

# Lietuvos GYDYTOJO žurnalas



GYDYTOJUI EKSPERTUI

ISSN 1648-3154

2021 Nr. 7 (138)



*Eliquis*<sup>®</sup>  
apiksabanas

2 kartus per parą

PRIIMKITE TEISINGĄ SPRENDIMĄ IŠ KARTO!

Reklamos tęsinys kitame puslapyje

PP-ELI-LTU-0215

Reklamos teksto parengimo data 2021 rugsėjis

- **NUMERIO TEMOS**
- **Ginekologija**
- Tarptautinių įrodymais pagrįstų policistinių kiaušidžių sindromo diagnostikos ir gydymo rekomendacijų apžvalga
- Gimdos gleivinės ir gimdos kaklelio vėžys: panašumai ir skirtumai
- Nepiktybinis gimdos auglys
- Menopauzinė hormonų terapija. Jos vaidmuo moters gyvenime
- **Kardiologija**
- Ištraukos iš 2020 m. Europos kardiologų draugijos prieširdžių virpėjimo diagnostikos ir gydymo gairių
- **Šeimos medicina**
- Nauji širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai ir rizikos stratifikavimas

# ELIQUIS® – Nr. 1 NGAK PASAULYJE<sup>1</sup>

Eliquis®  
apiksabanas

## Didžiausias pacientams paskirto gydymo dienų skaičius\*, lyginant su kitais NGAK pasaulyje<sup>1</sup>



**VAISTO PAVADINIMAS.** Eliquis 2,5 mg ir 5 mg plėvele dengtos tabletės. ATC kodas – B01AF02. Receptinis vaistas. **BENDRINIS PAVADINIMAS.** Apiksabanas. **INDIKACIJOS.** Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: anksčiau patirtas insultas ar praeinantysis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), amžius  $\geq 75$  metų, hipertenzija, cukrinis diabetas, simptomus sukeltą širdies nepakankamumą ( $\geq$  II klasės pagal NYHA). Gilųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktika suaugusiems pacientams. Venų tromboembolinių (VTE) reiškiniių profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija. **DOZAVIMAS.** Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia VNPV: 5 mg 2 kartus per parą. Dozės mažinimas: 2,5 mg 2 kartus per parą pacientams, kuriems yra VNPV ir bent dvi iš toliau išvardytų savybių: amžius  $\geq 80$  metų, kūno masė  $\leq 60$  kg arba kreatinino koncentracija serume  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromolai/l). GVT ir PE gydymas: pirmąsias 7 d. – 10 mg 2 kartus per parą, vėliau – 5 mg 2 kartus per parą. Pasikartojančios GVT ir (arba) PE profilaktika po 6 mėn. trukmės GVT ar PE gydymo kurso: 2,5 mg 2 kartus per parą. VTE profilaktika po planinės klubo arba kelio pakeitimo operacijos: 2,5 mg 2 kartus per parą. Pacientai, kuriems atliekama kardioversija: anksčiau antikoagulantų nevertojusiems pacientams reikia apsvaistyti galimybę prieš kardioversiją vaizdinio metodu atmeti trombo kairiajame prieširdyje buvimą. Pradedant gydymą apiksabanu ne trumpiau kaip 2,5 paros prieš kardioversiją vartoti 5 mg 2 kartus per parą (5 vienkartinės dozės). Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus dozė sumažinti iki 2,5 mg 2 kartus per parą. Jeigu reikia atlikti kardioversiją prieš suvartojant 5 apiksabano dozes, reikia skirti 10 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 5 mg 2 kartus per parą. Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus dozavimą skirti 5 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 2,5 mg 2 kartus per parą. Įsotinamąją dozę reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš kardioversiją. **KONTRAINDIKACIJOS.** Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, reikšmingas aktyvus kraujavimas, kepenų liga, pažeidimas arba būklė, dėl kurių reikšmingai padidėja stiprus kraujavimo rizika. Kartu taikomas gydymas kokiais nors kitais antikoaguliantais, išskyrus konkrečiomis aplinkybėmis, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu, kai skiriamos NFH dozės, kurios būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumui palaikyti arba kai skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu. **SPECIALIŲS ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS.** Atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Vartoti atsargiai esant kraujavimo riziką galingųjų didinti būklių. Nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai, yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 48 val. iki planuojamos operacijos arba invazinės procedūros, kurios kelia vidutinę ir didelę kraujavimo riziką ir ne vėliau kaip likus 24 val. iki planuojamos operacijos su maža kraujavimo rizika. Neolatinius epidurinius ar intratekalinius kateterius reikia pašalinti likus ne mažiau kaip 5 val. iki pirmosios dozės. Vartoti atsargiai esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui. Nerekomenduojama vartoti antifosfolipidiniu sindromu sergantiems pacientams, kuriems praityje buvo nustatyta trombozė. Pacientams, kuriems atliekama kateterinė abliacija dėl prieširdžių virpėjimo, gydymo Eliquis nutraukti nereikia. Aktyviu vėžiu sergantiems pacientams gali būti didelė venų tromboembolijos ir kraujavimo rizika. Kai svarstoma dėl vėžiu sergančių pacientų GVT ar PE gydymo apiksabanu, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Yra vaistinis preparatas, kuris neutralizuoja apiksabano slopinantį poveikį Xa faktoriui. **VAISTŲ SAŪVEIKA.** Nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stiprus sisteminio poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių. Nerekomenduojama skirti GVT ir PE gydymui pacientams, kurie kartu vartoja sisteminio poveikio stiprius CYP3A4 ir P-gp induktorius, nes gali būti mažesnis veiksmingumas. Negalima vartoti kartu su jokiais kitais antikoaguliantais, išskyrus konkrečias aplinkybes, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu; kai skiriamos NFH dozės, būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumui palaikyti; arba skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu. Atsargiai vartoti kartu su SSRI (SNRI), NVNU, ASR ir (arba) P2Y12 inhibitoriais, kadangi šie vaistai paprastai didina kraujavimo riziką. Kartu su Eliquis nerekomenduojama vartoti trombolizinių vaistų, GPlIb/IIIa receptorių antagonistų, dipiridamolio, dekstrano ir sulfinpirazono. Aktyvintosios anglies vartojimas mažina apiksabano ekspoziciją. **NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS.** Dažni anemija, kraujavimas, hematoma, pykinimas, sumušimas. **PAKUOTĖ.** Eliquis 2,5 mg išleidžiamas pakuotėse, kuriose yra 20 ir 60 plėvele dengtų tablečių, o Eliquis 5mg išleidžiamas pakuotėse, kuriose yra 60 plėvele dengtų tablečių. **REGISTRUOTOJAS.** Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Airija. **JGALIOTAS ATSTOVAS LIETUVOJE.** Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Goštauto 40a, LT-03163 Vilnius. Tel. 8 5 2514000. Faks. 8 5 2514004. **TEKSTO PERŽIŪROS DATA.** 2021 04 15

Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vkt.lt) ir kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vkt.lt](http://www.vkt.lt)

\*Pacientams paskirto gydymo dienų skaičius įvertintas remiantis IQVIA MIDAS Q2 2020 „Sell-In/Sell-Out“ duomenimis. Standartiniai vienetai padalinti iš kiekvieno NGAK rekomenduojamų vartoti kartų per parą<sup>1</sup>

GVT: giliųjų venų trombozė; NGAK: ne vitamino K antagonistų geriamieji antikoaguliantai; NVPV: su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas; PE: plaučių embolija; SE: sisteminė embolija.

ŠALTINIAI: 1. IQVIA MIDAS, Days of Treatment volume a calculation of IQVIA Standard Units, Q2 2020, divided by recommended administration of each NOAC within 24 hrs. (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).

Reklamos tekstas parengimo data 2021.09.09

PP-EU-LTU-0131



Bristol Myers Squibb™





# TURINYS



GYDYTOJUI EKSPERTUI

## Numerio temos

### Ginekologija

- 4 Gyvenimas kasdien kelia iššūkių – svarbu juos priimti ir įveikti...
- 8 Tarptautinių įrodymais pagrįstų policistinių kiaušidžių sindromo diagnostikos ir gydymo rekomendacijų apžvalga
- 11 Makšties infekcinės ligos
- 18 Gimdos gleivinės ir gimdos kaklelio vėžys: panašumai ir skirtumai
- 21 Nepiktybinis gimdos auglys
- 24 Menopauzinė hormonų terapija. Jos vaidmuo moters gyvenime
- 28 *Zlynda* – naujas saugus progestogeninis geriamasis kontraceptinis preparatas su drospirenonu

### Kardiologija

- 33 Ištraukos iš 2020 m. Europos kardiologų draugijos prieširdžių virpėjimo diagnostikos ir gydymo gairių

### Šeimos medicina

- 48 Nauji širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai ir rizikos stratifikavimas
- 51 Prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų antikoaguliacinis gydymas ir paslaugų teikimas Suomijoje
- 57 Ant svarstyklių rozuvastatinas, atorvastatinas ir simvastatinas: VOYAGER metaanalizės išvados
- 60 Periferinės nervų sistemos pokyčių sąsaja su diabetinėmis būklėmis bei antropometriniais rodikliais – tyrimo NEUROPA rezultatai
- 65 Vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo gairės
- 70 Aknės pažeista oda: sėkminga kontrolė ir efektyvus gydymo papildymas
- 73 Tabakas ir COVID-19 pandemija: ar egzistuoja sąsajos?

### Medicinos istorija

- 77 Rašytojas, gydytojas, humanistas Antonas Čechovas



## PRENUMERATA

# 2022 metams



Plačiau apie prenumeratą skaitykite

[www.emedicina.lt](http://www.emedicina.lt), PRENUMERATA

Laikotarpis	Kaina
Metinė prenumerata	30 Eur



Apmokėti galima Jums patogiu būdu: pavedimu, internetu, grynaisiais banke arba redakcijoje.  
 Mokėjimo paskirtyje **būtina nurodyti**: „Lietuvos gydytojo žurnalas“ prenumerata, prenumeratoriaus vardas pavardė, prenumeratos pristatymo adresas. ARBA užpildytą prenumeratos anketą ([www.emedicina.lt](http://www.emedicina.lt), PRENUMERATA) siųskite el. paštu [redakcija@efarmacija.lt](mailto:redakcija@efarmacija.lt).  
**Gavėjas**: UAB „Medicinos spaudos namai“  
 Įmonės kodas 135787281  
 Atsisk. sąsk. Nr. LT 82 7044 0600 0349 7800  
 AB SEB bankas, b. k. 70440.

### Redakcijos adresas

UAB „Medicinos spaudos namai“  
 Karaliaus Mindaugo pr. 7, Kaunas, LT-44033  
 Tel. (8 37) 221 049



**Prof. dr. Diana Ramašauskaitė**

„Aišku, kol kas sunku nuspėti, kas bus po 10–20 metų. Tačiau niekas negali atsakyti, koks vakcinų poveikis po 20 metų bus ne tik nėščioms moterims. Vis dėlto aš manau, kad neturime tiek laiko laukti, nes per tiek metų liga sunaikins visus. Ir nereikės laukti rezultatų bei atsakymų, kas bus po skiepo. Žinome tai, kad nėščiosios COVID-19 serga sunkiau nei to paties amžiaus nesilaikiančios moterys, jos taip pat dažniau atsiduria reanimacijoje, susirgusioms nėščiosioms dažniau yra taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija ir kiti sudėtingi gydymo metodai.“



**Dr. Vytautas Klimas**

„Policistinių kiaušidžių sindromas prasideda paauglystėje ir tęsiasi per visą moters gyvenimą, todėl esminę reikšmę ilgalaikiams ir stabiliai sėkmingiems gydymo rezultatams turi sveikas gyvenimo būdas, kurio komponentai apima sveiką mitybą, reguliarių ir pakankamą fizinę aktyvumą, sveiko kūno svorio siekius, emocinės gerovės bei geros gyvenimo kokybės palaikymą. Šiems tikslams pasiekti, be ginekologų ir šeimos gydytojų, reikalinga kvalifikuota elgesio terapijos specialistų, kitų psichinės sveikatos specialistų, dietologų, kineziterapeutų ir pan. pagalba ir bendradarbiavimas. Rekomendacijose tai aptarta gana nuodugniai.“



**Doc. dr. Kristina Jarienė**

„Makšties infekcijos, disbiozė kasmet vargina daugiau kaip milijardą pasaulio moterų. Visų makšties infekcinių ligų simptomatika dažnai panaši, todėl empiriškai paskirtas gydymas, kai neatliekama tiksli ligos diagnostika, dažnai gali būti neefektyvus, o liga išlieka arba greitai atsinaujina.“



**Prof. dr. Leonas Valius**

„Jau maždaug dešimtmetį buvo išsakomi samprotavimai, jog vitaminas D yra tarsi vaistas nuo visų ligų. Esą, jo stoka daro įtaką imuninei sistemai, širdies ir kraujagyslių ligoms, cukriniam diabetui, onkologinėms ligoms ir t. t. Todėl šioje metodikoje (Vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo gairėse – red. past.) įvardyta mokslu patvirtinta informacija, kada ir kam vitaminas D daro įtaką, kokiais atvejais jo poveikis nepatvirtinamas. Kitas svarbus dalykas šiose gairėse, kad tiksliai įvardijama, kam ir kokią įtaką vitaminas D gali daryti.“

**REDAKCIJOS KOLEGIJA**

Prof. habil. dr. Rūta DUBAKIENĖ  
 Prof. habil. dr. Vinsas JANUŠONIS  
 Prof. dr. Mindaugas JIEVALTAS  
 Prof. dr. Elona JUOZAITYTĖ  
 Prof. habil. dr. Ričardas KUBILIUS  
 Prof. habil. dr. Limas KUPČINSKAS  
 Prof. dr. Vytautas KUZMINSKIS  
 Prof. habil. dr. Alvydas LAIŠKONIS  
 Prof. habil. dr. Antanas NORKUS  
 Prof. habil. dr. Virgilijus ULOZA  
 Prof. habil. dr. Vytautas USONIS  
 Prof. habil. dr. Algimantas VENALIS

**Atsakomoji redaktorė**

Ramutė Pečeliūnienė  
 roma@emedicina.lt  
 Tel. (8 37) 221 157

**Kalbos redaktorė**

Inga Motuzienė  
 Tel. (8 37) 221 157

**Leidyba, dizainas**

Dovilė Levišauskienė  
 dovile@emedicina.lt  
 Tel. (8 37) 221 157

**Reklamos projektų vadovai:**

Violeta Kučinskienė  
 violeta@emedicina.lt  
 Mob. tel. 8 610 31322  
 Rasa Jotkė  
 rasa@emedicina.lt  
 Mob. tel. 8 630 06165

**Platinimo tarnyba**

redakcija@emedicina.lt  
 www.emedicina.lt, PRENUMERATA  
 Tel. (8 37) 221 049

**Žurnalo tiražas audituojamas.**

**Redakcijos adresas**

UAB „Medicinos spaudos namai“  
 Karaliaus Mindaugo pr. 7, Kaunas, LT-44033  
 Tel. (8 37) 221 049, (8 37) 221 157  
 Mob. tel. 8 618 87321  
 El. paštas redakcija@emedicina.lt

**Interneto svetainės adresas:**

<http://www.emedicina.lt>

Šiame žurnale pateikta informacija skiriama tik specialistams. Redakcijos nuomonė nebūtinai sutampa su straipsnių autorių teiginiais. Už reklamų turinį redakcija neatsako.

Perspausdinti straipsnius, platinti šio leidinio tekstus ir vaizdo medžiagą galima tik gavus raštišką leidėjo sutikimą.



„Lietuvos gydytojo žurnalas“ atspausdintas ant ekologiško popieriaus aplinkai nekenksmingais dažais. Perskaitęs neišmesk – geriau atiduok draugui ar perdirbti.



# Gerbiami gydytojai,



*Jūsų profesija – neabejotinai viena svarbiausių mūsų visuomenės gyvenime. Tai ypač išryškėjo pandemijos metais.*

*Jums teko nelengva misija būti priešakinėse koronaviruso infekcijos fronto linijose, ne tik patiems atlaikyti pradinę visą pasaulį apėmusią nežinią, nerimą dėl grėsmės savo ir artimųjų sveikatai, bet ir padėti tai padaryti savo pacientams.*

*Tad norisi padėkoti Jums už kantrybę dirbant ypač sudėtingomis sąlygomis, už papildomas pastangas, už laiką, kurio neskaičiavote.*

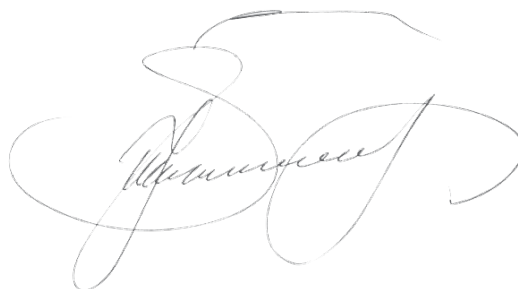
*Šie metai taip pat parodė šiuolaikinio mokslo galimybes ir svarbą sveikatos pažangai. Per rekordiškai trumpą laiką sukurtos vakcinės būtų neįmanomos be didžiulio mokslo įdirbio.*

*Šiuo metu, kai vakcinų turime pakankamai, tačiau dalis visuomenės visuotinės vakcinacijos reikalingumą atmeta ar juo abejoja, labai svarbi autoritetinga Jūsų pozicija, skatinanti pasitikėti mokslo pasiekimais ir bendromis pastangomis nugalėti pandemijos iššūkius.*

*Šį rugsėjį, kai mokyklose po ilgos pandemijos pauzės vėl skamba vaikų klegesys, norisi tikėti ir palinkėti, kad šie metai būtų kuo lengvesni ir visiems mums leistų grįžti į kiek įmanoma normalesnį gyvenimo ritmą.*

*Ačiū Jums, kad atlikdami savo profesinę pareigą prie to prisidedate.*

**Jurgita Šiugzdinienė,**  
Švietimo, mokslo ir sporto ministrė



# GINEKOLOGIJA

## GYVENIMAS KASDIEN KELIA IŠŠŪKIŲ – SVARBU JUOS PRIIMTI IR ĮVEIKTI...



Manoma, kad Lietuvos akušeriai ginekologai, palyginti su kitų sričių specialistais, yra vieni aktyviausių, šiuolaikiškiausių ir pažangiausių gydytojų. Tokia išvada peršasi bendraujant su šios srities specialistais, vertinant jų darbus ir rūpestį mūsų svarios visuomenės dalies – moterų ir būsimų kūdikių – sveikata. Apie tai, kokiomis nuotaikomis gyvena akušeriai ginekologai, kaip organizuoja savo veiklą ir kokie iššūkiai jų laukia ateityje, kalbamės su Vilniaus universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinikos profesore, VU ligoninės Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centro vadove, Lietuvos akušerių ginekologų draugijos prezidente **dr. Diana Ramašauskaite**.

### *Kaip apibrėžtumėte pastarojo meto Lietuvos akušerių ginekologų veiklą? Kokioms akušerijos ir ginekologijos kryptims tenka skirti daugiausia dėmesio pastaruosiu metu?*

Jau antrus trečius metus daug dirbame siekdami įteisinti tokios pažeidžiamos moterų grupės – paauglių ir jaunų moterų – kontracepcijos priemonių kompensavimą. Įvairioms institucijoms buvome pateikę savo siūlymus, skaičiavimus ir šį projektą jau baigiame įgyvendinti. Aišku, dirbti šia kryptimi buvo labai sunku, pirmiausia dėl to, kad visuomenėje gausu prieštaringų nuomonių ne tik dėl kontracepcijos, bet ypač dėl kontracepcijos taikymo minėtai pažeidžiamai moterų grupei. Buvo keliami daugybė klausimų – kodėl pasirinkta tokia kontracepcijos priemonė kaip mažoji intrauterinė spiralė, o ne tabletės ir t. t. Na, bet šiuo metu sveikatos apsaugos ministras jau yra pasirašęs įsakymą, kuriuo įteisinama kontracepcijos kompensacija 18–20 metų merginoms. Dalis merginų jau pasinaudojo šia galimybe ir yra tikrai patenkintos ilgalaike grįžtamąja kontracepcija. Dėl kontracepcijos priemonių kompensavimo mergaitėms nuo 15 iki 18 metų tvarkos šiuo metu dirba speciali Sveikatos apsaugos ministerijos sudaryta darbo grupė, kurios sudėtyje – akušeriai ginekologai, psichologai, teisininkai, kiti specialistai. Rengiamasi atnaujinti ambulatorinių paslaugų teikimo aprašą, kuriame ir bus nurodyta tvarka, kaip nepilnametei mergaitei, kuri nori pasinaudoti kontracepcija, ši paslauga gali būti suteikta, tiksliau – kad mažoji gimdos spiralė būtų kompensuojama. Labai džiaugiamės,

kad mūsų pastangos nenuėjo perniek, ir jaučiamės padarę tikrai gerą darbą.

Kitas dabar savo eilės laukiantis klausimas susijęs su pagalbinio apvaisinimo tvarkos nustatymu ir įgyvendinimu. Rengdami pasiūlymus bendradarbiaujame ir su Sveikatos apsaugos ministerija ir kitomis valstybės institucijomis, įvairiomis politinėmis partijomis, nevyriausybinėmis organizacijomis, nes norime, kad būtų pakeistas šiuo metu galiojantis Pagalbinio apvaisinimo įstatymas.

Šiuo metu labai apribota vaisingumo išsaugojimo galimybė – ji galima tik asmenims nuo 14 metų. Tad jeigu mergaitė ar berniukas suserگا kokia nors onkologine liga iki 14 metų, jie tokios galimybės neturi. Todėl mes norime ir siekiame, kad amžius nebūtų ribojamas ir kad visiems būtų suteikta galimybė susilaukti savo biologinių vaikų. Dabar jaunesni asmenys, kurie po chemoterapijos ar spindulinės terapijos galbūt tampa nevaisingi, tokios galimybės neturi. Tai labai jautrus klausimas ir jis mus labai jaudina.

Kita problema, kurią taip pat norime efektyviai spręsti, yra susijusi su vadinamuoju amžinu embrionų šaldymu. Šiuo metu pagal Lietuvos įstatymus embrionai turi būti saugomi ir šaldomi neribotą laiką. Deja, mediciniškai tai nėra pagrįsta. Kitas dalykas – žmonės nenori amžinai saugoti embrionų, nes už tai jiems tenka mokėti, valstybė šios paslaugos nekompensuoja. Taigi žmonės nemato prasmės ir nenori už tai mokėti. Juolab atšildžius embrionus (sakykim, po 20 metų) išlieka labai neaiški jų kokybė – nėra žinoma, ar jie tikrai galės prigyti moters išciuose. Taip pat yra labai apribojamos žmonių

teisės, jeigu jie nėra susituokę. Taigi, šis įstatymas nėra visiškai aiškus ir jį reikia tobulinti.

Dabar suaktyvėjo diskusijos tarp įvairių visuomeninių organizacijų dėl moters noro įteisinti gimdymą atliekant cezario pjūvį. Mūsų draugijos nuomonė (šiuo klausimu esame išplatinę pranešimą) yra tokia: niekur pasaulyje mediciniškai nėra rekomenduojama to daryti, nes ši operacija yra rimta intervencija į moters kūną, galimos rimtos komplikacijos, ir ji turi būti atliekama tik esant tam tikroms indikacijoms, tarkim, gelbstint motinos ar vaisiaus gyvybes.

Daugelio šalių profesinės akušerių ginekologų draugijos tokios savanoriškos kontraindikacijų nenulemtos operacijos nepalaiko ir jos nerekomenduoja, bet yra nemažai valstybių, kuriose numatyta tokios paslaugos suteikimo tvarka, kada moteriai gali būti atlikta cezario pjūvio operacija, nors medicininių indikacijų ir nėra. Vienose šalyse moterys už tai moka pačios, kitose – dalį kainos padengia valstybė. Tokiu atveju turi būti įteisintos ir akušerių ginekologų teisės: jeigu jiems tai nepriimtina ir jie nesutinka atlikti tokios operacijos dėl etinių sumetimų – gali atsakyti tai daryti. Žinoma, tais atvejais, kai nei motinai, nei vaisiui grėsmės nėra. Norint įteisinti šią nuostatą, reikėtų keisti tam tikrus teisės aktus. Kaip dabar gimdymo namuose darbas vyksta pagal esamą tvarkos aprašą, taip turėtų atsirasti ir cezario pjūvio atlikimo moters noru tvarkos aprašas. Tai – rimtas iššūkis bei uždavinys, kurį sprendžiant diskutuojama ir su SAM, ir su pacientėmis bei su jų advokatais...

***Kaip Jūsų veiklą pakoregavo ar kokių naujų atspalvių suteikė COVID-19 pandemija? Kaip šią situaciją koreguoja skiepai? Kaip vertinate skiepijimosi galimybę?***

Situacija šia prasme negerėja, daugėja ir COVID-19 sergančių nėščiųjų. Taigi mes turime persikirstyti gimdyvių srautus, mažinti pogimdyminių, šeimyninių palatų skaičių, didesnis

krūvis tenka ir personalui... Problema aštrėja ir dėl to, jog jaunos moterys, prisiklausiusios įvairių mitų, nenori skiepytis – nei prieš nėštumą, nei vėliau. Jos mano, kad po vakcinosis gali tapti nevaisingos. Tokios nuomonės laikosi ir dalis jaunų vyrų. O apie tai, kad galima skiepytis pastojus ar žindant, – daugelis moterų nenori nei girdėti, nei svarstyti.

Jau ne kartą esu išreiškusi Lietuvos akušerių ginekologų draugijos valdybos poziciją šia tema, nes apie pasiskiepijusias nėščiąsias, žindančias moteris pateikiama vis daugiau informacijos. Ir kol kas tikrai nėra duomenų, kad skiepas galėjo nulemti kitokią nėštumo eigą, kaip ir nėra duomenų apie apsigimimus ar vaisiui nustatytas kokias nors ligas.

Žinoma, konsultuojant moteris visuomet reikia pasakyti, jog kuriant vakcinosis nėščiosios nebuvo įtrauktos į tyrimus – tik dabar pradedami atlikti tyrimai su nėščiosiomis (pavyzdžiui, „Pfizer“ vakcina). Jungtinių Amerikos Valstijų maisto ir vaistų administracija patvirtino ir visos profesinės pasaulio akušerių ginekologų organizacijos šiuo metu rekomenduoja skiepyti visas nėščiąsias. Kol nebuvo sukaupta pakankamai duomenų, buvo rekomenduojama skiepyti tik tas nėščias moteris, kurioms gresia didesnė rizika užsikrėsti, t. y. sveikatos priežiūros specialistes, socialinių sferų darbuotojas. Vėliau buvo rekomenduojama skiepyti nėščiąsias, sergančias gretutinėmis ligomis, tarkime, arterine hipertenzija, cukriniu diabetu, onkologinėmis ligomis. Na, o dabar rekomenduojame skiepyti visas besilaukiančias moteris.

Aišku, kol kas sunku nuspėti, kas bus po 10–20 metų. Tačiau niekas negali atsakyti, koks tos vakcinosis poveikis po 20 metų bus ne tik nėščiosioms moterims. Vis dėlto aš manau, kad neturime tiek laiko laukti, nes per tiek metų liga sunaikins visus. Ir nereikės laukti rezultatų bei atsakymų, kas bus po skiepo. Žinome tai, kad nėščiosios COVID-19 serga sunkiau nei to paties amžiaus nesilaukiančios moterys, jos taip pat dažniau atsiduria reanimacijoje, susirgusioms nėščiosioms

dažniau yra taikoma dirbtinė plaučių ventiliacija ir kiti sudėtingi gydymo metodai. Tad vien tai įvertinus ir galvojant apie savo sveikatą skiepytis verta. Ypač jei planuojamas nėštumas.

Aišku, dažniausiai, kai moters būklė būna kritiškai sunki, užbaigiamė nėštumą. Tad, tarkim kokią 24 nėštumo savaitę gimstantis naujagimis, kuris sveria apie 600 g, tampa dideliu iššūkiu ar net nelaime visai šeimai, nes tikrai nežinia, ar tokiu atveju kūdikį pavyks išgelbėti, o ir išgelbėjus lieka neaiški tolesnė jo gyvenimo kokybė...

Darbos sąlygos pandemijos metu gerokai apsunkintos. Labai norėtumėsi, kad jos palengvėtų. Na, dabar gal tikrai psichologiškai lengviau, nes turime pakankamai apsaugos priemonių, žinome, kad esame saugūs, bet darbo sąlygos labai sunkios dirbant su infekuota gimdyve, kai reikia 4 val. apsirengus specialia apranga, kombinezonais prižiūrėti gimdyvę, atlikti operaciją ir t. t.

***Jau kalbėjote apie kontracepcijos priemonių taikymą jaunoms merginoms. Iš tiesų kontracepcija – aktualus klausimas, kuris yra tiesiogiai susijęs ne tik su šeimos planavimu, bet ir su moters sveikata. Ar moterys ir jų partneriai tai supranta? Kokius pagrindinius kontracepcijos aspektus reikėtų priminti?***

Aš manau, kad situacija šiuo klausimu keičiasi į gerąją pusę – tai džiuginantis faktas. Informacijos apie kontracepciją pateikiama tikrai daugiau, ji lengviau prieinama tiek rašytiniuose šaltiniuose, tiek socialiniuose tinkluose, tiek profesinių draugijų svetainėse. Nėštumo nutraukimų skaičius irgi mažėja. Taigi, tendencijos aiškios. Žinoma, gimdymų nedaugėja, bet jau dėl kitų priežasčių. Moteris turi tikrai daug galimybių pasirinkti jai tinkamiausią kontracepcijos priemonę.

Tarp 35–40 metų amžiaus bei gimdžiusių moterų labiau populiarios yra ilgalaikės kontraceptinės priemonės: ilgalaikės spiralės (varinės, hormoninės). Hormoninės intrauterinės

sistemos ne tik apsaugo nuo neplanuoto nėštumo, bet ir mažina skausmingų, gausių mėnesinių simptomus. Taigi, vienu metu išsprendžiamos net kelios problemos.

Taip pat yra daug geriamųjų kontraceptikų, kurie teigiamai veikia odą, mažina plaukuotumą. Tarkime, esant policistinių kiaušidžių sindromui pasirenkami vieni kontraceptikai, jei kamuoja kitos ligos – taikomos kitos apsaugos nuo pastojimo priemonės. Dabar kontracepcija nėra tokia, kokia buvo prieš 30 metų. Ji yra labai įvairi, efektyvi, patogiai vartoti – jau gali pakakti ir vienos dozės... Konkrečią priemonę galima pritaikyti kiekvienai moteriai atsižvelgiant į jos norus, sveikatos būklę bei gretutines ligas. Šių priemonių spektras tikrai yra labai platus, tačiau reikėtų prieš jas naudojant nebijoti pasikonsultuoti. Iš pradžių galima pasikalbėti ir su šeimos gydytoju, nes jis yra pakankamai kompetentingas. Kitu atveju gali konsultuoti ir akušerės – ne tik akušeriai ginekologai.

### *Ar onkologinės moterų ligos vis dar išlieka vienos agresyviausių ir pavojingiausių moterų sveikatai ir gyvybei? Kokie negalavimai ar simptomai taip pat verčia rimtai susirūpinti?*

Gimdos kaklelio vėžio patikra kol kas kelia nerimą... Liūdna, bet dėl šios ligos pasitikrina tik apie 60 proc. moterų. Siekiant efektyvių rezultatų patikra turėtų būti kur kas platesnė. Turbūt blogai, jog nėra vienos koordinuojančios institucijos, kuri tą programą prižiūrėtų, valdytų visus duomenis, nepaisant, kokioje – pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje ar privačioje klinikoje pas akušerį ginekologą moteris apsilanko patikrai. Norėtųsi glaudesnės koordinacijos.

Tiesa, šiuo metu yra rengiamas gimdos kaklelio vėžio patikros programos atnaujinimas (moterims nuo 35 metų turėtų būti atliekamas tyrimas nustatyti didelės onkogeninės rizikos žmogaus papildomos virusus (ŽPV). Tokį tyrimą numatoma atlikti kas penkerius metus. Sveikatos apsaugos minis-

tro įsakymu tokia programa turėtų startuoti jau nuo kitų metų sausio 1 dienos, bet pagal esamą pasirėngimą nelabai tikiu, kad jis bus pradėtas vykdyti būtent nuo numatytos datos...

Krūtų vėžio patikros programa įsibėgėja, bet sergamumas šia liga vis dar didelis. Todėl reikėtų skatinti kas kelerius metus atlikti patikrą ne tik moterims nuo 50 metų (pagal programą patikra dėl krūties vėžio pradeda moterims nuo 50 metų), bet ir jaunesnėms. Ir jos pačios galėtų labiau rūpintis savo sveikata, t. y. dažnai apžiūrėti, apčiuopti savo krūtis. Apčiuopus darinį krūtyje nelaukti pusmetį ar metus, svarstant, gal tas darinys sumažės ar visai išnyks, o iškart kreiptis į gydytojus.

Kalbant apie kitas, neonkologines ligas, galima paminėti endometriozę. Ši liga nustatoma vis dažniau ir yra viena iš priežasčių, dėl kurios moterys negali susilaukti vaikų. Jeigu moterį kamuoja skausmingos, gausios mėnesinės, tepimai prieš mėnesines ir po jų, skausmingi lytiniai santykiai, reikėtų nelaukiant kreiptis į ginekologą.

Dažną vyresnę nei 50 metų moterį menopauzės metu kamuoja daugelis nemalonių, varginančių dalykų, tarp kurių, pavyzdžiui, šlapimo nelaikymas, todėl patartina padrąsinti moteris kreiptis į gydytojus ir pasiūlyti atviriau kalbėti apie savo negalavimus. Manau, jog ir mums, ginekologams, reikėtų primygtinai išklausinėti savo pacientes, paskatinti jas atsiverti.

Šiais laikais yra pakankamai priemonių užtikrinti kokybišką moters gyvenimą, tikrai reikia pasirinkti tinkamas ir jomis pasinaudoti.

### *Kokie renginiai, tarp jų ir tarptautiniai, numatyti šį rudenį?*

Rugsėjo pradžioje vyko tarptautinis akušerių ir ginekologų kongresas. Šis renginys organizuojamas kas dvejus metus. Jis buvo „hibridinis“ – dalis kongreso dalyvių susirinko pabendrauti gyvai, aptarti aktualijas, kiti prisijungė nuotoliniu būdu. Didžiausias renginys – Pasaulinis akušerių ir ginekologų kongresas šių metų

spalį turėjo vykti Australijoje, bet jau vasario mėnesį nuspręsta, kad jis bus tikrai nuotolinis. Australai nenori nieko įsileisti į savo šalį...

Lietuvoje rugsėjo 24 dieną kartu su Lietuvos estetiškos ginekologijos draugija rengiamas akušerių ginekologų kongresas. Jei situacija dramatiškai nepablogės, planuojamas kontaktinis renginys.

Pasidalijimas žiniomis nuotoliniu būdu turi ir teigiamų, ir neigiamų aspektų. Didžiausias plusas – kad kolegoms, esantiems kituose miestuose, dėl didelio užimtumo yra lengviau prisitaikyti sutaupant laiko – jiems tikrai patogiau nuotoliniu būdu išklausti pranešimus. Dar labai gerai, kad daugelis renginių įrašomi ir jų įrašus galima peržiūrėti vėliau, kiekvienam patogiu laiku. Tokių naujų patirčių mus išmokė pandemija... Kita vertus, didžiausias nuotolinių renginių minusas – kad negalima gyvai pabendrauti su kolegomis ar svečiais, pasitarti, išreikšti savo emocijų. Negalimi paneigi, jog neįmanoma tokio socialinio bendravimo modelio trūkumas.

### *Kokie artimiausi Lietuvos akušerių ginekologų draugijos tikslai?*

Kol neužplūdo ketvirtoji pandemijos banga, reikia stengtis išnaudoti kontaktinio mokymo, įgūdžių atnaujinimo galimybę. Manau, tai iliustruoja planuojamos konferencijos. Kitas rimtas iššūkis – siekti, kad pasiskiepytų kuo daugiau moterų ir sumažėtų tikimybė susirgti sunkia infekcija nėštumo metu. Tai ne tik labai apsunkena mūsų darbą – mums labai rūpi tiek moterų, tiek jų būsimų naujagimių sveikata. Labai tikiuosi, kad vis dėlto pavyks pasiekti kompromisą svarstant moterų norą gimdyti natūraliu būdu nesant medicininių indikacijų. Viliuosi, kad absoliuti dauguma moterų rinksis natūralų gimdymo būdą, o ne prašys atlikti cezario pjūvio operaciją.

Savotiškas iššūkis taip pat išlieka bendradarbiavimas su visuomeninėmis organizacijomis, atitinkamomis valdžios institucijomis, tarp jų ir su įstatymų leidėjais. Norisi bendro tarpusavio sutarimo, geranoriškumo... Gyvenimas kasdien kelia iššūkių, svarbu juos priimti ir įveikti.



*Kalbėjosi Ramutė Pečeliūnienė*



# Estromineral<sup>plus</sup> serena

## Gera savijauta menopauzės periodu



Be gliuteno



Be laktozės



Be GMO\*



### Maisto papildas.

Maisto papildas neturi būti vartojamas kaip maisto pakaitalas.

Svarbu įvairi ir subalansuota mityba bei sveikas gyvenimo būdas.

\*Estromineral Serena Plus yra be GMO (genetiškai modifikuotų organizmų) ir negaminamas iš GMO žaliavos produktų.



VIATRIS

# Tarptautinių įrodymais pagrįstų policistinių kiaušidžių sindromo diagnostikos ir gydymo rekomendacijų apžvalga



*Dr. Vytautas Klimas,  
Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos*

Amerikiečiai Irvingas F. Steinas ir Michaelis L. Leventhalis 1935 m. aprašė 7 pacientes, kurioms buvo amenoreja, hirsutizmas bei padidėjusios policistiškos kiaušidės [1]. Keturios iš šių moterų buvo nutukusios. Taip prasidėjo sindromo, kuris vėliau pavadintas policistinių kiaušidžių sindromu (PKS), istorija. Šiuo metu PKS diagnozuojamas vadovaujantis vadinamaisiais Roterdamo (2003 m.) kriterijais [2], 2018 m. modifikuotais Tarptautinėse PKS diagnostikos ir gydymo rekomendacijose [3], kurias sukūrė tarptautinė daugiau kaip 3 tūkst. ekspertų grupė, suburta ir finansuota Australijos Policistinių kiaušidžių mokslinių tyrimų kompetencijos centro (angl. santr. – CREPCOS), kartu su Europos žmogaus reprodukcijos ir embriologijos draugija (angl. santr. – ESHRE) ir Amerikos reprodukcinės medicinos draugija (angl. santr. – ASRM) [3].

## PKS diagnostiniai kriterijai ir fenotipiniai variantai

Yra nustatyti **trys PKS diagnostiniai kriterijai** [2, 3]:

1. Nereguliarūs menstruaciniai ciklai ir ovuliacijos sutrikimai;
2. Hiperandrogenizmas: klinikinis ar / ir biocheminis;
3. Policistiniai kiaušidžių pakitimai.

Taip pat reikalaujama, kad būtų atmetos kitos endokrininės priežastys, galinčios sukelti aukščiau paminėtus pakitimus, pvz.: hormonų gaminantys antinksčių navikai, hiperprolaktinemija, skydliaukės veiklos sutrikimai, hipogonadotropiniai ir hipergonadotropiniai kiaušidžių funkcijos sutrikimai, neklasikinė įgimta antinksčių hiperplazija ir pan.

PKS diagnozei nustatyti pakanka ne mažiau kaip dviejų iš paminėtų kriterijų [2, 3], todėl yra **galimi keturi PKS fenotipiniai variantai** [3]:

- **PKS fenotipas A:** hiperandrogenizmas + ovuliacijos sutrikimas + policistiniai kiaušidžių pokyčiai tiriant jas vaginaliniu ultragarsiniu davikliu;
- **PKS fenotipas B:** hiperandrogenizmas + ovuliacijos sutrikimas;

- **PKS fenotipas C:** hiperandrogenizmas + policistiniai kiaušidžių pokyčiai tiriant jas vaginaliniu ultragarsiniu davikliu.
- **PKS fenotipas D:** ovuliacijos sutrikimas + policistiniai kiaušidžių pokyčiai tiriant jas vaginaliniu ultragarsiniu davikliu.

Be to, konstatuojama, kad PKS yra susijęs su atsparumu insulinui, metaboliniais sutrikimais, tačiau jie kol kas neįtraukti tarp diagnostinių kriterijų [3].

Taip pat nurodoma, kad PKS ligonėms sukelia rimtų psichologinių sutrikimų ir blogina gyvenimo kokybę [3].

## Nereguliarūs ciklai ir ovuliacijos sutrikimai

Nereguliarūs menstruaciniai ciklai yra susiję su ovuliacijos sutrikimais, tačiau ir reguliarūs ciklai nebūtinai reiškia, kad ovuliacija vyksta. Dažniausiai sveikoms subrendusioms reprodukcinio amžiaus moterims ciklą ilgis svyruoja tarp 24–35 dienų [3]. Kai ciklai yra reguliarūs, bet kyla abejonių, ovuliaciją tiksliausiai galima diagnozuoti atliekant progesterono kraujo serume tyrimą prieš 6–7 dienas iki

pirmos numatomų mėnesinių kraujavimo dienos.

Yra normalu, kad [3]:

- praėjus < 1 metams po menarchės menstruaciniai ciklai yra nereguliarūs (ciklų ilgis > 90 d.);
- > 1 m. ir < 3 m. po menarchės ciklų ilgis svyruoja < 21 d. ar < 45 d.;
- >3 m. po menarchės ciklų ilgis svyruoja > 21 d. ar < 35 d., arba > 8 ciklai per metus;

## Hiperandrogenizmas: klinikinis ar / ir biocheminis

**Klinikinis hiperandrogenizmas**, t. y. androgenų pertekliaus požymiai organizme, gali būti diagnozuojamas ir pagal klinikinius požymius: padidėjusį lytinio vyriškojo tipo plaukuotumą, t. y. hirsutizmą, odos spuoguotumą (aknę), androgeninio tipo galvos plaukų nuplikimą. Sunkesni androgenų pertekliaus pasireiškimai, tokie kaip ryški virilizacija ar maskulinizacija, nėra būdingi PKS ir leidžia įtarti androgenus gaminantį naviką arba kitą, dažniausiai antinksčių veiklos sutrikimą.

**Hirsutizmas** vertinamas pagal vizualinę Ferriman-Gallwey skalę [4]. Atsižvelgiama tik į terminalinius plaukus, t. y. tik vyriškam plaukuotumo tipui būdingus ilgesnius kaip 5 mm, storus pigmentuotus plaukus devyniose vyriškam plaukuotumo tipui būdingose vietose: 1) ant viršutinės lūpos, 2) ant smakro ir kaklo, 3) ant viršutinės krūtinės dalies (neskaitant spenelių), 4) ant pilvo virš bambos, 5) ant pilvo žemiau bambos, 6) ant priekinių ir / ar užpakalinių šlaunų paviršių, 7) viršutinėje nugaros dalyje, 8) apatinėje nugaros dalyje, 9) ant viršutinės rankų dalių odos. Kiekvienoje iš išvardintų vietų plaukuotumas įvertinamas balais. Nuo 0 balų – terminalinių plaukų nėra, gali būti tik trumpi (< 5 mm), ploni, minkšti beveik nepigmentuoti, panašūs į kūdikių užuomazginiai plaukai (*velus*), iki 4 balų – gerai išsivystę, stori, ilgi, plaukuotam vyriškiui būdingi plaukai.

Hirsutizmas PKS diagnostiniu kriterijumi laikomas tada, kai jis pagal Ferriman-Gallwey skalę atitinka bent 4–6 balus [3]. Vertinant hirsutizmą reikia atsižvelgti į pacienčių etninę kilmę, nes nors hirsutizmo paplitimas nepriklauso nuo etninės kilmės, skiriasi užuomazginių (*lanugo*) plaukų tankumas, todėl svarbu mokėti *lanugo* atskirti nuo terminalinių plaukų.

Alopecija vertinama pagal vizualinę Ludwig skalę [5], tačiau ne visada yra susijusi hiperandrogenizmu.

Odos spuoguotumas yra susijęs su biocheminiu hiperandrogenizmu, tačiau jo vertė PKS diagnostikai nėra aiški ir nėra pasiūlyta bendrai priimtos spuoguotumo, kaip klinikinio hiperandrogenizmo pasireišimo, vertinimo skalės [3].

**Biocheminis hiperandrogenizmas** – hormoniniais

tyrimais nustatyta padidėjusi lytinių hormonų koncentracija kraujo serume. Didžiausiu androgeniniu aktyvumu pasireiškia testosteronas, kurį gamina tiek kiaušidės, tiek antinksčiai, todėl jo koncentracija ir tiriama. Dehidroepiandrosterono sulfatas (DHEAS) yra beveik išimtinai antinksčių žievėje gaminamas androgenas, jo tyrimas reikalingas, kai reikia diagnozuoti padidėjusią antinksčių androgenų gamybą [3]. PKS būdingas nedidelis DHEAS sekrecijos padidėjimas. Žymi virilizacija su žymiu DHEAS sekrecijos padidėjimu paprastai leidžia įtarti ne PKS, o androgenus produkuojantį antinksčių naviką [3]. Androstenediono koncentracija padidėja, kai yra įgimtas 21-hidroksilazės nepakankamumas, t. y. neklasikinė antinksčių hiperplazija [3].

Testosterono koncentracija padidėja menstruacinio ciklo viduryje, be to, per parą svyruoja, todėl rekomenduojama testosterono koncentraciją kraujo serume tirti rytais, ankstyvoje folikulinėje fazėje [3]. Kadangi apie 98 proc. testosterono organizme yra neaktyvus, nes susijungęs su kraujo baltymais, svarbi ne bendro testosterono koncentracija, o tik laisvas, t. y. bioaktyvus testosteronas. Kadangi laisvo testosterono koncentracijos tyrimo metodai nėra tikslūs, vietoj jų skaičiuojamas laisvų androgenų indeksas, naudojantis **Vermeuleno [6] formulę**:

$$LAI = 100 \times \text{bendro testosterono konc. [nmol/l]} / \text{LHSG konc. [nmol/l]}$$

LAI – laisvų androgenų indeksas, o LHSG – lytinius hormonus prisijungiantis globulinas. LAI vidutiniškai patikimas hiperandrogenemijos ir PKS diagnostikos instrumentas [7], o LAI, viršijantis 5 proc., rodo biocheminį hiperandrogenizmą [8].

## Policistiniai kiaušidžių pakitimai

Policistiniai kiaušidžių pakitimai diagnozuojami atliekant ultragarsinį tyrimą su vaginaliniu davikliu. Rekomenduojama naudoti jautrius šiuolaikinius 8 MHz daviklius [3].

Kadangi pirmuosius kelerius metus po menarchės daugumai merginų policistiniai kiaušidžių pakitimai yra normalus fiziologinis su amžiumi išnykstantis reiškinys, vaginaliniu davikliu nerekomenduojama tirti paauglių ir merginų, kol po menarchės praėję mažiau kaip 8 metai [3]. Laikoma, kad kiaušidės yra policistiškai pakitusios, jei nustatoma, kad [3]:

- bent vienoje kiaušidėje yra 20 ar daugiau nuo 2 iki 9 mm vidutinio skersmens ertminių folikulų,
- arba kiaušidžių tūris, apskaičiuotas iš trijų kiaušidės matmenų, yra 10 cm<sup>3</sup> arba daugiau,
- kiaušidėse nėra dominuojančio folikulo (t. y. tokio, kurio vidutinis skersmuo > 9 mm), geltonkūnių ar kiaušidžių cistų.

## Antimiulerinio hormono reikšmė PKS diagnostikai

Antimiulerinis hormonas (AMH) yra transformuojančių augimo beta faktorių šeimos baltymas, kurį gamina iktiminių ir mažų ertminių kiaušidžių folikulų grūdėtosios ląstelės. Moterims, kurioms yra PKS kiaušidžių pakitimų, kraujo serume nustatomos didesnės AMH koncentracijos, negu moterims su nepolicistinėmis kiaušidėmis. Deja, esami tyrimai nėra vienareikšmiai, todėl kol kas padidėjusi AMH koncentracija nelaikoma savarankišku PKS diagnostiniu kriterijumi [3].

## Policistinių kiaušidžių sindromo pasekmės sveikatai

Kai kurie tyrimai rodo, kad moterims, kurioms yra PKS, nuo 45 m. amžiaus yra didesnė rizika susirgti širdies ir kraujagyslių ligomis [3]. Be to, jos turi didesnę polinkį į antsvorį, atsparumą insulinui, polinkį susirgti 2-ojo tipo cukriniu diabetu, metaboliiniu sindromu, kurie yra savarankiški širdies ir kraujagyslių ligų faktoriai [3]. Nenormalus (peroralinis gliukozės tolerancijos testas (OGTT) ir 2-ojo tipo cukrinis diabetas 5 kartus dažniau pasitaiko iš Azijos kilusioms PKS pacientėms, 4 kartus – amerikietėms ir 3 kartus – europietėms [3].

Esant PKS moterims yra 2–6 kartus didesnė endometriumo vėžio išsivystymo rizika, šią riziką gali sumažinti ilgalaikis hormoninės kontracepcijos vartojimas [3].

Rekomendacijose nemažai dėmesio skiriama moterų, kurioms yra PKS, emociškai gerovei, depresijos ir nerimo diagnostikai bei gydymui, pacienčių gyvenimo kokybei, psichoseksualinės funkcijos, kūno įvaizdžio pokyčiams, valgymo sutrikimams.

## PKS gydymas

PKS prasideda paauglystėje ir tęsiasi visą moters gyvenimą, todėl esminę reikšmę ilgalaikiams ir stabiliai sėkmingiems gydymo rezultatams turi sveikas gyvenimo būdas, kurio komponentai apima sveiką mitybą, reguliarių ir pakankamą fizinį aktyvumą,

sveiko kūno svorio siekius, emocinės gerovės bei geros gyvenimo kokybės palaikymą [3]. Šiems tikslams pasiekti, be ginekologų ir šeimos gydytojų, reikalinga kvalifikuota elgesio terapijos specialistų, kitų psichinės sveikatos specialistų, dietologų, kineziterapeutų ir pan. pagalba, bendradarbiavimas. Rekomendacijose tai aptarta gana nuodugnai [3].

## PKS medikamentinis gydymas

Suaugusioms neplanuojančios pastoti PKS pacientėms bei paauglėms, kurioms aiškiai patvirtintas PKS, hiperandrogenizmo bei nereguliarių menstruacinių ciklų valdymui rekomenduojama vartoti vien tik geriamąsias kombinuotas kontraceptines tabletes (KKT), t. y. ne derinius su kitais vaistais, atsižvelgiant į pacienčių sveikatos būklę, jų norus, kontraindikacijas bei vadovaujantis Pasaulio sveikatos organizacijos kontraceptikų skyrimo rekomendacijomis [3].

Specifiniai estrogenų ar progesterinų tipai ar dozės bei specifiniai jų dariniai negali būti išskirti, nes trūksta patikimų tokias rekomendacijas patvirtinančių tyrimų [3].

KKT su 35 mkg etinilestradiolio ir ciproterono acetatu neturi būti pirmos eilės pasirinkimas PKS pacientėms, kaip ir bendros populiacijos moterims, dėl šalutinių poveikių, įskaitant tromboembolines komplikacijas, rizikos [3].

Prieš paskiriant KKT, būtina atsižvelgti į tokius specifinius dažnai su PKS būnančius rizikos faktorius, kaip aukštas kūno masės indeksas, hiperlipidemija, hipertenzija.

Kai pakeitus gyvenimo būdą PKS pacientėms nepavyksta koreguoti metaboliinių sutrikimų, turi būti aptartas KKT vartojimas kartu su metforminu, ypač kai yra cukrinio diabeto rizikos veiksnių, sutrikęs OGTT, ar pacientėms, kurių etninė kilmė lemia didelę cukraligės riziką [3].

KKT kombinacija su antiandrogenais gali būti taikoma hirsutizmui gydyti tada, kai naudotos kosmetologinės priemonės pasirodė neefektyvios, o bent 6 mėn. trukmės gydymas vien KKT pasirodė neefektyvus [3].

Antiandrogenais kartu su KKT gali būti gydoma PKS sukelta alopecija [3].

Antiandrogenais gydomos PKS pacien-

tės, turi tinkamai vartoti patikimą kontracepciją, kad neįvyktų vyriškosios lyties vaisiaus virilizacijos blokavimas. Taip pat reikia tinkamai atsižvelgti į kai kurių šios grupės preparatų hepatotoksiškumą [3].

Bet kurios formos inozitolio vartojimas turėtų būti laikomas eksperimentiniu PKS gydymu, kadangi pasirodė tyrimus apie jo efektyvumą dar reikėtų patvirtinti tolesniais tyrimais [3].

Su PKS susijusio nevaisingumo gydymas [3] yra labai plati tema, todėl dėl vietos stokos čia neaptariamas. Plačiau su šia problema galima susipažinti pirminiame literatūros šaltinyje [3] arba atitinkamose metodinėse rekomendacijose [9].



