

## Sunki astma vaikystėje

SEVERE ASTHMA IN CHILDHOOD

EGLĖ GINAUČIŪTĖ, LAIMUTĖ VAIDELIENĖ

LSMU MA Vaikų ligų klinika

**Santrauka.** Astma yra dažniausia plaučių liga vaikų amžiuje. Daugumai astma sergančių vaikų užtikrinama pakankama ligos kontrolė, skiriant įprastą gydymą, tačiau nuo 3,8 iki 20 proc. jų serga sunkia astmos forma. Sunki astma gali būti skirstoma į sunkiai gydomą astmą, kai yra bloga astmos kontrolė dėl netinkamo gydymo režimo laikymosi, blogos vaistų vartojimo technikos, namuose arba mokykloje esančių alergenų, paciento atsvario, psichologinių ligų, bei į gydymui atsparią astmą, kai astmos kontrolė nepasiekama netgi koregavus išvardytus rizikos veiksnius. 12–30 proc. vaikų po nuodugnaus diagnozės įvertinimo nustatoma kita liga, sukėlusį simptomus, panašius į sunkios astmos. Papildomai įvertinus medikamentų vartojimą ir aplinkos veiksnių įtaką, iš viso apie 30–50 proc. atvejų paaiškėja, kad yra ne sunki, o sunkiai gydoma astma. Veiksmingam sunkios astmos gydymui užtikrinti gali būti svarbu nustatyti astmos endotipą, kuris gali būti eozinofilinis, neutrofilinis ir paucigranulocitinis. Vaikams būdingam eozinofiliniam uždegimui kvėpavimo takuose patvirtinti gali padėti azoto oksido frakcijos nustatymas iškvėptame ore, tuo tarpu eozinofilų kiekio skrepliuose tyrimas vaikams retai būna naudingas. Sunkios vaikų astmos gydymui rekomenduojamas kompleksinis gydymas didelės dozės inhaliuojamųjų gliukokortikoidų kartu su  $\beta_2$  adrenoreceptorių agonistais, leukotrienų receptorių antagonistu arba tiotropiu, taip pat vyresniems vaikams rekomenduojama skirti biologinę terapiją ir vengti ilgalaikio sisteminių gliukokortikoidų vartojimo.

**Reikšminiai žodžiai:** vaikai, sunki astma, vaikų sunkios astmos diagnostika, vaikų sunkios astmos gydymas.

**Summary.** Asthma is the most common lung disease in children. For most children with asthma, there is a good response to standard treatment. However, from 3.8 to 20% of these children have a severe form of asthma. Severe asthma has been classified into 'difficult to treat asthma', which is defined as poor control due to poor adherence, wrong medication use technique, due to allergens at home or school, the child's overweight, psychological factors, and into 'treatment-resistant asthma' which is defined as difficult asthma despite management of factors mentioned above. After careful assessment of the diagnosis in children, 12–30% the true cause of severe asthma is determined by another disease that caused similar symptoms. After additional assessment of medication use and the impact of environmental factors, a total of about 30–50% severe asthma in children becomes 'difficult to treat asthma'. For treatment of severe childhood asthma could be important to determine the endotype of asthma. There are three endotypes of asthma: eosinophilic inflammation, neutrophilic inflammation, and paucigranulocytic inflammation. Eosinophilic inflammation is most common in children. The confirmation of eosinophilic inflammation may be done by performing nitric oxide fraction in exhaled air test and by confirming allergies. Detecting eosinophils in the sputum is rarely informative for children. For severe asthma in childhood, the combined treatment is recommended high doses of inhaled glucocorticoids together with long-acting beta-agonist, leukotriene receptor antagonist or tiotropium. For older children, it is recommended to use biological therapy and avoid long-term systemic glucocorticoids use.

**Keywords:** children, severe asthma, diagnostics of severe asthma in children, treatment of severe asthma in children.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.758>

### ĮVADAS

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų liga, kuria serga įvairaus amžiaus žmonės, tačiau tai dažniausia plaučių liga vaikų amžiuje [1]. Daugumai vaikų ji yra lengvos arba vidutinės eigos ir sėkmingai gydoma įprastiniais medikamentais – mažomis įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (IGK) dozėmis. 2008 m. A. Lang ir K.H. Carlsen atlikto tyrimo metu buvo pastebėta, kad 0,5 proc. visų tyrime dalyvavusių naujagimių per 10 metų išsivystė astma, iš jų 4,5 proc. pasireiškė sunki astmos forma [2]. Tarptautinio vaikų astmos ir alerginių ligų tyrimo (angl. *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, ISAAC) duomenimis, sunkia astma serga 6,9 proc. visų astma

sergančių paauglių (nuo 3,8 proc. Azijoje ir Rytų Europoje iki 11 proc. šiaurės Amerikoje), o 2–5 proc. vaikų serga atsparia įprastiniam gydymui ligos forma [3, 4]. 2018 m. astmos paplitimas tarp vaikų Europos Sąjungoje buvo ~8,3 proc., iš jų sunkios astmos buvo 10–20 proc. Remiantis 2018 m. Lietuvos informacinės sistemos SVEIDRA duomenimis, Respublikoje sunkia astma galėjo sirgti apie 3,5 proc. astma sergančių vaikų [5].

Vaikams ligos atsparumas gydymui dažnai gali būti reliatyvus dėl neteisingai vartojamų arba nevartojamų medikamentų, netinkamos dozės arba blogai nustatytos diagnozės, todėl svarbu atskirti sunkią, gydymui atsparią astmą nuo sunkiai gydomos astmos [6].

