

# Vaistai, gerinantys bronchų sekreto pasišalinimą sergant cistine fibroze

Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė, Kęstutis Malakauskas

LSMU MA Pulmonologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** cistinė fibrozė, tirštas sekretas, kvėpavimo takų mukociliarinis klirensas, vaistai, skystinantys sekretą.

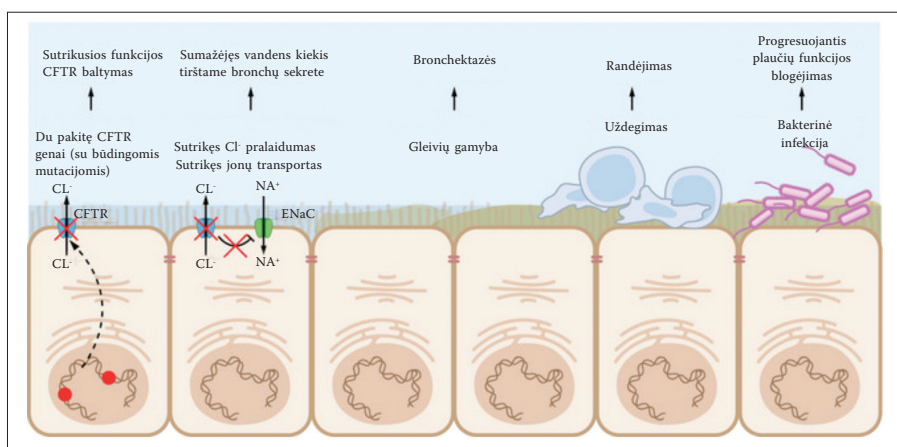
**Santrauka.** Cistinė fibrozė (CF) yra reta, autosominiu recesyviniu būdu paveldima ir dažniausiai plaučius bei virškinimo sistemą pažeidžianti liga. Nepaisant to, kad ir virškinamojo trakto pažeidimai gali sukelti rimtų sveikatos problemų, paprastai sergančiųjų sunkiau toleruojama didesnė bronchų sekreto produkcija, sunkesnis atsikosėjimas, dusulys, infekcinės ligos paūmėjimai. Pastarieji dažniau lemia ir mirtinas ligos baigtis. Užtikrinus gerą bronchų sekreto evakuaciją galima suretinti CF paūmėjimus, pagerinti sergančiojo gyvenimo kokybę, sulėtinti ligos progresavimą. Vaistų, gerinančių kvėpavimo takų mukociliarinį klirensą, pasirinkimas nėra siauras, tačiau jų veiksmingumas priklauso nuo tiršto bronchų sekreto patofiziologinių ypatumų. Todėl, sergant CF, klinikinėje praktikoje yra patvirtintas tik vienas mukolitikas, efektyviai mažinantis bronchų sekreto klampumą ir elastingumą. Tai įkvėpiamoji dornazė alfa (*Pulmozyme*<sup>®</sup>) – fosforilinto, glikozilinto rekombinantinio žmogaus baltymo deoksiribonuklezė 1. Vaistas skystina kvėpavimo takų sekretą ardydamas neutrofilų DNR (veiksmingumas ir saugumas yra pagrįstas klinikiniais tyrimais). Kiti bronchų sekreto pasišalinimą gerinantys medikamentai sergant CF yra priskiriami atsikosėjimą gerinantiems vaistams – tai hipertonicinis druskos tirpalas ir manitolis. Nors pastarieji turi patvirtintas indikacijas ir gali būti skiriami siekiant suskystinti tirštą bronchų sekretą sergant CF, dėl jų veikimo principo skirtumų yra mažiau efektyvūs už inhaliuojamąją dornazę alfa.

## TIRŠTO BRONCHŲ SEKRETO SUSIFORMAVIMO PATOFIZIOLOGIJA

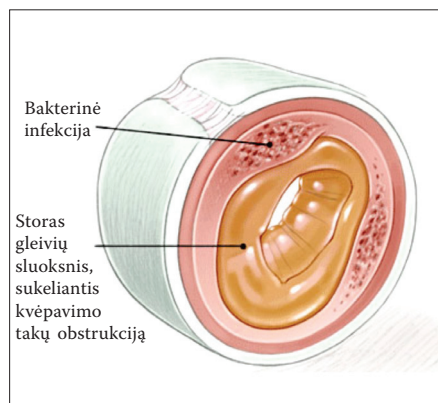
Sergant CF, sutrinka bronchų sekreto reologinės savybės. Už CF atsiradimą atsakingas CF transmembraninį potencialą reguliuojantis baltymas (angl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*, CFTR), esantis 7-oje chromosomoje. Iš abiejų tėvų

paveldėjus CFTR geną, turintį būdingą mutaciją (-as), susergama minėta liga. Fiziologiškai CFTR genas atsakingas už chloro, natrio, bikarbonatų jonų ir vandens judėjimą tarp ląstelių, kitaip tariant, už transmembraninį laidumą. CFTR genas gamina CFTR baltymą, transmembraninio laidumo reguliatorių. CFTR baltymas veikia kaip chloro jonų kanalas, per kurį chloro jonai patenka iš viduląstelinio