## LITERATŪRA

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935. 29: p. 181–191.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19–25.
3. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Polycystic-Ovary-Syndrome>.
4. Yldiz BO et al. Visually scoring hirsutism. *Hum. Reprod. Update*, 2010. 16(1):p. 51–64.
5. Lizneva D et al. Androgen excess: Investigations and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2016. 377: p. 98–118.
6. Vemeulen S, Verdonck L, Kaufman F. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *Journal of Clinical Endocrinology/Metabolism*, 1999, 84(10): p. 3666–3672.
7. Wang L et al. The value of serum-free androgen index in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Apr. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33559239/>.
8. Al Kindi MK, Al Essry FS, Al Essry FS, Mulla-Abed W-AS. Validity of Serum Testosterone, Free Androgen Index, and Calculated Free Testosterone in Women with Suspected Hyperandrogenism. *Oman Med J*. 2012 Nov; 27(6): 471–474. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3515039/>.
9. Klimas V, Drejerienė E, Gričius R, ir kt. Nevaisingumo diagnostikos ir gydymo metodika. Vilnius, 2019 m. p. 20. [https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Nevaisingumo%20metodika%20SAM\\_2019-07-22.pdf](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Nevaisingumo%20metodika%20SAM_2019-07-22.pdf).

# MAKŠTIES INFEKČINĖS LIGOS



Gyd. rezidentė Kotryna Kvitkovskaja, doc. dr. Kristina Jarienė,  
LSMUL KK Akušerijos ir ginekologijos klinika

Pakitusios makšties išskyros, išorinių lytinių organų uždegiminiai pokyčiai, niežulys bei kiti nemalonūs su išoriniais lytiniais organais susiję simptomai yra viena iš pagrindinių reprodukcinio amžiaus moterų apsilankymų pas gydytoją akušerį ginekologą priežasčių [1, 2]. Makšties infekcijos, disbiozė kasmet vargina daugiau kaip milijardą pasaulio moterų: blogėja jų gyvenimo kokybė, atsiranda psichologinių bei socialinių sunkumų, neretai šios sveikatos problemos lemia reprodukcinės sveikatos sutrikimus, iš kurių labiausiai nerimą kelia nevaisingumas ir įvairios nėštumo komplikacijos [1–3]. Visų makšties infekcinių ligų simptomatika dažnai panaši, todėl empiriškai paskirtas gydymas, kai neatliekama tiksli ligos diagnostika, dažnai gali būti neefektyvus, o liga išlieka arba greitai atsinaujina [2, 4]. Makšties infekcinės ligos skirstomos į uždegimines (trichomonozė ir vulvovaginalinė kandidozė (VVK), atrofines ir deskvamuojantis vaginitas, erozinės makšties ligos) ir neuždegimines (bakterinė vaginozė (BV). 70 proc. visų makšties infekcijų sudaro trichomonozė, BV ir VVK [2].



## Makšties mikrobiota

Normalią makšties ekosistemą užtikrina daugybė simbiozėje gyvuojančių mikroorganizmų [3, 5]. Makštyje aptinkama virš 200 rūšių skirtingų bakterijų, o jų sudėtis kiekvienos moters organizme yra individuali ir priklauso nuo paveldimumo, hormoninės pusiausvyros, gyvenimo būdo ar etninės grupės [5]. Makštyje dominuoja *Lactobacillus* gentis, kuri, gamindama pieno rūgštį, užtikrina rūgštinę makšties terpę, gamina biologiškai aktyvias medžiagas, palaikančias normalų vietinį imuninį atsaką, bei apsaugo nuo pataloginių mikroorganizmų dauginimosi [3, 5]. Makšties mikrobiota keičiasi priklausomai nuo amžiaus, hormoninės būklės (nėštumas, menopauzė, mėnesinių ciklo pokyčiai), vartojamų vaistų, gretutinių ligų ar infekcijų, lytinio gyvenimo aktyvumo [1, 3]. Esant ryškių mikrobiotos pokyčių, ypač sumažėjus laktobakterijų, sparčiau dauginantis patogeniniams mikroorganizmams ar jiems patekus iš aplinkos, makšties pusiausvyrą sutrinka ir kliniškai pasireiškia makšties infekcinės ligos [1].

## Bakterinė vaginozė

Bakterinė vaginozė (BV) – dažniausiai diagnozuojama makšties disbiozė, nustatoma 40–50 proc. moterų, besiskundžiančių pakitusiomis makšties išskyromis [6]. Reprodukcinio amžiaus moterų populiacijoje BV dažnis, įvairių tyrimų duomenimis, svyruoja nuo 5,9 iki 50 proc., nuo 50 iki 75 proc. atvejų šioms moterims BV eiga gali būti besimptomė [6–8].

### **Bakterinės vaginozės etiologija ir patogenezė**

BV atsiradimas siejamas su įprastai makštyje dominuojančių laktobakterijų sumažėjimu. Mažėja šių bakterijų gaminamos pieno rūgšties, makšties terpė tampa šarminė (didėja makšties pH), susidaro palankios sąlygos vešėti polimikrobinei anaerobinei mikrobiotai (dažniausiai – *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium spp.*, *prevotella spp.* ir t. t.) [2, 3, 6, 9, 10]. Šios bakterijos gamina didelius kiekius lakiųjų biogeninių aminių, sukeliančių nemalonų makšties

1 lentelė.

Amselio kriterijai [7]

Bakterinei vaginozei patvirtinti turi būti bent 3 iš 4 kriterijų:
1. Homogeninės, skystos, pilkšvai balkšvos išskyros
2. Makšties išskyry pH > 4,5
3. Teigiamas aminų testas (ant makšties išskyry užlašinus 10 proc. kalio hidroksido jaučiamas žuvies kvapas)
4. Makšties išskyry tepinėlyje indikatorinės ląstelės (bent 20 proc. epitelinių ląstelių tepinėlyje aplipusios kokais)

išskyry kvapą, uždegiminių baltymų bei proteolizinių fermentų, pažeidžiančių apsauginį gimdos kaklelio ir makšties epitelio sluoksnį, ir formuoja bioplėvelės, kuriomis jungiasi prie epitelio ląstelių ir kurios apsaugo nuo įvairių išorinių veiksnių. Susiformavusios bioplėvelės saugo ir nuo gydymo, kurį skiriame [3, 7, 9, 10]. Laktobakterijų sumažėjimo priežastys nėra visiškai aiškios, tačiau nustatyti tiesioginiai rizikos veiksniai yra siejami su lytiniu gyvenimu (nauji lytiniai partneriai, didelė lytinių partnerių kaita, homoseksualūs moterų lytiniai santykiai), hormoniniais pokyčiais (estrogenų kiekio sumažėjimas), gyvenimo būdo pokyčiais (makšties plovimas, rūkymas). Ligų rizika mažėja, jei naudojamos apsauginės priemonės – prezervatyvai [2, 4, 7].

**Bakterinės vaginozės klinika ir diagnostika**

Dažniausi BV sergančių moterų nusiskundimai – balkšvos ar pilkšvos spalvos, homogeniškos, nemalonaus „žuvies kvapo“ išskyros, dažniau pastebimos po lytinių santykių ar mėnesinių metu [6]. BV yra neuždegiminė makšties liga, todėl jai nėra būdingi tokie uždegiminiai pokyčiai kaip vulvos ir makšties paraudimas, patinimas, niežulys, skausmingas šlapinimasis ar kiti [2, 6].

Diagnozuojant BV yra vertinami Amselio kriterijai ir Nugento skalė [7]. Klinikinėje praktikoje, esant galimybei atlikti makšties išskyry mikroskopinį tyrimą, dažniausiai naudojami Amselio kriterijai (1 lentelė), kurių jautrumas siekia 90 proc., o specifiskumas apie 77 proc. [7]. BV nustatoma esant bent 3 iš 4 Amselio kriterijų [6].

Nugento skalė (2 lentelė) laikoma aukštinu standartu diagnozuojant bakterinę vaginozę, tačiau klinikinėje praktikoje taikoma retai dėl ilgesnio tyrimo atlikimo laiko ir didesnių sąnaudų [2]. Šio tyrimo metu makšties tepinėlis dažomas Gramo būdu ir vertinamas stebimų gramteigiamų lazdelių (laktobakterijų), gramvariabilių lazdelių (*Gardnerella spp.*, *Bacteroides spp.*) ir gramvariabilių lenktų lazdelių (*Mobiluncus spp.*) kiekiai, apskaičiuojamas bendras rezultatas [3, 6]. BV diagnozuojama, kai pagal Nugento skalę suskaičiuojami 7 ir daugiau balų [3].

Diagnozuoti BV gimdos kaklelio citologiniu tyrimu (CT) nėra rekomenduojama dėl mažo tyrimo jautrumo (49 proc.), tačiau jei šio tyrimo metu stebimas mažas laktobakterijų kiekis, aptinkama dominuojanti anaerobinė

2 lentelė.

Nugento skalė [11]

Makšties išskyry tepinėlis dažomas Gramo būdu, vaizdą padidinus 1000 k. apskaičiuojamas vidutinis matomų mikroorganizmų kiekis keliuose regėjimo laukuose.					
Laktobakterijų morfologiniai tipai		Gardnerella / Bacteroides morfologiniai tipai		Mobiluncus morfologiniai tipai	
Balai	Vidutinis mikroorganizmų skaičius regėjimo lauke	Balai	Vidutinis mikroorganizmų skaičius regėjimo lauke	Balai	Vidutinis mikroorganizmų skaičius regėjimo lauke
0 balų	> 30	0 balų	0	0 balų	0
1 balas	5–30	1 balas	0–1		
2 balai	1–4	2 balai	1–4	1 balas	1–4
3 balai	0–1	3 balai	5–30	2 balai	≥ 4
4 balai	0	4 balai	> 30		
< 4 balai – normali biota 4–6 balai – tarpinė mikrobiota ≥ 7 balai – bakterinė vaginozė					

mikrobiota, o pacientė jaučia BV simptomus, tokiais atvejais tikslinga kartoti standartinius tyrimus – mikroskopinį makšties tepinėlių ir makšties išskyry pH (Amselio kriterijams įvertinti) arba įvertinti Gramo būdu dažytą tepinėlių pagal Nugento skalę [2, 7]. *Gardnerella vaginalis* aptinkama beveik visoms moterims, kurios jaučia BV simptomus, tačiau šis mikroorganizmas gali būti aptinkamas ir iki 50–60 proc. sveikų, jokių simptomų neįrašiančių moterų makšties mikrobiotoje, todėl vien šį sukėlėją nustatyti makšties išskyry kultūroje (pasėlyje) ar kitais būdais, diagnozuojant BV, nėra rekomenduojama [7]. Kartojantis BV epizodams ar nesant galimybės atlikti mikroskopinių tyrimų, galimi molekuliniai testai, kurių didžiausias jautrumas ir specifiskumas [2].

**Bakterinės vaginozės gydymas**

Gydymas rekomenduojamas visoms simptomus jaučiančioms moterims, o besimptomiais infekcijų atvejais – prieš atliekamas ginekologines operacijas [7, 12, 13]. Gydoma nitroimidazolų grupės antibiotikais (metronidazolu, klindamicinu, tinidazolu, seknidazolu ir mikonazolu), slopinančiais patogeninių mikroorganizmų DNR sintezę [7]. Dažniausiai klinikinėje praktikoje naudojami vaistai – metronidazolas ir klindamicinas, skiriami tiek sisteminiu būdu, tiek vietiškai į makštį [13]. Abiejų gydymo metodų efektyvumas yra panašus, tačiau, gydant vietiškai, išvengiama sisteminių nepageidaujamų reakcijų – galvos skausmo, pykinimo, pilvo skausmo, viduriavimo [10, 12, 13]. Gydymo schemas pateiktos 3 lentelėje.

Atliktų tyrimų duomenimis, BV gydymo efektyvumas siekia 58–90 proc., o infekcijos pasikartojimo galimybė per 12 mėnesių siekia 15–80 proc. [7, 8, 14, 15]. Infekcijos pasikartojimą ar simptomų išlikimą po pirminio gydymo



## DONAXYL - plataus spektro antibakterinis vaistas makšties infekcinių ligų vietiniam gydymui<sup>1,4,5,9</sup>

- Nuo 2018 įtrauktas į IUSTI/WHO rekomendacijas bakterinės vaginozės gydymui<sup>2</sup>.
- Ardo *Gardnerella Vaginalis* bioplėvelės struktūrą ir mažina jos biomasę<sup>1</sup>.
- Blokuoja bakterinės vaginozės sukėlėjų (*G. Vaginalis*) bioplėvelės metabolizmą<sup>1,3</sup>.
- Pasižymi dvigubu anti-infekciniu veikimo mechanizmu (antiseptiniu ir antibiotiniu) ir už daugumą antibiotikų platesniu veikimo spektru<sup>5,6</sup>.
- Tinkamas vartoti nėščioms (bet kuriuo nėštumo laikotarpiu) ir žindančioms<sup>7,8</sup>.

# Donaxyl<sup>®</sup>

Dekvalinio chloridas  
Makšties tabletės 10 mg N6

1. Gaspar C. et al. Dequalium Chloride Effectively Disrupts Bacterial Vaginosis (BV) Gardnerella spp. Biofilms. Pathogens. 2021 Feb 25; 10(3):281. 2. Sherrard J. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organization (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. International Journal of STD & AIDS 2018. DOI: 10.1177/0956462418785451. 3. Tomas M. et al. Bacterial vaginosis: Standard treatments and alternative strategies. Int. J. Pharm. 2020; 587: 119659. 4. Lopez de Santos Santiago G. et al. Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinumchloride. BMC Res Notes 2012; 5: 151. 5. Mendling W. et al. Use of locally delivered dequalinumchloride in the treatment of vaginal infections: a review. Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 290: 469-84. 6. Weissenbacher E. R. et al. A Comparison of Dequalium Chloride Vaginal Tablets and Clindamycin Vaginal Cream in the Treatment of Bacterial Vaginosis. A Single-Blind, Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. Gynecol. Obstet. Invest. 2012; DOI: 10.1159/000332389. 7. Grischewski V. et al. Clinical and prognostic aspects of bacterial vaginosis treatment in pregnant women. Obstetrics. 2005. 8. Demina T. N. et al. The role of anti-microbial therapy in complex treatment of women with miscarriage. Gynecology. 2005. 9. Fachinformationen www.axissmedic.com

DONAXYL. G01AC05. Receptinis. Makšties tabletės. Sudėtis. 10 mg dekvalinio chlorido. Indikacijos. Bakterinė vaginozė. Atsižvelgti į antibakterinių vaistų vartojimo oficialias rekomendacijas. Dozavimas ir vartojimo būdas. Viena makšties tabletė per parą 6 paras. Kontraindikacijos. Padidėjęs jautrumas sudėtinėms Donaxyl medžiagoms. Makšties epitelio ir gimdos kaklelio makštinės dalies išopėjimas. Nevartoti mergaitėms iki lytinės brandos. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės. Nevartoti likus 12 val. iki gimstant naujagimiui. Pasitarti su gydytoju, jei po gydymo simptomai išliks ar liga atsinaujins. Gydant didesnėmis paros dozėmis ar ilgiau, gali didėti makšties išopėjimo rizika. Nėra duomenų gydant pacientes iki 18 m. amžiaus ir vyresnes, kaip 55 metai. Sąveika su kitais vaistais. Nerekomenduojama kartu vartoti muilą, spermicidus ar makšties praplovimams skirtas priemones – jos gali mažinti priešmikrobinę dekvalinio chlorido veiksmingumą. Donaxyl netrikdo lateksinių prezervatyvų veiksmingumą. Apie sąveiką su ne latekso prezervatyvais ir diafragmomis duomenų nėra. Nėštumas, žindymas. Riboti klinikinių tyrimų duomenys nerodo nepageidaujamo poveikio nėštumui, vaisiui ir naujagimiui. Sisteminė Donaxyl ekspozicija nereikšminga, todėl žalingo poveikio žindomam naujagimiui ir kūdikiui nesitikima. Nepageidaujamas poveikis. Dažnas (>1/100) – išskyros iš makšties, vulvos/makšties niežėjimas ar deginimo jautimas, kandidozė. Nedažnas (>1/1000) – skausmas ar kraujavimas iš makšties, pykinimas, galvos skausmas, bakterinis/vulvovaginitas/vulvitas, grybelinė odos infekcija. Dažnis nežinomas – cistitas, makšties paraudimas/sausumas/epitelio išopėjimas ir maceracija, cistitas, alerginės reakcijos, karščiavimas. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ar gavę informacijos apie tai, turi pranešti VVKT prie LR SAM el.paštu NepageidaujamaR@vvt.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vvt.lt](http://www.vvt.lt) Pakuotė. Pakuotėje 6 makšties tabletės. Rinkodaros teisės. Gedeon Richter Plc. Gyomroi št 19-21, 1103 Budapest, Vengrija. Atstovas Lietuvoje. Gedeon Richter atstovybė, Maironio 23-3, LT-01125 Vilnius. Paskutinė teksto peržiūra. 2017.04.28 Teksto parengimo data. 2021.06.05

## 3 lentelė.

Pirmą kartą ir pakartotinai nustatytos bakterinės vaginozės gydymas [4, 17]

Pirmą kartą nustatyta bakterinė vaginozė			
Veiklioji medžiaga	Gydymo būdas	Paros dozė	Gydymo trukmė
Metronidazolas	sisteminis	tab. 400–500 mg 2 k./d.	5–7 d.
	vietinis	vag. gel. 0,75 proc. 1 k./d.*	5 d.
	sisteminis	tab. 2000 mg**	1 d.
Klindamicinas	vietinis	vag. cr. 2,0 proc. 5 g 1 k./d.***	7 d.
	sisteminis	tab. 300 mg 2 k./d.	7 d.
Dekvalinio chloridas	vietinis	vag. tab. 10 mg 1 k./d.	6 d.
Tinidazolas	sisteminis	tab. 1000 mg 1 k./d.***	5 d.
	sisteminis	tab. 2000 mg**,***	1 d.
Pakartotinai nustatyta bakterinė vaginozė			
Metronidazolas	vietinis	vag. gel. 0,75 proc. 2 k./sav.*	16 sav.
Metronidazolas / mikonazolas	vietinis	vag. tab. 750 mg / 200 mg**** 1 k./d. x 5 d. paeiliui kas mėn.	12 mėn.
Metronidazolas / flukonazolas	sisteminis	tab. 2000 mg / caps. 150 mg 1 k./mėn.	12 mėn.

\* | vaistines tiekiamas kita vaisto forma, tinkanti vietiniam gydymui.

\*\* Gydymas viena doze yra mažiau efektyvus už 5–7 d. kursą.

\*\*\* | vaistines netiekiamas.

\*\*\*\* | vaistines tiekiamas kitų dozių metronidazolo / mikonazolo derinys.

dažniausiai lemia patogeninių mikroorganizmų formuojama bioplėvelė, apsauganti juos nuo antibiotikų poveikio [5, 8]. Siekiant išvengti BV atsikartojimo, pastaruoju metu ypač didelis dėmesys kreipiamas bioplėvelės galinčių sudaryti vaistų efektyvumo analizei ir vertinimui, tai DNR-azės (išlaisvina bakterijas iš jas dengiančių bioplėvelių ir sustiprina antibiotikų poveikį), retrociklinai, probiotikai, antiseptikai, natūralūs antimikrobiniai vaistai [7]. Tyrimų duomenimis, dekvalinio chlorido efektyvumas, gydant BV, panašus į vietiškai skiriamo klindamicino, o boro rūgštis, etilendiamintetraacto rūgštis kartu su nitroimidazolais reikšmingai sumažina BV pasikartojimų dažnį ir veiksmingiau gydo pasikartojančią BV [7]. Yra duomenų apie teigiamą vitamino C, boro rūgšties poveikį [7, 16].

Gydymo metu rekomenduojama susilaikyti nuo lytinių santykių arba naudoti barjerines apsaugos priemones. Gydyti partnerius nėra rekomenduojama [2].

Nėštumo metu, nustačius BV turinčias nusišundimų moteris, įvertinus naudos ir žalos santykį, gydymas gali būti skiriamas pagal bendrąsias rekomendacijas [4]. Manoma, kad metronidazolas neturėtų sukelti šalutinio poveikio vaisiaus vystymuisi ir yra labai veiksmingas gydant BV, tačiau gydymas klindamicinu gali sumažinti priešlaikinio gimdymo ar vėlyvo persileidimo dažnį. Kelių mažos imties tyrimų duomenimis, dekvalinio chloridą nėštumo metu skirti saugu. Papildoma indikacija gydyti BV nėštumo metu – moterys, neturinčios BV būdingų nusišundimų,

tačiau mikroskopijos metu joms nustatomi BV būdingi pokyčiai ir anamnezėje jos yra gimdžiusios prieš laiką ar jų nėštumas nutrūko antrąjį nėštumo trečdajį [4].

**Bakterinės vaginozės komplikacijos**

Nėštumo metu, esant tam tikroms klinikinėms situacijoms, BV gali komplikuotis priešlaikiniu vaisiaus vandenių nutekėjimu, priešlaikiniu gimdymu ar endometritu po gimdymo. BV didina riziką sirgti lytiškai plintančiomis infekcijomis (LPI), padeda žmogaus papildomos virusui (ŽPV) ilgiau išlikti gimdos kaklelio audiniuose ir didina gimdos kaklelio ikivėžinių pokyčių dažnį, o po ginekologinių operacijų dažniau stebimos infekcinės komplikacijos [3, 4, 6, 7, 9, 10].

**Vulvovaginalinė kandidozė**

Vulvovaginalinė kandidozė (VVK) – uždegiminė makšties infekcija, sukelta *Candida* genties grybelių [18]. VVK bent kartą gyvenime diagnozuojama 75 proc. moterų, o pasikartojanti VVK (4 ir daugiau VVK epizodų per metus, iš kurių du patvirtinti makšties išskyry pasėliu ar mikroskopija) vargina apie 6–9 proc. moterų [4, 19]. Ši infekcija linkusi kartotis, stebimas didėjantis grybelių atsparumas medikamentams [3].

**Vulvovaginalinės kandidozės etiologija ir patogenezė**

80–92 proc. atvejų VVK sukelia *Candida albicans* grybeliai, likusią dalį – *non-albicans* grybeliai (*Candida glabrata*). *Candida* genties grybelių randama apie 10–20 proc. sveikų moterų makšties mikrobiotoje, į makštį jie gali patekti iš tiesiosios žarnos, nuo tarpvietės [18]. Infekcijos metu grybeliai dauginasi, skverbiasi į paviršines epitelines ląsteles, sukeldami uždegiminę reakciją, formuoja bioplėveles kaip ir BV atvejais [1, 18]. Infekcijos metu grybelių hifai, uždegiminės bei lizuotos ląstelės, makšties išskyros formuoja VVK būdingas varškę primenančias išskyras [1]. Infekciją sukėlęs pirminis veiksnys dažnai lieka neaiškus, tačiau žinomi rizikos veiksniai yra įvairios gretutinės ligos (blogai kontroliuojamas cukrinis diabetas, imunosupresinės būklės, cistinė fibrozė, anemija), vartojami medikamentai (antibiotikai, hiperestreminės būklės (nėštumas, egzogeniniai estrogenai), gyvenimo būdas (makšties plovimas, galimai – kasdienių higieninių įklotų naudojimas) [15, 18, 19].

**Vulvovaginalinės kandidozės klinika ir diagnostika**

Pagrindinis VVK simptomas – išorinių lytinių organų niežulys, deginimas, padidėjęs jautrumas, skausmas šlapinimosi ir (arba) lytinių santykių metu [18, 19]. Pastebėta, jog simptomai dažnai susiję su mėnesinių ciklu ir paūmėja savaitę prieš mėnesines [18]. Apžiūrint stebimas išorinių lytinių organų, makšties paraudimas, edema, nukasymo



žymės, įplėšos. Išskyros dažniausiai būna negausios, „varškės“ konsistencijos, be nemalonaus kvapo [10, 18]. Dažnai moterys pačios sau diagnozuoja VVK, tačiau šio metodo tikslumas yra tik apie 35 proc. ir nėra rekomenduojamas [10]. Diagnozuojant VVK, tikslinga įvertinti makšties pH ir atlikti mikroskopinį makšties išskyry tyrimą. Sergant VVK, makšties pH atitinka normą (4–4,5), todėl šis kriterijus galėtų būti kaip diferencinis, ligą skiriant nuo BV ar trichomonozės, kurioms būdinga šarminė makšties terpė [18]. Makšties išskyry tepinėlių papildomai galima fiksuoti 10 proc. kalio hidroksido (KOH) tirpalu, taip lengviau vizualizuojami grybelių hifai, pseudohifai ir sporos (*C. glabrata* neformuoja hifų, sunkiau pastebima mikroskopuojant) [10, 18]. Visgi, apie 50 proc. atvejų mikroskopijos metu pakitimų galima ir nenustatyti [18]. Diagnozuojant VVK, auksiniu standartu yra laikomas makšties išskyry pasėlis, tačiau šis tyrimas rekomenduojamas tik tuomet, kai nepatvirtinamos kitos galimos makšties infekcijos ir mikroskopiškai nėra randama pakitimų arba kai VVK yra gydymui atspari ir kartojasi – taip siekiama įvertinti sukėlėjo jautrumą vaistams nuo grybelio [4, 10, 18, 19]. PGR ar molekuliniai testai yra galimi, jie pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu, tačiau yra brangūs. Atliekant CT aptikti grybeliai nėra siejami su VVK diagnostika [18].

### Vulvovaginalinės kandidozės gydymas

Gdyti rekomenduojama visus simptominius VVK epizodus [20]. Esant besimptomėi ligos eigai gydymas nerekomenduojamas: *Candida* genties grybeliai gali būti normalios makšties mikrobiotos dalis [4]. Nekomplikuotos infekcijos gali būti gydomos tiek vietiniais (klotrimazolu, mikonazolu ar ekonazolu), tiek ir sisteminiais (flukonazolu, itrakonazolu) vaistais nuo grybelio (4 lentelė). Abiejų gydymo būdų efektyvumas panašus ir yra didesnis nei 90 proc., tačiau vietinis gydymas susijęs su mažesniu šalutinių sisteminių reiškinių (virškinimo sutrikimų, galvos skausmų, bėrimų, kepenų funkcijos pokyčių) dažniu ir greitesniu poveikiu (gydant sistemiskai poveikio reikia laukti vidutiniškai vieną ar dvi paras) [4, 20]. Vietinis gydymas skiriamas į makštį, taip siekiama pašalinti makštyje esančių grybelių rezervuarą. Besikartojančiai VVK rekomenduojamas ilgalaikis gydymas. Jei simptomai labai ryškūs ir varginantys, papildomai (iki 48 val.) gali būti skiriami vietiniai gliukokortikoidai (betametazonas), taip mažinamas uždegimas ir diskomfortas [20]. Nėštumo metu VVK turi būti gydoma tik vietiskai; flukonazolas gali lemti vaisiaus širdies formavimosi ydas (yra duomenų, kad didina Fallot tetrados riziką) [15]. Tyrimais vertinti kiti alternatyvūs VVK gydymo metodai (probiotikai, mitybos pokyčiai) nebuvo pakankamai efektyvūs, tačiau gali būti rekomenduojami kaip papildoma gydymo ar prevencijos priemonė. Lytinių partnerių gydyti nereikia, gydymo metu lytiniai santykiai neribojami [19].

### 4 lentelė.

Vulvovaginalinės kandidozės pirminis ir kartotinis gydymas [4, 20]

Vulvovaginalinės kandidozės pirminis gydymas			
Veiklioji medžiaga	Gydymo būdas	Paros dozė	Gydymo trukmė
Flukonazolas	sisteminis	caps. 150 mg *	1 d.
Itrakonazolas	sisteminis	caps. 200 mg 2 k.	1 d.
Klotrimazolas	vietinis	supp. 500 mg	1 d.
	vietinis	supp. 200 mg 1 k./d. *	3 d.
Mikonazolas	vietinis	vag. ov. 1200 mg*, **	1 d.
	vietinis	vag. ov. 400 mg 1 k./d.**	3 d.
Ekonazolas	vietinis	vag. ov. 150 mg	1 d.
Vulvovaginalinės kandidozės kartotinis gydymas			
Flukonazolas	sisteminis	caps. 150–200 mg 1 k./d. + caps. 100–200 mg 1 k./sav.	3 d. + 6 mėn.
Flukonazolas	sisteminis	caps. 150–200 mg 1 k./d. + caps. 200 mg 1 k./sav. + 200 mg 2 k./sav. + 200 mg 1 k./mėn.	3 d. + 2 mėn. + 4 mėn. + 6 mėn.

\* Gydymas viena doze.

\*\* Į vaistines netiekiamas.

### Makšties trichomonozė

Trichomonozė – lytiškai plintanti, pirmuonio *Trichomona vaginalis* (TV) sukelta urogenitalinės sistemos infekcija [1, 21]. Tai dažniausia nevirusinė lytiškai plintanti infekcija pasaulyje, nustatoma apie 11 proc. vyresnių nei 40 m. amžiaus moterų [21, 22]. TV perduodama lytinių santykių metu per gleivines, moterims ji persistuoja makštyje ir šlaplėje, rečiau – gimdos kaklelyje, šlapimo pūslėje, vyrams – šlaplėje ir prostatoje [4, 21]. TV jungiasi prie epitelio, išskiria citotoksines medžiagas, kurios sukelia uždegimą ir pažeidžia epitelį. Dažniausi rizikos veiksniai – neatsakingas lytinis elgesys, kitos lytiškai plintančios infekcijos (chlamidiozė, ŽPV, žmogaus imunodeficitą virusas (ŽIV)), žemas socioekonominis ir išsilavinimo lygis [10].

### Trichomonozės komplikacijos

Persistuojanti trichomonozė didina riziką sirgti dubens uždegimine liga (kuri dažnai lemia nevaisingumą), slopindama vietinį imuninį atsaką skatina ŽPV persistavimą bei didina gimdos kaklelio vėžio ir ikivėžinių būklių dažnį, gali lemti nėštumo komplikacijas – prieššlaikinį vaisiaus vandens pūslės plyšimą bei prieššlaikinį gimdymą. Yra duomenų apie sąsajas su naujagimio intelekto sutrikimais bei hiperaktyvumo sindromu [21, 22]. Infekcija gimdymo metu gali būti perduota naujagimiui, o jos simptomai pasireiškia naujagimių karščiavimu, kvėpavimo sutrikimais, šlapimo takų infekcijos požymiais, mergaitėms – pakitusiomis makšties išskyromis [23]. Visgi, didžioji dalis naujagimių trichomonozės infekcijų yra besimptomės ir praeina

## 5 lentelė.

Trichomonozės pirminis ir pakartotinis gydymas [4,17]

Makšties trichomonozės pirminis gydymas			
Veiklioji medžiaga	Gydymo būdas	Paros dozė	Gydymo trukmė
Metronidazolas	sisteminis	tab. 400–500 mg 2 k./d.	5–7 d.
	sisteminis	tab. 2000 mg *	1 d.
Tinidazolas	sisteminis	tab. 2000 mg*,**	1 d.
Makšties trichomonozės pakartotinis gydymas			
Metronidazolas	sisteminis	tab. 400–500 mg 2 k./d.	7 arba 14 d.
	sisteminis	tab. 2000 mg 1 k./d.	5–7 d.
Tinidazolas	sisteminis	tab. 2000 mg 1 k./d.*	5–7 d.

\* Gydymas viena doze.

\*\* Į vaistines netiekiamas.

savaime, be jokio gydymo: po gimimo staigiai sumažėjus naujagimės estrogenų koncentracijai, makšties pH tampa šarminis ir nepalankus TV augti [22]. Svarbu paminėti, jog trichomonozės radimas vyresniems nei vienerių metų vaikams dažniausiai siejamas su lytine prievarta, o ne su gimimo metu gauta infekcija [24].

### Trichomonozės klinika ir diagnostika

50–70 proc. moterų ir iki 77 proc. vyrų, sergančių trichomonozė, ligos simptomų nejaučia [21]. Simptominė trichomonozė dažniausiai pasireiškia nemalonus kvapo, pūlingomis, putotomis, žalsvai gelsvomis išskyromis, išorinių lytinių organų niežuliu, perštėjimu, skausmu šlapinantis ir (ar) lytinių santykių metu, apatinės pilvo dalies skausmu [1, 15, 21, 23]. Pastebėta, jog simptomai paūmėja mėnesinių metu [15, 21]. Apžiūros metu stebimi kliniškai vulvos ir makšties gleivinės uždegimo požymiai, retais atvejais, apžiūrint gimdos kaklelį, jo paviršiuje yra matomos petechijos („braškės simptomai“) arba kontaktinio kraujavimo zonos [21, 23]. Pagrindinis tyrimas diagnozuojant trichomonozę yra makšties išskyrų mikroskopija, kurios metu stebimi judrūs pirmuonys su žiuželiais. Šiuo

metodu nustatoma iki 60–70 proc. visų trichomonozės atvejų [23]. Tepinėlis turi būti paimtas nuo užpakalinės makšties sienelės ir ištirtas per 10 min., nes TV greitai netenka judrumo išorinėje aplinkoje [1, 4]. Pagalbinis tyrimas – makšties išskyrų terpės (pH) įvertinimas, kuris, sergant trichomonozė, visuomet būna > 4,5, dažnai apie 7 [21, 23]. Nukleorūgščių amplifikacijos testų (auksinis standartas diagnozuojant trichomonozę) didelis jautrumas bei specifiskumas ir jie rekomenduojami moterims, kurioms pasireiškia trichomonozės simptomatika, tačiau mikroskopuojant pakitimų nerandama [4, 23]. CT neturi būti atliekamas diagnostikai, nes galimi klaidingai teigiami ar neigiami rezultatai. Jei, atlikus CT, nustatoma kolonizacija TV, rekomenduojama atlikti nukleorūgščių amplifikacijos testą [4]. Dėl dažno (17 proc.) ligos atsikartojimo, rekomenduojama pakartotinę patikra praėjus 3 mėn. po gydymo [1].

### Trichomonozės gydymas

Gydymas skiriamas visais nustatytais ligos atvejais. Gydoma nitroimidazolų grupės antibiotikais, kuriems jautrus 90–95 proc. TV. Gali būti skiriamas tiek metronidazolas, tiek tinidazolas. Pastarasis rečiau sukelia nepageidaujamų reakcijų (virškinimo sutrikimų), o, kai kurių tyrimų duomenimis, buvo nustatytas ir didesnis šio vaisto efektyvumas. Lyginant ilgalaikį ir trumpalaikį gydymą, ilgalaikis gydymas yra efektyvesnis, tačiau susijęs su dažnesnėmis nepageidaujamomis reakcijomis, ypač – VVK superinfekcija. Gydymo metu rekomenduojama vengti lytinių santykių ir alkoholio vartojimo. Gydymas skiriamas visiems lytiniams partneriams, jų tirti diagnozuojant ligą nereikia, tačiau rekomenduojama patikra dėl kitų galimų LPI – chlamidijos, gonorėjos. Duomenų, kad metronidazolas turėtų teratogeninį ar embriotoksinį poveikį, nepakanka, todėl, nepriklausomai nuo nėštumo trukmės, įvertinus naudos ir žalos santykį, nėščiosioms taip pat gali būti rekomenduojama skirti vienkartinę geriamąją šio vaisto dozę [23]. Gydymo schemas pateikiamos 5 lentelėje.



## LITERATŪRA

- Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: A critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020; 19(1):1–19.
- Neal CM, Kus LH, Eckert LO, Peipert JF. Noncandidal vaginitis: a comprehensive approach to diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(2):114–22.
- Ceccarani C, Foschi C, Parolin C, D'Antuono A, Gaspari V, Consolandi C, et al. Diversity of vaginal microbiome and metabolome during genital infections. *Sci Rep.* 2019; 9(1):1–12.
- Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018; 29(13):1258–72.
- Walker AW. *Microbiota of the Human Body.* 2016; 902:5–32.
- Sobel JD, Mitchell C, Barbieri RL, Eckler C. Bacterial vaginosis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate. (cituota 2021-09-14). Prieiga per internetą: [www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis-clinical-manifestations-and-diagnosis](http://www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis-clinical-manifestations-and-diagnosis)
- Reiter S, Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: a primer for clinicians. *Postgrad Med.* 2019;131(1):8–18.
- Wang Z, He Y, Zheng Y. Probiotics for the treatment of bacterial vaginosis: A meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(20):1–13.
- Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol.*

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 24) – redakcijoje.

# CANIFUG® Cremolum®

200 mg, 3 ovulės



## 3 DIENŲ GYDYMO KURSAS

### MIELIAGRYBIŲ SUKELTAM MAKŠTIES UŽDEGIMUI GYDYTI

Canifug Cremolum 200 mg ovulės  
Klotrimazolas

**Veikliosios medžiagos, stiprumas:** vienoje ovulėje yra 200 mg klotrimazolo. **Indikacijos:** mieliagrybių (dažniausiai *Candida albicans*) sukulto makšties uždegimo gydymas. **Vartojimo būdas ir dozavimas:** 1 „Canifug Cremolum“ ovulė (tai atitinka 200 mg klotrimazolo) įkišti kuo giliau į makštį vieną kartą per parą, vakare. Dažniausiai pakanka 3 dienų gydymo šiuo vaistiniu preparatu kurso. Prireiktus galima paskirti antrą 3 dienų trukmės gydymo kursą. **Kontraindikacijos:** padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei „Canifug Cremolum“ medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės:** specialių atsargumo priemonių reikia nėštumo ir žindymo laikotarpiu; jeigu vartojami dezodorantai arba intymiosios higienos priemonės; jeigu kartu yra lytinių lūpų ir gretimos srities odos infekcinė liga: šiais atvejais reikia papildomai skirti lokalių gydymą tinkamais vaistiniais preparatais; jeigu atsiranda tokių požymių – paraudimas, dilgčiojimas, niežėjimas, makšties išskyros, makšties uždegimas su skausmu: šie požymiai taip pat gali būti dėl to, kad ligos sukėlėjas neįautrus „Canifug Cremolum“; jeigu tuo pačiu metu vartojamas „Canifug Cremolum“ su latekso produktais (pvz., prezervatyvais, diafragmomis), dėl preparato sudėtyje esančių pagalbinių medžiagų (ypač stearatų) šių produktų veiksmingumas gali sumažėti ir jie tampa mažiau patikimi. Vaistinio preparato sudėtyje yra cetostearilo alkoholio. Cetostearilo alkoholis gali sukelti lokalių odos reakcijų (pvz., kontaktinį dermatitą). Geriausia gydytis ne mėnesinių metu ir (arba) gydymą baigti prieš mėnesinių pradžią. Gydyti mėnesinių metu galima tik esant sunkiems klinikiniais simptomams. Nėštumo metu gydymą gali skirti tik gydytojas. Jeigu kartu yra lytinių lūpų ir gretimos srities infekcija ir (arba) partneriui mediciniškai diagnozuotas varpos galvutės ir apyvarpės uždegimas, partneriui reikia papildomai vartoti lokalią gydymą tinkamais vaistinio preparato formos. Siekiant išvengti galimos pakartotinės infekcijos, tuo pat metu reikia mediciniškai tirti ir partnerį. Ligai pasireiškus pirmą kartą arba jeigu liga pasireiškė dažniau nei 4 kartus per paskutinius 12 mėnesių vaistinio preparato galima vartoti tik gydytojui nurodžius ir jam prižiūrint. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais:** klotrimazolas mažina amfotericino B ir kitų polienių grupės antibiotikų (nistatino, natamicino) veiksmingumą. **Salutinis poveikis:** odos ir poodinio audinio sutrikimai – nedažni: odos sudirginimas, pvz., deginimas, dilgčiojimas arba laikinas paraudimas. Jeigu yra padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai klotrimazolui arba bet kuriai sudėtinei „Canifug Cremolum“ medžiagai (pvz., cetostearilo alkoholiui), gali kilti alerginių reakcijų. Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis): generalizuotos įvairaus sunkumo padidėjusio jautrumo reakcijos. Šios gali būti susijusios su oda (pvz., niežėjimas, paraudimas), kvėpavimu (pvz., dusulys), kraujotaka (pvz., gydymo reikalaujantis kraujospūdžio sumažėjimas, galintis sukelti sąmonės sutrikimus) ir virškinimo traktu (pvz., pykinimas, viduriavimas). **Vaistinio preparato registruotojas:** Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel, Sudbrackstrasse 56, 33611 Bielefeld, Vokietija. **Atstovas Lietuvoje:** UAB Sirowa Vilnius, Eišiškių pl. 8A, LT-02184 Vilnius, Tel. + 370 5 2394150 el. paštas: sirowa@sirowa.lt. **Nereceptinis vaistinis preparatas.** Pakuotėje yra 3 ovulės.

Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [Nepageidaujama@vkt.lt](mailto:Nepageidaujama@vkt.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vkt.lt](http://www.vkt.lt)

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vkt.lt>

Reklamos teksto parengimo data 2021-09-14

NERECEPTINIS VAISTINIS PREPARATAS

# GIMDOS GLEIVINĖS IR GIMDOS KAKLELIO VĖŽYS: panašumai ir skirtumai



*Doc. dr. Adrius Gaurilčikas,  
LSMU MA Akušerijos ir ginekologijos klinika*

Kartu sudėjus, gimdos kaklelio ir gimdos gleivinės vėžys (arba karcinoma) sudarytų ne mažiau nei 92 proc. piktybinės gimdos patologijos atvejų. Gimdos kaklelis yra struktūrinė gimdos dalis, galbūt dėl to tarp pacienčių plačiai vartojamas vieningas terminas „gimdos vėžys“. Tačiau šis terminas yra labiau klaidinantis nei apibendrinantis piktybinę gimdos patologiją. Nors kartais net patologui sunku šias greta viena kitos atsirandančias ligas atskirti, šios ligos turi daugiau skirtumų nei panašumų. Pagrindinius šių ligų etiopatogenezės, klinikos, gydymo ir stebėsenos ypatumus svarbu žinoti šeimos gydytojui.

## Epidemiologiniai aspektai

Pagrindinis šių ligų panašumas epidemiologine prasme – abi jos yra dažnai pasitaikančios piktybinės moterų ligos. Gimdos gleivinės vėžys yra dažniausia moterų lytinių organų onkologinė liga išsivysčiusiose šalyse. Vertinant bendrą moterų sergamumą onkologinėmis ligomis, gimdos gleivinės karcinoma yra šeštoje vietoje. Gimdos kaklelio vėžys yra dažniausia moterų lytinių organų onkologinė liga bendrojoje pasaulio gyventojų populiacijoje (ypač dažna besivystančiose šalyse) ir antra dažniausia po krūtų vėžio moterų onkologinė liga.

Tačiau moterų amžius, kada dažniausiai nustatomos šios ligos, reikšmingai skiriasi. Gimdos gleivinės vėžys dažniausiai pirmą kartą diagnozuojamas perimenopauzės ir pomenopauzės laikotarpiu: daugiau nei 90 proc. ligos atvejų nustatoma vyresnėms nei 50 metų moterims (amžiaus mediana 63 metai). Liga gali būti nustatoma ir jaunesnėms reprodukcinio amžiaus moterims, tačiau tik 4 proc. atvejų nustatoma jaunesnėms nei 40 metų moterims. Gimdos kaklelio vėžys yra ženkliai „jaunesnis“. Sergamumo gimdos kaklelio vėžiu kreivė amžiaus atžvilgiu yra dvikuprė, su dviem reikšmingais sergamumo šuoliais: didžiuoju 35–39 metų ir gerokai mažesniu 60–64 metų amžiaus laikotarpiais.

## Patogenezė ir rizikos veiksniai

Šia prasme abi ligos beveik neturi panašumų. Gimdos kaklelio vėžys atsiranda moters gimdos kaklelio epitelyje persistuojant aukštos rizikos žmogaus papilomos virusui (ŽPV). Tai viena iš nedaugelio žinomų piktybinių ligų, kuri vystosi veikiant biologiniam rizikos veiksniai. ŽPV virusas nustatomas 99,7 proc. gimdos kaklelio vėžio atvejų. Juo dažniausiai apsikrečiama lytinių santykių metu, todėl ankstyva lytinių santykių pradžia, didelis lytinių partnerių skaičius, barjerinių apsaugos priemonių nenaudojimas, imunosupresinės būklės, persirgtos kitos lytiniu būdu plintančios ligos yra reikšmingi gimdos kaklelio vėžio rizikos veiksniai. Rūkymas yra nepriklausomas rizikos veiksnys ir 4,5–5 kartus didina riziką susirgti plokščiųjų ląstelių gimdos kaklelio vėžiu.

Gimdos gleivinės vėžys dažniausiai atsiranda dėl ilgalaikio estrogenų poveikio gimdos gleivinėje, kai trūksta arba nėra progesterinų. Taip nutinka premenopauzės laikotarpiu kiaušidėse nebevykstant ovuliacijai arba po menopauzės organizme išliekant reliatyviai aukštai estrogenų koncentracijai. Todėl nutukimas (riebaliniame audinyje aromatazė androstendioną verčia estradioliu) yra vienas svarbiausių gimdos gleivinės vėžio rizikos veiksnių – 70 proc. šia liga susirgusių pacienčių yra nutukusios, o

KMI, didesnis nei 30 kg/m<sup>2</sup>, riziką susirgti gimdos gleivinės vėžiu padidina 3 kartus. Kiti svarbūs gimdos gleivinės vėžio rizikos veiksniai yra cukrinis diabetas, hiperinsulinemija ir padidėjęs rezistentiškumas insulinui, hipertenzija, nevaisingumas (gimdžiusioms moterims gimdos gleivinės vėžio rizika sumažėja 40 proc.), tamoksifeno vartojimas (po krūties vėžio gydymo).

## Klinikiniai simptomai

Gimdos gleivinės ir gimdos kaklelio vėžį jungia vienas svarbus bendras simptomas – liga įtariama, pastebėjus kraujavimą iš genitalijų. Tačiau kraujavimo iš genitalijų laikas ir pobūdis šių ligų atvejais skiriasi. Gimdos kaklelio vėžio atveju nenormalus kraujavimas iš genitalijų yra svarbiausias ankstyvas ligos simptomas. Būdinga, kad šviežio kraujo pasirodo po lytinių santykių (kontaktinis kraujavimas) arba tarp mėnesinių. Pradžioje pacientės pakraujuoja negausiai, tačiau ligai progresuojant ir pažeidus stambesnes kraujagysles, pacientės gali kraujuoti itin gausiai, joms greitai atsiranda anemija. Neretai kartu su kraujavimu iš genitalijų atsiranda gelsvų ar pilkšvų itin nemalonaus kvapo išskyry, diskomfortas lytinių santykių metu.

Gimdos kaklelio vėžys plinta ekspansyviai dubens audiniuose – infiltruoja priegimdžius, ima spausti šlapimtakius, nervus, kraujagysles ir limfagysles, išplinta sritiniuose limfmazgiuose. Todėl šios ligos atveju neretai diagnozuojama hidronefrozė, pacientės ima varginti kojų skausmas, išstinka limfedema ar venų trombozė.

70–90 proc. pacienčių, kurioms diagnozuojamas gimdos gleivinės vėžys, liga pasireiškia kraujavimu po menopauzės. Dažniausiai kraujuoja negausiai, kraujas tamsus, tačiau kadangi pacientės kraujavimas išstinka po menopauzės, šis simptomas paprastai sukelia baimę ir priverčia kreiptis gydytojo konsultacijos. Todėl, konsultuojant pacientę dėl kraujavimo po menopauzės, visuomet svarbu įsitikinti, kad pacientė neserga piktybine gimdos gleivinės liga. 20 proc. atvejų gimdos gleivinės vėžys nustatomas dar iki menopauzės, todėl perimenopauzinio kraujavimo atvejais taip pat reikalinga atlikti gimdos gleivinės biopsiją.

## Diagnostikos scenarijai

Gimdos kaklelio vėžio atveju dažniausiai pasitaiko du scenarijai, kaip diagnozuojama piktybinė liga. Pirmasis – pacientei liga įtariama esant grubiai citologinei atipijai, kai atliekama gimdos kaklelio citologinė patikra. Tuomet liga patvirtinama atliekant taškinę biopsiją apžiūrint

### 1 lentelė.

Pacientės ištyrimo protokolas nustatyti gimdos kaklelio ar gimdos gleivinės vėžio klinikinę stadiją ir numatyti gydymą

<b>Pirminio ligos židinio gimdos kaklelyje arba gimdos kūne įvertinimas*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Detalus gimdos ir dubens tyrimas ultragarsu.</li> <li>■ Dubens magnetinio rezonanso tyrimas (MRT).</li> </ul>
* gimdos kaklelio vėžio atvejais pirmenybė teikiama MRT, o gimdos gleivinės vėžio atvejais – tyrimui ultragarsu; neretai pacientė tiriama abiem metodais.
<b>Sritinių limfmazgių ir tolimųjų metastazių įvertinimas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Krūtinės ląstos rentgenograma arba kompiuterinė tomografija (KT) – galimas ligos išplitimas į plaučius, pleuros ertmę, tarpuplaučio limfmazgius ir kt.</li> <li>■ Pilvo organų ultragarsinis tyrimas arba KT – galimas ligos išplitimas į parenchiminiuos pilvo organus, pilvaplovę, paraaortinius limfmazgius.</li> <li>■ Pozitronų emisinė tomografija su kompiuterine tomografija (PET-KT) – apima visų kūno dalių vertinimą dėl galimų onkologinės ligos išplitimo židinių (vertinami tiek sritiniai limfmazgiai, tiek ir parenchiminiai organai).</li> </ul>
<b>Papildomi tyrimai dėl ligos išplitimo skiriami tuomet, kai anksčiau atliktais tyrimais įtariamas ligos plitimas į atitinkamas struktūras</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Cistoskopija – įtariant galimą ligos plitimą į šlapimo pūslę.</li> <li>■ Rektoromanoskopija arba fibrokolonoskopija – įtariant galimą ligos plitimą į tiesiąją arba riestinę žarną.</li> <li>■ Kaulų scintigrafija – įtariant galimą ligos plitimą į kaulus.</li> </ul>
<b>Klinikiniai ir biocheminiai kraujo tyrimai, atsižvelgiant į pacientės amžių, gretutines ligas, planuojamą gydymą.</b>

mikroskopu (kolposkopija) arba kūginę gimdos kaklelio biopsiją. Šiais atvejais pacientė paprastai neturi jokių simptomų arba skundžiasi kontaktiniu ar kitokiu nenormaliu kraujavimu iš genitalijų, o liga diagnozuojama ankstyvos stadijos. Antrasis scenarijus – liga patvirtinama paėmus biopsiją iš akimi matomo, dažnai kelių centimetrų dydžio kraujuojančio ir griūvančio gimdos kaklelio naviko, tiriant pacientę dėl gausaus kraujavimo iš genitalijų, dubens, strėnų skausmo ar dėl hidronefrozės priežasties. Tokiais atvejais paprastai nustatoma lokaliai išplitusi, neretai perauganti gretimai esančią šlapimo pūslę, tiesiąją žarną arba net metastazavusi liga. Deja, Lietuvoje apie 60 proc. atvejų pasitaiko būtent antrasis scenarijus.

Priešingai nei gimdos kaklelio, gimdos gleivinės vėžys apie 70 proc. atvejų diagnozuojamas neišplitęs toliau gimdos kūno, t. y. pirmos stadijos. Kaip jau minėta, įprastas diagnostikos scenarijus yra toks, kad liga verifikuojama atlikus gimdos gleivinės biopsiją kai, prasidėjus kraujavimui iš genitalijų, pacientė kreipiasi pagalbos į šeimos gydytoją ar ginekologą. Šiais atvejais pacientės paprastai tiriamos ultragarsu pro makštį ir, įtariant gimdos gleivinės patologiją, nusprendžiama, kuriuo metodu – aspiruojant šiaudeliu, atliekant abrazią ar histeroskopiją – bus paimamas gimdos gleivinės biopatas.

Patvirtinus piktybinę ligą, pacientės prieš planuojamą gydymą turi būti ištyrimos pagal standartizuotą protokolą ir nustatoma klinikinė ligos stadija. Abiejų piktybinių ligų atvejais šis ištyrimo protokolą yra panašus (1 lentelė). Atlikus diagnostikos veiksmus, pacientės klinikinė situacija yra aptariama daugiadalykės komandos pasitarime, dalyvaujant onkoginekologams, onkologams, radiologams, patologams ir kt. specialybių gydytojams.

### Gydymo principai

Ieškodami gimdos kaklelio ir gimdos gleivinės vėžio gydymo panašumų, galėtume teigti, kad šiomis ligomis sergančioms pacientėms svarbiausi gydymo metodai yra chirurginis ir spindulinis. Tačiau išoperuojama tik palyginti nedidelė dalis gimdos kaklelio vėžiu sergančių pacienčių, nes chirurginis gydymo metodas pasirenkamas tik esant pradinių stadijų ligai, kai yra visos griežtos sąlygos: naviko skersmuo nesiekia 2 cm, neprognozuojama gili invazija į gimdos kaklelio stromą ir nėra radiologiškai nustatyto ligos išplitimo už gimdos kaklelio ribų (pacientės, kurioms gimdos kaklelio vėžys išplitęs viršutinėje makšties dalyje gali būti operuojamos). Chirurginės operacijos apimtį priklauso nuo ligos stadijos ir pacientės amžiaus, poreikio išsaugoti reprodukcinę funkciją. Vis dėlto pagrindinis gimdos kaklelio vėžio gydymo būdas yra spindulinis arba suderintas chemospindulinis gydymas (kai spindulinė terapija papildoma chemoterapija). Šiuo gydymo metodu pradedamos gydyti beveik visos pacientės, kurioms nustatytas lokaliai išplitęs arba didelės naviko masės gimdos kaklelio vėžys ir nėra tolimųjų ligos metastazių. Itin svarbus principas, kartu ir skirtumas, palyginti su gimdos gleivinės vėžio gydymu, yra tai, kad stengiamasi išvengti chirurginį gydymo būdą derinti su spinduliniu, nes šiuo atveju ženkliai padidėja galimų gydymo komplikacijų, o gydymo efektyvumas nėra didesnis, nei gydant tik spinduliniu ar chemospinduliniu būdu.