# Pulmonologija ir alergologija

## SUNKIOS ASTMOS APIBRĖŽIMAS

Pagal Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) ir Europos respiratologų draugijos (angl. *European Respiratory Society*, ERS) rekomendacijas astma laikoma sunkia, kai gydymui reikalingos didelės IGK dozės kartu su antru kontroliuojamuoju vaistu arba sisteminiai gliukokortikoidai. Astma yra sunki, jei tokio gydymo reikia, siekiant apsaugoti nuo nekontroliuojamos astmos, arba ji išlieka nekontroliuojama, nepaisant tokio gydymo [1, 2, 8]. Sunkia astma sergančius pacientus galima suskirstyti į dvi kategorijas: vaikus, kuriems yra sunkiai gydoma astma, ir tuos, kurių astma yra gydymui atspari [1, 2].

Sunkiai gydoma astma siejama su bloga astmos kontrole dėl neteisingai nustatytos diagnozės, netinkamo vaistų vartojimo, psichologinių bei aplinkos veiksnių [3]. Kartu su astma vaikai gali turėti ir kitų lėtinių arba ūmių ligų, kurios lemia apsunkintą astmos gydymą.

Gydymui atsparios sunkios astmos atveju simptomai išlieka esant adekvačiam gydymui ir nepaisant prieš tai išvardytų veiksnių valdymo [1, 2].

Pagal 2021 m. Visuotinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) gydymo gaires, norint tinkamai įvertinti sunkią astmą, reikia apibrėžti nekontroliuojamos astmos sąvoką. Astma laikoma nekontroliuojama, jei yra sunkiai valdomi astmos simptomai (dažnai pasireiškia astmos simptomai, simptomai neleidžia naktį miegoti, ribotas žmogaus aktyvumas dėl simptomų) bei yra dažni ( $\geq 2$  k./metus), reikalaujantys geriamųjų gliukokortikoidų (GGK), arba sunkūs, reikalaujantys stacionarinio gydymo, astmos paūmėjimai. Remiantis šiais kriterijais, sunkiai gydoma astma yra astma, kuri nekontroliuojama pacientui vartojant vidutines arba dideles dozes IGK kartu su antru kontroliuojamuoju vaistu (ilgo veikimo  $\beta_2$  adrenoreceptorių agonistu, IVBA), arba vartojant GKS, arba gydymo veiksmingumui pasiekti reikia didelių vaistų dozių. Šiai kategorijai priskirtų pacientų didžioji dalis turi nekontroliuojamą, astmos eigą sunkinančių rizikos veiksnių, kurie jau minėti anksčiau (neteisingai nustatyta diagnozė, gretutinės ligos, netinkamas vaistų vartojimas, psichologiniai, aplinkos veiksniai). Tuo tarpu gydymui atsparios astmos kategorijai priskiriami pacientai, kurių astma yra nekontroliuojama, nepaisant tinkamo gydymo didelėmis IGK ir IVBA dozėmis bei kontroliuojant visus rizikos veiksnius, arba, kai simptomai pablogėja sumažinus vaistų dozes [8].

Šiuos abu astmos tipus svarbu atskirti vieną nuo kito [1], nes nuo to priklauso paciento gyvenimo kokybė, veiksmingas ligos gydymas, išvengiama nepageidaujamų vaistų poveikių.

Tinkamiausio gydymo parinkimui gali padėti klininių astmos fenotipų bei endotipų įvertinimas.

## SUNKIOS ASTMOS KLINIKINIAI FENOTIPAI IR ENDOTIPAI

Astma yra heterogeniška liga, kuri gali turėti daug skirtingų klinikinių išraiškų (fenotipų) ir keletą uždegiminių endotipų [3].

Siekiant pagerinti diagnostikos ir gydymo rezultatus, išskiriama keletas klinikinių vaikų sunkios astmos fenotipų. Dažniausiai minimi: 1) astma su normalia kvėpavimo funkcija ir maža atopijos; 2) astma su blogesne kvėpavimo funkcija, daugiau atopijos, daugiau simptomų ir medikamentų vartojimo; 3) astma, kuomet yra daugiau gretutinių ligų, didelis bronchų hiperaktyvumas (BHR), blogesnė kvėpavimo funkcija, blogas atsakas į gydymą; 4) bloga kvėpavimo funkcija, daugiausia simptomų ir medikamentų vartojimo, tačiau geras atsakas į gydymą IGK su IVBA. Astmos fenotipai pilnai neatspindi visos sunkios astmos vaikams. Skirstymas yra probleminis, nes, pvz., du paskutiniai minėti endotipai ne visai atitinka sunkios astmos apibrėžimą [9, 10]. Bet kokiu atveju vaikų sunkios astmos klinikiniai fenotipai neatspindi biologinių žymenų. Tai tik ligos heterogeniškumo įrodymas [9, 10].

Sunkios astmos gydymui ir ligos kontrolei didesnę reikšmę gali turėti uždegimo kvėpavimo takuose įvertinimas – ligos endotipų nustatymas. Kaip suaugusiesiems, taip ir vaikams išskiriami trys pagrindiniai uždegiminiai astmos endotipai:

- Eozinofilinis, arba kitaip – su Th2 (2 tipo T limfocitais pagalbininkais) susijęs uždegimas (angl. *Th2 high*).
- Neutrofilinis, arba kitaip – su Th2 nesusijęs (angl. *Th2 low*) uždegimas.
- Paucigranulocinis (mišrus) uždegimas [2, 7].