į tarpląstelinį tarpą, o natrio jonai juda priešinga kryptimi (1 pav.). Sumažėjus chloro jonų sekrecijai į kvėpavimo takų spindį, osmosinio gradiento principu padidėja natrio ir vandens absorbcija iš jų spindžių bei sumažėja gleivės gaminančių ląstelių periciliari-niame skystyje esančio vandens kiekis. Gaminamos gleivės tampa labai tirštos (2 pav.). Sutrikus bikarbonatų jonų pernašai, sumažėja išskiriamų gleivių pH (padidėja rūgštingumas). Tai lemia padidėjusią gleivių precipitaciją ir gleivių kamščių susidarymą (1, 2 pav.), pažeidžiamos egzokrininių liaukų funkcijos. Todėl sutrinka daugelio organų (ne tik kvėpavimo, bet ir virškinamojo trakto, urogenitalinės ir kitų organų sistemų) funkcija. Dėl sutirštėjusio sekreto ir lėtesnio jo pasišalinimo apatiniuose kvėpavimo takuose atsiranda sekreto sąstovis, linktelkis patogeniniai mikroorganizmai (pvz.: *Pseudomona aeruginosa*, kiti gramneigiami patogenai), sukiantys dažnas ir ilgai besitęsiančias kvėpavimo takų infekcijas. Bronchų gleivinė dėl persistuojančio uždegimo infiltruojama uždegimo ląstelėmis (vyrauja neutrofilinis komponentas); bakterijų išskiriami proteoliziniai fermentai ardo bronchų jungiamąjį audinį. Atsiranda negrįžtamų struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių – virpamojo



**1 pav.** Kvėpavimo takų virpamojo epitelio, jonų kanalų ir kitų ląstelėse vykstančių procesų ypatumai. Paveikslas iš Amaral MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. *Journal of Internal Medicine*, 2014, 277(2):DOI: 10.1111/joim.12314 Internetinė prieiga [https://www.researchgate.net/figure/266206301\\_fig2\\_Figure-1-The-cystic-fibrosis-CF-pathogenesis-cascade-in-the-lung-The-mechanism-of-CF](https://www.researchgate.net/figure/266206301_fig2_Figure-1-The-cystic-fibrosis-CF-pathogenesis-cascade-in-the-lung-The-mechanism-of-CF)  
Cl<sup>-</sup> – chloro jonai, Na<sup>+</sup> – natrio jonai, CFTR – cistinės fibrozės transmembraninį potencialą reguliuojantis baltymas (angl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*); ENaC – epiteliniai Na<sup>+</sup> kanalai (angl. *the Epithelial Na<sup>+</sup> Channel*)



**2 pav.** Cistine fibroze sergančio asmens kvėpavimo takai

Paveikslas iš Mcmanus D. *Breathing Life Into the Battle with Cystic Fibrosis*. Internetinė prieiga <http://www.jewishexponent.com/breathing-life-into-the-battle-with-cystic-fibrosis>.

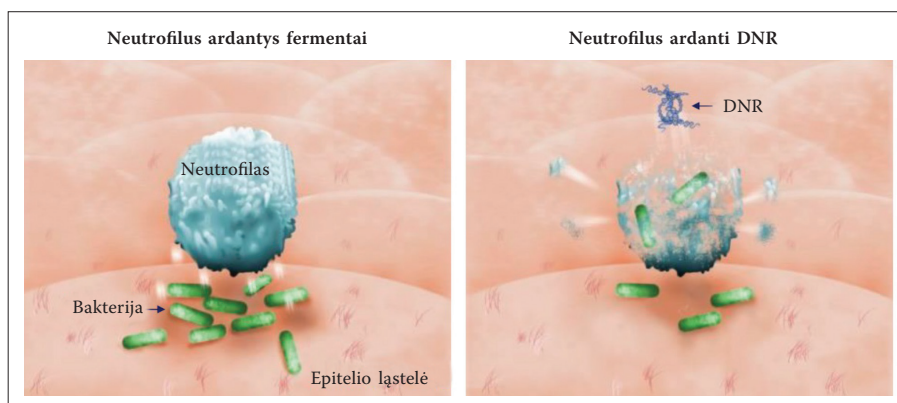
epitelio pasikeitimas iš plokščiojo į daugiasluoksnį plokščiąjį (kvėpuojamojo epitelio ląstelės tarsi prilimpa prie kvėpavimo takų sienelės, praranda savo atliekamas funkcijas, sutrikdo mukociliarinį klirensą [1]), bronchų pokyčiai (pvz.: bronhektazės), plaučių audinio pokyčiai (pvz.: fibrozė), dėl to blogėja ventiliacinė plaučių funkcija, ilgai nei atsiranda kvėpavimo nepakankamumas bei kitos kvėpavimo sistemos komplikacijos.

## BRONCHŲ SEKRETO EVAKUACIJĄ GERINANTYS METODAI

Gydymas yra kompleksinis, susidedantis iš medikamentinio ir nemedikamentinio gydymo.