Pagrindinis gimdos gleivinės karcinomos gydymo būdas – chirurginis, gimda pašalinama su priklausiniais ir sarginiais limfmazgiais arba atliekama sisteminė limfonodektomija. Daugelis pacienčių šandien išoperuojamos minimaliai invaziniu būdu. Histologiškai ištyrus operacinę medžiagą įvertinama ligos atsinaujinimo rizika (maža, vidutinė, didelė). Esant vidutinei ar didelei rizikai, rekomenduojamas papildomas (adjuvantinis) gydymas. Dažniausiai tai radioterapija, rečiau chemoterapija, hormonų terapija ar kelių gydymo metodų derinys. Šie gydymo būdai gali būti skiriami ir kaip pagrindiniai, kai kontraindikuotinas operacinis gydymas, ar taikant paliaatyvią terapiją pažengusios piktybinės ligos atvejais.

### Pacienčių stebėseną po taikyto gydymo

Pacienčių stebėsenos principai po gimdos gleivinės ir gimdos kaklelio vėžio gydymo yra vienodi. Rekomenduojamas stebėjimo režimas priklauso nuo ligos atsinaujinimo rizikos. Esant mažai rizikai kontroliniai vizitai gali būti retesni, jei rizika vidutinė ar didelė – dažnesni.

#### Bendrieji stebėjimo principai

- Gydytojo akušerio ginekologo konsultacija ir bendras pacientės ištyrimas (ginekologinis tyrimas, dubens ultragarsinis tyrimas):
  - ▶ kas 3–6 mėnesius pirmus dvejus metus po ligos gydymo;
  - ▶ kas 6 mėnesius trečiais–penktais metais po ligos gydymo;
  - ▶ nuo 5-ųjų metų po ligos gydymo – kartą per metus.
- Detalesnis ištyrimas ir radiologiniai tyrimai parenkami pagal pacientės skundus ir klinikinio tyrimo duomenis (rekomenduojama kartą per metus atlikti pilvo organų ultragarsinį tyrimą bei krūtinės ląstos rentgenogramą).
- Pacienčių mokymas apie galimą ligos atsinaujinimą ir jam būdingus

simptomus (kraujavimas iš genitalijų, kraujingų išskyrių atsiradimas šlapime ar išmatose, svorio kritimas, apetito praradimas, ilgalaikis pilvo, juosmens, nugaros, klubinių sričių skausmas, dusulys, ilgalaikis kosulys, oro trūkumas, kojų tinimas, pilvo apimties didėjimas).

- Pacientės mokymas sveikai gyventi, maitintis, koreguoti rizikos veiksnius, reguliaraus fizinio krūvio skatinimas.
- Pacientės seksualinės sveikatos vertinimas ir korekcija esant skundų.

### Vėžio profilaktinės patikros galimybės

Gimdos kaklelio vėžio patikros programa, padėjusi daugelyje Europos šalių ženkliai sumažinti sergamumą gimdos kaklelio vėžiu, yra viena iš svarbiausių nacionalinių sveikatos programų ir lemiamą vaidmenį ją taikant vaidina šeimos gydytojas. Prisiminti paprasta (nors nemaža dalis gydytojų ir dar didesnė dalis pacienčių tai užmiršta) – kiekvienai jūsų pacientei nuo 25 iki 60 metų amžiaus kas trejus metus reikia atlikti gimdos kaklelio onkocitologinį tyrimą.

Dar vienas itin svarbus gimdos kaklelio vėžio kontrolės įrankis – skiepijimas ŽPV vakcina.

Jokios gimdos gleivinės vėžio patikros programos nėra.



### LITERATŪRA

1. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, Gabra H, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Tsilidis KK, Kyrgiou M. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. 2019 Oct 1; 145(7):1719–1730. doi: 10.1002/ijc.31961. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30387875.
2. Hill EK. Updates in Cervical Cancer Treatment. *Clin Obstet Gynecol*. 2020 Mar; 63(1):3–11. doi: 10.1097/GRF.0000000000000507. PMID: 31815773.

# GIMDOS MIOMOS: NAUJOS MEDIKAMENTINIO GYDYMO GALIMYBĖS

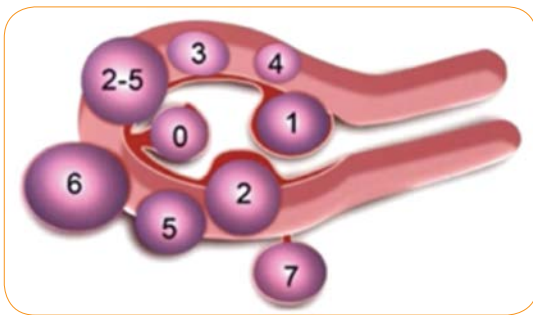
**Heraldas Stankevičius,**  
LSMU MA Akušerijos ginekologijos klinika



Mioma (lejomioma, fibroidas) yra lygiųjų raumenų monokloninių ląstelių, nuo hormonų priklausomas, nepiktybinis gimdos auglys. Miomos diagnozuojamos apie 70 proc. visų 50 metų amžiaus baltųjų, 80 proc. juodųjų moterų. Etiopatogenezė nėra gerai iširta. Nustatyta keletas miomų rizikos veiksnių: juodaodės, vyresnis reprodukcinis amžius, ankstyva menarchė, negimdžiusios, vėlyva menopauzė, nepalanki šeiminė anamnezė, susijusi su genetiniais ir kitais veiksniais (hipertenzija, nutukimas, piktnaudžiavimas maisto papildais, sojų pienu, alkoholiu, kofeinu). Miomų vystymasis susijęs su estrogenų, progesterono, testosterono ir gliukokortikoidų poveikiu parakrininiams ir autokrininiams mechanizms, kamieninėms ląstelėms, augimo faktoriui, citokinams, užląstelinei matricai. Auglio ląstelėse gerokai daugiau estradiolio alfa ir progesterono receptorių, aktyvesnė aromatazė, testosteroną verčianti estradioliu.

## Ligos kodas pagal TLK-AM-10

- D25.0 – Gimdos submukozinė lejomioma (pogleivio).
- D25.1 – Gimdos intramuralinė lejomioma (gimdos sienelėje).
- D25.2 – Gimdos subserozinė lejomioma (po pilvaplėve).
- D25.9 – Gimdos lejomioma, nepatikslinkta.



**1 pav.**  
Miomos mazgų klasifikacija pagal miomos lokalizacijos tipą

- 0 – pogleivio mioma ant kojtės.
- 1 – pogleivio mioma, < 50 proc. raumeniniame audinyje.
- 2 – pogleivio mioma, ≥ 50 proc. raumeniniame audinyje.
- 3 – 100 proc. gimdos sienelėje, siekia gleivinę.
- 4 – 100 proc. gimdos sienelėje, nesiekia gleivinės.
- 5 – po pilvaplėve, ≥ 50 proc. raumeniniame audinyje.
- 6 – po pilvaplėve, < 50 proc. raumeniniame audinyje.
- 7 – po pilvaplėve, ant kojtės.
- 8 – kitos (pvz., gimdos kaklelio, parazitinė)

Klinikinėje praktikoje plačiai naudojama tikslesnė FIGO klasifikacija pagal Munro (1 pav.).

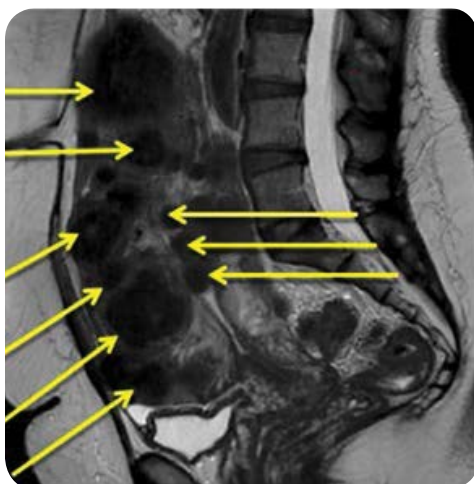
## Miomų simptomai ir diagnostika

Klinikiniai simptomai vargina 30–40 proc. pacienčių, kurioms diagnozuotos miomos, ir priklauso nuo miomų dydžio bei augimo vietos gimdoje.

**Vienas dažniausių simptomų yra gausios menstruacijos ir anomaliniai kraujavimai. Tai sukelia mažakraujystę. Kitas dažnas simptomas yra pilvo skausmas, jis gali būti susijęs su mėnesinėmis, lytiniu aktu. Nekrotizavus miomai gali vystytis „ūmaus pilvo“ simptomatika.**

Dėl aplinkinių organų spaudimo galimi šlapinimosi, tuštinimosi sutrikimai, pilvo apimties padidėjimas. Miomos gali sukelti vaisingumo sutrikimų, savaiminį persileidimą, priešlaikinį gimdymą ir trikdyti normalią gimdymo eigą. Šie simptomai blogina moters savijautą ir gyvenimo kokybę.

Miomos diagnozuojamos remiantis nusiskundimais, ginekologiniu tyrimu, ultragarsine diagnostika (nekontrastuojant arba kontrastuojant gimdos ertmę skysčiu) ir rečiau naudojant magnetinį rezonansą (2 pav.)



2 pav.  
Miominės gimdos su daugybiniais augliais magnetinio rezonanso tomografinis vaizdas



3 pav.  
Laparotomijos būdu operuojama miominė gimda

## Miomų gydymas

Miomų gydymas skirstomas į medikamentinį, intervencinį ir chirurginį. Pastarasis yra nuo seno priimtinas, remiantis nerašyta taisykle, kad auglį paprasčiausia yra pašalinti. Chirurginis gydymas taikomas priklausomai nuo klinikinės situacijos. Operacijos gali būti atliekamos per makštį, laparotomijos (3 pav.), laparoskopijos ir histeroskopijos būdu. Pašalinamos miomos arba gimda.

Intervencinėms procedūroms priskiriama gimdos arterijų embolizacija, jų perrišimas ir magnetinio rezonanso tomografijos būdu fokusuojama ultragarsinė miomos abliacija. Šių procedūrų metu sutrikdoma auglio arba gimdos kraujotaka ir miomos nekrotizuoja, po to susitraukia ir perauga jungiamuoju audiniu.

Medikamentinis gydymas gali padėti išvengti chirurginio ar intervencinio gydymo. Šis gydymo būdas turi būti taikomas iki chirurginio gydymo, ypač toms pacientėms, kurios norėtų išvengti operacijos rizikos arba išsaugoti gimdą.

Medikamentinis gydymas skirstomas į tik simptominių ir turintį poveikį miomai. Vaistai, turintys poveikį augliui,

skatina miomų mažėjimą, išnykus simptomams, pacientė gali pastoti ir pagimdyti. Vyresniame reprodukciname amžiuje, vaistais sumažinant klinikinius simptomus, galima padėti pacientei sulaukti menopauzės ir išvengti operacijos.

Traneksamo rūgštis stabdo fibrino irimą. Vartojama sunkiam mėnesinių kraujavimui mažinti. Antifibrinolitinis poveikis pagerina trombo susidarymą. Giliųjų venų trombozės rizika nepadidėja. Neturi įtakos augliui.

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU) slopina ciklooksigenazę ir blokuoja prostaglandinų sintezę endometriume. Tai sumažina mėnesinių kraujo netekimą. Tyrimais įrodyta, kad NVNU yra veiksmingi koreguojant mėnesinių kraujavimą. Vidutiniškai netenkamo kraujo tūris sumažėja apie 30 procentų. NVNU neturi įtakos miomų ir gimdos tūriui. Labai tinkamas pasirinkimas esant gausioms ir skausmingoms mėnesinėms

Neatlikta atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų, įrodančių intrauterinės sistemos, išskiriančios levonorgestrelį (IUS-LNG), veiksmingumą koreguojant su gimdos miomomis susijusį kraujavimą ir poveikį miomai. Stebėsenos tyrimai ir apžvalgos rodo, kad naudojant šį gydymo metodą sumažėja gimdos tūris ir kraujavimas, gerėja kraujo sudėties parametrai. Miomų deformuota gimdos ertmė yra reliatyvi kontraindikacija naudoti spiralę. IUS-LNG plačiai naudojama kontroliuojant sunkų mėnesinių kraujavimą, nes sukelia endometriumo atrofiją. Tai labai patikima kontraceptinė priemonė, priskiriama ilgalaikiai grįžtamajai kontracepcijos rūšiai.

Selektyvūs progesterono receptorių modulatoriai prisijungdami prie progesterono receptorių, priklausomai nuo audinių, kuriuose jie yra, turi agonistinį, antagonistinį, mišrų arba dalinį poveikį.



*Miomų vystymasis susijęs su estrogenų, progesterono, testosterono ir gliukokortikoidų poveikiu parakrininiams ir autokrininiams mechanizmomams, kamieninėms ląstelėms, augimo faktoriui, citokinams, užląstelinei matricai.*



Miomų gydymui vartojamas ulipristalio acetatas (UPA) yra sintetinis steroidas, 19-norprogesterono derivatas. Jis blokuoja miomoje esančius progesterono receptorių ir slopina miominių ląstelių proliferaciją, skatina jų apoptozę. Veikdamas hipofizę, sumažina gonadotropinių hormonų išsiskyrimą, tai sutrikdo ovuliaciją. Progesteronas nesekretuojamas, o estradiolio koncentracija sumažėja iki proliferacinės mėnesinių ciklo fazės vidurio lygio, todėl moteriai nepasireiškia estrogenų stokos simptomai. UPA yra labai veiksminga priemonė simptominių miomų gydymui, ji mažina kraujavimą, padeda koreguoti anemiją, sumažina miomų ir gimdos tūrį, skausmą, taip pagerina savijautą ir bendrą gyvenimo kokybę. Neigiamas UPA poveikis – toksikumas kepenims, todėl gydymo eigoje būtina tirti kepenų fermentus. Gydymas UPA sukelia su selektyviais progesterono receptorių modulatoriais susijusius endometriumo pakitimus.

Gonadotropinių hormonų išsiskyrimą skatinamojo faktoriaus agonistai (GnRH-a) purškiami į nosį, leidžiami į raumenis, po oda kasdien, kartą per mėnesį arba kartą per 3 mėnesius. Šie vaistai sukelia gonadotropinių hormonų išsiskyrimo piką prieš blokuojant jų išsiskyrimą hipofizėje, retkarčiais sukeldami protrūkinius kraujavimus. Daugumai gydomų moterų vėliau įvyksta amenorėja. Dėl medikamentinės kastracijos kiaušidėse nebesintezuojami steroidiniai hormonai, todėl slopinamas miomos augimas. Paprastai rekomenduojamas 3 mėn. kursas, o, vartojant ilgesnį laiką, būtina papildomai skirti estrogenų, nes jų stygius sukelia ne tik estrogenų stoka būdingus simptomus: karščio pylimą, padidėjusį prakaitavimą, padažnėjusį širdies plakimą, makšties sausumą, miego, libido sutrikimus, mialgijas, artralgijas, bet ir osteoporozę. Nutraukus gydymą GnRH-a, per 3 mėn. miomos tūris paprastai grįžta iki buvusio lygio. GnRH-a preparatai skiriami ruošiant operacijai, norint sumažinti miomos tūrį, taip palengvinti minimaliai invazivų chirurginį gydymą ir koreguoti pooperacinę anemiją.

Geriamieji nepeptidiniai gonadotropinių hormonų išsiskyrimą skatinamojo faktoriaus antagonistai (GnRH-an)



*Vaistai, turintys poveikį augliui, skatina miomų mažėjimą, išnykus simptomams, pacientė gali pastoti ir pagimdyti. Vyresniame reprodukciniam amžiuje, vaistais sumažinant klinikinius simptomus, galima padėti pacientei sulaukti menopauzės ir išvengti operacijos.*

relugoliksas, elagoliksas, linzagoliksas panaudojami endometriozės ir miomų gydymui. Jie, surišdami hipofizės GnRH receptorių, iš karto blokuoja gonadotropinių hormonų išsiskyrimą ir estradiolio bei progesterono sintezę kiaušidėse. Gonadotropinų koncentracijos sumažėjimas tiesiogiai priklauso nuo GnRH-an dozės. III fazės tyrimuose simptominiams miomoms sergančios pacientės gydytos 40 mg relugolikso doze. Joms gerokai sumažėjo menstruaciniai kraujavimai, anemija ir skausmas, miomų ir gimdos tūris, palyginti su placebo grupe. Siekiant sumažinti hypoestrogeninį šalutinį poveikį, išsaugoti kaulų mineralų tankį ir taikyti ilgalaikį gydymą, buvo sukurtas sudėtinis vaistas: 40 mg relugolikso, 1 mg estradiolio ir 0,5 mg noretisterono acetato. Dvigubai akli atsitiktinių imčių placebo kontroliuojami tyrimai (LIBERTY 1; 2; 3) įrodė, kad naujasis preparatas, skirtas miomoms gydyti, yra efektyvus, naudingas ir saugus.

## Apibendrinimas

Pirmojo pasirinkimo yra medikamentinis gydymas, kuris veikia miomą, gali padėti išvengti chirurginių intervencijų, išsaugoti gimdą ir įveikti vaisingumo sutrikimus, ypač susijusius su daugybiniams intramuralinėms miomoms. Jei medikamentinio gydymo poveikis nėra patenkinamas, pacientei koreguojama mažakraujystė ir ji tinkamai paruošiama chirurginiam gydymui, taip palengvinant chirurginę intervenciją ir sumažinant operacijos riziką.



## LITERATŪRA

1. Al-Hendy A, Lukes AS, Alfred N. Et al. Treatment of Uterine Fibroid Symptoms with Relugolix Combination Therapy. *N Engl J Med.* 2021; 384(7): 630–642. doi:10.1056/NEJMoa2008283.
2. David M, Pitz CM, Mihaylova A, et al. Myoma-associated pain frequency and intensity: a retrospective evaluation of 1548 myoma patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 199:137–40.
3. Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6):665–86.

4. Donnez J, Donnez O, Matule D, et al. Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril.* 2016; 105(1):165–73.
5. Giuliani A, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *J Gynecol Obstet* 2020; 149:3–9
6. Kashani BN, Centini G, Morelli SS, et al. Role of medical management for uterine leiomyomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016; 34:85–103.
7. Lethaby A, Puscasiu L, Vollenhoven B. Preoperative medical therapy before surgery for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017(11): CD000547.
8. Rocca ML, Palumbo AR, Lico D. Relugolix for the treatment of uterine fibroids. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2020; 21 (14):1667–1674.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 12) – redakcijoje.

# MENOPAUZINĖ HORMONŲ TERAPIJA. JOS VAIDMUO MOTERS GYVENIME



**Prof. dr. Žana Bumbulienė,**  
*VUL Santaros klinikų Akušerijos ir ginekologijos centras*

Remiantis Pasaulio sveikatos organizacija, „sveikata – tai fizinė, dvasinė ir socialinė gerovė, o ne tik ligos ar negalios nebuvimas“. Jaunystėje dažniausiai nesusimąstome apie savo sveikatą ir priimame ją kaip duotybę. Laikui bėgant pastebime, kad fizinių jėgų mažėja, greičiau pavargstame, sunkiau įsimename informaciją, protas ne toks aštrus kaip anksčiau. Ar galima sau padėti? Pasirodo, kad sunkiausia pakeisti savo įpročius. Bet nuo to ir reikėtų pradėti, kuo anksčiau pradėsime, tuo ilgiau džiaugsimės sveikata.

## Svarbūs sveikatos šaltiniai

Visi žinome pagrindinius veiksnius, teigiamai veikiančius organizmą, ypač aktualūs jie tampa menopauzės laikotarpiu. Tai:

- fizinis aktyvumas (vaikščiojimas, plaukimas, bėgimas),
- visavertė mityba, mažinant kalorijų kiekį,
- kūno svorio reguliavimas,
- intensyvi protinė veikla,
- savalaikis ligų ir susirgimų gydymas.

## Menopauzės priežastys ir pokyčiai

Kas bėgant metams pasikeičia moters organizme, kodėl ateina menopauzė? Priežasties turime ieškoti kiaušidėse, kurios moters organizme atlieka ir reprodukcines, ir endokrinines funkcijas. Vaisingumą lemia folikulų buvimas kiaušidėse. Folikulai gamina lytinius hormonus, kuriems veikiant mergaitė bręsta, atsiranda mėnesinės, šie hormonai atsako už libido, reguliuoja mėnesinių ciklą, jų dėka moteris pastoja ir išnešioja vaisių. Taigi moters sveikata, išvaizda ir nuotaika labai priklauso nuo moteriškųjų hormonų. Gimus kiaušidėse yra nuo 0,5 iki 2 mln. folikulų, tačiau jų atsargos nuolat mažėja, sulaukus menopauzės amžiaus folikulų skaičius sumažėja iki vieno tūkstančio.

Mažėjant folikulų skaičiui, mažėja ir jų gaminamų hormonų. Šie pokyčiai prasi-

deda moterims maždaug nuo 40 metų. Pradžioje sutrumpėja ciklas ir padažnėja mėnesinės. Toliau mažėjant folikulų atsargoms, mėnesinės retėja, ciklai tampa anovuliaciniai, t. y. nesusiformuoja geltonkūnis – nesintezuojamas progesteronas. Veikiant tik estrogenams, padidėja endometriumo išvešėjimo rizika ir tai susiję su disfunkciniais kraujavimais. Toks pereinamasis laikotarpis vidutiniškai tęsiasi penkerius metus.

Toliau mažėjant folikulų atsargoms ir trinkant jų funkcijai, vystosi hipoeestrogenemija ir hipoandrogenemija, t. y. mažėja ir estrogeno, ir testosterono (nes kiaušidės gamina ir vyriškąjį hormoną – testosteroną).

Menopauzė – tai natūralus reiškinys brandžios moters gyvenime. Nustatoma po 12 mėn. nuo paskutinių mėnesinių, kai nėra kitų patologinių arba fiziologinių amenorėjos (mėnesinių išnykimo) priežasčių.

### Vidutinis menopauzės amžius

50,1–52,8 m. (Europa);  
50,5–51,4 m. (JAV);  
43,8–53 m. (Lotynų Amerika);  
42,1–49,5 m. (Azija).

## Menopauzės diagnostika

Diagnostika remiasi menopauzinio sindromo klinikiniais simptomais: mėnesinių ciklo sutrikimais, ankstyvaisiais vazomotoriniais

ir psichologiniais bei tarpiniais simptomais. Vyresnėms nei 45 metų moterims, esant tipinei klinikai, hormoninių tyrimų atlikti nerekomenduojama.

Atlikti folikulus stimuliuojančio hormono (FSH) ir chorioninio gonadotropino (hCG) tyrimus arba nėštumo testą rekomenduojama jaunesnėms nei 40 metų moterims, kurioms įtariama menopauzė, ar išnykus mėnesinėms 40–45 metų moterims. Pacientėms, kurioms atlikta histerektomija arba endometriumo rezekcija, abliacija, nepašalinus kiaušidžių, atsiradus specifinei simptomatikai, rekomenduojama iširti FSH.

Jei moteris šiuo metu vartoja sudėtinis hormoninius kontraceptikus, negalima atlikti hormoninių tyrimų. Tokiais atvejais rekomenduojama nutraukti hormoninių kontraceptikų vartojimą ir tyrimus atlikti ne anksčiau kaip po 2–4 savaičių.

FSH kiekis >25 TV/l patvirtina menopauzę.

## Klinikiniai simptomai

### Ankstyvieji

- Vazomotoriniai (karščio pylimas, naktinis prakaitavimas, širdies plakimas);
- Psichologiniai (nuotaikos pokyčiai, depresija, miego sutrikimai);
- Seksualiniai simptomai (sumažėjęs lytinis potraukis);
- Susilpnėjusi atmintis ir sutrikusi koncentracija.

**Tarpiniai**

- Urogenitalinis sindromas: makšties sausumas, vulvos niežulys ir deginimas, dispareunija, skubos šlapimo nelaikymas;
- Odos sausėjimas, plonėjimas, plaukų retėjimas, nagų lūžinėjimas, sąnarių ir kaulų skausmas.

**Vėlyvieji**

- Osteoporozė;
- Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos;
- Senatvinė silpnaprotystė.

Kai aptariami menopauzės simptomai, mūsų dėmesys dažniausiai sutelkiamas į ankstyvuosius ar vėlyvuosius simptomus, tačiau norėčiau akcentuoti būtent tarpinius simptomus, kurie gali atsirasti lygiagrečiai su pirmaisiais požymiais, kitoms tik po kelerių metų nuo menopauzės pradžios. Kodėl svarbu apie tai kalbėti? Nes urogenitalinė atrofija pomenopauzės laikotarpiu nustatoma daugiau kaip 50 proc. moterų. Dažniausiai tai priimama kaip būtinoji senėjimo sąlyga ir net nesusimąstoma, kad ją galima koreguoti.

**Urogenitalinis sindromas / urogenitalinė atrofija**

Urogenitalinis sindromas / urogenitalinė atrofija – tai lyties organų ir šlapimo pūslės bei šlaplės epitelio atrofija, susijusi su estrogenų stygiu. Būdingi simptomai yra makšties sausumas, niežėjimas, deginimas, skausmingi lytiniai santykiai, kontaktinis kraujavimas iš lyties organų, jų nusileidimas. Ilgainiui stebimas makšties siaurėjimas ir trumpėjimas. Dažnas, staigus noras šlapintis, naktinis, skausmingas šlapinimasis yra susijęs su šlapimo sistemos atrofija ir neretai su infekcija. Urogenitaliniam sindromui būdingas skubos šlapimo nelaikymas.

Estrogenų receptorių esti vulvos srityje, makštyje, šlapimo pūslėje, šlaplėje, dubens dugno raumenyse. Šios struktūros jautriai reaguoja į estrogenų nepakankamumą:

1. Makšties sienelėje sumažėja kolageno, elastino bei mukopolisacharidų sintezė. Makšties epitelis plonėja, sumažėja glikogeno gamyba. Vystosi jungiamojo audinio atrofija.
2. Mažėja *Lactobacillus* bakterijų, o makšties pH padidėja ( $\text{pH} \geq 5$ , tampa šarminesnis).

3. Makštyje dažnai sutrinka mikroorganizmų pusiausvyra, susidaro palankios sąlygos infekcijoms.

Kliniškai tai pasireiškia gleivinės sausėjimu, ji tampa lengvai pažeidžiama, imli infekcijai.

**Menopauzė ir odos bei jungiamojo audinio pokyčiai**

Žinoma, kad estrogenai teigiamai veikia odą. Veikiant estrogenams didėja mitozinis epidermio aktyvumas, mažėja riebalinių liaukų aktyvumas, stimuliuojama kolageno sintezė, didėja hialurono rūgšties sintezė. Odoje palaikomas metabolinis aktyvumas ir normalus vandens kiekis. Oda išlieka švelni, stangri, lygi.

Per pirmus penkerius menopauzės metus I ir III tipo kolageno sumažėja 30 proc., paraleliai mažėja ir kaulų mineralų tankis. Odos išplonėjimas ir kolageno mažėjimas labiau koreliuoja su estrogenų nepakankamumu laikotarpiu nei su chronologiniu amžiumi. Tad moterys, kurioms nustatyta ankstyvoji menopauzė ir kurioms neskirta menopauzinė hormonų terapija (MHT), greičiau praras kolageną ir odos stangrumą.

Odos raukšlėjimasi sukelia odos elastingumo ir jungiamojo audinio praradimas, kuris susijęs ir su aplinkos, ir su hormoniniais veiksniais. Pastarasis teiginys patvirtintas tyrimais: odos raukšlėjimosi laipsnis moterims 5 metus po menopauzės susijęs su MHT vartojimu – vartojančioms estrogenus nustatytas mažesnis nei niekada nevarojusioms MHT.

Pomenopauziniu laikotarpiu ne tik odoje mažėja jungiamojo audinio, bet ir plonėja tarpslanksteliniai diskai, todėl laiku paskirta estrogenų terapija šį procesą gali sulėtinti ir sumažinti kremzlės netekimą.

**Gydymas**

Konsultuojant pacientes labai svarbu tinkamai surinkti anamnezę, paklausti:

1. Kada buvo paskutinės mėnesinės?
2. Kokie menopauzės simptomai vargina?
3. Ar nesumažėjusi lubrikacija lytinių santykių metu?
4. Ar yra buvusių ginekologinių intervencijų anamnezėje, ar yra gimda?
5. Ar yra gretutinių, lėtinių ligų, ypač onkologinių?

6. Kokie vaistai vartojami nuolatos?

Pagal atsakymus mes turime išsiaiškinti:

- Ar yra indikacijų MHT?
- Ar yra kontraindikacijų MHT?
- Ar papildomai reikalingas vietinis gydymas?

**Menopauzinė hormonų terapija** – tai gydymas estrogenais, progesterogenais, sudėtiniais estrogenų ir progesterogenų preparatais arba tibolonu, skirtais menopauzės simptomams palengvinti ir menopauzės sukeltamų ligų profilaktikai.

**MHT indikacijos**

- Vazomotoriniai simptomai.
- Osteoporozės prevencija ir gydymas.
- Hipoestrogenemija.
- Urogenitalinis sindromas: mažų dozių estrogenų terapija į makštį yra rekomenduojama kaip pirmojo pasirinkimo gydymo priemonė.

**MHT kontraindikacijos**

- Neaiškios kilmės kraujavimas iš lytinių organų.
- Sunkios kepenų ligos.
- Krūties arba endometriumo vėžys.
- Išeminė (vainikinių arterijų) širdies liga, negydyta hipertenzija, hipertrigliceridemija.
- Insultas.
- Ankstesnė arba esama giliųjų venų trombozė, plaučių trombinė embolija.
- Demencija.
- Vėlyvoji odos porfirija (*porphyria cutanea tarda*).

**MHT trukmė**

Svarbūs klausimai, kada pradėti ir kaip ilgai tęsti MHT.

- Moterims, kurioms diagnozuotas pirminis kiaušidžių nepakankamumas, menopauzė atsirado po operacijos arba diagnozuota priešlaikinė menopauzė, MHT rekomenduojama pradėti kuo anksčiau ir vartoti ne trumpiau nei iki vidutinio natūralios menopauzės amžiaus (52 metų).
- Aptariant hormonų terapijos vartojimo trukmę, reikėtų atsižvelgti į krūties vėžio, išeminės širdies ligos, venų trombinės embolijos ir insulto riziką, vertinant moters sveikatos būklę ir šeimos anamnezę.

- Įrodyta sumažėjusi bendrojo mirtingumo ir mirtingumo nuo širdies ligų rizika moterims, kurios MHT pradėjo vartoti iki 60 metų arba 10 metų laikotarpiu nuo menopauzės pradžios, ir padidėjusi rizika moterims, pradėjusioms MHT vartoti nuo 60 metų arba praėjus daugiau nei 10 metų nuo menopauzės pradžios.
- MHT terapija gali būti skiriama dar ilgiau, siekiant kaulų masės praradimo ir lūžių prevencijos.

- ▶ Širdies ir kraujagyslių ligų, demencijos, metabolinio sindromo prevencija (anksti pradėjus).
- Rizika
  - ▶ Venų trombinės embolijos rizika.
  - ▶ Širdies ir kraujagyslių ligų rizika (vėlai pradėjus).
  - ▶ Galvos smegenų insulto rizika.
  - ▶ Krūtų vėžio rizika.
  - ▶ Gimdos vėžio rizika.

Plačiau norėčiau apžvelgti rizikos veiksnius.

### Venų trombinės embolijos rizika

Sisteminiai estrogenai sumažina bendrojo cholesterolio, MTL, lipoproteinų koncentraciją ir padidina DTL. Žymesnis poveikis stebimas vartojant geriamuosius preparatus. Transderminiai estrogenų pleistrai skiriami moterims, kurioms yra hipertrigliceridemija.

Iš progestogenų pasirenkame mikronizuotą progesteroną ar didrogesteroną, nes jie turi labai mažą poveikį lipidų profiliui arba jo visai neveikia, todėl skirtini moterims, sergančioms dislipidemija.

### Širdies ir kraujagyslių ligų rizika

Širdies ir kraujagyslių sistemos ligų rizikos veiksniai: dislipidemija, sumažėjusi DTL, padidėjusi MTL koncentracija, padidėjęs trigliceridų kiekis, hipertenzija, visceralinis nutukimas, cukrinis diabetas, endotelio disfunkcija, rūkymas ir menopauzė. Jei lyginsime to paties amžiaus moterų sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis, tai pastebėsime, kad ŠKL gerokai dažniau pasireiškia moterims pomenopauziniu laikotarpiu. Nustatyta, kad MHT sumažina širdies ir kraujagyslių ligų riziką moterims, kurios pradėjo preparatus vartoti prasidėjus menopauzei ar iki 60 metų.

Visgi sisteminė MHT nėra rekomenduojama kaip pirmojo pasirinkimo terapija gydant dislipidemijas ar norint sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

### Galvos smegenų insulto rizika

MHT nenaudojama pirminei ar antrinei insulto prevencijai. Mažų dozių transderminiai preparatai nėra susiję su padidėjusia insulto rizika. Tačiau MHT reikšmingai didina insulto riziką vyresnėms nei 60 metų moterims.

### Krūtų vėžio rizika

Estrogenai, ypač progestinai, turi įtakos krūtų vėžio išsivystymui. Dauguma tyrimų bei jų metaanalizių parodė, kad krūties vėžio rizika nežymiai padidėja vartojant MHT.

Rizika nedidėja per pirmus 5 gydymo metus vartojant estrogenų ir progesterogenų preparatus ir per pirmus 7 gydymo metus vartojant estrogenų monoterapiją. Nutraukus vartojimą rizika palaipsniui mažėja.

Krūties vėžio rizika nevienoda, ji priklauso nuo progesterogeno rūšies. Riziką galima sumažinti vartojant metaboliškai saugesnį progesteroną: mikronizuotą progesteroną ar didrogesteroną. Krūties vėžio rizika padidėja taikant MHT su sintetiniais progestiniais, ypač su testosterono derivatais (NETA, MPA).

### Gimdos vėžio rizika

Estrogenų monoterapija, nelygu dozė ir trukmė, didina endometriumo hiperplazijos ir vėžio riziką. Endometriumo apsaugai naudojama pakankamos dozės ir trukmės progesterogenų terapija.

Endometriumo ištirti nereikia, jei pirmus 6 mėnesius, pradėjus nepertraukiamo režimo MHT, stebimas negausus kraujavimas. Jei tepimas ar kraujavimas išlieka ilgiau kaip 6 mėn., laikui bėgant gausėja ar kraujavimas atsiranda po ilgalaikės pertraukos, rekomenduojama ištirti endometriumą, nors tikėtina labai maža endometriumo neoplazijos rizika.

## Apibendrinimas

Moterims, pradėjusioms menopauzinę hormonų terapiją sulaukus 50–59 metų amžiaus arba iki 10 metų nuo menopauzės pradžios, gydymo nauda reikšmingai pranoksta keliamą riziką. MHT ne tik efektyviai mažina vazomotorinius ir urogenitalinius simptomus, apsaugo nuo osteoporozės ir kaulų lūžių, nuo širdies ir kraujagyslių ligų, bet ir sumažina bendrą mirštamumą nuo visų priežasčių.

MHT skiriantis gydytojas turi gerai išmanyti svarbiausius terapijos aspektus, nes gydymo rezultatai priklauso nuo pasirinkto terapijos tipo, preparato sudėties, dozės, vartojimo būdo ir trukmės, laiko tarp menopauzės ir gydymo pradžios.



Literatūros šaltiniai (iš viso 3) – redakcijoje.

## Bendros MHT taisyklės

Menopauzinės hormonų terapijos būdas, dozė ir preparatų vartojimo režimas turėtų būti individualizuoti, atsižvelgiant į individualų rizikos ir naudos santykį, nepageidaujamų poveikių tikimybę, saugumo profilį, taip pat į moters pasirinkimą bei lūkesčius.

Kadangi taikant vien estrogenų terapiją išveši endometriumas, todėl estrogenų monoterapija skiriama tik moterims, kurioms pašalinta gimda. Moterims, kurioms nepašalinta gimda, skiriama estrogenų ir progesterogenų terapija. O vartojant mažų dozių estrogenų preparatus į makštį, papildomai skirti progesterogenų nerekomenduojama.

MHT taikoma cikliniu arba nepertraukiamu režimu. Ciklinis režimas, kai, nepertraukiamai vartojant estrogenus, kiekvieną mėnesį 12–14 dienų cikliška skiriama progesterogeno, po kurio vartojimo atsiranda reguliarus pseudomenstruacinis kraujavimas.

Pasirinkus nepertraukiamą MHT režimą, estrogenai ir progesterogenai vartojami kasdien. Šiuo atveju apie 90 proc. moterų nustoja kraujuoti po 12 mėn. Protrūkio kraujavimas neretai pasitaiko pirmus keletą mėnesių, pradėjus vartoti šio tipo MHT. Jei protrūkio kraujavimas pasikartojantis arba užsitęsęs, tikslinga ištirti ultragarsu ir spręsti dėl endometriumo biopsijos.

## Naudos ir rizikos santykis

### ■ Nauda

- ▶ Menopauzės simptomų palengvinimas.
- ▶ Apsauga nuo kaulų tankio mažėjimo ir osteoporozinių lūžių.

## Climofemin 6,5 mg tabletės

30 tablečių.  
Nereceptinis vaistinis preparatas.

# Menopauzės simptomų lengvinimas



Climofemin 6,5 mg tabletės  
Blakėžudžių šakniastiebių sausasis ekstraktas

**Veikliosios medžiagos, stiprumas:** kiekvienoje tableteje yra 6,5 mg *Cimicifuga racemosa* (L.) Nutt., *rhizoma* (blakėžudžių šakniastiebių) sausojo ekstrakto (4,5–8,5:1), atitinkancio 29–55 mg blakėžudžių šakniastiebių. **Indikacijos:** menopauzės simptomų, tokių kaip karščio pylimas ar gausus prakaitavimas, lengvinimas. **Vartojimo būdas ir dozavimas:** per parą reikia gerti vieną tabletę. Tabletę galima nuryti arba sukramtyti, jų negalima čiupti. „Climofemin“ be gydytojo leidimo negalima vartoti ilgiau kaip 6 mėnesius. **Kontraindikacijos:** padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei „Climofemin“ medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės:** pacientės, kurioms yra buvę kepenų sutrikimų, „Climofemin“ turėtų vartoti atsargiai. „Climofemin“ vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir kreiptis į gydytoją, jei atsiranda galimų kepenų pažeidimo požymių ar simptomų (pvz., nuovargis, apetito netekimas, odos ir akių pageltimas arba stiprus viršutinės pilvo dalies skausmas, lydimas pykinimo ir vėmimo arba šlapimo patamsėjimo). Jeigu atsiranda kraujavimas iš makšties arba kitokių neaiškių arba naujų simptomų, reikia kreiptis į gydytoją. „Climofemin“ be gydytojo leidimo negalima vartoti su estrogenų vaistiniais preparatais. Pacientėms, kurios buvo arba yra gydomos dėl krūties vėžio arba bet kokių kitokių nuo hormonų priklausomo naviko, „Climofemin“ be gydytojo leidimo vartoti negalima. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientėms, kurioms nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais:** duomenų apie „Climofemin“ sąveiką nėra. **Šalutinis poveikis:** pavieniai kepenų pažeidimo atvejai (įskaitant hepatitą, geltą ir kepenų funkcinių tyrimų duomenų nukrypimus nuo normos) gali būti siejami su vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra blakėžudžių ekstrakto, vartojimu. Pastebėta odos reakcijų (urtikarija, niežulys, egzantema), veido ir periferinių edemų bei virškinimo trakto sutrikimų (dispepsija, viduriavimas) atvejų. Nepageidaujamo poveikio dažnis nėra žinomas. **Vaistinio preparato registruotojas:** UAB Sirowa Vilnius, Eišiškių pl. 8A, LT-02184 Vilnius, Tel. + 370 5 2394150; el. paštas: sirowa@sirowa.lt. Nereceptinis vaistinis preparatas. Pakuotėje yra 30 tablečių. **Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vkt.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vkt.lt](http://www.vkt.lt)**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vkt.lt>

Reklamos teksto parengimo data 2021-09-14

AUGALINĖS KILMĖS, NEHORMONINIS GYDYMAS

GERAI TOLERUOJAMAS

TIK VIENA TABLETĖ PER DIENĄ

# ZLYNDA – naujas saugus progestogeninis geriamasis kontraceptinis preparatas su drospirenonu

Gydytoja akušerė-ginekologė med. m. dr. Lina Mockevičienė

Yra žinoma, kad pasaulyje apie 140 milijonų moterų, tai yra 13 proc. 15–49 metų moterų, vartoja hormoninius kontraceptikus [1]. Pastaraisiais šimtmečiais sudėtinės kontraceptinės tabletės (SKT) pasauliniu mastu yra viena populiariausių grįžtamosios kontracepcijos priemonių, apsaugančių nuo nepageidaujamo nėštumo. Nepakankamas disciplinos vartojant SKT laikymasis lemia nesėkmės rodiklius, nepageidaujamus šalutinius poveikius ir vartotojų nepasitenkinimą. Dažniausiai pasitaikantys SKT šalutiniai poveikiai yra šie: nuotaikos pokyčiai, sumažėjęs libido (lytinis susijaudinimas), prasta menstruacinio ciklo kontrolė, venų tromboembolinės komplikacijos (VTE) [2]. Priešingai nei SKT, progestogeninės tabletės (PT), kurių sudėtyje yra tik progestogenas, ne tik slopina ovuliaciją (1 pav.), bet ir tirština gimdos kaklelio gleives, trukdo judėti spermatozoidams link gimdos, turi įtakos endometriumi ir kiaušintakių peristaltikai [3]. Tinkamai vartojamų PT kontraceptinis poveikis tolygus SKT (Perlo indeksas (PI) = 0,3) [4]. Kontraceptinių preparatų be estrogeninio komponento poreikis sparčiai didėja [9].

Progestogeninės tabletės yra saugesnės, palyginti su preparatais, kurių sudėtyje yra estrogeninis komponentas, ypač sintetinis estrogenas. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacija (PSO), vartojant PT yra labai maža insulto, miokardo infarkto ir VTE rizika [5–8].

Pagrindinis PT šalutinis poveikis – aciklinis kraujavimas ir prasta menstruacinio ciklo kontrolė [10–13]. Kita vertus, daugybė moterų vartoja SKT, nors jos sukelia kur kas daugiau nepageidaujamų šalutinių reiškinių. Efektyvios PT būtų puiki SKT alternatyva moterims, kurios pageidauja kontracepcijos be estrogeninio komponento [14].

## 1 lentelė.

SKT ir PT palyginimas [De Melo N. Estrogen-free oral hormonal contraception: benefits of the progestin-only pill. *Women's Health*, 2010]

	Pranašumai	Trūkumai
SKT	<ul style="list-style-type: none"> <li>99 proc. kontraceptinis efektyvumas (tinkamai vartojant).</li> <li>Nekontraceptinė nauda: odos būklės pagerėjimas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Padidėja rizika: giliųjų venų trombinų embolijų, miokardo infarkto, išeminės širdies ligos, insulto;</li> <li>Nežymiai padidėja AKS;</li> <li>Svorio pokyčiai;</li> <li>Kraujavimo pobūdžio pasikeitimai.</li> </ul>
PT	<ul style="list-style-type: none"> <li>99 proc. kontraceptinis efektyvumas (tinkamai vartojant).</li> <li>Pagal PSO – tai vienas saugiausių preparatų, esant daugeliui klinikinių būklių.</li> <li>Rekomenduojama žindymo laikotarpiu.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kraujavimo pobūdžio pasikeitimai.</li> </ul>

## Širdies ir kraujagyslių ligų rizika

Palyginti su SKT (1 lentelė), PT turi daugiau pranašumų nei trūkumų. PT neturi estrogeninio komponento, taigi sukelia minimalią VTE ir širdies ir kraujagyslių ligų riziką [15]. Yra žinoma, kad kontraceptinės tabletės, kurių sudėtyje yra estrogeno, padidina VTE riziką. Nors per pastaruosius penkis dešimtmečius SKT estrogeninio komponento kiekis buvo gerokai sumažintas (nuo 50 iki 30 µg), VTE rizika išlieka didelė (nuo 6,8 iki 13 atvejų iš 10 000 SKT vartotojų), palyginti su moterimis, nevartojančiomis SKT, t. y. 3,7 atvejo iš 10 000 moterų. Tarp PT vartotojų VTE rizika kur kas mažesnė, t. y. 2 atvejai iš 10 000 moterų [16–17]. Net mažos estrogenų dozės gali būti žalingos moterims, kurioms padidėjusi VTE rizika. Didesnės rizikos grupei priskiriamos vyresnės nei 35 metų, nutukusios ir sergančios arterine hipertenzija moterys [18].

## Progesterogeninės tabletės (be estrogeninio komponento) su DRSP

Progesterogeninės tabletės dažnai siejamos su acikliniais kraujavimais ir reikalauja griežtos vartotojų disciplinos – nepamiršti laiku išgerti tabletes [15, 19]. Mokslinėje literatūroje progesterogeninės tabletės *Cerazette* (0,005 mg dezogestrelis (DZG) laikomos saugia ir efektyvia SKT alternatyva, tačiau ir šis preparatas siejamas su dažnai pasitaikančiu acikliniu kraujavimu [15, 20].

Sukurtas naujas progesterogeninis geriamasis kontraceptinis preparatas *Zlynda*, kurio sudėtyje yra nemikronizuoto drospirenono (DRSP). Šio preparato tikslas – užtikrinti visoms reprodukcinio amžiaus moterims saugią ir efektyvią kontracepciją. Naują geriamąjį kontraceptinį preparatą sudaro 24 tabletės su 4 mg nemikronizuoto DRSP ir 4 tabletės be hormono, t. y. 24 + 4 [21].

Klinikinis naujo progesterogeninio kontraceptinio preparato sukūrimas paremtas vadovaujantis šiais kriterijais:

1. Kontraceptinis poveikis prilygsta SKT [21].
2. Kontraceptinis preparatas pasižymi dideliu saugumu ir nepadidina VTE bei širdies ir kraujagyslių ligų rizikos [22].
3. Geras vartotojų pasitenkinimas, mažas vartojimą dėl aciklinio kraujavimo nutraukusių moterų skaičius [22].
4. 24 aktyvių tablečių derinys su 4 placebo tabletėmis turi užtikrinti gerą menstruacinio ciklo kontrolę ir nesukelti aciklinių kraujavimų [23].

## DRSP

DRSP yra sintetinis progesterogenas, priskiriamas spironolaktono grupei. Savo chemine sudėtimi jis yra artimas žmogaus hormonui progesteronui ir pasižymi į jį panašiomis savybėmis (2 lentelė).

DRSP nuo kitų progesterogenų skiriasi trimis farmakodinaminiais aspektais:

- Dėl ryškių antigonadotropinių savybių DRSP slopina liuteinizuojančio hormono (LH) sintezę ir sumažina LH piką. Tai sukelia pokyčius hipotalaminėje-hi-

### 2 lentelė.

Farmakologinis DRSP ir kitų progesterogenų palyginimas [Regidor PA. The clinical relevance of progesterogens in hormonal contraception: Present status and future developments. *Oncotarget*, 2018].

Savybės					
Progesteronas	+	-	(+)	+	-
Drospirenonas	+	-	+	+	-
Ciproteronas	+	-	+	-	(+)
Dezogestrelis	+	(+)	-	-	-
Dienogestas	+	-	+	-	-
Levonorgestrelis	+	(+)	-	-	-

+ ženklus poveikis; - nėra poveikio; (+) nedidelis poveikis skiriant terapeutines dozes; \* bandymai su gyvūnais.

### 3 lentelė.

Nutukusių „Zlynda“ vartotojų Perlo indekso (PI) pasiskirstymas pagal KMI [Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019]

	KMI < 25 kg/m <sup>2</sup> n = 1 199	KMI 25–30 kg/m <sup>2</sup> n = 301	KMI > 30 kg/m <sup>2</sup> n = 71	Bendras skaičius n = 1 571
	4 (0,3 proc.)	4 (1,3 proc.)	0 (0,0 proc.)	8 (0,5 proc.)
Ciklų skaičius (n)	1 0857	2 748	724	14 329
PI	0,47	1,89	0,0	0,72

pofizės-kiaušidžių grandyje ir užtikrina pastovų ovuliacijos slopinimą [24, 25].

- Dėl antimineralkortikoidinių savybių DRSP blokuoja aldosterono receptorius inkstuose, padidina natrio ir vandens išskyrimą. Tai mažina skysčių susilaikymą ir svorio prieaugį bei nežymiai sumažina arterinį kraujo spaudimą (AKS) [25, 26].
- Dėl antiandrogeninių savybių DRSP blokuoja testosterono ir dehidrosterono poveikį. DRSP nesuriša lytinius hormonus sujungiančio baltymo (SHBG), todėl neturi įtakos endogeninio testosterono ir estradiolio sintezei. DRSP taip pat neturi įtakos endogeninių hormonų sintezei ir svorio pokyčiams bei, priešingai nei kiti progesterogenai, blokuoja neigiamą testosterono poveikį, mažina aknę ar seborėją [26].

## Ovuliacijos slopinimas pamiršus per 24 val. išgerti *Zlynda* tabletes

Kontraceptinių preparatų efektyvumas sumažėja dėl sumažėjusio ovuliacijos slopinimo pamiršus išgerti kontraceptinę tabletę.

Net 47 proc. moterų menstruacinio ciklo metu pamiršta išgerti 1 tabletę, 22 proc. moterų pamiršta išgerti dvi tabletes. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad vartojant *Zlynda*, nors ir daroma 4 dienų pertrauka, ovuliacijos dažnis siekia tik 0,8 proc. [27]. Taigi, *Zlynda* pasižymi efektyviausiu ovuliacijos slopinimu tarp visų rinkoje esančių PT (30–40 proc.) ir prilygsta SKT (1,1–2 proc.) [27].

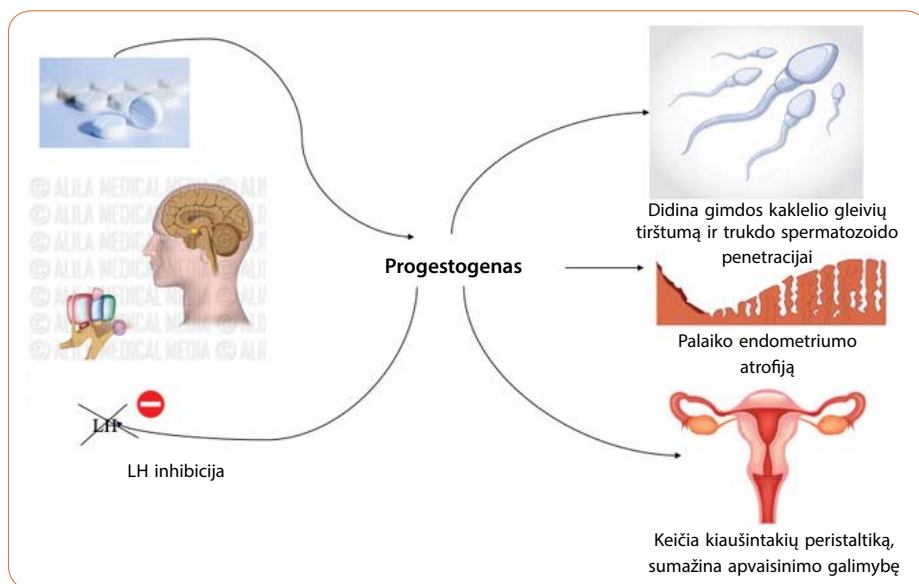
## *Zlynda* efektyvumas nutukusių pacienčių grupėje

Antsvoris ir nutukimas būdingi daugiau nei 1,9 milijono suaugusiųjų pasaulyje, beveik 760 milijonų iš jų – moterys [28]. Nutukimas neigiamai veikia kepenų fermentų sintezę, lemia blogą vaistų absorbciją, pasiskirstymą, metabolizmą ir šalinimą, dėl to neužtikrina reikiamo vaisto terapinio poveikio [29]. Tyrimai rodo, kad nutukimas turi įtakos hormoninių kontraceptinių preparatų nesėkmės rodikliams ir lemia nepageidaujamas nėštumus. Kontraceptinis *Zlynda* poveikis nutukusių moterų grupėje buvo patvirtintas remiantis trijų fazių klinikiniais tyrimais [30]: nustatyti tik 4 (PI = 1,89) nepageidaujami nėštumai moterims,

4 lentelė.

Kontraceptinio preparato vartojimo nutraukimo dėl aciklinio kraujavimo palyginimas DRSP ir DZG grupėse [Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive efficacy, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. Acta Obstet Gynecol Scand, 2019]

Drospirenonas 4 mg (n = 858 / dezogestrelis 0,075 mg (n = 332)				
	Bendras skaičius n (proc.)	Nutraukusių vartojimą moterų skaičius n (proc.)	Bendras skaičius n (proc.)	Nutraukusių vartojimą moterų skaičius n (proc.)
Vaginalinis kraujavimas	32 (3,7)	22 (2,6)	24 (7,2)	18 (5,4)
Kraujavimas iš gimdos	5 (0,6)	5 (0,6)	5 (1,5)	3 (0,9)
Gausios menstruacijos	3 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)
Gausios ir skausmingos menstruacijos	0	0	1 (0,3)	0
Bendras skaičius	40 (4,6)	27 (3,2)	31 (9,3)	22 (6,6)



1 pav. Progestogeno kontraceptinis poveikis. Progestogenas slopina LH išskyrimą, dėl to blokuojama ovuliacija [Cardo E, et al. Anticonceptivos orales. Offarm, 2004]

kurių KMI 25–30 kg/m<sup>2</sup>, iš 301 tyrime dalyvavusios moters. Nenustatyta nė vieno nepageidaujamo nėštumo atvejo moterų, kurių KMI >30 kg/m<sup>2</sup>, pogrupyje, kurį sudarė 71 dalyvė. Tyrimas patvirtino faktą, kad Zlynda yra efektyvus preparatas moterims, kurių KMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>, ir toms, kurių KMI < 30 kg/m<sup>2</sup> (3 lentelė) [23, 31].

