

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 nepasikartojė. **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

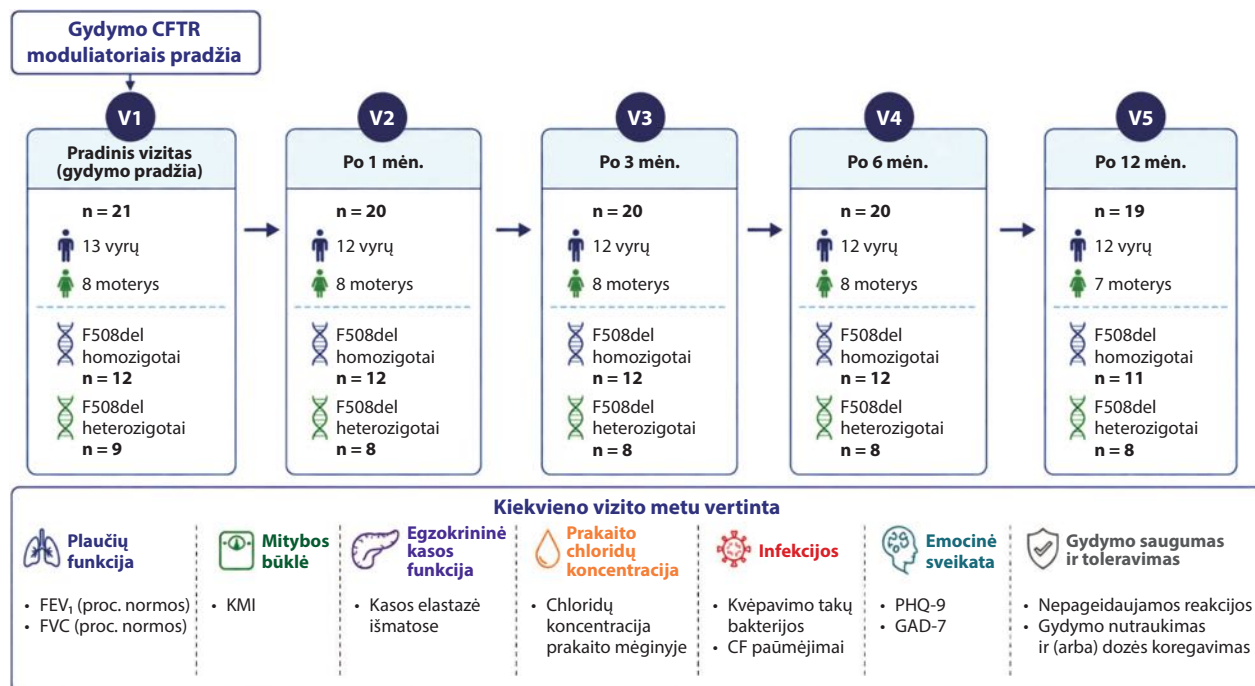
Jau po 1 mėn. gydymo CFTR modulatoriais FEV₁ reikšmingai padidėjo nuo $53,10 \pm 29,16$ proc. normos iki $61,75 \pm 29,57$ proc. normos ($p = 0,005$). Vėlesniais vizitais FEV₁ reikšmės išliko didesnės nei prieš gydymą: V3 – $62,50 \pm 28,81$ proc. normos ($p < 0,001$, palyginti su V1), V4 – $60,65 \pm 24,96$ 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.

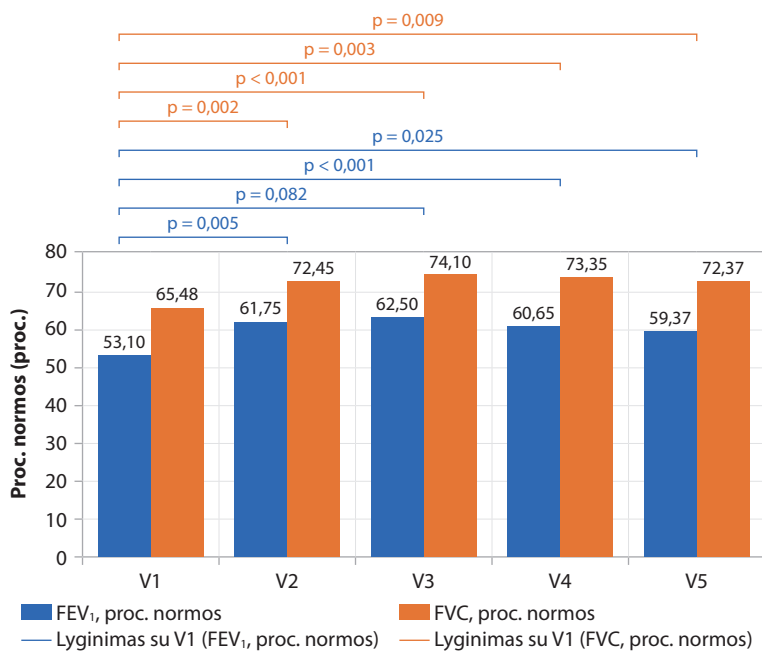


1 pav. Vydytos pacientų duomenų analizės schema per 12 mėn. laikotarpį (sugeneruota naudojant dirbtinį intelektą)

