiausiu tikslumu prognozuojant MK, todėl ji galėtų būti laikoma veiksmingiausiu įrankiu klinikinėje praktikoje. Deja, sukurtos skalės tinkamos vertinti kraujavimo riziką ūmiuoju PE gydymo laikotarpiu, tačiau ilgalaikėje perspektyvoje, tęsiant PE gydymą antikoaguliantais, tokios rizikos vertinimo skalių nėra. Tinkamas kraujavimo rizikos įvertinimas, derinamas su individualizuotu gydymo ir stebėsenos planu, leistų geriau valdyti kraujavimo riziką bei pasirinkti optimalų antikoaguliacinį gydymą.

Šis pilotinis tyrimas turi keletą ribotumų. Tyrimo trukmė buvo trumpa, o tiriamųjų imtis – nedidelė, todėl galėjo sumažėti rezultatų tikslumas ir padidėti atsitiktinės paklaidos tikimybė. Buvo prieinami ne visų pacientų klinikiniai ir laboratoriniai duomenys, todėl galėjo atsirasti trūkstamų duomenų šališkumas. Galiausiai, kraujavimo rizika vertinta tik trimis skalėmis (RIETE, PE-SARD, PEBSI), kurių tiesioginių tarpusavio palyginimų kituose tyrimuose nėra.

IŠVADOS

Atlikto tyrimo metu analizuotos trys kraujavimo rizikos skalės pasižymėjo aukštu specifiškumu, tačiau nedideliu jautrumu. Nustatyta, kad MK rizikos balai yra pakankamai tikslūs, o didžiausias veiksmingumas prognozuojant MK pasiektas taikant PE-SARD skalę. Kraujavimo rizikos vertinimas yra svarbus planuojant intensyvesnę pacientų, sergančių ūmine PE stebėseną, siekiant išvengti MK.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Remiantis atlikto tyrimo rezultatais, klinikinėje praktikoje rekomenduojama remtis ne vien kraujavimo rizikos kategorija, bet ir pačia balo reikšme: netgi vidutinės kraujavimo rizikos grupės pacientams didesnė balo reikšmė susijusi su didesne MK tikimybe. Kai balo reikšmė yra arti kategorijų ribos, pacientą tikslinga priskirti aukštesnės rizikos grupei ir atitinkamai sustiprinti stebėseną bei koreguoti modifikuojamus veiksnius (pvz., antitrombocitiniai vaistai, NVNU, anemija, inkstų funkcija).

Gauta 2025 08 21

Priimta 2025 08 28

LITERATŪRA

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *J Eur Heart.* 2020;41(4):543–603.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012;379(9828):1835–46.
3. Van der Hulle T, den Exter PL, Planquette B, Meyer G, Wells PS, Roy PM, et al. Pulmonary embolism prevalence among emergency department cohorts: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2021;19(1):173–85.
4. Higienos institutas. Sergančių asmenų skaičius pagal diagnozių grupes (prisirašę gyventojai). Sveikatos statistika. 2022. Internetinė prieiga: <https://stat.hi.lt>

5. Becattini C, Agnelli G. Acute treatment of venous thromboembolism. *Blood*. 2020;135(5):305–16.
6. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. Task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European society of cardiology. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543–603.
7. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160(6):2247–59.
8. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–52.
9. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the ISTH. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692–4.
10. Nakano Y, Aoyama S, Ishikawa R, Yoshida M, Shimokata S, Murohara T, et al. Mortality, recurrent thromboembolism and major bleeding in cancer-associated and non-cancer pulmonary embolism patients treated with direct oral anticoagulants. *Circ J*. 2024;88(2):243–50.
11. Zumbun B, Studer O, Marti M, Limacher A, Tritschler T, Rodondi N, et al. Association between insurance status, anticoagulation quality, and clinical outcomes in patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2019;173:124–30.
12. Zondag W, Mos ICM, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia study. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1500–7.
13. Falanga A, Cattaneo C, Douxfils J, Gerotziakas G, Jara-Palomares L, Langer F, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO clinical practice guideline. *Ann Oncol*. 2023;34(5):452–67.
14. Hokusai-VTE Investigators; Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(15):1406–15.
15. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Décousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–97.
16. Chopard R, Piazza G, Falvo N, Ecarnot F, Besutti M, Capellier G, et al. An original risk score to predict early major bleeding in acute pulmonary embolism: the PE-SARD bleeding score. *Chest*. 2021;160(5):1832–43.
17. Obradovic S, Subotic B, Dzudovic B, Matijasevic J, Dzudovic J, Salinger-Martinovic S, et al. Pulmonary embolism bleeding score index (PEBSI): a new tool for the detection of patients with low risk for major bleeding on thrombolytic therapy. *Thromb Res*. 2022;214:138–43.
18. Nieto JA, Solano R, Trapero Iglesias N, Ruiz-Giménez N, Fernández-Capitán C, Valero B, et al. Validation of a score for predicting fatal bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2013;132(2):175–9.
19. Guijarro R, Montes J, Sanromán C, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and the RIETE registry. *Intern Med J*. 2008;19(6):443–6.
20. Vedovati MC, Mancuso A, Pierpaoli L, Paliani U, Conti S, Ascani A, et al. Prediction of major bleeding in patients receiving DOACs for venous thromboembolism: a prospective cohort study. *Int J Cardiol*. 2020;301:167–72.
21. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, Ni Ainle F, Jaff MR, Chauhan N, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J*. 2022;251:43–53.
22. Mora D, Mateo J, Nieto JA, Bikdeli B, Yamashita Y, Barco S, et al. Machine learning to predict major bleeding during anticoagulation for venous thromboembolism: possibilities and limitations. *Br J Haematol*. 2023;201(5):971–981.
23. Obradovic S, Dzudovic B, Subotic B, Matijasevic J, Dzudovic J, Salinger S, et al. Risk scores for bleeding in acute pulmonary embolism patients undergoing reperfusion therapy: where does the PEBSI score stand? *Thromb Res*. 2023;225:72–5.
24. Khorana AA, Connolly GC. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(29):4839–47.
25. Nakano Y, Adachi S, Imai R, Yoshida M, Shimokata S, Murohara T, et al. Mortality, recurrent thromboembolism and major bleeding in cancer-associated and non-cancer pulmonary embolism patients treated with direct oral anticoagulants. *Circ J*. 2024;88(2):243–50.
26. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell K, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891–4.
27. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JJ, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(5):496–520.
28. Barrios D, Morillo R, Guerassimova I, Barbero E, Escobar-Morreale H, Cohen AT, et al. Sex differences in the characteristics and short-term prognosis of patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *PLoS One*. 2017;11:e0187648.
29. Palareti G, Antonucci E, Legnani C, Mastroiaco D, Poli D, Prandoni P, et al. Do women with venous thromboembolism bleed more than men during anticoagulation? Data from the real-life prospective START-Register. *Ther Adv Drug Saf*. 2021;12:1–10.
30. Pribish AM, Beyer SE, Krawisz AK, Weinberg I, Carroll BJ, Secemsky EA, et al. Sex differences in presentation, management, and outcomes among patients hospitalized with acute pulmonary embolism. *Vasc Med*. 2020;25(6):541–8.

Gera LOPL kontrolė ir Europos žaliasis kursas – kas bendro?

GOOD COPD CONTROL AND THE EUROPEAN GREEN DEAL –
WHAT DO THEY HAVE IN COMMON?

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Europos žaliasis kursas – tai Europos Sąjungos (ES) augimo strategija, sudaryta iš politikos iniciatyvų rinkinio, kuriuo siekiama įgyvendinti žaliąją pertvarką ir pasiekti galutinį tikslą – iki 2050 m. užtikrinti poveikio klimatui neutralumą. Šioje strategijoje dėmesys skiriamas ir farmacijos sektoriui, įskaitant slėginius inhaliatorius. Atsižvelgiant į tai, budesonido, glikopironio ir formoterolio (BUD, GLY ir FORM) derinys „Aerosphere“ inhaliatoriuje buvo pakeistas – vietoje anksčiau naudoto propelento HFA-134a pradėtas taikyti naujos kartos propelentas HFA-1234ze. Naujos kartos propelentai beveik nesukelia šiltnamio efekto, nėra toksiški, neišlieka ir nesikaupia aplinkoje. 2025 m. liepos 25 d. Europos vaistų agentūra patvirtino „Aerosphere“ kaip pirmąjį inhaliatorių su aplinkai draugišku propelentu. „Žaliausias“ pacientas yra tas, kurio liga yra kontroliuojama. Netinkamai kontroliuojama lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) daro didžiausią įtaką šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijoms. Triguba terapija BUD, GLY ir FORM deriniu siejama su kardiopulmoninės rizikos prevencija, veiksmingai mažinančia LOPL paūmėjimus. Tyrimų rezultatai rodo, kad greitas trigubos terapijos paskyrimas po ligos paūmėjimo gali užtikrinti mažesnę gretutinių ligų riziką ir daryti reikšmingą poveikį ilgalaikėms baigtims. Be to, triguba terapija – BUD, GLY ir FORM viename inhaliatoriuje – mažina mirties riziką nuo visų priežasčių pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo, sunkia arba labai sunkia LOPL.

Reikšminiai žodžiai: LOPL kontrolė, triguba terapija, naujos kartos propelentai, Europos žaliasis kursas, klimato kaitos kontekstas, sveikatos sistemos poveikis aplinkai.

Summary. The European Green Deal is the European Union's growth strategy, a set of policy initiatives that kick-starts the EU's green transition and aims to achieve climate neutrality by 2050. In this strategy, inhaled drugs were included, so the budesonide/ glycopyrrolate/ formoterol (BUD/GLY/FORM) Aerosphere inhaler has replaced the HFA-134a propellant with the next-generation HFA-1234ze propellant. The next-generation propellants are virtually zero greenhouse gas emissions, non-toxic, non-persistent, and non-biodegradable. On 25th July 2025, the BUD/GLY/FORM Aerosphere was approved by the European Medicines Agency as the first inhaler with an environmentally friendly propellant. The “greenest” patient is the one whose disease is under control. Poorly controlled chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has the greatest impact on greenhouse gas emissions. BUD/GLY/FORM as a triple therapy is associated with cardiopulmonary risk prevention, effectively reducing COPD exacerbations. BUD/GLY/FORM results show that prompt administration of triple therapy after an exacerbation can ensure a lower risk of comorbidities and have a significant impact on long-term outcomes. Triple therapy in a single inhaler BUD/GLY/FORM reduced the risk of death from all causes in patients with moderate, severe, or very severe COPD.

Keywords: COPD, triple therapy, next-generation propellants, European green deal, climate change context, healthcare system, environmental impact.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1745>

IVADAS

Europos ateitis priklauso nuo aplinkos būklės. Dėl žmogaus veiklos pasaulio vidutinė temperatūra kyla, o tai daro poveikį klimato tendencijoms. Dažnesni ir stipresni ekstremalūs meteorologiniai reiškiniai lemia pražūtingus padarinius gyvybėms ir ekonomikai. Dabartiniai ekonomikos ir vartojimo modeliai viršija planetos galimybes, todėl žalojama aplinka ir nyksta gamtinės ekosistemos, o žmonės ir ekonomika yra visiškai priklausomi nuo jų funkcionavimo.

Keli faktai: 2013–2023 m. laikotarpiu pasaulio viduti-

nė temperatūra padidėjo 1,22 °C, 80 proc. Europos buveinių yra prastos būklės, o jei išteklių naudojimo tempai nesikeis, iki 2050 m. prireiks trijų planetų resursų.

Priemonės, skirtos stabdyti visuotinį atšilimą ir išsaugoti gamtą, yra būtinos Europos Sąjungos (ES) ateičiai ir jos piliečių gerovei. Žalioji pertvarka pareikalaus didelių investicijų, tačiau neveikimo kaina bus dar didesnė. Apskaičiuota, kad jei nebus imtasi veiksmų klimato kaitai stabdyti, iki šio amžiaus pabaigos žala pasaulio mastu gali siekti iki 12 proc. bendrojo vidaus produkto (BVP) [1].

EUROPOS ŽALIASIS KURSAS

Europos žaliasis kursas – tai 2019 m. suformuota ES augimo strategija, apimanti politikos iniciatyvų rinkinį, kuriuo siekiama įgyvendinti žaliąją pertvarką ir pasiekti galutinį tikslą – iki 2050 m. užtikrinti poveikio klimatui neutralumą. Ši strategija yra ES indėlis į Paryžiaus susitarimą, kurį ratifikavo visos ES valstybės narės, nustatydamos tikslą apriboti visuotinį atšilimą iki +1,5 °C, palyginti su iki pramoninio laikotarpio lygiu. Žaliuoju kursu pabrėžiama, kad kova su klimato kaita turi būti vykdoma visose politikos srityse, o priemonės remiamos įvairiuose ekonomikos sektoriuose. Taryba kartu su Europos Parlamentu, kaip teisėkūros institucijos, priėmė teisės aktus, kuriais ši strategija paversta privalomais reikalavimais visoms ES valstybėms [1].

Europos Parlamento ir Tarybos reglamente (ES) 2024/573 (2024 m. vasario 7 d.) dėl fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų pažymima, kad Europos žaliuoju kursu, kaip nustatyta 2019 m. gruodžio 11 d. Komisijos komunikate, suformuota nauja ES augimo strategija. Jos tikslas – pertvarkyti ES į teisingą ir klestinčią visuomenę, pasižyminčią modernia, išteklius veiksmingai naudojančia ir konkurencinga ekonomika, užtikrinant piliečių sveikatos bei gerovės apsaugą nuo su aplinka susijusios rizikos ir poveikio, kartu siekiant įtraukios, sąžiningos ir socialiai teisingos pertvarkos, nė vieno nepaliekant nuošalyje.

FLUORINTOS DUJOS

Fluorintos šiltnamio efektą sukeliančios dujos yra žmogaus pagamintos cheminės medžiagos, kurios daro itin didelį poveikį klimatui, nes jų šiltnamio efektą sukeliantis potencialas kelis tūkstančius kartų viršija anglies dioksido (CO₂) poveikį. Kartu su CO₂, metanu ir azoto suboksidu, fluorintos šiltnamio efektą sukeliančios dujos priskiriamos išmetamosioms šiltnamio efektą sukeliančioms dujoms, kurių mažinimą reglamentuoja Paryžiaus susitarimas, priimtas pagal Jungtinių Tautų bendrąją klimato kaitos konvenciją [5]. Šiuo metu fluorintų dujų kiekis sudaro apie 2,5 proc. visų ES išmetamų šiltnamio efektą sukeliančių dujų. Nuo 1990 m. iki 2014 m. jų kiekis padvigubėjo, nors kitų šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijos per tą patį laikotarpį sumažėjo. Dėl šios priežasties Europos Parlamento ir Tarybos reglamentas priėmė reglamentą, kuriuo siekiama sustabdyti fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų kiekio didėjimą.

Tarpyvyriausybinių klimato kaitos komisija 2021 m. specialiojoje ataskaitoje padarė išvadą, kad norint pasiekti Paryžiaus susitarimo tikslus, pasaulinės fluorintų dujų emisijos iki 2050 m. turėtų būti sumažintos 90 proc., palyginti su 2015 m. lygiu. Atsakydama į šią būtinybę, ES sustiprino klimato politikos tikslus: Reglamente nustatyta, kad iki 2030 m. ES privalo sumažinti

grynąjį išmetamą šiltnamio efektą sukeliančių dujų kiekį (išmetamą kiekį atėmus absorbentais pašalintą kiekį) bent 55 proc., palyginti su 1990 m. lygiu, o ne vėliau kaip iki 2050 m. pasiekti poveikio klimatui neutralumą.

NAUJOS KARTOS PROPELNTAI

Gaminant dozuojamuosius inhaliatorius vaistiniams preparatams vartoti, sunaudojama reikšminga visų šiuo metu ES suvartojamų hidrofluorangliavandenilių (HFC) dalis. [2] Fluorintos dujos inhaliatoriuose naudojamos kaip propelentai, kurie padeda susidaryti smulkiam aerozoliui, leidžiančiam pacientui įkvėpti vaistines medžiagas. Pats propelentas išgaruoja į atmosferą [3]. Dujos iš suslėgtų inhaliatorių sudaro iki 0,04 proc. visų šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijų [4].

Žinoma, yra alternatyvų, pvz., dozuojamieji inhaliatoriai, kuriuose kaip propelentai naudojamos naujos mažesnio visuotinio atšilimo potencialo (VAP) fluorintos šiltnamio efektą sukeliančios dujos. Reglamentu dozuojamųjų inhaliatorių sektorius įtraukiamas į HFC kvotų sistemą, taip skatinant pramonę siekti aplinkai palankesnių alternatyvų. HFC propelentai yra svarbūs pacientams, sergantiems kvėpavimo takų ligomis, tokiais kaip astma arba lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL). Dozuojamuosiuose inhaliatoriuose naudojami vaistiniai preparatai turi atitikti griežtus saugos reikalavimus, jiems taikomi išsamūs vertinimai, įskaitant klinikinius tyrimus. Valstybių narių kompetentingų institucijų ir Europos vaistų agentūros bendradarbiavimas turėtų palengvinti dozuojamųjų inhaliatorių su mažo VAP propelentais ir jų alternatyvomis patvirtinimą, taip užtikrinant sklandų perėjimą prie aplinkai draugiškesnių sprendimų [2].

BUDEZONIDAS, GLIKOPIRONIS IR FORMOTEROLIS „AEROSPHERE“ INHALIATORIUJE – PIRMASIS INHALIATORIUS SU NAUJOS KARTOS PROPELNTU

Budezonido, glikopironio ir formoterolio (BUD, GLY ir FORM) derinys (320, 18 ir 9,6 µg) „Aerosphere“ inhaliatoriuje – tai suslėgtoji įkvėpiamoji suspensija, skirta palaikomajam gydymui suaugusiems, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, kurios nepavyksta tinkamai kontroliuoti įkvėpiant gliukokortikoido ir ilgo veikimo β₂ agonisto arba ilgo veikimo β₂ agonisto ir ilgo veikimo muskarino blokatoriaus derinio [5].

Palyginus įvairių veiklų šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijas (kg CO₂e), vienas BUD, GLY ir FORM „Aerosphere“ inhaliatoriaus paspaudimas sudaro 0,1, taurė vyno – 0,3, 10 min. karštas dušas – 2,0, jautienos kepsnys (75 g) – 7,7, o kelionė traukiniu maršrutu Londonas–Paryžius – 17,0.

Igyvendinant ES nutarimą, nuspręsta keisti BUD, GLY ir FORM „Aerosphere“ propelentą, vietoje HFA-134a naudojant naujos kartos mažo VAP propelentą HFA-1234ze. Šis propelentas turi 1000 kartų mažesnį VAP ir panašias fizines savybes, palyginti su ankstesniu [2]. Naujos kartos propelentas beveik nesukelia šiltnamio efekto, nėra toksiškas, neišlieka ir nesikaupia aplinkoje. Šis pokytis išsaugo terapinį veiksmingumą, tačiau žymiai sumažina inhaliatoriaus CO₂ pėdsaką ir poveikį aplinkai, priartindamas jį prie tvarumo tikslų. Pagrindiniai naujojo propelento privalumai: 99,9 proc. mažesnis VAP, palyginti su dabartiniais propelentais, tokiais kaip HFA-134a; CO₂ pėdsakas atitinka sausų miltelių inhaliatorių, greitai suskyla atmosferoje, taip sumažinamas ilgalaikis poveikis aplinkai [7–9] (1 pav.). 2025 m. liepos 25 d. Europos vaistų agentūra patvirtino BUD, GLY ir FORM „Aerosphere“ kaip pirmąjį aplinkai draugišką inhaliatorių [2].

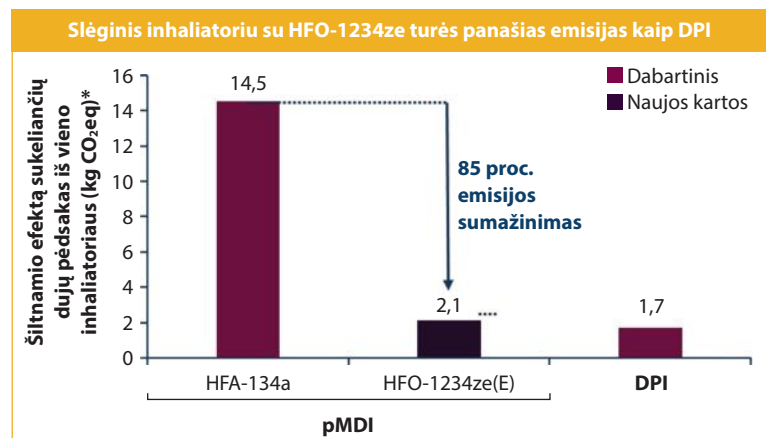
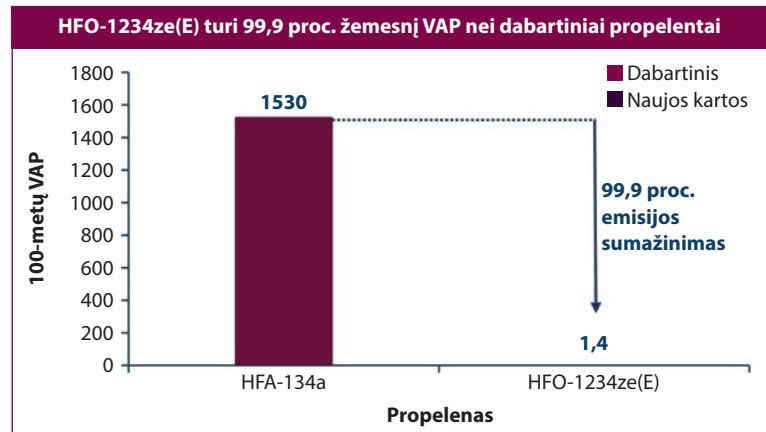
Pacientų priežiūra daro tiesioginę įtaką sveikatos sistemos emisijoms [6]. Intensyvesnis gydymas susijęs su didesniu šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijomis [5]. Jungtinės Karalystės duomenimis, vienam sveikatos sistemos resursus naudojančiam įvykiui tenkanti emisija (kg CO₂e): vienas BUD, GLY ir FORM „Aerosphere“ paspaudimas – 0,1, šeimos gydytojo konsultacija – 1,1, vizitas skubiosios pagalbos skyriuje – 14,0, hospitalizacija stacionare – 38,0, hospitalizacija intensyviosios terapijos skyriuje – 90,0 [2].

Svarbu pabrėžti, kad „žaliausias“ pacientas yra tas, kurio liga tinkamai kontroliuojama. Netinkamai kontroliuojama LOPL reikšmingai didina šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijas: pacientai, patyrę du arba daugiau sunkių paūmėjimų, turėjo septynis kartus didesnes projektuotas emisijas nei pacientai, kuriems paūmėjimai nenustatyti [8–13] (2 pav.).

BUD, GLY IR FORM VEIKSMINGUMAS GYDANT LOPL

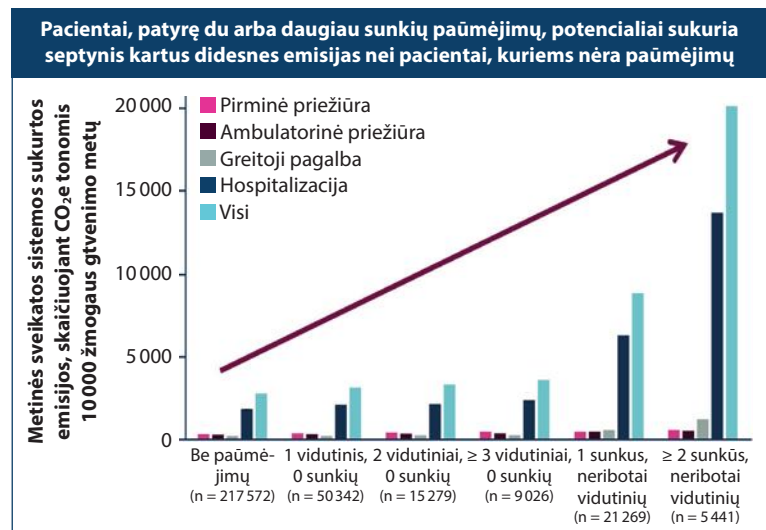
Atsitiktinių imčių, didelės imties tyrimuose įrodyta, kad BUD, GLY ir FORM yra susijusi su kardiopulmoninės rizikos mažėjimu bei veiksmingai slopina LOPL paūmėjimus. BUD, GLY ir FORM tyrimų rezultatai rodo, kad anksčiau trigubos terapijos paskyrimas po paūmėjimo gali sumažinti gretutinių ligų riziką ir reikšmingai pagerinti

ilgalaikės baigtis. Triguba terapija BUD, GLY ir FORM deriniu viename inhaliatoriuje sumažino mirties riziką dėl visų priežasčių sergantiesiems vidutinio sunkumo, sunkia arba labai sunkia LOPL [13, 14].



1 pav. Naujos kartos propelentas beveik nesukelia šiltnamio efekto dujų emisijos

CO₂ – anglies dioksidas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius; HFA-134a – dabartinis propelentas; HFO1234ze – naujos kartos propelentas; pMDI – slėginis dozuojamasis inhaliatorius; VAP – visuotinio atšilimo potencialas.



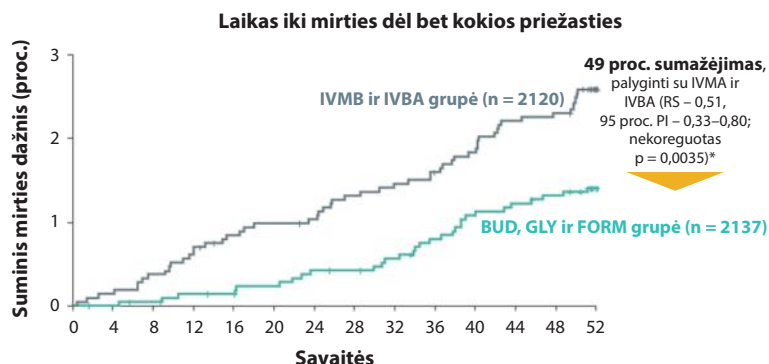
2 pav. Netinkamai kontroliuojama LOPL turi didžiausią įtaką šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijoms

CO₂ – anglies dioksidas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Farmakoterapija

Vienas pagrindinių tyrimų, įrodžiusių BUD, GLY ir FORM trigubos terapijos veiksmingumą gydant LOPL, buvo ETHOS (angl. *Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease*; liet. Trigubos terapijos veiksmingumas ir saugumas gydant sergančiuosius LOPL). Tai 52 sav. trukmės, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, paralelinių grupių tyrimas, vykdytas 26 šalyse. Tiriamieji du kartus per parą vartojo BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 µg), BUD, GLY ir FORM (160, 18 ir 9,6 µg), GLY ir FORM (18 ir 9,6 µg) arba BUD ir FORM 320/9,6 µg. Visiems pacientams gydymas skirtas naudojant vieną fiksuotos dozės „Aerosfere“ inhaliatorių. Įtraukimo kriterijai: 40–80 metų amžiaus pacientai, sergantys simptomine LOPL (LOPL vertinimo testo balas viršijo 10 atrankos metu), forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (FEV₁) – 25–65 proc. norminio dydžio po bronchus plečiančio vaisto vartojimo, rūkymas anamnezėje – daugiau nei 10 pakmečių, dokumentuotas vienas arba daugiau vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų per pastaruosius metus (jei jų FEV₁ nesiekė 50 proc. norminio dydžio) arba du arba daugiau vidutinio sunkumo arba vieno arba daugiau sunkių LOPL paūmėjimų (jei jų FEV₁ viršijo 50 proc. norminio dydžio). Neįtraukimo kriterijai: pacientai, kuriems diagnozuota astma arba kitos reikšmingos ligos, išskyrus LOPL (įskaitant kitas kvėpavimo takų ligas, širdies ir kraujagyslių sistemos ligas ir vėžį). Pirminė vertinamoji tyrimo baigtis – vidutinio sunkumo arba sunkių LOPL paūmėjimų dažnis. Laikas iki mirties (dėl bet kokios priežasties) – iš anksto nustatyta antrinė baigtis.

