

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

2026 TOMAS 10 Nr. 2

ISSN 2538-7324

Sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga ir širdies nepakankamumu tarpspecialybinio siuntimo keliai – šeimos gydytojų, gydytojų pulmonologų ir gydytojų kardiologų sutarimas

Šiuolaikinė sarkoidozės diagnostika ir gydymo taktika

Lėtinis niežulys: 2025 m. atnaujintų Europos gairių naujovės

„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 Miliuskas, 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



Aktualijos

- 102 Lietuvos atstovė ATS 2026 kongrese: dėmesys individualizuotam plautinės hipertenzijos gydymui
- 104 Įspūdžiai iš kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso
- 106 EAACI 2026 kongresas Stambule: naujausios alergologijos ir klinikinės imunologijos kryptys
- 108 Alergologijos ir klinikinės imunologijos pažanga: jubiliejinė konferencija vainikavo šimtmečio patirtį ir klinikos dešimtmetį

Pulmonologija ir alergologija

- 111 Sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga ir širdies nepakankamumu tarpspecialybinio siuntimo keliai – šeimos gydytojų, gydytojų pulmonologų ir gydytojų kardiologų sutarimas
- 119 Šiuolaikinė sarkoidozės diagnostika ir gydymo taktika
- 127 Kvėpavimo takų organoidai astmos tyrimams ir gydymo galimybėms vertinti
- 137 Fizinio krūvio mėginiai: kam ir kada?
- 141 Lėtinis niežulys: 2025 m. atnaujintų Europos gairių naujovės

Disertacijos

- 148 Assessment of the long-term consequences of COVID-19 pneumonia on pulmonary function, health-related quality of life, and immunological prognostic factors
- 158 Terminės abliacijos, kontroliuojant kompiuterine tomografija, stereotaksinės kūno spindulinės terapijos ir chirurginio gydymo klinikinių rezultatų palyginimas gydant piktybinius darinius plaučiuose: prospektyviojo tyrimo duomenys

Moksliniai darbai ir apžvalgos

- 164 Vienerių metų eleksaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio taikymo patirtis Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre
- 175 Oscilometrijos reikšmė vertinant bronchų hiperreaktyvumą metacholinui: sisteminė apžvalga

Farmakoterapija

- 186 NEXThaler: pažangios technologijos veiksmingesniam kvėpavimo takų ligų gydymui
- 197 Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas triguba terapija budezonidu, glikopironiu ir formoteroliu: nuo rekomendacijų iki kasdienės praktikos
- 205 Perioperacinis rezektabilus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas: nuo klinikinių tyrimų įrodymų iki pritaikymo klinikinėje praktikoje
- 211 Tarlatamabas gydant išplitusį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį po gydymo platinos preparatais: DeLLphi-304 tyrimo rezultatai ir klinikinė reikšmė
- 220 Kai dvigubos terapijos nebepakanka: flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo derinys gydant LOPL
- 225 GINA gairės klinikinėje praktikoje: tinkamo vaistų derinio ir inhaliatoriaus pasirinkimas

Informacija

- 230 Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2026 m. recenzentams
- 231 Reikalavimai autoriams
- 233 Requirements for authors

Lietuvos atstovė ATS 2026 kongrese: dėmesys individualizuotam plautinės hipertenzijos gydymui

DEIMANTĖ HOPPENOT

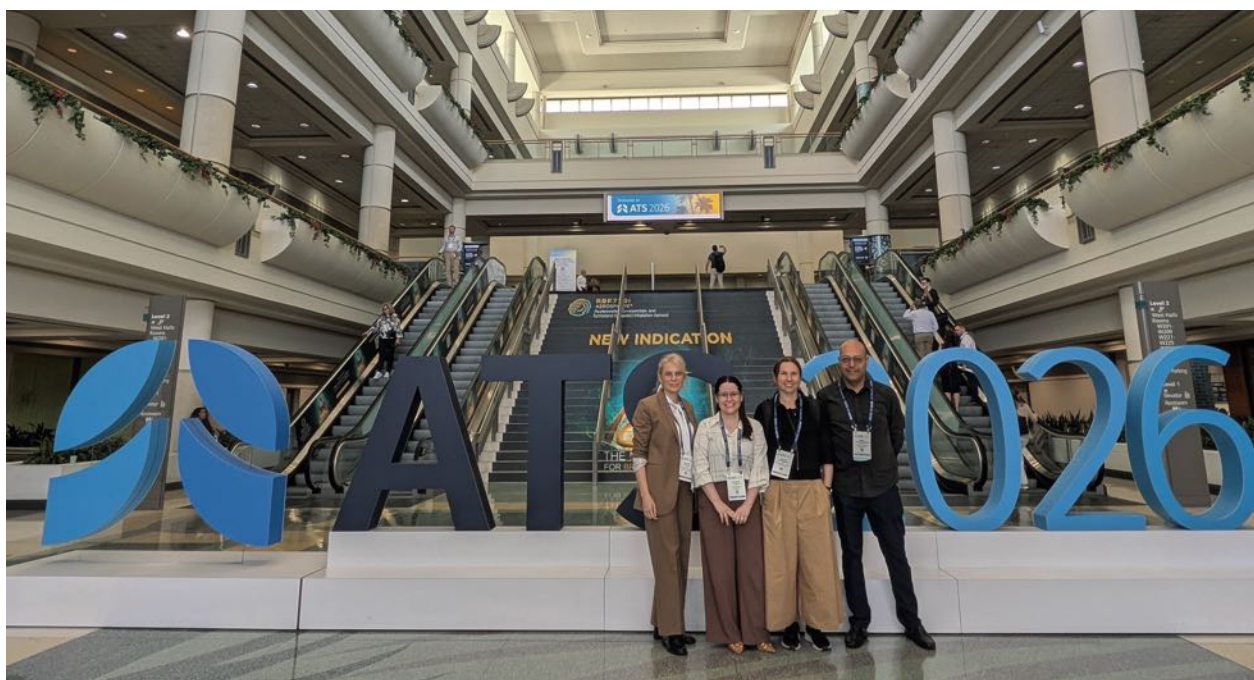
LSMU MA Pulmonologijos klinika

2026 m. gegužės mėnesį Orlando mieste (Florida, Jungtinės Amerikos Valstijos) vyko Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) tarptautinis kongresas – vienas didžiausių pasaulyje kvėpavimo medicinos kongresų, kasmet suburiantis šios srities praktikus ir mokslininkus. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos gydytoja pulmonologė doc. dr. Deimantė Hoppenot buvo pakviesta skaityti pranešimą apie individualizuotą plaučių arterinės hipertenzijos gydymą ir lyčių skirtumus gydant šią ligą.

Pranešimas skaitytas mokslinėje sesijoje, skirtoje lyties ir amžiaus įtakai širdies ir plaučių kraujagyslių sistemos ligų vystymuisi, eigai bei gydymui aptarti. D. Hoppenot yra pirmoji Baltijos šalių gydytoja

pulmonologė, pakviesta skaityti mokslinį pranešimą ATS kongrese. Toks kvietimas yra reikšmingas ne tik kaip asmeninis profesinis įvertinimas, bet ir kaip Lietuvos pulmonologijos bei plautinės hipertenzijos (PH) srities tarptautinio pripažinimo ženklas.

Dalyvavimas ATS kongrese buvo neįkainojama profesinė ir mokslinė patirtis. Tai buvo galimybė ne tik pasidalyti žiniomis ir klinicine patirtimi, bet ir susipažinti bei tiesiogiai bendrauti su žinomais plaučių kraujagyslių ligų mokslininkais, PH ekspertais ir kitų retų plaučių ligų srityje dirbančiais specialistais iš įvairių pasaulio šalių. Visa tai ypač svarbu Lietuvai, kur plaučių kraujagyslių ligų mokslinių tyrimų sritis dar tik formuojasi, o šios krypties mokslinių darbų ir tarptautinių projektų apimtis išlieka nedidelė. Dėl to tiesioginis



ATS 2026 kongresas, Orlandas (Florida, JAV). Iš kairės į dešinę: doc. dr. Deimantė Hoppenot (LSMU, Lietuva), doc. dr. Jasleen K. Minhas (Pensilvanijos universitetas, JAV), prof. dr. Grazyna Kwapiszewska (Gyseno universitetas, Vokietija), prof. dr. Haitham Karmouty-Quintana (Teksaso universiteto Sveikatos mokslų centras Hiustone, JAV)

bendravimas su pirmaujančių pasaulio centrų mokslininkais, galimybė keistis idėjomis, aptarti vykdomus tyrimus ir galimas bendradarbiavimo kryptis yra ypač vertingi. Tokie ryšiai gali tapti pagrindu naujiems bendriems projektams ir padėti toliau plėsti plaučių kraujagyslių ligų mokslinius tyrimus Lietuvoje.

Kongreso mokslinėje programoje daug dėmesio skirta naujausiems PH, lėtinių plaučių ligų, plaučių vėžio, intensyviosios pulmonologijos ir kitų kvėpavimo sistemos

ligų diagnostikos bei gydymo pasiekimams. Buvo pristatyti naujausių klinikinių ir fundamentinių tyrimų rezultatai, diskutuota apie besikeičiančias gydymo strategijas ir individualizuotos medicinos galimybes.

Tikimasi, kad kongrese užmegzti profesiniai ryšiai ateityje taps naujų bendradarbiavimo iniciatyvų ir bendrų mokslinių projektų pagrindu, prisidės prie plaučių kraujagyslių ligų tyrimų plėtos Lietuvoje ir geresnių šiomis ligomis sergančių pacientų diagnostikos bei gydymo galimybių.

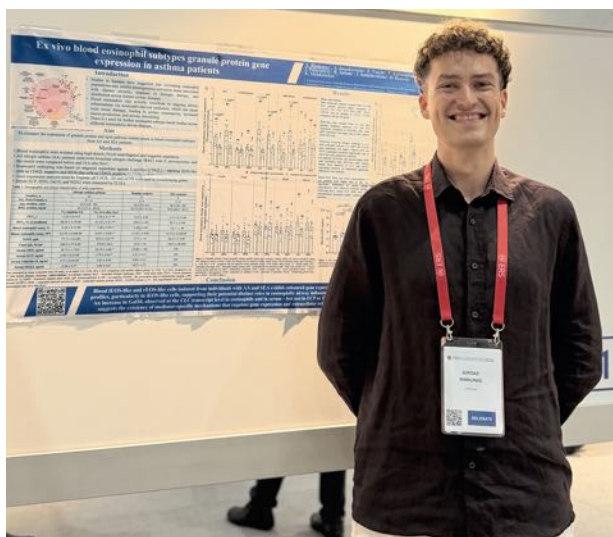
Įspūdžiai iš kasmetinio Europos respiratologų draugijos kongreso

AIRIDAS RIMKŪNAS

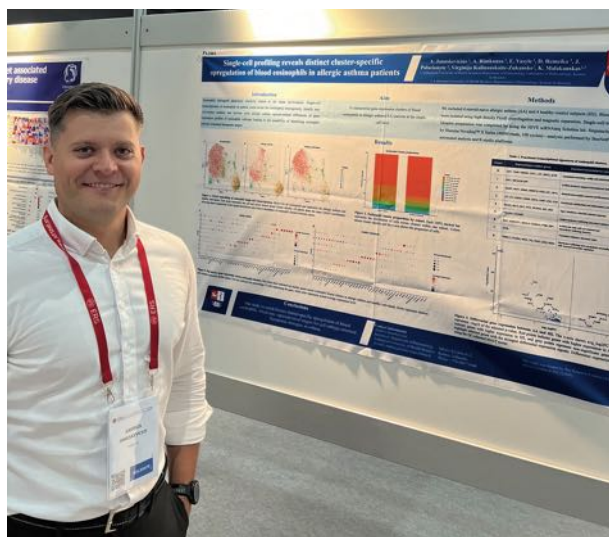
LSMU MA Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorija

Barselonoje, Ispanijoje, rugsėjo 5–9 d. vyko tarptautinis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society, ERS*) kongresas, subūręs tūkstančius pasaulio specialistų, dirbančių ar besidominčių kvėpavimo sistemos medicina, farmacija ir naujausiais klinikiniais bei moksliniais pasiekimais šioje srityje. Kongreso atidarymo ceremonijoje kalbėjusi ERS prezidentė prof. dr. Joana Chorostowska-Wynimko pristatė 2026 m. kongreso temą „Jungti-

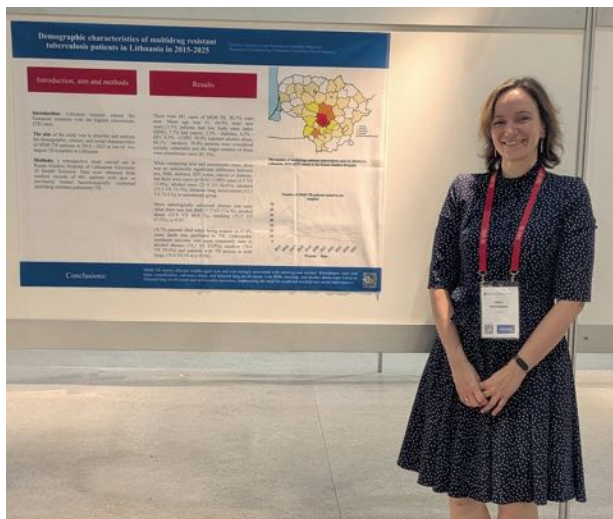
nėmis pastangomis už geresnį kvėpavimą: pacientų, gydytojų ir tyrėjų partnerystė“ (angl. *United for better breathing: partnership between patients, clinicians and researchers*). Profesorė pabrėžė, kad šiais metais ypatingas dėmesys skiriamas specialistų ir pacientų ryšiui stiprinti bei jų bendradarbiavimui skatinti. Rengdami kongreso programą, organizatoriai išskyrė tris pagrindinius uždavinius: gerinti bendrą sveikatos priežiūrą, atsižvelgiant į pacientų poreikius ir lūkes-



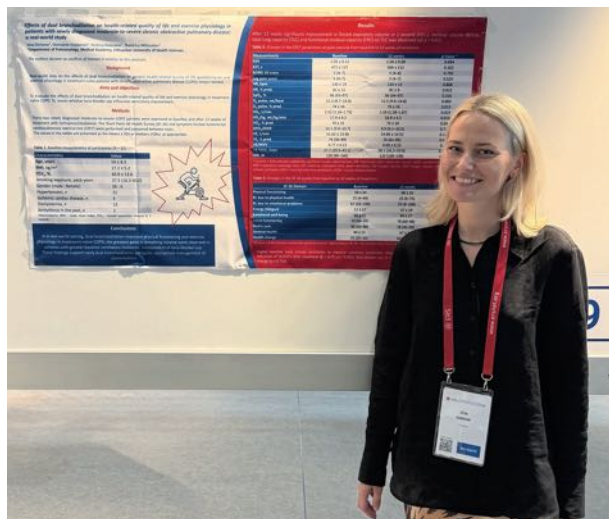
A. Rimkūnas prie stendinio mokslinio pranešimo



Dr. A. Januškevičius prie stendinio mokslinio pranešimo



Dr. G. Musteikienė prie stendinio mokslinio pranešimo



I. Dimienė prie stendinio mokslinio pranešimo

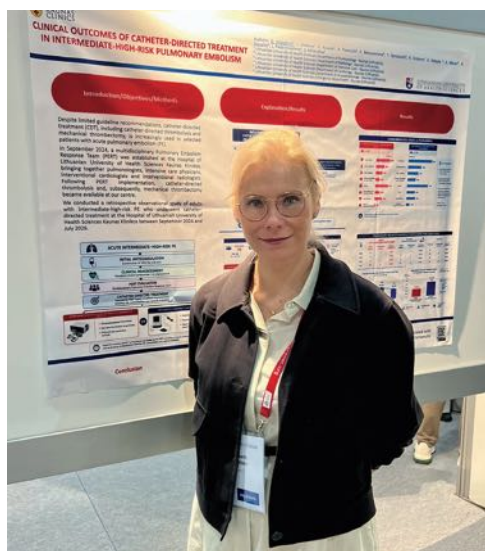
čius, skatinti praktikus įsiklausyti į pacientų problemas ir vykdyti bendradarbiavimu grindžiamus mokslinius tyrimus.

Kongreso dalyviai tiek gyvai, tiek nuotoliniu būdu klausėsi pranešimų, kuriuose pristatyti naujausi klinikinių ir mokslinių tyrimų rezultatai, dalyvavo praktinių įgūdžių tobulinimo seminaruose ir diskusijose. Kongrese taip pat suteikta galimybė bendrauti su kolegomis iš įvairių pasaulio šalių, plėsti profesinius ryšius ir dalytis gerąja praktika. Nacionalinių ir tarptautinių draugijų „Pasaulio kaimelyje“ (angl. *World Village*) dalyviai galėjo susipažinti su Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos vizija bei veikla, taip pat recenzuojamą skiltį turinčiu moksliniu žurnalu „Pulmonologija ir alergologija“.

Stendinių pranešimų sesijoje tyrimų rezultatus pristatė ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos gydytojai: doc. dr. Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė („Effects of 24 weeks of benralizumab therapy on serum levels of IL-5, IL-33, GM-CSF, eotaxin, and clinical outcomes in patients with severe eosinophilic asthma“), doc. dr. Deimantė Hoppenot („Clinical outcomes of catheter-directed treatment in intermediate-high-risk pulmonary embolism“ ir „Implementation of a Pulmonary Embolism Response Team (PERT) at Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kaunas Clinics: structure, clinical pathways, and early experience“), dr. Greta Musteikienė („Demographic characteris-

tics of multidrug resistant tuberculosis patients in Lithuania in 2015–2025“), Ieva Dimienė („Effects of dual bronchodilation on health-related quality of life and exercise physiology in patients with newly diagnosed moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: a real-world study“) ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinikos Pulmonologijos laboratorijos darbuotojai: dr. Andrius Januškevičius („Single-cell profiling reveals distinct cluster-specific upregulation of blood eosinophils in allergic asthma patients“) ir Airidas Rimkūnas („Ex vivo blood eosinophil subtypes granule protein gene expression in asthma patients“). Pristatyti tyrimai sulaukė didelio komisijos ir kitų konferencijos dalyvių susidomėjimo. Per renginį vykusios diskusijos, pasidalyta patirtis ir įgytos žinios suteikė naujų įžvalgų bei idėjų būsimiems moksliniams darbams. Visi stendiniai pranešimai elektroninių plakatų formatu kartu su įrašytais pristatymais pavišinti kongreso platformoje, todėl su jų turiniu galėjo susipažinti ir nuotoliniu būdu kongrese dalyvavę klausytojai.

Kongreso organizuojamoje klinikinių atvejų sesijoje prof. dr. Skaidrius Miliauskas pateikė retą klinikinį atvejį apie plaučių arterijos angiosarkomą – retą piktybinį naviką, diagnostikos sunkumus ir agresyvią eigą. Kongrese taip pat dalyvavo Kauno klinikų Pulmonologijos klinikos slaugos specialistės, kurios klausėsi mokslinių pranešimų ir gilino profesines žinias.



Doc. dr. D. Hoppenot prie stendinio mokslinio pranešimo



Doc. dr. V. Kalinauskaitė-Žukauskė prie stendinio mokslinio pranešimo

EAACI 2026 kongresas Stambule: naujausios alergologijos ir klinikinės imunologijos kryptys

EGIDIJA TIŠKEVIČIENĖ, JUSTINA ŠEMATONYTĖ, LIGITA PILKYTĖ
LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Šių metų birželio 12–15 d. Stambule, Turkijoje, vyko kasmetinis Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) kongresas – vienas svarbiausių alergologijos ir klinikinės imunologijos mokslo renginių ne tik Europoje, bet ir visame pasaulyje. Šių metų kongreso tema – „Vision zero: a future free from allergy and asthma burden“ (liet. „Nulinė vizija: ateitis be alergijos ir astmos naštos“) – kvietė plačiau pažvelgti į alerginių ligų ir astmos gydymą, siekiant ne tik kontroliuoti simptomus, bet ir mažinti ilgalaikę šių ligų naštą pacientams.

Kongreso mokslinė programa apėmė platų alergologijos ir klinikinės imunologijos temų spektrą: nuo alerginių ir imuninių ligų patogenezės bei naujų diagnostikos galimybių iki individualizuoto gydymo. Daug dėmesio skirta astmai, lėtinei dilgėlinei, vaistų alergijoms, putliųjų ląstelių sukeliamoms ligoms, plėviasparnių vabzdžių nuo-

dų alergijai, niežulį sukeliančioms būklėms ir jų diferencinei diagnostikai. Mokslinėse sesijose naujausių tyrimų rezultatai buvo aptariami kartu su praktiniais klinikiniais klausimais ir klinikinių atvejų analize. Taip pat pristatyti šiuo metu vykdomi moksliniai tyrimai, kuriais siekiama tobulinti alerginių ir imuninių ligų diagnostiką bei gydymą ateityje.

Viena aktualiausių kongreso temų – putliųjų ląstelių aktyvacijos mechanizmai sergant lėtine dilgėline. Aptarta vis geriau suprantama šios ligos patogenezė ir skirtingi putliųjų ląstelių aktyvacijos keliai, galintys lemti klinikinės ligos išraiškos ir atsako į gydymą skirtumus. Praktinėse simptomų valdymo sesijose daug dėmesio skirta niežuliui bei būklėms, pasireiškiančioms veido paraudimu. Taip pat išsamiai nagrinėtos putliųjų ląstelių ligos ir su padidėjusia triptazės koncentracija susijusios būklės. Aptarta paveldima alfa triptazemija, jos genetinis pagrindas, klinikinė reikšmė ir sąsajos su



Akimirka iš Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos (angl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, EAACI) kongreso. Iš kairės: Egidija Tiškevičienė, prof. dr. Brigita Gradauskienė, Ligita Pilkytė

padidėjusia bazine triptazės koncentracija, sisteminėmis alerginėmis reakcijomis. Daug dėmesio skirta ir sistemei mastocitozei, jos diagnostikai, rizikos vertinimui ir sparčiai besiplečiančioms gydymo galimybėms. Pristatyti nauji tikslinės terapijos vaistai, veikiantys receptorinės tirozino kinazės KIT signalinį kelią, ir aptarta jų reikšmė gydant skirtingas sisteminės mastocitozės formas. Kongrese taip pat nagrinėta plėviasparnių vabzdžių nuodų alergija – viena svarbiausių sunkios anafilaksijos priežasčių. Astmai skirtuose žodinių pranešimų posėdžiuose nagrinėti naujausi duomenys apie ligos fenotipus ir endotipus, biologinės terapijos galimybes, biožymenų reikšmę bei individualizuoto gydymo svarbą.

EAACI kongrese dalyvavo ir Lietuvos alergologijos bei klinikinės imunologijos specialistės: gydytojos alergologės ir klinikinės imunologės prof. dr. Brigita Gradauskienė, Justina Šematonytė, Ligita Pilkytė bei gydytoja rezidentė Egidija Tiškevičienė. Kongrese pristatyti Lietuvoje atliktų mokslinių tyrimų rezultatai. Teminėje stendinių pranešimų sesijoje gydytoja L. Pilkytė pristatė mokslinį darbą „Vienerių metų molekulinį specifinių IgE profilių pokyčiai taikant namų dulkių erkių alergenų imunoterapiją: bandomasis tyrimas“ (angl. „One-year changes in

molecular sIgE profiles during house dust mite immunotherapy: a pilot study“). Tyrime nagrinėti molekulinės alergologinės diagnostikos rodiklių pokyčiai taikant alergenų imunoterapiją ir potenciali reikšmė vertinant imunologinį atsaką į gydymą. Gydytoja rezidentė E. Tiškevičienė pristatė mokslinį darbą „Imuniniai žymenys po vienerių metų gydymo benralizumabu sergant sunkia eozinofiline astma“ (angl. „Immune markers after one year treatment with benralizumab in severe eosinophilic asthma“). Jame vertinti imunologinių rodiklių pokyčiai taikant biologinę terapiją sunkia eozinofiline astma sergantiems pacientams.

Šių metų EAACI kongrese daug dėmesio skirta naujoms alerginių ligų ir astmos diagnostikos bei gydymo galimybėms, individualizuotam požiūriui į pacientą ir ilgalaikiams gydymo rezultatams. Kongrese pristatyti moksliniai tyrimai ir klinikinės diskusijos atspindėjo šiuolaikinės alergologijos ir klinikinės imunologijos kryptį – nuo vis gilesnio ligų imunologinių mechanizmų supratimo ir tikslesnės diagnostikos iki individualizuoto bei į konkrečius molekulinis taikinius nukreipto gydymo. Šių pokyčių tikslas – ne tik geresnė ligų kontrolė, bet ir mažesnė ilgalaikė jų našta bei geresnė pacientų gyvenimo kokybė.

Alergologijos ir klinikinės imunologijos pažanga: jubiliejinė konferencija vainikavo šimtmečio patirtį ir klinikos dešimtmetį

BRIGITA GRADAUSKIENĖ

LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika

Šie metai Lietuvos sveikatos mokslų universiteto (LSMU) ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikai ypatingi – klinika mini savo veiklos 10-metį. Šį solidų jubiliejų vainikavo 2026 m. rugsėjo 11 d. Kaune vykusio tarptautinė mokslinė-praktinė konferencija „Alergologijos ir klinikinės imunologijos pažanga“, simboliškai sutapusi ir su Lietuvos alergologijos 100-mečiu. Šios dvi datos nėra tik skaičiai kalendoriuje. Tai šimtmetį trukusios vizijos, prasidėjusios tarpukario Kauno laboratorijose prof. Vladui Lašui tyrinėjant anafilaksijos mechanizmus, ir dešimtmetį trunkančio modernaus aukščiausio lygio universitetinio klinikinio darbo sinergija. Per dešimtį metų klinika tapo ne tik vienu moderniausių šios srities centru šalyje, bet ir mokslo bei studijų avangardu alergologijos ir klinikinės imunologijos srityje.

Šiuolaikinė medicina neišsivaizduojama be gilaus žmogaus imuninės sistemos procesų supratimo. Alergologija ir klinikinė imunologija šiandien yra neatsiejamos ir vienos sparčiausiai besivystančių medicinos mokslo ir praktikos sričių. Šventinė konferencija tapo išskirtiniu renginiu, subūrusiu ne tik iškilus Lietuvos, bet ir užsienio šalių specialistus. Renginio metu apžvelgti reikšmingiausi alergologijos ir klinikinės imunologijos pasiekimai nacionaliniu bei tarptautiniu lygiu, aptartos naujausios diagnostikos ir gydymo galimybės, mokslo tendencijos bei ateities perspektyvos. Tuo pačiu tai tapo ir unikalia proga atsigręžti į nuveiktus darbus, įvertinti nueitą kelią ir padėkoti visiems, kurie prisidėjo bei prisideda prie šios medicinos srities puoselėjimo bei augimo Lietuvoje.

Konferencijos atidarymo valandą jubi-



Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos vadovė prof. dr. Brigita Gradauskienė

liejinės šventės dalyvius sveikino Kauno klinikų direktorius medicinai ir slaugai prof. dr. Kęstutis Stašaitis, kuris pasidalijo Imunologijos ir alergologijos klinikos steigimo ir raidos istorija. Laikmečio diktuojami ypatumai – ypač sparti imunologijos ir alergologijos mokslo raida bei šių žinių integravimo poreikis ne tik į specialistų rengimo programas, bet ir į šiuolaikinę klinikinę praktiką – natūraliai subrandino idėją kurti specializuotą padalinį.

Lietuvos alergologijos šimtmečio kelią nuo istorinio specialybės pamato iki šiuolaikinių perspektyvų apžvelgė Imunologijos ir alergologijos klinikos vadovė prof. dr. Brigita Gradauskienė. Lietuvos alergologijos istorinės ištakos neatsiejamai susijusios su prof. V. Lašo vardu. Būtent jo eksperimentiniai darbai XX a. trečiajame dešimtmetyje padėjo pamatus tam, kas vėliau tapo atskira medicinos specialybe.

Tuomečiame Lietuvos universitete prof. V. Lašas, tyręs anafilaksijos mechanizmus ir organizmo reaktyvumą, darbo rezultatus apibendrinęs monografijoje „Anafilaksija“ (eksperimentiniai tyrimai), 1926 m. rudenį Mokslo taryboje Kaune viešai apgynė pirmąją medicinos mokslo disertaciją Lietuvoje. Jo darbai ir įkurta mokykla tapo tvirtu pagrindu ateities mokslininkams ir būsimai klinicinei specialybei. Nors alerginių ligų diagnostika ir gydymas Kaune buvo vykdomi dešimtmečius, struktūrinis lūžis įvyko XXI a. pradžioje. Pirmąją modernaus centro užuomazga tapo 2002 m. Kauno klinikų Pulmonologijos ir imunologijos klinikoje įsteigtas Klinikinės imunologijos ir alergologijos sektorius, tačiau svarbiausiu žingsniu, suteikusi unikalią platformą medicinos mokslo srities ir klinikinės specialybės raidai, buvo Imunologijos ir alergologijos klinikos įkūrimas LSMU ir Kauno klinikose 2016 m. rugsėjo 1 d. Klinika suvienijo specialistus, dirbančius tiek klinikinės, tiek ir laboratorinės imunologijos bei alergologijos srityse, leido sutelkti moderniausią diagnostinę įrangą ir integruoti studijų bei mokslo procesus. Šiandien klinika, kurią sudaro Klinikinės imunologijos ir alergologijos ambulatori-

nis padalinys, Alerginių ir imuninių ligų diagnostikos ir gydymo dienos stacionaras bei Imunologijos laboratorija, veikia kaip dinamiškas organizmas, teikiantis aukščiausio lygio paslaugas pacientams ne tik iš visos Lietuvos, bet ir užsienio šalių. Klinikoje rengiamos ir vykdomos visų pakopų studijos: ikidiplominės, podiplominės bei doktorantūros studijų programos. 2022 m. Europos gydytojų specialistų sąjungos (angl. *European Union of Medical Specialists*, UEMS) ekspertų vertinimu Imunologijos ir alergologijos klinika akredituota kaip Europos alergologijos ir imunologijos centras. Užmegzti ryšiai ir bendradarbiavimas su Europos mokslo centrais bei aktyvus dalyvavimas tarptautinių organizacijų veikloje realizuojasi moksliniais tyrimais, sudaro puikias prielaidas sėkmingai diegti inovatyvius diagnostikos bei gydymo metodus kasdienėje praktikoje.

Jubiliejinė tarptautinė konferencija – tai žinių ir patirties sintezė. Pirmoje renginio dalyje pranešimus skaitė svečiai iš užsienio. Kaljario universiteto (Italija) profesorius Stefano Del Giacco, plačiai žinomas dėl savo lyderystės Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijoje (ėjo prezidento pareigas), apžvelgė šiuolaikinę



Kauno klinikų Imunologijos ir alergologijos klinikos kolektyvas ir renginio svečiai

astmos mechanizmų sampratą ir gydymo pagal ligos fenotipus ypatumus. Prof. dr. Alla Nakonečna iš Londono imperatoriškojo koledžo pristatė naujausias dilgėlinės gydymo perspektyvas. Išskirtinė alergologijos ir klinikinės imunologijos specialistams tema – imunomoduliuojantis gydymas, ypač alergenų specifinė imunoterapija. Į šiuos klausimus profesionaliai gilinosi ekspertai dr. Sandra del Pozo (Alkalos universitetas, Ispanija) ir prof. dr. Krzysztof Kowal (Balstogės medicinos universitetas, Lenkija), pateikdami valdymo įrankius bei taikomus modelius.

Gydytojams praktikams itin vertinga buvo antroji sesija, skirta kasdieniams iššūkiams spręsti. Aptarta atopinio dermatito diferencinė diagnostika, taip pat ūminės būklės – anafilaksijos ir alerginio rinito sankirtos, medikamentinės alergijos klinikiniai iššūkiai. Atskiras dėmesys skirtas imunologinės diagnostikos ir imunokorekcijos pažangai – pranešimai apie įgimtą ir įgytą angioedemą, antrinę hipogamaglobulinemiją šiuolaikinėje klinikinėje praktikoje. Pranešėjai – ly-

deriaujantys specialistai iš LSMU (doc. dr. Laura Tamašauskienė, doc. dr. Ieva Bajoriūnienė, doc. dr. Edita Gasiūnienė) ir Vilniaus universiteto (VU) (prof. dr. Laura Malinauskienė, prof. dr. Violeta Kvedarienė, doc. dr. Kotryna Linauskienė). Mokslinių pranešimų sesijoje – žvilgsnis į vykdomų naujausių klinikinių tyrimų duomenis (prof. dr. Maris Bukovskis iš Latvijos universiteto bei VU, LSMU mokslininkai).

Konferencija „Alergologijos ir klinikinės imunologijos pažanga“ dar kartą įrodo, kad Lietuvos imunologijos ir alergologijos mokslas žengia koja kojon su pasaulinėmis tendencijomis, o nueitas kelias – nuo prof. V. Lašo anafilaksijos teorijų iki šiuolaikinės klinikos – moderniausių imunologinių tyrimų ir individualizuoto imuninį atsaką koreguojančio gydymo – įpareigoja išlaikyti aukštą akademinę kartelę ir užtikrinti aukščiausius klinikinius standartus. Neabejojama, kad konferencijoje įgytos žinios taps vertingu įrankiu kasdieniame darbe, o užsimezgosios diskusijos ir partnerystės idėjos duos reikšmingą impulsą naujiems mokslo ir praktikos pasiekimams.

Sergančiųjų lėtine obstrukcine plaučių liga ir širdies nepakankamumu tarpspecialybinio siuntimo keliai – šeimos gydytojų, gydytojų pulmonologų ir gydytojų kardiologų sutarimas

INTERDISCIPLINARY REFERRAL PATHWAYS FOR PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND HEART FAILURE – A CONSENSUS OF FAMILY PHYSICIANS, PULMONOLOGISTS, AND CARDIOLOGISTS

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS KARDIOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS ŠEIMOS GYDYTOJŲ KOLEGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS (REDAKTORIUS)¹, VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ¹,
OLIVIJA DOBILIENĖ², TOMAS LAPINSKAS², JOLANTA SAUSERIENĖ³, VALIUS LEONAS³,
SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²LSMU MA Širdies centras,

³LSMU MA Šeimos medicinos klinika

Santrauka. Lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) ir širdies nepakankamumas (ŠN) dažnai pasireiškia tam pačiam pacientui ir reikšmingai blogina šių ligų klinikinę eigą, didina hospitalizacijų, mirštamumo riziką ir mažina gyvenimo kokybę. LOPL ir ŠN sieja bendri rizikos veiksniai ir persidengiantys patofiziologiniai mechanizmai, o panašūs simptomai bei tam tikrų diagnostinių tyrimų rezultatų sutapimas gali apsunkinti ankstyvą šių ligų nustatymą, diferencinę diagnostiką ir optimalų gydymą. Pacientų, sergančių LOPL ir (arba) ŠN, priežiūra turėtų būti grindžiama skirtingų specialybių gydytojų bendradarbiavimu, užtikrinančiu gretutinių ligų nustatymą laiku, koordinuotą diagnostiką, racionalų siuntimą gydytojams specialistams konsultuoti ir įrodymais pagrįstą gydymą. Šiame šeimos gydytojų, gydytojų pulmonologų ir gydytojų kardiologų parengtame sutarime pateikiamos praktinės rekomendacijos dėl tarpspecialybinio pacientų, sergančių LOPL ir ŠN, ištirimo ir ankstyvos diagnozės nustatymo. Sutarimo tikslas – palengvinti klinikinių sprendimų priėmimą, gerinti skirtingų sveikatos priežiūros grandžių bendradarbiavimą, optimizuoti pacientų gydymo procesą bei ilgalaikes klinikines baigtis.

Reikšminiai žodžiai: lėtine obstrukcine plaučių liga, širdies nepakankamumas, rizikos veiksniai, tarpspecialybinio siuntimo kelias.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and heart failure (HF) often occur in the same patient and significantly worsen the clinical course of these diseases, increasing the risk of hospitalization and mortality, while reducing quality of life. The coexistence of COPD and HF is determined by common risk factors and overlapping pathophysiological mechanisms, while similar symptoms and the overlap of certain diagnostic test results complicate early diagnosis, differential diagnosis, and optimal treatment. Therefore, the care of patients with COPD and/or HF should be based on the collaboration of medical specialists, ensuring timely identification of comorbidities, coordinated diagnostics, rational referral for specialist consultations, and evidence-based treatment. This agreement, prepared by family physicians, pulmonologists, and cardiologists, provides practical recommendations for the interdisciplinary assessment of patients with COPD and HF and the establishment of early diagnosis. The goal of the agreement is to facilitate clinical decision-making, improve collaboration among different healthcare sectors, and optimize the patient treatment process as well as long-term clinical outcomes.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, heart failure, risk factors, interdisciplinary referral pathways.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1958>

IVADAS

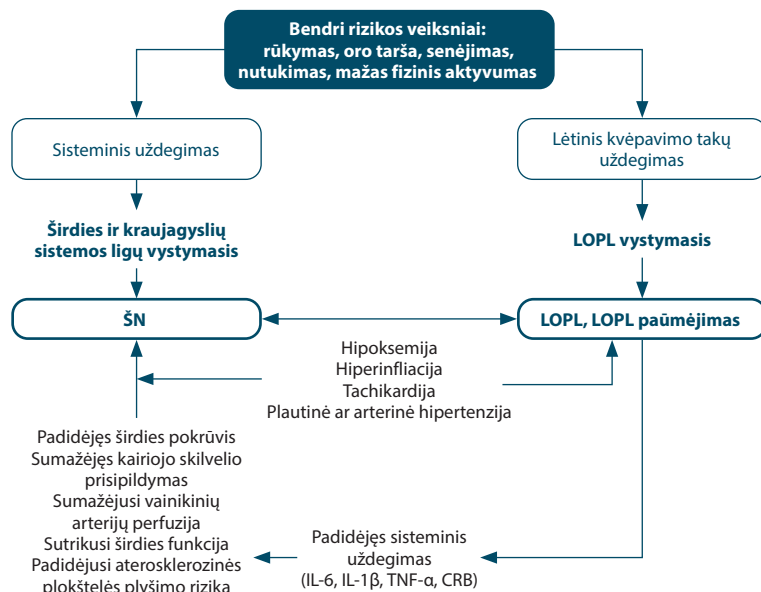
Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) ir širdies nepakankamumas (ŠN) yra vienos dažniausių lėtinių neinfekcinių ligų, kurių paplitimą lemia visuomenės senėjimas ir bendri rizikos veiksniai. Abi ligos siejamos su dideliu sergamumu, mirštumu, dažnomis hospitalizacijomis, didelėmis sveikatos priežiūros išlaidomis ir reikšmingai blogesne pacientų gyvenimo kokybe. Sergant LOPL, širdies ir kraujagyslių ligos yra viena pagrindinių mirties priežasčių, o pacientams, sergantiems ŠN, kvėpavimo sistemos ligos reikšmingai apsunkina klinikinę eigą ir blogina ilgalaikę prognozę.

Klinikinėje praktikoje LOPL ir ŠN dažnai nustatomi tam pačiam pacientui. Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad ŠN diagnozuojamas 10–30 proc. LOPL sergančių pacientų, o tarp sergančiųjų ŠN LOPL paplitimas siekia 20–40 proc., priklausomai nuo tiriamos populiacijos, diagnostinių kriterijų ir ligos sunkumo. Tikėtina, kad tikrasis šių ligų derinio paplitimas yra dar didesnis, nes tiek LOPL, tiek ŠN gali likti nedidžiosios, ypač ankstyvosiose stadijose.

Abi ligas sieja ne tik bendri rizikos veiksniai – rūkymas, vyresnis amžius, fizinio aktyvumo stygius, arterinė hipertenzija, cukrinis diabetas, dislipidemija ir nutukimas, – bet ir bendri patofiziologiniai mechanizmai. Tyrimų duomenys rodo, kad LOPL yra nepriklausomas širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnys. Ilgalaikiai stebėsenos tyrimai parodė, kad sergantiesiems LOPL reikšmingai didėja miokardo infarkto, ŠN, prieširdžių virpėjimo ir insulto rizika, nepriklausomai nuo įprastų rizikos veiksnių. Vis dėlto, esamos širdies ir kraujagyslių ligų rizikos vertinimo skalės ne visada pakankamai atspindi papildomą su LOPL susijusią riziką.

LOPL ir ŠN sąveikai būdingi keli tarpusavyje susiję ir vienas kitą stiprinantys patofiziologiniai mechanizmai (1 pav.). Vienas svarbiausių – lėtinis sisteminis uždegimas, kuriam būdingas padidėjęs uždegiminių citokinų, C reaktyviojo baltymo ir kitų uždegimo mediatorių aktyvumas. Šis procesas skatina endotelio disfunkciją, aterosklerozės progresavimą, miokardo remodeliaciją ir širdies funkcijos blogėjimą. Dėl sutrikusios dujų apykaitos plaučiuose išsivystanti lėtinė hipoksemija didina oksidacinį stresą, aktyvina simpatinę nervų sistemą, skatina plaučių kraujagyslių remodeliaciją ir plautinės hipertenzijos vystymąsi.

Ypač svarbu yra plaučių hiperinfliacija, dėl kurios sumažėja veninio kraujo grįžimas į širdį ir blogėja skilvelių prisipildymas bei mažėja širdies išstumiamo



1 pav. Mechanizmai, lemiantys dažną LOPL ir ŠN derinio pasireiškimą

CRB – C reaktyvusis baltymas; IL-1β – interleukinas 1 beta; IL-6 – interleukinas 6; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; TNF-α – naviko nekrozės faktorius alfa.

kraujo tūris. Šie hemodinamikos pokyčiai labiau išryškėja fizinio krūvio metu, sustiprina dusulį, mažina fizinį pajėgumą ir riboja fizinį aktyvumą. Ilgainiui vystosi periferinių raumenų disfunkcija ir sarkopenija, dar labiau apsunkinanti abiejų ligų eigą.

Papildomą neigiamą poveikį daro dažnos gretutinės ligos – išeminė širdies liga, arterinė hipertenzija, prieširdžių virpėjimas, cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga, depresija ir nerimo sutrikimai. Kai kuriems pacientams nepageidaujamas reakcijas gali sustiprinti dažnas sisteminis gliukokortikoidų vartojimas, gydant LOPL paūmėjimus, nes šie vaistai skatina skysčių susilaikymą, arterinio kraujospūdžio padidėjimą ir metabolinių sutrikimų progresavimą.

Labai svarbūs yra LOPL paūmėjimai, kuriems būdingas sustiprėjęs sisteminis uždegimas, simpatinės nervų sistemos aktyvacija, padidėjęs miokardo deguonies poreikis, endotelio disfunkcija ir protrombozinė būklė. LOPL paūmėjimai siejami su reikšmingai padidėjusia ŠN dekomensacijos, ūminio miokardo infarkto, aritmijų ir insulto rizika. Didžiausia širdies ir kraujagyslių sistemos įvykių rizika nustatoma pirmosiomis dienomis ir savaitėmis po LOPL paūmėjimo, tačiau padidėjusi rizika gali išlikti ir kelis mėnesius. Kiekvienas LOPL paūmėjimas turi būti vertinamas kaip svarbus prognostinis įvykis, dėl kurio svarbu įvertinti ne tik kvėpavimo, bet ir širdies bei kraujagyslių sistemos būklę.

Kasdienėje klinikinėje praktikoje LOPL ir ŠN diagnostiką apsunkina panašūs klinikiniai simptomai: progresuojantis dusulys, sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, nuovargis, kosulys. Remiantis vien klinikiniais simptomais dažnai sudėtinga nustatyti, ar dusulį

lemia kvėpavimo, ar širdies ir kraujagyslių sistemos patologija. Dėl to nemažai daliai pacientų LOPL arba ŠN diagnozė nustatoma pavėluotai, o kai kuriais atvejais ilgą laiką gydoma tik viena iš šių ligų. Ši problema ypač aktuali pirminės sveikatos priežiūros grandyje, kur priimami sprendimai dėl tolesnio paciento ištyrimo ir siuntimo konsultuoti gydytojams specialistams. Dėl šių priežasčių svarbu aktyviai vertinti galimą ŠN LOPL sergantiems pacientams, taip pat plaučių funkciją ŠN sergantiems pacientams, kuriems išlieka arba be aiškios priežasties progresuoja kvėpavimo simptomai. Ankstyvas gretutinės patologijos nustatymas leidžia laiku skirti įrodymais pagrįstą gydymą, sumažinti paūmėjimų ir hospitalizacijų dažnį, pagerinti paciento funkcinę būklę, gyvenimo kokybę ir ilgalaikę prognozę.

Aiškiai apibrėžti šeimos gydytojų, gydytojų pulmonologų ir gydytojų kardiologų tarpspecialybinio siuntimo keliai yra būtina integruotos pacientų priežiūros dalis. Standartizuoti diagnostikos ir konsultacijų algoritmai gali padėti anksčiau nustatyti nedidžią LOPL arba ŠN, sutrumpinti laiką iki diagnozės nustatymo ir užtikrinti racionalų sveikatos priežiūros išteklių naudojimą.

PACIENTO, KURIAM NUSTATYTA LOPL RIZIKOS VEIKSNIŲ, TARPSPECIALYBINIO SIUNTIMO KELIAI

Ankstyva LOPL diagnostika – vienas esminių veiksnų, leidžiančių sulėtinti ligos progresavimą, sumažinti paūmėjimų ir hospitalizacijų dažnį bei pagerinti pacientų gyvenimo kokybę. Vis dėlto, nemažai pacientų LOPL diagnozuojama tik pažengusiose ligos stadijose, kai plaučių funkcija jau yra reikšmingai ir negrįžtamai sutrikusi, o ligos eigą gali komplikuoti gretutinės ligos, ypač širdies ir kraujagyslių. Pirminėje sveikatos priežiūros grandyje svarbu aktyviai identifikuoti asmenis, kuriems yra didesnė LOPL rizika, ir laiku atlikti reikiamus tyrimus, o esant indikacijų – siųsti pacientą gydytojui specialistui konsultuoti.

Šeimos gydytojui rekomenduojama vertinti rūkymo anamnezę, profesinį ir aplinkos oro teršalų poveikį, kvėpavimo simptomus, fizinio krūvio toleranciją ir gretutines ligas. Didžiausia LOPL rizika nustatoma vyresniems nei 40 metų asmenims, ilgus metus rūkantiems arba anksčiau rūkusiems, taip pat pacientams, ilgą laiką dirbusiems dulkėtoje aplinkoje ar patyrusiems biomasės degimo produktų, cheminių medžiagų arba kitų profesinių aerozolių poveikį.

Pacientams, kurie skundžiasi nuolatiniiais kvėpavimo sistemos sutrikimais (lėtinis kosulys, skrepliavimas, progresuojantis dusulys ar sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija), rekomenduojama atlikti spirometriją. Jei pirminėje sveikatos priežiūros grandyje šio tyrimo atlikti nėra galimybės arba rezultatai neaiškūs, pacientas siunčiamas gydytojui pulmonologui konsultuoti.

Daugelis LOPL rizikos veiksnių didina ir širdies bei kraujagyslių sistemos ligų tikimybę, šeimos gydytojas turi reguliariai įvertinti ir širdies rizikos veiksnius. Visų pacientų būklė vertinama matuojant arterinį kraujospūdį, atliekant lipidų ir gliukozės tyrimus, elektrokardiogramą (EKG). Įtariant ŠN, vertinama natriuretinių peptidų – B tipo natriuretinio peptido (BNP) arba N-galinio B tipo natriuretinio propeptido (NT-proBNP) – koncentracija kraujyje.

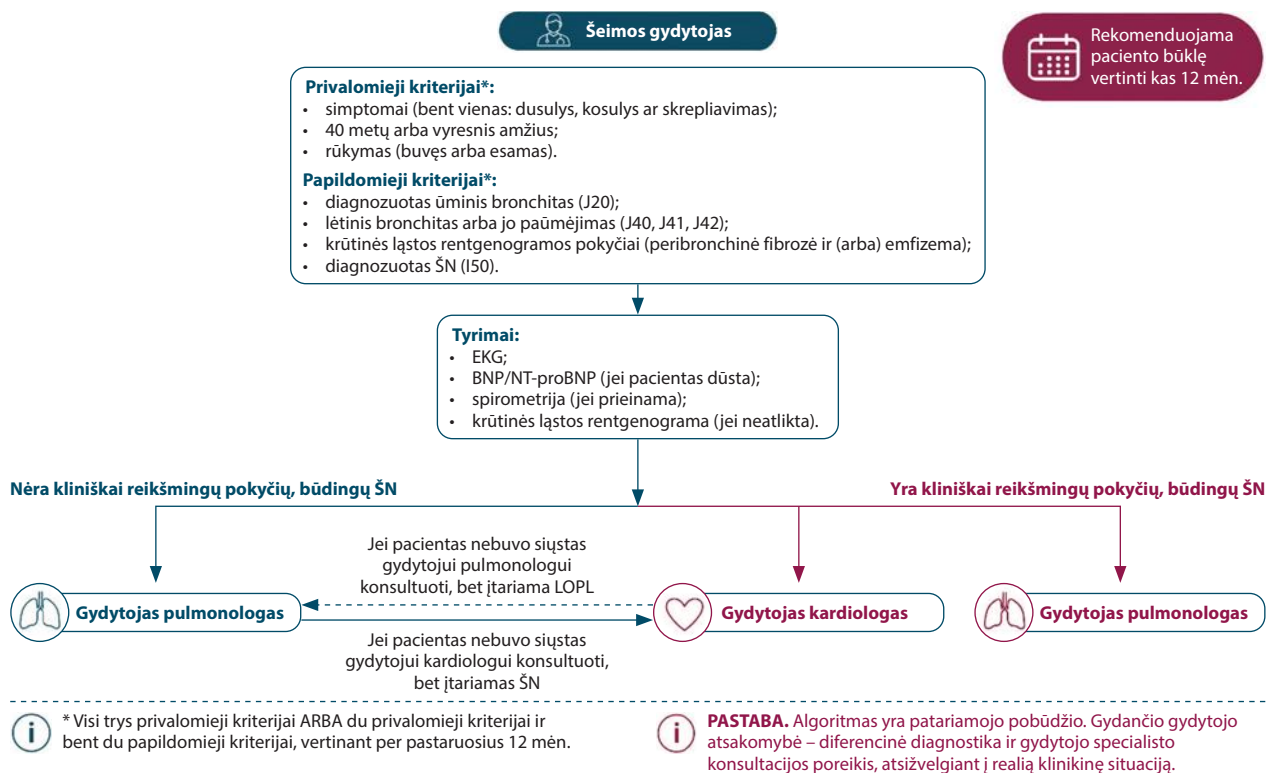
Pacientų, kuriems nustatomi LOPL rizikos veiksniai arba ligai būdingi simptomai, priežiūra turi būti užtikrinama pagal integruotos priežiūros modelį – svarbus nuolatinis šeimos gydytojo, gydytojo pulmonologo ir, prireikus, gydytojo kardiologo bendradarbiavimas. Tokia sistema padeda sutrumpinti laiką iki diagnozės nustatymo, pagerinti gydymo kokybę, sumažinti hospitalizacijų dažnį ir pagerinti ilgalaikę prognozę. 2 pav. pateikiamas LOPL rizikos vertinimo, pacientų ištyrimo ir siuntimo gydytojų specialistų konsultacijoms algoritmas. Jame apibrėžiama ištyrimo seka nustačius LOPL rizikos veiksnius ar ligai būdingų simptomų ir pateikiami tolesnės klinikinės taktikos principai.

Pirminį pacientų LOPL rizikos vertinimą atlieka šeimos gydytojas. Privalomieji (pagrindiniai) kriterijai apima bent vieno kvėpavimo simptomo buvimą (dusulys, kosulys ar skrepliavimas), amžių (40 metų ir vyresni asmenys) ir rūkymo anamnezę – tai esminiai LOPL rizikos veiksniai. Jei pacientas atitinka bent du iš šių kriterijų ir nustatomi bent du papildomi rizikos veiksniai (pvz., persirgtas ūminis arba lėtinis bronchitas, pokyčiai krūtinės ląstos rentgenogramoje – emfizemos arba peribronchinės fibrozės požymiai), taip pat diagnozuotą ŠN, atliekamas tolesnis ištyrimas.

Šeimos gydytojas atlieka pagrindinius tyrimus: EKG, BNP/NT-proBNP (jei pacientas dūsta), spirometriją (jei tyrimas prieinamas) bei krūtinės ląstos rentgenogramą (jei neatlikta per pastaruosius metus arba būklės pablogėjimo laikotarpiu). Tyrimų rezultatai ir klinikiniai duomenys leidžia diferencijuoti, ar pacientą reikia siųsti tik gydytojui pulmonologui, ar ir gydytojui kardiologui konsultuoti.

Jei atliekant tyrimus nenustatoma kliniškai reikšmingų pokyčių, būdingų ŠN, pacientas siunčiamas gydytojui pulmonologui konsultuoti. Gydytojas pulmonologas išsamiau įvertina plaučių funkciją, patvirtina arba atmeta LOPL ar kitos plaučių ligos diagnozę ir, nustačius ligą, sudaro gydymo ir stebėsenos planą.

Jei klinikinio ištyrimo arba instrumentinių tyrimų duomenys nustato reikšmingus pokyčius, pvz., pasireiškia ryškūs dusulio, krūtinės skausmo arba palpitacijos simptomai, EKG arba BNP/NT-proBNP tyrimų pokyčiai, pacientas siunčiamas ne tik gydytojui pulmonologui, bet ir gydytojui kardiologui konsultuoti. Pastarasis įvertina širdies funkciją, tikslina ŠN ar kitą širdies ir kraujagyslių sistemos patologijos diagnozę,



2 pav. LOPL rizikos vertinimo, paciento ištyrimo ir siuntimo gydytojams specialistams konsultuoti algoritmas

BNP – B tipo natriuretinis peptidas; EKG – elektrokardiograma; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; NT-proBNP – N-galio B tipo natriuretinis propeptidas; ŠN – širdies nepakankamumas.

optimizuoja gydymą bei numato stebėsenos planą, ypač esant rizikai ir dėl kitų širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

Svarbi algoritmo dalis – reguliarius paciento būklės vertinimas, kurį rekomenduojama atlikti ne rečiau kaip kartą per 12 mėn., o reikšmingai pasikeitus simptomams – dažniau. Taip užtikrinama nuosekli stebėseną, ankstyva komplikacijų ar paūmėjimų diagnostika ir individualus gydymo optimizavimas. Algoritmas pagrįstas tarpdisciplininio bendradarbiavimu – šeimos gydytojas palaiko ryšį su gydytoju pulmonologu ir gydytoju kardiologu, kai sprendžiama dėl tolesnio ištyrimo ir gydymo. Tokia struktūruota priežiūra leidžia optimaliai valdyti pacientų, kuriems nustatyti LOPL rizikos veiksniai, būklę, mažina komplikacijų ir hospitalizacijų riziką, gerina gyvenimo kokybę bei užtikrina nuoseklų ir laiku suteikiamą gydymą.

PACIENTO, KURIAM DIAGNOZUOTA LOPL, TARPSPECIALYBINIO SIUNTIMO KELIAI

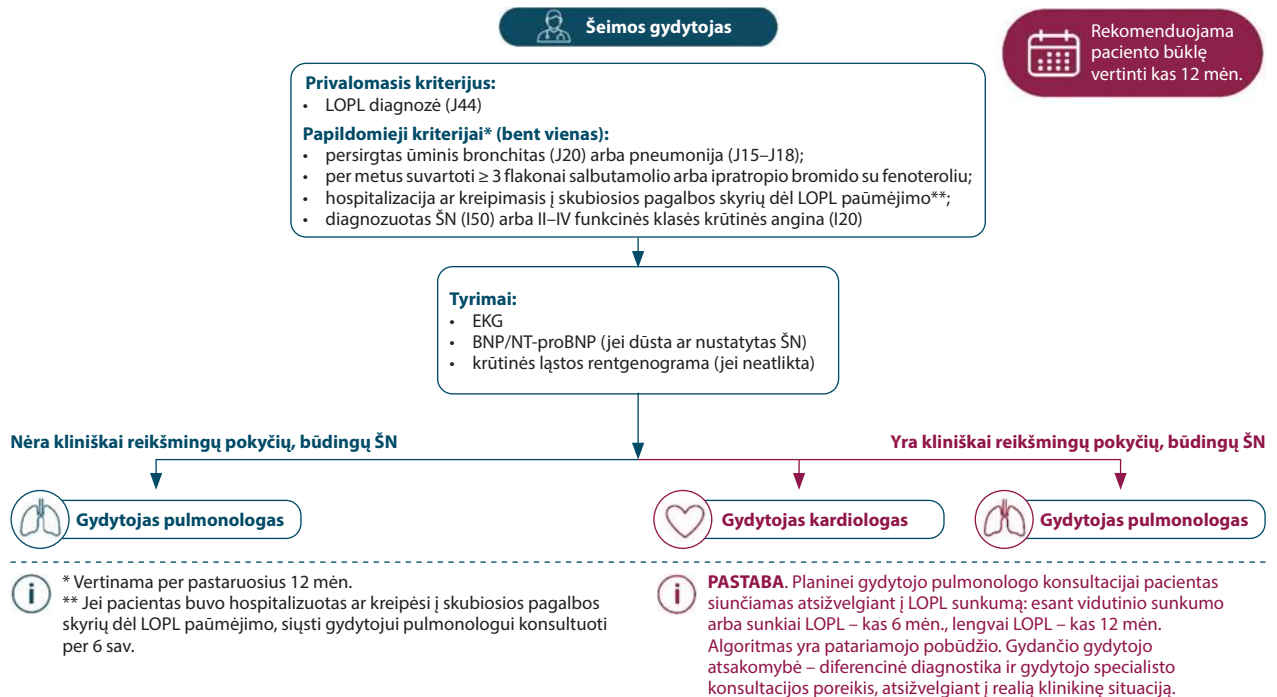
Svarbu pabrėžti, kad nemaža dalis LOPL sergančių pacientų gali sirgti nediagnozuotu ŠN ir dėl to negauti tinkamo gydymo, o tai didina širdies ir kraujagyslių sistemos ligų riziką. Taigi, jei pacientams, sergantiems LOPL, pasireiškia dusulys, krūtinės skausmas arba palpitacijos, juos būtina ištirti, siekiant nustatyti, ar simptomus lemia pati LOPL, ar jie susiję su ŠN. Ankstyva ŠN diagnostika pacientams, sergantiems LOPL, gali

būti sudėtinga dėl persidengiančių simptomų, tokių kaip dusulys ir nuovargis. Dėl to, įtarus ŠN, svarbus šeimos gydytojo, gydytojo pulmonologo ir gydytojo kardiologo bendradarbiavimas, užtikrinantis nuoseklų paciento ištyrimą ir tinkamos klinikinės taktikos parinkimą.

Pacientų, sergančių LOPL ir ŠN, būklės vertinimas turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į ligų kontrolę. Rekomenduojama reguliari paciento stebėseną – šeimos gydytojo, gydytojo pulmonologo ir gydytojo kardiologo konsultacijos, atsižvelgiant į ligų sunkumą. Tokiu atveju turėtų būti sudaromas reguliarius vizitų grafikas, individualiai pritaikomas pagal paciento būklę, siekiant laiku nustatyti galimus pokyčius ir išvengti ligos paūmėjimų.

Pacientų, kuriems diagnozuota LOPL, tarpdisciplininio siuntimo kelių algoritmas skirtas užtikrinti sistemingą ir individualizuotą vertinimą bei savalaikį siuntimą atitinkamiems specialistams konsultuoti (3 pav.).

LOPL sergančių pacientų būklę pirmiausia vertina šeimos gydytojas. Vertinant taip pat atsižvelgiama, ar per pastaruosius 12 mėn. pacientas persirgo ūminiu bronchitu arba pneumonija, ar suvartojo bent tris flakonus salbutamolio arba ipratropio bromido su fenoteroliu (pagal poreikį), ar buvo hospitalizuotas arba kreipėsi į skubiosios pagalbos skyrių dėl LOPL paūmėjimo, ar diagnozuotas ŠN arba II–IV funkci-



3 pav. Paciento, kuriam diagnozuota LOPL, tarppecialybinio siuntimo keliai

BNP – B tipo natriuretinis peptidas; EKG – elektrokardiograma; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; NT-proBNP – N-galinis B tipo natriuretinis propeptidas; ŠN – širdies nepakankamumas.

nės klasės krūtinės angina. Šeimos gydytojas skiria atlikti pagrindinius tyrimus: EKG, BNP/NT-pro-BNP (siekiant įvertinti ŠN tikimybę) bei krūtinės ląstos rentgenogramą.

Jei per pastaruosius 12 mėn. nebuvo reikšmingų klinikinės eigos pokyčių, o atliktų tyrimų rezultatai nesukelia kitos reikšmingos patologijos įtarimo, pacientas siunčiamas gydytojui pulmonologui konsultuoti. Gydytojas pulmonologas vertina LOPL sergančio paciento plaučių funkciją, simptomus ir paūmėjimų riziką, prireikus laiku koreguoja arba intensyvina gydymą bei numato tolesnį stebėsenos planą.

Jei per vertinimo procesą nustatomi klinikiniai reikšmingi pokyčiai (progresuojantis arba naujai atsiradęs dusulys, krūtinės skausmas, palpitacijos, ryškus būklės pablogėjimas, EKG arba BNP/NT-proBNP koncentracijos pokyčiai), pacientas siunčiamas konsultuoti gydytojui pulmonologui, jei įtariamas LOPL progresavimas arba paūmėjimas, ir gydytojui kardiologui, jei įtariamas ŠN arba jo progresavimas.

Rekomenduojama paciento būklę vertinti reguliariai, ne rečiau kaip kartą per 12 mėn., net ir nesant reikšmingų klinikinių pokyčių. Reguliarus būklės vertinimas padeda laiku nustatyti ligos paūmėjimus arba gretutines patologijas, sumažinti komplikacijų, hospitalizacijų riziką ir užtikrinti individualizuotą ligos eigos kontrolę.

Algoritmas grindžiamas šeimos gydytojo, gydytojo pulmonologo ir gydytojo kardiologo bendradarbiavimu. Sprendimas dėl tolesnio ištyrimo, siuntimo

gydytojui specialistui konsultuoti ir gydyti priimamas atsižvelgiant ne tik į algoritme nustatytus kriterijus, bet ir į paciento klinikinę būklę, gretutines ligas bei individualius rizikos veiksnius.

PACIENTO, KURIAM DIAGNOZUOTAS ŠN, TARPSPECIALYBINIO SIUNTIMO KELIAI

ŠN ir LOPL būdingi panašūs klinikiniai simptomai: dusulys, sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija, lėtinis kosulys, nuovargis. Kai abi ligos nustatomos tam pačiam pacientui, dėl persidengiančių simptomų gali būti sunkiau atpažinti vienos iš jų progresavimą ar paūmėjimą, todėl gretutinė liga gali būti diagnozuojama pavėluotai. ŠN ir LOPL sergantiems pacientams būdinga didesnė abiejų ligų paūmėjimų ir hospitalizacijų rizika, dažnesnis sveikatos būklės pablogėjimas, sudėtingesnė ligos eiga, prastesnės klinikinės baigtys ir didesnės sveikatos priežiūros išlaidos. Neabejotina, kad tokie pacientai susiduria su prastesne gyvenimo kokybe, didesniu pagalbos poreikiu, o jų gydymo optimizavimas tampa sudėtingesnis.

Nors LOPL ir ŠN taikomos specifinės diagnostikos ir gydymo gairės, esant abiejų ligų požymiams, kyla nemažai iššūkių. Nereti atvejai, kai progresuojant ŠN, plaučių funkcijos sutrikimas lieka nenustatytas, o paciento savijautos blogėjimas klaidingai priskiriamas pagrindinės ligos progresavimui. Deja, iki šiol nėra aiškių rekomendacijų, kaip diagnozuoti ir gydyti šių ligų derinį bei kaip prižiūrėti pacientą. Dėl šios priežasties itin svarbus nuoseklus ir veiksmingas šeimos

Pulmonologija ir alergologija

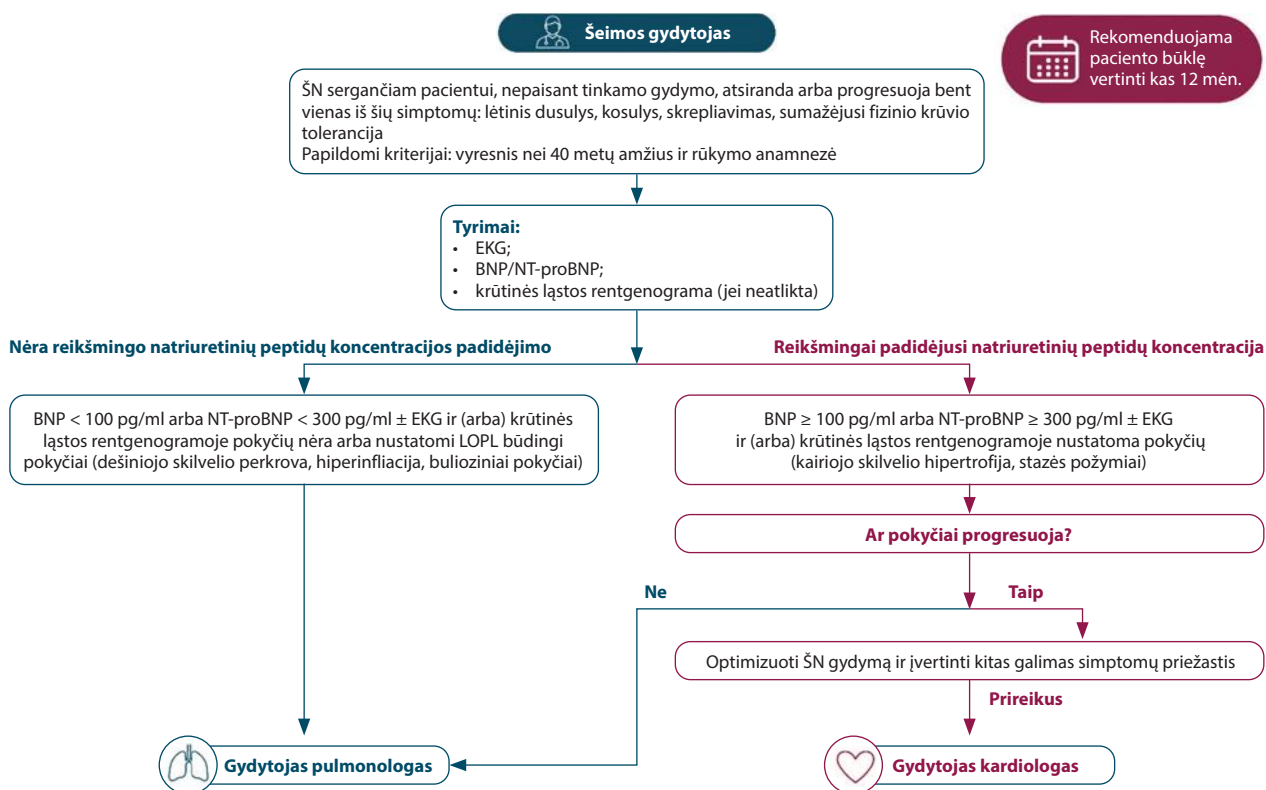
gydytojo, gydytojo kardiologo ir gydytojo pulmonologo bendradarbiavimas, padedantis išsamiai įvertinti paciento būklę, laiku atpažinti abiejų ligų požymius, diferencijuoti galimas simptomų priežastis, rizikos veiksnius ir individualiai parinkti tinkamą gydymą.

ŠN sergančio paciento tarpspecialybinio siuntimo kelio algoritmas grindžiamas nuosekliu ir struktūruotu paciento vertinimu, siekiant optimizuoti medicininę priežiūrą ir anksti nustatyti galimas gretutines ligas arba paūmėjimo priežastis (4 pav.). Pirminį paciento būklės vertinimą atlieka šeimos gydytojas. Pacientas, kuriam diagnozuotas ŠN, vertinamas reguliariai, ypač tuo atveju, jei nepaisant taikomo tinkamo gydymo, atsiranda arba progresuoja bent vienas iš šių simptomų: lėtinis dusulys, kosulys, skrepliavimas, sumažėjusi fizinio krūvio tolerancija. Taip pat atsižvelgiama į paciento amžių ir rūkymo anamnezę, nes šie veiksniai yra svarbūs vertinant LOPL tikimybę ir diferencijuojant galimas kvėpavimo sistemos simptomų priežastis.

Šeimos gydytojas, siekdamas išsiaiškinti simptomų kilmę, skiria atlikti pagrindinius tyrimus: EKG, BNP/NT-proBNP bei krūtinės ląstos rentgenogramą. Tyrimų rezultatai vertinami, atsižvelgiant į diagnostines ribas: jei BNP koncentracija yra mažesnė nei 100 pg/ml arba NT-proBNP nesiekia 300 pg/ml, o EKG arba krū-

tinės ląstos rentgenogramoje nenustatoma reikšmingų naujų pokyčių arba nustatyti pokyčiai labiau būdingi plaučių patologijai (pvz., dešiniojo skilvelio perkrova, hiperinfliacija, bulioziniai pokyčiai), mažiau tikėtina, kad simptomus lemia reikšmingas ŠN progresavimas arba kita širdies ir kraujagyslių sistemos patologija. Tokiu atveju įtariama kvėpavimo sistemos patologija, pacientas siunčiamas gydytojui pulmonologui konsultuoti. Gydytojas pulmonologas vertina plaučių funkciją, patvirtina arba atmeta LOPL ar kitų plaučių, apatinių kvėpavimo takų ligų diagnozę, koreguoja gydymą ir numato tolesnį stebėsenos planą.

Jei tyrimai rodo, kad BNP koncentracija siekia arba viršija 100 pg/ml ar NT-proBNP siekia arba viršija 300 pg/ml ir nustatoma EKG pokyčių (pvz., ritmo sutrikimų) ar stazės požymių, laikoma, kad ŠN žymenys reikšmingai padidėję. Tokiu atveju svarbu įvertinti, ar šie ir kiti klinikiniai pokyčiai progresuoja. Įtarus progresavimą, šeimos gydytojas optimizuoja ŠN gydymą, o sunkesniais arba neaiškiais atvejais siunčia pacientą gydytojui kardiologui konsultuoti. Gydytojas kardiologas tikslina ŠN etiologiją, atlieka papildomus širdies tyrimus (pvz., echokardiografiją, Holterio monitoravimą), optimizuoja gydymo schemą ir sprendžia dėl tolesnės stebėsenos.



PASTABA. Algoritmas yra patariamojo pobūdžio. Gydančio gydytojo atsakomybė – diferencinė diagnostika ir gydytojo specialisto konsultacijos poreikis, atsižvelgiant į realią klinikinę situaciją.

4 pav. Paciento, kuriam diagnozuotas ŠN, tarpspecialybinio siuntimo keliai

BNP – B tipo natriuretinis peptidas; EKG – elektrokardiograma; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; NT-proBNP – N-galinis B tipo natriuretinis propeptidas; ŠN – širdies nepakankamumas.

Tuo atveju, jei tyrimai rodo reikšmingą ŠN žymenų padidėjimą, bet pokyčiai neprogresuoja, rekomenduojama optimizuoti ŠN gydymą (koreguoti vaistų dozes, sustabdyti nereikalingų medikamentų vartojimą, keisti gyvenimą) ir ieškoti kitų galimų lėtinio dusulio, kosulio ar nuovargio priežasčių, kurios galėtų būti susijusios su LOPL arba kitomis kvėpavimo sistemos ligomis. Jas įtarus, siunčiama gydytojui pulmonologui konsultuoti.

Siekiant laiku nustatyti ligos paūmėjimus, gretutines ligas ar komplikacijas, paciento klinikinę būklę rekomenduojama vertinti ne rečiau kaip kartą per metus, o atsiradus naujų ar progresuojant esamiems simptomams – dažniau. Reguliarus šeimos gydytojo, gydytojo pulmonologo ir gydytojo kardiologo bendradarbiavimas padeda laiku įvertinti paciento būklės pokyčius, parinkti tinkamą ištirimo ir gydymo taktiką bei, esant indikacijų, siųsti pacientą atitinkamam gydytojui specialistui konsultuoti.

APTARIMAS

LOPL ir ŠN yra vienos dažniausių ligų pulmonologijos ir kardiologijos specialistų praktikoje, kartu arba atskirai paveikiančios didelę žmonių populiacijos dalį visame pasaulyje. Siekiant užtikrinti tinkamą šių ligų diagnostiką, gydymą ir ilgalaikę stebėseną, gydymo įstaigos skiria daug medicininių išteklių. Ligos paūmėjimai ir komplikacijos, dėl kurių dažnai prireikia hospitalizacijos, tiesiogiai veikia pacientų gyvenimo kokybę ir lemia nepalankius klinikinius rezultatus, o kartu didina ir netiesioginių medicininių išlaidų našatą.

LOPL yra trečia pagal dažnį mirties priežastis pasaulyje, o pagrindinė mirties priežastis – širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. Tyrimų duomenys rodo glaudžią LOPL ir širdies ligų sąsają, ypač išeminės širdies ligos, miokardo infarkto ir ŠN atvejais. Lietuvos duomenimis, maždaug trečdalis LOPL sirgusių ir mirusių pacientų mirties priežastis buvo širdies ir kraujagyslių sistemos ligos. Šie duomenys pabrėžia kompleksinio pacientų būklės vertinimo ir gretutinių ligų diagnostikos būtinumą.

Nepaisant didelio LOPL paplitimo pasaulyje, Lietuvoje ši liga įtariama ir diagnozuojama žymiai rečiau, nei būtų galima tikėtis pagal kitų šalių epidemiologinius tyrimus. Tam įtakos gali turėti nepakankamas klinikinis budrumas, simptomų priskyrimas kitai patologijai, ribotas spirometrijos atlikimas arba prieinamumas. Lietuvoje atliktos retrospektyviosios analizės duomenimis, iš 1,1 mln. vertintų pacientų LOPL diagnozė (J44) buvo užregistruota 11 693 (1,1 proc.), nors daugiau kaip 147 tūkst. asmenų buvo nustatyta LOPL rizikos veiksniai. Tik 7,8 proc. šių asmenų buvo siųsti gydytojui pulmonologui dėl įtariamos LOPL konsultuoti. Tai rodo būtinybę stiprinti ligos atpažinimą.

Kita svarbi problema – nepakankamas LOPL atpažinimas ŠN sergantiems pacientams ir ne visada optima-

lus ŠN gydymas sergant LOPL. Priežasčių daug, tačiau visa ko pagrindas – nepakankamas dėmesys simptomų kaitai (ypač progresavimui), rizikos veiksnių vertinimui ir ligų valdymui. Net ir įtariant LOPL, plaučių funkcijos tyrimai, pirmiausia spirometrija, atliekami nepakankamai dažnai. LOPL sergantys pacientai, kuriems įtariamas ŠN, taip pat ne visada laiku siunčiami gydytojui kardiologui konsultuoti, o progresuojantys simptomai gali būti klaidingai siejami tik su LOPL ar jau diagnozuoto ŠN eiga. Pavėluota diagnostika gali turėti reikšmingų klinikinių pasekmių.

Šiame sutarime siūlomi tarpspecialybiniai siuntimo keliai grindžiami laiku atliekamu ligų nustatymu ir optimalia pacientų srautų valdymo strategija. Pirmiausia svarbus vaidmuo tenka šeimos gydytojui, kuris turi identifikuoti rizikos grupės pacientus ir atlikti pirminį ištirimą. Tai leidžia sudaryti tikslingą tolesnio paciento ištirimo planą. Lygiagrečiai didinamas gydytojų pulmonologų ir gydytojų kardiologų budrumas – tiek pabrėžiant problemos svarbą, tiek gilinant žinias apie abiem ligoms būdingus rizikos veiksnius. Specialistai raginami pacientus vertinti išsamiai – ne tik pagal savo specialybės sritį, bet ir atsižvelgiant į gretutines ligas, jų paūmėjimo riziką. Tokia paciento sveikatos priežiūra sumažintų poreikį „grąžinti“ pacientą šeimos gydytojui ir sudarytų galimybę iš karto inicijuoti reikiamo gydytojo specialisto konsultaciją, nustačius jos poreikį. Aktyvus tarpspecialybinis bendradarbiavimas padėtų sumažinti pavėluotos diagnostikos atvejų skaičių.

Situacijos, kai pacientai, nepaisant vienos ligos gydymo, patiria dusulį, kosulį, sumažėjusią fizinio krūvio toleranciją arba simptomų progresavimą, būdingos tiek šeimos gydytojui, tiek gydytojų pulmonologų, tiek gydytojų kardiologų praktikai. Rekomenduojama naudotis klinikinėje praktikoje lengvai prieinamomis diagnostikos priemonėmis: vertinti rizikos veiksnius, plaučių funkciją, natriuretinių peptidų koncentraciją kraujyje, EKG, krūtinės ląstos rentgenogramą.

APIBENDRINIMAS

Iki šiol Lietuvoje stigo bendros šeimos gydytojų, gydytojų pulmonologų ir gydytojų kardiologų nuomonės bei aiškių tarpspecialybinio pacientų siuntimo algoritmų. Sutarime pateikiami algoritmai padeda identifikuoti rizikos grupės pacientus, laiku diagnozuoti LOPL ir ŠN, optimizuoti gydymą ir stebėseną. Tikimasi, kad algoritmų taikymas padės pagerinti LOPL ir ŠN diagnostiką, mažinti hospitalizacijų dažnį, gerinti pacientų gyvenimo kokybę, mažinti mirštamumą ir medicininių išlaidų kaštus, gerinti klinikines baigtis.

Siūlomi algoritmai nėra skirti pakeisti klinikinius sprendimus ar galiojančias rekomendacijas – jie laikytini praktine priemone, padedančia standartizuoti pacientų siuntimą tarp šeimos gydytojų, gydytojų pul-

Pulmonologija ir alergologija

monologų ir gydytojų kardiologų bei palengvinančia gretutinių ligų diagnostiką.

*Sutarimo rengimą parėmė
UAB „AstraZeneca Lietuva“*

LITERATŪRA

1. Corneanu LE, Singeap MS, Mutruc V, Petriș OR, Toma TP, Șorodoc V, et al. The Complex relationship between heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a comprehensive review. *J Clin Med*. 2025;14(13):4774.
2. Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Aleksonienė R, Bagdonas A, ir kt. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Vaistų žinios, 2024.
3. de Miguel-Diez J, Núñez Villota J, Santos Pérez S, Manito Lorite N, Alcázar Navarrete B, Delgado Jiménez JF, et al. Multidisciplinary management of patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Arch Bronconeumol*. 2024;60(4):226–37.
4. de Simón Gutiérrez R, Alcázar Navarrete B, Alonso Ortiz MB, Delgado Jiménez JF, Gómez Doblas JJ, Hurtado García R, et al. Integrated care for COPD and cardiovascular comorbidities: a multidisciplinary approach for the cardiopulmonary patient. *Semergen*. 2026;52(2):102678.
5. Gale CP, Hurst JR, Hawkins NM, Bourbeau J, Han MK, Lam CSP, et al. Identification and management of cardiopulmonary risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multidisciplinary consensus and modified Delphi study. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(15):1445–60.
6. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2026 report). Available at: 2026 GOLD Report and Pocket Guide - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD
7. Guecamburu M, Klein E, Verdy G, Nocent-Ejnaini C, Macey J, Portel L, et al. Factors associated with undiagnosed COPD in patients hospitalised for severe COPD exacerbation. *BMJ Open Respir Res*. 2024;11(1):e002620.
8. Huang S, Liang J, Deng Z, Wan Q, Zhou K, Wu F, et al. Association between underdiagnosed and overdiagnosed chronic obstructive pulmonary disease with all-cause mortality. *J Thorac Dis*. 2025;17(11):9329–41.
9. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Miliauskas S, Stasiūnaitytė R, Malakauskas K. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostikos ir gydymo retrospektyvioji analizė Lietuvoje. *Pulmonologija ir alergologija*. 2025;9(2):149–61.
10. Magri D, Fiori E, Agostoni P, Correale M, Piepoli M, Nodari S, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. A combination not to be underestimated. *Heart Fail Rev*. 2025;30(6):1525–38.
11. Malakauskas K, Kalinauskaitė-Žukauskė V, Čizinauskas V, Miliauskas S. Mirčių dėl lėtinės obstrukcinės plaučių ligos analizė Lietuvoje 2019 m. ir 2022 m. *Pulmonologija ir alergologija*. 2025;9(1):52–8.
12. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(1):4–131.
13. Michotte N, Demeure F, Guiot J, Trenson S, Vanfleteren MJEGW, Lahousse L, et al. Optimizing COPD Care in Belgium: A multidisciplinary expert consensus on cardiopulmonary risk management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2026;21:578651.
14. Perret J, Yip SWS, Idrose NS, Hancock K, Abramson MJ, Dharmage SC, et al. Undiagnosed and 'overdiagnosed' COPD using postbronchodilator spirometry in primary healthcare settings: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Respir Res*. 2023;10(1):e001478.
15. Sá-Sousa A, Rodrigues C, Jácome C, Cardoso J, Fortuna I, Guimarães M, et al. Cardiovascular risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Clin Med*. 2024;13(17):5173.
16. Stella GM, Bertuccio FR, Conio V, Bortolotto C, Salzillo I, Gallo ED, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and cardiovascular comorbidities: shedding light on key interactions and therapeutic approaches. *Eur J Intern Med*. 2026;147:106736.
17. van Dijk SHB, Brusse-Keizer MGJ, Effing T, Ploumen EH, van der Valk PDLPM, van der Palen J, et al. The interplay between symptom deterioration of chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Heart Lung*. 2025; 74:57–64.

Šiuolaikinė sarkoidozės diagnostika ir gydymo taktika

MODERN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF SARCOIDOSIS

SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU Pulmonologijos klinika

Santrauka. Sarkoidozė yra nežinomos kilmės daugiasistemė uždegiminė liga, dažniausiai pažeidžianti plaučius ir intratorakalinius limfmazgius. Sarkoidozė pasireiškia nenekrozuojančių granulomų buvimu pažeistų organų audiniuose. Sarkoidozės diagnozė nėra standartizuota, tačiau remiasi trimis pagrindiniais kriterijais: ligai būdingu klinikiniu ir radiologiniu vaizdu, nenekrozuojančių granulomų nustatymu, atliekant pažeistų organų biopsiją, bei kitų granulomatozinių ligų atmetimu. Sprendimas, ar reikia ir kada gydyti sarkoidoze sergantį pacientą, priklauso nuo dviejų pagrindinių veiksnių – mirties rizikos arba pažeistų organų funkcijos nepakankamumo rizikos ir galimo gyvenimo kokybės pablogėjimo. Daugeliu atvejų, kai reikalingas gydymas, skiriami geriamieji gliukokortikoidai. Metotreksatas (vartojamas per burną arba po oda) yra dažniausias pasirenkamas antros eilės vaistas.

Reikšminiai žodžiai: sarkoidozė, nenekrozuojančios granulomos, gydymas.

Summary. Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disease. The etiology of sarcoidosis is unknown. The disease predominantly affects the lungs and intrathoracic lymph nodes and is characterized by noncaseating granulomas in affected organs. Although not standardized, the diagnosis of sarcoidosis is based on three major criteria: clinical and radiological presentation, finding non-necrotizing granulomas in tissue samples, and excluding alternative causes of granulomatous disease. The decision of who and when to treat an individual patient depends on two major factors: risk of death or organ failure and impairment of quality of life. In most cases, oral steroids are prescribed. Methotrexate (administered orally or subcutaneously) is a preferable agent for second-line treatment.

Keywords: sarcoidosis, non-necrotizing granulomas, treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1959>

IVADAS

Sarkoidozė yra nežinomos kilmės daugiasistemė uždegiminė liga, dažniausiai pažeidžianti plaučius ir intratorakalinius limfmazgius. Jai būdingas nenekrozuojančių granulomų susidarymas pažeistų organų audiniuose [1]. Liga pirmą kartą aprašyta 1877 m., tačiau jos diagnostika iki šiol išlieka sudėtinga. Manoma, kad sarkoidozės patogenezė susijusi su pernelyg stipriu imuninės sistemos atsaku į iki šiol nenustatytą antigeną [2]. Apie 5 proc. sarkoidoze sergančių pacientų miršta dėl šios ligos [3–6]. Dažniausios mirties priežastys yra plaučių ir (arba) širdies pažeidimas. Taip pat galimas negrįžtamas centrinės nervų sistemos, akių ar inkstų pažeidimas [7].

Dar 1999 m. Amerikos torakalistų draugija (angl. *American Thoracic Society*, ATS), Europos respiratologų draugija (angl. *European Respiratory Society*, ERS) ir Pasaulinė sarkoidozės ir kitų granulomatozinių ligų draugija (angl. *World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*) paskelbė pirmąsias jungtines sarkoidozės diagnostikos ir gydymo gaires. 2014 m. jos buvo papildytos naujomis rekomendacijomis. Po to, 2020 m. ATS, 2021 m. ERS, 2024 m. – Ame-

rikos širdies asociacija (angl. *American Heart Association*) paskelbė papildomas gaires bei rekomendacijas. Šie dokumentai reikšmingai prisidėjo prie sarkoidozės diagnostikos ir gydymo principų tobulinimo kasdienėje klinikinėje praktikoje [8–14].

Sarkoidozės diagnostika nėra visiškai standartizuota. Remiamasi trimis pagrindiniais kriterijais: ligai būdingu klinikiniu ir radiologiniu vaizdu, nenekrozuojančio granulomatozinio uždegimo nustatymu viename arba keliuose pažeistų audinių mėginiuose ir kitų galimų granulomatozinių ligų ir jų priežasčių atmetimu. Pradinis paciento ištyrimas, įtariant sarkoidozę, pateikiamas 1 lentelėje.

Įprasti sarkoidozės simptomai: nuovargis, karščiavimas, kosulys, svorio netekimas ir krūtinės skausmai [10]. Sarkoidozė gali pažeisti bet kurį organą, tačiau dažniausiai pažeidžiami plaučiai ir (arba) intratorakaliniai limfmazgiai (90 proc. ir daugiau atvejų). Klasikinis radiologinis vaizdas – abipusė plaučių šaknų limfadenopatija kartu su dešiniųjų paratrachėjinių limfmazgių padidėjimu, nors izoliuota abipusė plaučių šaknų limfadenopatija pasitaiko dažniau [2]. Scaddingo rentgenologinė sarkoidozės stadijų nustaty-

mo sistema pasiūlyta dar 1960 m. ir vėliau modifikuota. Esant 0 stadijai, limfmazgių padidėjimo arba plaučių infiltratų nėra. Kai yra I stadija, stebima plaučių šaknų arba tarpuplaučio limfadenopatija be plaučių parenchimos pažeidimo. Esant II stadijai, nustatomas ir krūtinės ląstos limfmazgių, ir plaučių pažeidimas. III stadijai būdingi plaučių infiltratai be limfmazgių pažeidimo, o IV stadijai – plaučių fibrozė. Fleischnerio draugijos (angl. *Fleischner Society*), Pasaulinės sarkoidozės ir kitų granulomatozinių ligų draugijos nariai bei krūtinės ląstos gydytojai ir radiologijos ekspertai bendru sutarimu rekomendavo visiems sarkoidoze sergantiems pacientams nuo pat pradžių atlikti didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos (DSGKT) tyrimą [13]. Šiuo tyrimu galima nustatyti tiek fibrozinis, tiek nefibrozinis plaučių pažeidimo požymius. Nefibroziniame plaučių pažeidime būdingi mazgeliai, konsolidacijos ir matinio stiklo zonos. Mazgeliai paprastai būna gerai riboti, išsidėstę perilimfatiškai (bronchovaskuliariai, palei tarpstintinius plyšius arba subpleuraliai). Taip pat gali būti stebimi didesni mazgeliai, apsupti daugybės smulkesnių mazgelių (angl. *galaxy sign*). Fibrozinei ligai dažniau būdingi retikuliniai pokyčiai su tankesnėmis plaučių parenchimos pritemimo zonomis arba be jų, cistos, ertmės ir stambios bronchocentrinės masės. Fibroziniai pokyčiai dažniausiai vyrauja viršutinėse plaučių skiltyse. „Korio“ vaizdas (angl. *honeycombing*) pasitaiko labai retai [15].

Dauguma pacientų, kurių liga apsiriboja limfmazgių pažeidimu, nejaučia jokių ligos simptomų. Vis dėlto, kartais liga gali pasireikšti sisteminiais simptomais, tokiais kaip karščiavimas, naktinis prakaitavimas, nuovargis, svorio netekimas arba išplitęs raumenų skausmas. Abipusė plaučių šaknų limfadenopatija gali pasireikšti kartu su uveititu arba parotitu. Löfgreno sindromui būdinga plaučių šaknų limfadenopatija, mazginė eritema ir (arba) abipusis čiurnų sąnarių uždegimas. Pacientams, kuriems pažeidžiama plaučių parenchima, gali pasireikšti kvėpavimo sistemos simptomų, kurių sunkumas priklauso nuo plaučių pažeidimo apimtys. Dusulys ir kosulys pasireiškia maždaug 30 proc. pacientų.

Fizinio krūvio sukeltas dusulys ligos pradžioje paprastai būna nesunkus. Nekardiogeninis krūtinės skausmas dažniausiai apibūdinamas kaip spaudimo jausmas krūtinėje arba pleurinis diskomfortas. Sisteminiai simptomai, įskaitant nuovargį, diagnozuojant plaučių sarkoidozę gali būti įvairaus intensyvumo.