Nemedikamentinio CF gydymo tikslas – sergančiojo fizinio krūvio toleravimo bei tūsaus, klampaus sekreto pašalinimo iš kvėpavimo takų gerinimas atliekant specialias fizinės medicinos procedūras, kurios parenkamos atsižvelgiant į sergančiojo bendrąją būklę, ligos eigą (stabili eiga ar paūmėjimas), esamas ar gresiančias komplikacijas. Nemedikamentiniai bronchų sekreto pašalinimą iš kvėpavimo takų gerinantys metodai skiriami į du tipus:

- 1) Kai reikia aktyvių paciento pastangų pratimams ar procedūroms atlikti: aktyvus kvėpavimas, autogeninis drenažas, teigiamą iškvėpimo slėgį sukeliančių prietaisų naudojimas, kosulio stimuliavimas. Šie metodai paprastai taikomi aktyviems, kliniškai stabiliems pacientams. Esant cistinės fibrozės paūmėjimui, ypač sunkiam, ar sunkioms gretutinėms ligoms, šias procedūras ar jų intensyvumą reikia riboti.



**3 pav.** Neutrofilų žūtis cistine fibroze sergančiojo organizme

DNR – deoksiribonukleorūgštis.

- 2) Kai nereikia aktyvių paciento pastangų pratimams ar procedūroms atlikti: aukšto dažnio krūtinės ląstos vibracija, krūtinės ląstos perkusija, pozicinis drenažas. Šie metodai taikomi esant sunkiai paciento būklei ar gretutinėms ligoms, ribojančioms procedūrų, kai reikia aktyvių paciento pastangų, atlikimą, cistinės fibrozės paūmėjimo metu. Taip pat gali būti naudojami ir kaip ilgalaikės sudėtinės fizinės terapijos, gerinančios bronchų sekreto pašalinimą, dalis. Visi bronchų sekreto pašalinimą gerinantys metodai gali būti atliekami tiek atskirai, tiek derinant tarpusavyje.

Tačiau vien fizinėmis procedūromis nepavyksta užtikrinti adekvataus mukociliarinio klirenso ir pagerinti bronchų sekreto evakuacijos iš kvėpavimo takų. Medikamentinis gydymas, kaip ir fizinė medicina, CF sergančiam asmeniui yra neatsiejama kasdienos dalis. Kalbant apie bronchų sekreto skystinimą ir lengvesnę evakuaciją, skiriama:

- 1) mukolitikų;
- 2) atsikosėjimą gerinančių vaistų.

## MUKOLITIKAI

Mukolitikai – tai bronchų sekretą skystinantys, gleivių pašalinimą skatinantys ir taip kvėpavimą lengvinantys vaistai. Pastarieji veikia sekreto fizikines ir chemines savybes, ypač klampumą. Jie, stimuliuodami lizocimą bei hidrolizinius fermentus, skaldo mukopolisacharidus ir skystina sekretą. Be to, stimuliuodami serozines liaukas, didina sekreciją. Pagrindiniai šios grupės atstovai yra bromheksinas, ambroksolis, N acetilcisteinas ir karbocisteinas. Sekretomotorikų grupės vaistai stimuliuoja virpamojo epitelio judesius ir taip pagreitina sekreto pašalinimą iš bronchų. Fiziologiškiausias

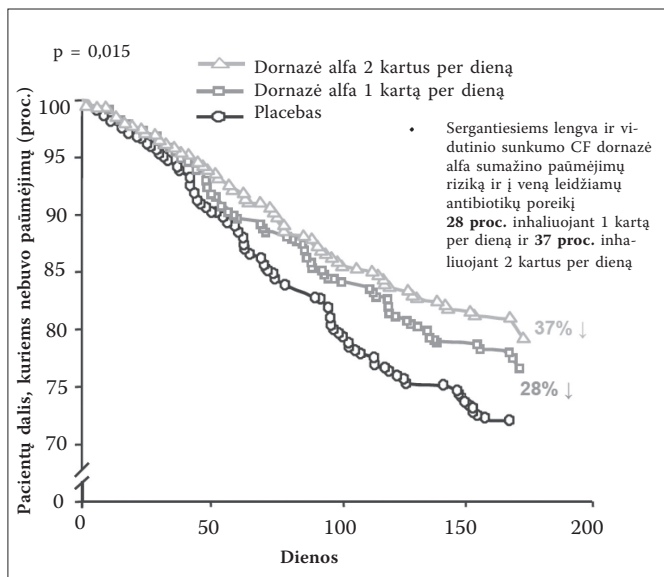
būdas pagerinti bronchų sekreto pašalinimą yra viskoelastinių gleivių savybių optimizavimas. Kuo sekretas skystesnis, tuo lengviau jį atkosėti; intubuotiems pacientams – atsiurbti.

Mukolitikų skiriama siekiant mažinti bronchų sekreto kaupimąsi kvėpavimo takuose, tikintis, kad tai pagerins plaučių funkciją, užkirs kelią infekciniam bronchų pažeidimui.

Kadangi įrodyta, kad sergant CF pagrindinis apatiniuose kvėpavimo takuose besikaupiančio tiršto, klampaus bronchų sekreto komponentas yra ne mucinas, produkuojamas gleives gaminančių ląstelių, o pūlingas, klampus sekretas, susiformuojantis iš suirusių neutrofilų DNR (deoksiribonukleorūgštis) (3 pav.) ir aktino filamento [2], todėl šios konkrečios ligos atveju muciną ardantys vaistiniai preparatai, tikėtina, nesukels laukiamo efekto ir nepagerins bronchų sekreto evakuacijos [1].