### Menstruacinio ciklo kontrolės palyginimas: Zlynda ir DZG

Trijų fazių klinikinis tyrimas, atliktas Europoje, palygino menstruacinio ciklo kontro-

lę DRSP ir DZG vartotojų grupėse. 9 mėnesius buvo registruojami nepageidaujami šalutiniai reiškiniai: aciklinis kraujavimas ir tepimas menstruacinio ciklo metu. Zlynda grupėje nustatyta reikšmingai mažiau aciklinio kraujavimo ir tepimo atvejų, p < 0,05 [35]. Moterų, kurioms diagnozuotas ilgas kraujavimo laikotarpis, t. y. daugiau kaip 10 dienų, skaičius DRSP grupėje buvo ženkliai mažesnis (p < 0,05), palyginti su DZG grupe. Zlynda grupėje tik 3,3 proc. moterų nutraukė preparato vartojimą dėl aciklinio kraujavimo, o štai DZG grupėje šis rodiklis siekė net 6,6 proc. (4 lentelė) [23, 31].

### Zlynda poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai

Zlynda reikšmingai sumažina D-dimero koncentraciją ir nepaveikia VII krešumo faktoriaus bei reaktyviojo C baltymo koncentracijos [32]. Įrodyta, kad Zlynda neturi neigiamos įtakos kraujo krešėjimo parametrams ir nekeičia natūralios organizmo pusiausvyros tarp antitrombocitinių ir prokrešuminių faktorių [32]. Klinikinių tyrimų metu nenustatyta nė vieno VTE atvejo (≥ 20 000 menstruacinių ciklų) ir arterijų trombinų embolijų, miokardo infarkto ar staigaus insulto atvejų Zlynda vartojusių moterų grupėje [33]. Šie duomenys patvirtina PSO rekomendacijas, kad šis preparatas nepadidina VTE rizikos ir gali būti saugiai skiriamas moterims [34].

### Zlynda poveikis arteriniam kraujo spaudimui

Kontraceptinių preparatų, kurių sudėtyje yra DRSP ir estrogeno, vartojimas 6 mėnesius siejamas su nedideliu sistolinio ir diastolinio AKS sumažėjimu [35] dėl antimineralokortikoidinių DRSP savybių. Taip pat hipotenzinis DRSP poveikis yra aprašytas trijų fazių klinikiniuose tyrimuose [33]. Rezultatai parodė, kad Zlynda neturėjo įtakos AKS, jei moters pradinis AKS buvo < 130/85 mm HG. Jei moters pradinis AKS buvo > 130/85 mm HG, stebėtas nedidelis AKS sumažėjimas [33]. Taigi, padarytos išvados, kad moterys, kurių AKS yra nedaug padidėjęs, gali saugiai vartoti Zlynda.

### Zlynda vartojimas žindymo laikotarpiu

Remiantis 2015 m. PSO rekomendacijomis, PT gali saugiai vartoti žindančios moters, kadangi nenustatyta kiekybinių ar kokybinių pieno pokyčių [36]. Antros fazės Zlynda klinikinis tyrimas parodė 4 mg nemikronizuoto DRSP poveikį krūtimi maitinančios moters pienui. Buvo rasta 0,11 proc. DRSP koncentracijos vienos dienos pieno dozėje. Šis DRSP kiekis laikomas nereikšmingu, todėl Zlynda leidžiama vartoti žindymo laikotarpiu [37].



**Zlynda:** ▶ **UNIKALI**<sup>1-4</sup> ◀ **SAUGI**<sup>5-10</sup> ▶ **GERAI ĮVERTINTA**<sup>5-11</sup>  
**Drospirenonas 4 mg tab. N28 (24+4), be estrogenų.**



# KAIP NIEKAS ● KITAS

**10**  
**priežasčių,**  
**kodėl ZLYNDA®:**

1. Tinka **DAUGELIUI MOTERŲ**, įskaitant paaugles<sup>6-9</sup>
2. **VEIKSMINGA KONTRACEPCIJA**, PI 0,73<sup>7,10</sup>
3. Daugiau kaip 20 000 ciklų klinikinių tyrimų metu **0 TROMBOEMBOLIJOS atvejų**<sup>6-9</sup>
4. **GERAI ĮVERTINTA** ciklo kontrolė<sup>5-9</sup>
5. **Neturėjo įtakos AKS**, jei moters pradinis AKS normalus, ir stebėtas nedidelis AKS sumažėjimas, kurių AKS buvo ribinis<sup>6-8</sup>
6. **SAUGUS** ir tinkamas vartoti **ŽINDYMO** laikotarpiu<sup>10,14</sup>
7. Neturi poveikio **KAULŲ MINERALINIAM TANKIUI**, nes estradiolio kiekis reikšmingai nekinta<sup>16</sup>
8. Neturi įtakos **SVORIO POKYČIAMS**<sup>4,6,7</sup>
9. **MAŽESNIS** sisteminis hormoninis poveikis<sup>10,12</sup>
10. **NĖRA POVEIKIO** hemostazės parametrams<sup>15</sup>

#### Produkto charakteristika:

Zlynda 4 mg plėvele dengtos tabletės. **Sudėtis.** Kiekvienoje veikliojoje tabletėje yra 4 mg drospirenono. Placebo tabletėje veikliųjų medžiagų nėra. **Terapinės indikacijos.** Kontracepcija. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Reikia 28 paras iš eilės vartoti po vieną tabletę: po vieną baltą veikliąją tabletę pirmąsias 24 paras ir po vieną žalią neveiksmingą tabletę kitas 4 paras. Pirmąją tabletę reikia išgerti pirmąją menstruacinio kraujavimo parą. Tabletes kasdien reikia gerti maždaug tuo pačiu metu, kad intervalas tarp tablečių vartojimo visada išliktų 24 valandos. Vartoti per burną. Kontraindikacijos. Aktyvi venų tromboembolijos liga. Esama arba buvusi kepenų liga, kol kepenų funkcijos rodmenys vėl netampa normalūs. Sunkus inkstų nepakankamumas arba ūminis inkstų nepakankamumas. Nustatytas arba įtariamas lytiniais hormonams jautrus piktybinis navikas. Nenustatytos priežasties kraujavimas iš makšties. Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės:** Jeigu yra bent viena iš toliau nurodytų būklių ar rizikos veiksnių, reikia įvertinti Zlynda vartojimo naudą ir galimos rizikos santykį kiekvienai moteriai ir tai su ja aptarti prieš pradedant Zlynda vartojimą: hiperkalemija, kraujotakos sutrikimai, kaulų metabolizmo sutrikimai, krūties vėžys, kiti navikai, negimdinis nėštumas, kepenų funkcijos sutrikimas, cukrinis diabetas, hipertenzija, depresija. Kartais gali atsirasti nudmė. Gali pakisti menstruacinio kraujavimo pobūdis. Pastojus Zlynda vartojimą būtina nutraukti. Kontraceptikų, kurių sudėtyje yra tik progesterono, veiksmingumas gali sumažėti praleidus tabletes, pasireiškus virškinimo trakto sutrikimų ar kartu vartojant tam tikrų vaistinių preparatų. Kontraceptinių steroidų vartojimas gali veikti tam tikrų laboratorinių tyrimų rezultatus. Sudėtyje yra laktozės. **Sąveika.** Gali pasireikšti Zlynda ir kitų vaistinių preparatų, kurie yra mikroosmų fermentų induktoriai, sąveika. Dėl to gali padidėti lytinio hormonų klirensas ir tai gali sukelti protarpinį kraujavimą ir (arba) panaikinti kontraceptinį poveikį. Medžiagos, didinančios kontraceptinį hormonų klirensą (suzadinančios fermentus ir todėl mažinančios kontraceptinio poveikio veiksmingumą): barbitūratai, bozentanai, karbamazepinas, fenitoinas, primidonas, rifampicinas, vaistiniai preparatai nuo ŽIV ritonaviras, nevirapinas bei efavirenzas ir galbūt felbamatas, grizeofulvinas, okskarbazepinas, topiramatas ir augaliniai preparatai, kurių sudėtyje yra paprastosis jonažolės. Daug kartu su lytiniais hormonais vartojamų ŽIV proteazių inhibitorių (pvz., ritonaviro, neflavinoro) ir ne nukleozidinių atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (pvz., nevirapino, efavirenzo) derinių ir (arba) derinių su vaistinais preparatais nuo hepatito C viruso (HCV) (pvz., bocepreviru, telapreviru) gali padidinti arba sumažinti progesterinų koncentraciją kraujo plazmoje. Vaistinio preparato vartojimas kartu su stipriais ar vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais gali padidinti progesterono koncentraciją kraujo plazmoje. **Nepageidaujamas poveikis.** Dažnas (pasireiškia nuo ≥ 1/100 iki < 1/10): lytinio potraukio sutrikimas, nutoaikis sutrikimai, galvos skausmas, pykinimas, pilvo skausmas, spuogai, krūties diskomfortas, metroragija, kraujavimas iš makšties, dismenorėja, menstruacijų nereguliarumas, kūno svorio padidėjimas. **Registruotojas.** UAB Exeltis Baltics. Pakuotė. Zlynda tiekiamas kalendorinėse pakuotėse, kuriose yra 1, 3, 6 ar 13 lizdinųjų plokštelių po 28 tabletes. Receptinis vaistinis preparatas. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vkk.lt](mailto:NepageidaujamaR@vkk.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [HYPERLINK "http://www.vvkk.lt"](http://www.vvkk.lt) www.vvkk.lt. Daugiau informacijos galite rasti išsamioje preparato charakteristikų santraukoje <https://vapris.vvkk.lt>. Teksto parengimo data: 2021-07-14.

#### Šaltiniai:

1. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. Contraception. 2000 Jul;62(1):29-38. doi: 10.1016/S0020-7824(00)00133-5; 2. Rapkin A, Winer S. Drospirenone: a novel progestin. Expert OpinPharmacother 2007; 8(7):989-999; 3. Regidor PA. The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments. OncoTarget. 2018 Oct 2;9(77):34628-34638. doi: 10.18632/oncotarget.26015. eCollection 2018 Oct 2; 4. Duijkers JM, Heger-Mahn D, Drouin D, Colli E, Skouby S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. Contraception. 2016 Apr;93(4):303-309. doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.007; 5. Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding rate of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. ArchGynecolObstet. 2019 Dec;300(6):1805-1812. doi: 10.1007/s00404-019-05340-4; 6. Archer D, et al. Drospirenone-only oral contraceptive: results from a multicenter non-comparative trial of efficacy, safety and tolerability. Contraception 2015; november;92(5):439-444. doi: 10.1016/j.contraception.2015.07.014; 7. Palacios S, Colli E, Regidor PA. Multicenter, phase III trials on the contraceptive, tolerability and safety of a new drospirenone-only pill. ActaOsteoGynecolScand 2019. <https://doi.org/10.1111/avg.13688>; 8. Kimble T, Burke A, Barnhart K, Colli E, Archer D, Westho C. A 1-year Prospective, OPEN-label, multicenter, Phase 3 trial on the contraceptive and safety of a progestogen-only pill containing drospirenone 4 mg among women living in the USA. ContraceptionX. Volume 2, 2020. 100020. ISSN 2590-1516. <https://doi.org/10.1016/j.conx.2020.100020>. Accepted for publication: 9. Apter D, Entros E, Gemzell-Danielsson K, Klaus Peters K. Multicenter, open-label trial to assess the safety and tolerability of drospirenone 4.0 mg over 6 cycles in female adolescents, with a 7-cycle extension phase. Presented at: 19th FIGU World Congress of Paediatric and Adolescent Gynecology, Melbourne, VIC, 2019: 176; 10. Summary of product characteristics (SmPC) of product Zlynda 4 mg Imom obalené tablety, the latest text revision 04/2020, www. sukli.sk; 11. Exeltis®. Data on File. Analysis Report. Ariana Pharma; 12. Richter WH, Koytchev R, Kirkov V, Merki G, Colli E, Regidor PA. Comparative pharmacokinetic estimates of drospirenone alone and in combinations with ethinyl estradiol after single and repeated oral administration in healthy females. Contraception. 2019 Nov 21. pii: S0020-7824(19)30439-1. DOI: 10.1016/j.contraception.2019.10.001; 13. Duijkers JM, Heger-Mahn D, Drouin D, Colli E, Skouby S. Maintenance of ovulation inhibition with a new progestogen-only pill containing drospirenone after scheduled 24-h delays in pill intake. Contraception. 2016 Apr;93(4):303-309. doi: 10.1016/j.contraception.2015.12.007; 14. León Farma. CF111/107. Open label, non-comparative, single-centre study to evaluate the transfer of Drospirenone to breast milk after reaching steady state upon oral administration of LF 111 in healthy lactating female volunteers. 05 January 2015; Exeltis Data on file. CF111/107. 05 January 2015; 15. 10. Regidor PA, Colli E, Schindler AE. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 g per day. Gynecol Endocrinol. 2016 Sep;32(9):749-751. <https://doi.org/10.3109/09513590.2016.1161743>.



## Išvados

- Naujas kontraceptinis preparatas be estrogeninio komponento, sudarytas iš 4 mg nemikronizuoto drospirenono, yra inovatyvus produktas, turintis daug pranašumų, palyginti su kitais rinkoje esančiais geriamaisiais kontraceptikais.
- Kontraceptinis efektyvumas, matuojamas Perlo indeksu (0,73), yra didelis ir gali būti lyginamas su SKT efektyvumu. Antsvoris ir nutukimas neturi įtakos preparato poveikiui.
- Lyginant giliųjų venų trombinų embolijų riziką, *Zlynda* yra saugesnis kontraceptinis preparatas nei SKT. Atliekant klinikinius tyrimus su 4 mg nemikronizuoto drospirenono nebuvo užfiksuota nė vieno trombinų embolijų atvejo.
- *Zlynda* gali būti vartojamas visais moters reprodukcinio amžiaus tarpsniais ir yra saugus preparatas žindančioms, padidėjusios širdies ir kraujagyslių ligų rizikos grupei priskiriamoms moterims. Pagal PSO priskiriama I arba II tinkamumo kriterijų grupei.
- 24 + 4 *Zlynda* vartojimo režimas užtikrina patikimą menstruacinio ciklo kontrolę ir sumažina aciklinio kraujavimo dienų skaičių bei minimalizuoja kraujo netektį. Aciklinio kraujavimo dienų skaičius ir netekto kraujo kiekis *Zlynda* vartotojų grupėje yra gerokai mažesnis, palyginti su kitomis PT.
- Moterų pasitenkinimas šiuo kontraceptiniu preparatu labai didelis (96,5 proc.). Tik 91 iš 2 539 vartotojų (3,5 proc.), dalyvavusių klinikiniuose tyrimuose, nutraukė *Zlynda* vartojimą dėl menstruacinio ciklo sutrikimo [33].



## LITERATŪRA

1. Kaminsky P, Szpotanska M, Wielgos M. Cardiovascular risk, and the use of oral contraceptives. *Neuroendocrinol Lett* 2013; 34(7):101–105.
2. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Their Adv Drug Saf* 2014; 5(5): 201–213.
3. Cardo E, et al. Anticonceptivos orales. *Offarm* 2004; 23(9):81–86).
4. Potter L, Oakley, de Leon-Wong E, et al. Measuring Compliance Among Oral Contraceptives Users. *Family Plann Perspect* 1996, 28(4):154–158.
5. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO 2010.
6. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Cardiovascular disease and use of oral and injectable progestogen-only contraceptives and combined injectable contraceptives. *Contraception* 1998; 57:315–24.
7. Heinemann LA, Assmann A, DoMinh T, et al. Oral progestogen-only contraceptives and cardiovascular risk: results from the Transnational Study on Oral Contraceptives and the Health of young women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4:67–73.
8. Vasilakis C, Jick H, Mar Melero-Montes M. risk of idiopathic venous thromboembolism in users of progestogens alone. *Lancet* 1999; 354:1610–11.
9. White K, Potter JE, Hopkins K, et al. Contraindications to progestin only oral contraceptive pills among reproductive aged women. *Contraception* 2012;199–203.
10. McCann MF, Potter LS. Progestin-only oral contraception: a comprehensive review. *Contraception* 1994; 50 (Suppl. 1):S9–195.
11. Collaborative Study Group on the Desogestrel-containing Progestogen-only Pill. a double-blind study comparing the contraceptive efficacy, acceptability and safety of two progestogen-only pills containing desogestrel 75 mg/day or levonorgestrel 30 mg/day. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1998; 3:169–78.
12. Grimes DA, Lopez LM, O'Brien Pa, Raymond EG. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11:CD007541.
13. Porter C, Rees M. Bleeding problems and progestogen-only contraception. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002; 28:178–181.
14. Duijkers IJM, Heger-Mahn D, Drouin D, Skouby S. A randomised study comparing the effect on ovarian activity of a progestogen-only pill (POP) containing desogestrel and a new POP containing drospirenone in a 24/4 regimen. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*. 015; Early Online: 1–9.
15. De Melo N. Estrogen-free oral hormonal contraception: benefits of the progestin-only pill. *Women's Health* 2010; 6(5): 721-735.
16. Meade T, Haines A, North W, et al. Haemostatic, lipid, and blood-pressure profiles of women on oral contraceptives containing 50 µg or 30 µg oestrogen. *Lancet* 1977; 8045(2): 948–951.
17. Lidegaard O, Nielsen L, Skovlund C, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:6423.
18. Schargrodsky H, Hernández R, Champagne B, et al. CAR-MELA: Assessment of Cardiovascular Risk in Seven Latin American Cities. *Am J Med* 2008; 121(1): 58–65.
19. Grimes D, Lopez L, O'Brien P, et al. Progestin-only pills for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 11:1–31.
20. Cerazette. Summary of Product Characteristics. Merck Sharp & Dohme Limited, 2019.
21. Suhrn charakteristických vlastností lieku Zlynda 4 mg filmom obalené tablety, posledná revízia textu 2/2019, www.sukl.sk.
22. SPC Slynd; 2019.
23. Palacios S, Colli E, Regidor PA. A multicenter, double-blind, randomized trial on the bleeding profile of a drospirenone-only pill 4 mg over nine cycles in comparison with desogestrel 0.075 mg. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 2019; 300(6):1805–1812. doi: 10.1007/s00404-019-05340-4. Epub 2019 Nov 14.

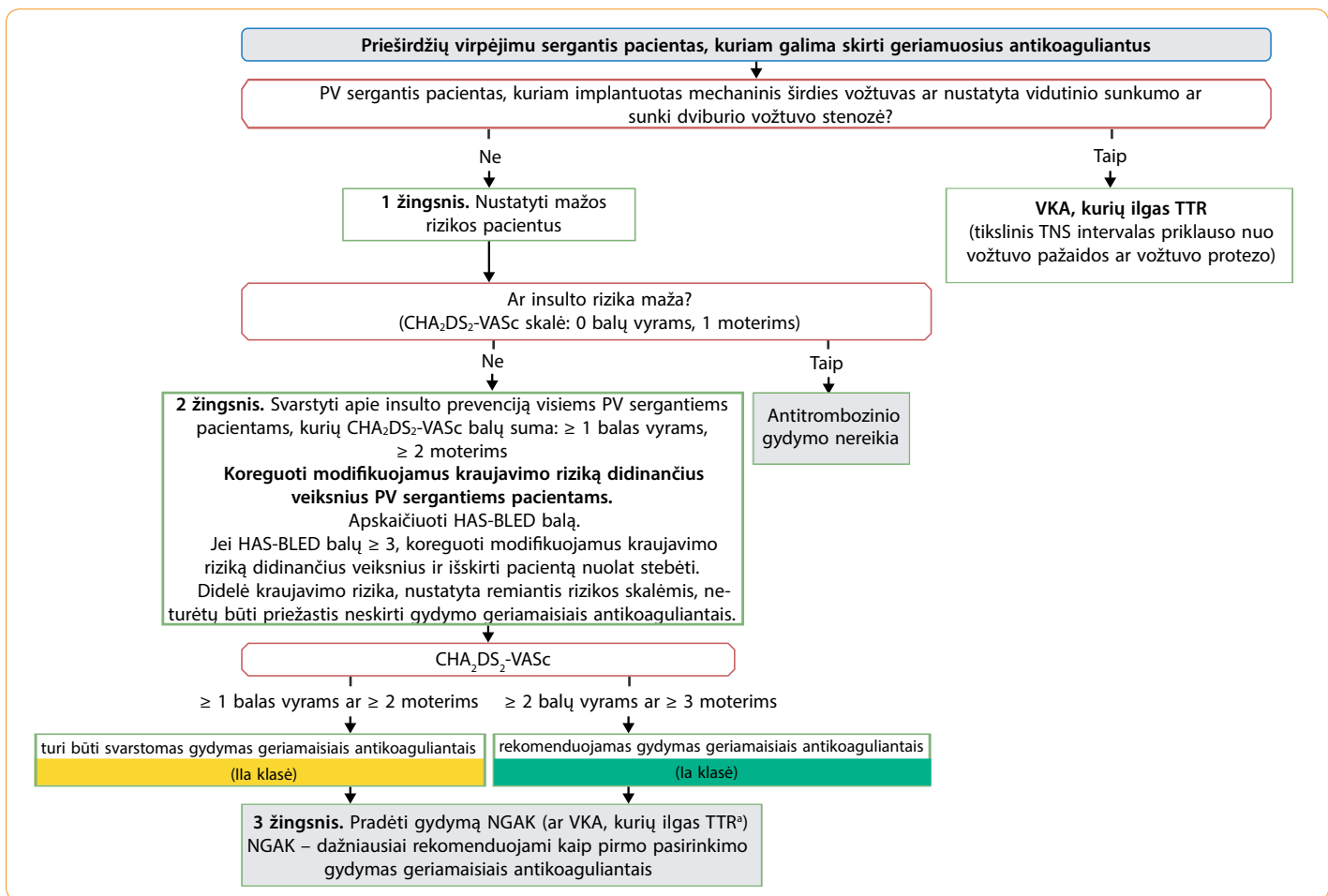
Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 30) – redakcijoje.

## IŠTRAUKOS IŠ 2020 M. EUROPOS KARDIOLOGŲ DRAUGIJOS PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMO DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO GAIRIŲ PATVIRTINTA LIETUVOS KARDIOLOGŲ DRAUGIJOS\*

### II dalis. (I dalis „Lietuvos gydytojo žurnale Ekspertų rekomendacijos“ Nr. 2)

Pastaraisiais metais pasiekta didelė PV diagnostikos ir gydymo pažanga, nauji įrodymai įtraukti į šį trečiąjį Europos kardiologų draugijos (EKD) PV gydymo gairių leidimą. 2016 m. EKD gairėse pristatyta 5 žingsnių PV gydymo koncepcija, taip siekiant palengvinti integruotą struktūrizuotą priežiūrą visiems PV pacientams. 2020 m. PV rekomendacijose pateikiamas ABC algoritmas (*Atrial Fibrillation Better Care*) yra šios koncepcijos tęsinys, padėsiantis dar labiau pagerinti struktūrizuotą PV sergančių pacientų gydymą, remtis paciento pasirinkimais ir pagerinti baigtis.

#### „A“ – ANTIKOAGULIACIJA



1 pav.

„A“ – Antikoaguliacijos / apsaugos nuo insulto: „PV 3 žingsnių“ algoritmas

<sup>a</sup>Jeigu svarstoma skirti VKA, naudotis SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> skale: jei balų suma tarp 0 ir 2 balų, galima skirti gydymą VKA (pvz., varfarinu) ar NGAK; jei balų suma > 2 balai, reikėtų dažniau konsultuoti VKA vartojančius pacientus, reguliariai tirti jų TNS arba skirti NGAK; siektinas TTR > 70 %.

CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija, amžius ≥ 75 metai, cukrinis diabetas, insultas, kraujagyslių liga, amžius 65–74 metai, moteriškoji lytis; HAS-BLED – arterinė hipertenzija, inkstų / kepenų funkcijos sutrikimas, insultas, kraujavimas anamnezėje ar polinkis kraujuoti, labilus TNS, amžius > 65 metai, vaistų / alkoholio vartojimas; TTR – protrombino laiko terapinių ribų rodiklis; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; PV – prieširdžių virpėjimas; SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> – moteriškoji lytis, amžius < 60 metų, anamnezė, gydymas (sąveikaujantys vaistai), tabako vartojimas, ne baltoji rasė (skalė); TNS – tarptautinis normalizuotas santykis; VKA – vitamino K antagonistai.

1 lentelė.

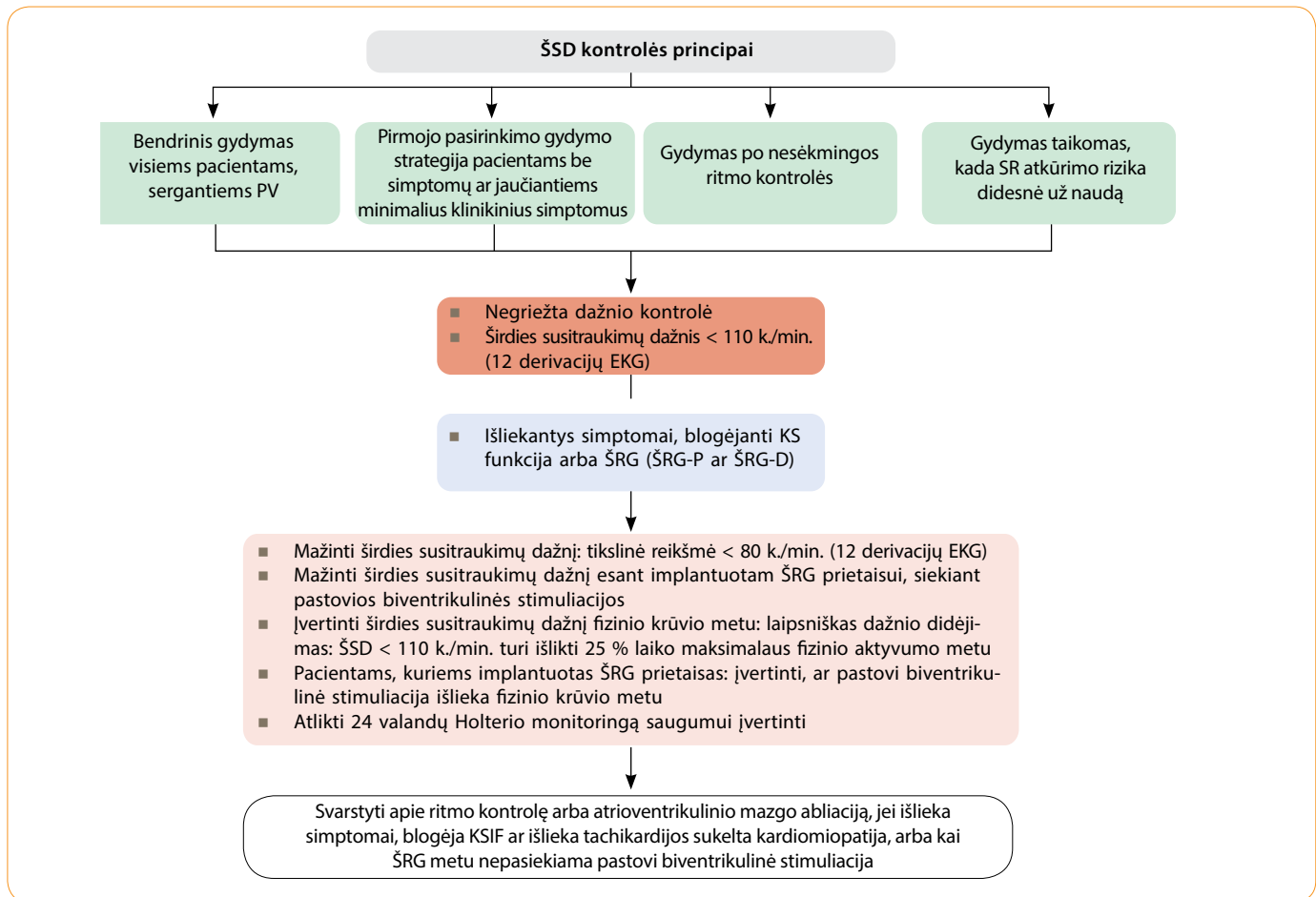
Ne vitamino K antagonistų geriamųjų antikoagulantų (NGAK) dozavimas

	Dabigatranas	Rivaroksabanas	Apiksabanas	Edoksabanas
Standartinė dozė	150 mg 2 k./d.	20 mg 1 k./d.	5 mg 2 k./d.	60 mg 1 k./d.
Mažesnė dozė	110 mg 2 k./d.			
Sumažinta dozė		15 mg 1 k./d.	2,5 mg 2 k./d.	30 mg 1 k./d.
Dozės sumažinimo kriterijai	Dabigatranas 110 mg 2 k./d. pacientams: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ≥ 80 metų</li> <li>■ kartu vartojantiems verapamilį</li> <li>■ esant padidėjusiai kraujavimo rizikai</li> </ul>	Kreatinino klirensas 15–49 ml/min.	Mažiausiai 2 iš 3 kriterijų: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ ≥ 80 metų</li> <li>■ kūno svoris ≤ 60 kg</li> <li>■ serumo kreatininas ≥ 1,5 mg/dl (133 μmol/l)</li> </ul>	Jeigu yra bent vienas: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ kreatinino klirensas 30–50 ml/min.</li> <li>■ kūno svoris ≤ 60 kg</li> <li>■ kartu vartojant dronederoną, ciklosporiną, eritromiciną ar ketokonazolą</li> </ul>

### Tromboembolinių komplikacijų prevencijos rekomendacijos PV atveju

Rekomendacijos	Klasė	Lygmuo
Pacientams, sergantiems PV, insulto prevencijai pirmiausia reikėtų rinktis NGAK, o ne VKA (išskyrus implantuoto mechaninio širdies vožtuvo ar vidutinio sunkumo ir sunkios dviburio vožtuvo stenozės atvejais).	I	A
Siekiant nustatyti „mažos insulto rizikos“ grupei priskiriamus pacientus, kuriems nereikalingas antitrombozinis gydymas, rekomenduojama naudoti rizikos veiksnius paremtą CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc insulto rizikos vertinimo skalę.	I	A
Insulto prevencija geriamaisiais antikoagulantais rekomenduojama pacientams, sergantiems PV, esant CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2 balų (vyrams) ir ≥ 3 balų (moterims).	I	A
Insulto prevencija geriamaisiais antikoagulantais svarstyti pacientams, sergantiems PV, esant CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 1 balų (vyrams) ir ≥ 2 balų (moterims). Gydymas turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į bendrą klinikinę naudą ir į paciento įsitikinimus bei prioritetus.	Ila	B
Kraujavimo rizikai įvertinti turėtų būti naudojama standartizuota HAS-BLED skalė, siekiant įvertinti koreguojamus kraujavimo riziką didinančius veiksnius bei nustatyti didelės kraujavimo rizikos grupei priskiriamus pacientus (HAS-BLED ≥ 3 balų), kuriems reikalinga intensyvesnė kontrolė.	Ila	B
Rekomenduojama periodiškai vertinti insulto bei kraujavimo riziką siekiant užtikrinti kompetentingus gydymo sprendimus (pvz., pradėti gydymą geriamaisiais antikoagulantais, kai pacientas nebepriskiriamas „mažos insulto rizikos“ grupei) bei koreguoti kraujavimą skatinančius veiksnius.	I	B
PV sergantiems pacientams, kuriems nustatoma maža insulto rizika, pakartotina rizika turėtų būti įvertinama praėjus 4–6 mėnesiams po pirminio įvertinimo.	Ila	B
Jeigu gydoma VKA, rekomenduojamas 2,0–3,0 tikslinis TNS intervalas bei individualus TTR ≥ 70 %.	I	B
Jeigu pacientams, gydomiems VKA, TNS terapines ribas yra pasiekę nepakankamą laiką (pvz., TTR < 70 %), rekomenduojami pasirinkimai yra:	I	B
■ Keisti į NGAK, užtikrinant gydymo režimo laikymąsi; arba		
■ Gerinti TTR (pvz., mokyti / konsultuoti pacientą, dažniau tirti TNS).	Ila	B
Pacientams, sergantiems PV, insulto prevencijai nerekomenduojamas gydymas vien antitrombotiniais vaistais (monoterapija aspirinu ar derinant jį su klopidogreliu).	III	A
Nesant kontraindikacijų vartoti geriamuosius antikoagulantus, nustatyta kraujavimo rizika neturėtų paveikti gydymo sprendimų skirti GAK insulto prevencijai.	III	A
Klinikinė PV forma (pvz., pirmąkart nustatytas, paroksizminis, persistuojantis, ilgalaikis persistuojantis, permanentinis) neturėtų daryti įtakos trombozių prevencijos indikacijoms.	III	B
<b>Rekomendacijos, susijusios su KPA uždarymu</b>		
Pacientams, sergantiems PV, insulto prevencijai gali būti svarstomas KPA uždarymas, kada yra ilgalaikio antikoagulantų vartojimo kontraindikacijų (pvz., intrakranijinis kraujavimas nesant koreguojamų priežasčių).	Ilb	B
Pacientams, sergantiems PV, insulto prevencijai gali būti svarstomas KPA uždarymas ar izoliavimas, jei jiems yra atliekama širdies operacija dėl kitų priežasčių.	Ilb	C

AKS – arterinis kraujo spaudimas; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc – širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija, amžius ≥ 75 metai, cukrinis diabetas, insultas, kraujagyslių liga, amžius 65–74 metai, moteriškoji lytis; HAS-BLED – arterinė hipertenzija, inkstų / kepenų funkcijos sutrikimas, insultas, kraujavimas anamnezėje, labilis TNS, amžius > 65 metai, vaistų / alkoholio vartojimas; KPA – kairiojo prieširdžio ausytė; TTR – protrombino laiko terapinių ribų rodiklis; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; PV – prieširdžių virpėjimas; SAME-TT<sub>2</sub>R<sub>2</sub> – moteriškoji lytis, amžius < 60 metų, gyvenimo anamnezė, gydymas (sąveikaujantys vaistai), tabako vartojimas, ne baltoji rasė (skalė); TNS – tarptautinis normalizuotas santykis; VKA – vitamino K antagonistai.



**2 pav.**  
Širdies susitraukimų dažnio kontrolės principai

EKG – elektrokardiograma; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; PV – prieširdžių virpėjimas; SR – sinusinis ritmas; ŠRG – širdį resinchronizuojantis gydymas; ŠRG-P – širdį resinchronizuojantis gydymas, tik stimuliacinė funkcija; ŠRG-D – širdį resinchronizuojantis gydymas su defibriliacine funkcija; ŠSD – širdies susitraukimų dažnis.

## „B“ – GERESNĖ SIMPTOMŲ KONTROLĖ

### Dažnio kontrolė

Dažnio kontrolė – neatsiejama PV gydymo dalis, dažnai jos pakanka siekiant palengvinti su PV susijusius kliniskus simptomus. Vis dėlto, tvirtų įrodymų, kokia ir kokio intensyvumo dažnio kontrolės strategija efektyviausia, yra labai mažai.

### Tikslinis / optimalus skilvelių susitraukimų dažnio intervalas

Optimalios širdies susitraukimų dažnio reikšmės pacientams, sergantiems PV, nėra aiškios. RACE II (*Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation*) klinikiniam atsitiktinių imčių tyrimui nustatyta, jog, remiantis suminėmis baigtimis, apjungiančiomis kliniskus įvykius, Niujorko širdies asociacijos (NSA) funkcinę klasę bei hospitalizacijų dažnį, nebuvo skirtumo tarp griežtos (tikslinis širdies susitraukimų dažnis < 80 k./min. ramybėsje ir < 110 k./min. vidutinio fizinio krūvio

metu) ir negriežtos (tikslinis širdies susitraukimų dažnis < 110 k./min.) dažnio kontrolės grupių, sergančių PV. Šie rezultatai sutapo su AFFIRM (*Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management*) ir RACE tyrimų išvadomis. Dėl šios priežasties negriežta dažnio kontrolė yra priimtina pradinio gydymo strategija, nepriklausomai nuo ŠN būklės (išskyrus dėl tachikardijos išsivysčiusią kardiomiopatiją), nebent simptomai nulemtų griežtesnę dažnio kontrolę (2 pav.).

### Vaistai

Farmakologinė dažnio kontrolė gali būti pasiekama skiriant beta adrenoblokatorius, digoksiną, diltiazemą, verapamilį arba jų derinius (2 lentelė). Kartais antiaritminiams vaistams taip pat būdingas dažnį mažinantis poveikis (pvz., amiodaronas, dronederonas, sotalolis), tačiau paprastai jie turėtų būti vartojami tik ritmo kontrolei. Vaisto parinkimas priklauso nuo klinikinių simptomų, gretutinių ligų ir galimų šalutinių poveikių (2 lentelė).

**Beta adrenoblokatoriai** dėl greito poveikio mažinant padidėjusį dažnį laikomi pirmo pasirinkimo dažnio kontrolės vaistais. Įdomu tai, jog prognozinė beta adrenoblokatorių nauda pacientams, sergantiems ŠN, kai sumažėjusi išstūmio frakcija (ŠNsIF), įrodyta pacientams, kuriems yra sinusinis ritmas, ir gali būti abejotina pacientams, sergantiems PV.

**Nedihidropiridininiai kalcio kanalo blokatoriai** (NDKKB) verapamilis ir diltiazemas užtikrina tinkamą dažnio kontrolę ir lengvina su PV susijusius simptomus, palyginti su beta adrenoblokatoriais. Mažos apimties tyrime su pacientais, kurių KSIF išlikusi, NDKKB išsaugojo tyrimo dalyvių fizinį pajėgumą bei sumažino B tipo natriurezinio peptido koncentraciją.

**Digoksinas ir digitoksinas** neveiksmingi pacientams, kuriems būdingas padidėjęs simpatinės nervų sistemos aktyvumas. Stebėsenos tyrimuose digoksino vartojimas siejamas su padidėjusiu mirtingumu tarp pacientų, sergančių PV. Tikėtina, jog šie rezultatai yra dėl pacientų atrankos ir sprendimo skirti šį preparatą šališkumo, o ne dėl paties digoksino žalos, nes jis dažniau skiriamas sunkesnės būklės pacientams. Mažos digoksino dozės gali būti susijusios su geresne prognoze.

**Amiodaronas** gali būti naudojamas kaip paskutinė priemonė, jei nepavyksta suvaldyti dažnio vaistų deriniais ir pacientams netinkama nemedikamentinė dažnio kontrolė, t. y. atrioventrikulinio mazgo abliacija bei stimuliacija, nepaisant ekstrakardinių nepageidaujamų vaisto poveikių (2 lentelė).

**2 lentelė.**

Dažnio kontrolei vartojami vaistai PV atveju<sup>a</sup>

	Intraveninės dozės	Geriamoji palaikomoji dozė	Kontraindikacijos
<b>Beta adrenoblokatoriai<sup>b</sup></b>			
Metoprololio tartratas	2,5–5 mg vienkartinė dozė; iki 4 dozių	25–100 mg 2 k./d.	Sergant bronchine astma, vartoti kardioselektyvius beta-1 adrenoblokatorius. Kontraindikuotini ūminio ŠN atveju ar esant anamnezėje sunkiam bronchospazmui
Metoprololio sukcinatas	–	50–400 mg 1 k./d.	
Bizoprololis	–	1,25–20 mg 1 k./d.	
Atenololis <sup>c</sup>	–	25–100 mg 1 k./d.	
Esmololis	500 µg/kg vienkartinė dozė per 1 min.; tęsti 50–300 µg/kg/min.	–	
Landiololis	100 µg/kg vienkartinė dozė per 1 min.; tęsti 10–40 µg/kg/min.	–	
Nebivololis	–	2,5–10 mg 1 k./d.	
Karvedilolis	–	3,125–50 mg 2 k./d.	
<b>Nedihidropiridininiai kalcio kanalo blokatoriai</b>			
Verapamilis	2,5–10 mg vienkartinė dozė per 5 min.	Nuo 40 mg 2 k./d. iki 480 mg (pailginto atpalaidavimo) 1 k./d.	Kontraindikuotina esant ŠN, kai sumažėjusi KSIF. Koreguoti dozes esant inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimui
Diltiazemas	0,25 mg/kg vienkartinė dozė per 5 min.; tęsti 5–15 mg/val.	Nuo 60 mg 3 k./d. iki 360 mg (pailginto atpalaidavimo) 1 k./d.	
<b>Glikozidai</b>			
Digoksinas	0,5 mg vienkartinė dozė (0,75–1,5 mg per 24 val. išdalijant mažesnėmis dozėmis)	0,0625–0,25 mg 1 k./d.	Didelės koncentracijos kraujo plazmoje siejamos su didesniais mirtingumo rodikliais. Tikrinti inkstų funkciją prieš pradedant gydymą, koreguoti dozę LIL sergantiems pacientams
Digitoksinas	0,4–0,6 mg	0,05–0,1 mg 1 k./d.	Didelės koncentracijos kraujo plazmoje siejamos su didesniais mirtingumo rodikliais
<b>Kiti</b>			
Amiodaronas	300 mg praskiedus 250 ml 5 % gliukozės tirpalo per 30–60 min. (geriausia per centrinės venos kateterį); tęsti 900–1200 mg praskiedus 500–1000 ml per centrinės venos kateterį	200 mg 1 k./d. po vaisto įsotinimo 3 × 200 mg per dieną 4 savaites, tęsti 200 mg kasdien <sup>d</sup> (mažinti kitų dažnį kontroliuojančių vaistų dozes pagal širdies susitraukimų dažnį)	Esant skydliaukės patologijai, vartoti tik tuomet, jei nėra kito pasirinkimo

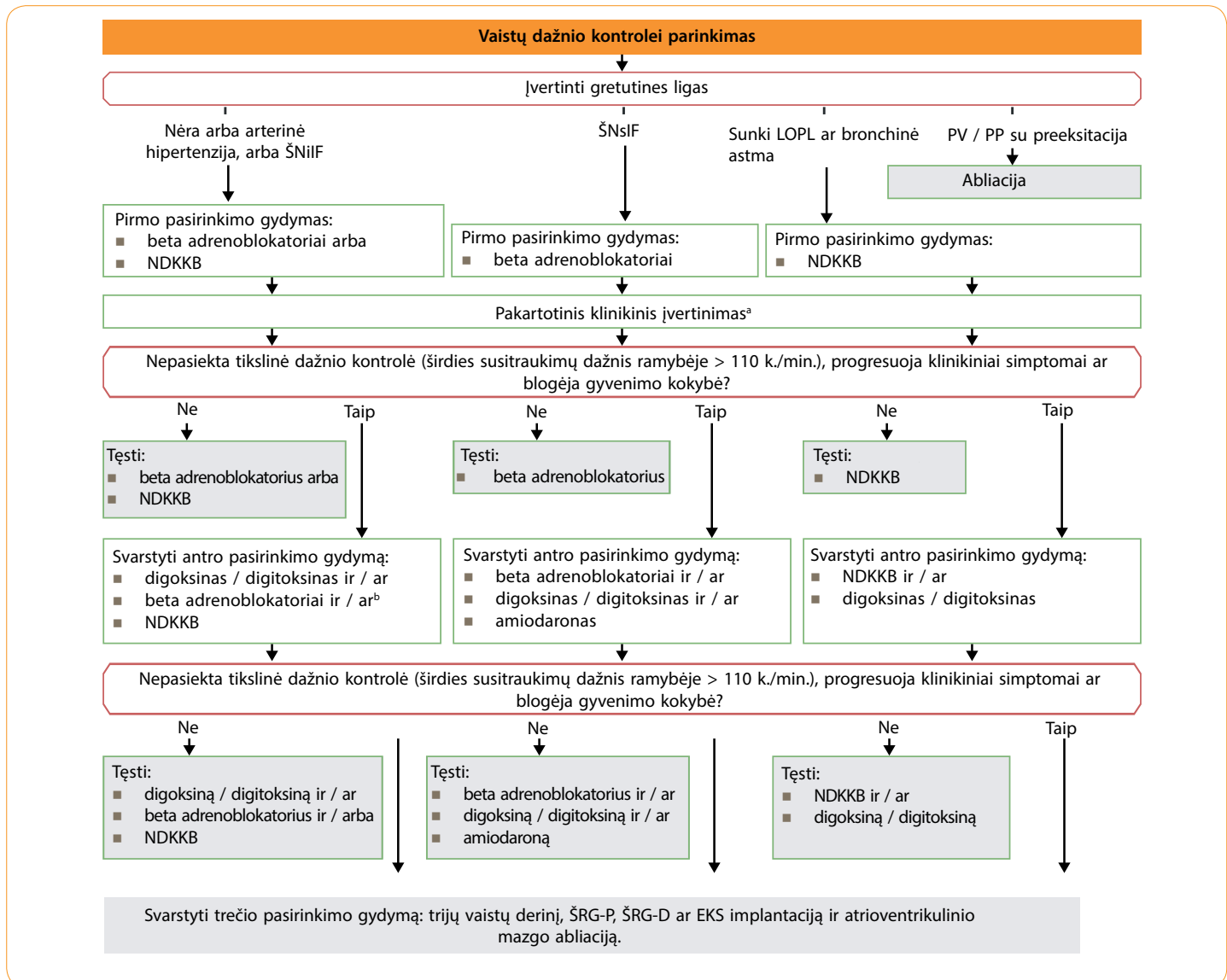
LIL – lėtinė inkstų liga; PV – prieširdžių virpėjimas; ŠN – širdies nepakankamumas; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija.

<sup>a</sup> Visi dažnio kontrolei naudojami vaistai (taip pat ir intraveninis amiodaronas) kontraindikuotini Volfo-Parkinsono-Vaito sindromo atveju.

<sup>b</sup> Yra ir kitų beta adrenoblokatorių, tačiau jie nerekomenduojami dažnio kontrolei PV atveju, todėl nėra minimi (pvz., propranololis, labetalolis).

<sup>c</sup> Nėra informacijos, susijusios su atenololiu; nereikėtų taikyti ŠNsIF atvejais.

<sup>d</sup> Įsotinimo vaistu režimas gali skirtis; skaičiuojant suminį įsotinimą, reikia įvertinti ir intraveninę dozę.



**3 pav.**

*Vaistų dažnio kontrolei parinkimas*

ŠNIF – širdies nepakankamumas, kai išlikusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; ŠNSIF – širdies nepakankamumas, kai sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; NDKKB – nedihidropiridininiai kalcio kanalo blokatoriai; PP – prieširdžių plazdėjimas; PV – prieširdžių virpėjimas; ŠRG – širdį resinchronizuojantis gydymas; ŠRG-P – širdį resinchronizuojantis gydymas, tik stimuliacinė funkcija; ŠRG-D – širdį resinchronizuojantis gydymas su defibriliacine funkcija; EKS – elektrokardiostimuliatorius.

<sup>a</sup> Atliekant pakartotinį klinikinį ištyrimą įvertinti širdies susitraukimų dažnį ramybėje, su PV / PP susijusius simptomus bei gyvenimo kokybę. Nepasiekus tikslinės dažnio kontrolės (širdies susitraukimų dažnis ramybėje > 110 k./min.), progresuojant kliniškiems simptomams ar blogėjant gyvenimo kokybei, apsvarstyti antro bei trečio pasirinkimo gydymą.

<sup>b</sup> Derinant beta adrenoblokatorius kartu su NDKKB, atlikti 24 valandų Holterio monitoringą siekiant įvertinti, ar nėra bradikardijos.

**Ritmo kontrolė**

„Ritmo kontrolės strategija“ apima sinusinio ritmo atkūrimą ir jo palaikymą, derinant įvairius gydymo metodus – kardioversiją, antiaritminių medikamentus, kateterinę abliaciją, kartu su adekvačia dažnio kontrole, antikoaguliaciniu gydymu ir visapusišku širdies ir kraujagyslių ligų profilaktiniu gydymu (remodeliacijos prevencija, taip pat gyvenimo būdo korekcija ir miego apnėjos gydymas).

**Indikacijos ritmo kontrolei**

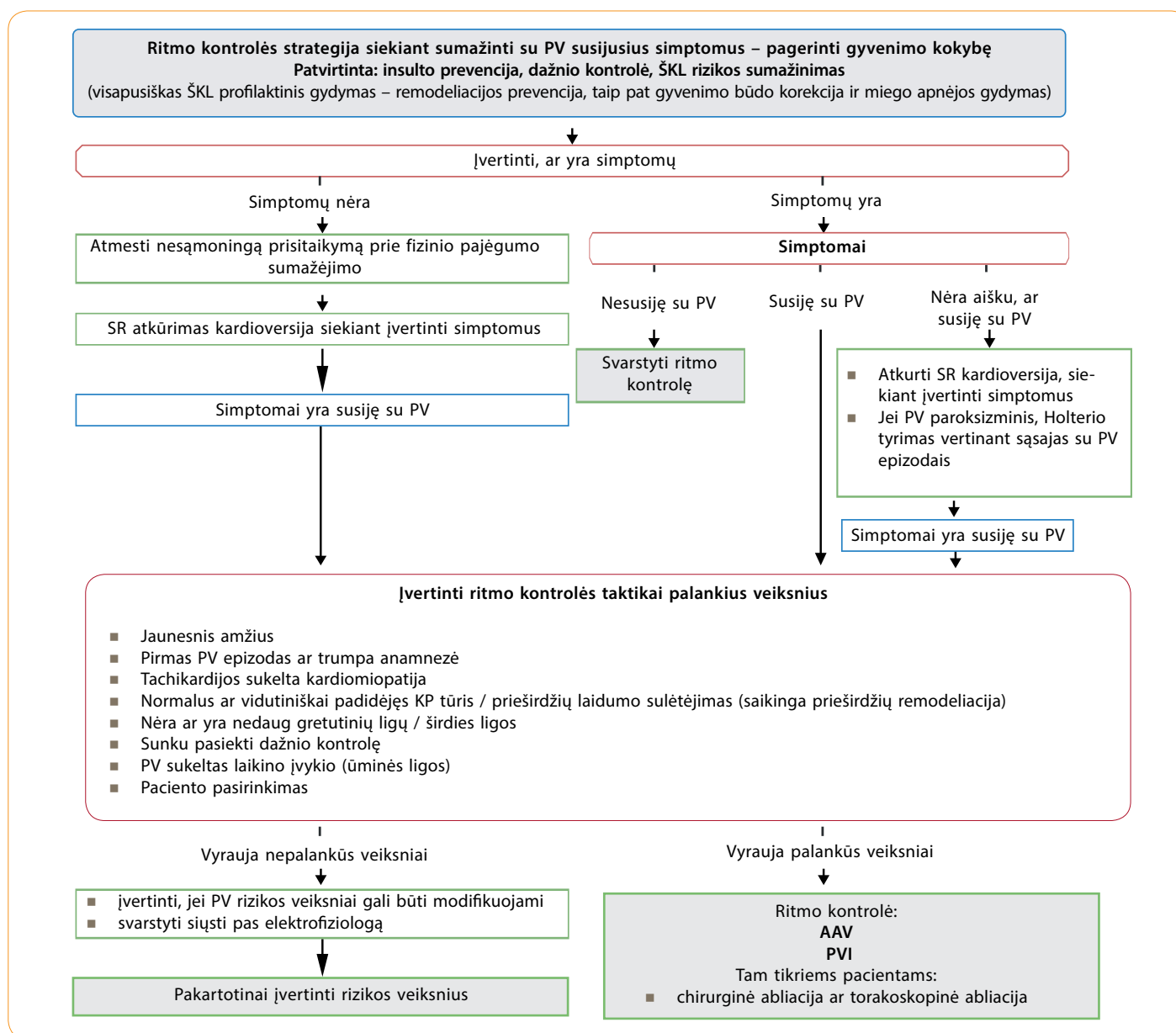
Remiantis šiuo metu turimais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais, pirminė ritmo kontrolės indikacija – sumažinti su PV susijusius simp-

tomus ir pagerinti gyvenimo kokybę. Jei nėra aišku, kokią įtaką PV daro simptomams ir gyvenimo kokybei, pirmiausia galima pabandyti atkurti sinusinį ritmą, kad būtų galima įvertinti atsaką į gydymą. Kadangi PV progresavimas susijęs su blogėjančia gyvenimo kokybe ir laikui bėgant tampa nebegrįžtamas, o gydymas mažiau efektyvus, ritmo kontrolė gali būti tinkamas pasirinkimas. Vyresnis amžius, persituojuojantis PV, buvęs insultas / praeinantis smegenų išemijos priepuolis yra nepriklausomi prognoziniai PV progresavimo veiksniai, kuriuos reikėtų apsvarstyti renkantis gydymo strategiją. Daugeliui pacientų, siekiant apsaugoti nuo PV progresavimo, turėtų būti apsvarstyta ankstyva intervencija, apimant ir optimalų rizikos veiksnių valdymą.