Eozinofilinio uždegimo endotipas apibūdinamas kaip su interleukiniais (IL-25, IL-33, IL-4, IL-5 ir IL-13), užkrūčio liaukos stromos limfopoetinu, Th2 bei natūraliosiomis žudikėmis (angl. *natural killer*, NK) susijęs eozinofilinis uždegimas [1, 2]. Tai dažniausiai vaikams pasitaikantis astmos endotipas. Tokia astma pasireiškia anksti – ikimokyklinio amžiaus vaikams kartu su atopijos paūmėjimu bei sutrikusia plaučių funkcija [3]. Eozinofilinis uždegimas pasižymi geresniu atsaku į gydymą gliukokortikoidais [3].

Antras endotipas – neutrofilinis uždegimas, susijęs su IL-8, IL-17A, IL-2 ir kitų T limfocitų bei epiteliocitų išskiriamų citokinų sukeliama poveikiais [3]. Neutrofilinis endotipas pasireiškia įvairiame amžiuje ir dažniausiai sunkiai gydomas gliukokortikoidais [3]. Šio tipo astmos paūmėjimų dažniausi rizikos veiksniai yra virusai, oro užterštumas, rečiau – alergeni [3].

Trečias endotipas – mišrus granulocitinis atsakas, kai kvėpavimo takų gleivinėje ir sekrete nustatoma ir eozinofilinė, ir neutrofilinė infiltracija. Tai taip pat lemia blogesnį atsaką į gydymą gliukokortikoidais

[3]. Neutrofilinis ir paucigranulocitinis uždegimo endotipai vaikams pasitaiko retai.

Žinant astmos endotipą, galima tiksliau prognozuoti ligos eigą ir pritaikyti tinkamą gydymą. Todėl uždegimo pobūdžiui įvertinti vaikams tenka atlikti nemažai tyrimų.

## VAIKŲ SUNKIOS ASTMOS DIAGNOSTIKA

Sunkios astmos diagnozei patvirtinti labai svarbu išsiaiškinti simptomų dažnį, sunkumą bei trukmę, taip pat anksčiau taikytą gydymą ir ligos atsaką į jį, surinkti išsamią šeimos anamnezę [1, 11]. Kitas svarbus žingsnis – kvėpavimo funkcijos tyrimai. Vyresniems nei 5–6 metų vaikams gali būti atliekama spirometrija, jei reikia – su plėtimo mėginiu [1]. Mažesniems vaikams įprasta spirometrija neįmanoma dėl negebėjimo bendradarbiauti. Tačiau jiems ir net kūdikiams gali būti atliekamas kvėpavimo funkcijos tyrimas ramiai kvėpuojant (vertinant funkcinę liekamąją talpą (angl. *functional residual capacity*, FRC), plaučių išsivalymo indeksą (angl. *lung clearance index*, LCI)) bei kvėpavimo takų pasipriešinimo (atsparumo) tyrimai. Svarbu atsiminti, kad net sunkia astma sergantiems vaikams tyrimo metu gali nebūti obstrukcijos požymių ir plaučių funkcija gali būti normali [1]. Spirometrijos metu, nesant bronchų obstrukcijos, vyresniems nei septynerių metų vaikams galima atlikti bronchų provokacinius mėginius su metacholinu arba fiziniu krūviu ir taip įrodyti bronchų hiperreaktyvumą [1]. Viso kūno pletizmografijos tyrimas gali padėti įvertinti plaučių restrikcinius pokyčius ir atmesti kitas plaučių ligas. Universiteto ligoninių Vaikų pulmonologijos centruose šie tyrimai galima atlikti ir kūdikiams, ir mažiems vaikams.

Astmos endotipui įvertinti gali padėti tokie biožymenys, kaip azoto oksido koncentracija iškvėpiamame ore (FeNO). Jos padidėjimas rodo eozinofilinį kvėpavimo takų uždegimą ir koreliuoja su atsaku į gydymą gliukokortikoidais [12, 13]. Skreplių eozinofilija taip pat rodo eozinofilinį astmos endotipą, tačiau vaikai retai atkosti skreplių, todėl tyrimas neatliekamas, priešingai nei suaugusiesiems [14]. Indukuotų skreplių tyrimas rekomenduojamas tik vyresniems vaikams, tačiau jo rezultatai koreliuoja su bronchų hiperreaktyvumu, kvėpavimo funkcijos rodikliais (forsuotu iškvėpimo tūriu per pirmą sekundę, angl. *forced expiratory volume in 1<sup>st</sup> second*, FEV<sub>1</sub>) bei atsaku į gydymą gliukokortikoidais [15]. Eozinofilija bendrajame kraujo tyrime ne visada yra susijusi su eozinofilija kvėpavimo takuose, bet geriausiai iš visų tyrimų koreliuoja su skreplių eozinofilija. Tyrimai rodo gerą eozinofilijos kraujyje koreliaciją su astmos sunkumu ir atsaku į gydymą gliukokortikoidais. Be to, eozinofilija yra omalizumabo veiksmingumo žymuo sunkia astma sergantiems vaikams. Vis dėl to vaikų bendrojo kraujo tyrime dažnai nerandama šių pokyčių.

Rekomenduojamas periostino tyrimas vaikams Lietuvoje neatliekamas, tačiau, literatūros duomenimis, jis yra geras kvėpavimo takų epitelyje ir plaučių audinyje esančių fibroblastų biožymuo (IL-4, IL-13). Jo kiekis koreliuoja su BHR, bet gali būti aukštas ir kitų atopinių ligų (alerginio rinito, atopinio dermatito) metu [15, 16].

Alerginiam uždegimui patvirtinti gali būti atliekami alergenams specifinių imunoglobulinų E (IgE) tyrimai ir odos dūrio alerginiai mėginiai įkvėpiamiesiems alergenams. Pastebėta reikšminga šių tyrimų rezultatų koreliacija su BHR ir anti-IgE terapija [3, 15].