Klinikinėje praktikoje yra tik vienas aprobuotas mukolitikas, mažinantis CF sergančiųjų kvėpavimo takų sekreto klampumą, – tai įkvepiamoji dornazė alfa (*Pulmozyme*) – fosforilinto, glikozilinto rekombinantinio žmogaus baltymo deoksiribonukleazė 1. Vaistas skystina kvėpavimo takų sekretą ardydamas neutrofilų DNR (DNR koncentracijos sergančiųjų bronchuose padidėjimas įrodytas klinikinėje tyrimo; taip pat nustatytas ir DNR koncentracijos ryšys su neutrofilų kiekiu, kas pagrindžia patogenezinį dornazės alfa veikimo principą) [3].

Patvirtintos *Pulmozyme*® skyrimo indikacijos yra plaučių funkcijos gerinimas CF sergantiems, vyresniems nei 5 metų pacientams, kurių FVC yra lygi arba didesnė nei 40 proc. numatomos. Vaistas yra įkvepiamas per srovinį purkštuvą (ultragarsiniai purkštuvai inhaliacijoms netinka) vieną kartą per parą, sunkiais atvejais – du kartus per

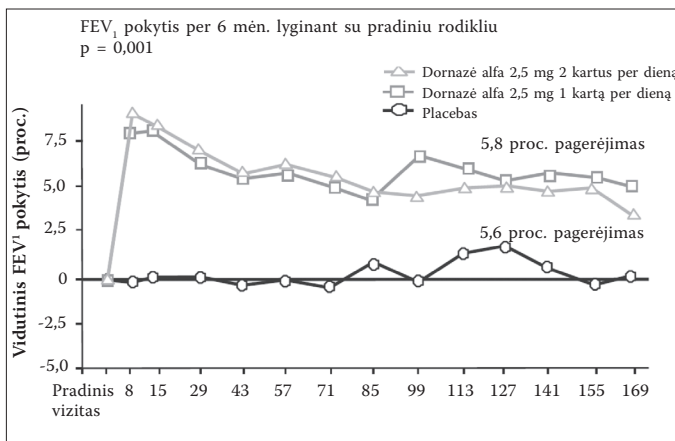


**4 pav.** Dornazės alfa ilgalaikis vartojimas užtikrina daugiau dienų be paūmėjimų per visą gydymo laikotarpį [4]  
 CF – cistinė fibrozė.

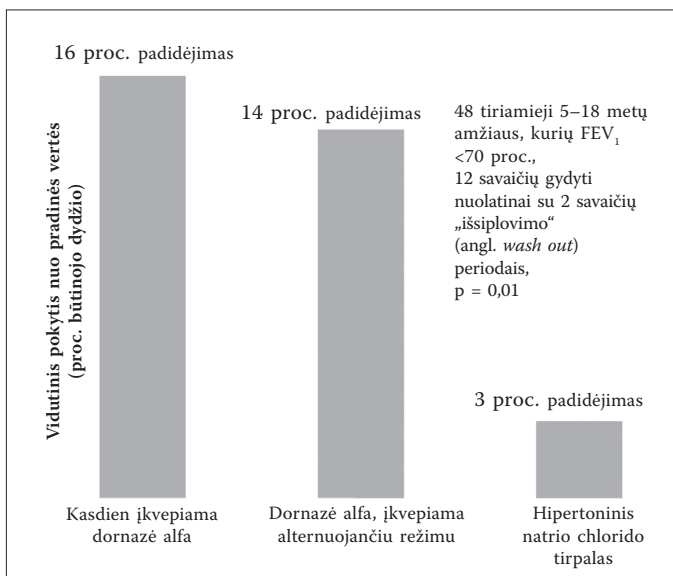
parą. Dornazé alfa efektyviai skystina tąsų bronchų sekretą, hidrolizuojant jame esančią neląstelinę DNR, sumažina skreplių klampumą bei palengvina sekreto atkosėjimą. Vaistas efektyvus įvairiuose ligos etapuose, tačiau geresnis efektas stebimas, gydymą pradėjus, kol dar nėra sunkaus organų funkcijos pažeidimo ir nepakankamumo požymių [4, 5]. Gydymas turėtų būti ilgalaikis, jei vaistas gerai toleruojamas ir yra stebimas klinikinis efektas (A lygio rekomendacija) [5, 6].

Teigiamas dornazės alfa veiksmingumas, ženkliai retinant CF paūmėjimų dažnį, jų sunkumą ir trukmę, gerinant plaučių funkciją ir gyvenimo kokybę, įrodytas klinikiniais tyrimais [1, 4, 7] (4, 5, 6 pav.). To pasiekti padeda ne tik dornazės alfa mukociliarinį klirensą gerinančios savybės, bet ir priešuždegiminis poveikis [8].