1 lentelė. Pradinis paciento ištirimas, įtariant sarkoidozę

1. Objektiviai tiriant kvėpavimo sistemą dažniausiai patologinių pokyčių nenustatoma.
2. Plaučių funkcijos tyrimų (spirometrijos, plaučių difuzinės gebos tyrimo) rodikliai sergant nefibrozine sarkoidoze dažnai būna normalūs ir ne visada atspindi ligos aktyvumą ar simptomų sunkumą.
3. Atliekamas bendrasis kraujo tyrimas, biocheminiai kraujo tyrimai (šlapalo, elektrolitų, kepenų funkcijos rodiklių, kalcio koncentracijos), nustatoma angiotenziną konvertuojančio fermento koncentracija serume (dėl šio tyrimo diagnostinės vertės vienareikšmio sutarimo nėra) ir atliekama 12 derivacijų elektrokardiograma.
4. Pasireiškus simptomams, susijusiems su rega, būtina oftalmologo konsultacija.
5. Visada reikia įvertinti nuovargį ir nuotikos pokyčius.
6. Svarbu surinkti profesinę anamnezę ir įvertinti galimą kenksmingų aplinkos bei profesinių veiksnių poveikį, siekiant atmesti beriliozės arba silikozės.

2 lentelė. Širdies sarkoidozė ir plautinė hipertenzija

1. Širdies sarkoidozę ir (arba) plautinę hipertenziją reikėtų įtarti, kai esant plaučių pažeidimui, dusulio intensyvumas neatitinka plaučių funkcijos pažeidimo lygmens.
2. Įtariant širdies sarkoidozę, ypač esant anksčiau nustatytiems EKG pokyčiams, esant širdies simptomams arba dusuliui, kurio intensyvumas neatitinka plaučių funkcijos sutrikimo sunkumo, būtina atlikti EKG ir echokardiografiją. Nustačius EKG arba echokardiografinių pokyčių, leidžiančių įtarti širdies sarkoidozę, rekomenduojama atlikti širdies magnetinio rezonanso tomografiją arba pozitronų emisijos tomografiją.
3. Pacientams, jaučiantiems širdies permušimus ar neregulių širdies plakimą, rekomenduojama atlikti EKG stebėseną Holterio monitoriumi.
4. Plaučių ir (arba) širdies sarkoidozės atvejais turi būti būtinai aptariami daugiadalykės komandos konsiliume.

EKG – elektrokardiograma.

Plaučių fibrozė dažniausiai išsivysto ilgai trunkant, anksčiau diagnozuotai ligai ir retai nustatoma ligos pradžioje. Kosulys ir dusulys fizinio krūvio metu būdingi pažengusiai sarkoidozei, o esant bronhektazėms ar *Aspergillus* infekcijai gali pasireikšti ir skrepliavimas. Objektiviai tiriant beveik visais atvejais kvėpavimo sistemos pokyčių nenustatoma [2].

Širdies pažeidimas, sergant sarkoidoze, yra pavojinga ligos forma, ypač kai pasireiškia gyvybei grėsmingos aritmijos arba sutrinka širdies funkcija. Kartais širdies pažeidimo simptomai gali būti pirmieji sarkoidozės požymiai. Įtarus širdies sarkoidozę, vienas pagrindinių diagnostikos metodų yra širdies magnetinio rezonanso tomografija, pasižyminti aukšta diagnostine verte. Širdies pozitronų emisijos tomografija taip pat pasižymi dideliu jautrumu, tačiau jos specifiškumas yra mažesnis nei magnetinio rezonanso tomografijos [16, 17]. Pagrindiniai diagnostikos principai, taikomi įtarus širdies sarkoidozę arba plautinę hipertenziją, pateikiami 2 lentelėje.

Pacientams, kuriems nustatyta plaučių šaknų limfadenopatija, tačiau nėra jokių simptomų, svarbu įvertinti numatomos biopsijos naudos ir rizikos santykį, kitų galimų priežasčių ir diagnozių tikimybę. Sarkoidozės sukelta plaučių šaknų limfadenopatija įprastai dažniausiai toliau neprogresuoja (angl. *self-limiting disease*). Paskelbtose gairėse nėra vienareikšmių rekomendacijų, ar tokiais atvejais reikėtų atlikti biopsiją. Vis dėlto, esant limfadenopacijai ir įtariant sarkoidozę, kai nėra

klasikinių sarkoidozės simptomų, biopsija diagnozei patvirtinti yra būtina. Esant vyraujančiam limfmazgių pažeidimui, biopsiją geriausia atlikti endobronchinio ultragarso kontrolėje, o vyraujant plaučių audinio pažeidimui – transbronchinę plaučių audinio biopsiją. Esant ir limfmazgių, ir plaučių parenchimos pažeidimui, pirmenybė teikiama biopsijai, atliekamai endobronchinio ultragarsinio tyrimo metu (3 lentelė). Esant Löffgreno sindromui ir neįtariant kitos ligos, biopsija paprastai nereikalinga. Kai plaučių pažeidimas tęsiasi ilgai, o klinikinis ir radiologinis vaizdas yra įprastas sarkoidozei, alternatyvios diagnozės tikimybė yra maža. Tokius atvejus, taip pat kitus atvejus, kai biopsija neatliekama, rekomenduojama aptarti daugiadalykės komandos konsiliume.

Trečias diagnostikos kriterijus – alternatyvios ligos paneigimas (kai yra klinikinis įtarimas), nes sarkoidozė diagnozuojama atmetimo būdu. Būtina atmeti tuberkuliozės ir netuberkuliozės mikobakterijų sukeltas, atipines ir grybelines (pvz., histoplazmozę, blastomikozę) infekcijas. Uždegiminės plaučių ligos (pvz., eozinofilinė plaučių liga, hipersensityvinis pneumonitas), limfomos (tiek Hodžkino, tiek ir ne Hodžkino), kitos granulomatozinės ligos (pvz., granulomatozinis poliangiitas ir eozinofilinė granulomatozė su poliangiitu) gali pasireikšti panašiai kaip sarkoidozė.

Didelės rizikos plaučių sarkoidozės grupei priskiriami pacientai, kuriems nustatyta sumažėjusi forsuta gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*, FVC) ir sumažėjusi dujų difuzija (angl. *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*, DL_{CO}), vidutinio arba sunkaus laipsnio plaučių fibrozė arba prekapiliarinė plaučių hipertenzija.

SARKOIDOZĖS GYDYMAS

Sarkoidozė paprastai laikoma gerybine liga. Daugeliu atvejų ligos baigtys yra palankios, o plaučių pokyčiai regresuoja arba stabilizuojasi.

Sprendžiant, ar gydyti plaučių sarkoidozę, vertinamas naudos ir rizikos santykis: viena vertus, siekiama sumažinti neįgalumo, mirties dėl plaučių pažeidimo ir gyvenimo kokybės pablogėjimo riziką, kita vertus, būtina atsižvelgti į gretutines ligas ir galimą gyvenimo kokybės pablogėjimą dėl gliukokortikoidų bei kitų gydymo metodų šalutinio poveikio [18]. Intersticinė plaučių liga arba plautinė hipertenzija yra pagrindinės su sarkoidoze susijusios mirties priežastys, taip pat jos gali lemti ilgalaikį fizinio krūvio netoleravimą. Galimas ir negrįžtamas smegenų, akių arba inkstų

3 lentelė. Sarkoidozės diagnozės patvirtinimo principai

1. Įtariant sarkoidozę, atliekama dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenograma. Esant įprastiems radiologiniams pokyčiams ir būdingam klinikiniam vaizdui (Löffgreno sindromas), krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija nėra privaloma. Ji visada atliekama neaiškiais atvejais.
2. Esant neįprastam klinikiniam ar radiologiniam vaizdui arba neaiškiems kompiuterinės tomografijos duomenims, rekomenduojamas daugiadalykės komandos aptarimas, sprendžiant dėl bronchoskopijos arba biopsijos atlikimo.
3. Esant vyraujančiam limfmazgių pažeidimui, biopsiją rekomenduojama atlikti kontroliuojant endobronchinio ultragarsu. Vyraujant plaučių audinio pažeidimui, atliekama transbronchinė plaučių audinio biopsija. Esant tiek limfmazgių, tiek plaučių parenchimos pažeidimui, pirmenybė teiktina biopsijai, atliekamai kontroliuojant endobronchinio ultragarsu.
4. Pacientai turėtų būti įtraukti į sprendimo dėl biopsijos atlikimo arba stebėsenos taktikos pasirinkimo procesą.

4 lentelė. Sarkoidozės gydymo principai

1. Sprendimas pradėti farmakologinį gydymą ne visada yra vienareikšmis, todėl pacientai turėtų būti išsamiai informuojami ir aktyviai įtraukiami į sprendimų priėmimo procesą.
2. Daugumai pacientų, kuriems reikalingas gydymas, iš pradžių rekomenduojama skirti gliukokortikoidus: esant ūminei ligos eigai – 20–40 mg per parą, esant lėtinei arba lėtai progresuojančiai eigai – 10 mg prednizolono per parą. Palaikomoji dozė – 5–10 mg per parą 6–12 mėn.
3. Jei reikalingas papildomas gydymas, skiriamas metotreksatas, vartojamas per burną arba leidžiamas po oda. Jis laikomas dažniausiai pasirenkamu antros eilės vaistu.
4. Esant ryškiai plaučių fibrozei ir plautinei hipertenzijai, reikėtų apsvarstyti plaučių transplantacijos galimybę.
5. Pacientams, kuriems pasireiškia su sarkoidoze susijęs nuovargis, prireikus skiriamas atitinkamas gydymas.
6. Rekomenduojama mesti rūkyti, taip pat diagnozuoti ir gydyti nerimą bei depresiją.

pažeidimas [7].

Sprendimas, ar ir kada pradėti gydymą, kiekvienu atveju priklauso nuo dviejų pagrindinių veiksnių: mirties arba organų nepakankamumo atsiradimo rizikos ir gyvenimo kokybės pablogėjimo. Daugeliui pacientų gyvenimo kokybę blogina dusulys, krūtinės skausmas, kosulys, silpnumas, nuovargis ir artralgijos.

Pagrindiniai gydymo tikslai – pasiekti ligos regresavimą arba trumpalaikį ligos stabilizavimą (kai ji yra negrįžtama), taikant didesnes gliukokortikoidų dozes, taip pat nustatyti mažiausią veiksmingą ilgalaikę gliukokortikoidų dozę, reikalingą ligai kontroliuoti.

Sarkoidoze sergantys pacientai turi būti stebimi siekiant įvertinti: 1) savaiminį ligos pagerėjimą ar pasveikimą naujai diagnozavus ligą; 2) ligos progresavimą, stabilizavimąsi ar pagerėjimą, kai gydymas neskiiriamas; 3) priešuždegiminio gydymo veiksmingumą; 4) galimą ligos atkrytį nutraukus gydymą arba mažinant vaistų dozes. Gydymo tikslai turėtų būti nustatomi bendru paciento ir gydytojo sprendimu, atsižvelgiant į siekiamą ligos regresavimą, būklės pagerėjimą arba stabilizavimą ir priešuždegiminio gydymo poreikį.

Kai liga gerai kontroliuojama, gliukokortikoidus paprastai bandoma nutraukti po 6–12 mėn. Svarbu atskirti ligos paūmėjimą nuo antinksčių nepakankamumo arba gliukokortikoidų nutraukimo sindromo.

Pagrindiniai sarkoidozės gydymo principai pateikiami 4 lentelėje.

Pulmonologija ir alergologija

Neseniai ERS darbo grupės komitetas, sudarytas iš praktikuojančių gydytojų, metodologų ir sarkoidoze sergančių pacientų atstovų, parengė sarkoidozės gydymo klinikinės praktinės rekomendacijas (angl. *ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis*) pagal GRADE (angl. *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations*, liet. rekomendacijų stiprumo ir įrodymų kokybės vertinimo) metodologiją [19]. Komitetas suformulavo aštuonis PICO (angl. *Patients, Intervention, Comparison, Outcomes*, liet. pacientas / populiacija, intervencija, palyginimas ir baigtys) klausimus, kuriais remiantis parengtos konkrečios įrodymais pagrįstos rekomen-

dacijos. Septyniems PICO klausimams pateikta 12 rekomendacijų, apimančių plaučių, odos, širdies ir nervų sistemos sarkoidozės bei su liga susijusio nuovargio gydymą. Vienam PICO klausimui, susijusiam su smulkiųjų nervinių skaidulų neuropatija, nepakako duomenų ir įrodymų rekomendacijoms suformuluoti. Taip pat nustatyta, kad yra nepakankamai tyrimų, susijusių su akių sarkoidozės gydymu, todėl aiškių rekomendacijų taip pat nepateikta. Toliau apžvelgiamos šio komiteto parengtos skirtingų sarkoidozės formų gydymo rekomendacijos.

5 lentelėje pateikiami sarkoidozei gydyti skiriami vaistai ir jų dozavimas [19].

5 lentelė. Sarkoidozės gydymui naudojami imunosupresiniai vaistai

Vaistas	Įprastas dozavimas	Pagrindinis toksiškumas	Rekomenduojama stebėseną	Pastabos
Prednizonas / prednizolonas	Pradinė dozė – 20 mg per parą; vėliau – 5–10 mg kartą per parą arba kas antrą dieną	Cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, antsvoris, osteoporozė, katarakta, glaukoma ir kt.	Kaulų mineralinis tankis, arterinis kraujospūdis, glikemija	Kumuliacinis toksiškumas
Metotreksatas	10–15 mg kartą per savaitę	Pykinimas, leukopenija, kepenų, plaučių pažeidimas	Bendrasis kraujo tyrimas, kepenų ir inkstų funkcijos kraujo tyrimai	Šalinamas per inkstus; esant reikšmingam inkstų funkcijos nepakankamumui vartoti nerekomenduojama
Leflunomidas	10–20 mg vieną kartą per dieną	Pykinimas, leukopenija, kepenų, plaučių pažeidimas	Bendrasis kraujo tyrimas, kepenų ir inkstų funkcijos kraujo tyrimai	Šalinamas per inkstus; esant reikšmingam inkstų funkcijos nepakankamumui vartoti atsargiai
Azatioprinas	50–250 mg vieną kartą per dieną	Pykinimas, leukopenija, infekcijos, vėžys	Bendrasis kraujo tyrimas	–
Mikofenolato mofetilis	500–1 000 mg du kartus per dieną	Diarėja, leukopenija, infekcijos, vėžys	Bendrasis kraujo tyrimas	Sarkoidozei gydyti vartojamas rečiau nei kai kurie kiti imunosupresiniai vaistai
Infliksimabas arba panašūs biologiniai vaistai	3–5 mg/kg pradinė dozė, pakartotinė dozė po 2 sav., vėliau – kas 4–6 sav.	Infekcijos, alerginė reakcija	Prieš pradedant gydymą būtina patikra dėl tuberkuliozės; gydant stebima dėl alerginių reakcijų. Kontraindikuotinas, esant sunkiam širdies nepakankamumui, buvusiam vėžiui, demielinizuojančioms nervų ligoms, aktyviai tuberkuliozei, grybelinėms infekcijoms	Alerginės reakcijos gali būti gyvybei pavojingos
Adalimumabas (kai nepakankamai veiksmingi gliukokortikoidai ir (arba) antimetabolitai)	40 mg kas 1–2 sav.	Infekcijos	Būtina patikra dėl tuberkuliozės, stebėti dėl alerginių reakcijų, kontraindikuotinas, esant sunkiam širdies nepakankamumui, buvusiam vėžiui, demielinizuojančioms nervų ligoms, aktyviai tuberkuliozei, grybelinėms infekcijoms	Mažiau toksiškas nei infliksimabas
Rituksimabas (kai nepadedą gliukokortikoidai ir (arba) antimetabolitai)	500–1 000 mg kas 1–6 mėn.	Infekcijos	Patikra dėl virusinio hepatito; gydant stebėti IgG koncentraciją	Didelė virusų reaktyvacijos rizika, gali atsirasti IgG stygius
Kortikotropino injekcija	40–80 veikimo vienetų 2 kartus per savaitę	Cukrinis diabetas, arterinė hipertenzija, edemos, nerimas	Arterinis kraujospūdis, glikemija	Dalis nepageidaujamų reakcijų gali būti ryškesni injekcijos dieną
Hidroksichlorokvinas	200–400 mg vieną kartą per dieną	Regos praradimas	Reguliari regos patikra pagal amžių ir inkstų funkciją	Nedidelis poveikis širdies ir nervų ligoms

IgG – imunoglobulinas G.

Plaučių sarkoidozės gydymas

Sisteminis gydymas gliukokortikoidais siejamas su geru atsaku, tiek gydančių gydytojų vertinamu pagal klinikinius simptomus, radiologinių ir plaučių funkcijos tyrimų duomenis bei gydytojo klinikinį vertinimą. Gliukokortikoidus primygtinai rekomenduojama skirti pacientams, kuriems yra simptominis plaučių pažeidimas ir padidėjusi mirties rizika. Ši rekomendacija pagrįsta kelių atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenimis [20–25].

Anksčiau negydytiems pacientams, kuriems plaučių sarkoidozė sukėlė reikšmingą organų pažeidimą ir yra susijusi su padidėjusia mirties ar nuolatinės negalios rizika, rekomenduojama pradėti gydymą gliukokortikoidais, siekiant pagerinti ir (arba) išsaugoti FVC bei gyvenimo kokybę (stipri rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo). Gydymo veiksmingumas vertinamas pagal bendrą klinikinį atsaką, krūtinės ląstos radiologinių tyrimų, plaučių funkcijos rodiklių ir simptomų pokyčius.

Plaučių sarkoidozės gydymo schema pateikta 1 pav.

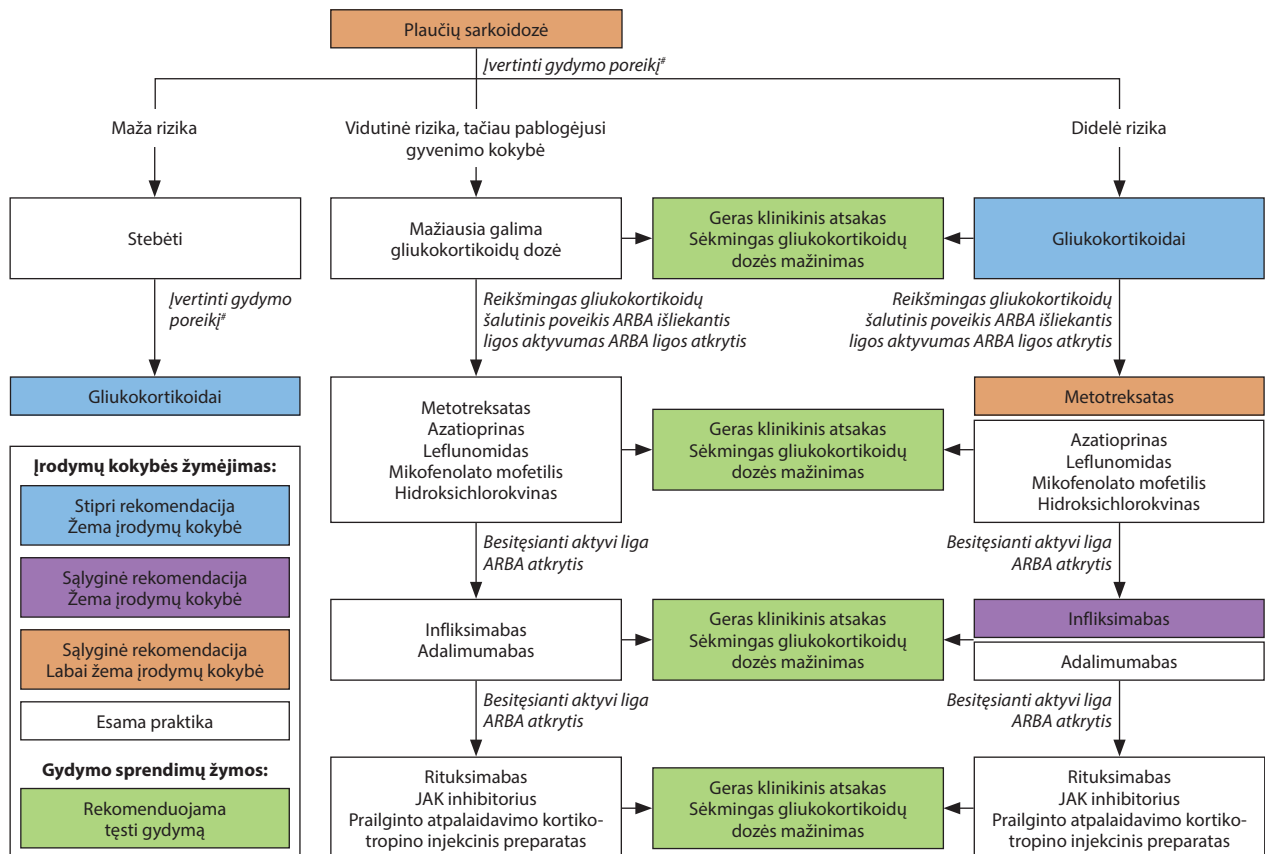
Pacientams, kuriems dėl padidėjusios mirties arba nuolatinės negalios rizikos skirti gliukokortikoidai, tačiau liga išlieka aktyvi arba pasireiškia nepriimtinas gliukokortikoidų šalutinis poveikis, rekomenduojama papildomai skirti metotreksatą, siekiant pagerinti ir

(arba) išsaugoti FVC bei gyvenimo kokybę. Pacientams, kuriems skirti gliukokortikoidai ir kiti imunosupresiniai vaistai, tačiau liga išlieka aktyvi, rekomenduojama papildomai skirti infliksimabą, siekiant pagerinti ir (arba) išsaugoti FVC bei gyvenimo kokybę (sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo) [26–31].

Odos sarkoidozė

Odos sarkoidozė – tai reta odos liga, tačiau ji nustatoma iki 30 proc. sergančiųjų sarkoidoze. Odos pažeidimai dažnai būna pirmasis šios ligos požymis. Odos sarkoidozė gali pasireikšti įvairiais nespecifiniais pažeidimais, tokiais kaip papulės, plokštelės ar mazgeliai, rečiau – vitiligo, opos, alopecija arba poodiniai mazgeliai. Lėtinei odos sarkoidozei būdingi pažeidimai, pavyzdžiui, *lupus pernio*, gali sukelti reikšmingų estetiinių problemų ir kartais yra sunkiai gydomi. Odos sarkoidozės gydymas dažniausiai skiriamas esant kliniškai ar estetiškai reikšmingiems odos pažeidimams.

Pacientams, sergantiems odos sarkoidoze, kai vietinis gydymas nepakankamai veiksmingas, reikėtų svarstyti sisteminių gliukokortikoidų skyrimą, siekiant sumažinti odos pažeidimus (sąlyginė rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Jei, nepaisant gydymo gliukokortikoidais ir (arba) kitais imunosupresiniais vaistais, išlieka reikšmingi odos pažeidimai, galima



1 pav. Plaučių sarkoidozės gydymo schema

JAK – Janus kinazė. *Ivertinti gydymo poreikį, atsižvelgiant į rizikos lygį: maža rizika, vidutinė rizika, bet pablogėjusi gyvenimo kokybė, arba didelė rizika.

Pulmonologija ir alergologija

papildomai skirti infliksimabą (sąlyginė rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų duomenų nėra.

Odos sarkoidozės gydymo schema pateikiama 2 pav.

Širdies sarkoidozė

Esant kliniškai reikšmingam širdies pažeidimui, pavyzdžiui, laidumo ar ritmo sutrikimams arba kardiomiopatijai, rekomenduojama skirti gliukokortikoidus, prireikus kartu su kitais imunosupresiniais vaistais (stipri rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Prognostiniai veiksniai, į kuriuos atsižvelgiama parenkant gydymą, pateikiami 6 lentelėje. Gydymas gliukokortikoidais siejamas su kairiojo skilvelio funkcijos pagerėjimu [14, 32, 33]. Širdies sarkoidozės gydymo schema pateikiama 3 pav.

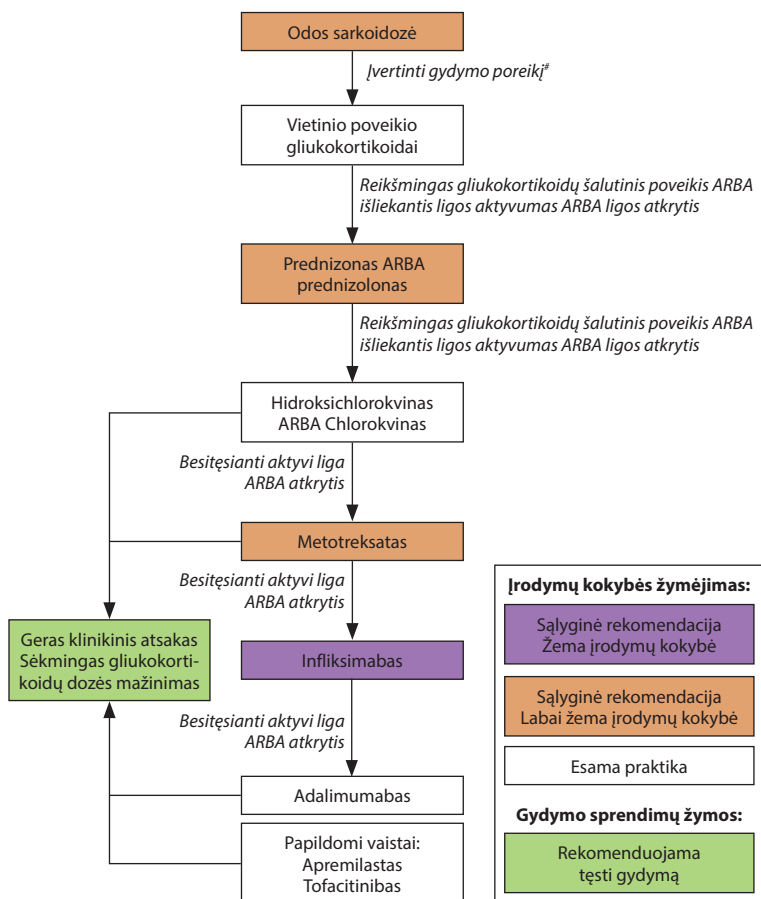
Nervų sistemos sarkoidozė

Sarkoidozė gali pažeisti bet kurią nervų sistemos dalį. Simptominė neurosarkoidozė pasireiškia 5–20 proc. sarkoidozės atvejų. Nors dauguma su sarkoidoze susijusių mirčių įvyksta dėl plaučių pažeidimo, neurosarkoidozė taip pat gali būti mirties priežastis, ypač jaunesniems pacientams. Ši liga gali pažeisti galvos smegenų nervus, smegenis, smegenų dangalų ir periferinius nervus. Simptominė neurosarkoidozė gali reikšmingai pabloginti pacientų gyvenimo kokybę. Gali būti veidinio nervo paralyžius, regos nervo

6 lentelė. Prognostiniai veiksniai, galintys lemti širdies sarkoidozės gydymo pasirinkimą

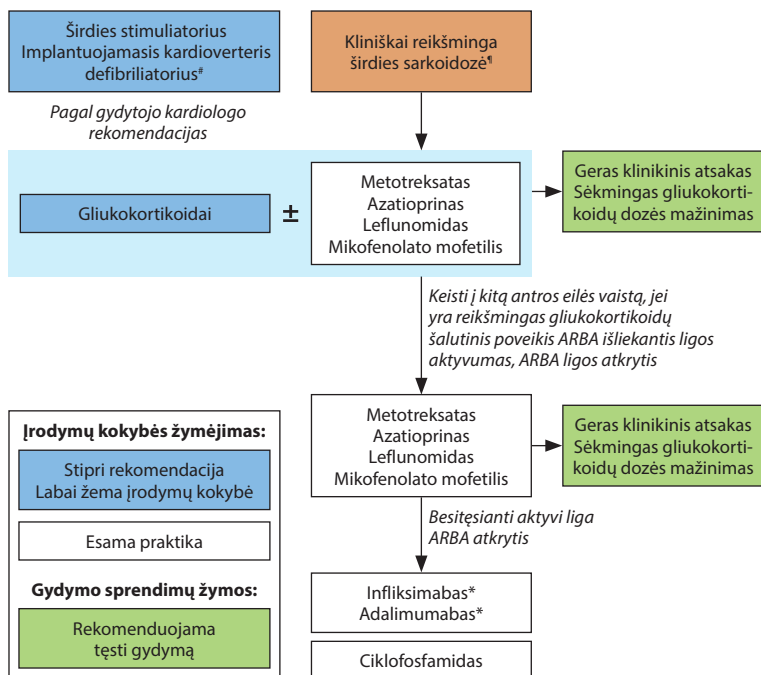
Veiksny
- Amžius – daugiau nei 50 metų - Kairiojo skilvelio ištūmio frakcija – mažiau 40 proc. - III arba IV NYHA funkcinė klasė - Padidėjęs kairiojo skilvelio galinis diastolinis skersmuo - Vėlyvasis gadolinio kaupimasis, nustatytas atliekant širdies magnetinio rezonanso tomografiją - Skilvelinė tachikardija - Pozitronų emisijos tomografijos tyrimu nustatytas širdies uždegimas - Echokardiografiškai nustatyta sumažėjusi globalioji išilginė deformacija - Tarpskilvelinės pertvaros išplonėjimas - Padidėjusi troponino arba smegenų natriuretinio peptido koncentracija

NYHA – Niujorko širdies asociacija (angl. *New York Heart Association*).



2 pav. Odos sarkoidozės gydymo schema

*[vertinti gydymo poreikį.]



3 pav. Širdies sarkoidozės gydymo schema

* Rekomendacija dėl implantuojamojo kardioverterio-defibriliatoriaus naudojimo adaptuota pagal Širdies ritmo draugijos (angl. *Heart Rhythm Society*) rekomendacijas.

* Kliniškai reikšminga širdies sarkoidozė apibrėžiama kaip širdies ritmo sutrikimai, širdies nepakankamumas arba didelė staigiosios širdinės mirties rizika.

* Infliksimabas ir adalimumabas paprastai skiriami kartu su antros eilės vaistais.

uždegimas, aseptinis meningitas, sunkios pasekmės dėl granulomatozinių masių centriniėje nervų sistemoje, hidrocefalija bei encefalopatija ar psichozė.

Esant kliniškai reikšmingai neurosarkoidozei, rekomenduojama skirti gliukokortikoidus (stipri rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Jei, nepaisant gydymo gliukokortikoidais, liga išlieka aktyvi, siūloma papildomai skirti metotreksatą (sąlyginė rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo). Jei liga išlieka aktyvi skiriant gliukokortikoidus ir antros eilės vaistus, tokius kaip metotreksatas, azatiopriną arba mikofenolato mofetilį, rekomenduojama papildomai skirti infliksimabą (sąlyginė rekomendacija, labai žemas įrodymų lygmuo).

Nervų sistemos sarkoidozės gydymo schema pateikiama 4 pav.

Sarkoidozės sukulto nuovargio gydymas

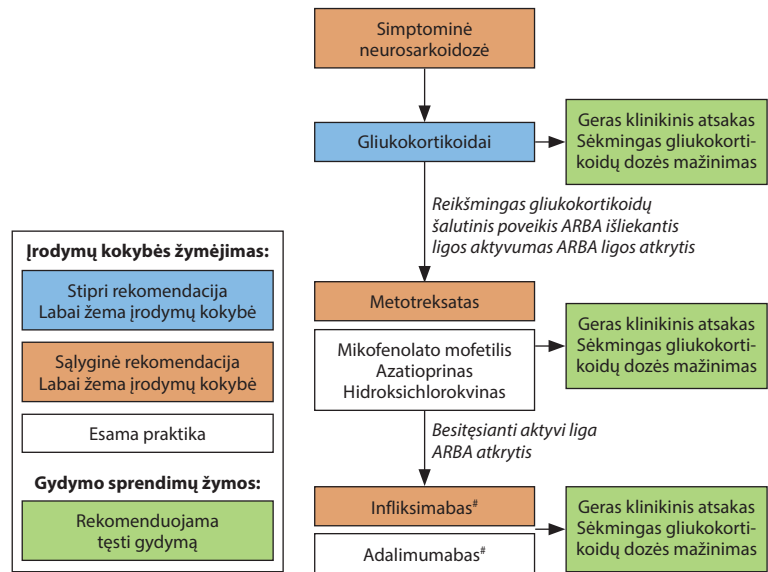
Nuovargis – labai dažnas sarkoidozės simptomas, pasireiškiantis iki 90 proc. atvejų ir glaudžiai susijęs su blogesne gyvenimo kokybe. Nuovargis ne visada susijęs su sarkoidozės sukeltu organų pažeidimu ir gali išlikti daugelį metų net pasiekus akivaizdžią granulomatozinio uždegimo remisiją. Šiems pacientams nuovargiui mažinti rekomenduojama 6–12 sav. trukmės plaučių reabilitacijos ir (arba) kvėpavimo raumenų stiprinimo programa (sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo).

Sarkoidoze sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia ryškus, su ligos sunkumu nesusijęs nuovargis, išbandžius fizinių pratimų ir plaučių reabilitacijos programą, galima svarstyti D-metilfenidato arba armodafinilio skyrimą 8 sav. Vėliau rekomenduojama įvertinti gydymo poveikį nuovargiui ir vaisto toleravimą (sąlyginė rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo).

Su sarkoidoze susijusio nuovargio gydymo schema pateikiama 5 pav.

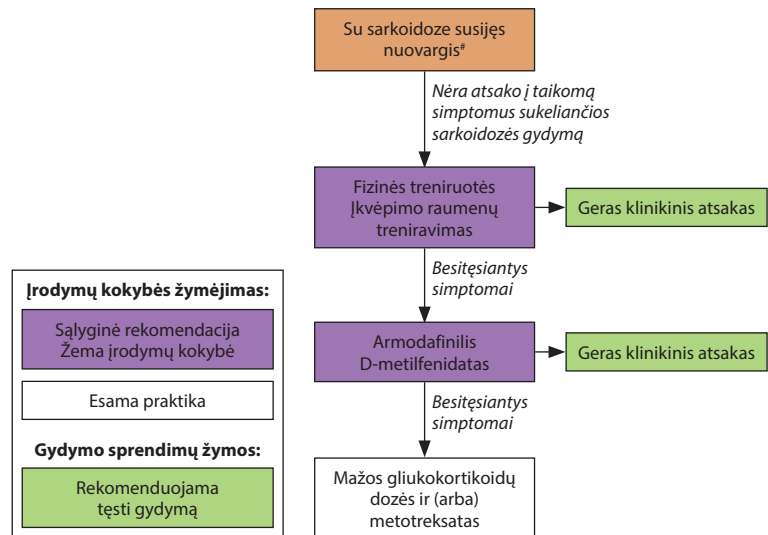
APIBENDRINIMAS

Sarkoidozė – tai kompleksinė sisteminė granulomatozinė liga, kuri gali pažeisti daugelį organų, tačiau dažniausiai pažeidžianti plaučius. Jos patogenezė siejama su genetiniu polinkiu ir lėtine imuninės sistemos disreguliacija, dėl kurios gali padidėti jautrumas aplinkos ir endogeniniams veiksniams bei išsivystyti pakitęs imu-



4 pav. Nervų sistemos sarkoidozės gydymo schema

* Infliksimabas ir adalimumabas paprastai skiriami kartu su antros eilės vaistais.



5 pav. Sarkoidozės sukulto nuovargio gydymo schema

* Kitos galimos nuovargio priežastys – cukrinis diabetas, skydliaukės funkcijos sutrikimai, neuroendokrininiai sutrikimai, miego apnėja, smulkiųjų nervinių skaidulų neuropatija, vitamino D stygius, kai nustatoma maža 1,25-dihidroksicholekalciferolio koncentracija, stazinis širdies nepakankamumas ir neurologinės ligos.

nis atsakas. Radiologiniai tyrimai yra svarbi sarkoidozės diagnostikos dalis. Diagnozei patvirtinti dažnai atliekama pažeisto organo biopsija. Bronchoskopijos būdu dažniausiai atliekama limfmazgių biopsija, kontroliuojama endobronchiniu ultragarsu, o esant plaučių parenchimos pažeidimui – transbronchinė plaučių biopsija. Dėl įvairialypės klinikinės raiškos sarkoidozės diagnostika gali būti sudėtinga, todėl svarbu paneigti kitas ligas. Sarkoidozės eiga dažnai yra nenuspėjama, o daugeliui pacientų gydymo neprireikia. Gydymas turi būti individualizuojamas, atsižvelgiant į ligos sunkumą, organų pažeidimo riziką, gyvenimo kokybę ir galimą vaistų toksiškumą.

LITERATŪRA

1. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC, Bonham CA, Morgenthau AS, Patterson KC, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(8):e26–51.
2. Thillai M, Atkins CP, Crawshaw A, Hart SP, Ho LP, Kouranos V, et al. BTS clinical statement on pulmonary sarcoidosis. *Thorax*. 2021;76(1):4–20.
3. Rahaghi FF, Baughman RP, Saketkoo LA, Sweiss NJ, Barney JB, Birring SS, et al. Delphi consensus recommendations for a treatment algorithm in pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190146.
4. Kirkil G, Lower EE, Baughman RP. Predictors of mortality in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 2018;153(1):105–13.
5. Rossides M, Kullberg S, Askling J, Eklund A, Grunewald J, Arkema EV. Sarcoidosis mortality in Sweden: a population-based cohort study. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701815.
6. Parikh KS, Dahhan T, Nicholl L, Ruopp N, Pomann GM, Fortin T, et al. Clinical features and outcomes of patients with sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2019;9(1):4061.
7. Baughman RP, Wells AU. Advanced sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019;25(5):497–504.
8. Miedema JR, Bonella F, Buschulte K, Culver DA, Jeny F, Obi ON, et al. Sarcoidosis: a state-of-the-art review. *Eur Respir J*. 2026;67(2):2501324.
9. Antoniou KM, Distler O, Gheorghiu AM, Moor CC, Vikse J, Bizymi N, et al. ERS/EULAR clinical practice guidelines for connective tissue disease-associated interstitial lung disease developed by the task force for connective tissue disease-associated interstitial lung disease of the European Respiratory Society (ERS) and the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) Endorsed by the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Ann Rheum Dis*. 2026;85(1):22–60.
10. Kable T, DuMontier S, Streiler C. Sarcoidosis: A Review of the guidelines and what's to come. *Mo Med*. 2024;121(5):373–8.
11. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16(2):149–73.
12. Cheng RK, Kittleson MM, Beavers CJ, Birnie DH, Blankstein R, Bravo PE, et al. Diagnosis and management of cardiac sarcoidosis: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(21):e1197–1216.
13. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 1 2011;183(5):573–81.
14. Baughman RP, Scholand MB, Rahaghi FF. Clinical phenotyping: role in treatment decisions in sarcoidosis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190145.
15. Desai SR, Sivarasan N, Johannson KA, George PM, Culver DA, Devaraj A, et al. High-resolution CT phenotypes in pulmonary sarcoidosis: a multinational Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2024;12(5):409–18.
16. Mehta D, Lubitz SA, Frankel Z, Wisnivesky JP, Einstein AJ, Goldman M, et al. Cardiac involvement in patients with sarcoidosis: diagnostic and prognostic value of outpatient testing. *Chest*. 2008;133(6):1426–35.
17. Kouranos V, Tzelepis GE, Rapti A, Mavrogeni S, Aggeli K, Douskou M, et al. Complementary role of CMR to conventional screening in the diagnosis and prognosis of cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(12):1437–47.
18. Baughman RP, Judson MA, Wells AU. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells law. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2017;34(4):280–2.
19. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004079.
20. James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. *Lancet*. 1967;2(7515):526–8.
21. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis*. 1973;107(4):609–14.
22. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Oral prednisolone followed by inhaled budesonide in newly diagnosed pulmonary sarcoidosis: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Chest*. 1999;116(2):424–31.
23. Zaki MH, Lyons HA, Leilop L, Huang CT. Corticosteroid therapy in sarcoidosis: a 5 year controlled follow-up. *NY State J Med*. 1987;87(9):496–9.
24. Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O; Finnish Pulmonary Sarcoidosis Study Group. Early treatment of stage II sarcoidosis improves 5-year pulmonary function. *Chest*. 2002;121(1):24–31.
25. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, Middleton WG, Mitchell DN, Connolly CK, et al. British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid treatment. *Thorax*. 1996;51(3):238–47.
26. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2000;17(1):60–6.
27. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(7):795–802.
28. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Drent M, Gibson KE, Raghu G, et al. Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1296–307.
29. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, Teirstein A, Weinberger SE, Miller W Jr, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2006;23(3):201–8.
30. Park MK, Fontana JR, Babaali H, Gilbert-McClain LI, Stylianou M, Joo J, et al. Steroid sparing effects of pentoxifylline in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26(2):121–31.
31. Wyser CP, van Schalkwyk EM, Alheit B, Bardin PG, Joubert JR. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1571–6.
32. Zhou Y, Lower EE, Li H-P, Costea A, Attari M, Baughman RP. Cardiac sarcoidosis: the impact of age and implanted devices on survival. *Chest*. 2017;151(1):139–48.
33. Hamzeh NY, Wamboldt FS, Weinberger HD. Management of cardiac sarcoidosis in the United States: a Delphi study. *Chest*. 2012;141(6):154–62.

Kvėpavimo takų organoidai astmos tyrimams ir gydymo galimybėms vertinti

AIRWAY ORGANOIDS TO STUDY AND TREAT ASTHMA

ANDRIUS JANUŠKEVIČIUS¹, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS^{1,2}

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

Santrauka. Astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, o jos biologinis heterogeniškumas lemia nevienodą atsaką į gydymą. Žmogaus organoidų platformos tampa perspektyviais eksperimentiniais modeliais, nes, palyginti su dvimatėmis ląstelių kultūromis, geriau išlaiko žmogaus genetinį foną, trimatę audinių architektūrą, ląstelių tarpusavio bei ląstelių ir mikroaplinkos sąveikas [1–3]. Organoidų technologija paremta ląstelių saviorganizacija ir kamieninių ląstelių biologija: iš suaugusiųjų arba pluripotentinių kamieninių ląstelių gaunami organoidai leidžia modeliuoti ligas, atlikti vaistų atranką ir toksiškumo vertinimą, taikyti individualizuotas strategijas iš paciento biopsijų bei prisidėti prie regeneracinės medicinos vystymosi [1, 2]. Pastaraisiais metais plaučių organoidų kūrimas sparčiai tobulėja – vis dažniau naudojamos apibrėžtos, be serumo auginamos ir mažiau nuo matrigelio priklausomos kultūros, o tai padeda gauti patikimesnius ir lengviau pakartojamus rezultatus. Tokie modeliai vis plačiau taikomi tiriant infekcijas, astmą ir LOPL, plaučių fibrozę bei plaučių vėžį [2, 3]. Organoidų auginimo sistemos apjungiamos su mikroskysčių technologija, kompleksinėmis ląstelių kultūromis, skaitmenizacija ir trimačiu spausdinimu, todėl atsiranda daugiau galimybių anksčiau pastebėti, ar numatomas gydymas bus veiksmingas, taip sumažinti nesėkmių riziką vėlyvuose klinikinių tyrimų etapuose bei parinkti tinkamesnį gydymą konkrečiam pacientui [1–3].

Reikšminiai žodžiai: astma, organoidai, gyvūnų modeliai, kamieninės ląstelės.

Summary. Asthma is a chronic inflammatory airway disease, and its biological heterogeneity leads to variable responses to treatment. Human organoid platforms are becoming promising models because, compared with conventional 2D cell cultures, they better preserve the human genetic background, three-dimensional tissue architecture, and key cell–cell and cell–microenvironment interactions [1–3]. Organoid technology is based on cellular self-organisation and stem cell biology: organoids generated from adult or pluripotent stem cells can be used to model disease, perform drug screening and toxicity testing, apply precision-medicine strategies using patient biopsies, and contribute to the development of regenerative medicine approaches [1,2]. In recent years, lung organoid generation has advanced rapidly—defined, serum-free, and less Matrigel-dependent culture conditions are increasingly used, helping to produce more reliable and reproducible results. These models are now widely applied to study infections, asthma and COPD, pulmonary fibrosis and lung cancer [2,3]. Organoid culture systems are also combined with microfluidic technology, co-cultures, digitalisation and 3D printing, creating more opportunities to detect earlier whether a predicted therapy is likely to be effective, thereby reducing the risk of failure in late-stage clinical development and supporting more appropriate treatment selection for individual patients [1–3].

Keywords: asthma, organoids, animal models, stem cells.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1960>

IVADAS

Astma yra viena labiausiai paplitusių lėtinių uždegiminių kvėpavimo takų ligų, pasižyminti dideliu klinikiu ir biologiniu heterogeniškumu: skirtingi endotipo ir fenotipo deriniai lemia nevienodą ligos eigą, paūmėjimų dažnį ir atsaką į gydymą. Nors daugeliui pacientų simptomai kontroliuojami inhaliuojamaisiais vaistais, reikšminga dalis serga sunkia arba gydymui atsparia ligos forma, todėl išlieka aiškus naujų tikslinių terapijų poreikis. Vienas esminių iššūkių kuriant naujus vaistus ir biologines terapijas yra tai, kad dalis ikiklinikinių modelių nepakankamai patikimai prognozuoja žmogaus atsaką į vaistą, o tai prisideda prie vėlyvųjų klinikinių nesėkmių ir didina vaistų kūrimo kaštus [4, 5].

Tradiciškai kvėpavimo ligų tyrimuose buvo remiamasi dvimačių ląstelių kultūromis ir gyvūniniais modeliais. Vis dėlto, dvimatės sistemos dažnai neatspindi audinių struktūros, ląstelių diferenciacijos ir mikroaplinkos signalų ypatumų, kurie yra kritiškai kvėpavimo takų barjerinei funkcijai, gleivių sekrecijai ar uždegiminių reakcijų procesams užtikrinti. Gyvūniniai modeliai padeda tirti sisteminį atsaką, bet jų vertę riboja rūšiniai genetiniai ir fiziologiniai skirtumai, taip pat ne visada atkurama žmogui būdinga ligos įvairovė. Dėl šių priežasčių pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama žmogui specifiniams modeliams, kurie būtų ir tikslūs, ir praktiškai naudingi gydant pacientus [4–6].

Organoidai – tai saviorganizuojančios trimatės

Pulmonologija ir alergologija

struktūros, išaugintos iš suaugusiųjų kamieninių ląstelių arba pluripotentinių kamieninių ląstelių, gebančios atkurti bent dalį organui būdingos struktūros, ląstelių įvairovės ir funkcijų. Kvėpavimo sistemos tyrimuose kvėpavimo takų organoidai leidžia modeliuoti epitelio diferenciaciją, barjerines savybes ir ligos požymius, įskaitant uždegimo kelius, infekcijų eigą, paūmėjimų mechanizmus bei vaistų poveikį [4–6]. Integruojant šias sistemas su skysčių tekėjimą imituojančiomis sistemomis (imituojant kraujotaką), kompleksinių ląstelių kultūromis ir skaitmeninėmis sistemomis, galima tiksliau vertinti gydymo veiksmingumą ir saugumą žmogaus audiniui artimomis sąlygomis, taip priartinant laboratorinių tyrimų rezultatus prie klinikinės praktikos [4–6].

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti organoidų technologijų taikymo galimybes astmos tyrimuose – nuo organoidų modelių kūrimo ir konstravimo principų iki jų panaudojimo ligos modeliavimui, vaistų atrankai ir praktiniam pritaikymui medicinoje. Taip pat aptariami svarbiausi šiuo metu organoidų taikymą ribojantys veiksniai ir tolesnės tyrimų kryptys, galinčios lemti platesnį šių žmogaus audiniams artimų modelių taikymą kvėpavimo takų ligoms tirti.

METODAI

Šis straipsnis yra apžvalginis, parengtas remiantis recenzuojama tarptautine mokslinė literatūra. Literatūros paieška atlikta „PubMed/PMC“, „Google Scholar“ ir leidėjų platformose, o atrenkant publikacijas papildomai atsižvelgta į jų indeksavimą duomenų bazėse, pavyzdžiui, „Web of Science“ ir „Scopus“. Paieškai vartoti reikšminiai žodžiai anglų kalba: „asthma“, „organoids“, „lung organoids“, „airway organoids“, „organ-on-a-chip“, „lung-on-a-chip“, „disease modeling“, „drug screening“, „toxicity“, „precision medicine“. Įtrauktos anglų kalba paskelbtos recenzuotos apžvalgos ir pirminiai moksliniai tyrimai, kuriuose nagrinėjami organoidų kūrimo principai bei jų taikymas kvėpavimo takų ligoms modeliuoti ir vaistams tirti. Neįtraukti nerecenzuoti šaltiniai, su nagrinėjama tema nesusijusios publikacijos, taip pat darbai, kuriuose metodika aprašyta nepakankamai aiškiai arba kurių mokslinis pagrįstumas buvo ribotas.

VAISTŲ KŪRIMO IŠŠŪKIAI

Vaistų atradimas ir kūrimas yra ilgas, brangus ir labai rizikingas procesas, kurį sėkmingai užbaigia tik nedidelė dalis kandidatų. Įprastai šis procesas apima kelis etapus: ankstyvąją atranką ir optimizavimą, ikiklinikinius tyrimus, klinikinius tyrimus ir reguliacinį vertinimą. Nors toks modelis yra plačiai taikomas, praktikoje jis pasižymi ribotu veiksmingumu, nes daug žadančios molekulės dažnai žlunga vėlesniuose etapuose [4]. Daugiausia laiko ir rizikos tenka klini-

kinų tyrimų etapui, kuris gali trukti apie 6,5 metų, o visas vaisto kūrimo procesas nuo pradinės idėjos iki registracijos dažniausiai užtrunka 10–15 metų [5].

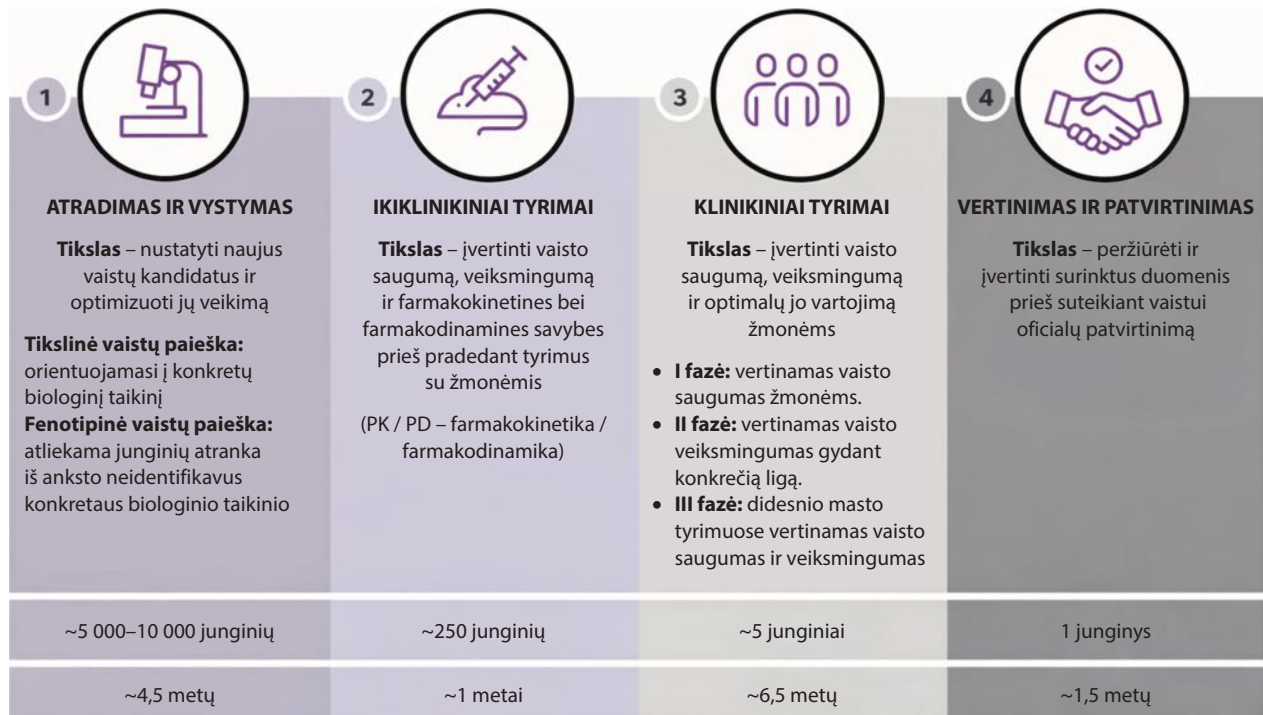
Viena svarbiausių šio proceso problemų – mažėjantis mokslinių tyrimų ir plėtos produktyvumas. Literatūroje šis reiškinys apibūdinamas vadinamuoju Eroom dėsniu: naujai patvirtinamų vaistų skaičius, tenkantis vienam investuotam milijardui JAV dolerių, ilgainiui mažėja, nepaisant technologinės pažangos ir didėjančių investicijų [6]. Kitaip tariant, didėjant finansiniams ir technologiniams ištekliams, farmacinių inovacijų grąža proporcingai nedidėja. Tai rodo ryškų neatitikimą tarp investuojamų išteklių ir pasiekiamų rezultatų.

Viena svarbiausių tokio nepakankamo produktyvumo priežasčių – atotrūkis tarp ikiklinikinių ir klinikinių tyrimų rezultatų. Nors ikiklinikiniuose modeliuose vaistų kandidatai dažnai pasižymi veiksmingumu ir priimtiniu saugumo profiliu, apie 90–92 proc. jų nepasiekia sėkmingos klinikinių tyrimų baigties [5, 7]. Ypač svarbi yra II klinikinių tyrimų fazė, kurioje vertinamas ne tik saugumas, bet ir terapinis veiksmingumas pacientams. Reikšminga dalis nesėkmių šiame etape siejama su nepakankamu veiksmingumu, o kita dalis – su saugumo problemomis [7, 8]. III fazėje viena pagrindinių nesėkmių priežasčių taip pat išlieka nepakankamas klinikinis veiksmingumas [8]. Šie duomenys rodo, kad ankstyvaisiais vaistų kūrimo etapais naudojami modeliai ne visada leidžia pakankamai tiksliai prognozuoti vaisto poveikį žmogui.

Svarbią vietą šiame kontekste užima gyvūnų modeliai, ilgą laiką laikyti vienu pagrindinių ikiklinikinių tyrimų metodų. Jie plačiai taikomi vertinant toksiškumą, farmakokinetiką, farmakodinamiką ir galimą terapinį poveikį [4]. Vis dėlto vis daugiau duomenų rodo, kad gyvūnų modelių prognostinė vertė, vertinant poveikį žmogui, yra ribota. Ikiklinikinių tyrimų rezultatai ne visada leidžia patikimai prognozuoti klinikines baigtis, o tai ypač išryškėja vertinant didelį nesėkmių dažnį vėlesniais vaistų kūrimo etapais [4, 5]. Taigi, gyvūnų modeliuose nustatytas vaisto „saugumas“ arba „veiksmingumas“ nebūtinai reiškia, kad toks pats poveikis bus nustatytas ir žmonėms.

Ši problema turi ne tik mokslinę, bet ir ekonominę reikšmę. Vieno naujo vaisto sukūrimas ir pateikimas rinkai, įskaitant nesėkmingų kandidatų kūrimo išlaidas, gali kainuoti daugiau kaip 2 mlrd. JAV dolerių [5]. Reikšminga šių išlaidų dalis patiriama dar iki klinikinių tyrimų pradžios, todėl nepakankamai tikslūs ankstyvieji modeliai gali lemti dideles investicijas į vaistų kandidatus, kurių kūrimas vėliau nutraukiamas. Be to, ilga vaisto kūrimo trukmė trumpina veiksmingos patentinės apsaugos laikotarpį ir mažina naujų vaistų komercinį potencialą [5]. Ilgėjant kūrimo procesui, didėja finansinė rizika ir mažėja tikėtina investicijų grąža.

Atsižvelgiant į šiuos trūkumus, dabartinė vaistų kūri-



1 pav. Vaisto kūrimo kelias: nuo atradimo iki registracijos (pritaikyta pagal [10])

mo paradigma vis dažniau vertinama kritiškai. Ribotas ikiklinikinių modelių prognostinis tikslumas skatina ieškoti alternatyvių metodų, kurie geriau atspindėtų žmogaus biologiją ir leistų tiksliau prognozuoti klini-
kines baigtis [4]. Vienas svarbiausių šiuolaikinio vaistų kūrimo uždavinių yra ne tik spartinti šį procesą, bet ir didinti jo patikimumą bei prognostinį tikslumą. Tai galėtų padėti sumažinti nesėkmingų klinikinių tyrimų skaičių, racionaliau panaudoti moksliniams tyrimams skiriamus išteklius ir padidinti tikimybę, kad perspektyvūs vaistų kandidatai pasieks klinikinę praktiką.

EROOM TAISYKLĖ IR RIBOTAS IKIKLINIKINIŲ MODELIŲ TIKSLUMAS

Eroom taisyklė apibūdina vieną ryškiausių šiuolaikinės farmacijos paradoksų: nepaisant didėjančių investicijų, technologinės pažangos ir augančio kuriamų molekulių skaičiaus, naujų vaistų kūrimo produktyvumas ilgainiui mažėja [6]. Kitaip tariant, vaistų kūrimas tampa ne greitesnis ir veiksmingesnis, bet vis lėtesnis, brangesnis ir rizikingesnis. Eroom taisyklė priešpriešinama Moore dėsnui: didėjant skaičiavimo galiai ir technologinėms galimybėms, farmacinių inovacijų produktyvumas juda priešinga kryptimi. Šis neatitikimas rodo, kad pagrindinė problema susijusi ne vien su technologijų ar duomenų kiekiu, bet ir su gebėjimu šias priemones pritaikyti kuriant kliniškai veiksmingus gydymo metodus.

Vienas svarbiausių šio nepakankamo produktyvumo rodiklių yra mažas klinikinės vaistų kūrimo fazės sėkmės rodiklis. Hay ir kt. atlikta didelės imties analizė

parodė, kad tik apie 10,4 proc. vaistų kūrimo programų, pasiekusių I klinikinių tyrimų fazę, galiausiai baigiasi vaisto patvirtinimu [7]. Tame pačiame tyrime nustatyta, kad sėkmingo perėjimo iš I į II fazę tikimybė siekė 64,5 proc., iš II į III fazę – 32,4 proc., o iš III fazės į registracijos paraiškos pateikimą – 60,1 proc. [7]. Taigi, II fazė yra vienas svarbiausių vaistų kūrimo etapų, kuriame nutraukiama reikšminga dalis kūrimo programų. Tai ypač svarbu Eroomo dėsnio kontekste, nes iki šio etapo nustatomo nepakankamo veiksmingumo ar kitų problemų jau būna investuota daug finansinių ir mokslinių išteklių. Vadinasi, sistema ilgą laiką investuoja į kandidatus, kurių klinikinė vertė vėliau nepasitvirtina.

Vaistų kūrimo sėkmės rodikliai skiriasi ir pagal terapinę sritį. Hay ir kt. nustatė, kad onkologijoje sėkmės rodikliai yra vieni prasčiausių: tikimybė, kad I fazę pasiekęs vaisto kandidatas galiausiai bus patvirtintas, siekė vos 6,7 proc. Be to, onkologijoje II fazės sėkmės rodiklis buvo ypač mažas, o III fazės rezultatai taip pat buvo prastesni nei daugelyje kitų terapinių sričių [7]. Šie duomenys padeda paaiškinti, kodėl farmacinių tyrimų ir plėtros programose vis daugiau dėmesio skiriama sunkioms ir biologiškai sudėtingoms ligoms, kurioms būdingas didelis nepatenkintas gydymo poreikis, tačiau kartu ir didelė vaistų kūrimo nesėkmės rizika. Didėjančios investicijos į mokslinius tyrimus ir plėtrą nebūtinai lemia proporcingą naujų patvirtintų vaistų skaičiaus augimą.

Svarbi šios problemos priežastis – atotrūkis tarp ikiklinikinių modelių ir žmogaus biologijos. Nors gyvūnų modeliai ilgą laiką laikyti svarbiu transliacinių tyrimų

Pulmonologija ir alergologija

pagrindu, vis daugiau duomenų rodo, kad jų prognostinė vertė gali būti ribota [9, 10]. Perel ir kt. sisteminėje apžvalgoje, kurioje lyginti gydymo poveikiai gyvūnų eksperimentuose ir klinikiniuose tyrimuose, nustatyta, kad gyvūnų modeliuose gauti rezultatai ne visada pasitvirtina tiriant žmones [9]. Tai rodo, kad palankūs ikiklinikinių tyrimų rezultatai nebūtinai leidžia patikimai prognozuoti klinikinę sėkmę. Pound ir kt. taip pat kėlė klausimą, kiek turima įrodymų, kad gyvūnų tyrimų rezultatai nuosekliai prisideda prie žmonių sveikatos gerinimo, ir pabrėžė kritinio metodologinio šios srities vertinimo svarbą [10].

Problema susijusi ne tik su pačiais modeliais, bet ir su jų taikymu. Ikiklinikiniai tyrimai dažnai atliekami griežtai kontroliuojamomis sąlygomis, naudojant genetiškai homogeniškas gyvūnų populiacijas ir gretutinėmis ligomis nesergančius individus, nors klinikinėje praktikoje pacientų populiacijos yra gerokai heterogeniškesnės [11]. Dėl to ikiklinikiniuose modeliuose gauti rezultatai gali pervertinti gydymo poveikį ir nepakankamai tiksliai atspindėti klinikinį atsaką. Prognostinę šių modelių vertę gali mažinti ir metodologiniai trūkumai, tokie kaip mažos imtys, nepakankamai tinkamas tiriamųjų paskirstymas, įvairūs šališkumo šaltiniai ir nepakankamas neigiamų rezultatų publikavimas [10, 11]. Dėl šių priežasčių ankstyvaisiais vaistų kūrimo etapais kandidatų perspektyvumas gali būti įvertintas pernelyg optimistiškai.

Ilgą laiką vaistų kūrimo sistema buvo orientuota pirmiausia į naujų molekulių kūrimą ir jų perkėlimą į klinikinius tyrimus, palyginti mažiau dėmesio skiriant modelių, galinčių tiksliau prognozuoti žmogaus atsaką, tobulinimui. Jei ikiklinikinės sistemos neleidžia pakankamai patikimai atskirti perspektyvių vaistų kandidatų nuo neperspektyvių, didėja vėlesnių klinikinių tyrimų nesėkmės rizika ir su ja susijusios sąnaudos. Taigi, Eroom taisyklė gali būti siejama ne tik su didėjančiais reguliaciniais reikalavimais arba sudėtingėjančiais klinikiniais tyrimais, bet ir su ribotu ikiklinikinių modelių gebėjimu prognozuoti žmogaus biologinį atsaką.

Apibendrinant, Eroom taisyklė vaistų kūrimo srityje turėtų būti suprantama kaip signalas, kad dabartinė inovacijų sistema susiduria su ribiniu produktyvumu. Mažas klinikinių tyrimų sėkmės rodiklis, ypač II fazėje, ir ribotas ikiklinikinių modelių gebėjimas prognozuoti žmogaus atsaką rodo, kad vien investicijų didinimo nepakanka [6, 7, 9]. Būtent todėl ateityje vis svarbesnis tampa ne tik naujų vaistų kandidatų kūrimas, bet ir žmogaus biologiją tiksliau atspindinčių bei didesne prognostine verte pasižyminčių ikiklinikinių modelių tobulinimas.

GYVŪNŲ NAUDOJIMO BIOMEDICININIUOSE TYRIMUOSE ISTORINĖ RAIDA

Gyvūnų naudojimo biomedicininuose tyrimuose istorija atspindi ne tik medicinos raidą, bet ir kintantį

žmogaus santykį su kitomis gyvomis būtybėmis. Kiekvienas istorinis laikotarpis pasižymi ne tik skirtingais moksliniais tikslais, bet ir skirtingu gyvūnų rūšių pasirinkimu: Antikoje ir Renesanse labiau matomi stambesni gyvūnai, tinkami anatominiams ir fiziologiniams stebėjimams, o XX–XXI a. tyrimuose išsivyravo pelės ir žiurkės, siejamos su eksperimentų standartizavimu, genetinė kontrole ir didesniu metodologiniu atkuriamumu [12, 13]. Tokia raida rodo, kad gyvūnai moksle ilgainiui iš „pažinimo priemonės“ virto standartizuotais biologiniais modeliais, o kartu stiprėjo ir etinis klausimas, ar mokslinė nauda gali pateisinti gyvūnų patiriamą žalą [12, 14].

Antikoje gyvūnai pirmiausia buvo naudojami kūno sandarai ir funkcijoms pažinti. Žmogaus kūno skrodimas ilgą laiką buvo ribojamas religinių, kultūrinių arba teisinių veiksnių, todėl anatominių žinių buvo siekiama tiriant gyvūnų kūnus. Gyvūnų įvairovė atitinka ankstyvosios medicinos pragmatiką: buvo naudojami tie gyvūnai, kurie buvo prieinami, pakankamai dideli stebėjimui arba kitaip tinkami lyginamajai anatomijai. Nors tokie tyrimai padėjo sukaupti pirmuosius sistemingesnius duomenis apie organų sandarą, rezultatų interpretaciją riboja to laikotarpio teorinės sampratos, todėl eksperimentiniai duomenys ne visada leido daryti tiksliai išvadas apie žmogaus anatomiją ir fiziologiją [12].

Viduramžiais eksperimentinės medicinos raida sulėtėjo. Medicinoje daugiausia remtasi autoritetais ir tradicija pagrįstomis žiniomis, o sisteminis fiziologinių procesų tyrimas buvo ribotas. Gyvūnų naudojimas eksperimentiniuose tyrimuose šiuo laikotarpiu buvo mažiau reikšmingas; veikiau jie išliko periferiniu pažinimo šaltiniu. Renesanso laikotarpiu vėl sustiprėjo susidomėjimas anatominiu palyginimu ir tiesioginiu stebėjimu [12].

Renesansas žymi esminį eksperimentinės medicinos raidos lūžį. A. Vesalius kritiškai įvertino antikos autorių teiginius ir parodė, kad žmogaus anatomijos negalima tiksliai aiškinti vien perkeltant kitų rūšių anatominius duomenis [12, 15]. Vis dėlto gyvūnai ir toliau buvo naudojami fiziologiniuose eksperimentuose, nes jų tyrimai leido stebėti gyvo organizmo funkcijas. Renesanso laikotarpiu gyvūnai buvo pasitelkiami ne tik anatominiams palyginimams, bet ir kraujotakai, kvėpavimui, nervų sistemos veiklai, reprodukcijai bei judėjimui tirti [12]. Kitaip tariant, gyvūnai palaipsniui tapo ne tik žmogaus anatomijos palyginimo objektu, bet ir svarbiu eksperimentinės fiziologijos modeliu.

XVII a. ir ankstyvuoju Apšvietos laikotarpiu gyvūnų naudojimas moksliniuose tyrimuose dar labiau įsitvirtino. W. Harvey darbai, skirti kraujo apytakai tirti, tapo vienu reikšmingiausių pavyzdžių, parodžiusių, kaip eksperimentai su gyvais gyvūnais gali iš esmės pakeisti supratimą apie organizmo funkcijas [16]. Šiuo laikotar-

piu gyvūnai vis dažniau buvo naudojami kaip eksperimentiniai modeliai žmogaus biologiniams procesams aiškinti. Tokį požiūrį ilgą laiką veikė antropocentrinė samprata, pagal kurią gyvūnų vertė pirmiausia buvo siejama su jų nauda žmogui. Vis dėlto XVIII a. moralinės filosofijos raida paskatino daugiau dėmesio skirti gyvūnų gebėjimui jausti skausmą ir kentėti, o tai tapo svarbiu argumentu diskusijose apie jų moralinį statusą [14, 17]. Taip palaipsniui imta vertinti ne tik gyvūnų naudą žmogui, bet ir etinius jų naudojimo aspektus.

XIX a. eksperimentinės medicinos raida gyvūnų tyrimams suteikė sistemingesnį metodologinį pagrindą. Eksperimentinė medicina tapo svarbiu metodu, taikytu siekiant nustatyti priežastinius ryšius tarp fiziologinių procesų, ligų ir galimų gydymo intervencijų [12]. Kartu vis daugiau dėmesio pradėta skirti gyvūnų gerovei ir jų patiriamai žalai. XIX a. antroje pusėje sustiprėjęs antivivisekcionistinis judėjimas paskatino visuomenines ir politines diskusijas apie gyvūnų naudojimo moksliniuose tyrimuose pagrįstumą [12, 14]. Kita vertus, būtent šiuo laikotarpiu pradėjo ryškėti ir šių tyrimų medicininė reikšmė: mikrobiologijos, vakcinologijos, antiseptikos ir infekcinių ligų tyrimų pažanga stiprino įsitikinimą, kad eksperimentai su gyvūnais gali reikšmingai prisidėti prie žmonių sveikatos gerinimo [12].

XX a. pirmoje pusėje mokslo įrodymais grindžiama

medicina dar labiau įsitvirtino. Antibiotikų, insulino, vakcinų, chemoterapijos ir kitų gydymo metodų plėtra sustiprino gyvūnų tyrimų reikšmę biomedicinoje [12]. Kartu keitėsi ir dažniausiai naudojamos gyvūnų rūšys. Ankstesniais laikotarpiais dažniau naudoti šunys, arkliai, triušiai ar varlės, o XX a. viduryje ir ypač antroje jo pusėje vis didesnę reikšmę įgijo pelės ir žiurkės. Šis pokytis siejamas su eksperimentinių sąlygų standartizavimu: mažesnius gyvūnus buvo paprasčiau ir pigiau laikyti bei veisti, jie greičiau dauginosi ir buvo tinkamesni vienodoms eksperimentinėms sąlygoms užtikrinti [13, 18]. Vėliau genetinės modifikacijos technologijų plėtra dar labiau sustiprino pelių, kaip vieno pagrindinių biomedicininio modelių, reikšmę [13].

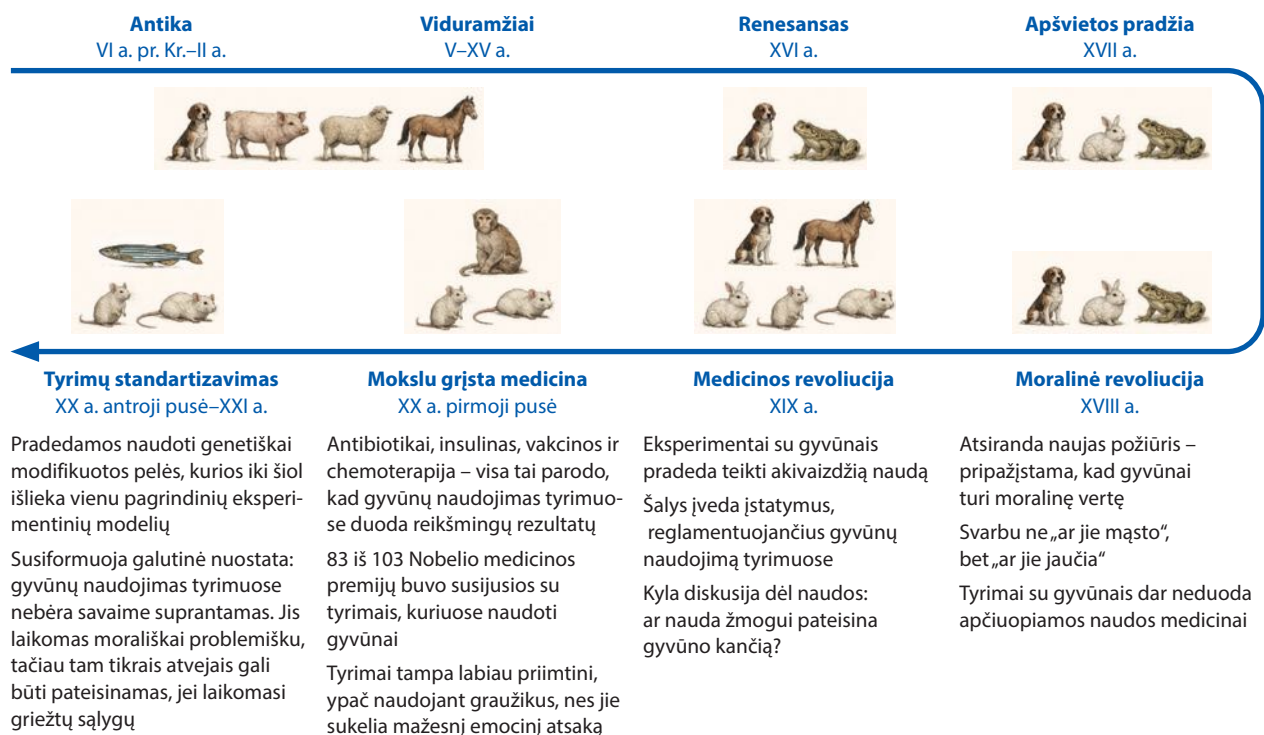
Vis dėlto XX a. antroje pusėje, ypač po 1970 m., gyvūnų naudojimas biomedicininuose tyrimuose tapo ne tik mokslinių, bet ir etinių, politinių bei reguliacinių diskusijų objektu. Šiuolaikinėse apžvalgose pabrėžiama, kad gyvūnų modeliai tebėra reikšmingi daugelyje biomedicinos sričių, tačiau jų prognostinė vertė tiriant poveikį žmogui yra ribota [13, 19]. Beck ir Meyerholz nurodo, kad nors gyvūnų modeliai yra svarbi transliacinių tyrimų dalis, jie ne visada tiksliai atspindi žmogaus ligų biologiją, klinikinį heterogeniškumą ir atsaką į gydymą [13]. Dėl to vis daugiau dėmesio skiriama metodologinėms problemoms, tokioms kaip

Vivisekcija ir disekcija taikomos kūnui pažinti
Žmogaus skrodimas – tabu

Eksperimentinė medicina beveik išnyko

Atgimsta fiziologiniai eksperimentai su gyvūnais
Gyvūnai laikomi priemone žmogaus organizmui pažinti

Ivyksta filosofinis lūžis – gyvūnai tampa kasdiene „priemone“ tyrimuose
Pateisinami net itin skausmingi eksperimentai



2 pav. Gyvūnų naudojimo biomedicininuose tyrimuose raida

nepakankamas tyrimų atkuriamumas, ribotas modelių gebėjimas atspindėti žmogaus ligas, publikavimo šališkumas ir laboratorinių sąlygų neatitiktis klinikinei praktikai [13, 19]. Šie veiksniai gali iš dalies paaiškinti, kodėl perspektyvūs ikiklinikinių tyrimų rezultatai ne visada pasitvirtina klinikiniuose tyrimuose.

Apibendrinant galima teigti, kad gyvūnų naudojimo biomediciniuose tyrimuose istorija atspindi ne tik mokslo pažangą, bet ir kintantį požiūrį į mokslinę atsakomybę bei etinius tyrimų aspektus. Iš pradžių gyvūnai daugiausia buvo naudojami žmogaus anatomijai ir fiziologijai pažinti, vėliau – ligų mechanizmams tirti ir gydymo metodams kurti, o šiuolaikiniame moksle jie tapo standartizuotais biologiniais modeliais. Kartu vis daugiau dėmesio skiriama jų naudojimo būtinumui, pagrįstumui ir etinei atsakomybei [12–14, 20].

GENOMINIAI ŽMONIŲ IR GYVŪNŲ PANAŠUMAI BEI JŲ REIKŠMĖ MODELIŲ PASIRINKIMUI

Vien etiniai aspektai nepaaiškina, kodėl gyvūnų modelių tyrimų rezultatai ne visada pasitvirtina klinikiniuose tyrimuose – svarbūs ir biologiniai skirtumai tarp rūšių. Skirtingų gyvūnų rūšių genetinis ir chromosominis panašumas į žmogų nevienodas, todėl skiriasi ir jų gebėjimas atspindėti žmogaus ligų mechanizmus bei vaistų poveikį. Lyginamosios genomikos duomenys rodo, kad genetiškai žmogui artimiausi yra primatai, o pelių, žiurkių, šunų, triušių ir arklių genetinis panašumas yra mažesnis. Evoliuciškai tolimesni modeliai, pavyzdžiui, zebražuvės, pasižymi mažesniu ortologinių genų ir konservuotos sintenijos lygiu. Apie 90 proc. žmogaus ir pelės genomų sekų galima priskirti konservuotos sintenijos sritims, kuriose išlaikytas toks pats arba labai panašus genų išsidėstymas chromosomose. Tai yra viena priežasčių, dėl kurių pelės tapo vienu svarbiausių eksperimentinių modelių žmogaus ligoms tirti [22]. Apie 70–71 proc. žmogaus genų turi bent vieną ortologą zebražuvės genome, todėl šis modelis ypač naudingas vystymosi biologijos ir funkcinės genetikos tyrimuose, nors kai kuriose srityse jo transliacinė vertė yra mažesnė nei žinduolių modelių [23]. Žmogaus ir didžiųjų žmogbež-

džionių genomų panašumas yra didžiausias: vidutinė žmogaus ir šimpanzės autosominių sekų divergencija siekia apie 1,27 proc. [24]. Nežmoginiai primatai kai kuriais biologiniais aspektais gali tiksliau atspindėti žmogaus organizmą, tačiau jų naudojimą reikšmingai riboja etiniai ir praktiniai veiksniai. Šie skirtumai rodo, kad gyvūnų modelio pasirinkimą lemia ne tik istorinės tradicijos arba techninis patogumas, bet ir konkrečios rūšies gebėjimas atspindėti žmogaus biologinius procesus molekuliniu, fiziologiniu ir ligų mechanizmų lygmenimis.

PAŽANGŲ MODELIAI VAISTAMS KURTI

Šiuolaikinis, pažangus biomedicinių tyrimų modelis turėtų derinti kelias iš pirmo žvilgsnio sunkiai suderinamas savybes: būti pakankamai paprastas, greitas ir ekonomiškai, bet kartu išlaikyti žmogui būdingą biologinį sudėtingumą, audinių architektūrą, ląstelių tarpusavio sąveikas ir kuo didesnę prognostinę vertę klinikiniams rezultatams [1, 13]. Toks modelis taip pat turėtų būti tinkamas ligoms modeliuoti, vaistų atrankai ir toksikologiniams tyrimams, užtikrinti pakartojamus ir standartizuojamus eksperimentus, būti etiškai priimtinesnis už gyvūnų modelius ir sudaryti sąlygas personalizuotos medicinos taikymui [1, 25]. Šiame kontekste organoidai laikomi vienais perspektyviausių šiuolaikinių modelių, nes pagal biologinį sudėtingumą užima tarpinę padėtį tarp klasikinių dvimačių ląstelių kultūrų ir sudėtingų *in vivo* sistemų [1].

Biomedicininiai modeliai gali būti suprantami kaip hierarchinė sistema, apimanti kelis biologinės organizacijos lygmenis: nuo DNR, organelių ir pavienių ląstelių iki audinių, organų, organų sistemų ir viso organizmo. Ši seka svarbi ne tik didėjančio biologinio sudėtingumo, bet ir dėl to, kad kiekvienas lygmuo leidžia tirti skirtingus biologinius procesus [1]. Molekuliniai ir ląsteliniai modeliai suteikia galimybę tiksliai analizuoti pavienius mechanizmus, tačiau dažnai nepakankamai atspindi audinių architektūrą ir fiziologinį kontekstą. Viso organizmo modeliai geriau atspindi sisteminių atsaką, tačiau yra brangūs, mažiau tinkami didelio našumo eksperimentams ir ne visada tiksliai prognozuoja žmogaus biologinius procesus [13, 19]. Organoidai šiame modelių spektre atspindi organo lygmens struktūrą: nors jie neatkuria viso organizmo, tačiau yra sudėtingesni už pavienių ląstelių ar paprastų audinių kultūras ir leidžia modeliuoti trimačius, žmogaus audiniams artimus biologinius vienetus [1, 26].

Organoidų vertę lemia gebėjimas išlaikyti ne tik organui būdingą ląstelių sudėtį, bet ir svarbias ląstelių tarpusavio bei ląstelių ir mikroaplinkos sąveikas, reikalingas ligos mechanizmams ir atsakui į gydymą modeliuoti [26]. Dėl šios priežasties organoidai jau plačiai taikomi keturiose pagrindinėse srityse: ligų modeliavimo, vaistų atrankos ir toksikologiniuose

1 lentelė. Žmogaus ir gyvūnų genomų panašumas: ortologinių genų dalis ir konservuota sintenija

	Ortologiniai genai (proc.)	Genų išsidėstymas chromosomose (proc.)
Pelės	85	90
Žiurkės	86–88	90
Triušiai	82–85	85
Primatai	93–96	95–98
Zebražuvė	70–75	70
Arkliai	80–85	85
Šunys	84–87	90

tyrimuose, individualizuotos medicinos bei regeneracinės medicinos kontekste. Juos integruojant su mikrofluidikos sistemomis, vaizdų analize, dirbtiniu intelektu, trimačiu biospausdinimu ir kelių tipų ląstelių kultūromis, galima kurti vis sudėtingesnius ir funkcionalesnius modelius, didinančius jų diagnostinę, prognostinę ir praktinio pritaikymo vertę [1, 27]. Tokios sistemos gali sudaryti sąlygas biologiniu požiūriu žmogui artimesniems, kartu standartizuojamiems ir didesnio našumo tyrimams.

Vis dėlto organoidai dar neatitinka visų idealaus eksperimentinio modelio kriterijų. Daugeliui jų trūksta kraujagyslių tinklo, imuninių komponentų ir nervinės integracijos, o jų brandos lygis ir atkuriamumas gali priklausyti nuo kultivavimo sąlygų bei naudojamos biologinės medžiagos savybių. Todėl organoidai neturėtų būti laikomi visišku kitų eksperimentinių modelių pakaitalu. Veikiau jie atspindi svarbų perėjimą prie žmogaus biologiją tiksliau imituojančių sistemų, kuriose galima išsaugoti dalį organo lygmens struktūrinio ir funkcinio sudėtingumo. Dėl to organoidai tampa vis svarbesne biomedicininio tyrimų platforma, siekiant suderinti žmogaus biologijai artimą modeliavimą, didesnę klinikinių baigčių prognozavimo galimybę ir eksperimentinį praktiškumą [1, 13, 25].

ORGANOIDAI

Organoidų ištakos ir istorinė raida

Organoidų ištakos siekia XX a. pradžią, kai H. V. Wilson parodė, jog mechanškai atskirtos kempinių ląstelės gali vėl pakartotinai susijungti, saviorganizuotis ir atkurti funkciškai vientisą struktūrą [28]. Šis eksperimentas tapo vienu ankstyviausių įrodymų, kad ląstelės, nors jų fenotipai skiriasi, turi ir išsaugo visą genetinę informaciją, o jų elgseną lemia atitinkamų genų raiška bei mikroaplinkos signalai. Vėlesnis žmogaus embrioninių kamieninių ląstelių išskyrimas [29] ir indukuotų pluripotentinių kamieninių ląstelių sukūrimas [30, 31] iš esmės pakeitė vystymosi biologiją, nes atsirado galimybė ne tik stebėti, bet ir kontroliuojamomis *in vitro* sąlygomis valdyti ląstelių diferenciaciją.

Svarbus organoidų technologijų raidos etapas buvo pasiektas 2009 m., kai Sato ir kt. parodė, kad vienos *Lgr5⁺* (angl. *leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5*, liet. leucinais pasižymintis su G baltymu susieto receptorių-5) žarnyno kamieninės ląstelės, patalpintos į tinkamą užląstelinę matricą ir aprūpintos reikiamomis signalinėmis molekulėmis, gali suformuoti saviorganizuojančias gaurelių struktūras [26]. Šis darbas parodė, kad organoidams susidaryti nepakanka vien ląstelių gebėjimo proliferuoti ir diferencijuotis – būtina ir tinkama mikroaplinka, apimanti WNT (angl. *Wingless/Int-1*) aktyvaciją, epidermio augimo faktorių, Nogino baltymą, R-spondiną bei kitus aplinkos veiksnius. Po šio įvykio organoidų tech-

nologijos pradėtos taikyti daugelio organų sistemoms modeliuoti. Per kelerius metus buvo sukurti tinklainės organoidai [32], vėliau – smegenų organoidai, leidžiantys atkurti kai kuriuos ankstyvosios žmogaus smegenų žievės raidos ypatumus [33], o tolesnė pažanga apėmė inkstų, kepenų, širdies, kraujagyslių, prostatos, sėklidžių ir kitų audinių modelius [1, 2].

Organoidams būdinga tai, kad jie saviorganizuojasi pagal audinių vystymuisi būdingas programas, išlaikant bent dalį organui būdingos struktūros, apima daugiau nei vieną ląstelių tipą ir gali atlikti dalį specializuotų funkcijų [2]. Dėl šių savybių organoidai laikomi svarbiu tarpiniu modeliu tarp paprastų dvimačių ląstelių kultūrų ir *in vivo* sistemų. Jie geriau nei klasikinės ląstelių linijos atspindi žmogaus audinių struktūrinę ir funkcinę organizaciją, tačiau išlieka lengviau kontroliuojami eksperimentinėmis sąlygomis nei gyvūnų modeliai [1, 2].

Organoidų formavimas

Organoidams kurti gali būti naudojamos skirtingos kamieninių ląstelių rūšys, gebančios formuoti trimates struktūras, atkartojančias tam tikrus atitinkamo organo vystymosi ir organizacijos ypatumus [1, 2]. Pagrindiniai ląstelių šaltiniai yra žmogaus embrioninės kamieninės ląstelės (angl. *human embryonic stem cells*, hESC), indukuotos pluripotentinės kamieninės ląstelės (angl. *induced pluripotent stem cells*, iPSC) ir suaugusiųjų kamieninės ląstelės (angl. *adult stem cells*, ASC). hESC išskiriamos iš blastocistos vidinės ląstelių masės [29], o iPSC gaunamos perprogramuojant somatines ląsteles, dažniausiai fibroblastus, į pluripotentinę būseną [30, 31]. Šios ląstelės gali būti nukreipiamos per ektodermos, mezodermos ar endodermos linijas, taip kuriant atitinkamai nervų sistemos, širdies ar inkstų, bei žarnyno, kepenų ar plaučių organoidus [1].

Iš pluripotentinių kamieninių ląstelių kuriami organoidai ypač tinkami ankstyvajai organogenezei ir vystymosi biologijai tirti. Juos formuojant nuosekliai atkuriami embrioniniam vystymuisi būdingi signalai: pirmaisia indukuojami gemaliniai sluoksniai, vėliau – organui būdingi pirmtakai, o galiausiai sudaromos sąlygos trimatėms struktūroms formuotis [1, 2, 34]. Tokie modeliai gali pasižymėti gana sudėtinga ląsteline sudėtimi, apimančia epitelio, mezenchimos, o kai kuriais atvejais ir endotelio komponentus [1]. Vis dėlto jų formavimas dažnai trunka ilgai, yra jautrus protokolo sąlygoms, o susidarę organoidai neretai labiau atspindi vaisiaus ar ankstyvosios raidos, o ne subrendusio suaugusiojo audinio būklę [1, 2].

Iš suaugusiųjų kamieninių ląstelių kuriami organoidai dažniausiai gaunami iš biopsinės arba kitos audinių medžiagos ir auginami apibrėžtomis kultivavimo sąlygomis, naudojant kamieninių ląstelių nišą imituojančius signalus, tokius kaip EGF, FGF, Nogino baltymas

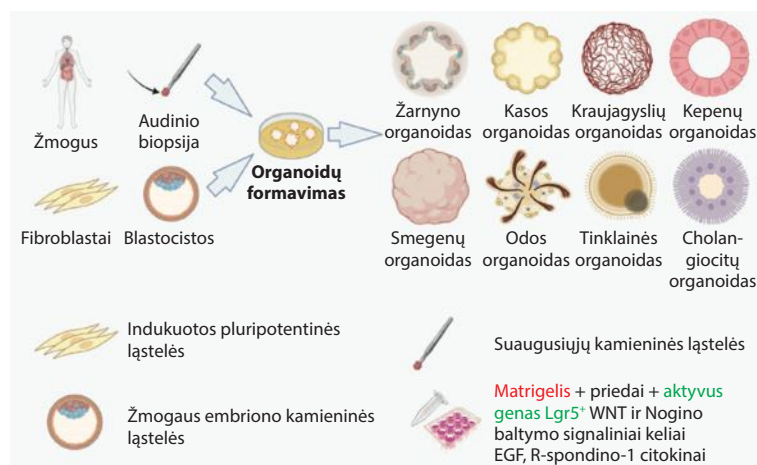
ir WNT signalinio kelio aktyvacija [1, 2, 26]. Šis metodas ypač sėkmingai taikomas žarnyno, kepenų, kasos, tulžies latakų ir kai kurių navikinių audinių modeliams kurti. ASC kilmės organoidai paprastai geriau išlaiko suaugusio audinio fenotipą ir brandos požymius, todėl yra naudingi tiriant regeneraciją, infekcijas, audinių homeostazę ir konkrečiam pacientui būdingus ligos ypatumus [1, 26].

