

LĒTINĖS OBSTRUKCINĖS PLAUČIŲ LIGOS PAŪMĖJIMAS

Vilius Vaitkus

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Pulmonologijos ir alergologijos centras

Įvadas. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra trečia pagrindinė mirties priežastis pasaulyje [1]. Nors LOPL dažniausiai yra lėtinė liga, daugeliui pacientų kyla paūmėjimai, kurie apibrėžiami kaip ūminių respiracinių simptomų pablogėjimai (sustiprėjęs dusulys arba naujai atsiradęs dusulys, kosulys ir (ar) skrepliavimas, skreplių spalvos pokyčiai), dėl kurių reikia keisti nuolatinį gydymą. Paūmėjimai didina hospitalizacijų dažnį, mirštamumą, tai yra svarbi medicinos ir sveikatos priežiūros problema.

Rizikos veiksniai. Tabako rūkymas yra svarbiausias LOPL rizikos veiksnys [2]. Rūkymo sukelti kvėpavimo takų pokyčiai tiesiogiai priklauso nuo cigarečių skaičiaus ir rūkymo trukmės. Rūkymas (taip pat ir pasyvus) lemia apie 80 proc. visų ligos atvejų. Didėja skaičius moterų, rūkančių tabaką, tyrimai rodo, kad jautrumas rūkymui moterų yra didesnis nei vyrų, LOPL paūmėjimai gali būti sunkesni moterims [3]. Rūkymo metimas yra vienas pagrindinių veiksnių, mažinančių sergamumą ir mirštamumą nuo LOPL. Nors yra tam tikrų įrodymų, kad rūkaliams, kurie pradeda vartoti elektronines cigaretes, sumažėja paūmėjimo dažnis, tačiau, kitų autorių nuomone, elektroninės cigaretės turi didesnę toksinį poveikį plaučiams.

Oro užterštumo (automobilių kuro, anglies ir medienos degimo produktų) poveikis LOPL paūmėjimams yra kur kas mažesnis nei rūkymo. Kai kurie tyrimai parodė, kad oro tarša žymiai padidina paūmėjimo riziką, kiti tyrėjai reikšmingų sąsajų nenustatė. Naujausia sisteminė apžvalga ir metaanalizė parodė, kad net trumpalaikis pagrindinių oro teršalų poveikis gali žymiai padidinti LOPL paūmėjimo riziką [4].

Virusinės infekcijos yra dažniausia pirminė ligos paūmėjimo priežastis. Dažniausiai nustatomi virusai yra pikornavirusas 36 proc., gripas A 25 proc., respiracinis sincitinis virusas 22 proc. ir paragripo virusas 10 proc. Tyrimai parodė, kad virusų aptikimo dažnis kvėpavimo takų mėginyje yra 22–64 proc. [5]. Atliktas tyrimas įrodė sezoniškumo įtaką LOPL paūmėjimo dažniui. Žiemos mėnesiais tiek šiauriniuose, tiek pietiniuose regionuose beveik du kartus dažniau įvyksta LOPL paūmėjimai lyginant su tropinio klimato šalimis [6].

LOPL paūmėjimus sukelia kvėpavimo takuose persistuojančios bakterijos (*Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiela pneumoniae*), retai naujos bakterijų padermės. Vienos iš šių bakterijų radimas skrepliuose nebūtinai reiškia, kad pacientui yra didesnė paūmėjimo rizika. Metaanalizė nustatė ryšį tarp bronhektazių (nustatytų kompiuterinės tomografijos būdu) ir pacientų, sergančių LOPL, paūmėjimų dažnio. Pacientams, kuriems nustatyta bronhektazė, neretai kvėpavimo takuose būna persistuojančių bakterijų kolonijų, ypač *pseudomonas aeuruginosa*. Kvėpavimo takuose persistuojančios bakterijos laikomos potencialiu dažnų LOPL paūmėjimų rizikos veiksniumi.

Ankstesni LOPL paūmėjimai turi įtakos ilgalaikei ligos eigai. Tyrimai parodė, jog, dažnėjant ligos paūmėjimams, didėja jų pasikartojimo rizika. Be to, sumažėja vidutinis laikas tarp hospitalizacijų. Pakartotina hospitalizacija per 30 dienų nuo praėjusio LOPL paūmėjimo yra susijusi su padidėjusia mirštamumo rizika [7].

Dauguma LOPL ligonių serga ir gretutinėmis ligomis. Širdies ir kraujagyslių ligos (išeminė

širdies liga, lėtinis širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas, hipertenzija ir lėtinė plautinė širdis) yra svarbios ir dažnai pasitaikančios gretutinės ligos, turinčios tiesioginį poveikį LOPL sergančių ligonių prognozei. Cukrinis diabetas, dislipidemija, osteoporozė, psichikos sutrikimai, tokie kaip, nerimas ir depresija taip pat turi įtakos ligos paūmėjimų dažniui.