Į tyrimą atsitiktine tvarka įtraukti 8 509 pacientai, sergantys LOPL. 52 sav. trukusiame ETHOS tyrime nustatyta, kad gydymas triguba terapija BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 µg) deriniu sumažino mirties riziką dėl visų priežasčių, palyginti su GLY ir FORM,



3 pav. Gydymas triguba terapija BUD, GLY ir FORM sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL sumažina mirties riziką dėl bet kokių priežasčių, palyginti su GLY ir FORM pagal ETHOS (angl. *Efficacy and Safety of Triple Therapy in Obstructive Lung Disease*) tyrimą (adaptuotas pagal Martinez FJ ir kt. [13])

Bendras pacientų mirčių procentas kiekvienoje grupėje iki 52 sav. imtinai: 1,4 proc. TRIEXO grupėje, 2,6 proc. IVMB ir IVBA grupėje.

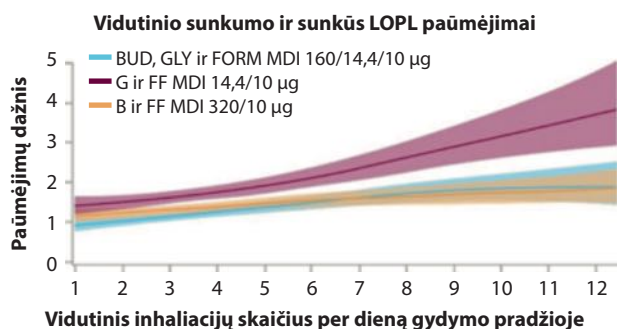
* p reikšmė laikoma nekoreguota, nes 1 tipo klaidos kontrolės testavimo hierarchija nepasiekė nustatyto reikšmingumo.

BUD, GLY ir FORM – budesonidas, glikopironis ir formoterolis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; IVMA ir IVBA (GLY ir FORM) – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus ir ilgo veikimo β₂ agonisto derinys (glikopironis ir formoterolis); RS – rizikos santykis; PI – pasikliautinas intervalas.

taip pat skaitine verte sumažino bendrąją riziką, palyginti su BUD ir FORM, pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba labai sunkia LOPL, kuriems anksčiau buvo paūmėjimų. Mirties rizika dėl visų priežasčių vartojant BUD, GLY ir FORM (320, 18 ir 9,6 µg) derinį buvo 49 proc. mažesnė, palyginti su GLY ir FORM (3 pav.), taip pat 28 proc. mažesnė, palyginti su BUD ir FORM. Šį skirtumą daugiausia lėmė sumažėjęs mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų [13, 14].

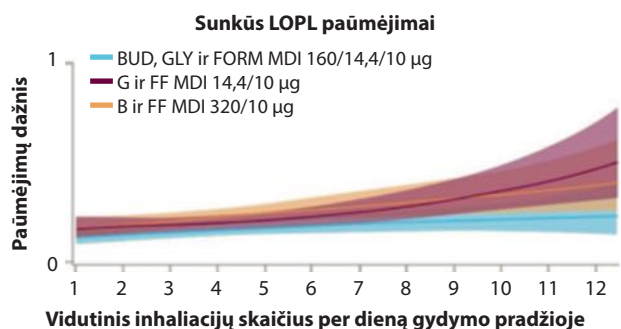
ETHOS tyrimas taip pat parodė, kad gydymas triguba terapija BUD, GLY ir FORM viename inhaliatoriuje reikšmingai sumažino hospitalizacijų dėl LOPL dažnį, palyginti su abiem dvigubomis terapijomis (GLY ir FORM bei BUD ir FORM). Sunkių paūmėjimų metinis dažnis trigubos terapijos grupėje sumažėjo 20 proc., palyginti su GLY ir FORM (p = 0,0438), ir 23 proc., palyginti su BUD ir FORM (p = 0,0194) [14].

Dar vienas tyrimas, patvirtinantis BUD, GLY ir FORM veiksmingumą, gydant LOPL – šiais metais



4 pav. LOPL paūmėjimų dažnis priklauso nuo TVBA inhaliacijų skaičiaus (adaptuota pagal Hurst JR ir kt. [14])

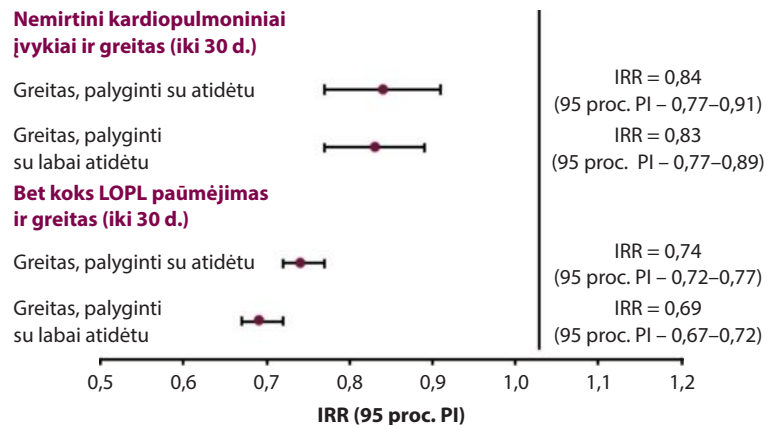
BUD, GLY ir FORM – budesonidas, glikopironis ir formoterolis; B ir FF – budesonidas ir formoterolio furoatas; G ir FF – glikopironis ir formoterolio furoatas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MDI – suspausto oro dozuojamasis inhaliatorius; TVBA – trumpo veikimo β₂ agonistas.



publikuota ETHOS tyrimo vėlesnė (angl. *post-hoc*) analizė. Tyrime vertintas gydymo po atsitiktinės atrankos poveikis paūmėjimams ir su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, atsižvelgiant į trumpo veikimo β_2 agonistų vartojimą (TVBA) skubiai pagalbai. Vėlesnėje analizėje vertintas paūmėjimų dažnis pagal pradinį rodiklį ir po atsitiktinės atrankos pagal TVBA vartojimą (iki keturių įkvėpimų arba keturi arba daugiau įkvėpimų per dieną), Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno pokytis nuo pradinio rodiklio pagal TVBA vartojimą po atsitiktinės atrankos (iki keturių įkvėpimų arba keturi arba daugiau įkvėpimų per dieną) ir TVBA vartojimą po atsitiktinės atrankos iki pirmo paūmėjimo (iki 30 d. prieš, pradžios dieną, 30 d. po). Tyrimas parodė, kad skirtingose gydymo grupėse didesnis vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo dažnis buvo pastebėtas tiems, kurie prieš arba po atsitiktinės atrankos vartojo daugiau TVBA (diapazonas – 1,62–2,51), palyginti su mažiau vartojusiaisiais (diapazonas – 1,14–1,51) (4 pav.). Po atsitiktinės atrankos TVBA vartojimas padidėdavo likus 30 d. iki paūmėjimo ir sumažėdavo 30 d. po jo. BUD, GLY ir FORM veiksmingumas, palyginti su dviguba terapija, mažinant vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo dažnį buvo stebėtas nepriklausomai nuo TVBA vartojimo prieš arba po atsitiktinės atrankos, tačiau didžiausia nauda, palyginti su GFF (glikopironis ir formaterolio furoatas), nustatyta pacientams, kurie vartojo daugiau TVBA (dažnio santykis [95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI)]: didelis pradinis TVBA kiekis – 0,62 [0,53–0,72]; didelis TVBA kiekis po atsitiktinės atrankos – 0,64 [0,54–0,76]). Šie rezultatai leidžia teigti, kad padidėjęs TVBA vartojimas yra susijęs su gresiančiu paūmėjimu. Be to, BUD, GLY ir FORM sumažina paūmėjimų dažnį nepriklausomai nuo TVBA vartojimo, o didesnė nauda yra tiems, kurie TVBA vartoja dažniau. Padažnėjęs TVBA vartojimas gali būti artėjančio paūmėjimo ir blogai kontroliuojamos LOPL rodiklis [14, 15].

Kaip parodė EROS tyrimas, ankstyvas BUD, GLY ir FORM skyrimas po ligos paūmėjimo sumažina vėlesnių paūmėjimų riziką ir sveikatos priežiūros išlaidas. Greitas trigubos terapijos paskyrimas (iki 30 d. po paūmėjimo) sumažina pakartotinių paūmėjimų riziką 24 proc., palyginti su uždelstu (31–180 d.) ir 34 proc., palyginti su labai uždelstu (180–365 d.) gydymo pradėjimu. Kas 30 d. delsiant paskirti BUD, GLY ir FORM, kito paūmėjimo rizika padidėdavo 5 proc. [16]. Naujausi EROS tyrimo duomenys papildė esamus rezultatus: greitas BUD, GLY ir FORM derinio paskyrimas po LOPL paūmėjimo buvo susijęs su

Koreguotas IRR kardiopulmoninių įvykių ir LOPL (95 proc. PI); bendra kohorta (n = 25 603)



5 pav. Ankstyvas trigubos terapijos BUD, GLY ir FORM skyrimas po LOPL paūmėjimo sumažina vėlesnių paūmėjimų ir kardiopulmoninių įvykių riziką pagal MITOS: EROS+CP (angl. *Exacerbations and real-world outcomes including cardiopulmonary events among patients with chronic obstructive pulmonary disease*) tyrimą

IRR – įvykių dažnio santykis, LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinasis intervalas.

16–17 proc. sumažėjimu nemirtinų kardiopulmoninių įvykių bei 26–31 proc. mažesniu vėlesnių LOPL paūmėjimų, palyginti su atidėtu arba labai atidėtu gydymu [15] (5 pav.).

APIBENDRINIMAS

Europos žaliasis kursas yra ES augimo strategija, apimanti politikos iniciatyvų rinkinį, kuriuo siekiama įgyvendinti žaliąją pertvarką ir iki 2050 m. pasiekti poveikio klimatui neutralumą. BUD, GLY ir FORM „Aerosphere“ inhaliatoriuje esamas propelentas buvo pakeistas naujos kartos HFA-1234ze. Naujos kartos propelentas beveik nesukelia šiltnamio efekto, nėra toksiškas, neišlieka ir nesikaupia aplinkoje. 2025 m. liepos 25 d. Europos vaistų agentūra patvirtino „Aerosphere“ kaip pirmąjį inhaliatorių su aplinkai draugišku propelentu. „Žaliausias“ pacientas yra tas, kurio liga yra kontroliuojama, nes netinkamai kontroliuojama LOPL daro didžiausią poveikį šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijoms. Triguba terapija BUD, GLY ir FORM deriniu siejama su kardiopulmoninės rizikos prevencija, veiksmingai mažinančia LOPL paūmėjimus. Tyrimų rezultatai rodo, kad greitas trigubos terapijos paskyrimas po ligos paūmėjimo gali užtikrinti mažesnę gretutinių ligų riziką ir daryti reikšmingą poveikį ilgalaikėms baigtims. Be to, triguba terapija – BUD, GLY ir FORM viename inhaliatoriuje – mažina mirties riziką nuo visų priežasčių pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo, sunkia arba labai sunkia LOPL.

Straipsnį remia UAB „AstraZeneca Lietuva“

LITERATŪRA

1. Europos parlamento ir Tarybos reglamentas (ES) 2024/573. 2024 m. vasario 7 d. dėl fluorintų šiltnamio efektą sukeliančių dujų, kuriuo iš dalies keičiama Direktyva (ES) 2019/1937 ir

- panaikinamas Reglamentas (ES) Nr. 517/2014. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/LT/TXT/?uri=CELEX:32024R0573> (date last accessed: Aug 5, 2025).
2. First reformulation of an inhaled medicine with environmentally friendly gas propellant. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-reformulation-inhaled-medicine-environmentally-friendly-gas-propellant> (date last accessed: Aug 5, 2025).
 3. Noakes J. Medical aerosol propellants. *J Fluorine Chem.* 2002;118(1–2):35–45.
 4. Emeryk A, Sosnowski TR, Kupczyk M, Śliwiński P, Zajdel-Calkowska J, Zielonka TM, et al. A. Impact of inhalers used in the treatment of respiratory diseases on global warming. *Adv Respir Med.* 2021;89(4):427–38.
 5. Trixeo Aerosphere preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230515159350/anx_159350_lt.pdf. Teksto peržiūros data 2025 08 14.
 6. Tennison P, Collins M, Whiting A, Aumônier S. Coalition for Sustainable Pharmaceuticals and Medical Devices (CSPM). Care pathways: guidance on appraising sustainability. *Lancet Planet Health* 2021;5: e84–92.
 7. Smith C, Jones A, Brown B, Taylor D, Wang E, Müller F, et al. The Earth's energy budget, climate feedbacks and climate sensitivity: supplemental material. In: *Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change.* Cambridge (UK), New York (NY): Cambridge University Press; 2021.
 8. Hargreaves C, Budgen N, Whiting A, Lachacz K., Somerville M, Archbell J, et al. A new medical propellant HFO-1234ze(E): reducing the environmental impact of inhaled medicines. *Thorax.* 2022;77:A38–9.
 9. Bell J, Graul E, Nordon C, Kallis C, Whittaker HR, Janson C, et al. A54 EXACOS CARBON: Describing the greenhouse gas emissions of healthcare resource utilization by frequency and severity of COPD exacerbation in England (abstract). *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209:A2113.
 10. Wilkinson AJK, Maslova E, Janson C, Radhakrishnan V, Quint JK, Budgen N, et al. Greenhouse gas emissions associated with suboptimal asthma care in the UK: the SABINA healthCARE-Based environmental cost of treatment (CARBON) study. *Thorax.* 2024;79(5):412–21.
 11. Usmani OS, Levy ML. Effective respiratory management of asthma and COPD and the environmental impacts of inhalers. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2023;33(1):24.
 12. Levy ML, Bateman ED, Allan K, Bacharier LB, Bonini M, Boulet LP, et al. Global access and patient safety in the transition to environmentally friendly respiratory inhalers: the Global Initiative for Asthma perspective. *Lancet.* 2023;402(10406):1012–6.
 13. Martinez FJ, Rabe KF, Ferguson GT, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;1;203(5):553–64.
 14. Hurst, JR, Singh D, Martinez FJ, Rabe KF, Darken P, Arya N, et al. SABA use, exacerbation risk and triple therapy in COPD: post-hoc analyses of ETHOS. *ERJ Open Res* 2025. In press. doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00348-2025>.
 15. Strange C, Tkacz J, Schinkel J, Lewing B, Agatep B, Swisher S, et al. Exacerbations and real-world outcomes after single-inhaler triple therapy of budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate, among patients with COPD: results from the EROS (US) study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2023;18:2245–56.
 16. Singh D, Martinez FJ, Hurst JR, Han MK, Gale CP, Fredriksson M, et al. Effect of triple therapy on cardiovascular and severe cardiopulmonary events in chronic obstructive pulmonary disease: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, phase 3 clinical trial (ETHOS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2025;211(2):205–14.
 17. Pollack M, Nordon C, Rhodes K, Lobier M, Marshall J, Mullerova H, et al. Association between severe cardiovascular events and time following exacerbations of COPD: meta-analyses of EXACOS-CV observational studies from 8 countries [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med.* 2024;209:A1865.

Flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolio derinio reikšmė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydyme: veiksmingumo ir gydymo režimo laikymosi pranašumai

THE ROLE OF FLUTICASONE FUROATE/UMECIDINIUM/VILANTEROL IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: ADVANTAGES IN EFFICACY AND TREATMENT ADHERENCE

IEVA DIMIENĖ

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Triguba terapija, kurią sudaro įkvėpiamasis gliukokortikoidas, ilgo veikimo β_2 agonistas ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius, rekomenduojama lėtine obstrukcine plaučių liga sergantiems pacientams, kuriuos gydant dviejų vaistų deriniu išlieka ligos simptomai ir kartojasi neinfekcinės kilmės paūmėjimai. Siekiant geriausių įmanomų gydymo rezultatų, svarbu palyginti pasirinkto preparato veiksmingumą su kitais trigubos terapijos medikamentais bei parinkti pacientui tinkamiausią inhaliatorių ir dozavimo režimą. Remiantis tyrimų duomenimis, gydymas flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolio deriniu viename inhaliatoriuje pagerina kvėpavimo funkciją, sumažina paūmėjimų ir mirtingumo rodiklius, palyginti su kitais trigubos terapijos deriniais. Be to, vaisto vartojimas vieną kartą per parą siejamas su geresniu gydymo režimo laikymusi.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, triguba terapija, flutikazono furoatas / umeklidinas / vilanterolas, gydymo režimo laikymasis.

Summary. Triple therapy, consisting of an inhaled corticosteroid, a long-acting β_2 -agonist, and a long-acting muscarinic antagonist, is recommended for patients with chronic obstructive pulmonary disease who continue to experience symptoms and non-infectious exacerbations while on treatment with dual bronchodilation. To achieve the best possible treatment outcomes, it is essential to compare the effectiveness of the chosen medication with other triple therapy agents and to select the most convenient inhaler device and dosing regimen for the patient. Studies have shown that treatment with fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol in a single inhaler provides greater improvements in lung function and reductions of exacerbation and mortality rates compared with other triple therapies. Moreover, once-daily administration is associated with better treatment adherence.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol, treatment adherence.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1746>

IVADAS

Triguba terapija, kurią sudaro įkvėpiamasis gliukokortikoidas (IGK), ilgo veikimo β_2 agonistas (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius (IVMB), rekomenduojama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant gydymo dviejų įkvėpiamųjų vaistų deriniu, t. y. IVBA ir IVMB arba IGK ir IVBA, išlieka ligos simptomai ir kartojasi neinfekcinės kilmės paūmėjimai. Pasaulinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva (angl. *Global initiative for chronic obstructive lung disease*, GOLD) nurodo, kad trigubos terapijos rekomendacijos grindžiamos didelės imties klinikiniais

tyrimais IMPACT ir ETHOS, kurių metu nustatyta, kad šis gydymas reikšmingai mažina mirtingumą nuo bet kokios priežasties [1]. Remiantis anksčiau atliktų tyrimų duomenimis, triguba terapija, palyginti su dviguba, reikšmingiau pagerina LOPL sergančiųjų kvėpavimo funkcijos rodiklius ir sumažina paūmėjimų riziką [2–4]. Be to, pastaruoju metu vis dažniau lyginamas skirtingų trigubos terapijos medikamentų veiksmingumas [5, 6]. Vis dėlto klinikinėje praktikoje ne visada pavyksta pasiekti laukiamų rezultatų dėl gydymo režimo nesilaikymo. Kaip ir kitų lėtinių ligų atvejais, LOPL gydymo režimo laikymasis tesiekia 30–50 proc. [7]. Viena pagrindinių priežasčių – sunkumai, kylantys

naudojant inhaliatorių [8, 9]. Dėl šios priežasties net optimaliai parinktas medikamentas ne visada užtikrina, kad bus pasiektas laukiamas rezultatas.

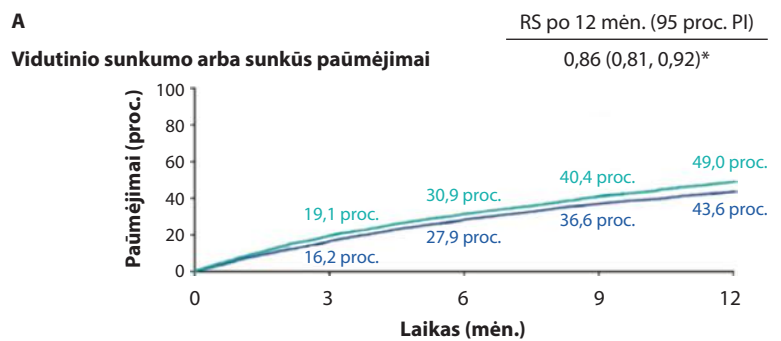
TRIGUBOS TERAPIJOS INHALIATORIŲ SKIRTUMAI

Svarbu atkreipti dėmesį, kad trigubos terapijos inhaliatoriai savo poveikiu gali skirtis. Ismaila ir kt. atliko metaanalizę, kurioje lygintas flutikazono furoato, umeklidino, vilanterolo (FF, UMEC ir VI) derinio viename inhaliatoriuje ir kitų trigubos terapijos variantų veiksmingumas gydant LOPL. Po 24 sav. gydymo FF, UMEC ir VI ženkliau pagerino forsuoto iškvėpimo tūrį per 1 sek. (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁), palyginti su kitais trigubos terapijos variantais, išskyrus UMEC bei FF ir VI derinį atskiruose inhaliatoriuose. Vartojusieji FF, UMEC ir VI taip pat pasiekė reikšmingenį Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) balų skaičiaus sumažėjimą nei pacientai, kurie buvo gydyti kitais trigubos terapijos deriniais. Skiriant FF, UMEC ir VI stebėtas statistiškai reikšmingai sumažėjęs metinis vidutinių arba sunkių paūmėjimų dažnis, palyginti su FF ir VI bei UMEC atskiruose inhaliatoriuose, taip pat su budezonido, glikopironio, formoterolio (BUD, GLY ir FORM) deriniu viename inhaliatoriuje (tiek su 160 µg, tiek su 320 µg BUD doze). Taip pat nustatyta, kad FF, UMEC ir VI reikšmingai sumažino trumpo veikimo bronchus plečiančių vaistų vartojimą, palyginti su BUD, GLY ir FOR (160, 18 ir 9,6 µg) [5]. Šios analizės rezultatai parodo, kad trigubos terapijos derinių veiksmingumas nėra vienodas, todėl būtina į tai atsižvelgti renkantis optimalų gydymą LOPL sergantiems pacientams.

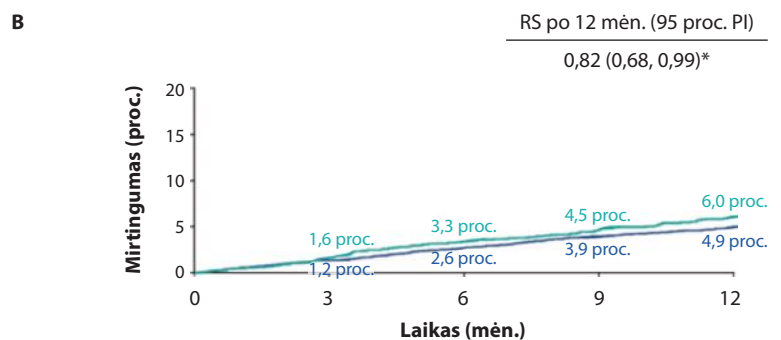
REALIOS KLINIKINĖS PRAKTIKOS DUOMENYS PERĖJUS NUO DVIGUBOS PRIE TRIGUBOS TERAPIJOS

Duomenų apie pacientus, kurie gydyti dviguba terapija pereina prie trigubos, kol kas nėra daug. Wedzicha ir kt. atliko realios klinikinės praktikos tyrimą, kurio metu vertino, kaip skiriasi LOPL pacientų paūmėjimų ir mirtingumo rodikliai, kai po dvigubos terapijos jie buvo gydomi FF, UMEC ir VI (n = 10 093) bei BUD, GLY ir FORM (n = 3 926) deriniais. Nustatyta,

kad FF, UMEC ir VI vartojusių pacientų vidutinio sunkumo arba sunkios eigos LOPL paūmėjimų dažnis buvo 18 proc. mažesnis, palyginti su gydytais BUD, GLY ir FORM deriniu (atitinkamai – 0,80 ir 0,98 pacientui per metus, p < 0,001). Be to, pacientams, kuriems buvo skirtas FF, UMEC ir VI derinys, grėsė 14 proc. mažesnė vidutinio sunkumo arba sunkių paūmėjimų (p < 0,001) ir 18 proc. mažesnė mirtingumo nuo bet kokios priežasties rizika (p = 0,04) per 12 mėn., palyginti su vartojusiais BUD, GLY ir FORM (1 pav.) [6]. Šio tyrimo rezultatai rodo galimą FF, UMEC ir VI derinio pranašumą prieš kitus trigubos terapijos derinius, kai būtina sustiprinti LOPL gydymą.



Pacientai, kuriems gresia rizika					
Flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo derinys	10 093	6 961	4 839	3 379	2 317
Budezonido, glikopironio ir formoterolio derinys	3 926	2 573	1 767	1 186	773



Pacientai, kuriems gresia rizika					
Flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo derinys	10 093	8 306	6 695	5 296	4 080
Budezonido, glikopironio ir formoterolio derinys	3 926	3 176	2 540	1 981	1 511

1 pav. Tyrimų duomenys: A – laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo per 12 mėn.; B – mirtingumas dėl bet kokios priežasties per 12 mėn. (adaptuota pagal Wedzicha ir kt. [6])

PI – pasikliautinasis intervalas; RS – rizikos santykis.

GYDymo INHALIATORIAIS REŽIMO LAIKYMOŠI SVARBA SERGANT LOPL

Nepakankamas gydymo režimo laikymasis – aktuali LOPL stebėsenos tyrimų tema. Nustatyta, kad daugiau nei pusė pacientų nustoja vartoti inhaliatorius vos tik pradėję, nepriklausomai nuo to, kokiais metodais ir kurios šalies sveikatos sistemoje vertintas gydymo režimo laikymasis [10–12]. Kaip ir sergant kitomis lėtinėmis ligomis, gydymo nurodymų laikymasis sergant LOPL siejamas su geresniais gydymo rezultatais, pvz., retesniais vidutinio sunkumo ir sunkiais paūmėjimais, netgi mažesne mirties rizika [13–15]. Dažniausios nesilaikymo priežastys: paciento savitumai (pvz., gretutinės ligos, rūkymas, socioekonominiai veiksniai), paties sergančiojo požiūris į ligą, skiriamo vaisto dozavimas ir prietaiso naudojimo sudėtingumas. Dėl pastarųjų veiksnių gydymas vienu inhaliatoriumi, naudojamu vieną kartą per parą, galėtų padėti pasiekti geresnių rezultatų [16]. Halpin ir kt. tyrimas parodė, kad LOPL sergantys pacientai, gydyti vieną kartą per parą įkvėpiamu FF, UMEC ir VI deriniu per „Ellipta“ inhaliatorių (n = 1 545), po 24 sav. gydymo pasiekė reikšmingai geresnius LOPL vertinimo testo (angl. *COPD Assessment Test*, CAT) rezultatus ir didesnę FEV₁ pagerėjimą, palyginti su pacientais, vartojusiais kelis vaistus ne per „Ellipta“ inhaliatorius (n = 1 547), atitinkančius trigubos terapijos derinį (abiem atvejais p < 0,001). Manoma, kad šiuos rezultatus iš dalies lėmė geresnis gydymo režimo laikymasis, skiriant FF, UMEC ir VI per „Ellipta“ inhaliatorių [17]. Svarbu atkreipti dėmesį, kad gydymo veiksmingumą užtikrina ne tik vaisto sudėtis, bet ir patogus prietaiso naudojimas bei tinkamas dozavimo režimas.

APIBENDRINIMAS

Triguba terapija rekomenduojama LOPL sergantiems pacientams, kuriuos vargina intensyvūs ligos simptomai ir dažni paūmėjimai. Siekiant geriausių gydymo rezultatų, svarbu palyginti pasirinkto preparato veiksmingumą su kitais trigubos terapijos medikamentais bei parinkti pacientui tinkamiausią inhaliatorių ir patogiausią vaisto dozavimo režimą.

Triguba terapija FF, UMEC ir VI deriniu (92, 55 ir 22 µg) viename „Ellipta“ inhaliatoriuje, įkvėpiant po vieną įkvėpimą vieną kartą per parą kasdien tuo pačiu metu, skiriama vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL sergantiems suaugusiems, kuriems gydymas dvigubos terapijos deriniu buvo nepakankamas, kaip palaikomasis gydymas [18].

LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2025 report. GOLD; 2025. Available at: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> Accessed: Aug. 18, 2025.
2. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, et al. FULFIL trial: once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(4):438–46.
3. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIB-UTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018;391(10125):1076–84.
4. Singh D, Papi A, Corradi M, Pavlišová I, Montagna I, Francisco C, et al. Single inhaler triple therapy versus inhaled corticosteroid plus long-acting β_2 -agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRILOGY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10048):963–73.
5. Ismaila AS, Haeussler K, Czira A, Youn JH, Malmenäs M, Risebrough NA, et al. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) triple therapy compared with other therapies for the treatment of COPD: a network meta-analysis. *Adv Ther*. 2022;39(9):3957–78.
6. Wedzicha JA, Noorduyt SG, Di Boscio V, Le Rouzic O, Majumdar A, Paczkowski R, et al. Comparative effectiveness of FF/UMEC/VI and BUD/GLY/FORM in patients with COPD stepping up from dual therapy. *Adv Ther*. 2025; published online Jul 7.
7. Kini V, Ho PM. Interventions to improve medication adherence: a review. *JAMA*. 2018;320(23):2461–73.
8. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J, Dunlop WCN, Heron L, Farrington E, et al. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes. *Respir Res*. 2018;19(1):10.
9. Zabczyk C, Blakey JD. The effect of connected “smart” inhalers on medication adherence. *Front Med Technol*. 2021;3:657321.
10. Romagnoli A, Santoleri F, Costantini A. Adherence and persistence analysis after three years in real life of inhalation therapies used in the treatment of COPD. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(12):2055–61.
11. Deslee G, Fabry-Vendrand C, Poccardi N, Thabut G, Eteve Pitsaer C, Coriat A, et al. Use and persistence of single and multiple inhaler triple therapy prescribed for patients with COPD in France: a retrospective study on THIN database (OPTI study). *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001585.
12. Mueller S, Wilke T, Bechtel B, Punekar YS, Mitzner K, Virchow JC. Non-persistence and non-adherence to long-acting COPD medication therapy: a retrospective cohort study based on a large German claims dataset. *Respir Med*. 2017;122:1–11.
13. Ismaila A, Corriveau D, Vaillancourt J, Parsons D, Dalal A, Su Z, et al. Impact of adherence to treatment with tiotropium and fluticasone propionate/salmeterol in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Med Res Opin*. 2014;30(7):1427–36.
14. Halpin DMG, Rothnie KJ, Banks V, Czira A, Compton C, Wood R, et al. Comparative adherence and persistence of single- and multiple-inhaler triple therapies among patients with chronic obstructive pulmonary disease in an English real-world primary care setting. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:2417–29.
15. Alcázar-Navarrete B, Jamart L, Sánchez-Covisa J, Juárez M, Graefenhain R, Sicras-Mainar A, et al. Clinical characteristics, treatment persistence, and outcomes among patients with COPD treated with single- or multiple-inhaler triple therapy: a retrospective analysis in Spain. *Chest*. 2022;162(5):1017–29.
16. Turégano-Yedro M, Trillo-Calvo E, Navarro I Ros F, Maya-Viejo JD, González Villaseca C, Echave Sustaeta JM, et al. Inhaler adherence in COPD: a crucial step towards the correct treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:2887–93.
17. Halpin DMG, Worsley S, Ismaila AS, Beeh KM, Midwinter D, Kocks JWH, et al. INTREPID: single- versus multiple-inhaler triple therapy for COPD in usual clinical practice. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00950–2020.
18. European Commission. Trelegy Ellipta – INN fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol. Community Register of medicinal products. 2017 Nov 15 [cited 2025 Aug 18]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139039/anx_139039_it.pdf Accessed: Aug. 18, 2025.

Beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinio poveikis smulkiesiems kvėpavimo takams sergant LOPL

IMPACT OF THE BECLOMETASONE/FORMOTEROL/GLYCOPYRRONIUM ON SMALL AIRWAYS DYSFUNCTION IN COPD

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Straipsnyje apžvelgiama smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos bei jos valdymo svarba sergant lėtine obstrukcine plaučių liga. Išsamiau aptariami MASCOT ir TRIFLOW tyrimai. Itin smulkių dalelių beklometazono, formoterolio ir glikopironio derinys reikšmingai pagerina smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją, klinikinius simptomus bei mažina paūmėjimų riziką. Vienas esminių tyrimų, galinčių parodyti ankstyvus pokyčius – oscilometrija.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, LOPL, simptomai, paūmėjimai, oscilometrija, smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija, beklometazonas / formoterolis / glikopironis, MASCOT tyrimas, TRIFLOW tyrimas.

Summary. The article reviews the importance of small airway dysfunction and its effective management in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The MASCOT and TRIFLOW studies are discussed in detail. The extrafine beclometasone/formoterol/glycopyrronium combination significantly improves small airway function, concurrently alleviates clinical symptoms, and reduces the risk of exacerbations. One of the key methods capable of detecting early changes is oscillometry.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, symptoms, exacerbations, oscillometry, small airway dysfunction, beclometasone/formoterol/glycopyrronium, MASCOT study, TRIFLOW study.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1747>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – heterogeninė, progresuojanti, kvėpavimo takus ir plaučių parenchimą pažeidžianti liga, sukelianti plaučių funkcijos sutrikimus ir lėtinius kvėpavimo takų simptomus. LOPL yra viena pagrindinių sergamumo ir mirtingumo priežasčių visame pasaulyje; ja serga daugiau nei 300 mln. žmonių. Ši liga – trečia pagal dažnį mirties priežastis. Aktyviai siekiama užkirsti kelią ligai atsirasti, o ja sergant – kuo anksčiau nustatyti diagnozę ir skirti tinkamą gydymą. Pagrindinė gydymo priemonė – bronchus plečiantys vaistai. Pagal Visuotinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) rekomendacijas, gydymas dviem bronchus plečiančiais vaistais – ilgo veikimo β_2 agonistu (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistu (IVMA) – rekomenduojamas kaip pradinis gydymas, jei yra išreikšti ligos simptomai. Įrodyta, kad IVBA ir IVMA deriniai veiksmingai mažina simptomus, pagerina oro srautą, plaučių funkciją, sumažina oro „spąstų“ reiškinį, būsimo paūmėjimo riziką, gerina fizinio krūvio toleravimą ir gyvenimo kokybę. Vis dėlto daliai pacientų toks gydymas yra nepakanka-

mas, todėl reikalinga triguba terapija su įkvepiamuoju gliukokortikoidu (IGK). IGK skirtas gydyti smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimą, taip siekiant geresnių gydymo rezultatų, įskaitant retesnius paūmėjimus. Fiksuotas trijų vaistų derinys (IVBA, IVMA ir IGK) viename inhaliatoriuje tam tikroms pacientų grupėms gali padėti dar labiau sumažinti ligos paūmėjimų dažnį, su LOPL susijusių hospitalizacijų dažnį, taip pat pagerinti plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę. Beklometazono, formoterolio furoato ir glikopironio (BDP, F ir G) derinys įkvepiamas itin smulkių dalelių forma, todėl visi trys komponentai – IGK, tiek IVBA ir IVMA – pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus.

Žinoma, kad smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija yra vienas svarbiausių LOPL patofiziologinių komponentų. Ji nustatoma sergant visomis ligos stadijomis, ypač pažengusios LOPL atvejais. Jei disfunkcija yra akivaizdi, simptomai bus labiau išreikšti, padidės paūmėjimų rizika. Be to, smulkiųjų kvėpavimo takų pažeidimas lemia mažesnį oro srautą ir didina oro „spąstų“ formavimąsi. Įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją gali būti sudėtinga. Sukurta daug skirtingų metodų, kurie skiriasi prieinamumu, sudėtingumu ir pakartojamumu. Vienas naujesnių meto-

dų – oscilometrija. Šiuo tyrimu nesudėtinga įvertinti tiek centrinių, tiek periferinių kvėpavimo takų funkciją be priverstinio iškvėpimo manevrą. Oscilometrija ypač naudinga vaikams, vyresnio amžiaus žmonėms, sergantiems sunkia lėtine kvėpavimo takų liga, arba asmenims, turintiems kontraindikacijų spirometrijai.

Skaitmeninio vaizdo modeliavimo (*in silico*) tyrimai rodo, kad itin smulkių dalelių inhaliuojamosios vaistų formos pagerina plaučių funkcijos rodiklius bei užtikrina veiksmingesnę vaisto depoziciją periferiniuose kvėpavimo takuose. Klinikinių tyrimų TRILOGY, TRINITY ir TRIBUTE rezultatai įrodė, kad itin smulkių dalelių triguba terapija per suspausto oro dozuotą inhaliatorių buvo pranašesnė už IVBA ir IKG arba IVBA ir IVMA derinius – veiksmingiau retino LOPL paūmėjimus, gerino plaučių funkciją. Vis dėlto šiuose tyrimuose nevertintas trijų vaistų derinio poveikis smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai.

Nedidelių klinikinių tyrimų, atliktų su LOPL ir rūkančiais astma sergančiais pacientais, duomenys parodė, kad itin smulkių dalelių IVBA ir IKG deriniai gali pagerinti smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją, įvertintą pagal oscilometrijos ir plaučių funkcijos rodiklius. Nors atlikta nemažai realios klinikinės praktikos tyrimų su BDP, FF ir G itin smulkių dalelių deriniu, iki šiol stinga duomenų apie ankstyvą tokios fiksuotos trijų vaistų terapijos poveikį smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos rodikliams sergant LOPL realios praktikos sąlygomis.

MASCOT stebėsenos tyrimas sukurtas siekiant įvertinti itin smulkių dalelių fiksuoto BDP, FF ir G derinio veiksmingumą smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos rodikliams sergant LOPL, po to, kai pacientų LOPL gydymas buvo pakeistas iš IVBA ir IVMA derinio į trigubą terapiją BDP, FF ir G.

Siekiant dar tiksliau įvertinti itin smulkių dalelių BDP, FF ir G poveikį smulkiesiems kvėpavimo takams ir oro „spąstų“ pasireiškimui, atliktas TRIFLOW tyrimas, kuriame daugiausia dėmesio skirta plaučių tūriams ir smulkiųjų kvėpavimo takų fiziologiniams parametrams.

MASCOT tyrimas

Atliktas daugiacentris, neintervencinis, perspektyvusis MASCOT tyrimas, trukęs 4 sav. Į tyrimą įtraukti LOPL sergantys pacientai, kurių forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) ir forsuotos gyvybinės talpos (FVC) santykis po bronchus plečiančių vaistų vartojimo buvo mažesnis nei 0,70, FEV_1 po bronchus plečiančių vaistų vartojimo nesiekė 80 proc., vidutinis forsuoto iškvėpimo srautas tarp 25 ir 75 proc. FVC ($FEF_{25-75\%}$) nesiekė 60 proc. Be to, per pastaruosius vienerius metus iki įtraukimo į tyrimą pacientai turėjo būti patyrę bent po vieną LOPL paūmėjimą, vartojant IVBA ir IVMA derinį per sausų miltelių

inhaliatorių. Kiti įtraukimo kriterijai: juntami ligos simptomai (pagal LOPL vertinimo testą (angl. *COPD Assessment Test*, CAT) 10 balų arba daugiau), kraujo eozinofilų skaičius – 100 ląstelių/ μ l arba daugiau bei gebėjimas tinkamai naudoti suspausto oro dozuotą aerosolinį inhaliatorių (su tarpine arba be jos, atsižvelgiant į gydytojo sprendimą). Sprendimą keisti LOPL gydymą iš dvigubos terapijos į trigubą priimdavo gydantis gydytojas, atsižvelgdamas į klinikinę situaciją ir indikacijas, dar prieš pradėjęs dalyvauti klinikiniame tyrime. Pagrindiniai neįtraukimo kriterijai: vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas (t. y. sisteminių gliukokortikoidų ir (arba) antibiotikų vartojimas, hospitalizacijos poreikis) per 4 sav. iki atrankos vizito, astma arba kita kvėpavimo takų liga, ilgalaikė deguonies terapija namuose.

Tyrimo tikslas – kuo anksčiau įvertinti gydymo pokytį smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai, kai dviguba bronchus plečiančių vaistų terapiją (IVBA ir IVMA) buvo pakeista į itin smulkių dalelių fiksuotų dozių BDP, FF ir G derinį. Vertinimai atlikti pradinio ir antro vizito metu (po 28 d.).

Plaučių funkcijos ir smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos vertinimas buvo atliktas pradinio ir kontrolinio vizito metu, ryte, taikant šiuos metodus:

- Forsuotos oscilometrijos technika (angl. *forced oscillation technique*, FOT), matuojant periferinių kvėpavimo takų pasipriešinimą (skirtumas tarp pasipriešinimo ties 5 Hz ir 19 Hz, R5–19), rezonansinį dažnį (Fres), reaktyvumo plotą (AX) ir reaktyvumo plotą ties 5 Hz (X5).
- Spirometrija, įskaitant vidurinio iškvėpimo srautus ties 75 proc., 50 proc. ir 25 proc. FVC (atitinkamai – $MEF_{75\%}$, $MEF_{50\%}$ ir $MEF_{25\%}$) ir $FEF_{25-75\%}$.
- Statiniai plaučių tūriai, nustatyti kūno pletizmografija, įskaitant bendrąją plaučių talpą (TLC), liekamąjį tūrį (RV) ir funkcinę liekamąją talpą (FRC).
- Ventiliacijos heterogeniškumas, taikant vieno ir dauginių azoto iškvėpimų metodą (22 pacientų pogrupyje), nustatant azoto kiekio pokytį (ΔN_2) ir plaučių klirenso indeksą (LCI).

Simptomai ir sveikatos būklė vertinti kiekvieno vizito metu, naudojant CAT ir Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyną (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ).

Pagrindinis tyrimo vertinamasis rodiklis – smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos pagerėjimas, praėjus 4 sav. po gydymo pakeitimo, įvertinus pagal R5–19. Antriniai vertinamieji rodikliai apėmė kitų smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos parametrų pokyčius, įskaitant impulsinės oscilometrijos (Fres, AX ir X5), spirometrijos parametrus ($FEF_{25-75\%}$, FEV_1 , FVC, FEV_1 /FVC, $MEF_{75\%/50\%/25\%}$), statinių plaučių tūrių (RV/TLC, RV, FRC) ir ventiliacijos heterogeniškumo pagerėjimą

Farmakoterapija

1 lentelė. Tyrimo dalyvių (n = 93) demografiniai ir pradinio vizito rodikliai

Parametras	Reikšmė
Amžius, m.	68,5 ± 8,2
Lytis, n (proc.): Vyrų Moterys	76 (81,7) 17 (17,3)
KMI, kg/m ²	27,1 ± 5,1
Rūkymo įpročiai: Esami rūkoriai, n (proc.) Buvę rūkoriai, n (proc.) Pakmečiai	72 (77,4) 21 (22,6) 57,2 ± 26,7
LOPL trukmė, m.	6,9 ± 4,9
Paūmėjimai per pastaruosius vienerius metus: Vidutinio sunkumo Sunkūs	1,52 ± 0,87 0,41 ± 0,51
Spirometrijos parametrai: FEV ₁ , l FEV ₁ , proc. norminio dydžio FVC, l FVC, proc. norminio dydžio FEV ₁ /FVC FEF _{25-75%} norminio dydžio	1,53 ± 0,47 53,4 ± 14,5 2,82 ± 0,68 74,4 ± 13,9 0,54 ± 0,11 27,7 ± 15,4
CAT balas	16,1 ± 11,1
SGRQ balas	34,9 ± 19,4

CAT – LOPL vertinimo testas; FEF_{25-75%} – vidutinis forsuoto iškvėpimo srautas tarp 25 ir 75 proc. FVC; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; KMI – kūno masės indeksas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas.

2 lentelė. Tyrimo parametrų pokyčiai tarp V1 ir V2

Parametras	Pradinio vizito metu nustatyta mediana (tarpkvartilinis reikšmių režis)	Antro vizito metu nustatyta mediana (tarpkvartilinis reikšmių režis)	Δ (95 proc. PI)	p reikšmė
R5–19, cmH ₂ O/l/s	0,90 (0,60, 1,83)	0,70 (0,41, 1,10)	–0,49 (–0,66, –0,33)	< 0,001
Fres, Hz	20,0 (12,1, 29,2)	17,10 (10,10, 21,50)	–3,45 (–5,31, –1,59)	< 0,0001
AX, cmH ₂ O/l	15,40 (7,60, 58,70)	11,0 (6,60, 15,20)	–7,58 (–10,36, –4,80)	< 0,0001
X5, cmH ₂ O/l/s	3,30 (1,70, 9,80)	1,70 (1,30, 7,10)	–0,98 (–1,43, –0,53)	< 0,0001
RV/TLC, proc.	63,0 (49,0–110,0)	56,0 (46,0–106,0)	–6,1 (–9,61, –2,56)	< 0,0001
RV, proc. norminio dydžio	112,0 (90,0,135,0)	106,0 (92,0,125,0)	–10,31 (–18,01, –2,61)	0,0014
FRC, proc. norminio dydžio	107,0 (90,0,120,0)	98,0 (89,0, 115,0)	102,6 (98,27, 106,9)	0,043
ΔN ₂	555,0 (447,0, 964,0)	563,0 (397,0, 633,0)	–150,8 (–294,2, –7,44)	0,093
LCI	8,8 (6,9, 9,6)	7,2 (6,5, 8,1)	–0,85 (–1,55, –0,14)	0,143
FEV ₁ , l	1,55 (1,13, 1,85)	1,69 (1,37, 1,94)	0,14 (0,07, 0,20)	< 0,0001
FEV ₁ , proc. norminio dydžio	54,0 (42,0, 66,0)	59,0 (49,0, 69,5)	5,16 (2,89, 7,43)	< 0,0001
FVC, l	2,73 (2,43, 3,26)	3,0(2,58, 3,39)	0,19 (0,11, 0,27)	< 0,0001
FEV ₁ /FVC	0,54 (0,43, 0,65)	0,56 (0,45, 0,64)	0,01 (–0,002, 0,03)	0,0002
MEF _{75%} , proc. norminio dydžio	32,0 (16,0, 47,0)	36,0 (20,0, 48,0)	2,69 (–0,003, 5,38)	< 0,0001
MEF _{50%} , proc. norminio dydžio	28,0 (16,0, 42,0)	31,0 (18,0, 45,0)	3,79 (1,30, 6,28)	0,0003
MEF _{25%} , proc. norminio dydžio	29,0 (17,0, 55,0)	29,0 (21,0, 51,0)	0,63 (–1,62, 2,89)	0,066
FEF _{25-75%} , proc. norminio dydžio	28,0 (15,0, 39,0)	30,0 (17,5, 44,0)	3,43 (1,2, 5,66)	0,0005
CAT balas	14,0 (11,0, 19,0)	10,0 (7,50, 13,50)	–4,08 (–5,09, –3,08)	< 0,0001
SGRQ balas	31,03 (17,43, 50,44)	19,28 (14,47, 34,64)	–8,75 (–11,58, –5,93)	< 0,0001

AX – reaktyvumo plotas; CAT – LOPL vertinimo testas; FEF_{25-75%} – vidutinis forsuoto iškvėpimo srautas tarp 25 ir 75 proc. FVC; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FRC – funkcinė liekamoji talpa; Fres – rezonansinis dažnis; FVC – forsuota gyvybinė talpa; LCI – plaučių klirenso indeksas; MEF_{75%}, MEF_{50%} ir MEF_{25%} – vidutinio iškvėpimo srautas ties 75 proc., 50 proc. ir 25 proc. FVC; R5–19 – skirtumas tarp pasipriešinimo ties 5 Hz ir 19 Hz; RV – liekamasis tūris; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas; TLC – bendra plaučių talpa; X5 – reaktyvumo plotas ties 5 Hz; ΔN₂ – azoto kiekio pokytis.

(ΔN₂ ir LCI) po 4 sav. Simptomų ir sveikatos būklės pokyčiai įvertinti pagal CAT (minimalus kliniškai reikšmingas skirtumas (MCID) – 2 balai) bei SGRQ (MCID – 4 balai) pokyčius.

Iš viso į tyrimą įtraukti 93 LOPL sergantys pacientai (1 lentelė). Dauguma jų buvo vyrai, vidutinis amžius – 68,5 metų; 77 proc. tyrimo laikotarpiu vis dar rūkė. Pradinis FEV₁ buvo 1,53 l (53 proc. norminio dydžio), per pastaruosius vienerius metus iki įtraukimo į tyrimą jiems pasireiškė 1,52 vidutinio sunkumo ir 0,41 sunkaus paūmėjimo; 75 pacientams (80,1 proc.) pasireiškė bent vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas, o 38 pacientams (40,1 proc.) – bent vienas sunkus paūmėjimas.

Pirminis vertinamasis rodiklis buvo pasiektas – R5–19 reikšmingai pagerėjo, o vidutinis pokytis (95 proc. pasikliautinis intervalas, PI) siekė –0,49 (nuo –0,66 iki –0,33) cmH₂O/l/s (p < 0,0001). Kitų oscilometrijos ir plaučių funkcijos parametrų pokyčiai pateikiami 2 lentelėje. Pastebėtas reikšmingas AX pagerėjimas – vidutinis pokytis buvo –7,58 cmH₂O/l (p < 0,0001, 1B pav.) ir X5 pagerėjimas – vidutinis pokytis buvo –0,99 cmH₂O/l/s (p < 0,0001, 1C pav.). Reikšmingai pagerėjo ir spirometrijos rodikliai: FEF_{25-75%} vidutiniškai padidėjo 3,43 proc. norminio

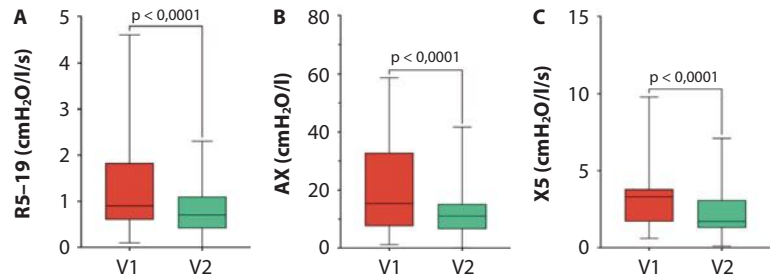
dydžio ($p = 0,0005$, 2A pav.), $FEV_1 - 0,14$ l ($p < 0,0001$, 2B pav.) ir $FVC - 0,19$ l ($p < 0,0001$, 2C pav.). Nustatytas ir statinių plaučių tūrių pagerėjimas, įskaitant vidutinį RV/TLC proc. pagerėjimą per $-6,1$ proc. ($p < 0,0001$, 2D pav.). Reikšmingų ventiliacijos heterogeniškumo pokyčių nenustatyta (tirtas nedidelis pacientų pogrupis ($n = 22$)).

Po taikyto LOPL gydymo BDP, FF ir G deriniu reikšmingai pagerėjo CAT ir SGRQ balai: atitinkamai $-4,09$ balo (nuo $-5,09$ iki $-3,08$, $p < 0,0001$) ir $8,75$ balo (nuo $-11,58$ iki $-5,93$, $p < 0,0001$) (2 lentelė, 3A ir 3B pav.). Antro vizito metu 73 pacientai (78 proc.) pasiekė dviejų balų MCID pagal CAT, o 39 pacientai (42 proc.) – keturių balų MCID pagal SGRQ.

R5-19 pagerėjimas stipriai koreliavo su AX pagerėjimu ($r = 0,85$) ir vidutinio stiprumo koreliacija su $FEF_{25-75\%}$ prognozuojamu pagerėjimu ($r = -0,45$) bei FEV_1 ($r = -0,41$). CAT balo pokytis koreliavo su R5-19 pagerėjimu ($r = 0,40$) ir kitais oscilometrijos parametrais, išskyrus X5, taip pat su FEV_1 pokyčiu ($r = -0,39$) ir $FEF_{25-75\%}$. SGRQ balo padidėjimas silpnai koreliavo su R5-19 pokyčiu ($r = 0,21$), o su kitais smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją atspindinčiais parametrais ryšio nenustatyta.

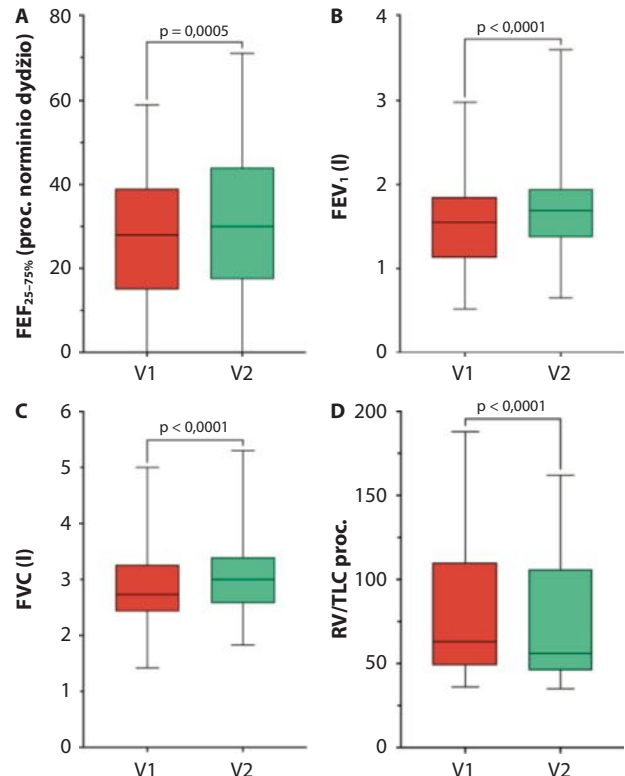
TRIFLOW tyrimas

Trigubos terapijos poveikis oro „spąstų“ susidarymui sergant LOPL nėra pakankamai ištirtas. TRIFLOW tyrimo metu vertintas BDP, FF ir G, skiriamo per suspausto oro dozuotą inhaliatorių, poveikis oro „spąstų“ pasireiškimui. Tyrimas buvo atviras, atsitiktinių imčių, vieno centro, dviejų krypčių kryžminio dizaino. Jame dalyvavo 23 LOPL sergantys pacientai (40–75 metų amžiaus), kurių FEV_1 buvo 30–80 proc. norminio dydžio, vartoję IGK derinius ir kurių RV buvo didesnis nei 120 proc. norminio dydžio. Visi pacientai buvo rūkantys arba buvę rūkoriai, kurių rūkymo istorija – 10 pakmečių ir daugiau. BDP vartotas tiek per įvadinį (angl. *run-in*), tiek per išsplovimo laikotarpį (angl. *wash-out*). Ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai buvo baigti skirti, keičiant trumpo veikimo bronchus plečiančiais vaistais, vartojamais pagal poreikį. Pradiniai plaučių funkcijos matavimai (spirometrija, oscilometrija, viso kūno pletizmografija) buvo atliekami 12 val. laikotarpiu iki pacientų atsitiktinio paskyrimo į BDP, FF ir G arba BDP ir FF grupes. Abu gydymo režimai taikyti po 5 d., po to – išsplovimo laikotarpis, galiausiai pacientai perėjo prie kryžminio gydymo būdo (angl. *cross-over*) (4 pav.). Plaučių funkcija buvo vertinta prieš pirmąją dozę (pirmą dieną) ir pakartotinai – po 12 val. nuo paskutinės dozės (5 d.).



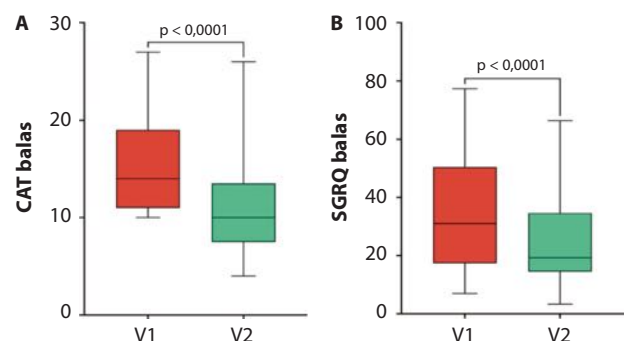
1 pav. Forsuotos oscilometrijos rodiklių pokytis tarp vizitų: A) R5-19; B) AX; C) X5

AX – reaktyvumo plotas; R5-19 – skirtumas tarp pasipriešinimo ties 5 Hz ir 19 Hz; V1 – pradinis vizitas; V2 – antras vizitas; X5 – reaktyvumo plotas ties 5 Hz.