## Rekomendacijos skilvelių susitraukimų dažnio kontrolei pacientams, sergantiems PV

Rekomendacijos	Klasė	Lygmuo
Beta adrenoblokatoriai, diltiazemas arba verapamilis rekomenduojami kaip pirmo pasirinkimo vaistai kontroliuoti širdies susitraukimų dažnį esant PV, kai KSIF $\geq 40\%$ .	I	B
Beta adrenoblokatoriai ir / ar digoksinas rekomenduojami širdies susitraukimų dažnio kontrolei esant PV, kai KSIF $< 40\%$ .	I	B
Gydymas skirtingų grupių vaistų <sup>a</sup> deriniais turėtų būti svarstomas, jei vienu vaistu nepasiekiamas tikslinis širdies susitraukimų dažnis.	IIa	B
Pradinis dažnio korekcijos tikslinis širdies susitraukimų dažnis ramybėje turėtų būti laikomas $< 110$ k./min. (t. y. nuosaiki dažnio kontrolė).	IIa	B
Atrioventrikulinio mazgo abliacija turi būti svarstoma, kai pacientui neveiksmingas intensyvus dažnį ir ritmą koreguojantis gydymas arba pacientas jo netoleruoja ir yra netinkamas ritmo kontrolei atliekant KP abliaciją, įvertinant tai, jog pacientas taps priklausomas nuo EKS.	IIa	B
Pacientams, kuriems yra nestabili hemodinamika arba ženkliai sumažėjusi KSIF, greitai širdies susitraukimų dažnio kontrolei gali būti svarstoma amiodarono infuzija į veną.	IIb	B

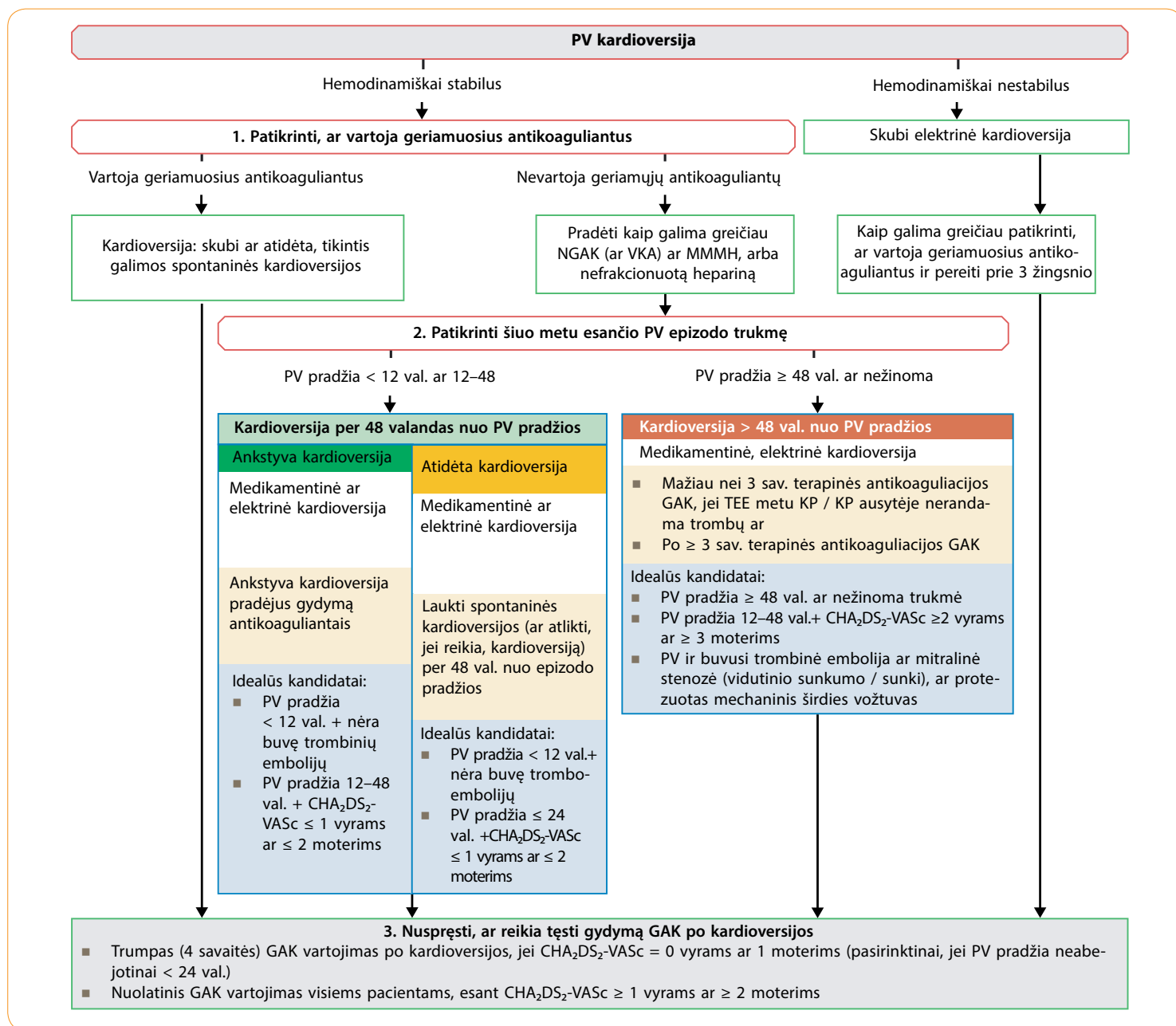
<sup>a</sup> Skiriant beta adrenoblokatorius kartu su verapamiliu ar diltiazemu, reikia atlikti 24 valandų EKG monitoringą siekiant įvertinti, ar nėra bradikardijos.  
EKG – elektrokardiograma; KP – kairysis prieširdis; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; PV – prieširdžių virpėjimas, EKS – elektrokardiostimuliatorius.



4 pav. Ritmo kontrolės strategija

PV – prieširdžių virpėjimas; ŠKL – širdies ir kraujagyslių ligos; KP – kairysis prieširdis; AAV – antiaritminiai vaistai; PVI – plautinių venų izoliacija.





**5 pav.**

Sprendimas dėl kardioversijos esant PV, remiantis klinika, PV pradžia, geriamųjų antikoaguliantų vartojimu, insulto rizikos veiksniais

PV – prieširdžių virpėjimas; TEE – transtorakalinė echokardiografija; KP – kairysis prieširdis; MMMH – mažos molekulinės masės heparinas; GAK – geriamieji antikoaguliantai.

### Stebėjimo tikslai po atliktos PV kardioversijos

Anksti nustatyti PV atkrytį EKG po kardioversijos
Ritmo kontrolės efektyvumo nustatymas vertinant simptomus
Proaritmijos rizikos monitoringas, reguliariai stebint PR, QRS, QTc intervalus pacientams, skiriant I ar III klasės antiaritminius vaistus
Santykio tarp simptomų ir nepageidaujamo gydymo poveikio įvertinimas, atsižvelgiant į gyvenimo kokybę ir simptomus
Su PV susijusių būklių ir su antiaritminiais vaistais susijusių nepageidaujamų poveikių įtakos širdies ir kraujagyslių sistemos būklėms bei kairiojo skilvelio funkcijai įvertinimas
Būklių, palaikančių sinusinį ritmą, optimizavimas, apimant ir širdies ir kraujagyslių ligų rizikos valdymą (arterinio kraujo spaudimo kontrolė, širdies nepakankamumo gydymas, kardiorespiracinio treniruotumo didinimas ir kitos priemonės)

EKG – elektrokardiograma; PV – prieširdžių virpėjimas.

3 lentelė.

Antiaritminiai vaistai medikamentinei kardioversijai

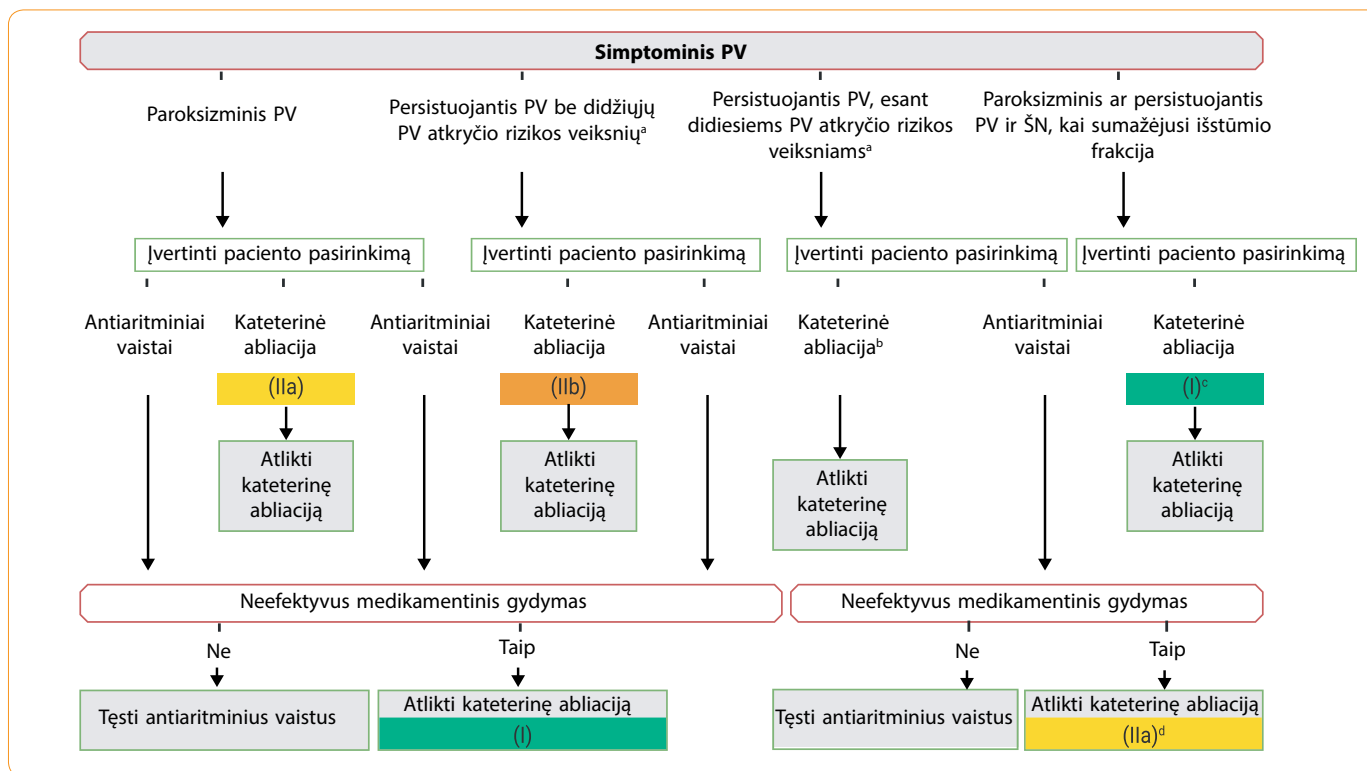
Vaistas	Vartojimo būdas	Pradinė dozė kardioversijai	Tolesnis dozavimas	Efektivumas ir tikėtinas laikas iki sinusinio ritmo atkūrimo	Kontraindikacijos, rizika, pastabos
Flekainidas	geriamasis i/v	200–300 mg 2 mg/kg per 10 min.	–	Bendras: 59–78 % (51 % po 3 val., 72 % po 8 val.)	Nevartoti esant išeminei širdies ligai ir / ar reikšmingai struktūrinei širdies ligai Hipotenzija, prieširdžių plazdėjimas laidumu 1:1 Flekainidas gali lemti saikų QRS pailgėjimą <b>Nenaudoti</b> prieširdžių plazdėjimo medikamentinei kardioversijai
Propafenonas	geriamasis i/v	450–600 mg 1,5–2 mg/kg per 10 min.	–	Geriamasis: 45–55 % po 3 val., 69–78% po 8 val. i/v: 43–89 % Iki 6 val.	
Vernakalantas	i/v	3 mg/kg per 10 min.	2 mg/kg per 10 min. (10–15 min. po pradinės dozės)	< 1 val. (50 % atkūrimų per 10 min.)	Nevartoti pacientams, sergantiems arterine hipotenzija (sistolinis AKS < 100 mm Hg), neseniai įvykęs ŪVAS (iki 1 mėn. po įvykio), III–IV NSA funkcinės klasės ŠN, pailgėjęs QT ar ženkliai aortos stenozė Gali sukelti arterinę hipotenziją, QT intervalo pailgėjimą, QRS praplitimą ar trumpalaikę skilvelinę tachikardiją
Amiodaronas	i/v	5–7 kg/kg per 1–2 val.	50 mg/val. (maks. 1,2 g/24 val.)	44 % (8–12 val. iki kelių parų)	Gali sukelti flebitą (leisti į didelę periferinę veną, vengti skirti i/v ilgiau nei 24 val., rekomenduojama naudoti infuzinę pompą (praskiedus) Gali sukelti hipotenziją, bradikardiją / atrioventrikulinę blokadą, QT pailgėjimą Tik jei nėra kitų pasirinkimų esant hipertiroidizmui (tirotoksikozės rizika)
Ibutilidas	i/v	1 mg per 10 min. 0,01 mg/kg, jei kūno masė < 60 kg	1 mg per 10 min. (10–20 min. po pradinės dozės)	31–51 % (PV) 63–73 % (PP) ~ 1 val.	Efektīvus kardioversijai esant prieširdžių plazdėjimui Neturėtų būti vartojamas esant pailgėjusiam QT, ženkliai kairiojo skilvelio hipertrofijai ar mažai kairiojo skilvelio išstūmio frakcijai Turėtų būti vartojamas kardiologinio profilio skyriuje, kadangi gali sukelti QT pailgėjimą, polimorfinę skilvelinę tachikardiją ( <i>torsades de pointes</i> ) EKG monitoringas mažiausiai 4 valandas po skyrimo, siekiant pastebėti proaritminių poveikį

AKS – arterinis kraujospūdis; EKG – elektrokardiograma; NSA – Niujorko širdies asociacija; PP – prieširdžių plazdėjimas; PV – prieširdžių virpėjimas; ŠN – širdies nepakankamumas, ŪVAS – ūminis vainikinių arterijų sindromas.

## Kardioversijos rekomendacijos

Rekomendacijos	Klasė	Lygmuo
Medikamentinei neseniai nustatyto PV kardioversijai rekomenduojamas vernakalantas i/v (išskyrus pacientus, kurie neseniai patyrė ŪVAS ar serga sunkiu ŠN) ar flekainidas, ar propafenonas (išskyrus pacientus, sergančius sunkia struktūrine širdies liga).	I	A
Intraveninis amiodaronas rekomenduojamas kardioversijai pacientams, sergantiems ŠN ar struktūrine širdies liga, jei pagal klinikinę situaciją atidėta kardioversija yra priimtina.	I	A
PV kardioversija (medikamentinė ar elektrinė) rekomenduojama simptominiams pacientams, kuriems yra persistuojantis PV, kaip dalis ritmo kontrolės terapijos.	I	B
Medikamentinė kardioversija indikuotina tik pacientams, kurių stabilus hemodinamika, įvertinus trombinų embolijų riziką.	I	B
Paruošiamasis gydymas amiodaronu, flekainidu, ibutilidu ar propafenonu turi būti svarstomas tam, kad padidėtų elektrinės kardioversijos sėkmės tikimybė.	IIa	B
Atrinktiems pacientams, esant nedažniems ir neseniai prasidėjusiems PV, nesergantiems ženklia struktūrine arba išemine širdies liga, turėtų būti svarstoma vienkartinė savarankiškai išgeriama flekainido arba propafenono dozė („tabletės kišenėje metodika“) kaip paciento atliekama kardioversija, tačiau tik įvertinus šio metodo efektyvumą ir saugumą.	IIa	B
Jei yra sinusinio mazgo silpnumo sindromas, atrioventrikulinio laidumo sutrikimų ar pailgėjęs QTc (> 500 ms), pacientams medikamentinė kardioversija neturėtų būti bandoma, nebent buvo įvertinta proaritmijos ir bradikardijos rizika.	III	C

PV – prieširdžių virpėjimas; ŪVAS – ūminis vainikinių arterijų sindromas; ŠN – širdies nepakankamumas.



6 pav.

Indikacijos kateterinei abliacijai, esant simptominiam PV

KP – kairysis prieširdis; PV – prieširdžių virpėjimas; ŠN – širdies nepakankamumas.

<sup>a</sup> Ženkliai padidėjęs KP tūris, senyvas amžius, ilga PV trukmė, inkstų nepakankamumas ir kiti širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniai.

<sup>b</sup> Esant retoms individualioms aplinkybėms, kateterinė abliacija gali būti kruopščiai apsvaistoma kaip pirmaeilis gydymo būdas.

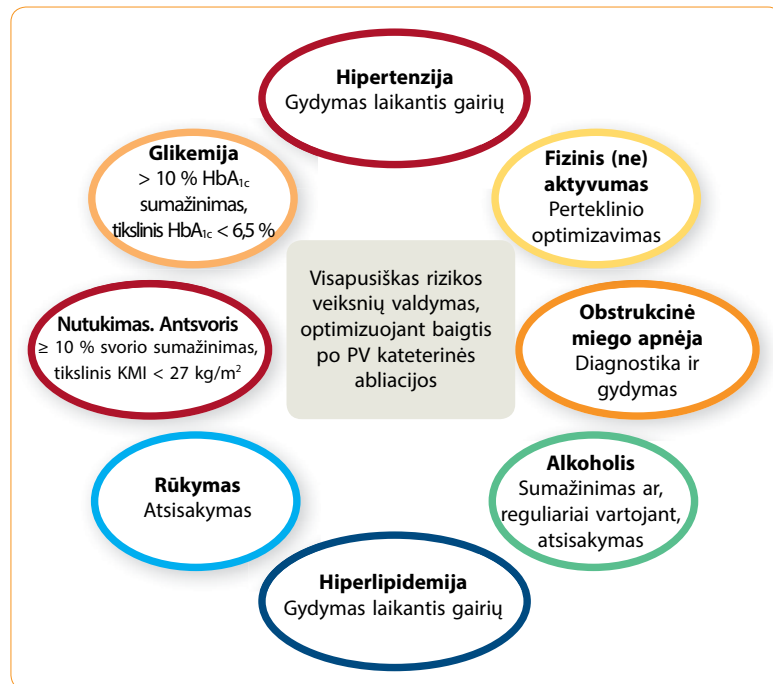
<sup>c</sup> Rekomenduojama grįžtamajai KS disfunkcijos remodeliacijai, kai tachikardijos sukelta kardiomiopatija yra labai tikėtina.

<sup>d</sup> Išgyvenamumui pagerinti ir sumažinti hospitalizacijų skaičių.

## Insulto prevencijos rekomendacijos prieš kardioversiją ir po kardioversijos

Rekomendacijos	Klasė	Lygmuo
PV sergantiems pacientams, kuriems atliekama kardioversija, rekomenduojami NGAK, kurių saugumas ir veiksmingumas yra panašūs kaip ir varfarino (bent jau ne mažesni).	I	A
Esant PP / PV prieš numatomą kardioversiją mažiausiai 3 savaites rekomenduojama efektyvi antikoaguliacija.	I	B
Siekiant ekskliuduoti širdies trombus TEE yra rekomenduojama kaip alternatyva 3 savaičių ikiprocedūrinei antikoaguliacijai, jei yra planuojama ankstyva kardioversija.	I	B
Pacientams, kuriems yra insulto rizika, rekomenduojamas ilgalaikis geriamųjų antikoagulantų vartojimas po kardioversijos remiantis ilgalaikės antikoaguliacinės terapijos rekomendacijomis, nepriklausomai nuo kardioversijos būdo, akivaizdžiai išlaikomo sinusinio ritmo ar PV, apibūdinamo kaip „pirmą kartą diagnozuotas epizodas“.	I	B
Pacientams, kuriems TEE metu nustatomas trombas, prieš PV kardioversiją yra rekomenduojama mažiausiai 3 savaičių efektyvi antikoaguliacija.	I	B
Rekomenduojama pacientams ypač pabrėžti, koks svarbus nepertraukiamas gydymas NGAK tiek prieš kardioversiją, tiek po jos.	I	C
Efektyvi antikoaguliacija turėtų būti pradėta kuo greičiau prieš kiekvieną PV ar PP kardioversiją.	Ila	B
Ankstyva kardioversija gali būti atliekama be TEE pacientams, kurių PV trukmė < 48 val.	Ila	B
Pacientams, kurių PV trukmė > 24 val., atlikus kardioversiją, terapinė antikoaguliacija turėtų būti tęsiama mažiausiai 4 savaites, net po sėkmingos kardioversijos grąžinus sinusinį ritmą (po 4 savaičių sprendimą dėl ilgalaikio gydymo GAK nulemia insulto rizikos veiksnių buvimas).	Ila	B
Jei TEE metu randamas trombas, prieš numatomą kardioversiją turėtų būti svarstoma pakartotinė TEE įsitikinti, jog trombas išnyko.	Ila	C
Esant PV trukmei neabejotinai ≤ 24 val. ir labai mažai insulto rizikai (CHA <sub>2</sub> -DS <sub>2</sub> -VASc balas 0 vyrams ar 1 moterims), pokardioversinės 4 savaičių antikoaguliacijos galima atsisakyti.	Ilb	C

CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc – širdies nepakankamumas, arterinė hipertenzija, amžius ≥ 75 metai, cukrinis diabetas, insultas, kraujagyslių liga, amžius 65–74 metai, moteriškoji lytis; GAK – geriamieji antikoagulantai; PV – prieširdžių virpėjimas; PP – prieširdžių plazdėjimas; TEE – transezofaginė (perstemplinė) echokardiografija; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai.



7 pav.

PV rizikos veiksniai, prisidedantys prie nenormalaus substrato vystymosi ir lemiantys blogesnius rezultatus taikant ritmo kontrolės strategiją

## Gydymo antiaritminiais vaistais principai

Gydymo AAV tikslas – sumažinti su PV susijusius simptomus.

AAV efektyvumas palaikant sinusinį ritmą yra vidutinis.

Kliniškai efektyvus gydymas AAV gali sumažinti PV pasikartojimo tikimybę, tačiau negarantuoja, kad PV nepasikartos.

Jei vienas AAV neturi poveikio, kliniškai priimtinas efektas gali būti pasiektas kitu vaistu.

Vaistų sukelta proaritmija ar nepageidaujami ekstrakardiniai poveikiai yra dažni.

Saugumo, bet ne efektyvumo vertinimas turi pirmiausia nulemti AAV pasirinkimą.

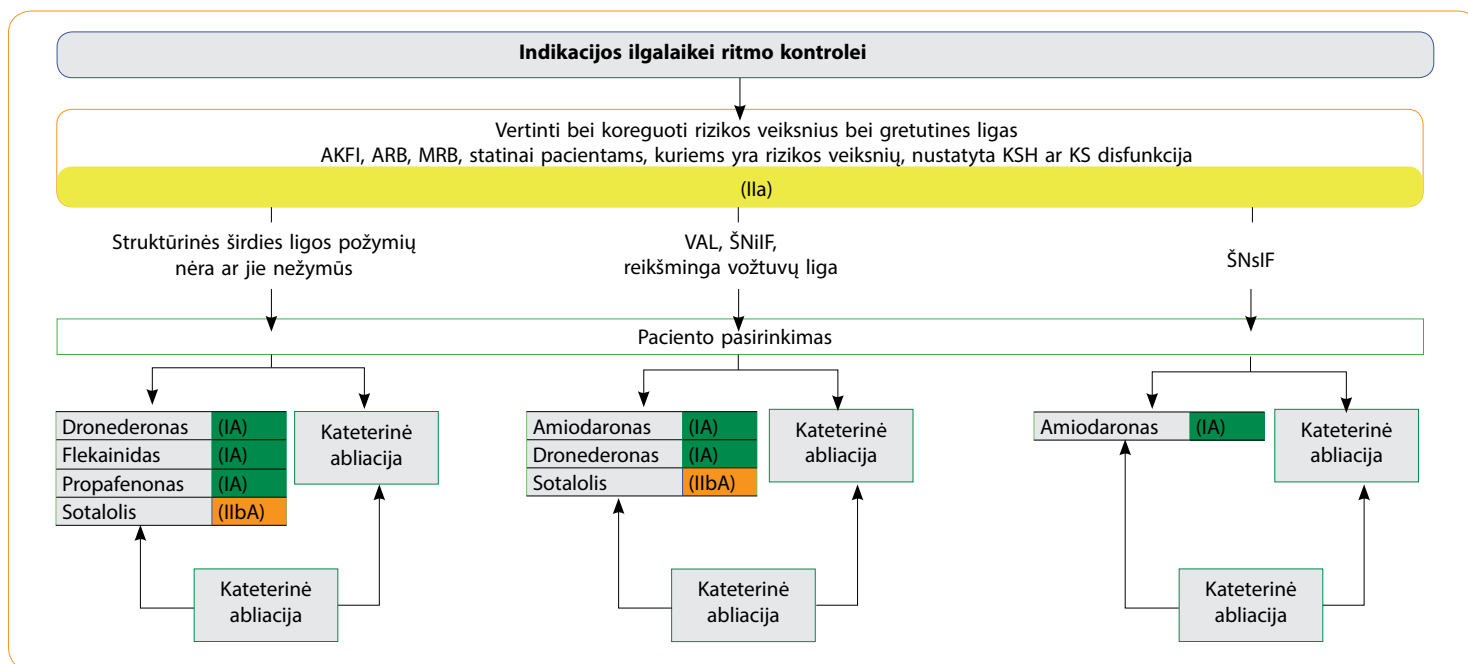
AAV – antiaritminiai vaistai; PV – prieširdžių virpėjimas.

### 4 lentelė.

Antiaritminiai vaistai PV sergantiems pacientams ilgalaikiam sinusinio ritmo palaikymui

Medikamentas	Vartojimo būdas	Dozė	Kontraindikacijos / įspėjimai / komentarai
Amiodaronas	Geriamasis	200 mg 3 k./d. ilgiau nei 4 savaites, po to 200 mg 1 k./d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Efektyviausias AAV</li> <li>■ Mažesnis PV pasikartojimo dažnis, palyginti su sotaloliu ar dronederonu</li> <li>■ Sumažina skilvelių susitraukimų dažnį (10–12 k./min.), saugus esant ŠN</li> <li>■ Atsargiai vartoti su kitais QT intervalą ilginančiais vaistais</li> <li>■ Vartojimas kartu su VKA ir digitaliu (jų dozės turėtų būti sumažintos)</li> <li>■ Vartojant su statiniais didina miopatijos riziką</li> <li>■ Reikalingas reguliarus kepenų, plaučių ir skydliaukės tyrimas dėl toksinio poveikio</li> <li>■ Turi AV mazgo laidumą mažinančių savybių, bet neturėtų būti vartojamas kaip pirmo pasirinkimo dažnio kontrolei</li> <li>■ QT pailgėjimas dažnas, tačiau retai susijęs su <i>torsade de pointes</i> (&lt; 0,5 %)</li> <li>■ Vartojimas turėtų būti nutrauktas, esant per dideliu QT pailgėjimui (&gt; 500 ms)</li> <li>■ EKG atlikti pradėjus vartoti vaistą ir po 4 savaičių</li> <li>■ Kontraindikuotinas pasireiškus hipertiroidizmui</li> <li>■ Dėl dažnų šalutinių ekstrakardinių poveikių amiodarono vartojimą gali tekti nutraukti, todėl jis yra antraeilis pasirinkimas, jei yra kitų pasirinkimų</li> </ul>
Flekainidas  Pailginto veikimo flekainidas	Geriamasis	100–200 mg 2 k./d. 200 mg 1 k./d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Efektyvus PV pasikartojimo prevencijai</li> <li>■ Neturėtų būti vartojamas esant KrKl &lt; 35 ml/min./1,73m<sup>2</sup> ir reikšmingoms kepenų ligoms</li> <li>■ Abu yra kontraindikuotini esant IŠL ar sumažėjusiai KSIF</li> <li>■ Turėtų būti nutrauktas vartoti esant QRS pailgėjimui &gt; 25 % nuo pradinės reikšmės ir pacientams esant KHKB ar bet kokiai kitai blokada &gt; 120 ms</li> <li>■ Atsargiai skirti esant sinusinio arba AV mazgo laidumo sutrikimui</li> <li>■ CYP2D6 inhibitoriai didina koncentraciją plazmoje</li> <li>■ Gali pailginti PP ciklą ir dėl to išprovokuoti 1:1 atrioventrikulinį laidumą bei skilvelių dažnio padidėjimą. Ši rizika gali būti sumažinta kartu skiriant atrioventrikulinį mazgą blokuojančius vaistus, tokius kaip BAB ar nedihidropiridininis KKB</li> <li>■ Pacientams, tinkamai atrinktiems vertinant polinkį į proaritmijas, tiek flekainido, tiek propafenono vartojimas yra susijęs su maža proaritmijų rizika</li> <li>■ Užrašyti EKG prieš vaisto vartojimą ir po 1–2 savaičių</li> </ul>
Propafenonas  Pailginto veikimo propafenonas	Geriamasis	150–300 mg 3 k./d. 225–425 mg 2 k./d. (propafenonas pailginto veikimo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Neturėtų būti skiriamas pacientams, sergantiems reikšminga inkstų ar kepenų liga, IŠL, esant sumažėjusiai KS sistolinei funkcijai, astmai</li> <li>■ Turėtų būti nutrauktas vartoti esant QRS pailgėjimui &gt; 25 % nuo pradinės reikšmės ir esant KHKB ar bet kokiai kitai blokada &gt; 120 ms</li> <li>■ Atsargiai skirti esant sinusinio arba AV mazgo laidumo sutrikimams</li> <li>■ Vartojant kartu didina varfarino / acenokumarino ir digoksino koncentraciją</li> <li>■ Gali pailginti PP ciklo ilgį ir dėl to išprovokuoti 1:1 atrioventrikulinį laidumą bei skilvelių dažnio padidėjimą. Užrašyti EKG prieš vaisto vartojimą ir po 1–2 savaičių</li> </ul>
Dronederonas	Geriamasis	400 mg 2 k./d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Efektyvumas ritmo kontrolei mažesnis nei amiodarono, tačiau turi labai mažai ekstrakardinių šalutinių poveikių</li> <li>■ Mažina mirtingumo ir hospitalizavimo riziką esant paroksizminiam ar persistuojančiam PV ar PP ir gretutinėms širdies ir kraujagyslių ligoms</li> <li>■ Susijęs su padidėjusiu mirštamumu esant dekompenсуotam ŠN ar permanentiniam PV</li> <li>■ Dronederonas turi patikimiausius saugumo duomenis, todėl gali būti pirmo pasirinkimo vaistas, tačiau neindikuotinas pacientams, sergantiems ŠN ir permanentiniu PV</li> <li>■ Neturėtų būti skiriamas esant III ar IV klasės ar nestabiliu ŠN, derinant su QT intervalą ilginančiais vaistais ar stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., verapamilis, diltiazemas) ir pacientams, kurių KrKl &lt;30 ml/min.</li> <li>■ Kontraindikuotina vartoti kartu su dabigatranu</li> <li>■ Vartojamas su digoksinu gali gerokai padidinti plazmos digoksino koncentraciją</li> <li>■ Vartojant su digitaliu ar BAB, reikėtų sumažinti jų dozes</li> <li>■ Reikėtų nutraukti ženkliai pailgėjus QT intervalui (&gt;500 ms ar pailgėjus &gt; 60 ms)</li> <li>■ Saikus serumo kreatinino padidėjimas yra dažnas ir atspindi vaisto sukeltą KrKl sumažėjimą, o ne trinkančią inkstų funkciją</li> <li>■ Mažina laidumą pro AV mazgą</li> </ul>
Sotalolis (d, l)	Geriamasis	80–160 mg 2 k./d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tik III klasės poveikis pasireiškia vartojant &gt; 160 mg per parą</li> <li>■ Įvertinus jo saugumą ir efektyvumą bei potencialias vaisto alternatyvas, sotalolį reikėtų vartoti atsargiai</li> <li>■ Neturėtų būti vartojamas esant ŠN, kai sumažėjusi KSIF, reikšminga KSH, pailgėjusiam QT, astmai, hipokalemijai ar KrKl &lt; 30 ml/min.</li> <li>■ Su doze susijusi <i>torsade de pointes</i> gali pasireikšti &gt; 2 % pacientų</li> <li>■ Vartojimas turėtų būti nutrauktas pailgėjus QT (&gt; 500 ms ar &gt; 60 ms)</li> <li>■ Neturėtų būti vartojamas, jei KrKl &lt; 50 ml/min.</li> <li>■ Kalio kanalus blokuojantis poveikis stiprėja didinant dozę, kartu didėja ir skilvelinių aritmijų rizika</li> <li>■ EKG atlikti prieš vaisto vartojimą ir po 1–2 savaičių</li> </ul>
Dizopiramidas	Geriamasis	100–400 mg 2 ar 3 k./d. (maksimali dozė 800 mg/24 val.	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Susijęs su reikšmingai didesniu mirštamumu ir retai naudojamas ritmo kontrolei esant PV. Neturėtų būti vartojamas esant struktūrinei širdies ligai</li> <li>■ Gali būti naudingas esant „n. vagus nulemtam“ PV, atsirandančiam sportininkams miego metu</li> <li>■ Mažina KS nutekamojo trakto obstrukciją ir mažina simptomus pacientams, sergantiems HKMP</li> </ul>

AAV – antiaritminis vaistas; PV – prieširdžių virpėjimas; ŠN – širdies nepakankamumas; VKA – vitamino K antagonistas; KrKl – kreatinino klirensas; EKG – elektrokardiograma; KHKB – kairės Hiso pluošto kojų blokada; KKB – kalčio kanalų blokatoriai; KS – kairysis skilvelis; HKMP – hipertrofinė kardiomiopatija; AV – atrioventrikulinis; BAB – beta adrenoblokatoriai; PP – prieširdžių plazdėjimas; IŠL – išeminė širdies liga; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija; KSH – kairiojo skilvelio hipertrofija.



8 pav.  
Ilgalaikė ritmo kontrolės strategija

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius; ARB – angiotenzino receptorių blokatorius; KS – kairysis skilvelis; KSH – kairiojo skilvelio hipertrofija; MRB – mineralokortikoidų receptorių blokatorius; PV – prieširdžių virpėjimas; VAL – vainikinių arterijų liga; ŠNiIF – širdies nepakankamumas, kai išlikusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija; ŠNsIF – širdies nepakankamumas, kai sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmio frakcija.

## Antiaritminių savybių turintys neantiaritminiai vaistai

Medikamentai	Apibūdinimas
AKFI, ARB	Renino-angiotenzino-aldosterono sistema yra aktyvinta PV metu. Pastebėti teigiami AKFI ir ARB rezultatai PV prevencijai. AKFI / ARB gali padėti apsaugoti nuo naujo PV epizodo pacientams, kuriems yra KS disfunkcija, KSH ar hipertenzija. Kaip pradinis gydymas, AKFI ir ARB yra efektyvesni nei kiti antihipertenziniai vaistai, bet ARB nesumažina PV pasireiškimo tikimybės pacientams, nesergantiems struktūrine širdies liga. Didelės apimties AIKT duomenys apie AKFI ir ARB reikšmę antrinei PV prevencijai (po kardioversijos) yra kontroversiški ir nepatvirtino jų efektyvumo. Daugiaveiksnis PV progresavimo mechanizmas ir tyrimų dizainas gali paaiškinti šiuos neigiamus rezultatus ir neturėtų sulaikyti nuo AKFI ar ARB skyrimo pacientams, sergantiems struktūrine širdies liga.
MRB	Aldosteronas skatina PV atsiradimą ir palaikymą. AIKT rodo, kad MRB mažina naujų prieširdinių aritmijų atsiradimą pacientams, sergantiems ŠN, kai sumažėjusi KSIF, kartu gerindamas kardiovaskulines baigtis. Neseniai nustatytas teigiamas MRB poveikis pacientams, sergantiems ŠN, kai išlikusi KSIF, nepriklausomai nuo PV buvimo. Vertinant kitus renino-angiotenzino-aldosterono sistemos inhibitorius, antiaritminis MRB poveikis pacientams, sergantiems ŠN ir PV, nėra visiškai aiškus. Neseniai atlikta metaanalizė parodė reikšmingą MRB poveikį mažinant naujus PV epizodus ir PV pasikartojimą, bet ne pooperacinį PV.
Beta adrenoblokatoriai	Keletas nedidelės apimties tyrimų nurodo mažesnį PV atkryčių dažnį vartojant beta adrenoblokatorius, efektyvumas panašus kaip ir sotalolio. Tačiau dauguma įrodymų teigia, kad beta adrenoblokatoriai vaidina svarbų vaidmenį užkertant kelią PV. Pastebėtas teigiamas poveikis gali būti nulėmtas ir simptominio PV virsmo į besimptomį PV dėl dažnio kontrolės beta adrenoblokatoriais.
Statinai	Statinai yra patrauklūs vaistai prevenciniam gydymui, kadangi uždegimo vaidmuo esant PV yra aiškiai nustatytas. Tačiau atliekant adekvataus dizaino AIKT nenustatyta teigiamo statinų poveikio, o jų prevencinis poveikis nebuvo patvirtintas. Specifinės pacientų grupės, kurioms statinai galėtų sukelti atvirkštinę remodeliaciją, dar nėra nustatytos. Neįrodyta ir polinesočiųjų riebalų rūgščių nauda apsaugant nuo PV.

AKFI – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorius; ARB – angiotenzino receptorių blokatoriai; PV – prieširdžių virpėjimas; KS – kairysis skilvelis; KSH – kairiojo skilvelio hipertrofija; AIKT – atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai; MRB – mineralokortikoidų receptorių blokatoriai; ŠN – širdies nepakankamumas; KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija.

## Rekomendacijos ilgalaikiam gydymui antiaritminiais vaistais

Rekomendacijos	Klasė	Lygmuo
Amiodaronas rekomenduojamas ilgalaikiai ritmo kontrolei visiems PV sergantiems pacientams, taip pat ir sergantiems ŠN, kai sumažėjusi KSIF. Tačiau dėl ekstrakardinio toksiškumo kiti antiaritminiai vaistai turėtų būti svarstomi pirmiau nei amiodaronas, jei tik tai yra galima.	I	A
Dronederonas rekomenduojamas ilgalaikiai ritmo kontrolei PV sergantiems pacientams: ■ kurių KS funkcija normali ar saikiai sumažėjusi (tačiau stabili) ar ■ kurie serga ŠN, kai išlikusi KSIF, išemine, ar vožtuvine širdies liga.	I	A
Flekainidas ar propafenonas rekomenduojami ilgalaikiai ritmo kontrolei PV sergantiems pacientams, esant normaliai KS funkcijai, nesergantiems struktūrine širdies liga, taip pat nesant ženklios KSH ir miokardo išemijos.	I	A
PV sergantiems pacientams, gydomiems sotaloliu, rekomenduojama atidžiai stebėti QT intervalą, serumo kalio koncentraciją, kreatinino klirensą ir kitus proaritminijos rizikos veiksnius.	I	B
PV sergantiems pacientams, ilgalaikiai ritmo kontrolei vartojantiems flekainidą, turi būti svarstoma lygiagrečiai skirti AV mazgą blokuojančius vaistus (jei toleruojami).	IIa	C
Sotalolis gali būti svarstomas ilgalaikiai ritmo kontrolei pacientams, kurių KS funkcija normali, ar sergantiems išemine širdies liga, jei yra užtikrinama atidi QT intervalo, serumo kalio koncentracijos, kreatinino klirenso ir kitų proaritminijos rizikos veiksnių stebėseną.	IIb	A
Antiaritminiai vaistai ritmo kontrolei nerekomenduojami pacientams, kai yra nuolatinis PV ir dažnio kontrolė bei esant reikšmingų laidumo sutrikimų, nebent yra užtikrinta antibradikardinė stimuliacija.	III	C

PV – prieširdžių virpėjimas, ŠN – širdies nepakankamumas, KSIF – kairiojo skilvelio išstūmio frakcija, KS – kairysis skilvelis, KSH – kairiojo skilvelio hipertrofija.

## „C“ – ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ RIZIKOS VEIKSNIAI IR GRETUTINĖS LIGOS: NUSTATYMAS IR GYDYMAS

Širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių pasireiškimas ir gretutinės ligos, taip pat gyvenimo būdo veiksniai, daro reikšmingą įtaką PV išsivystymo per gyvenimą rizikai. Nesveikas gyvenimo būdas, rizikos veiksniai, širdies ir kraujagyslių ligos gali prisidėti prie prieširdžių remodeliacijos / kardiomiopatijos ir PV išsivystymo, kuris dažniausiai būna suminis daugelio veiksnių sąveikos rezultatas.

ABC kelio „C“ komponentas apima gretutinių ligų, kardiometabolinių rizikos veiksnių ir nesveiko gyvenimo būdo veiksnių nustatymą ir valdymą. Rizikos veiksnių ir širdies ir kraujagyslių ligų kontrolė prisideda prie insulto prevencijos ir sumažina PV pasireiškimą bei simptomų sunkumą.

Nors visapusiško rizikos veiksnių ir gretutinių ligų valdymo strategijos sumažino PV pasireiškimo dažnį ir atkryčius, tyrimai, analizuojantys vienos būklės įtaką (pvz., hipertenzijos), nedavė nuoseklių rezultatų, tikėtina todėl, kad ši būklė nebuvo vienintelis PV veiksnys.

### Prieširdžių virpėjimas ir nestabili hemodinamika

Ūmus hemodinamikos nestabilumas (pvz., sinkopė, ūminė plaučių edema, besitęsianti miokardo išemija, simptominė hipotenzija ar kardiogeninis šokas) PV sergantiems pacientams, kuriems yra didelis skilvelių susitraukimo dažnis, reikalauja skubios intervencijos. Sunkios būklės pacientams skubi elektrinė kardioversija turėtų būti atliekama nedelsiant, o antikoagulantai paskirti kaip galima greičiau.

Sunkiai sergantiems pacientams ir esant ženkliai sutrikusiai KS sistolinei funkcijai dažnai PV eigą blogina padidėjęs simpatinis tonusas, inotropai bei vazopresoriai, ir ritmo kontrolė dažnai būna nesėkminga. Svarbu nustatyti ir koreguoti PV skatinančius veiksnius, antrines priežastis ir optimizuoti bazinį gydymą. Dėl dažnį kontroliuojančio poveikio krūvio metu ir esant padidėjusiam simpatiniam tonusui, o ne tik ramybėje, skilvelių dažnio kontrolei esant PV labiau rekomenduojami beta adrenoblokatoriai nei digitalio glikozidai. Beta adrenoblokatoriai ir nedihidropiridininiai kalcio kanalo blokatoriai (pastarieji yra kontraindikuotini esant ŠN, kai sumažėjusi KSIF) gali sustiprinti neigiamą inotropinį poveikį. Digoksinas dažnai yra neefektyvus dėl šiems pacientams padidėjusio simpatinio tonuso.

Kadangi įprastinis gydymas dažnai yra neefektyvus ar blogai toleruojamas, visada reikėtų svarstyti elektrinę kardioversiją, netgi kaip pirmaeilį gydymo būdą, o intraveninis amiodaronas gali būti skiriamas dažnio kontrolei (ar tikėtina kardioversijai į sinusinį ritmą) su elektrine kardioversijos ar be kardioversijos. Intraveninis amiodaronas gali sąlygoti tolesnį AKS mažėjimą.

### Gyvenimo būdo keitimo, rizikos veiksnių ir gretutinių ligų valdymo rekomendacijos PV sergantiems pacientams

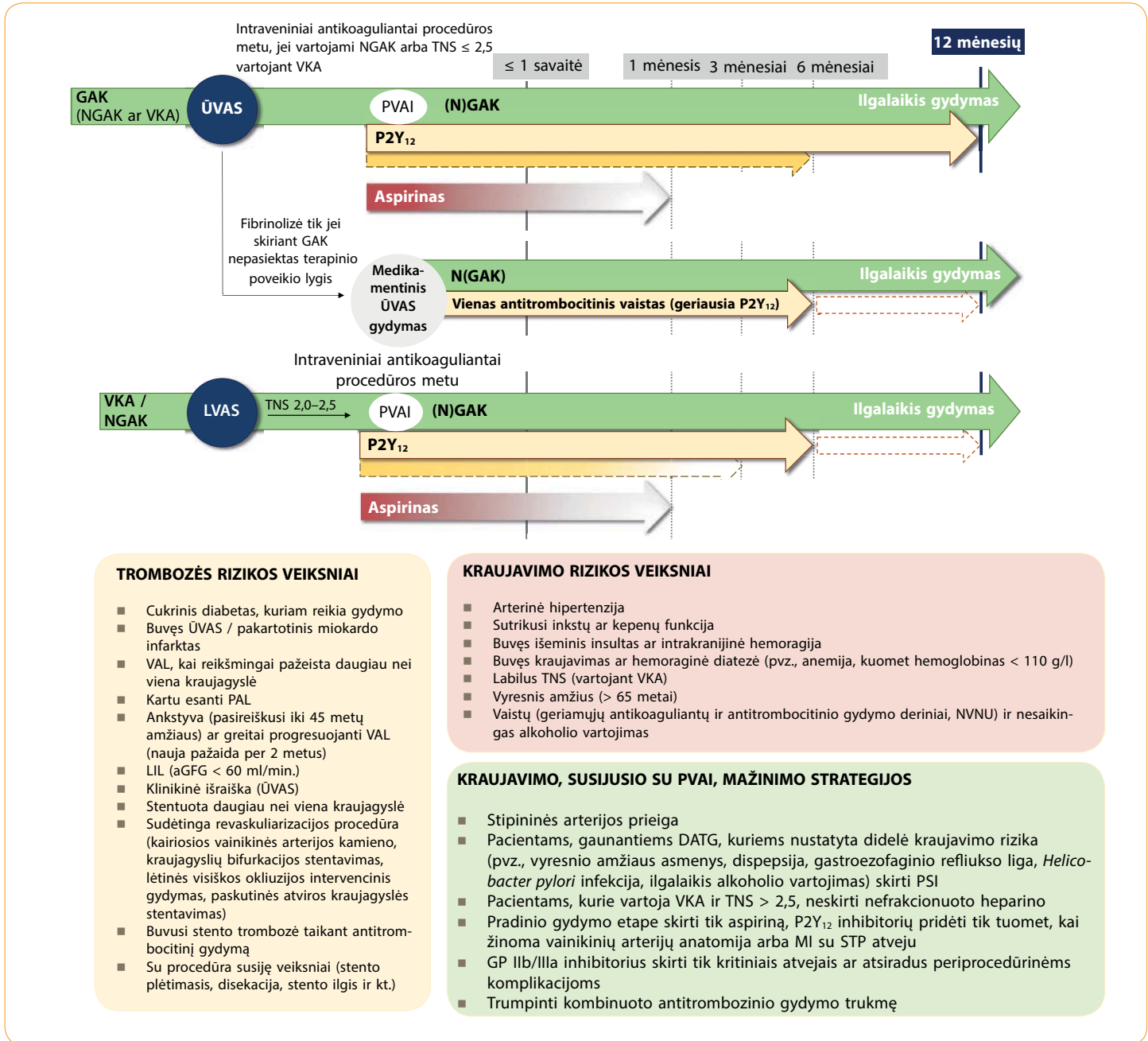
Rekomendacijos	Klasė	Lygmuo
Rizikos veiksnių ir gretutinių ligų nustatymas ir valdymas rekomenduojamas PV sergantiems pacientams, kaip sudedamoji PV gydymo dalis.	I	B
Keisti nesveiką gyvenimo būdą ir skirti tikslinį gretutinių būklių gydymą rekomenduojama siekiant sumažinti PV pasireiškimo dažnį ir simptomų sunkumą.	I	B
Pacientams, sergantiems arterine hipertenzija, kartu rekomenduojama ir tikslinė PV paieška.	I	B
Arterine hipertenzija sergantiems pacientams, sergantiems PV, rekomenduojama gera AKS kontrolė, siekiant sumažinti PV atkryčių dažnį ir insulto bei kraujavimo riziką.	I	B
Nutukusiems pacientams, sergantiems PV, svorio mažinimas kartu su kitų rizikos veiksnių kontrole turėtų būti svarstomi siekiant sumažinti PV pasireiškimo, pasikartojimo dažnį, progresavimą, atkryčius ir simptomus.	Ila	B
Mažinti perteklinį alkoholio suvartojimą turi būti svarstoma PV prevencijai ir PV sergantiems pacientams, kuriems svarstomas gydymas geriamaisiais antikoagulantais.	Ila	B
Fizinis aktyvumas turi būti svarstomas siekiant išvengti PV išsivystymo ar pasikartojimo, išskyrus išvermės pratimus, kurie gali skatinti PV išsivystymą.	Ila	C
Pacientams, sergantiems obstrukcine miego apnėja, kartu rekomenduojama ir tikslinė PV paieška.	Ila	C
Optimali obstrukcinės miego apnėjos kontrolė gali būti svarstoma, siekiant sumažinti PV pasireiškimo, progresavimo, pasikartojimo dažnį ir simptomus.	Ilb	C

PV – prieširdžių virpėjimas; AKS – arterinis kraujo spaudimas.

### Rekomendacijos esant PV, kai nestabili hemodinamika

Rekomendacijos	Klasė	Lygmuo
Skubi elektrinė kardioversija yra rekomenduojama esant PV su ūminiu ar blogėjančiu hemodinamikos nestabilumu.	I	B
Esant PV, kai nestabili hemodinamika, ūminei dažnio kontrolei gali būti svarstoma skirti amiodaroną.	Ilb	B

PV – prieširdžių virpėjimas.



**9 pav.**

Pacientų, sergančių PV, esant ĖVAS / PVAI, gydymas po procedūros (ištininės rodyklės nurodo standartinę strategiją; punktyrinės ar taškinės rodyklės nurodo gydymo pakeitimus, susijusius su individualia paciento išemijos ir kraujavimo rizika)

Pradinis gydymas P2Y<sub>12</sub> inhibitoriumi rekomenduojamas MI su STP atvejais arba tuomet, kai žinoma vainikinių arterijų anatomija; jo reikėtų neskirti esant MI be STP iki vainikinių arterijų angiografijos ankstyvos invazinės strategijos per 24 valandas atveju. Apžvalginiai tyrimai rodo, jog PVAI nenutraukus VKA yra saugesnė nei GAK keitimas heparinu, ypač renkant stipininės arterijos prieigą; NGAK nagrinėjančių tyrimų rezultatai prieštaringi, tačiau vyrauja nuomonė, jog PVAI nereikėtų atlikti visiškai nenutraukus NGAK. Jei reikalinga skubi PVAI, rekomenduojama skirti intraveninius antikoagulantus (nefrakcionuotą hepariną, MMMH ar bivalirudiną), kartu laikinai nutraukiant NGAK bent pradinio poprocedūrinio periodu (pvz., 24 val.), atsižvelgiant į individualią paciento kraujavimo ir trombozės riziką. Jei MI su STP atveju svarstoma dėl trombolizės, pradinis žingsnis turėtų būti antikoaguliacijos būklės įvertinimas (pvz., TNS pacientams, vartojantiems VKA; vartojantiems NGAK, tyrimai priklauso nuo vaisto: ADTL – vartojantiems dabigatraną; anti-Xa faktoriaus aktyvumas – vartojantiems Xa faktoriaus inhibitorius). Trombolizinis gydymas gali didinti kraujavimo riziką antikoagulantus vartojantiems pacientams, ypač jei kartu skiriamas intraveninis heparinas bei antitrombotiniai vaistai. Svarbu užtikrinti pusiausvyrą tarp galimos naudos (pvz., didelės apimties priekinis miokardo infarktas) ar žalos (pvz., intrakranijinė hemoragija) bei pakartotinai įvertinti, ar reikia pacientą perkelti į centrą, kuriame atliekama PVAI. Jei pacientui, kuriam taikomas gydymas antikoagulantais, nėra terapinės antikoaguliacijos požymių (pvz., TNS < 2,0 vartojant varfariną; ar nėra randama NGAK antikoaguliacinio poveikio), sisteminė trombolizė gali būti svarstoma, jei nėra galimybes atlikti pirmą PVAI.

aGFG – apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis; GAK – geriamieji antikoagulantai; DATG – dvigubas antitrombotinis gydymas; ADTL – aktyvintas dalinis tromboplastino laikas; LIL – lėtinė inkstų liga; LVAS – lėtiniai vainikinių arterijų sindromai; MI – miokardo infarktas; MMMH – mažos molekulinės masės heparinas; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo; PAL – periferinių arterijų liga; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; PSI – protonų siurblio inhibitorius; STP – ST segmento pakilimas; TNS – tarptautinis normalizuotas santykis; ĖVAS – ūminiai išeminiai sindromai; VAL – vainikinių arterijų liga; VKA – vitamino K antagonistai.