Dornazės alfa veiksmingumas apibendrintas Kochrano (angl. *Cochrane*) duomenų bazės sisteminėje apžvalgoje [9]. Į apžvalgą įtraukti visi Kochrano duomenų bazėje esantys atsitiktinių imčių ir kvazi-eksperimentiniai atsitiktinių imčių kontroliuojamieji tyrimai, kuriuose lyginta dornazé alfa su placebo, standartine atsikosėjimą gerinančia terapija ar kitais vaistais, gerinančiais kvėpavimo takų klirensą. Sisteminės apžvalgos įtraukimo kriterijus atitiko 19 klininių tyrimų, su bendru 2565 dalyvių skaičiumi. Penkiolikoje klininių tyrimų lyginta dornazé alfa su placebo arba kitu sekreto evakuaciją gerinančiu gydymu (2447 dalyviai); dviejuose tyrimuose lygintas kasdien vartojamas dornazės alfa veiksmingumas su hipertoniniu fiziologiniu tirpalu (32 dalyviai); viename tyrime vertintas kasdien įkvepiamos dornazės alfa veiksmingumas, palyginti su hipertoniniu fiziologiniu tirpalu ir dornaze alfa alternuojančiu režimu (48 dalyviai); ir dar viename tyrime palygintas dornazės alfa, manitolio, įkvepiamų atskirai ir abiejų vaistų derinio efektyvumas (38 dalyviai). Visų tyrimų trukmė svyravo nuo šešių dienų iki trejų metų. Lyginant su placebo, forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*,  $FEV_1$ ) buvo geresnis visose grupėse, kuriose skirtas bent koks iš aukščiau išvardytų bronchų sekreto evakuaciją gerinančių būdų; kliniškai reikšmingi skirtumai išliko 1, 3 ar 6 mėnesius, o kai kuriais atvejais ir iki dvejų metų. Taip pat stebėtas kliniškai reikšmin-



**5 pav.** Dornazės alfa vartojimas reikšmingai pagerina plaučių funkciją [4]  
 $FEV_1$  – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*).



**6 pav.** Hipertoninis natrio chlorido tirpalas nėra toks pat efektyvus, kaip dornazé alfa, siekiant pagerinti  $FEV_1$  [7]

$FEV_1$  – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in first second*).

gas mėnesinio plaučių klirenso indekso pagerėjimas [9]. Ilgesnės trukmės tyrimuose aktyviai gydomiems pacientams CF paūmėjimai dėl plaučių patologijos buvo retesni, palyginti su tais, kurie gydyti placebo. Placebu kontroliuojamų tyrimų įrodymų kokybė, vertinant plaučių funkcijos rodiklius ir CF paūmėjimus dėl plaučių patologijos, yra nuo vidutinės iki aukštos. Gyvenimo kokybės pagerėjimas įvardytas remiantis silpnaisiais įrodymais. Trijuose į apžvalgą įtraukuose straipsniuose vertintos gydymo išlaidos. Pastebėta, kad skiriamas dornazé alfa sutaupoma nuo 18 iki 38 proc. bendrų išlaidų, iki tol skirtų įsigyti įvairiems bronchų sekreto pašalinimą gerinantiesiems vaistiniams preparatams. Klininių tyrimų, vertinusių dornazé alfa ir hipertoniinį fiziologinį tirpalą bei manitolį, rezultatai skyrėsi. Viename tyrime pateikiamas didesnis  $FEV_1$  pagerėjimas dornazės alfa grupėje, lyginant su hipertoniniu natrio chlorido tirpalu, trijuose tyrimuose skirtumo tarp šių dviejų įkvepiamųjų medžiagų ženklesnio efektyvumo skirtumo nepastebėta. Vieninteliame tyrime, kuriame vertinta ir lyginta dornazės alfa monoterapijos ir kombinuoto gydymo su kitais kvėpavimo takų klirensą gerinančiais vaistais veiksmingumas,

nenustatyta jokios papildomos naudos derinant dornazę alfa su manitolium. Kitų dornazės alfa derinių efektyvumas nevertintas dėl galimo šališkumo, kadangi atlikti tyrimai buvo atviro dizaino (angl. *open-label*). Vertinant saugumo klausimą, dornazę alfa nesukėlė kliniškai reikšmingai daugiau nepageidaujamų reiškinių, išskyrus tai, kad kiek dažniau pasireiškė balso pokyčiai ir bėrimas [9].

Taip pat šiais metais Kochrano duomenų bazėje publikuota ir dar viena sisteminė apžvalga [10], kurios atlikimo tikslas buvo įvertinti dornazės alfa klinikinį veiksmingumą skirtingais būdais (prieš atliekant fizioterapines sekreto pasišalinimą lengvinančias procedūras, vietoj jų ir atlikus atsikosėjimą gerinančius pratimus), taip pat vertintas efektas ir sukvėpavus vaistą skirtingu paros metu. Įtraukimo į apžvalgą kriterijus atitiko penki klinikiniai tyrimai (iš viso 122 CF tiriamieji). Visi analizuoti tyrimai buvo kryžminiai (angl. *cross-over*), juose gydymo trukmė svyravo nuo 2 iki 8 savaičių. Keturiuose tyrimuose lygintas dornazės alfa veiksmingumas ją sukvėpavus prieš panaudojant/atliekant įvairius kvėpavimo takų klirensą gerinančius metodus/pratimus ir po jų. Vertinant FEV<sub>1</sub>, dornazės alfa veiksmingumas kliniškai reikšmingai nepakito nepriklausomai nuo jos sukvėpavimo laiko (prieš, vietoj ar po fizioterapinių procedūrų). Panašūs rezultatai gauti ir vertinant forsuoatą gyvybinę talpą (angl. *forced vital capacity*, FVC) bei gyvenimo kokybę. Tačiau vidutinis iškvėpimo srovės greitis 25 proc. FVC (angl. *forced expiratory flow at 25% FVC*, FEF25) buvo kliniškai reikšmingai blogesnis sukvėpavus dornazę alfa po bronchų sekreto evakuaciją gerinančių fizioterapinių procedūrų (vidutinis skirtumas -0,17 litro, 95 proc. pasikliautinis intervalas -0,28 iki -0,05). Pastarasis vertinimas atliktas remiantis dviejų mažos apimties klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo nuo 9 iki 17 metų amžiaus vaikai, turintys gerą plaučių funkciją, duomenimis. Vertinant paros laiką, kuriuo būtų efektyviausia inhaliuoti dornazę alfa – kliniškai reikšmingų skirtumų nenustatyta [10]. Kadangi išvados formuluojamos remiantis palyginti mažo skaičiaus tiriamųjų duomenimis, konkrečių rekomendacijų apie dornazės alfa vartojimo laiką nepateikiama, kol nebus atlikta daugiau palyginamųjų tyrimų.