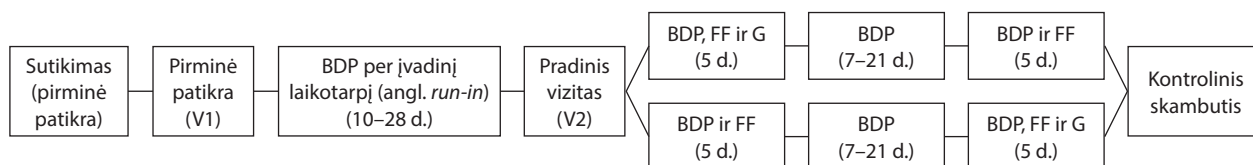
2 pav. Plaučių funkcijos tyrimų rodiklių pokytis tarp vizitų: A) $FEF_{25-75\%}$; B) FEV_1 ; C) FVC; D) RV/TLC – liekamojo tūrio ir bendrosios plaučių talpos santykis

$FEF_{25-75\%}$ – vidutinis forsuoto iškvėpimo srautas tarp 25 ir 75 proc. FVC; FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; RV – liekamas tūris; V1 – pradinis vizitas; V2 – antras vizitas TLC – bendra plaučių talpa.



3 pav. Pacientų sveikatos būklės pokytis tarp vizitų, vertintas pagal: A) CAT balą; B) Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno balą.

CAT – lėtinės obstrukcinės plaučių ligos vertinimo testas; SGRQ – Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas; V1 – pradinis vizitas; V2 – antras vizitas.



4 pav. Tyrimo dizainas

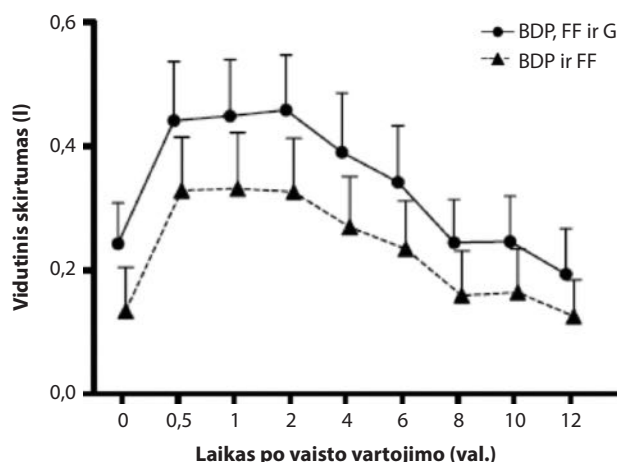
BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio furoatas; G – glikopironis.

Bendrosios pirminės baigties analizė parodė, kad tiek BDP, FF ir G, tiek BDP ir FF pagerino FEV_1 ir RV 5 d., palyginti su pirmą dieną prieš vaisto skyrimą (5, 6 pav.). FEV_1 AUC_{0-12} pokytis, vartojant BDP, F ir G derinį, buvo didesnis, palyginti su BDP ir FF; vidutinis skirtumas – 104 ml; 95 proc. PI – 37, 171 ml; $p = 0,0071$. RV AUC_{0-12} pokytis, vartojant BDP, FF ir G, buvo didesnis, palyginti su BDP ir FF; vidutinis skirtumas – –163 ml; 95 proc. PI – –263, –64 ml; $p = 0,0028$.

BDP, FF ir G reikšmingiau nei BDP ir FF pagerino daugelio plaučių funkcijos rodiklių AUC_{0-12} . Smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo pokytis, matuojant oscilometrija pagal R5–R20 AUC_{0-12} , buvo didesnis vartojant BDP, FF ir G, palyginti su BDP ir FF (vidutinis skirtumas – –0,045 kPa/l/s; $p = 0,0002$). Taip pat gauti reikšmingai geresni Fres, AX ir X5 rodikliai skyrus BDP, FF ir G, tačiau $\Delta X5$ pokytis nebuvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,06$). Įkvėpimo talpa (IC), TLC ir FRC AUC_{0-12} reikšmės tarp grupių statistiškai nesiskyrė, nors TLC ir FRC tendencingai gerėjo skyrus BDP, FF ir G. Specifinio kvėpavimo takų laidumo (sGaw) AUC_{0-12} pokytis taip pat buvo didesnis vartojant BDP, FF ir G ($p = 0,01$).

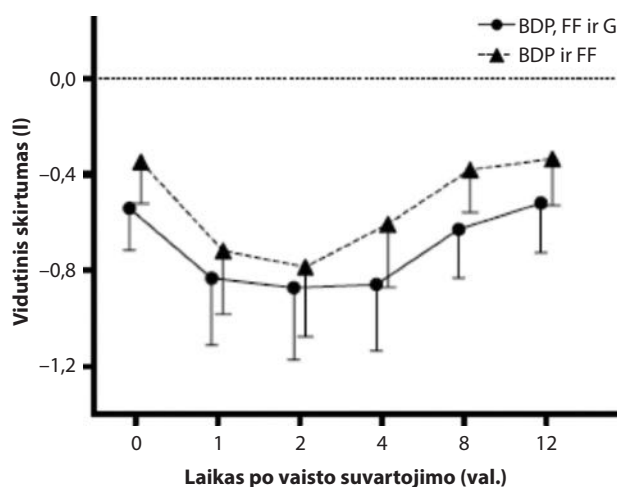
Didžiausio FEV_1 pokytis buvo didesnis vartojant BDP, FF ir G nei BDP ir FF (vidutinis skirtumas – +120 ml; $p = 0,0016$), o didžiausio RV skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (vidutinis skirtumas – –79 ml; $p = 0,11$). R5–R20 didžiausias pokytis, vartojant BDP, FF ir G, buvo reikšmingai didesnis, nei vartojant BDP ir FF (vidutinis skirtumas – –0,036 kPa/l/s; $p = 0,0022$). Mažiausio RV pagerėjimas buvo didesnis vartojant BDP, FF ir G nei BDP ir FF (–179 ml; $p = 0,0097$), o mažiausio FEV_1 gydymo skirtumas (65 ml; $p = 0,08$) nebuvo statistiškai reikšmingas.

Pradiniai AUC_{0-12} matavimai atlikti pacientams, vartojantiems vien BDP. Palyginus BDP ir FF bei pradinis duomenis, nustatyti pokyčiai: FEV_1 AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – +227 ml), RV AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – –558 ml), R5–R20 AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – –0,117 kPa/l/s), visų matavimų $p < 0,0001$. Palyginus BDP, FF ir G bei pradinis duomenis, gauti pokyčiai: FEV_1 AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – +320 ml), RV AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – –678 ml), R5–R20 AUC_{0-12} (vidutinis skirtumas – –0,165 kPa/l/s), visų matavimų $p < 0,0001$.



5 pav. Vidutinis FEV_1 pokytis 5 d., palyginti su pirmos dienos verte prieš vaisto vartojimą. Stulpeliai žymi 95 proc. pasikliautinusius intervalus

BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio furoatas; FEV_1 – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; G – glikopironis.



6 pav. Vidutinio liekamojo tūrio pokytis 5 d., palyginti su pirmos dienos verte prieš vaisto suvartojimą. Stulpeliai žymi proc. pasikliautinusius intervalus

BDP – beklometazono dipropionatas; FF – formoterolio furoatas; G – glikopironis.

DISKUSIJA

MASCOT tyrimo rezultatai parodė reikšmingą smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos ir sveikatos būklės pagerėjimą praėjus 4 sav. nuo gydymo sustiprinimo BDP, FF ir GB deriniu pacientams, jaučiantiems ligos simptomus ir (arba) patiriantiems paūmėjimus vartojant IVBA ir IVMA derinį per sausų miltelių inhaliatorių. Pagrindinė tyrimo vertinamoji baigtis

buvo R5–19 oscilometrijos parametro, taip pat kitų smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją atspindinčių rodiklių, įskaitant $FEF_{25-75\%}$ ir RV/TLC, bei papildomų oscilometrijos parametrų pagerėjimas. Šiuos pokyčius lydėjo kliniškai reikšmingas FEV_1 , simptomų ir gyvenimo kokybės pagerėjimas.

MASCOT – tai realios klinikinės praktikos tyrimas, skirtas įvertinti itin smulkių dalelių trigubos terapijos BDP, FF ir GB veiksmingumą smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai gydyti. Itin smulkių dalelių įkvėpamųjų vaistų formulės veiksmingai pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus, o tai dažnai yra sudėtingiau pasiekti, kai vaistai tiekiami per sausų miltelių inhaliatorius. MASCOT tyrime per 4 sav. žymiai pagerėjo spirometrijos ir pletizmografijos parametrai, o forsuita oscilometrija išryškėjo kaip pagrindinis metodas, skirtas įvertinti smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją LOPL sergantiems pacientams. Ventilacijos heterogeniškumo pokyčių nenustatyta, tačiau tai galėjo lemti mažas pogrupio dalyvių skaičius ($n = 22$), kai buvo vertintas ventilacijos heterogeniškumas.

R5–19, kaip smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo žymuo, pasižymėjo dideliu jautrumu vertinant itin smulkių dalelių trigubos terapijos poveikį smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai, o $\Delta R5-19$ buvo susijęs su $\Delta FEF_{25-75\%}$, vertinant smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją spirometrijos metu, kaip ir su AX. $\Delta R5-19$ taip pat buvo susijęs su LOPL sergančių pacientų simptomų pagerėjimu, vertinant pagal CAT ir SGRQ balus.

Ankstesni (nors ir riboti) tyrimai parodė, kad oscilometrija gali būti naudinga tiriant LOPL sergančius pacientus, atliekant funkcinį plaučių būklės vertinimą bei vertinant galimą gydymo poveikį. Atlikus ECLIPSE tyrimo skerspjūvio analizę, nustatyta, kad impulsinei oscilometrijai būdingas geras pakartojamumas, o pats tyrimas naudingas vertinant ligos sunkumą. Retrospektyvusis tyrimas, kuriame dalyvavo vyresnio amžiaus LOPL sergantys tiriamieji bei sveiki savanoriai, parodė, kad forsuitos oscilometrijos tyrimas gali gana anksti parodyti LOPL būdingus pokyčius, kai spirometrijos rodikliai dar išlieka nepakitę. LOPL sergančių pacientų grupėse nustatytas statistiškai reikšmingas Fres, R5–20 ir X5 padidėjimas. Skerspjūvio tyrime, nagrinėjant ryšius tarp smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos, vertintos impulsine oscilometrija, kompiuterinės tomografijos (KT) ir spirometrijos rodiklių sergant LOPL, nustatyta, kad R5–20 ir X5 reikšmės reikšmingai koreliavo su SGRQ ir modifikuoto Britų medicinos tyrimų tarybos (mMRC) klausimyno balais. Šios koreliacijos buvo statistiškai reikšmingesnės nei FEV_1 arba KT radinių sąsajos su klinikiniais simptomais.

MASCOT tyrimo rezultatai parodė, kad itin smulkių dalelių triguba terapija per vieną mėnesį pastebimai pagerino R5–19, o $\Delta R5-19$ koreliavo su simptomų

palengvėjimu, vertintu pagal CAT. Ši koreliacija buvo lyginama su FEV_1 rodikliu ir viršijo $FEF_{25-75\%}$ bei RV/TLC proc. indeksų diagnostinę vertę. Be to, R5–19 buvo vienintelis smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją atspindintis parametras, koreliuojantis su SGRQ. Tyrimų, kuriuose vertinta oscilometrijos reikšmė vertinant gydymo poveikį LOPL sergantiems asmenims, nėra daug. Viename jų analizuotas indakaterolio, glikopironio ir tiotropio derinio veiksmingumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkią LOPL. Molino ir kt. nustatė, kad oscilometrija buvo jautresnė nei spirometrija vertinant kvėpavimo takų obstrukcijos pokyčius. Nedideliame koncepciniame tyrime, kuriame prie esamo gydymo IGK ir IVBA deriniu buvo pridėtas tiotropis arba aklidinis, nustatyta, kad periferinių kvėpavimo takų pasipriešinimas (R5–R20) reikšmingai sumažėjo vartojant aklidinį, o abiejų gydymo schemų metu buvo stebėtas statistiškai reikšmingas Fres pagerėjimas, tačiau R5 reikšmės reikšmingai nesikeitė. Nedideliame 3 mėn. trukmės Pisi ir kt. tyrime nustatyta, kad itin smulkių dalelių BDP ir FF formulė pagerina pacientų, sergančių sunkia LOPL, smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją, vertinant pagal R5–20 ir RV/TLC, o pagerėjimas koreliavo su CAT balu. MASCOT tyrime po 4 sav. užfiksuota smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos, bendrų plaučių funkcijos rodiklių ir pacientų sveikatos būklės sąsaja dar labiau pagrindžia smulkiųjų kvėpavimo takų svarbą paciento gyvenimo kokybei. Smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija gali prisidėti prie oro „spastų“ susidarymo (tyrime vertinta pagal RV/TLC santykį) ir plaučių hiperinfliacijos, todėl ankstyvas smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos pagerėjimas per pirmas 4 sav. gali būti viena iš priežasčių, lėmusių greitą simptomų palengvėjimą.

MASCOT tyrimas realios klinikinės praktikos sąlygomis patvirtino TRIBUTE atsitiktinių imčių tyrimo rezultatus, kurie parodė didesnę FEV_1 pagerėjimą, palyginti su pradiniu, vartojant BDP, FF ir G, palyginti su indakaterolio ir glikopironio deriniu 12 ir 40 sav., taip pat pagerėjo bendras SGRQ balas pacientams, patiriantiems LOPL paūmėjimus. Nors tai buvo atviras IVBA ir IVMA keitimo tyrimas, MASCOT tyrimo laikotarpiu stebėtas 140 ml FEV_1 pagerėjimas, o vidutinis CAT ir SGRQ balų pagerėjimas po 4 sav. siekė –4,08 ir –8,75 balo – rezultatai buvo dar geresni nei atsitiktinių imčių tyrimuose. Keletas realios klinikinės praktikos tyrimų (TRITRIAL, TriOptimize, TRICOP, TRIWIN, TRIBUNE) parodė, kad itin smulkių dalelių triguba terapija BDP, FF ir G reikšmingai pagerina LOPL sergančių pacientų sveikatos būklę, gyvenimo ir miego kokybę bei gydymo laikymąsi. Pagerėjimas stebėtas jau po 24 sav., įskaitant plaučių funkcijos rodiklių gerėjimą ir simptomus lengvinančių vaistų vartojimo sumažėjimą. Didelė dalis pacientų (apie 80–86 proc.) pasiekė kliniškai reikšmingą CAT balo

sumažėjimą (2 balais ir daugiau), o MASCOT tyrime 78 proc. pacientų tokį pagerėjimą pasiekė jau po 4 sav.

Pagrindinė tyrimo stiprybė – išsamus smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos vertinimas ir tai, kad tyrimas buvo atliktas realios klinikinės praktikos sąlygomis. Nors tyrimo trukmė (4 sav.) gali būti vertinama kaip ribojimas, pagrindinis tikslas buvo įvertinti ankstyvą terapijos poveikį. Tyrime nebuvo placebo grupės, tačiau tai atitiko etikos principus, nes įtraukti LOPL sergantys pacientai, kuriems pasireiškia ligos simptomai ir paūmėjimų anamnezė.

TRIFLOW tyrime daugiausia dėmesio skirta LOPL sergantiems pacientams, kuriems pagal RV nustatyti oro „spąstai“. Atliekant pirminės vertinamosios baigties analizę (AUC_{0-12}), pagal FEV_1 ir RV, BDP, FF ir G buvo veiksmingesnis nei BDP ir FF, o tai rodo, kad G, esantis itin smulkių dalelių BDP, FF ir G sudėtyje, sumažino oro „spąstų“ pasireišimo dažnį. Be to, žymesnis R5–R20 AUC_{0-12} pagerėjimas, vartojant BDP, FF ir G, palyginti su BDP ir FF, rodo, kad G taip pat sumažino smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimą. Rezultatai rodo teigiamą poveikį smulkiesiems kvėpavimo takams ir mažėjančią oro „spąstų“ pasireišimo dažnį. Antrinė analizė, kurios metu lyginta BDP ir FF bei BDP, parodė, kad FF pagerino FEV_1 , RV ir impulsinės oscilometrijos rodiklius, įskaitant R5–R20 AUC_{0-12} . Šie rezultatai taip pat rodo teigiamą poveikį, susijusį su oro „spąstų“ dažnio sumažėjimu, smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijai. Poveikio dydžių analizės duomenimis, F vartojimas 5 d. pagerino RV AUC_{0-12} 558 ml ir FEV_1 AUC_{0-12} – 227 ml. Šis lyginimas su pradiniais duomenimis taip pat atskleidė papildomą G naudą per 5 d., nes BDP, F ir G bei BDP gydymo skirtumai atitinkamai siekė – 678 ml RV AUC_{0-12} ir +320 ml FEV_1 AUC_{0-12} .

5 d. užfiksuoti didžiausių plaučių funkcijos rodiklių pokyčiai (BDP, FF ir G, palyginti su BDP ir FF) atitiko tą pačią rezultatų tendenciją, kaip ir AUC_{0-12} analizėje, išskyrus RV, kurio skaitinis skirtumas buvo mažesnis (65 ml) ir statistiškai nereikšmingas ($p = 0,08$). Šie rezultatai gali būti paaiškinami tuo, kad pirmo bronchus plečiančio vaisto (FF) sukeltas oro „spąstų“ dažnio sumažėjimas buvo santykinai didelis ir siekė galimą didžiausio poveikio ribą, todėl antras bronchus plečiantis vaistas (G) galėjo lemti santykinai nedidelį rodiklių pagerėjimą. Tiek pagal AUC_{0-12} , tiek pagal didžiausių reikšmių matavimus, RV pasižymėjo didžiausiu jautrumu iš visų plaučių tūrio rodiklių nustatant skirtumus tarp BDP, FF ir G bei BDP ir FF, o tai siejama su tuo, kad į tyrimą įtrauktų pacientų RV viršijo 120 proc. norminio dydžio.

Naudojant impulsinės oscilometrijos metodą, buvo galima veiksmingai įvertinti kvėpavimo takų pasipriešinimą ir reaktyvumą. R5–R20 yra plačiai pripažintas smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo rodiklis, o ankstesni tyrimai parodė, kad bronchus plečiantys

vaistai jį pagerina. TRIFLOW tyrime nustatytas R5–R20 ir RV pagerėjimas rodo, kad geresnė smulkiųjų kvėpavimo takų funkcija, pasiekta vartojant bronchus plečiančius vaistus, prisidėjo prie oro „spąstų“ dažnio mažinimo. X5, Fres, AX siejami su plaučių tamprumu ir elastingumu. Tiek G, tiek FF komponentai, būdami itin smulkių dalelių trigubos terapijos sudėtyje, nuosekliai gerino šiuos parametrus.

Galimas tyrimo apribojimas – santykinai nedidelė imtis. Vis dėlto, ji buvo panaši į kitus kryžminio dizaino tyrimus, kuriuose tirtas ilgo veikimo bronchus plečiančių vaistų poveikis plaučių funkcijai. Be to, atrinkus pacientus, kuriems nustatyti oro „spąstai“ (RV viršija 120 proc. norminio dydžio), pavyko užtikrinti tiriamosios populiacijos homogeniškumą ir sumažinti galimą plaučių funkcijos duomenų variabilumą.

APIBENDRINIMAS

LOPL labai pažeidžia smulkiuosius kvėpavimo takus: pasireiškia epitelio ir poepitelinio audinio sustorėjimas, sumažėja kolageno tankis, kaupiasi gleivės, vyksta alveolių elastinių jungčių destrukcija. Smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija susijusi su FEV_1 sumažėjimu, padidėjusia hiperinfliacija, oro „spąstais“ ir blogesne sveikatos būkle. Dėl šios priežasties labai svarbus laiku skiriamas tinkamas gydymas. MASCOT tyrimo rezultatai parodė, kad pakeitus gydymą iš IVBA ir IVMA derinio į itin smulkių dalelių trigubą terapiją BDP, FF ir G deriniu, pacientams, jaučiantiems simptomus arba patiriantiems LOPL, reikšmingai pagerėjo smulkiųjų kvėpavimo takų funkcija. Vienas pagrindinių tyrimų, leidžiančių nustatyti ankstyvus pokyčius – oscilometrija. Pagerėjimas, užfiksuojamas jau per 4 sav., rodo kliniškai reikšmingą pacientų sveikatos būklės ir gyvenimo kokybės pagerėjimą. Šis tyrimas dar labiau pabrėžia klinikinę smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos diagnozavimo ir tikslingo gydymo svarbą sergant LOPL, taip pat ankstyvą itin smulkių dalelių trigubos terapijos veiksmingumą smulkiesiems kvėpavimo takams. Rezultatai turėtų būti patvirtinti ilgesnės trukmės tyrimuose, kuriuose būtų vertinama galima fiziologinio pagerėjimo sąsaja su paūmėjimų prevencija ir gyvenimo kokybės gerėjimu. TRIFLOW tyrimo rezultatai parodė, kad LOPL sergantiems pacientams, kuriems nustatyta plaučių hiperinfliacija, gydymas BDP, FF ir G deriniu pagerino FEV_1 , RV bei smulkiųjų kvėpavimo takų funkciją, sumažino oro „spąstus“ ir pagerino oro srautą, o tai objektyvizuoti leido paprastas, lengvai atliekamas oscilometrijos tyrimas.

Straipsnis parengtas pagal publikacijas: Gogali A, Kostikas K, Kyriakopoulos C, Potonos D, Porpodis K, Tsiouprou I, et al. Managing small airways dysfunction in COPD patients in real life under fixed triple combination of beclomethasone/formoterol/glycopyrronium: the MASCOT real world evidence study. Int J Chron

Obstruct Pulmon Dis. 2025; 20:1651-63; Dean J, Panainte C, Khan N, Singh D. The TRIFLOW study: a randomised, cross-over study evaluating the effects of extrafine beclometasone/formoterol/glycopyrronium on gas trapping in COPD. Respir Res. 2020;21(1):323.

NAUJIENA

Nuo 2025 m. liepos mėn. BDP, FF ir G Lietuvoje prieinamas ne tik per suspausto oro dozuotą inhaliatorių, bet ir per dozuotą sausų miltelių inhaliatorių „NEXThaler“, išlaikant itin smulkių vaisto dalelių

formavimą. Taip sudaromos platesnės gydymo galimybės LOPL sergantiems pacientams. „NEXThaler“ turi pacientui patogią „grįžtamojo ryšio“ sistemą. Teisingai įkvėpus, pasigirsta spragtelėjimas bei sumažėja likusių dozių skaičius skaičiuotuve. Įkvėpimui užtikrinti reikalingas mažas optimalus įkvėpimo srautas – 35 l/min. Tinkamai neįkvėpus, dozė grąžinama į dozių rezervuarą, ji neprarandama ir nesikaupia, nėra pavojaus suvartoti per didelę dozę. Taigi, prietaisas sumažina vaisto įkvėpimo klaidas, padeda greičiau išmokti teisingo inhaliavimo technikos.

Alektinibo veiksmingumas ir saugumas gydant išplitusiu ALK teigiamu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu sergančius pacientus: ALEX klinikinio tyrimo rezultatai

EFFICACY AND SAFETY OF ALECTINIB IN PATIENTS WITH ADVANCED ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: DATA FROM THE ALEX CLINICAL TRIAL

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Taikinių terapija reikšmingai pagerino nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio (NSLPV) pacientų išgyvenamumą ir gyvenimo kokybę. Alektinibas, selektyvus anaplastinės limfomos kinazės (ALK) inhibitorius, veiksmingas tiek sisteminiu lygmeniu, tiek centrinėje nervų sistemoje (CNS), gydant pažengusį ALK teigiamą NSLPV. ALEX yra pirmasis pasaulinis III fazės klinikinis tyrimas, kuriame tiesiogiai palyginti du ALK inhibitoriai (alektinibas ir krizotinibas), skiriant juos kaip pirmos eilės gydymą. ALEX tyrimo stebėsenos rezultatai pagrindžia alektinibo kaip pirmos eilės gydymo standartą pacientams, sergantiems anksčiau negydytu ir išplitusiu ALK teigiamu NSLPV.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, anaplastinės limfomos kinazė, alektinibas, bendras išgyvenamumas, išgyvenamumas be ligos progresavimo.

Summary. Targeted therapy has significantly improved the survival and quality of life of patients with NSCLC. Alectinib, a highly selective inhibitor of anaplastic lymphoma kinase (ALK), has shown systemic and central nervous system (CNS) efficacy in the treatment of advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. ALEX was the first global phase III head-to-head comparison of two ALK inhibitors (alectinib and crizotinib) in the first-line setting. ALEX was the first trial to directly compare two ALK inhibitors in the first-line setting of advanced ALK-positive NSCLC patients. Follow-up results from the ALEX study continue to support alectinib as the first-line, preferred standard of care for patients with previously untreated, advanced ALK-positive NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, anaplastic lymphoma kinase, alectinib, progression-free survival.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1748>

IVADAS

Plaučių vėžys yra pagrindinė su vėžiu susijusi mirties priežastis visame pasaulyje [1], o nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) sudaro apie 85 proc. plaučių vėžio atvejų [2]. Metastazavusiu NSLPV sergančių pacientų penkerių metų išgyvenamumo rodiklis išlieka itin mažas ir siekia tik 4 proc. [3]. Pastaraisiais dešimtmėčiais taikinių terapija tapo reikšmingu proveržiu šios ligos gydyme ir prailgino pacientų, ypač tų, kurių navikuose randamos chimerinio baltymo anaplastinės limfomos kinazės (angl. *echinoderm microtubule-associated protein-like 4-anaplastic lymphoma kinase*, EML4-ALK) translokacijos, gyvenimo trukmę [4]. EML4-ALK pirmą kartą aptiktos 2007 m. sergantiesiems NSLPV, o tai atvėrė naują kryptį išplitusiems NSLPV gydyti [5]. Jos aptinkamos maždaug 5 proc.

NSLPV atvejų, dažniau nustatomos jaunesnio amžiaus pacientams, kurie niekada nerūkė arba rūkė labai mažai, taip pat esant adenokarcinomos histologiniam tipui [6]. Pacientus, sergančius anaplastinės limfomos kinazės (ALK) teigiamu NSLPV, galima veiksmingai gydyti vaistais – ALK tirozinkinazės inhibitoriais (TKI). 2011 m. krizotinibas patvirtintas kaip išplitusio ALK teigiamo NSLPV pirmos eilės gydymo standartas, o jo skyrimas žymiai pagerino pacientų išgyvenamumo rezultatus [7]. III fazės klinikinis tyrimas PROFILE 1014, kuriame vertintas krizotinibo veiksmingumas, palyginti su chemoterapija, parodė ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo krizotinibo grupėje – 10,9 mėn., palyginti su 7,0 mėn. chemoterapijos grupėje (rizikos santykis (RS) – 0,45). Atsako dažnis taip pat buvo didesnis krizotinibo grupėje – 74 proc.,

palyginti su 45 proc. chemoterapijos grupėje. Vis dėlto daugumai pacientų, gydytų krizotinibu, dėl riboto vaisto patekimo į centrinę nervų sistemą (CNS) arba įgyto atsparumo vaistui liga progresuodavo per vienerius metus [8]. Siekiant spręsti šias problemas, sukurti naujos (II) kartos ALK TKI – alektinibas, ceritinibas ir brigatinibas bei III kartos lorlatinibas [9]. Dėl palankesnių farmakologinių savybių (geresnio patekimo į CNS, veikimo prieš atsparias mutacijas) šie vaistai pakeitė pirmosios kartos TKI krizotinibą ir tapo pirmos eilės gydymo standartu pacientams, sergantiems išplitusiu ALK teigiamu NSLPV [10].

Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society For Medical Oncology*, ESMO) ir Jungtinių Amerikos Valstijų Nacionalinis išsamusis vėžio tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) rekomenduoja naujai diagnozuotam pažengusiam ALK teigiamam NSLPV gydyti skirti naujos kartos TKI, tarp kurių alektinibas nurodomas kaip pagrindinis pasirinkimas [11, 12]. Šios rekomendacijos pagrįstos III fazės atsitiktinių imčių ALEX klinikinio tyrimo rezultatais. Pirminio duomenų vertinimo metu (2017 m. vasario 9 d.), po maždaug 18 mėn. stebėsenos laikotarpio abejose grupėse ALEX tyrimas parodė reikšmingai pagerėjusį išgyvenamumą be ligos progresavimo pacientams, gydytiems alektinibu, palyginti su krizotinibu, sergant anksčiau negydytu pažengusiu ALK teigiamu NSLPV [13]. Alektinibo grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana nepasiekta, o krizotinibo grupėje ji siekė 11,1 mėn. Nepriklausomo vertinimo komiteto (NVK) duomenimis, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 25,7 mėn. gydant alektinibu ir 10,4 mėn. gydant krizotinibu [13]. Tęstinėje ALEX analizėje (2017 m. gruodžio 1 d.), po papildomo 10 mėn. stebėsenos laikotarpio, alektinibo grupėje užfiksuoti geresni išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai, palyginti su krizotinibu (RS – 0,43, 95 proc. pasikliautinasis intervalas (PI) – 0,32–0,58) [14].

KLINIKINIO TYRIMO DIZAINAS

ALEX yra III fazės atsitiktinių imčių, daugiacentris klinikinis tyrimas, į kurį įtraukti 303 vyresni nei 18 metų pacientai, sergantys anksčiau negydytu III arba IV stadijos ALK teigiamu NSLPV. Tiriamieji atsitiktinai suskirstyti į alektinibo ir krizotinibo grupes (santykiu 1 su 1). Pirmosios grupės pacientams (n = 152) skirtas alektinibas (600 mg du kartus per parą), antrosios (n = 151) – krizotinibas (250 mg du kartus per parą) iki ligos progresavimo, toksiškumo arba mirties. Abiejų grupių pradinės charakteristikos buvo subalansuotos (1 lentelė). Pacientai stratifikuoti pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) funkcinę būklę

(0 arba 1, palyginti su 2), rasę (azijiečiai, palyginti su ne azijiečiais) ir CNS metastazių (ne)buvimą pradinio vertinimo metu. Tyrime galėjo dalyvauti pacientai, kuriems diagnozuotos besimptomės CNS metastazės. Gydymo pradžioje, NVK vertinimu, 122 pacientams (40,3 proc.) nustatytos CNS metastazės: 64 alektinibo ir 58 krizotinibo grupėje.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis – tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo. Antrinės vertinamosios baigtys: NVK įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo, objektyvaus atsako dažnis, bendras išgyvenamumas ir saugumas. NVK duomenys vertinti tik pirminės duomenų analizės metu, vėlesnėse analizėse jie nebebuvo skaičiuojami.

Radiologiniai tyrimai atlikti visiems pacientams pradinio vertinimo metu ir kas 8 sav. iki ligos progresavimo arba mirties. Išgyvenamumas be ligos progresavimo apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki patvirtinto ligos progresavimo arba mirties datos, atsižvelgiant į tai, kas įvyko anksčiau. Bendras išgyvenamumas apibrėžtas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki mirties nuo bet kokios priežasties datos.

REZULTATAI

2018 m. lapkričio 30 d. duomenų vertinimo metu vidutinė išgyvenamumo stebėsenos trukmė buvo 37,8 mėn. (nuo 0,5 iki 50,7) alektinibo grupėje ir 23,0 mėn. (nuo 0,3 iki 49,8) krizotinibo grupėje. Ligos progresavimas stebėtas 203 pacientams: 81 (53,3 proc.) alektinibo grupėje, palyginti su 122 (80,8 proc.) krizotinibo grupėje. Tyrėjo įvertintas išgyvenamumas be ligos progresavimo reikšmingai ilgesnis gydant alektinibu, palyginti su krizotinibu (RS – 0,43, 95 proc. PI – 0,32–0,58; 1 pav.). Alektinibo grupėje išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo net tris kartus ilgesnė nei krizotinibo grupėje (atitinkamai – 34,8 mėn., 95 proc. PI – 17,7, viršutinė riba nepasiekta, palyginti su 10,9 mėn., 95 proc. PI – 9,1–12,9). Po pirminės duomenų analizės išgyvenamumas be ligos progresavimo pakartotinai nevertintas [13].

Alektinibo pranašumas stebėtas nepriklausomai nuo CNS metastazių buvimo. Pacientams, kuriems

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

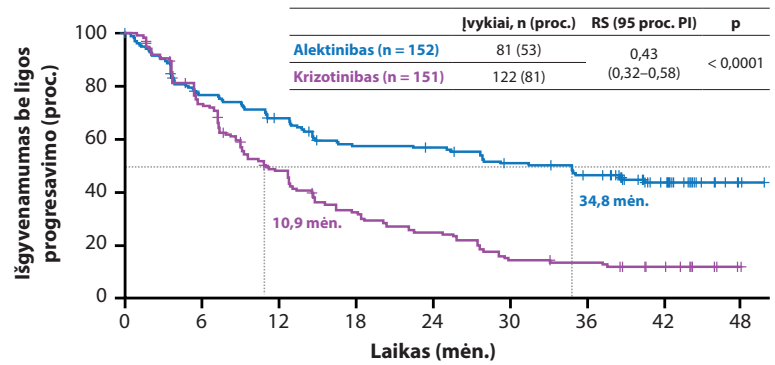
Požymiai	Alektinibas (n = 152)	Krizotinibas (n = 151)
Amžius, metai (mediana, ribos)	58 (25–88)	54 (18–91)
Vyrai ir moterys, proc.	45 ir 55	42 ir 58
Azijiečiai ir ne azijiečiai, proc.	45 ir 55	46 ir 54
ECOG 0–1 ir 2 proc.	93 ir 7	93 ir 7
CNS metastazės* – taip ir ne, proc.	42 ir 58	38 ir 62

* Įvertinta nepriklausomo vertinimo komiteto.

CNS – centrinė nervų sistema; ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; proc. – procentai.

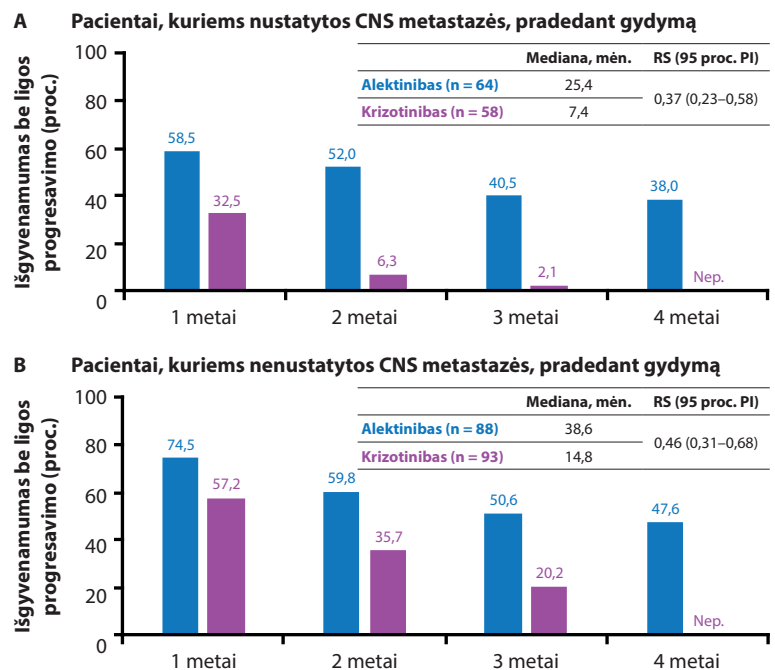
gydymo pradžioje diagnozuotos CNS metastazės, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 25,4 mėn. (95 proc. PI – 9,2, viršutinė riba nepasiekta) skiriant alektinibą (n = 64) ir 7,4 mėn. (95 proc. PI – 6,6–9,6) skiriant krizotinibą (n = 58) (RS = 0,37, 95 proc. PI – 0,23–0,58). Tarp pacientų, kuriems CNS metastazių nebuvo, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 38,6 mėn. (95 proc. PI – 22,4, viršutinė riba nepasiekta) alektinibo grupėje (n = 88), palyginti su 14,8 mėn. (95 proc. PI – 10,8–20,3) krizotinibo grupėje (n = 93) (RS = 0,46, 95 proc. PI – 0,31–0,68). Ketintų gydyti pacientų grupėje alektinibas užtikrino ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo po vienerių, dvejų, trejų ir ketverių metų, palyginti su krizotinibu. Praėjus ketveriems metams nuo gydymo pradžios, 43,7 proc. alektinibu gydytų pacientų ligos progresavimas nenustatytas. Išgyvenamumo be ligos progresavimo dažnis buvo didesnis vartojant alektinibą nei krizotinibą, nepriklausomai nuo CNS metastazių buvimo prieš gydymą (2 pav.).

Atnaujinti bendro išgyvenamumo duomenys vertinti 2019 m. lapkričio 29 d., po papildomo 12 mėn. stebėsenos laikotarpio nuo galutinės NVK duomenų vertinimo datos. Vidutinė bendro išgyvenamumo stebėsenos trukmė buvo 48,2 mėn. (nuo 0,5 mėn. iki 62,7 mėn.) alektinibo grupėje ir 23,3 mėn. (nuo 0,3 mėn. iki 60,6 mėn.) krizotinibo grupėje. Iš viso mirė 113 pacientų: 51 (33,6 proc.) alektinibo grupėje ir 62 (41,1 proc.) krizotinibo grupėje. Alektinibo grupėje bendro išgyvenamumo mediana buvo nepasiekta, o krizotinibo grupėje – 57,4 mėn. (95 proc. PI – 34,6, viršutinė riba nepasiekta) (3 pav.). Tyrimas parodė kliniškai reikšmingą bendro išgyvenamumo pagerėjimą gydant alektinibu. Penkerių metų bendro išgyvenamumo rodiklis buvo 62,5 proc. (95 proc. PI – 54,3–70,8) alektinibo grupėje, palyginti su 45,5 proc. (95 proc. PI – 33,6–57,4) krizotinibo grupėje (4 pav.). Po penkerių metų 53 pacientai (34,9 proc.) alektinibo grupėje ir 13 pacientų (8,6 proc.) krizotinibo grupėje tęsė pradinį klinikinio tyrimo gydymą. Alektinibo nauda bendram išgyvenamumui stebėta daugelyje pacientų pogrupių, įskaitant ir tuos, kuriems tyrimo pradžioje nustatytos CNS



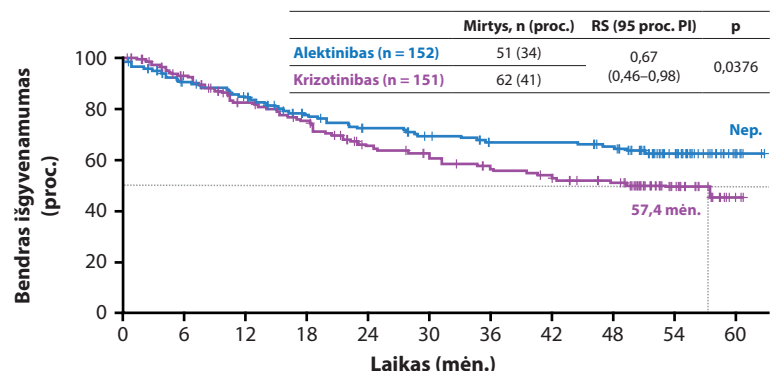
1 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo alektinibo grupėje, palyginti su krizotinibo grupe (ALEX tyrimo duomenys)

mėn. – mėnesiai; n – pacientų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.



2 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo alektinibo grupėje, palyginti su krizotinibo grupe (ALEX tyrimo duomenys): A – prieš gydymą nustatytos CNS metastazės; B – prieš gydymą nenustatytos CNS metastazės

CNS – centrinė nervų sistema; mėn. – mėnesiai; n – pacientų skaičius; nep. – nepasiekta; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.



3 pav. Bendras išgyvenamumas alektinibo grupėje, palyginti su krizotinibo grupe (ALEX tyrimo duomenys)

mėn. – mėnesiai; n – pacientų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

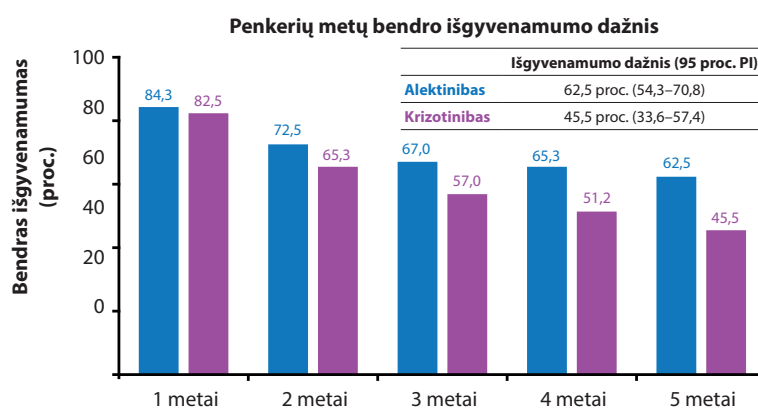
Farmakoterapija

metastazės, ir tuos, kuriems CNS metastazių nebuvo (5 pav.) [10].

Tyrimo laikotarpiu be ligos progresavimo ir neskyrus jokio tolesnio gydymo mirė 21 pacientas. 2019 m. lapkričio 29 d. duomenų rinkimo pabaigoje iš 84 pacientų alektinibo grupėje ir 114 pacientų krizotinibo grupėje, kai buvo nustatytas ligos progresavimas, tolesnis gydymas skirtas atitinkamai 60,7 proc. ir 63,2 proc. pacientų. Nustačius ligos progresavimą, kiti naujos kartos ALK TKI skirti 38,1 proc. alektinibo grupės pacientų ir 53,5 proc. krizotinibo grupės pacientų. Alektinibo grupės pacientams skirtas krizotinibas (13,1 proc.), lorlatinibas (13,1 proc.), brigatinibas (9,5 proc.) ir ceritinibas (8,3 proc.), o krizotinibo grupėje – ceritinibas (21,1 proc.), alektinibas (21,1 proc.), brigatinibas (9,6 proc.) ir lorlatinibas (8,8 proc.). Chemoterapija pemetreksedu alektinibo ir krizotinibo grupėse skirta atitinkamai 26,2 proc. ir 11,4 proc. pacientų.

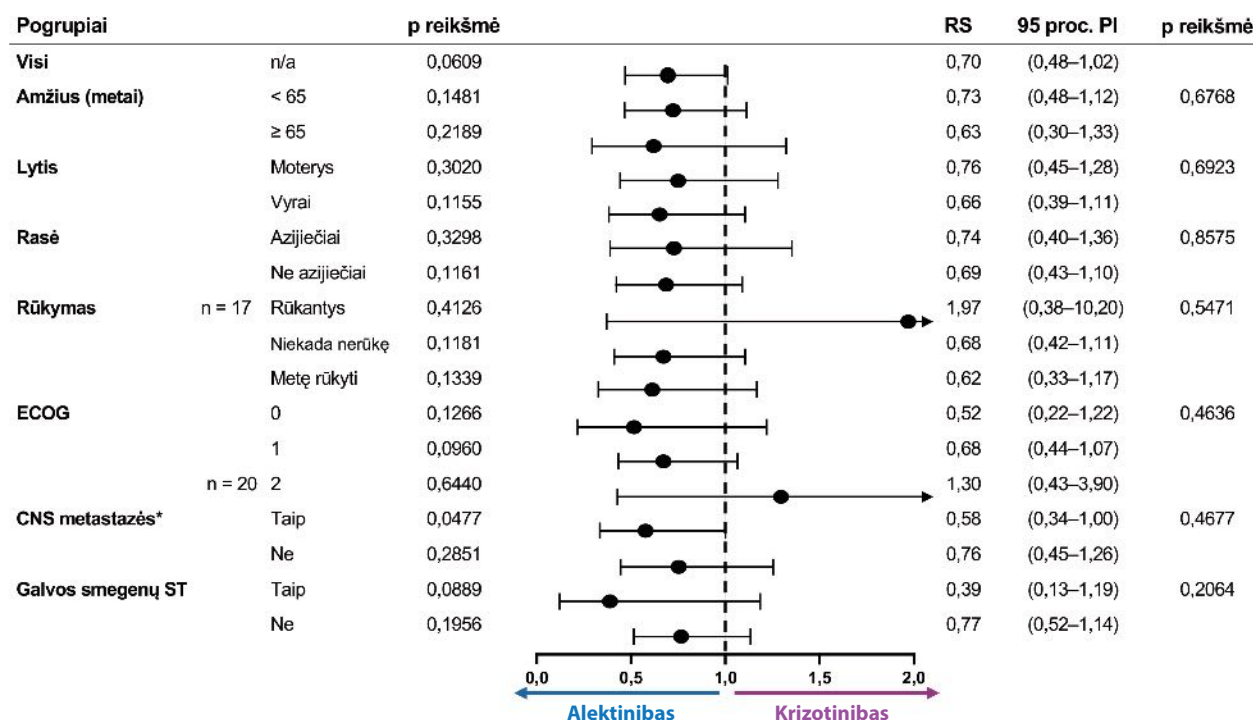
2019 m. lapkričio 29 d. duomenų vertinimo metu vidutinė gydymo alektinibu trukmė buvo 28,1 mėn., o krizotinibu – 10,8 mėn. Nepageidajamų reakcijų pasireiškimo dažnis buvo panašus abejose gydymo grupėse: III–V laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 52,0 proc. pacientų, kuriems skirtas alektinibas, ir 56,3 proc. pacientų, kuriems skirtas

krizotinibas; nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo sumažinti vaisto dozę, pasireiškė atitinkamai 20,4 proc. ir 19,9 proc. pacientų; nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių laikinai sustabdytas gydymas, pasireiškė atitinkamai 26,3 proc. ir 26,5 proc. pacientų, o nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių nutrauktas gydymas, pasireiškė atitinkamai 14,5 proc. ir 14,6 proc. pacientų. Dažniausios III arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, vartojant alektinibą, buvo anemija (5,9 proc.), padidėjęs aspartato transaminazės aktyvumas (5,3 proc.), padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (4,6 proc.) ir pneumonija (4,6 proc.), o vartojant krizotinibą – padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas (15,9 proc.), aspartato



4 pav. Bendro išgyvenamumo dažnis

PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai.



5 pav. Bendro išgyvenamumo palyginimas, atsižvelgiant į pagrindinius demografinius ir klininius duomenis

* Įvertinta nepriklausomo vertinimo komiteto.

CNS – centrinė nervų sistema; ECOG – Rytų jungtinės onkologijos grupė; n – pacientų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; proc. – procentai; RS – rizikos santykis.

aminotransferazės aktyvumas (10,6 proc.), neutropenija (5,3 proc.) bei kreatinfosfokinazės aktyvumas kraujyje (4,0 proc.).

DISKUSIJA

ALEX yra pirmasis ir didžiausias pasaulinis atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame lygintas pirmos eilės gydymas naujos kartos ALK TKI ir krizotinibu. Remiantis tyrimo rezultatais, naujos kartos ALK TKI užtikrino ilgesnį išgyvenamumą be ligos progresavimo ir geresnį bendrą išgyvenamumą. Pacientams, sergantiems anksčiau negydytu ALK teigiamu NSLPV, stebėtas žymiai geresnis išgyvenamumas be ligos progresavimo skiriant gydymą alektinibu, palyginti su krizotinibu (RS – 0,43, 95 proc. PI – 0,32–0,58; bendro išgyvenamumo mediana atitinkamai – 34,8 mėn. ir 10,9 mėn.) [10]. Šie tyrimo rezultatai patvirtina tarptautinių gydymo gairių rekomendacijas skirti naujos kartos ALK TKI kaip pirmos eilės gydymą sergantiesiems pažengusiu anksčiau negydytu ALK teigiamu NSLPV, o alektinibas – rekomenduojamas pasirinkimas [11, 12]. ALEX tyrimo metu nustatyta 10,9 mėn. krizotinibo grupės išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana atitinka kitų III fazės atsitiktinių imčių tyrimų duomenis: III fazės PROFILE 1014 klinikiname tyrime, kuriame lygintas krizotinibo ir chemoterapijos derinio veiksmingumas, vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo, vartojant krizotinibą, buvo 10,9 mėn. [15]; III fazės ALTA-1L tyrimo duomenimis, pirmos eilės gydymui taikant krizotinibą, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 9,2 mėn. [16].

Atlikti klinikiniai tyrimai su kitais naujos kartos ALK TKI, skiriant juos kaip pirmos eilės gydymą pacientams, sergantiems ALK teigiamu NSLPV, taip pat parodė geresnį išgyvenamumą be ligos progresavimo, palyginti su chemoterapija arba krizotinibu. III fazės ASCEND-4 tyrime, kuriame lygintas gydymas ceritinibu ir chemoterapija platinos pagrindu, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo atitinkamai 16,6 mėn. (95 proc. PI – 12,6–27,2) ir 8,1 mėn. (95 proc. PI – 5,8–11,1) [17]. ALTA-1L tyrime, kuriame brigatinibas lygintas su krizotinibu, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana brigatinibo grupėje buvo 29,4 mėn. (95 proc. PI – 21,2, viršutinė reikšmė nepasiekta) [16].

ALEX tyrime, po vidutinės 48,2 mėn. išgyvenamumo stebėsenos trukmės, bendro išgyvenamumo mediana alektinibo grupėje nepasiekta, o skiriant krizotinibą – 57,4 mėn. (stratifikuotas RS – 0,67, 95 proc. PI – 0,46–0,98). Stebėtas kliniškai reikšmingas 17 proc. penkerių metų bendro išgyvenamumo dažnio skirtumas – 62,5 proc. alektinibo grupėje, palyginti su 45,5 proc. krizotinibo grupėje (3 pav.) [10]. PROFILE 1014 klinikinio tyrimo duomenimis, ketverių metų bendro išgyvenamumo dažnis (56,6 proc.) [15] siek tiek didesnis nei nurodyta ALEX tyrimo krizotinibo

grupėje (51,2 proc.). Šį nedidelį skirtumą galima paaiškinti didesniu CNS metastazių dažniu prieš gydymo pradžią ALEX tyrime ir PROFILE 1014 tyrimo sąlyga, kad jame galėjo dalyvauti tik pacientai, kurių smegenų metastazės jau buvo gydytos.

Pasireiškus ligos progresavimui arba simptomų pablogėjimui, ALK TKI skirti didesnei daliai pacientų krizotinibo grupėje (53,5 proc.), palyginti su alektinibo grupe (38,1 proc.). Chemoterapija pemetreksedo pagrindu dažniau skirta alektinibo grupėje (26,2 proc.), palyginti su krizotinibo grupe (11,4 proc.). Šie duomenys rodo didesnę galimybę taikyti patvirtintus ir eksperimentinius ALK TKI po krizotinibo skyrimo, palyginti su alektinibu, ypač ALEX tyrimo laikotarpiu [10]. Naujos kartos ALK TKI taikymas kaip gelbėjimo terapija yra įmanomas, tačiau jų poveikis bendram išgyvenamumui išlieka nepakankamai aiškus. II fazės lorlatinibo registracijos tyrime išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana nepasiekta pacientams, kuriems ankstesnis gydymas krizotinibu buvo neveiksmingas, o pacientams, kuriems du arba daugiau ALK TKI buvo neveiksmingi, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 6,9 mėn. [18].

Atnaujintoje ALEX duomenų analizėje, kai vidutinė gydymo alektinibu trukmė buvo beveik tris kartus ilgesnė nei krizotinibo, naujų saugumo signalų nenustatyta. Po vidutinio 48,2 mėn. stebėsenos laikotarpio alektinibo saugumo profilis išliko toks pat kaip ankstesniu duomenų vertinimo metu [13, 14]. ALTA-1L tyrimo metu, praėjus 24,9 mėn. stebėsenos laikotarpiui, dėl nepageidaujamų reakcijų dažnio vaistų dozės mažinimo prireikė 20,4 proc. alektinibo grupės pacientų, palyginti su 38 proc. brigatinibo grupėje [16].

APIBENDRINIMAS

Galutiniai ALEX tyrimo išgyvenamumo be ligos progresavimo duomenys patvirtina didesnę alektinibo veiksmingumą tiek sisteminiu, tiek CNS lygmeniu, palyginti su krizotinibu, ypač pacientams, sergantiems anksčiau negydytu ALK teigiamu NSLPV. Po penkerių metų stebėtas kliniškai reikšmingas bendro išgyvenamumo skirtumas, įrodantis alektinibo naudą, o naujų saugumo signalų nenustatyta. Eksperimentinė ALEX tyrimo grupė parodė precedento neturintį bendro išgyvenamumo pagerėjimą, skiriant naujos kartos ALK TKI alektinibą pacientams, sergantiems anksčiau negydytu ALK teigiamu NSLPV.

M-LT-00001541

LITERATŪRA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3):209–49.
2. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, Schild SE, Adjei AA. Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(5):584–94.
3. Belaroussi Y, Bouteiller F, Bellera C, Pasquier D, Perol

- M, Debieuvre D, et al.** Survival outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer receiving chemotherapy or immunotherapy as first-line in a real-life setting. *Sci Rep.* 2023; 13(1):9584.
4. **Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q.** The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2019; 4:61.
 5. **Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al.** Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448(7153):561–6.
 6. **Solomon B, Varela-Garcia M, Camidge DR.** ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009; 4(12):1450–4.
 7. **Gridelli C, Peters S, Sgambato A, Casaluce F, Adjei AA, Ciardiello F.** ALK inhibitors in the treatment of advanced NSCLC. *Cancer Treat Rev.* 2014; 40(2):300–6.
 8. **Lin JJ, Riely GJ, Shaw AT.** Targeting ALK: precision medicine takes on drug resistance. *Cancer Discov.* 2017; 7(2):137–55.
 9. **Luo Y, Zhang Z, Guo X, Tang X, Li S, Gong G, et al.** Comparative safety of anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors in advanced anaplastic lymphoma kinase-mutated non-small cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Lung cancer.* 2023; 184:107319.
 10. **Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, et al.** Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020; 31(8):1056–64.
 11. **Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al.** Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(4):iv192–237.
 12. **Riely GJ, Wood DE, Ettinger DS, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al.** Non-small cell lung cancer, version 4.2024, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2024; 22(4):249–74.
 13. **Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al.** Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377(9):829–38.
 14. **Camidge DR, Dziadziuszko R, Peters S, Mok T, Noe J, Nowicka M, et al.** Updated efficacy and safety data and impact of the EML4-ALK fusion variant on the efficacy of alectinib in untreated ALK-positive advanced non-small cell lung cancer in the global phase III ALEX study. *J Thorac Oncol.* 2019; 14(7):1233–43.
 15. **Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al.** Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(22):2251–8.
 16. **Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, et al.** Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018; 379(21):2027–39.
 17. **Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al.** First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389(10072):917–29.
 18. **Shaw AT, Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Lin CC, Soo RA, et al.** ALK resistance mutations and efficacy of lorlatinib in advanced anaplastic lymphoma kinase-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37(16):1370–9.

Dozuotų miltelių inhaliatorių reikšmė šiuolaikiniame astmos ir LOPL gydyme: budesonido ir formoterolio fumarato derinys

THE ROLE OF DRY POWDER INHALERS IN MODERN ASTHMA AND COPD MANAGEMENT: THE COMBINATION OF BUDESONIDE AND FORMOTEROL FUMARATE

SABINA GASPEROVIČ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra vienos dažniausių lėtinių kvėpavimo sistemos ligų, kurioms gydyti dažniausiai skiriami įkvėpiami vaistai. Dozuotų miltelių inhaliatoriai (DMI), rekomenduojami Visuotinėje astmos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) ir Visuotinėje lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), yra tinkami daugeliui pacientų. Veiksmingam DMI dozės tiekimui pakanka 30 l/min. arba daugiau didžiausio įkvėpimo srauto (PIF). Tyrimai rodo, kad astma ir LOPL sergantys pacientai dažniausiai geba pasiekti pakankamą PIF. DMI tiekia pastovią budesonido dozę nepriklausomai nuo aplinkos sąlygų (temperatūros, drėgmės), mechaninio poveikio arba įkvėpimo manevro variacijų. Budesonido ir formoterolio fumarato derinys pagerina plaučių funkcijos rodiklius, pacientų gyvenimo kokybės vertinimą ir ligos kontrolę, todėl yra veiksmingas, patikimas bei pacientui patogus gydymo pasirinkimas kasdienėje klinikinėje praktikoje.