Dažnai, ypač mažesniems vaikams, sunkios astmos simptomus gali imituoti kitos įgimtos arba įgytos kvėpavimo takų ligos. Norint sunkią astmą diferencijuoti nuo astmą imituojančių ligų, atliekami instrumentiniai tyrimai: bronchoskopija (dėl saugumo aspektų bei nedidelės diagnostinės vertės bronchoskopijos metu biopsijos atlikti vaikams nerekomenduojama), bronchoalveolinis lavažas, radiologiniai tyrimai. Jais galima nustatyti tokias vaikams būdingas patologijas, kaip kvėpavimo disfunkcija (balso stygų disfunkcija, rijimo sutrikimai, lėtinės mikroaspiracijos, panikos priepuoliai), anatominiai sutrikimai (tracheobronchomaliacija, tracheozofaginė fistulė, kraujagyslinės malformacijos arba tarpuplaučio patologija) [2, 3]. Taip pat svarbu atmesti širdies ligas ir, žinoma, kitas kvėpavimo sistemos ligas (bronchopulmoninę displaziją, cistinę fibrozę, pirminę cilijų diskinezę ir kt.) (1 lentelė) [6]. Todėl dažnai būtini papildomi genetiniai ir chloro jonų kiekio prakaito tyrimai (įtariant cistinę fibrozę), imunologiniai tyrimai, nosies cilijų biopsija arba nosies FeNO tyrimas (įtariant pirminę cilijų diskinezę), kontrastinis tyrimas dėl aspiracijų ir kt. Tai ypač svarbu mažo amžiaus vaikams, kuriems įgimti anatominiai defektai ir genetinės ligos dažnai lemia į sunkią astmą panašius simptomus. Diferencijuojant būtina atkreipti dėmesį į atipinius, vaikų astmai nebūdingus simptomus: psichomotorinio ir fizinio vystymosi atsilikimas, produktyvus kosulys, greitai blogėjanti kvėpavimo funkcija bei atopijos nebuvimas.

### 1 lentelė. Sunkios astmos simptomų diferencinė diagnostika vaikams [6]

Sunkios astmos simptomų diferencinė diagnostika
<ul style="list-style-type: none"><li>• Bronchopulmoninė displazija</li><li>• Svetimkūnis kvėpavimo takuose</li><li>• Cistinė fibrozė</li><li>• Pirminė cilijų diskinezė</li><li>• Įgimti ir įgyti imunodeficitai</li><li>• Hipersensityvinis pneumonitas</li><li>• Bronhektazės</li><li>• Obliteruojantis bronchiolitas</li><li>• Intersticinės plaučių ligos</li><li>• Jungiamojo audinio ligos</li><li>• Vaskulitai</li><li>• Endobrochiniai navikai</li></ul>

# Pulmonologija ir alergologija

## RIZIKOS VEIKSNIAI, LEMIANTYS BLOGĄ ASTMOS KONTROLĘ

Sunkios astmos gydymas ir kontrolė vaikams kelia daug iššūkių. Įtakos astmos kontrolei ir neveiksmingam gydymui gali turėti keletas veiksnių. Vienas dažniausių – vaistų vartojimo režimo nesilaikymas. Iš vaiko tėvų arba globėjų surinkta anamnezė apie vaistų vartojimą nėra pakankamai objektyvi, norint įvertinti gydymo veiksmingumą. Objektyvesniam vertinimui rekomenduojama patikrinti inhaliuojamųjų medikamentų likusių dozių skaičių arba sverti aerosolinių vaistų buteliukus [1, 3].

Kita priežastis gali būti netaisyklingas vaisto vartojimas. Kiekvieno vizito metu reikėtų patikrinti ir pademonstruoti teisingą inhaliavimo techniką. Inhaliavimo būdą svarbu parinkti pagal vaiko amžių [3, 13]. Vaistams inhaliuoti skirtos tarpinės būtinos vaikams iki septynerių metų amžiaus.

Labai svarbu įvertinti namų aplinkos įtaką, nes daugiau nei 80 proc. mokyklinio amžiaus vaikų, sergančių astma, yra įsijautrinę bent vienam alergeniui, su kuriuo gali susidurti namų ir mokyklos aplinkoje. Namų aplinkos aptarimas suteikia galimybę įvertinti nuolatinį alergenu poveikį, pvz., namų dulkių erkių,

pelėsių, naminių gyvūnų alergenų, pelių, tarakonų įtaką, pasyvų rūkymą arba kitus teršalus [17–19]. Ne mažiau svarbi yra ir mokyklos aplinka, nes joje taip pat gali būti alergenų [1, 3, 12]. Tai galima pastebėti, jei astmos simptomai paūmėja mokslo metais arba pagerėja per atostogas [1].

Su astmos paūmėjimais yra susijusios gretutinės ligos. Negydomas alerginis rinitas yra dažnas veiksnys, neleidžiantis gerai kontroliuoti astmos. Įrodyta, kad padidėjęs paciento kūno masės indeksas sukelia dusulį ir didina atsparumą gydymui gliukokortikoidais [18]. Taip pat labai svarbūs yra psichologiniai veiksniai [1, 18]. Įrodyta, kad depresija ir didesnis nerimas lemia blogesni medikamentų vartojimą, sunkina pačią ligos eigą. Buvo manyta, kad gastroezofaginio reflukso liga, sinusitas, obstrukcinė miego apnėja, balso klosčių disfunkcija lemia sunkesnę astmos eigą, tačiau aiškių sąsajų nenustatyta [7, 13, 18].