Biologiniai žymenys. Ieškoma biologinių žymenų, kurie padėtų prognozuoti ligos paūmėjimus. Kohortiniame tyrime išbandyta apie 90 biologinių žymenų. Hipotezė, kad fibrinogenas yra prognostinis paūmėjimų rodiklis, buvo atmesta. Vieninteliai žymenys, kurie prognozuoja paūmėjimus, buvo dekorinas ir alfa2-makroglobulinas. Autorių nuomone, kol kas šie rodikliai turi tik nedidelę pridėtinę vertę [8]. Kitas plačiai tiriamas rodiklis yra eozinofilų kiekis kraujyje. Didelis eozinofilų kiekis kraujyje susijęs su padidėjusia LOPL paūmėjimų rizika. Pastebėta, kad pacientai, vartojantys inhaliuojamuosius kortikosteroidus ir kurių eozinofilų kiekis kraujyje yra > 300 ląstelių/ μl , po visiško inhaliuojamųjų kortikosteroidų vartojimo nutraukimo pasireiškė dažnesni paūmėjimai [9]. Kol kas eozinofilų kiekiu kraujyje negalime remtis norint prognozuoti LOPL paūmėjimus, reikia išsamesnių perspektyvinių tyrimų.

LOPL paūmėjimo gydymas. Nepaisant to, kad stinga kokybiškų įrodymų, bendru sutarimu nutarta, kad trumpo veikimo β_2 -agonistai (TVBA) ir trumpo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (TVMB) yra pradiniai vaistai LOPL paūmėjimams gydyti. Jei pacientas buvo gydytas ligoninėje, prieš išrašant rekomenduojama pradėti palaikomąją terapiją ilgo veikimo β_2 -agonistu (IVBA) ir (arba) ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriumi (IVMB). IVMB turi didesnę poveikį LOPL paūmėjimo dažnio sumažinimui nei IVBA [10].

Sisteminio veikimo gliukokortikosteroidai skirtini, kai bronchus plečiamųjų vaistų poveikis nepakankamas, visiems ligoninėje gydomiems ligoniams, jei nėra absoliučių jų

vartojimo kontraindikacijų. Įrodyta, kad jie pagerina plaučių funkciją, oksigenaciją, sutrumpina hospitalizacijos trukmę. Ilgalaikis gydymas, t. y. daugiau nei 14 dienų, lyginant su penkių dienų kursu, nėra veiksmingesnis, nes didina nepageidaujamo poveikio riziką [11]. Europos Respiratologų draugija (ERS) ir Amerikos Krūtinės draugija (ATS) rekomenduoja geriamųjų kortikosteroidų trumpalaikį kursą (≤ 14 dienų) ir ambulatoriniams pacientams, sergantiems LOPL paūmėjimu. Kohortinis tyrimas rekomenduoja mažinti kortikosteroidų dozes LOPL pacientams, gydomiems intensyviosios terapijos skyriuose. Tiriamosios grupės, gavusios mažesnę metilprednizolono dozę, buvo panašus mirštamumo rodiklis, tačiau buvo susijusi su trumpesne ventilacijos ir hospitalizacijos trukme, sumažėjusiomis gydymo išlaidomis, rečiau pasitaikydavo grybelinės infekcijos [12].

Antibiotikus LOPL rekomenduojama skirti, kai sustiprėja dusulys, padidėja skreplių kiekis, skrepliai pūlingi pradėjus dirbtinę plaučių ventilaciją, arba pacientas gydomas intensyviosios terapijos skyriuje. Antimikrobinio gydymo trukmė paūmėjus LOPL priklauso nuo ligos sunkumo, sukėlėjo ir komplikacijų. Ambulatoriškai gydomiems pacientams paprastai jų pakanka skirti penkis dienas, o gydomiems ligoninėje – 7–10 dienų. Ilgiau antibiotikus skirti tenka tik dėl labai sunkaus paūmėjimo intensyviosios terapijos skyriuje gydomiems ligoniams, kai yra infekcija gramneigiamomis bakterijomis.

Deguonies LOPL paūmėjimo metu skiriama tiek, kad būtų užtikrintas stabilus audinių aprūpinimas deguonimi – $\text{PaO}_2 > 60$ mm Hg, SaO_2 (SpO_2) 88–92 proc., jei, skiriant deguonies, nepavyksta pasiekti pakankamos oksigenacijos arba išlieka, arba didėja hiperkapnija, dėl kurios atsiranda sunki acidozė, būtina pradėti neinvazinę plaučių ventilaciją (NIV). Pastaroji mažina acidozę, dusulį, retina kvėpavimo dažnį, mažina intubacijos poreikį, sutrumpina gydymo ligoninėje trukmę, mažina ligonių mirštamumą. Jei yra kontraindikacijų arba nėra galimybių taikyti NIV, tuomet ligonį

tenka intubuoti ir atlikti invazinę dirbtinę plaučių ventiliaciją.