Širtingi organoidų šaltiniai nėra konkuruojantys, bet vienas kitą papildantys modeliai. hESC ir iPSC pagrindu sukurti organoidai ypač vertingi vystymosi procesams ir genetinėms ligoms modeliuoti, o ASC organoidai – suaugusio audinio biologijai, regeneracijai ir individualizuotos medicinos tyrimams [1, 2]. Šiuolaikinėje organoidų inžinerijoje siekiama toliau gerinti šių modelių brandą, atkuriamumą ir funkcinį vertinimą, taikant sintetines ar tiksliai apibrėžtas matricas, bioreaktorių, mikrofluidikos sistemas, kelių tipų ląstelių kultūras ir audinių inžinerijos metodus [1, 2, 35].

Organoidų panaudojimas medicinoje

Šiuo metu organoidų technologija daugiausia taikoma keturiose srityse: ligoms modeliuoti, vaistų atrankai ir toksiškumui vertinti, individualizuotos medicinos bei regeneracinės medicinos kontekste [1]. Pirmoji ir plačiausiai išplėtotą taikymo kryptis yra ligų modeliavimas. Organoidai leidžia atkurti žmogaus genetinį kodą, dalį audinio struktūros ir ligai būdingus molekulinis bei ląstelinius procesus, todėl dažnai atvejais tiksliau nei įprasti eksperimentiniai modeliai atspindi žmogaus ligų biologiją [1, 2]. Klasikinis pavyzdys – smegenų organoidų naudojimas Zikos viruso sukeltai mikrocefalijai modeliuoti. Šiuose modeliuose parodyta, kad virusas sutrikdo nervinių ląstelių pirmtakų proliferaciją ir slopina organoidų augimą [36]. Žmogaus plaučių ir žarnyno organoidai taip pat buvo naudojami SARS-CoV-2 infekcijai modeliuoti ir antivirusinių junginių atrankai [37].

Antroji svarbi taikymo kryptis – vaistų atranka ir toksiškumo vertinimas. Tai viena priežasčių, kodėl organoidai tapo tokie svarbūs transliacinėje biomedicinoje. Skirtingai nei dvimatės ląstelių kultūros, jie leidžia vertinti vaistų poveikį 3D žmogaus audinio kontekste, įskaitant ląstelių tarpusavio bei ląstelių ir aplinkos sąveikas [1, 2]. Organoidai jau taikomi nefrotoksiškumui, hepatotoksiškumui, navikinių ląstelių jautrumui vaistams ir kitiems farmakologiniams parametrams vertinti [1, 27, 35]. Tokios sistemos sudaro prielaidas didesnio našumo, ekonomiškiesiems ir žmogaus biologiją tiksliau atspindintiems ikiklinikiniams tyrimams.



3 pav. Organoidų formavimas (pritaikyta pagal [1])

Trečioji sritis – individualizuota medicina. Iš paciento biopsijos ar naviko audinio sukurti organoidai gali būti naudojami individualiam atsakui į gydymą prognozuoti. Vienas ryškiausių pavyzdžių – pacientų navikų organoidai, kurių atsakas į gydymą kai kuriuose tyrimuose atitiko klinikinį atsaką ir galėjo suteikti papildomos informacijos parenkant gydymą konkrečiam pacientui [38]. Tokie modeliai leidžia ne tik vertinti vaisto veiksmingumą, bet ir tirti galimus atsparumo mechanizmus bei individualų jautrumą gydymui.

Ketvirtoji kryptis – regeneracinė medicina. Nors ši sritis dar vystoma, organoidai vertinami kaip potencialus audinių atkūrimo šaltinis. Vienas dažniausiai minimų pavyzdžių – tulžies latakų organoidų transplantacijos tyrimai, kuriuose žmogaus cholangiocitų organoidai prisidėjo prie pažeisto tulžies latakų epitelio atkūrimo [39]. Ateityje organoidų derinimas su genų redagavimu, biomedžiagų, trimačio biospausdinimo ir kraujagyslių formavimo technologijomis gali dar labiau išplėsti jų terapinio pritaikymo galimybes [1].

Plaučių organoidų raida

Per pastarąjį dešimtmetį plaučių organoidų technologijos vystėsi itin sparčiai. Pirmasis ryškus lūžis įvyko 2015 m., kai Dye ir kt. sukūrė iš žmogaus pluripotentinių kamieninių ląstelių išaugintus plaučių organoidus, atkartojančius ankstyvuosius žmogaus plaučių vystymosi etapus [40]. Netrukus šis modelis buvo patobulintas, kuriant sudėtingesnes struktūras, pasižyminčias ryškesniais kvėpavimo takų ir ankstyvojo alveolių vystymosi požymiais [41], bei gaunant tikslesnes, brandesnes ir geriau apibrėžtas plaučių struktūras [42].

Vienas svarbiausių šios srities pokyčių – perėjimas nuo bendrų, mažiau kontroliuojamų kultūros sistemų prie aiškiau apibrėžtų ir geriau atkuriamų metodų. Ilgą laiką plaučių organoidų auginimas labai priklausė nuo matrigelio ir serumo (terpės) komponentų, didinančių eksperimentų kintamumą ir ribojančių klinikinio pritaikymo galimybes [3, 43]. Todėl naujesniuose tyrimuose

vis daugiau dėmesio skiriama sintetinėms ar hidrogeliais pagrįstoms sistemoms, kuriose nenaudojamas serumas ir matrigelis. Tokie metodai gali pagerinti tyrimų atkuriamumą, sumažinti kintamumą ir sudaryti sąlygas labiau standartizuotai organoidų gamybai [3, 43, 44].

Kartu keitėsi ir organoidams kurti naudojamų ląstelių šaltiniai. Nors iPSC pagrindu sukurti modeliai išlieka svarbūs plaučių vystymuisi tirti, vis plačiau naudojamos suaugusiųjų kamieninės ir vaisiaus kilmės ląstelės [3, 44]. Šie modeliai leidžia tiksliau atspindėti konkrečias kvėpavimo takų sritis, sukurti alveolinius, kvėpavimo takų ar bronchų architektūrą labiau imituojančius organoidus ir taikyti juos ne tik vystymosi biologijos, bet ir infekcijų, intersticinių plaučių ligų bei įgimtų patologijų tyrimams [3, 43, 44]. Vis dėlto dabartinėse plaučių organoidų sistemose kraujagyslių, nervų ir imuninės sistemos komponentų integracija tebėra ribota [3].

Plaučių organoidų ir „plaučių mikroschemoje“ modeliai kvėpavimo ligų tyrimuose

Plaučių organoidai ir „plaučiai mikroschemoje“ (angl. *lung-on-a-chip*) modeliai tampa vis svarbesniais įrankiais kvėpavimo ligoms tirti, nes, palyginti su dvimatėmis ląstelių kultūromis ir kai kuriais gyvūnų modeliais, leidžia tiksliau atkurti žmogaus plaučių trimatę mikroaplinką, ląstelių įvairovę ir dinaminį atsaką į mechaninius bei uždegiminius dirgiklius [3, 45]. Ypač svarbu tai, kad šios platformos leidžia modeliuoti ne vien epitelio būseną, bet ir gleivių sekreciją, blakstienėlių funkciją, alveolinio barjero vientisumą, imuninės sistemos ląstelių migraciją ir net kvėpavimo judesius, kai naudojamos mikroscheminės sistemos [3, 45, 46].

Kvėpavimo takų infekcijų tyrimuose šių modelių reikšmė ypač išryškėjo per COVID-19 pandemiją. Plaučių organoidai suteikė galimybę tirti SARS-CoV-2 infekciją alveolinėse ląstelėse, uždegiminių signalinių kelių aktyvaciją ir epitelio vientisumo pažeidimą [3, 37]. „Plaučiai mikroschemoje“ platformos papildė šiuos modelius, nes leido tirti dinامينius epitelio ir endotelio barjero pokyčius, viruso sukeltą kraujagyslių disfunkciją bei mechaninių jėgų įtaką infekcijos eigai [3, 45]. Taigi, organoidai suteikia galimybę išsamiau tirti audinio biologiją, o mikroscheminės sistemos – papildomai modeliuoti fiziologinę dinamiką.

Astmos ir LOPL tyrimuose „plaučių mikroschemoje“ modeliai leidžia tirti IL-13 sukeltą gleivių hiperprodukciją, epitelio remodeliaciją, blakstienėlių funkcijos sutrikimą ir virusų sukeltus ligos paūmėjimus [46, 47]. Šios sistemos gali būti naudojamos ne tik ligos mechanizmams tirti, bet ir prieš uždegiminių bei bronchus plečiančių vaistų poveikiui vertinti. Plaučių organoidai savo ruožtu padeda tirti epitelio pirmtakų nišas, alveolių regeneracijos mechanizmus ir ligos heterogeniškumą, todėl šios platformos viena kitą papildo [3, 45]. Plaučių fibrozės tyrimuose organoidai

leidžia modeliuoti svarbiausius patologinius procesus, pavyzdžiui, transformuojančio augimo faktoriaus β sukeltą fibroblastų aktyvaciją, užląstelinės matricos kaupimąsi ir audinio standėjimą [3, 48]. Naujesniuose modeliuose integruojami ir stromos bei imuninės sistemos komponentai, todėl galima tirti fibrozinių ir uždegiminių procesų sąveiką. Plaučių vėžio tyrimuose iš pacientų navikų sukurti organoidai gali išlaikyti dalį naviko heterogeniškumo, todėl jie taikomi atsparumo vaistams mechanizmams tirti ir individualiam atsakui į gydymą vertinti [3, 49]. Daugelio organų mikroscheminės sistemos taip pat suteikia galimybę tirti metastazavimo procesus ir sisteminį vaistų toksiškumą.

Apibendrinant galima teigti, kad plaučių organoidai ir „plaučiai mikroschemoje“ modeliai reikšmingai papildė šiuolaikinius kvėpavimo ligų tyrimo metodus. Jie leidžia tiksliau modeliuoti žmogaus plaučių biologinius procesus, vertinti vaistų poveikį ir kurti pacientui artimesnes eksperimentines sistemas. Ateityje šių technologijų plėtra gali prisidėti prie individualaus atsako į gydymą prognozavimo ir personalizuotų gydymo strategijų kūrimo [3, 37, 45].

IŠVADOS

Platesnis organoidų ir „plaučių mikroschemoje“ technologijų taikymas rodo aiškį kvėpavimo ligų tyrimų kryptį – pereinama nuo supaprastintų dvimačių ląstelių kultūrų prie žmogaus biologijai artimesnių trimačių sistemų, leidžiančių ligos mechanizmus tirti sudėtingesniame audinių kontekste. Organoidai ypač vertingi tuo, kad išlaiko trimatę struktūrą ir dalį organui būdingų ląstelių tarpusavio sąveikų, todėl leidžia vertinti ne tik atskirus signalinius kelius, bet ir jų bendrą poveikį epitelio homeostazei, regeneracijai bei uždegiminiams procesams. Sparčiai kuriamos tiksliai apibrėžtos, specifinio serumo nenaudojančios ir nuo matrigelio nebepriklausomos kultūros didina rezultatų atkuriamumą ir praktinio pritaikymo galimybes. Naudojant paciento audinius, šios platformos tampa pagrindu individualizuotai medicinai, vertinant individualų atsaką į gydymą dar prieš jo skyrimą pacientui. Ilgainiui organoidų modeliai gali padėti sumažinti vėlyvųjų vaistų kūrimo etapų nesėkmių riziką, nes vaistų kandidatai būtų vertinami žmogaus biologiją tiksliau atspindinčiose sistemose. Vis dėlto, kad organoidai galėtų būti plačiau taikomi kasdienėje praktikoje, būtina standartizuoti jų kokybės vertinimo kriterijus ir užtikrinti rezultatų palyginamumą tarp laboratorijų. Ne mažiau svarbus žingsnis – sistemingas validavimas, siejant organoidų rodiklius su realiomis klinikinėmis baigtimis. Tolesnė šių technologijų plėtra gali prisidėti prie patikimesnių ir žmogaus biologiją tiksliau atspindinčių ikiklinikinių sistemų kūrimo bei platesnio jų taikymo kvėpavimo ligų mechanizmams tirti ir naujiems gydymo metodams kurti.

LITERATŪRA

1. Yao Q, Cheng S, Pan Q, Yu J, Cao G, Li L, Cao H. Organoids: development and applications in disease models, drug discovery, precision medicine, and regenerative medicine. *MedComm* (2020). 2024;5(10):e735.
2. Lancaster MA, Huch M. Disease modelling in human organoids. *Dis Model Mech*. 2019;12:dmm039347.
3. Zhang X, Liu H, Cheng H, Cui Y, Wang J, Yao Q, et al. In vitro biomimetic models for respiratory diseases: progress in lung organoids and lung-on-a-chip. *Stem Cell Res Ther*. 2025;16(1):415.
4. Singh VK, Seed TM. How necessary are animal models for modern drug discovery? *Expert Opin Drug Discov*. 2021;16:1391–7.
5. Sun D, Gao W, Hu H, Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(7):3049–62.
6. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(3):191–200.
7. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, Economides C, Rosenthal J. Clinical development success rates for investigational drugs. *Nat Biotechnol*. 2014;32(1):40–51.
8. Harrison RK. Phase II and phase III failures: 2013–2015. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:817–8.
9. Perel P, Roberts I, Sena E, Wheble P, Briscoe C, Sandercock P, et al. Comparison of treatment effects between animal experiments and clinical trials: systematic review. *BMJ*. 2007;334(7586):197.
10. Pound P, Ebrahim S, Sandercock P, Bracken MB, Roberts I. Where is the evidence that animal research benefits humans? *BMJ*. 2004;328:514–7.
11. Hackam DG, Redelmeier DA. Translation of research evidence from animals to humans. *JAMA*. 2006;296:1731–2.
12. Franco NH. Animal experiments in biomedical research: a historical perspective. *Animals* (Basel). 2013;3(1):238–73.
13. Beck AP, Meyerholz DK. Evolving challenges to model human diseases for translational research. *Cell Tissue Res*. 2020;379:449–63.
14. Kiani AK, Pheby D, Henahan G, Brown R, Sieving P, Sykora P, et al. Ethical considerations regarding animal experimentation. *J Prev Med Hyg*. 2022;63(3):E255–66.
15. Ericsson AC, Crim MJ, Franklin CL. A brief history of animal modeling. *Mo Med*. 2013;110(3):201–5.
16. Harvey W. Classic pages in obstetrics and gynecology. *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;121(7):1007.
17. Ormandy EH, Schuppli CA. Public attitudes toward animal research: a review. *Animals* (Basel). 2014;4(3):391–408.
18. Rosenthal N, Brown S. The mouse ascending: perspectives for human-disease models. *Cell*. 2007;128(4):631–3.
19. Mak IW, Evaniew N, Ghert M. Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *Am J Transl Res*. 2014;6(2):114–8.
20. Lauwereyns J, Bajramovic J, Bert B, Camenzind S, De Kock J, Elezović A, et al. Toward a common interpretation of the 3Rs principles in laboratory animal research. *Lab Anim*. 2024;53:233–40.
21. Louis-Maerten E, Milford A, Shaw DM, Geneviève LD, Elger BS. Perceptions of 3R implementation in European animal research: a systematic review. *PLOS ONE*. 2024;19(3):e0300031.
22. Breschi A, Gingeras TR, Guigó R. Comparative transcriptomics in human and mouse. *Nat Rev Genet*. 2017;18(7):425–40.
23. Howe K, Clark MD, Torroja CF, Torrance J, Berthelot C, Muffato M, et al. The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*. 2013;496(7446):498–503.
24. Kronenberg ZN, Fiddes IT, Gordon D, Murali S, Cantsilieris S, Meyerson OS, et al. High-resolution comparative analysis of great ape genomes. *Science*. 2018;360(6393):eaar6343.
25. Lancaster MA, Knoblich JA. Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies. *Science*. 2014;345:1247125.
26. Sato T, Vries RG, Snippert HJ, van de Wetering M, Barker N, Stange DE, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*. 2009;459:262–5.
27. Lawlor KT, Vanslambrouck JM, Higgins JW, Chambon A, Bishard K, Arndt D, et al. Cellular extrusion bioprinting improves kidney organoid reproducibility and conformation. *Nat Mater*. 2021;20:260–71.
28. Wilson HV. On some phenomena of coalescence and regeneration in sponges. *J Exp Zool*. 1907;5:245–58.
29. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282:1145–7.
30. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663–76.
31. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861–72.
32. Eiraku M, Takata N, Ishibashi H, Kawada M, Sakakura E, Okuda S, et al. Self-organizing optic-cup morphogenesis in three-dimensional culture. *Nature*. 2011;472(7341):51–6.
33. Lancaster MA, Renner M, Martin CA, Wenzel D, Bicknell LS, Hurles ME, et al. Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. *Nature*. 2013;501(7467):373–9.
34. Spence JR, Mayhew CN, Rankin SA, Kuhar ME, Vallance JE, Tolle K, et al. Directed differentiation of human pluripotent stem cells into intestinal tissue in vitro. *Nature*. 2011;470:105–9.
35. Huh D, Hamilton GA, Ingber DE. From 3D cell culture to organs-on-chips. *Trends Cell Biol*. 2011;21:745–54.
36. Qian X, Nguyen HN, Song MM, Hadiono C, Ogden SC, Hammack C, et al. Brain-region-specific organoids using mini-bioreactors for modeling ZIKV exposure. *Cell*. 2016;165:1238–54.
37. Han Y, Duan X, Yang L, Nilsson-Payant BE, Wang P, Duan F, et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. *Nature*. 2021;589:270–5.
38. Vlachogiannis G, Hedayat S, Vatsiou A, Jamin Y, Fernández-Mateos J, Khan K, Lampis A, et al. Patient-derived organoids model treatment response of metastatic gastrointestinal cancers. *Science*. 2018;359:920–6.
39. Sampaziotis F, Muraro D, Tysoe OC, Sawiak S, Beach TE, Godfrey EM, et al. Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver. *Science*. 2021;371:839–46.
40. Dye BR, Hill DR, Ferguson MA, Tsai YH, Nagy MS, Dyal R, et al. In vitro generation of human pluripotent stem cell derived lung organoids. *eLife*. 2015;4:e05098.
41. Chen YW, Huang SX, de Carvalho ALRT, Ho SH, Islam MN, Volpi S, et al. A three-dimensional model of human lung development and disease from pluripotent stem cells. *Nat Cell Biol*. 2017;19:542–9.
42. Miller AJ, Dye BR, Ferrer-Torres D, Hill DR, Overeem AW, Shea LD, et al. Generation of lung organoids from human pluripotent stem cells in vitro. *Nat Protoc*. 2019;14:518–40.
43. Loebel C, Weiner AI, Eiken MK, Katzen JB, Morley MP, Bala V, et al. Microstructured hydrogels to guide self-assembly and function of lung alveolospheres. *Adv Mater*. 2022;34:e2202992.
44. Budeus B, Kroepel C, Stasch LM, Klein D. Matrix-free human lung organoids derived from induced pluripotent stem cells to model lung injury. *Stem Cell Res Ther*. 2024;15:468.
45. Benam KH, Villenave R, Lucchesi C, Varone A, Hubeau C, Lee HH, et al. Small airway-on-a-chip enables analysis of human lung inflammation and drug responses in vitro. *Nat Methods*. 2016;13:151–7.
46. Nawroth JC, Lucchesi C, Cheng D, Shukla A, Nguyen J, Shroff T, et al. A microengineered airway lung chip models key features of viral-induced exacerbation of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2020;63:591–600.
47. Tan Q, Choi KM, Sicard D, Tschumperlin DJ. Human airway organoid engineering as a step toward lung regeneration and disease modeling. *Biomaterials*. 2017;113:118–32.
48. Strikoudis A, Cieślak A, Loffredo L, Chen YW, Patel N, Saqi A, et al. Modeling of fibrotic lung disease using 3D organoids derived from human pluripotent stem cells. *Cell Rep*. 2019;27:3709–23.e5.
49. Kim M, Mun H, Sung CO, Cho EJ, Jeon HJ, Chun SM, et al. Patient-derived lung cancer organoids as in vitro cancer models for therapeutic screening. *Nat Commun*. 2019;10:3991.

Fizinio krūvio mėginiai: kam ir kada?

EXERCISE TESTING: FOR WHOM AND WHEN?

IEVA DIMIENĖ, SKAIDRIUS MILIAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Fizinio krūvio mėginiai pulmonologijos klinikinėje praktikoje suteikia vertingos diagnostinės ir prognozės informacijos, padeda įvertinti paciento funkcinį pajėgumą, gydymo veiksmingumą, riziką, susijusią su chirurginėmis procedūromis, bei nustatyti dusulio arba fizinio krūvio netoleravimo priežastis. Klinikinėje praktikoje taikomi įvairaus sudėtingumo tyrimai: nuo paprastų ėjimo mėginių iki techniškai sudėtingų, tokių kaip kardiopulmoninis fizinio krūvio mėginys, fizinio krūvio provokacinis mėginys ar tęstinė laringoskopija fizinio krūvio metu. Tinkamiausias tyrimas pasirenkamas atsižvelgiant į klinikinį klausimą, paciento būklę, turimas diagnostikos galimybes ir centre dirbančių specialistų kompetenciją. Straipsnyje apžvelgiamos šių mėginių indikacijos, kontraindikacijos, pagrindiniai atlikimo principai ir klinikinė reikšmė.

Reikšminiai žodžiai: fizinio krūvio mėginiai, kardiopulmoninis fizinio krūvio mėginys, dusulys, fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, fizinio krūvio sukelta gerklų obstrukcija.

Summary. Exercise testing in pulmonology provides valuable diagnostic and prognostic information. It can be used to assess functional capacity and treatment response, estimate the risk associated with surgical procedures, and help identify the causes of dyspnoea or exercise intolerance. A range of tests of different complexity is available in clinical practice, from simple walking tests to more technically demanding examinations such as cardiopulmonary exercise testing, exercise challenge testing, or continuous laryngoscopy during exercise. The choice of test depends on the clinical question, the patient's condition, available diagnostic resources, and the expertise of the clinical team. This article reviews the main indications and contraindications for these tests, their key methodological principles, and their clinical relevance.

Keywords: exercise testing, cardiopulmonary exercise testing, dyspnoea, exercise-induced bronchoconstriction, exercise-induced laryngeal obstruction.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1963>

IVADAS

Fizinio krūvio mėginiai ne tik leidžia stebėti ligos eigą ir atsaką į gydymą arba įvertinti paciento funkcinį pajėgumą prieš tam tikras chirurgines intervencijas, bet ir gali padėti nustatyti dusulio priežastį, kai įprastai atliekamų tyrimų nepakanka diagnozei nustatyti [1, 2]. Klinikinėje praktikoje taikomi įvairaus sudėtingumo fizinio krūvio mėginiai: nuo paprastų ėjimo mėginių iki išsamaus kardiopulmoninio fizinio krūvio mėginio arba techniškai sudėtingesnių tyrimų, leidžiančių tiesiogiai įvertinti viršutinių kvėpavimo takų atsaką į fizinį krūvį. Mėginio pasirinkimas priklauso nuo klinikinio klausimo, paciento būklės, turimų techninių galimybių ir tyrimą atliekančių specialistų kompetencijos. Šiame straipsnyje apžvelgiami dažniausiai plaučių ligomis sergantiems pacientams atliekami fizinio krūvio mėginiai, jų pagrindinės indikacijos, kontraindikacijos ir klinikinė reikšmė.

ĖJIMO MĖGINIAI

Ėjimo mėginiai yra vieni paprasčiausių ir dažniausiai atliekamų fizinio krūvio mėginių. Nors jiems atlikti nereikia sudėtingos įrangos, šie mėginiai leidžia įvertinti kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių bei raumenų sistemų atsaką į fizinį krūvį. Yra įvairių ėjimo mėginių,

tačiau mokslinėje literatūroje plačiausiai aprašytas ir klinikinėje praktikoje dažniausiai atliekamas 6 min. ėjimo mėginys. Atliekant šį mėginį vertinamas nueitas atstumas, dusulys ir kojų nuovargis, o pulsoksimetru registruojama periferinio kraujo prisotinimas deguonimi (SpO₂) ir širdies susitraukimų dažnis [1]. Šis mėginys dažniausiai taikomas pacientų, sergančių lėtinėmis širdies ir kraujagyslių sistemos, taip pat kvėpavimo sistemos ligomis, funkciniam pajėgumui, ligos prognozei ir atsakui į gydymą vertinti [3]. Jis taip pat gali būti naudingas vertinant komplikacijų riziką prieš chirurginę intervenciją. Pavyzdžiui, nustatyta, kad pacientams, kurie prieš atvirą krūtinės ląstos operaciją pajėgia nueiti mažiau nei 70 proc. prognozuojamo atstumo, kyla didesnė pooperacinių plaučių komplikacijų rizika [4]. Be to, 6 min. ėjimo mėginys taikomas reabilitacinio gydymo veiksmingumui vertinti [5, 6]. Nors atliekant ėjimo mėginius pacientams nebūtina pasiekti maksimalaus fizinio krūvio, deguonies suvartojimas (angl. *volume of oxygen uptake*, VO₂) ir širdies susitraukimų dažnis gali priartėti prie reikšmių, būdingų maksimaliam fiziniui krūviui. Dėl to ėjimo mėginių absoliučios ir santykinės kontraindikacijos yra tokios pačios, kaip ir maksimalaus fizinio krūvio mėginių [1]. Jos pateikiamos 1 lentelėje.

Pulmonologija ir alergologija

1 lentelė. Absoliučios ir santykinės kontraindikacijos fizinio krūvio mėginiams. Parengta pagal [1] ir [7]

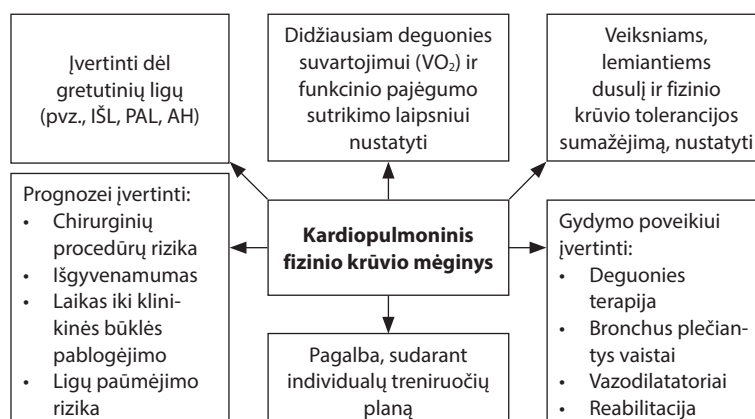
Absoliučios kontraindikacijos	Santykinės kontraindikacijos
Ūminis miokardo infarktas (3–5 d.) Nestabili krūtinės angina Nekontroliuojamos aritmijos Sinkopė Aktyvus endokarditas Ūminis miokarditas arba perikarditas Simptomus sukelianti sunki aortos vožtuvo stenozė Nepakankamai gydomas širdies nepakankamumas Ūminė plaučių embolija ir (arba) plaučių infarktas Kojų trombozė Įtariama disekuojanti aneurizma Nekontroliuojama astma Plaučių edema SpO ₂ ramybės būsenoje (iki 85 proc., kvėpuojant kambario oru) Ūminis kvėpavimo nepakankamumas Kita ūminė būklė, galinti turėti įtakos fizinio krūvio mėginiui atlikti arba galinti pablogėti priklausomai nuo krūvio (pvz., infekcija, inkstų nepakankamumas, tirotoksikozė) Psichikos arba pažinimo funkcijų sutrikimas, dėl kurio pacientas negali bendradarbiauti	Kairiosios pagrindinės vainikinės arterijos stenozė arba jai lygiavertė būklė Vidutinio sunkumo širdies vožtuvų stenozė Sunki negydoma arterinė hipertenzija ramybės būsenoje (sistolinis AKS – 200 mm Hg, diastolinis – 120 mm Hg) Tachiaritmijos arba bradiaritmijos Aukšto laipsnio atrioventrikulinė blokada Hipertrofinė kardiomiopatija Reikšminga plautinė hipertenzija Vėlyvas arba komplikuotas nėštumas Elektrolitų balanso sutrikimai Patologija, ribojanti judėjimą

AKS – arterinis kraujo spaudimas; proc. – procentai; SpO₂ – periferinio kraujo prisotinimas deguonimi.

KARDIOPULMONINIS FIZINIO KRŪVIO MĖGINYS

Kardiopulmoninis fizinio krūvio mėginys skirtas kiekybiškai įvertinti fizinio krūvio toleranciją ir nustatyti ją ribojančius patofiziologinius mechanizmus [8]. Šio mėginio indikacijos yra įvairios. Jis gali būti naudingas sudarant ir optimizuojant fizinio aktyvumo programą pacientams, sergantiems širdies ir kraujagyslių arba kvėpavimo sistemos ligomis, taip pat vertinant reabilitacijos veiksmingumą. Tyrimas taikomas ir pacientų, kuriems planuojamos chirurginės intervencijos, komplikacijų rizikai įvertinti. Be to, kardiopulmoninis fizinio krūvio mėginys vis plačiau naudojamas atsakui į gydymą vertinti. Ypač svarbi šio tyrimo reikšmė nustatant dusulio priežastis ir atliekant jo diferencinę diagnostiką [9]. Vis dėlto svarbu įsidėmėti, kad prieš atliekant maksimalaus fizinio krūvio mėginį būtina atlikti bent pradinį paciento ištyrimą, apimančią kraujo tyrimus (bendrąjį kraujo tyrimą, natriuretinių peptidų, elektrolitų, skydliaukės ir kepenų funkcijos rodiklių tyrimus), spirometriją ir dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenografiją [10, 11]. Kardiopulmoninio fizinio krūvio mėginio indikacijos pateikiamos 1 pav.

Atliekant kardiopulmoninį fizinio krūvio mėginį, pacientas dažniausiai mina dviratį arba bėga bėgimo takeliu, o fizinis krūvis palaipsniui didinamas iki simptomų ribojamo maksimalaus fizinio krūvio. Dusulys ir kojų nuovargis arba skausmas vertinami pagal „Borg CR10“ skalę. Nuolat matuojami kvėpavimo dujų apykaitos rodikliai, įskaitant VO₂, anglies dioksido išskyrimą (angl. *carbon dioxide output*, VCO₂) ir minutinę ventiliaciją (angl. *expired minute volume*, VE), kartu stebint SpO₂, širdies susitraukimų dažnį, arterinį kraujo spaudimą bei



1 pav. Kardiopulmoninio fizinio krūvio mėginio indikacijos. Parengta pagal [9]

AH – arterinė hipertenzija; IŠL – išeminė širdies liga; PAL – periferinių arterijų liga; VO₂ – deguonies suvartojimas.

registruojant elektrokardiogramą (EKG). Priklausomai nuo klinikinės situacijos, mėginio pabaigoje gali būti atliekamas ir arterinių kraujo dujų tyrimas. Užregistruoti duomenys pateikiami devyniuose standartizuotuose Wasserman grafikuose. Juose vaizduojami pagrindiniai didėjant fiziniam krūviui kintantys metaboliniai, širdies ir kraujagyslių, ventiliaciniai bei dujų apykaitos rodikliai ir jų tarpusavio ryšiai. Toks grafinis duomenų pateikimas leidžia išsamiai įvertinti organizmo atsaką į didėjančią fizinį krūvį ir padeda nustatyti galimus fizinį pajėgumą ribojančius mechanizmus [12, 13]. Pakartotinai matuojant įkvėpimo talpą (angl. *inspiratory capacity*, IC) fizinio krūvio metu, galima įvertinti dinaminį plaučių tūrio pokyčius ir nustatyti dinaminę hiperinfliaciją. Šis reiškinys apibūdinamas kaip laikinas plaučių tūrio iškvėpimo pabaigoje (angl. *end-expiratory lung volume*, EELV) padidėjimas ir kartu pasireiškiantis rezervinio įkvėpimo tūrio (angl. *inspiratory reserve volume*, IRV) sumažėjimas, palyginti su ramybės būsenos reikšmėmis [14]. Dinaminė hiperinfliacija būdinga

lėtinei obstrukcinei plaučių ligai, tačiau gali būti nustatoma ir sergant astma [14, 15]. Be to, yra duomenų, kad šiomis ligomis sergantiems pacientams dinaminės hiperinfliacijos vertinimas gali būti naudingas nustatant reabilitacinio ir medikamentinio gydymo, pavyzdžiui, biologinės terapijos, veiksmingumą [16, 17].

FIZINIO KRŪVIO PROVOKACINIS MĖGINYS

Fizinio krūvio provokacinis mėginys yra reikšmingas dusulio diferencinei diagnostikai, nes padeda nustatyti, ar dusulys atsiranda dėl fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos [18]. Be to, jis gali būti tikslingas asmenims, kurių profesinė veikla susijusi su intensyviu fiziniu krūviu, pavyzdžiui, kariškiams, policijos pareigūnams arba ugniagesiams [19]. Fizinio krūvio provokacinis mėginys įprastai atliekamas minant dviratį arba bėgant bėgimo takeliu.

Prieš pradėdant mėginį, visada atliekama spirometrija ir nustatoma pradinė forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁) reikšmė. Mėginio protokolas parenkamas taip, kad tikslinis fizinio krūvio intensyvumas būtų pasiektas per maždaug 2–3 min. ir išlaikomas stabilus dar apie 4–6 min. Fizinio krūvio metu rekomenduojama pasiekti ventilaciją, atitinkančią 60 proc. prognozuojamos maksimalios valingos ventilacijos (angl. *maximal voluntary ventilation*, MVV). Jei nėra galimybės vertinti MVV, tikslinis fizinio krūvio intensyvumas gali būti nustatomas pagal širdies susitraukimų dažnį, kuris turėtų viršyti 85 proc. prognozuojamos maksimalios reikšmės. Po fizinio krūvio 30 min. laikotarpiu pakartotinai atliekami spirometrijos tyrimai ir vertinami FEV₁ pokyčiai [18].

Remiantis Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) rekomendacijomis, fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija nustatoma, kai po fizinio krūvio FEV₁ rodiklis sumažėja bent 10 proc. nuo pradinės reikšmės [20]. Nors ilgą laiką nebuvo bendro sutarimo dėl fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos gydymo, Visuomenės astmos iniciatyva (angl. *Global Initiative For Asthma*, GINA) šiems pacientams rekomenduoja medikamentinį gydymą – palaikomąjį inhaliuojamųjų gliukokortikoidų (IGK) dozę arba pagal poreikį skiriamą IGK ir formoterolio derinį [21].

TĖSTINĖ LARINGOSKOPIJA FIZINIO KRŪVIO METU

Nors Lietuvoje šis tyrimo metodas dar netaikomas, pasaulyje vis daugiau centrų tęstinę laringoskopiją fizinio krūvio metu įtraukia į klinikinę praktiką. Tyrimas atlie-

2 lentelė. Požymiai, padedantys atskirti fizinio krūvio sukeltą gerklių obstrukciją nuo fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos. Parengta pagal [22]

Požymis	Fizinio krūvio sukelta gerklių obstrukcija	Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija
Pradžia	Per kelias sekundes, didžiausio fizinio krūvio metu	Per kelias minutes, dažniausiai netrukus po fizinio krūvio nutraukimo
Trukmė	Išnyksta per keletą poilsio minučių	Įprastai išnyksta per 30 min.
Gydymas įkvėpiamaisiais bronchus plečiančiais vaistais	Dažniausiai neveiksmingas; inhaliuojamieji anticholinerginiai vaistai gali sumažinti simptomus	Įprastai veiksmingi β_2 agonistai
Kvėpavimas	Švokštimas įkvėpiant, pailgėjęs įkvėpimas	Švokštimas iškvėpiant, pailgėjęs iškvėpimas
Lokalizacija	Viršutiniai kvėpavimo takai, kaklo sritis	Apatiniai kvėpavimo takai, krūtinės sritis
Simptomai	Dusulys, švokštimas, stridoras, kosulys, veržimo pojūtis gerklėje ar krūtinėje, disfonija	Dusulys, švokštimas, kosulys, veržimo pojūtis krūtinėje
Provokuojantys veiksniai	Fizinis krūvis, emocinis stresas, šaltas oras, stiprūs kvapai	Fizinis krūvis, infekcijos, šaltas oras, alergijos, stresas

kamas įtarus fizinio krūvio sukeltą gerklių obstrukciją (angl. *exercise-induced laryngeal obstruction*, EILO) – būklę, kai esant didelio intensyvumo fiziniui krūviui susiaurėja gerklių spindis ir pasireiškia dusulys [22]. Tęstinę laringoskopiją gali būti atliekama pacientui minant dviratį arba bėgant bėgimo takeliu, kartu registruojant EKG ir pulsoksimetriją [23]. Atliekant fizinį krūvį nepertraukiamai registruojamas videolaringoskopinis vaizdas, leidžiantis tiesiogiai stebėti gerkles ir įvertinti, ar didėjant krūvio intensyvumui atsiranda jų obstrukcijos požymių. Obstrukcijos sunkumas vertinamas pagal trijų laipsnių sistemą: pirmas laipsnis atitinka lengviausią, o trečias – sunkiausią obstrukciją [22]. Fizinio krūvio sukeltą gerklių obstrukciją ypač svarbu diferencijuoti nuo bronchokonstrikcijos, nes šių būklių simptomai gali būti panašūs. Pagrindiniai jų skirtumai pateikiami 2 lentelėje.

APIBENDRINIMAS

Kiekvienas fizinio krūvio mėginys turi konkrečią paskirtį, todėl tinkamiausio tyrimo pasirinkimą turėtų lemti klinikinis klausimas ir paciento būklė. Tikslingai parinktas mėginys gali suteikti vertingos informacijos vertinant paciento funkcinį pajėgumą, ligos eigą ir gydymo veiksmingumą, nustatant su chirurginėmis procedūromis susijusių komplikacijų riziką bei aiškinantis dusulio priežastis. Prieš atliekant fizinio krūvio mėginį svarbu tinkamai ištirti pacientą ir įvertinti galimas kontraindikacijas, taip užtikrinant tyrimo saugumą.

LITERATŪRA

1. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1428–46.

2. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2019;28(154):180101.
3. **ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories.** ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111–7.
4. Santos BF, Souza HC, Miranda AP, Cipriano FG, Gastaldi AC. Performance in the 6-minute walk test and postoperative pulmonary complications in pulmonary surgery: an observational study. *Braz J Phys Ther.* 2016;20(1):66–72.
5. Rejbi IB, Trabelsi Y, Chouchene A, Ben Turkia W, Ben Saad H, Zbidi A, et al. Changes in six-minute walking distance during pulmonary rehabilitation in patients with COPD and in healthy subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2010;5:209–15.
6. Bellet RN, Adams L, Morris NR. The 6-minute walk test in outpatient cardiac rehabilitation: validity, reliability and responsiveness – a systematic review. *Physiotherapy.* 2012;98(4):277–86.
7. **American Thoracic Society; American College of Chest Physicians.** ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(2):211–77.
8. Radtke T, Chávez L, Duggan L, Stanojevic S, Agostoni P, Burns P, et al. ERS technical standard on reference values for cardiopulmonary exercise testing: summary report and a call for action. *Eur Respir J.* 2026;67(6):2502463.
9. Laveneziana P, Di Paolo M, Palange P. The clinical value of cardiopulmonary exercise testing in the modern era. *Eur Respir Rev.* 2021;30(159):200187.
10. Berton DC, Mendes NBS, Olivo-Neto P, Benedetto IG, Gazzana MB. Pulmonology approach in the investigation of chronic unexplained dyspnea. *J Bras Pneumol.* 2021;47(1):e20200406.
11. Moffett BK, Panchabhai TS, Nakamatsu R, Arnold FW, Peyrani P, Wiemken T, et al. Comparing posteroanterior with lateral and anteroposterior chest radiography in the initial detection of parapneumonic effusions. *Am J Emerg Med.* 2016;34(12):2402–7.
12. Mezzani A. Cardiopulmonary exercise testing: basics of methodology and measurements. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(1):S3–S11.
13. Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res.* 2022;23(1):9.
14. Boutou AK, Daniil Z, Pitsiou G, Papakosta D, Kioumis I, Stanopoulos I. Cardiopulmonary exercise testing in patients with asthma: what is its clinical value? *Respir Med.* 2020;167:105953.
15. Milne KM, Domnik NJ, Phillips DB, James MD, Vincent SG, Neder JA, et al. Evaluation of dynamic respiratory mechanical abnormalities during conventional CPET. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:548.
16. Kosura N, Nwe AA, Phimphasak C, Chumpangern W, Sriya K, Ubolsakka-Jones C. Influence of conical-PEP breathing on exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a single-blind randomized crossover trial. *Can J Respir Ther.* 2025;61:132–44.
17. Benfante A, Tomasello A, Gentile L, Lisotta AL, Marasà P, Battaglia S, et al. The effects of benralizumab on lung volume changes during exercise in experimental setting in severe asthmatics: a pilot study. *Front Pharmacol.* 2025;16:1611168.
18. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J.* 2018;52(5):1801033.
19. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309–29.
20. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016–27.
21. **Global Initiative for Asthma.** Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2026. Prieiga internete: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2026/05/GINA-2026-Strategy-Report-WMS.pdf>. Date last accessed: August 11, 2026.
22. Hall A, Thomas M, Sandhu G, Hull JH. Exercise-induced laryngeal obstruction: a common and overlooked cause of exertional breathlessness. *Br J Gen Pract.* 2016;66(650):e683–5.
23. Engan M, Hammer IJ, Bekken M, Halvorsen T, Fretheim-Kelly ZL, Vollsæter M, et al. Reliability of maximum oxygen uptake in cardiopulmonary exercise testing with continuous laryngoscopy. *ERJ Open Res.* 2021;7(1):00825–2020.

Lėtinis niežulys: 2025 m. atnaujintų Europos gairių naujovės

CHRONIC PRURITUS: KEY UPDATES IN THE 2025 EUROPEAN GUIDELINE

GABIJA BRUSOKIENĖ

VšĮ Centro poliklinikos Diagnostikos centras

Santrauka. Lėtinis niežulys (niežėjimas, trunkantis 6 sav. arba ilgiau) yra vienas dažniausių simptomų dermatologijos, alergologijos ir šeimos gydytojų praktikoje – jį bent kartą gyvenime patiria maždaug kas penktas žmogus, o metinis naujų atvejų dažnis siekia apie 7 proc. [1, 4]. 2025 m. paskelbtos atnaujintos Europos gairės iš esmės pakeitė ankstesnę 2019 m. redakciją [1]. Šiame straipsnyje apibendrinamos svarbiausios naujovės: modernizuota niežulio apibrėžtis [2], patikslinta klasifikacija ir diagnostikos algoritmas, taip pat proveržis sisteminiam gydyme – nauji biologiniai vaistai (dupilumabas, nemolizumabas), Janus kinazės (JAK) inhibitoriai, difelikefalinas ureminiam niežuliui bei tulžies rūgščių pernešėjo (IBAT) inhibitoriai ir bezafibratas cholestaziniam niežuliui gydyti. Kartu primenami ir pamatiniai dalykai – niežulio patofiziologija, niežėjimo ir kasymosi ratas bei kasdienės odos priežiūros principai. Pabrėžiamas šeimos gydytojo vaidmuo: atpažinti niežulį kaip savarankišką problemą, atlikti pirminę diagnostiką, taikyti bendrąsias ir simptomines priemones bei laiku siųsti pacientą specialistui konsultuoti.

Reikšminiai žodžiai: lėtinis niežulys, diagnostika, gydymas, antihistamininiai vaistai, taikinių terapija.

Summary. Chronic pruritus (itch lasting ≥ 6 weeks) is one of the most common symptoms in dermatology, allergology and general practice, affecting approximately one in five people during their lifetime, while the annual incidence is about 7% [1, 4]. The updated European guideline published in 2025 substantially revised the 2019 edition [1]. This article summarises the main changes: a modern definition of pruritus [2], refined classification and diagnostic algorithm, and advances in systemic treatment, including biologics (dupilumab, nemolizumab), Janus kinase (JAK) inhibitors, difelikefalin for uremic pruritus, and ileal bile acid transporter (IBAT) inhibitors and bezafibrate for cholestatic pruritus. The article also reviews core concepts—the pathophysiology of pruritus, the itch-scratch cycle, and daily skin-care principles. The role of the general practitioner in initial assessment, symptomatic management and timely referral is emphasised.

Keywords: chronic pruritus, diagnosis, treatment, antihistamines, targeted therapy.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1965>

IVADAS

Lėtinis niežulys apibrėžiamas kaip niežėjimo pojūtis, trunkantis 6 sav. arba ilgiau [1, 3]. Tai ne vien nemalonus simptomas, o dažnai sekinanti būklė, reikšmingai bloginanti miego kokybę, nuotaiką ir bendrą gyvenimo kokybę – jos poveikis prilygsta lėtinio skausmo naštai. Epidemiologiniai duomenys rodo, kad lėtinio niežulio paplitimas tam tikru momentu suaugusiųjų populiacijoje siekia apie 13,5 proc., 12 mėn. paplitimas – apie 16,4 proc., o per visą gyvenimą su lėtiniu niežuliu susiduria iki 22 proc. žmonių [4]. Dažnis didėja su amžiumi: vyresnių nei 65 metų asmenų grupėje niežulys nustatomas daugiau nei pusei tiriamųjų.

Kertinė šiuolaikinės niežulio sampratos idėja – dvejojama jo prigimtis. Iš pradžių niežulys gali būti odos ar sisteminės ligos simptomas, tačiau ilgainiui, dėl centrinės ir periferinės nervų sistemos įjautrinimo (sensitizacijos), jis gali tapti savarankiška liga, išliekanti net išnykus pirminei priežasčiai. Ši paradigma, analogiška lėtinio skausmo modeliui, paaiškina, kodėl ankstyva ir

aktyvi intervencija gerina prognozę ir padeda išvengti niežulio tapimo lėtiniu.

KAIP ATsiranda NIEŽULYS: PATOFIZIOLOGIJA, NIEŽĖJIMO IR KASYMOSI RATAS

Niežulys (lot. *pruritus*) yra atskiras jutimo pojūtis, perduodamas specializuotomis periferinių nervų C tipo skaidulomis į nugaros ir galvos smegenis. Klinikinėje praktikoje svarbu atskirti du pagrindinius signalo mechanizmus. Histamininį mechanizmą sukelia daugiausia putliųjų ląstelių išskiriamas histaminas. Jis būdingas dilgėlinei bei ūminėms alerginėms reakcijoms ir gerai reaguoja į antihistamininius vaistus. Nehistamininiam mechanizmui priskiriama dauguma lėtinių niežulių: signalą perduoda tokie mediatoriai kaip interleukinas 31 (IL-31), IL-4 ir 13, substancija P, tulžies rūgštys arba opioidiniai peptidai, veikiantys per kitus receptorių ir tarpląstelinis kelius (pvz., IL-31 receptorių, 2 tipo proteazių aktyvinamą receptorių (PAR-2), MAS susijusius receptorių, Janus kinazių-STAT kelią). Būtent todėl įprasti antihistami-

Pulmonologija ir alergologija

niniai vaistai daugeliui lėtinių niežulių yra neveiksmingi – jie blokuoja tik histamino kelią. Ši samprata tiesiogiai paaiškina naujųjų taikinių terapijų veikimą.

Antra kertinė sąvoka – niežėjimo ir kasymosi ratas (1 pav.). Kasymasis niežulį trumpam palengvina, tačiau kartu pažeidžia odos barjerą, skatina uždegimą ir dar labiau dirgina nervų galūnes, todėl niežulys sustiprėja ir provokuoja tolesnį kasymąsi. Ilgainiui dėl nuolatinės stimuliacijos periferinė ir centrinė nervų sistema tampa jautresnė (įvyksta sensitizacija), ir niežulys gali įsitvirtinti kaip savarankiška liga, išliekanti net pašalinus pirminę priežastį – analogiškai lėtinio skausmo mechanizmui. Ratą reikia nutraukti anksti – vienu metu malšinti niežulį, gydyti uždegimą, atkurti odos barjerą ir mažinti kasymąsi.

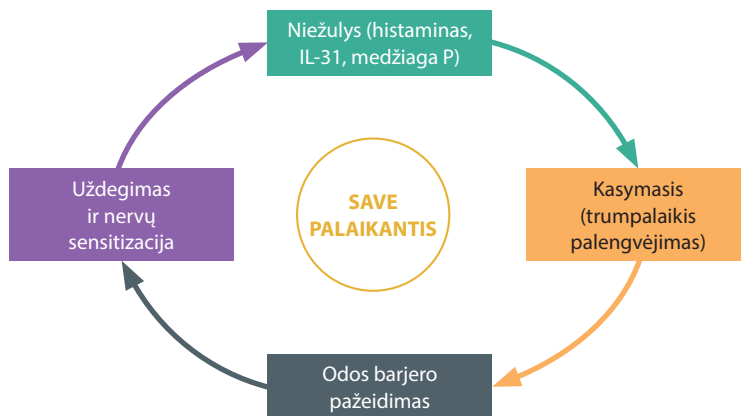
NAUJAS APIBRĖŽIMAS IR KLASIFIKACIJA (2024 M.)

Viena esminių gairių naujovių – atnaujinta niežulio apibrėžtis, 2024 m. tarptautinio ekspertų sutarimu pakeitusi daugiau nei tris šimtmečius vartotą *Hafenrefferio* (1660 m.) apibrėžimą [1, 2]. Šiuolaikinėje sampratoje niežulys atskiriamas kaip pojūtis, sukeliantis norą kasytis (niežėjimas), ir kaip liga – kai jis trunka 6 sav. arba ilgiau ir tampa kliniškai reikšmingas. Taip pat oficialiai atsisakoma pasenusio termino „*pruritus sine materia*“ (liet. niežulys be aiškos priežasties). Vietoj jo vartojama sąvoka – nežinomos kilmės lėtinis niežulys (angl. *chronic pruritus of unknown origin*, CPUO), pabrėžianti, kad priežastis dar nenustatyta, bet gali būti atrasta.

Praktikoje išlieka aktuali Tarptautinio niežulio tyrimo forumo (IFSI) klinikinė klasifikacija, skirstanti pacientus į tris grupes pagal odos būklę (1 lentelė). Ji papildoma etiologine klasifikacija (dermatologinis, sisteminis, neurologinis, somatoforminis, mišrus ir kitos kilmės niežulys), padedančia kryptingai planuoti tyrimus.

PRIEŽASTYS IR RAUDONOSIOS VĖLIAVOS

Prieš pradėdant išsamų įvairių organų sistemų ištyrimą, verta prisiminti, kad kasdienėje praktikoje dažniausia lėtinio niežulio priežastis yra sausa oda (kserozė). Ji ypač dažna vyresnio amžiaus žmonėms (odai su amžiumi sausėjant), šaltuoju metų laiku (dėl sauso, šildomo patalpų oro) ir dažnai arba karštu vandeniui besiprausiantiems (taip nuplaunamas apsauginis odos riebalų sluoksnis). Odos barjero disfunkcija ir sumažėjęs drėgnumas patys savaime sukelia niežulį net nesant kitos ligos. Pasireiškus nespacificiniam niežuliui



Ratas palaiko save net išnykus pirminei priežastčiai → nutraukti anksti

1 pav. Niežėjimo ir kasymosi ratas

Kasymasis trumpam malšina niežulį, bet pažeidžia odos barjerą ir palaiko uždegimą, todėl niežulys sustiprėja ir ratas tampa save palaikantis.
IL-31 – interleukinas 31.

1 lentelė. Tarptautinio niežulio tyrimo forumo (IFSI) klinikinė lėtinio niežulio klasifikacija

Grupė	Odos būklė	Įprasti pavyzdžiai
I grupė	Pažeistos (uždegiminės) odos niežulys	Atopinis dermatitas, psoriazė, dilgėlinė, niežai, kontaktinis dermatitas
II grupė	Sveikos (nepažeistos) odos niežulys	Sisteminės, neurologinės arba psichogeninės kilmės niežulys, vaistų sukeltas, nėštumo sukeltas niežulys
III grupė	Niežulys su antriniais kasymosi sukeltais odos pažeidimais	Lėtinis (mazginis) niežulys, ekscoriacijos, lichenifikacija

ant iš esmės nepakitusios (tik sausos, šiek tiek pleiskanojančios) odos, pirmasis žingsnis yra nuoseklus drėkinimas emolientais ir odos priežiūros korekcija. Neretai to pakanka ir sudėtingi tyrimai tampa nereikalingi. Kryptinga sisteminė paieška atliekama tada, kai niežulys išlieka nepaisant tinkamos odos priežiūros arba kai yra nerimą keliančių požymių.

Lėtinio niežulio priežastys itin įvairios – nuo pirminių odos ligų iki sisteminių, neurologinių ir psichikos sutrikimų (2 lentelė). Šeimos gydytojui ypač svarbu per anksti neatmesti sisteminės, įskaitant onkohematologinę, niežulio priežasties. Didelės kohortinės studijos (8 744 pacientai) duomenimis, generalizuotas niežulys ant nepažeistos odos yra susijęs su padidėjusia piktybinių kraujo ligų rizika [1, 5]. Daugiau nei 327 000 atvejų ir kontrolės analizė parodė, kad nediferencijuotas niežulys gali būti pirmasis hematologinio vėžio požymis, ryškiausiai pasireiškiantis pirmaisiais metais po jo atsiradimo [6].

Raudonosios vėliavos, reikalaujančios skubių tyrimų dėl hematologinių neoplazijų, yra šios: naktinis generalizuotas niežulys kartu su B simptomais (nepaaiškinamu svorio kritimu, karščiavimu, naktiniu prakaitavimu) – galimas Hodžkino limfomos požymis, taip pat niežulys po kontakto su vandeniu (akvagėnėnis) – būdingas tikrajai policitemijai. Kitos svarbios

sisteminės priežastys: lėtinė inkstų liga, cholestazė, skydliaukės funkcijos sutrikimai, geležies stygius ir cukrinis diabetas.

DIAGNOSTIKA ŠEIMOS GYDYTOJO KABINETE

Diagnostikos pagrindas – tikslinė anamnezė ir odos apžiūra. Patogu remtis „6 K“ schema: kada prasidėjo, kur niežti (lokalizuotas ar generalizuotas), kodėl (galimi provokuojantys veiksniai), kas lydi (išbėrimai, sisteminiai simptomai), kas dar serga aplinkoje (dėl niežų), kaip jaučiamas niežulys ir kokia jo eiga. Ypač svarbus kertinis klausimas: kaip atrodė oda tada, kai niežulys atsirado – ar buvo pirminių išbėrimų, ar oda buvo nepakitusi. Tai leidžia priskirti pacientą atitinkamai IFSI grupei ir pasirinkti tolesnę tyrimų kryptį.

Antra svarbi triažo ašis – ar niežulys lokalizuotas, ar generalizuotas. Lokalizutas niežulys dažniau kyla dėl vietinės odos ligos arba neurologinės priežasties (pvz., brachioradialinis niežulys ar notalgija dėl stuburo kaklinės arba krūtininės dalies patologijos), todėl tikslinga įdėmiai įvertinti konkrečią sritį ir aplinkinę odą. Generalizuotas niežulys ant nepakitusios odos labiau kreipia į sisteminę priežastį ir reikalauja platesnio laboratorinio ištyrimo. Ši skirtis kartu su odos būklės (pažeista arba nepakitusi) įvertinimu leidžia greitai susiaurinti diferencinę diagnozę.

Radus pirminių odos pažeidimų, dažniausiai tai – dermatozė (atopinis dermatitas, psoriazė, dilgėlinė, niežai). Jei oda nepakitusi arba matomi tik antriniai kasymosi pėdsakai, būtina kryptingą sisteminę paiešką – pakopiniai laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai (3 lentelė). Diagnostikos eiga apibendrinta algoritme (2 pav.).

KADA SIŪSTI PACIENTĄ SPECIALISTUI?

Pacientą reikia siųsti gydytojui specialistui konsultuoti, jei yra bent vienas iš toliau nurodytų kriterijų:

- nustatoma bent viena raudonoji vėliava;
- niežulys refrakteriškas tinkamai bazinei terapijai;
- įtariama sisteminė, neurologinė arba psichogeninė kilmė;
- reikalingas biologinis, Janus kinazės (JAK) inhibitorių arba kitas sisteminis taikinių gydymas;
- diagnozė lieka neaiški po I etapo tyrimų (nežinomos kilmės lėtinis niežulys);
- sunki eiga vaikams, nėštumo ar dauginių gretutinių ligų kontekste.

2 lentelė. Dažniausios sisteminės lėtinio niežulio priežastys

Sistema / grupė	Būklės
Metabolinės ir endokrininės	Lėtinė inkstų liga (ureminis niežulys), hepatobiliarinės ligos ir cholestazė, hipertiroidizmas ir hipotirozė, hiperparatiroidizmas, geležies stygius, cukrinis diabetas
Hematologinės ir onkologinės	Tikroji policitemija, mieloproliferaciniai navikai, limfomos, ypač Hodžkino, kiti piktybiniai navikai
Infekcinės	ŽIV / AIDS, parazitinės infekcijos, virusiniai hepatitai B ir C
Neurologinės	Išsėtinė sklerozė, optinis neuromielitas, galvos smegenų navikai, notalgija, brachioradialinis niežulys, poherpetinė neuralgija, smulkiųjų nervų skaidulų neuropatijos
Psichikos	Depresija, nerimo sutrikimai, klaidingas parazitozės sutrikimas, valgymo sutrikimai
Vaistų sukeltas	Opioidai, statinai, kai kurie antihipertenziniai, chemoterapiniai ir kiti vaistai

AIDS – įgyto imunodeficito sindromas; ŽIV – žmogaus imunodeficito virusas.

3 lentelė. Pakopinė lėtinio niežulio diagnostika

Etapas	Tyrimai
Anamnezė ir apžiūra	„6 K“ schema; pilna odos ir bendra apžiūra; limfmazgių, kepenų, blužnies palpacija
I etapas (bazinis)	Bendrasis kraujo tyrimas su formule; ENG; CRB; kreatininas, šlapalas, GFG; ALT, AST, GGT, ŠF, bilirubinas; LDH; TTH; HbA1c ir gliukozė; feritinas
II etapas (pagal indikacijas)	Krūtinės ląstos rentgenograma; pilvo echoskopija; baltymų elektroferezė; kalcis, PTH; triptazė; išmatų tyrimas dėl parazitų; odos biopsija su tiesiogine imunofluorescencija

ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; CRB – C reaktyvusis baltymas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; GFG – glomerulų filtracijos greitis; GGT – gama gliutamilttransferazė; HbA1c – gliukuotas hemoglobinas; LDH – laktatdehidrogenazė; ŠF – šarminė fosfatazė; TTH – tiotropinis hormonas.

NIEŽULIO INTENSIVUMO IR NAŠTOS VERTINIMAS

Niežulio intensyvumui vertinti ir gydymo veiksmingumui stebėti kasdienėje praktikoje patogiau naudoti skaitinę (NRS) arba vizualinę analoginę (VAS) skalę nuo 0 iki 10 (0 – niežulio nėra, 10 – nepakeliamas niežulys). Pacientas įprastai įvertina niežulio intensyvumą per pastarąsias 24 val. – atskirai vidutinį ir stipriausią. Stebint tą patį rodiklį laikui bėgant galima matyti atsaką į gydymą: stipriausio niežulio NRS (angl. *worst-itch* NRS, WI-NRS) sumažėjimas keturiais balais arba daugiau laikomas validuotu, kliniškai reikšmingu pagerėjimu [1]. Tarp naujovių – 2024 m. validuotas Generalizuoto niežulio klausimynas (GPQ), skirtas išsamiau įvertinti niežulio ypatybes ir naštą [1, 23], taip pat specifiniai gyvenimo kokybės klausimynai, pvz., ItchyQOL [1, 22]. Šie įrankiai padeda objektyviai pagrįsti gydymo intensyvinimą arba siuntimą gydytojui specialistui.

GYDYMO PRINCIPAI

Nepriklausomai nuo priežasties, visiems pacientams taikomos bendrosios priemonės: vengti perkaitimo, karšto vandens, dirginančių audinių ir muilų, palaikyti

Pulmonologija ir alergologija

odos drėgmę. Pamatinė vietinė gydymo ir odos priežiūros priemonė – emolientai. Niežulį papildomai malšina drėkinamosios priemonės su karbamiidu (5–10 proc.) arba gliceroliu. Lokalizuojamam niežuliui tinka kapsaicinas (veikia per TRPV1 receptorių) bei vėsinantį poveikį sukeliantis mentolis ir kamparas (mentolis veikia daugiausia per TRPM8, o kamparas – per TRPV3 ir TRPV1). Uždegiminės kilmės niežuliui ant nedidelio ploto galima skirti vietinių kalcineurino inhibitorių (takrolimuzo, pimekrolimuzo).

Svarbu pabrėžti: vietiniai gliukokortikoidai skiriami tik esant odos uždegimui (I grupės niežulys) – jie neturi savarankiško antipruritinio poveikio nepažeistai odai ir netinka ilgalaikiam niežulio malšinimui. Tarp gairių naujovių yra ir „neigiamos“ rekomendacijos: dėl nepakankamo veiksmingumo ir saugumo iš rekomenduojamų priemonių pašalintas vietinis doksepinas ir vietiniai putliųjų ląstelių stabilizatoriai [1].

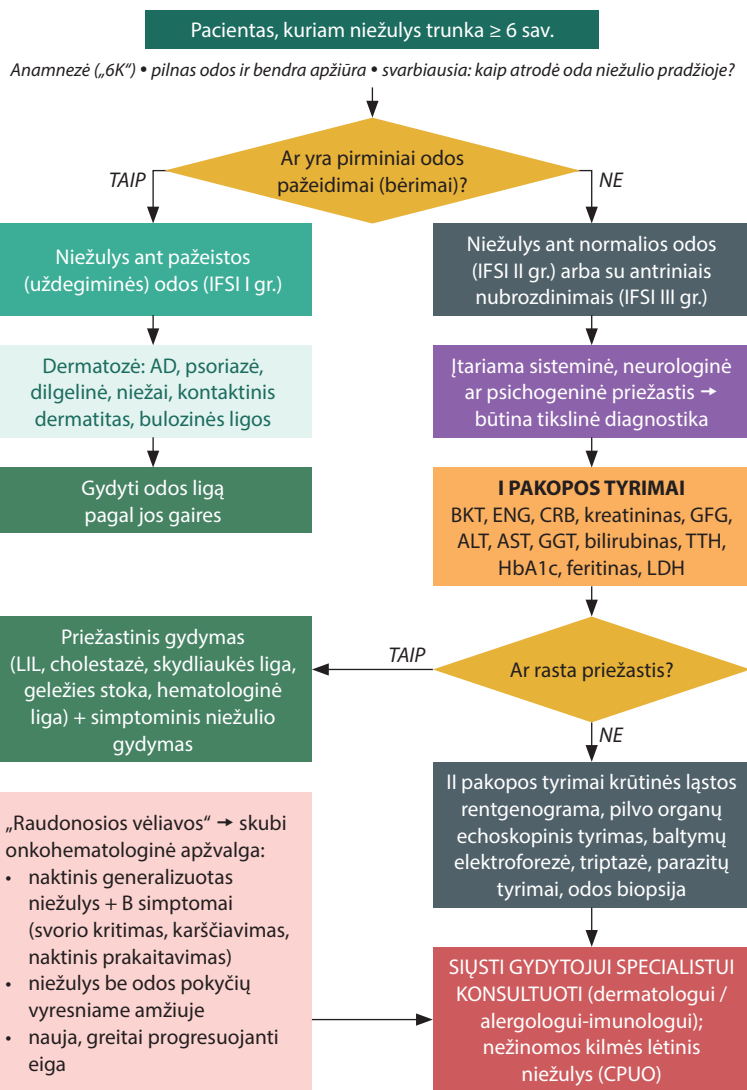
PATARIMAI PACIENTUI: KASDIENĖ ODO IR GYVENSENOS PRIEŽIŪRA

Patarimai pacientams:

- praustis drungnu (ne karštu) vandeniu ir trumpai; vengti ilgų karštų vonių;
- naudoti švelnius, bekvapius pirusius (sindetus), vengti įprastų muilų;
- drėkinamąjį kremą tepti iškart po prausimosi (per 3–5 min.) ir kartoti kelis kartus per dieną;
- dėvėti medvilnės, laisvus drabužius; vengti vilnos ir sintetikos tiesiai prie odos;
- trumpai kirpti nagus; naktį galima mėvėti medvilnines pirštines, kad kasymasis nepažeistų odos;
- vengti perkaitimo, staigių temperatūros pokyčių, alkoholio ir aštraus maisto, jei jie provokuoja niežulį;
- valdyti stresą (miego higiena, atsipalaidavimo technikos) – jis stiprina niežulį;
- vietoj kasymosi rinktis vėsinimą (vėsus kompresas arba drėkinamasis kremas iš šaldytuvo).

ANTIISTAMININIAI VAISTAI IR PATIKRA

Antihistamininiai vaistai neretai skiriami bet kokiam niežuliui malšinti, tačiau gairėse aiškiai nurodoma, kad įprastos dozės sisteminiai H1 antihistamininiai vaistai yra neveiksmingi ureminiam, cholestaziniam, neuro-



2 pav. Lėtinio niežulio diagnostikos algoritmas šeimos gydytojo praktikoje

AD – atopinis dermatitas; ALT – alaninaminotransferazė; AST – aspartataminotransferazė; BKT – bendrasis kraujo tyrimas; CPUO – nežinomos kilmės lėtinis niežulys (angl. *chronic pruritus of unknown origin*); CRB – C reaktyvusis baltymas; ENG – eritrocitų nusėdimo greitis; GFG – glomerulų filtracijos greitis; GGT – gama gliutamilttransferazė; HbA1c – glikuotas hemoglobinas; IFSI – Tarptautinio niežulio tyrimo forumas; LDH – laktatdehidrogenazė; LIL – lėtinė inkstų liga; TTH – tiotropinis hormonas.

patiniam ir daugumai kitų sisteminės kilmės niežulių [1]. Jų veiksmingumas įrodytas iš esmės tik histamino sukeltoms būklėms – lėtinei dilgėlinei ir mastocitozei.

Kai antihistamininiai vaistai indikuotini, pirmenybė teikiama antros kartos nesusėdantiems preparatams (cetirizinui, levocetirizinui, loratadinui, feksofenadinui, bilastinui). Lėtinės dilgėlinės atveju jie pasirenkami kaip pirmos eilės gydymas, o esant nepakankamam atsakui dozė gali būti didinama iki keturių kartų [1, 21]. Pirmos kartos (seduojančių) antihistamininių vaistų reikėtų vengti, ypač vyresnio amžiaus pacientams (kognityvinių sutrikimų, kritimų rizika) ir nėščiosioms.

SISTEMINIO GYDymo NAUJOVĖS

Ryškiausias 2025 m. gairių proveržis – taikinių terapijos, veikiančios konkrečias niežulio signalo per-

davimo grandis. Šeimos gydytojui svarbu žinoti šias galimybes, kad pacientą būtų galima laiku siųsti specialistui, kuris skirs tinkamą gydymą, konsultuoti.

Biologiniai vaistai

Dupilumabas (anti-IL-4Rα) blokuoja IL-4 ir IL-13 signalus. Niežulys pradeda mažėti jau per pirmą gydymo savaitę [11]. Atopinio dermatito atveju tai vienas pamatinių biologinių vaistų, be to, jis veiksmingas ir lėtiniam mazginiui prurigo (niežuliui) – LIBERTY-PN PRIME / PRIME2 tyrimuose reikšmingą niežulio sumažėjimą pasiekė 41 proc. pacientų po 12 sav. ir 59 proc. po 24 sav. [10].

Nemolizumabas (anti-IL-31Rα) veikia svarbiausią niežulio citokiną IL-31. Nuo 2025 m. vasario šis vaistas Europos Sąjungoje registruotas lėtiniam mazginiam niežuliui ir atopiniam dermatitui gydyti [1, 9]. OLYMPIA 2 tyrime niežulio atsaką pasiekė 56 proc. nemolizumabu gydytų pacientų, palyginti su 21 proc. placebo grupėje [1, 9]. Kitos IL-13 kryptingos molekulės – tralokinumabas ir lebrikizumabas – veiksmingos atopiniam dermatitui gydyti [12, 13]. Refrakteriškai lėtinei spontaninei dilgėlinei, nereaguojančiai į antihistamininius vaistus, skiriamas omalizumabas (monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E, anti-IgE) [19]. Svarbiausios taikinių terapijos apibendrintos 4 lentelėje.

Mažosios molekulės ir JAK inhibitoriai

JAK inhibitoriai – nauja perspektyvi vaistų klasė. Tai mažosios molekulės, skiriamos vartoti per burną arba naudoti ant odos, pasižyminčios greitu antipruritinu poveikiu. Atopiniam dermatitui gydyti skiriami abrocitinibas ir upadacitinibas (JAK1) bei baricitinibas (JAK1/2). Niežulys gali sumažėti jau per tris paras [1, 14, 15]. Tiesioginio palyginimo tyrime abrocitinibas (200 mg) antrą gydymo savaitę niežulį malšino veiksmingiau nei dupilumabas [1, 15]. Šie vaistai perspektyvūs ir lėtiniam prurigo bei nežinomos kilmės niežuliui: viename tyrime abrocitinibas (200 mg) per 12 sav. reikšmingą pagerėjimą pasiekė 8 iš 10 mazginių niežulio ir 6 iš 10 CPUO pacientų [1, 16]. Taip pat vartojami vietiniai JAK inhibitoriai (ruksolitinibas, delgocitinibas) ir 4 tipo fosfodiesterazės (PDE4) inhibitoriai (roflumilastas, krizaborolis).

JAK inhibitorių klasei būdingi išpėjimai dėl galimos didesnės didžiųjų širdies ir kraujagyslių įvykių, venų tromboembolijos ir ne melanominio odos vėžio rizikos. Vis dėlto, dauguma šių duomenų gauta iš tyrimų su vyresniais reumatologinėmis ligomis sergančiais pa-

4 lentelė. Naujos taikinių terapijos lėtiniam niežuliui gydyti

Būklė	Vaistas	Mechanizmas	Statusas / įrodymai
Ureminis niežulys	Difelikefalinas	κ-opioidinių receptorių agonistas	Registruotas ES; III fazės randomizuotas klininis tyrimas [7]
Cholestazinis niežulys	Bezafibratas	PPAR agonistas	FITCH klininis tyrimas [17]
Cholestazė (vaikai, progresuojanti šeiminė intrahepatinė cholestazė)	Odevixibatas, maralixibatas	IBAT inhibitoriai	Odevixibatas registruotas [18]
Atopinis dermatitas	Dupilumabas	anti-IL-4Rα	Niežulys mažėja per 1 sav. [11]
Mazginis niežulys, atopinis dermatitas	Nemolizumabas	anti-IL-31Rα	Registruotas ES nuo 2025 m. vasario [1, 9]
Atopinis dermatitas	Tralokinumabas, lebrikizumabas	anti-IL-13	Registruoti atopiniam dermatitui gydyti [12, 13]
Atopinis dermatitas	Abrocitinibas, upadacitinibas, baricitinibas	JAK1 arba JAK1/2 inhibitoriai	Greitas poveikis [14, 15]
Lėtinė spontaninė dilgėlinė	Omalizumabas	anti-IgE	Registruotas [19]

Anti-IgE – monokloninis antikūnas prieš imunoglobuliną E; anti-IL-13 – monokloninis antikūnas prieš interleukiną 13; anti-IL-4Rα – monokloninis antikūnas prieš interleukino 4 receptoriaus α (alfa) subvienetą; anti-IL-31Rα – monokloninis antikūnas prieš interleukino 31 receptoriaus alfa (α) subvienetą; ES – Europos Sąjunga; IBAT – tulžies rūgščių pernešėjas; JAK – Janus kinazė; PPAR – peroksisomų proliferatorių aktyvinami receptoriai.

cientais, vartojusiais didesnes dozes. Dermatologinėse populiacijose rizikos profilis palankesnis. Sprendimą dėl gydymo priima ir stebi gydytojas specialistas, individualiai įvertinęs rizikos veiksnus.

Ureminis (nefroginis) niežulys

Ureminis niežulys vargina iki 30 proc. hemodializuojamų pacientų. Esminė naujovė – difelikefalinas, selektyvus periferinių κ-opioidinių receptorių agonistas, registruotas Europos Sąjungoje vidutiniam ir sunkiam ureminiam niežuliui gydyti. III fazės atsitiktinių imčių tyrime su 378 hemodializuojamais pacientais 0,5 μg/kg difelikefalino dozė per 12 sav. reikšmingai sumažino niežulio intensyvumą [7]. Simptomus malšina ir gabapentinas bei pregabalinas, tačiau juos reikia skirti atsargiai ir mažesnėmis dozėmis dėl kaupimosi sutrikus inkstų funkcijai (sedacijos, sąmonės sutrikimų, kritimų ir lūžių rizika).

Cholestazinis niežulys

Cholestazinio niežulio patogenezėje svarbus autotaksino ir lizofosfatidinės rūgšties (LPA) kelias. Tarp naujų gydymo galimybių – bezafibratas (peroksisomų proliferatorių aktyvinamų receptorių (PPAR) agonistas), kurio veiksmingumą patvirtino FITCH klininis tyrimas [17], ir tulžies rūgščių pernešėjo (IBAT) inhibitoriai, pvz., odevixibatas, registruotas progresuojančiai šeiminei intrahepatinei cholesta-

Pulmonologija ir alergologija

zei [18]. Tradiciškai taip pat vartojami rifampicinas, sertralinas ir μ opioidinių receptorių antagonistai (naltreksonas, nal-mefenas). Cholestiraminas išlieka pirmos eilės pasirinkimu daliai pacientų.

Kitos sisteminio gydymo galimybės

Neuropatiniam niežuliui (pvz., brachio-radialiniam, notalgijai) gydyti veiksmingi gabapentinas ir pregabalinas. Refrakteriškais atvejais, ypač esant psichogeniniam komponentui, skiriami antidepresantai – paroksetinas, sertralinas, mirtazapinas, taip pat sisteminis doksepinas arba amitriptilinas. Generalizuotam niežuliui gali padėti ultravioletinių spindulių (UV) fototerapija (siaurajuostė ultravioletinė B (UVB) fototerapija). Kai kuriais atvejais taikomas ir aprepitanas (neurokinino-1 (NK1) receptorių antagonistas). Šios priemonės paprastai skiriamos gydytojo specialisto, laikantis pakopinio gydymo principo (5 lentelė).

Gydymas specialiosiose populiacijose

Gydymo taktika koreguojama atsižvelgiant į paciento amžių ir fiziologinę būklę (6 lentelė). Vyresniems pacientams reikėtų vengti pirmos kartos antihistamininių vaistų ir triciklių antidepresantų (doksepinas, amitriptilinas) dėl anticholinerginio poveikio. Gabapentinas skiriamas mažesnėmis dozėmis, atsargiai stebint. Nėštumo laikotarpiu pirmenybė teikiama vietiniam gydymui. Itin svarbu atpažinti nėštumo intrahepatinę cholestazę – kai tulžies rūgščių koncentracija viršija 100 $\mu\text{mol/l}$, didėja nepalankios vaisiaus baigties rizika, todėl būtina akylesnė priežiūra. Vaikams pagrindinis dėmesys skiriamas atopiniam dermatitui gydyti, saugūs antros kartos H1 antihistamininiai vaistai, o daugelis taikinių terapijų (dupilumabas, nemolizumabas, kai kurie JAK inhibitoriai) jau registruoti ir vaikų amžiaus grupėms [1, 24, 25].

APIBENDRINIMAS IR PRAKTINĖS IŠVADOS

Lėtinis niežulys – trunkantis 6 sav. arba ilgiau – šeimos gydytojo praktikoje yra dažna ir neretai nepakankamai gydoma būklė, kurią sėkmingai suvaldyti padeda nuoseklus, žingsniu po žingsnio grįstas požiūris. Pirmasis žingsnis – nustatyti, ar oda pažeista (uždegiminė), ar nepakitusi, ar niežulys lokalizuotas, ar generalizuotas. Tai iš karto nurodo tolesnės diagnostikos kryptį. Svarbu pabrėžti, kad dažniausia niežulio priežastis, ypač vyresnio amžiaus žmonėms, yra paprasčiausia sausa oda (kserozė), todėl gydymą dažnai galima pradėti nuo nuoseklaus drėkinimo, odos barjero atkūrimo ir bendrųjų priemonių, kartu mažinant kasymąsi ir taip

5 lentelė. Pakopinis simptominis lėtinio niežulio gydymas

Pakopa	Priemonės
1 pakopa	Bendrosios priemonės ir odos priežiūra, emolientai, antros kartos neseiduojuojantys H1 antihistamininiai (dilgėlinei, mastocitozei)*, vietiniai gliukokortikoidai – tik uždegiminei odai
2 pakopa	Priežastinis gydymas pagal nustatytą etiologiją (4 lentelė); taikinių terapijos, priežastį koreguojantis gydymas
3 pakopa (refrakteris, neaiškios kilmės niežulys)	Vietinio poveikio kalcineurino inhibitoriai, kapsaicinas; gabapentinas / pregabalinas; antidepresantai; UV fototerapija; naltreksonas; sisteminės taikinių terapijos

UV – ultravioletiniai spinduliai. *Antihistamininiai vaistai neveiksmingi cholestaziniam, ureminiam ir neuropatiniam niežuliui gydyti.

6 lentelė. Lėtinio niežulio gydymo ypatumai specialiosiose populiacijose

Populiacija	Ypatumai ir rekomendacijos
Vyresnio amžiaus	Vengti I kartos antihistamininių vaistų ir triciklių antidepresantų; gabapentinas mažomis dozėmis; sertralinas cholestaziniam niežuliui; NB-UVB fototerapija
Nėštumas	Pirmenybė vietinio poveikio gydymui; atpažinti nėštumo intrahepatinę cholestazę (tulžies rūgštys > 100 $\mu\text{mol/l}$ – vaisiaus rizika); II kartos antihistamininiai vaistai – po I trimestro
Vaikai	Gydyti pagrindinę ligą (atopinį dermatitą); saugūs II kartos H1 antihistamininiai vaistai; kapsaicinas – ne jaunesniems nei 10 metų pacientams; dalis taikinių terapijos vaistų registruoti vaikams gydyti

NB-UVB – siaurajuostė ultravioletinė B (UVB) fototerapija.

nutraukiant niežėjimo ir kasymosi ratą. Kai reikalinga platesnė paieška, atliekami I etapo tyrimai (kraujo tyrimai – inkstų, kepenų ir skydliaukės rodikliai, feritinas, gliukozė), o bendrosios priemonės bei emolientai skiriami neatidėliojant.

Ne mažiau svarbu laiku atpažinti raudonąsias vėliausias: naktinis generalizuotas niežulys su B simptomais, akvageninis niežulys arba sparčiai progresuojanti eiga reikalauja skubios onkohematologinės apžvalgos. Verta atsiminti ir tai, kad antihistamininiai vaistai veiksmingi tik dilgėlinės ir mastocitozės atveju – jie nemalšina cholestazinio, ureminio arba neuropatinio niežulio, todėl nereikėtų tikėtis jais išgydyti sisteminės kilmės niežulio.

Galiausiai, šiuolaikinės gairės atveria nemažai naujų gydymo galimybių – difelikefaliną ureminiam, IBAT inhibitorius ir bezafibratą cholestaziniam niežuliui, biologinius vaistus (dupilumabą, nemolizumabą) bei JAK inhibitorius. Net jei šie vaistai skiriami gydytojo specialisto, šeimos gydytojui svarbu apie juos žinoti, kad refrakterišku arba sisteminės kilmės niežuliui besiskundžiantį pacientą laiku siųstų specialistui, parinksiančiam tinkamą gydymą.

LITERATŪRA

- Weisshaar E, Müller S, Szepietowski JC, Dalgard F, Garcovich S, Kupfer J, et al. European S2k guideline on chronic pruritus: in cooperation with the European Dermatology Forum (EDF). Acta Derm Venereol. 2025;105:adv44220.
- Ständer S, Schmelz M, Lerner E, Murota H, Nattkemper L, Reich A, et al. A multidisciplinary Delphi consensus on the modern definition of pruritus: sensation and disease. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2026;40(1):59–66.

3. Ständer S, Weisshaar E, Mettang T, Szepietowski JC, Carstens E, Ikoma A, et al. Clinical classification of itch: a position paper of the International Forum for the Study of Itch (IFSI). *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):291–4.
4. Matterne U, Apfelbacher CJ, Vogelgsang L, Loerbroks A, Weisshaar E. Incidence and determinants of chronic pruritus: a population-based cohort study. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(6):674–9.
5. Fett N, Haynes K, Propert KJ, Margolis DJ. Five-year malignancy incidence in patients with chronic pruritus: a population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):651–8.
6. Deng J, Parthasarathy V, Adawi W, Bordeaux Z, Sutaria N, Gami A, et al. Risk of hematologic malignancy in patients with undifferentiated pruritus. *JAMA Dermatol.* 2022;158(7):791–5.
7. Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F; KALM-1 Trial Investigators. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):222–32.
8. Ständer S, Yosipovitch G, Legat FJ, Lacour JP, Paul C, Narbutt J, et al. Trial of nemolizumab in patients with prurigo nodularis. *N Engl J Med.* 2020;382(8):706–16.
9. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, Reich A, Paul C, Simon D, et al. Phase 3 trial of nemolizumab in patients with prurigo nodularis (OLYMPIA 2). *N Engl J Med.* 2023;389(17):1579–89.
10. Yosipovitch G, Mollanazar N, Ständer S, Kwatra SG, Kim BS, Laws E, et al. Dupilumab in patients with prurigo nodularis (LIBERTY-PN PRIME/PRIME2). *Nat Med.* 2023;29:1180–90.
11. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two phase 3 trials of dupilumab in adults with atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2335–48.
12. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, Irvine AD, Stein Gold L, Blauvelt A, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2023;388(12):1080–91.
13. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, Worm M, Lynde C, Lacour JP, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis (ECZTRA 1 and 2). *Br J Dermatol.* 2021;184(3):437–49.
14. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Upadacitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and 2). *Lancet.* 2021;397(10290):2151–68.
15. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1101–12.
16. Kwatra SG, Ständer S, Yosipovitch G, Kollhoff AL, Alajmi A, Pritchard T, et al. Abrocitinib for prurigo nodularis and chronic pruritus of unknown origin. *JAMA Dermatol.* 2024;160(7):717–24.
17. de Vries E, Bolier R, Goet J, Parés A, Verbeek J, de Vree M, et al. Fibrates for itch (FITCH) in fibrosing cholangiopathies: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2021;160(3):734–43.
18. Baumann U, Sturm E, Lacaille F, Gonzalès E, Arnell H, Fischler B, et al. Effects of odevixibat on pruritus and bile acids in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(5):101751.
19. Maurer M, Rosén K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med.* 2013;368(10):924–35.
20. Ständer S, Pereira MP, Berger T, Zeidler C, Augustin M, Bobko S, et al. IFSI-guideline on chronic prurigo including prurigo nodularis. *Itch.* 2020;5:e42.
21. Zuberbier T, Ansari ZA, Abdul Latiff AH, Abuzakouk MM, Agcaoili-De Jesus MS, Agondi RC, et al. The International guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2026;81(8):2582–2632.
22. Topp J, Apfelbacher C, Ständer S, Augustin M, Blome C. Measurement properties of the ItchyQoL. *J Invest Dermatol.* 2022;142(2):343–54.
23. Weisshaar E, Ständer S, Zeidler C, Taubach-Renz P, Legat F, Kremer AE, et al. Validation of the generalized pruritus questionnaire (GPQ). *J Dtsch Dermatol Ges.* 2024;22:956–63.
24. Stefaniak AA, Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Pruritus in pregnancy. *Am J Clin Dermatol.* 2022;23(2):231–46.
25. Metz M, Ständer S. Chronic pruritus in children: pathophysiology and management. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(6):527–35.

Assessment of the long-term consequences of COVID-19 pneumonia on pulmonary function, health-related quality of life, and immunological prognostic factors

COVID-19 PNEUMONIJOS ILGALAIKIŲ PADARINIŲ VERTINIMAS:
PLAUČIŲ BŪKLĖS, GYVENIMO KOKYBĖS IR IMUNOLOGINIŲ PROGNOSTINIŲ
VEIKSNIŲ ANALIZĖ

EDITA STRUMILIENĖ

VU MF Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika, Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Summary. Edita Strumilienė successfully defended a doctoral dissertation “Assessment of Long-Term Consequences of COVID-19 Pneumonia on Pulmonary Function, Health-Related Quality of Life, and Immunological Prognostic Factors” at a public meeting of the Dissertation Defense Panel at Vilnius University Faculty of Medicine on April 8, 2026. The dissertation has been prepared at the Department of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Vilnius University Faculty of Medicine during the period of 2021–2025. This article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Ligita Jančorienė (Vilnius University, Medicine and Health Sciences, Medicine – M 001)

Academic Consultant:

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

The Defense Council:

Prof. Dr. Nomeda Valevičienė (Vilnius University)

Prof. Dr. Natalja Kurjane (Riga Stradins University, Latvia)

Prof. Dr. Violeta Kvedarienė (Vilnius University)

Prof. Dr. Skaidrius Miliauskas (Lithuanian University of Health Sciences)

Doc. Dr. Donata Ringaitienė (Vilnius University)

Santrauka. 2026 m. balandžio 8 d. Vilniaus universiteto Medicinos fakultete vykusiame viešajame Gynimo tarybos posėdyje Edita Strumilienė sėkmingai apgynė medicinos ir sveikatos mokslų srities medicinos mokslo krypties disertaciją „COVID-19 pneumonijos ilgalaikių padarinių vertinimas: plaučių būklės, gyvenimo kokybės ir imunologinių prognostinių veiksnių analizė“. Disertacija rengta 2021–2025 m. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinikoje. Šiame straipsnyje pateikiami pagrindiniai disertacijos rezultatai.

Mokslinis vadovas:

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

Mokslinis konsultantas:

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

Disertacijos gynimo taryba:

prof. dr. Nomeda Valevičienė (Vilniaus universitetas)

prof. dr. Natalja Kurjane (Rygos Stradinio universitetas, Latvija)

prof. dr. Violeta Kvedarienė (Vilniaus universitetas)

prof. dr. Skaidrius Miliauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas)

doc. dr. Donata Ringaitienė (Vilniaus universitetas)

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1967>

INTRODUCTION

The COVID-19 pandemic has become one of the greatest public health crises of the 21st century, claiming millions of lives worldwide; Lithuania was among the EU countries with particularly high excess mortality rates, more than double the EU average [1–5].

While vaccination and advanced treatment options have significantly reduced severe disease forms and mortality [6, 7], long-term consequences of COVID-19 – commonly termed post-COVID syndrome or ‘long COVID’ – have emerged as a major concern. According to the World Health Organization (WHO), post-COVID syndrome is characterized by persistent or newly developed symptoms lasting at least 3 months after confirmed SARS-CoV-2 infection, without an alternative diagnosis, significantly impairing daily functioning [8]. Recent meta-analyses demonstrate that 10–40% or more of recovered individuals still experience at least one post-COVID symptom for one to two years after infection [9–17]. Respiratory impairment is among the most common components, manifesting as deteriorated pulmonary function tests, radiological lung changes, and reduced exercise tolerance, with some patients showing reduced diffusion capacity (DLCO) and persistent radiological abnormalities even 6–24 months post-illness [6, 11, 18–22]. Quality of life studies have similarly revealed significantly worse physical and mental health, limited work capacity, and reduced social activity even one year post-infection [23–26].

Immune system alterations play a crucial role in post-COVID syndrome pathogenesis: variable immunoglobulin responses (IgG, IgA, IgM), reduced or imbalanced T lymphocyte and NK cell counts, autoantibody formation, and complement (C3, C4) changes have all been implicated as possible prognostic markers or therapeutic targets [27–36]. However, the prognostic significance of these mechanisms remains insufficiently investigated, and standardized markers for post-COVID condition development are still being sought [10, 37]. Despite abundant international research, Lithuania has lacked systematic prospective studies comprehensively investigating the long-term consequences of COVID-19 across clinical, pulmonary function, radiological, immunological, and quality-of-life domains together [38, 39] – research that is essential for identifying risk groups, prognostic factors, and optimal long-term care strategies in our population.

AIM AND OBJECTIVES OF THE THESIS

Aim

To evaluate the long-term effects of COVID-19 on the respiratory system and health-related quality of life over a 12-month follow-up period, to identify risk

groups for post-COVID syndrome, and to determine potential immunological prognostic biomarkers.

Objectives

1. To assess the dynamics of pulmonary function parameters (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, DLCO) and radiological lung changes identified by computed tomography over 12 months following COVID-19 infection.
2. To analyze the longitudinal changes in immunological parameters, including immunogram markers (CD4+, CD8+, NK cells, B lymphocytes, activated T lymphocytes), components of the complement system (C3c, C4), and immunoglobulins (IgA, IgG, IgM, IgE), during the 12 months after SARS-CoV-2 infection.
3. To determine the associations between immunological parameters, pulmonary function measures, radiological lung abnormalities, and the clinical manifestations of post-COVID syndrome.
4. To evaluate changes in health-related quality of life using the SF-36 questionnaire over 12 months following COVID-19 infection, and to identify factors influencing the recovery process.

RESEARCH MATERIALS AND METHODS

Research environment, subjects, and selection criteria

The study was conducted at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos (VUH SK). Participants were enrolled and followed up at the Center for Infectious Diseases; lung function tests were performed at the Pulmonology and Allergology Center, radiological examinations at the Radiology and Nuclear Medicine Center, and laboratory tests at the Laboratory Medicine Center of VUH SK. The study was approved by the Vilnius Regional Biomedical Research Ethics Committee (protocol No. 2020/6-1233-718; June 22, 2020) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki; all participants provided written informed consent.