Esant blogai kontroliuojamiems astmos simptomams, būtinas nuodugnus, pakartotinis diagnozės įvertinimas ir papildomi tyrimai. 12–30 proc. atvejų nustatoma kita liga, kuri sukėlė į sunkią atsmą panašius simptomus [1]. Papildomai įvertinus medikamentų vartojimą ir aplinkos veiksnių įtaką, iš viso apie 30–

2 lentelė. Pakopinis paauglių (>12 metų) astmos gydymas (pagal GINA 2021)

Įvertinti	Pradėti čia, jeigu:	1 pakopa	2 pakopa	3 pakopa	4 pakopa	5 pakopa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ar patvirtinta diagnozė?</li> <li>Simptomų kontrolė ir rizikos veiksnius (įskaitant kvėpavimo funkciją)</li> <li>Gretutines ligas</li> <li>Inhaliavimo techniką ir kokybę</li> <li>Vaiko ir tėvų lūkesčius</li> </ul>	<b>Uždegimą kontroliuojamieji vaistai ir pirmo pasirinkimo bronchus plečiamieji vaistai</b> (1 pasirinkimo kelias*) Vartojant IGK-formoterolį kaip bronchus plečiamąjį vaistą mažėja paūmėjimų rizika, lyginant su TVBA	Simptomai trunka <4–5 dienas per savaitę		Kasdieniai simptomai arba prabudimai naktį dėl astmos ≥1 k./sav.	Kasdieniai simptomai arba prabudimai naktį dėl astmos ≥1 k./sav. ir sutrikusi kvėpavimo funkcija		
		Mažos IGK-formoterolio dozės, esant poreikiui		Palaikomasis gydymas maža IGK-formoterolio doze	Palaikomasis gydymas vidutine IGK-formoterolio doze		Pridėti IVMA. Priklausomai nuo astmos fenotipo ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL5R. Apsvarstyti dėl didelės dozės IGK-formoterolio skyrimo
	Bronchus plečiamieji vaistai: mažos IGK-formoterolio dozės, esant poreikiui						
		<b>Uždegimą kontroliuojamieji vaistai ir alternatyvūs bronchus plečiamieji vaistai</b> (2 pasirinkimo kelias) Prieš pradėdant skirti TVBA, įvertinti, ar pacientas tinkamai laikosi kontroliuojamųjų vaistų režimo	Simptomai <2 k./mėn.	Simptomai ≥2 k./mėn. tačiau <4–5 d./sav.	Kasdieniai simptomai arba prabudimai naktį dėl astmos ≥1 k./sav.	Kasdieniai simptomai arba prabudimai naktį dėl astmos ≥1 k./sav. ir sutrikusi kvėpavimo funkcija	
	Esant TVBA poreikiui, kartu vartoti ir IGK	Palaikomasis gydymas maža IGK-formoterolio doze	Palaikomasis gydymas maža IGK-IVBA doze	Palaikomasis gydymas vidutine/didele IGK-IVBA doze	Pridėti IVMA. Priklausomai nuo astmos fenotipo ± anti-IgE, anti-IL5/5R, anti-IL5R. Apsvarstyti dėl didelės dozės IGK-IVBA skyrimo		
Bronchus plečiamieji vaistai: trumpo veikimo β <sub>2</sub> agonistai pagal poreikį							

\*1 pasirinkimo kelias rekomenduojamas, kai pacientas blogai laikosi kasdien vartojamo IGK gydymo režimo, nors simptomai pasireiškia ir retai, nes toks gydymas sumažina sunkių paūmėjimų riziką ir GGK poreikį.

GGK – inhaliuojamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo inhaliuojamasis β<sub>2</sub> adrenoreceptorių agonistas; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai; GGK – geriamieji gliukokortikoidai; TVBA – trumpo veikimo β<sub>2</sub> adrenoreceptorių agonistai.

50 proc. atvejų paaiškėja, kad tai yra sunkiai gydoma, o ne sunki astma [16].

## SUNKIOS ASTMOS GYDYMAS VAIKAMS

Mažo amžiaus vaikai sunkia astma serga labai retai. Dažniausiai simptomus, panašius į sunkios astmos, jiems lemia kitos genetinės ligos arba anatomiciniai defektai. Vyresnių vaikų astmos pakopinis gydymas pagal 2021 m. GINA rekomendacijas pateikiamas 2 lentelėje.

Atkreipiame dėmesį, kad naujoji GINA rekomenduoja paaugliams anksti pradėti gydymą ilgo poveikio bronchus plečiamaisiais vaistais šalia uždegimą kontroliuojamojo medikamento (mažos dozės IGK). Daugumai vyresnių vaikų gera astmos kontrolė pasiekama gydant mažomis IGK dozėmis be (arba su) IVBA. Tačiau sunkios astmos atveju, kai gydymas mažomis arba vidutinėmis IGK dozėmis yra neveiksmingas, o vaistai vartojami tinkamai, rekomenduojamos didelės IGK dozės kartu su IVBA arba kitais astmos gydymui tinkamais vaistais, pvz., leukotrienų receptorių antagonistais arba tiotropiu bei trumpais GGK kursais [1, 2].