Reikšminiai žodžiai: budesonidas, formoterolio fumaratas, dozuotų miltelių inhaliatorius, astma, LOPL.

Summary. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are among the most common chronic respiratory diseases, in which inhalation therapy plays a central role. Dry powder inhalers (DPIs), recommended by the Global Initiative for Asthma (GINA) and Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines, are suitable for most patients. An inspiratory flow rate (PIF) of ≥ 30 L/min is sufficient to ensure effective DPI dose delivery. Studies demonstrate that patients with asthma or COPD are generally able to achieve adequate PIF, and DPIs provide consistent budesonide dosing regardless of environmental conditions (temperature, humidity), mechanical stress, or variations in inhalation manoeuvres. The combination of budesonide and formoterol fumarate improves lung function parameters, patient-reported quality of life, and disease control, making it an effective, reliable, and patient-friendly treatment option in everyday clinical practice.

Keywords: budesonide, formoterol fumarate, dry powder inhaler, asthma, COPD.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1749>

IVADAS

Astma ir lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai vienos dažniausių lėtinių kvėpavimo sistemos ligų, lemiančių reikšmingą sergamumą, mirštamumą ir dideles sveikatos priežiūros išteklių sąnaudas visame pasaulyje [1, 2]. Įkvėpiami vaistai yra pagrindinis medikamentinio astmos ir LOPL gydymo būdas, užtikrinantis vaisto patekimą tiesiai į plaučius, didelį veikliųjų medžiagų kiekį veikimo vietoje ir mažą sisteminių poveikį [3, 4]. Platus inhaliatorių pasirinkimas leidžia parinkti individualų gydymą kiekvienam pacientui. Dozuotų miltelių inhaliatoriai (DMI), rekomenduojami Visuotinėje astmos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) ir Visuotinėje

lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvoje (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), yra patikimas pasirinkimas daugumai pacientų, sergančių astma arba LOPL. Šiame straipsnyje apžvelgiami pagrindiniai inhaliatorių raidos aspektai, svarbūs inhaliatoriaus pasirinkimo kriterijai bei aptariamas budesonido ir formoterolio fumarato (BU ir FO) derinio veiksmingumas, vartojant jį per dozuotų miltelių inhaliatorių „Easyhaler®“.

INHALIATORIŲ RAIDA IR DMI REIKŠMĖ KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

Inhaliatorių istorija siekia beveik 250 metų, skaičiuojant nuo pirmojo įrenginio, kurį 1778 m. sukūrė John

Mudge, iki vėliau atsiradusių purkštuvų (apie 1860 m.), slėginių dozuoto aerozolio inhaliatorių (angl. *pressurized metered dose inhalers*, sDAI) (1950 m.), duozuotų miltelių inhaliatorių (angl. *dry powder inhalers*, DMI) (1980 m.) ir naujausių smulkios miglos inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*, SMI) [5]. Šiuo metu astmai ir LOPL gydyti naudojami įvairių tipų inhaliatoriai, kurie skiriasi pagal vaistų derinius, vaisto išpurškimo mechanizmą (pasyviai arba aktyviai generuojamas aerozolis), vaisto formą (aerozolis, sausi milteliai, migla) bei konstrukciją (vienkartiniai arba daugkartiniai įrenginiai, kai galima pakeisti tik užtaisą). DMI prietaisai skirstomi į kapsulinius vienkartinį dozių inhaliatorius, daugiadozius lizdinės plokštelės pagrindu sukurtus įrenginius ir daugkartinės dozės rezervuarinius inhaliatorius su vidiniu dozavimo mechanizmu [6]. Kiekvienas iš jų pasižymi unikaliomis dizaino savybėmis, leidžiančiomis geriau pritaikyti inhaliatorių individualiems paciento poreikiams [7].

Nors DMI nepriklauso naujos kartos inhaliatoriams, jų reikšmė nuolat auga dėl palankių farmakologinių ir aplinkosauginių savybių. Skirtingai nuo sDAI, kuriuose naudojami propelentai, prisidedantys prie šiltnamio efekto didėjimo, DMI propelentų neturi, o jų anglies pėdsakas yra daugiau kaip 100 kartų mažesnis [8, 9]. Be to, vaisto išsiskyrimas iš DMI vyksta paciento įkvėpimo pastangų dėka, todėl nereikia koordinuoti inhaliatoriaus aktyvavimo su lėtu ir giliu įkvėpimu, o tai yra pagrindinė klaidingo sDAI vartojimo priežastis [10].

Vis dėlto DMI vartojimas taip pat gali būti susijęs su specifinėmis klaidomis: nepakankamu įkvėpimo srautu, nevisišku iškvėpimu prieš įkvėpimą, netinkama inhaliatoriaus arba galvos padėtimi įkvėpimo metu [7]. Šios klaidos mažina vaisto patekimą į plaučius ir gali pabloginti ligos kontrolę. Papildomų sunkumų dažniau patiria vaikai, senyvo amžiaus pacientai arba asmenys, turintys motorikos sutrikimų, pvz., sergantys artritu, po insulto arba esant raumenų silpnumui [11].

INHALIATORIAUS PA(SI)RINKIMO PRINCIPAI

Be techninių inhaliatoriaus savitumų, itin svarbus paciento individualus pasirinkimas ir prietaiso naudojimo paprastumas. Dar 2006 m. Chrystyn ir kt. pasiūlė penkias „idealaus inhaliatoriaus“ savybes: dozės pastovumą, saugumą, paprastumą, patrauklumą ir universalumą [12]. Vėliau, didėjant aplinkosauginiam sąmoningumui, minėtų savybių sąrašą papildė palankumas aplinkai [9]. Šiuolaikinėje literatūroje idealaus inhaliatoriaus kriterijai apibūdinami vadinamosiomis šešiomis „E“ savybėmis (1 lentelė).

BU IR FO DERINYS:

VEIKSMINGUMAS IR TAIKYMAS

BU ir FO yra fiksuotų dozių įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA)

1 lentelė. Idealaus inhaliatoriaus kriterijai (pagal Chrystyn ir kt.), apibūdinami šešiomis „E“ savybėmis

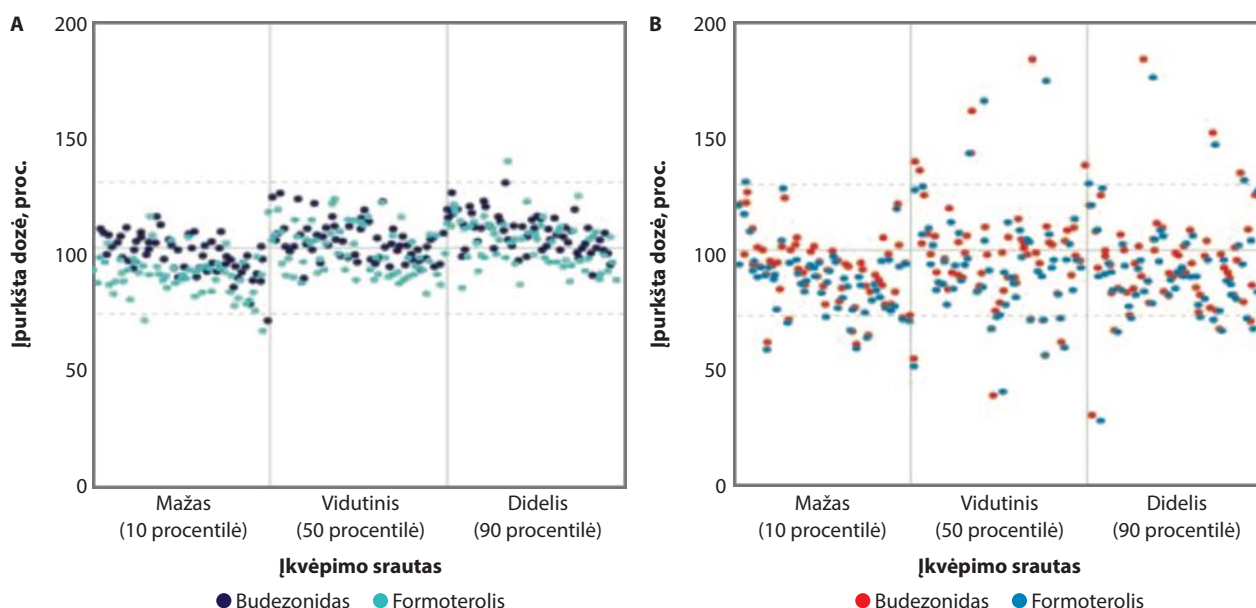
Veiksmingas (angl. <i>effective</i>) – užtikrina nuoseklių smulkiųjų dalelių patekimą į kvėpavimo takus, nepriklausomai nuo paciento savitumų
Efektyvus (angl. <i>efficient</i>) – paprastas naudoti, reikalaujantis tik kelių žingsnių
Įtraukiantis (angl. <i>engaging</i>) – didinantis paciento pasitenkinimą gydymu ir skatinantis laikytis paskirto režimo
Klaidoms atsparus (angl. <i>error-tolerant</i>) – sumažina dažniausiai daromų klaidų pasekmes
Lengvai išmokstamas (angl. <i>easy-to-teach</i>) – leidžia greitai ir patikimai išmokyti pacientą taisyklingos vartojimo technikos
Lengvai pakeičiamas (angl. <i>easy-to-switch to</i>) – plačiai pritaikomas, ekonomiškai prieinamas ir tinkamas skirtingoms pacientų grupėms

derinys, skirtas suaugusiųjų ir paauglių (12 metų ir vyresnių) reguliariam astmos gydymui ir 18 metų ir vyresnių suaugusiųjų LOPL simptominiui gydymui. Šis vaistinis preparatas vartojamas po 1–2 įkvėpimus (priklausomai nuo gydomos ligos) du kartus per parą ir yra įkvėpiamas iš dozuoto įkvėpiamųjų miltelių inhaliatoriaus „Easyhaler®“ [13]. Šis daugiadozis, rezervuarinis, vidutinio–aukšto pasipriešinimo DMI užtikrina pastovų dozės patekimą net esant palyginti nedideliu įkvėpimo srautu, todėl jis tinkamas įvairaus amžiaus ir skirtingo ligos sunkumo pacientams [14]. Paprastos naudojimosi instrukcijos ir integruotas dozės skaitiklis sumažina klaidų tikimybę ir skatina gydymo laikymąsi. Be to, šis inhaliatorius neturi propelento, todėl jis atitinka aplinkos tvarumo principus.

BU ir FO derinys užtikrina tiek priešūždegiminį, tiek bronchus plečiantį poveikį. Ši farmakologinė sinergija sudaro pagrindą jo taikymui palaikomojo ir skubiosios pagalbos gydymo strategijoje (angl. *maintenance and reliever therapy*, MART), kurią GINA rekomenduoja nuo 2019 m. GINA gairėse pabrėžiama, kad visi astma sergantys pacientai turėtų gauti gydymą, kurio sudėtyje yra IGK – nuolat arba pagal poreikį, o vien tik trumpo veikimo β_2 agonistų (TVBA) vartojimo turėtų būti atsisakoma dėl blogesnių gydymo baigčių ir didesnės mirtingumo rizikos [3]. Mažų dozių IGK ir formoterolio derinys šiuo metu laikomas pirmojo pasirinkimo variantu sergant lengva astma tiek skubiosios pagalbos, tiek palaikomojo gydymo atveju [15]. LOPL gydyti GOLD rekomenduoja IGK ir IVBA derinius pacientams, kuriems nustatomi dažni paūmėjimai bei eozinofilinio uždegimo požymiai [4].

ĮKVĖPIMO SRAUTO REIKŠMĖ, SKIRIANT VAISTĄ VARTOTI PER DMI

DMI veikimo mechanizmas pagrįstas paciento greito ir stipraus įkvėpimo metu sukuriamu turbulentine oro srove, kuri būtina tam, kad suspausti vaistų milteliai būtų išsklaidomi į įkvėpiamas daleles ir pasiektų plaučius. Dauguma šių vaistų formų sudaryta iš mi-



1 pav. Dviejų DMI palyginimas pagal tiekiamos dozės nuoseklumą, esant skirtingam įkvėpimo srautui: A – „Easyhaler“ 160 mikrogramų/4,5 mikrogramų dozėje; B – „Turbuhaler“ 160 mikrogramų/4,5 mikrogramų dozėje [11]

DMI – dozuočių miltelių inhaliatoriai.

kronizuoto preparato, sumaišyto su laktozės nešiklio dalelėmis, kurios apsaugo nuo agregacijos ir pagerina miltelių birumą. Papildomos smulkios laktozės dalelės sudaro lengvai atsiskiriančius junginius su vaistu, taip padidindamos smulkiųjų dalelių frakciją, gebančią prasiskverbti į periferinius kvėpavimo takus [16]. Vis dėlto šis procesas reikalauja pakankamų paciento įkvėpimo pastangų. Haidl ir kt. 2016 m. apibrėžė sėkmingo įkvėpimo manevro kriterijus: tinkamą, prietaisui specifinį įkvėpimo srauto greitį, srauto pagreitį, įkvėpimo tūrį ir įkvėptą tūrį po inhaliacijos [17]. Remiantis šia apžvalga, daugumai DMI pakanka 30 l/min. didžiausio įkvėpimo srauto (angl. *peak inspiratory flow*, PIF). Įrodyta, kad dozės pateikimas išlieka pastovus, kai PIF svyruoja nuo 28,3 iki 74,8 l/min. (1 pav.) [11].

Dažnai manoma, kad didelio pasipriešinimo DMI gali būti netinkami pacientams, sergantiems astma arba LOPL, dėl galimų įkvėpimo apribojimų. Vis dėlto daugybė klinikinių tyrimų paneigia šią prielaidą. Astma ir LOPL sergantys pacientai dažniausiai geba pasiekti pakankamą PIF, reikalingą veiksmingam BU ir FO dozės pateikimui į plaučius, naudojant „Easyhaler“ arba kitus vidutinio–aukšto pasipriešinimo prietaisus.

2021 m. Haughney ir kt. atliko didelės imties prospektyvų tyrimą Jungtinėje Karalystėje, kuriame dalyvavo 994 suaugusieji, sergantys astma. Įkvėpimo srautas buvo vertinamas „In-Check DIAL“ prietaisu, pritaikytu skirtingo pasipriešinimo inhaliatoriams. Tinkamu PIF laikytas 30–90 l/min., naudojant didelio pasipriešinimo DMI, ir 20–60 l/min. sDAI atveju. Net 93,7 proc. pacientų pasiekė tinkamą PIF su DMI, o tik 70,5 proc. – su sDAI ($p < 0,0001$). Penktadalis pacientų, naudousių sDAI, testą atliko neteisingai dėl per

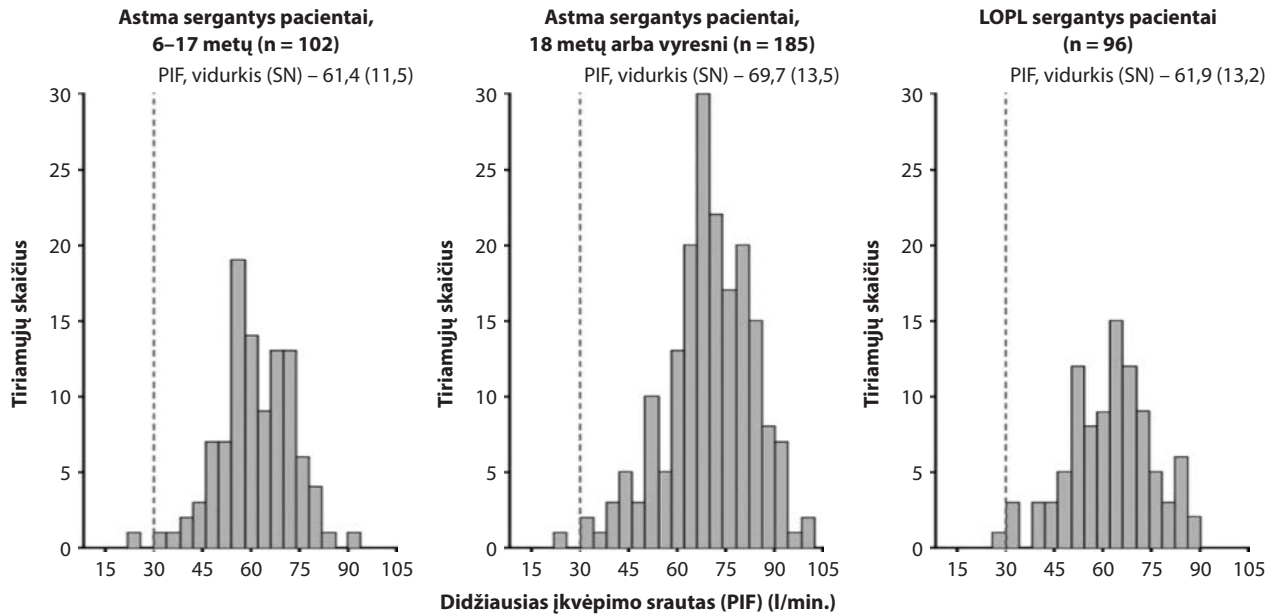
stipraus įkvėpimo (daugiau nei 60 l/min.) [18]. Gauti duomenys rodo, kad didelio pasipriešinimo DMI yra tinkami daugumai pacientų.

2021 m. Malmberg ir kt. atliko atsitiktinių imčių, daugiacentrinių, kryžminių tyrimų Suomijoje, Estijoje ir Jungtinėje Karalystėje analizę, į kurią įtraukti 383 pacientai, sergantys astma arba LOPL. Vidutinis PIF įkvėpiant per „Easyhaler“ buvo 61,4 l/min. tarp vaikų (iki 18 metų), 69,7 l/min. tarp suaugusiųjų, sergančių astma, ir 61,9 l/min. tarp LOPL pacientų. Net 99,2 proc. pacientų pasiekė PIF 30 l/min. arba daugiau, o tai užtikrina patikimą dozės patekimą į plaučius [14].

2023 m. Kainu ir kt. įvertino 246 įvairaus sunkumo LOPL sergančius pacientus. Tiriamųjų duomenų analizė parodė, kad 99 proc. tiriamųjų PIF buvo 30 l/min. arba daugiau, o vidutinis PIF siekė 56,9 l/min. Tyrimo laikotarpiu nustatyta tik silpna koreliacija tarp PIF ir moteriškosios lyties arba forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV_1) sumažėjimo, tačiau šie veiksniai paaiškino tik nedidelę PIF variacijos dalį [19]. Apibendrinant, galima teigti, kad BU ir FO inhaliatorius „Easyhaler“ yra tinkamas beveik visiems pacientams, sergantiems astma arba LOPL, nepriklausomai nuo amžiaus, lyties arba kvėpavimo takų obstrukcijos sunkumo.

DMI DOZĖS PASTOVUMAS

2018 m. Haikarainen ir kt. atlikto tyrimo tikslas – įvertinti DMI tiekiamos BU dozės pastovumą, imituoju realios klinikinės praktikos sąlygas ir skirtingus įkvėpimo srauto greičius. Tyrime naudoti trijų stiprumų inhaliatoriai (100, 200 ir 400 µg BU vienoje dozėje). Dozės vienodumas buvo tiriamas 4–6 mėn. laikotarpiu,



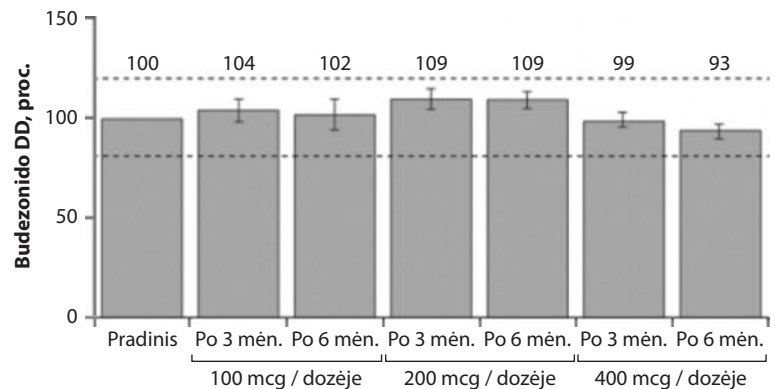
2 pav. Didžiausio įkvėpimo srauto per EH pasiskirstymas PP populiacijoje (n = 383). Punktyrinė linija rodo PIF slenkstį, pakankamą dozės tiekimui [14]

EH – „Easyhaler“; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PIF – didžiausias įkvėpimo srautas; PP – pagal protokolą; SN – standartinis nuokrypis.

inhaliatorius paveikus nepalankiomis aplinkos sąlygomis – aukšta temperatūra (30 °C) ir santykinė drėgmė (60 proc.), taip pat atlikus kritimo bei vibracijos bandymus. Be to, vertinta skirtingų įkvėpimo srauto greičių (31, 43 ir 54 l/min.) įtaka tiekiamai dozei (angl. *delivered dose*, DD). Dozės pastovumo kriterijai buvo apibrėžti kaip 80–120 proc. numatytos vaisto dozės. Rezultatai parodė, kad ilgalaikio naudojimo metu (iki 6 mėn.) DD išliko 93–109 proc. numatytos dozės, nepriklausomai nuo laikymo sąlygų (3 pav.). Po kritimo ir vibracijos bandymų DD svyravo tarp 98–105 proc. numatytos dozės – reikšmingų dozės pokyčių nenustatyta (4 pav.). Esant skirtingiems įkvėpimo srauto greičiams, DD buvo 90–100 proc. numatytos dozės, išlaikant patikimą, pastovios dozės pateikimą [20]. Šie duomenys patvirtina, kad DMI užtikrina pastovią BU dozę nepriklausomai nuo aplinkos sąlygų (temperatūros, drėgmės), mechaninio poveikio arba įkvėpimo manevro variacijų. Šie rezultatai pabrėžia prietaiso patikimumą realiomis klinikinėmis sąlygomis.

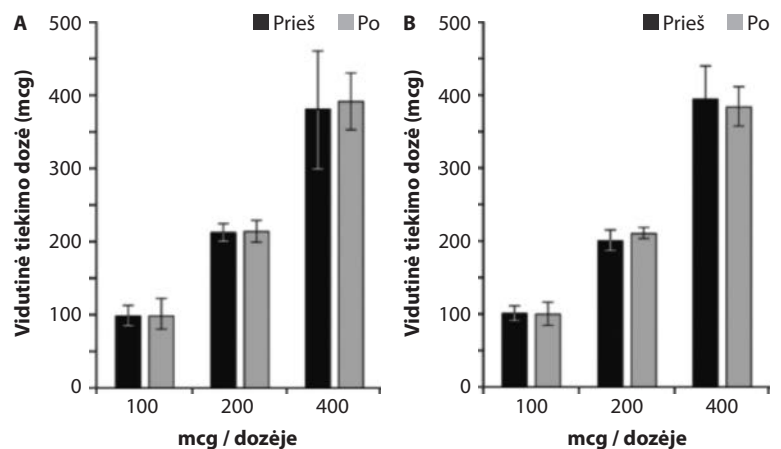
BU IR FO VEIKSMINGUMAS REALIOS KLINIKINĖS PRAKTIKOS TYRIMUOSE

BU ir FO veiksmingumas patvirtintas 2018 m. Tamasi ir kt. Vengrijoje atliktame daugiacentriame tyrime, kuriame dalyvavo 1 498 pacientai: 621 sergantis



3 pav. Budezonido DD imituojant inhaliatoriaus naudojimą aukštoje temperatūroje (30 °C) ir drėgnoje aplinkoje (60 proc. santykinė drėgmė). Punktyrinės linijos žymi viršutinę ir apatinę numatytos vaisto dozės ribas [20]

DD – tiekiamą dozė (angl. *delivery dose*).



4 pav. Budezonido DD naudojant „Easyhaler®“, prieš ir po: A – kritimo bandymai; B – vibracijos bandymai. Duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis [20]

DD – tiekiamą dozė (angl. *delivery dose*).

astma, 778 – LOPL, 99 – astmos ir LOPL persidengimo sindromu (angl. *asthma – COPD overlap syndrome*, ACOS). Po 12 sav. gydymo BU ir FO stebėti statistiškai reikšmingi pagerėjimai tiek objektyviuose plaučių funkcijos rodikliuose, tiek pacientų savirefleksijos vertinimuose [21]. Reikšmingai pagerėjo spirometrijos rezultatai, astmos kontrolės testo (AKT) ir LOPL vertinimo testo (angl. *COPD assessment test*, CAT) balai, gyvenimo kokybė, vertinta sergančiųjų astma gyvenimo kokybės mini klausimynu (angl. *mini asthma quality of life questionnaire*, mini-AQLQ), bei dusulio sunkumas pagal modifikuotą Britų medicinos tyrimų tarybos klausimyno skalę (angl. *modified British research council questionnaire*, mMRC). Visi šie pokyčiai buvo kliniškai reikšmingi ir statistiškai patikimi ($p \leq 0,002$). 5 pav. pateikiami AKT ir CAT balų pokyčiai tarp pirmo ir trečio vizito, atlikto po 12 sav. gydymo; tai dar kartą patvirtina BU ir FO derinio veiksmingumą tiek astmos, tiek LOPL pacientų grupėse.

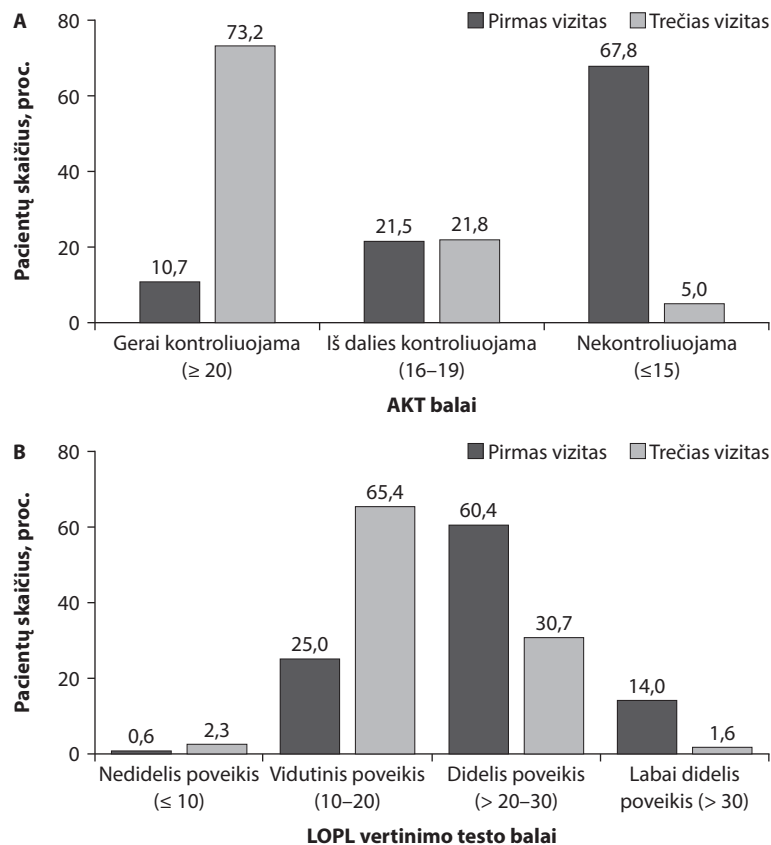
IŠVADOS

DMI sudaro esminę šiuolaikinio gydymo įkvėpiamais vaistais dalį, nes užtikrina patikimą farmakologinį poveikį, patogų naudojimą pacientui ir atitinka aplinkos tvarumo principus. Įvairūs tyrimai – nuo įkvėpimo srauto analizės ir *in vitro* dozės pastovumo bandymų iki atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų bei realios klinikinės praktikos stebėsenos tyrimų – patvirtina, kad BU ir FO derinys yra tinkamas daugumai pacientų, sergančių astma arba LOPL. Šis derinys, tiekiamas per DMI, užtikrina veiksmingą ligos kontrolę, yra patikimas kasdienėje praktikoje ir draugiškas pacientui, todėl gali būti laikomas racionaliu pasirinkimu ilgalaikiam astmos bei simptominio LOPL gydymui.