Adult patients with SARS-CoV-2 infection confirmed by RT-PCR and treated at the VUH SK Center for Infectious Diseases between October 2021 and October 2022 were eligible if they had radiologically confirmed pneumonia, no known chronic lung disease, malignancy, or immunodeficiency at discharge, and were able to attend three follow-up visits (at 3, 6, and 12 months post-discharge) and complete the study assessments.

To address the aim and objectives, three research pathways were defined, and participants were allocated sequentially into three study groups (each planned to include 100 subjects). Group 1 underwent long-term

assessment of lung function, structural lung changes (chest CT), and cellular immunity. Group 2 was evaluated for long-term clinical symptoms and their associations with cellular and humoral immunological blood parameters. Group 3 underwent clinical assessment and health-related quality of life evaluation using the SF-36 questionnaire. All assessments were repeated at each follow-up visit, except chest CT, which was not repeated in patients without radiological abnormalities at the first visit.

Lung function tests, radiological examinations, and blood tests

Lung function tests (Vmax Encore, Viasys[®] Healthcare) measured FVC, FEV₁, the FEV₁/FVC ratio, TLC, VC, RV, and DLCO (adjusted for blood hemoglobin), presented as absolute values and/or percentages of the predicted norm. Chest CT (two spiral CT scanners, low-dose lung protocols) was evaluated by two independent radiologists for ground-glass opacity, consolidation, parenchymal bands, structural deformities, air bronchograms, and bronchiectasis, classified as inflammatory or fibrotic/reticular changes; each of the five lung lobes was scored 0–5 for severity per change type, following a method used in previous studies of SARS-induced pulmonary fibrosis [40, 41]. Peripheral blood lymphocyte subsets (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4/CD8 ratio, CD4+/CD28+/CD192+, CD8+/CD28+/CD192+, NK, CD19+, and activated CD3+HLA-DR+ T cells) were determined by flow cytometry (FACSCalibur, BD Biosciences); serum immunoglobulins (IgA, IgG, IgM, IgE) and complement components (C3c, C4) were measured by nephelometry (BN analyzer, Siemens Healthcare Diagnostics). All laboratory analyses were performed blinded to clinical data, with daily calibration and external quality assessment.

Quality of life questionnaire and statistical analysis

Health-related quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire (eight domains combined into physical and mental health summary categories, each scored 0–100, higher indicating better quality of life); the Lithuanian version has been formally validated [42]. Statistical analysis was performed using IBM SPSS version 20.0. Continuous variables not normally distributed (Shapiro-Wilk test) are presented as median (IQR) or mean $\pm$ SD; categorical variables as frequencies and percentages. Group

comparisons used the Wilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney U test, McNemar's test, χ^2 , or Fisher's exact test, as appropriate; associations were assessed by multivariable linear or logistic regression. Symptom-immune associations in Group 2 were explored through unsupervised clustering (Gower distance, Ward's method), with cluster stability confirmed by 1,000 bootstrap resamples. In Group 3, clinical significance was evaluated using minimal clinically important differences (MCID) [43, 44], and 12-month SF-36 scores were compared with Lithuanian population norms [45]. A two-tailed $p < 0.05$ was considered statistically significant.

RESULTS

First study group results

This group included 100 subjects. Of these, 85 completed the 12-month follow-up period and were included in the final analysis: 40 (47.1%) were female, and 45 (52.9%) were male. The median age of the subjects was 59 years (IQR 51–64). In terms of disease severity, 53 (62.4%) subjects had recovered from critically severe COVID-19, and 32 (37.6%) had recovered from severe COVID-19.

The main reasons why some patients did not complete the study were logistical or personal constraints on attendance. There were no significant differences in baseline characteristics between those who completed the study and those who did not.

Pulmonary function tests

Pulmonary function tests were performed for all 85 participants during the follow-up period at all 3 scheduled visits. Significant improvement in pulmonary function was observed over time. Forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV₁), and vital capacity (VC) improved when comparing 3, 6, and 12 months post-illness ($p < 0.05$). Lung diffusion capacity (DLCO) also improved but significantly more slowly compared to other parameters; after 12 months, when assessed according to individual normal ranges, it remained reduced in 14 patients (16.47%). The detailed dynamics of pulmonary function test results are presented in Table 1.

Table 1. Pulmonary function test results at 3, 6, and 12 months post-discharge, presented as median % of the predicted value (IQR)

Parameter	Month 3	Month 6	Month 12	p1	p2	p3
FVC, %	95 (85–106)	99.5 (89–111.75)	101 (88.5–112.5)	< 0.001	< 0.001	0.123
FEV ₁ , %	96 (85.5–106)	99.5 (90.3–108.75)	103.0 (88.5–110.5)	0.005	0.002	0.032
FEV ₁ /FVC	83 (80.5–86)	83 (78–85)	82 (79–85.5)	0.007	0.181	0.214
VC, %	96 (84–110)	102 (92–112.75)	103 (90.5–113)	< 0.001	0.001	0.431
DLCO, %	76 (64–84.5)	77 (68–86.75)	79 (71.5–84.5)	0.127	0.054	0.658

DLCO – lung diffusion capacity; FEV₁ – forced expiratory volume in the first second; FVC – forced vital capacity; VC – vital capacity.

The FEV₁/FVC ratio essentially did not change and remained within normal personal limits for most participants, thereby indicating that bronchial obstruction was not characteristic of this study group. However, restrictive respiratory function impairment was identified in 24.71% of participants at 3 months; its frequency decreased statistically significantly to 20.24% at 6 months and to 14.8% at 12 months.

Radiological lung changes

Lung CT scans were performed on 76 of the 85 subjects after 6 months and on 79 subjects after 12 months. Nine patients underwent the scan for other reasons before their 6-month visit, and, in the absence of clinical need, it was not repeated to avoid excessive radiation exposure. At the 12-month visit, 6 patients did not undergo a repeat CT scan: 4 patients refused the scan, and 2 patients underwent the scan in the interim period for other reasons.

After 6 months, inflammatory changes in the lungs were found in 77.63% of the subjects, most affecting the lower lobes (RLL 73.68%, LLL 69.74%) and, to a lesser extent, the upper lobes (~64%); the total CT score for inflammatory changes was 8 (IQR 1–14). After 12 months, inflammatory changes remained in 69.62% of the subjects (RLL 64.56%, RML 48.10%, RUL 53.16%, LLL 60.76%, LUL 54.43%), and the total score fell to 6 (IQR 0–12; $p < 0.001$ vs. 6 months). Fibrotic/reticular changes followed a similar pattern: present in 82.89% at 6 months (score 6, IQR 2–11, again predominating in the lower lobes) and 73.08% at 12 months (score 4.5, IQR 0–10; $p < 0.001$ vs. 6 months).

CT severity scores indicated that lobe lesions at 6 and 12 months were mostly mild (1–2 points), except for the RLL, where lesions were moderate (>25% of the lobe) in 46.05% of patients at 6 months and 21.52% at 12 months. Both inflammatory and fibrotic/reticular severity scores decreased significantly between 6 and 12 months for most lobes.

Immunological markers

White blood cell (WBC), lymphocyte, and lymphocyte subpopulation counts were performed for 84 patients at 3 months, 65 patients at 6 months, and 59 patients at 12 months. CD4+/CD28+/CD192+ counts were conducted for 81 patients at 3 months, 59 patients at 6 months, and 55 patients at 12 months, while CD8+/CD28+/CD192+ counts were performed for 81 patients at 3 months, 60 patients at 6 months, and 55 patients at 12 months. WBC, lymphocyte, and lymphocyte subpopulation counts were compared across the three time points.

The WBC count did not change significantly between months 3, 6, and 12 post-discharge. However, a statistically significant decrease in the lymphocyte

count, CD3+ cells, and CD8+ cells was observed at month 12 compared to month 3 post-COVID-19. Additionally, the number of CD3+HLA-DR+ cells decreased significantly in month 12 compared to both month 3 and month 6.

Association of pulmonary function tests, radiological findings, and immunological markers

Patients with a restrictive spirometry pattern had higher scores for CT inflammatory and fibrotic/reticular changes at acute COVID-19 and at 6 and 12 months post-discharge compared to those without a restrictive spirometry pattern, although the differences were not statistically significant. However, patients with a restrictive spirometry pattern at 3 and 6 months had higher CT inflammatory and fibrotic/reticular change severity scores at 12 months compared to those without restriction in spirometry.

At 6 months, patients with a restrictive spirometry pattern had a higher CD19+ cell count compared to those without restriction (259.90 cells/ μ L vs. 171.12 cells/ μ L, $p = 0.025$). Similarly, at 12 months, patients with a restrictive spirometry pattern had a higher CD19+ cell count compared to those without restriction (279.12 cells/ μ L vs. 173.74 cells/ μ L, $p = 0.042$).

Multivariable regression identified several significant associations between pulmonary function and immune cell subsets: higher CD4+/CD28+/CD192+ levels were associated with worse function (reduced TLC at 6 months; decreased FVC, FEV₁, VC at 12 months), whereas higher CD4+/CD28+/CD192+ levels were associated with better function at 12 months; higher CD3HLA-DR+ levels were negatively associated with FEV₁ and VC at 12 months; female sex was associated with lower DLCO at all time points; and older age was associated with higher CT inflammatory and fibrotic/reticular severity scores at 12 months.

A decreased lymphocyte count (0.99, 95% CI 0.98–1.00, $p = 0.017$), an increased CD19+ cell count (1.02, 95% CI 1.00–1.03), and an increased CD4+ cell count (OR 1.01, 95% CI 1.00–1.02) were associated with a restrictive spirometry pattern at 12 months.

Patients with residual inflammatory changes on CT had a lower count of CD3+HLA-DR+ cells compared to those without inflammatory changes at both 6 and 12 months. At 6 months, the count of CD3+HLA-DR+ cells was 367.54 vs. 606.06, $p = 0.048$, and the percentage was 17% vs. 24%, $p = 0.014$. At 12 months, the CD3+HLA-DR+ cell count was 261.14 vs. 539.15, $p = 0.021$, and the percentage was 14% vs. 19.5%, $p = 0.024$.

Second study group results

Study population and follow-up completion

Of the 100 enrolled patients, 93 completed all

follow-up visits and were included in the final analysis. The cohort comprised 50 women (53.8%) and 43 men (46.2%) with a median age of 59 years (IQR 51–64.5). Comorbidities were present in 59 patients (63.4%). Most participants were overweight or obese (91.4%), and all were unvaccinated at the time of infection and throughout the follow-up.

Regarding the disease severity levels, 17 patients (18.3%) had moderate, 32 (34.4%) severe, and 44 (47.3%) critical COVID-19. ICU admission was required for 43 patients (46.2%), with a median stay of 12 days (IQR 8–16); 7 patients (7.5%) underwent invasive mechanical ventilation. In-hospital complications occurred in 34 patients (36.6%). Laboratory data completeness varied across visits due to missed appointments and technical factors, with sample sizes ranging from 82 to 93 patients per parameter and time point.

No patient received long-term corticosteroids, immunomodulatory agents, or antivirals after discharge.

Symptom recovery over time

At 3 months, the majority reported fatigue (70.9%), dyspnea (81.7%), and reduced exercise tolerance (71.0%). These core symptoms declined substantially by 12 months: fatigue to 24.7%, dyspnea to 25.8%, and reduced exercise tolerance to 24.7% (all $p < 0.001$). This represents a two-thirds reduction in prevalence (Table 2).

Other symptoms such as musculoskeletal pain, cardiac complaints, insomnia/anxiety, and cognitive dysfunction and memory impairment were less frequent. Of these, only cardiac symptoms showed a significant early decline (11.8% at 3 months vs. 2.2% at 6 months, $p = 0.004$).

Symptom persistence was influenced by initial severity: at 12 months, dyspnea persisted in 36.4% of critically ill patients, compared to 17.6% of moderate cases ($p = 0.025$). Reduced exercise tolerance followed a similar pattern (34.1% vs. 5.9%).

Immune system recovery

Cellular Immunity

The total lymphocyte counts remained within the normal range throughout the follow-up. However, immune activation markers demonstrated dynamic changes: activated T cells (CD3+HLA-DR+) declined from 20% at 3 months to 13% at 12 months ($p < 0.001$); CD3+CD8+ T cells decreased significantly by 12 months (572 vs. 632 cells/ μ L at 3 months, $p = 0.020$); and the CD4/CD8 ratio showed a gradual upward trend, suggesting immune homeostasis restoration.

Table 2. Prevalence of post-COVID-19 symptoms at 3, 6, and 12 months post-discharge, N (%)

Symptom	Month 3, N (%)	Month 6, N (%)	Month 12, N (%)	p (3 vs. 12 mo.)
Fatigue	66 (70.97)	37 (39.78)	23 (24.73)	< 0.001
Dyspnea	76 (81.72)	49 (52.69)	24 (25.81)	< 0.001
Reduced exercise tolerance	66 (70.97)	47 (50.54)	23 (24.73)	< 0.001
Cardiac symptoms	11 (11.83)	2 (2.15)	3 (3.23)	0.057
Cognitive dysfunction/memory impairment	9 (9.68)	10 (10.75)	7 (7.53)	0.754

Table 3. Complement and immunoglobulins (C3c, C4, IgA, IgG, IgM) at 3, 6, and 12 months post-discharge

Parameter	Month 3	Month 6	Month 12
C4, g/L	0.25 (0.22–0.29)	0.26 (0.19–0.29)	0.24 (0.20–0.30)
C3c, g/L	1.23 (1.10–1.39)	1.30 (1.05–1.39)	1.35 (1.17–1.51)
IgA, g/L	2.06 (1.53–2.67)	2.42 (1.81–3.74)	2.72 (1.82–3.35)
IgG, g/L	11.14 (9.54–12.39)	11.16 (9.98–12.94)	11.72 (10.11–12.49)
IgM, g/L	0.92 (0.61–1.35)	0.77 (0.47–1.34)	0.69 (0.44–1.37)

C3c – complement 3c; C4 – complement 4; IgA – immunoglobulin A, IgM – immunoglobulin M, IgG – immunoglobulin G.

By contrast, NK cells and B cells remained stable at the group level. However, a subset (~20%) of patients demonstrated persistently low NK counts across all visits.

Complement Activation and Immunoglobulin Changes

The most striking finding was the progressive increase in the complement C3c levels throughout the 12-month follow-up period, occurring paradoxically as clinical symptoms improved. Complement C3c levels rose progressively from 1.23 g/L at 3 months to 1.35 g/L at 12 months (+10%, $p < 0.001$), even despite clinical improvement. C4 showed only minor transient fluctuations.

IgA levels demonstrated a significant and sustained increase throughout the follow-up, rising from 2.06 g/L (IQR 1.53–2.67) at month 3 to 2.42 g/L (IQR 1.81–3.74) at month 6 ($p < 0.001$), and remaining elevated at 2.72 g/L (IQR 1.82–3.35) at month 12 ($p = 0.003$ vs. month 3). In contrast, IgM declined modestly, while IgG and IgE remained stable (Table 3).

Clinical-immunological correlations

Several statistically significant associations were identified between the immune parameters and persistent post-COVID symptoms. Exploratory analyses linked fatigue (3 months) to lower NK counts and higher CD3+ T-cell percentages; dyspnea (6 months) to reduced NK counts and higher CD3+CD4+ T-cell percentages; myalgia/arthralgia (12 months) to lower lymphocyte, CD3+, CD3+CD4+, and CD19+ counts; and cardiac symptoms (3 months) to higher C3c lev-

els (1.37 vs. 1.20 g/L, $p = 0.026$). Interestingly, at 12 months, patients with fatigue and a reduced exercise tolerance had lower – not higher – C3c levels than asymptomatic peers, suggesting a complex, phase-dependent role of complement in long COVID. Although the limited sample size precluded formal correlation analysis, these exploratory trends indicate that patients reporting persistent fatigue and dyspnea at 12 months exhibited higher activated T cells (CD3+HLA-DR+), slightly elevated C3c, and lower CD3+CD8+ counts than fully recovered individuals, suggesting that sustained immune activation may underlie lingering post-COVID symptoms.

Symptom clusters and immune endotypes

Unsupervised clustering of participants with complete symptom and immune data consistently resolved three clinically interpretable endotypes across bootstrap resamples, aligned with the pre-specified symptom domains: a respiratory endotype (“complement/NK-suppressed”) – dyspnea and reduced exercise tolerance, with lower NK-cell counts and higher CD3/CD4 levels at 6 months, and elevated C3c among those with early cardiopulmonary complaints; a neurocognitive endotype (“neuro-T-cell activation”) – cognitive dysfunction/memory impairment with elevated CD3+HLA-DR+% at month 3 ($\approx 30\%$ vs. $\sim 20\%$ in asymptomatic peers); and a musculoskeletal endotype (“lymphopenic/immune-insufficiency”) – myalgia/arthritis at 12 months with lower total lymphocytes and reduced CD3+, CD3+CD4+, and CD19+ counts, suggesting a broader low-grade immune insufficiency rather than isolated activation.

The respiratory endotype was over-represented among survivors of critical illness, suggesting that the magnitude of the initial immune insult may shape endotype expression during recovery. Cluster membership and distinguishing features remained robust in sensitivity analyses using 6-month data alone and after adjustment for age, sex, BMI, and initial disease severity, indicating that the endotypes are not explained solely by obesity-related chronic inflammation. Nevertheless, they should be viewed as hypothesis-generating and warrant validation in larger, external cohorts.

Influence of disease severity

When immune recovery was analyzed based on the severity of the initial illness, distinct patterns emerged. Patients who had been critically ill showed a slower decline in activated T cells (CD3+HLA-DR+) and more prolonged suppression of both CD3+CD4+ and CD3+CD8+ T cells compared to those with moderate or severe illness.

When immune parameters were strati-

fied by the initial disease severity, patients recovering from critical COVID-19 maintained significantly higher IgM levels compared to those with severe disease across all time points: month 3 (1.01 vs. 0.75 g/L, $p = 0.033$), month 6 (0.96 vs. 0.60 g/L, $p = 0.040$), and month 12 (0.92 vs. 0.45 g/L, $p = 0.044$). IgG levels were also higher in the critical group at month 3 (11.67 vs. 10.27 g/L, $p = 0.031$). Complement C3c increased across all severity groups but was more pronounced in the severe group and among critical survivors.

Third study group results

This group included 122 subjects. Of these, 93 completed the entire 12-month follow-up period, i.e., these 93 research subjects attended all 3 scheduled visits, and were included in the final analysis. The main reasons for some patients not completing the study were logistical and/or personal barriers to attendance. There were no significant differences in the baseline characteristics between those who completed the study and those who did not.

The final analyzable group consisted of 93 subjects with a mean age of 58.2 ± 10.2 years; 53.8% were female. Fifty-six (60.2%) patients had experienced critical COVID-19 disease. Only 4 subjects (4.3%) had received at least one dose of the SARS-CoV-2 vaccine during the observation period, while the other study participants had not been vaccinated. Comorbidities were quite common: 35.5% of subjects had one, and 30.1% had two or more chronic diseases. The most common comorbidities were primary arterial hypertension (48.4%), diabetes mellitus (24.7%), and cardiovascular disease (20.4%); while one-third (34.4%) of the study participants had no chronic diseases before hospitalization. Detailed baseline characteristics of the study cohort are summarized above.

Changes in HRQoL over time

All eight SF-36 domains improved significantly from 3 to 12 months (Friedman test, $p < 0.001$). Seven of these domains demonstrated both statistically significant and clinically meaningful changes (see Table 4).

Domains with the largest improvements were Bodily Pain (+18.8 points, $r = 0.41$, surpassing its MCID of ≥ 10), General Health (+14.6, $r = 0.42$, MCID ≥ 5), and

Table 4. SF-36 domain scores over time and clinical significance (N = 93)

SF-36 domain	Month 3	Month 12	Change	Effect size r	MCID met
Physical Functioning	65.0 $\pm$ 22.1	75.2 $\pm$ 18.5	+10.2	0.37	Yes
Bodily Pain	63.2 $\pm$ 24.6	82.0 $\pm$ 20.3	+18.8	0.41	Yes
General Health	58.0 $\pm$ 18.9	72.6 $\pm$ 16.8	+14.6	0.42	Yes
Vitality	61.8 $\pm$ 20.4	72.9 $\pm$ 17.9	+11.1	0.30	Yes
Mental Health	68.0 $\pm$ 18.5	75.0 $\pm$ 16.9	+7.0	0.32	Yes
Role-Emotional	70.4 $\pm$ 29.2	74.0 $\pm$ 26.8	+3.6	0.16	No

Social Functioning (+10.4, $r = 0.38$, approaching its MCID of ≥ 12.5). Moderate improvements were seen for Physical Functioning (+10.2, meeting its MCID of ≥ 10), Vitality (+11.1, meeting its MCID of ≥ 10), Mental Health (+7.0, exceeding its MCID of ≥ 5), and Role-Physical (+8.1, below its MCID of ≥ 25). Role-Emotional showed the smallest improvement (+3.6, $r = 0.16$), remaining well below its MCID (≥ 25) and indicating limited recovery of emotional role functioning specifically.

Comparison with age-matched population norms

At 12 months, the patients had not fully returned to pre-pandemic age-matched population norms. The largest gaps were observed in Physical Functioning (75.2 vs. 82.1, gap = 6.9 points; $p = 0.003$), Role-Physical (73.6 vs. 78.3, gap = 4.7 points), and General Health (72.6 vs. 76.8, gap = 4.2 points; $p = 0.045$). In contrast, the Mental Health scores nearly reached the population norms (75.0 vs. 79.2, gap = 4.2 points) but remained slightly lower.

Predictors of recovery at 12 months

Multivariate linear regression models identified key predictors for better outcomes in key HRQoL domains. For Physical Functioning ($R^2 = 0.42$, $p < 0.001$): male sex ($\beta = 14.60$, 95% CI: 6.50–22.70, $p < 0.001$), fewer comorbidities ($\beta = -10.76$, 95% CI: -16.20 to -5.32, $p < 0.001$), and employment ($\beta = 8.45$, 95% CI: 2.10–14.80, $p = 0.010$). For Mental Health ($R^2 = 0.31$, $p = 0.002$): male sex ($\beta = 10.89$, 95% CI: 3.62–18.16, $p = 0.004$) and employment ($\beta = 6.73$, 95% CI: 0.95–12.51, $p = 0.023$). For General Health ($R^2 = 0.28$, $p = 0.006$): more comorbidity ($\beta = -7.46$, 95% CI: -13.82 to -1.10, $p = 0.021$) and older age ($\beta = -0.42$, 95% CI: -0.78 to -0.06, $p = 0.024$).

Sociodemographic disparities, healthcare utilization, and rehabilitation access

Significant 12-month outcome disparities were evident across sex, employment status, and comorbidity burden. Men and employed individuals scored consistently higher than women and unemployed individuals on most domains (e.g., Physical Functioning: 80.8 ± 16.2 vs. 66.1 ± 20.1 , $p < 0.001$; employed 78.2 ± 17.1 vs. unemployed 63.5 ± 21.3 , $p = 0.001$), and patients with two or more comorbidities scored markedly lower than those with none (Physical Functioning 60.6 ± 22.8 vs. 82.1 ± 14.6 , $p < 0.001$).

During the 12-month follow-up, a substantial proportion of patients continued to require medical care (47.3% pulmonology consultations, 22.6% cardiology follow-up, 6.5% home oxygen, 5.4% pulmonary embolism), yet rehabilitation utilization remained low: 58.1% received no rehabilitation at all, 29.0% underwent Stage I inpatient rehabilitation only, and just 12.9% accessed structured Stage II post-discharge rehabilitation. Patients receiving Stage II rehabilitation

showed numerically – though not statistically significantly – higher 12-month Physical Functioning and Mental Health scores than those without.

DISCUSSION

This 12-month prospective study demonstrates that recovery following COVID-19 pneumonia is a complex, heterogeneous, and multisystem process extending well beyond the acute phase of infection. The findings confirm that SARS-CoV-2 infection cannot be regarded solely as a transient respiratory disease, but rather as a condition with sustained effects on the pulmonary structure and function, immune system homeostasis, and health-related quality of life [13–17]. Pulmonary recovery was incomplete and non-uniform: although gradual improvement in spirometric parameters was observed, a clinically relevant proportion of patients continued to exhibit restrictive ventilatory patterns and reduced diffusion capacity at 12 months, particularly following severe and critical COVID-19 levels. Persistent inflammatory and fibrotic radiological changes on chest computed tomography showed only partial resolution and were closely associated with functional impairment, thereby underscoring the long-term interaction between structural lung damage and physiological recovery, consistent with international longitudinal studies [11, 18–20].

Beyond pulmonary sequelae, the study provides important insight into long-term immune system recovery. Immunological normalization did not follow a linear or uniform trajectory; persistent alterations in cellular immunity, including changes in activated T lymphocytes, CD8+ T-cell populations, and NK cells, were associated with ongoing respiratory symptoms, fatigue, and reduced exercise tolerance, suggesting that sustained immune dysregulation contributes to symptom persistence even after clinical stabilization [27–29]. A particularly novel finding is the paradoxical activation of innate and mucosal immune components during recovery: complement C3c and IgA concentrations increased progressively despite a parallel decline in overt clinical symptoms, while IgG and IgM remained relatively stable. This dissociation between clinical improvement and immune activation suggests that complement and IgA responses may reflect prolonged immune remodeling or altered immune homeostasis rather than ongoing tissue-damaging inflammation, consistent with the emerging concept of post-COVID immune endotypes [32–36]. Exploratory clinical-immunological associations further revealed that patients with persistent symptoms exhibited specific immune signatures – altered T-cell activation profiles and reduced NK cell counts – supporting the hypothesis that symptom clusters in post-COVID condition correspond to

biologically distinct immune endotypes involving differential contributions of cellular, humoral, and innate immune pathways.

Health-related quality of life improved gradually during follow-up but did not fully normalize in all patients, particularly among those with more severe acute disease and limited access to structured rehabilitation, mirroring findings from other national cohorts [23–26]. In summary, this study integrates pulmonary, radiological, immunological, and quality-of-life data to provide a comprehensive view of long-term recovery after COVID-19 pneumonia. The findings suggest that persistent post-COVID symptoms are more likely driven by heterogeneous immune recovery trajectories and incomplete structural lung repair than by ongoing systemic inflammation alone. Recognition of distinct post-COVID immune endotypes may help explain the marked clinical heterogeneity observed among COVID-19 survivors and supports the development of personalized, risk-adapted follow-up and rehabilitation strategies.

CONCLUSIONS

1. Following severe and critical COVID-19 pneumonia, a significant improvement in pulmonary function parameters (FVC, FEV₁, VC) was observed over the 12-month follow-up period, which indicates gradual recovery of respiratory function; however, pulmonary diffusing capacity (DLCO) recovered more slowly and remained clinically significantly reduced in a subset of patients after one year.
2. The dynamics of radiological lung abnormalities after COVID-19 pneumonia paralleled functional recovery trends: structural lung changes gradually regressed over time, yet residual radiological abnormalities persisted in a proportion of patients, reflecting incomplete recovery of lung parenchyma.
3. Analysis of immune system parameters revealed a heterogeneous recovery trajectory: lymphocyte counts and their subpopulations (CD4+, CD8+, NK, and B cells), as well as activated T lymphocytes, demonstrated non-uniform temporal changes, while humoral immunity was characterized by a paradoxical, progressive increase in IgA concentrations, a decrease in IgM levels, and stable IgG and IgE concentrations.
4. Evaluation of the associations between the pulmonary function parameters, radiological lung abnormalities, and immunological markers revealed selective and heterogeneous relationships: poorer functional and structural lung outcomes were associated with alterations in specific immunological markers; however, these associations

were not consistent across all immunological parameters assessed.

5. Assessment of the health-related quality of life demonstrated significant improvement in the physical and mental health domains over the 12 months; nevertheless, most SF-36 domain scores remained lower than the normative values of the general Lithuanian population. A slower recovery of quality of life was observed among women, unemployed individuals, and patients with a higher burden of chronic comorbidities.
6. A substantial gap was identified between the persistent healthcare needs of patients recovering from severe COVID-19 pneumonia and the rehabilitation services actually provided, highlighting the importance of comprehensive, individualized, and long-term patient monitoring and rehabilitation.

PRACTICAL IMPLICATIONS

The findings of this study have direct practical relevance for the clinical management of patients recovering from severe and critical COVID-19 pneumonia. The results support the need for long-term, structured monitoring of respiratory function, immune status, and health-related quality of life for at least 12 months following acute illness, particularly in patients with persistent functional or radiological lung impairment.

The identified selective associations between pulmonary function, radiological changes, and immunological parameters suggest that specific immune markers (activated T lymphocytes, NK cells, IgA, and components of the complement system) may serve as additional biological indicators to help identify patients at risk of delayed recovery and persistent post-COVID symptoms.

The identification of high-risk groups – notably, women, unemployed individuals, and patients with multiple chronic comorbidities – supports the implementation of a risk-based, personalized post-COVID care model, enabling an early referral to a multidisciplinary follow-up and rehabilitation.

Furthermore, the quality-of-life findings emphasize the necessity of integrating not only physical but also psycho-emotional and social rehabilitation components into post-COVID care. The observed mismatch between the patients' ongoing healthcare needs and the rehabilitation services provided underscores the need for structured post-COVID care programs and national rehabilitation guidelines.

The results may also inform healthcare service planning, optimization of resource allocation, and the development of future multicenter studies focused on the biological mechanisms of post-COVID syndrome and targeted therapeutic interventions.

ARTICLES PUBLISHING THE DISSERTATION RESULTS

1. **Strumiliene E, Urboniene J, Jurgauskiene L, Zeleckiene I, Bludzius R, Malinauskiene L, Zablockiene B, Jancoriene L.** Long-term pulmonary sequelae and immunological markers in patients recovering from severe and critical COVID-19 pneumonia: a comprehensive follow-up study. *Medicina (Kaunas)*. 2024;60(12):1954.
2. **Strumiliene E, Malinauskiene L, Zablockiene B, Jancoriene L.** Twelve-month health-related quality of life recovery following COVID-19 hospitalization: a prospective cohort study from Lithuania. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(9):1657.
3. **Strumiliene E, Malinauskiene L, Urboniene J, Jurgauskiene L, Zablockiene B, Jancoriene L.** Clinical and immunological recovery trajectories in severe COVID-19 survivors: a 12-month prospective follow-up study. *Viruses*. 2025;17(12):1610.

REFERENCES

1. **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.
2. **World Health Organization (WHO).** Coronavirus (COVID-19) dashboard. Aug 18, 2020. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
3. **Msemburi W, Karlinsky A, Knutson V, Aleshin-Guendel S, Chatterji S, Wakefield J.** The WHO estimates of excess mortality associated with the COVID-19 pandemic. *Nature*. 2023;613(7942):130–7.
4. **OECD/European Observatory on Health Systems and Policies.** State of Health in the EU. OECD Publishing, Paris; 2023. Available at: https://www.oecd.org/en/publications/lithuania-country-health-profile-2023_5ed683c8-en.html.
5. **Pizzato M, Gerli AG, La Vecchia C, Alicandro G.** Impact of COVID-19 on total excess mortality and geographic disparities in Europe, 2020–2023: a spatio-temporal analysis. *Lancet Reg Health Eur*. 2024;44:100996.
6. **Taher MK, Salzman T, Banal A, Morissette K, Domingo FR, Cheung AM, et al.** Global prevalence of post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2025;45(3):112–38.
7. **Wu N, Joyal-Desmarais K, Ribeiro PAB, Vieira AM, Stojanovic J, Sanuade C, et al.** Long-term effectiveness of COVID-19 vaccines against infections, hospitalisations, and mortality in adults. *Lancet Respir Med*. 2023;11(5):439–52.
8. **World Health Organization (WHO).** Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. Mar 28, 2022. Available at: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(COVID-19\)-post-COVID-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(COVID-19)-post-COVID-19-condition)
9. **Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al.** More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144.
10. **Mainous AG 3rd, Bao S, Goldman M.** Editorial: Long COVID: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1615692.
11. **Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al.** 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747–54.
12. **Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al.** Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine*. 2021;38:101019.
13. **Huang L, Li X, Gu X, Zhang H, Ren L, Guo L, et al.** Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):863–76.
14. **Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A.** Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of one-year follow-up studies. *Pathogens*. 2022;11(2):269.
15. **Hou Y, Gu T, Ni Z, Shi X, Ranney ML, Mukherjee B.** Global prevalence of long COVID, its subtypes and risk factors: an updated systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2025;12(9):ofaf533.
16. **Mudgal SK, Gaur R, Rulaniya S, T L, Agarwal R, Kumar S, et al.** Pooled prevalence of long COVID-19 symptoms at 12 months and above follow-up period: a systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(3):e36325.
17. **Muthuka JK, Nzioki JM, Kelly JO, Musangi EN, Chebungei LC, Nabaweesi R, et al.** Prevalence and Predictors of Long COVID-19 and the Average Time to Diagnosis in the General Population. *COVID*. 2024;4(7):968–81.
18. **Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, Vilaró J.** Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2021;27(4):328–37.
19. **Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al.** 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–32.
20. **Bretas DC, Leite AS, Mancuzo EV, Prata TA, Andrade BH, Oliveira JDGF, et al.** Lung function six months after severe COVID-19: does time, in fact, heal all wounds? *Braz J Infect Dis*. 2022;26(3):102352.
21. **Mansour TMM, Abd Elrady Ahmed Teleb A, Abdalla H, Abd Elnaser MM, El-Baroudy MM, El-Moez Mohammed HA.** Chronic pulmonary complications after COVID-19: an observational study of post-infection lung changes over two years. *Chest Pulm*. 2025; 4(1):100208.
22. **Zhang H, Li X, Huang L, Gu X, Wang Y, Liu M, et al.** Lung-function trajectories in COVID-19 survivors after discharge: a two-year longitudinal cohort study. *EclinicalMedicine*. 2022;54:101668.
23. **Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al.** Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID). *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1275–87.
24. **Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, McCarthy D, et al.** Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts physical function, cognitive function, health-related quality of life, and participation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022;101(1):48–52.
25. **Saverino A, Zsirai E, Sonabend R, Gaggero L, Cevasco I, Pistarini C, Cremonesi P.** Health related quality of life in COVID-19 survivors discharged from acute hospitals. *F1000Research*. 2021;10:282.
26. **Chen KY, Li T, Gong FH, Zhang JS, Li XK.** Predictors of health-related quality of life and influencing factors for COVID-19 patients. *Front Psychiatry*. 2020;11:668.
27. **Peghin M, De Martino M, Palese A, Gerussi V, Bontempo G, Graziano E, et al.** Post-COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(8):1140–8.
28. **Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin JB, Olsson A, et al.** Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158–68.e14.
29. **Tsao T, Buck AM, Grimbirt L, LaFranchi BH, Altamirano Poblano B, Fehrman EA, et al.** Long COVID is associated with lower percentages of mature, cytotoxic NK cell phenotypes. *J Clin Invest*. 2025;135(4):e188182.
30. **Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernández-Molina G.** New onset of autoimmune diseases following COVID-19 diagnosis. *Cells*. 2021;10(12):3592.
31. **Saad MA, Alfishawy M, Nassar M, Mohamed M, Esene IN, Elbendary A.** COVID-19 and autoimmune diseases: a systematic review of reported cases. *Curr Rheumatol Rev*. 2021;17(2):193–204.
32. **Holter JC, Pischke SE, de Boer E, Lind A, Jenum S, Holten AR, et al.** Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(40):25018–25.
33. **Lo MW, Kemper C, Woodruff TM.** COVID-19: Complement, coagulation, and collateral damage. *J Immunol*. 2020;205(6):1488–95.
34. **Baillie KDH, Davies HE, Keat SBK, Ladell K, Miners KL, Jones SA, et al.** Complement dysregulation is a prevalent and therapeutically amenable feature of long COVID. *Med*. 2024;5(3):239–53.e5.

35. **Zinellu A, Mangoni AA.** Serum complement C3 and C4 and COVID-19 severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2021;12: 696085.
36. **Fehr AR, Perlman S.** Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1–23.
37. **Gao Y, Cai C, Adamo S, Biteus E, Kamal H, Dager L, et al.** Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. *Nat Immunol.* 2025;26(5):692–705.
38. **Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B.** Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1593–607.
39. **Hermans LE, Wasserman S, Xu L, Eikelboom J.** Long COVID prevalence and risk factors in adults residing in middle- and high-income countries. *BMJ Glob Health.* 2025;10(4): e017126.
40. **Antonio GE, Wong KT, Hui DS, Wu A, Lee N, Yuen EH, et al.** Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology.* 2003;228(3):810–5.
41. **Chung M, Bernheim A, Mei X, Zhang N, Huang M, Zeng X, et al.** CT Imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology.* 2020;295(1):202–7.
42. **Rugiene R, Dadoniene J, Venalis A.** Adaptation of health-related quality of life (“SF-36”) questionnaire, its validation and assessment of performance for control group and patients with rheumatoid arthritis. *Medicina (Kaunas).* 2005;41(3):232–9.
43. **Ware J, Snow K, Kosinski M, Gandek B.** SF-36 health survey: manual and interpretation guide. Lincoln, RI: Quality Metric Inc; 1993.
44. **Samsa G, Edelman D, Rothman ML, Williams GR, Lipscomb J, Matchar D.** Determining clinically important differences in health status measures. *Pharmacoeconomics.* 1999;15(2):141–55.
45. **Krančiukaitė D, Rastenyte D, Jureniene K.** Evaluation of the quality of life in the population of Kaunas City using the SF-12 questionnaire. *Medicina (Kaunas).* 2007;43(6):501–7.

Terminės abliacijos, kontroliuojant kompiuterine tomografija, stereotaksinės kūno spindulinės terapijos ir chirurginio gydymo klinikinių rezultatų palyginimas gydant piktybinius darinius plaučiuose: prospektyviojo tyrimo duomenys

COMPUTED TOMOGRAPHY-GUIDED THERMAL ABLATION, STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY AND SURGICAL RESECTION FOR MALIGNANT LUNG TUMOURS: CLINICAL OUTCOMES FROM A PROSPECTIVE STUDY

AURIMAS MAČIONIS

LSMU MA Radiologijos klinika

Santrauka. 2026 m. birželio 15 d. viešajame Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos ir sveikatos mokslų krypties tarybos posėdyje Aurimas Mačionis sėkmingai apgynė daktaro disertaciją „Piktybinių navikų plaučiuose terminė abliacija kontroliuojant kompiuterine tomografija: klinikinio efektyvumo, saugumo ir poveikio kvėpavimo funkcijai tyrimas“. Disertacija rengta 2021–2025 m. Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Radiologijos klinikoje. Šiame straipsnyje pateikiami pagrindiniai disertacijos rezultatai.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Marius Žemaitis (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Disertacijos gynimo taryba:

prof. dr. Giedrius Barauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Elona Juozaitytė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

doc. dr. Neringa Vagulienė (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

prof. dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

doc. dr. Mindaugas Račkauskas (Floridos universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Summary. Aurimas Mačionis successfully defended a doctoral dissertation “Computed tomography-guided thermal ablation of malignant lung tumors: a study of clinical efficacy, safety, and impact on pulmonary function” at the open session of the Medical Research Council of the Lithuanian University of Health Sciences on June 15, 2026. The dissertation has been prepared at the Department of Radiology at the Medical Academy of the Lithuanian University of Health Sciences during the period of 2021–2025. This article presents the main results of the dissertation.

Scientific Supervisor:

Prof. Dr. Marius Žemaitis (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

The Defense Council:

Prof. Dr. Giedrius Barauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. Dr. Elona Juozaitytė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Assoc. Prof. Dr. Neringa Vagulienė (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Prof. Dr. Algirdas Edvardas Tamošiūnas (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

Assoc. Prof. Dr. Mindaugas Račkauskas (University of Florida, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1968>

IVADAS

Plaučių vėžys išlieka viena pagrindinių su vėžiu susijusio mirtingumo priežasčių pasaulyje, o plaučiai yra viena dažniausių kitų organų navikų metastazavimo vietų [1, 2]. Radikalaus lokalaus gydymo pasirinkimas ankstyvos stadijos nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu (NSLPV) arba oligometastatinė liga sergantiems pacientams apima terminę abliaciją (TA), kontroliuojant kompiuterine tomografija (KT), stereotaksinę kūno spindulinę terapiją (SBRT) ir chirurginę rezekciją. TA vis plačiau taikoma kaip minimaliai invazinis, plaučių parenchimą tausojantis gydymo metodas, ypač didelės chirurginės rizikos arba neoperuotiems pacientams, o tai patvirtinama tiek CIRSE [3], tiek NCCN [4], tiek Intervencinės radiologijos draugijos [5] gairėse, kuriose TA rekomenduojama taikyti pacientams, kuriems nustatyti potencialiai operotini (iki 3 cm) navikai, tačiau chirurginis gydymas negalimas dėl gretutinių ligų. Šis gydymo metodas taip pat gali būti taikomas pacientams, kuriems nustatyti keli pirminiai navikai arba lokoregioninis atsinaujinimas. SBRT yra pripažinta neinvazinė alternatyva [6]. Chirurginė rezekcija išlieka standartiniu gydymo metodu pacientams, kurių funkcinė būklė yra gera [7], tačiau reikšminga pacientų dalis dėl gretutinių ligų arba prastos plaučių funkcijos nėra tinkama chirurginiam gydymui.

Nors visų trijų metodų klinikinis veiksmingumas atskirai gerai aprašytas, tiesioginių, vieno centro sąlygomis atliktų palyginamųjų tyrimų, kuriuose vertinamos ne tik onkologinės baigtys, bet ir poveikis kvėpavimo funkcijai bei su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei (SSGK), stinga. Daugelyje ankstesnių tyrimų plaučių funkcijos pokyčiai vertinti tik pagal bendruosius spirometrijos rodiklius, neanalizuojant regioninių plaučių perfuzijos pokyčių. Lietuvoje plaučių navikinių darinių TA procedūros kol kas atliekamos tik pavieniais atvejais, o mokslo publikacijų šia tema nėra.

Tyrimo tikslas – palyginti TA, kontroliuojant KT, SBRT ir chirurginio gydymo saugumą, poveikį kvėpavimo funkcijai bei gyvenimo kokybei ir onkologinius rezultatus, gydant pacientus, kuriems nustatyti piktybiniai plaučių navikai.

TYRIMO METODAI

Tyrimo planas ir etika

Atliktas prospektyvusis, neatsitiktinės imties, vieno centro palyginamasis tyrimas Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose. Tyrimui pritarė Kauno regioninis biomedicininis tyrimų etikos komitetas (protokolo Nr. 2022-BE-10-0015), tyrimas registruotas „ClinicalTrials.gov“ (identifikatorius NCT07272356). Iš visų dalyvių gautas raštiškas informuotas sutikimas.

Tiriamoji populiacija

Pacientai į tyrimą įtraukti nuosekliai nuo 2022 m. lapkričio iki 2024 m. lapkričio mėn. Įtraukimo kriterijai: suaugę pacientai, turintys histologiškai patvirtintą ankstyvos stadijos (Tis–T2) NSLPV, negydytą sistemine terapija, arba oligometastazinę plaučių ligą (iki penkių židinių), visi židiniai iki 3 cm, lokalizuoti periferinėje plaučių dalyje, tinkami bent vienam iš trijų radikalaus gydymo metodų, dokumentuotas daugiadalykės gydytojų specialistų komandos (DGSK) patvirtinimas dėl tinkamumo skirti gydymą. Atmetimo kriterijai: centriniai plaučių navikai, daugiau nei penki arba difuziniai židiniai, anksčiau taikytas lokalus gydymas tam pačiam židiniui, sunki koagulopatija arba kontraindikacijos bendrinei nejautrai. Iš 70 kriterijus atitikusių pacientų į galutinę analizę įtraukti 68: TA grupė – 20, SBRT grupė – 29, chirurgijos grupė – 19 pacientų.

Gydymo metodika

TA (18 pacientų – mikrobangų abliacija, 2 – kriobliacija) atlikta kontroliuojant KT, taikant bendrinę nejautrą, procedūra laikyta sėkminga, kai abliacinė zona visiškai dengė buvusio naviko kraštus, užtikrinant ne mažesnę kaip 15 mm saugią kraštų ribą pirminiams navikams ir 8–10 mm – metastazėms. Visos TA procedūros užbaigtos punkcijos kanalo embolizacija. SBRT atlikta naudojant „TrueBeam™“ linijinį greitintuvą, planavimą grindžiant 4D kompiuterine tomografija ir RTOG 0813/0915 rekomendacijomis, vidutinė biologiškai ekvivalentinė dozė (BED10) – 100 Gy (intervalas 72–151,2 Gy). Chirurginės rezekcijos buvo atliekamos taikant bendrinę nejautrą ir atviros torakotomijos būdu. Daugumai pacientų atliktos anatomicinės rezekcijos – lobektomija arba segmentektomija – kartu su limfadenektomija.

Vertinti rodikliai

Komplikacijos klasifikuotos pagal CIRSE kriterijus (1–6 laipsniai). Plaučių perfuzijos SPECT/KT (99mTc-MAA) bei plaučių funkcijos tyrimai (spirometrija, difuzinė geba anglies monoksidui, DLCOc) atlikti prieš gydymą ir praėjus 3 mėn. po jo. Perfuzijos defektai vertinti pusiau kiekybine 0–4 balų sistema, parengta remiantis PIOPED ir 2019 m. EANM kriterijais. Ligos atkrytis (lokalus, regioninis, atokusis) ir išgyvenamumo rodikliai (bendras, be ligos atkryčio) vertinti pagal radiologinės stebėsenos duomenis. Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė (SSGK) vertinta SF-36 klausimynu prieš gydymą ir praėjus 1 mėn. po gydymo pabaigos.

Statistinė analizė

Duomenys analizuoti naudojant „SPSS 29.0/30.0“ programinę įrangą. Kiekybiniai kintamieji lyginti Studento t, Mano-Vitnio U, vienfaktorine ANOVA arba Kruskalo-Voliso testais, priklausomai nuo pasiskirstymo pobūdžio, kokybiniai kintamieji – chi

Disertacijos

kvadrato arba Fišerio tiksluoju testu. Išgyvenamumas vertintas Kaplano-Mejerio metodu, grupėms palyginti taikytas Gehano-Breslovo-Vilkoksono testas. Statistiškai reikšmingu laikytas $p < 0,05$.

REZULTATAI

Pacientų ir židinių charakteristikos

Į tyrimą įtraukti 68 pacientai (57,4 proc. vyrų), amžiaus vidurkis – $70,2 \pm 8,9$ m., grupės pagal amžių ir ECOG funkcinės būklės indeksą reikšmingai nesiskyrė ($p > 0,05$). Iš viso gydyti 77 navikiniai židiniai, dažniausia histologinė forma – adenokarcinoma (39 židiniai). TA dažniausiai taikyta metastazėms (52,0 proc. TA grupės židinių), o pirminis NSLPV dažniau gydytas chirurginėmis procedūromis (94,7 proc. grupės židinių) arba SBRT (75,8 proc., $p = 0,002$) (1 lentelė).

Komplikacijos ir hospitalizacija

Bendras komplikacijų dažnis siekė 42,6 proc. ir statistiškai reikšmingai skyrėsi tarp terapinių grupių ($p < 0,05$): TA grupėje jis siekė 45,0 proc., didžiausias buvo chirurgijos (78,9 proc.), o mažiausias – SBRT (17,2 proc.) grupėje. Sunkių (didesnio nei trečio laipsnio) komplikacijų dažnis tarp grupių reikšmingai nesiskyrė (11,8 proc. iš viso, $p = 0,284$) (2 lentelė). TA grupėje dažniausia komplikacija buvo pneumotoraksas (8 iš 20 pacientų), daugeliu atvejų gydytas konservatyviai arba trumpalaikiu drenavimu. Chirurgijos grupėje fiksuotos dvi ketvirto laipsnio komplikacijos, dėl kurių prireikė revizinės torakotomijos. Hospitalizacijos trukmės mediana: chirurgija – 14 d. (IQR – 9–22 d.), TA – 3 d. (IQR – 2–5 d.), SBRT – 0 d. (IQR – 0–0,5 d.). Chirurgijos grupės hospitalizacija buvo reikšmingai ilgesnė nei TA ir SBRT grupių ($p < 0,001$), o skirtumas tarp TA ir SBRT reikšmingumo ribos nepasiekė ($p = 0,065$).

Plaučių perfuzija ir funkcija

Bendrosios kohortos analizė parodė, kad pažeisto plaučio perfuzija po gydymo reikšmingai sumažėjo nuo 51,5 proc. iki 48,0 proc. ($p = 0,002$), o tūris nuo 1 635 ml iki 1 413 ml ($p = 0,002$), tačiau pogrupių analizė parodė, kad šis pokytis buvo susijęs išskirtinai su chirurgine rezekcija: pažeisto plaučio perfuzija sumažėjo nuo 54,0 iki 41,0 proc. ($p = 0,002$), o tūris – nuo 1 750 iki 1 303 ml ($p < 0,001$). TA ir SBRT grupėse perfuzija ir tūris reikšmingai nepakito ($p > 0,05$). Chirurgijos grupės pažeisto plaučio perfuzijos ir tūrio sumažėjimas buvo reikšmingai didesnis nei TA (atitinkamai – $p =$

1 lentelė. Pacientų ir gydytų navikinių židinių charakteristikos

Rodiklis	Chirurgija (n = 19)	SBRT (n = 29)	TA (n = 20)	Iš viso (n = 68)	p reikšmė
Amžius, vidurkis $\pm$ SN, m	67,8 $\pm$ 7,9	72,5 $\pm$ 9,5	69,2 $\pm$ 8,5	70,2 $\pm$ 8,9	0,172
ECOG 0, n (proc.)	8 (42,1 proc.)	6 (20,7 proc.)	8 (40,0 proc.)	22	0,092
ECOG 1, n (proc.)	11 (57,9 proc.)	19 (65,5 proc.)	12 (60,0 proc.)	42	
ECOG 2, n (proc.)	0	4 (13,8)	0	4	
Gydytų židinių, n	19	33	25	77	
Pirminiai navikai, n (proc.)	18 (94,7 proc.) ^a	25 (75,8 proc.) ^a	12 (48,0 proc.) ^b	55	0,002
Metastazės, n (proc.)	1 (5,3 proc.) ^a	8 (24,2 proc.) ^a	13 (52,0 proc.) ^b	22	
Židinio dydis, vidurkis $\pm$ SN, mm	19,7 $\pm$ 5,8	19,7 $\pm$ 6,8	15,8 $\pm$ 6,9	18,4 $\pm$ 6,8	0,057

SN – standartinis nuokrypis; ECOG – funkcinės būklės indeksas.

Skirtingi viršutiniai indeksai (a, palyginti su b) žymi statistiškai reikšmingus skirtumus tarp grupių; vienodi indeksai (pvz., a ir a) rodo, kad tarp tų grupių skirtumų nėra.

2 lentelė. Komplikacijos ir hospitalizacijos trukmė pagal gydymo grupes

Rodiklis	Chirurgija	SBRT	TA	p reikšmė
Visų laipsnių komplikacijos, proc. (n)	78,9 (15 / 19)	17,2 (5 / 29)	45,0 (9 / 20)	< 0,05
Didesnės nei 3 laipsnio komplikacijos, proc. (n)	21,1 (4 / 19)	10,3 (3 / 29)	5,0 (1 / 20)	0,284
Hospitalizacijos trukmė, mediana (IQR), d.	14 (9–22)	0 (0–0,5)	3 (2–5)	< 0,001

IQR – interkvartilinis rėžis.

0,004 ir $p = 0,001$) bei SBRT (atitinkamai – $p = 0,002$ ir $p = 0,002$) grupėse. Bendroje imtyje ($n = 45$) FEV1 reikšmingai nepakito ($p > 0,05$), tačiau chirurgijos grupėje stebėta FEV1 ir FVC mažėjimo tendencija (atitinkamai – $p = 0,083$ ir $p = 0,078$). Prieš gydymą perfuzijos defektai nustatyti 60,3 proc. pacientų, dažniausiai TA grupėje (80,0 proc., $p = 0,006$), po gydymo naujų reikšmingų defektų neatsirado ($p > 0,05$).

Ligos atkrytis ir išgyvenamumas

Atkrytis nustatytas 29 pacientams (43,3 proc.), iš kurių 14 atvejų stebėsenos vaizdiniais tyrimais nustatytas dauginis atkrytis keliuose organuose. Išsami tirtos populiacijos atkryčio dažnio ir pobūdžio analizė pateikiama 3 lentelėje. Bendras atkrytis nustatytas 43,3 proc. pacientų: dažniausiai – SBRT (57,1 proc.), rečiau – chirurgijos (21,1 proc.) grupėje ($p = 0,049$), TA grupėje – 45,0 proc. Lokalaus atkryčio chirurgijos grupėje nenustatyta, o tarp TA (24,0 proc.) ir SBRT (31,3 proc.) grupių reikšmingo skirtumo nebuvo. Dauguma (5 iš 6) TA grupės lokalių atkryčių sėkmingai gydyti pakartotine TA, o pakartotine SBRT sėkmingai

pritaikyta tik vienu atveju iš dešimties. Regioninis atkrytis buvo reikšmingai dažnesnis SBRT (42,9 proc.) nei chirurgijos (10,5 proc.) grupėje ($p = 0,039$). TA grupėje nustatytas tarpinis regioninio atkryčio dažnis (20,0 proc.), be reikšmingų skirtumų, palyginti su SBRT arba chirurgijos grupėmis. SBRT gydyti pacientai turėjo maždaug keturgubai didesnę regioninio atkryčio riziką nei gydyti chirurgija arba TA (ŠS – 4,125; 95 proc. PI – 1,309–12,996; $p = 0,012$). Su gydymu susijusių mirčių nenustatyta, stebėsenos laikotarpiu mirė šeši pacientai (8,8 proc.). Porinių palyginimų analizė neparodė statistiškai reikšmingų bendrojo išgyvenamumo skirtumų tarp gydymo grupių. Tiriamosios populiacijos vidutinis išgyvenamumas be ligos siekė $10,9 \pm 5,7$ mėn. Pacientams, kuriems atlikta operacija, išgyvenamumas be ligos buvo statistiškai reikšmingai ilgesnis nei gydytiems SBRT – atitinkamai $12,4 \pm 4,2$ mėn. ir $9,9 \pm 6,7$ mėn. ($p = 0,047$) TA grupės vidutinis išgyvenamumas be ligos buvo $10,9 \pm 5,5$ mėn. ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė nei nuo chirurgijos grupės ($p = 0,279$), nei nuo SBRT grupės ($p = 0,098$).

Su sveikata susijusi gyvenimo kokybė

TA grupėje visų sričių SSGK rodikliai po gydymo pagerėjo, o keliose srityse pagerėjimas buvo statistiškai reikšmingas (veiklos apribojimai dėl fizinės sveikatos, energingumas, emocinė būseną, socialinis funkcionavimas, bendra sveikata; $p < 0,05$, palyginti su chirurginėmis procedūromis). SBRT grupėje šeši iš aštuonių rodiklių po gydymo pagerėjo, tarp SBRT ir TA grupių statistiškai reikšmingų SSGK pokyčių skirtumų nenustatyta. Baziniai SSGK rodikliai buvo geriausi chirurgijos grupėje, tačiau būtent šioje grupėje po gydymo stebėtas ryškiausias pablogėjimas daugumoje sričių (pvz., fizinis aktyvumas: $\Delta -15,3$, $p = 0,002$, palyginti su SBRT ir TA; veiklos apribojimai dėl fizinės sveikatos: $\Delta -31,7$, $p < 0,001$, palyginti su TA).

REZULTATŲ APTARIMAS

Komplikacijos ir hospitalizacijos trukmė

Tyrimo duomenys patvirtina, kad TA ir SBRT buvo susijusios su mažesniu komplikacijų dažniu ir trumpesne hospitalizacija, palyginti su chirurgine rezekcija, kuriai būdingas didžiausias komplikacijų dažnis ir ilgiausia hospitalizacija. Tai atitinka ankstesnių tyrimų rezultatus, rodančius reikšmingai didesnę infekcijų bei kvėpavimo nepakankamumo dažnį po lobektomijos, palyginti su mikrobangų abliacija (MBA) [8, 9]. Remiantis metaanalizės duomenimis, chirurginė rezekcija taip pat siejama su ilgesne hospitalizacijos trukme nei perkutaninės abliacijos atveju [10]. Dažniausia TA grupės komplikacija – pneumotoraksas, kuris daugeliu atvejų buvo valdomas konservatyviai

3 lentelė. Atkryčio dažnis pagal gydymo grupes

Atkrytis	Chirurgija, proc.	SBRT, proc.	TA, proc.	p reikšmė
Bendras*	21,1 ^a	57,1 ^b	45,0 ^{ab}	0,049
Lokalus**	0 ^a	31,3 ^b	24,0 ^b	0,026
Regioninis*	10,5 ^a	42,9 ^b	20,0 ^{ab}	0,039
Tolimasis*	10,5	28,6	20,0	0,326

* Apskaičiuota atsižvelgiant į pacientų skaičių. ** Apskaičiuota atsižvelgiant į židinių skaičių. Skirtingi viršutiniai indeksai (^a vs. ^b) žymi statistiškai reikšmingus skirtumus tarp grupių; vienodi indeksai (pvz., ^a-a) rodo, kad tarp tų grupių skirtumų nėra.

arba trumpalaikiu drenavimu, o tai atitinka ir kitų autorių duomenis apie MBA bei radiodažninės abliacijos (RDA) komplikacijų profilį [11].

Poveikis plaučių perfuzijai ir funkcijai

Vertinant kvėpavimo funkciją, ryškiausi pokyčiai stebėti po chirurginių procedūrų – perfuzinės funkcijos sumažėjimas buvo proporcingas pašalinto audinio tūriui, o tai atitinka literatūros duomenis [12–15]. Po TA perfuzijos ir tūrio pokyčiai paprastai yra minimalūs, nes abliacijos zonos yra nedidelės [16–18]. Šio straipsnio autorių rezultatai minėtą tendenciją patvirtino, nes tiek TA, tiek SBRT grupėse reikšmingų perfuzijos pokyčių nenustatyta. Nors bendrieji spirometrijos rodikliai (FEV_1 , FVC) reikšmingai nepakito nė vienoje grupėje, chirurgijos grupėje stebėta jų mažėjimo tendencija, atitinkanti ankstesnių tyrimų duomenis, patvirtinančius, jog chirurginis gydymas lemia didesnę plaučių funkcijos nuosmukį nei mažiau invazyvūs metodai [19, 20]. Šie rezultatai taip pat rodo, kad TA, panašiai kaip ir SBRT, yra plaučių funkciją tausojantis metodas, tinkamas pacientams, kuriems chirurginė intervencija kontraindikuotina [21, 22]. Plaučių perfuzijos scintigrafija gali padėti nustatyti besimptomę ar kliniškai nereikšmingą plaučių emboliją [23], kuri gali likti nepastebėta įprastuose KT tyrimuose ir turėti įtakos gydymo taktikos parinkimui ribinio operabilumo pacientams [24]. Gauti duomenys atitinka literatūroje aprašomą didelį atsitiktinės plaučių embolijos dažnį onkologinėmis ligomis pacientams [25, 26], todėl plaučių perfuzijos SPECT / KT vertėtų svarstyti kaip sudėtinę ištyrimo protokolo dalį, ypač ribinio operabilumo pacientams.

Ligos kontrolė ir atkrytis

Chirurginė rezekcija užtikrino geriausią vietinę ligos kontrolę – lokalaus atkryčio šioje grupėje nenustatyta, tačiau tai iš dalies paaiškinama tuo, kad dauguma chirurgiškai gydytų navikų buvo pirminiai periferiniai NSLPV, pašalinti atliekant lobektomiją. Reikšmingo skirtumo tarp TA ir SBRT grupių pagal lokalaus atkryčio dažnį nenustatyta, o tai atitinka Chen ir kt. metaanalizės duomenis apie panašius TA ir SBRT lokoregioninės kontrolės rezultatus ankstyvos stadijos NSLPV atvejais [27]. Dong ir kt. duomenimis, MBA gali būti pranašesnė už SBRT gydant kolorektalinio

Disertacijos

vėžio plaučių metastazes [28], o naujausi duomenys rodo, kad MBA rezultatai gali prilygti arba net pranokti SBRT [28–30]. Svarbus TA privalumas – galimybė veiksmingai pakartotinai gydyti vietinį atkrytį: atliktame tyrime penki iš šešių TA grupės lokalių atkryčių sėkmingai gydyti pakartotine abliacija, o pakartotinė SBRT sėkmingai pritaikyta tik vienu atveju iš dešimties. Regioninio atkryčio dažnis buvo reikšmingai didesnis SBRT grupėje, palyginti su chirurgija – SBRT gydytiems pacientams nustatyta maždaug keturis kartus didesnė regioninio atkryčio rizika.

Gyvenimo kokybė

TA ir SBRT grupėse SSGK rodikliai po gydymo išliko stabilūs arba pagerėjo, o chirurginė rezekcija, nepaisant geriausios vietinės ligos kontrolės, turėjo ryškiausią neigiamą poveikį SSGK. Duomenų apie SSGK po plaučių TA literatūroje itin mažai. Palusière ir kt. RDA grupėje nustatė padidėjusį nuovargį, tačiau bendri sveikatos rodikliai reikšmingai nepakito [31], o atliktame tyrime TA turėjo statistiškai reikšmingą teigiamą poveikį keliems SSGK rodikliams – tai galėtų būti susiję su MBA vyrovimu bei mažesniu procedūros invaziškumu. Panašias tendencijas – SSGK pablogėjimą po chirurginės procedūros su daliniu atsigavimu per metus – aprašė ir kiti autoriai, lyginę chirurgiją bei SBRT [32–34].

Tyrimo trūkumai

Tyrimas buvo vieno centro, neatsitiktinės imties, palyginti nedidelės imties, todėl tarp gydymo grupių išliko pacientų atrankos šališkumas – į SBRT ir TA grupes dažniau įtraukti silpnesnės funkcinės būklės arba operuoti netinkami pacientai. Tiriamoji populiacija buvo heterogeniška ir pagal naviko kilmę, nes pirminiai navikai ir metastazės tarp grupių pasiskirstė nevienodai, o daliai pacientų taikytas papildomas sisteminis gydymas galėjo paveikti ilgalaikės baigtis. Metodologiniai skirtumai tarp gydymo grupių bei santykinai trumpas stebėsenos laikotarpis riboja rezultatų apibendrinimą. Reikalingi didesnės apimties, daugiacentriai, atsitiktinės imties tyrimai, kurie leistų patikimiau palyginti šių trijų gydymo metodų rezultatus gydant navikinius plaučių židinius.

IŠVADOS

1. Chirurginė rezekcija buvo susijusi su didžiausiu komplikacijų skaičiumi bei ilgiausia hospitalizacija, palyginti su TA ir SBRT.
2. Chirurgijos grupės pacientų kvėpavimo funkcijos rodikliai prieš gydymą buvo geresni nei SBRT ir TA grupėse, tačiau po operacijos buvo stebėtas reikšmingas kvėpavimo funkcijos sumažėjimas, o TA ir SBRT grupėse kvėpavimo funkcija išliko stabili.

3. Chirurginė rezekcija siejama su mažesniu bendru, vietiniu ir regioniniu atkryčių dažniu bei ilgiausiu išgyvenamumu be ligos, palyginti su SBRT. Vis dėlto, palyginti su TA, nustatytas tik mažesnis vietinių atkryčių dažnis. Tarp TA ir SBRT statistiškai reikšmingų skirtumų nei pagal atkryčio dažnį, nei pagal išgyvenamumą be ligos nenustatyta.
4. TA ir SBRT užtikrino geresnę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, palyginti su chirurginėmis procedūromis. TA grupės pacientų fizinė ir psichologinė būklė po gydymo išliko stabili ar net reikšmingai pagerėjo.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

- **SPECT/KT įtraukimas į diagnostikos algoritmą.** Planuojant lokalių radikalių gydymą didelės chirurginės rizikos arba ribinio operabilumo pacientams, rekomenduojama atlikti trimatę plaučių perfuzijos scintigrafiją (SPECT/KT). Šis tyrimas leidžia tiksliau įvertinti plaučių perfuzinį rezervą ir nustatyti anksčiau nediagnozuotus perfuzijos sutrikimus, taip sumažinant pooperacinio kvėpavimo nepakankamumo riziką.
- **Individualizuotas gydymo metodo parinkimas.** Terminė abliacija ir stereotaksinė kūno spindulinė terapija nepablogina pacientų gyvenimo kokybės ir yra susijusios su mažesniu komplikacijų dažniu, todėl gali būti rekomenduojamos prastesnės bendrosios būklės pacientams, kuriems chirurginis gydymas nėra tinkamas.
- **Terminė abliacija ligai atsinaujinus.** Nustačius vietinio ligos atsinaujinimo požymių po radikalaus lokalaus gydymo, terminė abliacija turėtų būti svarstoma kaip vienas saugiausių pakartotinio lokalaus gydymo (reintervencijos) metodų, nes audiniams netaikomi kumuliacinio toksiškumo apribojimai, būdingi pakartotinei spindulinei terapijai.

STRAIPSNIAI, KURIUOSE PASKELBTI

DISERTACIJOS REZULTATAI

1. Mačionis A, Maziliauskienė G, Dubeikaitė R, Vajauskas D, Adukauskienė D, Nedzelskienė I, Žemaitis M. Improving outcomes of CT-guided malignant lung lesion microwave ablation by tract sealing using venous blood clot. *Diagnostics* (Basel). 2024;14(23):2631.
2. Mačionis A, Maziliauskienė G, Dubeikaitė R, Balčiūnaitė I, Galnaitienė G, Padervinskienė L, Matulionė J, Miliauskas S, Korobeinikova E, Jaruševičius L, Nedzelskienė I, Mišeikytė-Kaubrienė E, Vajauskas D, Žemaitis M. Treatment outcomes for malignant peripheral lung tumours: a prospective single-centre comparison of thermal ablation, surgery, and radiotherapy. *Medicina* (Kaunas). 2025;61(11):1972.
3. Mačionis A, Balčiūnaitė I, Galnaitienė G, Dubeikaitė R, Maziliauskienė G, Dimienė I, Nedzelskienė I, Mišeikytė-Kaubrienė E, Padervinskienė L, Miliauskas S, Vajauskas D, Žemaitis M. Dynamics of pulmonary perfusion and function following radical treatment for lung tumors: a prospective comparative study of surgery, radiotherapy, and thermal ablation. *Cancers*. 2026;18(8):1213.

LITERATŪRA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74:229–63.
2. Chen H, Stoltzfus KC, Lehrer EJ, Horn SR, Siva S, Trifiletti DM, et al. The epidemiology of lung metastases. *Front Med*. 2021;8:723396.
3. Venturini M, Cariati M, Marra P, Masala S, Pereira PL, Carrafiello G. CIRSE standards of practice on thermal ablation of primary and secondary lung tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020;43:667–83.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: non-small cell lung cancer. 2026.
5. Genshaft SJ, Suh RD, Abtin F, Baerlocher MO, Chang AJ, Dariushnia SR, et al. Society of Interventional Radiology multidisciplinary position statement on percutaneous ablation of non-small cell lung cancer and metastatic disease to the lungs. *J Vasc Interv Radiol*. 2021;32:1241.e1–12.
6. Videtic GMM, Donington J, Giuliani M, Heinzerling J, Karas TZ, Kelsey CR, et al. Stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: executive summary of an ASTRO evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2017;7:295–301.
7. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO clinical practice guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol*. 2021;32:1637–42.
8. Yao W, Lu M, Fan W, Huang J, Gu Y, Gao F, et al. Comparison between microwave ablation and lobectomy for stage I non-small cell lung cancer: a propensity score analysis. *Int J Hyperthermia*. 2018;34:1329–36.
9. Wang Y, Liu B, Cao P, Wang W, Wang W, Chang H, et al. Comparison between computed tomography-guided percutaneous microwave ablation and thoracoscopic lobectomy for stage I non-small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2018;9:1376–82.
10. Chan MV, Huo YR, Cao C, Ridley L. Survival outcomes for surgical resection versus CT-guided percutaneous ablation for stage I non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31:5421–33.
11. Carrafiello G, Mangini M, Fontana F, Di Massa A, Ierardi AM, Cotta E, et al. Complications of microwave and radiofrequency lung ablation: personal experience and review of the literature. *Radiol Med (Torino)*. 2012;117:201–13.
12. Arnon-Sheleg E, Haberfeld O, Kremer R, Keidar Z, Weiler-Sagie M. Head-to-head prospective comparison of quantitative lung scintigraphy and segment counting in predicting pulmonary function in lung cancer patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy. *J Nucl Med*. 2020;61:981–9.
13. Jeong YH, Lee H, Jang HJ, Park DW, Choi YY, Lee SJ. Predicting postoperative lung function using ventilation SPECT/CT in patients with lung cancer. *J Thorac Dis*. 2024;16:1054–62.
14. Moneke I, Von Nida C, Senbaklavaci O, Elze M, Meyer PT, Passlick B, et al. SPECT/CT accurately predicts postoperative lung function in patients with limited pulmonary reserve undergoing resection for lung cancer. *J Clin Med*. 2024;13:6111.
15. Toney LK, Wanner M, Miyaoka RS, Alessio AM, Wood DE, Vesselle H. Improved prediction of lobar perfusion contribution using technetium-99m-labeled macroaggregate of albumin SPECT/CT with attenuation correction. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148:2345–52.
16. Sebek J, Taeprasartsit P, Pathomparai C, Dupuy DE, Wibowo H, Prakash P. Computational modeling of microwave ablation of lung tumors: assessment of model-predictions against post-treatment imaging. *Med Phys*. 2025;52:e17897.
17. Parvizi N, Chung D, Little MW, Gleeson FV, Anderson EM. Does perfusion CT play a role in the evaluation of percutaneous microwave-ablated lung tumours? *Clin Radiol*. 2016;71:1137–42.
18. Liu B, Li C, Sun X, Zhou W, Sun J, Liu H, et al. Assessment and prognostic value of immediate changes in post-ablation intratumor density heterogeneity of pulmonary tumors via radiomics-based computed tomography features. *Front Oncol*. 2021;11:615174.
19. Wang Y, Yuan Z. Comparison of changes in pulmonary function after SBRT vs. surgery for early-stage non-small cell lung cancer: a prospective real-world observational study. *Int J Radiat Oncol*. 2025;123:e224.
20. Li B, Gao S, Mao J, Yang Z, Chen Y, Wang X, et al. A retrospective study of microwave ablation and thoracoscopic surgery for multiple primary lung cancer: a propensity score matching analysis. *Front Surg*. 2025;12:1547048.
21. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, Ng T, Tan AD, Sharma A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: results from the ACOSOG Z4033 (Alliance) Trial. *Cancer*. 2015;121:3491–8.
22. Li Z, Zhao F, Wang G, Xue G, Wang N, Cao P, et al. Changes in the pulmonary function of CT-guided microwave ablation for patients with malignant lung tumors. *J Cancer Res Ther*. 2023;19:1669–74.
23. Le Roux PY, Le Pennec R, Salaun PY, Zuckier LS. Scintigraphic diagnosis of acute pulmonary embolism: from basics to best practices. *Semin Nucl Med*. 2023;53:743–51.
24. Mallaev M, Chirindel AF, Lardinois D, Tamm M, Vija AH, Cachovan M, et al. 3D-Quantitated SPECT/CT: impact on intended management compared to lung perfusion scan in marginal candidates for pulmonary resection. *Clin Lung Cancer*. 2023;24:621–30.
25. Li Y, Shang Y, Wang W, Ning S, Chen H. Lung cancer and pulmonary embolism: what is the relationship? A Review. *J Cancer*. 2018;9:3046–57.
26. Hua X, Han SH, Wei SZ, Wu Y, Sha J, Zhu XL. Clinical features of pulmonary embolism in patients with lung cancer: a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2019;14:e0223230.
27. Chen D, Zhao M, Xiang X, Liang J. Percutaneous local tumor ablation vs. stereotactic body radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135:1517–24.
28. Dong T, Fan H, Lyu J, Shi Y, Hu P, Wu X, et al. A retrospective study comparing the efficacy of microwave ablation and stereotactic body radiotherapy in colorectal cancer lung metastases. *Oncol Lett*. 2024;28:322.
29. Laeseke P, Ng C, Ferko N, Naghi A, Wright GWJ, Zhang Y, et al. Stereotactic body radiation therapy and thermal ablation for treatment of NSCLC: a systematic literature review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2023;182:107259.
30. Nour-Eldin NEA, Exner S, Al-Subhi M, Naguib NNN, Kaltenbach B, Roman A, et al. Ablation therapy of non-colorectal cancer lung metastases: retrospective analysis of tumour response post-LITT, RFA and MWA. *Int J Hyperthermia*. 2017;33:820–9.
31. Palussière J, Chomy F, Savina M, Deschamps F, Gaubert JY, Renault A, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in patients ineligible for surgery: results of a prospective multicenter phase II Trial. *J Cardiothorac Surg*. 2018;13:91.
32. Schwartz RM, Alpert N, Rosenzweig K, Flores R, Taioli E. Changes in quality of life after surgery or radiotherapy in early-stage lung cancer. *J Thorac Dis*. 2019;11:154–61.
33. Samson P, Perez M, Carpenter L, Roach MC, Bradley JD, Kozower B, et al. Comparing prospective quality of life assessments among clinical stage I non-small cell lung cancer patients receiving surgery versus stereotactic body radiation therapy at one year. *Int J Radiat Oncol*. 2020;108:e81–2.
34. Iovoli AJ, Yu B, Ma SJ, Farrugia MK, Dexter EU, Yendamuri S, et al. Quality of life after stereotactic body radiation therapy or surgery for early-stage NSCLC: a systematic review. *JTO Clin Res Rep*. 2022;3:100417.

Vienerių metų eleksaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio taikymo patirtis Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre

ONE-YEAR EXPERIENCE WITH ELEXACAFTOR / TEZACAFTOR / IVACAFTOR THERAPY AT THE ADULT CYSTIC FIBROSIS CENTRE

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Cistinės fibrozės transmembraninio laidumo regulatoriaus (CFTR) modulatoriai iš esmės pakeitė cistinės fibrozės (CF) gydymo galimybes. Realiosios klinikinės praktikos duomenys svarbūs vertinant jų veiksmingumą ir saugumą skirtingose pacientų populiacijose. **Tikslas.** Įvertinti vienerių metų eleksaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio taikymo patirtį Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre. **Metodai.** Atlikta retrospektyvioji 2024–2026 m. CFTR modulatoriais gydytų suaugusių CF sergančių pacientų demografinių ir klinikinių duomenų analizė. Vertinti plaučių funkcijos, chloridų koncentracijos prakaitė, kūno masės indekso (KMI), egzokrininės kasos funkcijos, emocinės sveikatos, kvėpavimo takų mikrobiologinių tyrimų ir CF paūmėjimų pokyčiai bei gydymo saugumas. Rodikliai vertinti prieš pradedant gydymą ir po 1, 3, 6 bei 12 mėn. **Rezultatai.** Į analizę įtrauktas 21 pacientas, vidutinis amžius – $28,48 \pm 6,91$ metų. FEV₁ jau po vieno gydymo mėnesio padidėjo nuo $53,10 \pm 29,16$ iki $61,75 \pm 29,57$ proc. normos ($p = 0,005$), o FVC – nuo $65,48 \pm 24,53$ iki $72,45 \pm 23,07$ proc. normos ($p = 0,002$); pagerėjimas išliko per 12 mėn. gydymo laikotarpį. Chloridų koncentracija prakaitė po vieno mėnesio sumažėjo nuo $74,86 \pm 25,41$ iki $41,86 \pm 19,34$ mmol/l ($p = 0,008$), o po 12 mėn. – $30,30 \pm 15,22$ mmol/l. KMI nuosekliai didėjo nuo $20,51 \pm 2,99$ iki $22,42 \pm 2,72$ kg/m². CF paūmėjimų skaičiaus mediana sumažėjo nuo 1 (Q1–Q3 – 0–3) iki 0 (0–1) ($p = 0,005$), o dėl CF paūmėjimų stacionare praleistų dienų skaičiaus mediana – nuo 22 (0–53,25) iki 0 (0–10) d. ($p = 0,002$). Pacientų, kuriems bent kartą nustatytas *Staphylococcus aureus*, dalis sumažėjo nuo 85,0 iki 20,0 proc. ($p < 0,001$), o *Pseudomonas aeruginosa* – nuo 55,0 iki 25,0 proc. ($p = 0,031$). CFTR modulatoriai buvo gerai toleruojami. Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė keturiems pacientams (19,0 proc.); jos buvo laikinos, o atnaujinus gydymą nepasikartojo. **Išvados.** Vienerių metų realiosios klinikinės praktikos patirtis parodė, kad gydymas CFTR modulatoriais buvo susijęs su ankstyvu ir išliekančiu plaučių funkcijos pagerėjimu, ryškiu chloridų koncentracijos prakaitė sumažėjimu, KMI didėjimu, retesniais CF paūmėjimais ir mažesniu dėl jų stacionare praleistų dienų skaičiumi. Taip pat sumažėjo pacientų, kuriems nustatyti pagrindiniai kvėpavimo takų patogenai *Staphylococcus aureus* ir *Pseudomonas aeruginosa*, dalis. Gydymas buvo gerai toleruojamas.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, eleksaftoras / tezakaftoras / ivakaftoras, gydymo veiksmingumas, vienerių metų patirtis. **Summary.** Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators have fundamentally changed the treatment landscape of cystic fibrosis (CF). Real-world clinical data are important for evaluating their effectiveness and safety across different patient populations. **Aim.** To evaluate the one-year experience with elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor therapy at the Adult Cystic Fibrosis Centre of the Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. **Methods.** A retrospective analysis of demographic and clinical data from adult patients with CF treated with CFTR modulators between 2024 and 2026 was performed. Changes in lung function, sweat chloride concentration, body mass index (BMI), exocrine pancreatic function, emotional health, respiratory microbiology, and CF pulmonary exacerbations, as well as treatment safety, were assessed. Outcomes were evaluated at baseline and after 1, 3, 6, and 12 months of treatment. **Results.** The analysis included 21 patients with a mean age of 28.48 ± 6.91 years. FEV₁ increased as early as after one month of treatment, from $53.10 \pm 29.16\%$ predicted to $61.75 \pm 29.57\%$ predicted ($p = 0.005$), while FVC increased from $65.48 \pm 24.53\%$ predicted to $72.45 \pm 23.07\%$ predicted ($p = 0.002$); these improvements were sustained throughout the 12-month treatment period. Sweat chloride concentration decreased from 74.86 ± 25.41 to 41.86 ± 19.34 mmol/L after one month ($p = 0.008$) and was 30.30 ± 15.22 mmol/L after 12 months. BMI increased steadily from 20.51 ± 2.99 to 22.42 ± 2.72 kg/m². The median number of CF pulmonary exacerbations decreased from 1 (Q1–Q3: 0–3) to 0 (0–1) ($p = 0.005$), while the median number of days spent in hospital due to CF pulmonary exacerbations decreased from 22 (0–53.25) to 0 (0–10) days ($p = 0.002$). The proportion of patients in whom *Staphylococcus aureus* was detected at least once decreased from 85.0% to 20.0% ($p < 0.001$), while the proportion with *Pseudomonas aeruginosa* decreased from 55.0% to 25.0% ($p = 0.031$). CFTR modulators were well tolerated. Adverse events were reported in 4 patients (19.0%); they were transient

and did not recur after treatment was resumed. **Conclusions.** One-year real-world clinical experience demonstrated that CFTR modulator therapy was associated with early and sustained improvements in lung function, a marked reduction in sweat chloride concentration, an increase in BMI, a decrease in the number of CF pulmonary exacerbations, and fewer days spent in the hospital due to exacerbations. The proportions of patients with detection of the major respiratory pathogens *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* also decreased. Treatment was well tolerated.

Keywords: cystic fibrosis, elexacaftor / tezacaftor / ivacaftor, treatment efficacy, one-year experience

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1969>

IVADAS

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo regulatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) moduliatorių atsiradimas laikomas vienu svarbiausių lūžių gydant cistinę fibrozę (CF) – retą autosominiu recesyviniu būdu paveldimą ligą. CF pažeidžia įvairius organus ir organų sistemas, nes dėl CFTR geno patogeninių variantų sutrinka CFTR baltymo funkcija ir egzokrininių liaukų veikla. Ilgą laiką CF buvo blogos prognozės, trumpą išgyvenamumą lemiančia liga, kurios gydymas daugiausia buvo simptominis. Atsiradus CFTR moduliatoriams, tapo įmanoma veikti vieną pagrindinių ligos patogenezės grandžių – atkurti sutrikusią CFTR baltymo, veikiančio kaip jonų kanalas, funkciją [1, 2]. Gydymas CFTR moduliatoriais keičia ne tik atskirų organų funkciją, bet ir bendrą ligos eigą. Šiais vaistais gydomų pacientų gyvenimo trukmė ilgėja, stabilizuojasi arba gerėja plaučių funkcija, retėja ligos paūmėjimai, gerėja mitybos būklė ir gyvenimo kokybė, mažėja kai kurių komplikacijų dažnis [1, 3, 4]. Labiausiai atspindinčiu patogenetinių CF mechanizmą laikomas chloridų koncentracijos prakaite sumažėjimas, tiesiogiai koreliuojantis su sergančiojo CF sveikatos būkle [5]. Klinikinėje praktikoje siekiama, kad CFTR moduliatorių veiksmingumas būtų panašus į nustatytą klinikiniuose tyrimuose, kuriuose jų nauda įrodyta pacientams, turintiems gydymui jautrius CFTR geno patogeninius variantus. Vis dėlto realiosios klinikinės praktikos duomenys gali skirtis palyginti su gerai apibrėžtomis klinikinių tyrimų metodikomis ir numatytais pacientų atrankos kriterijais. Taip pat svarbu paminėti, kad CF sergančių pacientų populiacijos skirtingose šalyse nėra vienodos: skiriasi CFTR genotipų pasiskirstymas, ligos sunkumas ir komplikacijos, pacientų amžius bei ankstesnio gydymo patirtys, CFTR moduliatorių prieinamumas ir jų įdiegimo į klinikinę praktiką laikas [1, 6]. Realiosios klinikinės praktikos duomenų analizė leidžia įvertinti ne tik gydymo veiksmingumą konkrečioje pacientų populiacijoje, bet ir skirtingų ligos išraiškų pokyčius, gydymo saugumą bei praktinius jo taikymo iššūkius.

Lietuvoje kompensuojamieji CFTR moduliatoriai pradėti skirti dar visai neseniai – nuo 2024 m. pabaigos. Jų taikymo klinikinėje praktikoje patirtis kol kas yra ribota. Pirmųjų gydymo metų rezultatų analizė suteikia galimybę įvertinti šio gydymo poveikį Lietuvos suau-

gusiųjų, sergančių CF, populiacijai ir palyginti gautus rezultatus su kitų šalių realiosios klinikinės praktikos duomenimis.

Šio tyrimo tikslas – įvertinti vienerių metų gydymo CFTR moduliatoriais patirtį Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre, analizuojant plaučių funkcijos, chloridų koncentracijos prakaite, mitybos būklės ir egzokrininės kasos funkcijos, emocinės sveikatos, kvėpavimo takų infekcijų ir plaučių ligos paūmėjimų pokyčius, gydymo saugumą ir praktinius jo taikymo iššūkius.

METODAI

Atlikta retrospektyvioji Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre CFTR moduliatoriais (eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu, ETI) 2024–2026 m. gydytų pacientų, sergančių CF, demografinių ir klinikinių duomenų analizė. Pacientų duomenys analizuoti remiantis pasirašytais sutikimais kaupti ir analizuoti duomenis Europos cistinės fibrozės draugijos pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*) tikslais (protokolo numeris ECFSLT-001/2016, versija 1.1, 2016 m. balandžio 18 d.).

Vertinti demografiniai duomenys (lytis, amžius), antropometriniai duomenys (kūno masė, ūgis ir kūno masės indeksas (KMI), CFTR geno patogeninių variantų pasiskirstymas (homozigotai ir heterozigotai pagal F508del), klinikiniai duomenys (chloridų koncentracija prakaite; plaučių funkcija, matuojant forsuito iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) ir forsuitą gyvybinę talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC); egzokrininė kasos funkcija, vertinant pagal kasos elastazės koncentraciją išmatose (analizės laikotarpiu keitėsi laboratorijos reagentai ir jų ribos, o tai apsunkino palyginimo tarp vizitų tikslumą); skreplių mikrobiologinių tyrimų duomenys; CF paūmėjimų skaičius, dėl jų stacionare praleistų dienų skaičius ir paūmėjimų trukmė, emocinė sveikata pagal Paciento sveikatos klausimyną-9 (angl. *Patient Health Questionnaire-9*, PHQ-9) ir Generalizuoto nerimo klausimyną-7 (angl. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7) bei minėtų rodiklių pokytis gydant CFTR moduliatoriais. Pasirinkti duomenų vertinimo intervalai: pradinis vizitas, kai paskirti vartoti CFTR moduliatoriai (V1), po 1 mėn. (V2), po 3 mėn. (V3),

Moksliniai darbai ir apžvalgos

po 6 mėn. (V4) ir po 12 mėn. (V5) gydymo CFTR modulatoriais. Taip pat vertintos nepageidaujamos reakcijos bei kilę iššūkiai.

CF paūmėjimų, dėl kurių reikėjo stacionarinio gydymo, ir kvėpavimo takų mikrobiologinių tyrimų pokyčiams įvertinti lyginti du vienerių metų laikotarpiai: vieneri metai iki gydymo CFTR modulatoriais pradžios ir pirmieji gydymo metai. Vertintas bendras paimtų ir teigiamų pasėlių skaičius bei atskirų patogenų nustatymo dažnis. Viena pasėlyje nustačius kelis patogenus, kiekvienas jų registruotas atskirai. Papildomai *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ir *Burkholderia cepacia* komplekso nustatymas vertintas paciento lygmeniu, registruojant, ar atitinkamu laikotarpiu konkretus patogenas buvo nustatytas bent viename paciento pasėlyje.

Vieno stacionare gydyto CF paūmėjimo trukmė apskaičiuota pacientams, atitinkamu laikotarpiu patyrusiems bent vieną hospitalizacijos pareikalavusį CF paūmėjimą. Siekiant statistiškai palyginti paūmėjimo trukmę iki gydymo CFTR modulatoriais ir gydymo laikotarpiu, atlikta papildoma porinė analizė, į kurią įtraukti pacientai, patyrę bent vieną CF paūmėjimą abiem vertintais laikotarpiais.

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant „IBM SPSS Statistics“ 31.0.2.0 (126) versiją. Kiekybinių duomenų pasiskirstymo normalumas vertintas Šapiro-Vilko testu. Normalųjų skirstinių atitinkantys kiekybiniai duomenys pateikiami vidurkiu ir standartiniu nuokrypiu (vidurkis $\pm$ SN), o normaliojo skirstinio neatitinkantys duomenys – mediana ir tarpkvartiliniu intervalu (Q1–Q3). Normalųjų skirstinių atitinkančių rodiklių pokyčiams skirtingais stebėsenos laikotarpiais vertinti taikyta pakartotinių matavimų dispersinė

analizė (ANOVA). Į šią analizę įtraukti tik tie pacientai, kuriems atitinkamas rodiklis buvo įvertintas per visus analizuojamus vizitus. Vertintas laiko poveikis, genotipo poveikis ir laiko bei genotipo sąveika. Sferiškumo prielaida, tikrinant pakartotinių matavimų ANOVA, tikrinta Mauchly testu; jeigu ji pažeista, vertinat FEV₁, FVC, chloridų koncentracijos prakaite ir KMI pokyčius per penkis stebėsenos vizitus taikyta Greenhouse-Geisserio korekcija. Normaliojo skirstinio neatitinkančių rodiklių pokyčiams skirtingais stebėsenos laikotarpiais vertinti taikytas Friedmano testas. Poriniams susijusių matavimų palyginimams taikytas Vilkoksono rangų su ženklais testas, o atliekant dauginius porinius palyginimus – Bonferroni korekcija. Porinių kategorinių duomenų pokyčiams iki gydymo CFTR modulatoriais ir gydymo laikotarpiu vertinti taikytas tikslusis McNemaro testas. Rezultatai laikyti statistiškai reikšmingais, kai $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į analizę įtraukti 21 CF sergančio paciento, 2024–2026 m. gydyto CFTR modulatoriais Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre, demografiniai ir klinikiniai duomenys. Įtraukti visi centro pacientai, kuriems pagal nustatytas indikacijas buvo galima skirti ir buvo skirtas gydymas CFTR modulatoriais, t. y. pacientai, turintys bent vieną CFTR geno F508del patogeninį variantą. Pradiniai tiriamųjų duomenys (V1) pateikiami 1 lentelėje. V2–V4 laikotarpiais analizuoti 20 CF sergančių pacientų duomenys (vienam pacientui po vieno gydymo mėnesio, patikslinus genotipą, gydymas CFTR modulatoriais nutrauktas). V5 laikotarpiu analizuoti 19 pacientų duomenys (vienas pacientas dar nebuvo baigęs 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais kurso) (išsamiau – 1 pav.).