Gydant sunkią astmą, 2021 m. GINA rekomenduoja pirmiausia išsiaiškinti ir pašalinti rizikos veiksnius, galinčius bloginti astmos eigą. Tam užtikrinti svarbus pacientų mokymas, aiškaus gydymo plano sudarymas, tinkamo vaisto vartojimo būdo parinkimas, gretutinių ligų gydymas, kontakto su alergenais mažinimas bei fizinio aktyvumo skatinimas. Jei dar nebuvo skirta, rekomenduojamos didelės IGK dozės ir IVBA. Gydymo veiksmingumas vertinamas po 3–6 mėn. Esant pagerėjimui (nėra klinikinių simptomų, per tą laikotarpį nebuvo paūmėjimų), bandyti mažinti dozes – gydymas pakopa žemyn. Nesant pagerėjimo, astma laikoma gydymui atsparia. Kitame etape svarbu įvertinti, ar astmai būdingas alerginis, eozinofilinis uždegimas. Nepatvirtinus alerginio (Th2 tipo) uždegimo, rekomenduojama skirti ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistus (IVMA), leukotrienų receptorių moduliatorius, mažas dozes GGK. Patvirtinus Th2 tipo uždegimą, rekomenduojama skirti biologinę terapiją – imunoglobulinai prieš anti-IgE (omalizumabas), anti-IL5 (mepolizumabas) arba anti-IL4R (dupilumabas) [8].

Dažniausiai GGK skiriami trumpalaikiam vartojimui esant astmos paūmėjimui. Ilgalaikis GGK vartojimas susijęs su didėjančia nepageidaujamų poveikių, tokių kaip augimo sustojimas, antinksčių funkcijos slopinimo bei odos ir kaulų metabolizmo sutrikimų rizika.

Sunkios astmos gydymui svarbūs IVBA. Šie vaistai gali būti vartojami nuo 4–5 metų amžiaus [20] ir, vartojant kartu su IGK, žymiai pagerina gydymo rezultatus, todėl padeda išvengti gliukokortikoidų dozės didinimo ir jų sukeltų nepageidaujamų poveikių [3].

IVMA tiotropis, kaip alternatyvaus pasirinkimo vaistas, rekomendacijose įtrauktas apie 10 metų ir rekomenduojamas vaikams nuo 12 metų [1]. Tyrimai

patvirtina, kad, skiriant jį 24 savaites, medikamentas pagerina plaučių funkciją vaikams [1, 18].

Papildomas medikamentas sunkiai astmai gydyti gali būti leukotrienų receptorių antagonistas. Šis vaistas yra įtrauktas į sunkios astmos gydymo gaires, tačiau vaikams jo veiksmingumas, gydant sunkią astmą, neįrodytas [2, 16].

Specifinių alergenų imunoterapija turi teigiamą poveikį gydant lengvą ir vidutinę vaikų astmą. Šio gydymo būdo taikymas vaikams, sergantiems sunkia astma, yra diskutuotinas, nes dauguma tyrimų buvo atlikti taikant monoterapiją, o sunkia astma sergantys vaikai dažniausiai būna įsijautrinę keliems alergenams. Be to, šis gydymo metodas turi būti taikomas, kai pacientas yra ligos remisijoje, o sergant sunkia astma, ją pasiekti būna sunku [6].

Biologinė terapija yra vienas iš inovatyvių ir veiksmingų sunkios astmos gydymo būdų vaikams. Šiuo metu terapija yra nutaikyta į alerginę arba eozinofilinę astmą, kurios patogenezėje svarbūs IgE ir interleukinai. Biologinė terapija skiriama, kuomet neveiksmingas ilgalaikis gydymas didelėmis IGK dozėmis ir sisteminiais gliukokortikoidais [11]. Pirmas biologinis preparatas, patvirtintas vaikų sunkios astmos gydymui, buvo omalizumabas. Jis žymiai sumažino paauglių, sergančių sunkiai gydoma astma, simptomus ir paūmėjimus, taip pat sumažino IGK ir IVBA poreikį [3]. Omalizumabas yra po oda leidžiamas rekombinantinis žmogui pritaikytas monokloninis imunoglobulinas G nukreiptas prieš IgE. Skiriamas vaikams nuo šešerių metų amžiaus [8]. Geriausiai veikia, kai pacientui nustatytas įsijautrinimas ore esantiems įkvepiamiems alergenams ir padidėjęs IgE kiekis kraujyje. Omalizumabas mažina cirkuliuojančių laisvųjų IgE koncentraciją, prisijungdamas prie pastoviosios IgE molekulės srities, neleisdamas laisvam IgE sąveikauti su putliųjų ląstelių, bazofilų ir kitų imunologinių ląstelių IgE receptoriais [1]. Galima skirti vaikams, turintiems ir nosies polipus, lėtinę idiopatinę dilgėlinę [8]. Šiam vaistui nenustatyta pavojingų nepageidaujamų poveikių, anafilaksijos rizika – 0,2 proc. [11].

Dupilumabas yra monokloninis antikūnas prieš alfa IL-4 receptorių subvienetą, kuriuos turi IL-4 ir IL-13. Šis vaistas sunkia astma sergantiems vaikams suretino astmos paūmėjimus, padidino FEV<sub>1</sub>. Dupilumabas yra rekomenduojamas pacientams, vyresniems nei 12 metų, sergantiems vidutine arba sunkia astma, kuri yra eozinofilinio endotipo, arba vartojantiems GGK [1].

Mepolizumabas yra monokloninis antikūnas, kuris tiesiogiai jungiasi su IL-5, dėl to nėra aktyvuojami eozinofilai. Klinikinių tyrimų metu paaugliams vaisto veiksmingumas mažai skyrėsi nuo placebo [11]. Tačiau, pagal GINA 2021 m., vaistas buvo įtrauktas į rekomendacijas ir jį galima skirti vaikams nuo šešerių metų.

# Pulmonologija ir alergologija

Mepolizumabas gali pagerinti eozinofilinę granulomatozę su poliangitu bei hipereozinofilinį sindromą [8].