Farmakoterapija. Tyrimais nustatyta, kad kasdien vartojama IVBA monoterapija (salmeteroliu) sumažina metinį LOPL paūmėjimų skaičių 20 proc. lyginant su placebo. Paūmėjimų sumažėjimas nustatytas vartojant ir kitus IVBA vaistus. Monoterapija IVMB sumažina paūmėjimo dažnį, lyginant su placebo, ~35 proc. [13]. GOLD 2017 m. ataskaitoje, tiek neseniai paskelbtose ERS rekomendacijose, pranašumas skiriamas monoterapija IVMB, o ne monoterapija IVBA pacientams, kuriems jau anksčiau buvo LOPL paūmėjimai.

Ilgalaikis gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikosteroidais (IGKS) rekomenduojamas sunkios LOPL stadijos ligoniams, kuomet yra dažni ligos paūmėjimai. IGKS terapija visada turi būti derinama su ilgo veikimo bronchodilatatoriais. Nepaisant to, ilgalaikis IGKS vartojimas pacientams vis dar yra prieštaringas dėl dažnai pasitaikančių šalutinių reiškinių: didina plaučių uždegimo, cukrinio diabeto, kaulų lūžių riziką.

Gydymas trimis skirtingų farmakoterapinių grupių inhaliuojamaisiais vaistais (IGKS/IVBA/IVMB) yra pranašesnis už dvigubą terapiją (IGKS/IVBA): reikšmingai suretino vidutinių ir sunkių LOPL paūmėjimų dažnį [14]. Kol kas nėra konkrečių duomenų lyginančių trigubą terapiją su IGKS/IVMB, tačiau tyrimai šiuo metu vyksta.

Tiek GOLD, tiek ERS/ATS pažymi, kad fosfodiesterazės-4 inhibitorius roflumilastas gali būti skiriamas kaip papildomas vaistas sergant sunkia arba labai sunkia LOPL, kai yra dažni ligos paūmėjimai. Roflumilastas pasižymi nestipriu uždegimą mažinančiu poveikiu. Tyrimai rodo, kad roflumilastas gali sumažinti paūmėjimų dažnį, pagerinti plaučių funkciją. Jo vartojimą riboja dažni nepageidaujami reiškiniai: svorio mažėjimas, pykinimas, viduriavimas, galvos skausmas, nemiga [15].

Atsitiktinių imčių tyrime buvo nustatytas sumažėjęs LOPL paūmėjimų skaičius pacientams, kurie vartoja profilaktinius antibiotikus lyginant su placebo. Plačiausiai vartojami profilaktiniai antibiotikų grupės yra makrolidai ir flurochinolonai. GOLD svarsto, kad makrolidai gali būti tinkami buvusiems rūkaliams, kuriems, nepaisant adekvataus gydymo, kartojami paūmėjimai. ERS/ATS rekomendacijose LOPL paūmėjimų prevencijai rekomenduojama skirti makrolidais tiems pacientus, kuriems yra vidutinė arba sunki obstrukcija ir dažni ligos paūmėjimai nepaisant optimalaus gydymo. Skiriant profilaktinius antibiotikus, būtina įvertinti atsparumo vaistams ir nepageidaujamų reiškinių riziką.

Mukolitikų (acetilcisteino, ambroksolio ir kt.) rekomenduojama skirti tik tiems, kuriems dažnai paūmėja respiracinė infekcija. Tyrimai rodo, kad mukolitikų teigiamas poveikis netgi ilgai vartojant, dažniausiai nėra didelis. Mukolitikus rekomenduojama skirti tik pavieniems ligoniams.

Neseniai paskelbtame tyrime, kuriame dalyvavo sergantieji LOPL su eozinofiliniu fenotipu, mepolizumabo (monokloninis antikūnas, nukreiptas prieš interleukiną-5) vartojimas buvo susijęs su mažesniu paūmėjimų skaičiumi lyginant su placebo [16]. Kol kas nėra apibendrintų duomenų apie monokloninių antikūnų naudą, tačiau tai įrodo, kad eozinofilinis kvėpavimo takų uždegimas gali prisidėti prie LOPL paūmėjimo.