Plaučių funkcijos pokytis

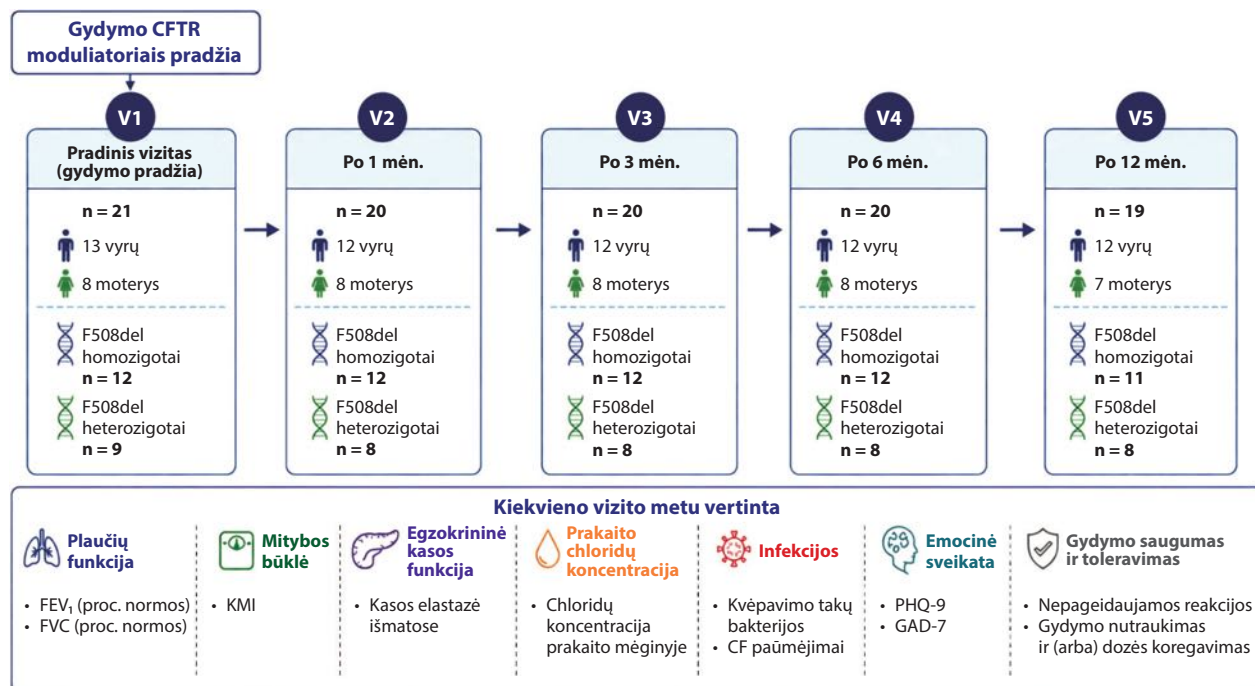
Jau po 1 mėn. gydymo CFTR modulatoriais FEV₁ reikšmingai padidėjo nuo $53,10 \pm 29,16$ proc. normos iki $61,75 \pm 29,57$ proc. normos ($p = 0,005$). Vėlesniais vizitais FEV₁ reikšmės išliko didesnės nei prieš gydymą: V3 – $62,50 \pm 28,81$ proc. normos ($p < 0,001$, palyginti su V1), V4 – $60,65 \pm 24,96$ proc. normos ($p = 0,082$); V5 – $59,37 \pm 25,75$ proc. normos ($p = 0,025$, palyginti su V1) (2 pav.). FVC taip pat reikšmingai padidėjo jau po pirmojo gydymo CFTR modulatoriais mėnesio – nuo $65,48 \pm 24,53$ (V1) iki $72,45 \pm 23,07$ (V2, $p = 0,002$) (2 pav.) ir išliko padidėjęs tęsiant gydymą CFTR modulatoriais (atitinkamai V3 – $74,10 \pm 22,20$ proc. normos, V4 – $73,35 \pm 19,00$ proc. normos, V5 – $72,37 \pm 17,37$ proc. normos). Vertinant apibendrintai, tiek FEV₁, tiek FVC išlaikė bendrą didėjimo tendenciją. Didžiausios vidutinės FEV₁ ir FVC reikšmės nustatytos per V3. Taikant pakartotinių matavimų dispersinę analizę (ANOVA), vertinta, ar plaučių funkcijos rodiklių pokyčiai skyrėsi

1 lentelė. Pradiniai tiriamųjų demografiniai ir klinikiniai duomenys

	CFTR modulatoriais gydyti pacientai (n = 21)
Lytis (vyrai / moterys)	13 / 8
Homozigotai pagal F508del / heterozigotai pagal F508del	12 / 9
Amžius	$28,48 \pm 6,91$
KMI, kg/m ²	$20,51 \pm 2,99$
Chloridų koncentracija prakaite, mmol/l	$74,86 \pm 25,41$
FEV ₁ , l (proc. normos)	$2,17 \pm 1,21$ ($53,10 \pm 29,16$)
FVC, l (proc. normos)	$3,24 \pm 1,32$ ($65,48 \pm 24,53$)
Kasos elastazės aktyvumas išmatose, µg/g išmatų	61,4 (61,4–207,13)

Duomenys pateikiami kaip vidurkis $\pm$ SN arba mediana (Q1–Q3), atsižvelgiant į pasiskirstymą, jei nenurodyta kitaip.

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*); FVC – forsuito gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); KMI – kūno masės indeksas; SN – standartinis nuokrypis.

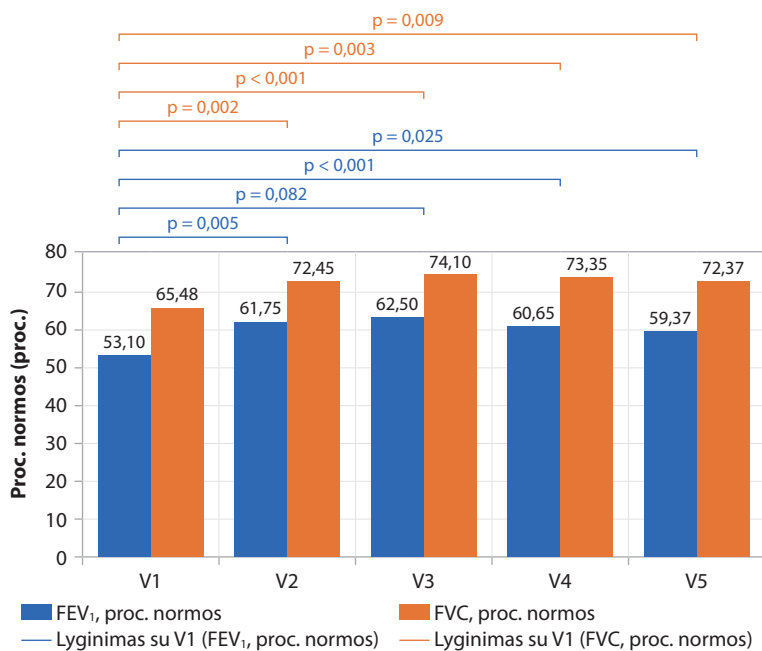


1 pav. Vydytos pacientų duomenų analizės schema per 12 mėn. laikotarpį (sugeneruota naudojant dirbtinį intelektą)

CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); GAD-7 – Generalizuoto nerimo sutrikimo skalė-7 (angl. *Generalized Anxiety Disorder-7*); FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*); FVC – forsuita gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); KMI – kūno masės indeksas; PHQ-9 – Paciento sveikatos klausimynas-9 (angl. *Patient Health Questionnaire-9*); SN – standartinis nuokrypis.

pagal genotipą. Nustatyta, kad tiek homozigotams, tiek heterozigotams per 12 mėn. gydymo laikotarpį reikšmingai pagerėjo tiek FEV₁, tiek FVC (abu $p < 0,001$). Nors F508del heterozigotų FEV₁ ir FVC reikšmės buvo

didesnės nei homozigotų (atitinkamai $p = 0,015$ ir $p = 0,034$), abiejų rodiklių kitimo dinamika tarp genotipo grupių reikšmingai nesiskyrė (atitinkamai $p = 0,982$ ir $p = 0,497$) (3 pav.).



2 pav. Plaučių funkcijos (pagal FEV₁ ir FVC) pokyčiai per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį

Poriniai palyginimai su V1 atlikti naudojant Bonferroni korekciją. Pateikiamos p reikšmės. FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*); FVC – forsuita gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*)

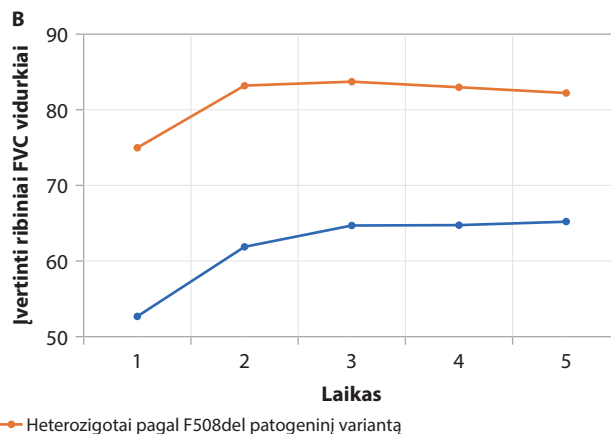
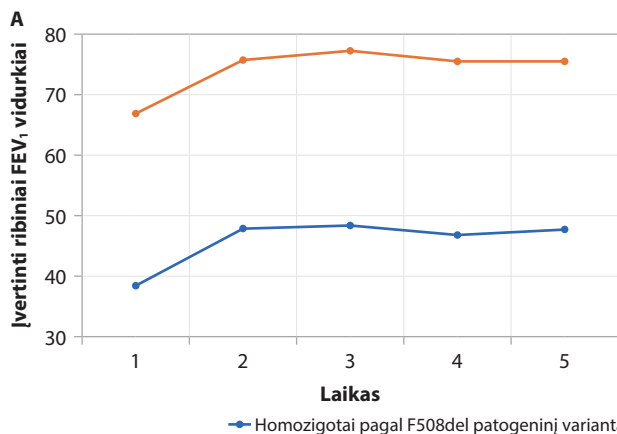
Chloridų koncentracija prakaitu

Pradinė chloridų koncentracija buvo $74,86 \pm 25,41$ mmol/l (V1). Jau po 1 mėnesio gydymo ji reikšmingai sumažėjo iki $41,86 \pm 19,34$ mmol/l (V2; $p = 0,008$) ir mažesnė nei pradinė išliko visą 12 mėn. gydymo laikotarpį: V3 – $36,23 \pm 14,35$ mmol/l, V4 – $37,74 \pm 22,12$ mmol/l, V5 – $30,30 \pm 15,22$ mmol/l (4 pav.). Taisant pakartotinių matavimų dispersinę analizę (ANOVA) nustatyta, kad chloridų koncentracijos prakaitu kitimas skyrėsi pagal genotipą ($p = 0,016$). F508del homozigotų grupėje vidutinė chloridų koncentracija sumažėjo nuo 88,8 mmol/l iki 30,1 mmol/l, o heterozigotų grupėje – nuo 49,4 mmol/l iki 27,8 mmol/l (5 pav.).

Mitybos būklė

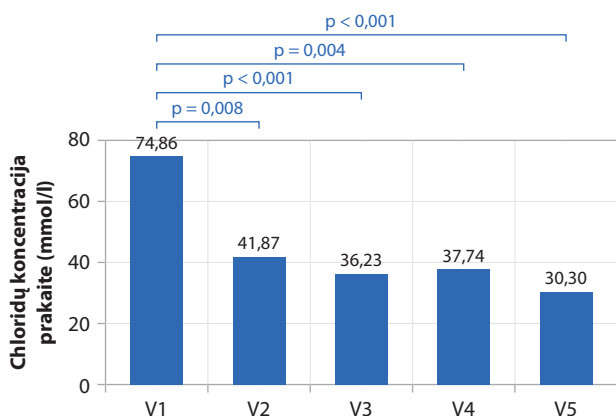
Vertinant mitybos būklę, analizuoti KMI pokyčiai ir egzokrininę kasos funkciją atspindintis kasos elastazės aktyvumas išmatose. Per visą stebėsenos laikotarpį fiksuotas KMI nuosekliai didėjo, tačiau

Moksliniai darbai ir apžvalgos

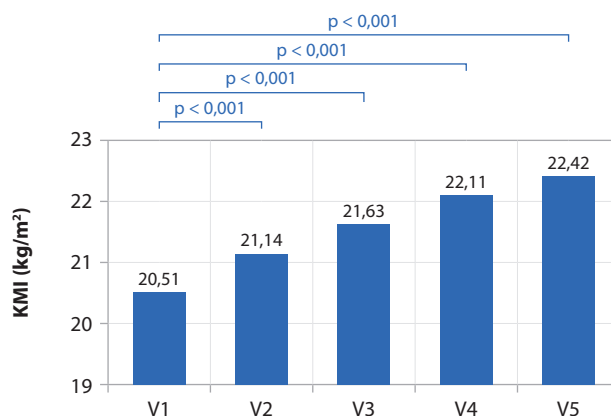


3 pav. Plaučių funkcijos pokyčiai per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį pagal genotipą (F508del homozigotai ir heterozigotai): a) FEV₁; b) FVC

Duomenys vertinti taikant pakartotinių matavimų dispersinę analizę (ANOVA). Laiko ir genotipo sąveika: a) FEV₁ – $p = 0,982$; b) FVC – $p = 0,497$. FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*); FVC – forsuota gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*)

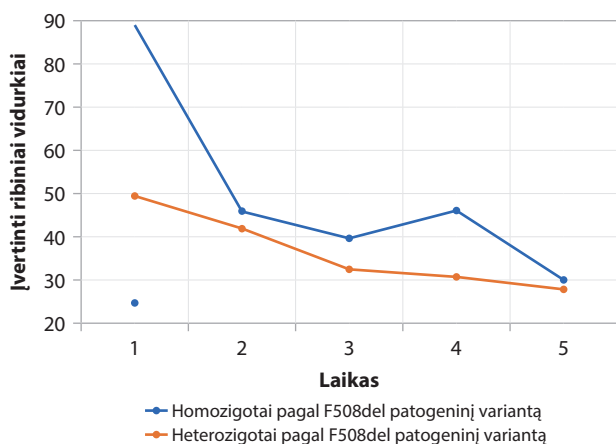


4 pav. Chloridų koncentracijos prakaitu pokyčiai per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį



6 pav. KMI pokyčiai per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį

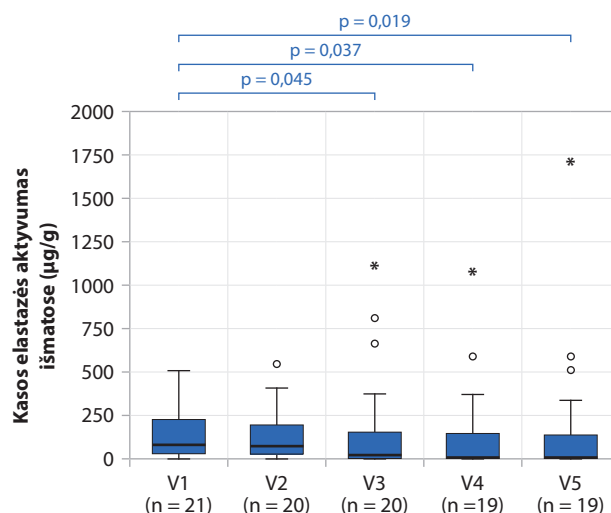
KMI – kūno masės indeksas.



5 pav. Chloridų koncentracijos prakaitu pokyčiai per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį pagal genotipą

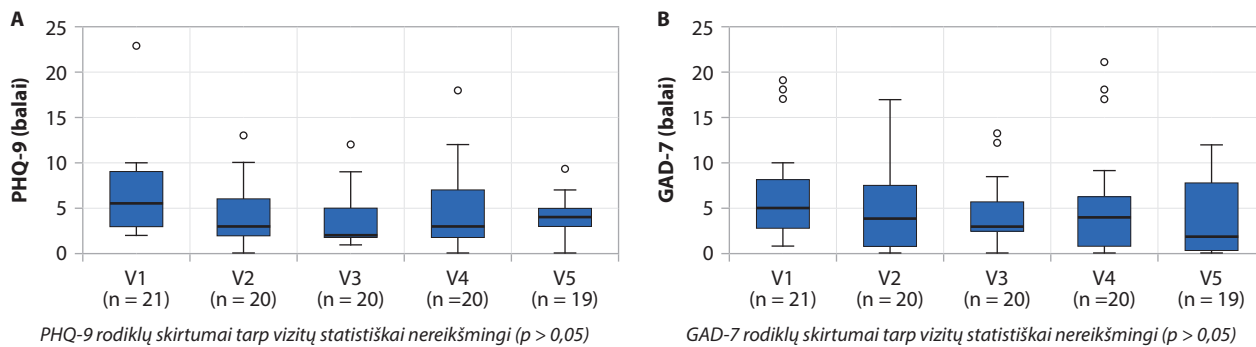
Duomenys vertinti taikant pakartotinių matavimų dispersinę analizę (ANOVA). Laiko ir genotipo sąveika, $p = 0,016$.

vidutinės jo reikšmės išliko normalaus KMI ribose: V1 – $20,51 \pm 2,99$ kg/m², V2 – $21,14 \pm 3,16$ kg/m², V3 – $21,63 \pm 3,00$ kg/m², V4 – $22,11 \pm 2,94$ kg/m², V5 – $22,42 \pm 2,72$ kg/m². Statistinis augimo reikšmingumas pasiektas lyginant pirmus keturis vizitus tarpusavyje



7 pav. Kasos elastazės aktyvumo išmatose pokytis per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį

Dėžutė žymi Q1–Q3 intervalą, horizontali linija – medianą, ūsai – reikšmių ribas iki $1,5 \times IQR$; apskritimai žymi išskirtis, žvaigždutės – ekstremalias išskirtis. CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).



8 pav. Emocinė sveikata pagal PHQ-9 ir GAD-7 vertinimą per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį

Dėžutė žymi Q1–Q3 intervalą, horizontali linija – medianą, ūsai – reikšmių ribas iki $1,5 \times IQR$; apskritimai žymi išskirtis, žvaigždutės – ekstremaliai išskirtis. CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*); GAD-7 – Generalizuoto nerimo sutrikimo skalė-7 (angl. *Generalized Anxiety Disorder-7*); PHQ-9 – Paciento sveikatos klausimynas-9 (angl. *Patient Health Questionnaire-9*).

($p < 0,05$), o tarp V4 ir V5 stebėta didėjimo tendencija, tačiau statistinio reikšmingumo nenustatyta (6 pav.). KMI kitimo dinamika pagal F508del genotipą reikšmingai nesiskyrė (laiko ir genotipo sąveika, $p = 0,062$).

Kasos elastazės aktyvumas išmatose taip pat kito gydant CFTR modulatoriais. Dėl didelės duomenų sklaidos, duomenys neatitiko normaliojo skirstinio, todėl rezultatai pateikiami mediana ir tarpkvartiliniu intervalu (Q1–Q3): V1 – 61,4 (61,4–207,13) $\mu\text{g/g}$, V2 – 61,4 (61,4–324,85) $\mu\text{g/g}$, V3 – 16,70 (1,25–199,50) $\mu\text{g/g}$, V4 – 1,25 (1,25–190,50) $\mu\text{g/g}$, V5 – 12,70 (1,25–213,77) $\mu\text{g/g}$. Palyginti su pradiniu vizitu, statistiškai reikšmingi kasos elastazės aktyvumo skirtumai nustatyti per V3 ($p = 0,045$), V4 ($p = 0,037$) ir V5 ($p = 0,019$) vizitus.

Emocinė sveikata

Vertinant emocinę sveikatą, analizuoti depresijos simptomų (PHQ-9) ir nerimo simptomų (GAD-7) klausimynų rezultatai. Statistiškai reikšmingų pokyčių tarp vizitų nenustatyta nei pagal PHQ-9, nei pagal GAD-7, tačiau po 1 mėn. gydymo CFTR modulatoriais abiejų klausimynų balų medianos sumažėjo. PHQ-9 balų mediana (Q1–Q3) buvo: V1 – 7,0 (3,0–11,5), V2 – 3,0 (2,0–6,5), V3 – 5,0 (2,0–7,0), V4 – 4,0 (2,0–8,0), V5 – 4,0 (3,0–9,0) balo. GAD-7 balų mediana atitinkamai buvo: V1 – 5,0 (2,5–9,5), V2 – 3,0 (1,0–9,0), V3 – 3,0 (2,0–6,0), V4 – 2,0 (1,0–7,0), V5 – 2,0 (0,5–9,0) balo (8 pav.).

Patogenai ir paūmėjimai

Per vienerius metus iki gydymo CFTR modulatoriais pradžios viename pacientui paimtų skreplių pasėlių skaičiaus mediana buvo 6 (Q1 – 3, Q3 – 10), o teigiamų pasėlių skaičiaus mediana – 6 (Q1 – 2, Q3 – 9,5). Per pirmuosius gydymo CFTR modulatoriais metus paimtų pasėlių skaičiaus mediana reikšmingai sumažėjo iki 3 (Q1 – 1, Q3 – 4,75; $p = 0,001$), o teigiamų pasėlių skaičiaus mediana – iki 2 (Q1 – 0, Q3 – 2; $p = 0,001$). CF paūmėjimų skaičiaus mediana prieš CFTR moduliatorių vartojimą buvo 1 (Q1 – 0, Q3 – 3), gydymo

laikotarpiu – 0 (Q1 – 0, Q3 – 1; $p = 0,005$). Mažesni mikrobiologinių tyrimų skaičių galėjo lemti pagerėjusi pacientų klinikinė būklė ir sumažėjęs skrepliavimas.

Per vienerius metus iki gydymo CFTR modulatoriais pradžios dėl CF paūmėjimų stacionare praleistų dienų skaičiaus mediana buvo 22 d. (Q1 – 0, Q3 – 53,25), o per pirmuosius gydymo metus – 0 d. (Q1 – 0, Q3 – 10; $p = 0,002$). Per metus iki CFTR moduliatorių ETI vartojimo pradžios užregistruoti 36 stacionare gydyti CF paūmėjimų epizodai, o pradėjus vartoti CFTR moduliatorius per pirmuosius metus tokių atvejų buvo 8, t. y. 77,8 proc. mažiau. Bent vieną CF paūmėjimą per metus iki gydymo pradžios patyrė 12 pacientų (60 proc.), o per pirmuosius gydymo CFTR modulatoriais metus – 8 (40 proc.; $p = 0,125$).

Pacientams, patyrusiems bent vieną CF paūmėjimą, vieno paūmėjimo trukmės mediana per metus iki gydymo CFTR modulatoriais pradžios buvo 20,65 d. (Q1 – 15,0, Q3 – 22,35), o per pirmuosius gydymo metus – 12 d. (Q1 – 9,5, Q3 – 15,0). Siekiant įvertinti paūmėjimo trukmės pokyčio statistinį reikšmingumą, atlikta porinė analizė, į kurią įtraukti aštuoni pacientai, patyrę bent po vieną CF paūmėjimą abiem vertintais laikotarpiais. Šioje pacientų grupėje vieno paūmėjimo trukmės mediana reikšmingai sumažėjo nuo 21,15 d. (Q1 – 18,25, Q3 – 22,18), iki 12,0 d. (Q1 – 9,75, Q3 – 15,0; $p = 0,008$). Vertinant pagal genotipą, CF paūmėjimų skaičius reikšmingai labiau sumažėjo F508del homozigotų nei heterozigotų grupėje: pokyčio (Δ) mediana (Q1–Q3) buvo atitinkamai –1,5 (–3,25–0) ir 0 (–0,25–0; $p = 0,047$). Dėl CF paūmėjimų stacionare praleistų dienų skaičiaus taip pat labiau sumažėjo F508del homozigotų grupėje: Δ mediana atitinkamai –27,0 d. (–61,25–(–9,0)) ir 0 d. (–11,25–0), tačiau šis skirtumas statistiškai reikšmingas nebuvo ($p = 0,067$).

Teigiamuose skreplių pasėliuose dažniausiai nustatyti patogenai buvo *Staphylococcus aureus* ir *Pseudomonas aeruginosa*. Išsamus teigiamuose pasėliuose nustatytų patogenų pasiskirstymas per vienerius

Moksliniai darbai ir apžvalgos

metus iki gydymo CFTR modulatoriais pradžios ir per pirmuosius gydymo metus pateikiamas 2 lentelėje. Pacientų, kurių skreplių pasėliuose bent kartą nustatytas *Staphylococcus aureus*, dalis sumažėjo nuo 85,0 proc. (17 iš 20) per metus iki gydymo pradžios iki 20,0 proc. (4 iš 20) per pirmuosius gydymo metus (McNemar testas, $p < 0,001$). *Pseudomonas aeruginosa* bent kartą nustatyta atitinkamai 55,0 proc. (11 iš 20) ir 25,0 proc. (5 iš 20) pacientų (McNemar testas, $p = 0,031$), o *Burkholderia cepacia* kompleksas – 15,0 proc. (3 iš 20) ir 0 proc. (0 iš 20) pacientų ($p = 0,250$) (9 pav.).

Vienam CF sergančiajam nustatyta *Mycobacterium tuberculosis* gydymo CFTR modulatoriais laikotarpiu, taikytas adekvatus gydymas specializuotame stacionare.

Saugumas ir kiti svarbūs aspektai

Gydymas CFTR modulatoriais buvo gerai toleruojamas. Nepageidaujamos reakcijos pasireiškė keturiems pacientams (19,0 proc.) gydymo pradžioje: trims pacientams pasireiškė išbėrimas, vienam pacientui nustatytas reikšmingas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas. Prireikus gydymas ETI buvo laikinai nutrauktas, o jį atnaujinus nepageidaujamos reakcijos nepasikartojė. Dviem iš keturių pacientų nustatyti papildomi veiksniai, galėję prisidėti prie nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo – greipfrutų sulčių ir plaukams stiprinti skirtų vitaminų vartojimas.

Vienam pacientui gydymo CFTR modulatoriais laikotarpiu buvo skirtas prieštuberkuliozinis gydymas. Tęsiant gydymą CFTR modulatoriais kartu su prieštuberkulioziniais vaistais, nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Per vertintą gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį viena pacientė pastojo ir pagimdė sveiką vyriškosios lyties naujagimį. Nėštumo laikotarpiu, su paciente aptarus galimą gydymo naudą ir riziką, priimtas sprendimas gydymą CFTR modulatoriais laikinai nutraukti. Po gimdymo pacientė pageidavo gydymą atnaujinti.

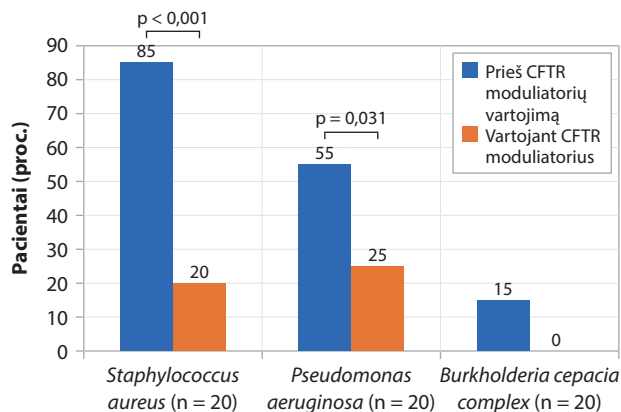
DISKUSIJA

Gauti realiosios klinikinės praktikos kohortos analizės duomenys parodė įvairiapusį gydymo CFTR modulatoriais ETI poveikį: ankstyvą ir išliekantį plaučių funkcijos pagerėjimą, ryškų chloridų koncentracijos prakaite sumažėjimą, KMI didėjimą, mažesnę CF paūmėjimų naštą ir kvėpavimo takų mikrobiologinio profilio pokyčius. Šie rezultatai iš esmės atitinka kli-

2 lentelė. Patogenų pasiskirstymas teigiamuose skreplių pasėliuose per vienerius metus iki gydymo CFTR modulatoriais pradžios ir per pirmuosius gydymo metus

	Per vienerius metus iki gydymo CFTR modulatoriais pradžios (108 teigiami pasėliai)	Per pirmuosius gydymo CFTR modulatoriais metus (38 teigiami pasėliai)
<i>Staphylococcus aureus</i>	64 (59,3)	4 (10,5)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	54 (50)	16 (42,1)
<i>Burkholderia cepacia</i> kompleksas	16 (14,8)	0 (0)
<i>Candida</i> spp.	15 (13,9)	2 (5,3)
<i>Achromobacter</i> spp.	12 (11,1)	0 (0)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	11 (10,2)	0 (0)
<i>Aspergillus</i> spp.	4 (3,7)	1 (2,6)
<i>Acinetobacter</i> spp.	3 (2,8)	1 (2,6)
β hemoliziniai streptokokai	3 (2,8)	2 (5,3)
Neidentifikuotos bakterijos, kurioms nustatytas antibakterinis jautrumas	3 (2,8)	0 (0)
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (1,9)	1 (2,6)
<i>Klebsiella</i> spp.	2 (1,9)	7 (18,4)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (1,9)	0 (0)
<i>Enterobacter</i> spp.	1 (0,9)	1 (2,6)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (0,9)	0 (0)
<i>Escherichia coli</i>	1 (0,9)	0 (0)
<i>Haemophilus influenzae</i>	0 (0)	5 (13,2)

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).



9 pav. Dažniausiai nustatytų patogenų paplitimo tarp pacientų pokytis per vienerius metus iki gydymo CFTR modulatoriais pradžios ir per pirmuosius gydymo metus

Duomenys pateikti kaip pacientų dalis (proc.). McNemar testas. Reikšmingumas taikytas esant $p < 0,05$.

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*).

nikinių tyrimų ir kitų šalių realiosios klinikinės praktikos duomenis, tačiau jų vertė ypač svarbi Lietuvos suaugusiųjų, sergančių CF, populiacijos kontekste. CF sergančių pacientų populiacijos skirtingose šalyse nėra tapachios pagal CFTR genotipų pasiskirstymą, ligos

sunkumą, ankstesnio gydymo patirtį ir CFTR moduliatorių prieinamumą, todėl nacionaliniai realiosios klinikinės praktikos duomenys papildė kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų rezultatus.

Ankstesni šio centro duomenys, apėmę 14 suaugusių CF sergančių pacientų 12 sav. gydymo ETI laikotarpį, jau buvo parodę reikšmingą plaučių funkcijos pagerėjimą ir chloridų koncentracijos prakaitu sumažėjimą [7]. Šiame tyrime analizuoti vienerių metų duomenys, apimančius didesnę pacientų imtį ir ilgesnį stebėsenos laikotarpį, leido įvertinti ankstyvo gydymo poveikio išliekamumą ir platesnį ETI poveikį. Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų plaučių funkcijos pagerėjimas pagal FEV₁ po vienerių metų gydymo CFTR modulatoriais ETI padidėjo 6,3 procentinio punkto, o FVC – 6,89 procentinio punkto (didžiausias priaugis stebėtas po 3 mėn. gydymo CFTR modulatoriais ir padidėjo 9,4 procentinio punkto). Lyginant su kitų šalių centrų duomenimis, CFTR modulatoriai ETI pagerino plaučių funkcijos rodiklius ir kaimyninės Lenkijos CF sergantiems pacientams. Winiarska ir kt. išanalizavo 85 suaugusių CF sergančių pacientų duomenis ir nustatė, kad FEV₁ mediana padidėjo 9,6 procentinio punkto, FVC – 17,1 procentinio punkto [8]. Vertinant pradinį plaučių funkcijos rodiklius, FEV₁ abiejų šalių tirtose populiacijose buvo panašus, FVC lietuvių populiacijoje buvo kiek mažesnis. Nors abeiose populiacijose stebėtas reikšmingas plaučių funkcijos pagerėjimas pradėjus gydymą CFTR modulatoriais ETI, Lietuvos suaugusiųjų plaučių funkcijos pokyčio analizė leido išsamiai įvertinti rodiklių kitimą penkiais laiko momentais Pastarasis vertinimas parodė ženklų FEV₁ ir FVC pokytį jau po pirmo mėnesio gydant CFTR modulatoriais, didžiausios FEV₁ ir FVC reikšmės pasiektos po 3 mėn. ir fiksuotas gana stabilus poveikio išlaikymas metams bėgant. Vokietijos CF sergančių pacientų populiacijos tyrime Sutharsan ir kt. analizavo 12 metų ir vyresnių CF sergančiųjų duomenis (Lietuvos ir Lenkijos populiacijose nagrinėti tik suaugusiųjų duomenys): FEV₁ pokytis buvo 11,3 procentinio punkto, o FVC pokytis išsamiau neanalizuotas [1]. FVC pokytis nepateiktas ir Madride atliktame 36 mėn. realiosios klinikinės praktikos kohortos tyrime, kuriame vertinti 55 suaugusių CF sergančių pacientų duomenys. Šiame tyrime per pirmuosius metus FEV₁ padidėjo 10 procentinių punktų, o pagerėjimas išliko ir per kitus dvejus stebėsenos metus [9]. Prahos suaugusiųjų cistinės fibrozės centre ankstyvasis ETI poveikis vertintas po 6 mėnesių gydymo ir nustatytas 10,3 procentinio punkto FEV₁ pagerėjimas. Pacientų, kurių pradinė plaučių funkcija buvo prasta (FEV₁ nesiekė 40 proc.), FEV₁ mediana padidėjo tik 4,9 procentinio punkto, o pacientų, kurių FEV₁ viršijo 90 proc. – 9,5 procentinio punkto [10]. Visi į analizę įtraukti pacientai buvo suaugę, todėl dėl ilgalaikės ligos jiems jau galėjo būti

susiformavę struktūriniai kvėpavimo takų pokyčiai. Nepaisant to, gydymas ETI buvo susijęs su plaučių funkcijos pagerėjimu. Vis dėlto pradinė plaučių funkcijos būklė gali būti susijusi su gydymo metu pasiekiamo pagerėjimo mastu. Lietuvos pacientų grupėje taip pat vertintas galimas F508del genotipo ryšys su plaučių funkcijos pokyčiais. Nors F508del heterozigotų FEV₁ ir FVC reikšmės buvo didesnės nei homozigotų, šių rodiklių kitimo dinamika gydymo laikotarpiu tarp genotipo grupių reikšmingai nesiskyrė. Panašus ETI poveikis plaučių funkcijos pokyčiams skirtingose F508del genotipo grupėse aprašytas ir Hussain ir kt. atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje [11]. Vertinant chloridų koncentracijos prakaitu pokyčius, Lietuvos suaugusiųjų CF sergančių pacientų grupėje per 12 mėnesių gydymo ETI laikotarpį ji sumažėjo 44,56 mmol/l – nuo 74,86 iki 30,30 mmol/l. Šis rezultatas panašus į Hussain ir kt. sisteminės apžvalgos ir metaanalizės duomenis, pagal kuriuos per vienerius gydymo ETI metus chloridų koncentracija prakaitu sumažėja maždaug 40–45 mmol/l [11]. Sutharsan ir kt. Vokietijoje atliktame tyrime per vienerius gydymo ETI metus chloridų koncentracija prakaitu sumažėjo 50,9 mmol/l – nuo 97,0 iki 46,1 mmol/l [1]. Fila ir kt. Prahos suaugusiųjų cistinės fibrozės centre atliktame realiosios klinikinės praktikos tyrime po 24 gydymo ETI savaitių nustatytas 48,4 mmol/l chloridų koncentracijos prakaitu sumažėjimas. Lenkijoje atliktame tyrime šis rodiklis nebuvo vertintas. Taigi, Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų chloridų koncentracijos prakaitu mažėjimas buvo panašus į nustatytą kitose realios klinikinės praktikos kohortose. Šie pokyčiai rodo reikšmingą CFTR baltymo kanalo funkcijos atkūrimą.

Zemanick ET ir bendraautoriai išanalizavo 3 787 praito mėginių tyrimų duomenis, gautus iš 3 131 CFTR modulatoriais gydyto paciento; 1 769 pacientai gydyti ETI [12]. Tyrėjai nustatė, kad chloridų koncentracijos prakaitu pokytis skyrėsi tarp CFTR genotipo grupių [12]. Pastebėta, kad homozigotams pagal F508del chloridų koncentracijos prakaitu sumažėjimas absoliučiais skaičiais yra didesnis nei heterozigotams. Panaši tendencija nustatyta ir Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų duomenų analizėje. Vis dėlto Zemanick ir kt. pažymi, kad pokytis gali priklausyti ne vien nuo heterozigotų, bet ir nuo to, koks būtent yra patogeninis variantas [12].

Mitybos būklė šiame tyrime vertinta pagal KMI ir kasos elastazės aktyvumą išmatose. Lietuvos suaugusiųjų CF sergančių pacientų grupėje per vienerius gydymo ETI metus KMI padidėjo 1,91 kg/m². Šis pokytis buvo kiek didesnis nei Vokietijos kohortoje, kur per tokį patį laikotarpį KMI padidėjo 1,41 kg/m² [1]. Stastna ir kt. Čekijoje atliktame tyrime taip pat kartu vertinti KMI ir kasos elastazės aktyvumas išmatose [13]. Išanalizuoti

Moksliniai darbai ir apžvalgos

29 pacientų duomenys per 24 gydymo ETI savaites. Per šį laikotarpį KMI padidėjo $1,2 \text{ kg/m}^2$, taip pat vertintas galimas genotipo ryšys su stebėtais pokyčiais [13]. Statistiškai reikšmingų KMI pokyčio skirtumų tarp genotipo grupių nenustatyta. Panašūs rezultatai gauti ir Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės centro pacientų grupėje, kur KMI kitimo dinamika pagal F508del genotipą reikšmingai nesiskyrė.

Nepaisant reikšmingo mitybos būklės pagerėjimo pagal KMI rodiklius, kasos elastazės aktyvumo nustatymas išmatose kelia diskusijas. Kasos elastazės išmatose aktyvumo padidėjimas Čekijos tyrime nustatytas tik vienam iš 22 vertintų pacientų. Dar vienas tyrimas, kuriame kasos elastazės aktyvumas išmatose beveik nekito, buvo atliktas Belgijoje. Vincken ir kt. išanalizavo 79 pacientų, gydytų ETI, duomenis ir pastebėjo, kad reikšmingo kasos elastazės aktyvumo išmatose pokyčio nebuvo, nors KMI reikšmingai didėjo [14]. Šie duomenys leidžia manyti, kad mitybos būklės gerėjimą, gydant ETI, gali lemti ir kiti, su egzokrinine kasos funkcija tiesiogiai nesusiję mechanizmai. Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės centro paciento duomenų analizė taip pat neparodė reikšmingo kasos elastazės aktyvumo padidėjimo, tačiau įtakos galėjo turėti vertintos analizės laikotarpio pasikeitę laboratorijos reagentai ir jų ribos.

Gydant ETI CF paūmėjimų dažnio mažėjimas nustatytas tiek Lietuvos ir Lenkijos realiosios klinikinės praktikos kohortose, tiek Hussain ir kt. sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje [11]. Lietuvos suaugusiųjų CF sergančių pacientų grupėje stacionare gydytų CF paūmėjimų epizodų skaičius sumažėjo 77,8 proc. – nuo 36 epizodų per metus iki gydymo pradžios iki 8 per pirmuosius gydymo metus; mediana sumažėjo nuo 1 (Q1–Q3: 0–3) iki 0 (Q1–Q3: 0–1; $p = 0,005$), o dėl CF paūmėjimų stacionare praleistų dienų skaičiaus mediana – nuo 22 (Q1–Q3: 0–53,25) iki 0 (Q1–Q3: 0–10; $p = 0,002$). Winiarska ir kt. duomenimis, bendras CF paūmėjimų skaičius sumažėjo 67,88 proc., o sunkių, hospitalizacijos pareikalavusių paūmėjimų – 83,2 proc. Vienam pacientui per metus tenkančių paūmėjimų skaičius sumažėjo nuo 1,25 iki 0,21 [8]. Lyginant paūmėjimų duomenis, didelės apimties Vokietijos CF populiacijos tyrime po vienerių gydymo ETI metų bendras CF paūmėjimų skaičius sumažėjo 75,9 proc. [1]. Vis dėlto šiame tyrime vertinti 12 metų ir vyresni pacientai, todėl tiriamoji populiacija skyrėsi nuo Lietuvos kohortos, kurią sudarė tik suaugusieji. Lietuvos pacientų grupėje ambulatoriškai gydyti CF paūmėjimai neanalizuoti dėl riboto jų dokumentavimo. Dėl to bendro visų CF paūmėjimų, apimančių tiek ambulatoriškai, tiek stacionare gydytus epizodus, dažnio tiesiogiai palyginti su kitų tyrimų rezultatais negalima.

Gydant ETI statistiškai reikšmingai sumažėjo pa-

cientų, kuriems bent kartą nustatyti pagrindiniai CF kvėpavimo takų patogenai, dalis: *S. aureus* – nuo 85,0 iki 20,0 proc. ($p < 0,001$), *P. aeruginosa* – nuo 55,0 iki 25,0 proc. ($p = 0,031$). Panašūs kvėpavimo takų mikrobiologinio profilio pokyčiai aprašyti ir kitose ETI gydomų CF sergančių pacientų kohortose. Nichols ir kt. prospektyviajame daugiacentriame tyrime [15] jau po vieno gydymo ETI mėnesio nustatytas *S. aureus*, *P. aeruginosa* ir kitų pagrindinių CF patogenų kiekio skrepliuose sumažėjimas. Vis dėlto daugeliui pacientų, kuriems patogenai buvo nustatyti prieš pradedant gydymą ETI, jie buvo nustatomi ir gydymo laikotarpiu, todėl mikrobiologinio profilio pokyčiai nebūtinai reiškia lėtinės kvėpavimo takų infekcijos eradikaciją. Lietuvos kohortos rezultatus taip pat reikia vertinti atsargiai, nes gydymo ETI laikotarpiu reikšmingai sumažėjo paimtų skreplių pasėlių skaičius – jų mediana sumažėjo nuo 6 iki 3 vienam pacientui ($p = 0,001$). Gerėjant klinicinei būklei ir mažėjant skrepliavimui, retesnis patogenų nustatymas gali būti susijęs tiek su mikrobiologiniais pokyčiais gydant ETI, tiek su mažesniu skreplių mėginių skaičiumi.

Vertinant emocinę sveikatą, statistiškai reikšmingų depresijos ir nerimo simptomų pokyčių Lietuvos suaugusiųjų CF sergančių pacientų grupėje nenustatyta, tačiau po gydymo ETI pradžios abiejų klausimynų balai skaitine išraiška sumažėjo. PHQ-9 balų mediana jau po pirmojo gydymo mėnesio sumažėjo nuo 7,0 (3,0–11,5) iki 3,0 (2,0–6,5) balo. Panašūs rezultatai gauti Vincken ir kt. atliktame realiosios klinikinės praktikos tyrime, kuriame, nepaisant reikšmingo plaučių funkcijos, mitybos būklės ir gyvenimo kokybės pagerėjimo, reikšmingų PHQ-9 ir GAD-7 pokyčių per 6 mėn. nenustatyta [14]. Graeber ir kt. tyrime pradėjus gydymą ETI nustatytas nedidelis, tačiau statistiškai reikšmingas depresijos simptomų sumažėjimas pagal PHQ-9, o GAD-7 rodikliai reikšmingai nepakito [16]. Nors emocinė sveikata ir su sveikata susijusi gyvenimo kokybė nėra tapatūs rodikliai, Kharraz ir kt. prospektyviajame daugiacentriame tyrime, kuriame analizuoti 353 suaugusiųjų, sergančių CF, duomenys, pradėjus gydymą ETI nustatytas reikšmingas įvairių gyvenimo kokybės sričių pagerėjimas, išlikęs per 12 mėn. stebėsenos laikotarpį [17]. Pažymėtina, kad gyvenimo kokybės pagerėjimas nustatytas ir pacientams, kuriems reikšmingo plaučių funkcijos pagerėjimo nebuvo [17]. Apibendrinant, tyrimų duomenys apie ETI poveikį emocinei sveikatai nėra vienareikšmiai. Rezultatų skirtumus gali lemti tiriamųjų imties dydis, stebėsenos trukmė, pradinė emocinė būklė, gretutiniai psichikos sveikatos sutrikimai ir kiti veiksniai. Be to, aprašyta atvejų, kai gydymo ETI laikotarpiu depresijos ar nerimo simptomai sustiprėjo, kaip nurodė Nguyen ir kt. (18), todėl gydant ETI tikslinga reguliariai vertinti pacientų depresijos ir nerimo simptomus.

Vertinant gydymo saugumą, ETI Lietuvos suaugusių CF sergančių pacientų kohortoje buvo gerai toleruojamas. Nepageidaujamos reakcijos nustatytos 4 iš 21 paciento (19 proc.), dažniausiai gydymo pradžioje. Registruoti odos išbėrimai ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas buvo laikini. Prireikęs gydymas ETI buvo laikinai nutrauktas, o jį atnaujinus nepageidaujamos reakcijos nepasikartojo. Panašios nepageidaujamos reakcijos aprašytos tiek klinikiniuose tyrimuose, tiek realiosios klinikinės praktikos duomenų analizėse. Ilgalaikio, 144 sav. trukusio stebėsenos tyrimo duomenimis, išbėrimas ir transaminazių aktyvumo padidėjimas nustatytas po 16,2 proc. pacientų, tačiau dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, o gydymą dėl jų teko nutraukti retai [19]. Šie duomenys pabrėžia reguliaraus kepenų funkcijos rodiklių vertinimo ir galimų nepageidaujamų reakcijų stebėsenos svarbą gydant ETI. Vis dėlto daugeliu atvejų nepageidaujamos reakcijos yra valdomos ir gydymą galima tęsti.

Šis tyrimas turi keletą ribotumų. Tai retrospektyvusis vieno centro tyrimas, apėmęs nedidelį pacientų skaičių, todėl rezultatų apibendrinamumas yra ribotas, o mažos genotipo pogrupių imtys galėjo sumažinti galimybę nustatyti skirtumus tarp jų. Vienerių metų gydymo CFTR modulatoriais duomenų analizė leidžia apibendrinti tik ankstyvąją CFTR moduliatorių poveikį, tačiau ilgalaikėms išvadoms formuluoti reikalingi ilgesnės trukmės tyrimai. Egzokrininės kasos funkciją atspindintis elastazės aktyvumas išmatose turi būti vertinamas atsargiai dėl didelės rezultatų sklaidos ir tyrimų laikotarpiu pasikeitusių laboratorinių reagentų. Mikrobiologinių rezultatų interpretaciją taip pat riboja sumažėjęs skreplių mėginių skaičius gydymo ETI laikotarpiu.

APIBENDRINIMAS

CFTR moduliatorių ETI veiksmingumas įrodytas klinikiniais tyrimais, tačiau CF sergančių pacientų populiacijos skirtingose šalyse nėra tapačios – skiriasi CFTR genotipų pasiskirstymas, ligos sunkumas, komplikacijos, ankstesnio gydymo patirtys ir CFTR moduliatorių prieinamumas. Svarbu vertinti šio gydymo rezultatus konkrečiose realiosios klinikinės praktikos pacientų populiacijose. Šiame tyrime pateikiami pirmųjų gydymo ETI metų rezultatai Lietuvos suaugusiųjų CF sergančių pacientų populiacijoje.

Atlikus retrospektyviąją duomenų analizę nustatyta, kad gydymas CFTR modulatoriais buvo susijęs su reikšmingais klinikinės būklės pokyčiais. Jau po pirmojo gydymo mėnesio pagerėjo plaučių funkcijos rodikliai ir sumažėjo chloridų koncentracija prakaitu, o plaučių funkcijos pagerėjimas išliko per visą 12 mėn. stebėsenos laikotarpį. KMI nuosekliai didėjo, sumažėjo CF paūmėjimų ir dėl jų stacionare praleistų dienų

skaičius. Taip pat reikšmingai sumažėjo pacientų, kuriems nustatyti *Staphylococcus aureus* ir *Pseudomonas aeruginosa*, dalis. Vertinant emocinę sveikatą, stebėta depresijos ir nerimo simptomų mažėjimo tendencija, tačiau statistiškai reikšmingų pokyčių nenustatyta. Gydymas buvo gerai toleruojamas, o nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo laikinos.

Gauti rezultatai patvirtina įvairiapusę CFTR moduliatorių naudą Lietuvos suaugusių CF sergančių pacientų populiacijoje. Tolesnė ilgalaikė pacientų stebėseną svarbi vertinant gydymo poveikio išliekamumą, saugumą ir galimus šiai populiacijai būdingus gydymo atsako ypatumus.

Gauta 2026 08 24

Priimta 2026 09 11

LITERATŪRA

1. Sutharsan S, Dillenhoefer S, Welsner M, Stehling F, Brinkmann F, Burkhart M, et al. Impact of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor on lung function, nutritional status, pulmonary exacerbation frequency and sweat chloride in people with cystic fibrosis: real-world evidence from the German CF Registry. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;32:100690.
2. McCague AF, Raraigh KS, Pellicore MJ, Davis-Marcisak EF, Evans TA, Han ST, et al. Correlating cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function with clinical features to inform precision treatment of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1116–26.
3. Tümmler B, Burgel PR. Editorial: Real-world experience with CFTR modulator therapy. *Front Pharmacol*. 2023;14:1331829.
4. Lopez A, Daly C, Vega-Hernandez G, MacGregor G, Rubin JL. Elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del. *J Cyst Fibros*. 2023;22(4):607–14.
5. Zemanick ET, Ramsey B, Sands D, McKone EF, Fajac I, Taylor-Cousar JL, et al. Sweat chloride reflects CFTR function and correlates with clinical outcomes following CFTR modulator treatment. *J Cyst Fibros*. 2025;24(2):246–54.
6. Bobadilla JL, Macek M Jr, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat*. 2002;19(6):575–606.
7. Kalinauskaite-Zukauske V, Rasymaite E, Jermalaviciene I, Malakauskas K. First clinical experience with elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor at Adult Cystic Fibrosis Centre in Lithuania. *J Cyst Fibros*. 2025;24(1):S86.
8. Winiarska HM, Springer D, Wojtas F, Wysocka E, Cofta S. CFTR modulators therapy efficacy in reducing cystic fibrosis (CF) exacerbation and improving selected spirometry parameters: a real-life study in a single-centre Polish population. *J Clin Med*. 2024;13(15):4491.
9. Zamarrón de Lucas E, Crespo Catalán C, Romero Campos B, Sanz Sanjosé B, Longás Ouzzine M, Aponte Guevara CS, et al. Three-year outcomes of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with cystic fibrosis: A real-world study. *Med Clin (Barc)*. 2026;166(8):107448.
10. Fila L, Grandcourtova A, Bilkova A, Drevinek P. Elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis ineligible for clinical trials: a 24-week observational study. *Front Pharmacol*. 2023;14:1178009.
11. Hussain K, Karhana S, Garg A, Khan MA. Efficacy of Trikafta (ELX/TEZ/IVA) & Symdeko (TEZ/IVA) in treating cystic fibrosis with F508del allele: a systematic review and meta-analysis. *Thorac Res Pract*. 2025;26(5):248–59.
12. Zemanick ET, Emerman I, McCreary M, Mayer-Hamblett N, Warden MN, Odem-Davis K, et al. Heterogeneity of CFTR modulator-induced sweat chloride concentrations in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2024;23(4):676–84.

13. **Stastna N, Kunovsky L, Svoboda M, Pokojova E, Homola L, Mala M, et al.** Improved Nutritional Outcomes and Gastrointestinal Symptoms in Adult Cystic Fibrosis Patients Treated with Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. *Dig Dis.* 2024;42(4):361–8.
14. **Vincken S, Verbanck S, Braun S, Buyck N, Zienebergh C, Knoop C, Vanderhelst E.** The Proof of the Pudding Is in the Eating: Real-Life Intra- and Extrapulmonary Impact of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor. *Respiration.* 2025;104(6):388–96.
15. **Nichols DP, Morgan SJ, Skalland M, Vo AT, Van Dalfsen JM, Singh SB, et al.** Pharmacologic improvement of CFTR function rapidly decreases sputum pathogen density, but lung infections generally persist. *J Clin Invest.* 2023;133(10):e167957.
16. **Piehl L, Thalemann R, Lehmann C, Thee S, Röhm J, Syunyaeva Z, et al.** Effects of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor therapy on mental health of patients with cystic fibrosis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1179208.
17. **Kharraz R, Tullis E, Sykes J, Ma X, Sandhu A, Gryz Z, et al.** Real-world impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on health-related quality of life in adults with cystic fibrosis: A 12-month multicenter cohort study. *Respir Med.* 2026;257:108827.
18. **Nguyen M, MacDiarmid P, Tanzler A, Dagenais R, Bevanda C, Quon BS.** Assessing the impact of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor on anxiety & depression symptom scores in adults with Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2025;24(1):26–9.
19. **Daines CL, Tullis E, Costa S, Linnemann RW, Mall MA, McKone EF, et al.** Long-term safety and efficacy of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in people with cystic fibrosis and at least one *F508del* allele: 144-week interim results from a 192-week open-label extension study. *Eur Respir J.* 2023;62(6):2202029.

Oscilometrijos reikšmė vertinant bronchų hiperreaktyvumą metacholinui: sisteminė apžvalga

THE ROLE OF OSCILLOMETRY IN ASSESSING BRONCHIAL HYPERRESPONSIVENESS TO METACHOLINE: A SYSTEMATIC REVIEW

SABINA GASPEROVIČ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Oscilometrija yra plaučių funkcijos tyrimo metodas, leidžiantis įvertinti tiek centrinių, tiek periferinių kvėpavimo takų mechanines savybes kvėpuojant ramiai. Šis metodas gali suteikti papildomos informacijos atliekant bronchų provokacinį mėginį metacholinu, tačiau oscilometrijos rodiklių pokyčių vertinimo kriterijai nėra standartizuoti. **Tikslas.** Apibendrinti publikuotų tyrimų duomenis apie oscilometrijos rodiklių pokyčius atliekant bronchų provokacinį mėginį metacholinu, jų sąsajas su bronchų hiperreaktyvumu bei literatūroje siūlomas ribines vertes. **Metodika.** Sisteminė analizė atlikta vadovaujantis PRISMA rekomendacijomis. Literatūros paieška vykdyta „PubMed“ duomenų bazėje, įtraukiant 2016–2026 m. anglų kalba publikuotus tyrimus. Į analizę įtraukti originalūs tyrimai, kuriuose suaugusiems atliktas bronchų provokacinis mėginys metacholinu ir pateikti kiekybiniai oscilometrijos duomenys arba jų ryšys su bronchų hiperreaktyvumu. **Rezultatai.** Į sisteminę analizę įtraukta 10 publikacijų. Oscilometrijos rodikliai reikšmingai kito atliekant bronchų provokacinį mėginį metacholinu, tačiau jų pokyčiai ne visada atitiko forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV₁) sumažėjimą. Didžiausioje kohortoje teigiamas atsakas pagal R5 padidėjimo ≥ 40 proc. kriterijų nustatytas 70,6 proc., o pagal FEV₁ sumažėjimo ≥ 20 proc. kriterijų – 37,5 proc. tiriamųjų. Siūlomos kvėpavimo sistemos pasipriešinimo esant 5 Hz dažniui (R5) padidėjimo ribos svyravo nuo 32,96 iki 43,8 proc., o kitų rodiklių ribinės vertės ir jų diagnostinis tikslumas skyrėsi. **Išvados.** Oscilometrija gali papildyti spirometriją vertinant bronchų provokacinį mėginį metacholinu, tačiau patvirtintų oscilometrijos rodiklių ribinių verčių šiuo metu nėra. Joms nustatyti reikalingi didesni daugiacentriai tyrimai.

Reikšminiai žodžiai: oscilometrija, astma, bronchų provokacinis mėginys, metacholinas, bronchų hiperreaktyvumas.

Summary. Oscillometry is a pulmonary function testing method that allows assessment of both central and peripheral airway mechanical properties during tidal breathing. It may provide additional information during methacholine bronchial challenge testing, however, criteria for interpreting changes in oscillometric parameters have not been standardized. **Objective.** To summarise data from published studies on changes in oscillometric parameters during methacholine bronchial challenge testing, their associations with airway hyperresponsiveness, and the cut-off values proposed in the literature. **Methods.** This systematic review was conducted in accordance with the PRISMA guidelines. A literature search was performed in the PubMed database, including studies published in English between 2016 and 2026. Original studies involving adults undergoing methacholine bronchial challenge testing were included if they reported quantitative oscillometric data or associations between oscillometric parameters and airway hyperresponsiveness. **Results.** Ten publications were included in the systematic review. Oscillometric parameters changed significantly during methacholine bronchial challenge testing, but these changes did not always correspond to the reduction in forced expiratory volume in 1st second (FEV₁). In the largest cohort, a positive response was identified in 70.6% of participants using an increase in respiratory system resistance at 5 Hz (R5) of ≥ 40 %, compared with 37.5 % using a decrease in FEV₁ of ≥ 20 %. The proposed cut-off values for increases in R5 ranged from 32.96 % to 43.8 %, while the cut-off values and diagnostic accuracy of other parameters varied. **Conclusions.** Oscillometry may complement spirometry in assessing the response during methacholine bronchial challenge testing. Validated cut-off values for oscillometric parameters are currently unavailable. Larger multicentre studies are required to establish them.

Keywords: oscillometry, asthma, bronchial challenge test, metacholine, bronchial hyperresponsiveness.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1970>

IVADAS

Astma yra lėtinė uždegiminė kvėpavimo takų liga, kuriai būdinga kintanti bronchų obstrukcija ir bronchų hiperreaktyvumas [1]. Vienas svarbiausių

astmos diagnostikos ir patofiziologijos vertinimo aspektų yra bronchų hiperreaktyvumo nustatymas. Kai diagnozės nepavyksta patvirtinti bronchų plėtimosi mėginiu, bronchų hiperreaktyvumui įvertinti

Moksliniai darbai ir apžvalgos

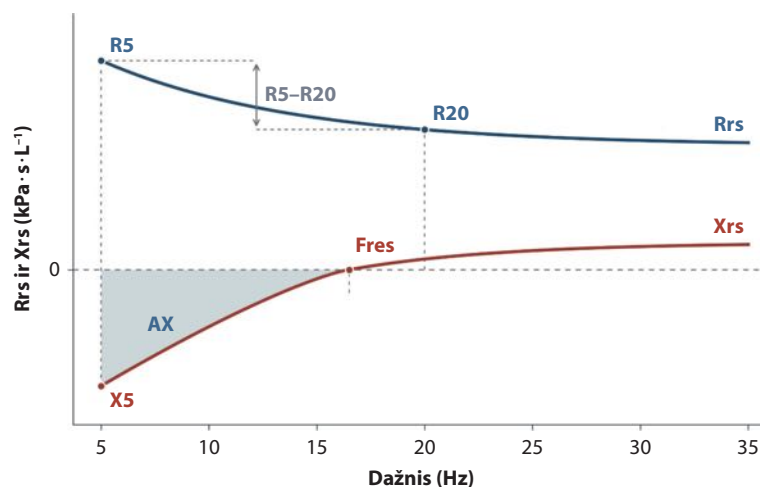
gali būti atliekamas bronchų provokacinis mėginys metacholinu. Klinikinėje praktikoje bronchų provokacinio mėginio rezultatai tradiciškai vertinami pagal spirometrijos rodiklius – forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) pokytį. Remiantis Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) techniniu standartu, atsakas paprastai išreiškiamas provokacine metacholino doze (angl. *provocative dose causing a 20 % fall in FEV₁*, PD₂₀) arba koncentracija (angl. *provocative concentration causing a 20 % fall in FEV₁*, PC₂₀), sukeliančia 20 proc. FEV₁ sumažėjimą [2]. Spirometrija yra standartizuotas ir plačiai naudojamas metodas, tačiau jam būtinas aktyvus paciento bendradarbiavimas, didžiausios įmanomos pastangos ir kartotiniai, tikslūs forsuoto įkvėpimo bei iškvėpimo manevrai [3]. Taip pat šis tyrimas daugiausia atspindi stambųjų kvėpavimo takų funkciją, todėl gali būti mažiau jautrus ankstyviems ar periferiniams kvėpavimo takų pokyčiams [4].

Oscilometrija yra alternatyvus plaučių funkcijos tyrimo metodas, leidžiantis įvertinti kvėpavimo sistemos mechanines savybes ramiai kvėpuojant. Priverstinių virpesių technika (angl. *forced oscillation technique*, FOT) yra bendras oscilometrinių metodų principas, kai kvėpavimo sistemai taikomi išoriniai slėgio virpesiai, o impulsinė oscilometrija (angl. *impulse oscillometry*, IOS) – specifinė FOT atmaina, kurioje naudojami trumpi slėgio impulsai, apimantys platų dažnių spektrą. Šis metodas yra nepriklausomas nuo paciento pastangų ir suteikia galimybę vertinti tiek centrinių, tiek periferinių kvėpavimo takų funkciją [5]. Atliekant oscilometriją vertinami kvėpavimo sistemos pasipriešinimo ir reaktyvumo rodikliai. Kvėpavimo sistemos pasipriešinimas esant 5 Hz dažniui (angl. *respiratory system resistance at 5 Hz*, R5) atspindi bendrą kvėpavimo takų pasipriešinimą, o kvėpavimo sistemos pasipriešinimas esant 20 Hz dažniui (angl. *respiratory system resistance at 20 Hz*, R20) labiausiai siejamas su centrinių kvėpavimo takų pasipriešinimu. Kvėpavimo sistemos pasipriešinimo skirtumas tarp 5 ir 20 Hz dažnių (angl. *difference between respiratory system resistance at 5 and 20 Hz*, R5–R20) nurodomas kaip periferinių kvėpavimo takų ventilacijos bei mechanikos heterogeniškumo parametras, tačiau nėra tiesioginis ar specifinis smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo rodiklis [6, 7]. Kvėpavimo sistemos reaktyvioji varža esant 5 Hz dažniui (angl. *respiratory system reactance at 5 Hz*, X5) atspindi kvėpavimo sistemos

elastinių ir inercinių savybių pusiausvyrą; ties 5 Hz vyrauja elastinis komponentas, todėl labiau neigiama X5 vertė siejama su didesne elastine apkrova ir sumažėjusiu efektyviuoju kvėpavimo sistemos paslankumu. Reaktyviosios varžos plotas (angl. *reactance area*, AX) yra integruotas kvėpavimo sistemos reaktyviosios apkrovos rodiklis, apskaičiuojamas kaip plotas tarp kvėpavimo sistemos reaktyviosios varžos (angl. *respiratory system reactance*, Xrs) kreivės ir nulio linijos nuo 5 Hz iki rezonansinio dažnio (angl. *resonant frequency*, Fres), kuriame Xrs tampa lygus nuliui. Šiame dažnių intervale Xrs paprastai yra neigiamas, AX pateikiamas kaip teigiama šio ploto vertė. Didesnė AX vertė atspindi didesnę bendrą reaktyviąją apkrovą ir įprastai siejama su mažesniu efektyviuoju kvėpavimo sistemos paslankumu bei didesniu ventiliacijos heterogeniškumu [6, 7]. Bendras šių rodiklių vertinimas leidžia išsamiau apibūdinti kvėpavimo sistemos mechaniką ir gali padėti aptikti ankstyvus funkcinis pokyčius. Pagrindinių oscilometrijos rodiklių scheminis vaizdas pateiktas 1 pav.

Pastaraisiais metais daugėja tyrimų, kuriuose nagrinėjami oscilometrijos rodiklių pokyčiai atliekant bronchų provokacinius mėginius bei jų diagnostinė vertė nustatant bronchų hiperreaktyvumą. Nustatyta, kad kai kurie oscilometrijos parametrai gali reikšmingai kisti dar prieš pasireiškiant kliniškai reikšmingiems FEV₁ pokyčiams, todėl šis metodas gali būti jautresnis vertinant ankstyvus plaučių funkcijos sutrikimus. Vis dėlto literatūroje pateikiami duomenys išlieka nevienareikšmiai – skirtinguose tyrimuose siūlomos nevienodos oscilometrijos rodiklių ribinės vertės, o jų diagnostinė vertė vertinama nevienodai [4, 8, 9].

ERS oscilometrijos techniniame standarte pateiktos bronchų plėtimo mėginio ribinės vertės, tačiau



1 pav. Pagrindinių oscilometrijos rodiklių scheminis vaizdas

AX – reaktyviosios varžos plotas; Fres – rezonansinis dažnis; R5 – kvėpavimo sistemos pasipriešinimas esant 5 Hz dažniui; R5–R20 – pasipriešinimo skirtumas tarp 5 ir 20 Hz dažnių; R20 – kvėpavimo sistemos pasipriešinimas esant 20 Hz dažniui; Rrs – kvėpavimo sistemos pasipriešinimas; X5 – kvėpavimo sistemos reaktyvioji varža esant 5 Hz dažniui; Xrs – kvėpavimo sistemos reaktyvioji varža.

bronchų provokaciniams mėginiams standartizuotos ribinės vertės šiuo metu nenustatytos [6]. Tai riboja šio metodo taikymą klinikinėje praktikoje, apsunkina rezultatų interpretaciją ir mažina skirtingų tyrimų duomenų palyginamumą.

Atsižvelgiant į šiuos aspektus, tikslinga sistemingai apibendrinti tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji, duomenis apie oscilometrijos rodiklių pokyčius atliekant bronchų provokacinius mėginius metacholinu, jų sąsajas su bronchų hiperreaktyvumu ir siūlomas ribines vertes. Šios analizės duomenys gali padėti geriau suprasti oscilometrijos diagnostinį potencialą, įvertinti jo taikymo klinikinėje praktikoje galimybes ir apibrėžti tolesnių standartizavimo tyrimų kryptis.

Tyrimo tikslas – apibendrinti publikuotų tyrimų duomenis apie oscilometrijos rodiklių pokyčius atliekant bronchų provokacinį mėginį metacholinu, jų sąsajas su bronchų hiperreaktyvumu bei literatūroje siūlomas ribines vertes.

Tyrimo uždaviniai:

1. Apibendrinti oscilometrijos rodiklių pokyčius atliekant bronchų provokacinius mėginius metacholinu ir jų sąsajas su FEV₁ pagrįstu atsaku bei bronchų hiperreaktyvumu.
2. Apibendrinti mokslinėje literatūroje siūlomus oscilometrinio atsako kriterijus, ribines vertes ir pateiktus jų diagnostinio tikslumo rodiklius.
3. Įvertinti įtrauktų tyrimų metodologinį heterogeniškumą ir veiksnius, ribojančius rezultatų palyginamumą bei vienodų oscilometrijos interpretavimo kriterijų nustatymą.

METODIKA

Sisteminės apžvalgos klausimas

Sisteminė analizė atlikta ir pateikta vadovaujantis PRISMA (ang. *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) rekomendacijomis. Sisteminės apžvalgos klausimas suformuluotas taip: kokie oscilometrijos rodiklių pokyčiai ir (arba) ribinės vertės gali būti taikomos suaugusių pacientų, sergančių astma, bronchų provokaciniam mėginiui vertinti, remiantis mokslinės literatūros duomenimis?

Įtraukimo ir atmetimo kriterijai

Straipsniai atrinkti pagal iš anksto apibrėžtus įtraukimo ir atmetimo kriterijus.

Į sisteminę analizę įtraukti tyrimai, atitinkantys šiuos kriterijus:

- originalūs moksliniai tyrimai;
- tyrimai, kuriuose tirti suaugę pacientai (ne jaunesni nei 18 metų), sergantys astma arba kuriems įtarta astma;
- tyrimai, kuriuose tiriamiesiems atliktas bronchų provokacinis mėginys metacholinu ir oscilometrija;

- tyrimai, kuriuose kiekybiškai vertinti oscilometrijos rodiklių pokyčiai atliekant bronchų provokacinius mėginius metacholinu ir (arba) pradinių oscilometrijos rodiklių sąsajos su nustatyto bronchų hiperreaktyvumu.

Į analizę neįtraukti tyrimai, atitinkantys šiuos kriterijus:

- apžvalginiai straipsniai, sisteminės apžvalgos, metaanalizės ir gairės;
- tyrimai, atlikti su vaikais arba paaugliais (iki 18 metų), jei suaugusiųjų duomenys nebuvo pateikti atskirai;
- tyrimai, atlikti su gyvūnais arba *in vitro* modeliais;
- tyrimai, kuriuose nebuvo pateikta analizei reikalingų kiekybinių duomenų.

Į analizę taip pat įtraukti tyrimai, kuriuose oscilometrijos rodikliai nevertinti tiesiogiai atliekant bronchų provokacinius mėginius, tačiau analizuotas pradinių oscilometrijos rodiklių ryšys su bronchų hiperreaktyvumu. Šie tyrimai laikyti atitinkančiais sisteminės apžvalgos tikslą, nes suteikė papildomos informacijos apie oscilometrijos rodiklių galimą diagnostinę ir prognostinę vertę vertinant bronchų hiperreaktyvumą.

Literatūros paieškos strategija

Literatūros paieška atlikta „PubMed“ elektroninėje duomenų bazėje, vadovaujantis PRISMA rekomendacijomis. „PubMed“ pasirinkta atsižvelgiant į sisteminės apžvalgos klinikinę tematiką ir plačią šioje duomenų bazėje indeksuojamos biomedicininės literatūros spektrą. Vartoti medicininiai reikšminiai žodžiai ir jų deriniai, susiję su bronchų provokaciniais mėginiais, oscilometrija bei astma. Taikyti tiek laisvo teksto terminai, tiek medicininiai dalykiniai terminai (MeSH).

Literatūros paieškai vartoti šie reikšminiai žodžiai ir jų deriniai: „bronchial provocation test“, „methacholine challenge“, „bronchial challenge“, „bronchoprovocation“, „impulse oscillometry“, „forced oscillation technique“, „FOT“, „IOS“, „asthma“.

Reikšminiai žodžiai derinti naudojant loginius operatorius „AND“ ir „OR“, siekiant apjungti skirtingus bronchų provokacinių mėginių ir oscilometrijos terminus.

Pagrindinė paieškos užklausa formuluota taip: (“Bronchial Provocation Tests”[MeSH Terms] OR “methacholine challenge” OR “bronchial challenge” OR “bronchoprovocation”) AND (“impulse oscillometry” OR “forced oscillation technique” OR FOT OR IOS) AND (asthma).

Paieškos apribojimai ir atrankos procesas

Atliekant paiešką amžiaus apribojimai netaikyti, siekiant užtikrinti maksimalų publikacijų jautrumą ir išvengti reikšmingų tyrimų praradimo dėl per griežtų filtrų. Vis dėlto straipsnių atrankos etape įtraukti tik tyrimai, kuriuose tirti suaugę pacientai (ne jaunesni

Moksliniai darbai ir apžvalgos

nei 18 metų). Tyrimai, atlikti su vaikais arba mišriomis populiacijomis, kuriuose suaugusiųjų duomenys nepateikiami atskirai, atmesti. Paieška atlikta 2026 m. balandžio mėn. Į analizę įtraukti tik anglų kalba publikuoti straipsniai, paskelbti 2016–2026 m. Straipsnių atrankos procesas vykdytas etapais, laikantis PRISMA rekomendacijų: pirmiausia, identifikuoti visi pagal paieškos strategiją rasti straipsniai, vėliau atlikta jų atranka pagal pavadinimą ir santrauką, o galutinai į analizę įtraukti tik tie tyrimai, kurie atitiko visus įtraukimo kriterijus po viso teksto peržiūros. Publikacijų atranką visais etapais vykdė viena tyrėja – vertino per paiešką identifikuotų publikacijų pavadinimus ir santraukas, atliko viso teksto tinkamumo vertinimą bei priėmė galutinį sprendimą dėl tyrimų įtraukimo į sisteminę apžvalgą. Vertintojų nesutarimų sprendimo procesas netaikytas.

Įtrauktų tyrimų metodologinis vertinimas

Įtrauktų tyrimų metodologiniai ypatumai vertinti struktūruotai aprašomuoju būdu. Formalus standartizuotas šališkumo rizikos vertinimo instrumentas netaikytas, nes į sisteminę apžvalgą įtraukti tyrimai reikšmingai skyrėsi pagal dizainą, tikslus ir oscilometrijos taikymo pobūdį. Įtraukti skerspjūvio, kohortiniai ir eksperimentiniai fiziologiniai tyrimai, taip pat tyrimai, kuriuose vertintas oscilometrijos rodiklių diagnostinis tikslumas. Dalyje publikacijų analizuoti oscilometrijos rodiklių pokyčiai tiesiogiai atliekant bronchų provokacinius mėginius metacholinu, kitose – pradinės oscilometrijos rodiklių reikšmės, jų sąsajos su bronchų hiperreaktyvumu, spirometrine obstrukcija arba klinikiniais rodikliais. Atsižvelgiant į šį metodologinį heterogeniškumą ir į tai, kad apžvalga siekta apibendrinti oscilometrijos rodiklių pokyčius, siūlomas ribines vertes ir jų sąsajas su bronchų hiperreaktyvumu, o ne apskaičiuoti bendrą poveikio dydį arba diagnostinio tikslumo įvertį, pasirinktas struktūruotas aprašomasis tyrimų vertinimas. Vertinant kiekvieną publikaciją atsižvelgta į tyrimo dizainą, tiriamųjų atranką ir imties dydį, bronchų provokacinio mėginio metacholinu protokolą, oscilometrijos atlikimo metodiką, vertintų rodiklių pasirinkimą, statistinės analizės pobūdį, siūlomų ribinių verčių nustatymo būdą ir rezultatų interpretavimo apribojimus. Šie metodologiniai aspektai vertinti kartu su tyrimų rezultatais atliekant aprašomąją duomenų sintezę.

Straipsnių atrankos procesas

Atliekant literatūros paiešką identifikuotos 48 publikacijos. Dublikatų nenustatyta. Pirmajame atrankos etape vertinti publikacijų pavadinimai ir santraukos. Šiame etape atmesta 30 publikacijų, kurios neatitiko įtraukimo kriterijų (tyrimai atlikti su vaikais arba gyvūnais, netaikytas bronchų provokacinis mėginys metacholinu, nevertinti oscilometrijos rodikliai arba

straipsniai buvo apžvalginio pobūdžio). Po pradinės atrankos viso teksto analizei atrinkta 18 publikacijų. Įvertinus visą publikacijos tekstą, atmestos dar aštuonios publikacijos dėl šių priežasčių: bronchų provokaciniam mėginiui naudotas ne metacholinas ($n = 4$), vaikų ir suaugusiųjų duomenys analizuoti bendrai, nepateikiant atskirų suaugusiųjų populiacijos rezultatų ($n = 1$), nepateikti kiekybiniai oscilometrijos rodiklių duomenys ($n = 2$), netirti astma sergantys arba dėl įtariamos astmos tiriami suaugusieji ($n = 1$). Galutinai į sisteminę analizę įtraukta 10 publikacijų. Šešiuose tyrimuose oscilometrijos rodikliai vertinti tiesiogiai atliekant bronchų provokacinius mėginius metacholinu, o keturiuose analizuoti pradiniai oscilometrijos rodikliai ir jų ryšys su bronchų hiperreaktyvumu.

Kaupiami duomenys ir jų rinkimo procesas

Duomenys iš į sisteminę apžvalgą įtrauktų publikacijų rinkti vienos tyrėjos, naudojant iš anksto parengtą standartizuotą duomenų rinkimo formą. Nuosekliai peržiūrėjus kiekvienos publikacijos visą tekstą, atrinkti duomenys susisteminti ir apibendrinti 1 lentelėje.

Duomenys rinkti siekiant palyginti tyrimų dizainą ir populiacijas, oscilometrijos atlikimo laiką bronchų provokacinio mėginio metacholinu atžvilgiu, vertintų rodiklių pokyčius, jų sąsajas su bronchų hiperreaktyvumu ir klinikiniais rodikliais, taip pat skirtingos paskirties ribines vertes bei pateiktus diagnostinio tikslumo įverčius.

Iš kiekvienos publikacijos rinkti šie duomenys:

- autoriai ir publikacijos metai;
- tyrimo dizainas;
- tiriamųjų skaičius ir pagrindinės populiacijos charakteristikos;
- bronchų provokacinio mėginio metacholinu protokolą ir bronchų hiperreaktyvumo apibrėžimas, jei šie duomenys buvo pateikti;
- oscilometrijos atlikimo laikas ir jos reikšmė atliekant provokacinį mėginį: pradinis vertinimas, matavimas po kiekvienos dozės arba prieš provokaciją ir po jos;
- vertinti oscilometrijos rodikliai, įskaitant R5, R10, kvėpavimo sistemos pasipriešinimas esant 15 Hz dažniui (angl. *respiratory system resistance at 15 Hz*, R15), R20, R5–R20, X5, kvėpavimo sistemos reaktyvioji varža esant 6 Hz dažniui (angl. *respiratory system reactance at 6 Hz*, X6), AX ir Fres;
- pradinės oscilometrijos rodiklių vertės ir jų absoliutūs arba santykiniai pokyčiai po metacholino;
- oscilometrijos rodiklių sąsajos su bronchų hiperreaktyvumu, FEV₁ pokyčiu, spirometrine obstrukcija ir kitais klinikiniais arba fiziologiniais rodikliais;
- siūlomos arba tyrimuose taikytos ribinės vertės ir jų paskirtis: oscilometriniams atsakui, smulkiųjų

kvėpavimo takų disfunkcijai arba spirometrinei obstrukcijai apibrėžti;

- diagnostinio tikslumo įverčiai, įskaitant jautrumą, specifiškumą ir plotą po ROC kreive, jei jie buvo pateikti;
- pagrindiniai tyrimų rezultatai, išvados ir rezultatų interpretaciją ribojantys veiksniai.

DUOMENŲ SISTEMINIMAS IR ANALIZĖ

Literatūros paieškos ir straipsnių atrankos procesas pateikiamas PRISMA scheme (2 pav.). Į sisteminę analizę įtraukta 10 publikacijų, paskelbtų 2016–2026 m. Įtrauktų tyrimų dizainai heterogeniški: retrospektyvieji kohortiniai, prospektyvieji stebėsenos, skerspjūvio ir eksperimentiniai fiziologiniai tyrimai. Tiriamųjų imtys svyravo nuo 25 iki 794 dalyvių: mažiausiuose eksperimentiniuose tyrimuose dalyvavo 25–30 asmenų, o didžiausios – 794 dalyvių retrospektyvioji kohorta ir 773 astma sergančių suaugusiųjų ATLANTIS analizė [10, 11]. Daugumoje tyrimų dalyvavo astma sergantys arba dėl jos tirti simptominiai suaugusieji, tačiau kai kuriuose nagrinėti specifiniai pogrupiai, įskaitant asmenis, kurių pradinė spirometrija buvo normali, lėtiniu kosliu besiskundžiančius pacientus ir sveikus kontrolinius asmenis. Morris ir kt. bei Houle ir kt. publikacijose analizuotos persidengiančios STAMPEDE III kohortos [12, 13].

Visose įtrauktose publikacijose tiriamiesiems atliktas bronchų provokacinis mėginys metacholinu ir oscilometrija, tačiau oscilometrijos atlikimo laikas ir jos vertinimo tikslas skyrėsi. Pagal tai publikacijos suskirstytos į dvi grupes. Šešiose publikacijose oscilometrijos rodikliai vertinti tiesiogiai atliekant bronchų provokacinius mėginius – prieš metacholino skyrimą ir po jo arba kiekviename dozavimo etape [9, 10, 14–17]. Šių tyrimų duomenys naudoti vertinant oscilometrijos rodiklių pokyčius, galimas atsako ribinės vertės ir jų diagnostinį tikslumą. Keturiuose tyrimuose oscilometrija nebuvo kartojama atliekant bronchų provokacinius mėginius; juose analizuoti pradiniai oscilometrijos rodikliai ir jų sąsajos su metacholinu nustatytu bronchų hiperreaktyvumu arba kitais klinikiniais rodikliais [11–13, 18]. Šių tyrimų rezultatai vertinti atskirai kaip papildomi duomenys apie galimą oscilometrijos reikšmę prognozuojant bronchų hiperreaktyvumą ir apibūdinant astmos klinikinius požymius.

Dažniausiai vertinti R5, R20, R5–R20, X5 ir AX, tačiau kai kuriuose tyrimuose analizuoti ir R10, R15, X6 arba Fres. Tyrimuose ribinių verčių paskirtis skyrėsi: dalyje jų nustatytos oscilometrinio atsako į metacholiną ribinės vertės ir vertinamas jų diagnostinis tikslumas, o kituose pradinių oscilometrijos rodiklių ribinės vertės taikytos smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai arba spirometrinei obstrukcijai apibūdinti. Dėl skirtingos klinikinės paskirties šios ribinės vertės

1 lentelė. Įtrauktų publikacijų charakteristikos

Autorius, metai, tyrimo dizainas	Tiriamieji	Oscilometrijos vaidmuo MCT metu	Rodikliai	Pagrindiniai rezultatai	Ribinės vertės / pastabos
Ringbaek ir kt., 2026, retrospektyvus skerspjūvio stebėjimo tyrimas	794 suaugusieji, astmos įtarimas; įvairios galutinės diagnozės	Prieš MCT ir po galutinės metacholino dozės	R5, R20, R5–R20, X5, AX	FEV ₁ kriterijus teigiamas 37,5 proc., ΔR5 kriterijus – 70,6 proc.; $\kappa = 0,09$; $r(\Delta FEV_1, \Delta R5) = -0,287$. 20 proc. FEV ₁ sumažėjimas vidutiniškai atitiko 74 proc. R5 padidėjimą.	ΔR5 ≥ 40 proc. – tyrime taikytas diagnostinis nevaliduotas kaip savarankiškas diagnostinis kriterijus.
Corral-Blanco ir kt., 2024, prospektyvinis skerspjūvio tyrimas	25 suaugusieji, kuriems įtarta astma; 13 teigiamų MCT	Matuota MCT metu, lyginta su FEV ₁ atsaku	R5, R5–R20, X5, AX	Visi oscilometrijos rodikliai koreliavo su FEV ₁ ; didžiausią skiriamąją gebą turėjo R5–R20 ir AX.	ΔR5 > 32,96 proc.; santykinis ΔX5 > 120,83 proc.; Δ(R5–R20) > 30,30 proc.; ΔAX > 1,01 kPa/L. Pradinė R5 > 160 proc. būtinio dydžio vertės; jautrumas 61,5 proc., specifiškumas 91,7 proc.
Houle ir kt., 2023, STAMPEDE III pogrupio analizė	360 karių su astmos simptomais	Prieš MCT ir po bronchų plečiančio vaisto; MCT buvo kompleksinio ištyrimo dalis, oscilometrija MCT eigoje nekartota	R5, R20, R5–R20, X5, AX	Spirometrinė obstrukcija – 30,0 proc.; R5 > 150 proc. ir X5 < –1,5 – 20,6 proc.; abu kriterijai – 8,9 proc. Spirometrinės obstrukcijos jautrumas 29,6 proc., specifiškumas 83,3 proc.	R5 > 150 proc. būtinio dydžio vertės ir X5 < –1,5 cmH ₂ O/L/s – pradinės obstrukcijos, ne MCT atsako kriterijai.
Katsoulis ir kt., 2022, skerspjūvio tyrimas	64 vidutinio sunkumo astma sergantys suaugusieji; 15 PD ₂₀ < 800 μg	Pradiniai rodikliai naudoti BHR prognozei	X5, R5–R20, AX, Fres	X5 ir R5–R20 modelių AUC nustatant bronchų hiperreaktyvumą buvo atitinkamai 0,669 ir 0,642, o X5 ir AKT derinio – 0,750.	R5–R20 > 0,07 kPa/(L/s), Fres > 15 Hz ir AX > 0,8 kPa/L apibrėžė smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją, ne teigiamą MCT.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

1 lentelė. Įtrauktų publikacijų charakteristikos (tesinys)

Autorius, metai, tyrimo dizainas	Tiriamieji	Oscilometrijos vaidmuo MCT metu	Rodikliai	Pagrindiniai rezultatai	Ribinės vertės / pastabos
Kraft ir kt., 2022, ATLANTIS tyrimo išilginė analizė	773 astma sergantys 18–65 metų suaugusieji	Pradinė ir stebėsenos oscilometrija; MCT buvo kompleksinio smulkiųjų kvėpavimo takų vertinimo dalis	R5–R20, X5, AX	Sudėtinis R5–R20, X5 ir AX balas statistiškai reikšmingai susijęs su astmos kontrole ir paūmėjimais.	MCT atsako riba nepateikta; balas skirtas klinikinėms baigtims, ne BHR diagnozei.
Nazemiyah ir kt., 2021, klinikinis skerspjūvio tyrimas	235 suaugusieji su astmos simptomais, kurių pradinė spirometrija normali	R5 matuotas prieš spirometriją kiekviename MCT etape	R5	Pagal ΔR5 MCT teigiami 78,2 proc., pagal FEV ₁ – 34,4 proc. Pagal klinikinį atsaką į gydymą: R5 jautrumas 87,3 proc., specifiskumas 64,6 proc.; FEV ₁ – 39,1 ir 85,4 proc.	ΔR5 ≥40 proc. – iš anksto pasirinkta riba; 20 proc. FEV ₁ sumažėjimą geriausiai atitiko ΔR5 43,8 proc., tačiau AUROC 0,446.
Nilsen ir kt., 2021, eksperimentinis fiziologinis tyrimas	30 asmenų: 10 kontrolinių, 10 astma sergančių be pradinės obstrukcijos ir 10 su pradine obstrukcija	Oscilometrija prieš ir po metacholino; atskira diena atliktas MRT	Xrs ir Rrs ties 6 Hz	Po metacholino abiejose astmos grupėse X6 reikšmingai sumažėjo, t. y. tapo labiau neigiama. Xrs pokytis koreliavo su silpna arba visai neventiliuojamo plaučių audinio turio pokyčiu ($r^2 = 0,45$; $p < 0,001$). Daugiaveiksniėje analizėje tik Xrs ties 6 Hz išliko reikšmingai susijęs su šiuo turium.	Diagnostinė riba nepateikta.
Urbankowski ir Przybyłowski, 2021, skerspjūvio tyrimas	42 simptominiai suaugusieji, kurių pradinė spirometrija normali	Oscilometrija atlikta kiekviename MCT etape prieš kitus funkcinius tyrimus	R5, R10, R15, R20, R5–R20; X ties 5–30 Hz	Asmenų, kurių FEV ₁ sumažėjo ≥20 proc., R10 padidėjimas ir X10 bei X15 sumažėjimas buvo ryškesni. Reikšmingi R10 ir X15 pokyčiai netaikytas ir asmenims, kurių FEV ₁ sumažėjimas nesiekė 20 proc.	ΔR15 ≥14,5 proc.: jautrumas 100 proc., specifiskumas 59,2 proc.; ΔR10 ≥21,9 proc.: 60 ir 86,1 proc.
Morris ir kt., 2020, perspektyvinė STAMPEDE III kohorta	380 karių su astmos simptomais	Pradinė ir po bronchus plečiančio vaisto, MCT – atskira kompleksinio ištyrimo dalis	R5, R20, X5	Astma nustatyta 87 asmenims (22,9 proc.), BHR esant normaliai spirometrijai – 57 (15,0 proc.). Oscilometrija papildė diagnostinį algoritmą.	R5 > 150 proc. būtinio dydžio vertės ir X5 <–1,5 cmH ₂ O/(l/s) apibrėžė pradinę obstrukciją; tai ne MCT atsako riba. Kohorta persidengia su Houle ir kt.
Wasilewski ir kt., 2016, eksperimentinis tyrimas	28 suaugusieji: 11 klasikinė astma, 10 kosulio varianto astma, 7 metacholino sukeltas kosulys be BHR	Oscilometrija prieš MCT ir po kiekvienos metacholino dozės	R5, R20, R5–R20, X5, AX, Fres	Klasikinės ir kosulio varianto astmos grupėse reikšmingai pakito visi rodikliai, išskyrus R20. Kosulio be BHR grupėje didėjo R5, R20 ir Fres; periferinis atsakas buvo mažesnis.	Diagnostinė riba nepateikta.

AKT – astmos kontrolės testas; AX – reaktyvumo plotas; BHR – bronchų hiperreaktyvumas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; Fres – rezonansinis dažnis; MCT – bronchų provokacinis mėginys metacholinu; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; PD₂₀ – provokacinė dozė, sukelianti 20 proc. FEV₁ sumažėjimą; R5, R10, R15, R20 – kvėpavimo sistemos pasipriešinimas atitinkamai ties 5, 10, 15, 20 Hz dažniu; R5–R20 – kvėpavimo sistemos pasipriešinimo skirtumas tarp 5 ir 20 Hz dažnių; Rrs – kvėpavimo sistemos pasipriešinimas; X5, X6, X10 – kvėpavimo sistemos pasipriešinimas; X5, X6, X10 – kvėpavimo sistemos pasipriešinimas atitinkamai 5, 6, 10 Hz dažniu; Xrs – kvėpavimo sistemos reaktyvumo varža.

nėra tiesiogiai palyginamos. Pagrindinės įtrauktų tyrimų charakteristikos pateikiamos 1 lentelėje.