Straipsnį remia UAB „Orion Pharma“

LITERATŪRA

1. World Health Organization. Asthma. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>. Date last updated: August 18 2025. Date last accessed: August 18, 2025.
2. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)). Date last updated: August 18 2025. Date last accessed: August 18, 2025.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2025. Fontana, WI: GINA; 2025.
4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. 2025.
5. Sanders M. Inhalation therapy: an historical review. *Prim Care Respir J*. 2007;16:71–81.



AKT – astmos kontrolės testas; BU – budesonidas; FO – formoterolio fumaratas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

6. Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, Chrystyn H, Rand C, Scheuch G, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to use and recommended solutions. *Respir Med*. 2013;107(1):37–46.
7. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag*. 2019;15:461–472.
8. Sellers WFS. Asthma pressurised metered dose inhaler performance: propellant effect studies in delivery systems. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2017;13:30.
9. UN Environment (UNEP). Handbook for the Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer. 12th ed. Nairobi: UNEP; 2018.
10. Çakmaklı S, Özdemir A, Fırat H, Aypak C. An evaluation of the use of inhalers in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Taibah Univ Med Sci*. 2023;18(4):860–7.
11. Levy ML, Carroll W, Izquierdo Alonso JL, Keller C, Lavorini F, Lehtimäki L. Understanding dry powder inhalers: key technical and patient preference attributes. *Adv Ther*. 2019;36(10):2547–57.
12. Chrystyn H. Closer to an ‘ideal inhaler’ with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Investig*. 2006;26(4):175–83.
13. Bufomix Easyhaler 160 mikrogramų/4,5 mikrogramo/dozėje įkvėpiamieji milteliai. Preparato charakteristikų santrauka. Orion Corporation; 2024.
14. Malmberg LP, Pelkonen AS, Vartiainen V, Vahteristo M, Lähelmä S, Jögi R. Patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) can generate sufficient inspiratory flows via Easyhaler® dry powder inhaler: a pooled analysis of two randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. 2021;13(2):621–31.
15. Malakauskas K, Danila E, Bagdonas A, Biekšienė K,

- Gradauskienė B, Hoppenot D, ir kt.** Lietuvos suaugusiųjų astmos diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Kaunas. 2023:76p.
- 16. Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, Voshaar T, Corbetta L, Broeders M, et al.** Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med.* 2008;102(4):593–604.
- 17. Haidl P, Heindl S, Siemon K, Bernacka M, Cloes RM.** Inhalation device requirements for patients' inhalation maneuvers. *Respir Med.* 2016;118:65–75.
- 18. Haughney J, Lee AJ, McKnight E, Pertsovskaya I, O'Driscoll M, Usmani OS.** Peak inspiratory flow measured at different inhaler resistances in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):890–6.
- 19. Kainu A, Vartiainen VA, Mazur W, Hisinger-Mölkänen H, Lavorini F, Janson C, et al.** Successful use of Easyhaler® dry powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: analysis of peak inspiratory flow from three clinical trials. *Pulm Ther.* 2024;10(1):133–42.
- 20. Haikarainen J, Ryttilä P, Roos S, Metsärinne S, Happonen A.** Dose uniformity of budesonide Easyhaler® under simulated real-life conditions and with low inspiration flow rates. *Chron Respir Dis.* 2018;15(3):265–71.
- 21. Tamási L, Szilasi M, Gálffy G.** Clinical effectiveness of budesonide/formoterol fumarate Easyhaler® for patients with poorly controlled obstructive airway disease: a real-world study of patient-reported outcomes. *Adv Ther.* 2018;35(8):1140–52.

Idiopatinė ir progresuojanti plaučių fibrozė: naujų klinikinių tyrimų apžvalga

IDIOPATHIC AND PROGRESSIVE PULMONARY FIBROSIS:
A REVIEW OF NEW CLINICAL TRIALS

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. FIBRONEER-IPF ir FIBRONEER-ILD tyrimų duomenys rodo fosfodiesterazės 4B inhibitoriaus nerandomilasto, skiriamo vieno arba kartu su kitais priešfibroziniais vaistais, klinikinį veiksmingumą lėtinant plaučių funkcijos blogėjimą pacientams, sergantiems idiopatine ir progresuojančia plaučių fibroze.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, progresuojanti plaučių fibrozė, nerandomilastas.

Summary. Data from the FIBRONEER-IPF and FIBRONEER-ILD studies demonstrate the clinical efficacy of the phosphodiesterase 4B inhibitor nerandomilast, administered alone or in combination with other antifibrotic agents, in slowing the decline in lung function in patients with idiopathic and progressive pulmonary fibrosis.

Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, progressive pulmonary fibrosis, nerandomilast.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1750>

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra fibrozuojanti intersticinė plaučių liga, kuri pasireiškia vyresnio amžiaus žmonėms. Jai būdingas progresuojantis dusulio stiprėjimas ir plaučių funkcijos blogėjimas, o ligos prognozė yra bloga. IPF atsiradimą lemia genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių sąveika. Didžiausią reikšmę turi pasikartojančios senėjančio alveolių epitelio mikropažaidos. Šios mikropažaidos skatina alveolių epitelio ląsteles išskirti daugelį fibrinogeninių augimo faktorių, citokinių ir koagulantų, kurie stimuliuoja miofibroblastų vystymąsi. Miofibroblastai gamina didelį kiekį nenormalios sudėties tarpląstelinio užpildo, kuris pasižymi pakitusiomis biomechaninėmis savybėmis, pvz., padidėjusiu standumu, o tai sukelia plaučių intersticiumo remodeliaciją ir plaučių fibrozę.

Progresuojanti plaučių fibrozė (PPF) nustatoma pacientams, sergantiems fibrozuojančia intersticinė plaučių liga, išskyrus IPF, kai liga pasižymi progresuojančia eiga. PPF pasižymi blogėjančiais kvėpavimo simptomais, mažėjančia plaučių funkcija ir ankstyvu mirštamumu. Nors rizikos veiksniai, genetinė predispozicija ir uždegiminis atsakas skiriasi priklausomai nuo konkrečios fibrozuojančios intersticinės plaučių ligos, vėlesnėse stadijose veikia bendri fibrozės vystymosi mechanizmai. Uždegiminis atsakas skatina profibrotinių citokinių išskyrimą, o tai lemia fibroblastų aktyvaciją, jų diferenciaciją į miofibroblastus ir plaučių fibrozės progresavimą.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje IPF gydyti taikomi

du priešfibroziniai vaistai, nintedanibas ir pirfenidonas, kurie lėtina plaučių funkcijos blogėjimą. Vienintelis patvirtintas vaistas PPF gydyti – nintedanibas, kuris sulėtina forsotos gyvybinės talpos (FVC) mažėjimą. Vis dėlto šie priešfibroziniai vaistai negali visiškai sustabdyti plaučių fibrozės progresavimo, be to, dėl jų sukeltų virškinimo trakto nepageidaujamų reakcijų gydymą neretai tenka nutraukti. Dėl šios priežasties būtina ieškoti veiksmingų, gerai toleruojamų vaistų, skirtų gydyti IPF ir PPF. Jie turėtų būti tinkami vartoti tiek vieni, tiek kartu su kitais priešfibroziniais vaistais, siekiant išsaugoti plaučių funkciją.

Fosfodiesterazės (PDE) yra fermentai, katalizuojantys ciklinio adenoizino monofosfato (cAMP) ir ciklinio guanozino monofosfato (cGMP) hidrolizę. cAMP ir cGMP yra reikšmingi signalų perdavimo kaskadose, reguliuojančiose įvairius procesus, įskaitant ląstelių proliferaciją ir diferenciaciją bei uždegimą. PDE4 slopinimas padidina cAMP kiekį, mažina uždegimą skatinančių mediatorių išsiskyrimą ir skatina prieš-uždegiminių citokinių sintezę (1 pav.) [1]. Nerandomilastas yra pirmasis fosfodiesterazės 4B (PDE4B) inhibitorius, kurio veiksmingumas tirtas pacientams, sergantiems IPF ir PPF.

Ikiklinikiniuose plaučių fibrozės tyrimuose nerandomilastas pasižymėjo priešfibrozinio ir imunomoduliacinio poveikiu [2, 3]. II fazės tyrime, kuriame dalyvavo 147 IPF sergantys pacientai, nerandomilastas, vartojamas po 18 mg du kartus per parą, 12 sav. laikotarpiu stabilizavo plaučių funkciją, o vaisto saugumas buvo priimtinas [4].

REZULTATAI

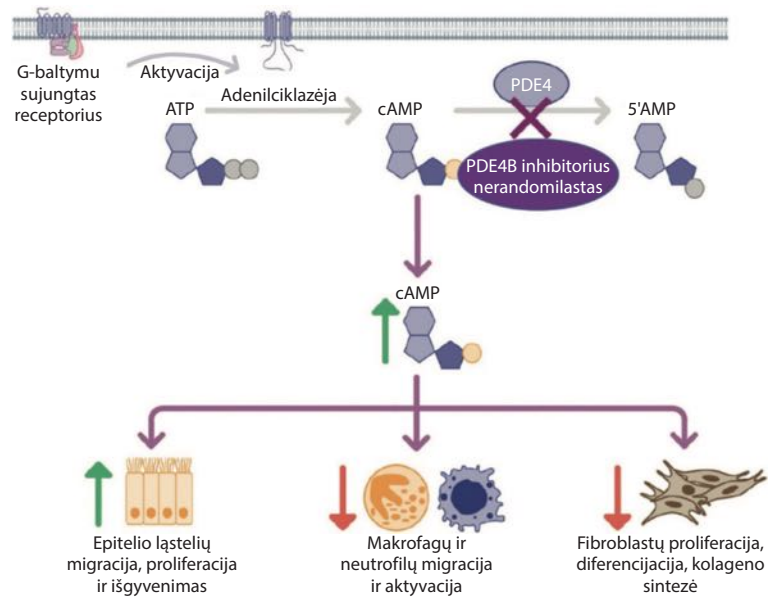
III fazės FIBRONEER-IPF tyrimas atliktas siekiant įvertinti nerandomilasto veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems IPF, skiriant vieną arba kartus su įprastais priešfibroziniiais vaistais – nintedanibu arba pirfenidonu [5]. Į tyrimą įtraukti 1 177 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1, 1 ir 1 paskirstyti gauti nerandomilastą po 9 mg du kartus per parą, nerandomilastą po 18 mg du kartus per parą arba placebo du kartus per parą. Net 77,7 proc. pacientų tyrimo pradžioje jau buvo skiriamas bazinis gydymas nintedanibu arba pirfenidonu. Pirminis vertinamasis rodiklis – absoliutus FVC pokytis mililitrais 52 tyrimo savaitę, palyginti su pradine reikšme.

Gauti tyrimo rezultatai rodo, kaip per 52 sav. sumažėjo FVC dydis: –114,7 ml (95 proc. patikimumo intervalas (PI) – nuo –141,8 iki –87,5) pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, –138,6 ml (95 proc. PI – nuo –165,6 iki –111,6), vartojusiems 9 mg nerandomilasto, ir –183,5 ml (95 proc. PI – nuo –210,9 iki –156,1), vartojusiems placebo (2 pav.). FVC skirtumas tarp 18 mg nerandomilasto ir placebo grupių yra 68,8 ml (95 proc. PI – 30,3–107,4, $p < 0,001$), o skirtumas tarp 9 mg nerandomilasto ir placebo grupių buvo 44,9 ml (95 proc. PI – 6,4–83,3, $p = 0,02$). Įdomu tai, kad nerandomilasto poveikis buvo geresnis pacientų, vartojusių bazinį gydymą nintedanibu, grupėje, palyginti su vartojusiais pirfenidoną (3 pav.).

Dažniausia nepageidaujama reakcija nerandomilasto grupėse – viduriavimas, kuris pasireiškė 41,3 proc. (18 mg nerandomilasto grupėje) ir 31,1 proc. (9 mg nerandomilasto grupėje) pacientų, palyginti su 16,0 proc. placebo grupėje. Viduriavimas dažniau pasireiškė pacientams, kuriems buvo skirtas bazinis gydymas nintedanibu, nei tiems, kuriems jis neskirtas.

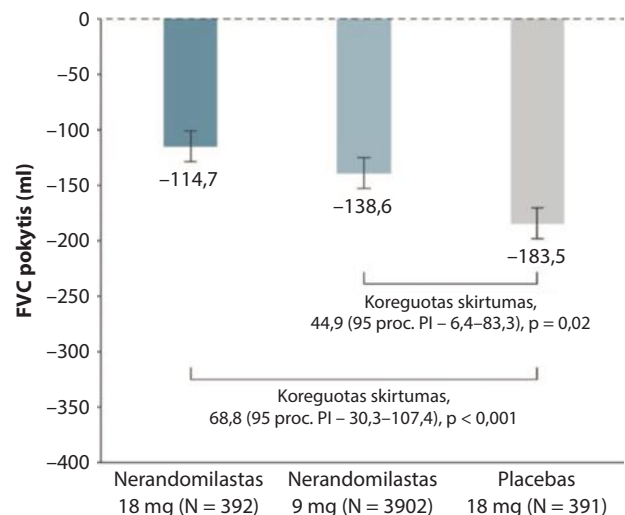
Dvigubai aklame, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamame 52 sav. trukmės FIBRONEER-ILD tyrime buvo vertintas nerandomilasto veiksmingumas ir saugumas pacientams, sergantiems PPF [6]. Į tyrimą įtraukti 1 176 pacientai, kurie atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1, 1 ir 1 paskirstyti gauti nerandomilastą po 9 mg du kartus per parą, nerandomilastą po 18 mg du kartus per parą arba placebo du kartus per parą. 43,5 proc. į tyrimą įtrauktų pacientų jau vartojo bazinį vaistą nintedanibą. Pagrindinis vertinamasis rodiklis – absoliutus FVC pokytis mililitrais 52 tyrimo savaitę, palyginti su pradine reikšme.

Vidutiniai FVC pokyčiai 52 tyrimo savaitę: –98,6 ml (95 proc. PI – nuo –123,7 iki –73,4) pacientams, vartojusiems 18 mg nerandomilasto, –84,6 ml (95 proc.



1 pav. Fosfodiesterazės 4B (PDE4B) inhibitoriaus nerandomilasto veikimo mechanizmas gydant plaučių fibrozę (adaptuota pagal Castellino ir Adegunssoye [1])

5'AMP – adenozino 5'-monofosfatas; cAMP – ciklinis adenozino monofosfatas; ATP – adenozino trifosfatas; PDE – fosfodiesterazė.

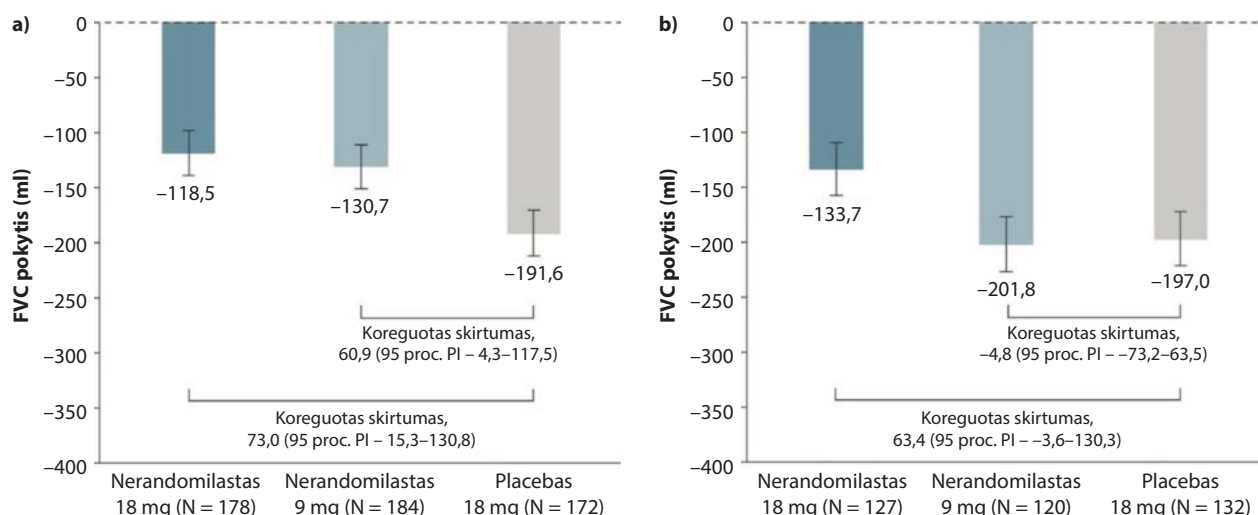


2 pav. Pacientų, sergančių IPF, FVC pokytis po 52 sav. gydymo nerandomilastu

FVC – forsauta gyvybinė talpa; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė

PI – nuo –109,6 iki –59,7), vartojusiems 9 mg nerandomilasto, ir –165,8 ml (95 proc. PI – nuo –190,5 iki –141,0), vartojusiems placebo (4 pav.). Tai atitiko 67,2 ml skirtumą (95 proc. PI – 31,9–102,5, $p < 0,001$) tarp nerandomilasto (18 mg) ir placebo grupių, ir 81,1 ml skirtumą (95 proc. PI – 46,0–116,3, $p < 0,001$) tarp nerandomilasto (9 mg) ir placebo grupių. Svarbu, kad nerandomilasto veiksmingumas buvo panašus nepriklausomai nuo to, ar pacientai vartojo bazinį gydymą nintedanibu, ar ne (5 pav.).

Dažniausia nepageidaujama reakcija – viduriavimas, kuris pasireiškė 36,6 proc. (18 mg nerandomilasto grupėje), 29,5 proc. (9 mg nerandomilasto grupėje) pacientų, palyginti su 24,7 proc. placebo grupėje.



3 pav. Pacientų, sergančių IPF ir vartojusių a) nintedanibą arba b) pirfenidoną, FVC pokytis po 52 sav. gydymo nerandomilastu

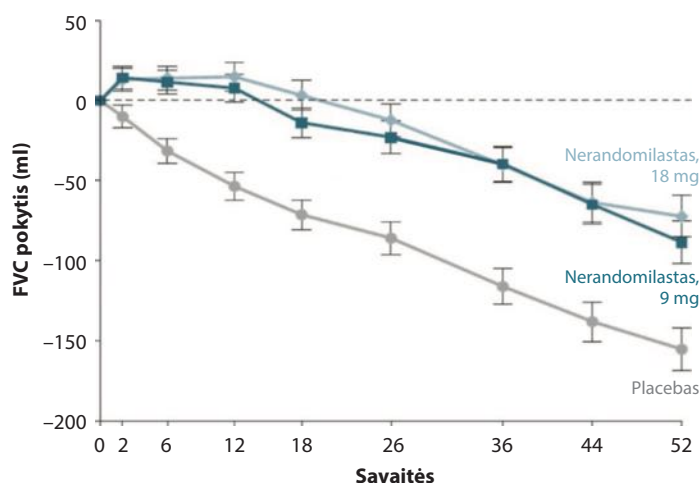
FVC – forsuta gyvybinė talpa; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė; PI – patikimumo intervalas.

Viduriavimas dažniau pasireiškė pacientams, kuriems buvo skirtas bazinis gydymas nintedanibu, nei tiems, kuriems jis neskirtas.

DISKUSIJA

Po daugiau nei dešimtmetį trukusių nesėkmingų IPF klinikinių tyrimų, III fazės FIBRONEER-IPF tyrimas parodė teigiamus rezultatus. Pacientų, sergančių IPF, 52 sav. gydymas nerandomilastu buvo susijęs su žymiai mažesniu FVC sumažėjimu, palyginti su placebo, o tai rodo ligos progresavimo sulėtėjimą. Pabrėžtina, kad nerandomilastas sumažino FVC sumažėjimą tiek pacientams, kuriems kartu skirtas įprastas priešfibrozinis gydymas, tiek tiems, kuriems toks gydymas neskirtas. Šie rezultatai išryškina naujas IPF gydymo galimybes. Vis dėlto nustatyta, kad nerandomilasto ir pirfenidono sąveika sumažina nerandomilasto kiekį kraujo plazmoje maždaug 50 proc., todėl tokiais atvejais veiksminga buvo tik didesnė, t. y. 18 mg, nerandomilasto dozė du kartus per parą.

FIBRONEER-ILD tyrimas parodė, kad nerandomilastas (18 mg arba 9 mg dozė du kartus per parą) sulėtino plaučių fibrozės progresavimą pacientams, sergantiems PPF. Pogrupių analizės atskleidė, kad nerandomilasto poveikis visiemsILD diagnozių tipams buvo tapatus. Ankstesni tyrimai parodė, kad pacientai, sergantys PPF, laikui bėgant praranda plaučių funkciją, o tai susiję su padidėjusia mirties rizika [7]. Dabartiniame tyrime placebo grupėje nustatytas reikšmingas FVC sumažėjimas, nors beveik pusei grupės pacientų skirtas ir bazinis gydymas nintedanibu. Šis stebėsenos tyrimas patvirtina kompleksinio gydymo galimybę

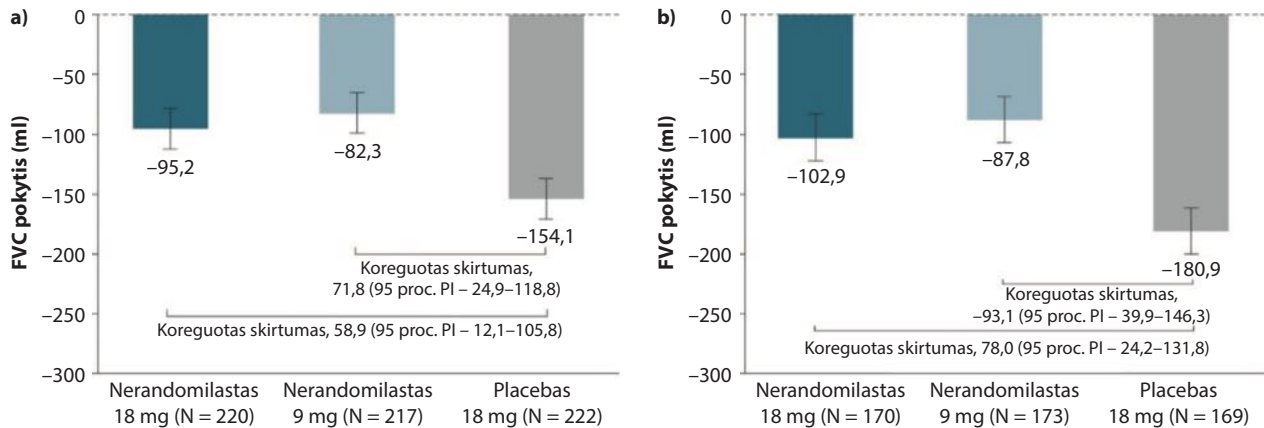


Pacientų skaičius								
Nerandomilastas, 18 mg	379	380	364	349	338	330	321	324
Nerandomilastas, 9 mg	386	379	365	361	348	333	326	325
Placebas	378	373	369	358	355	337	326	326

4 pav. Pacientų, sergančių PPF, FVC pokytis po 52 sav. gydymo nerandomilastu

FVC – forsuta gyvybinė talpa; PPF – progresuojanti plaučių fibrozė.

sergantiesiems PPF. Nerandomilastas sulėtino PPF progresavimą tiek pacientams, kuriems taikytas bazinis gydymas nintedanibu, tiek tiems, kurie tokio gydymo negavo. Nors reikšmingo poveikio kitoms sudėtinėms vertinamosioms baigtims (paūmėjimų, hospitalizacijų arba mirštamumo rizikai) nenustatyta, FIBRONEER-ILD tyrime nerandomilasto grupėse stebėta mažesnė mirties rizika nei placebo grupėje: 18 mg nerandomilasto grupėje mirė 24 pacientai (6,1 proc.), 9 mg nerandomilasto grupėje – 33 pacientai (8,4 proc.), o placebo grupėje – 50 pacientų (12,8 proc.). Mirties rizikos santykis, palyginti su placebo grupe, buvo 0,48 (95 proc. PI – 0,30–0,79) 18 mg nerandomilasto grupėje ir 0,60 (95 proc. PI – 0,38–0,95) 9 mg nerandomilasto grupėje.



5 pav. Pacientų, sergančių PPF ir a) vartojusių arba b) nevartojusių nintedanibą, FVC pokytis po 52 sav. gydymo nerandomilastu

FVC – forsauta gyvybinė talpa; PI – patikimumo intervalas; PPF – progresuojanti plaučių fibrozė.

Dažniausiai su nerandomilastu susijusi nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas. Vis dėlto dėl šio simptomo gydymą nutraukė tik mažiau nei 4 proc. IPF ir mažiau nei 2 proc. PPF sergančių pacientų. Viduriavimas dažniau pasireiškė pacientams, kurie nerandomilastą vartojo kartu su nintedanibu. Kitos nepageidaujamos reakcijos – vaskulitas, depresija ir savijudybė – pasireiškė panašiai visose tiriamųjų grupėse, o tai rodo gerą nerandomilasto saugumo profilį.

APIBENDRINIMAS

Tiek FIBRONEER-IPF, tiek FIBRONEER-ILD III fazės tyrimuose pirmasis PDE4B inhibitorius nerandomilastas pasiekė pirminį vertinamąjį tikslą – per 52 sav. reikšmingai sulėtino FVC mažėjimą, palyginti su placebo. Šie rezultatai sudaro prielaidas nerandomilastą skirti IPF ir PPF progresavimui lėtinti. Tyrimai taip pat patvirtino galimybę šį vaistą vartoti vieną arba kartu su kitais priešfibroziniais vaistais, tokiais kaip nintedanibas arba pirfenidonas. Nors dažniausia nepageidaujama reakcija buvo viduriavimas, bendras nerandomilasto saugumo ir toleravimo profilis buvo panašus į placebo,

o gydymo nutraukimo dėl nepageidaujamų reakcijų dažnis tarp grupių buvo panašus.

LITERATŪRA

1. Castellino FV, Adegunsoye A. Potential of phosphodiesterase 4B inhibitors in the treatment of interstitial lung disease associated with autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2025;43(1):119–25.
2. Herrmann FE, Hesslinger C, Wollin L, Nickolaus P. BI 1015550 is a PDE4B inhibitor and a clinical drug candidate for the oral treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol*. 2022;13: 838449.
3. Reininger D, Fundel-Clemens K, Mayr CH, Wollin L, Laemmle B, Quast K, et al. PDE4B inhibition by nerandomilast: effects on lung fibrosis and transcriptome in fibrotic rats and on biomarkers in human lung epithelial cells. *Br J Pharmacol*. 2024;181(23): 4766–81.
4. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Hesslinger C, Stowasser S, Valenzuela C, et al. Trial of a preferential phosphodiesterase 4B inhibitor for idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2178–87.
5. Richeldi L, Azuma A, Cottin V, Kreuter M, Maher TM, Martinez FJ, et al. Nerandomilast in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2025;392(22):2193–202.
6. Maher TM, Assassi S, Azuma A, Cottin V, Hoffmann-Vold AM, Kreuter M, et al. Nerandomilast in patients with progressive pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2025;392(22): 2203–14.
7. Oldham JM, Lee CT, Wu Z, Bowman WS, Pugashetti JV, Dao N, et al. Lung function trajectory in progressive fibrosing interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2022;59(6):2101396.

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas esant neigiamai programuotos ląstelės žūties baltymo ligando raiškai

TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH NEGATIVE PROGRAMMED CELL DEATH LIGAND EXPRESSION

GEDIMINAS VASILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Plaučių vėžys išlieka viena dažniausių ir daugiausia mirčių lemiančių onkologinių ligų pasaulyje. Pacientai, sergantys metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1 raiška yra mažesnė nei 1 proc., sudaro reikšmingą, tačiau sunkiai gydomą pacientų grupę. Metaanalizių duomenimis, imunoterapijos ir platinos pagrindu skiriamos chemoterapijos derinys žymiai pagerina šių pacientų išgyvenamumą be ligos progresavimo, bendrą išgyvenamumą bei objektyvaus atsako dažnį, palyginti su vien tik chemoterapija.