Nemedikamentinis gydymas. Ligonų mokymas yra labai svarbi ir potencialiai veiksminga priemonė. Būtina mokyti pacientus, kad jie suprastų ligos esmę, eigą, rizikos veiksnius, gydymo metodus. Svarbu mokyti ligonius atpažinti pirmuosius ligos paūmėjimo požymius, skatinti daugiau judėti. Fizinis aktyvumas yra viena pagrindinių priemonių, mažinančių mirštamumą sergant LOPL, todėl ligoniams rekomenduojam nuolat aktyviai mankštintis, ilgiau vaikščioti. Būtina užtikrinti ir pakankamą mitybą, nes sumažėjęs kūno svoris dažnai pasitaiko sergantiesiems sun-

kia LOPL. Kūno svorio, ypač raumenų masės mažėjimas blogina fizinį pajėgumą ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Mažas KMI sergant LOPL, yra blogos prognozės požymis. Taip pat sergantiesiems LOPL rekomenduojama skiepytis nuo gripo ir pneumokokinės infekcijos. Dvi sisteminės apžvalgos teigia, kad skiepijimasis abiem skiepais sumažina paūmėjimų skaičių lyginant su placebo [17].

Intervencinė bronchoskopija. Pastaraisiais metais pradėtos taikyti bronchoskopinės plaučių tūrį mažinamosios procedūros užkemšant bronchus specialiais vienos krypties vožtuvais arba specialiomis metalinėmis spiralėmis (koilais), tačiau gydymasis poveikis nedidelis [18]. Priešingai, taikant šias procedūras, užtikrinti didesni paūmėjimų skaičiai.

Hipoksemijos ir hiperkapnijos gydymas. Duomenų, apie galimą teigiamą ilgalaikės deguonies terapijos poveikį ligojams, sergantiems stabilia LOPL, kuriems hipoksemija būna tik fizinio krūvio arba nakties metu, kol

kas nepakanka. Nėra įrodymų, kad ilgalaikė deguonies terapija šiems pacientams sumažintų paūmėjimų dažnį, mirtingumą, gyvenimo kokybę, lyginant su kontroline grupe. Neinvazinė plaučių ventiliacija skirtina ligojams, kuriems yra lėtinis kvėpavimo nepakankamumas ir didelė hiperkapnija dienos metu. Tyrimai rodo, kad pacientams, kuriems nustatyta nuolatinė hiperkapnija, kuriems taikoma ilgalaikė deguonies terapija, pridėjus ir neinvazinę plaučių ventiliaciją, retėja pakartotinės hospitalizacijos dažnis [19]. Kol kas šiuos duomenis reikėtų vertinti atsargiai, nes galėjo turėti įtakos šališkumo kriterijai, tačiau hiperkapnijos stebėseną, išleidžiant pacientą po LOPL paūmėjimo, yra svarbus veiksnys.

Apibendrinimas. LOPL yra didelė sveikatos priežiūros našta. Vienas pagrindinių tikslų – LOPL paūmėjimų skaičiaus mažinimas. Norint pasiekti šį tikslą, svarbu efektyviai taikyti tiek medikamentines, tiek nemedikamentines priemones.

Literatūra

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD executive summary. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700214.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. *Global Burden of Disease and Risk Factors*. Washington, DC, World Bank and Oxford University Press, 2012
3. Sundh J, Johansson G, Larsson K, et al. The phenotype of concurrent chronic bronchitis and frequent exacerbations in patients with severe COPD attending Swedish secondary care units. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 2327–2334.
4. Li J, Sun S, Tang R, et al. Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 3079–3091.
5. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, et al. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis* 2016; 10: 158–174
6. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012; 39: 38–45
7. Guerrero M, Crisafulli E, Liapikou A, et al. Readmission for acute exacerbation within 30 days of discharge is associated with a subsequent progressive increase in mortality risk in COPD patients: a long-term observational study. *PLoS One* 2016; 11: e0150737.
8. Keene JD, Jacobson S, Kechris K, et al. Biomarkers predictive of exacerbations in the SPIROMICS and COPD Gene cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195: 473–481.
9. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EFM, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a post-hoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 390–398.
10. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with

- severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 524–533
11. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 2223–2231.
 12. Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, et al. Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 189: 1052–1064.
 13. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D, et al. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med* 2015; 109: 105–111.
 14. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1919–1929.
 15. Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017; 50: 1602265.
 16. Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017; 377: 1613–1629.
 17. Walters JA, Tang JNQ, Poole P, et al. Pneumococcal vaccines for preventing pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD001390.
 18. Sciruba FC, Criner GJ, Strange C, et al. Effect of endobronchial coils vs usual care on exercise tolerance in patients with severe emphysema: the RENEW randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 315: 2178–2189.
 19. Murphy P, Arbane G, Bourke S, et al. Late-breaking abstract: Improving admission free survival with home mechanical ventilation (HMV) and home oxygen therapy (HOT) following life threatening COPD exacerbations: HoT-HMV UK Trial NCT00990132. *Eur Respir J* 2016; 48: OA3527.