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*)

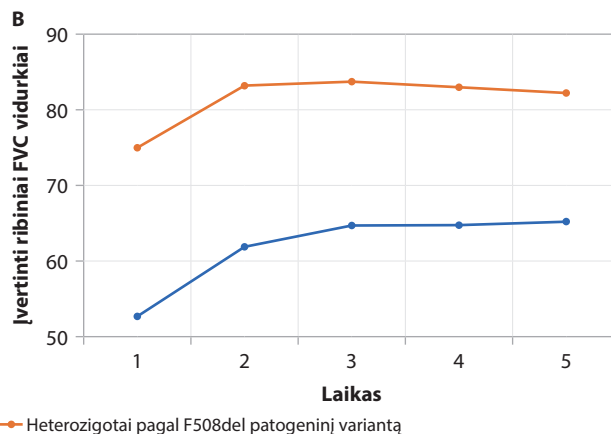
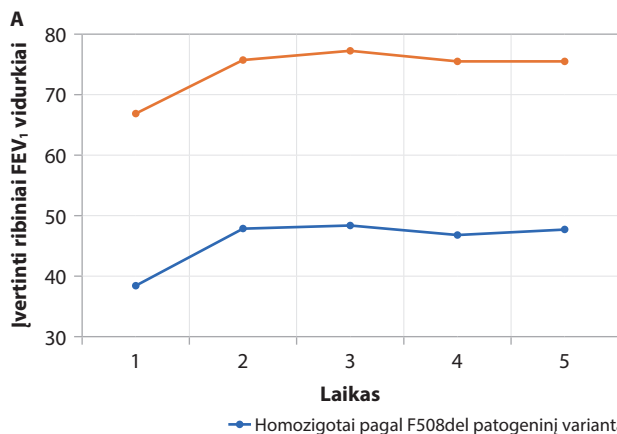
Chloridų koncentracija prakaitu

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

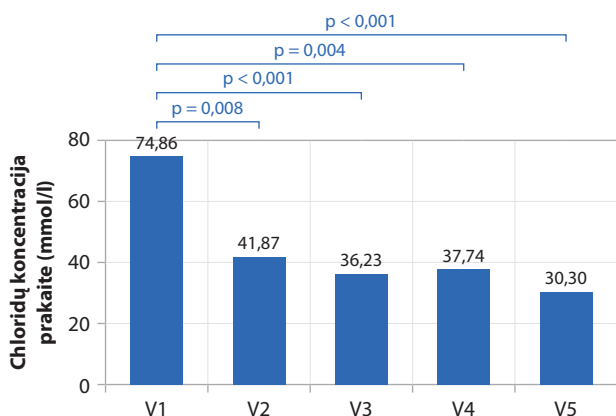
Vertinant mitybos būklę, analizuoti KMI pokyčiai ir egzokrininę kasos funkciją atspindintis kasos elastazės aktyvumas išmatose. Per visą stebėsenos laikotarpį fiksuotas KMI nuosekliai didėjo, tačiau

Moksliniai darbai ir apžvalgos

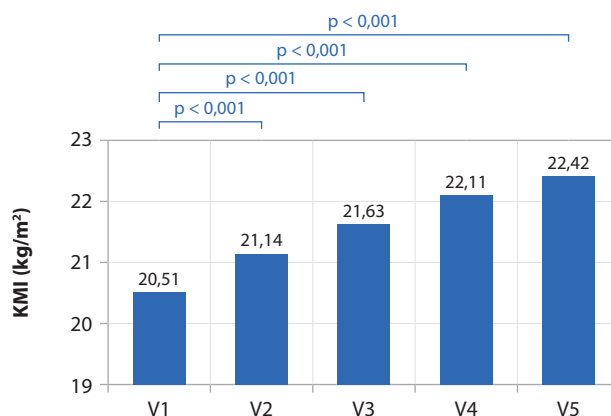


3 pav. Plaučių funkcijos pokyčiai per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį pagal genotipą (F508del homozigotai ir heterozigotai): a) FEV₁; b) FVC

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*)