Skreplių klampumą mažina ir įkvepiamasis N acetilcisteinas (taip pat geriamosios vaisto formos), tačiau jo veiksmingumas gydant CF neįrodytas.

## ATSIKOSĖJIMĄ GERINANTYS VAISTAI

CF sergančio asmens bronchų gleivinės paviršiuje esantis sekretas yra klampesnis nei sveikų žmonių dėl padidėjusios natrio ir vandens absorbcijos iš kvėpavimo takų. Esant nepakankamam vandens kiekiui kvėpavimo takų paviršiuje bei sutrikusiai jonų apykaitai, gaminamos gleivės tampa labai tirštos, koncentruojasi bronchų sekretas, sutrinkdama kvėpavimo takų gleivinėje esančių blakstienėlių funkcija bei mukociliarinis klirensas – bronchų sekretas kaupiasi ir efektyviai nepašalinama. Atsikosėjimą gerinantys vaistai drėkina bronchų gleivinę, taip skystindami bronchų sekretą ir lengvindami jo pasišalinimą. Skiriama inhaliuoti hipertoniinio natrio chlorido (7 proc.) tirpalo ar manitolio miltelių (*Bronchitol*<sup>®</sup>) (pagal patvirtintas indikacijas). Tiek įkvepiamasis hipertoniinis natrio chlorido tirpalas, tiek manitolis dėl hiperosmosinio poveikio rehidratuoja kvėpavimo takų paviršiaus sluoksnį, gerina bronchų sekreto reologines savybes, mukociliarinį klirensą bei skatina produktyvų kosulį. Hipertoniinio natrio chlorido tirpalo, manitolio įkvepiama du kartus per parą. Prieš vaisto įkvėpimą (tiek hipertoniinio natrio chlorido, tiek manitolio), siekiant apsaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos, tikslinga įkvėpti bronchus plečiantį vaistą. Hipertoniinis natrio chloridas įkvepiamas per purkštuvą, manitolis įkvepiamas sausų miltelių pavidalo naudojant pakuotėje esantį specialų inhaliatorių. Įkvepiamasis hipertoniinis natrio chlorido tirpalas ar manitolio milteliai gali būti vartojami kartu su dornazę alfa, nes šių vaistų veikimo mechanizmai yra skirtingi ir papildo vienas kito poveikį gerinant bronchų sekreto pasišalinimą. Hipertoniinio natrio chlorido nauda gerinant mukociliarinį kvėpavimo takų klirensą įrodyta tyrimais [11, 12]. Prisideda išlaikant ir gerinant plaučių funkciją, gyvenimo kokybę, retinant CF paūmėjimus. Manoma, kad šių rezultatų pasiekiami ne tik dėl suskystinamo sekreto ir nepalankių sąlygų tarpti lėtinei bakterinei infekcijai sudarymo, bet ir dėl to, kad hipertoniinis natrio chloridas turi ir uždegimą slopinančių savybių, gebėjimo sumažinti bakterijų aktyvumą ir bioplėvių formavimą [11-13].

Atsitiktinių imčių klinikiniam tyrimo [14] vertinta hipertoniinio natrio chlorido terapinė nauda esant CF paūmėjimams gydomiems stacionare pacientams. Tyrimo dalyvavo 132 pacien-

tai su diagnozuotu CF paūmėjimu. Tiriamiesiems buvo skiriama 3 k./d. inhaliuoti 7 proc. (tiriamoji grupė) arba 0,12 proc. (kontrolė) natrio chlorido tirpalą. Nors išanalizavus tyrimo rezultatus nenustatyta ženklesnio poveikio trumpinant stacionarinio gydymo laiką, stebėti geri gydymo rezultatai išlaikant plaučių ventilacinę funkciją [15] (7 pav.). Tikimybė, kad FEV<sub>1</sub> išleidžiant iš stacionaro pagerės iki prieš paūmėjimą buvusio lygmens, buvo ženkliai didesnė hipertoniinio natrio chlorido grupėje (75 proc. lyginant su 57 proc.). Simptomų sunkumas išrašant iš stacionaro ženkliu sumažėjo taip pat inhaliuojantiems hipertoniinį natrio chloridą lyginant su kontroline grupe (vertinta nuo 0 iki 100 balų skalėje): miego sutrikimai (vidutinis skirtumas tarp grupių (VS) = 13 b., 95 proc. PI 4–23), plaučių kongestija (VS = 10 b., 95 proc. PI 3–18), dusulys (VS = 8 b., 95 proc. PI 1–16).