Reikšminiai žodžiai: nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, programuotos ląstelių žūties ligandas 1, imunoterapija.

Summary. Lung cancer remains one of the most commonly diagnosed and fatal oncological diseases in the world. Patients with metastatic non-small cell lung cancer and programmed cell death ligand-1 expression less than 1% constitute a significant and difficult-to-treat population. According to meta-analyses, the combination of immunotherapy and platinum-based chemotherapy significantly improves progression-free survival, overall survival, and objective response rate in these patients compared with chemotherapy alone.

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

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1751>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena dažniausiai diagnozuojamų onkologinių ligų pasaulyje. Tarptautinės vėžio tyrimų agentūros (angl. *International Agency for Research on Cancer*) duomenimis, 2022 m. ši liga nustatyta daugiau nei 2,5 mln. pacientų (12,4 proc. visų naujų vėžio atvejų) ir nulėmė beveik 1,8 mln. mirčių (18,7 proc. visų mirčių nuo vėžio) [1].

Nuo pat pirmųjų klinikinių tyrimų su imunoterapijos vaistais pastebėta, kad gydymo veiksmingumas reikšmingai susijęs su programuotos ląstelės žūties baltymo ligando 1 (angl. *programmed cell death ligand 1*, PD-L1) raiška navikinėse ląstelėse [2, 3]. Apytikriai 23–39 proc. pacientų, sergančių metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, vertinant naviko proporcijos balais, PD-L1 raiška nustatoma mažiau nei 1 proc. navikinių ląstelių. Tokia raiška dažnai įvardijama kaip neigiama [3–5]. Nepaisant tarptautinių draugijų rekomendacijų, daliai šių pacientų pirmojo pasirinkimo gydymas – chemoterapija, o ne jos derinys su imunoterapija [5].

Gausėjant informacijos apie anksčiau minėtą pacientų populiaciją, atliktos metaanalizės suteikia svarbios informacijos apie tinkamiausią gydymo strategiją. Toliau pateikiama vienos plačiausių metaanalizių rezultatų apžvalga.

IMUNOTERAPIJOS IR CHEMOTERAPIJOS DERINIO VEIKSMINGUMAS

Gemelli ir kt. 2025 m. paskelbtoje metaanalizėje apibendrinti 43 klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 7 039 pacientai, sergantys išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai PD-L1 raiška navikiniam audiniui buvo mažiau nei 1 proc. [6]. Analizei atrinkti tyrimai iš „PubMed“, „Embase“ ir „Cochrane Library“ duomenų bazių. Publikacijose vertintas gydymas imunoterapija kaip monoterapija arba jos deriniai su kitais imunoterapijos vaistais ir (arba) chemoterapija. Pagrindiniai vertinamieji rodikliai buvo objektyvus atsako dažnis, išgyvenamumas be ligos progresavimo (pirminės vertinamosios baigtys) ir bendras išgyvenamumas (antrinė vertinamoji baigtis). Individualūs pacientų duomenys rekonstruoti iš paskelbtose studijose pateiktų Kaplan-Meier kreivių. Duomenys apibendrinti taikant atsitiktinių efektų modelį, o taip pat atlikta tinklinė metaanalizė (angl. *network meta-analysis*, NMA), leidusi netiesiogiai palyginti daugiau nei du gydymo režimus tarpusavyje.

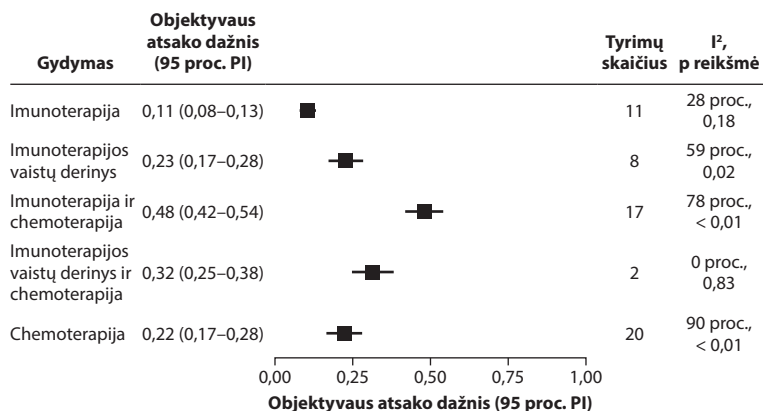
Tyrimo duomenimis, imuninės kontrolės taško inhibitorių monoterapija pasižymėjo žemu (11 proc.) objektyvaus atsako dažniu, nusileisdama tiek chemoterapijai platinos pagrindu (22 proc.), tiek dviejų imunoterapijos vaistų deriniui (23 proc.) (1 pav.).

Farmakoterapija

Imunoterapijos ir chemoterapijos derinys pasiekė net 48 proc. objektyvaus atsako dažnį. Į analizę taip pat įtraukti du kliniškai tyrimai, kuriuose vertintas dviejų imunoterapijos vaistų ir chemoterapijos derinys. Nors pasiektas objektyvaus atsako dažnis siekė 32 proc., jis reikšmingai nesiskyrė nuo gydymo chemoterapija arba dviejų imunoterapijos vaistų deriniu.

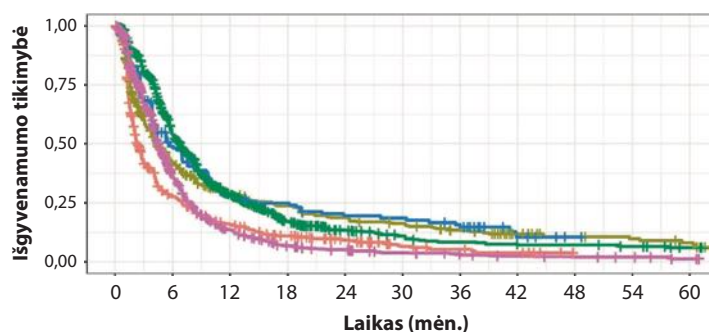
Gydant vienu imuninės kontrolės taško inhibitoriumi, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana siekė 2,3 mėn. – žymiai trumpiau nei taikant chemoterapiją (4,5 mėn.) arba dviejų imunoterapijos vaistų derinį (4,3 mėn.) (2 pav.). Imunoterapijos ir chemoterapijos derinys užtikrino vidutinį 6,8 mėn. išgyvenamumą be ligos progresavimo, o dviejų imuninės kontrolės taško inhibitorių ir chemoterapijos derinys – 5,7 mėn. Šie gydymo būdai atitinkamai sumažino ligos progresavimo riziką 35 proc. ir 29 proc., palyginti su vien platinos pagrindu skiriama chemoterapija. Tinklinės metaanalizės duomenimis, geriausią gydymo veiksmingumą parodė pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys, kuris lėmė 3,79 karto didesnę objektyvaus atsako dažnį ir 45 proc. ilgesnę išgyvenamumo be ligos progresavimo trukmę, palyginti su chemoterapija platinos pagrindu. Panašūs išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai gauti taikant ir nivolumabo arba sugemalimabo derinius su chemoterapija.

Panašiai kaip išgyvenamumo be ligos progresavimo atveju, bendras išgyvenamumas buvo trumpiausias pacientų, kuriems skirtas gydymas vienu imuninės kontrolės taško inhibitoriumi, grupėje – 10,1 mėn., reikšmingai nesiskyrė nuo chemoterapijos grupės (10,2 mėn.) (3 pav.). Dviejų imunoterapijos vaistų derinio, dviejų inhibitorių ir chemoterapijos bei vieno inhibitoriaus ir chemoterapijos derinio grupėse bendras išgyvenamumas atitinkamai – 14,7, 17,6 ir 15,6 mėn. Abu imunoterapijos deriniai kartu su chemoterapija statistiškai reikšmingai sumažino mirties riziką, palyginti su gydymu vien chemoterapija platinos pagrindu: imunoterapijos ir chemoterapijos grupėje rizikos santykis (RS) buvo 0,73, o dviejų inhibitorių ir chemoterapijos grupėje – 0,76. Tarp visų režimų išsiskyrė pembrolizumabo ir chemoterapijos derinys, pasižymėjęs mažiausia mirties rizika (RS = 0,62), palyginti su chemoterapija.



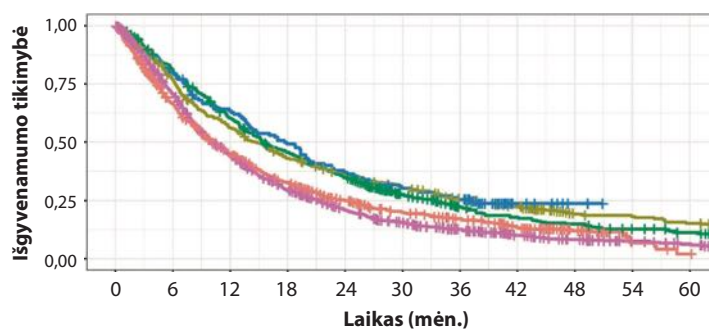
1 pav. Skirtingų gydymo metodų objektyvaus atsako dažnis, remiantis Gemelli ir kt. metaanalizės duomenimis

PI – pasikliautinas intervalas.



Skaičius, kuriam gresia pavojus											
Imunoterapija	735	188	100	61	38	17	12	8	0	0	0
Imunoterapijos vaistų derinys	669	230	134	108	84	71	52	35	27	24	18
Imunoterapija ir chemoterapija	1194	580	249	109	53	36	27	23	22	18	9
Imunoterapijos vaistų derinys ir chemoterapija	135	58	33	28	21	20	16	5	1	0	0
Chemoterapija	1636	502	166	70	47	30	19	13	10	8	3

2 pav. Pacientų išgyvenamumas be ligos progresavimo skirtingose gydymo grupėse, remiantis Gemelli ir kt. metaanalizės duomenimis



Skaičius, kuriam gresia pavojus											
Imunoterapija	903	575	372	258	176	126	100	64	30	5	1
Imunoterapijos vaistų derinys	489	364	264	201	161	135	104	86	41	38	32
Imunoterapija ir chemoterapija	502	398	292	218	167	93	56	44	37	27	20
Imunoterapijos vaistų derinys ir chemoterapija	135	107	84	65	49	39	33	8	2	0	0
Chemoterapija	1322	901	553	360	238	162	108	64	40	23	15

3 pav. Pacientų bendras išgyvenamumas skirtingose gydymo grupėse, remiantis Gemelli ir kt. metaanalizės duomenimis

Šie metaanalizės duomenys įtikinamai rodo, kad nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, kai PD-L1 raiška yra mažesnė nei 1 proc., gali būti veiksmingai gydomas imunoterapijos ir chemoterapijos deriniu, netgi esant imunoterapijai nejautriai, vadinamajai „šaltai“ naviko mikroaplinkai. Gydomą chemoterapija papildžius imuninės kontrolės taško inhibitoriais pasiekiami reikšmingai geresni objektyvaus atsako ir išgyvenamumo rodikliai, palyginti su kiekvienu iš šių metodų (taikant atskirai).

DISKUSIJA

Nors anksčiau minėta metaanalizė išsiskiria didžiausiu įtrauktų pacientų skaičiumi ir tinklinės metaanalizės atlikimu, įvertinusi visų pagrindinių gydymo metodų veiksmingumą pacientams, sergantiems metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai PD-L1 raiška navikiniame audinyje yra mažesnė nei 1 proc., kitų publikacijų rezultatai iš esmės patvirtina šias išvadas.

Gadgeel ir kt. atliko jungtinę KEYNOTE-189 ir KEYNOTE-407 trečios fazės klinikinių tyrimų analizę [7]. Į ją buvo įtraukti 442 pacientai, sergantys anksčiau negydyta metastazavusia plokščiųjų ir neplokščiųjų ląstelių plaučių karcinoma, kai PD-L1 raiška navikiniame audinyje buvo mažiau nei 1 proc. Per vidutinį 60,7 mėn. stebėsenos laikotarpį pembrolizumabo ir platinos pagrindu skiriamos chemoterapijos derinys pagerino tiek bendrą išgyvenamumą (RS = 0,64), tiek išgyvenamumą be ligos progresavimo (RS = 0,66), palyginti su gydymu tik chemoterapija. Penkerių metų išgyvenamumas kompleksinio gydymo grupėje siekė 12,5 proc., o chemoterapijos grupėje – 9,3 proc. Pastarąjį rezultatą tyrėjai susiejo su tuo, kad chemoterapijos grupės pacientai, pasireiškus ligos progresavimui, galėjo pereiti prie gydymo imunoterapija. Be to, atlikta ir su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų analizė. Jos duomenimis, 3–5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 59,1 proc. pacientų, gydytų pembrolizumabo ir chemoterapijos deriniu, ir 61,3 proc. pacientų, gydytų vien chemoterapija.

Perruzzo ir kt. atliko 1 548 pacientų, sergančių išplitusiu PD-L1 neigiamu plokščiųjų ląstelių plaučių vėžiu, iš 11 trečios fazės tyrimų analizę [8]. Iš jų 810 pacientų skirta chemoterapija kartu su imuninės kontrolės taško inhibitoriumi prieš PD-1 arba PD-L1 ašį, o 738 pacientams – chemoterapija su placebo arba be jo. Rezultatai parodė, kad chemoterapijos ir imunoterapijos derinys buvo susijęs su 1,36 karto didesniu bendro atsako dažniu, ilgesniu išgyvenamumu be ligos progresavimo (RS = 0,58) ir geresniu bendru išgyvenamumu (RS = 0,81), palyginti su vien chemoterapija.

Šias metaanalizių išvadas patvirtina ir tarptautinės klinikinės gairės. Europos medicinos onkologijos draugijos (angl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) klinikinės praktikos gairėse pirmojo pasirinkimo gydymo strategija, kai nėra kliniškai

reikšmingų mutacijų, grindžiama PD-L1 raiška ir naviko histologiniu tipu [9]. Esant metastazavusiam nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiui, kai PD-L1 raiška nesiekia 50 proc., ESMO rekomenduoja platinos pagrindu skiriamą chemoterapijos ir imunoterapijos derinį kaip standartinę pirmojo pasirinkimo gydymo strategiją. Vis dėlto išlieka neatsakytas klausimas, ar dvigubos imunoterapijos ir chemoterapijos derinys būtų pranašesnis už vieno imunoterapijos vaisto derinį su chemoterapija, nes pastarasis gali būti susijęs su mažesniu nepageidaujamų reakcijų dažniu ir mažesniu gydymo sukkelto mirtingumo rodikliu [10].

APIBENDRINIMAS

Imunoterapijos ir chemoterapijos derinys nuosekliai rodo kliniškai reikšmingą ir ilgalaikį priešnavikinį aktyvumą, palyginti su chemoterapija. Gauti duomenys patvirtina, kad imunoterapijos ir chemoterapijos derinys turėtų būti laikomas standartine pirmojo pasirinkimo gydymo strategija pacientams, sergantiems metastazavusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, kai PD-L1 raiška mažesnė nei 1 proc.

08/2025 LT-KEY-00440

LITERATŪRA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229–63.
2. Shen X, Zhao B. Efficacy of PD-1 or PD-L1 inhibitors and PD-L1 expression status in cancer: meta-analysis. *BMJ*. 2018; 362:k3529.
3. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leighl N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018–28.
4. Skov BG, Rørvig SB, Jensen THL, Skov T. The prevalence of programmed death ligand-1 (PD-L1) expression in non-small cell lung cancer in an unselected, consecutive population. *Mod Pathol*. 2020;33(1):109–17.
5. Bailey H, Lee A, Eccles L, Yuan Y, Burlison H, Forshaw C, et al. Treatment patterns and outcomes of patients with metastatic non-small cell lung cancer in five European countries: a real-world evidence survey. *BMC Cancer*. 2023;23(1):603.
6. Gemelli M, Cortinovis D, Carola G, Moretti L, Piazza F, Calza S, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in PD-L1 negative non-small cell lung cancer (NSCLC) – a meta-analysis based on reconstructed individual participant data. *Lung Cancer*. 2025; 205:108621.
7. Gadgeel SM, Rodríguez-Abreu D, Halmos B, Garassino MC, Kurata T, Cheng Y, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic NSCLC with programmed cell death ligand 1 tumor proportion score less than 1%: pooled analysis of outcomes after five years of follow-up. *J Thorac Oncol*. 2024;19(8):1228–41.
8. Peruzzo N, Lenz G, Akhiwu T, Bilalaga M, Gaddipati GN, Müller NLF, et al. Chemotherapy plus anti-PD-1 or anti-PD-L1 in advanced PD-L1-negative squamous cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer*. 2025;S1525-7304(25)00076-2.
9. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Non-oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(4):358–76.
10. Owen DH, Halmos B, Puri S, Qin A, Ismaila N, Abu Rous F, et al. Therapy for stage IV non-small cell lung cancer without driver alterations: ASCO living guideline, version 2025.1. *J Clin Oncol*. 2025;43(24):e45–58.

Informacija

Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2025 m. recenzentams

Nuoširdžiai dėkojame 2025 m. žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ straipsnių recenzentams:

Dr. Vytautui Ankudavičiui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Doc. dr. Ievai Bajoriūnienei, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika
Dr. Rūtai Dirsienei, LSMU MA Kardiologijos klinika
Prof. dr. Olivijai Dobilienei, LSMU MA Kardiologijos klinika
Dr. Laimai Kondratavičienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Erikai Korobeinikovai, LSMU MA Onkologijos ir hematologijos klinika
Prof. dr. Kęstučiui Malakauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Jurgitai Matulionei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. dr. Skaidriui Miliauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. dr. Valdonei Misevičienei, LSMU MA Vaikų ligų klinika
Dr. Gretai Musteikienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Pauliui Kalibatui, Santaros klinikų Pediatrijos centras
Jolantai Sauserienei, LSMU MA Šeimos medicinos klinika
Doc. dr. Laurai Tamašauskienei, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika
Prof. dr. Žemynai Milašauskienei, Kauno klinikų Mokslo ir studijų koordinavimo tarnyba
Dr. Evelinai Pajėdienei, LSMU MA Neurologijos klinika
Dr. Jolitai Palačionytei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Doc. dr. Virginijai Šileikienei, VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika
Prof. dr. Mariui Žemaičiui, LSMU MA Pulmonologijos klinika

Vyr. redaktorius prof. K. Malakauskas

Reikalavimai autoriams

1. BENDROJI INFORMACIJA

1.1. Autorius, pateikdamas rankraštį žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ redakcijai, patvirtina, kad kiti bendraautoriai (jei tokių yra) rankraštį peržiūrėjo, sutinka publikuoti, nėra interesų konflikto. Rankraščio pateikimas redakcijai, prilyginamas pasirašytam „Autorinių teisių patvirtinimo dokumentui“. Taip leidėjas įgauna teisę į rankraštį, apsaugodamas jį nuo neteisėto kopijavimo ir dauginimo.

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

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

1.4. Straipsnio autorių skaičius neturi viršyti šešių. Rekomendacijoms autorių skaičiaus apribojimui netaikomi. Kiekvienas straipsnio autorius turi būti aktyviai dalyvavęs tiek vykdant tyrimą, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

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

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

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

1.7. Rankraštyje neturi būti spausdinimo klaidų.

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

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

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

1.11. Straipsniai vertinami dėl plagijavimo ir dirbtinio

intelektu panaudojimo. Plagiatui pasiekus 20 ir daugiau procentų, o dirbtiniam intelektui – 20 ir daugiau procentų, toliau straipsnis nevertinamas ir publikuoti nepriimamas.

1.12. Rankraščio pateikimas yra nemokamas.

1.13. Žurnalas yra atviros prieigos.

2. RANKRAŠČIO APIMTIES IR STRUKTŪROS REIKALAVIMAI

2.1. Visas rankraštis neturi viršyti 30 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles), išskyrus „Farmakoterapija“ skyriaus straipsnius, kurie neturi viršyti 25 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Klinikinių atvejų aprašymas neturi viršyti 5000 spaudos ženklų, remtis ne daugiau nei 10 literatūros šaltiniais.

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

2.3. Išlaikyti straipsnio struktūrą:

- **Titulinis lapas:** straipsnio pavadinimas (lietuvių ir anglų kalbomis), autorių vardai ir pavardės, jų darbovietės, su redakcija kontaktuojantis asmuo, jo elektroninio pašto adresas, pageidautina ir telefonas. Nurodoma, kuriame žurnalo skyriuje norima straipsnį spausdinti:
 - Aktualijos.
 - Rekomendacijos.
 - Pulmonologija ir alergologija (profesinis tobulėjimas).
 - Disertacijos.
 - Klinikiniai atvejai.
 - Moksliniai darbai ir apžvalgos (straipsniai yra recenzuojami).
 - Mokslinės tezės.
 - Farmakoterapija.

- **Straipsnio santrauka ir raktiniai žodžiai** (lietuvių ir anglų kalbomis). Kiekviena santrauka ne platesnė kaip 1000 spaudos ženklų, išskyrus mokslinių darbų ir apžvalgų – iki 2000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Raktažodžiai – iki penkių informatyvių žodžių arba frazių.

„Moksliniai darbai ir apžvalgos“ skyriaus straipsnio santrauka turi būti struktūrizuota, visų kitų – standartinės.

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

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

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

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

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

- *Rezultatų* dalyje aprašoma tyrimų baigtis, pateikiamas glaustas, nuoseklus ir logiškas apibendrinimas, nurodomas jų statistinis patikimumas. Dalis rezultatų gali būti pateikti grafikų, lentelių pavidalu.
- *Rezultatų aptarimas*. Aptarimo pradžioje rekomenduojame pateikti pagrindinius originalius straipsnio teiginius (išvadas), kilusius iš tyrimo duomenų. Rezultatų aptarimą rekomenduojama struktūrizuoti išskiriant potemes (kiekvieną originalų atrastą teiginį rekomenduojame aptarti atskira poteme). Tyrimo rezultatai ir išvados lyginami su kitų autorių paskelbtais analogiškais duomenimis, įvertinami jų tapatumai ir skirtumai. Ypač svarbu pabrėžti tyrimo duomenų originalumą. Reikia vengti kartoti tuos faktus, kurie pateikti tyrimų rezultatų dalyje.
- *Išvados / apibendrinime* aprašoma tyrimo rezultatų svarba ir naudingumas. Rekomenduojama nurodyti tolesnių tyrimų perspektyvas.
- *Literatūros sąrašas* (geriau išsamesni reikalavimai pateikiami 2.11 punkte).

2.5. Reikalavimai mokslinei apžvalgai (recenzuojamai). Moksliniai straipsniai turi būti parašyti laikantis mokslinio kalbos stiliaus reikalavimų ir, pageidautina, atitikti mokslinio straipsnio struktūrinę dalis (žr. 2.4.), tačiau mokslinėje apžvalgoje 2.4. 3–7 punktus nebūtina išskirti atskirai (minėtų punktų nuoseklumas gali būti juntamas tekste), atsisakant tik punktų, kurie pagal rankraščio pobūdį būtų nelogiški. Rankraštis neturi viršyti 30 000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų (įskaitant ir lenteles). Santrauka standartinio formato nuo 1500 iki 3000 spaudos ženklų, skaičiuojant be tarpų. Pateikiami 3–5 reikšminiai žodžiai.

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

2.6. Reikalavimai mokslinei tezei.

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

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

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

2.8. Paveikslai (pageidautina ne daugiau kaip 4–5 pav.) žymimi arabiškais skaitmenimis eilės tvarka ir pateikiami

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

2.9. Lentelės. Turi būti kiekvienos lentelės pavadinimas, sunumeruota arabiškais skaitmenimis ir atspausdinta atskirame lape. Turėtų būti vartojamos tik standartinės, visiems suprantamos santrumpos, kurios paaškinamos po lentele. Lentelių medžiagą autoriai turi paruošti suprantamai. Tekste jos turi būti žymimos kaip „1 lentelė“ ir t. t. Jei tekste pateikiama tik viena lentelė, ji skaičiaus neturi (t. y. Lentelė).

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

2.11. Literatūros sąrašas. Literatūros sąrašas sudaromas remiantis Vankuverio sistema ir vieningais reikalavimais biomedicinos žurnalų rankraščiams (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA. 1997; 277: 927–34). Turėtų būti nurodoma ne daugiau 50 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 100 literatūros šaltinių; pageidautina paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai sąrašą pateikiami ta kalba, kuria buvo išspausdinti, straipsnyje jie nurodomi arabiškais skaičiais laužtiniuose skliaustuose pradedant citavimą nuo [1]. Nurodyti visus autorius, jei jų yra šeši ir mažiau. Kai autorių yra daugiau, išvardijami pirmieji šeši ir rašoma „ir kt.“, „et al.“.

Literatūros sąrašo pavyzdžiai:

• Straipsnis iš žurnalo

Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 precedes IL-5 in regulating eosinophil commitment and is required for eosinophil homeostasis. J Immunol. 2016; 197(9):3445–53.

• Straipsnis iš konferencijų, kongresų, suvažiavimų medžiagos

Pelosi P. Acute respiratory failure and critical care. In: Pneumo update Europe 2017, 4th European update congress in pneumology; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.

• Straipsnis iš knygos

Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. Respiratory medicine. 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.

• Knyga

Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. Lung transplantation: principles and practice. 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC: 2015.

• Interneto adresų ir kitų elektroninių šaltinių įrašai

WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

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

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

Requirements for authors

1. GENERAL INFORMATION

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

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

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

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

1.5. Authors can be individuals:

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

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

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

1.7. The manuscript must be free of typing errors.

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

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

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

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

1.11. Articles are evaluated for plagiarism and the use of artificial intelligence. If plagiarism reaches 20 per cent or more, and artificial intelligence – 20 per cent or more, the article is not evaluated further and is not accepted for publication.

1.12. Manuscript submission is free of charge.

1.13. This journal is open access.

2. REQUIREMENTS FOR THE STRUCTURE OF THE MANUSCRIPT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Introduction.* Names the purpose of the scientific research project, the most important scientific works in the field, the aim and objective(s) of the research, novelty and the originality of the research idea.
- *Materials and methods* section indicates the location

of the research project, the number and description of subjects or substances tested, describes the treatment or interventions and statistical analysis methods used. If any methods used are uncommon or not commonly accepted, the reasons for the authors choice must be stated. Original methods should be described or references to standard methods provided in references, any used equipment should be specified. Research involving human must be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

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

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

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

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

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

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

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

2.8. Figures (preferably no more than 4-5 figures) are marked in Arabic numerals in sequence and presented in a separate document from the main text. The title is written below the figure, first marking the sequence number of the figure, e.g., Figure 1. Submit images in an open format (for editing). All numerical or alphanumeric markings in the figure must be clear and of sufficient size (1.5–2 mm).

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

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

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

Examples of references:

- **A journal article:**
Johnston LK, Hsu CL, Krier-Burris RA, Chhiba KD, Chien KB, McKenzie A, et al. IL-33 precedes IL-5 in regulating eosinophil commitment and is required for eosinophil homeostasis. J Immunol. 2016; 197(9):3445–53.
- **An article from conferences, congresses:**
Pelosi P. Acute respiratory failure and critical care. In: Pneumo update Europe 2017, 4th European update congress in pneumology; 2017 June 9–10; Vienna, Austria.
- **An article from a book:**
Bourbon J, Henrion-Caude A, Gaultier C. Molecular basis of lung development. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costable U, Sterk PJ, Corrin B, eds. Respiratory medicine. 3rd Edn. Edinburgh/Philadelphia, Elsevier Science, 2002; pp. 64–81.
- **A book:**
Vigneswaran W, Garrity E, Odell J, eds. Lung transplantation: principles and practice. 1st ed. Boca Raton, FL: Taylor&Francis Group, LCC: 2015.
- **The internet addresses and other electronic sources:**
WHO. Severe acute respiratory syndrome (SARS). www.who.int/csr/sars/en/index.html. Date last updated: June 1 2004. Date last accessed: June 1 2004.

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

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