REZULTATŲ APTARIMAS

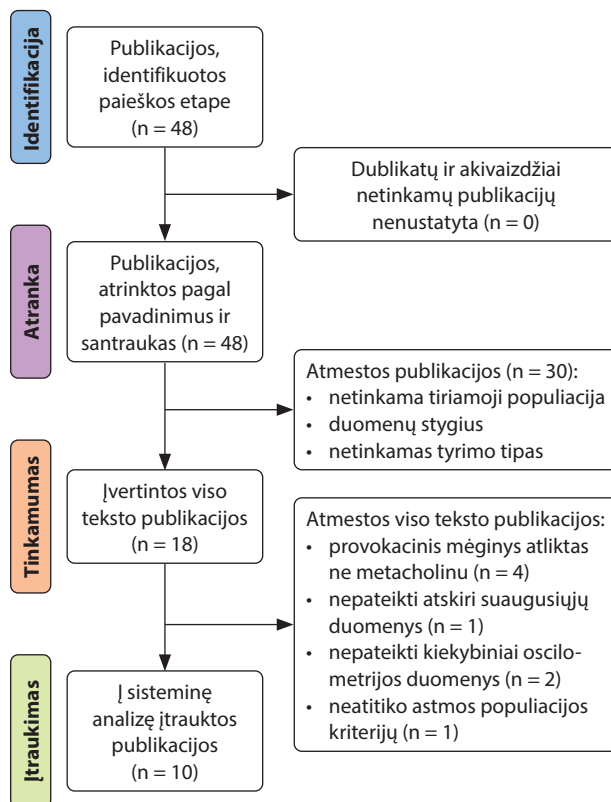
Oscilometrijos pokyčiai atliekant bronchų provokacinius mėginius metacholinu

Didžiausioje kohortoje ($n = 794$) Ringbaek ir kt. R5 padidėjimą, viršijantį 40 proc., nustatė 70,6 proc., o FEV₁ sumažėjimą, viršijantį 20 proc. – 37,5 proc. dalyvių; metodų sutapimas buvo mažas ($\kappa = 0,09$), o Δ FEV₁ ir Δ R5 koreliacija silpna ($r = -0,287$) [10]. Regresijos modelyje 20 proc. FEV₁ sumažėjimas vidutiniškai atitiko 74 proc. R5 padidėjimą, o 40 proc. R5 padidėjimas – 7,6 proc. FEV₁ sumažėjimą. Dažnesnis teigiamas atsakas remiantis oscilometrijos rodikliu gali rodyti didesnę metodo jautrumą kvėpavimo sistemos mechanikos pokyčiams, tačiau neįrodo didesnio diagnostinio tikslumo, nes oscilometrijos rezultatai nepalyginti su nepriklausomai patvirtinta galutine astmos diagnoze.

Corral-Blanco ir kt. tyrime ($n = 25$) oscilometrijos rodiklių pokyčiai statistiškai reikšmingai koreliavo su FEV₁ pokyčiu. ROC analizėje R5–R20 ir AX geriausiai atskyrė teigiamą ir neigiamą metacholino mėginio rezultatą, nustatytą pagal FEV₁ kriterijų [14]. Nustatytos šios ribinės vertės: Δ R5 > 32,96 proc., santykinis X5 pokytis > 120,83 proc., Δ (R5–R20) > 30,30 proc. ir absoliutus Δ AX > 1,01 kPa/l. Taikant pradinės R5 vertės > 160 proc. būtinojo dydžio ribą, bronchų hiperreaktyvumo nustatymo jautrumas buvo 61,5 proc., o specifiškumas – 91,7 proc. Vis dėlto dėl mažos tyrimo imties šiuos diagnostinio tikslumo įverčius reikėtų interpretuoti atsargiai.

Nazemiyah ir kt. ištyrė 235 suaugusiuosius, kuriems pasireiškė astmos simptomai, o pradinė spirometrija buvo normali [9]. Taikant R5 padidėjimo, viršijančio 40 proc., kriterijų, teigiamas bronchų provokacinio mėginio rezultatas nustatytas 78,2 proc., o taikant FEV₁ sumažėjimo, viršijančio 20 proc., kriterijų – 34,4 proc. dalyvių. Vertinant šių kriterijų gebėjimą prognozuoti klinikinį atsaką į dviejų mėnesių gydymą inhaliuojamuoju gliukokortikoidu, R5 kriterijaus jautrumas ir specifiškumas buvo atitinkamai 87,3 ir 64,6 proc., o FEV₁ kriterijaus – 39,1 ir 85,4 proc. ROC analizėje nustatyta, kad 20 proc. FEV₁ sumažėjimą atitinkanti R5 padidėjimo ribinė vertė buvo 43,8 proc., tačiau jos gebėjimas atskirti teigiamą ir neigiamą mėginio rezultatą pagal FEV₁ kriterijų buvo menkas (AUROC = 0,446).

Urbankowski ir Przybyłowski tyrime ($n = 42$) R10, X10 ir X15 pokyčiai buvo ryškesni dalyviams, kuriems atliekant bronchų provokacinius mėginius FEV₁ sumažėjo daugiau nei 20 proc. [15]. Vis dėlto oscilometrijos rodiklių pokyčių nustatyta ir daliai tiriamųjų, kurių FEV₁ sumažėjimas nesiekė 20 proc. ROC analizėje teigiamam atsakui pagal FEV₁ kriterijų nustatyti



2 pav. Straipsnių atrankos schema pagal PRISMA metodiką

optimali Δ R15 $\geq 14,5$ proc. ribinė vertė pasižymėjo 100 proc. jautrumu ir 59,2 proc. specifiškumu, o Δ R10 $\geq 21,9$ proc. ribinės vertės jautrumas ir specifiškumas buvo atitinkamai 60,0 ir 86,1 proc.

Fiziologinę oscilometrijos rodiklių reikšmę vertinę tyrimai

Nilsen ir kt. eksperimentiniame fiziologiniame tyrime dalyvavo 30 asmenų: 10 sveikų kontrolinės grupės dalyvių, 10 astma sergančių pacientų, kurių pradinėje spiogramoje nebuvo obstrukcijos, ir 10 astma sergančių pacientų, kuriems nustatyta pradinė bronchų obstrukcija [16]. Oscilometrija atlikta prieš bronchų provokacinį mėginį metacholinu ir po jo, o atskiro vizito metu ventiliacijos pasiskirstymas plaučiuose tomis pačiomis sąlygomis vertintas magnetinio rezonanso tomografija. Po metacholino silpnai arba visai neventiliuojamo plaučių audinio tūris astmos grupėje be pradinės obstrukcijos padidėjo nuo 8,3 iki 13,8 proc. ($p = 0,012$), o pacientų, kuriems nustatyta bronchų obstrukcija, grupėje – nuo 13,0 iki 23,1 proc. ($p = 0,001$). Kontrolinėje grupėje reikšmingo pokyčio nenustatyta. Silpnai ventiliuojamo plaučių audinio tūris buvo susijęs su labiau neigiama X6 verte ($r^2 = 0,61$; $p < 0,001$), o Xrs pokytis – su šio tūrio pokyčiu po metacholino ($r^2 = 0,45$; $p < 0,001$). Daugiaveiksne analizėje X6 buvo vienintelis rodiklis, nepriklausomai susijęs su silpnai ventiliuojamo plaučių audinio tūriu. Tyrime nevertinta, ar Xrs gali būti naudojamas tei-

Moksliniai darbai ir apžvalgos

giamam bronchų provokacinio mėginio metacholinu rezultatui nustatyti, todėl diagnostinės ribinės vertės nepateiktos. Vis dėlto nustatytas ryšys tarp labiau neigiamos Xrs vertės ir didesnio silpnai arba visai neventiliuojamų plaučių sričių tūrio rodo, kad Xrs pokyčiai gali atspindėti metacholino sukeltą kvėpavimo takų obstrukciją.

Wasilewski ir kt. eksperimentiniame tyrime dalyvavo 28 suaugusieji: 11 sirgo klasikine astma, 10 – kosulio varianto astma, o septyniems pasireiškė metacholino sukeltas kosulys, tačiau bronchų hiperreaktyvumo nenustatyta [17]. Oscilometrija atlikta per pradinį vertinimą ir po kiekvienos metacholino dozės. Pasiekus metacholino sukeltą obstrukciją, klasikinės ir kosulio varianto astmos grupėse reikšmingai pakito R5, R5–R20, X5, AX ir Fres, tačiau ne R20. Metacholino sukulto kosulio be bronchų hiperreaktyvumo grupėje reikšmingai padidėjo R5, R20 ir Fres, o R5–R20, X5 ir AX pokyčiai nebuvo statistiškai reikšmingi; be to, R20 padidėjimas buvo didesnis nei klasikinės astmos grupėje. Šie rezultatai rodo skirtingą metacholino sukulto atsako pobūdį: sergant klasikine ir kosulio varianto astma labiau išryškėjo pasipriešinimo priklausomybės nuo dažnio, reaktyvumo ir kvėpavimo takų obstrukcijos pokyčiai, o metacholino sukulto kosulio be bronchų hiperreaktyvumo grupėje vyravo su centrinių kvėpavimo takų obstrukcija siejamas atsakas. Vis dėlto rezultatų interpretaciją riboja maža tyrimo ir atskirų grupių imtis, todėl rezultatus reikėtų vertinti kritiškai.

Oscilometrijos rodiklių sąsajos su bronchų hiperreaktyvumu ir klinikiniais rodikliais

Katsoulis ir kt. skerspjūvio tyrime dalyvavo 64 vidutinio sunkumo astma sergantys ambulatoriniai pacientai, gydyti inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgo veikimo β_2 agonisto deriniu [18]. Bronchų hiperreaktyvumas, apibrėžtas kaip $PD_{20} < 800 \mu g$, nustatytas 15 pacientų (23,4 proc.). Pradinės X5 ir R5–R20 vertės buvo susijusios su bronchų hiperreaktyvumu. Šių parametrų AUC buvo atitinkamai 0,669 ir 0,642. Į modelį įtraukus X5 ir Astmos kontrolės testo rezultatus, AUC padidėjo iki 0,750. Tyrime taikytos R5–R20 $> 0,07 \text{ kPa/(l/s)}$, Fres $> 15 \text{ Hz}$ ir AX $> 0,8 \text{ kPa/l}$ ribinės vertės buvo iš anksto pasirinkti smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijos kriterijai, o ne šiame tyrime nustatytos teigiamo bronchų provokacinio mėginio ribos.

STAMPEDE III tyrime oscilometrija, spirometrija, bronchų plėtimo ir bronchų provokacinis mėginiai buvo kompleksinio diagnostinio ištirimo dalis [12, 13]. Morris ir kt. prospektyviojoje kohortoje 380 karinių personalo atstovų, kuriems pasireiškė astmos simptomai, astma nustatyta 87 asmenims (22,9 proc.), o bronchų hiperreaktyvumas esant normaliai spirometrijai – 57 asmenims (15,0 proc.) [12]. Houle ir kt. išanalizavo 360 tos pačios programos dalyvių, kurių

imtis iš dalies sutapo su Morris ir kt. tyrimo kohorta [13]. Esant obstrukcijai spirogramoje, pradinės R5, R20, R5–R20 ir AX vertės buvo didesnės, o X5 – labiau neigiama. Taikant pradinės R5 vertės $> 150 \text{ proc.}$ būtinojo dydžio ir X5 $< -1,5 \text{ cmH}_2\text{O/(l/s)}$ derinį, spirometrinės obstrukcijos nustatymo jautrumas buvo 29,6 proc., o specifiškumas – 83,3 proc. Šios ribinės vertės buvo skirtos spirometrinei obstrukcijai, o ne oscilometriniam atsakui į metacholiną apibrėžti.

Ilgalaikė oscilometrijos rodiklių klinikinė reikšmė vertinta ATLANTIS prospektyviajame stebėsenos tyrime, kuriame 773 stabilia astma sergantys suaugusieji buvo stebėti 12 mėn. ATLANTIS tyrimo autoriai sudarė apibendrintą oscilometrijos indeksą, apimančią R5–R20, X5 ir AX. Kiekvienas parametras pagal jo reikšmių pasiskirstymą buvo įvertintas 1–3 balais, o juos sudėjus gautas 3–9 balų indeksas. Didesnis balas rodė ryškesnę smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją. Daugiaveiksnėje analizėje, kurioje atsižvelgta į ankstesnius paūmėjimus, gydymo intensyvumą pagal GINA (angl. *Global Initiative for Asthma*), kraujo eozinofilų skaičių ir FEV₁, didesnis indekso balas buvo statistiškai reikšmingai susijęs su blogesne astmos kontrole ir didesniu paūmėjimų dažniu per 12 mėn. [11]. Vis dėlto šiame tyrime neanalizuoti oscilometrijos rodiklių pokyčiai atliekant bronchų provokacinius mėginius, o sudėtinis balas nebuvo skirtas šio mėginio rezultatui vertinti.

DISKUSIJA

Pagrindinė šios sisteminės apžvalgos išvada – oscilometrija leidžia įvertinti metacholino sukeltus kvėpavimo sistemos mechaninių savybių pokyčius, tačiau jų dydis ne visada atitinka FEV₁ sumažėjimą. Šis neatitikimas fiziologiškai pagrįstas, nes atliekant spirometriją ir oscilometriją vertinami skirtingi kvėpavimo funkcijos aspektai. FEV₁ yra forsuito iškvėpimo rodiklis, priklausantis nuo kvėpavimo takų spindžio, plaučių tūrio, elastinės plaučių atotampos ir kvėpavimo takų obstrukcijos. Oscilometrija atliekama ramiai kvėpuojant ir suteikia informacijos apie kvėpavimo sistemos pasipriešinimą, jo priklausomybę nuo dažnio bei kvėpavimo sistemos reaktyviasias savybes. Silpna FEV₁ ir oscilometrijos rodiklių koreliacija neturėtų būti laikoma vieno iš šių metodų trūkumu.

Reaktyvumo rodiklių fiziologinę reikšmę pagrindžia Nilsen ir kt. duomenys. Tyrėjai nustatė, kad X6 buvo susijęs su silpnai arba visai neventiliuojamo plaučių audinio tūrio padidėjimu po metacholino inhaliacijos [16]. Reaktyvumo pokyčiai gali atspindėti metacholino sukeltą kvėpavimo takų obstrukciją ir funkciškai neventiliuojamų plaučių sričių susidarymą. Wasilewski ir kt. astmos ir metacholino sukulto kosulio be bronchų hiperreaktyvumo grupėse nustatė skirtingus oscilometrinio atsako pobūdžius [17]. Tai rodo, kad

oscilometrijos rodiklių pokyčiai gali priklausyti nuo vyraujančio bronchų obstrukcijos mechanizmo ir klinikinio fenotipo. Šie duomenys pagrindžia oscilometrijos, kaip spirometriją papildančio, o ne ją pakeičiančio metodo, vertę.

Dažnesnis teigiamas bronchų provokacinio mėginio atsakas pagal oscilometrijos kriterijus savaime neįrodo didesnio šio metodo jautrumo nustatant bronchų hiperreaktyvumą. Ringbaek ir Nazemiyah tyrimuose teigiamas atsakas pagal $\Delta R5$ kriterijų nustatytas dažniau nei pagal FEV_1 sumažėjimą [9, 10]. Vis dėlto didesnis teigiamų rezultatų dažnis gali rodyti ne tik anksčiau nustatomą kvėpavimo takų atsaką, bet ir mažesnę metodo specifiškumą arba netinkamai pasirinktą ribinę vertę. Šią interpretaciją paremia silpna FEV_1 ir $\Delta R5$ rodiklių koreliacija bei skirtinguose tyrimuose taikytos nevienodos $\Delta R5$ ribos [9, 10, 14]. Be to, daugelyje tyrimų oscilometrinis atsakas vertintas remiantis FEV_1 kriterijumi, o ne nepriklausomai patvirtinta galutine astmos diagnoze. Šie duomenys pirmaisia apibūdina fiziologinius metodų skirtumus, tačiau neleidžia nustatyti jų diagnostinio tikslumo.

Sisteminės apžvalgos rezultatus papildė 2025 m. atliktas vieno centro tyrimas [19]. Jame FEV_1 pokyčiai atliekant bronchų provokacinius mėginius metacholinu statistiškai reikšmingai koreliavo su $R5$, $X5$ ir AX pokyčiais. Šie rezultatai atitiko Corral-Blanco ir kt. duomenis ir bendrą apžvalgos išvadą, kad oscilometrijos rodikliai suteikia papildomos informacijos apie metacholino sukeltą kvėpavimo takų atsaką [14]. Ringbaek ir kt. tyrime FEV_1 ir $R5$ pokyčių ryšys buvo silpnas [10]. Vis dėlto tiesioginių rezultatų palyginimą riboja imčių, statistinės analizės metodų, mėginio protokolų ir naudotų prietaisų skirtumai. Dėl mažos imties ir nedidelio teigiamų mėginių skaičiaus 2025 m. tyrimo duomenų nepakanka patikimoms diagnostinėms riboms nustatyti.

Pradiniai oscilometrijos rodikliai gali būti kliniškai reikšmingi, tačiau jų ribinės vertės neturėtų būti tiesiogiai taikomos bronchų provokacinio mėginio rezultatams interpretuoti. Katsoulis ir kt. nustatytos pradinių $X5$ ir $R5$ – $R20$ sąsajos su bronchų hiperreaktyvumu rodo galimą šių rodiklių vertę atrenkant pacientus tolesniam ištyrimui [18]. STAMPEDE III programos duomenų analizė parodė pradinių oscilometrijos rodiklių sąsajas su spirometrine obstrukcija [12, 13], o ATLANTIS tyrime $R5$ – $R20$, $X5$ ir AX buvo susiję su astmos kontrole bei paūmėjimų rizika [11]. Vis dėlto šiuose tyrimuose ribinės vertės skirtos bronchų hiperreaktyvumo tikimybei, spirometrinei obstrukcijai arba smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai apibūdinti, o ne oscilometriniam atsakui į metacholiną nustatyti. Jos negali būti laikomos lygiaverčiais bronchų provokacinio mėginio interpretavimo kriterijais.

Vienodą oscilometrinio atsako ribinę vertę nustatyti

trūkdo įtrauktų tyrimų metodologinis heterogeniškumas. Tyrimuose analizuoti skirtingi dažniai ir parametrai, o jų pokyčiai pateikti absoliučiais dydžiais, pokyčių procentinėmis išraiškomis arba būtiną dydžio procentinėmis vertėmis. Ypač atsargiai reikėtų vertinti procentinį $X5$ pokytį. Pradinė $X5$ vertė yra neigiama ir gali būti artima nuliui, todėl santykinis jos pokytis gali būti nestabilus ir sunkiai interpretuojamas [5]. Taip pat skyrėsi metacholino skyrimo, dozavimo ir matavimų atlikimo protokolai bei spirometrijos ir oscilometrijos seka. Spirometrijos metu atliekami gilūs įkvėpimai gali trumpam sumažinti bronchokonstrikciją arba sukelti bronchoprotekcinį poveikį. Dėl šios priežasties prieš spirometriją ir po jos išmatuoti oscilometrijos pokyčiai nėra tiesiogiai palyginami. Rezultatams įtakos galėjo turėti ir naudoti prietaisai, signalų apdorojimo metodai, norminės vertės, pradinė plaučių funkcija, astmos sunkumas, taikomas gydymas bei tiriamųjų populiacijų skirtumai.

Nors atliekant oscilometriją nereikia forsotų kvėpavimo manevrų, jos rezultatų patikimumas priklauso nuo tyrimo kokybės. Matavimus gali iškreipti oro nuotėkis aplink kandiklį, nepakankamas skruostų prilaikeymas, rijimas, balso stygų užsidarymas, kosulys ir nereguliarus kvėpavimas [5]. Šie veiksniai ypač aktualūs atliekant provokacinį mėginį, nes didėjant metacholino dozei gali stiprėti kosulys ir kiti kvėpavimo sistemos simptomai. Todėl oscilometrinis atsakas turėtų būti interpretuojamas tik užtikrinus tinkamą matavimų kokybę ir įvertinus kelių rodiklių visumą, klinikinį kontekstą bei kitų plaučių funkcijos tyrimų rezultatus.

Pagal ERS bronchų provokacinio mėginio metacholinu protokolą diagnostinis atsakas vertinamas pagal FEV_1 sumažėjimą ir išreiškiamas PD_{20} arba PC_{20} [2]. Oscilometrijos rodikliai nėra patvirtinti kaip savarankiški teigiamo mėginio kriterijai.

APŽVALGOS RIBOTUMAI

Šios sisteminės apžvalgos rezultatai turėtų būti vertinami atsižvelgiant į keletą ribotumų. Literatūros paieška atlikta tik „PubMed“ duomenų bazėje, apsiribojant 2016–2026 m. anglų kalba paskelbtomis publikacijomis. Dėl to galėjo būti praleistos kitose duomenų bazėse indeksuotos, kitu laikotarpiu, kitomis kalbomis paskelbtos arba į „PubMed“ neįtrauktos publikacijos. Literatūros paiešką, publikacijų atranką, viso teksto tinkamumo vertinimą, duomenų rinkimą ir jų analizę atliko viena tyrėja. Nepriklausomas antrasis vertintojas šiame procese nedalyvavo, todėl negalima atmesti subjektyvumo arba atrankos ir duomenų išgavimo klaidų tikimybės. Įtraukti tik pilnamečių asmenų tyrimai, todėl apžvalgos išvados negali būti tiesiogiai taikomos vaikų ir paauglių populiacijoms. Į apžvalgą įtraukta tik 10 publikacijų, o jose aprašytų

Moksliniai darbai ir apžvalgos

tyrimų dizainas, populiacijos ir metodika reikšmingai skyrėsi. Naudoti skirtingi oscilometrijos prietaisai, virpesių dažniai, metacholino dozavimo protokolai, spirometrijos ir oscilometrijos atlikimo sekos bei rodiklių pokyčių išraiškos būdai. Šešiose publikacijose oscilometrijos rodikliai vertinti tiesiogiai atliekant metacholino mėginius, o keturiose analizuotos pradinės jų vertės ir sąsajos su bronchų hiperreaktyvumu, spirometrine obstrukcija arba klinikiniais rodikliais. Visų įtrauktų tyrimų rezultatai nėra vienodai tiesiogiai susiję su pagrindiniu apžvalgos klausimu. Be to, dviejose STAMPEDE III publikacijose analizuotos iš dalies persidengiančios kohortos, todėl jų rezultatai negali būti laikomi visiškai nepriklausomais. Dauguma oscilometrijos ribinių verčių nustatytos mažose vieno centro imtyse ir nebuvo patvirtintos nepriklausomose populiacijose. Dėl klinikinio ir metodologinio heterogeniškumo nebuvo galima atlikti metaanalizės ir apskaičiuoti bendrų oscilometrijos rodiklių pokyčių ar diagnostinio tikslumo įverčių, todėl atlikta aprašomoji duomenų sintezė. Įtrauktų tyrimų metodologiniai ypatumai vertinti struktūruotai aprašomuoju būdu, netaikant standartizuotų šališkumo rizikos vertinimo instrumentų. Toks pasirinkimas buvo susijęs su reikšmingais įtrauktų tyrimų dizaino, tikslų ir analizuotų baigčių skirtumais bei aprašomuoju šios sisteminės apžvalgos pobūdžiu. Šališkumo rizikos vertinimo neatlikimas riboja galimybę sistemingai palyginti atskirų tyrimų metodologinį patikimumą ir turėtų būti vertinamas kaip vienas iš šios apžvalgos metodologinių ribotumų, kurie bendrai mažina apžvalgos išvadų pritaikomumą platesnėms pacientų populiacijoms ir neleidžia nustatyti vienodų oscilometrijos rodiklių pokyčių vertinimo kriterijų.

APŽVALGOS PRIVALUMAI

Svarbiausias šios sisteminės apžvalgos privalumas – aiškiai apibrėžtas ir kliniškai aktualus tyrimo klausimas apie oscilometrijos taikymą suaugusiesiems atliekant bronchų provokacinį mėginį metacholinu. Į analizę neįtraukus tyrimų su kitais provokaciniais dirgikliais, sumažintas heterogeniškumas, susijęs su skirtingais bronchų obstrukciją sukeliančiais patofiziologiniais mechanizmais. Apžvalga parengta vadovaujantis PRISMA principais, taikant iš anksto nustatytus įtraukimo ir atmetimo kriterijus, aiškiai aprašytą paieškos strategiją ir standartizuotą duomenų rinkimo formą. Apžvalgoje atskirti tyrimai, kuriuose oscilometrijos rodikliai vertinti tiesiogiai atliekant metacholino mėginius, nuo tyrimų, kuriuose analizuotos pradinės jų vertės ir sąsajos su bronchų hiperreaktyvumu, spirometrine obstrukcija arba klinikiniais rodikliais. Taip pat atskirtos skirtingos ribinių verčių paskirtys: oscilometriniam atsakui į metacholiną, smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcijai ir spirometrinei obstruk-

cijai apibūdinti. Toks duomenų sisteminimas padėjo išvengti skirtingos paskirties kriterijų sutapatinimo. Analizėje įvertinti ne tik dažniausiai naudojamų oscilometrijos rodiklių pokyčiai, bet ir siūlomos ribinės vertės, jų jautrumas, specifiškumas bei plotas po ROC kreive. Apžvalgoje įvertinta oscilometrijos reikšmė atliekant bronchų provokacinį mėginį metacholinu ir pagrindiniai jos taikymą ribojantys veiksniai. Šiuo metu vienodų oscilometrijos rodiklių pokyčių vertinimo kriterijų nėra. Jiems nustatyti reikalingi didesni daugiacentriai tyrimai.

IŠVADOS

Atliekant bronchų provokacinį mėginį metacholinu, kinta kvėpavimo sistemos pasipriešinimo ir reaktyvumo rodikliai, tačiau šių pokyčių dydis ne visada atitinka FEV₁ sumažėjimą. Oscilometrijos rodiklių pokyčiai nustatyti ir daliai tiriamųjų, kurių FEV₁ sumažėjimas nesiekė 20 proc. Tai rodo, kad oscilometrija gali suteikti papildomos informacijos apie bronchų provokacinio mėginio metacholinu sukeliamus kvėpavimo sistemos mechaninių savybių pokyčius. Literatūroje siūlomos oscilometrijos ribinės vertės yra nevienodos. R5 padidėjimo ribos svyravo nuo 32,96 iki 43,8 proc., dažniausiai taikyta 40 proc. riba. Pavieniuose tyrimuose taip pat pasiūlytos R10, R15, X5, R5–R20 ir AX ribinės vertės, tačiau jų diagnostinis tikslumas skyrėsi ir priklausė nuo pasirinkto palyginamojo kriterijaus. Šios ribos nėra patvirtintos nepriklausomose populiacijose, todėl nė viena jų šiuo metu negali būti rekomenduojama savarankiškai patvirtinti arba paneigti bronchų hiperreaktyvumą.

Tyrimų rezultatų palyginimą apsunkino naudotų oscilometrijos prietaisų, vertintų dažnių, metacholino dozavimo ir tyrimų protokolų, spirometrijos bei oscilometrijos atlikimo sekos, rodiklių pokyčių išraiškos ir tiriamųjų populiacijų skirtumai. Oscilometrija šiuo metu turėtų išlikti spirometriją papildančiu, bet ne ją pakeičiančiu metodu. Siekiant nustatyti oscilometrijos normines rodiklių vertes ir jų pokyčių vertinimo kriterijus, reikalingi didelės imties, daugiacentriai tyrimai, kuriuose būtų taikomi vienodi tyrimo protokolai, o pasiūlytos ribinės vertės patikrintos nepriklausomose populiacijose.

Gauta 2026 08 21

Priimta 2026 09 02

LITERATŪRA

1. **Global Initiative for Asthma (GINA).** Glo Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2026. Fontana, WI: GINA; 2026. Available at: <https://ginasthma.org/2026-gina-strategy-report/>.
2. **Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al.** ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J.* 2017; 49(5):1601526.

3. Malakauskas K, Aleksonienė R, Danila E, Kalinauskaitė-Žukauskė V, Kondratavičienė L, Miliauskas S, ir kt. Spirometrijos atlikimo ir interpretacijos rekomendacijos. Kaunas: Vitae Litera; 2024;50 psl.
4. Zimmermann SC, Tonga KO, Thamrin C. Dismantling airway disease with the use of new pulmonary function indices. *Eur Respir Rev*. 2019; 28(151):180122.
5. Desiraju K, Agrawal A. Impulse oscillometry: the state-of-art for lung function testing. *Lung India*. 2016; 33(4):410–6.
6. King GG, Bates J, Berger KI, Calverley P, de Melo PL, Dellacà RL, et al. Technical standards for respiratory oscillometry. *Eur Respir J*. 2020; 55(2):1900753.
7. Liang X, Zheng J, Gao Y, Zhang Z, Han W, Du J, et al. Clinical application of oscillometry in respiratory diseases: an impulse oscillometry registry. *ERJ Open Res*. 2022; 8(4):00080-2022.
8. Kostorz-Nosal S, Jastrzębski D, Błach A, Skoczyński S. Window of opportunity for respiratory oscillometry: a review of recent research. *Respir Physiol Neurobiol*. 2023; 316:104135.
9. Nazemiyah M, Ansarin K, Nouri-Vaskeh M, Sadegi T, Sharifi A. Comparison of spirometry and impulse oscillometry in methacholine challenge test for the detection of airway hyper-responsiveness in adults. *Tuberk Toraks*. 2021; 69(1):1–8.
10. Ringbaek T, Frølund L, Mortensen J, Ulrik CS, Thomsen LH, El Ali HH. Comparing changes in FEV₁ and impulse oscillometry parameters following methacholine challenge testing: physiological correlates, clinical markers, and pulmonary symptoms. *J Clin Med*. 2026; 15(5):2025.
11. Kraft M, Richardson M, Hallmark B, Billheimer D, van den Berge M, Fabbri LM, et al. The role of small airway dysfunction in asthma control and exacerbations: a longitudinal, observational analysis using data from the ATLANTIS study. *Lancet Respir Med*. 2022; 10(7):661–8.
12. Morris MJ, Walter RJ, McCann ET, Sherner JH, Murillo CG, Barber BS, et al. Clinical evaluation of deployed military personnel with chronic respiratory symptoms: Study of Active Duty Military for Pulmonary Disease Related to Environmental Deployment Exposures (STAMPEDE) III. *Chest*. 2020; 157(6):1559–67.
13. Houle MC, Cavacece CT, Gonzales MA, Anderson JT, Hunninghake JC, Holley AB, et al. Correlation of impulse oscillometry with spirometry in deployed military personnel with airway obstruction. *Mil Med*. 2023; 188(Suppl 6):400–6.
14. Corral-Blanco M, Díaz Campos RM, Peláez A, Melero Moreno C. Beyond forced exhalation: impulse oscillometry as a promising tool for bronchial hyperresponsiveness evaluation. *J Asthma*. 2024; 61(5):427–35.
15. Urbankowski T, Przybyłowski T. Methacholine challenge testing: comparison of FEV₁ and airway resistance parameters. *Respir Care*. 2021; 66(3):449–59.
16. Nilsen K, Thompson BR, Zajakovski N, Kean M, Harris B, Cowin G, et al. Airway closure is the predominant physiological mechanism of low ventilation seen on hyperpolarized helium-3 MRI lung scans. *J Appl Physiol* (1985). 2021; 130(3):781–91.
17. Wasilewski NV, Fisher T, Turcotte SE, Fisher JT, Loughheed MD. Bronchoprotective effect of deep inspirations in cough variant asthma: a distinguishing feature in the spectrum of airway disease? *Respir Physiol Neurobiol*. 2018; 257:55–64.
18. Katsoulis K, Kipourou M, Quaranta VN, Kostikas K. Predicting bronchial hyperresponsiveness in patients with asthma: the role of impulse oscillometry. *Arch Bronconeumol*. 2022; 58(10):722–4.
19. Gasperovič S, Malakauskas K. Impulsinės oscilometrijos rodiklių ir FEV₁ palyginimas atliekant bronchų provokacinius ir plėtimo mėginius. *Pulmonologija ir alergologija*. 2025; 9(1):67–72.

NEXThaler: pažangios technologijos veiksmingesniam kvėpavimo takų ligų gydymui

NEXTHALER: ADVANCED TECHNOLOGY FOR MORE EFFECTIVE MANAGEMENT OF RESPIRATORY DISEASES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įkvėpiamieji vaistai yra astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymo pagrindas, o inhaliatoriaus savybės gali turėti reikšmingos įtakos gydymo veiksmingumui ir jo laikymuisi. „NEXThaler“ – įkvėpimu aktyvuojamas sausų miltelių inhaliatorius, generuojantis itin smulkias vaisto daleles ir užtikrinantis pastovų dozės išskyrimą bei veiksmingą vaisto nusėdimą tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Šiame straipsnyje apžvelgiamos pagrindinės „NEXThaler“ technologinės savybės ir jų klinikinė reikšmė sėkmingai gydant astmą bei LOPL. Klinikinių ir realios klinikinės praktikos tyrimų duomenys patvirtina, kad per „NEXThaler“ skiriamas gydymas yra veiksmingas, saugus, gerai toleruojamas ir atitinka šiuolaikinius lėtinių kvėpavimo takų ligų gydymo principus.

Reikšminiai žodžiai: „NEXThaler“, sausų miltelių inhaliatorius, itin smulkios vaisto dalelės, astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Summary. Inhaled therapy is the cornerstone of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) management, and inhaler characteristics may substantially influence treatment effectiveness and adherence. NEXThaler is a breath-actuated dry powder inhaler that generates extrafine particles, providing consistent dose delivery and effective drug deposition throughout both the large and small airways. This review summarizes the key technological features of NEXThaler and their clinical relevance in asthma and COPD management. Evidence from clinical trials and real-world studies demonstrates that NEXThaler delivers effective, safe, and well-tolerated treatment while supporting current therapeutic strategies for chronic respiratory diseases.

Keywords: „NEXThaler“, dry powder inhaler, extrafine formulation, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1971>

IVADAS

Įkvėpiamieji vaistai yra astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymo pagrindas, orientuotas į veiksmingą vaistų nusėdimą iki pat smulkiųjų kvėpavimo takų su kuo mažesniu sisteminiu poveikiu. Sergant astma arba LOPL, norint kontroliuoti simptomus ir išvengti paūmėjimų arba juos suretinti, dažnu atveju nuolatiniam gydymui skiriami įkvėpiamieji gliukokortikosteroidai (IGK) ir (arba) bronchus plečiantys vaistai, tokie kaip ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB). Šiuo metu egzistuoja platus įkvėpimui skirtų prietaisų pasirinkimas: suspausto oro dozuoti aerosoliniai inhaliatoriai (angl. *pressurized metered-dose inhaler*, pMDI), sausų miltelių inhaliatoriai (angl. *dry powder inhaler*, DPI), purkštuvai ir smulkią miglą (angl. *soft mist*) formuojantys inhaliatoriai. Kiekvienas iš šių prietaisų pasižymi kiek skirtingomis techninėmis savybėmis, kurios gali būti esminės parenkant prietaisą pagal individualius paciento poreikius, gebėjimus bei lygiagrečiai užtikrinant įkvėpiamų vaistų nusėdimą kvėpavimo takuose, gydymo veiks-

mingumą ir režimo laikymąsi bei prietaiso naudojimo paprastumą.

„NEXThaler“ yra įkvėpimu aktyvuojamas DPI, sukuriantis itin smulkias vaisto daleles (masės medianinis aerodinaminis dalelių skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) neviršija 2 μm) bei užtikrinantis pastovią terapinę dozę kiekvieną kartą įkvėpiant. Ilgą laiką itin smulkių vaistų dalelių formuluotės paprastai buvo siejamos su aerozoline forma. Klinikiniai tyrimai įrodė itin smulkias daleles formuojančio DPI „NEXThaler“ veiksmingumą ir saugumą gydant tiek astmą, tiek LOPL. IGK ir IVBA beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato (BDP ir FF) derinys, skiriamas per šį prietaisą, yra patvirtintas gydyti tiek astmą, tiek LOPL, o triguba terapija IGK, IVBA ir IVMB beklometazono dipropionatu, formoterolio fumaratu ir glikopironiu (BDP, FF ir G) – LOPL gydyti, tačiau vykdomi intensyvūs tyrimai, kuriuose vertinamas astmos gydymo veiksmingumas. Dėl pažangios technologijos itin smulkios vaistų dalelės veiksmingai nusėda tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, pagerina ligos

kontrolę ir sumažina netinkamo prietaiso naudojimo dėl veiksmų koordinavimo riziką.

„NEXThaler“ prietaiso naudojimas skiriamas įkvėpiamuosius vaistus astmai ir LOPL gydyti atitinka dabartines tarptautines Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) ir Pasaulinės LOPL iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) rekomendacijas. „NEXThaler“ BDP ir FF skiriamas nuolatiniam gydymui nuo trečios astmos gydymo pakopos arba MART (angl. *maintenance and reliever therapy*) metodika – kai yra galimybė skirti ir pagal poreikį – nuo pirmosios astmos gydymo pakopos, laikantis GINA rekomendacijų. Sergant LOPL „NEXThaler“ BDP ir FF rekomenduojamas dažnus paūmėjimus patiriantiems pacientams, taip pat esant eozinofiliniam fenotipui, kai IGK skyrimas yra pagrįstas. Itin smulkių dalelių BDP, FF ir G derinys, skiriamas per „NEXThaler“, tinkamas LOPL sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia nuolatiniai simptomai ir (arba) paūmėjimai, nepaisant skiriamos dvigubos terapijos, bei ypač tiems, kuriems nustatytas eozinofilinis fenotipas.

Svarbu pabrėžti, kad veiksmingas astmos ir LOPL valdymas priklauso ne tik nuo farmakologinio gydymo, bet ir nuo tinkamo inhaliatoriaus parinkimo bei to, kaip bus užtikrinama, kad vaistas pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus. Apie tai plačiai kalbama tiek GOLD, tiek GINA rekomendacijose. Vertinant šiuo aspektu, „NEXThaler“ DPI geba užtikrinti itin smulkių vaisto dalelių generavimą bei veiksmingą nusėdimą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, nuoseklią terapinę dozę, taip pat yra paprastas naudoti, dėl ko mažėja klaidų galimybė, yra vidutinio rezistentiškumo, o tai lemia, kad vaistą veiksmingai įkvėpti gali dauguma sergančiųjų – pakanka 30 l/min. įkvėpimo srauto.

Straipsnyje pateikiama inhaliatorių, naudojamų astmai ir LOPL gydyti, apžvalga, ypatingą dėmesį skiriant „NEXThaler“ DPI.

PRIETAISO KONSTRUKCIJA IR VEIKIMO MECHANIZMAS

Palyginti su kitais prietaisais, „NEXThaler“ DPI sukurtas naudojant naujausias grįžtamąjo ryšio sistemas. Prietaisas pasižymi unikaliomis savybėmis, pagerinančiomis įkvėpimo proceso kontrolę, gydymo veiksmingumą ir, galiausiai, ligų kontrolę. „NEXThaler“ specialiai sukurtas siekiant išspręsti dažniausiai pasitaikančias su DPI susijusias problemas, tokias kaip vaisto dalelių dydžio priklausomybė nuo įkvėpimo srauto greičio, dozės praradimas, jei pacientas iškvėpia į prietaisą prieš įkvėpdamas arba netinkamai jį naudoja. Pagrindinės konstrukcijos ypatybės pateikiamos 1 pav.

Įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas

„NEXThaler“ DPI įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas užtikrina, kad vaistai būtų įkvėpiami tik tada, kai paciento įkvėpimo srautas pasiekia pakankamą lygį, reikalingą vaistų dalelėms atsiskirti nuo jų nešiklių. Spyruoklinis vaisto dozės išskyrimo mechanizmas atpalaiduojamas įkvėpimo jėgai viršijus spyruoklės pasipriešinimą. Vidutinė aktyvavimo riba yra maždaug 35,0 l/min., o diapazonas svyruoja nuo 16,3 iki 52,3 l/min. Šis mechanizmas sumažina didesnių dalelių (daugiau nei 5 μm) išsiskyrimą, padidina terapinę smulkių dalelių frakciją ir gerina vaistų nusėdimą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

Įkvėpimu aktyvuojamo mechanizmo poveikis vaistų dalelių aerodinaminėms savybėms įvertintas tiek *in vivo*, tiek *in silico* funkcinio atvaizdavimu, esant skirtingoms įkvėpimo sąlygoms. Palygintas DPI sukurtų dalelių dydžio pasiskirstymas ir nusėdimo frakcijos su įkvėpimu aktyvuojamu mechanizmu ir be jo, esant trimis skirtingiems įkvėpimo srautams: mažam, vidutiniam ir dideliame. Įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas reikšmingai padidino tiek BDP, tiek FF smulkiųjų dalelių frakciją: IGK – nuo 24–30 proc. iki 47–51 proc., bronchus plečiančių vaistų – nuo 25–34 proc. iki 52–55 proc. Taip pat svarbu, kad prognozuojamas vaistų nusėdimas viršutiniuose kvėpavimo takuose sumažėjo, o apatiniuose kvėpavimo takuose – padidėjo. Esant vidutiniam įkvėpimo srautui, prognozuojama IGK ir bronchus plečiančių vaistų nusėdimą viršutiniuose kvėpavimo takuose sumažėjo nuo maždaug 60 proc. iki 35–40 proc. abiem vaistų komponentams, o apatiniuose kvėpavimo takuose padidėjo nuo maždaug 20 iki 35 proc. IGK ir nuo 22 proc. iki 38 proc. bronchus plečiančių vaistų. Esant dideliame įkvėpimo srautui, vaistų nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose dar



1 pav. Pagrindinės „NEXThaler“ sausų miltelių inhaliatoriaus (DPI) savybės

labiau pagerėjo: IGK – nuo 25 proc. iki 40 proc., o bronchus plečiančių vaistų – nuo 29 proc. iki 47 proc. Net ir esant mažiausiam įkvėpimo srautui, įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas sumažino vaistų nusėdimą viršutiniuose kvėpavimo takuose beveik 50 proc., nekeisdamas nusėdimo apatiniuose kvėpavimo takuose, nepriklausomai nuo to, ar DPI turėjo įkvėpimu aktyvujamą mechanizmą, ar buvo be jo.

Stabilus veikimas esant skirtingam įkvėpimo srautui

„NEXThaler“ veikimas išlieka stabilus nepriklausomai nuo įkvėpimo srauto greičio ($p > 0,05$ 30–90 l/min. diapazone) ir įkvėpto oro tūrio (vaisto dozė, tiek esant 2 l, tiek 4 l; nuokrypis nuo nustatytos nominalios vertės neviršijo ± 15 proc.). Dėl šios priežasties užtikrinamas stabilus itin smulkių vaisto dalelių patekimas į apatinius kvėpavimo takus, nepriklausomai nuo paciento įkvėpimo jėgos arba plaučių talpos.

„NEXThaler“ DPI veikimas analizuotas sveikų, astma ir įvairaus sunkumo LOPL sergančių asmenų grupėse. Visose grupėse nustatytas patikimas vaisto dozės išskyrimas. Taip pat visose trijose grupėse nustatytas didelis dvigubos terapijos vaisto dalelių nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose – nuo 54,9 iki 56,2 proc. iš prietaiso išskirtos BDP dozės. Išskiepama vaisto frakcija buvo labai maža – nuo 1,6 iki 3,3 proc., o nusėdimas viršutiniuose kvėpavimo takuose, palyginti su kitais DPI, buvo santykinai nedidelis – nuo 41,8 iki 43,2 proc.

„NEXThaler“ sukurtas taip, kad veiksmingai veiktų esant minimaliam ir optimaliam 35 l/min. įkvėpimo srautui, kai kitiems DPI reikalingas didesnis srautas. Vaisto dozė išskiriama per labai trumpą laiką (maždaug 0,2–0,3 sek.), todėl sumažėja įkvėpimo oro srauto svyravimo įtaka ir užtikrinamas pastovus vaisto išskyrimas, nepriklausomai nuo įkvėpimo pobūdžio. Tiek iš dalies kontroliuojama, tiek nekontroliuojama astma arba įvairaus sunkumo LOPL sergantys asmenys geba sukurti reikiamą įkvėpimo srautą veiksmingai įkvėpti vaistą per inhaliatorių.

Buttini ir kt. vertino aerodinaminį vaistų nusėdimą, esant įvairiems įkvėpimo srautams. Nustatyta, kad, skiriant dvigubą terapiją per „NEXThaler“ DPI, fiksuotas stabilus abiejų veikliųjų medžiagų išskyrimas, skirtingai nei per kitus prietaisus, kurių veikimas labiau priklausė nuo įkvėpimo srauto. Be to, iš visų per tyrimą analizuotų inhaliatorių „NEXThaler“ DPI buvo vienintelis, galintis sukurti maždaug 50 proc. itin smulkių dalelių nuo išskirtos vaisto dozės, o tai pabrėžia jo veiksmingumą ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

Itin smulkių dalelių formulė

„NEXThaler“ prietaiso generuojamos itin smulkios dalelės ($MMAD < 2 \mu m$) yra svarbios užtikrinant vaisto nusėdimą tiek centriniuose, tiek periferiniuose

kvėpavimo takuose. Dėl mažesnio aerodinaminio skersmens itin smulkios dalelės gali veiksmingiau pasiekti smulkiuosius kvėpavimo takus ir užtikrinti tolygesnį vaisto pasiskirstymą visame bronchų medyje. Itin smulkių dalelių formulės įtaka vaisto nusėdimui kvėpavimo takuose, plaučių funkcijos rodikliams ir klinikinėms baigtims įvertinta daugelyje klinikinių, *in silico* ir realiosios klinikinės praktikos tyrimų, kurie išsamiau aptariami tolesnėse straipsnio dalyse.

Patikimas ir pastovus vaisto dozės išskyrimas

„NEXThaler“ DPI technologiniai sprendimai leidžia užtikrinti didesnę ir pastovesnę vaisto dozės išskyrimą, nepriklausomai nuo įkvėpimo srauto. Skirtingi įkvėpimu aktyvuojami DPI turi skirtingus minimalius ir optimalius įkvėpimo srauto, kurio reikia įveikti vidinį prietaiso pasipriešinimą ir veiksmingai išskirti vaistus, reikalavimus. Paprastai reikalingas įkvėpimo srautas svyruoja nuo 30 iki 60 l/min. Parenkant tinkamą inhaliatorių, svarbu įvertinti prietaisui keliamus tikslinius srauto reikalavimus bei paciento didžiausią įkvėpimo srauto greitį (angl. *peak inspiratory flow rate*, PIFR). Kai kurioms pacientų grupėms, ypač moterims ir asmenims, sergantiems LOPL, PIFR gali būti gerokai sumažėjęs, todėl gali sumažėti ir vaisto patekimas į kvėpavimo takus.

„NEXThaler“ DPI priskiriamas vidutinio pasipriešinimo inhaliatoriams, kurie padeda moduluoti įkvėpimo srautą ir optimizuoti vaisto dalelių deaglomeraciją. Mažo pasipriešinimo DPI optimaliam veikimui paprastai reikalingas didesnis įkvėpimo srautas, o didelio pasipriešinimo DPI gali būti sunkiau aktyvuoti pacientams, kuriems yra ryškus oro srauto ribojimas. „NEXThaler“ užtikrina pusiausvyrą tarp lengvo prietaiso aktyvavimo ir pastovaus vaisto dozės išskyrimo.

Dozės skaitiklis ir trigubo grįžamojo ryšio sistema

Papildoma funkcija, padedanti tiksliau vartoti vaistus ir prisidedanti prie aplinkos tvarumo, yra integruotas dozių skaitiklis. Jis leidžia pacientams stebėti vaistų suvartojimą ir kartu sumažinti vaistų švaistymą, sveikatos priežiūros išlaidas ir poveikį aplinkai. Viena iš tyrimų, kuriame analizuoti 2 614 panaudotų inhaliatorių su dozių skaitikliais duomenys, nustatyta, kad tuščių grąžintų inhaliatorių dalis buvo žymiai didesnė tarp prietaisų su dozių skaitikliais nei tarp prietaisų be jų (51,3 proc., palyginti su 25,1 proc.; $p < 0,0001$). Nepakankamai panaudotų inhaliatorių dalis, priešingai, buvo reikšmingai mažesnė tarp prietaisų su dozių skaitikliais (5,2 proc., palyginti su 33,2 proc.; $p < 0,0001$). Be to, daugiau nei pusė pacientų, naudojančių inhaliatorius be dozių skaitiklio (55,2 proc.), teigė, kad nežinojo, kada jų prietaisas yra tuščias.

„NEXThaler“ DPI turi trigubą grįžamojo ryšio siste-

mą, kuri realiuoju laiku patvirtina sėkmingą įkvėpimą: 1) „spragtelėjimo“ garsas, suveikus įkvėpimu aktyvuojamam mechanizmui; 2) dozių skaitiklis, kuris kartu registruoja ir atliktas inhaliacijas; 3) laktozės nešiklis, kurio skonis patvirtina, kad vaisto dozė buvo išskirta. Įrenginyje yra dozės apsaugos sistema, užtikrinanti, kad vaistai būtų išskiriami tik įkvėpus, taip sumažinant vaistų praradimo riziką dėl atsitiktinio inhaliatoriaus suaktyvinimo arba netinkamo naudojimo. Galiausiai, „NEXThaler“ DPI esančio vaisto kiekio pakanka mėnesio gydymui, todėl prieš kiekvieną inhaliaciją nereikia rankiniu būdu įdėti kapsulės. Tai ne tik patogiau pacientui, bet ir gali sumažinti naudojimo klaidų, kurios dažniau pasitaiko naudojant vienadozių kapsulinius DPI, riziką.

Paprastas „atidaryti, įkvėpti ir uždaryti“ mechanizmas

Taisyklingas DPI naudojimas yra būtina veiksmingo vaisto patekimo į kvėpavimo takus ir sėkmingos ligos kontrolės sąlyga. Vis dėlto nemažai pacientų DPI naudoja netaisyklingai dėl nepakankamo apmokymo, fizinių galimybių ribotumo ar netinkamos naudojimo technikos. Dažniausiai pasitaikančios klaidos yra netinkamas dozės paruošimas, netaisyklinga inhaliatoriaus padėtis, neiškvėpimas prieš inhaliaciją, kvėpavimo nesulaikymas po inhaliacijos, likusių dozių skaičiaus nepatikrinimas, atsitiktinis dvigubas dozės aktyvavimas bei inhaliatoriaus naudojimas esant netinkamoje kūno padėtyje (pvz., pusiau gulint ar gulint).

Siekiant sumažinti šių klaidų tikimybę, „NEXThaler“ inhaliatorius sukurtas taip, kad jo naudojimą sudarytų trys paprasti veiksmai – atidaryti, įkvėpti ir uždaryti. Toks veikimo principas sumažina reikalingų veiksmų skaičių ir didina tikimybę, kad inhaliatorius bus nau-

dojamas taisyklingai. Naudojant „NEXThaler“ nereikia suderinti inhaliatoriaus aktyvavimo ir įkvėpimo, priešingai nei naudojant pMDI, kurių veiksmingam naudojimui būtina tiksliai suderinti dozės išskyrimą su įkvėpimu. Ši savybė gali būti ypač svarbi ūminio bronchų spazmo atveju, kai pacientui sudėtinga tinkamai suderinti įkvėpimą ir inhaliatoriaus aktyvavimą.

Be propelento

„NEXThaler“ DPI yra alternatyva slėginiams dozuotiems inhaliatoriams (pMDI), kuriuose naudojami propelentai, todėl gali prisidėti prie aplinkai tvaresnio astmos ir LOPL gydymo. pMDI naudojami hidrofluorangliavandenilių (HFC) propelentai sudaro maždaug 0,03 proc. pasaulinių metinių šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijų. DPI ir smulkią miglą formuojantys inhaliatoriai išskiria žymiai mažiau anglies dioksido ekvivalento (CO₂e) (apie 8 g CO₂e vienai inhaliacijai), palyginti su pMDI (apie 100 g CO₂e vienai inhaliacijai). DPI produktų pasirinkimas, kai ligos kontrolė nėra optimali, gali sumažinti gydymo įkvepiamaisiais vaistais poveikį gamtai, nepakenkiant klinikiniam veiksmingumui.

VAISTŲ NUSĖDIMO APATINIUOSE KVĖPAVIMO TAKUOSE TYRIMAI

Literatūros duomenimis, itin smulkių dalelių vaistų formulės veiksmingiau pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus, todėl vaistai geriau pasiskirsto bronchų medyje (1 lentelė). Siekiant įvertinti „NEXThaler“ DPI veiksmingumą platesniame kontekste, pateikiami lyginamieji duomenys iš tyrimų, kuriuose vertintas gydymo veiksmingumas, skiriant vaistus per DPI ir per pMDI.

1 lentelė. Itin smulkių dalelių vaisto nusėdimo apatiniuose kvėpavimo takuose tyrimų santrauka

Tyrimas	Tyrimo planas, metodas	Inhaliatoriaus tipas	Pagrindiniai rezultatai
Jabbal ir kt., 2017	Jungtinė 18 tyrimų, atliktų su sveikais tiriamaisiais ir astma sergančiais pacientais, analizė	DPI ir pMDI su skirtingo MMAD dalelėmis	- Mažėjant MMAD didėjo vaisto nusėdimas plaučiuose (MMAD ~1 μm → > 50 proc. nusėdimas plaučiuose) - Iškvėptos vaisto frakcijos dydis nekito
Usmani ir kt., 2022	Gama skintigrafijos tyrimas su 10 sveikų tiriamųjų ir 9 astma sergančiais pacientais	BDP, FF ir G pMDI	Sveiki tiriamieji ir astma sergantys pacientai: - Vidutinis vaisto nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose: 22,7 ± 9,2 proc. ir 25,5 ± 6,8 proc. (p = 0,47) - Apatiniuose kvėpavimo takuose nusėdusi vaisto dalis: 0,52 ± 0,07 ir 0,49 ± 0,06 - Centrinės ir periferinės depozicijos santykis: 0,94 ± 0,25 ir 1,06 ± 0,25
Sonnappa ir kt., 2018	Sisteminė realiosios klinikinės praktikos tyrimų apžvalga ir metaanalizė (7 tyrimai, 33 453 pacientai)	Itin smulkių dalelių IGK ir smulkių dalelių IGK	Itin smulkių dalelių IGK, palyginti su smulkių dalelių IGK: - Didesnė tikimybė pasiekti astmos kontrolę: ŚS – 1,34 (95 proc. PI – 1,22–1,46; p < 0,0001) - Mažesnis paūmėjimų dažnis: RR – 0,84 (95 proc. PI – 0,73–0,97; p < 0,0001) - Mažesnė skiriama IGK dozė (vidutinis skirtumas –170 μg; 95 proc. PI – –222–(–118) μg)

1 lentelė. Itin smulkių dalelių vaisto nusėdimo apatiniuose kvėpavimo takuose tyrimų santrauka (tęsinys)

Tyrimas	Tyrimo planas, metodas	Inhaliatoriaus tipas	Pagrindiniai rezultatai
Usmani ir kt., 2020	Funkcinio kvėpavimo takų vaizdavimo (<i>in silico</i>) tyrimas	Itin smulkių dalelių BDP, FF ir G bei ne itin smulkių dalelių FluF, VI ir UMEC	- Didesnis IGK nusėdimas plaučiuose - Didesnis visų trijų vaisto komponentų nusėdimas periferiniuose kvėpavimo takuose - Palankesnis periferinės ir centrinės depozicijos santykis: BDP = $0,48 \pm 0,13$, FF = $0,48 \pm 0,13$, G = $0,49 \pm 0,13$, palyginti su FluF = $1,96 \pm 0,84$, VI = $0,97 \pm 0,34$, UMEC = $1,20 \pm 0,48$
Watz ir kt., 2021	Funkcinio kvėpavimo takų vaizdavimo tyrimas (įkvėpimo srautas – 30–60 l/min.)	„NEXThaler“ DPI (BDP ir FF) bei FluF ir VI DPI bei BUD ir FF DPI	- Naudojant „NEXThaler“ DPI, IGK ir IVBA nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose buvo reikšmingai didesnis, palyginti su FluF ir VI per DPI - Esant 60 l/min. įkvėpimo srautui, periferinis vaisto nusėdimas buvo didesnis „NEXThaler“ DPI atveju, palyginti su FluF ir VI per DPI (IGK – 24,7 proc., palyginti su 5,0 proc.; IVBA – 25,3 proc., palyginti su 13,0 proc.; $p < 0,001$). - Mažesnis centrinės ir periferinės depozicijos santykis „NEXThaler“ DPI atveju, palyginti su FluF ir VI per DPI (IGK – 0,63, palyginti su 1,63; IVBA – 0,63, palyginti su 0,99) - BUD ir FF DPI veiksmingumas mažėjo esant mažesniai įkvėpimo srautui
Horváth ir kt., 2025	Įkvėpimo profilio tyrimas, kuriame dalyvavo 113 LOPL sergančių pacientų	„NEXThaler“ DPI bei FluF ir VI DPI	85 proc. pacientų, naudojusį „NEXThaler“ DPI, nustatytas didesnis vaisto nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose - Didesnis bronchiolių ir bronchų nusėdimo santykis („NEXThaler“ DPI – 5,0, FluF/VI per DPI – 2,6).
Buttini ir kt., 2016	<i>In vitro</i> aerodinaminių savybių tyrimas	„NEXThaler“ DPI (BDP ir FF), FP ir SAL DPI bei BUD ir FF DPI	„NEXThaler“ DPI bei FP ir SAL DPI užtikrino pastovų dozės išskyrimą, nepriklausomai nuo įkvėpimo srauto - Įkvepiant BUD ir FF per DPI dozė reikšmingai sumažėjo, kai įkvėpimo srautas neviršijo 60 l/min. „NEXThaler“ DPI išskyrė apie 50 proc. itin smulkių dalelių nuo bendros išskirtos dozės
De Backer ir kt., 2010	Gama scintigrafijos tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, astma ir LOPL sergantys pacientai (n = 8 kiekvienoje grupėje)	Itin smulkių dalelių BDP ir FF pMDI	- Vaisto nusėdimas plaučiuose: $34,1 \pm 9,3$ proc. (sveiki tiriamieji), $30,9 \pm 8,9$ proc. (astmos grupė), $33,1 \pm 8,9$ proc. (LOPL grupė) - Ekstratorakalinis nusėdimas: $53,48 \pm 8,95$ proc., palyginti su $57,64 \pm 9,92$ proc. ir $54,98 \pm 7,01$ proc. - Centrinės ir periferinės depozicijos santykis: $1,42 \pm 0,32$, palyginti su $1,96 \pm 0,43$ ir palyginti su $1,94 \pm 0,69$.
Virchow ir kt., 2018	Scintigrafinis vaisto nusėdimo tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji ir astma arba LOPL sergantys pacientai (n = 28)	„NEXThaler“ DPI (itin smulkių dalelių BDP ir FF)	- Vidutinis vaisto nusėdimas plaučiuose – apie 55 proc. nuo išskirtos dozės - Maža iškveptos vaisto frakcijos dalis (1,6–3,3 proc.) - Nuoseklus centrinės ir periferinės depozicijos santykis visoje tiriamųjų grupėje
Kupczyk ir kt., 2025	<i>In silico</i> vaisto nusėdimo modeliavimo tyrimas, naudojant realius pacientų įkvėpimo profilius (n = 104)	„NEXThaler“ DPI (itin smulkių dalelių BDP ir FF) ir pMDI (itin smulkių dalelių BDP ir FF), palyginti su DPI (ne itin smulkių dalelių FP ir SAL) ir DPI (ne itin smulkių dalelių BUD ir FF)	- Didelis vaisto nusėdimas plaučiuose (daugiau nei 50 proc.) naudojant „NEXThaler“ DPI ir pMDI - Veiksmingumas buvo panašus arba didesnis nei kitų ne itin smulkių dalelių DPI - Pastovus vaisto dozės išskyrimas esant skirtingiems įkvėpimo parametrams

BDP – beklometazono dipropionatas; BUD – budezonidas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius (angl. *dry powder inhaler*); FF – formoterolio fumaratas; FluF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas; G – glikopironis; IGK – įkvepiamasis gliukokortikosteroidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius; MMAD – masės medianinis aerodinaminis dalelių skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*); pMDI – suspausto oro dozuotas aerosolinis inhaliatorius (angl. *pressurized metered-dose inhaler*); PI – pasikliautinis intervalas; RR – dažnio santykis; SAL – salmeterolis; ŠS – šansų santykis; UMEC – umeklidinis; VI – vilanterolis.

Tyrimai su pMDI

Jabbal ir kt. atlikta jungtinė 18 tyrimų, kuriuose vertinti DPI ir pMDI inhaliatoriai, sukuriantys skirtingo dydžio vaisto daleles, analizė parodė, kad mažėjant dalelių MMAD, didėjo vaisto nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose. Iškvepiama vaisto dalis buvo maža, nepriklausomai nuo dalelių dydžio. Geras itin

smulkių dalelių trigubo derinio BDP, FF ir G nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose taip pat įrodytas Usmani ir kt. tyrime – maždaug 22–25 proc. įkvėptos vaisto dozės nusėdo apatiniuose kvėpavimo takuose. Apie pusę nusėdusio vaisto pasiekė periferines sritis, todėl centrinės ir periferinės depozicijos santykis buvo artimas 1. Vaisto nusėdimo pobūdis buvo panašus

ties sveikų, tiek astma sergančių asmenų grupėje, o tai rodo, kad ligos ypatumai reikšmingai neveikia itin smulkių dalelių pasiskirstymo bronchų medyje.

Dėl didesnio vaistų nusėdimo smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, itin smulkių dalelių preparatai gali užtikrinti gydomąjį poveikį skiriant mažesnes IGK dozes. Sisteminė realiosios klinikinės praktikos tyrimų, kuriuose lyginti itin smulkių ir smulkių dalelių IGK, apžvalga ir metaanalizė parodė, kad itin smulkių dalelių vaistų formulės buvo susijusios su geresne astmos kontrole ir mažesniu paūmėjimų skaičiumi, kai buvo skiriamos žymiai mažesnės IGK dozės. Šis dozę tausojantis poveikis yra kliniškai reikšmingas – didesnės IGK dozės gali būti susijusios su padidėjusiu sisteminiu šalutiniu poveikiu. Itin smulkių dalelių vaistų formulės pasižymi saugesniu terapiniu profiliu, mažinant bendrą IGK ekspoziciją ir išlaikant astmos kontrolę.

Daugelyje tyrimų itin smulkios vaistų dalelės rodė geresnius nusėdimo apatiniuose kvėpavimo takuose rezultatus, palyginti su ne itin smulkiomis dalelėmis. Funkcinio kvėpavimo takų vaizdavimo tyrime Usmani ir kt. palygino itin smulkių dalelių BDP, FF ir G bei ne itin smulkių flutikazono furoato, vilanterolio ir umeklidinio (FluF, VI ir UMEC) nusėdimą apatiniuose kvėpavimo takuose pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL. Nustatyta, kad itin smulkių dalelių vaistas pasižymėjo didesniu IGK nusėdimu, visų trijų vaisto komponentų periferiniu nusėdimu ir palankesniu periferinės ir centrinės depozicijos santykiu.

Tyrimai su „NEXThaler“ DPI

Funkcinio vaizdavimo tyrime Watz ir kt. tyrė trijų skirtingų dvigubos terapijos (IGK ir IVBA) derinių, skiriamų per DPI, nusėdimą apatiniuose kvėpavimo takuose, esant skirtingam vidutiniam įkvėpimo srautui. Tyrime nustatyta, kad vaistą skiriant per „NEXThaler“ DPI, IGK ir IVBA nusėdimas buvo žymiai didesnis, palyginti su kitu DPI, ypač esant mažesniai įkvėpimo srautui. Taip pat didesnė vaistų dalis pasiekė periferinius kvėpavimo takus (24,7 proc., palyginti su 5 proc. IGK, ir 25,3 proc., palyginti su 13,0 proc. IVBA; $p < 0,001$). Be to, „NEXThaler“ DPI pasižymėjo mažesniu centrinės ir periferinės depozicijos santykiu (IGK – 0,63, palyginti su 1,63; IVBA – 0,63, palyginti su 0,99), o tai rodo, kad vaistas geriau pasiekia periferinius kvėpavimo takus ir homogeniškiau pasiskirsto visuose apatiniuose kvėpavimo takuose. „NEXThaler“ DPI taip pat pasižymėjo pastovesniu vaisto nusėdimu esant skirtingam įkvėpimo oro srautui, kai kitų DPI nusėdimo veiksmingumas labiau priklausė nuo įkvėpimo srauto.

Papildomų įrodymų, patvirtinančių vaisto, įkvėpto per „NEXThaler“ DPI, nusėdimo pastovumą, nepriklausomai nuo paciento įkvėpimo srauto, pateikė Horváth ir kt. Įvertinti 113 LOPL sergančių pacientų,

kuriems buvo būdingos skirtingos įkvėpimo charakteristikos ir ligos sunkumas, duomenys. Tyrime palygintas dvigubo derinio, skiriamo per „NEXThaler“ DPI, ir kito DPI, generuojančio ne itin smulkias vaisto daleles, vaistų nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose. „NEXThaler“ DPI užtikrino didesnę į plaučius patekusio vaisto kiekį maždaug 85 proc. pacientų. Be to, nustatytas reikšmingai didesnis bronchiolių ir bronchų depozicijos santykis (5,0, palyginti su 2,6), rodantis veiksmingesnį vaisto patekimą į smulkiuosius kvėpavimo takus. Nors šis bronchiolių ir bronchų depozicijos santykis skiriasi nuo Watz ir kt. aprašyto centrinės ir periferinės depozicijos santykio, abiejuose tyrimuose gautos reikšmės buvo panašios. Dar viena svarbi išvada – pacientams, patyrusiems LOPL paūmėjimų, bendras vaisto nusėdimas plaučiuose buvo mažesnis nei pacientams, kuriems paūmėjimų nebuvo. Vis dėlto „NEXThaler“ DPI abiejose grupėse užtikrino didesnę vaisto nusėdimą plaučiuose nei lyginamasis DPI ($28,8 \pm 5,8$ proc., palyginti su $23,7 \pm 3,8$ proc. pacientams, patyrusiems paūmėjimų, ir $33,7 \pm 6,1$ proc., palyginti su $24,9 \pm 3,9$ proc. pacientams, kuriems paūmėjimų nebuvo).

Svarbu ir tai, kad vaisto dalelių depoziciją lemia ne tik dalelių dydis ar įkvėpimo srautas, bet ir paciento įkvėpimo technika, ypač kvėpavimo sulaikymo trukmė. Funkcinio vaizdavimo duomenys rodo, kad kvėpavimo sulaikymo trukmės prailginimas iki 10–15 sek. žymiai padidina itin smulkių dalelių nusėdimą distaliniuose kvėpavimo takuose dėl gravitacinės sedimentacijos.

KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS

Astmos gydymas

Klinikinių tyrimų duomenimis, „NEXThaler“ DPI yra veiksmingas inhaliatorius, skirtas bronchus plečiančių vaistų ir IGK deriniams vartoti, o juo skiriamas gydymas yra gerai toleruojamas ir užtikrina veiksmingą astmos kontrolę pacientams, kuriems reikalingas reguliarus gydymas. Gydymas per „NEXThaler“ DPI yra ne mažiau veiksmingas nei skiriant per pMDI – pasiekti panašūs didžiausio iškvėpimo srauto (angl. *peak expiratory flow*, PEF), plaučių funkcijos, simptomų kontrolės rodikliai ir sumažėjo skubiosios pagalbos vaistų poreikis. Pagrindiniai klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas gydymas bronchus plečiančių vaistų ir IGK deriniais, skiriamais per „NEXThaler“ DPI astmai gydyti, rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga

Įrodyta, kad IGK ir IVBA bei IGK, IVBA ir IVMB deriniai, įkvėpiami per „NEXThaler“ DPI, pagerina ligos kontrolę, sumažina simptomus ir pagerina plaučių funkciją pacientams, sergantiems LOPL, nepriklausomai nuo ligos sunkumo. Pagrindiniai klinikinių tyri-

Farmakoterapija

mų, kuriuose analizuotas IKG ir IVBA bei IKG, IVBA ir IVMB derinių veiksmingumas per „NEXThaler“ DPI LOPL gydyti, rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

16 sav. trukmės stebėsenos tyrime, kuriame dalyvavo 441 sunkia LOPL sergantis pacientas, o daugelis

šių tiriamųjų sirgo ir gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip širdies ir kraujagyslių ligos bei cukrinis diabetas, vertintas BDP ir FF, skiriamo per „NEXThaler“ DPI, veiksmingumas, palyginti su BDP ir FF, skiriamo per pMDI. Abiejose gydymo grupėse pastebėtas reikšmin-

2 lentelė. Klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas per „NEXThaler“ DPI skiriamo BDP ir FF bei BDP, FF ir G veiksmingumas, sergant astma ir LOPL, santrauka

Tyrimas	Tyrimo planas, tiriamieji	Intervencija, palyginimas	Pagrindiniai rezultatai
Astma			
Kanniess ir kt., 2015	8 sav. atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas; 755 pacientai, sergantys kontroliuojama astma	BDP ir FF (100 ir 6 µg) du kartus per parą per „NEXThaler“ DPI, palyginti su pMDI, palyginti su BDP (100 µg) du kartus per parą per DPI (ne itin smulkių dalelių)	„NEXThaler“ DPI veiksmingumas nebuvo prastesnis nei pMDI pagal rytinį PEF prieš vaisto vartojimą (vidutinis skirtumas –1,84 l/min; neprastesnio veiksmingumo riba – 15 l/min.) - FEV₁, FVC, dienų be skubiosios pagalbos vaistų vartojimo, ACQ-7, dienų be simptomų ir geros astmos kontrolės rodikliai buvo panašūs
Zheng ir kt., 2024	12 sav. atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas; apie 500 Kinijos suaugusiųjų, sergančių astma	BDP ir FF (100 ir 6 µg) du kartus per parą per „NEXThaler“ DPI, palyginti su pMDI (po 4 sav. pradinio gydymo pMDI)	„NEXThaler“ DPI veiksmingumas nebuvo prastesnis nei pMDI pagal rytinį PEF prieš kitą vaisto dozę - FEV₁, FVC, ACQ-6, skubiosios pagalbos vaistų vartojimas ir nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašūs
Braido ir kt., 2025 (NEW-TON)	Prospektyvusis stebėsenos tyrimas; 620 astma sergančių pacientų	BDP ir FF per „NEXThaler“ DPI kaip palaikomasis gydymas arba MART	- ACQ-5 balas sumažėjo nuo 2,0 iki 0,6 po 6 mėn.; 56,7 proc. pacientų pasiekė gerą astmos kontrolę - Gera gydymo besilaikančių pacientų dalis (TAI-12 = 50) padidėjo nuo 31,7 proc. iki maždaug 50 proc. po 3 ir 6 mėn. - EQ-5D-5L indeksas padidėjo nuo 0,881 iki 0,970 ir 1,000 po 3 ir 6 mėn. - FEV₁ padidėjo nuo 86 proc. iki 93 proc.
Aung ir kt., 2024	Prospektyvusis tyrimas; 86 pacientai, kurie serga sunkia astma ir kurių FeNO koncentracija yra padidėjusi	Perėjimas prie BDP ir FF per „NEXThaler“ DPI	- Po 1 mėn. 56 proc. pacientų nustatytas reikšmingas FeNO sumažėjimas, rodantis anksčiau buvusį nepakankamą gydymo režimo laikymąsi - Pacientams, kuriems nustatytas FeNO sumažėjimas, pagerėjo ACQ-6, FEV₁ ir sumažėjo eozinofilų kiekis kraujyje 79 proc. pacientų per 12 mėn. neprireikė biologinės terapijos
Singh ir kt., 2019	Dvigubai aklas, kryžminis tyrimas; 65 astma sergantys pacientai	BDP ir FF per „NEXThaler“ DPI, palyginti su pMDI po metacholino mėginio	- FEV₁ skirtumas po 5 min. buvo minimalus – 2 ml (95 proc. PI – –0,060–0,065) - Mediana laiko iki 85 proc. FEV₁ atsistatymo: 8 min. („NEXThaler“ DPI) ir 7,5 min. (pMDI) - Simptomų palengvėjimas (pagal Borg skalę) buvo panašus
LOPL			
Hodzhev ir kt., 2022	16 sav. stebėsenos tyrimas; 441 pacientas, sergantis sunkia LOPL	BDP ir FF per „NEXThaler“ DPI, palyginti su pMDI	- Abiejose grupėse pagerėjo vidutinis FEV₁ ir vidutinis FVC - Pacientams, gydytiems per „NEXThaler“ DPI, reikšmingai dažniau buvo nustatytas atsakas į gydymą nei gydytiems pMDI (45,2 proc., palyginti su 25,6 proc.)
Beeh ir kt., 2021	52 sav. atsitiktinių imčių trijų krypčių kryžminis tyrimas; 342 pacientai, sergantys LOPL	BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) per „NEXThaler“ DPI, palyginti su BDP, FF ir G pMDI, palyginti su BDP ir FF pMDI	„NEXThaler“ DPI skiriamos trigubos terapijos veiksmingumas nebuvo prastesnis nei pMDI pagal FEV₁ AUC_{0–12h} (Δ –20 ml) ir FEV₁ prieš kitą vaisto dozę (Δ +3 ml) - Sveikatos būklės (SGRQ) ir skubiosios pagalbos vaistų vartojimo rezultatai buvo panašūs - Abi trigubos terapijos buvo pranašesnės už dvigubą terapiją, vertinant plaučių funkciją, sveikatos būklę ir skubiosios pagalbos vaistų vartojimą

ACQ-5 – Astmos kontrolės klausimynas, 5 leidimas (angl. *asthma control questionnaire-5*); ACQ-6 – Astmos kontrolės klausimynas, 6 leidimas (angl. *asthma control questionnaire-6*); ACQ-7 – Astmos kontrolės klausimynas, 7 leidimas (angl. *asthma control questionnaire-7*); AUC_{0–12h} – kreivės plotas nuo 0 iki 12 val. (angl. *area under the curve from 0 to 12 hours*); BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius (angl. *dry powder inhaler*); EQ-5D-5L – EuroQol penkių dimensijų, penkių lygių sveikatos būklės indeksas (angl. *EuroQol Five-Dimension Five-Level*); FeNO – azoto monoksido frakcija iškvepiamame ore (angl. *fractional exhaled nitric oxide*); FF – formoterolio fumaratas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*); FVC – forsuota gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); G – glikopironis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MART – palaikomasis ir simptomus lengvinantis gydymas (angl. *maintenance and reliever therapy*); PEF – didžiausias iškvėpimo srautas (angl. *peak expiratory flow*); PI – pasikliautinis intervalas; pMDI – suspausto oro dozuotas aerozolinis inhaliatorius (angl. *pressurized metered-dose inhaler*); SGRQ – Sv. Jurgio kvėpavimo takų klausimynas (angl. *St. George's respiratory questionnaire*); TAI-12 – 12 punktų inhaliatorių naudojimo laikymosi testas (angl. *test of adherence to inhalers – 12-item questionnaire*).

gas FEV₁ ir FVC pagerėjimas, tačiau BDP ir FF DPI buvo pranašesnis pagal vidutinį FEV₁ ir vidutinį FVC, nes šie parametrai nuolat gerėjo per visą tyrimą, o BDP ir FF pMDI grupėje jie stabilizavosi ketvirtą gydymo savaitę. Be to, pacientams, gydytiems BDP ir FF DPI, reikšmingai dažniau nustatytas atsakas į gydymą, nei pacientams gydytiems BDP ir FF pMDI (atitinkamai – 45,2 proc. ir 25,6 proc.).

Smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija

Įrodyta, kad itin smulkių dalelių BDP ir FF, tiekiamas per „NEXThaler“ DPI, reikšmingai gerina smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją (SKTD) – vieną iš pagrindinių astmos ir LOPL patogenezės elementų, kuriam būdingas distalinių kvėpavimo takų (iki 2 mm skersmens) pažeidimas, pasireiškiantis uždegiminiu procesu, susiaurėjimu ir pakitusiu kvėpavimo takų sienelių standumu bei tamprumu. Svarbu, kad distalinių kvėpavimo takų pažeidimas būdingas visiems astma sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo ligos sunkumo, tačiau jo intensyvumas didžiausias sergant sunkia astma. Tyrimai rodo, kad 91 proc. astma sergančių pacientų pasireiškia SKTD yra susijęs su prasta ligos kontrole ir didesne paūmėjimų rizika. Sergant LOPL, SKTD pasireiškia daugiau nei 90 proc. pacientų, o jos paplitimas didėja sulig ligos sunkumu ir didina ligos sukeltą naštą.

BDP ir FF, įkvepiamo per „NEXThaler“ DPI, poveikis SKTD analizuotas tyrime, kuriame dalyvavo 43 LOPL sergantys pacientai, kuriems nustatyta sunki oro srauto obstrukcija bei bent vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas per pastaruosius metus. Į tyrimą įtraukti pacientai, pradėję vartoti BDP ir FF per DPI ne anksčiau kaip savaitę iki įtraukimo į tyrimą. Tiriamieji stebėti iki 12 sav. Smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo rodikliai (angl. *difference between respiratory resistance at 5 Hz and 20 Hz*, liet. kvėpavimo takų pasipriešinimo skirtumas tarp 5 Hz ir 20 Hz dažnių, R5–R20) reikšmingai sumažėjo – nuo $0,23 \pm 0,09$ kPa/(l/sek.) tyrimo pradžioje iki $0,16 \pm 0,09$ kPa/(l/sek.), vertinant po 6 sav., ir $0,16 \pm 0,08$ kPa/(l/sek.), vertinant po 12 sav. ($p < 0,05$). Be to, sumažėjo LOPL simptomų našta – LOPL vertinimo testo (angl. *COPD assessment test*, CAT) balas pagerėjo nuo 13 balų tyrimo pradžioje iki 6, vertinant po 6 sav., ir 4, vertinant po 12 sav. ($p < 0,05$). Šie pagerėjimai koreliavo su smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos pokyčiais, sustiprindami itin smulkių dalelių BDP ir FF reikšmę gerinant su SKTD susijusius funkcinis parametrus, taip pat ligos poveikį sveikatos būklei.

Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas dar kartą parodė, kad itin smulkių dalelių triguba terapija BDP, FF ir G deriniu, įkvepiamu per „NEXThaler“ DPI, yra ne prastesnė, palyginti su pMDI, vertinant plaučių funkcijos rezultatus. Anali-

zuoti 342 pacientų, sergančių LOPL, duomenys. Vertintas BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) derinio, skiriamo per DPI arba pMDI, veiksmingumas, kuris taip pat palygintas su dviguba terapija (BDP ir FF, 100 ir 6 µg), skiriama per pMDI. Tiek skiriant trigubą terapiją per DPI, tiek per pMDI, stebėtas panašus FEV₁ AUC_{0–12h} (angl. *area under the curve from 0 to 12 hours*, liet. kreivės plotas nuo 0 iki 12 val.) ir mažiausio FEV₁ pagerėjimas. Pasikliautiniai intervalai, rodantys skirtumus nuo pradinių rodiklių iki 28 tyrimo dienos, išliko neprastesnio veiksmingumo ribose (–50 ml): –20 ml (95 proc. PI – –35, –6) AUC_{0–12h} atveju ir 3 ml (95 proc. PI – –15, 20) FEV₁ atveju. Panašios tendencijos stebėtos ir vertinant Šv. Jurgio kvėpavimo takų klausimyną (angl. *St. George's respiratory questionnaire*, SGRQ) bei skubiosios pagalbos vaistų vartojimą. Taip pat nustatytas trigubos terapijos, tiek skiriamos per DPI, tiek per pMDI, pranašumas, palyginti su dviguba terapija plaučių funkcijos, sveikatos būklės ir skubiosios pagalbos vaistų vartojimo atžvilgiu.

Dar viename tyrime, kurį atliko Skloot ir kt., nustatyta, kad simptomus sukeliančia LOPL sergantiems pacientams, pakeitus LOPL gydymą iš ne itin smulkių dalelių didelių dozių IGK ir IVBA (flutikazono propionato ir salmeterolio) derinio į itin smulkių dalelių BDP, FF ir G derinį, tiekiamą per DPI, reikšmingai pagerėjo plaučių funkcijos rodikliai. Po 6 sav. gydymo pacientams pastebėtas reikšmingas distalinių kvėpavimo takų parametru pagerėjimas: padidėjo vaizdiniais metodais įvertintas specifinis kvėpavimo takų tūris (angl. *specific image-based airway volume*, siVaw, nuo 39,8 proc. iki 62,6 proc.), o vaizdiniais metodais įvertintas kvėpavimo takų pasipriešinimas (angl. *specific image-based airway resistance*, siRaw) sumažėjo (nuo –51,1 proc. iki –57,2 proc.). Be to, padidėjo FEV₁, matuojamas prieš kitą vaisto dozę (62,2 ml, $p = 0,0690$) ir pagerėjo bendras CAT balas (–3,30, $p < 0,0001$).

SAUGUMAS IR TOLERAVIMAS

Klinikiniai tyrimai patvirtino, kad „NEXThaler“ DPI saugumo ir toleravimo profilis yra panašus į pMDI, kaip ir pageidaujamų reakcijų dažnis. Dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta tiriamuosiuose ir stebėsenos tyrimuose, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, ir tik nedaugelis jų buvo susijusios su gydymu. Nepageidaujamų reakcijų patyrusių pacientų procentinė dalis, įkvepiant vaistus per „NEXThaler“ DPI ir pMDI, buvo panaši tiek astmos, tiek LOPL sergančių pacientų populiacijose, taip pat ir skiriant tiek dvigubą (BDP ir FF), tiek trigubą (BDP, FF ir G) terapijas. Pavyzdžiui, Zheng ir kt. tyrime pacientų, pranešusių apie bent vieną nepageidaujamą reakciją, dalis buvo 48,4 proc., įkvepiant BDP ir FF per DPI, palyginti su 49,6 proc., įkvepiant vaistą per pMDI. Panašiai Beeh ir k. tyrime – nepageidaujamų reakcijų

pasireiškė 15,5 proc. pacientų, vartojusių BDP, FF ir G derinį per DPI, palyginti su 18,7 proc., vartojusių per pMDI. Newton tyrime dar kartą patvirtintas BDP ir FF derinio, įkvėpimo per „NEXThaler“ DPI, saugumas: tik 10,2 proc. pacientų patyrė su vaistu susijusias nepageidaujamas reakcijas, o tik 4,3 proc. pacientų pranešė apie su vaistu susijusias nepageidaujamas reakcijas.

Pažymėtina, kad itin smulkių BDP formulių vartojimas gali būti susijęs su mažesne pneumonijų ir viršutinių bei apatinių kvėpavimo takų infekcijų rizika – nepageidaujamomis reakcijomis, dažnai siejamomis su nuolatinio IGK gydymu. Price ir kt. atliktame retrospektyviajame kohortos tyrime, LOPL pacientų gydymas smulkių dalelių flutikazonu buvo susijęs su didesne pneumonijos ir kvėpavimo takų infekcijų rizika, palyginti su gydymu itin smulkių dalelių BDP. Be to, kitame panašaus dizaino tyrime nustatyta, kad pradėjus gydymą itin smulkių dalelių BDP ir IVBA, pneumonijos rizika nepadidėjo, o tai atspindi rizikos profilį, pastebėtą skiriant IVBA monoterapiją (be IGK). Mažesnė rizika naudojant itin smulkių dalelių BDP gali būti siejama su mažesniu dalelių dydžiu, kuris, kaip manoma, užtikrina veiksmingesnį vaisto nusėdimą apatiniuose kvėpavimo takuose, vartojant mažesnes vaisto dozes, kartu išlaikant gydymo veiksmingumą.

PACIENTŲ PRIORITETAIRI GYDymo LAIKYMASIS

Siekiant gerų gydymo rezultatų, būtina atsižvelgti ne tik į patį vaistą, bet ir į paciento gebėjimą naudoti prietaisą bei bendrą jo patirtį. Patogus naudoti inhaliatorius, atitinkantis paciento poreikius, yra svarbus tinkamam vaisto įkvėpimui užtikrinti, gerina gydymo režimo laikymąsi ir gydymo rezultatus. Svarbu pabrėžti, kad sėkmingas inhaliatoriaus naudojimas priklauso ne tik nuo paciento pageidavimų, bet ir nuo gebėjimo generuoti pakankamą įkvėpimo srautą, kad prietaisas būtų aktyvuotas ir vaistai būtų įkvėpiami veiksmingai. Viename naujausių tyrimų nustatyta tiesinė koreliacija tarp didžiausio įkvėpimo srauto (angl. *peak inspiratory flow*, PIF), pasiekto naudojant du inhaliatorius, ir natūralaus spirometrinio PIF, o tai rodo, kad įkvėpimo srauto įvertinimas gali padėti renkantis prietaisą. Pritaikant inhaliatorių prie paciento įkvėpimo pajėgumo, galima optimizuoti vaistų nusėdimą apatiniuose kvėpavimo takuose ir padidinti gydymo veiksmingumą.

Contoli ir kt. atliktoje apklausoje, kurioje vertinta 4000 astma sergančių pacientų, naudojančių DPI, patirtis ir pasitenkinimas, parodė, kad dauguma vartotojų (61 proc.) buvo patenkinti savo turimu prietaisu. Pacientams, kurių ligos našta buvo didesnė, pasitenkinimas buvo kiek mažesnis (55 proc.). Pagrindiniai veiksniai, darantys įtaką paciento pasirinkimui, buvo inhaliatoriaus naudojimo paprastumas, dozių skaitiklio buvimas ir teisingą įkvėpimą patvirtinantis

grįžtamasis ryšys. „NEXThaler“ DPI dėl įkvėpimo aktyvuojamo mechanizmo ir trigubo grįžtamojo ryšio sistemos atitinka minėtus poreikius ir sulaukia teigiamo pacientų įvertinimo.

Scichilone ir kt. atliktame tyrime 62 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, teigiamai atsiliepė apie „NEXThaler“ DPI, vertindami jo naudojimo paprastumą, mažas aktyvuoti reikalingas įkvėpimo pastangas, spragtelėjimą įkvėpus bei įkvėpimo skaitiklį.

Visai neseniai Braid ir kt. paskelbė publikaciją, kurioje minimas ištis didelis pacientų pasitenkinimas „NEXThaler“ DPI prietaisu – daugiau nei 79 proc. naudotojų buvo visiškai arba labai patenkinti. Manoma, kad tai labiausiai lėmė naudojimo paprastumas ir dozių skaitiklio buvimas. Bendras pasitenkinimas atitiko pagerėjusį gydymo režimo laikymąsi, o tai rodo, koks svarbus pasitenkinimas prietaisu, siekiant gerų gydymo rezultatų.

Didesnis pacientų pasitenkinimas „NEXThaler“ DPI, palyginti su kitais DPI, nustatytas ir lyginamuosiuose tyrimuose. Voshaar ir kt. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 66 suaugę astma sergantys pacientai, „NEXThaler“ DPI, skirtas inhaliuoti IGK ir IVBA, buvo pranašesnis už kitus inhaliatorius pagal kelis pagrindinius naudojimo paprastumo rodiklius. „NEXThaler“ DPI naudotojai dažniau sėkmingai įkvėpė vaistą nepadarydami klaidų ($p < 0,001$), inhaliatorių paruošdavo naudoti greičiau ($p < 0,001$) ir greičiau suprasdavo naudojimo instrukciją ($p < 0,001$). Paminėtina, kad Tinke ir kt. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 139 pacientai, sergantys astma ($n = 90$) ir LOPL ($n = 45$), nenustatyta reikšmingo kritinių klaidų skaičiaus skirtumo tarp „NEXThaler“ DPI ($n = 3$) ir kito DPI ($n = 5$).

IŠVADOS

„NEXThaler“ DPI yra reikšmingas inhaliatorių technologijų pažangos pavyzdys, suteikiantis galimybę astma ir LOPL sergantiems pacientams vaistus vartoti veiksmingai ir patogiai. Itin smulkių dalelių generavimas pagerina vaistų nusėdimą tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Tokios technologinės savybės kaip įkvėpimo aktyvuojamas mechanizmas, stabilus veikimas esant skirtingam įkvėpimo srautui ir grįžtamojo ryšio sistema padeda užtikrinti pastovų vaisto dozės išskyrimą, taip pat gali didinti pacientų pasitenkinimą gydymu ir gerinti gydymo režimo laikymąsi.

Nors nemaža dalis šių rezultatų pagrindžiančių duomenų gauta remiantis pakaitinėmis vertinamosiomis baigtimis ir modeliavimo metodais, straipsnyje aptarti tyrimai suteikia svarbių įžvalgų apie prietaiso funkcinį veikimą ir patogumą naudoti. Klinikinių ir realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenys taip

pat rodo panašų „NEXThaler“ DPI ir pMDI veiksmingumą, saugumą bei pacientų pasitenkinimą šiais prietaisais.

Apibendrinant, vaistų vartojimas per „NEXThaler“ DPI yra veiksmingas ir gerai toleruojamas bei dera su dabartinėmis lėtinių kvėpavimo takų ligų gydymo strategijomis. Vis dėlto platesnėms išvadoms pagrįsti reikalingi tiesioginiai „NEXThaler“ DPI ir kitų DPI palyginamieji tyrimai, ilgalaikis veiksmingumo

vertinimas įvairiose pacientų populiacijose, taip pat paūmėjimų dažnio ir ligos progresavimo vertinimas realiosios klinikinės praktikos sąlygomis.

Straipsnis parengtas pagal publikaciją Usmani O, Braidó F, Stolz D, Dinh-Xuan AT, Cosío BG, Franzini L, et al. Optimizing respiratory care with NEXThaler: bridging technology and treatment. Med Devices (Auckl). 2026; 19:577725.