## Rekomendacijos esant PV ir ŪVAS, PVAI ar LVAS

Bendrosios rekomendacijos esant PV ir indikacijoms skirti antitrombotinį gydymą	Klasė	Lygmuo
Pacientams, sergantiems PV, jei nėra kontraindikacijų skirti NGAK, skiriant derinį su antitrombotiniais vaistais rekomenduojama pirmenybę teikti NGAK <sup>c</sup> , o ne VKA.	I	A
Esant didelei kraujavimo rizikai (HAS-BLED $\geq 3$ ), turėtų būti svarstoma sumažinta rivaroksabano dozė 15 mg 1 k./d. kaip pranašesnė už rivaroksabano 20 mg 1 k./d, kol kartu yra skiriama vienas antitrombotinis vaistas ar DATG, siekiant sumažinti kraujavimo riziką.	Ila	B
Esant didelei kraujavimo rizikai (HAS-BLED $\geq 3$ ), turėtų būti svarstoma dabigatrano dozė 110 mg 2 k./d., kaip pranašesnė už dabigatrano 150 mg 2 k./d, kol kartu yra skiriama vienas antitrombotinis vaistas ar DATG, siekiant sumažinti kraujavimo riziką.	Ila	B
Esant PV ir indikacijai skirti VKA derinį su antitrombotine terapija, turėtų būti atidžiai parenkama VKA dozė, siekiant tikslingo TNS 2,0–2,5 ir TTR > 70 %.	Ila	B
<b>Rekomendacijos esant PV ir ŪVAS</b>		
Pacientams, sergantiems PV ir ŪVAS, po nekomplikuotos PVAI anksti ( $\leq 1$ sav.) nutraukti aspirino vartojimą ir tęsti dvigubą terapiją GAK ir P2Y <sub>12</sub> inhibitoriumi iki 12 mėn. rekomenduojama tada, kai stento trombozės <sup>d</sup> rizika yra maža ar kraujavimo rizika <sup>e</sup> yra didesnė už galimą stento trombozės riziką <sup>d</sup> , nepriklausomai nuo stento rūšies.	I	B
Triguba terapija aspirinu, klopidogreliu ir GAK <sup>f</sup> ilgiau nei 1 savaitę po ŪVAS turėtų būti svarstoma tada, kai stento trombozės rizika <sup>d</sup> didesnė už kraujavimo riziką <sup>e</sup> , jos bendra trukmė ( $\leq 1$ mėn.) nusprendžiama atsižvelgiant į išemijos ir kraujavimo rizikas, o gydymo planas turėtų būti aiškiai nurodytas išvykstant iš stacionaro.	Ila	C
<b>Rekomendacijos esant PV ir LVAS, atliekant PVAI</b>		
Po nekomplikuotos PVAI, anksti ( $\leq 1$ sav.) nutraukti aspirino vartojimą ir tęsti dvigubą terapiją su GAK ir klopidogreliu iki 6 mėn. rekomenduojama tada, kai stento trombozės <sup>d</sup> rizika yra maža ar kraujavimo rizika <sup>e</sup> yra didesnė už galimą stento trombozės riziką <sup>d</sup> , nepriklausomai nuo stento rūšies.	I	B
Triguba terapija aspirinu, klopidogreliu ir GAK <sup>f</sup> ilgiau nei 1 savaitę turėtų būti svarstoma tada, kai stento trombozės <sup>d</sup> rizika yra didesnė už kraujavimo riziką <sup>e</sup> , jos bendra trukmė ( $\leq 1$ mėn.) nusprendžiama atsižvelgiant šias rizikas, o gydymo planas turėtų būti aiškiai nurodytas išvykstant iš stacionaro.	Ila	C

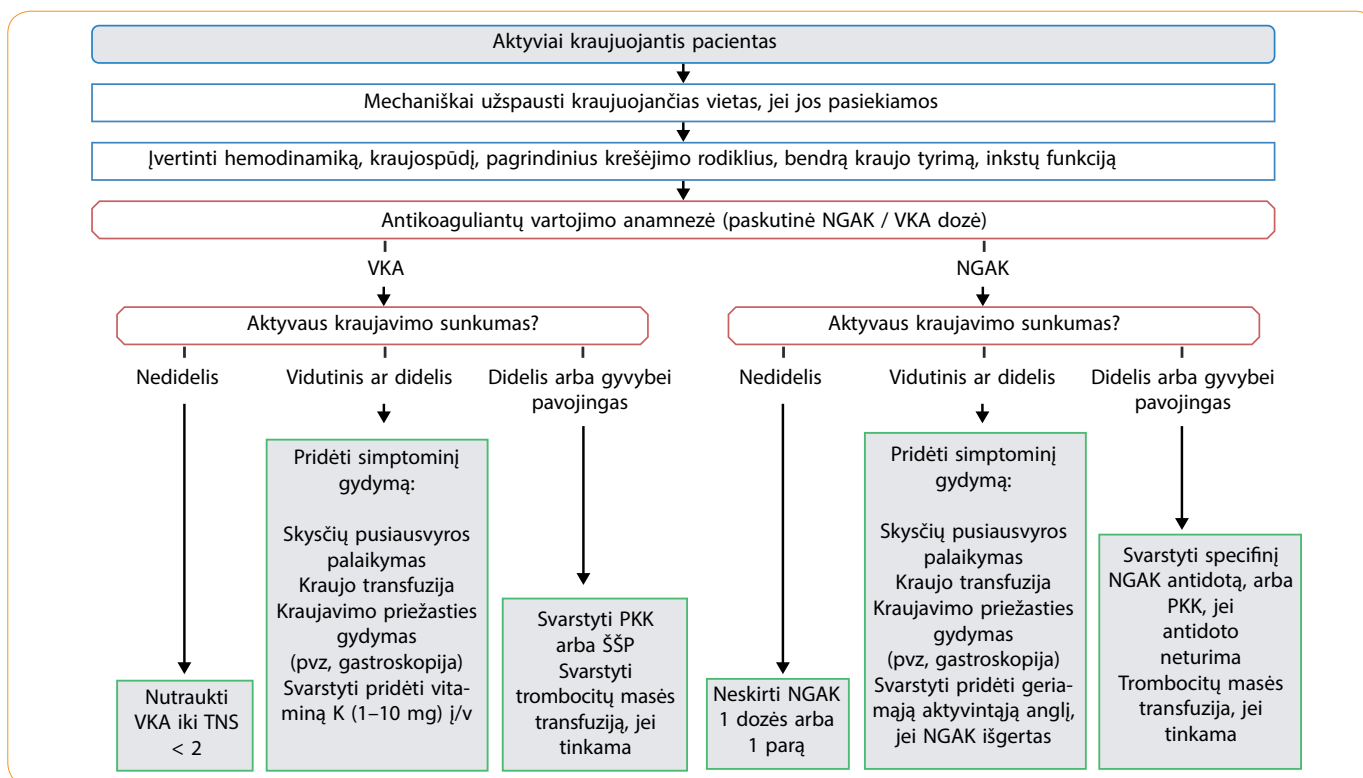
PV – prieširdžių virpėjimas; ŪVAS – ūminis vainikinių arterijų sindromas; PVAI – perkutaninė vainikinių arterijų intervencija; LVAS – lėtinis vainikinių arterijų sindromas; VKA – vitamino K antagonistai; GAK – geriamieji antikoagulantai; NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; DATG – dvigubas antitrombotinis gydymas; TNS – tarptautinis normalizuotas santykis; TTR – protrombino laiko terapinių ribų rodiklis.

<sup>c</sup> Žiūrėti vaisto charakteristikos santrauką apie dozės mažinimą ar NGAK vartojimo kontraindikacijas pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga, esant svoriui < 60 kg, amžiui > 75–80 m., ir / ar esant vaistų sąveikai.

<sup>d</sup> Stento trombozės rizika apima: (i) trombozės rizikos pasireiškimas ir (ii) mirties rizika esant stento trombozei, kuri susijusi su anatomicinėmis, procedūrinėmis ir klinikinėmis charakteristikomis. Rizikos veiksniai esant LVAS: pagrindinės kairiosios vainikinės arterijos ar paskutinės praeinamos arterijos stentavimas; suboptimalus stento implantavimas; stento ilgis > 60 mm; cukrinis diabetas, lėtinė inkstų liga; dviejų stentų implantavimas į bifurkaciją; lėtinės visiškos okliuzijos gydymas; buvusi stento trombozė skiriant adekvačią antitrombotinę terapiją.

<sup>e</sup> Kraujavimo rizika PV sergantiems pacientams gali būti vertinama naudojant HAS-BLED skaičiuoklę, kuri atkreipia dėmesį į modifikuojamus kraujavimo rizikos veiksnius; esant didelei kraujavimo rizikai ( $\geq 3$  balai) reikia dažniau ir anksčiau pradėti pacientą stebėti. Kraujavimo rizika yra labai dinamiška ir nelieka tokia pat, todėl vien modifikuojamų rizikos veiksnių vertinimas nėra geriausia strategija kraujavimo rizikai vertinti.

<sup>f</sup> Kai dabigatranas skiriamas trigubos terapijos derinyje, turi būti skiriama dabigatrano dozė 110 mg 2 k./d. vietoje 150 mg 2 k./d., tačiau įrodymai yra nepakankami.



### 10 pav.

Kraujuojančių pacientų, vartojančių antikoagulantus, gydymas

NGAK – ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai; VKA – vitamino K antagonistai; TNS – tarptautinis normalizuotas santykis; PKK – protrombino komplekso koncentratas; ŠŠP – šviežia šaldyta plazma.



# ELIQUIS<sup>®</sup> – Nr. 1 NGAK PASAULYJE<sup>1</sup>

Eliquis<sup>®</sup>  
apiksabanas

## Didžiausias pacientams paskirto gydymo dienų skaičius\*, lyginant su kitais NGAK pasaulyje<sup>1</sup>



VAISTO PAVADINIMAS. Eliquis 2,5 mg ir 5 mg plėvele dengtos tabletės. ATC kodas – B01AF02. Receptinis vaistas. BENDRINIS PAVADINIMAS. Apiksabanas. INDIKACIJOS. Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas (VNPV) ir yra vienas ar daugiau rizikos veiksnių, pavyzdžiui: anksčiau patirtas insultas ar praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), amžius  $\geq 75$  metų, hipertenzija, cukrinis diabetas, simptomus sukeliantis širdies nepakankamumas ( $\geq$  II klasės pagal NYHA). Gilųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT ir PE profilaktika suaugusiems pacientams. Venų tromboembolinių (VTE) reiškių profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems atlikta planinė klubo arba kelio sąnario pakeitimo operacija. DOZAVIMAS. Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika pacientams, kuriems pasireiškia VNPV: 5 mg 2 kartus per parą. Dozės mažinimas: 2,5 mg 2 kartus per parą pacientams, kuriems yra VNPV ir bent dvi iš toliau išvardytų savybių: amžius  $\geq 80$  metų, kūno masė  $\leq 60$  kg arba kreatinino koncentracija serume  $\geq 1,5$  mg/dl (133 mikromol/l). GVT ir PE gydymas: pirmąsias 7 d. – 10 mg 2 kartus per parą, vėliau – 5 mg 2 kartus per parą. Pasikartojančios GVT ir (arba) PE profilaktika po 6 mėn. trukmės GVT ar PE gydymo kurso: 2,5 mg 2 kartus per parą. VTE profilaktika po planinės klubo arba kelio pakeitimo operacijos: 2,5 mg 2 kartus per parą. Pacientai, kuriems atliekama kardioversija: anksčiau antikoagulantų nevartojusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę prieš kardioversiją vaizdinimo metodu atmeti trombo kašrijame prieširdyje buvimą. Pradedant gydymą apiksabanu ne trumpiau kaip 2,5 paros prieš kardioversiją vartoti 5 mg 2 kartus per parą (5 vienkartinės dozės). Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus dozė sumažinti iki 2,5 mg 2 kartus per parą. Jeigu reikia atlikti kardioversiją prieš suvartojant 5 apiksabano dozes, reikia skirti 10 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 5 mg 2 kartus per parą. Jeigu pacientas atitinka dozės mažinimo kriterijus dozavimą skirti 5 mg įsotinamąją dozę, o paskui vartoti po 2,5 mg 2 kartus per parą. Įsotinamąją dozę reikia skirti ne vėliau kaip 2 valandas prieš kardioversiją. KONTRAINDIKACIJOS. Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, reikšmingas aktyvus kraujavimas, kepenų liga, pažeidimas arba būklė, dėl kurių reikšmingai padidėja stipraus kraujavimo rizika. Kartu taikomas gydymas kokiais nors kitais antikoaguliantais, išskyrus konkrečiomis aplinkybėmis, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu, kai skiriamos NFH dozės, kurios būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumui palaikymui arba kai skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu. SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI IR ATSARGUMO PRIEMONĖS. Atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Vartoti atsargiai esant kraujavimo riziką galinčių didinti būklių. Nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems protezuoti širdies vožtuvai, yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Vartojimą reikia nutraukti ne vėliau kaip likus 48 val. iki planuojamos operacijos arba invazinės procedūros, kurios kelia vidutinę ir didelę kraujavimo riziką ir ne vėliau kaip likus 24 val. iki planuojamos operacijos su maža kraujavimo rizika. Nuolatinis epidurinis ar intratekalinis kateterius reikia pašalinti likus ne mažiau kaip 5 val. iki pirmosios dozės. Vartoti atsargiai esant sunkiam inkstų funkcijos sutrikimui. Nerekomenduojama vartoti antifosfolipidinių sindromu sergantiems pacientams, kuriems praityje buvo nustatyta trombozė. Pacientams, kuriems atliekama kateterinė abliacija dėl prieširdžių virpėjimo, gydymo Eliquis nutraukti nereikia. Aktyvių vėžiui sergantiems pacientams gali būti didelė venų tromboembolijos ir kraujavimo rizika. Kai svarstoma dėl vėžiui sergančių pacientų GVT ar PE gydymo apiksabanu, reikia atidžiai įvertinti naudos ir rizikos santykį. Yra vaistinis preparatas, kuris neutralizuoja apiksabano slopinantį poveikį Xa faktoriui. VAISTŲ SAVEIKA. Nerekomenduojama skirti pacientams, kurie kartu vartoja stipraus sisteminio poveikio ir CYP3A4 izofermento, ir P-gp inhibitorių. Nerekomenduojama skirti GVT ir PE gydymui pacientams, kurie kartu vartoja sisteminio poveikio stiprius CYP3A4 ir P-gp induktorius, nes gali būti mažesnis veiksmingumas. Negalima vartoti kartu su jokiais kitais antikoaguliantais, išskyrus konkrečias aplinkybes, kai vienas antikoaguliantas keičiamas kitu; kai skiriamos NFH dozės, būtinos centrinės venos arba arterinio kateterio pralaidumui palaikyti; arba skiriama NFH kateterinės abliacijos, atliekamos dėl prieširdžių virpėjimo, metu. Atsargiai vartoti kartu su SSRI (SNRI), NVNU, ASR ir (arba) P2Y12 inhibitoriais, kadangi šie vaistai paprastai didina kraujavimo riziką. Kartu su Eliquis nerekomenduojama vartoti trombolizinių vaistų, GPIIb/IIIa receptorių antagonistų, dipiridamolio, dekstrano ir sulfpirazono. Aktyvintosios anglies vartojimas mažina apiksabano ekspoziciją. NEPAGEIDAUJAMAS POVEIKIS. Dažni anemija, kraujavimas, hematoma, pykinimas, sumušimas, PAKUOTĖ. Eliquis 2,5 mg išleidžiamas pakuotėse, kuriose yra 20 ir 60 plėvele dengtų tablečių, o Eliquis 5mg išleidžiamas pakuotėse, kuriose yra 60 plėvele dengtų tablečių. REGISTRUOTOJAS. Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Airija. ĮGALIOJATAS ATSTOVAS LIETUVOJE. Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje, Goštauto 40a, LT-03163 Vilnius. Tel. 8 5 2514000. Faks. 8 5 2514004. TEKSTO PERŽŪROS DATA. 2021 04 15

Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu

NepageidaujamaR@vkt.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vkt.lt](http://www.vkt.lt)

\*Pacientams paskirto gydymo dienų skaičius įvertintas remiantis IQVIA MIDAS Q2 2020 „Sell-In/Sell-Out“ duomenimis. Standartiniai vienetai padalinti iš kiekvieno NGAK rekomenduojamų vartoti kartų per parą.<sup>1</sup>

GVT: giliųjų venų trombozė; NGAK: ne vitamino K antagonistų geriamieji antikoagulantai; VNPV: su vožtuvais nesusijęs prieširdžių virpėjimas; PE: plaučių embolija; SE: sisteminė embolija.

ŠALTINIAI: 1. IQVIA MIDAS, Days of Treatment volume a calculation of IQVIA Standard Units, Q2 2020, divided by recommended administration of each NOAC within 24 hrs. (apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD).



Bristol Myers Squibb



## NAUJI ŠIRDIES IR KRAUJAGYSLIŲ LIGŲ RIZIKOS VEIKSNIAI IR RIZIKOS STRATIFIKAVIMAS

Svarbiausi priežastiniai ir modifikuojami (keičiami) aterosklerozinės kardiovaskulinės ligos (AKL) rizikos veiksniai: kraujo lipoproteinai, kurių sudėtyje yra apolipoproteino B (iš jų daugiausia yra mažo tankio lipoproteinų, MTL); arterinė hipertenzija (AH), cigarečių rūkymas ir cukrinis diabetas (CD). 2021 m. Europos kardiologų draugijos pristatytose Širdies ir kraujagyslių ligų prevencijos gairėse išskiriami nauji rizikos veiksniai, sugrupuoti atskiromis kategorijomis.

### Rizikos veiksniai ir klinikinės būklės

- Rekomenduojama įvertinti visų iš pažiūros sveikų vyresnių negu 70 metų asmenų, neturinčių pastebimų AKL, CD, lėtinės inkstų ligos (LIL) požymių, genetinių ar kitokių retų lipidų sutrikimų arba arterinio kraujospūdžio (AKS) pokyčių, širdies ir kraujagyslių ligų (ŠKL) riziką pagal SCORE2-OP (nauja ŠKL rizikos vertinimo skaičiuoklė – redakcijos pastaba). I įrodymų klasė.
- Rekomenduojama įvertinti visų iš pažiūros sveikų vyresnių negu 70 metų asmenų, neturinčių pastebimų AKL, CD, lėtinės inkstų ligos (LIL) požymių, genetinių ar kitokių retų lipidų sutrikimų arba arterinio kraujospūdžio (AKS) pokyčių, mirtinos ir nemirtinos širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) atsiradimo per ateinančius 10 metų riziką pagal SCORE2-OP. I įrodymų klasė.
- Pacientai, turintys ryškią AKL ir / arba CD ir / arba vidutinio sunkumo ar sunkios LIL požymių ir / arba genetinių ir / arba retų lipidų arba AKS sutrikimų, priskiriami didelės arba labai didelės ŠKL rizikos grupei. I įrodymų klasė.
- Iš pažiūros sveikiems asmenims, kuriems yra didelė arba labai didelė AKL rizika, taip pat turintiems pastebimų AKL ir / arba CD požymių, atsižvelgus į ŠKL riziką, gretutines ligas, paciento pageidavimus, rekomenduojamas pakopomis intensyvinamas gydymas, orientuotas į aktyvų rizikos veiksnių gydymą (šalinimą), rizikos modifikavimą. I įrodymų klasė.
- Rekomenduojama gydyti visus iš pažiūros sveikus asmenis, kuriems nėra CD, LIL požymių, genetinių arba kitokių retų lipidų arba AKS sutrikimų, bet yra labai didelė ŠKL rizika (SCORE2  $\geq$  7,5 proc., jei amžius < 50 m.; SCORE2  $\geq$  10 proc., jei amžius 50–69 m.; SCORE2-OP  $\geq$  15 proc., jei amžius  $\geq$  70 m.). I įrodymų klasė.
- Rekomenduojamas informuotas pokalbis apie ŠKL riziką ir gydymo naudą atsižvelgiant į paciento poreikius. I įrodymų klasė.
- Rekomenduojama pacientui diagnozuotus psichikos pažeidimus, susijusius su reikšmingais funkciniais sutrikimais ar sumažėjusiomis galimybėmis pasinaudoti sveikatos priežiūros paslaugomis, vertinti kaip darančius įtaką ŠKL rizikai. I įrodymų klasė.
- Rekomenduojama gydyti iš pažiūros sveikus asmenis, kuriems nėra CD, LIL požymių, genetinių ar kitokių retų lipidų arba AKS sutrikimų, bet yra didelė ŠKL rizika (SCORE2 nuo 2,5 iki < 7,5 proc., jei amžius < 50 m.; SCORE2 nuo 5 iki < 10 proc., jei amžius 50–69 m.; SCORE2-OP nuo 7,5 iki < 15 proc., jei amžius 70 m. arba daugiau), AKL rizikos veiksniai, atsižvelgus į AKL rizikos modifikatorius, viso gyvenimo riziką, gydymo naudą, paciento pageidavimus. Ila įrodymų klasė.
- Nustačius iš pažiūros sveikiems asmenims mirtino ir nemirtino kardiovaskulinio įvykio riziką per ateinančius 10 metų, reikia įvertinti taikytino gydymo per likusį gyvenimą naudą, rizikos modifikatorius, sveikatos būklės trapumą, skiriamą polifarmaciją, paciento pageidavimus. Ila įrodymų klasė.
- Vertinant ŠKL riziką, reikia atsižvelgti į pacientui diagnozuotą migreną su aura. Ila įrodymų klasė.
- Vertinant vyrų ŠKL riziką, reikia atsižvelgti į esamą erekcijos sutrikimą. Ila įrodymų klasė.
- Moteris, gimdžiusias negyvagimį, reikia periodiškai stebėti dėl AH ir CD. Ila įrodymų klasė.
- Reikia įvertinti suaugusių asmenų, sergančių lėtiniais uždegimu, bendrąją ŠKL riziką. Ila įrodymų klasė.
- Moteris, sergančios migrena su aura, turėtų vengti sudėtinių hormoninių kontraceptinių preparatų. Ila įrodymų klasė.

## Į pacientą orientuota individuali ŠKL rizikos korekcija

- Siekiant sumažinti mirčių nuo visų priežasčių ir kardiovaskulinių įvykių riziką, rekomenduojama sumažinti sėdimo laiko trukmę ir būti aktyviam bent jau šviesiuoju paros metu. Į įrodymų klasę.
- Siekiant sumažinti ŠKL riziką, rekomenduojama Viduržemio jūros regiono ar į ją panaši dieta. Į įrodymų klasę.
- Rekomenduojama suvartojamo alkoholio kiekį sumažinti iki maksimaliai 100 g per savaitę. Į įrodymų klasę.
- Rekomenduojama bent vieną kartą per savaitę valgyti žuvies, ypač riebių rūšių, ir sumažinti kulinariškai apdirbtos mėsos vartojimą. Į įrodymų klasę.
- Psichikos sutrikimų turintiems asmenims reikia skirti daugiau dėmesio ir palaikymo, siekiant skatinti pozityvius gyvenimo pokyčius ir pagerinti taikomą medikamentinį gydymą. Į įrodymų klasę.
- Rekomenduojama mesti rūkyti, nepaisant galimo kūno svorio prieaugio, nes kūno svorio padidėjimas nesumažina kardiovaskulinės (AKL) naudos, kurią duoda neberūkymas. Į įrodymų klasę.
- Esant kliniškai ryškiai AKL, rekomenduojamas serumo lipidų kiekį mažinantis gydymas, siekiant tikslinio 50 proc. arba didesnio MTL sumažėjimo, palyginti su pradiniu. Į įrodymų klasę.
- Jei antrinei kardiovaskulinių įvykių prevencijai paskirtu gydymu maksimaliomis toleruojamomis statinų ir ezetimibo dozėmis nepavyksta pasiekti tikslinių lipidogramos parametrų, rekomenduojama sudėtinė terapija įtraukiant PCSK9 inhibitorių. Į įrodymų klasę.
- 2 tipo CD sergantiems pacientams, kuriems yra labai didelė ŠKL rizika (pavyzdžiui, sergantiems kliniškai ryškia AKL ir / arba turintiems sunkių organų taikinių pažeidimų), rekomenduojama intensyvi antilipidinė terapija siekiant tikslinio 50 proc. arba didesnio MTL Ch sumažėjimo ir MTL Ch < 1,4 mmol/l. Į įrodymų klasę.
- Vyresniems negu 40 metų amžiaus asmenims, sergantiems 2 tipo CD, kai yra didelė ŠKL rizika, rekomenduojama siekti tikslinio 50 proc. arba didesnio MTL sumažėjimo ir MTL < 1,8 mmol/l. Į įrodymų klasę.
- Pradinis antihipertenzinės terapijos tikslas – sumažinti sistolinį AKS iki < 140/90 mm Hg, vėliau tikslinis siektinas AKS dydis nustatomas atsižvelgus į paciento amžių ir specifines gretutines ligas. Į įrodymų klasę.
- Dauguma nuo AH gydomų 18–69 m. pacientų turėtų siekti tikslinio 120–130 mm Hg sistolinio AKS. Į įrodymų klasę.
- 70 m. ir vyresni pacientai turėtų siekti < 140 mm Hg sistolinio AKS, o jeigu toleruoja – netgi mažesnio negu 130 mm Hg. Į įrodymų klasę.
- Gydant AH, visi pacientai turėtų siekti mažesnio negu 80 mm Hg diastolinio AKS. Į įrodymų klasę.
- Pacientus, sergančius 1 tipo CD ir AKL, rekomenduojama gydyti GLP-1 receptorių agonistais arba SGLT2 inhibitoriais, turinčiais įrodytą palankų ilgalaikį klinikinį poveikį, siekiant pagerinti kardiovaskulines ir / arba kardioresnines baigtis. Į įrodymų klasę.
- Pacientus, sergančius 2 tipo CD ir širdies nepakankamumu, kai sumažėjusi išstūmio frakcija, rekomenduojama gydyti SGLT2 inhibitoriais, turinčiais įrodytą naudingą poveikį klinikinėms baigtims, siekiant sumažinti su širdies nepakankamumu susijusių hospitalizacijų ir mirčių dažnumą. Į įrodymų klasę.
- Pacientams, patyrusiems AKL įvykį, arba / ir po revaskuliarizacijos intervencijos ir / arba sergantiems širdies nepakankamumu, kai sumažėjusi išstūmio frakcija, rekomenduojama dalyvauti sveikatos priežiūros specialistų vykdomose struktūrinėse, daugiadalykėse, fiziniu aktyvumu paremtose prevencijos programose, siekiant pagerinti klinikinės baigtis. Į įrodymų klasę.
- Programų dalyvių fiziniam aktyvumui didinti pasiūlytos gyvenimo būdo intervencijos, kaip antai grupinis ir individualus mokymas, elgesio keitimo technologijos, konsultavimas telefonu, nešiojami fizinio aktyvumo monitoriai ir sekikliai. Į įrodymų klasę.
- Jei keičiant gyvenimą nepavyksta sumažinti kūno svorio, nutukusiems didelės ŠKL rizikos asmenims rekomenduojama bariatrinė chirurgija. Į įrodymų klasę.
- Stresą patiriantiems AKL sergantiems pacientams gali būti rekomenduojamas psichoterapinis streso valdymas siekiant pagerinti širdies ir kraujagyslių ligų baigtis ir sumažinti streso simptomus. Į įrodymų klasę.
- Pacientams, sergantiems ŠKL ir vidutinio sunkumo arba sunkia depresija, gali būti skiriamas gydymas SSRI grupės antidepresantais. Į įrodymų klasę.
- Iš pažiūros sveiki < 70 m. asmenys, kuriems yra didelė ar labai didelė ŠKL rizika, turėtų siekti tikslinės < 1,4 mmol/l MTL Ch koncentracijos ir 50 proc. arba didesnio MTL Ch sumažėjimo, palyginti su pradiniu. Į įrodymų klasę.
- Esant pakankamai motyvacijai taikant tinkamą maisto produktų reintrodukciją, mažo kaloringumo dietą bei kūno svorio palaikymo intervencijas iškart po diagnozės nustatymo, galima pasiekti CD remisiją, todėl šios priemonės turėtų būti rekomenduojamos. Į įrodymų klasę.
- Asmenims, sergantiems 2 tipo diabetu ir turintiems organų taikinių pažeidimų, gali būti rekomenduojamas gydymas SGLT2 inhibitoriais arba GLP-1 receptorių agonistais, turinčiais įrodytą naudingą poveikį klinikinėms baigtims, siekiant ateiityje sumažinti kardiovaskulinį ir bendrąjį mirtingumą. Į įrodymų klasę.
- Esant labai didelei ŠKL rizikai, bet nesant šeiminių

hipercholesterolemijos, jeigu tikslinio MTL kiekio nepavyksta pasiekti maksimaliomis toleruojamomis statinų ir ezetimibo dozėmis, gali būti rekomenduojamas sudėtinis gydymas pridendant PCSK9 inhibitorių. Ilb įrodymų klasė.

- Jeigu skiriant statinus ir gyvenimo būdo intervencijas trigliceridų kiekis išlieka  $> 1,5$  mmol/l, didelės (ar didesnės) ŠKL rizikos asmenims kartu su statiniais gali būti rekomenduojamas gydymas n-3 PUFA (ikozapentilu  $2 \times 2$  g/d.). Ilb įrodymų klasė.
- 70 metų ar vyresniems asmenims, kuriems yra didelė ar didesnė ŠKL rizika, pirminei prevencijai reikėtų skirti statinų. Ilb įrodymų klasė.
- 40 metų arba vyresniems asmenims, sergantiems 1 arba 2 tipo CD ir turintiems aiškių organų taikinių pažeidimo požymių ir / arba MTL  $> 2,6$  mmol/l, galėtų būti rekomenduojamas gydymas statiniais, jei neplanuojamas nėštumas. Ilb įrodymų klasė.
- CD sergantiems pacientams, kuriems yra didelė arba labai didelė ŠKL rizika, nesant aiškių kontraindikacijų, pirminei prevencijai gali būti rekomenduojamos mažos aspirino dozės. Ilb įrodymų klasė.
- Siekiant skatinti pacientus nuolat dalyvauti ilgalaikėse sveiko elgesio programose, gali būti rekomenduojama kardiologinė rehabilitacija namuose, nuotolinių ir mobiliųjų prietaisų naudojimu paremtos sveikatos priežiūros intervencijos. Ilb įrodymų klasė.

### Į populiaciją orientuota ŠKL mažinimo strategija

- Įdiegti priemones, mažinančias oro užterštumą, įskaitant kietųjų dalelių ir dujų poliutantų (teršalų) emisiją, mažinti iškastinio kuro naudojimą, riboti anglies dioksido emisiją, siekiant sumažinti sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis ir mirtingumą. I įrodymų klasė.

### Specifinių širdies ir kraujagyslių ligų rizikos valdymas

- Rekomenduojama širdies nepakankamumu sergančius pacientus įtraukti į plataus masto kardialinės rehabilitacijos programas siekiant sumažinti su širdies nepakankamumu susijusių hospitalizacijų ir mirčių dažnumą. I įrodymų klasė.
- Širdies nepakankamumu sergančius asmenis rekomenduojama tirti (patikra) dėl galimų gretutinių širdies ir kraujagyslių bei kitų ligų. Nustačius ligą, ji turi

būti gydoma taikant saugias ir veiksmingas intervencijas, ne apsiribojant simptomų palengvinimu, o siekiant pagerinti prognozę. I įrodymų klasė.

- Asmenims, patyrusiems cerebrovaskulinį įvykį, kartu su tinkamai parinktu medikamentiniu gydymu rekomenduojama keisti gyvenimo būdą. I įrodymų klasė.
- Integrali prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų gydymo dalis turėtų būti rizikos veiksnių ir gretutinių ligų nustatymas ir valdymas. I įrodymų klasė.
- Esant didelei išeminių įvykių rizikai, bet nesant didelės kraujavimo rizikos, ilgalaikiai antrinei prevencijai su aspirinu papildomai rekomenduojama skirti antrą antitrombozinį vaistą (P2Y<sub>12</sub> inhibitorių arba mažą dozę rivaroksabano). I įrodymų klasė.
- Asmenims, sergantiems CD ir turintiems lėtinės periferinių (kojų) arterijų ligos simptomų, nesant didelės kraujavimo rizikos, gali būti skiriamos mažos rivaroksabano dozės ( $2,5$  mg  $2 \times$  d.) arba  $100$  mg aspirino ( $1 \times$  d.). Ilb įrodymų klasė.
- Esant vidutinei išeminio įvykio rizikai ir nesant didelės kraujavimo rizikos, ilgalaikiai antrinei prevencijai su aspirinu papildomai gali būti skiriamas antras antitrombozinis vaistas. Ilb įrodymų klasė.

### Rizikos veiksniai ir klinikinės būklės

- Širdies ir kraujagyslių ligų rizikai įvertinti gali būti naudojamas kulkšnies ir žasto indeksas. Ilb įrodymų klasė.

### Individualaus lygmens rizikos veiksniai ir intervencijos

- Asmenys, sergantys 1 arba 2 laipsnio AH, kuriems yra didelė ŠKL rizika, galėtų būti gydomi antihipertenziniais vaistais. Ila įrodymų klasė.
- Esant 1 laipsnio AH, atsižvelgus į absoliučią ŠKL riziką, tikėtiną visą gyvenimą trukusiančio gydymo naudą, esamą hipertenzinį organų taikinių pažeidimą, rekomenduojama pradėti antihipertenzinę terapiją. I įrodymų klasė.
- Esant 2 tipo CD ir ŠKL, siekiant sumažinti kardiovaskulinį ir bendrąjį mirtingumą, jau pradiniu ligos periodu rekomenduojamas gydymas SGLT2 inhibitoriais. Ila įrodymų klasė.
- Esant 2 tipo CD ir AKL, siekiant pagerinti kardiovaskulines ir / arba kardiorenalines baigtis, rekomenduojamas gydymas GLP-1 receptorių agonistais arba SGLT2 inhibitoriais. I įrodymų klasė.



Parengta pagal 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, European Heart Journal, 2021.

# PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMU SERGANČIŲ PACIENTŲ ANTIKOAGULIACINIS GYDYMAS IR PASLAUGŲ TEIKIMAS SUOMIJOJE

**Tyrimo pagrindai.** Ne vitamino K antagonistai geriamieji antikoagulantai ir varfarinas vartojami siekiant išvengti insulto dėl su vožtuvais nesusijusio prieširdžių virpėjimo, tačiau iki šiol atlikta nedaug realios klinikinės praktikos duomenimis paremtų tyrimų su įvairius antikoagulantus vartojančiais Suomijos pacientais.

**Metodai.** Buvo analizuoti registrų duomenys ir tiriamos antikoaguliantais gydomų pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimu, gaunamos paslaugos, gydymas bei pacientų profilis. Apžvelgtas socialinių ir sveikatos priežiūros paslaugų teikimas ir išlaidos pagal vaistų segmentus, taip pat apsilankymai pas specialistą ir pirminės sveikatos priežiūros įstaigoje, gydymo dienos dėl smegenų pažeidimų ir kraujavimo iš virškinimo trakto pacientams, kurie bent metus vartojo tą patį antikoagulantą.

**Rezultatai.** Varfarinas ir apiksabanas dažniau nei kiti antikoagulantai skiriami vyresniems ir didesnės rizikos pacientams. 2018 metais bendros išlaidos socialinėms ir sveikatos priežiūros paslaugoms, teikiamoms prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams, sudarė maždaug 2 milijardus eurų. Daugiausia paslaugų dėl patiriamų nepageidaujamų reiškinų prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams buvo teikiama dėl insulto ir liekamųjų reiškinų po jo.

**Išvados.** Prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų gydymas visuomenei sukelia didelę finansinę našta. Skiriasi ne vitamino K antagonistus ir varfariną vartojančių pacientų profilis, reikalingos paslaugos ir jų kaina.

Tinkamas antikoaguliacinis gydymas yra svarbus paciento, sergančio prieširdžių virpėjimu, tolesnei prognozei [1]. Pastaraisiais metais geriamieji antikoagulantai ne vitamino K antagonistai (rivaroksabanas, apiksabanas, dabigatranas, edoksabanas) pralenkė varfariną inicijuojant prevencinį gydymą nuo insulto pacientams, sergantiems su vožtuvais nesusijusiu prieširdžių virpėjimu. 2018 m. maždaug 105 000 žmonių buvo kompensuotas varfarino vartojimas visoms pacientų grupėms, o apie 140 000 pacientų buvo kompensuoti geriamieji antikoagulantai ne vitamino K antagonistai [2].

Kol kas atlikta nedaug tyrimų apie antikoagulantus vartojančius Suomijos pacientus, sergančius prieširdžių virpėjimu. Registrų duomenų tyrimuose buvo analizuojamas prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų gydymas antikoaguliantais ir so-

cialinių bei sveikatos priežiūros paslaugų poreikis po komplikacijų [3, 4].

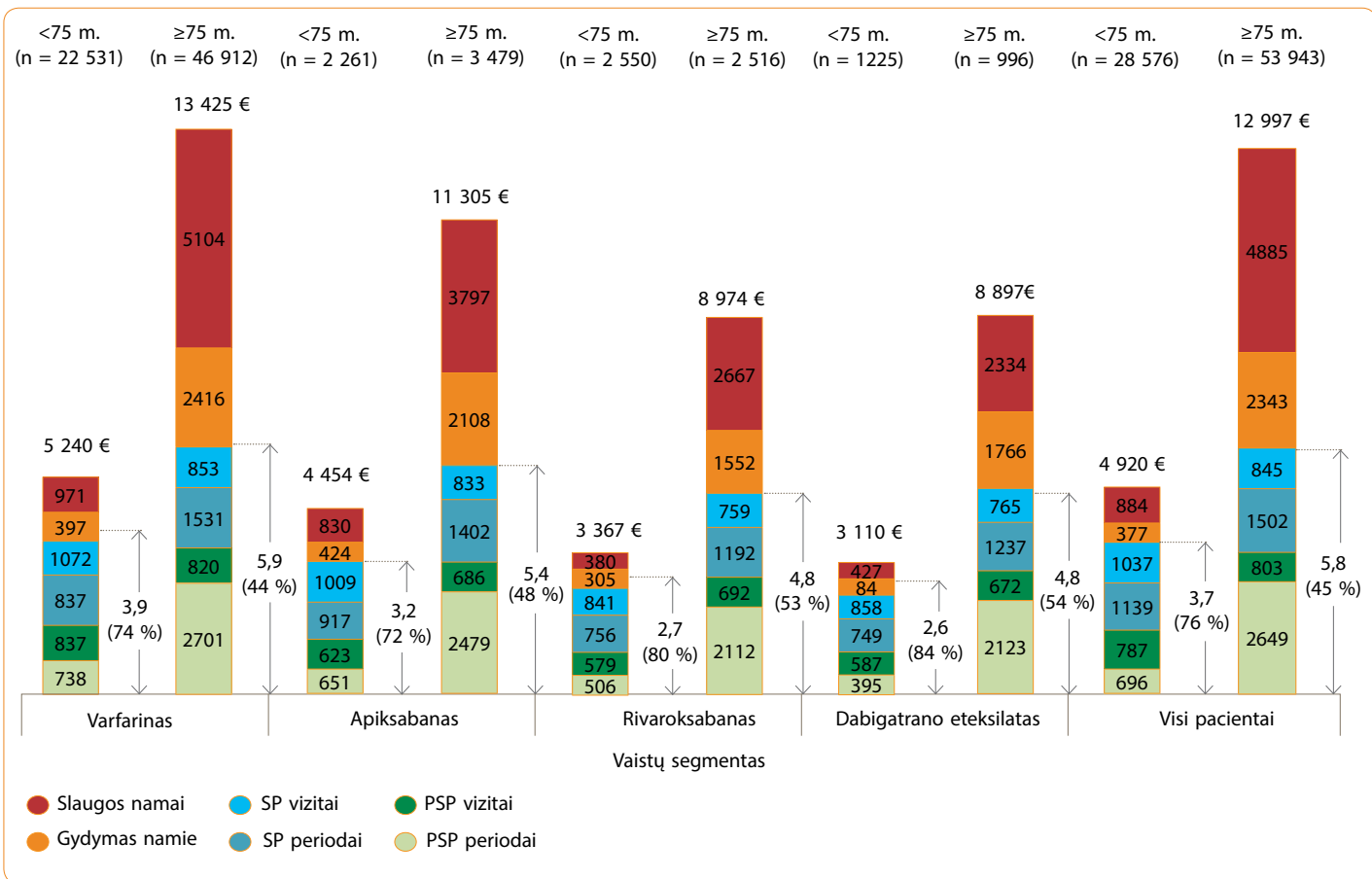
Be to, pagal registrų duomenis buvo vertinamas varfariną vartojančių pacientų gydymas ir komplikacijų rizika: pagal „FinWAF“ tyrimą, siekiant išvengti trombozės ir kraujavimo rizikos, labai svarbus paciento būklės stabilumą palaikantis gydymas [5]. Pacientų, kurių laikas terapiniame intervale (angl. *time in therapeutic range*, TTR) > 80 proc., mirtingumas nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų buvo perpus mažesnis, o miokardo infarkto rizika trečdaliu mažesnė nei pacientų, kurių TTR siekė 60–70 proc. [5]. Geriamųjų antikoagulantų ne vitamino K antagonistų tyrimas pagal registrų duomenis nebuvo atliktas.

Šiame tyrime nagrinėjamas Suomijos pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimu, gydymas vaistais (varfarinu ir geriamaisiais antikoaguliantais ne vitamino K antagonistais), jų profilis ir paslaugų teikimas pa-

gal Sveikatos ir gerovės instituto „Hilmo“, „Avohilmo“ ir „SosiaalHilmo“ registrų duomenis. „Hilmo“ registrai yra nacionalinės socialinių ir sveikatos priežiūros institucijų duomenų ir ataskaitų rinkimo sistemos, kaupiančios informaciją apie naudojamą paslaugomis, gydymo skyrimą ir gydymo procedūras [6]. Jie remiasi iš paslaugų teikėjų elektroninių sistemų surinktais pranešimais apie priežiūros priemones.

## Medžiaga ir metodai

Pirminį duomenų rinkinį (n = 203 988) sudarė prieširdžių virpėjimu sergantys Suomijos pacientai, dėl kurių 2015–2018 m. „Hilmo“ registruose buvo užregistruotas bent vienas apsilankymas viešojoje sveikatos priežiūros įstaigoje arba gydymo diena ir prieširdžių virpėjimą nurodantis diagnozės kodas TLK-10 (I48) ar ICPC-2



1 pav. Prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams skiriamų paslaugų vidutinės išlaidos 2018 m. pagal vaistų segmentus ir amžiaus grupes (n = 82 470)  
 SP – specialisto priežiūra; PSP – pirminė sveikatos priežiūra.

(K78). Be to, „Hilmo“ sistemoje 2018 m. turėjo būti užregistruotas paslaugos teikimo pacientui atvejis; tai užtikrino, kad tais metais pacientas buvo gyvas.

Pacientai buvo atrenkami pagal lytį, amžių (paskutinio „Hilmo“ įrašo metu 2018 m.) ir pasirinktus gretutinius susirgimus. Gretutinis susirgimas buvo įtrauktas, jei 2015–2018 metais bent viename įrašė apie paciento apsilankymą ar gydymo dieną buvo nurodytas ligos diagnozės kodas. Remiantis šiais duomenimis, pacientams buvo apskaičiuotas vidutinis CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc balas dėl insulto rizikos [7].

Pacientų vaistai buvo nustatyti pagal ATC (anatominės-terapinės-cheminės) klasifikacijos kodus receptuose, užregistruotuose „AvoHilmo“ sistemoje. Iš vaistų buvo atrinkti dažniausiai vartojami antikoagulantai (varfarinas, apiksabanas, rivaroksabanas ir dabigatrano eteksilatas). Edoksabanas nebuvo įtrauktas į tyrimą dėl

mažo jį vartojusių pacientų skaičiaus.

Pagal receptus pacientai buvo suskirstyti į tris grupes: 1) varfarino vartotojai (varfarinas skirtas 2015–2017 m. ir tuo pačiu laikotarpiu nėra receptų kitiems antikoagulantams); 2) geriamųjų antikoagulantų ne vitamino K antagonistų vartotojai (apiksabanas, rivaroksabanas ar dabigatrano eteksilatas skirti 2015–2017 m. ir tuo pačiu laikotarpiu nėra receptų kitiems antikoagulantams); 3) prie geriamojo antikoagulianto ne vitamino K antagonistų vartojimo perėję vartotojai (pirmasis receptas dėl apiksabano, rivaroksabano ar dabigatrano eteksilato 2017 arba 2018 metais, o prieš tai, 2015, 2016 arba 2017 metais, skirtas varfarinas).

Iš pirminio duomenų rinkinio išskirtas pogrupis (n = 82 470), į kurį buvo įtraukti visi varfariną ar geriamuosius antikoagulantus ne vitamino K antagonistus vartoję prieširdžių virpėjimu sergantys pacientai,

kurių gydymas buvo pradėtas iki 2017 m., o per 2015–2018 metus pokyčių nebuvo. Toks išskyrimas leido iširti gretutines ligas ir paslaugų teikimą pagal vaistų segmentus pacientams, kurie tą patį vaistą vartojo bent vienus metus iki tiriamųjų 2018 metų. Buvo atrinkti pacientų duomenys apie visus apsilankymus teikiant specialisto priežiūrą (SP) ir pirminę sveikatos priežiūrą (PSP), gydymo laikotarpius, priežiūrą namuose ir slaugos namuose. Metinės paslaugų teikimo išlaidos buvo apskaičiuotos padauginus gydymo dienų ir apsilankymų skaičių iš vieneto kainos pagal 2018 m. piniginę vertę [8]. Pagal pirminius duomenis įvertintos metinės išlaidos viešosioms socialinėms ir sveikatos priežiūros paslaugoms, skirtoms visiems pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu.

Atskirai buvo nagrinėtas paslaugų teikimas dėl smegenų pažeidimų (kraujavimas

**1 lentelė.**

Suomijos pacientai, sergantys prieširdžių virpėjimu, 2015–2018 m.

Duomenys	Pirminis duomenų rinkinys	Pogrupis
<b>n</b>	203 988	82 470
<b>Lytis (moteris), %</b>	47	47
<b>Amžius</b>		
Amžiaus vidurkis, m.	76,0	77,9
< 65 m., %	14	9
65–75 m., %	27	26
>75 m., %	59	65
<b>Gretutinės ligos diagnozė 2015–2018, %</b>		
Širdies nepakankamumas	29	32
Hipertenzija	63	65
Diabetas	28	30
Smegenų kraujotakos sutrikimas (insultas arba praeinantis smegenų išemijos priepuolis)	17	17
Arterijų liga	20	21
<b>Vaistų segmentai pagal 2018 m. duomenis, %</b>		
Varfarinas	38	84
Apiksabanas (perėję nuo varfarino prie apiksabano 2015–2018 m.)	18 (9)	7
Rivaroksabanas (perėję nuo varfarino prie apiksabano 2015–2018 m.)	17 (9)	6
Dabigatrano eteksilatas (perėję nuo varfarino prie dabigatrano eteksilato 2015–2018 m.)	8 (4)	3
Nėra duomenų apie gydymą arba keletas ne vitamino K antagonistų geriamojo antikoagulianto receptų per vienus metus)	19	–

į smegenis, insultas, praeinantis smegenų išemijos priepuolis (PSIP), su smegenimis susijusio įvykio pasekmės) ir kraujavimo iš virškinimo trakto (VT kraujavimas). Paslaugų, susijusių su smegenų pažeidimais ir VT kraujavimu, teikimas nustatytas iš „Hilmo“ registrų pagal diagnozės kodą. Buvo laikoma, kad pacientas paslaugą gavo dėl smegenų pažeidimo ar VT kraujavimo, jei 2018 m. apsilankymų / gydymo dienų įrašuose buvo nurodytas su tuo susijusios diagnozės kodas.

Buvo neapsiribota pagrindinėmis diagnozėmis, nes tikslas buvo apibūdinti bendrą dėl nepageidaujamų reiškinių suteiktų paslaugų visumą. Tyrimui naudoti tiesioginio paskirstymo, vidurkio ir santykinų proporcijų statistiniai metodai.

**Rezultatai**

Pacientų profiliai ir gydymo informacija pagal pirminį duomenų rinkinį ir jame išskirtą pogrupį aprašyti 1 lentelėje. Vidutinis pirminio duomenų rinkinio pacientų amžius buvo 76 metai, pogrupio – 77,9 metų.

2018 m. 38 proc. pacientų buvo gydomi varfarinu. Apiksabaną arba rivaroksabaną vartojo maždaug penktadalis pacientų (1 lentelė). Informacijos apie vaistus nepavyko priskirti 19 proc. pacientų – daugumai jų nebuvo rasti receptai antikoaguliantams. Be to, buvo ir tokių pacientų, kuriems per metus „Hilmo“ registre užregistruotas ne vienas receptas geriamiesiems antikoaguliantams ne vitamino K antagonistams.

2 lentelėje pateikiami pacientų profiliai pagal vaistų segmentus. Varfariną

ir apiksabaną vartojantys pacientai buvo vidutiniškai vyresni ir jų CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC balai buvo vidutiniškai didesni, palyginti su rivaroksabaną ar dabigatrano eteksilatą vartojančiais pacientais. Visuose vaistų segmentuose CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC balas buvo 3 ar didesnis.

Dažniausia gretutinė liga visuose segmentuose buvo hipertenzija (2 lentelė). Antra pagal dažnumą varfarino arba apiksabano vartotojų gretutinė liga buvo širdies nepakankamumas, o rivaroksabano arba dabigatrano eteksilato vartotojų – diabetas.

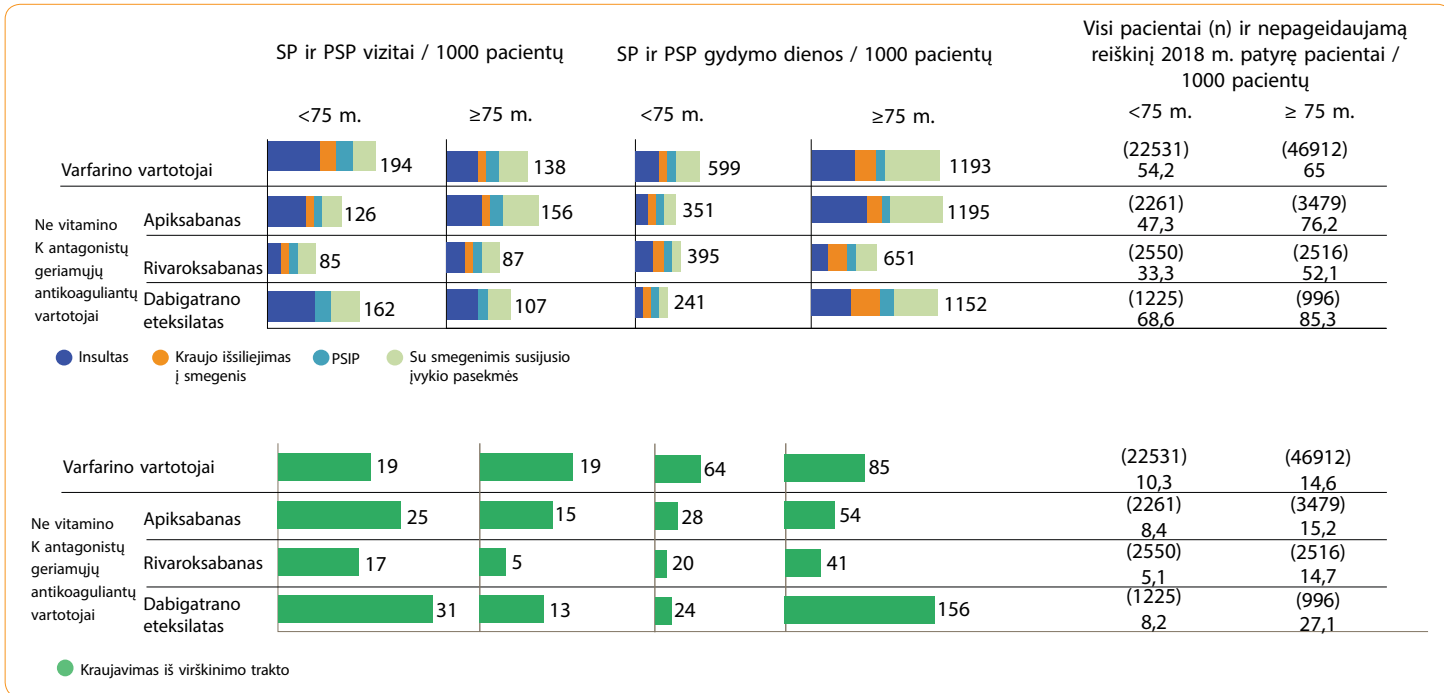
Išlaidos prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams pagal amžiaus grupes reikšmingai skyrėsi: bendros paslaugų teikimo jaunesniems nei 75 metų asmenims išlaidos vidutiniškai siekė 4 900 eurų, o vyresniems nei 75 metų asmenims – apie 13 000 eurų (1 pav.). Išlaidos vyresniems nei 75 metų žmonėms visuose vaistų segmentuose buvo beveik 2,5 karto didesnės, palyginti su jaunesniais nei 75 metų asmenimis. Bendros išlaidos prieširdžių virpėjimu sergantiems pacientams teikiamoms socialinėms ir sveikatos priežiūros paslaugoms 2018 m. sudarė maždaug 2 milijardus eurų.

Išlaidos socialinėms paslaugoms buvo aktualesnės vyresniems nei 75 metų asmenims ir sudarė apie pusę visų išlaidų visuose vaistų segmentuose (1 pav.). Jaunesniems nei 75 metų asmenims skirtos socialinės paslaugos sudarė ketvirtadalį išlaidų.

Visuose segmentuose (išskyrus jaunesnius nei 75 metų rivaroksabano vartotojus) daugiausia vizitų PSP ir SP buvo dėl insulto. (2 pav.). Pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, paslaugos dažnai buvo skiriamos ir dėl liekamųjų reiškinių po smegenų pažeidimų.

Dėl smegenų pažeidimų daugiausia SP ir PSP apsilankymų turėjo varfariną, mažiausiai – rivaroksabaną vartojantys jaunesni nei 75 metų pacientai, proporcingai visam pacientų skaičiui. Dėl smegenų pažeidimų daugiausia apsilankymų turėjo apiksabaną vartojantys vyresni nei 75 metų pacientai.

Dėl VT kraujavimo daugiausia SP ir PSP apsilankymų turėjo dabigatrano eteksilatą, mažiausiai – rivaroksabaną vartojantys jaunesni nei 75 metų pacientai, proporcingai



**2 pav.** Prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų apsilankymai ir gydymo dienos dėl insulto, kraujavimo į smegenis, PSIP, su smegenimis susijusių įvykių pasekmių ir kraujavimo virškinimo trakte 2018 m. pagal vaistų segmentus ir amžiaus grupes (n = 82 470)

visam pacientų skaičiui (2 pav.). Iš vyresnių nei 75 metų asmenų atitinkamai daugiausia apsilankymų turėjo varfariną ir mažiausiai – rivaroksabaną vartojantys pacientai. Su VT kraujavimu susijusių gydymo dienų daugiausia turėjo varfariną vartojantys jaunesni nei 75 metų asmenys ir dabigatrano eteksilatą vartojantys vyresni nei 75 metų asmenys.