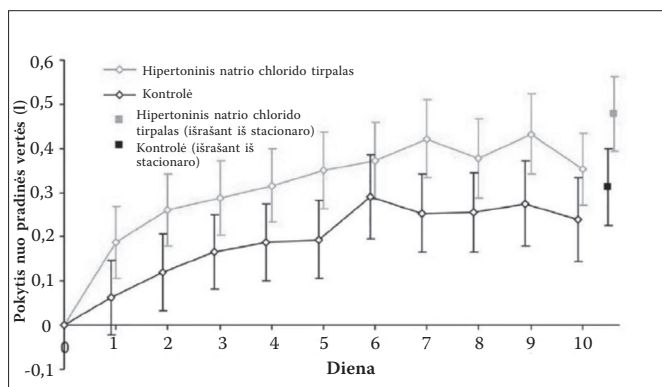
Atlikta eilė tyrimų, vertinančių ir manitolio efektyvumą. Pavyzdžiui, dviejų 26 savaičių trukmės didelės apimties 3 fazės klinikinių tyrimų [16, 17] jungtinės duomenų analizės metu (390 tiriamųjų) nustatytas kliniškai reikšmingas įkvepiamojo manitolio poveikis ventilacinei plaučių funkcijai (8 pav.).

Taip pat suaugusiesiems, sergantiems CF, gydymo manitolium metu pastebėta retesnių CF paūmėjimų tendencija – santykinė rizika lyginant su kontroline grupe 0,76 (95 proc. PI 0,51–1,13) [18].

Manitolio efektyvumas, remiantis klinikiniais tyrimais, yra kiek mažesnis nei dornazės alfa ar hipertoniinio natrio chlorido tirpalo [14]. Tačiau ilgalaikis manitolio vartojimas padeda pagerinti plaučių funkcijos rodiklius, nors akivaizdaus teigiamo poveikio gyvenimo kokybės pagerėjimui nenustatyta [15]. Vis dėl to išsamesnių išvadų formavimui trūksta duomenų. Pacientams, kuriems skiriami kelių rūšių įkvepiamieji vaistai, rekomenduojama tokia inhaliavimo tvarka:

- 1) bronchus plečiantis vaistas;
- 2) atsikosėjimą gerinantis vaistas praėjus 5–15 minučių po bronchus plečiančio vaisto įkvėpimo;
- 3) fizinės medicinos taikymas;
- 4) mukolitikas;
- 5) fizinės medicinos taikymas;
- 6) įkvepiamasis antibiotikas.

Reikia nepamiršti, kad atsikosėjimą gerinantys vaistai ir mukolitikai padeda tik sudrėkinti kvėpavimo takų gleivinę, suskystinti bronchų sekretą, o sėkmingam jo pašalinimui reikia paciento pastangų atliekant specialius fizinės medicinos pratimus, taikant atsikosėjimą gerinančius metodus.



**7 pav.** Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV<sub>1</sub>) pokytis hipertoninio natrio chlorido grupėje, lyginant su pradiniu vizitu. Išrašymo iš stacionaro metu FEV<sub>1</sub> nuo kontrolinės grupės skyrėsi 170 ml [14]