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gydymas triguba terapija budesonidu, glikopironiu ir formoteroliu: nuo rekomendacijų iki kasdienės praktikos

TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH TRIPLE THERAPY WITH BUDESONIDE/GLYCOPYRRONIUM/FORMOTEROL: FROM RECOMMENDATIONS TO DAILY PRACTICE

KRISTINA BIEKŠIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. ORESTES tyrimo tikslas buvo įvertinti LOPL sergančių pacientų, kuriems klinikinėje praktikoje buvo pradėtas gydymas triguba budesonido, glikopironio ir formoterolio (BGF) terapija, paūmėjimus, klininius požymius ir sveikatos priežiūros išlaidas. Atliktas retrospektyvusis daugiacentris stebėsenos tyrimas, į kurį įtraukti vyresni nei 40 metų LOPL sergantys pacientai, kuriems gydytojo sprendimu įprastoje klinikinėje praktikoje pradėtas gydymas BGF. Duomenys rinkti 12 mėn. iki BGF vartojimo pradžios ir 12 mėn. po gydymo pradžios. Iš viso į tyrimą įtraukta 718 pacientų, iš kurių 89,3 proc. tęsė gydymą BGF 12 mėn. BGF vartojimo pradžioje dauguma pacientų buvo priskirti didelės rizikos fenotipui (72,3 proc.), 78,4 proc. nustatytas kliniškai reikšmingas dusulys (pagal Medicinos tyrimų tarybos (angl. *Modified Medical Research Council*, mMRC) dusulio skalę – 2 laipsnis arba daugiau), 50,9 proc. pagal Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*, GOLD) klasifikaciją priklausė E grupei, 93,0 proc. sirgo trimis arba daugiau gretutinių ligų, o 79,7 proc. – viena arba daugiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų. Prieš pradedant BGF, 41,1 proc. pacientų buvo taikoma dviguba, o 49,6 proc. – triguba terapija. Pradėjus vartoti BGF, pacientų, patyrusių vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų, dalis sumažėjo atitinkamai 20,8 ir 23,1 proc. Geriamųjų gliukokortikoidų ir antibiotikų vartojimas sumažėjo atitinkamai 17,1 proc. ir 18,2 proc. ORESTES realiosios klinikinės praktikos tyrimo rezultatai parodė, kad gydymas triguba BGF deriniu buvo veiksmingas ir pasižymėjo dideliu gydymo tęstinumu net sudėtingiems, didelės rizikos LOPL sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas intensyvus gydymas. Pažymėtina, kad net šioje pacientų grupėje, kurioje beveik pusė pacientų jau buvo gydomi triguba terapija, pradėjus vartoti BGF sumažėjo paūmėjimų dažnis ir su sveikatos priežiūra susijusios išlaidos. Šie rezultatai rodo galimą BGF naudą didelės rizikos LOPL sergantiems pacientams ir pagrindžia tolesnį ankstesnio trigubos terapijos skyrimo vertinimą, siekiant geresnės ligos kontrolės ir mažesnės jos progresavimo rizikos.

Reikšminiai žodžiai: LOPL, paūmėjimai, dusulys.

Summary. ORESTES study aimed to describe the occurrence of exacerbations, clinical characteristics, and healthcare resource utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) initiating budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate (BGF) in a real-life setting. Observational, retrospective, multicenter study in patients with COPD aged ≥ 40 years starting BGF treatment at their physician's discretion in routine clinical practice. Data were retrieved 12 months before and up to 12 months after BGF initiation. A total of 718 patients were evaluated, of whom 89.3 % completed 12 months of BGF treatment. At BGF initiation, most patients were classified as having high-risk phenotype (72.3 %), 78.4 % presented with dyspnea (Modified Medical Research Council, mMRC, grade ≥ 2), 50.9 % were Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) E, 93.0 % had ≥ 3 comorbidities, and 79.7 % ≥ 1 cardiovascular comorbidity. Prior to initiation of BGF, 41.1 % had received dual therapy and 49.6 % triple therapy. After BGF initiation, the proportions of patients experiencing moderate and severe exacerbations decreased by 20.8 % and 23.1 %, respectively. Oral corticosteroids and antibiotics use decreased by 17.1 %, and 18.2 %, respectively. Results from the ORESTES clinical practice study showed that COPD treatment with triple therapy with BGF is effective, characterized by high adherence to treatment when prescribed to complex, high-risk COPD patients even after intensive prior therapy. It should be noted that even in this complex patient group, where nearly half of patients have already received maximum COPD treatment with triple therapy, a further reduction in exacerbation frequency and healthcare costs was observed after BGF administration. This not only emphasizes the clinical benefit for complex patients but also indicates that the earlier triple therapy with BGF is started, even before disease progression, the more strengthening the treatment can help optimize outcomes and prevent further for deterioration.

Keywords: COPD, exacerbation, dyspnea.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1972>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai liga, kuriai būdingi lėtiniai kvėpavimo simptomai (kosulys, skrepliavimas ir (arba) dusulys) bei nuolatinė bronchų obstrukcija, susidaranti dėl kvėpavimo takų ir (arba) plaučių pažeidimo, kurį dažniausiai sukelia įkvėpiamos žalingos dalelės arba dujos, dažniausiai susijusios su ilgalaikiu tabako rūkymu.

Pasaulyje LOPL serga apie 10,3 proc. asmenų, o pagal dažnį ji yra ketvirta mirties priežastis, nusinešusi 3,25 milijono gyvybių 2021 m. Ispanijoje LOPL paplitimas yra 11,8 proc., tačiau LOPL nediagnozuojama iki 74 proc. atvejų. 2019 m. Ispanijoje per metus LOPL sukeltų mirčių skaičius išaugo iki 67,9 atvejų 100 000 gyventojų ir tapo trečia pagrindine mirties priežastimi (7 proc. visų mirčių, apie 31 000 tū metų atvejų). Be to, LOPL yra pagrindinė lėtinio sergamumo, gyvenimo kokybės sutrikimo ir padidėjusio sveikatos priežiūros išteklių naudojimo priežastis.

Pacientams, patyrusiems vieną vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, paūmėjimai linkę kartotis dažniau. Iš tiesų, LOPL paūmėjimai blogina pacientų sveikatos būklę, mažina plaučių funkciją, spartina ligos progresavimą ir lemia didesnę hospitalizacijų dažnį bei mirštamumą. Dėl to paūmėjimų gydymas turėtų sumažinti tiesioginį neigiamą poveikį ir padėti išvengti nepageidaujamų reakcijų.

Remiantis LOPL gydymo rekomendacijomis, gydymas stiprinamas arba mažinamas pagal individualius paciento poreikius, siekiant optimizuoti simptomų kontrolę ir išvengti paūmėjimų. Pacientų, kurių LOPL nepakankamai kontroliuojama įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) arba IVBA ir ilgo veikimo muskarino antagonisto (IVMA) deriniu, rekomenduojama pradėti trigubą terapiją IGK, IVBA ir IVMA.

Remiantis Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Obstructive Lung Disease*, GOLD) 2026 m. gairėmis, triguba terapija gali būti svarstoma kaip pirmos eilės gydymo galimybė pacientams, patyrusiems vieną ar daugiau vidutinį arba sunkų paūmėjimą ir kurių kraujo eozinofilų kiekis viršija 300 ląstelių/ μ l. Tyrimais įrodyta, kad triguba terapija viename inhaliatoriuje yra veiksmingesnė, palyginti su triguba terapija iš kelių inhaliatorių.

Triguba IGK, IVBA ir IVMA terapija, pvz., budesonido, glikopironio ir formoterolio fumarato dihidrato (BGF) derinys, atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose siejosi su mažesne vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų rizika, silpnesniais simptomais, įskaitant dusulį, retesniu skubiosios pagalbos vaistų vartojimu, geresne plaučių funkcija ir su sveikata susijusia gyvenimo kokybe. Kai kuriuose tyrimuose taip pat nustatytas galimas išgyvenamumo pagerėjimas, palyginti su monoterapija ar dviguba terapija. Svarbu

paminėti, kad LOPL gydymas triguba terapija BGF deriniu sunkių paūmėjimų dažnį sumažino 20 proc., palyginti su IGK ir IVBA deriniu, o vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnį – 52 proc., palyginti su IVBA ir IVMA deriniu. Be to, nustatytas 49 proc. mažesnis mirštamumas dėl visų priežasčių, palyginti su IVBA ir IVMA deriniu.

Nors klinikiniuose tyrimuose įrodytas BGF veiksmingumas ir saugumas, realiosios klinikinės praktikos tyrimai suteikia vertingos papildomos informacijos apie gydymą įvairesnėse pacientų grupėse, geriau atspindinčiose kasdienę praktiką. Iki šiol atlikta keletas trigubos terapijos viename inhaliatoriuje, įskaitant BGF, realiosios klinikinės praktikos tyrimų, tačiau tarptautiniu mastu tokių duomenų vis dar stinga.

Šio tyrimo tikslas buvo didelėje pacientų populiacijoje įvertinti trigubos BGF terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumą realiosios klinikinės praktikos sąlygomis, jos poveikį LOPL paūmėjimų dažniui ir sunkumui, taip pat apibūdinti pacientų demografines ir klinikinės charakteristikas bei įvertinti sveikatos priežiūros išlaidas.

METODAI

Tyrimo dizainas ir tiriamieji

ORESTES (angl. *Observational Retrospective Study To Describe Characteristics And Evaluate Real-World Outcomes in COPD Patients Initiating Budesonide/Glycopyrronium bromide/Formoterol fumarate in Spain*) – daugiacentris ilgalaikis retrospektyvusis stebėsenos tyrimas, atliktas 20 Ispanijos ligoninių. Į tyrimą atrinkti suaugę (vyresni nei 40 metų) pacientai, kuriems anksčiau diagnozuota LOPL, diagnozė patvirtinta spirometrija ir gydymas trigubu BGF deriniu pradėtas ne vėliau kaip prieš 12 mėn. iki duomenų rinkimo pradžios, t. y. iki 2023 m. birželio mėn. Duomenys rinkti nuo 2024 m. liepos iki gruodžio mėn. Į tyrimą įtraukti tik tie pacientai, kurių medicininiai duomenys buvo prieinami bent 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios ir bent 12 mėn. po jo.

Kiekviename centre tyrėjai retrospektyviai atrinko tinkamus pacientus, peržiūrėdami medicininius įrašus atvirkštine chronologine tvarka. Atranka pradėta nuo pacientų, kuriems BGF pradėtas skirti vėliausiai, ir tęsta pagal ankstesnes gydymo pradžios datas, kol pasiekta iš anksto nustatyta centro imtis – apie 35–40 pacientų.

LOPL gydymas skirtas pagal įprastą klinikinę praktiką. Tyrimą patvirtino *Complejo Hospitalario Universitario de Canarias* (Tenerifės Santa Kruzas, Ispanija) etikos komitetas.

Tyrimo vertinamosios baigtys

Pagrindinis tyrimo tikslas – įvertinti LOPL sergančių pacientų, gydomų trigubu BGF deriniu, paūmėjimų dažnį ir sunkumą. Vertintas metinis paūmėjimų daž-

nis ir jų sunkumas, pradėjus gydymą BGF. Sunkus paūmėjimas apibrėžtas kaip paūmėjimas, dėl kurio pacientą reikėjo hospitalizuoti ilgiau kaip 24 val. Vidutinio sunkumo paūmėjimu laikytas paūmėjimas, dėl kurio reikėjo ambulatorinio gydymo sisteminiais gliukokortikoidais ir (arba) antibiotikais ir (arba) ne ilgiau kaip 24 val. trukusios priežiūros skubiosios pagalbos skyriuje.

Antriniai tyrimo tikslai buvo apibūdinti BGF gydomų pacientų demografines ir kliniškes charakteristikas: amžių, rizikos grupę ir fenotipą pagal Ispanijos LOPL gaires (isp. *Guía Española de la EPOC*, GesEPOC), dusulio sunkumą pagal modifikuotą Medicinos tyrimų tarybos (angl. *Modified Medical Research Council*, mMRC) dusulio skalę, GOLD ABE grupę, gretutines ligas, plaučių funkcijos rodiklius – forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV₁), FEV₁ procentinę dalį būtinojo dydžio (b. d.), forsuotą gyvybinę talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC), FEV₁/FVC santykį – ir periferinio kraujo eozinofilų skaičių. Pagal GesEPOC didelės rizikos grupei pacientai priskirti, jei atitiko bent vieną iš šių kriterijų: FEV₁ neviršijo 50 proc. b. d., mMRC dusulio įvertis 2–4 balai, daugiau nei du paūmėjimai arba daugiau nei viena hospitalizacija dėl LOPL per praėjusius metus. Pradiniam vertinimui tinkamomis laikytos plaučių funkcijos rodiklių reikšmės, nustatytos ne anksčiau kaip prieš 2 mėn. iki gydymo BGF pradžios. Vėlesniems vertinimams naudoti rodikliai, nustatyti ne daugiau kaip 2 mėn. prieš arba po 6 ir 12 mėn. vertinimo taškų. Taip pat vertintas papildomų LOPL gydyti skirtų vaistų paskyrimas ir vartojimas. Analizuoti skubiosios pagalbos vaistai, įskaitant trumpo veikimo β₂ agonistus (TVBA), trumpo veikimo muskarino antagonistus (TVMA), TVBA ir TVMA derinius, taip pat geriamuosius gliukokortikoidus (GGK) ir antibiotikus. Gydymo BGF tęstinumas vertintas pagal laiką nuo gydymo pradžios iki jo nutraukimo. Gydymas laikytas nutrauktu, jei pacientas BGF nevartojo ilgiau kaip 60 d.; nutraukimo data nustatyta praėjus 30 d. nuo paskutinio recepto išrašymo. Pradėjus gydymą BGF, sveikatos priežiūros išlaidos vertintos pagal metinį apsilankymų pas gydytojus specialistus ir šeimos gydytojus bei hospitalizacijų dažnį. Be to, registruoti sunkūs širdies ir kraujagyslių įvykiai, tokie kaip tachiaritmijos, širdies nepakankamumas, miokardo infarktas ir insultas, taip pat mirštamumas.

Siekiant įvertinti kliniškai aktualius gydymo scenarijus, papildomai analizuotos pacientų grupės, anksčiau gydytos dviguba terapija (IGK ir IVBA arba IVBA ir IVMA) arba triguba terapija viename inhaliatoriuje. Šios grupės atspindėjo dažniausiai klinikinėje praktikoje taikomus gydymo intensyvinimo arba keitimo scenarijus.

Ilgiausia stebėsenos trukmė buvo 24 mėn., t. y. 12

mėn. iki gydymo BGF pradžios ir iki 12 mėn. po jo. Stebėseną baigta nutraukus gydymą BGF, pacientui pasitraukus iš tyrimo, mirus arba pasiekus 12 mėn. laikotarpį po gydymo BGF pradžios.

REZULTATAI

Pagrindinės tiriamųjų charakteristikos

Iš viso į tyrimą įtraukta 718 pacientų, kuriems diagnozuota LOPL. Pacientų charakteristikos gydymo BGF pradžioje pateikiamos 1 lentelėje. Vidutinis (standartinis nuokrypis, SN) amžius buvo 70,17 (9,59) metų, 29,4 proc. – moterys, vidutinis (SN) FEV₁ – 1,31 (0,55) l, (50,0 proc. (17,0) b. d.). Vidutinis (SN) laikas nuo LOPL diagnozės buvo 7,32 (5,51) metų. Pagal GesEPOC klasifikaciją 72,3 proc. pacientų buvo priskirti didelės rizikos grupei, 78,4 proc. nustatytas kliniškai reikšmingas dusulys (mMRC ≥ 2 balai), o 50,9 proc. pacientų pagal GOLD klasifikaciją priklausė E grupei. Iš viso 93,0 proc. pacientų sirgo trimis arba daugiau gretutinių ligų, o 79,7 proc. nustatyta viena arba daugiau širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

LOPL gydymas prieš pradedant gydymą triguba terapija BGF

Prieš pradedant gydymą BGF, 41,1 proc. pacientų gydyti dviguba terapija: IGK ir IVBA – 15,6 proc. bei IVBA ir IVMA – 25,5 proc. visos populiacijos. 49,6 proc. pacientų prieš pradedant gydymą BGF buvo taikoma triguba terapija: 29,1 proc. ją vartojo per kelis inhaliatorius, o 20,5 proc. – per vieną inhaliatorių. Palaikomojo gydymo negavo 6,0 proc. pacientų.

Gydymas triguba terapija BGF

Visi pacientai (100 proc.) laikėsi rekomenduojamo dozavimo – po du įkvėpimus du kartus per dieną. Po 12 mėn. gydymą BGF tęsė 89,3 proc. pacientų (2 lentelė). Gydymą nutraukė 6,6 proc. pacientų, o 0,4 proc. pasitraukė iš stebėsenos tyrimo. Per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios mirė 3,8 proc. pacientų. Iš visų mirčių 51,9 proc. buvo susijusios su kvėpavimo sistemos ligomis, o 18,5 proc. – su širdies ir kraujagyslių įvykiais. Vidutinė gydymo BGF trukmė (SN) buvo 11,38 (2,19) mėn.

Paūmėjimai

Per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios paūmėjimus patyrė 66,4 proc. pacientų: 46,9 proc. – vidutinio sunkumo, o 35,5 proc. – sunkius paūmėjimus (3 lentelė). Bendras metinis paūmėjimų dažnis (95 proc. pasikliautinis intervalas, PI) buvo 1,33 (1,22–1,43), vidutinio sunkumo paūmėjimų – 0,83 (0,75–0,92), o sunkių – 0,49 (0,43–0,55) (1 pav.). Per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios paūmėjimus patyrė 53,1 proc. pacientų: 37,2 proc. – vidutinio sunkumo, o 27,3 proc. – sunkius paūmėjimus. Metinis paūmėjimų dažnis (95 proc. PI) buvo atitinkamai 1,12 (1,04–1,20), 0,69 (0,63–0,76) ir

Farmakoterapija

1 lentelė. Pagrindinės pacientų charakteristikos (n = 718)

Pacientų charakteristikos	Reikšmė	n
Vidutinis amžius, metai (SN)	70,17 (9,59)	718
Moterys; vyrai, n (proc.)	211; 507 (29,4; 70,6)	718
Vidutinis svoris, kg (SN)	74,60 (17,58)	645
Vidutinis ūgis, cm (SN)	164,62 (8,82)	654
KMI, kg/m ² (SN)	27,43 (5,73)	644
Vidutinė trukmė nuo LOPL diagnozės, metai (SN)	7,32 (5,51)	704
Rūkymo istorija		718
Nerūkantys, n (proc.)	24 (3,3)	
Metę rūkyti, n (proc.)	452 (63,0)	
Šiuo metu rūkantys, n (proc.)	242 (33,7)	
Vidutinis pakmečių skaičius (SN) ^a	51,46 (25,12)	621
Rizikos grupės ir fenotipai pagal GesEPOC diagnozės metu, n (proc.)		513
Maža rizika	142 (27,7)	
Didelė rizika	371 (72,3)	
Neūmėjantis fenotipas	89 (24,0)	
Neeozinofilinis paūmėjimų fenotipas	185 (49,9)	
Eozinofilinis paūmėjimų fenotipas	97 (26,2)	
FEV ₁ , l (SN)	1,31 (0,55)	305
FEV ₁ , proc. būtinąjo dydžio (SN)	50,0 (17,0)	311
< 50 proc. būtinąjo dydžio, proc.	50,2	311
≥ 50 proc. būtinąjo dydžio, proc.	49,8	311
FVC, l (SN)	2,63 (0,87)	304
FEV ₁ /FVC santykis (SN)	0,50 (0,13)	305
Dusulys (mMRC), n (proc.)		495
0 laipsnis	10 (2,0)	
1 laipsnis	97 (19,6)	
2 laipsnis	222 (44,9)	
3 laipsnis	131 (26,5)	
4 laipsnis	35 (7,1)	
GOLD ABE klasifikacija, n (proc.)		495
GOLD A	56 (11,3)	
GOLD B	187 (37,8)	
GOLD E	252 (50,9)	
Gretutinės ligos, n (proc.)		
≥ 3 bendrosios gretutinės ligos	668 (93,0)	718
Dusulys ^b	576 (80,2)	
Emfizema ^b	425 (59,2)	
Arterinė hipertenzija ^b	377 (52,5)	
Lėtinis bronchitas ^b	344 (47,9)	
Dislipidemija ^b	311 (43,3)	
≥ 1 širdies ir kraujagyslių sistemos gretutinė liga ^c	572 (79,7)	

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę; FVC – forsuota gyvybinė talpa; GesEPOC – Ispanijos lėtinės obstrukcinės plaučių ligos gairės; KMI – kūno masės indeksas; SKL – širdies ir kraujagyslių sistemos ligos; GOLD – Pasaulinė lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyva; mMRC – modifikuota Britanijos medicinos tyrimų tarybos dusulio skalė; SN – standartinis nuokrypis.

^a Apima metusius rūkyti ir šiuo metu rūkančius pacientus. ^b Dažniausios gretutinės ligos, nustatytos daugiau nei 40 proc. pacientų. ^c Apima plautinę hipertenziją, tachiaritmijas ir kitas aritmijas, išeminį arba hemoraginį insultą, aneurizmą, išeminę širdies ligą, miokardo infarktą, širdies nepakankamumą, periferinių arterijų ligą, arterinę hipertenziją, nutukimą, dislipidemiją ir cukrinį diabetą.

0,43 (0,38–0,48). Palyginti su 12 mėn. laikotarpiu iki gydymo BGF pradžios, pacientų, patyrusių bet kokio sunkumo, vidutinio sunkumo ir sunkius paūmėjimus, dalis sumažėjo atitinkamai 20,1, 20,8 ir 23,1 proc. Bendras metinis paūmėjimų dažnis, vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo atitinkamai 15,5, 17,1 ir 12,8 proc. (1 pav.).

2 lentelė. LOPL gydymas per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios (n = 718)

Kintamasis, n (proc.)	Po BGF gydymo pradžios
Paros dozė ^a	
4 inhaliacijos (2 ryte + 2 vakare)	718 (100,0)
Pacientai, gydomi po 12 mėn.	641 (89,3)
Pacientai, nutraukę gydymą iki 12 gydymo mėnesių	47 (6,6)
Pacientai, kurių gydymas nebuvo nutrūkęs ^b	709 (98,8)
1 gydymo pertrauka	6 (0,8)
2 gydymo pertraukos	1 (0,1)
Pacientai, kuriems buvo laikinų gydymo pertraukų	9 (1,3)

BGF – budesonidas, glikopironis ir formoterolio fumarato dihidratas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

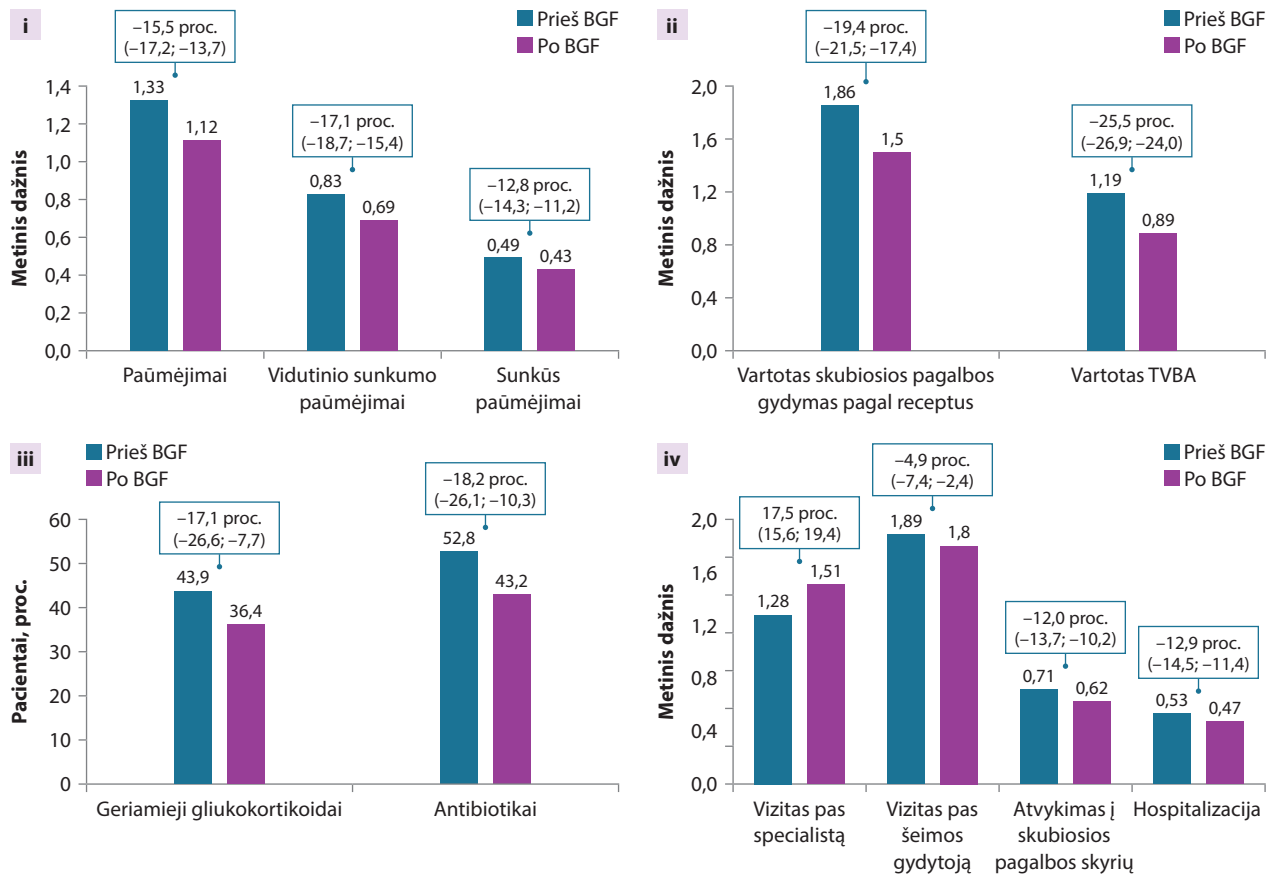
^a Bendra BGF paros dozė: budesonidas (640 µg), glikopironis (28,8 µg) ir formoterolio fumarato dihidratas (20 µg). ^b BGF gydymo pertrauka apibrėžiama kaip 60 d. laikotarpis be BGF gydymo (atitinkantis 90 d. laikotarpį be BGF recepto).

3 lentelė. Paūmėjimai (n = 718)

Kintamasis, n (proc.)	Prieš BGF	Po BGF	Santykinis skirtumas, proc. (95 proc. PI)
Pacientai, kuriems pasireiškė paūmėjimų	477 (66,4)	381 (53,1)	–20,1 (–26,7; –13,5)
0 paūmėjimų	241 (33,6)	337 (46,9)	
1 paūmėjimas	219 (30,5)	191 (26,6)	
2 paūmėjimai	141 (19,6)	94 (13,1)	
≥ 3 paūmėjimai	117 (16,3)	96 (13,4)	
Pacientai, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo paūmėjimų	337 (46,9)	267 (37,2)	–20,8 (–29,5; –12,0)
0 paūmėjimų	381 (53,1)	451 (62,8)	
1 paūmėjimas	177 (24,7)	155 (21,6)	
2 paūmėjimai	103 (14,4)	66 (9,2)	
≥ 3 paūmėjimai	57 (7,9)	46 (6,4)	
Pacientai, kuriems pasireiškė sunkių paūmėjimų	255 (35,5)	196 (27,3)	–23,1 (–34,6; –11,7)
0 paūmėjimų	463 (64,5)	522 (72,7)	
1 paūmėjimas	189 (26,3)	137 (19,1)	
2 paūmėjimai	42 (5,9)	36 (5,0)	
≥ 3 paūmėjimai	24 (3,3)	23 (3,2)	

BGF – budesonidas, glikopironis ir formoterolio fumarato dihidratas; PI – pasikliautinas intervalas.

Prieš BGF – laikotarpis per 12 mėn. iki BGF gydymo pradžios. Po BGF – laikotarpis per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios.



1 pav. Paūmėjimai (i), papildomi LOPL gydymo būdai, įskaitant faktiškai vartojamus skubiosios pagalbos vaistų receptus (ii) ir kitus papildomus vaistus (iii) bei sveikatos priežiūros išlaidas (iv) prieš ir po gydymo BGF (n = 718); procentas (95 proc. PI) santykinio skirtumų tarp prieš BGF ir po BGF parodytas kiekvienam kintamajam

BGF – budesonidas, glikopironis ir formoterolio fumarato dihidratas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; PI – pasikliautinis intervalas; SPI – sveikatos priežiūros išteklių naudojimas, po BGF – per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios, prieš BGF – per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios; SPS – Skubiosios pagalbos skyrius; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.

Plaučių funkcija ir eozinofilai

Plaučių funkcijos tyrimų ir laboratorinių rodiklių prieinamumas buvo ribotas. Vidutinė FEV₁ vertė, išreikšta procentais būtinojo dydžio (SN), gydymo BGF pradžioje buvo 50,0 proc. (17,0; n = 311), po 6 mėn. – 47,6 proc. (17,1; n = 150), o po 12 mėn. – 50,6 proc. (17,7; n = 130). Vidutinis periferinio kraujo eozinofilų skaičius (SN) prieš pradedant gydymą buvo 177,56 (215,29; n = 318) ląstelės/ μ l, po 6 mėn. – 199,31 (277,20; n = 187) ląstelės/ μ l, o po 12 mėn. – 177,56 (164,74; n = 200) ląstelės/ μ l.

Papildomas LOPL gydymas prieš pradedant gydymą BGF

Per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios skubiosios pagalbos vaistus vartojo 58,1 proc. pacientų, o per 12 mėn. nuo gydymo pradžios – 45,7 proc.; tai atitiko 21,3 proc. sumažėjimą. TVBA vartojusių pacientų dalis sumažėjo 21,1 proc. Metinis išrašytų skubiosios pagalbos vaistų receptų skaičius sumažėjo 19,4 proc. – nuo 1,86 iki 1,50, o TVBA receptų – 25,5 proc., nuo 1,19 iki 0,89. Be to, per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios

GGK vartojimas sumažėjo 17,1 proc., o antibiotikų – 18,2 proc. (1 pav.).

Sveikatos priežiūros išteklių panaudojimas

Per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios 71,4 proc. pacientų lankėsi pas gydytoją specialistą, 64,9 proc. – pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje, 46,2 proc. – skubiosios pagalbos skyriuje, o 38,7 proc. buvo hospitalizuoti. Metinis apsilankymų pas gydytoją specialistą dažnis (95 proc. PI) buvo 1,28 (1,18–1,38), apsilankymų pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje – 1,89 (1,69–2,09), skubiosios pagalbos skyriuje – 0,71 (0,62–0,79), o hospitalizacijų – 0,53 (0,47–0,59). Per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios 71,1 proc. pacientų lankėsi pas gydytoją specialistą, 53,7 proc. – pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje, 34,1 proc. – skubiosios pagalbos skyriuje, o 29,1 proc. buvo hospitalizuoti. Metinis apsilankymų pas gydytoją specialistą dažnis (95 proc. PI) buvo 1,51 (1,41–1,60), apsilankymų pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje – 1,80 (1,69–1,91), skubiosios pagalbos skyriuje – 0,62 (0,56–0,69), o hospitalizacijų – 0,47 (0,41–0,52). Palyginti su 12 mėn.

Farmakoterapija

laikotarpiu iki gydymo BGF pradžios, pacientų, apsilankusių pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje ir skubiosios pagalbos skyriuje bei hospitalizuotų, dalis sumažėjo atitinkamai 18,0, 25,5 ir 24,7 proc. Pacientų, apsilankusių pas gydytoją specialistą, dalis beveik nepakito (sumažėjo 0,4 proc.). Metinis apsilankymų pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje ir skubiosios pagalbos skyriuje bei hospitalizacijų dažnis sumažėjo atitinkamai 4,9, 12,0 ir 12,9 proc., o apsilankymų pas gydytoją specialistą dažnis padidėjo 17,5 proc. (1 pav.).

Širdies ir kraujagyslių įvykiai

Per 12 mėn. nuo gydymo BGF pradžios širdies ir kraujagyslių įvykių patyrė 2,8 proc. pacientų: 2,1 proc. nustatytas širdies nepakankamumas, 0,7 proc. – miokardo infarktas, 0,7 proc. – tachiaritmija, o 0,3 proc. – smegenų kraujotakos sutrikimas.

Pogrūpių analizė pagal anksčiau taikytą gydymą

Pacientai, anksčiau gydyti dviguba terapija arba triguba terapija viename inhaliatoriuje, atspindi pagrindinius klinikinėje praktikoje pasitaikančius gydymo intensyvinimo arba keitimo scenarijus. Tyrime šios grupės sudarė atitinkamai 41,1 ir 20,5 proc. visos tiriamosios populiacijos. Iš pacientų, anksčiau gydytų dviguba terapija ($n = 295$), 62,0 proc. vartojo IVBA ir IVMA derinį, o 38,0 proc. – IGK ir IVBA. Pradėjus gydymą BGF, pacientų, patyrusių bent vieną paūmėjimą, dalis sumažėjo 16,9 proc., o metinis paūmėjimų dažnis – 11,6 proc. Pacientų, patyrusių bent vieną vidutinio sunkumo paūmėjimą, dalis sumažėjo 18,6 proc., o patyrusių bent vieną sunkų paūmėjimą – 14,9 proc. Metinis vidutinio sunkumo paūmėjimų dažnis sumažėjo 15,7 proc., o sunkių paūmėjimų – 3,9 proc. Skubiosios pagalbos vaistus vartojusių pacientų dalis sumažėjo 20,4 proc., o metinis išrašytų šių vaistų receptų skaičius – 15,2 proc. TVBA vartojusių pacientų dalis sumažėjo 23,2 proc., o metinis išrašytų TVBA receptų skaičius – 25,0 proc. GGK ir antibiotikų vartojimas sumažėjo atitinkamai 10,3 ir 15,0 proc.

Tarp pacientų, anksčiau gydytų triguba terapija viename inhaliatoriuje ($n = 147$), 57,8 proc. vartojo flutikazono furoato, umeklidinio ir vilanterolio derinį, o 42,2 proc. – beklometazono dipropionato, glikopiroonio bromido ir formoterolio fumarato derinį. Pradėjus gydymą BGF, pacientų, patyrusių bent vieną paūmėjimą, dalis sumažėjo 20,6 proc. Pacientų, patyrusių bent vieną vidutinio sunkumo arba sunkų paūmėjimą, dalis sumažėjo atitinkamai 27,3 ir 12,3 proc. Metinis visų, vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo atitinkamai 17,8, 22,8 ir 11,1 proc. Skubiosios pagalbos vaistus vartojusių pacientų dalis sumažėjo 21,8 proc., o metinis išrašytų šių vaistų receptų skaičius – 29,4 proc. TVBA vartojusių pacientų dalis sumažėjo 21,9 proc., o metinis išrašytų TVBA receptų

skaičius – 32,5 proc. GGK ir antibiotikų vartojimas sumažėjo atitinkamai 14,1 ir 20,0 proc.

DISKUSIJA

Retrospektyviajame daugiacentriame stebėsenos tyrime ORESTES siekta įvertinti trigubos BGF terapijos viename inhaliatoriuje veiksmingumą realiosios klinikinės praktikos sąlygomis didelėje LOPL sergančių pacientų populiacijoje. Vertintas gydymo poveikis LOPL paūmėjimų dažniui ir sunkumui, pacientų demografinės bei klinikinės charakteristikos ir sveikatos priežiūros išlaidos.

Realiosios klinikinės praktikos tyrimai suteikia vertingų duomenų apie BGF veiksmingumą, vartojimą ir saugumą. Jungtinėje Karalystėje atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 285 LOPL sergantys pacientai, nustatyta, kad po 90 ir 180 d. gydymo BGF sunkių širdies arba kvėpavimo sistemos įvykių nepatyrė atitinkamai 96,5 ir 91,8 proc. pacientų. JAV atliktame EROS tyrime, kuriame dalyvavo 2 409 LOPL sergantys pacientai, per metus iki gydymo BGF pradžios patyrę paūmėjimų, nustatyta, kad BGF paskyrimas per 30 d. po paūmėjimo buvo susijęs su mažesniu vėlesnių paūmėjimų dažniu ir mažesnėmis su LOPL susijusiomis sveikatos priežiūros išlaidomis. TORES tyrime, kuriame dalyvavo daugiau kaip 3 000 LOPL sergančių pacientų, gydymas BGF buvo gerai toleruojamas ir siejosi su plaučių funkcijos bei gyvenimo kokybės pagerėjimu per 12 sav. stebėsenos laikotarpį. Kitame neintervenciniame tyrime, kuriame 26 sav. lyginta triguba BGF terapija su dvigubos terapijos deriniais, BGF vartojimas buvo susijęs su retesniu GGK vartojimu ir mažesniu hospitalizacijų skaičiumi, nedidėjant pneumonijos dažniui.

ORESTES yra vienas didžiausių tarptautinių realiosios klinikinės praktikos tyrimų, kuriuose vertinta triguba BGF terapija. Tyrimo populiaciją daugiausia sudarė vyresnio amžiaus pacientai, kuriems nustatyta sunki kvėpavimo takų obstrukcija ir didelė rizika pagal GesEPOC. Beveik 80 proc. pacientų nustatytas kliniškai reikšmingas dusulys (mMRC buvo du balai arba daugiau), o du trečdaliai per metus iki gydymo BGF pradžios buvo patyrę bent vieną paūmėjimą. Gretutinių ligų našta taip pat buvo didelė: daugiau kaip 90 proc. pacientų sirgo trimis arba daugiau gretutinių ligų, o beveik 80 proc. – bent viena širdies ir kraujagyslių sistemos liga. Tokie LOPL sergantys pacientai dažnai gydomi specializuotuose sveikatos priežiūros centruose ir yra panašūs į naujausiuose realiosios klinikinės praktikos tyrimuose Europoje, JAV ir Ispanijoje tirtas pacientų grupes. Didelį širdies ir kraujagyslių sistemos ligų paplitimą tarp LOPL sergančių pacientų galima sieti su bendrais rizikos veiksniais ir patofiziologiniais mechanizmais, o LOPL paūmėjimai gali dar labiau padidinti sunkių širdies ir kraujagyslių įvykių bei mirties riziką.

ORESTES tyrime 41 proc. pacientų per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios gydyti dviguba terapija, o beveik pusė – triguba terapija. Šie duomenys iš esmės panašūs į ankstesnių realiosios klinikinės praktikos tyrimų, atliktų Ispanijoje, JK ir JAV, rezultatus. Vis dėlto ORESTES tyrime pacientų, prieš pradedant gydymą BGF jau vartojusių trigubą terapiją, dalis buvo didesnė nei AURA tyrimuose JK (40 proc.), Ispanijoje (31 proc.) ir JAV (21 proc.). GGK vartojimas iki gydymo BGF pradžios taip pat buvo dažnas (44 proc.), o dviem trečdaliams pacientų skirti skubiosios pagalbos vaistai. Nepaisant taikyto gydymo, liga nebuvo pakankamai kontroliuojama: per 12 mėn. iki gydymo BGF pradžios 66 proc. pacientų patyrė bent vieną paūmėjimą, 47 proc. – bent vieną vidutinio sunkumo, o 36 proc. – bent vieną sunkų paūmėjimą. Taigi, BGF buvo skiriamas LOPL sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant ankstesnio gydymo, išliko nepakankama ligos kontrolė ir kartojosi paūmėjimai, kaip rekomenduojama gydymo gairėse.

ORESTES tyrime pradėjus gydymą BGF sumažėjo pacientų, patyrusių bet kokio sunkumo, vidutinio sunkumo ir sunkius paūmėjimus, dalis – atitinkamai 20, 21 ir 23 proc., palyginti su ankstesniais 12 mėn. Metinis visų, vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo atitinkamai 16, 17 ir 13 proc. Šie rezultatai atitinka atsitiktinių imčių klinikinėse tyrimuose, pavyzdžiui, ETHOS ir KRONOS, nustatytą paūmėjimų dažnio sumažėjimą, kai triguba BGF terapija buvo lyginama su dvigubos terapijos deriniais.

Kitas svarbus ORESTES tyrimo rezultatas – didelis gydymo tęstinumas: beveik 90 proc. pacientų BGF vartojo 12 mėn. Toks rodiklis yra reikšmingas realiosios klinikinės praktikos sąlygomis, nes LOPL sergančių pacientų grupėje gydymo nutraukimas ir nepakankamas gydymo režimo laikymasis yra dažnos problemos. Geras gydymo tęstinumas gali būti susijęs su palankesnėmis ilgalaikėmis baigtimis, mažesne paūmėjimų rizika ir galbūt mažesnėmis sveikatos priežiūros išlaidomis. ORESTES tyrime pradėjus gydymą BGF sumažėjo skubiosios pagalbos vaistų, GGK ir antibiotikų vartojimas. Metinis apsilankymų pirminės sveikatos priežiūros įstaigose ir skubiosios pagalbos skyriuose bei hospitalizacijų dažnis sumažėjo atitinka-

mai maždaug 5, 12 ir 13 proc., palyginti su ankstesniais 12 mėn. Šie rezultatai atitinka ankstesnių realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenis, rodančius, kad gydymas BGF gali būti susijęs su mažesne LOPL keliama našta sveikatos priežiūros sistemai.

Per 12 mėn. stebėsenos laikotarpį mirė 3,8 proc. pacientų, o dauguma mirčių buvo susijusios su kvėpavimo sistemos arba širdies ir kraujagyslių sistemos ligomis. Nors ETHOS tyrime po vienerių metų gydymo BGF mirštamumas buvo šiek tiek mažesnis (2,6 proc.), svarbu atsižvelgti į skirtingą tyrimų pobūdį. ETHOS buvo atsitiktinių imčių klinikinis tyrimas, kuriam taikyti griežtesni pacientų atrankos kriterijai ir intensyvesnė stebėseną, todėl jo populiacija galėjo nevisiškai atspindėti didesnės rizikos ir sudėtingesnius pacientus, būdingus įprastai klinicinei praktikai.

Pogrūpių analizė parodė, kad tiek anksčiau dviguba terapija, tiek triguba terapija viename inhaliatoriuje gydytiems pacientams, pradėjus vartoti BGF, paūmėjimų dažnis sumažėjo.

IŠVADOS

ORESTES realiosios klinikinės praktikos tyrimo rezultatai parodė, kad triguba BGF terapija buvo veiksminga sudėtingiems, didelės rizikos LOPL sergantiems pacientams, kuriems anksčiau taikytas intensyvus gydymas, ir pasižymėjo dideliu gydymo tęstinumu. Pažymėtina, kad net šioje sudėtingoje pacientų grupėje, kuriai jau buvo taikytas intensyvus LOPL gydymas, pradėjus vartoti BGF sumažėjo paūmėjimų dažnis ir sveikatos priežiūros išlaidos. Šie rezultatai rodo galimą BGF klinikinę naudą didelės rizikos pacientams ir pagrindžia tolesnį ankstyvesnio trigubos terapijos skyrimo vertinimą, siekiant geresnės ligos kontrolės ir mažesnės jos progresavimo rizikos.

Straipsnio publikaciją remia „AstraZeneca Lietuva“

Straipsnis parengtas pagal Alcázar-Navarrete B, Figueira-Gonçalves JM, Corregidor-García C, Fitas E, Sánchez-Covisa J; ORESTES group. Real-world outcomes in patients with COPD initiating budesonide/glycopyrronium/formoterol fumarate dihydrate in Spain: ORESTES study. Adv Ther. 2025;42(11):5708–26.

Perioperacinis rezektabilaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymas: nuo klinikinių tyrimų įrodymų iki pritaikymo klinikinėje praktikoje

PERIOPERATIVE TREATMENT OF RESECTABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER: FROM CLINICAL TRIAL EVIDENCE TO IMPLEMENTATION IN CLINICAL PRACTICE

VYTAUTAS ANKUDAVIČIUS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Pastaraisiais metais rezektabilaus nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžio gydymo galimybės reikšmingai pasikeitė – į gydymo algoritmus įtraukta neoadjuvantinė ir perioperacinė chemoimunoterapija. Klinikinių tyrimų rezultatai parodė bendrojo išgyvenamumo ir išgyvenamumo be reiškinų rodiklių pagerėjimą, aukštą radikalių rezekcijų dažnį bei galimybę dažniau atlikti plaučių audinį tausojančias operacijas, kai po neoadjuvantinio gydymo sumažėja naviko ir limfmazgių pažeidimo mastas. Vis dėlto realiosios klinikinės praktikos duomenys atskleidžia svarbius šio gydymo taikymo iššūkius: nepakankamą priešoperacinį molekulinį žymenų ir programuotos ląstelių žūties ligando 1 (PD-L1) raiškos navikiniame audinyje ištyrimą, ne visada laiku histologiškai patvirtinamą diagnozę ir pavėluotą daugiadalykės gydytojų specialistų komandos įsitraukimą. **Reikšminiai žodžiai:** perioperacinis plaučių vėžio gydymas, imunoterapija, chemoimunoterapija, rezektabilus NSLPV, neoadjuvantinis gydymas, chirurginis gydymas.

Summary. In recent years, treatment options for resectable non-small cell lung cancer have changed substantially, with neoadjuvant and perioperative chemoimmunotherapy being incorporated into treatment algorithms. Clinical trial results have shown improvements in overall survival and event-free survival, high rates of complete (R0) resection, and a greater likelihood of lung-sparing surgery when neoadjuvant treatment reduces tumour burden and nodal involvement. However, real-world data have revealed important challenges in implementing these treatment strategies, including insufficient preoperative testing for molecular biomarkers and programmed death-ligand 1 (PD-L1) expression in tumour tissue, delays in obtaining histological confirmation of the diagnosis, and late involvement of the multidisciplinary team.

Keywords: perioperative lung cancer treatment, immunotherapy, chemoimmunotherapy, resectable NSCLC, neoadjuvant treatment, surgery.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1973>

ĮVADAS

Nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (NSLPV) dažnai diagnozuojamas lokaliai pažengusios arba metastazavusios ligos stadijoje. Europos populiacijos vėžio registrų duomenimis, daugiau kaip pusė plaučių vėžio atvejų diagnozuojami IV stadijos, o I–II stadijos liga nustatoma mažiau nei penktadaliui pacientų [1]. Plaučių vėžio gydymo strategiją labiausiai lemia ligos stadija, tačiau tobulėjant kompleksinio gydymo galimybėms, vis dažniau galima taikyti radikalių gydymą esant lokaliai pažengusiai ligai. Per pastarąjį dešimtmetį atsiradę nauji sisteminio gydymo metodai, tokie kaip imunoterapija ir taikinių terapija, pakeitė požiūrį į rezektabilaus ir potencialiai rezektabilaus NSLPV gydymo galimybes. Pastaraisiais metais sisteminis gydymas vis dažniau integruojamas į chirurginio

gydymo strategiją, ypač lokaliai pažengusios ligos atvejais [2].

NUO ADJUVANTINĖS CHEMOTERAPIJOS IKI PERIOPERACINIO PLAUČIŲ VĖŽIO GYDymo

Tarptautinė adjuvantinio plaučių vėžio tyrimo grupė (angl. *International Adjuvant Lung Cancer Trial*, IALT) 2004 m. paskelbė, kad adjuvantinė platinos pagrindu grįsta chemoterapija po radikalių chirurginės rezekcijos pagerino penkerių metų bendrąjį išgyvenamumą nuo 40,4 proc. iki 44,5 proc. (absoliutus pagerėjimas – 4,1 procentinio punkto; RS – 0,86; 95 proc. PI – 0,76–0,98; $p < 0,03$) [3]. Adjuvantinio gydymo cisplatina sergant plaučių vėžiu vertinimo (angl. *Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation*, LACE) grupės atlikta metaanalizė parodė, kad skiriant adjuvantinę chemoterapiją, abso-

liutus penkerių metų bendrojo išgyvenamumo (BI) rodiklis pagerėjo tik 5,4 proc. (rizikos santykis (RS) – 0,89; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 0,82–0,96), palyginus pacientus, kuriems taikyta tik stebėsena [4]. Tokia gydymo strategija ilgą laiką buvo pagrindinis sisteminio gydymo standartas II–III stadijos NSLPV sergantiems pacientams po chirurginės rezekcijos, tačiau ligos atkryčio rizika vis dėlto išliko ganėtinai didelė. Penkerių metų išgyvenamumas po radikalaus chirurginio gydymo II stadijos liga sergantiems pacientams siekė apie 36–46 proc., o ligos atkryčio dažnis viršijo 50 proc. [5]. Dėl šios priežasties išliko poreikis toliau ieškoti naujų sisteminio gydymo strategijų, galinčių pagerinti pacientų išgyvenamumo rodiklius.

Per pastarąjį dešimtmetį požiūris į ankstyvos ir lokaliai pažengusios stadijos (II–III) NSLPV gydymą pasikeitė. Imunoterapija, kuri iki tol daugiausiai buvo taikoma metastazavusiai ligai gydyti, pradėta derinti su chirurginiu gydymu. Imunoterapijos skyrimas kartu su neoadjuvantine chemoterapija prieš chirurginį gydymą reikšmingai padidino patologinio atsako dažnį ir pagerino ligos kontrolę [2, 5]. Neoadjuvantinė imunoterapija skiriama prieš naviko chirurginį gydymą, todėl imuninei sistemai gali būti pateikiamas didesnis naviko antigenų kiekis. Taip gali būti suformuotas didesnis priešnavikinis citotoksinių T limfocitų atsakas, palyginti su atvejais, kai navikas jau būna pašalintas chirurginiu būdu [5]. Šis atsakas gali būti nukreiptas ne tik prieš pirminį naviką, metastazes limfmazgiuose, bet ir prieš mikrometastazes. Manoma, kad neoadjuvantinė arba perioperacinė chemoimunoterapija dažnai sukelia ryškesnį patologinį atsaką nei vien adjuvantinė imunoterapija [5]. Adjuvantinė imunoterapija, tęsiama po chirurginio gydymo, padeda palaikyti jau aktyvuotą priešnavikinį imuninį atsaką ir eliminuoti mikrometastazes, kurios galėtų lemti tolesnį ligos atsinaujinimą [2, 5]. Šis gydymo modelis, jungiantis neoadjuvantinę chemoimunoterapiją ir adjuvantinę imunoterapiją, laikomas vienu reikšmingiausių NSLPV gydymo pokyčių onkologijoje per pastarąjį dešimtmetį [2].

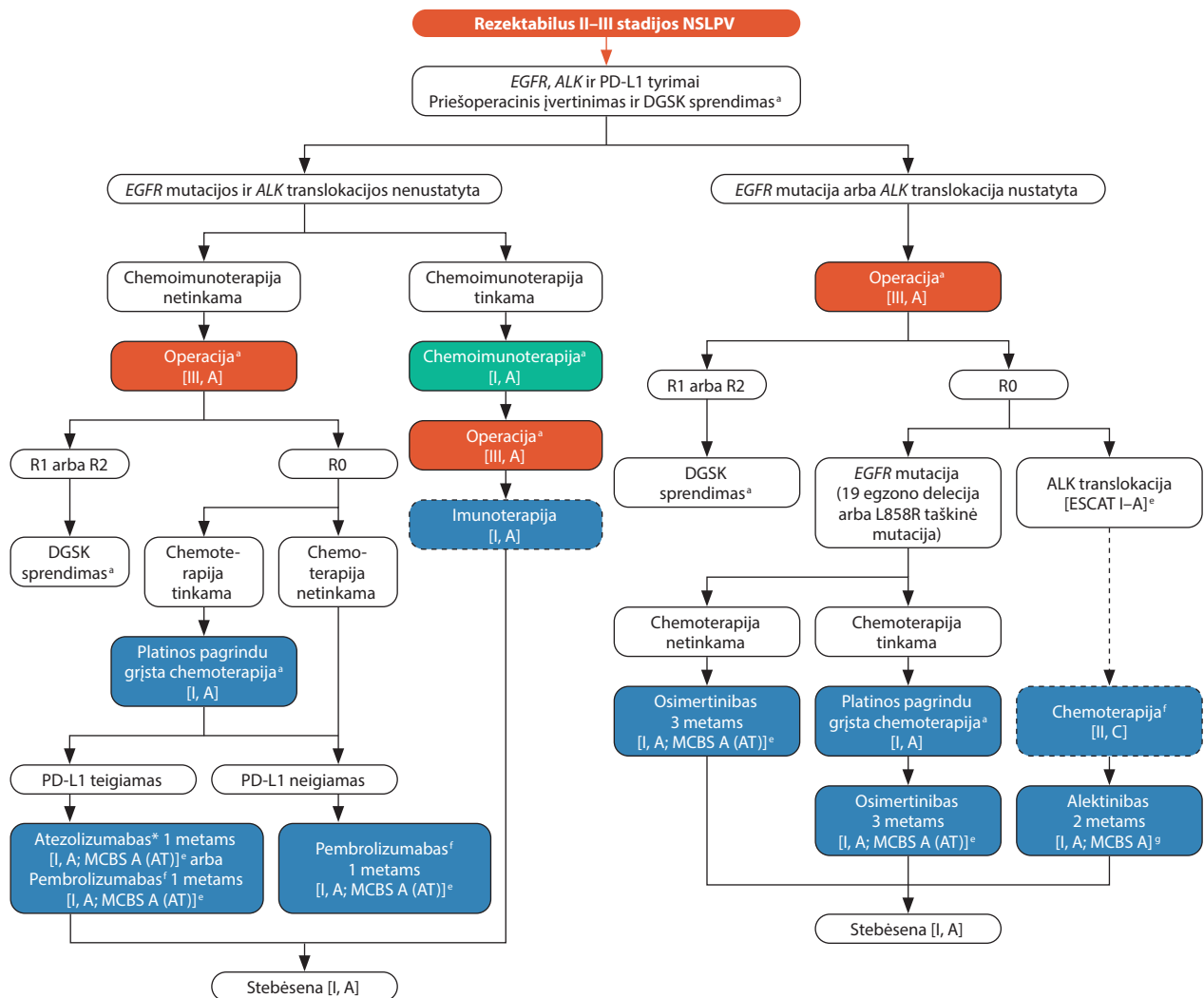
TARPTAUTINIŲ DRAUGIJŲ REKOMENDACIJOS GYDANT REZEKTABILŲ NSLPV

Remiantis III fazės atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų rezultatais, Europos medicininės onkologijos draugija (angl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) ir Nacionalinis visapusiškos vėžio priežiūros tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer Network*, NCCN) perioperacinės chemoimunoterapijos derinius (pembrolizumabas, durvalumabas arba nivolumabas su platinos pagrindo chemoterapija) įtraukė į rekomenduojamus rezektabilaus NSLPV gydymo algoritmus [6, 7].

Perioperacinės chemoimunoterapijos rezultatai pacientų išgyvenamumo rodikliams išanalizuoti III

fazės klinikiniuose tyrimuose – KEYNOTE-671, AEGEAN ir CheckMate 77T. Visuose minėtuose tyrimuose perioperacinės chemoimunoterapijos skyrimas statistiškai reikšmingai pagerino išgyvenamumą be reiškinų (angl. *event-free survival*, EFS, liet. IBR) ir padidino visiško patologinio atsako (PPA) dažnį [8–10]. KEYNOTE-671 tyrime 24 mėn. IBR siekė 62,4 proc. pembrolizumabo grupėje ir 40,6 proc. kontrolinėje grupėje, o PPA dažnis atitinkamai buvo 18,1 ir 4,0 proc. [8]. AEGEAN klinikiniame tyrime PPA dažnis durvalumabo grupėje buvo didesnis nei placebo grupėje atitinkamai – 17,2 ir 4,3 proc., o IBR taip pat reikšmingai pagerėjo (RS – 0,68, 95 proc. PI – 0,53–0,88; $p = 0,004$) [9]. CheckMate 77T tyrime 18 mėn. IBR siekė 70,2 proc. nivolumabo grupėje ir 50,0 proc. kontrolinėje grupėje, o PPA dažnis atitinkamai buvo 25,3 ir 4,7 proc. [10]. Tarptautinės gairės perioperacinę chemoimunoterapiją rekomenduoja kaip standartinį gydymo režimą rezektabiliam NSLPV gydyti, ypač tais atvejais, kai navikas didesnis nei 4 cm arba nustatytos metastazės regioniniuose limfmazgiuose, nepriklausomai nuo programuotos ląstelių žūties baltymo ligando 1 (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) raiškos, nesant epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR) geno mutacijos ar anaplastinės limfomos kinazės (angl. *anaplastic lymphoma kinase*, ALK) translokacijos [6, 7]. Prieš pasirenkant gydymo strategiją, svarbu atlikti molekulinį ištyrimą (EGFR, ALK) ir įvertinti PD-L1 raišką navikiniame audinyje, nes šių žymenų aptikimas lemia gydymo algoritmo pasirinkimą. Nustačius kliniškai reikšmingus genetinius pokyčius – EGFR geno mutaciją arba ALK translokaciją – gydymo taktika skiriasi – taikyti perioperacinės chemoimunoterapijos nerekomenduojama. Tokiems pacientams (IB–IIIB stadija) po radikalaus chirurginės rezekcijos galima skirti adjuvantinį gydymą pagal ESMO algoritmą (1 pav.) [6, 7].

2026 m. taip pat atnaujintos Lietuvos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, kurios atspindi naujausius tarptautinių gairių ir klinikinių tyrimų duomenis [11]. Aštuntą kartą atnaujintose rekomendacijose pabrėžiama daugiadalykės gydytojų specialistų komandos (DGSK) svarba, vertinant paciento klinikinius, morfologinius ir molekulinis duomenis bei nustatant ligos stadiją pagal devintąją TNM (angl. *Tumor, Node, Metastasis*, liet. navikas, limfmazgiai, metastazės) klasifikaciją. Taip pat atnaujinti neoadjuvantinio gydymo patologinio atsako vertinimo kriterijai bei taikinių ir imunoterapijos gydymo algoritmai [11]. Lietuvos plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos savo turiniu iš esmės atitinka šiuolaikinę tarptautinę plaučių vėžio gydymo praktiką, įskaitant ir perioperacinę chemoimunoterapiją rezektabiliam NSLPV gydyti.



1 pav. Europos medicininės onkologijos draugijos rezektabilaus NSLPV gydymo algoritmas [6]

^a – DGSK dalyvauja krūtinės chirurgas, onkologas, pulmonologas, radiologas, patologas ir kitų sričių specialistai; ^b – chirurginis gydymas – visiška naviko rezekcija ir sisteminė limfadenektomija; ^c – chemoimunoterapijos režimai: nivolumabas + platinos pagrindu grįsta chemoterapija; pembrolizumabas + platinos pagrindu grįsta chemoterapija; durvalumabas + platinos pagrindu grįsta chemoterapija; ^d – nesant radikalaus rezekcijos, sprendžiama dėl papildomo gydymo (radioterapijos, sisteminio gydymo); ^e – ESCAT (angl. *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*) – taikinių klinikinio veiksmingumo vertinimo skalė; ^f – chemoterapijos režimai parenkami pagal bendrąsias gydymo rekomendacijas; ^g – įrodymų lygmuo (I, II) ir rekomendacijos stiprumas (A, B, C); klinikinė nauda (MCBS A) vertinama pagal ESMO klinikinės naudos vertinimo skalę (angl. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*).

ALK – anaplastinės limfomos kinazė; DGSK – daugiadalykė gydytojų specialistų komanda; EGFR – epidermio augimo veiksnio receptoriaus (angl. *epidermal growth factor receptor*); ESCAT – ESMO taikinių klinikinio veiksmingumo vertinimo skalė (angl. *ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets*); MCBS – ESMO klinikinės naudos vertinimo skalė (angl. *Magnitude of Clinical Benefit Scale*); NSLPV – nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas 1; R0 – mikroskopiškai radikali rezekcija; R1 – mikroskopiškai neradikali rezekcija; R2 – makroskopiškai neradikali rezekcija; LT – laukinis tipas (angl. *wild type*).

PAGRINDINIAI KEYNOTE-671 TYRIMO REZULTATAI

KEYNOTE-671 – III fazės, dvigubai aklas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo 797 pacientai, sergantys rezektabiliu II–IIIB (N2) stadijos NSLPV pagal 8-ąją TNM klasifikaciją [8]. Pacientai atsitiktinai suskirstyti į dvi grupes. Abiejose grupėse buvo skirti keturi neoadjuvantinės platinos pagrindu grįstos chemoterapijos kursai, po kurių atlikta chirurginė rezekcija. Pembrolizumabo grupėje pembrolizumabas buvo skiriamas kartu su neoadju-

vantine chemoterapija ir tęsiamas po operacijos iki 13 adjuvantinės monoterapijos ciklų, o kontrolinėje grupėje pembrolizumabą pakeitė placebo. 2023 m. atlikta pirmoji tyrimo duomenų analizė, kuri parodė reikšmingą IBR ir PPA naudą: 24 mėn. IBR pembrolizumabo grupėje siekė 62,4 proc., palyginti su 40,6 proc. placebo grupėje (RS – 0,58; 95 proc. PI – 0,46–0,72; $p < 0,001$), o PPA dažnis atitinkamai buvo 18,1 ir 4,0 proc. [8]. 2024 m. paskelbta antroji tarpinė KEYNOTE-671 duomenų analizė, kurioje išliko IBR nauda (2 pav., A) ir nustatytas statistškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo (BI) pagerėjimas – mirties

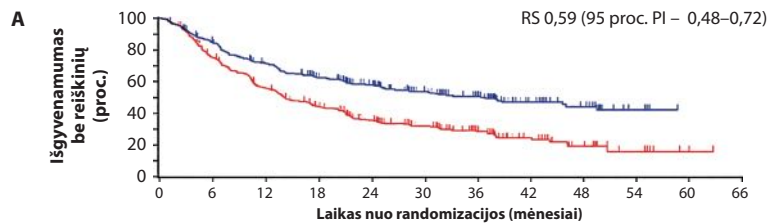
Farmakoterapija

rizika pembrolizumabo grupėje buvo 28 proc. mažesnė nei kontrolinėje grupėje (RS – 0,72; 95 proc. PI – 0,56–0,93; $p = 0,0052$) (2 pav., B) [12]. 2025 m. paskelbti dar brandesni penkerių metų stebėsenos duomenys – šis pranašumas išliko: mirties rizika pembrolizumabo grupėje buvo 26 proc. mažesnė nei kontrolinėje grupėje (RS – 0,74; 95 proc. PI – 0,59–0,92) [13].

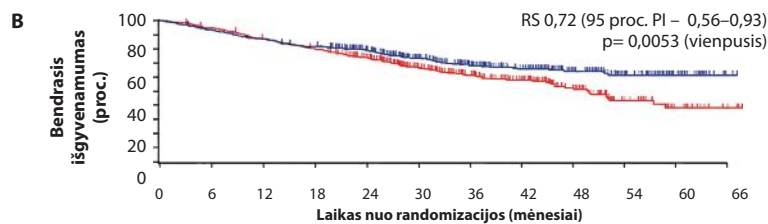
KEYNOTE-671 klinikinio tyrimo duomenų analizė parodė, kad IBR nauda išliko ir pacientams, kuriems po neoadjuvantinio gydymo nebuvo pasiektas PPA – šioje grupėje IBR RS siekė 0,69 (95 proc. PI – 0,55–0,85). CheckMate 816 tyrime PPA nepasiekusių pacientų IBR RS buvo 0,84 (95 proc. PI – 0,61–1,17) [8, 14]. Šie žvalgomųjų analizių duomenys leidžia manyti, kad adjuvantinė imunoterapija gali turėti papildomos naudos pacientams, kuriems neoadjuvantinio gydymo laikotarpiu netgi nebuvo pasiektas PPA, tačiau siekiant tikslesnio įvertinimo būtina atlikti papildomus klinikinius tyrimus [2].

Didžiąją KEYNOTE-671 tyrimo populiacijos dalį sudarė III stadijos pacientai (apie 70 proc. visos tyrimo imties), tačiau atskira II stadijos pogrupio analizė, apėmusi 239 pacientus (apie 30 proc. visos tyrimo imties), parodė reikšmingą IBR pagerėjimą perioperacinio pembrolizumabo grupėje (RS – 0,50; 95 proc. PI – 0,34–0,74). Pembrolizumabo grupėje taip pat pastebėti geresni didžiojo patologinio atsako (DPA) ir PPA rezultatai – atitinkamai 36,4 proc. ir 24,6 proc., palyginti su 10,7 proc. ir 3,3 proc. kontrolinėje grupėje. Mikroskopiškai radikalus naviko pašalinimo (R0) dažnis pembrolizumabo grupėje siekė 94,9 proc., o kontrolinėje grupėje – 86,4 proc. BI rezultatai buvo palankesni pembrolizumabo grupėje, tačiau statistinio reikšmingumo nepasiekė (RS – 0,69; 95 proc. PI – 0,43–1,11) [15]. Stebint tiriamuosius vidutiniškai 36,6 mėn., su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos (NR) pasireiškė 96,7 proc. pacientų pembrolizumabo grupėje ir 95,0 proc. kontrolinėje grupėje, o 3–5 laipsnio NR nustatytos atitinkamai 44,9 proc. ir 37,8 proc. pacientų. Dažniausi NR abiejose grupėse: pykinimas, anemija ir neutropenija. Su imunine sistema susijusios NR pasireiškė 38,1 proc. pembrolizumabo grupės pacientų, palyginti su 12,3 proc. kontrolinėje grupėje, o sunkios 3–5 laipsnio su imunine sistema susijusios NR nustatytos atitinkamai 6,1 proc. ir 1,5 proc. pacientų [12].

Kituose perioperacinės chemoimunoterapijos klinikiniuose tyrimuose – AEGEAN ir CheckMate 77T – taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas IBR pagerėjimas, skiriant durvalumą arba nivolumabą,



Pacientų skaičius rizikoje (cenzūruotų pacientų skaičius)	397	339	282	250	196	142	102	62	37	10	0	0
Pembrolizumabo grupė	(0)	(8)	(13)	(18)	(54)	(95)	(129)	(164)	(167)	(213)	(223)	(223)
Placebo grupė	400	308	232	189	128	87	66	34	18	6	1	0
	(0)	(13)	(16)	(22)	(50)	(81)	(97)	(123)	(135)	(146)	(151)	(152)



Pacientų skaičius rizikoje (cenzūruotų pacientų skaičius)	397	371	347	327	277	205	148	108	69	32	4	0
Pembrolizumabo grupė	(0)	(1)	(1)	(4)	(38)	(95)	(145)	(182)	(218)	(255)	(283)	(287)
Placebo grupė	400	379	347	319	256	176	125	77	39	20	4	0
	(0)	(2)	(4)	(5)	(45)	(106)	(147)	(190)	(219)	(236)	(252)	(256)

2 pav. Išgyvenamumo be reiškiųjų ir bendrojo išgyvenamumo Kaplano-Mejerio kreivės KEYNOTE-671 tyrime [12]

A – išgyvenamumas be reiškiųjų; B – bendrasis išgyvenamumas; p – statistinio reikšmingumo lygmuo; PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.

tačiau jų bendrojo išgyvenamumo duomenys kol kas nėra tokie brandūs kaip KEYNOTE-671 tyrime [2, 5]. Šiuo metu KEYNOTE-671 išlieka vienu svarbiausių perioperacinės chemoimunoterapijos klinikinių tyrimų, patekusių ilgalaikius bendrojo išgyvenamumo duomenis [13].

Chirurginiai iššūkiai ir laimėjimai po imunoterapijos

Imunoterapijos sukeltas lokalus uždegiminis atsakas ir fibrozė naviko bei pažeistų limfmazgių srityse gali apsunkinti rezekciją. Neoadjuvantinės arba perioperacinės chemoimunoterapijos taikymas prieš planuojamą chirurginį gydymą kėlė teorinių abejonių dėl galimo neigiamo poveikio operacijos saugumui, radikalumui ir komplikacijų rizikai [5]. Klinikinių tyrimų rezultatai buvo palankūs ir nelėmė blogesnių chirurginio gydymo galimybių. KEYNOTE-671 tyrime R0 rezekcijos dažnis pembrolizumabo grupėje buvo didesnis, palyginti su kontroline grupe, atitinkamai – 92 proc. ir 84 proc. [16]. Panašūs chirurginiai rezultatai nustatyti ir kituose neoadjuvantinės bei perioperacinės chemoimunoterapijos klinikiniuose tyrimuose: CheckMate 816 tyrime R0 rezekcijos buvo dažnesnės neoadjuvantinės chemoimunoterapijos grupėje nei skiriant tik chemoterapiją (83,2 ir 77,8 proc.), taip pat chemoimunoterapijos grupėje operacijos buvo labiau tausojančios – atitinkamai dažniau atliktos lobektomijos (77,2 ir 60,7 proc.) ir rečiau pulmonektomijos (16,8 ir 25,2 proc.), ir rečiau prireikė perėjimo į atvirą operaciją imuno-

terapijos grupėje (11,4 ir 15,6 proc.) [14]; AEGEAN tyrime R0 rezekcijų dažnis buvo pakankamai aukštas abiejose grupėse: 94,7 proc. durvalumabo ir 91,3 proc. kontrolinėje grupėje [9]. Nors chirurginė rezekcija po neoadjuvantinės chemoimunoterapijos kai kuriais atvejais gali būti techniškai sudėtingesnė, tačiau turimi tyrimų duomenys nerodo blogesnių chirurginio gydymo rezultatų [5].

Realiosios klinikinės praktikos duomenys papildoma klinikinių tyrimų rezultatus ir rodo, kad neoadjuvantinė chemoimunoterapija nėra susijusi su blogesnėmis ankstyvosiomis chirurginėmis baigtimis. Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Nacionalinės vėžio duomenų bazės analizėje, apėmusioje 3956 pacientus, pulmonektomijos po neoadjuvantinės chemoimunoterapijos buvo atliekamos rečiau nei tik po chemoterapijos, atitinkamai – 6,2 ir 10,0 proc. ($p = 0,001$) [17]. Pooperacinis 90 d. mirtingumas chemoimunoterapijos grupėje buvo mažesnis nei 1 proc., o limfmazgių stadijos sumažėjimas nustatytas 43,9 proc. pacientų [17].

REALIOSIOS KLINIKINĖS PRAKTIKOS DUOMENYS IR KLINIKINĖ PATIRTIS

Klinikinių tyrimų rezultatai dažniausiai gaunami griežtai kontroliuojamomis sąlygomis ir atrinktose pacientų populiacijose, todėl jų perkėlimas į kasdienę klinikinę praktiką ne visada būna toks pat sklandus ir greitas. Realiosios klinikinės praktikos duomenys gali atskleisti kitokius gydymo taikymo rezultatus netgi esant tarptautinėms rekomendacijoms. JAV elektroninių sveikatos įrašų duomenų bazės analizėje nustatyta, kad iš 2023 m. operuotų pacientų neoadjuvantinę chemoimunoterapiją gavo tik 13,8 proc., o adjuvantinę imunoterapiją – 22,6 proc. pacientų. Be to, neoadjuvantinio gydymo grupėje nustatytas nepakankamas molekulinį žymenų (ALK, EGFR) ir PD-L1 raiškos ištyrimas – šie tyrimai buvo atlikti maždaug pusei pacientų [18]. Panašias problemas atskleidė septynių Lenkijos krūtinės chirurgijos centrų analizė, apėmusi 459 pacientus: tik apie pusę pacientų klinikinių atvejų buvo aptarti DGSK prieš chirurginį gydymą, o PD-L1 raiškos ir naujos kartos sekoskaitos tyrimai daugeliu atvejų buvo atliekami tik iš pooperacinės medžiagos. Be to, priklausomai nuo ligos stadijos, 12–33 proc. pacientų prieš chirurginį gydymą plaučių vėžio diagnozė nebuvo patvirtinta histologiškai [19].

Realiosios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad viena pagrindinių perioperacinio gydymo taikymo kliūčių yra nepakankamai gerai organizuotas diagnostikos ir gydymo taktikos parinkimo procesas iki operacijos. Todėl histologinis diagnozės patvirtinimas, molekulinį žymenų tyrimai, tikslus ligos stadijos nustatymas ir klinikinio atvejo aptarimas DGSK turėtų būti atlikti dar prieš planuojamą chirurginį gydymą [11, 18, 19].

APIBENDRINIMAS IR IŠVADOS

Perioperacinė chemoimunoterapija reikšmingai paveikė rezektability NSLPV gydymo strategiją. III fazės klinikinių tyrimų, ypač brandžių KEYNOTE-671 duomenų, rezultatai parodė ilgalaikę šio gydymo naudą ir lėmė jo įtraukimą į tarptautines bei Lietuvos gydymo rekomendacijas [8–10, 12, 13]. Vis dėlto, realiosios klinikinės praktikos duomenys rodo, kad vien gydymo rekomendacijų nepakanka – jų įgyvendinimą riboja nepakankamas priešoperacinis ištyrimas, neatliekami arba nepakankamai atliekami molekuliniai tyrimai ir pavėluotas klinikinių atvejų aptarimas DGSK [6, 7, 11]. Šiuo metu vienos svarbiausių siekiamybių yra:

1. Ankstyvas DGSK sprendimas: rezektability II–III stadijos NSLPV gydymo taktika turėtų būti aptariama DGSK dar prieš chirurginį gydymą, įvertinus ligos stadiją, rezektability ir paciento tinkamumą multimodaliam gydymui.
2. Tinkama pacientų atranka: prieš pasirenkant perioperacinę chemoimunoterapiją būtinas histologinis diagnozės patvirtinimas, išsamus ligos stadijos nustatymas bei gydymui reikšmingų biožymenų, pirmiausia EGFR, ALK ir PD-L1, įvertinimas. Tai leidžia išvengti imunoterapijos skyrimo pacientams, kuriems tinkamesnė taikinių terapija, ir parinkti optimalų gydymo algoritmą.
3. Gydymo tęstinumas ir pakartotinis vertinimas: perioperacinis gydymas turi būti planuojamas kaip vientisa gydymo strategija, užtikrinant, kad operacija būtų atlikta laiku, po jos būtų įvertinta paciento būklė ir patologinis atsakas, o pasirinktas gydymo režimas būtų tęsiamas, jei jis toleruojamas ir nėra kontraindikacijų.

LT-KEY-00598

LITERATŪRA

1. Sant M, Daidone C, Innos K, Marcos-Gragera R, Vanschoenbeek K, Rodriguez Barranco M, et al. Patterns of care and survival for lung cancer: results of the European population-based high-resolution study. *Front Epidemiol.* 2023;3:1109853.
2. Evison M, Ahmed T, Chitnis M, Ward R, Netto D, Cove-Smith L, et al. Multimodality curative-intent treatment in NSCLC: an unprecedented era of change 2017–2025. *Thorax.* 2026;81(7):707–17.
3. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, Le Chevalier T, Pignon JP, Vansteenkiste J, et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(4):351–60.
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552–9.
5. Wilson TW, Donington JS. The paradigm shift in clinical stage II non-small-cell lung cancer management: a comprehensive review of optimal surgical and systemic approaches. *Cancers (Basel).* 2026;18(11):1680.
6. Zer A, Ahn MJ, Barlesi F, Bubendorf L, De Ruyscher D, Garrido P, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2025;36(11):1245–62.
7. Riely GJ, Wood DE, Aisner DL, Loo BW Jr, Axtell AL, Bauman

- JR, et al. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 7.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025;23(9):354–62.
8. Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, Lee SH, Gao S, et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(6):491–503.
 9. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, Taube JM, Galffy G, Hochmair M, et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(18):1672–84.
 10. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, He J, Lu S, Sepesi B, et al. Perioperative nivolumab in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(19):1756–69.
 11. Žemaitis M, Ankudavičius V, Bajoriūnas V, Basevičius A, Česas A, Dobrovolskienė L, ir kt. Plaučių vėžio diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. 8-asis atnaujintas ir papildytas leid. Kaunas: UAB „Medicinos spaudos namai“; 2026.
 12. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, Liberman M, Kato T, Tsuboi M, et al. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2024;404(10459):1240–52.
 13. Wakelee H, Spicer J, Gao S, Liberman M, Tsuboi M, Kato T, et al. LBA67 Perioperative pembrolizumab in early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC): 5-year follow-up from KEYNOTE-671. *Ann Oncol*. 2025;36(2):S1607–8.
 14. Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(21):1973–85.
 15. Tsuboi M, Wakelee H, Garassino MC, Gao S, Luft A, Chen KN, et al. A subgroup analysis of perioperative pembrolizumab in clinical stage II non-small-cell lung cancer from the randomized KEYNOTE-671 study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2026;68(3):ezag028.
 16. Liberman M, Jones DR, Wakelee H, Gao S, Halmos B, Nadal E, et al. Clinical characteristics and surgical outcomes of patients receiving perioperative pembrolizumab in KEYNOTE-671. *Ann Thorac Surg*. 2026;121(2):281–9.
 17. Caturegli G, Kaminski MF, Canavan M, Ayode OF, Resio BJ, Boffa DJ. Real-world perioperative outcomes of neoadjuvant chemoimmunotherapy in non-small cell lung cancer. *JTCVS Open*. 2025;28:554–64.
 18. Desai A, Schwed K, Kalesinskas L, Yuan Q, Bryan J, Keane C, et al. Clinical outcomes of perioperative immunotherapy in resectable non-small cell lung cancer. *JAMA Netw Open*. 2025;8(6):e2517953.
 19. Marjanski T, Knetki-Wroblewska M, Kuncman L, Chmielewska I, Szyłberg L, Niedzielska J, et al. State of the art of perioperative assessment in early non-small-cell lung cancer in Poland in the emerging era of perioperative protocols. *Ther Adv Med Oncol*. 2026;18:17588359251413971.

Tarlatamabas gydant išplitusį smulkiųjų ląstelių plaučių vėžį po gydymo platinos preparatais: DeLLphi-304 tyrimo rezultatai ir klinikinė reikšmė

TARLATAMAB FOR EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER AFTER PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY: RESULTS OF THE DeLLphi-304 TRIAL AND CLINICAL IMPLICATIONS

JURGITA MATULIONĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (SLPV) išlieka viena agresyviausių solidinių onkologinių ligų. Nors pirmosios eilės gydymas platinos preparatais kartu su etopozidu ir imunoterapija leidžia pasiekti didelį objektyvaus atsako dažnį, daugumai pacientų liga progresuoja per pirmuosius metus, o antrosios eilės gydymo galimybės ilgą laiką buvo ribotos. Delta tipo ligandas 3 (DLL3) yra vienas perspektyviausių biologinių taikinių SLPV gydyti dėl didelės raiškos navikinėse ląstelėse ir minimalios raiškos normaliuose audiniuose. Tarlatamabas – pirmasis Europos vaistų agentūros (angl. *European Medicines Agency*, EMA) registruotas į DLL3 nukreiptas dvigubai specifinis T limfocitus aktyvinantis antikūnas (angl. *bispecific T-cell engager*, BiTE), skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV, gydyti ligai progresavus pirmos eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba jam pasibaigus. Vaistas aktyvina citotoksinius T limfocitus, sujungdamas CD3 receptorių ir DLL3 ekspresuojančią navikinę ląstelę.

Reikšminiai žodžiai: smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys, delta tipo ligandas 3, bispecifinis T limfocitus aktyvinantis antikūnas, tarlatamabas, DeLLphi-304 klinikinis tyrimas.

Summary. Extensive-stage small-cell lung cancer (ES-SCLC) remains one of the most aggressive malignancies despite high initial sensitivity to platinum-based chemotherapy. Most patients experience disease progression within the first year, and effective second-line treatment options have been limited. Delta-like ligand 3 (DLL3) is highly expressed on SCLC cells while showing minimal expression in normal tissues, making it an attractive therapeutic target. Tarlatamab is the first DLL3-directed bispecific T-cell engager (BiTE) approved by the European Medicines Agency for adults with ES-SCLC requiring systemic treatment after progression on or after platinum-based chemotherapy. By simultaneously binding CD3-positive T lymphocytes and DLL3-positive tumour cells, tarlatamab redirects the patient's immune system against malignant cells.

Keywords: small-cell lung cancer, DLL3, tarlatamab, bispecific T-cell engager, DeLLphi-304 clinical trial.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1974>

IVADAS

Smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys (SLPV) sudaro apie 15 proc. visų plaučių vėžio atvejų ir pasižymi viena agresyviausių klinikinių eigų tarp solidinių navikų. Išplitusiu SLPV sergančių pacientų penkerių metų išgyvenamumas nesiekia net 5 proc. [1]. Jam būdingas itin greitas augimas, ankstyvas metastazavimas ir didelis jautrumas pradinei chemoterapijai, tačiau beveik visiems pacientams anksčiau arba vėliau pasireiškia atsparumas gydymui, o bendrojo išgyvenamumo mediana tesiekia apie 12 mėn. [2]. Prognozė ypač nepalanki pacientams, kurių liga yra atspari platinos preparatams (atsparumas apibrėžiamas kaip ligos progresavimas, kai laikotarpis be chemoterapijos po paskutinės pirmos

eilės chemoterapijos platinos preparatais dozės buvo trumpesnis nei 90 d.), taip pat 40–70 proc. pacientų, kuriems ligos laikotarpiu išsivysto metastazės galvos smegenyse [3].

Per pastaruosius 30 metų SLPV antros eilės gydymo pažanga buvo ribota, daugelyje šalių vieninteliu standartiniu gydymo būdu išliko topotekanas. Kai kuriose šalyse gydymui buvo patvirtinti lurbinektedinas ir amrubicinas, tačiau, III fazės klinikinių tyrimų duomenimis, gydymas šiais preparatais, palyginti su topotekanu, reikšmingai nepailgino bendrojo išgyvenamumo [4, 5]. Abiejų šių chemoterapinių vaistų klinikinė nauda buvo ribota: bendrojo išgyvenamumo mediana siekė 7,5–9,3 mėn., o gydymas buvo susijęs su

reikšmingu hematologiniu toksiškumu [5, 6]. Nepalankios gydymo baigtys ir sudėtingas nepageidaujamų reakcijų profilis pabrėžia veiksmingesnių ir geriau toleruojamų antros eilės gydymo galimybių poreikį.

Vienas svarbiausių pastarųjų metų molekulinės onkologijos pasiekimų – delta tipo ligando 3 (DLL3) kaip specifinio SLPV biologinio žymens identifikavimas. DLL3 yra vienas perspektyviausių biologinių taikinių SLPV gydyti dėl didelės raiškos navikinėse ląstelėse ir minimalios raiškos normaliuose audiniuose. Šis selektyvumas sudarė prielaidas kurti naujos kartos imunoterapinius preparatus, nukreiptus būtent į DLL3 ekspresuojančias navikines ląsteles. Normaliuose audiniuose DLL3 daugiausia lokalizuojasi intraceliuliariai ir praktiškai neaptinkamas ląstelės paviršiuje, o SLPV ląstelėse jis gausiai ekspresuojamas membranoje, todėl tampa lengvai prieinamu imunoterapijos taikiniu [8]. DLL3 raiška išlieka stabili tiek pirminiame navike, tiek metastazėse, nepriklausomai nuo ankstesnio sisteminio gydymo [9]. Tai leidžia tikėtis išliekančio gydymo veiksmingumo net po chemoimunoterapijos.

Tarlatamabas yra bispecifinis T ląstelių aktyvinantis imunoterapinis preparatas, kuris vienu metu jungiasi prie DLL3 vėžinių ląstelių paviršiuje ir prie CD3 receptorių T limfocitų paviršiuje. Tokiu būdu dirbtinai suartinamos abi ląstelės ir suformuojama imunologinė sinapsė [10]. Aktyvuoti T limfocitai pradeda išskirti perforiną ir granzimus, kurie inicijuoja navikinių ląstelių apoptozę, kartu aktyvinama citokinų sekrecija, kuri yra svarbi priešnavikinio atsako dalis. Toks veikimo mechanizmas skatina navikinių ląstelių lizę nepriklausomai nuo jų atpažinimo per I klasės pagrindinio audinių suderinamumo komplekso (angl. *major histocompatibility complex class I*, MHC I) molekules [11]. Tarlatamabas pats nukreipia T ląstelę į DLL3 ekspresuojančią navikinę ląstelę. Tai ypač aktualu SLPV, kuriam dažnai būdinga sumažėjusi MHC I raiška.

Tarlatamabo klinikinė plėtra vyko nuosekliai – nuo ankstyvosios fazės tyrimų, skirtų dozavimo režimui ir preliminariam saugumui bei veiksmingumui įvertinti, iki III fazės atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo. Pirmosios fazės DeLLphi-300 tyrime vertintas tarlatamabo saugumas, toleravimas ir dozavimo režimai, atliekant dozės didinimo analizę. Atliekant tyrimą pirmą kartą įrodyta, kad į DLL3 nukreipta T limfocitų aktyvacija gali sukelti objektyvią naviko regresiją SLPV pacientams, kuriems liga progresavo po kelių ankstesnių gydymo eilių. Taip pat nustatyta, kad dažniausia specifinė nepageidaujama reakcija yra citokinų išsiskyrimo sindromas (angl. *cytokine release syndrome*, CRS), kuris daugiausia pasireiškė ankstyvuoju gydymo laikotarpiu [12]. Remiantis šiais rezultatais, atliktas II fazės DeLLphi-301 tyrimas. Jame pasirinkta 10 mg dozė pasižymėjo geriausiu veiksmingumu ir saugumu santykiu. Tyrime nustatytas kliniškai reikšmingas ob-

jektyvus atsako dažnis bei ilga atsako trukmė pacientams, kuriems iki tol gydymo galimybės buvo labai ribotos [13]. Remiantis šiais duomenimis, 2024 m. gegužę Jungtinių Amerikos Valstijų Maisto ir vaistų administracija (angl. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) suteikė tarlatamabui pagreintą registraciją išplitusiu SLPV sergantiems pacientams gydyti, kai liga progresavo gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo [14].

DeLLphi-301 tyrimo rezultatai tapo pagrindu III fazės atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimui DeLLphi-304, kuriame pirmą kartą tiesiogiai palygintas tarlatamabas ir standartinė antrosios eilės chemoterapija. DeLLphi-304 tapo pirmuoju III fazės klinikinio tyrimu, kuriame įrodyta, kad į DLL3 nukreipta imunoterapija statistiškai reikšmingai pagerina bendrąjį išgyvenamumą, palyginti su standartine chemoterapija. Remiantis DeLLphi-304 klinikinio tyrimo rezultatais, 2026 m. Europos vaistų agentūra (angl. *European Medicines Agency*, EMA) patvirtino tarlatamabą suaugusiems pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV, gydyti ligai progresavus pirmosios eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo [15, 16].

TARLATAMABO VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMAS: DeLLphi-304 KLINIKINIS TYRIMAS

Tyrimo dizainas

DeLLphi-304 yra III fazės atsitiktinių imčių daugiacentris klinikinis tyrimas, kuriame vertintas tarlatamabo veiksmingumas pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV po ligos progresavimo gydant platinos preparatais. Į tyrimą įtraukti 18 metų arba vyresni pacientai, sergantys SLPV, kurie progresavo pirmos eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo. Tyrime dalyvavo 509 pacientai, kurie buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 į tarlatamabo ir chemoterapijos (topotekano, lurbinektedino arba amrubicino) grupes. Chemoterapijos grupėje buvo skiriamas topotekanas visose tyrime dalyvavusiose šalyse, išskyrus Japoniją; lurbinektedinas buvo skiriamas Australijoje, Kanadoje, Singapūre, Pietų Korėjoje ir Jungtinėse Amerikos Valstijose, o amrubicinas – Japonijoje. Abiejų grupių pradinės charakteristikos buvo gerai subalansuotos (1 lentelė). Pacientai stratifikuoti pagal ankstesnį gydymą programuotos ląstelių žūties ligando 1 (angl. *programmed death-ligand 1*, PD-L1) arba programuotos ląstelių žūties baltymo 1 (angl. *programmed cell death protein 1*, PD-1) inhibitoriais (taip arba ne), laikotarpio be chemoterapijos trukmę (iki 90 d., 90–180 d. arba nuo 180 d.), metastazių galvos smegenyse buvimą arba nebuvimą ir numatytą chemoterapijos režimą (topotekanas arba amrubicinas, palyginti su lurbinektedinu). Į tyrimą taip pat buvo leidžiama įtraukti pacientus, kuriems nustatytos metastazės galvos smegenyse, nepriklausomai nuo to, ar dėl šių metastazių anks-

čiau taikytas gydymas, su sąlyga, kad jos nesukėlė simptomų, o paciento klinikinė būklė – stabili. DLL3 raiška nebuvo būtina įtraukimo į tyrimą sąlyga [1]. Tyrimo dizainas pateikiamas 1 pav.

Tarlatamabas buvo skiriamas 60 min. trukmės intravenine infuzija. Pirmojo 28 d. gydymo ciklo pirmąją dieną skirta pradinė, palaipsniui didinamo dozavimo schemai skirta 1 mg dozė, po kurios aštuntąją ir 15-ąją pirmojo ciklo dienomis buvo skiriama po 10 mg. Vėliau tarlatamabas buvo skiriamas po 10 mg kas 2 sav. Iš pradžių po pirmųjų dviejų infuzijų pacientai 48 val. buvo stebimi stacionare, vėliau, pakeitus tyrimo protokolą, stebėsenos trukmė buvo sutrumpinta iki 6–8 val. ambulatorinėmis sąlygomis. Tyrimo gydymas tęstas tol, kol radiologiškai patvirtintas ligos progresavimas, pasireiškė nepriimtinas toksinis poveikis, pacientas atšaukė sutikimą dalyvauti tyrime arba mirė. Perėjimas iš vienos tyrimo gydymo grupės į kitą (angl. *crossover*) nebuvo leidžiamas.