Pogrupyje taip pat buvo tiriama geriamųjų antikoagulantų ne vitamino K antagonistų dozavimas pagal amžiaus grupes. Jaunesniems nei 75 metų pacientams, vartojantiems apiksabaną, dozė buvo sumažinta 4 proc. (įprasta 5 mg, sumažinta 2,5 mg), vartojantiems rivaroksabaną – 6 proc. (įprasta 20 mg, sumažinta ≤ 15 mg), vartojantiems dabigatrano eteksilatą – 7 proc. (įprasta 150 mg, sumažinta ≤ 110 mg). Atitinkamai vyresniems nei 75 metų asmenims apiksabano dozė buvo sumažinta 44 proc., rivaroksabano – 28 proc. ir dabigatrano eteksilato – 69 procentams vartotojų.

### Išvados

Tai pirmasis prieširdžių virpėjimu sergančių Suomijos pacientų, vartojančių varfariną ir

ne vitamino K antagonistus, realios klinikinės praktikos duomenimis pagrįstas pacientų profilių ir paslaugų teikimo tyrimas. Pagal tyrimo pirminį duomenų rinkinį buvo tiriama prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų gydymas, profiliai ir bendros išlaidos viešosioms socialinėms ir sveikatos priežiūros paslaugoms 2018 metais. Papildomai buvo analizuoti iš pirminio duomenų rinkinio išskirto pogrupio pacientų profiliai, paslaugų teikimas ir susijusios išlaidos bei SP ir PSP apsilankymų bei gydymo dienų dėl smegenų pažeidimų ir VT kraujavimo skaičius pagal amžių ir vaistų segmentus.

Prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų gydymas visuomenei sukelia ženklią finansinę naštą. Bendros išlaidos pirminio duomenų rinkinio pacientų, sergančių prieširdžių virpėjimu, SP ir PSP apsilankymams, gydymo laikotarpiams, priežiūrai namie ir slaugos namuose 2018 metais sudarė apie 2 milijardus eurų. Tą patį antikoagulantą daugiau nei metus vartojusio vyresnio nei 75 metų amžiaus paciento, sergančio prieširdžių virpėjimu, vidutinė gaunamų paslaugų kaina viršijo 13 000 eurų. Tai yra apie 3 000 eurų daugiau, nei vidutiniškai skiriama to paties amžiaus Suomijos gyventojui [9].

Ankstesni tyrimai parodė, kad gydymo kaina ypač didėja dėl patirto insulto: kitais

metais po insulto vidutinės metinės išlaidos, susijusios su minėtomis paslaugomis pacientams, siekė apie 39 000 eurų [4].

Atliekant klinikinius tyrimus, ne vitamino K antagonistai buvo lyginami su varfarinu, tačiau dėl skirtingo tyrimų dizaino ir skirtingos pacientų trombozės bei kraujavimo rizikos, geriamųjų antikoagulantų ne vitamino K antagonistų palyginimas tarpusavyje tapo sudėtingu uždaviniu [10, 11, 12, 13, 14]. Atliktas tyrimas rodo, kad Suomijoje įvairioms pacientų grupėms klinikinėje praktikoje skiriami kiti antikoagulantai nei klinikiniuose tyrimuose: varfarinas ir apiksabanas skiriami vyresniems ir didesnės rizikos pacientams, palyginti su rivaroksabanu ir dabigatrano eteksilatu.

Pagrindinė išvada yra ta, kad skirtingais antikoaguliantais gydomų pacientų grupės skiriasi savo paciento profiliu, bendru paslaugų poreikiu ir pasinaudojimu paslaugomis dėl nepageidaujamų reiškinų. Tačiau iš turimų duomenų negalima daryti tiesioginių išvadų apie šių skirtumų priežastį. Įtakos tam gali turėti su vaisto pritaikymu konkrečiam pacientui ir jo vartojimu susiję aspektai.

Pagrindiniai tyrimą ribojantys veiksniai yra susiję su ribotu duomenų kiekiu. Gali būti, kad pogrupyje apsiribojus tik ilgalai-



# 1357 DAUGIAU SENELIO POKŠTŲ

DĖKA JŪSŲ SKIRIAMO GYDymo SAVO  
PRIEŠIRDŽIŲ VIRPĖJIMU SERGANTIEMS  
PACIENTAMS

Su Xarelto® Jūs galite ne tik apsaugoti savo pacientus nuo insulto bei mirties dėl širdies ir kraujagyslių ligų,<sup>1,2</sup> bet taip pat galite paskirti labiau veikingą tausojantį gydymą, lyginant su VKA<sup>3,4</sup>. Tuomet Jūsų pacientai galės sutelkti dėmesį į tai, kas svarbiausia – leisti laiką su savo šeima.

Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesujęs prieširdžių virpėjimas, esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, pvz., staziniam širdies nepakankamumui, hipertenzijai,  $\geq 75$  metų amžiui, cukriniui diabetui, anksčiau patirtam insultui arba praeinančiam smegenų išemijos priepuoliui.<sup>5</sup>

VKA – vitamino K antagonistai.

**Šaltiniai:**

1. Patel MR, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:883–891. 2. Bansilal S, et al. *Am Heart J.* 2015;170:675–682.e8. 3. Yao X, et al. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2621–2632. 4. Bonne-meier H, et al. Comparative safety and effectiveness of non-vitamin K oral anticoagulants vs phenprocoumon in patients with non-valvular atrial fibrillation and renal disease – results from the RELOADED Study. ESCO 2019, 22–24 May; Milan, Italy. Abstract AS25-066. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2396987319845581>. 5. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics.

**Xarelto 15 mg / 20 mg plėvelė dengtos tabletės.**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną.

**ATC kodas.** B01AX06. **Sudėtis.** Kiekvienoje plėvelė dengtoje tabletėje yra 15 mg arba 20 mg rivaroksabano. **Terapinė indikacija.** Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika suaugusiems pacientams, kuriems yra su vožtuvų liga nesujęs prieširdžių virpėjimas, esant vienam ar daugiau rizikos veiksnių, pvz., staziniam širdies nepakankamumui, hipertenzijai,  $\geq 75$  metų amžiui, cukriniui diabetui, anksčiau patirtam insultui arba praeinančiam smegenų išemijos priepuoliui. Gilųjų venų trombozės (GVT) bei plaučių embolijos (PE) gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika suaugusiems. Vaikų populiacija. Venų tromboembolijos (VTE) gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams ir paaugliams, jaunesiems kaip 18 metų amžius ir svėrantis nuo 30 kg iki 50 kg, po ne trumpiau kaip 5 dienas taikyto krešėjimą slopinančio pradinio parenterinio gydymo. **Vartojimo būdas ir dozavimas.** Insulto ir sisteminės embolijos profilaktika: Rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą; pacientams, kuriems yra vidutinis (kreatinino klirensas 30–49 ml/min.) arba sunkus (kreatinino klirensas 15–29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas rekomenduojama dozė yra 15 mg vieną kartą per parą. Vartoti per burną, valgio metu. GVT ar PE gydymas ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktika: Pradedant gydyti ūminę GVT ar PE, pirmas tris savaites rekomenduojama dozė yra po 15 mg du kartus per parą, po to gydymą ir pasikartojančios GVT bei PE profilaktiką reikia tęsti vartojant 20 mg vieną kartą per parą. Kai taikytina tęstinė pasikartojančios GVT ir PE profilaktika (užbaigus bent 6 mėnesių trukmės GVT ar PE gydymą), rekomenduojama dozė yra 10 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems yra didelė pasikartojančios GVT arba PE rizika, pavojūdui, sergantiems komplikuo-tomis gretutinėmis ligomis arba tęstinės profilaktikos laikotarpiu, vartojant Xarelto 10 mg vieną kartą per parą, patysiusiems pasikartojančią GVT arba PE, reikia apsvaistyti Xarelto 20 mg vartojimą kartą per parą Vartoti per burną, valgio metu. VTE gydymas ir pasikartojančios VTE profilaktika vaikams ir paaugliams: Gydymą Xarelto vaikams ir paaugliams, jaunesiems kaip 18 metų amžius, reikia pradėti po ne trumpiau kaip 5 dienas taikyto krešėjimą slopinančio pradinio parenterinio gydymo. Vaikams ir paaugliams dozė apskaičiuojama pagal kūno svorį: 30–50 kg kūno svoris: rekomenduojama vartoti 15 mg rivaroksabano dozė vieną kartą per parą. Tai didžiausia paros dozė. 50 kg arba didesnis kūno svoris: rekomenduojama vartoti 20 mg rivaroksabano dozė vieną kartą per parą. Tai didžiausia paros dozė. Reikia reguliariai tikrinti vaiko svorį ir peržiūrėti dozę. Tai būtina, užtikrinant, kad bus palaikoma gydymo dozė. Specialių grupių pacientai: inkstų funkcijos sutrikimas: suaugusiems pacientams, kuriems yra vidutinis (kreatinino klirensas 30–49 ml/min.) arba sunkus (kreatinino klirensas 15–29 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas ir kuriems kraujavimo rizika yra didesnė už pasikartojančios PE ir GVT riziką, galima apsvaistyti dozės sumažinimą nuo 20 mg iki 15 mg kartą per parą. Xarelto nerekomenduojamas

vaikams ir paaugliams, kuriems yra vidutinis ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientai, kuriems atliekama kardioversija: Xarelto vartojimas gali būti pradėdamas arba tęsiamas pacientams, kuriems gali prireikti atlikti kardioversiją. Pacientai, sergantys su vožtuvų liga nesujusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems atliekama perkutaninė koronarinė intervencija (PKI) su stento įvedimu: Patirtis, papildant gydymą P2Y12 inhibitoriumi skiriant sumažintą Xarelto 15 mg dozę vieną kartą per parą (arba Xarelto 10 mg dozę vieną kartą per parą pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas [kreatinino klirensas 30–49 ml/min]) ir sergantiems su vožtuvų liga nesujusiu prieširdžių virpėjimu, kuriems reikalingas gydymas genamišiais antikoaguliantais ir atliekama PKI su stento įvedimu, yra ribota. Toks gydymas rekomenduojamas daugiausia 12 mėnesių po PKI su stento įvedimu. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai; aktyvus, klinikinio požūio reikšmingas kraujavimas; sužeidimas arba būklė, jeigu tai vertinama kaip ženkli didžiojo kraujavimo rizika; tuo pačiu metu taikomas gydymas bet kuriais antikoaguliantais, išskyrus atvejus, kai yra keičiamas gydymas antikoaguliantais arba kai NFH vartojamas tokiomis dozėmis, kurios būtinos, kad išliktų pralaidūs centrinės venos arba arterijos kateteris; kepenų liga, susijusi su koagulopatija ir klinikinio požūio reikšmingu kraujavimo rizika, įskaitant cirozę sergančių pacientų (B ir C klasės pagal Child Pugh); nėštumo ir žindymo laikotarpis. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Xarelto vartojančios pacientės reikia atidžiai stebėti dėl kraujavimo požymių. Jei pasireikia sunkus kraujavimas, Xarelto vartojimą reikia nutraukti. Vyrėms amžius gali padidinti hemoragijos riziką. Pirmą kartą atsiradus sunkiam odos išėrimui (pvz., plintančiam, intensyviam ir (arba) pūslelms) arba bet kokiam kitam padidėjusio jautrumo požymiui, susijusiam su gleivinių pažeidimu, rivaroksabano vartojimą reikia nutraukti. **Nerekomenduojama** pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas  $<15$  ml/min.); Xarelto nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (glomerulų filtracijos greitis  $<50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); pacientams su padidinta kraujavimo rizika; **Nerekomenduojama** pacientams kurie kartu yra gydomi dromedronu; ar kuriems yra protezuoti širdies vožtuvai. Pacientams, kuriems neseniai atliktas transkateterinis aortos vožtuvo pakaitimas (TAVI), Xarelto trombų susidarymo profilaktikos tikslu nevartotinas. **Nerekomenduojama** Xarelto skirti antifosfolipidinio sindromo sergantiems pacientams, kuriems praėjusiu buvo nustatyta trombozė. **Atsargiai** skirti esant būklėms su padidinta kraujavimo rizika, pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas (KrKl) 15–29 ml/min) arba esant vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimui (KrKl 30–49 ml/min) ir kartu gydati potencialiais CYP3A4 inhibitoriais, kurie padidina rivaroksabano koncentraciją plazmoje. Jeigu reikia atlikti invazine procedūra arba chirurgine intervencija, Xarelto vartojimą reikia nutraukti likus mažiausiai 24 valandoms iki intervencijos; kai taikoma neuroksalinė anestezija arba spinalinė/epidurinė punkcija. Esant klinikinėms indikacijoms,

rivaroksabano koncentraciją galima įvertinti atlikus kalibruotą kiekybinį anti-Xa faktoriaus testą. Xarelto sudėtyje yra laktozės. **Sveikais su kitais vaistiniaisiais preparatais:** **Nerekomenduojama** skirti pacientams, kuriems taikomas sisteminis gydymas CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais (pvz., azolo priešgrybeliniai preparatai arba ŽIV proteazės inhibitoriais). **Atsargiai reikia vartoti:** kartu su stipriais CYP3A4 induktorais (pvz., rifampicinu, fenitoinu, karbamazepinu, fenobarbitaliu arba jonazonais preparatais), kitais antikoaguliantais, kartu gydat nesteroidiniais vaistiniaisiais preparatais nuo uždegimo (NVNU), acetilsalicilo rūgštimi, trombocitų agregacijos inhibitoriais, selektyviais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais (SSRI) ir serotonino-norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriais (SNRI). **Nepageidaujamas poveikis.** Dažnas: anemija, svajavimas, galvos skausmas (vaikams: labai dažnas), akies kraujavimas, hipotenzija, hematoma, kraujavimas iš nosies (vaikams: labai dažnas) ir/ar virškinamojo trakto, atsisakojimas krauju, virškinamojo trakto ir plūvo skausmai, dispepsija, pykinimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas (vaikams:labai dažnas), padidėjęs transaminazių aktyvumas, kraujavimas iš urogenitalinio trakto (menoragija labai dažnas nepageidaujamas poveikis, gydatant GVT, PE ir taikant šių sutrikimų pasikartojimo profilaktiką jaunesniems nei 55 metų amžiaus moterims, dažnas paauglėms), inkstų funkcijos sutrikimas, galūnių skausmas, niežulys, bėrimas, ekchimozė, kraujavimas odą ir po oda, karščiavimas (vaikams: labai dažnas), periferinė edema, sumažėjęs bendros jėgos ir energija (astenija, nuovargis), kraujavimas po procedūros, sekrecija iš žaizdos. **Nedažnas:** tromboticizė, trombocitopenija (vaikams: dažnas), alerginė reakcija, angioneurozinis ir alerginė edema, intracerebrinis ir intrakranijinis kraujavimas, sinkopė, tachikardija (vaikams:dažnas), burnos džiūvimas, sutrikusi kepenų funkcija, dilgėlinė, hematomozė, bloga savijauta, padidėjęs bilirubino kiekis (vaikams: dažnas) ir šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs lipazės, amilazės, LDH ir GGT aktyvumas. **Retas:** gelta, padidėjęs konjuguoto bilirubino kiekis (vaikams: nedažnas), cholestazė ir hepatitas (įskaitant kepenų ląstelių pažeidimą), vietinė edema, kraujagyslių pseudoaneurizma. **Labai retas:** anafilaksinės reakcijos, įskaitant anafilakšį šoką, Stevens Johnson sindromas ir (arba) toksiinė epidermio nekrolizė, DRESS sindromas. **Dažnis nežinomas:** suspaudimo sindromas ar (ūminis) inkstų nepakankamumas dėl kraujavimo. **Plačiau apie kitus nepageidaujamus poveikius skaitykite Xarelto charakteristikų santraukoje. **Receptinis vaistinis preparatas. Registruotojas:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Vokietija. **Teksto peržiūros data:** 2021-06. **NBI** Vaistinio preparato 15 ir 20 mg stiprumų charakteristikų santrauka sutrumpinta! Jei norite sužinoti daugiau informacijos, skaitykite pilną Xarelto charakteristikų santrauką ir (arba) kreipkitės į UAB „Bayer“, Sporto g. 18, LT-09238, Vilnius, Lietuva, tel. 8 5 2336868. Reklamos parengimo data: 2021-08. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [Nepageidaujamas@svk.lt](mailto:Nepageidaujamas@svk.lt) ir kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt) arba registruotojui el. paštu [pharmacovigilance.baltic@bayer.com](mailto:pharmacovigilance.baltic@bayer.com).**

VVKT patvirtintą mokomąją medžiagą apie vaistų rizikos mažinimą, skirtą gydytojams, galite rasti čia <https://www.edumaterial.bayer.lt>



## 2 lentelė.

Prieširdžių virpėjimu sergančių pacientų gretutinės ligos ir CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC balai 2018 m. pagal vaistų segmentus (n = 82 470)

Skirtas vaistas	Varfarinas	Apiksabanas	Rivaroksabanas	Dabigatrano eteksilatas
n	69 443	5 740	5 006	2 221
Vidurkis, m.	78,1	77,0	74,3	73,3
65–74 metų amžiaus, %	24	28	35	38
≥75 metų amžiaus, %	68	61	47	45
Moterys, %	46	52	47	46
Širdies nepakankamumas, %	34	29	20	19
Hipertenzija, %	65	67	63	64
Diabetas, %	31	28	25	25
Smegenų kraujotakos sutrikimas, %	16	18	13	21
Arterijų liga, %	23	17	13	13
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC balai, vidurkis	3,9	3,7	3,1	3,2

kiais antikoagulantų vartotojais, iš duomenų buvo atrinkti pacientai, kuriems buvo palyginti nedaug su vaistais susijusių nepageidaujamų reiškinių. Tokia atranka galimai labiausiai siejasi su varfariną vartojančiais pacientais.

Be to, į SP ir PSP apsilankymų bei gydymo dienų analizę buvo įtraukti visi paciento patirti epizodai, prie kurių buvo nurodytas nepageidaujamo reiškinio diagnozės kodas. Iš apsilankymų ir gydymo dienų skaičiaus negalima spręsti apie nepageidaujamų poveikių pasireiškimo dažnį. „Hilmo“ registrų informacijoje taip pat gali būti netikslumų dėl registrų apribojimų ir galbūt dėl skirtingų registravimo procedūrų.

Rinkdami informaciją apie vaistus naujoje „AvoHilmo“ sistemoje registruotus receptus. Kaip ir kituose tyrimuose pagal registrų duomenis, iš turimos informacijos negalima spręsti, ar pacientas tikrai vartojo paskirtą vaistą. Šie duomenys taip pat nepateikia atsakymo, kiek laiko pacientai skirtinguose vaistų segmentuose vidutiniškai sirgo prieširdžių virpėjimu.

Rezultatai pabrėžia būtinybę atlikti papildomus tyrimus, susijusius su prieširdžių virpėjimo gydymo vaistais praktika, taip pat galimus ne vitamino K antagonistų tinkamumo pacientams, kuriems yra didelė insulto rizika, skirtumus.



Parengta pagal Rissanen A, Herse F, Rossi J, Säävuri N, Roine RO, Pakarinen S. Eteisvärinää sairastavien potilaiden antikoagulaatiohoito ja palveluiden käyttö Suomessa. *Suom Lääkäril* 2021; 76:1324–36.

„Bayer Oy“ tyrimui skyrė finansinę paramą.

PP-XAR-LT-0734-1

## Sąsajos

Antti Rissanen: honorarai už dalyvavimą atliekant tyrimą („Bayer“), atlygis už teksto rašymą arba peržiūrą („Bayer“). Fredrik Herse: honorarai už dalyvavimą atliekant tyrimą („Bayer“), atlygis už teksto rašymą arba peržiūrą („Bayer“). Jari Rossi: darbo santykiai („Bayer“). Niina Säävuri: darbo santykiai („Bayer“). Risto O. Roine: eksperto funkcijos („Bayer“), konsultavimas („Bayer“, „BMS-Pfizer“), eksperto išvada („Orion Pharma“), honorarai už paskaitas („Bayer“, „BMS-Pfizer“), akcijos / pasirinkimo sandoriai („Orion Pharma“), klinikiniai tyrimai („Bayer Oy“, „BMS-Pfizer“). Sami Pakarinen: honorarai už paskaitas („BMS/Pfizer“, „Bayer“, „Boehringer-Ingelheim“, „Abbott“, Suomijos kardiologų draugija, „Biotronik“, MSD), išmoka už mokymo medžiagos parengimą („Abbott“, „BMS/Pfizer“), kelionių, apgyvendinimo ir susirinkimų išlaidos („BMS/Pfizer“, „Apotti“).

## LITERATŪRA

1. Suomijos gydytojų asociacijos „Duodecim“ ir Suomijos kardiologų draugijos įsteigta darbo grupė. Prieširdžių virpėjimas. Dabartinė gydymo rekomendacija, 2017-06-09. www.kaypahoito.fi.
2. Fimea & Kela. 2018 m. Suomijos vaistų statistika. Helsinki, 2019.
3. Hellman T, Salo H, Kulathinal S ym. Oraalisten antikoagulanttien käyttö eteisvärinäpotilailla vuosina 2015–2017 – rekisteritutkimus. (Geriamųjų antikoagulantų skyrimas pacientams, sergantiems prieširdžių virpėjimu, 2015–2017 m. – registrų duomenų tyrimas). Suomijos gydytojų asociacija 2020; 47:2531–5.
4. Linna M, Keto J, Piuholta J ym. Eteisvärinäpotilaan sosiaali-ja terveydenhuoltopalvelujen käyttö komplikaation jälkeen (Socialinių ir sveikatos priežiūros paslaugų skyrimas po komplikacijų pacientui, sergančiam prieširdžių virpėjimu). Suomijos gydytojų asociacija 2017; 35:1856–61.
5. Lehto M, Niiranen J, Korhonen P ym. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry. *Pharmacoepidem Dr S* 2017; 26:657–65.
6. Sveikatos ir gerovės institutas. Hilmo. Socialinės ir sveikatos priežiūros institucijų pranešimas, 2020. Apibrėžimai ir gairės. Galioja nuo 2020-01-01. www.julkari.fi/handle/10024/138288.
7. Lip GYH, Nieuwlaar R, Pisters R ym. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137:263–72.
8. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveyden-ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011 (Sveikatos ir socialinės priežiūros paslaugų vieneto išlaidos Suomijoje 2011 m.). Sveikatos ir gerovės institutas. Ataskaita 3/2014.
9. Ahtiainen H. Kuuden suurimman kaupungin vanhusten sosiaali- ja terveyspalveluiden kustannusvertailu vuonna 2018 (Šešių didžiausių miestų socialinių ir sveikatos priežiūros paslaugų senjorams išlaidų palyginimas 2018 m.). Šešių miestų darbo grupės leidinių serija 4/2019.
10. Camm AJ, Fox KAA, Peterson E. Challenges in comparing the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for atrial fibrillation-related stroke prevention. *Europace* 2018; 20:1–11.
11. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J ym. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883–91.
12. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV ym. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981–92.
13. Conolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S ym. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139–51.
14. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E ym. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093–104.

# ANT SVARSTYKLIŲ ROZUVASTATINAS, ATORVASTATINAS IR SIMVASTATINAS: VOYAGER metaanalizės išvados

Tyrimai rodo, kad kiekvienas pacientas į gydymą statiniais reaguoja individualiai, todėl paskyrus vienodai stipriai veikiančias, pavyzdžiui, Amerikos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos gairių rekomenduojamas, statino dozes, mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL Ch) koncentracija serume skirtingiems pacientams sumažėja skirtingai. VOYAGER klinikinių tyrimų metaanalizė padėjo geriau suprasti, kaip įvairiai ir individualiai lipidogramos parametrus veikia ekspertų rekomenduojamos statinų dozės. Tyrimas parodė, kad terapinėmis dozėmis skiriamų rozuvastatino, atorvastatino ir simvastatino poveikis lipidų kiekiui pasižymi gana dideliu variabilumu.

Tiek Amerikos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos 2013 bei 2018 metų, tiek Europos kardiologų draugijos 2019 metų skelbiamose gairėse suformuluoti statinų terapijos uždaviniai ir gydymo taktika. Gairėse nurodoma, kad visi pacientai, kuriems yra padidėjusi aterosklerozinės širdies ir kraujagyslių ligos išsivystymo rizika, turėtų būti gydomi tinkamų statinų tinkamomis dozėmis.

Esant didelei širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) išsivystymo rizikai, turėtų būti skiriama vadinamojo didelio intensyvumo statinų terapija, tai yra 20–40 mg rozuvastatinas arba 40–80 mg atorvastatinas (1 lentelė). Nustatyta, kad didelio intensyvumo statinų terapija MTL Ch kiekį serume sumažina 50 proc. ir daugiau (tai yra 1,5 karto).

Vidutinio intensyvumo statinų terapija (5–10 mg rozuvastatinas, 10–20 mg atorvastatinas arba 20–40 mg simvastatinas) rekomenduojama vidutinės ŠKL rizikos pacientams arba vyresniems negu 75 m. asmenims, arba tiems, kurie netoleruoja didelio intensyvumo statinų terapijos. Vidutinio intensyvumo statinų terapija MTL Ch kiekį gali sumažinti 30–50 procentų.

Statinų poveikis lipidogramai pasižymi individualumu, todėl be specialaus monitoringo iš anksto pasakyti, koks bus statinų terapijos veiksmingumas konkrečiam pacientui, neįmanoma. Tyrimai rodo, kad dalis statiniais gydomų pacientų nepasiekia tikslinių lipidogramos rodiklių ir ŠKL rizika jiems reikiamai nesumažėja.

## VOYAGER tyrimas

Įvairių statinų poveikis lipidų parametrams analizuotas daugelio tyrimų metu. Atlikti išsamūs palyginamieji statinų tyrimai, kuriuose statinų veiksmingumas dažniausiai buvo vertinamas pagal vidutinį MTL kiekio sumažėjimą. VOYAGER tyrimas pirmasis apibendrinio statinų (rozuvastatino, atorvastatino ir simvastatino) skirtingų dozių poveikio MTL Ch koncentracijai variabilumą. VOYAGER tyrimas rėmėsi didele 32 258 pacientų (37 atsitiktinių imčių klinikinių tyrimų) duomenų baze. Buvo įvertintas ir palygintas rozuvastatino 5–40 mg, atorvastatino 10–80 mg ir simvastatino 10–80 mg dozių veiksmingumas gydant hipercholesterolemiją. Apie 51 proc. metaanalizės dalyvių sirgo ŠKL, 29 proc. – cukriniu diabetu.

## Rezultatai

VOYAGER tyrimų metaanalizės duomenimis, silpniausiai MTL Ch kiekį sumažino 10 mg simvastatinas (28,4 proc.), o stipriausiai – 40 mg rozuvastatinas (55,5 proc.) (2 lentelė).

Rozuvastatino 5–40 mg dozės MTL Ch sumažino 41,4–55,5 proc., atorvastatino 10–80 mg dozės – 35,7–49,2 proc., simvastatino 10–80 mg dozės – 28,4–45,7 procento.

MTL Ch koncentracijos sumažėjimo standartinis nuokrypis gydant bet kokiomis visų trijų statinų dozėmis svyravo nuo 12,8

iki 17,9 procento. Poveikio serumo lipidams variabilumas nepriklausė nuo vartojamo statino ar jo dozės.

Atlikus atskirų statinų poveikio analizę nustatyta, kad vartodami statinus maksimaliomis terapinėmis dozėmis MTL Ch sumažėjimą daugiau kaip 50 proc. pasiekė skirtingas kiekis pacientų: gydant 80 mg simvastatino – 43,1 proc., 80 mg atorvastatino – 57,7 proc., 40 mg rozuvastatino – net 73,8 procento.

Tiek Amerikos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos gairėse, tiek Europos kardiologų draugijos gairėse nurodoma, kad specifinis statinas ir jo dozė parenkami atsižvelgus į individualią ŠKL riziką. Gairės palengvino statinų terapijos parinkimą pagal paciento ŠKL riziką.

VOYAGER duomenimis, MTL Ch sumažėjimo standartinis nuokrypis nuo pradinio lygio buvo pastovus dydis, nepriklausė nuo vartojamo statino ar jo dozės ir svyravo nuo 12,8 iki 17,9 procento. Taigi, galima daryti prielaidą, kad paciento atsakas į konkretų statiną ir jo dozę pasižymi reikšmingu individualiu variabilumu. Kita vertus, tai paaiškina, kodėl gydymas statiniais kartais būna mažai veiksmingas ir reikia nuolat periodiškai stebėti bei vertinti lipidogramą.

## Suboptimalus atsakas

Metaanalizės duomenimis, dalis statiniais gydomų pacientų (2,7–12,7 proc.) pasiekia tik

suboptimalų atsaką (MTL Ch sumažėja < 15 proc.). Nustatyta, kad gydymas mažesnėmis statinų dozėmis (10 mg atorvastatino arba 10–20 mg simvastatino) buvo susijęs su didžiausiu suboptimalaus atsako dažnumu. Gydant didelėmis statinų dozėmis (80 mg atorvastatino arba 40 mg rozuvastatino) suboptimalaus atsako dažnis buvo kur kas mažesnis: atitinkamai 4,7 ir 2,7 proc. pacientų.

Ekspertai nurodo, kad, esant suboptimaliam atsakui į statinų terapiją, turėtų būti skiriamas papildomas antilipidinis gydymas siekiant labiau sumažinti MTL kiekį ir kartu širdies ir kraujagyslių ligų riziką.

Naujausi tyrimai parodė, kad individualus statinų poveikio variabilumas dažnai būna susijęs su genetiniu polimorfizmu, ypač su chromosomų apolipoproteino E lokusu, kuris dalyvauja MTL Ch atsako mechanizmuose. Atsako stiprumui įtakos turi ir kiti genetinio polimorfizmo veiksniai, lemiantys statinų pasisavinimą, pernešimą ir metabolizmą, tai yra farmakokinetiką ir klinikinį poveikį.

VOYAGER tyrimas parodė, kad suboptimalus statinų atsakas dažniau buvo susijęs su mažesne pradine MTL Ch koncentracija ir jaunesniu paciento amžiumi: esant pradiniam MTL Ch 3,6 mmol/l, tik suboptimalaus atsako pasiekta 14 proc., esant pradiniam MTL Ch > 4,9 mmol/l – 3 proc. pacientų. Atsako stiprumui neturėjo statistiškai reikšmingos įtakos tokie veiksniai kaip ŠKL, juodoji ar ispaniškoji rasės.

Argentinoje atliktas tyrimas parodė, kad gydymas statiniais buvo mažiau veiksmingas, jeigu:

- pacientas yra jauno amžiaus arba vyras,
- prieš gydymą mažesnė pradinė MTL Ch koncentracija,
- pacientas serga cukriniu diabetu.

Kol kas nėra visuotinai priimto suboptimalaus atsako į statinų terapiją apibrėžimo, todėl palyginti šio pobūdžio klinikinių tyrimų rezultatus yra keblu.

Mažo intensyvumo statinų terapijai taikytinas suboptimalaus atsako apibrėžimas galėtų būti MTL Ch sumažėjimas < 15 proc., o vidutinio ar didelio intensyvumo terapijai – galbūt < 30 proc. nuo pradinės koncentracijos. VOYAGER duomenimis, < 30 proc. MTL Ch sumažėjimas pasiektas 5,3–27,2 proc. tirtų pacientų.

**1 lentelė.**

Mažo, vidutinio ir didelio intensyvumo statinų terapijos definicija ir tikėtinas serumo MTL Ch koncentracijos sumažėjimas (pagal Amerikos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos 2013 m. ir 2018 m. gaires)

Mažo intensyvumo statinų terapija	Vidutinio intensyvumo statinų terapija	Didelio intensyvumo statinų terapija
Tikėtinas MTL cholesterolio kiekio sumažėjimas skiriant šias dienos dozes		
< 30 proc.	nuo 30 iki < 50 proc.	50 proc. ir daugiau
Simvastatinas 10 mg Pravastatinas 10–20 mg Lovastatinas 20 mg Fluvastatinas 20–40 mg	Atorvastatinas 10–20 mg Rozuvastatinas 5–10 mg Simvastatinas 20–40 mg Pravastatinas 40–80 mg Fluvastatinas XL 80 mg Fluvastatinas 40 mg 2 x d. Pitavastatinas 2–4 mg	Rozuvastatinas 20–40 mg Atorvastatinas 40–80 mg

**2 lentelė.**

Serumo MTL Ch koncentracijos vidutinis pokytis (procentais) vartojant per dieną 10–80 mg atorvastatino, 5–40 mg rozuvastatino ar 10–80 mg simvastatino

	n	MTL Ch koncentracijos sumažėjimas proc.	
		Vidurkis (SN)	Mediana (IQR)
<b>Atorvastatinas</b>			
10 mg	7 804	-35,7 (160)	-38,3 (-46,1, -28,8)
20 mg	3 896	-43,1 (14,5)	-45,5 (-52,0, -37,2)
40 mg	1 324	-47,9 (13,8)	-49,6 (-56,1, -42,4)
80 mg	2 070	-49,2 (17,3)	-52,6 (-97,7, -43,4)
<b>Rozuvastatinas</b>			
5 mg	668	-41,4 (12,8)	-43,6 (-49,5, -35,3)
10 mg	11 650	-43,5 (17,9)	-47,0 (-55,3, -36,1)
20 mg	3 551	-49,4 (17,5)	-52,5 (-59,8, -43,4)
40 mg	2 981	-55,5 (14,8)	-58,1 (-64,8, -49,6)
<b>Simvastatinas</b>			
10 mg	165	-28,4 (13,8)	-29,4 (-37,6, -22,5)
20 mg	2 923	-33,5 (15,8)	-35,8 (-43,9, -26,1)
40 mg	542	-40,3 (13,0)	-42,3 (-49,0, -33,2)
80 mg	478	-45,7 (13,1)	-47,6 (-54,7, -39,6)

n – pacientų skaičius; MTL Ch – mažo tankio lipoproteinų cholesterolis; SN – standartinis nuokrypis; IQR – tarpkvartilinis diapazonas.

Taikant didelio intensyvumo statinų terapiją, MTL Ch sumažėjimo 50 proc. nepasiekė 52,6 proc. pacientų, vartojusių 80 mg atorvastatiną, ir 26,2 proc. pacientų, vartojusių 40 mg rozuvastatiną.

Amerikos kardiologų draugijos ir Amerikos širdies asociacijos gairės nurodo, kad didelio intensyvumo statinų terapija taikytina didelės ŠKL rizikos pacientams, jų lipidogramos dinamika turėtų būti įvertinama dažniau, siekiant įsitikinti, ar pasiektas kliniškai reikšmingas tikslinis MTL sumažėjimas.

**Išvados**

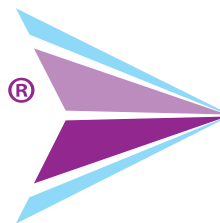
- Terapinis atsakas į skirtingus statinus ir skirtingas jų dozes nevienodas, pasižymi individualiu variabilumu.

- Gydytojui klinicistui svarbu prisiminti, kad, paskyrus pacientui bet kurį statiną, būtina periodiškai įvertinti klinikinį poveikį: atlikti lipidogramos tyrimą, prireikus koreguoti statino dozę ar keisti vieną statiną kitu.
- VOYAGER metaanalizės duomenimis, maksimali terapinė atorvastatino dozė (80 mg per dieną) MTL cholesterolio kiekį sumažino tiek pat kaip 4 kartus mažesnė rozuvastatino dozė (20 mg per dieną).
- Maksimali rozuvastatino dozė (40 mg per dieną) MTL cholesterolio kiekį sumažino 55,5 proc. (daugiau kaip 1,5 karto): pagal šį poveikį rozuvastatinui neprilygsta joks kitas klinikinėje praktikoje vartojamas statinas.



Parengta pagal Karlson BK, Wiklund O, Palmer MK et al. European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy (2016) 2, 212–217.

# Roswera<sup>®</sup> rozuvastatinas



Plėvele dengtos tabletės

5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg

**Didelis  
efektyvumas,  
maža vaistų  
tarpusavio sąveika**

**Roswera plėvele dengtos tabletės. Sudėtis.** Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg arba 40 mg rozuvastatino. Receptinis vaistinis preparatas. **Terapinės indikacijos.** Pirminės hipercholesterolemijos arba mišrios dislipidemijos papildomas gydymas suaugusiems, paaugliams ir 6 metų bei vyresniems vaikams kartu su dieta, kai dietos ir kitų nefarmakologinių gydymo būdų nepakanka. Suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo 6 metų homozigotinės šeiminės hipercholesterolemijos papildomas gydymas kartu su dieta ir kitais lipidų koncentraciją mažinančiais gydymo būdais arba kai šie gydymo būdai netinka. Didžiųjų kardiovaskulinių reiškinių profilaktika pacientams, kuriems nustatyta didelė pirmojo kardiovaskulinio reiškinių rizika, kitų rizikos veiksnių koregavimo priemonių poveikiui papildyti. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Pacientas turi laikytis įprastos cholesterolio koncentraciją mažinančios dietos. Dozė parenkama individualiai, atsižvelgiant į gydymo tikslą ir paciento organizmo atsaką, pagal dabartines bendrojo susitarimo gaires. Roswera galima vartoti bet kuriuo paros laiku valgant arba be maisto. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas bet kuriai vaisto medžiagai. Aktyvi kepenų liga. Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Sergantiems miopatija. Negalima kartu vartoti su ciklosporinu. 30 mg ir 40 mg dozių negalima vartoti pacientams, kuriems yra miopatijos ar rbdmiolizės rizikos veiksnių. **Nėštumo ar žindymo laikotarpis.** Negalima vartoti nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Gali pasireikšti proteinurija. Galimas poveikis skeleto raumenims (mialgija, miopatija ir (retais atvejais) rbdmiolizė). Atsargiai skirti pacientams, kurie išgeria didelius alkoholio kiekius ir (arba) jiems yra diagnozuota kepenų liga. Rekomenduojama stebėti kepenų funkciją. Gali padidėti diabeto rizika. Tabletėse yra laktozės. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Galima sąveika su ciklosporinu, vitamino K antagonistais, gemfibroziliu ir kitais lipidų koncentraciją mažinančiais vaistiniais preparatais, proteazės inhibitoriais, antacidiniais vaistais, eritromicinu, geriamaisiais kontraceptikais, pakaitinės hormonų terapijos preparatais. **Nepageidaujamas poveikis.** Dažniausios reakcijos: astenija, vidurių užkietėjimas, pykinimas, pilvo skausmas, mialgija, galvos skausmas ir svaigimas. **Farmakoterapinė grupė.** HMG-KoA reduktazės inhibitoriai. **Talpyklės pobūdis ir jos turinys.** 30 arba 90 tablečių dėžutėje. Teksto peržiūros data. 2020-01-17. **Registruotojas.** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovėnija. Vietinis atstovas. UAB KRKA Lietuva, Senasis Ukmergės kelias 4, Užubalių km., Vilniaus r., LT – 14013. Tel. + 370 5 236 27 40. Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt>. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt). Reklamos teksto parengimo data 2021-08-27.



*Mūsų inovacijos ir žinios skirtos sveikatai. Taigi mūsų pasiryžimas, išstvermingumas bei patirtis nukreipti į vieną tikslą: sukurti veiksmingus ir saugius aukščiausios kokybės preparatus.*

## Periferinės nervų sistemos pokyčių sąsaja su diabetinėmis būklėmis bei antropometriniais rodikliais – tyrimo NEUROPA rezultatai

Jūratė Pečeliūnienė<sup>1, 2</sup>, Kotryna Simonavičiūtė<sup>3</sup>, Irena Žukauskaitė<sup>4</sup>, Antanas Norkus<sup>5</sup>, Eglė Kabašinskaitė<sup>3</sup>, Neringa Borodičaitė<sup>3</sup>, Vaiva Strupinskienė<sup>6</sup>, Laura Kazlauskienė<sup>7</sup>,

<sup>1</sup> VU Medicinos fakultetas, Klinikinės medicinos institutas, Vidaus ligų, šeimos medicinos ir onkologijos klinika,

<sup>2</sup> VU Medicinos fakultetas, Biomedicinos mokslų institutas, Farmacijos centras,

<sup>3</sup> VU Medicinos fakultetas,

<sup>4</sup> VU Filosofijos fakultetas, Psichologijos institutas,

<sup>5</sup> LSMU Endokrinologijos institutas,

<sup>6</sup> Respublikinė Klaipėdos ligoninė,

<sup>7</sup> Raseinių ligoninė

Antrojo tipo diabetas yra svarbi visuomenės sveikatos problema visame pasaulyje, ne tik dėl didėjančio paplitimo, bet ir dėl to, kad su juo susijusios smulkiųjų ir stambiųjų kraujagyslių komplikacijos daro didelį poveikį sergančių asmenų gyvenimo kokybei ir užkrauna didelę našta sveikatos priežiūros sistemai [1, 2]. Kasmet sergančiųjų cukriniu diabetu (CD) skaičius tik didėja – Tarptautinės diabeto federacijos (angl. *The International Diabetes Federation*, IDF) 2019 metų duomenimis, pasaulyje 1 iš 11 suaugusių (20–79 metų) žmonių (463 milijonai) sirgo cukriniu diabetu [3]. Šią ligą apsunkina tai, jog CD būdingos komplikacijos, kurios pasireiškia sergant tiek 1, tiek 2 tipo CD ir lemia sunkesnę ligos eigą bei didesnę mirtingumą [4]. Diabetinė neuropatija – dažniausia CD komplikacija, heterogeninė sutrikimų visuma, kuri yra lėtinės eigos, gali paveikti skirtingas nervinės sistemos dalis ir pasireikšti įvairia, skausmine ar neskausmine, klinika [3, 4]. Diabetinė neuropatija yra pagrindinė diabetu sergančių pacientų sergamumo ir mirštamumo priežastis [5].

Ankstyvieji diabetinės neuropatijos (DN) simptomai atsiranda dėl smulkiųjų skaidulų (nemielinizuotų C ir smulkių mielinizuotų Aδ) pažeidimo ir tai gali sukelti skausmą bei diasteziją, temperatūros jutimo sutrikimus. Šie simptomai neretai diagnozuojami diabeto pradžioje ar net ikidiabetinių būklių pacientams [6–8]. Esant skausminei diabetinei periferinei neuropatijai skausmas gali būti dilgčiojančio, deginančio, šaudančio, veriančio pobūdžio, sustiprėjantis nakties metu ir taip kenkiantis miego bei gyvenimo kokybei [8]. Kartu gali pasireikšti perdėtas atsakas į skausminį (hiperalgezija) bei neskausminį (alodinija) dirgiklį, pvz., liečiantis kojiniams, batams ar patalynei prie odos [9]. Vėliau atsirandantis ir stambiųjų (mielinizuotų Aβ) skaidulų pažeidimas sukelia tirpimo jausmą bei apsauginių jutimų praradimą [7, 8]. Progresuojantys nervinių skaidulų pažeidimai sukelia autonominę neuropatiją, odos kraujotakos sutrikimus, lemia ilgesnį žaizdų gijimą [10].

Dėl to gali išsivystyti sunkus sveikatos pažeidimas – diabetinė pėda, kurios paplitimas pasaulyje siekia 6,3 proc.: dažniau išsivysto vyrams nei moterims (4,5 ir 3,5 proc.) ir sergantiesiems 2 tipo CD nei 1 tipo CD (6,4 ir 5,5 proc.) [11]. Taigi, DN diagnostika prasideda nuo simptomų diferenciacijos, tačiau pastebėta, kad tik mažiau nei trečdalis gydytojų geba atpažinti su diabetu susijusios neuropatijos požymius [12].

CD komplikacijos, ypač periferinė neuropatija, pradedamos vystytis dar prieš diagnozuojant CD [13, 14]. 17–26 procentams pacientų, kuriems neseniai diagnozuotas CD, jau būna neurologinių pažeidimų, manoma, jog galimai juos lemia prediabetas [13]. Neurologiniais testais periferinė neuropatija nustatoma vidutiniškai 10–26 proc. prediabeto pacientų [13]. Taip pat pastebėtas didesnis neuropatijos dažnis tarp prediabeto pacientų ir prediabeto mastas tarp pacientų, sergančių idiopatine periferine neuropatija [13].

Kelių tyrimų rezultatai rodo, jog, esant metaboliniam sindromui ir prediabetui, pacientams padidėja kriptogeninės sensorinės polineuropatijos rizika [14]. Buvo pastebėta, jog juosmens apimtis ir kūno masės indeksas (KMI) tarp prediabeto ir kontrolinės grupės pacientų reikšmingai skiriasi [13]. Vystantis cukriniam diabetui dar ankstyvuojau laikotarpiu, gliukozės svyravimai bei pastoviai didėjanti glikemija, jos sukeliamas ankstyvasis oksidacinis stresas siejamas su uždegimu [15], kuris veikia visas ląsteles. Todėl, laiku nustatčius prediabetą, didelė tikimybė, jog pacientui jau bus prasidėjusi nervinių skaidulų pažeida – tokius pacientus svarbu tirti dėl jutimo sutrikimų, siekiant užkirsti kelią sunkesnių komplikacijų vystymuisi.

## Darbo tikslas

Nustatyti ambulatorinių pacientų odos periferinių sensorinių nervų srovės laidumo slenksčių ryšį su antropometriniais rodikliais, sociodemografiniais duomenimis ir diabetinėmis būklėmis.

## Tyrimo dalyviai ir metodai

Tyrimui atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas 2019-12-11, Nr. L-19-5/4. Atliktas vienmomentis tyrimas. Tyrime dalyvavo ambulatoriniai pacientai, kurie atitiko kriterijus (18 metų ir vyresni, visiškai sąmoningi, veiksnūs, kritiški ir galintys patys priimti sprendimus, sutikę dalyvauti tyrime), buvo pasirašę informuoto asmens sutikimo formą ir atvykę į planinę gydytojo neurologo, endokrinologo ar šeimos gydytojo konsultaciją. Surinkti 238 ambulatorinių pacientų duomenys. Remiantis surinktais sociodemografiniais duomenimis, suvienodinus pagal lytį ir amžių, ambulatoriniai pacientai buvo suskirstyti į 3 grupes: normoglikemijos (NG), prediabeto (PD) ir cukrinio diabeto (CD); esant keliems vienodas charakteristikas turintiems pacientams (pvz., pagal amžių ir lytį), buvo naudojamosi atsitiktinių skaičių generatoriumi ir pagal gautą rezultatą į tyrimo imtį įtraukiamas atitinkamas pacientas.

Atliktas ambulatorinių pacientų abiejų kojų odos jutimiųjų periferinių nervų – paviršinio ir giliojo šėivinių nervų (lot. *nervus peroneus superficialis*, *nervus peroneus profundus*) – laidumo tyrimas *Neurometer*<sup>®</sup> aparatu, naudojant skirtingus elektros srovės dažnius (2000, 250, 5 Hz), surinkti antropometriniai duomenys, pateikta anketa, sudaryta iš sociodemografinių duomenų klausimų, bei diabetinių būklių anamnezės klausimai. *Neurometer*<sup>®</sup> aparatas – tai unikalus 1986 m. JAV Maisto ir vaistų administracijos (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) patvirtintas neurodiagnostinis prietaisas, kuris įvertina odos jutimiųjų smulkiųjų nemielinizuotų (C), smulkiųjų mielinizuo-

tų (A $\delta$ ) ir stambiųjų mielinizuotų (A $\beta$ ) skaidulų elektros srovės laidumo slenksčius [16]. Tai neinvazinis, skausmo nesukeliantis, patogus naudoti instrumentas [16].

## Tyrimo eiga vertinant *Neurometer*<sup>®</sup> aparatu

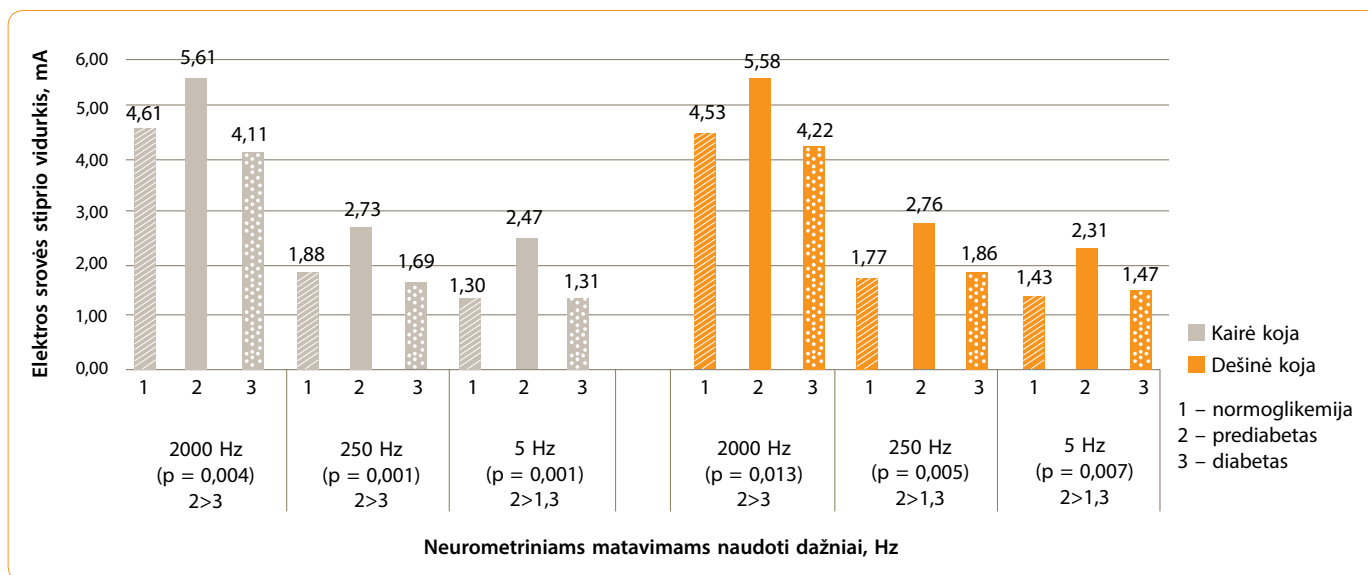
1. Pacientas atsigula ant nugaros, ant distalinio kojos nykščio pirštakaulio, šalia proksimalinės nago dalies, horizontaliai specialia lipnia juosta pritvirtinami du ultragarsine žele padengti auksiniai elektrodai, kurie yra prijungti prie *Neurometer*<sup>®</sup> aparato.
2. Leidžiama trijų skirtingų dažnių elektros srovė (pradedant nuo didžiausios): 2000 Hz – vertina stambiųjų mielinizuotų (A $\beta$ ), 250 Hz – smulkiųjų mielinizuotų (A $\delta$ ) ir 5 Hz – smulkiųjų nemielinizuotų (C) skaidulų funkciją [17].
3. Kiekvieno dažnio jutimo slenkstis matuojamas didinant elektros srovės stiprį nuo 0,01 iki 9,99 mA, kol pacientas pajunta dilgčiojimą, badymą ar bangavimą, tuomet stipris nebedidinamas, fiksuojamas rezultatas ir matuojamas kitas dažnis [17].
4. Išmatavus visus tris dažnius, elektrodai atitinkamai perkeliama ant kitos kojos nykščio ir tyrimo eiga kartojama.
5. Matavimo rezultatai vertinami:
  - Kiekybiškai – pagal elektros srovės stiprio jutimo slenksčio vertę: 2000 Hz (normos intervalas 2,00–5,26 mA), 250 Hz (normos intervalas 0,62–2,11 mA), 5 Hz (normos intervalas 0,30–1,73 mA) [18].
  - Kokybiškai: normoestezija (kai jutimo slenksčio vertė buvo normos intervale), hiperestezija (kai jutimo slenksčio vertė buvo mažesnė nei norma – reikėjo mažesnio elektros srovės stiprio), hipoestezija (kai jutimo slenksčio vertė buvo didesnė nei norma – reikėjo didesnio elektros srovės stiprio), anestezija (kai jutimo slenkstis buvo neišmatuojamas – maksimalus 9,99 mA elektros srovės stipris neišprovokavo jutimo) [19].

Standartiniu būdu buvo įvertinti ambulatorinių pacientų antropometriniai duomenys: ūgis, svoris, juosmens apimtis bei arterinis kraujo spaudimas.

Pacientams pateiktą anketą sudarė šie klausimai bei klausimynai:

1. Sociodemografinių duomenų anketa;
2. Diabetinių būklių klausimai: ar yra diagnozuotas prediabetas, ar diagnozuotas CD, jų trukmė.

Statistinė duomenų analizė: aprašomoji statistika ir grafinė analizė atliktos naudojant *Microsoft Office Excel* programą. Tiriameji buvo lyginti IBM SPSS 22.0 programa, pritaikius tikslųjį Fišerio (angl. *Fisher's exact test*), Chi kvadrato (angl. *Chi-square test*), ANOVA testus. Reikšmingumo lygmuo  $p < 0,05$ .



1 pav.

Elektros srovės stiprio jutimų slenksčių vidurkiai tarp normoglikemijos, prediabeto ir diabeto pacientų matuojant skirtingais dažniais (2000, 250, 5 Hz) dešinę ir kairę kojas

## Rezultatai

Bendros ambulatorinių pacientų imties amžiaus vidurkis  $58,92 \pm 14,915$  metų, tyrime dalyvavo 62 (26 proc.) vyrai ir 176 (74 proc.) moterys.

Nors sudarytose trijose grupėse (NG, PD, CD) vyrų ir moterų skaičius skyrėsi, šis skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas (NG (n = 22) vyrai n = 5, moterys n = 15; PD (n = 21) vyrai n = 8, moterys n = 13; CD (n = 23) vyrai n = 8 moterys n = 15, p = 0,727). Analogiškai skirtumai nenustatyti ir pagal amžių (NG amžius  $59,39 \pm 15,61$ ; PD amžius  $61,00 \pm 12,87$ ; CD amžius  $62,61 \pm 12,12$ , p = 0,727).