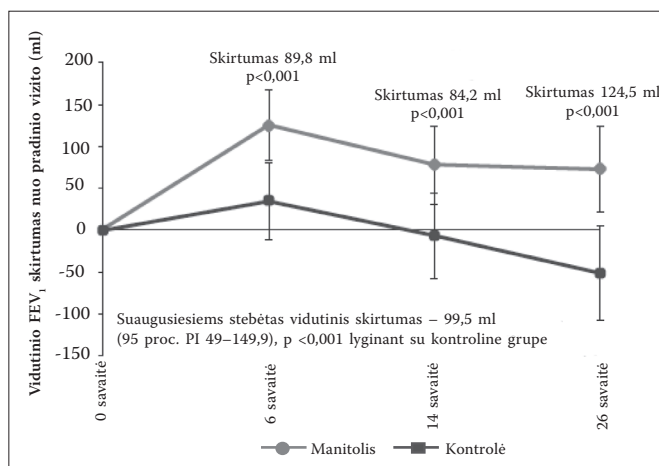
## APIBENDRINIMAS

Kvėpavimo takų mukociliarinį klirensą gerinančių preparatų pasirinkimas nėra siauras, tačiau jų efektyvumas priklauso nuo tiršto bronchų sekreto gamybos patofiziologijos ypatumų. Sergant CF, bronchų sekreto reologinės savybės kinta dėl sumažėjusios chloro jonų sekrecijos į kvėpavimo takų spindį, osmosinio gradiento principu padidėjusios natrio ir vandens absorbcijos iš jų spindžių bei sumažėjusio gleivės gaminančių ląstelių periciliariniame skystyje esančio vandens kiekio, o pagrindinis apatiniuose kvėpavimo takuose besikaupiančio tiršto, klampaus bronchų sekreto komponentas yra pūlingos gleivės iš suirusių neutrofilų DNR (deoksiribonukleorūgštis) bei aktino filamento [10]. Padidėjusį skreplių klampumą ir kibumą prie kvėpavimo takų sienelių lemia ir sutrikęs sekreto fosfolipidinis balansas. Dornazė alfa ir hipertoninis natrio chlorido tirpalas efektyviai skystina bronchų sekretą, gerina jo pasišalinimą iš kvėpavimo takų, kartu sudarydami sąlygas ilgiau išlaikyti plaučių funkciją, reikintį ligos paūmėjimui, ypač susijusius su CF būdinga lėtine kvėpavimo takų infekcija, gerinti gyvenimo kokybę, nors šių vaistų veikimo mechanizmai skirtingi. Tačiau, nepaisant ir pakankamai gero hipertoninio natrio chlorido efektyvumo, apie dornazės alfa efektyvumą ir saugumą surinkta daugiau įrodymų [19], dėl pastarosios išskirtinio patogenezinio veikimo principo dornazė alfa išlieka nepakeičiama gydant cistine fibrozę, siekiant pagerinti bronchų sekreto evakuaciją.

### MEDICATIONS IMPROVING AIRWAY CLEARANCE IN CYSTIC FIBROSIS

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY ACADEMY OF MEDICINE LUHS

**Key words:** cystic fibrosis, thick mucus, airway mucociliary clearance, mucus-thinning medications.  
**Summary.** Cystic fibrosis (CF) is a rare autosomal recessive disorder usually affected the lungs and digestive systems. Despite the fact that gastrointestinal lesions can cause serious health problems, patients more difficult tolerate mucus secretion, severe coughing, shortness of breath, infectious disease exacerbations that often lead to disease progression or lethal outcomes. Effective evacuation of thick, sticky airway mucus can decrease CF pulmonary exacerbation rate, improve the patient's quality of life, slow the progression of the disease. The choice of drugs enhancing respiratory mucociliary clearance is not narrow, but their effectiveness depends on the thick bronchial secretions pathophysiological features. According this there is only one approved mucolytics in clinical practice that lowering viscosity and elasticity of CF patients mucus. It is inhaled dornase alpha (*Pulmozyme*®) – phosphorylated, glycosylated recombinant human protein deoxyribonuclease 1, that degrades neutrophil DNA. Drug efficacy and safety is based on clinical trials. Other mucoactive medications such as hypertonic saline and mannitol working as expectorants may also be effective mucociliary clearance enhancing agents. They have approved indications of thinning the thick mucus in patients with cystic fibrosis but their action principle is different and these drug are less efficient than inhaled dornase alpha.



**8 pav.** Forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (FEV<sub>1</sub>) pokytis 26 savaites vartojusiems manitolio inhaliacijos pacientams lyginant su pradiniu vizitu [18]

PI – pasikliautinis intervalas.

## LITERATŪRA

- Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*, 2007;8(1):24-9.
- Rubin BK, King M. Mucus physiology and pathophysiology: Therapeutic aspects. In: Derenne JP, Similowski T, Whitelaw WA, eds: *Acute respiratory failure in chronic obstructive lung disease*. New York: MarcelDekker, 1996: 391-411.
- Kirchner KK, Wagener JS, Khan TZ et al. Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1426-1429.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:637-642.
- Quan JM, Tiddens HA, Sy JP et al. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001; 139:813-820.
- Heijerman H, Westerman E, Conway S et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8:295-315.
- Suri R, Wallis C, Bush A et al. A comparative study of hypertonic saline, daily and alternate-day rDNase in children with cystic fibrosis. *Health Technol Assess*. 2002; 6(34):iii, 1-60.
- Paul K, Rietschel E, Ballmann M et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:719-725.
- Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub3.
- Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7:CD007923. doi: 10.1002/14651858.CD007923.pub4.
- Anderson GG, O'Toole GA. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms. *Review. Curr Top Microbiol Immunol*, 2008; 322:85-105.
- Chan MM, Chmura K, Chan ED. Increased NaCl-induced interleukin-8 production by human bronchial epithelial cells is enhanced by the DeltaF508/W1282X mutation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Cytokine*, 2006;33:309-316.
- Reeves EP, McCarthy C, McElvaney OJ et al. Inhaled hypertonic saline for cystic fibrosis: Reviewing the potential evidence for modulation of neutrophil signalling and function, 2015;4(3):179-91.
- Dentice RL, Elkins MR, Middleton PG et al. A randomized trial of hypertonic saline during hospitalisation for exacerbation of cystic fibrosis. *Thorax*. 2016;71(2):141-7.
- Nolan SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Oct 9;(10):CD008649. doi: 10.1002/14651858.CD008649.pub2.
- Bilton D, Robinson P, Cooper P et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. *Eur Respir J* 2011; 38: 1071-1080.
- Aitken ML, Bellon G, De Boeck K et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 645-652.
- Flume PA, Aitken ML, Bilton D et al. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. *Breathe (Sheff)*. 2015 Mar;11(1):39-48.
- Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3). CD001506.pub2.