Pirminė tyrimo vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas. Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys: išgyvenamumas be ligos progresavimo, pacientų pranešamos baigtys (dusulio, kosulio ir krūtinės skausmo simptomų įverčių, fizinio funkcionavimo bei bendrosios sveikatos būklės įverčių pokytį 19-ąją savaitę). Kitos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsakas į gydymą, ligos kontrolė ir atsako trukmė. Antrinės saugumo vertinamosios baigtys apėmė nepageidaujamas reakcijas ir sunkias nepageidaujamas reakcijas.

DeLLphi-304 tyrimo rezultatai

DeLLphi-304 tyrimo populiacija atspindėjo kasdienę klinikinę praktiką. Vidutinis pacientų amžius buvo 65 metai, beveik 70 proc. sudarė vyrai. Daugiau kaip 90 proc. pacientų sirgo metastazavusia liga, beveik pusei rasta metastazių galvos smegenyse, o daugiau kaip trečdaliui – metastazių kepenyse. Dauguma pacientų jau buvo gydyti PD-L1 arba PD-1 inhibitoriais pagal pirmąją gydymo eilę (1 lentelė). Tai viena sunkiausiai gydomų pacientų grupių, kuriai istoriškai būdavo labai ribotos antrosios eilės gydymo galimybės.

2025 m. sausio 29 d., nustatytą duomenų analizės datą, gydymo trukmės mediana tarlatamabo grupėje siekė 4,2 mėn. (intervalas – 0,0–17,2 mėn.), palyginti su

1 lentelė. Pacientų charakteristikos

	Tarlatamabas (n = 254)	Chemoterapija (n = 255)
Amžiaus mediana, metai (intervalas)	64 (20–86)	66 (26–84)
Vyrai / moterys, proc.	72 / 28	66 / 34
Rasė Azijiečiai / juodaodžiai / baltaodžiai, proc.	38 / 1 / 60	42 / 1 / 55
Rūkymo anamnezė Esami arba buvę rūkaliai / niekada nerūkę, proc.	91 / 9	88 / 12
ECOG funkcinė būklė, 0 / 1*, proc.	33 / 67	31 / 68
Ankstesnis gydymas PD-L1 ar PD-1 inhibitoriais, proc.	71	71
Laikotarpis be chemoterapijos, proc. < 90 d. ≥ 90–180 d. ≥ 180 d.	43 33 24	45 31 25
Metastazės galvos smegenyse [†] / kepenyse, proc.	44 / 33	45 / 37
DLL3 ekspresija, proc. (n/N [‡])	95 (207/217)	93 (198/214)

* Po atrankos ECOG funkcinės būklės įvertinimas sumažėjo iki dviejų balų dviem pacientams kiekvienoje grupėje prieš pradėdant gydymą.

[†] Įtraukti pacientai, kuriems dėl metastazių galvos smegenyse taikyta spindulinė terapija.

[‡] n – pacientų, kuriems nustatyta DLL3 ekspresija, skaičius; N – pacientų, kurių navikinio audinio mėginys buvo tinkamas DLL3 ekspresijai įvertinti, skaičius. DLL3 ekspresija nebuvo būtina įtraukimo į tyrimą sąlyga.

ECOG – Rytų kooperatinė onkologijos grupė; DLL3 – į delta panašus ligandas 3; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PD-1 – programuotos ląstelių žūties baltymas 1.

Pagrindiniai įtraukimo kriterijai:

- Histologiškai arba citologiškai patvirtintas SLPV
- Ligos progresavimas po pirmos eilės chemoterapijos platinos pagrindu ± PD-L1 arba PD-1 inhibitoriaus*
- ECOG funkcinė būklė 0–1
- Simptomų nesukeliantis, gydytos ar negydytos metastazės galvos smegenyse

Stratifikacijos veiksniai:

- Ankstesnis gydymas PD-L1/PD-1 inhibitoriais (skirtas arba ne)
- Laikotarpis be chemoterapijos (< 90 d. arba ≥ 90 – < 180 d. arba ≥ 180 d.)
- Metastazės galvos smegenyse (nustatyta arba ne)
- Numatyta chemoterapija (topotekanas arba amrubicinas arba lurbinektedinas)

Tarlatamabas
(n = 254)

R
1:1
(N = 509)

Chemoterapija**
(n = 255)

Topotekanas (n = 185);
lurbinektedinas (n = 47);
amrubicinas (n = 23)

1 pav. DeLLphi-304 klinikinio tyrimo dizainas

* Jei PD-L1 arba PD-1 inhibitorius buvo pirmosios eilės gydymo dalis, jo gydymas turėjo būti nesėkmingas arba pacientas turėjo būti netinkamas tokiame gydymui.

** Topotekanas skirtas visose šalyse, išskyrus Japoniją; lurbinektedinas – Australijoje, Kanadoje, Korėjos Respublikoje, Singapūre ir JAV; amrubicinas – Japonijoje.

SLPV – smulkiųjų ląstelių plaučių vėžys; ECOG – Rytų kooperatinės onkologijos grupės parengta pacientų funkcinės būklės vertinimo skalė; PD-L1 – programuotos ląstelių žūties baltymo ligandas; PD-1 – programuotos ląstelių žūties baltymas 1.

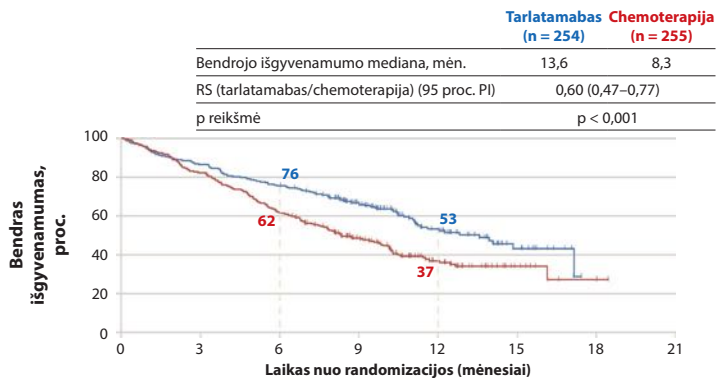
2,5 mėn. (intervalas – 0,0–14,7 mėn.) chemoterapijos grupėje. Tuo metu gydymą vis dar tęsė 69 pacientai (27 proc.) tarlatamabo grupėje ir 19 pacientų (7 proc.) chemoterapijos grupėje. Stebėsenos dėl bendrojo išgyvenamumo trukmės mediana tarlatamabo grupėje buvo 11,2 mėn., o chemoterapijos grupėje – 11,7 mėn. Iki tarpinės analizės buvo užregistruoti 263 mirties atvejai: 111 tarlatamabo grupėje ir 152 chemoterapijos grupėje. Tarpinei analizei buvo iš anksto nustatyta

Farmakoterapija

dvipusė $p = 0,02$ veiksmingumo riba.

Gydymas tarlatamabu buvo susijęs su statistiškai reikšmingai ilgesniu bendroju išgyvenamumu, palyginti su chemoterapija. Bendrojo išgyvenamumo mediana tarlatamabo grupėje siekė 13,6 mėn. (95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 11,1–nepasiekta), o chemoterapijos grupėje – 8,3 mėn. (95 proc. PI – 7,0–10,2). Stratifikuotas mirties rizikų santykis buvo 0,60 (95 proc. PI – 0,47–0,77; $p < 0,001$). Tai atitiko 40 proc. mažesnę mirties riziką, palyginti su chemoterapija (2 pav.). Nustatytas skirtumas atitiko iš anksto apibrėžtą tarpinės veiksmingumo analizės statistinio reikšmingumo kriterijų ($p < 0,02$). Kaplano-Mejerio metodu apskaičiuotas 6 mėn. bendrojo išgyvenamumo rodiklis tarlatamabo grupėje buvo 76 proc., o po 12 mėn. – 53 proc., chemoterapijos grupėje šie rodikliai atitinkamai buvo 62 proc. ir 37 proc. (2 pav.). Siekiant įvertinti tarlatamabo poveikį skirtinguose klinikiniuose pogrupiuose buvo atlikta iš anksto numatytų pacientų pogrupių analizė.

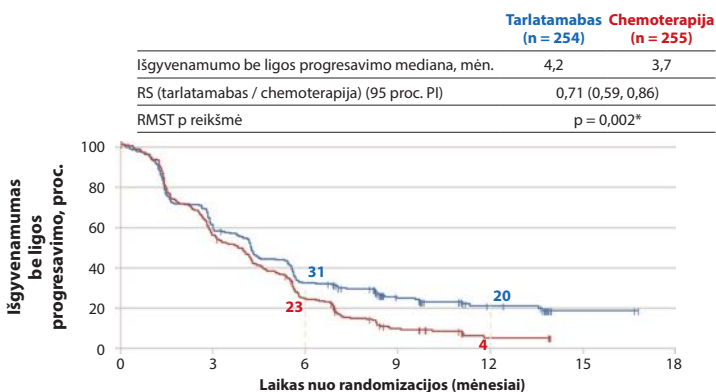
Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana tarlatamabo grupėje buvo 4,2 mėn. (95 proc. PI – 3,4–4,5), o chemoterapijos grupėje – 3,7 mėn. (95 proc. PI – 2,9–4,2). Tai atitiko 29 proc. mažesnę progresavimo arba mirties riziką, rizikos santykis (angl. *hazard ratio*, RS) – 0,71 ($p < 0,001$). Kaplano-Mejerio metodu apskaičiuotas 6 mėn. išgyvenamumo be ligos progresavimo rodiklis atitinkamai buvo 31 proc. ir 23 proc., o 12 mėn. – 20 proc. ir 4 proc. tarlatamabo ir chemoterapijos



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius							
Tarlatamabas	254	220	192	131	60	17	0
Chemoterapija	255	210	156	97	42	9	2

2 pav. Bendrasis išgyvenamumas

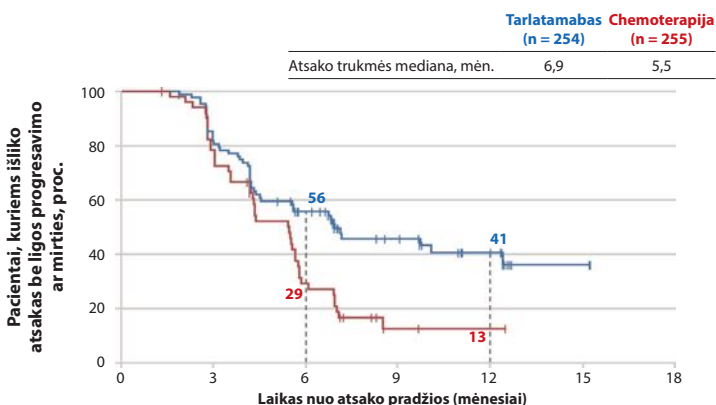
Stebėsenos trukmės mediana: tarlatamabo grupėje – 11,2 mėn., chemoterapijos grupėje – 11,7 mėn. PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis.



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius							
Tarlatamabas	254	147	78	37	18	2	0
Chemoterapija	255	137	56	15	3	0	-

3 pav. Išgyvenamumas be ligos progresavimo

Stebėsenos trukmės mediana: tarlatamabo grupėje – 11,0 mėn., chemoterapijos grupėje – 11,7 mėn. PI – pasikliautinis intervalas; RS – rizikos santykis; RMST – riboto vidutinio išgyvenamumo laiko (angl. *restricted mean survival time*) metodas.



Rizikos grupei priklausantių pacientų skaičius							
Tarlatamabas	89	70	41	22	15	2	0
Chemoterapija	52	40	14	2	1	0	-

	Tarlatamabas (n = 254)	Chemoterapija (n = 255)
Geriausias bendrasis atsakas, n** (proc.)		
Visiškas atsakas	3 (1)	0 (0)
Dalinis atsakas	86 (34)	52 (20)
Stabili liga	84 (33)	112 (44)
Progresuojanti liga	56 (22)	50 (20)
Neįvertinta / neatliktas kontrolinis vaizdinis tyrimas	25 (10)	41 (16)
Objektyvaus atsako dažnis, proc. (95 proc. PI)	35 (29–41)	20 (16–26)
Atsako trukmės mediana, mėn. (95 proc. PI)	6,9 (4,5–12,4)	5,5 (4,2–5,7)
Laiko iki objektyvaus atsako mediana, mėn. (IQR)	1,5 (1,4–1,6)	1,4 (1,3–2,2)
Duomenų analizės metu išliekantis atsakas, n* (proc.)	42 (47)	8 (15)

4 pav. Objektyvaus atsako dažnis ir trukmė

* Atsakas į gydymą vertintas pagal RECIST (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) 1.1 kriterijus. Visiškas arba dalinis atsakas turėjo būti patvirtintas praėjus ne mažiau kaip 4 sav. nuo pirminio visiško arba dalinio atsako nustatymo.

† Tyrėjo įvertintas atsakas ketintų gydyti (angl. *intention-to-treat*, ITT) pacientų analizės populiacijoje. * Bendras pacientų, kuriems nustatytas atsakas į gydymą, skaičius. PI – pasikliautinis intervalas; IQR – tarpkvartilinis intervalas.

grupėse (3 pav.). Išgyvenamumo be ligos progresavimo analizėje proporcingųjų rizikų prielaida nebuvo tenkinama, todėl gydymo grupių skirtumui įvertinti taikytas iš anksto numatytas riboto vidutinio išgyvenamumo laiko (angl. *restricted mean survival time*, RMST) metodas. Vertinant 12 mėn. laikotarpį, apskaičiuotas ribotas vidutinis išgyvenamumo be ligos progresavimo laikas tarlatamabo grupėje buvo 5,3 mėn., o chemoterapijos grupėje – 4,3 mėn.; nustatytas skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,002$). Papildomai apskaičiuotas dalinis svertinis vidutinis ligos progresavimo arba mirties rizikų santykis, atsižvelgiant į iki atsitiktinės atrankos ir 3 mėn. po registruotų įvykių skaičių, buvo 0,71 (95 proc. PI – 0,59–0,86). Po ligos progresavimo tolesnis priešnavikinis gydymas buvo skirtas 47 proc. (237 iš 509) visų tyrimo pacientų: 44 proc. (112 iš 254) tarlatamabo grupėje ir 49 proc. (125 iš 255) chemoterapijos grupėje.

Patvirtinto objektyvaus atsako dažnis tarlatamabo grupėje buvo 35 proc. (95 proc. PI – 29–41), palyginti su 20 proc. (95 proc. PI – 16–26) chemoterapijos grupėje (RS – 1,73; 95 proc. PI – 1,29–2,33). Laiko iki atsako mediana abiejose gydymo grupėse buvo panaši – 1,5 mėn. tarlatamabo grupėje ir 1,4 mėn. chemoterapijos grupėje. Duomenų analizės laikotarpiu atsakas be ligos progresavimo arba mirties išliko 42 iš 89 (47 proc.) į gydymą reagavusių pacientų tarlatamabo grupėje, palyginti su aštuoniais iš 52 (15 proc.) pacientų chemoterapijos grupėje. Atsako trukmės mediana tarlatamabo grupėje buvo 6,9 mėn. (95 proc. PI – 4,5–12,4), o chemoterapijos grupėje – 5,5 mėn. (95 proc. PI – 4,2–5,7). Pagal Kaplano-Mejerio metodą apskaičiuota 12 mėn. išliekančio atsako tikimybė atitinkamai buvo 41 proc. ir 13 proc. (4 pav.).

Atliekant iš anksto numatytą pacientų pranešamų baigčių (angl. *patient-reported outcomes*) pokyčių 19-ąją savaitę analizę, į ją buvo įtraukti tik gydymo laikotarpiu surinkti pacientų duomenys. Pacientų pateiktų baigčių analizė parodė, kad gydymas tarlatamabu, palyginti su chemoterapija, buvo susijęs su reikšmingai didesniu dusulio (vidutinis skirtumas –9,14 balo; 95 proc. PI – –12,64–(–5,64); $p < 0,001$) ir kosulio simptomų sumažėjimu (šansų santykis – 2,04; 95 proc. PI – 1,17–3,55; $p = 0,01$). Krūtinės skausmo įvertimo pokyčio nuo pradinio lygio skirtumas tarp gydymo grupių nebuvo statistiškai reikšmingas.

Tarlatamabo saugumas

Daugumai abiejų grupių pacientų po gydymo pradžios pasireiškė bent viena nepageidaujama reakcija. Nors su gydymu

susijusių nepageidaujamų reakcijų dažnis tarlatamabo ir chemoterapijos grupėse buvo panašus (atitinkamai – 93 proc. ir 91 proc.), kliniškai reikšmingų, 3 arba aukštesnio laipsnio, su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų tarlatamabo grupėje nustatyta rečiau nei chemoterapijos grupėje (27 proc. ir 62 proc.). Vertinant visas nepageidaujamas reakcijas, 3 ar aukštesnio laipsnio reiškiniai taip pat buvo retesni tarlatamabo grupėje (54 proc. ir 80 proc.). Su gydymu susijusios sunkios nepageidaujamos reakcijos užregistruotos 28 proc. tarlatamabo grupės ir 31 proc. chemoterapijos grupės pacientų. Dėl su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų gydymą teko laikinai nutraukti ar sumažinti vaisto dozę 19 proc. tarlatamabo grupės ir 55 proc. chemoterapijos grupės pacientų. Dėl šių reakcijų gydymas buvo visiškai nutrauktas atitinkamai 3 proc. ir 6 proc. pacientų. Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, lėmusios paciento mirtį, pasireiškė vienam pacientui (iki 1 proc.) tarlatamabo grupėje ir keturiems pacientams (2 proc.) chemoterapijos grupėje (2 lentelė). Dažniausios 3 arba aukštesnio laipsnio nepageidaujamos reakcijos, nuo gydymo pradžios pasireiškusios bent 5 proc. kurios nors grupės pacientų, daugiausia atspindėjo su chemoterapija susijusį hematologinį toksiškumą.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (angl. *cytokine release syndrome*, CIS) nustatytas 56 proc. (142 iš 252) tarlatamabu gydytų pacientų. Dauguma CIS atvejų buvo lengvi arba vidutinio sunkumo – 1 laipsnio (42 proc.) arba 2 laipsnio (13 proc.), tik trims pacientams (1 proc.) nustatytas 3 laipsnio CIS. DeLLphi-304 analizėje sunkesnių CIS atvejų neužregistruota. CIS

2 lentelė. Saugumo profilis

	Tarlatamabas (n = 252)*	Chemoterapija (n = 244)*
Gydymo trukmės mediana, mėn. (intervalas)	4,2 (0–17,2)	2,5 (0–14,7)
Visos nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	249 (99)	243 (100)
Visos su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	235 (93)	223 (91)
3 ar aukštesnio laipsnio su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	67 (27)	152 (62)
Sunkios su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, n (proc.)	70 (28)	75 (31)
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo laikinai nutrauktas ir (arba) sumažinta dozė, n (proc.)	48 (19)	134 (55)
Su gydymu susijusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių gydymas buvo nutrauktas, n (proc.)	7 (3)	15 (6)
Su gydymu susijusios 5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos [†] , n (proc.)	1 (0,4)	4 (2)

* Saugumo analizės populiacija: pacientai, gavę bent vieną paskirto tiriamojo gydymo dozę.

[†] Vienas su tarlatamabu susijęs 5 laipsnio reiškinys pasireiškė ICANS progresuojančio neurologinio blogėjimo kontekste, kartu esant persistuojančiam karščiavimui, hipoksemijai ir hipotenzijai.

ICANS – su imuninių efektorinių ląstelių aktyvacija susijęs neurotoksiškumo sindromas (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*).

dažniausiai pasireiškė po vienos iš pirmųjų dviejų tarlatamabo dozių: po pirmosios dozės – 39 proc., o po antrosios dozės – 35 proc. Kliniškai reikšmingesnis, 2 arba 3 laipsnio CIS, dažniau pasireiškė po pirmosios nei po antrosios dozės: atitinkamai – 12 proc. ir 5 proc. pacientų. Dauguma CIS atvejų išnyko taikant vien palaikomąjį gydymą. Gliukokortikoidų CIS gydyti prireikė 16 proc. pacientų, tocilizumabo – 4 proc., papildomos deguonies terapijos – 8 proc., o vazopresorių – mažiau nei 1 proc. pacientų. Laiko iki CIS išnykimo mediana buvo 2 d. (intervalas – 2–4 d.). Pažymėtina, kad po pirmųjų dviejų tarlatamabo dozių CIS charakteristikos – dažnis, sunkumo laipsnis, baigtys, laikas iki intervencijos ir reiškinio išnykimo – buvo panašios pacientams, kurie po infuzijos buvo 6–8 val. stebimi ambulatoriškai (n = 43), ir pacientams, kurie 48 val. buvo stebimi stacionare (n = 209).

Neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 56 proc. tarlatamabo grupės ir 35 proc. chemoterapijos grupės pacientų. Dažniausia neurologinė nepageidaujama reakcija tarlatamabo grupėje buvo disgeuzija, pasireiškusi 24 proc. pacientų (18 proc. – 1 laipsnio ir 6 proc. – 2 laipsnio), palyginti su 2 proc. chemoterapijos grupėje (visi 1 laipsnio). 3 ar aukštesnio laipsnio neurologinės nepageidaujamos reakcijos nustatytos 4 proc. tarlatamabo ir 6 proc. chemoterapijos grupės pacientų.

Su imuninių efektorinių ląstelių aktyvacija susijęs neurotoksiškumo sindromas (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) pasireiškė 6 proc. (15 iš 252) tarlatamabu gydytų pacientų. Beveik visi ICANS atvejai buvo 1 arba 2 laipsnio. Užregistruotas vienas 5 laipsnio atvejis: paciento mirtis buvo susieta su ICANS, pasireiškusiu progresuojant neurologinei būklei kartu su išliekančiu karščiavimu, hipoksemija ir hipotenzija. Didžioji dauguma atvejų buvo grįžtami.

Be imuninių komplikacijų, gydant tarlatamabu stebėtos ir kitos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos. Neutropenija nustatyta 16,9 proc. pacientų, o 3 arba aukštesnio laipsnio – 8,2 proc. Infekcijos dažniausiai nustatytos pacientams, kuriems pasireiškė neutropenija arba kurie jau buvo intensyviai gydyti anksčiau. Padidėję kepenų fermentai dažniausiai buvo laikini ir dažnai pasireiškėdavo kartu su CIS.

DISKUSIJA

DeLLphi-304 – tarptautinis, daugiacentris, atviras, atsitiktinių imčių kontroliuojamas III fazės klinikinis tyrimas, kuriame lyginamas tarlatamabo ir chemoterapijos (topotekano, lurbinektedino arba amrubicino) veiksmingumas bei saugumas pacientams, sergantiems SLPV, kurių liga progresavo pirmosios eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo, nepriklausomai nuo to, ar kartu buvo skirtas PD-L1 arba

PD-1 inhibitorius. DeLLphi-304 tapo pirmuoju III fazės klinikinio tyrimu, kuriame įrodyta, kad į DLL3 nukreipta imunoterapija statistiškai reikšmingai pagerina bendrąją išgyvenamumą, palyginti su standartine chemoterapija.

Gydymas tarlatamabu, palyginti su chemoterapija, ne tik reikšmingai prailgino bendrąją išgyvenamumą, taip pat nustatytas statistiškai reikšmingas pranašumas vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo. Gydymas tarlatamabu buvo susijęs su palankesniais pacientų pateiktais rezultatais vertinant dusulį ir kosulį – dažnus SLPV simptomus, turinčius reikšmingos įtakos pacientų gyvenimo kokybei. Svarbu pažymėti, kad į tyrimą buvo įtraukti ir nepalankios prognozės pacientai, įskaitant sergančiuosius platinai atsparia liga bei turinčius metastazių galvos smegenyse, o dauguma pacientų anksčiau buvo gydyti PD-L1 arba PD-1 inhibitoriais.

Beveik 5 mėn. bendrojo išgyvenamumo skirtumas ir 40 proc. sumažėjusi mirties rizika atsinaujinusio SLPV populiacijoje laikomas itin reikšmingais, nes ankstesniuose antrosios eilės tyrimuose bendrasis išgyvenamumas dažniausiai neviršydavo 6–9 mėn. [1]. Vienas svarbiausių DeLLphi-304 privalumų buvo rezultatų nuoseklumas įvairių pacientų grupių atžvilgiu. Bendrojo išgyvenamumo pagerėjimas buvo stebimas nepriklausomai nuo amžiaus, lyties, ankstesnio PD-L1 ar PD-1 inhibitoriaus skyrimo, jautrumo platinos preparatams, metastazių galvos smegenyse, Rytų kooperatinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, ECOG) funkcinės būklės. Šie duomenys rodo, kad tarlatamabo klinikinė nauda nėra apribota siaura pacientų populiacija.

Reikšmingas pranašumas nustatytas ir vertinant išgyvenamumą be ligos progresavimo. Nors absoliutus skirtumas nebuvo didelis, jis buvo tolygus su bendrojo išgyvenamumo rezultatais ir rodo geresnę ilgalaikę ligos kontrolę. Objektivus atsako dažnis buvo vienas ryškiausių tarlatamabo pranašumų. Naviko regresavimas nustatytas 35,0 proc. pacientų, gydytų tarlatamabu, ir 20,4 proc. gavusių standartinę chemoterapiją. Tai reiškia beveik dvigubai didesnę tikimybę pasiekti objektyvų atsaką skiriant gydymui tarlatamabą. Ankstesni DeLLphi-301 rezultatai taip pat parodė, kad daugeliui atsaką pasiekusių pacientų jis išlikdavo ilgą laiką, o tai leidžia manyti, kad daliai ligonių tarlatamabas gali užtikrinti ilgalaikę ligos kontrolę [9]. Šie rezultatai rodo, kad, palyginti su chemoterapija, gydymas tarlatamabu buvo susijęs su didesniu objektyvaus atsako dažniu ir didesne ilgalaikio atsako tikimybe, nors laikas iki atsako abiejose gydymo grupėse buvo panašus.

DeLLphi-304 tyrimo rezultatai parodė T limfocitus į navikines ląsteles nukreipiančios bispecifinės terapijos pranašumą prieš chemoterapiją pacientams,

sergantiems SLPV, kurių liga progresavo pirmosios eilės gydymo platinos preparatais laikotarpiu arba po jo. Bispecifiniai T limfocitus aktyvinantys antikūnai veikia iš esmės kitaip nei citotoksinė chemoterapija ar imuninės kontrolės taškų inhibitoriai. Tarlatamabas aktyviai sujungia CD3 teigiamus T limfocitus su DLL3 ekspresuojančiomis navikinėmis ląstelėmis, todėl gydymo pradžioje išsivysto intensyvi imuninė aktyvacija. Dėl šios priežasties dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra ne hematologinis toksinis poveikis, o specifinės imuninės komplikacijos.

CIS yra dažniausia specifinė tarlatamabo sukelta nepageidaujama reakcija, kuri gali būti pavojinga gyvybei ar mirtina. Pagal apibendrintus saugumo duomenis CIS pasireiškė 56,7 proc. pacientų, o sunkūs CIS reiškiniai – 19,7 proc. pacientų; poregistraciniu laikotarpiu taip pat pranešta apie mirtinus CIS atvejus [17]. Iš pirmo žvilgsnio daugiau kaip pusė pacientų pasireiškęs CIS gali atrodyti reikšmingas gydymą ribojantis veiksnys, tačiau išsamesnė registracinių tyrimų analizė parodė, kad dauguma epizodų buvo trumpalaikiai ir apsiribojo pirmosiomis dviem infuzijomis bei retai lėmė būtinybę taikyti neatidėliotinas gydymo priemones arba visiškai nutraukti gydymą. Atsižvelgiant į būdingą ankstyvą CIS pasireiškimą, tarlatamabas skiriamas taikant laipsniško dozės didinimo (angl. *step-up dosing*) schemą, kuri yra viena iš CIS rizikos mažinimo priemonių. Prognozuojamas ir kliniškai valdomas CIS pobūdis tyrimo eigoje leido sutrumpinti po pirmųjų dviejų tarlatamabo infuzijų taikytą 48 val. stacionarinę stebėseną. Pagal dabartines rekomendacijas pacientus reikia stebėti 6–8 val. nuo infuzijos pradžios (1-ąją ir 8-ąją dienomis); taip pat 24 val. po kiekvienos infuzijos pacientai turi likti šalia sveikatos priežiūros įstaigos kartu su prižiūrinčiu asmeniu [17].

Standartizuota profilaktikos schema leidžia reikšmingai sumažinti sunkių imuninių komplikacijų dažnį ir laikoma būtina saugaus gydymo dalimi. EMA rekomenduojama standartizuota profilaktikos schema: prieš pirmąsias dvi tarlatamabo dozes rekomenduojama 8 mg deksametazono į veną (arba ekvivalentinė kito gliukokortikoido dozė) ne daugiau kaip 1 val. prieš infuziją; kartu užtikrinant adekvatų skysčių suvartojimą – iškart po tarlatamabo infuzijos rekomenduojama suleisti 1 l 0,9 proc. natrio chlorido tirpalo. [17]. Įdiegus standartizuotą laipsniško dozavimo, premedikacijos ir stebėsenos strategiją, sunkių imuninių komplikacijų dažnis išliko nedidelis, o gydymo nutraukimas dėl toksinio poveikio buvo retas.

Kita šiai vaistų klasei būdinga nepageidaujama reakcija ICANS pasireiškė retai, dažniausiai buvo nedidelio sunkumo laipsnio ir paprastai buvo valdoma skiriant gliukokortikoidus. Apibendrintų registracinių tyrimų duomenimis ICANS pasireiškė 4,7 proc. pacientų [17].

Vidutinis laikas iki simptomų atsiradimo buvo 9 d., tačiau sindromas gali pasireikšti net po kelių savaičių. Dauguma reakcijų išnyko per 4 d. Dažniausi neurologiniai simptomai buvo: sumišimas, kalbos sutrikimai, encefalopatija, tremoras, traukuliai, koordinacijos sutrikimai. Dauguma atvejų buvo grįžtami [18].

DeLLphi-304 yra reikšmingas klinikinis tyrimas, žymintis svarbią pažangą gydant SLPV. Šio tyrimo rezultatai, gauti tiriant pacientus, kuriems liga atsinaujino arba progresavo po ankstesnio gydymo, pabrėžia būtinybę įvertinti tarlatamabo veiksmingumą ankstesnėse gydymo eilėse. Šiuo metu vykdomi III fazės klinikiniai tyrimai, kuriuose vertinama galimybė tarlatamabą taikyti ankstesnėse gydymo eilėse – DeLLphi-305, DeLLphi-306 ir DeLLphi-312 [19, 20]. Jei šių tyrimų rezultatai bus palankūs, DLL3 nukreipta imunoterapija gali tapti ne tik atsinaujinusio, bet ir naujai diagnozuoto išplitusio SLPV gydymo dalimi.

Tarlatamabo suteikiama išgyvenamumo nauda, daugiausia nedidelio laipsnio toksinis poveikis ir palankūs pacientų pranešamų baigčių rezultatai pagrindžia tarlatamabo taikymą gydant SLPV, progresavusį pirmos eilės chemoterapijos platinos preparatais laikotarpiu arba po jos.

APIBENDRINIMAS

DLL3 yra vienas perspektyviausių biologinių taikinių SLPV gydyti dėl selektyvios raiškos navikinėse ląstelėse ir minimalios raiškos normaliuose audiniuose. Tarlatamabas – pirmasis Europos Sąjungoje registruotas į DLL3 nukreiptas bispecifinis T limfocitus aktyvinantis antikūnas – reikšmingai pagerina bendrąjį išgyvenamumą pacientams, sergantiems išplitusiu SLPV po gydymo platinos preparatais. III fazės DeLLphi-304 tyrimas pirmą kartą įrodė imunoterapinio preparato pranašumą prieš standartinę antrosios eilės chemoterapiją. Be bendrojo išgyvenamumo pagerėjimo, nustatytas didesnis objektyvaus atsako dažnis ir ilgesnė ligos kontrolė. Gydymas tarlatamabu susijęs su specifinėmis imuninėmis komplikacijomis, ypač citokinių išsiskyrimo sindromu ir ICANS, tačiau dauguma jų pasireiškia ankstyvuojų gydymo laikotarpiu ir yra sėkmingai valdomos laikantis EMA rekomenduojamų algoritmų.

Šiuo metu turimi klinikiniai duomenys leidžia tarlatamabą laikyti reikšminga sisteminio gydymo galimybe pacientams, sergantiems atsinaujinusiu išplitusiu SLPV po gydymo platinos preparatais.

Straipsnio publikaciją remia biotechnologijų kompanija AMGEN

SC-LT-AMG 757-00012 2026 m. rugsėjis

LITERATŪRA

1. Mountzios G, Sun L, Cho BC, Demirci U, Baka S, Gümüş M, et al. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. *N Engl J Med.* 2025;393(4):349–61.

2. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929–39.
3. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):663–71.
4. Aix SP, Ciuleanu TE, Navarro A, Cousin S, Dingemans AMC, Laktionov K, et al. Combination lurbinectedin and doxorubicin versus physician's choice of chemotherapy in patients with relapsed small-cell lung cancer (ATLANTIS): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2023;11(1):74–86.
5. von Pawel J, Jotte R, Spigel DR, O'Brien ME, Socinski MA, Mezger J, et al. Randomized phase III trial of amrubicin versus topotecan as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):4012–9.
6. Trigo J, Subbiah V, Besse B, Moreno V, López R, Sala MA, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):645–54.
7. Einsele H, Borghaei H, Orlowski RZ, Subklewe M, Roboz GJ, Zugmaier G, et al. The BiTE (bispecific T-cell engager) platform: development and future potential of a targeted immuno-oncology therapy across tumor types. *Cancer*. 2020;126(14):3192–201.
8. Rojo F, Corassa M, Mavroudis D, Öz AB, Biesma B, Brcic L, et al. International real-world study of DLL3 expression in patients with small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2020;147:237–43.
9. Ahn MJ, Cho BC, Filip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063–75.
10. Owen DH, Giffin MJ, Bailis JM, Smit MAD, Carbone DP, He K. DLL3: an emerging target in small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2019;12(1):61.
11. Giffin MJ, Cooke K, Lobenhofer EK, Estrada J, Zhan J, Deegen P, et al. AMG 757, a half-life extended, DLL3-targeted bispecific T-cell engager, shows high potency and sensitivity in preclinical models of small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(5):1526–37.
12. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, Izumi H, Govindan R, Boyer M, et al. Tarlatamab, a first-in-class DLL3-targeted bispecific T-cell engager, in recurrent small-cell lung cancer: an open-label, phase I study. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):2893–903.
13. Ahn MJ, Cho BC, Filip E, Korantzis I, Ohashi K, Majem M, et al. Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(22):2063–75.
14. Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to tarlatamab-dlle for extensive-stage small-cell lung cancer [Internet]. Silver Spring (MD): FDA; 2024 May 16 [cited 2026 Aug 19]. Available from: FDA – tarlatamab-dlle accelerated approval.
15. European Medicines Agency. Imdylltra (tarlatamab): CHMP summary of positive opinion. EMA/CHMP/62536/2026 [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026 Mar 26 [cited 2026 Aug 19].
16. European Medicines Agency. Imdylltra (tarlatamab): EPAR [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026 [cited 2026 Aug 19]. Available from: EMA – Imdylltra EPAR
17. European Medicines Agency. Imdylltra (tarlatamab): summary of product characteristics [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2026 [cited 2026 Aug 20]. Available from: EMA – Imdylltra EPAR ir preparato informacija
18. Sands JM, Champiat S, Hummel HD, Paulson KG, Borghaei H, Bustamante Alvarez J, et al. Practical management of adverse events in patients receiving tarlatamab, a delta-like ligand 3-targeted bispecific T-cell engager immunotherapy, for previously treated small cell lung cancer. *Cancer*. 2025;131(3):e35738.
19. ClinicalTrials.gov. Study comparing tarlatamab and durvalumab versus durvalumab alone in first-line extensive-stage small-cell lung cancer following platinum, etoposide and durvalumab (DeLLphi-305). ClinicalTrials.gov identifier: NCT06211036 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [cited 2026 Aug 20]. DeLLphi-305 – ClinicalTrials.gov
20. ClinicalTrials.gov. Study evaluating tarlatamab after chemoradiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer (DeLLphi-306). ClinicalTrials.gov identifier: NCT06117774 [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; [cited 2026 Aug 20]. DeLLphi-306 – ClinicalTrials.gov

Kai dvigubos terapijos nebepakanka: flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo derinys gydant LOPL

WHEN DUAL THERAPY IS NO LONGER SUFFICIENT: FLUTICASONE FUROATE/UMECLIDINIUM/VILANTEROL IN THE TREATMENT OF COPD

SABINA GASPEROVIČ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Kai dviguba terapija yra nepakankama lėtinei obstrukcinei plaučių ligai (LOPL) kontroliuoti ir nustatomas trigubos terapijos poreikis, svarbu pasirinkti ne tik veiksmingą, bet ir kuo paprastesnį gydymo režimą. Paprastesnis režimas gali padėti pacientui geriau laikytis paskirto gydymo. Vienas iš galimų trigubos terapijos variantų – flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo (FF, UMEC ir VI) derinys, vartojamas vienu „Ellipta“ inhaliatoriumi, vienu įkvėpimu kartą per parą. Straipsnyje aptariama dozavimo dažnio ir inhaliatorių skaičiaus reikšmė gydymo režimo laikymuisi, apžvelgiami IMPACT ir INTREPID tyrimų bei įprastos klinikinės praktikos duomenys. Jie pagrindžia FF, UMEC ir VI veiksmingumą mažinant LOPL paūmėjimų dažnį ir gerinant plaučių funkciją bei sveikatos būklę. Individualiai įvertinus įkvėpimo gliukokortikoido naudą ir riziką bei paciento gebėjimą tinkamai naudoti inhaliatorių, vieno įkvėpimo kartą per parą režimas yra racionalus pasirinkimas stiprinant LOPL gydymą nuo dvigubos iki trigubos terapijos.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, triguba terapija, flutikazono furoatas / umeklidinas / vilanterolas, gydymo režimas, dozavimas kartą per parą.

Summary. When dual therapy does not provide adequate control of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and triple therapy is indicated, it is important to choose a treatment regimen that is not only effective but also as simple as possible. A simpler regimen may help patients adhere more closely to the prescribed treatment. One available triple-therapy option is the combination of fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol (FF/UMEC/VI), administered via a single Ellipta inhaler as one inhalation once daily. This article reviews the relevance of dosing frequency and the number of inhalers to treatment adherence, together with evidence from the IMPACT and INTREPID trials and real-world studies. The available data support the effectiveness of FF/UMEC/VI in reducing COPD exacerbations and improving lung function and health status. Following an individualized assessment of the benefits and risks of inhaled corticosteroid treatment and the patient's ability to use the inhaler correctly, a once-daily single-inhaler regimen may be a rational option when escalating from dual to triple therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol, treatment regimen, once-daily dosing.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1975>

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – heterogeniška plaučių liga, kuriai būdingi lėtiniai kvėpavimo sistemos simptomai ir nuolatinė, dažnai progresuojanti kvėpavimo takų obstrukcija [1]. Pacientams, kuriems vartojant ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) derinį pasireiškia vidutinio sunkumo arba sunkus LOPL paūmėjimas, rekomenduojama apsvarstyti stiprinti gydymą iki trigubos terapijos, papildomai skiriant įkvėpiamąjį gliukokortikoidą (IGK) [1]. Vienas iš galimų trigubos terapijos variantų – flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolo (FF, UMEC ir VI) derinys viename inhaliatoriuje. Pagal preparato charakteristikų santrauką šis derinys skirtas vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL

sergančių suaugusiųjų palaikomajam gydymui, kai gydymas IGK ir IVBA arba IVBA ir IVMB deriniu yra nepakankamas [2]. FF, UMEC ir VI derinys vartojamas vienu „Ellipta“ inhaliatoriumi po vieną 92, 55 ir 22 μ g įkvėpimą kartą per parą [2]. Jo veiksmingumas pagrįstas atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų ir realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenimis [3, 4].

Vis dėlto gydymo rezultatus lemia ne tik pasirinkto vaistų derinio veiksmingumas, bet ir gydymo režimo laikymasis. Jį gali bloginti kelių inhaliatorių naudojimas, skirtinga jų vartojimo technika ir dažnesnis dozavimas [1, 5]. Šiame straipsnyje apžvelgiamas FF, UMEC ir VI veiksmingumas ir gydymo vienu inhaliatoriumi kartą per parą reikšmė pereinant nuo dvigubos prie trigubos LOPL terapijos.

GYDYMO STIPRINIMAS IKI TRIGUBOS TERAPIJOS

Prieš stiprinant LOPL gydymą rekomenduojama įvertinti paciento simptomus ir paūmėjimų riziką, patikrinti inhaliatoriaus naudojimo techniką, gydymo režimo laikymąsi bei galimą gretutinių ligų įtaką [1]. Sprendžiant dėl IGK įtraukimo į gydymo planą, svarbu atsižvelgti į ankstesnius paūmėjimus, kraujo eozinofilų skaičių, padedantį įvertinti tikėtiną IGK naudą, ir pneumonijos riziką [1, 2]. Nustačius trigubos terapijos poreikį, svarbu pasirinkti ne tik veiksmingą vaistų derinį, bet ir paciento gebėjimus bei poreikius atitinkantį inhaliatorių ir kuo paprastesnį dozavimo režimą.

GYDYMO REŽIMO SUDĖTINGUMAS IR JO LAIKYMASIS

Nepakankamas gydymo režimo laikymasis yra viena svarbiausių kliūčių siekiant optimalios LOPL kontrolės. Jis siejamas su blogesne simptomų kontrole, dažnesniais paūmėjimais, didesniu sveikatos priežiūros paslaugų poreikiu ir didesne mirtingumo rizika [1, 5]. Gydymo režimo laikymąsi lemia daugelis veiksnių, tačiau dalį jų galima koreguoti parenkant pacientui tinkamiausią inhaliatorių ir kuo paprastesnį dozavimo režimą.

Naudojant kelis inhaliatorius pacientui gali tekti išmokyti skirtingų jų paruošimo ir įkvėpimo technikų, vaistus vartoti skirtingu paros metu ir atlikti daugiau įkvėpimų. Kuo daugiau dozių reikia suvartoti per parą, tuo didesnė tikimybė praleisti bent dalį paskirto gydymo. Tai ypač aktualu vyresniems pacientams, kai vartojama įvairių vaistų (polifarmacija), esant kognityviniams arba motorikos sutrikimams. Trijų veikliųjų medžiagų derinimas viename inhaliatoriuje sumažina gydymo režimo sudėtingumą ir leidžia vieno vartojimo metu įkvėpti visus trigubos terapijos komponentus [5].

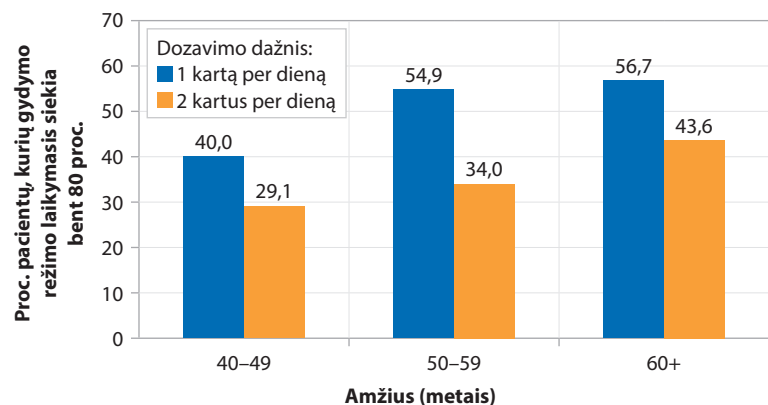
Dozavimo dažnio reikšmę gydymo režimo laikymuisi 2023 m. vertino De Keyser ir kt., elektroniniais inhaliatorių monitoriais 90 d. stebėję 1 791 LOPL sergantį pacientą. Vieną kartą per parą vaistus vartojusių pacientų gydymo režimo laikymosi mediana siekė 83,3 proc., o vartojusių du kartus per parą – 64,7 proc. ($p < 0,001$). Ne mažesni kaip 80 proc. gydymo režimo laikymosi rodiklį pasiekė atitinkamai 54,8 proc. ir 38,6 proc. pacientų. Šis skirtumas išliko ir atsižvelgus į galimus rezultatus įtakos turinčius veiksnius – amžių, pradinį LOPL vertinimo testo (angl. *COPD Assessment test*, CAT) balą, įtraukimo į stebėsenos programą metus ir tyrimo centrą (1 pav.). Koreguotoje analizėje vieną kartą per parą vaistus vartojusių pacientų šansai pasiekti ne mažesni kaip 80 proc. gydymo režimo laikymosi rodiklį buvo 73 proc. didesni nei vaistus vartojusių du kartus per parą

(šansų santykis – 1,73; 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) – 1,38–2,17; $p < 0,001$) [6].

Kadangi tai buvo stebimasis tyrimas, kuriame vertinti įvairūs įkvėpiamieji vaistai, jo rezultatai neleidžia patvirtinti priežastinio ryšio tarp dozavimo dažnio ir gydymo režimo laikymosi. Vis dėlto nustatyta sąsaja rodo, kad mažesnis dozavimo dažnis gali padėti geriau laikytis paskirto gydymo režimo. FF, UMEC ir VI derinys leidžia sustiprinti gydymą iki trigubos terapijos nepridedant papildomo inhaliatoriaus, nes visos trys veikliosios medžiagos vartojamos vienu įkvėpimu kartą per parą [2].

FF, UMEC IR VI VEIKSMINGUMAS: IMPACT TYRIMAS

FF, UMEC ir VI veiksmingumas, palyginti su dviguba terapija, vertintas 52 sav. trukmės daugiacentriame, atsitiktinių imčių, dvigubai aklame III fazės IMPACT tyrime. Jame dalyvavo 10 355 simptomus jaučiantys LOPL pacientai, kuriems per ankstesnius metus buvo pasireiškę paūmėjimų. FF, UMEC ir VI grupėje metinis vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnis buvo 15 proc. mažesnis nei FF ir VI grupėje ir 25 proc. mažesnis nei UMEC ir VI grupėje (abiejų palyginimams $p < 0,001$). Po 52 sav. forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) pokytis buvo atitinkamai 97 ir 54 ml didesnis, o kliniškai reikšmingą, ne mažesnę kaip 4 balų, Šv. Jurgio kvėpavimo klausimyno (angl. *St George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) bendrojo įverčio sumažėjimą pasiekė 42 proc. FF, UMEC ir VI grupės ir po 34 proc. abiejų dvigubos terapijos grupių pacientų. Vis dėlto gydytojo diagnozuotos pneumonijos rizika FF, UMEC ir VI grupėje buvo didesnė nei UMEC ir VI grupėje (rizikos santykis – 1,53; 95 proc. PI – 1,22–1,92; $p < 0,001$), tačiau nesiskyrė nuo FF ir VI grupės. Kaip ir skiriant kitą IGK turintį gydymą, numatomą naudą svarbu individualiai įvertinti atsižvelgiant į pneumonijos riziką [3].



1 pav. Lėtine obstrukcine plaučių liga sergančių pacientų procentinė dalis, kurių vidutinis gydymo režimo laikymosi rodiklis yra bent 80 proc., pagal amžių ir inhaliuojamo vaisto dozavimo dažnį (pritaikyta pagal De Keyser ir kt. [6])

FF, UMEC IR VI VEIKSMINGUMAS: INTREPID TYRIMAS

IMPACT tyrimas patvirtino FF, UMEC ir VI veiksmingumą, palyginti su dviguba terapija, kontroliuojamojo klinikinio tyrimo sąlygomis. INTREPID tyrime vertinta, ar vienu inhaliatoriumi kartą per parą vartojamas FF, UMEC ir VI derinys užtikrina veiksmingą gydymą ir realiajai klinicinei praktikai artimomis sąlygomis, palyginti su gydytojo pasirinkta triguba terapija keliais inhaliatoriais. Tai buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių, atviras, 24 sav. trukmės IV fazės tyrimas, kuriame dalyvavo 3 092 LOPL sergantys pacientai. Tiriamiesiems atsitiktinai skirtas FF, UMEC ir VI derinys viename „Ellipta“ inhaliatoriuje kartą per parą ($n = 1\,545$) arba gydytojo pasirinkta triguba terapija keliais kitais inhaliatoriais ($n = 1\,547$) [7].

Po 24 sav. kliniškai reikšmingą CAT įverčio sumažėjimą bent dviem balais pasiekė 47 proc. FF, UMEC ir VI grupės ir 40 proc. kelių inhaliatorių trigubos terapijos grupės pacientų. FF, UMEC ir VI grupės pacientų šansai pasiekti tokį atsaką buvo 31 proc. didesni (šansų santykis – 1,31; 95 proc. PI – 1,13–1,51; $p < 0,001$). FEV₁ padidėjimas FF, UMEC ir VI grupėje buvo vidutiniškai 50 ml didesnis nei kelių inhaliatorių trigubos terapijos grupėje (atitinkamai 77 ir 28 ml; 95 proc. PI – 26–73 ml; $p < 0,001$). Sunkių nepageidaujamų reakcijų ir pneumonijos dažniai abiejose grupėse buvo panašūs [7].

INTREPID tyrimo sąlygos buvo artimos kasdienei klinicinei praktikai, tačiau gydymo režimo laikymasis jame tiesiogiai nebuvo vertintas. Be to, grupėse skyrėsi ne tik inhaliatorių skaičius ir dozavimo dažnis, bet ir veikliosios medžiagos bei inhaliatorių tipai, todėl negalima nustatyti, kokią rezultatų skirtumo dalį lėmė kiekvienas iš šių veiksnių. Vis dėlto tyrimas parodė, kad vienu inhaliatoriumi kartą per parą vartojamas FF, UMEC ir VI realiajai klinicinei praktikai artimomis sąlygomis buvo susijęs su didesniu sveikatos būklės ir plaučių funkcijos pagerėjimu nei gydytojo pasirinkta triguba terapija keliais inhaliatoriais [7].

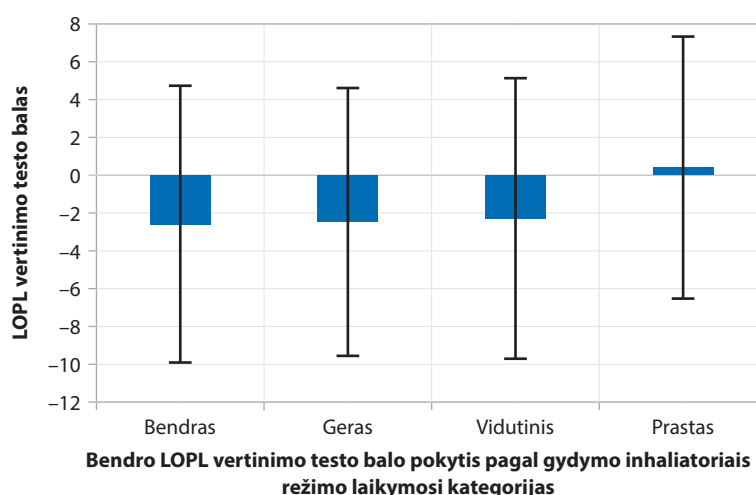
FF, UMEC IR VI VEIKSMINGUMAS REALIOJOJE KLINIKINĖJE PRAKTIKOJE

INTREPID tyrimo rezultatus papildė 12 mėn. trukmės prospektyviojo, daugiacentrio, neintervencinio ELLITHE tyrimo duomenys. Jame vienu „Ellipta“ inhaliatoriumi kartą per parą vartojamo FF, UMEC ir VI veiksmingumas vertintas 906 LOPL sergantiems pacientams, kuriems, nepaisant ankstesnio palaikomojo

gydymo, išliko LOPL simptomų. Daugumai tiriamųjų (63,9 proc.) gydymas buvo sustiprintas nuo dvigubos terapijos, o 18 proc. pacientų anksčiau vartojo trigubą terapiją keliais inhaliatoriais. Viena dažniausių FF, UMEC ir VI skyrimo priežasčių buvo siekis supaprastinti gydymą (42,3 proc.) [4].

Po 12 mėn. CAT įvertis vidutiniškai sumažėjo 2,6 balo ($p < 0,0001$), taigi vidutinis pokytis atitiko kliniškai reikšmingo pagerėjimo kriterijų. Ryškiausias pagerėjimas nustatytas pacientams, kurių pradinis CAT įvertis buvo didesnis nei 20 balų. Šioje grupėje jis sumažėjo vidutiniškai 4,6 balo. FEV₁, palyginti su pradine reikšme, padidėjo vidutiniškai 93 ml ($p < 0,0001$). Pagal gydymo inhaliatoriais režimo laikymosi klausimyną (angl. *test of adherence to inhalers*, TAI) gerai gydymo režimo besilaikančių pacientų dalis padidėjo nuo 62,5 iki 77,1 proc. Gerai arba vidutiniškai gydymo režimo besilaikiusių pacientų CAT įvertis sumažėjo atitinkamai 2,5 ir 2,3 balo, o prastai gydymo režimo besilaikiusių pacientų grupėje sveikatos būklės pagerėjimo nenustatyta (2 pav.). Tyrimo pabaigoje 68,2 proc. pacientų savo gebėjimą naudoti „Ellipta“ inhaliatorių įvertino gerai arba labai gerai [4].

2022 m. Mannino ir kt. atliko retrospektyvųjį kohortinį tyrimą, kuriame dalyvavo 1 904 pacientai. Jame vertinta, ar FF, UMEC ir VI vartojimo pradžios laikas po LOPL paūmėjimo buvo susijęs su vėlesnių paūmėjimų dažniu ir sveikatos priežiūros išlaidomis. 529 pacientai pradėjo vartoti FF, UMEC ir VI per 30 d. po vidutinio sunkumo arba sunkaus LOPL paūmėjimo, o 1 375 – po 31–180 d. Atliekant statistinę



2 pav. CAT balo pokytis tyrimo laikotarpiu pradėjus vieną kartą per dieną vartoti trigubos terapijos inhaliatorių. Pacientai suskirstyti į tris TAI kategorijas. CAT įverčio pokyčiai įvertinti kiekvienai gydymo režimo laikymosi kategorijai nuo pradinio iki paskutinio vizito. Per paskutinį vizitą gerai arba vidutiniškai gydymo režimo besilaikiusių pacientų CAT įvertis sumažėjo labiau nei blogai gydymo režimo besilaikiusių pacientų (atitinkamai -2,5 ir -2,3, palyginti su +0,4)

*Vidutinio CAT įverčio pokyčio palyginimas tarp grupių ($p < 0,05$) (dispersinė analizė, ANOVA). (pritaikyta pagal Beeh ir kt. [4]).
CAT – LOPL vertinimo testas; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; TAI – gydymo inhaliatoriais režimo laikymosi klausimynas.

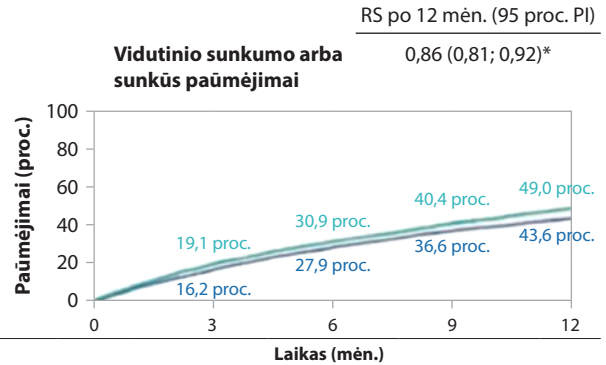
analizę, atsižvelgus į pradines pacientų charakteristikas, nustatytas anksti gydymą pradėjusių pacientų bendras paūmėjimų dažnis buvo 21 proc., o sunkių paūmėjimų dažnis – 43 proc. mažesnis nei gydymą pradėjusiųjų vėliau. Anksti gydymą pradėjusių pacientų grupėje taip pat nustatytos mažesnės bendrosios ir su LOPL susijusios sveikatos priežiūros išlaidos [8].

Vertinant šiuos rezultatus svarbu atsižvelgti į tyrimų metodologinius ypatumus. ELLITHE tyrime nebuvo kontrolinės grupės, gydymo režimo laikymasis vertintas pacientų pildytu TAI klausimynu, o ne objektyvia elektronine vaistų vartojimo stebėseną. Be to, tyrimas vykdytas COVID-19 pandemijos laikotarpiu, kai sumažėjusį LOPL paūmėjimų dažnį galėjo lemti papildomos infekcijų kontrolės priemonės ir retesni socialiniai kontaktai. Mannino ir kt. tyrimas buvo retrospektyvusis, todėl negalima atmesti fakto, kad rezultatams įtakos turėjo į analizę neįtraukti pacientų grupių skirtumai arba kiti veiksniai. Vis dėlto šie duomenys papildė kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų rezultatus ir rodo, kad realiosios klinikinės praktikos sąlygomis skiriamas FF, UMEC ir VI derinys siejamas su sveikatos būklės, plaučių funkcijos ir gydymo režimo laikymosi rodiklių pagerėjimu. Nustačius trigubos terapijos poreikį, nepagrįstas gydymo sustiprinimo atidėjimas gali būti susijęs su didesniu vėlesnių LOPL paūmėjimų dažniu [4, 8].

VIENO INHALIATORIAUS TRIGUBOS TERAPIJOS PASIRINKIMAS STIPRINANT LOPL GYDYMĄ

2025 m. Wedzicha ir kt. atliko retrospektyvųjį kohortinį tyrimą, kuriame palygino dviejų vieno inhaliatoriaus trigubos terapijos derinių veiksmingumą. Į tyrimą įtraukti pacientai, kurių LOPL gydymas buvo stiprinamas nuo dvigubos iki trigubos terapijos. Remiantis JAV „Medicare“ administraciniais sveikatos draudimo duomenimis, į tyrimą įtraukti 10 093 pacientai, pradėję vartoti FF, UMEC ir VI, ir 3 926 pacientai, pradėję vartoti budesonido, glikopironio ir formoterolio (BUD, GLY ir FORM) derinį. FF, UMEC ir VI vartojimo režimas – vienas įkvėpimas kartą per parą, o BUD, GLY ir FORM – du įkvėpimai du kartus per parą [9].

Siekiant sumažinti pradinių pacientų charakteristikų skirtumų įtaką rezultatams, gydymo grupės buvo statistiškai subalansuotos. Per 12 mėn. vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų metinis dažnis siekė 0,80 paūmėjimo vienam pacientui FF, UMEC ir VI grupėje ir 0,98 paūmėjimo BUD, GLY ir FORM grupėje. Absoliutus skirtumas buvo 0,18 paūmėjimo



Pacientai, kuriems gresia rizika					
Flutikazono furoato, umeklidino ir vilanterolio 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

3 pav. Laikas iki pirmo vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo per 12 mėn. (pritaikyta pagal Wedzicha ir kt. [9])

PI – pasikliautinas intervalas; RS – rizikos santykis.

vienam pacientui per metus, o santykinis paūmėjimų dažnis FF, UMEC ir VI grupėje buvo 18 proc. mažesnis (dažnių santykis – 0,82; 95 proc. PI – 0,77–0,88; $p < 0,001$). Panašus skirtumas nustatytas vertinant pirmojo vidutinio sunkumo arba sunkaus paūmėjimo riziką. Per 12 mėn. paūmėjimo rizika siekė atitinkamai 43,6 ir 49,0 proc., taigi absoliutus skirtumas buvo 5,4 procentinio punkto. FF, UMEC ir VI grupėje pirmojo paūmėjimo rizika buvo 14 proc. mažesnė (rizikos santykis – 0,86; 95 proc. PI – 0,81–0,92; $p < 0,001$) (3 pav.) [9].

Atliekant papildomą analizę per 12 mėn. apskaičiuota mirties dėl bet kurios priežasties rizika siekė 4,9 proc. FF, UMEC ir VI grupėje ir 6,0 proc. BUD, GLY ir FORM grupėje (rizikos santykis – 0,82; 95 proc. PI – 0,68–0,99; $p = 0,040$). Tiesa, mirtingumas nebuvo pagrindinis tyrimo rodiklis, todėl šio rezultato nepakanka tvirtai išvada apie mirtingumo skirtumą tarp gydymo grupių [9].

Vertinant rezultatus svarbu atsižvelgti į tyrimo metodologinius ribotumus. FF, UMEC ir VI bei BUD, GLY ir FORM deriniai nebuvo tiesiogiai palyginti atsitiktinių imčių kontroliuojamajame tyrime. Statistiškai subalansuoti buvo tik duomenų bazėje užregistruoti pacientų rodikliai, tačiau joje nebuvo informacijos apie plaučių funkciją, simptomus, rūkymą ir eozinofilų skaičių. Šie veiksniai galėjo turėti įtakos tiek gydymo pasirinkimui, tiek jo rezultatams. Be to, vaisto išdavimo duomenys nepatvirtina, kad pacientas jį vartojo taip, kaip paskirta. Dėl to negalima nustatyti, kokią rezultatų skirtumo dalį lėmė veikliosios medžiagos, inhaliatoriaus tipas, dozavimo dažnis arba kiti neįvertinti pacientų skirtumai.

Nepaisant šių ribotumų, tyrimas suteikia klinicinei praktikai svarbių duomenų apie pacientus, kurių gy-

dymas stiprinamas nuo dvigubos iki trigubos terapijos. FF, UMEC ir VI vartojimas buvo susijęs su mažesniu vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažniu bei mažesne pirmojo tokio paūmėjimo rizika, palyginti su BUD, GLY ir FORM. Šie rezultatai ir tai, kad FF, UMEC ir VI vartojamas vienu įkvėpimu kartą per parą, leidžia šį derinį laikyti racionaliu pasirinkimu pacientams, pradedantiems trigubą LOPL terapiją [9].

APIBENDRINIMAS

Kai LOPL sergančiam pacientui nebepakanka dvigubos terapijos ir nustatomos trigubos terapijos indikacijos, svarbu pasirinkti ne tik veiksmingą, bet ir pacientui kuo paprastesnį gydymo režimą. FF, UMEC ir VI veiksmingumą mažinant LOPL paūmėjimų dažnį ir gerinant plaučių funkciją bei sveikatos būklę pagrindžia atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų ir įprastos klinikinės praktikos duomenys. Visų trijų veikliųjų medžiagų vartojimas vienu inhaliatoriumi vienu įkvėpimu kartą per parą sumažina gydymo režimo sudėtingumą, o tyrimai, kuriuose analizuojama retesnio dozavimo dažnio įtaka, rodo, kad toks režimas gali padėti geriau laikytis paskirto gydymo.

Individualiai įvertinus IGK naudą ir riziką bei paciento gebėjimą tinkamai naudoti inhaliatorių, FF, UMEC ir VI dėl paprasto vartojimo režimo – vieno įkvėpimo kartą per parą – gali būti vienas iš pagrindinių pasirinkimų pradedant trigubą LOPL terapiją.

LITERATŪRA

1. **Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.** Global strategy for prevention, diagnosis and management of COPD: 2026 report. 2026. Available at: <https://goldcopd.org/2026-gold-report-and-pocket-guide/>. Date last accessed: August 9 2026.
2. **Europos vaistų agentūra.** Trelegy Ellipta 92 mikrogramai/55 mikrogramai/22 mikrogramai dozuoti įkvėpiamieji milteliai. Preparato charakteristikų santrauka. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trelegy-ellipta>. Date last accessed: August 9 2026.
3. **Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al.** Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018; 378(18):1671–80.
4. **Beeh KM, Scheithe K, Schmutzler H, Krüger S.** Real-world effectiveness of fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol once-daily single-inhaler triple therapy for symptomatic COPD: the ELLITHE non-interventional trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2024;19:205–16.
5. **Turégano-Yedro M, Trillo-Calvo E, Navarro i Ros F, Maya-Viejo JD, González Villaescusa 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.
6. **De Keyser H, Vuong V, Kaye L, Anderson WC 3rd, Szeffler S, Stempel DA.** Is once versus twice daily dosing better for adherence in asthma and chronic obstructive pulmonary disease? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023;11(7):2087–93.e3.
7. **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.
8. **Mannino D, Bogart M, Germain G, Huang SP, Ismaila AS, Laliberté F, et al.** Benefit of prompt versus delayed use of single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) following a COPD exacerbation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:491–504.
9. **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;42(9):4432–46.

GINA gairės klinikinėje praktikoje: tinkamo vaistų derinio ir inhaliatoriaus pasirinkimas

GINA GUIDELINES IN CLINICAL PRACTICE: CHOOSING THE APPROPRIATE
MEDICATION COMBINATION AND INHALER

JOLITA PALAČIONYTĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Astma – tai lėtinė kvėpavimo takų liga, kurios gydymo principai reguliariai peržiūrimi ir atnaujinami Visuotinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) rekomendacijose, atsižvelgiant į naujausias mokslo žinias ir klinikinių tyrimų duomenis. 2026 m. GINA rekomendacijose pabrėžiama veiksmingo ir individualizuoto astmos gydymo svarba, ypatingą dėmesį skiriant palaikomojo ir simptomus slopinančio gydymo (angl. *maintenance and reliever therapy*, MART) strategijai, budesonido ir formoterolio derinio reikšmei gydant astmą, sausų miltelių inhaliatoriaus (angl. *dry powder inhaler*, DPI) savybėms, tvarumui. **Reikšminiai žodžiai:** astma, GINA rekomendacijos, MART, budesonido ir formoterolio derinys, dozuotų miltelių inhaliatorius, tvarumas.

Summary. Asthma is a chronic respiratory disease, and treatment principles are regularly reviewed and updated in the Global Initiative for Asthma (GINA) recommendations, taking into account the latest scientific knowledge and clinical trial data. The 2026 GINA recommendations emphasize effective, individualized asthma treatment; highlight the Maintenance and Reliever Therapy (MART) strategy; stress the role of the budesonide/formoterol combination in asthma management; describe the properties of the dry powder inhaler (DPI), and address sustainability.

Keywords: asthma, GINA recommendations, MART, budesonide/formoterol combination, dry powder inhaler, sustainability.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1976>

ĮVADAS

Astma – tai viena dažniausių lėtinių kvėpavimo takų ligų, kurios gydymo rekomendacijas kiekvienais metais atnaujina pasaulinės Visuotinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) ekspertų grupė. GINA įkurta 1993 m., o jos veikla orientuota į informacijos apie astmą sklaidą, ligos prevenciją ir gydymo gerinimą [1, 2]. 2026 m. GINA rekomendacijose pakopinis gydymas išlieka astmos gydymo pagrindu. Pabrėžiama ne tik veiksmingo vaistų derinio parinkimo svarba, bet ir individualizuotas požiūris į gydymą, atsižvelgiant į paciento simptomus, gretutines ligas ir gyvenimo būdą. Taip pat daug dėmesio skiriama gydymo tvarumui, pacientų mokymui ir išmaniųjų technologijų pritaikymui. Šių priemonių visuma padeda siekti geresnės astmos kontrolės ir gydymo rezultatų [3].

Šiame straipsnyje apžvelgiamos 2026 m. GINA rekomendacijos, pakopinio astmos gydymo principai, palaikomojo ir simptomus slopinančio gydymo (angl. *maintenance and reliever therapy*, MART) strategija, budesonido ir formoterolio derinio vartojimas naudojant „Easyhaler®“ inhaliatorių bei aptariamas inhaliatorių poveikis aplinkai.

PAKOPINIS ASTMOS GYDYMAS

Remiantis naujausiomis 2026 m. GINA rekomendacijomis, pakopinis astmos gydymas grindžiamas individualizuotu požiūriu, siekiant pagerinti ligos kontrolę ir sumažinti paūmėjimų riziką. Atnaujintose GINA rekomendacijose siūloma kuo anksčiau pradėti kvėpavimo takų uždegimą slopinantį gydymą ir vengti monoterapijos trumpo veikimo bronchus plečiančiais vaistais (net ir lengvos ligos atvejais). 1–2 gydymo pakopos įprastai rekomenduojamos pacientams, kuriems pasireiškia lengvi astmos simptomai. Šiems pacientams pagal poreikį rekomenduojama vartoti mažos dozės įkvėpimo gliukokortikoido (IGK) ir ilgo veikimo β2 agonisto (IVBA) formoterolio derinį. Simptomams stiprėjant, siūloma pereiti į 3 gydymo pakopą. Tokiu atveju skiriamas mažos dozės IGK ir IVBA formoterolio derinys pagal MART. Jeigu, nepaisant šio gydymo, nepavyksta pasiekti pakankamos astmos kontrolės, pereinama į 4 gydymo pakopą ir skiriamas vidutinės dozės IGK ir IVBA formoterolio derinys pagal MART. Taikant 5 gydymo pakopą, IGK dozė didinama iki didelės, skiriant ją kartu su IVBA formoteroliu, taip pat sprendžiama dėl papildomų vaistų, tokių kaip ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai (IVMA) ar

biologiniai vaistai, skyrimo. Pakopinė astmos gydymo schema leidžia individualiai pritaikyti gydymą pagal ligos sunkumą, padeda pasiekti optimalią astmos kontrolę ir gerinti pacientų gyvenimo kokybę. Suaugusiųjų ir paauglių (12 metų ir vyresnių) pakopinio astmos gydymo schema pagal 2026 m. GINA rekomendacijas pateikiama 1 pav. [3, 4].

VIENAS INHALIATORIUS IR MART STRATEGIJA – VEIKSMINGAS IR PATOGUS GYDYMAS

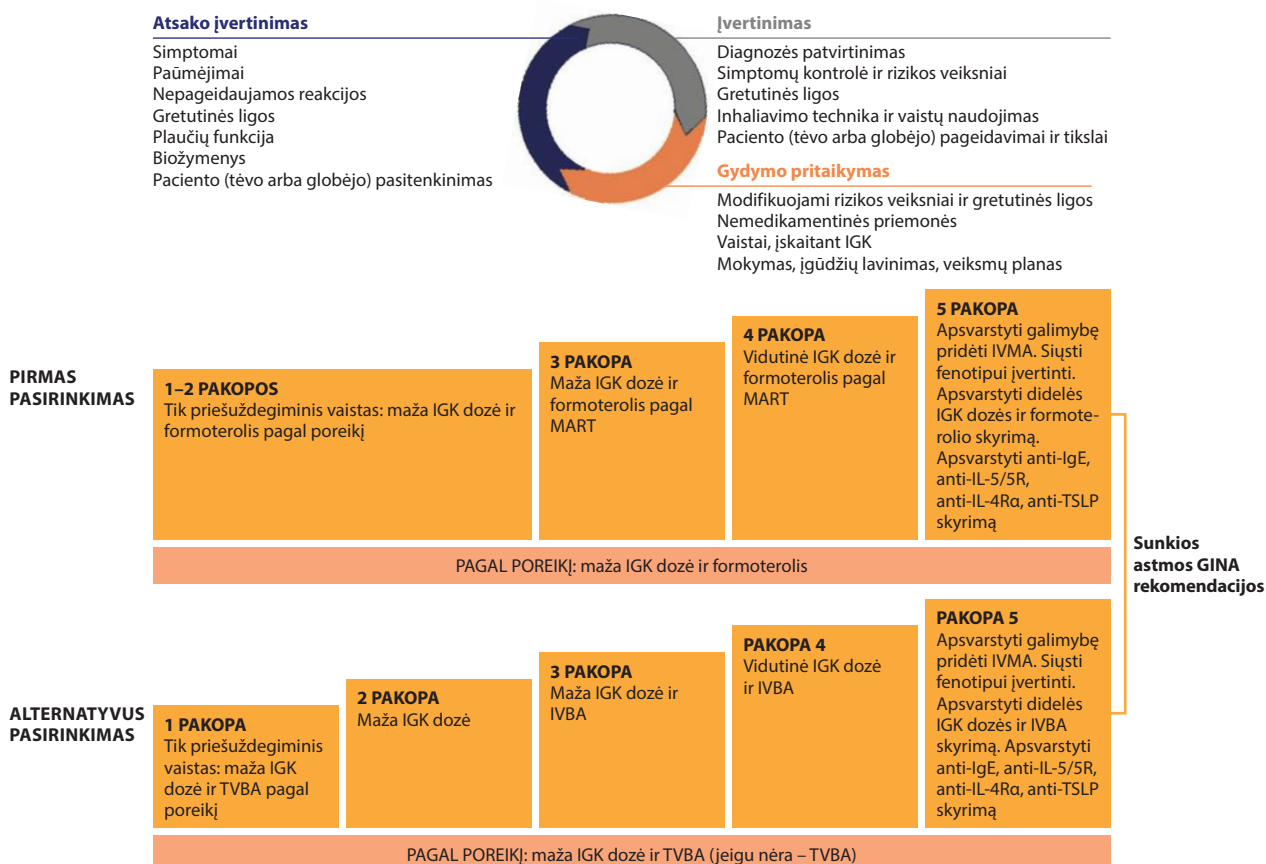
Astmos gydymo sėkmė priklauso nuo paskirto gydymo režimo laikymosi. Įkvėpiamųjų vaistų nevartojimas arba netinkamas jų vartojimas yra viena pagrindinių sunkių astmos paūmėjimų priežasčių [5]. 2026 m. GINA rekomendacijose pabrėžiama vieno inhaliatoriaus naudojimo svarba, skiriant IGK ir formoterolio derinį pagal MART. Ši strategija yra pirmojo pasirinkimo gydymo būdas daugelio astmos gydymo pakopų kontekste [3]. IGK ir formoterolio derinys greitai palengvina astmos simptomus, panašiai kaip trumpo veikimo β_2 agonistai, kartu mažindamas sunkių astmos paūmėjimų riziką [6]. MART strategija yra patogi pacientams, ypač tiems, kurių simptomai yra kintantys, o gyvenimo būdas – aktyvus. Vieno inhaliatoriaus naudojimas gali supaprastinti vaistų vartojimą ir padėti laikytis paskirto gydymo režimo [7].

BUDEZONIDO IR FORMOTEROLIO REIKŠMĖ ASTMOS PAKOPINIO GYDymo SCHEMOJE

Budezonido ir formoterolio derinys užima svarbią vietą pakopinio astmos gydymo schemoje ir yra vienas pagrindinių pasirinkimų daugelyje gydymo pakopų [3]. Budezonidas – tai daugiau nei 40 metų astmai gydyti naudojamas IGK, slopinantis kvėpavimo takų uždegimą. Formoterolis – IVBA, bronchus plečiantis vaistas. Budezonidas slopina kvėpavimo takų uždegimą, o formoterolis pasižymi greitu (poveikis pasireiškia per kelias minutes) ir ilgalaikiu bronchus plečiančiu poveikiu. Šių veikliųjų medžiagų derinys padeda kontroliuoti astmos simptomus, tokius kaip dusulys, kosulys ir švokštimas, bei mažina ligos paūmėjimų riziką [8].

Budezonido ir formoterolio derinys gali būti skiriamas taikant MART gydymo metodiką. Šio derinio veiksmingumas ir saugumas patvirtintas klinikiniais tyrimais [6].

Lietuvoje budezonido ir formoterolio derinys tiekiamas skirtingų tipų inhaliatoriuose („Easyhaler[®]“, „Turbuhaler[®]“, „Spiromax[®]“). Preparatai taip pat skiriasi veikliųjų medžiagų dozėmis (80 ir 4,5 μ g, 160 ir 4,5 μ g,



1 pav. Suaugusiųjų ir paauglių (12 metų ir vyresnių) pakopinio astmos gydymo schema (pagal 2026 m. GINA rekomendacijas) [3]

Ig – imunoglobulinas; IGK – įkvėpiamasis gliukokortikoidas; IL – interleukinas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistas; MART – palaikomojo ir simptomus slopinančio gydymo strategija; TSLP – užkrūčio liaukos stromos limfopoetinas; TVBA – trumpo veikimo β_2 agonistas.

320 ir 9 µg) ir farmacinė forma (įkvėpiamieji milteliai arba suslėgtoji įkvėpiamoji suspensija). Gydytojas kiekvienam pacientui individualiai parenka tinkamiausią inhaliatorių ir vaisto dozę, atsižvelgdamas į paciento poreikius, gebėjimą tinkamai naudotis inhaliatoriumi ir kitus individualius veiksnius [9].

TAS PATS VAISTAS, BET SKIRTINGI INHALIATORIAI. KAIP PASIRINKTI?

Gydymo sėkmė priklauso ne tik nuo tinkamai parinktų vaistų, bet ir nuo gebėjimo juos taisyklingai vartoti. Yra keli pagrindiniai inhaliatorių tipai: sausų miltelių inhaliatoriai (angl. *dry powder inhaler*, DPI), slėginiai dozuojamieji inhaliatoriai (angl. *pressurised metered dose inhaler*, pMDI) ir smulkios miglos inhaliatoriai (angl. *soft mist inhaler*, SMI). Kiekvienas jų turi savų privalumų ir trūkumų [10]. Idealus inhaliatorius turėtų užtikrinti pastovios dozės patekimą, būti saugus, paprastas naudoti, priimtinas pacientui ir tinkamas esant įvairioms klinikinėms aplinkybėms [11].

DPI yra plačiai naudojami inhaliaciniai vaistų vartojimo prietaisai gydant kvėpavimo takų ligas [3]. Juos paprasta naudoti ir patogų nešiotis, be to, nereikia derinti vaisto išpurškimo su įkvėpimu. Vis dėlto, norint veiksmingai įkvėpti vaistą, būtinas pakankamas įkvėpimo srautas [12]. Kiekvienas DPI pasižymi skirtinga vidine varža, nuo kurios priklauso veiksmingam vaisto įkvėpimui reikalinga įkvėpimo jėga. Dėl šios priežasties inhaliatorių būtina parinkti atsižvelgiant į paciento įkvėpimo galimybes. Skirtingi DPI modeliai taip pat pasižymi skirtingu naudojimo sudėtingumu. Pacientams svarbios aiškios inhaliatoriaus naudojimo instrukcijos, paprastas prietaiso paruošimas vaistui įkvėpti ir galimybė matyti likusių dozių skaičių [13].

Net ir pats pažangiausias inhaliatorius gali neužtikrinti optimalaus gydymo rezultato, jeigu jis parinktas neatsižvelgiant į individualius paciento poreikius. Taigi, gydytojas turėtų ne tik parinkti optimalų inhaliatorių pagal paciento kvėpavimo funkciją, bet ir atsižvelgti į paciento poreikius, lūkesčius bei gebėjimą laikytis paskirto gydymo režimo [14]. Taip pat svarbu reguliariai įvertinti paciento inhaliavimo techniką ir gebėjimą tinkamai įkvėpti vaistą, ypač pakeitus inhaliatoriaus tipą arba pablogėjus kvėpavimo funkcijai [15]. Pasirinkus DPI, atitinkantį tiek techninius reikalavimus, tiek individualius paciento poreikius, galima pasiekti optimalių gydymo rezultatų [3].

BUDEZONIDO IR FORMOTEROLIO DERINYS DOZUOTŲ MILTELŲ INHALIATORIUJE „EASYHALER“

Budezonido ir formoterolio derinio,

vartojamo naudojant dozuotų įkvėpiamųjų miltelių inhaliatorių „Easyhaler[®]“, klinikinis veiksmingumas įvertintas 2018 m. Tamasi ir kt. Vengrijoje atliktame daugiacentriame tyrime. Jame dalyvavo 1 498 pacientai, iš kurių 621 sirgo astma. Po 12 sav. gydymo budezonido ir formoterolio deriniu reikšmingai pagerėjo spirometrijos rodikliai, astmos kontrolės testo rezultatai ir su astma susijusios gyvenimo kokybės rodiklis (1 lentelė) [16].

Budezonido ir formoterolio derinys „Easyhaler[®]“ inhaliatoriuje skirtas reguliariam suaugusiųjų ir paauglių (12 metų ir vyresnių) astmos gydymui, kai tikslinga vartoti IGK ir IVBA derinį. Šis vaistinis preparatas gali būti vartojamas pagal MART, vadovaujantis preparato charakteristikų santraukoje pateiktomis dozavimo rekomendacijomis [17]. „Easyhaler[®]“ pasižymi pastoviu vaisto dozės tiekimu net ir esant mažesniai paciento įkvėpimo srautui, o tai gali būti ypač aktualu vyresnio amžiaus pacientams ir vaikams. 2 pav. pateikiamas dviejų DMI palyginimas pagal tiekiamos dozės pastovumą esant skirtingam įkvėpimo srautui (tyrimas atliktas imituojuojuo inhaliatorių naudojimo sąlygas, nedalyvaujant pacientams) [13].

2026 M. GINA REKOMENDACIJŲ NAUJOVĖS: TVARUMAS IR INHALIATORIŲ POVEIKIS APLINKAI

Pastarųjų metų GINA rekomendacijose vis daugiau dėmesio skiriama tvarumui ir inhaliatorių poveikiui aplinkai. 2025 m. rekomendacijose tvarumo aspektai aptarti fragmentiškai, daugiausia dėmesio skiriant propelenų naudojimo mažinimui ir DPI privalumams, o 2026 m. rekomendacijose ši tema išplėtotą ir išsamiau nagrinėjama atskirame skyriuje. Kai pacientui tinka keli lygiaverčiai gydymo variantai, rekomenduojama atsižvelgti ir į inhaliatoriaus poveikį aplinkai. Pažymima, kad pMDI, kuriuose naudojami propelantai, pasi-

1 lentelė. Budezonido ir formoterolio derinio, vartojamo naudojant „Easyhaler“ inhaliatorių, veiksmingumo vertinimas pagal astmos kontrolės testo, AQLQ ir FEV₁ pokyčius prieš gydymą ir po 12 sav. gydymo [16]

Astma (n = 621)	1 vizitas	3 vizitas	p reikšmė
Astmos kontrolės testas			
Visi pacientai	14,2 (4,1)	21,0 (2,7)	< 0,001
Prieš tai inhaliatoriaus nenaudoję pacientai	14,3 (4,0)	21,1 (2,6)	< 0,001
Pacientai, pakeitę inhaliatorių į „Easyhaler“	14,2 (4,2)	20,9 (2,7)	< 0,001
Trumpas AQLQ			
Visi pacientai	3,8 (0,9)	5,2 (0,7)	< 0,001
Prieš tai inhaliatoriaus nenaudoję pacientai	3,9 (0,9)	5,3 (0,7)	< 0,001
Pacientai, pakeitę inhaliatorių į „Easyhaler“	3,8 (0,9)	5,1 (0,8)	< 0,001
FEV₁ (proc. normos)			
Visi pacientai	76,7 (19,3)	85,3 (20,3)	< 0,001
Prieš tai inhaliatoriaus nenaudoję pacientai	77,1 (19,6)	85,8 (19,7)	< 0,001
Pacientai, pakeitę inhaliatorių į „Easyhaler“	76,4 (19,1)	85,0 (20,6)	< 0,001

Duomenys pateikiami kaip vidurkis ± standartinis nuokrypis.

FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; AQLQ – astmos gyvenimo kokybės klausimynas.

žymi didesniu anglies pėdsaku, palyginti su DPI. Taip pat pabrėžiama, kaip svarbu informuoti pacientus, kokių inhaliatorių naudoti ir kaip jį teisingai utilizuoti, kad astmos gydymas taptų ne tik veiksmingas, bet turėtų mažesnę neigiamą poveikį aplinkai. Be to, išskiriama inhaliatorių perdirbimo svarba. Taigi, prieš skiriant astmos gydymą, gydytojai ir pacientai skatinami atsižvelgti ne tik į gydymo veiksmingumą ir individualius paciento poreikius, bet ir į tvarumą [3].

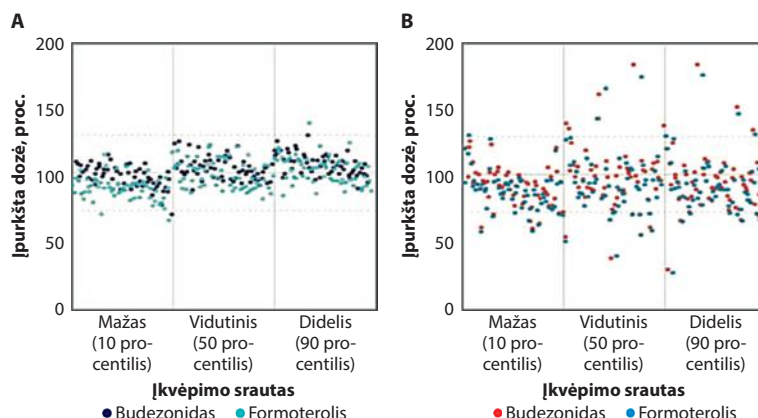
IŠVADA

Nuolat atnaujinamose GINA rekomendacijose pabrėžiama individualizuoto astmos gydymo, MART strategijos ir tinkamo inhaliatoriaus parinkimo svarba. Budezonido ir formoterolio derinys, vartojamas tiek palaikomajam, tiek simptomus slopinančiam gydymui užtikrinti, užima svarbią vietą šiuolaikinio pakopinio astmos gydymo kontekste. Klinikiniai duomenys rodo, kad budezonido ir formoterolio derinio vartojimas naudojant „Easyhaler“ inhaliatorių gali būti siejamas su geresne astmos kontrole, plaučių funkcijos ir gyvenimo kokybės pagerėjimu.

Straipsnį remia UAB „Orion Pharma“

LITERATŪRA

1. Soriano JB, Lopez-Campos JL. The world's burden of chronic respiratory disease: an epidemiological review of asthma, COPD, interstitial lung disease, and smoking in the 21st century. Arch Bronconeumol. 2026;S0300-2896(26)00151-1.
2. Dubin S, Patak P, Jung D. Update on asthma management guidelines. Mo Med. 2024;121(5):364–7.
3. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and Prevention 2026. Fontana, WI: GINA; 2026.
4. Venkatesan P. 2026 GINA report for asthma. Lancet Respir Med. 2026;S2213-2600(26)00188-8.
5. Williams LK, Peterson EL, Wells K, Ahmedani BK, Kumar R, Burchard EG, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid nonadherence. J Allergy Clin Immunol. 2011;128(6):1185–91.e2.
6. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A practical guide to implementing SMART in asthma management. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022;10(1S):S31–S8.



2 pav. Dviejų DMI palyginimas pagal tiekiamos dozės pastovumą esant skirtingam įkvėpimo srautui: A – „Easyhaler“ (160 ir 4,5 µg dozėje); B – „Turbuhaler“ (160 ir 4,5 µg dozėje) [13]

DMI – dozuotų miltelių inhaliatorius.

7. Di Marco F. Today's improvement in asthma treatment: role of MART and Easyhaler. Multidiscip Respir Med. 2020;15(1):649.
8. Brattsand R, Selroos O. Budesonide attains its wide clinical profile by alternative kinetics. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(4):503.
9. Valstybinė vaistų kontrolės tarnyba. 2026. Prieiga internete: <https://vapris.vvkt.lt/vvkt-web/public/medications> (žiūrėta 2026 08 12).
10. Lavorini F, Janson C, Baido F, Stratelis G, Lokke A. What to consider before prescribing inhaled medications: a pragmatic approach for evaluating the current inhaler landscape. Ther Adv Respir Dis. 2019; 13:1753466619884532.
11. Chrystyn H. Closer to an 'ideal inhaler' with the Easyhaler: an innovative dry powder inhaler. Clin Drug Investig. 2006;26(4):175–83.
12. Cakmakli S, Ozdemir A, Firat 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.
13. 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.
14. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. Ther Clin Risk Manag. 2019;15:461–72.
15. 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.
16. Tamasi L, Szilasi M, Galffy G. Clinical effectiveness of budesonide/formoterol fumarate Easyhaler(R) for patients with poorly controlled obstructive airway disease: a real-world study of patient-reported outcomes. Adv Ther. 2018;35(8):1140–52.
17. Bufomix Easyhaler 160 mikrogramų/4,5 mikrogramo/dozėje įkvėpiamieji milteliai. Preparato charakteristikų santrauka. Orion Corporation; 2024.

Informacija

Padėka žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ skilties „Moksliniai darbai ir apžvalgos“ 2026 m. recenzentams

Nuoširdžiai dėkojame 2026 m. žurnalo „Pulmonologija ir alergologija“ straipsnių recenzentams:

Dr. Vytautui Ankudavičiui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Doc. dr. Editai Gasiūnienei, LSMU MA Imunologijos ir alergologijos klinika
Pauliui Kalibatui, Santaros klinikų Pediatrijos centras
Doc. dr. Virginijai Kalinauskaitei-Žukauskei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Laimai Kondratavičienei, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. dr. Kęstučiui Malakauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Prof. dr. Laurai Malinauskienei, VU MF Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika
Prof. dr. Skaidriui Miliauskui, LSMU MA Pulmonologijos klinika
Dr. Dianai Samiatinai-Morkūnienei, LSMU MA Širdies centras

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 apribojimams netaikomi. Kiekvienas straipsnio autorius turi būti aktyviai dalyvavęs tiek vykdant tyrimą, tiek rašant straipsnį spaudai.

1.5. Autoriais gali būti asmenys:

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

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

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 paaiškinamos po lentele. Lentelių medžiagą autoriai turi paruošti suprantamai. Tekste jos turi būti žymimos kaip „1 lentelė“ ir t. t. Jei tekste pateikiama tik viena lentelė, ji skaičiaus neturi (t. y. Lentelė).

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

2.11. Literatūros sąrašas. Literatūros sąrašas sudaromas remiantis Vankuverio sistema ir vieningais reikalavimais biomedicinos žurnalų rankraščiams (Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA. 1997; 277: 927–34). Turėtų būti nurodoma ne daugiau 50 literatūros šaltinių, išskyrus mokslines apžvalgas ir rekomendacijas – ne daugiau 100 literatūros šaltinių; pageidautina paskutinio dešimtmečio. Literatūros šaltiniai 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>