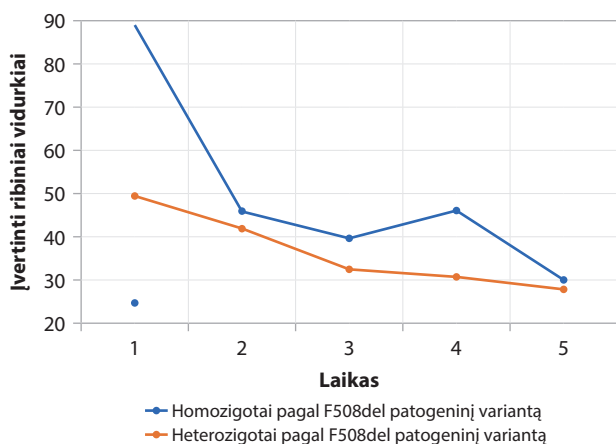


4 pav. Chloridų koncentracijos prakaito pokyčiai per 12 mėn. gydymo CFTR modulatoriais laikotarpį



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

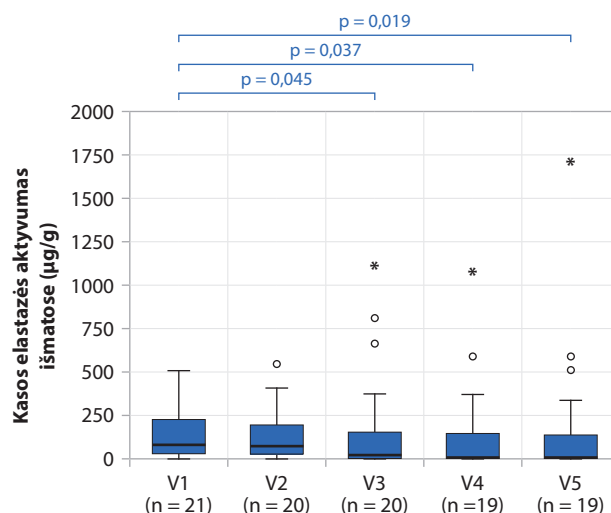
KMI – kūno masės indeksas.



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

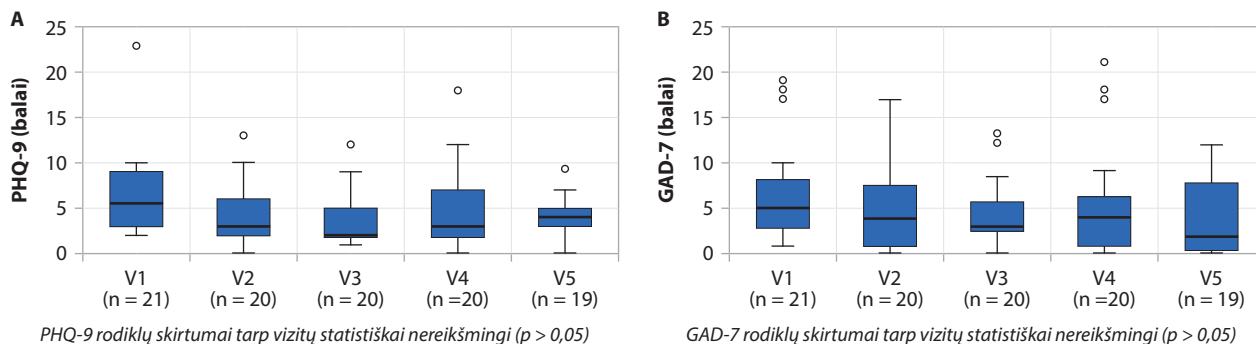
Duomenys vertinti taikant pakartotinių matavimų dispersinę analizę (ANOVA). Laiko ir genotipo sąveika, $p = 0,016$.

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 $1,5 \times \text{IQR}$; 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 moduliatorių 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.

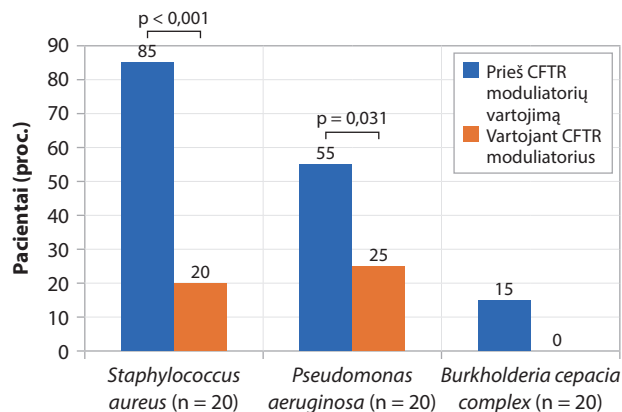
DISKUSIJA

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 nustatyti 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, Rasymaitė 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, Wojtaś 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.

Moksliniai darbai ir apžvalgos

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. Piehler 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.