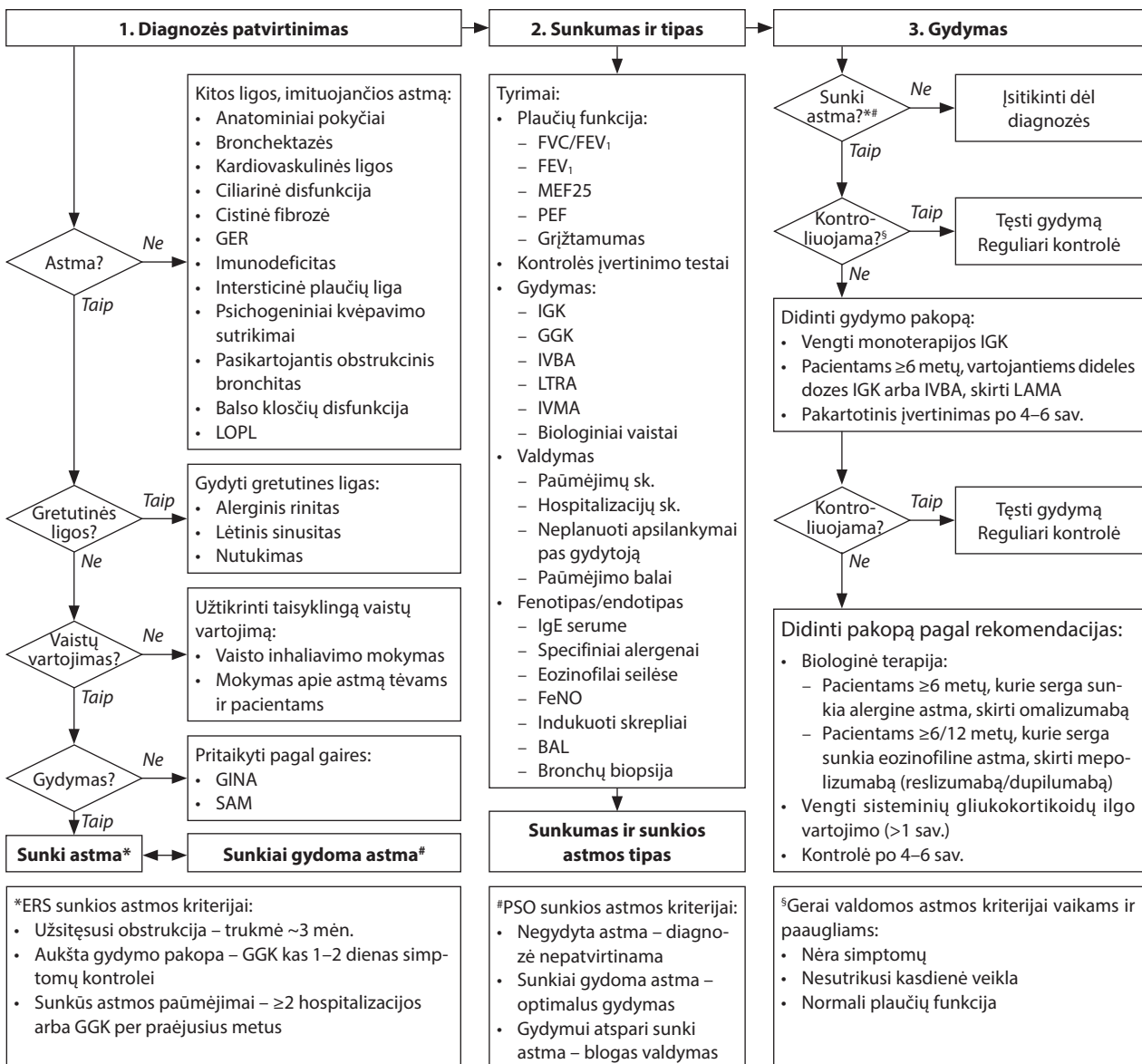
Benralizumabas yra monokloninis antikūnas prieš alfa IL-5 receptorius, kurie yra išreikšti eozinofilų ir bazofilų paviršiuje. Šis vaistas reikšmingai sumažino paauglių ir vyresnių pacientų, sergančių sunkia nekontroliuojama astma, paūmėjimų sunkumą ir astmos simptomus. Pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo astmos paūmėjimas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Kol kas Lietuvoje vaikams medikamento vartojimas nepatvirtintas.

GINA 2021 gairėse biologinės terapijos poveikį rekomenduojama vertinti po 3–4 mėn. nuo gydymo pradžios ir kas 3–6 mėn. tęsiant gydymą. Esant neaiškiam

gydymo veiksmingumui, galima pratęsti vaisto skyrimą iki 6–12 mėn. Nesant poveikio, rekomenduojama keisti į kitą biologinį medikamentą. Skiriant biologinę terapiją ir esant teigiamam efektui, rekomenduojama mažinti GGK, po 3–6 mėn. mažinti inhaliuojamuosius vaistus, tačiau jų visiškai nenutraukti. Biologinę terapiją rekomenduojama tęsti mažiausiai vienerius metus ir mažinti, jei liga gerai kontroliuojama su vidutine doze IGK [8].

Apibendrintos vaikų sunkios astmos ištyrimo ir gydymo pasirinkimo rekomendacijos pateikiamos paveiksle [17].

Gydymo veiksmingumui užtikrinti svarbios ir nemedikamentinės gydymo priemonės bei paciento



**Pav. Vaikų ir paauglių sunkios astmos diagnostikos ir gydymo algoritmas (adaptuota pagal Hamelmann E ir kt., 2019) [17]**

GINA – Visuotinė astmos iniciatyva (angl. *Global Initiative for Asthma*); SAM – Sveikatos apsaugos ministerija; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; GER – gastroezofaginis refluksas; IGK – inhaliuojami gliukokortikoidai; GGK – geriamieji gliukokortikoidai; IVBA – ilgo veikimo β<sub>2</sub> adrenoreceptorių agonistai; LTRA – leukotrienų receptorių antagonistai; IVMA – ilgo veikimo muskarino receptorių antagonistai, FeNO – azoto oksido koncentracija iškvėpame ore; BAL – bronchoalveolinis lavažas.

mokymas. Vaikams ir jų tėvams bei globėjams reikalingas struktūrizuotas mokymas apie vaistų vartojimą, inhaliavimo technikas. Tyrimai rodo, kad pacientų mokymas per 6 mėn. pagerina gydymo režimo laikymąsi nuo 20 proc. tiems, kurie gavo tik vaisto receptą, iki 70 proc. tiems, kurie gavo receptą ir mokymus. Tinkamas gydymas, aplinkos veiksnių kontrolė, laikymasis teisingo gydymo režimo ir taisyklingas inhaliatorių naudojimas yra pagrindiniai veiksniai, kurie mažina astmos sunkumą ir gerina ligos kontrolę. Aplinkos veiksnių kontrolėje svarbu atkreipti dėmesį į paauglių rūkymą ir pasyvaus rūkymo galimybę. Tabako dūmų poveikis siejamas su didesniu viršutinių kvėpavimo takų infekcijų dažniu ir astmos paplitimu bei su vaikų astmos paūmėjimų sunkumu.

Sunkios astmos gydymo siekiama yra pusiausvyra tarp astmos kontrolės, vaistų nepageidaujamų poveikių ir gyvenimo kokybės.

## IŠVADOS

Vaikų sunki astma yra reta, tačiau daug iššūkių kelianti ir multidiscipininės priežiūros reikalaujanti būklė. Jai valdyti svarbu tiksli diagnozė, kruopšti diferencinė diagnostika, gretutinių ligų gydymas, optimalus medikamentinis gydymas, aplinkos bei psichologinių veiksnių kontrolė. Patvirtinus diagnozę ir įsitikinus, kad vaistai, skirti astmai ir gretutinėms ligoms gydyti, vartojami teisingai, ligos valdymas turi būti individualizuotas. Esant poreikiui, sprendžiama dėl papildomo gydymo anticholinerginiais vaistais ir biologine terapija. Sunkios astmos endotipų identifikavimas bei nuo jų priklausančios terapijos parinkimas ateityje galėtų pagerinti gydymo veiksmingumą.

## LITERATŪRA

1. **Haktanir Abul M, Phipatanakul W.** Severe asthma in children: Evaluation and management. *Allergol Int.* 2019;68(2):150–7.
2. **Lang A, Carlsen KH, Haaland G, Devulapalli CS, Munthe-Kaas M, Mowinckel P, et al.** Severe asthma in childhood: assessed in 10 year olds in a birth cohort study. *Allergy.* 2008;63(8):1054–60.
3. **Ramratnam SK, Bacharier LB, Guilbert TW.** Severe Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):889–98.
4. **Barsky EE, Giancola LM, Baxi SN, Gaffin JM.** A Practical Approach to Severe Asthma in Children. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(4):399–408.
5. **Selroos O, Kupczyk M, Kuna P, Łacwik P, Bousquet J, Brennan D, et al.** National and regional asthma programmes in Europe. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):474–83.
6. **Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM.** Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(5):489–500.
7. **Holguin F, Cardet JC, Chung KF, Diver S, Ferreira DS, Fitzpatrick A, et al.** Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J.* 2020;55(1):1900588.
8. **Global Initiative for Asthma.** Global Strategy for asthma Management and Prevention (2021 update). Cited 2021 Aug 15. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
9. **Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al.** Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(2):382–9.e1–13.
10. **Fitzpatrick AM, Moore WC.** Severe Asthma Phenotypes – How Should They Guide Evaluation and Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):901–8.
11. **Ahmed H, Turner S.** Severe asthma in children—a review of definitions, epidemiology, and treatment options in 2019. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54(6):778–87.
12. **Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program.** Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118(6):1218–25.
13. **Pike KC, Levy ML, Moreiras J, Fleming L.** Managing problematic severe asthma: beyond the guidelines. *Arch Dis Child.* 2018;103(4):392–7.
14. **Akar-Ghibril N, Casale T, Custovic A, Phipatanakul W.** Allergic Endotypes and Phenotypes of Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):429–40.
15. **Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, Marseglia A, Tosca MA, Marseglia GL, et al.** Asthma Endotyping and Biomarkers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2018;31(2):44–55.
16. **Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al.** International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
17. **Hamelmann E, Szeffler SJ, Lau S.** Severe asthma in children and adolescents. *Allergy.* 2019;74(11):2280–2.
18. **Maitra A.** Severe Asthma: Challenges and Pitfalls in Management. *Indian J Pediatr.* 2018;85(9):763–72.
19. **Lai PS, Sheehan WJ, Gaffin JM, Petty CR, Coull BA, Gold DR, et al.** School Endotoxin Exposure and Asthma Morbidity in Inner-city Children. *Chest.* 2015;148(5):1251–8.
20. **Micromedex.** Drug Result Page - Quick Answers - Dosing/ Administration - Pediatric Dosing. Cited 2021 Jul 1. Available from: <https://www-micromedexsolutions-com.ezproxy.dbases.lsmuni.lt/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToHomePage=true#>