Palyginę NG, PD ir CD pacientų grupes, nustatėme, jog diabeto grupės pacientų svoris, KMI ir juosmens apimtis buvo didžiausi (1 lentelė).

Atliktas *post hoc* testas parodė, kad diabeto grupėje lyginamieji įverčiai buvo didesni nei normoglikemijos grupėje.

Neurometrijos tyrimo rezultatai atskleidė, jog didžiausias pažeidimas (aukščiausia jutimo slenksčių riba) fiksuotas prediabeto grupėje matuojant visais dažniais. Prediabeto grupės pacientams, palyginti su nesergančių CD ir CD grupėmis, dažniau buvo fiksuota periferinė hipoestezija kairėje kojoje matuojant 2000 Hz dažniu (47,6 ir 30,4, ir 8,7 proc.; p = 0,016), 250 Hz dažniu (52,4 ir 47,8, ir 17,4 proc.; p = 0,032), dešinėje kojoje matuojant 250 Hz (66,7 ir 39,1 ir 17,4 proc.; p = 0,004), 5 Hz (61,9 ir 39,1, ir 17,4 proc.; p = 0,010) (1 pav.).

## Aptarimas

Žinoma, kad nervinių skaidulų pažeidimas gali atsirasti dar prieš diagnozuojant cukrinį diabetą [14]. Prediabeto ir diabeto pacientų kraujo serume nustatomi aukštesni uždegimo rodikliai – didesnis vėžio nekrozės faktoriaus alfa (angl. *tumor necrosis factor a* (TNF $\alpha$ )) kiekis nei kontrolinėje grupėje. Tai rodo ne tik uždegimo buvimą organizme bet ir konkrečiai TNF $\alpha$  kiekio padidėjimas yra siejamas su diabetinės neuropatijos buvimu [13]. Taip pat prediabeto pacientams buvo fiksuotas žymus uždegimą slopinančio mediatoriaus interleukino 10 (IL-10) kiekio sumažėjimas, o diabeto pacientams – ypač mažas kiekis [13]. Sumažėjęs IL-10 kiekis, manoma, jog yra susijęs su padidėjusiu HbA $_{1c}$  kiekiu ir dažnesniu metabolinio sindromo bei CD pasireiškimu [13]. Pagrindiniai patogenetiniai mechanizmai, kurie susiję su diabetine neuropatija, yra: a) padidėjęs gliukotoksiškumo srautas per poliolio kelią, dėl kurio kaupiasi sorbitolis, sumažėja mioinozitolio ir susijęs sumažėjęs Na $^{+}$ -K $^{+}$ -ATF-azės aktyvumas ir b) endoneurinis smulkiųjų kraujagyslių pažeidimas ir hipoksija dėl azoto oksido inaktyvacijos dėl padidėjusio deguonies laisvųjų radikalų aktyvumo [1]. Ne tik medžiagų apykaitos sutrikimai, tokie kaip glikemijos sutrikimai bei jų sukelta uždegiminė pažeida, bet ir metabolinis sindromas yra viena iš pagrindinių širdies ir kraujagyslių komplikacijų, periferinių neuropatijų priežasčių [15, 20]. Mūsų atlikto tyrimo metu metaboliniai rodikliai (svoris, KMI ir juosmens apimtis) tarp grupių, lyginant atitinkamai iš eilės NG, PD ir CD+



## Thiogamma - patogenetinis diabetinės polineuropatijos gydymas

- Efektyvumas patvirtintas klinikiniais tyrimais<sup>1,2</sup>
- Gerai toleruojamas<sup>1</sup>
- Apsaugo nuo laisvųjų radikalų<sup>3</sup>  
(antioksidacinis poveikis)
- Slopina diabetinės polineuropatijos simptomus<sup>3</sup>:  
skausmą, deginimą, parestzijas, sustingimą



Thiogamma Turbo-Set  
12 mg/ml, 50 ml infuzinis tirpalas  
N1, N10



Thiogamma 600 mg  
plėvele dengtos tabletės  
N30

1. Courtney E Mclldu, Seward B Rutkove Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy, Therapeutics and Clinical Risk Management 2011;7: 377–385.
2. G.S. Mijnhout 1 et al. Alpha lipoic acid: a new treatment for neuropathic pain in patients with diabetes? The Netherlands Journal of Medicine. April, 2010. Vol.68, No 4. 158-162.
3. Saied Golbidi, Mohammad Badran and Ismail Laher Diabetes and alphalipoic acid Frontiers in Pharmacology, November 2011, Volume 2, Article 69, p.1-8.



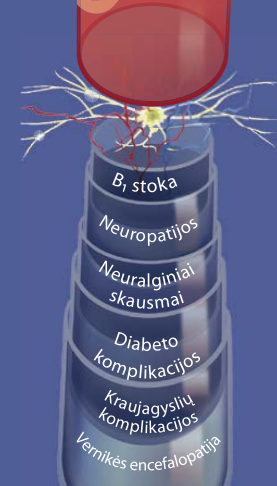
### Thiogamma Turbo-Set 12 mg/ml infuzinis tirpalas.

1 ml tirpalo yra 23.35 mg tiokto rūgšties meglumino druskos (atitinka 12 mg tiokto rūgšties). Viename 50 ml infuzinio tirpalo flakone yra 1167.70 mg tiokto rūgšties meglumino druskos, atitinkančios 600 mg tiokto rūgšties. **Terapinės indikacijos.** Diabetinės polineuropatijos sukeltų sensorinių sutrikimų gydymas. Dozavimas ir vartojimo metodas. Jei yra su sunkia diabetine polineuropatija susijusių progresavusių sensorinių sutrikimų, per parą rekomenduojama infuzuoti 600 mg tiokto rūgšties (atitinka vieną Thiogamma Turbo-Set flakoną). Infuzinio tirpalo rekomenduojama lašinti į veną pradiniu gydymo laikotarpiu (2 – 4 savaites). Dėl tiokto rūgšties jautrumas šviesai flakone iš pakuotės galima išimti tik prieš pat vartojimą. Jį reikia nedelsiant įdėti į nuo šviesos apsaugantį pakabinamą maišelį. Tirpalą į veną būtina sušalinti lėtai, infuzija turi trukti bent 30 minučių. Flakone esantis tirpalas iš karto lašinamas į veną, naudojant standartinę infuzijos įrangą ir pakuotėje esantį nuo šviesos apsaugantį maišelį. Infuzinio tirpalo flakone iš dėžutės ištraukti reikia prieš pat vartojimą, kadangi veikioji medžiaga yra jautri šviesai. Būtina garantuoti, kad infuzija truks bent 30 minučių. Vėlesniu gydymo etapu būtina vartoti 300 mg arba 600 mg geriamojo tiokto rūgšties preparato. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai vaistinio preparato pagalbinei medžiagai. Vaikų arba paauglių gydymui negalima. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Taikant gydymą tiokto rūgštimi, tarp pacientų nustatyta autoimuninio insulino sindromo (AIS) atvejų. Parenteriniu būdu vartojant Thiogamma Turbo-Set, buvo padidėjusio jautrumo reakcijų (net anafilaksinio šoko) atvejų, todėl pacientus būtina tinkamai stebėti. Jeigu atsiranda ankstyvųjų simptomų (pvz., niežulys, pykinimas, bloga savijauta ir pan.), vaistinio preparato vartojimą būtina nedelsiant nutraukti. Galį prireikti papildomų gydymo priemonių. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Thiogamma Turbo-Set mažina kartu vartojamos cispalatinos veiksmingumą. Galį sustiprėti kartu vartojamų insulino ir geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto dozė. Pacientams, sergantiems diabetine polineuropatija, rekomenduojama nevertoti alkoholio net ir laikotarpiams, kai nesi gydoma. **Nepageidaujamas poveikis.** Imuninės sistemos sutrikimai gali atsirasti alerginė reakcija, pasireiškianti dilgeline, niežulu, egzema ir odos išbėrimu, taip pat sisteminė reakcija ir net šokas. Dažnis nežinomas: autoimuninis insulino sindromas. Nervų sistemos sutrikimai. Labai retas: skonio pojūčio pokytis. Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai ir kraujagyslių sutrikimai: buvo labai retų pranešimų apie po tiokto rūgšties sušūvirkstimo į veną pasireiškusių purpurą ir trombotiją. **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai:** buvo pavienių pranešimų apie reakciją injekcijos vietoje. Vaistinio preparato greitai suleidus į veną, dažnai atsiranda savaime praeinančių simptomų, pvz., spaudimas galvoje bei kvėpavimo pasunkėjimas. **Pakuotė ir jos turinys.** Kartono dėžutėje yra tamsaus stiklo flakonas, kuriame yra 50 ml tirpalo ir 1 nuo šviesos apsaugantis poliuretano maišelis arba kartono dėžutėje yra 10 tamsaus stiklo flakonų, kurių kiekviename yra 50 ml tirpalo ir 10 nuo šviesos apsaugantių poliuretano maišelių. **Receptinis vaistinis preparatas. Teksto peržiūros data:** 2019-11-26.

### Thiogamma 600 mg plėvele dengtos tabletės.

Vienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 600 mg tiokto rūgšties. **Terapinės indikacijos.** Diabetinės polineuropatijos sukeltų sensorinių sutrikimų gydymas. Dozavimas ir vartojimo metodas. Per parą suaugusiems žmonėms rekomenduojama gerti vieną plėvele dengtą tabletę. Tokia dozė išgeriama per vieną kartą, maždaug 30 minučių prieš pirmąjį valgymą. Tablete būtina nuryti nevalgius sveiką, nekramytą, užgeriant pakankamu kiekiu skysčio. Kartu vartojamas maistas gali mažinti absorbciją, todėl labai svarbu tablete gerti pusvalandis prieš pusryčius, ypač pacientams, kurių skrandžio išsistūtinimo laikas pailgėjęs. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai vaistinio preparato pagalbinei medžiagai. Vartojamas maistas gali mažinti absorbciją, todėl labai svarbu tablete gerti pusvalandis prieš pusryčius, ypač pacientams, kurių skrandžio išsistūtinimo laikas pailgėjęs. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Taikant gydymą tiokto rūgštimi, tarp pacientų nustatyta autoimuninio insulino sindromo (AIS) atvejų. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Thiogamma mažina kartu vartojamos cispalatinos veiksmingumą. Thiogamma draudžiama vartoti vienu metu su preparatais ar produktais, kuriuose yra metalų, pvz., geležies ar magnio preparatais, pieno produktais (nes sudėtyje yra kalcio). Galį sustiprėti kartu vartojamų insulino ir geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto gliukozės koncentracija kraujyje mažinantis poveikis. Būtina atidžiai sekti gliukozės koncentraciją kraujyje, ypač gydymo tiokto rūgštimi pradžioje. Siekiant išvengti hipoglikemijos, pavieniais atvejais gali tekti mažinti insulino arba geriamųjų vaistinių preparatų nuo diabeto dozę. Pacientams, sergantiems diabetine polineuropatija, rekomenduojama nevertoti alkoholio net ir laikotarpiams, kai nesi gydoma. **Nepageidaujamas poveikis.** Imuninės sistemos sutrikimai. Dažnis nežinomas: autoimuninis insulino sindromas. Nervų sistemos sutrikimai. Labai retas: skonio pojūčio pokytis. **Virškinimo trakto sutrikimai.** Labai retas: pykinimas, vėmimas, virškinimo trakto skausmai bei viduriavimas. **Odos ir podinio audinio sutrikimai.** Labai retas: alerginės reakcijos, pvz., odos išbėrimas, dilgelinė ir niežulys. **Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai.** Labai retas: dėl pagerejusio gliukozės pasisavinimo gali sumažėti jos koncentracija kraujyje. Buvo hipoglikemijai būdingų simptomų, pvz., galvos sukimosi, sustiprėjusio prakaitavimo, galvos skausmo bei matymo sutrikimo, atvejų. **Pakuotė ir jos turinys.** 30, 60 arba 100 plėvele dengtų tablečių. **Receptinis vaistinis preparatas. Teksto peržiūros data:** 2020-06-29.

Patogenetiškai pagrįstas gydymas



## Benfogamma® 300 mg plėvele dengtos tabletės Benfotiaminas



- benfotiaminas absorbuojamas greičiau, geriau ir didesne apimtimi nei vandenyje tirpus tiamino hidrochloridas;
- išgertas benfotiaminas nepakinta skrandyje, nes rūgštinėje terpėje išlieka stabilus;
- benfotiaminas slopina toksinių medžiagų kaupimąsi, į kuriuos raumenys, miokardas ir centrinė nervų sistema reaguoja ypač jautriai.\*

\* Preparato charakteristikų santrauka.

**Benfogamma 300 mg.** Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 300 mg benfotiamino. **Terapinės indikacijos.** Vitaminas B<sub>1</sub> trūkumo sukeltų klinikinių pokyčių gydymas, jeigu nepadaeda speciali dieta. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** Įprasta dozė suaugusiems žmonėms yra viena plėvele dengta tabletė vieną kartą per parą. Benfogamma iš pradžių vartojamas bent 3 savaites. Po to palankomasis gydymas nustatomas pagal terapinį poveikį. Nepasireiškus arba pasireiškus nepakankamam terapiniam poveikiui po 4 savaitių, gydymas turi būti pakartotinai apsvartytas. Plėvele dengtą tabletę reikia nuryti nekramytą, užsigerti skysčiu. Benfogamma nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams iki 18 metų, kadangi duomenų apie saugumą ir veiksmingumą nepakanka. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai vaistinio preparato pagalbinei medžiagai. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Nėra. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika.** Tiaminą inaktyvina 5-fluoruracilas, kadangi 5-fluoruracilas konkurenciškai slopina tiamino fosforilimą iki tiamino pirofosfato. **Nepageidaujamas poveikis.** Imuninės sistemos sutrikimai. Labai retas: padidėjusio jautrumo reakcijos (dilgelinė, odos išbėrimas). **Virškinimo trakto sutrikimai.** Labai retas: klinikinių tyrimų su benfotiaminu metu buvo užfiksuoti atskiri virškinimo trakto sutrikimų atvejai, tokie kaip pykinimas ir kai kurie kiti. Vis dėlto jų dažnis reikšmingai nesiskyrė nuo nepageidaujamo poveikio dažnio, pasireiškusio placebo gydytose grupėse. Priežastiniai ryšiai su benfotiaminu kol kas nėra aiškūs ir gali būti priklausomi nuo dozės. **Pakuotė.** 30 arba 60 plėvele dengtų tablečių. **Receptinis vaistinis preparatas. Teksto peržiūros data:** 2020.09.18

**Registruotojas.** WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG, Vokietija. Specialistai pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. Paštu NepageidaujamaR@vvt.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje www.vvt.lt. Taip pat per 2 darbo dienas informuokite WÖRWAG Pharma GmbH & Co. KG atstovybę Latvijoje el.pašto adresu dso@woerwagpharma.lv arba telefono numeriu +37167411504. **Reklamos teksto parengimo data:** 2020.05.03

### 1 lentelė.

Antropometrinių, AKS rodiklių ir sociodemografinių duomenų palyginimas tarp skirtingų pagal glikemijos būklę grupių

Rodikliai	Normoglikemija 1 (n = 22)	Prediabetes 2 (n = 21)	Diabetes 3 (n = 23)	p reikšmė (post hoc)
Ūgis (cm)	171,52 ± 9,39	166,62 ± 8,89	165,74 ± 10,57	0,101
Svoris (kg)	75,65 ± 10,19	83,52 ± 18,97	87,61 ± 12,49	0,019 (3 > 1)
KMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,78 ± 3,53	30,15 ± 7,03	32,08 ± 5,08	0,001 (3 > 1)
Juosmens apimtis (cm)	91,35 ± 10,52	99,90 ± 16,82	107,74 ± 10,15	<0,001 (3 > 1)
Sistolinis AKS (mm Hg)	132,00 ± 13,74	130,00 ± 14,42	138,13 ± 19,76	0,227
Diastolinis AKS (mm Hg)	83,91 ± 9,45	82,14 ± 8,77	86,09 ± 12,13	0,446
<b>Gyvenamoji vieta</b>				
Miestas	16 (39,0 %)	13 (31,7 %)	12 (29,3 %)	0,479
Kaimas	7 (26,9 %)	8 (30,8 %)	11 (42,3 %)	
<b>Gyvenu vienas</b>				
Taip	7 (50,0 %)	2 (14,3 %)	5 (35,7 %)	0,232
Ne	16 (30,2 %)	19 (35,8 %)	18 (34,0 %)	

grupės, skyrėsi: svoris (~76 kg vs ~84 kg vs ~88 kg), KMI (~26 kg/m<sup>2</sup> vs ~30 kg/m<sup>2</sup> vs ~32 kg/m<sup>2</sup>), juosmens apimtis (~91 cm vs ~100 cm vs ~108 cm). Nors didžiausi rodikliai buvo fiksuoti CD+ grupėje, matomas ženklus rodiklių skirtumas tarp PD ir NG grupių. Analizuojant elektros srovės laidumo slenksčių skirtumus, PD rezultatų jutimo slenkstis buvo aukščiausias ir taip pat gerokai skyrėsi nuo NG ir CD+ grupių. Matuojant visais trimis dažniais abi kojas, PD pa-

cientų jutimo slenksčių vidurkiai viršijo normos intervalų viršutinės ribas. Dažniausiai (apie 48–67 proc.) hiposteziya buvo fiksuojama taip pat PD grupėje. Atliekant kelis matavimus gautas geresnis CD+ nei NG pacientų jutimo slenkstis ir mažesnis hiposteziijos pasireiškimo dažnis galėjo būti dėl teigiamo diabeto gydymo poveikio arba dėl kitos kilmės neuropatijos buvimo NG grupėje. Taigi, mūsų gauti rezultatai rodo, jog PD pacientams jau buvo padidėjęs svoris, KMI, juosmens apimtis bei neigiami pokyčiai nervinių skaidulų laidumui – didesni fiksuojami elektros srovės laidumo slenksčiai, dažniau pasireiškianti hiposteziya, palyginti su NG ir CD+ grupėmis. Geresni diabeto grupės rezultatai gali būti susiję su tuo, jog diabetu sergantys pacientai vartoja diabeto ir neuropatijos patogenetinio gydymo preparatus, jie mažina organizme hiperglikemijos oksidacinį stresą, kuris dalyvauja nervų pažeidimo patogenezėje, tačiau šiame tyrime to nevertinome. Normoglikemijos pacientų rezultatams paaiškinti reikėtų išsamesnių tyrimų, kurie vertintų ne tik periferinės nervų sistemos ligas, bet ir lėtinio kraujotakos nepakankamumo, kitų gretutinių ligų galimą įtaką.

## Išvados

Pacientams, sergantiems diabetu ir priklausantiems prediabeto grupei, buvo didesnių verčių metaboliniai parametrai, tačiau periferinė hiposteziya buvo dažnesnė prediabeto ir normoglikemijos pacientų grupėse.



## LITERATŪRA

- Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud RDS*. 2009; 6(4):230–6.
- Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Jan; 2(1):56–64.
- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Nov 1; 157:107843.
- Papatheodorou K, Banach M, Bekiari E, Rizzo M, Edmonds M. Complications of Diabetes 2017. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3086167.
- Babizhayev MA, Stokov IA, Nosikov VV, Savel'yeva EL, Shtnikov VF, Yegorov YE, et al. The Role of Oxidative Stress in Diabetic Neuropathy: Generation of Free Radical Species in the Glycation Reaction and Gene Polymorphisms Encoding Antioxidant Enzymes to Genetic Susceptibility to Diabetic Neuropathy in Population of Type I Diabetic Patients. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Apr; 71(3):1425–43.
- Chan ACY, Wilder-Smith EP. Small fiber neuropathy: Getting bigger! *Muscle Nerve*. 2016 May; 53(5):671–82.
- American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1):S151–67.
- Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15; 6(3):432–44.
- Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017 Jan 1; 40(1):136–54.
- Malik RA. Diabetic neuropathy: A focus on small fibres. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36(S1):e3255.
- Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2017 Mar; 49(2):106–16.
- Dobrovolskienė R., Norkus A., Pečiūnienė J., Petrikonis K., Stankutė I. ir kiti. Diabetinė neuropatija. Kaunas: Medicinės informacijos centras, 2017. 160 p.
- Zeng J, Xu Y, Shi Y, Jiang C. Inflammation role in sensory neuropathy in Chinese patients with diabetes/prediabetes. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018 Mar; 166:136–40.
- Stino AM, Smith AG. Peripheral neuropathy in prediabetes and the metabolic syndrome. *J Diabetes Invest*. 2017; 8(5):646–55.
- Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Feb 24; 17(1):33.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 20) – redakcijoje.

# VITAMINO D STOKOS DIAGNOSTIKOS, PROFILAKTIKOS IR GYDYMO GAIRĖS

Kelis pastaruosius dešimtmečius vitaminas D bei jo poveikis organizmui plačiai tyrinėjamas. Žinoma, kad šis vitaminas svarbus ne tik kalcio ir fosforo apykaitai, bet ir tinkamai imuninės sistemos ir kitų organų bei sistemų veiklai [1–12]. Visuotinai pripažįstama, kad daugeliui šalių, įskaitant ir Lietuvą, tebėra aktuali nepakankamo aprūpinimo vitaminu D problema [14–16]. Egzistuoja daug įvairaus lygmens – šalies, regiono, tarptautinių – vitamino D trūkumo diagnostikos, gydymo bei profilaktikos rekomendacijų. Deja, Lietuvoje iki šiol nacionalinių rekomendacijų (arba gairių) šiuo klausimu nėra sukurta. Visa tai paskatino parengti šias naujas, originalias praktines vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo rekomendacijas. Šių gairių esmė – vitamino D įvairaus poveikio pripažinimas ir „atsargiai didesnių“ vitamino D dozių rekomendavimas. Šios gairės padės Lietuvos gydytojams, ypač – šeimos, kasdieniame jų darbe, bus naudingos ir medicinos studentams, rezidentams.

## Vitamino D atsargų nustatymas ir įvertinimas

Organizmo aprūpinimą vitaminu D (vit. D) tiksliausiai įvertina 25(OH)D (25-hidroksi vitaminas D) koncentracijos kraujo serume / plazmoje tyrimas. Pirmo pasirinkimo atliekant 25(OH)D tyrimą yra imunoanalizės metodai, standartizuoti pagal VDSCP (angl. *Vitamin D Standardization Certification Program*). Šio tyrimo rezultatai Europoje pateikiami nmol/l, Šiaurės Amerikoje dažniau naudojami ng/ml. Vienetų perskaičiavimui naudotinas koeficientas  $2,5 \text{ [nmol/l]} = 1 \text{ [ng/ml]}$ .

### Pastabos dėl 25(OH)D koncentracijos tyrimų atlikimo ir įvertinimo

- Vykdyti visos populiacijos patikrą (*skryningą*) naudojant 25(OH)D koncentracijos tyrimą nerekomenduojama, tačiau vit. D stokos rizikos grupėms šį tyrimą atlikti būtina [18, 48, 49].
- Pradėjus vartoti vit. D preparatus, pakartotinį 25(OH)D koncentracijos tyrimą rekomenduojama atlikti po 1–2 mėn. (vaikams) arba po 2–3 mėn. (suaugusiesiems) nuo vitamino D vartojimo pradžios [3, 18, 22, 50].
- Pakartotinis 25(OH)D tyrimas turėtų būti atliekamas toje pačioje laboratorijoje su ta pačia laboratorine įranga, tuo pačiu tyrimo metodu.
- Esant ūmiam uždegiminiam procesui organizme, rekomenduojama atidėti 25(OH)D koncentracijos kraujyje tyrimą, nes yra duomenų, kad uždegimo metu gali reikšmingai sumažėti 25(OH)D koncentracija [23, 51, 52].

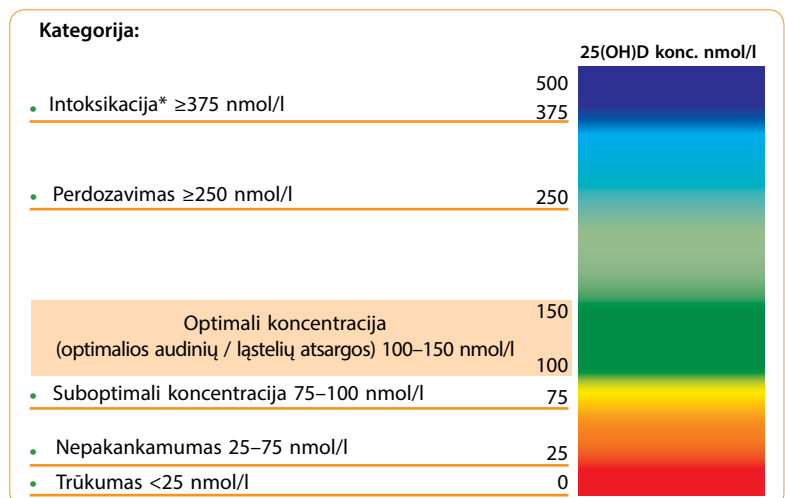
## I. Vitamino D stokos rizikos grupės

Yra daug įvairių ligų bei būklių, kurios siejamos su vitamino D stoka. Diagnozavus bent vieną tokią ligą arba būklę, pacientui turi būti patarta atlikti vitamino D koncentracijos kraujyje tyrimą (2 lentelė).

## II. Vitamino D dozės, vartojimo režimo ir vartojimo būdo parinkimo principai

- Siekti ir palaikyti optimalią 100–150 nmol/l koncentraciją, užtikrinančią audinių / ląstelių pakankamą apsirūpinimą aktyviu intraląsteliniu vit. D. Siekiant šio tikslo, tiek gydymui, tiek palaikymui bei profilaktikai reikės didesnių vitamino D dozių, nei buvo rekomenduojamos daugumoje ankstesnių gairių.

- 1  $\mu\text{g}$  vitamino D atitinka 40 tarptautinių vienetų (TV).
- Asmenims, priklausantiems vit. D stokos rizikos grupei, ypač nutukusiems (KMI > 30), senyvo amžiaus > 75 m., rekomenduojama 2 kartus didesnė negu bendrajai populiacijai vit. D dozė [3, 4, 11, 17, 18, 23, 36, 40, 65].
- Lietuvos gyventojams būtina papildomai vartoti vit. D preparatus nepakankamos insoliacijos sezonu – nuo rugsėjo iki gegužės mėnesių. Kitais mėnesiais vartoti vit. D papildomai rekomenduojama, ypač tiems, kurie priklauso vitamino D trūkumo rizikos grupėms.
- Tinkamiausias vit. D vartojimo režimas – kasdien arba 1 kartą per savaitę / savaites. Vartojant savaitiniu būdu – geriau laikomasi vartojimo režimo ir greičiau pasiekama tikslinė koncentracija [67, 68].
- Magnis yra svarbus vitamino D metabolizmui. Adekvatus magnio papildymas turėtų būti vertinamas kaip svarbus vitamino D terapijos aspektas. Rekomenduojama magnio dienos norma – 250–500 mg [24].
- Vartojant vit. D preparatus, būtina užtikrinti pakankamą organizmo aprūpinimą kalciumu, siekiant užtikrinti kaulinius vitamino D efektus [77].
- Vitamino D stokos, rachito, osteomalacijos gydymui ir vitamino D atsargų palaikymui po gydymo bei profilaktikai skirtini tik Lietuvoje registruoti vaistiniai vitamino D preparatai. Vitamino D maisto papildai vartotini tik kasdieninės dietos papildymui.



1 lentelė.

Vitamino D atsargų įvertinimas pagal 25(OH)D koncentraciją [3, 4, 10, 17, 18, 24, 40]

\* Esant padidėjusiai kalcio koncentracijai kraujyje, kuri atsirado vartojant vitamino D preparatus, vitamino D intoksikacija reikia laikyti ir mažesnę nei 375 nmol/l vitamino D koncentraciją kraujyje.



LSMU MA Šeimos medicinos klinikos vadovas, Lietuvos šeimos gydytojų kolegijos prezidentas prof. dr. **Leonas Valius**

### Kaip vertinate pirmą kartą parengtas nacionalines Vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo gaires? Kokia šio dokumento reikšmė gydytojo klinikinėje praktikoje?

Esminis atsakymas į šį klausimą būtų toks: ši metodika tikrai vertinga bei naudinga šeimos gydytojams – būtent jie dažniau ir glaudžiau nei kiti specialistai bendrauja su savo pacientais ir jiems stengiasi pateikti žinių apie vitamino D koncentraciją, jo poveikį organizmo funkcijoms (imuninės sistemos bei kitų organų ir sistemų veiklai) ir t. t. Vadovaujantis laboratorinėmis normomis klinikinėje praktikoje vitamino D koncentracija kraujyje nustatoma turbūt daugiau nei 10 metų. Laboratorinėse programose dažniausiai taikomos Kalifornijos ir Italijos specialistų nustatytos normos. Minėtose šalyse saulimumas yra gerokai didesnis nei Lietuvoje ir, aišku, vitamino D koncentracija šių valstybių gyventojų kraujyje yra didesnė.

Atliekant vitamino D koncentracijos tyrimus vos ne visiems pacientams nustatoma jo stoka ir neretai skiriamos didesnės šio vitamino dozės įvairiomis formomis. Tad natūraliai susiklostė situacija, kai reikėjo paruošti metodiką, kurios tikslas – įvardyti, kas yra vitamino D stoka, ką ji gali reikšti ir kokie galimi šios problemos sprendimo būdai.

Jau maždaug dešimtmetį daugelyje įvairių renginių – konferencijų, seminarų ir pan. – buvo išsakomi samprotavimai, jog vitaminas D yra tarsi vaistas nuo visų ligų. Esą, jo stoka daro įtaką imuninei sistemai, širdies ir kraujagyslių ligoms, cukriniam diabetui, onkologinėms ligoms ir t. t. Todėl šiose gairėse buvo įvardyta mokslu patvirtinta informacija, kada ir kam vitaminas D daro įtaką, kokiais atvejais jo poveikis nepatvirtinamas. Na, o skelbiama išvada yra tokia: vitaminas D yra reikšmingas vitaminas žmogaus organizmui bei jo gyvenimo kokybei, tačiau šio vitamino koncentracija turi būti matuojama atsižvelgiant į šalies geografines platumas. Kitas svarbus dalykas šiose gairėse, kad tiksliai įvardijama, kam ir kokią įtaką vitaminas D gali daryti.

Vitamino D stoka yra labai svarbi kūdikystėje bei ankstyvojoje vaikystėje. Vyresniojo amžiaus žmonėms, kurie serga osteoporozė, cukriniu diabetu, kai galimos įvairios komplikacijos. Gairėse susiaurinta klinikinė indikacija, apibrėžiam, kada vitaminas D yra labai naudingas ir skiriamas papildant



*Jau maždaug dešimtmetį daugelyje įvairių renginių – konferencijų, seminarų ir pan. – buvo išsakomi samprotavimai, jog vitaminas D yra tarsi vaistas nuo visų ligų. Esą, jo stoka daro įtaką imuninei sistemai, širdies ir kraujagyslių ligoms, cukriniam diabetui, onkologinėms ligoms ir t. t. Todėl šiose gairėse buvo įvardyta mokslu patvirtinta informacija, kada ir kam vitaminas D daro įtaką, kokiais atvejais jo poveikis nepatvirtinamas.*

klinikinį gydymą. Taigi, išgryninami mokslo faktais patvirtinti įrodymai, jog vitaminas D iš tiesų negali būti vaistu nuo visų ligų.

Galbūt šios gairės dar nėra tobulos ir ateityje bus koreguojamos, keistos, bet bent jau šiuo metu šeimos gydytojams jos bus tikrai naudingos.

### Kokia yra optimali vitamino D norma Lietuvos gyventojams? Kaip ją palaikyti atsižvelgiant į gamtos sąlygas, tiksliau – į mūsų šalies geografines platumas?

Gairėse rekomenduojama papildomai vartoti vitamino D preparatus Lietuvos gyventojams – vaikams, paaugliams nuo 11 metų ir suaugusiesiems – šal-tuoju, tamsiuoju metų laiku, t. y. pradedant rugsėjo mėnesiu.

Optimali vitamino D koncentracija kraujyje serume – 100–150 nmol/l.

Ši norma buvo nustatoma remiantis lenkų metodinėmis rekomendacijomis, nes Lenkijos ir Lietuvos valstybės yra panašioje geografinėje platumoje. Vėlgi buvo labai paisoma mokslinių įrodymų bei faktų, kokia vitamino D reikšmė žmogaus organizmui. Na, jau minėjau, kad jis labai svarbus – tai faktas, bet iš tiesų tai nėra vaistas nuo visų ligų. Tokia ir yra šio dokumento esmė. Šeimos gydytojai turėtų tai žinoti ir savo pacientams skirti šio vitamino tada, kada reikia. Būtent papildomas vitamino D vartojimas yra vertinamas labai atsargiai, nes ne visiems gyventojams jo papildymas įvairiomis formomis yra būtinas.

Bėda ta, kad neretai net ir sveikas žmogus, privačioje įstaigoje atlikęs virtinę tyrimų, kurių rezultatų neįvertina ir nepakomentuoja specialistas, tvirtina, jog jam nustatyta vitamino D stoka ir mano, jog reikia jo vartoti papildomai. Deja, ne visada tai daryti yra būtina.

Tačiau vitamino D kiekis labai svarbus ligoniams, sergantiems žarnyno, skrandžio ar kitomis ligomis, dėl kurių vitamino D organizmas neįsisavina, arba sergant lėtinėmis sisteminėmis ligomis, tokiomis kaip psoriazė, osteoporozė, reumatoidinis artritas ir kt. Tokiais atvejais, kontroliuojant minėtas ligas bei jų sukeltimus pakitimus, reikia vertinti ir jeigu reikia – skirti kartu su gydymu papildomas vitamino D dozes. Sveikam žmogui, net ir manančiam, jog jam trūksta vitamino D, papildomai jo vartoti nereikia. Faktiškai tam ir skirta ši metodika.

### Ką patartumėte norintiesiems nepajusti vitamino D stokos ir jos neigiamo poveikio organizmui?

Bendras patarimas visiems – ilgai būti saulėje, tačiau gyvename pakankamai šiaurėje, todėl gairėse rekomenduojama profilaktiškai vartoti vaikams 800 TV, suaugusiesiems 1000 TV vitamino D kasdien šaltuoju metų laiku nuo rugsėjo iki gegužės mėnesio. Na, o jei žmogus serga lėtinėmis ilgalaikėmis sisteminėmis ligomis, tuomet, savaime suprantama, reikalingas kompleksinis požiūris ir papildomos vitamino D dozės.

Kokių nors ypatingų naujienų Vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo gairėse nepateikiama. Ši metodika apibrėžia dozavimo principus – kūdikiams, mažiems vaikams ir suaugusiesiems skiriamas vitamino D normas, paaiškina, kada, kiek vienetų ir kiek laiko skirti, koks galimas šalutinis poveikis ir t. t.

Noriu tik priminti, jog šis dokumentas rengiamas pasinaudojant pasauline praktika, labiausiai, kaip minėjau, kaimynų lenkų parengtomis metodikomis.

*Kalbėjosi Ramutė Pečeliūnienė*

PRIEŽASČIŲ GRUPĖS	SVARBESNĖS LIGOS, BŪKLĖS	PRIEŽASČIŲ GRUPĖS	SVARBESNĖS LIGOS, BŪKLĖS
Kaulų ir raumenų ligos	Rachitas, osteoporozė, osteopenija, osteomalacija, „kaulų skausmai“, raumenų skausmai, miopatijos, miodistrofijos, pasikartojantys („mažos energijos“) kaulų lūžiai, pasikartojantys griuvimai, kaulų deformacijos.	Nervų sistemos ligos	Išsėtinė sklerozė, Parkinsono liga, demenciją sukeliančios ligos, cerebrinis paralyžius, autizmas.
Endokrininės ir medžiagų apykaitos ligos/būklės	Cukrinis diabetas (I ir II tipo), metabolinis sindromas, nutukimas, antsvoris, hipo- ir hiperparatireozė, hipo- ir hipertirozė, hipokalcemija, kalciturija, fosfatemija, hipo- ir hiperfosfatazija, fosfaturija, dislipidemijos.	Sumažėjusi vitamino D3 gamyba odoje	Vyresnis amžius (ypač >70 m.). Aktyvus saulės poveikio saugojimasis (apsauginiai kremai ir kt.). Kultūriniai ypatumai (prastai visą kūną dengiantys drabužiai). Retas buvimas lauke (darbas ir laisvalaikis uždaroje patalpoje; gyvenimas slaugos ar globos įstaigose). Padidėjęs oro užterštumas. Žiemos sezonas (vidutinėse platumose). Tamsiaodžiai (ypač afrikiečiai).
Padidėjęs poreikis dėl fiziologinių priežasčių	Vaikystė, paauglystė, neštumas, maitinimas krūtimi.	Mitybos ypatumai	Veganizmas ir kiti vegetarizmo tipai Alergija karvės pienui Mažas riebalų kiekis maiste Magnio trūkumas maiste Kalcio trūkumas maiste
Malabsorbcijos sindromas	Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas (senyvas amžius, pankreatitai, II tipo cukrinis diabetas ir kt.), uždegiminės žarnų ligos (Krono liga, opinis kolitas), cistinė fibrozė, laktozės netoleravimas, celiakija, bariatrinė chirurgija.	Ilgalaikis vaistų vartojimas	Vaistai nuo epilepsijos (pvz., valproatal); antiretrovirusiniai vaistai; gliukokortikosteroidai; sisteminiai priešgrybeliniai vaistai; rifampinas; tulžies rūgščių surišikliai (cholestiraminas); orlistatas (lipazės inhibitorius).
Kepenų ligos	Kepenų nepakankamumas, kepenų cirozė, cholestazė, hepatosteatozė.	Piktybiniai navikai	Storosios žarnos vėžys, limfinės sistemos ir kraujo navikai, krūties vėžys, kiaušidžių vėžys, prostatos vėžys.
Inkstų ligos	Inkstų funkcijos nepakankamumas, lėtinė inkstų liga (ypač III-V stadijos), nefrozinis sindromas.	Granuliominės ligos	Sarkoidozė, histoplazmozė, kokcidiomikozė, beriliozė.
Kvėpavimo sistemos ligos	Bronchų astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga.	Psichikos ligos	Depresija, šizofrenija, nervinė anoreksija.
Infekcinės ligos	Tuberkuliozė, pasikartojančios kvėpavimo takų infekcijos.	Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos	Arterinė hipertenzija, išeminė širdies liga, širdies nepakankamumas.
Sisteminės jungiamojo audinio ligos	Reumatoidinis artritas, sisteminė raudonoji vilkligė, dermatomiozitas, fibromialgija.	Kitos	Lėtinio nuovargio sindromas.
Odos ligos	Atopinis dermatitas, žvynelinė.		

## III. Vitamino D stokos profilaktika

## 3 lentelė.

Rekomenduojamos profilaktinės vit. D dozės Lietuvoje rugsėjo–gegužės mėnesiais [3, 18, 19, 64]

Paciento amžius	Rekomenduojama dienos dozė (TV/ diena)	Rekomenduojama protarpinė dozė	Didžiausia toleruojama paros dozė (TV)
Naujagimiai ir kūdikiai < 6 mėn.	400–600		1000
Kūdikiai 6–12 mėn.	600–800		
Vaikai 1–10 m.	600–1000		2000
Paaugliai 11–18 m.	800–2000	25000 TV kas 5–2 sav.	4000
Suaugusieji 18–75 m.	1000–2000	25000 TV kas 4–2 sav.	4000
Suaugusieji ≥ 75 m., nutukę	2000–4000	25000 TV kas 2–1 sav.	4000

## IV. Vitamino D stokos gydymas paaugliams ir suaugusiesiems [3, 18, 35, 40, 56, 64, 69, 73, 75]

## 4 lentelė.

Vit. D dozės (TV) ir vartojimo trukmė vit. D nepakankamumo ir trūkumo (< 75 nmol/l) gydymui

Paciento amžius	Gydymosi dozės		Palaikomoji dozė
	Dienos dozė	Protarpinė (savaitinė) dozė	
Paaugliai 11–18 m.	6 000 TV/d. (jei < 25 nmol/l) 4 000 TV/d (jei 25–75 nmol/l) 12 sav.	50 000 TV/sav. (jei < 25 nmol/l) 25 000 TV/sav. (jei 25–75 nmol/l) 8 sav.	800–2 000 TV/d. 25 000 TV/1–2 sav.
Suaugusieji 18–75 m.	6 000 TV/d. 12 sav.	50 000 TV/sav. 8 sav.	800–2 000 TV/d. 25 000 TV/1–2 sav.
Suaugusieji >75 m., nutukę (KMI>30)	12 000 TV/d. 12 sav.	100 000 TV/sav. 8 sav.	2 000–4 000 TV/d. 50 000 TV/kas sav.



Sudarė Lietuvos šeimos gydytojų kolegija pagal dr. Andriaus Bleizgio parengtas „Vitamino D stokos diagnostikos, profilaktikos ir gydymo rekomendacijas“

## LITERATŪRA

- Zhang R. ir Naughton D. P. Vitamin D in health and disease: current perspectives. *Nutr J*, 2010; 9: p. 65. DOI: 10.1186/1475-2891-9-65
- Holick M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007; 357(3): p. 266-81. DOI: 10.1056/NEJMra070553.
- Rusinska A., Pludowski P., Walczak M., et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland- Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies- 2018 Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018; 9: p. 246. DOI: 10.3389/fendo.2018.00246.
- Holick M. F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017; 18(2): p. 153-65. DOI: 10.1007/s11154-017-9424-1.
- Adams J. S. ir Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; 95(2): p. 471-8. DOI: 10.1210/jc.2009-1773.
- Borges M. C., Martini L. A. ir Rogero M. M. Current perspectives on vitamin D, immune system, and chronic diseases. *Nutrition*, 2011; 27(4): p. 399-404. DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.022.
- Rojas-Rivera J., De La Piedra C., Ramos A., Ortiz A. ir Egido J. The expanding spectrum of biological actions of vitamin D. *Nephrol Dial Transplant*, 2010; 25(9): p. 2850-65. DOI: 10.1093/ndt/gfq313.
- Carlberg C. The physiology of vitamin D-far more than calcium and bone. *Front Physiol*, 2014; 5: p. 335. DOI: 10.3389/fphys.2014.00335.
- Christakos S., Li S., De La Cruz J. ir Bikle D. D. New developments in our understanding of vitamin metabolism, action and treatment. *Metabolism*, 2019; 98: p. 112-20. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.06.010.
- Bleizgys A. Vitamin D and COVID-19: It is time to act. *Int J Clin Pract*, 2020; p. e13748. DOI: 10.1111/ijcp.13748.
- Charoenngam N. ir Holick M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 2020; 12(7): p. 2097. DOI: 10.3390/nu12072097.
- Holick M. F. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2010; 39(2): p. 381-400. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.02.016.
- Pludowski P., Holick M. F., Grant W. B., et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018; 175: p. 125-35. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.
- Barzda A., Bartkevičiūtė R., Baltušytė I., Stukas R. ir Bartkevičiūtė S. Suaugusių ir pagyvenusių Lietuvos gyventojų faktinės mitybos ir mitybos įpročių tyrimas. *Visuomenės sveikata*, 2016; 1(72): p. 85-94.
- Bartkevičiūtė R., Barzda A., Bulotaitė G., Miliauskė R. ir Drungilas V. Mokyklinio amžiaus vaikų mitybos įpročių, faktinės mitybos ir fizinio aktyvumo įpročių tyrimo (2019–2020) ataskaita. 2020. Prieiga per Internetą: [http://smlpc.lt/media/image/Naujienuoms/2017%20metai/Mityba%20ir%20fizinis%20aktyvumas/Mokiniu\\_MI\\_FM\\_FA\\_ATASKAITA\\_galut.pdf](http://smlpc.lt/media/image/Naujienuoms/2017%20metai/Mityba%20ir%20fizinis%20aktyvumas/Mokiniu_MI_FM_FA_ATASKAITA_galut.pdf). Žiūrėta: 2021-03-13.
- Barzda A., Baltušytė I., Bartkevičiūtė R. ir Drungilas V. Ikimokyklinio amžiaus vaikų, nelankančių ikimokyklinio ugdymo įstaigų, faktiškos mitybos tyrimas (2014–2015). Prieiga per Internetą: [http://smlpc.lt/media/image/Naujienuoms/2017%20metai/Mityba%20ir%20fizinis%20aktyvumas/2016\\_ATASK\\_tyr\\_2014\\_2015\\_FAKTI%20C5%A0K.pdf](http://smlpc.lt/media/image/Naujienuoms/2017%20metai/Mityba%20ir%20fizinis%20aktyvumas/2016_ATASK_tyr_2014_2015_FAKTI%20C5%A0K.pdf). Žiūrėta: 2021-03-13.
- Pilz S., Zittermann A., Trummer C., et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*, 2019; 8(2): p. R27-R43. DOI: 10.1530/EC-18-0432.
- Holick M. F., Binkley N. C., Bischoff-Ferrari H. A., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96(7): p. 1911-30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- Čerkauskienė R., Urbonas V., Jašinskienė E. ir Jonuškaitė D. Rachito diagnostika ir gydymas (protokolas). 2015. Prieiga per Internetą: [https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos\\_sritys/Programos\\_ir\\_projektai/Asmens\\_sveikatos\\_prieziuros\\_kokybes\\_gerinimas/Vaiku%20ligu%20protokolai%20\(papildomi%203\).zip](https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Asmens_sveikatos_prieziuros_kokybes_gerinimas/Vaiku%20ligu%20protokolai%20(papildomi%203).zip). Žiūrėta: 2021-02-07.
- Garland C. F., Kim J. J., Mohr S. B., et al. Meta-analysis of all-cause mortality according to serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Public Health*, 2014; 104(8): p. e43-50. DOI: 10.2105/AJPH.2014.302034.
- Peng J., Liu Y., Xie J., Yang G. ir Huang Z. Effects of vitamin D on drugs: Response and disposal. *Nutrition*, 2020; 74: p. 110734. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110734.
- Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*, 2020. DOI: 10.1016/j.jiph.2020.06.021
- Rhodes J. M., Subramanian S., Laird E., Griffin G. ir Kenny R. A. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med*, 2020. DOI: 10.1111/joim.13149.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 84) – redakcijoje.

# BONCEL

kolekalciferolis 25.000 TV

## Geriamasis vitamino D3 tirpalas unikalioje ampulėje



orivas

### Boncel 25.000 TV geriamasis tirpalas N4

1 ml geriamojo tirpalo (1 ampulėje) yra 0,625 mg kolekalciferolio, atitinkančio 25.000TV vitamino D<sub>3</sub>. **Pakuotė.** 4 x 1 ml ampulės. Receptinis vaistas. **Indikacijos.** Vitamino D trūkumo gydymas suaugusiesiems ir paaugliams. Vitamino D trūkumo profilaktika didelės rizikos grupės suaugusiesiems ir paaugliams. Papildomas gydymas kartu su specifiniu osteoporozės gydymu pacientams, kuriems trūksta vitamino D arba yra vitamino D stokos rizika. **Dozavimas ir vartojimo metodas.** 12-18 metų paaugliams: Vitamino D trūkumo prevencija 25.000TV 1 ampulė kas 6 savaites. Vitamino D trūkumo gydymas po 25.000TV (1 ampulė) kas 2 savaites 6 savaites. **Suaugusiesiems:** Vitamino D trūkumo prevencija 25.000TV (1 ampulė) vieną kartą per mėnesį. Vitamino D trūkumo gydymas po 50.000TV (2 ampulės) per savaitę 6-8 savaites. Papildomai kartu su specifiniu osteoporozės gydymu 25.000TV (1 ampulė) per mėnesį. Visą ampulės turinį reikia arba ištuštinti tiesiai į burną ir nuryti, arba supilti į šaukštą ir tada išgerti. **Boncel** galima sumaišyti su mažu kiekiu šalto arba drungno maisto prieš pat vartojimą. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. Hiperkalcemija ir (arba) hiperkalciurija. Inkstų akmenligė ir (arba) inkstų kalcinozė. Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Hipervitaminozė D. Vartojimas jaunesniems kaip 12 metų vaikams. **Specialūs įspėjimai.** Vitamino D reikia atsargiai vartoti pacientams, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, ir reikia stebėti poveikį tokių pacientų kalcio bei fosfatų koncentracijoms. Reikia atsižvelgti į minkštųjų audinių kalcifikacijos riziką. **Boncel** reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems pasireiškia sarkoidozė dėl galimo vitamino D vertimo į aktyvią formą padidėjimo. Reikia matuoti kalcio koncentracijas tokių pacientų serume ir šlapime. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais.** Kartu vartojami prieštraukuliniai vaistiniai preparatai (pvz., fenitoinas) ar barbitūratai gali mažinti vitamino D poveikį dėl inaktyvinimo metabolizmo būdu. Vartojant kartu su tiazidų grupės diuretikais, kurie mažina kalcio šalinimą su šlapimu, rekomenduojama stebėti kalcio koncentracijas serume. Gliukokortikoidų vartojimas kartu gali mažinti vitamino D poveikį. Vitamino D pavartojus kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra rusmenės alkaloidų ar kitokių širdies glikozidų, gali padidėti rusmenės toksiškumo (aritmijos) rizika. Kartu vartojamos jonų mainų dervos, pavyzdžiui, cholestiraminas, kolestipolio hidrochloridas ar orlistatas, arba vidurių laisvinamieji vaistiniai preparatai, pavyzdžiui, parafino aliejus, gali sumažinti vitamino D absorbciją iš virškinimo trakto. **Nepageidaujamas poveikis.** **Nedažni:** hiperkalcemija ir hiperkalciurija. **Reti:** niežėjimas, išbėrimas ir dilgėlinė. **Registruotojas.** UAB Orivas, J. Jasinskio g. 16B, Vilnius, Lietuva. Reklamos teksto parengimo data 2019-02-21

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos tinklalapyje <http://www.vvkt.lt/> Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu [NepageidaujamaR@vvkt.lt](mailto:NepageidaujamaR@vvkt.lt) ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje [www.vvkt.lt](http://www.vvkt.lt)

## AKNĖS PAŽEISTA ODA: sėkminga kontrolė ir efektyvus gydymo papildymas



Aknė (lot. *Acne vulgaris* – paprastieji spuogai) yra viena dažniausių odos ligų. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, stiprios ekonomikos šalių paauglių populiacijoje, nepriklausomai nuo rasės, tautybės bei lyties, aknės paplitimas siekia 50–90 proc., o vidutinio sunkumo ar sunki aknė nustatoma 20–30 procentų paauglių.

Visgi ši lėtinė uždegiminė odos liga – ne vien paauglių problema. Net 40 proc. vyresnių nei 25 metų suaugusiųjų turi pastebimų aknės požymių. Aknė daliai žmonių, dažniau moterims, gali atsirasti bet kuriuo gyvenimo tarpsniu – tai vadinamoji suaugusiųjų aknė. Daugiau nei 40 proc. atvejų liga būna sunkios formos ir dėl to gali būti reikalingas ilgas gydymas. Plačiau apie aknę, jos patogenezę bei gydymo papildymo galimybes kalbamės su **gydytoja dermatologe Valentina Rimkiene.**

### *Kuo pasireiškia aknė ir kokie svarbiausi jos veiksniai?*

Sergant akne, oda yra riebi, ant veido ir kitų sričių (dažnai – kaklo, pečių, krūtinės, nugaros) susidaro atviri ir uždari komedonai (inkštirai) ir spuogai. Kartais jų būna tik keletas ir jie išnyksta savaime. Deja, neretais atvejais spuogai būna ryškiai matomi ir išlieka ilgai. Sergant vidutinio sunkumo arba sunkia akne, oda parausta, susidaro uždegiminės papulės ir pustulės. Aknę įveikti sunku, todėl ji gali kelti ir emocinį stresą, taip pat gali pasireikšti použdegiminė hiperpigmentacija (PIH) ir (arba) susiformuoti ilgai išliekantys randai.

Skiriami keturi svarbiausi aknės patofiziologijos veiksniai: androgenų sąlygojamas odos riebalų liaukų išvešėjimas ir padidėjęs aktyvumas; plauko folikulo keratinocitų diferenciacijos pokyčiai bei hiperkeratinizacija; *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) kolonizacija plauko folikule ir uždegimo mediatorių išsiskyrimas bei odos imuninio atsako pokyčiai.

Aknės, kuriai būdingi paūmėjimo ir remisijos periodai, taikiny – riebalų liaukos ir plauko folikulo kompleksas

giliau odoje. Taigi, odos paviršiuje išryškėję simptomai yra tik „ledkalnio viršūnė“, uždegimas vyksta giliau. Tam tikri hormonai (aktyvūs androgenai) lemia riebalų liaukos padidėjimą, ji pasidaro labai aktyvi, išsiskiria daugiau nei įprastai riebalinių išskyrių. Keičiasi gaminamų riebalų sudėtis, plauko folikule vyksta netaisyklingi ragėjimo procesai (hiperkeratinizacija), riebalų liaukos latakėlis, pro kurį pasišalina riebalinės išskyros, užsikemša. Susidaro sąlygos *Propionibacterium acnes* bakterijai intensyviai gaminti uždegimines medžiagas, vystosi uždegimas, formuojasi uždegiminės kilmės bėrimai. Riebalų gamyba gali padidėti ir sutrikus hormonų apykaitai (pvz., moterys, kurias kamuoja hormoniniai sutrikimai, linkusios dažniau sirgti akne). Aknės patogenezėi įtakos turi įgimti ir adaptaciniai imuniniai bei uždegimo mechanizmai. Taip pat manoma, kad šią ligą gali lemti ir kiti veiksniai: genetinė predispozicija, stresas, žalingi įpročiai, mityba, klimatas, kai kurie vaistai, netinkamos kosmetikos naudojimas, odos priežiūros klaidos ir kt.

Uždegimo veiksnių randama ir uždegimo neapimtuose aknės bėrimo

elementuose. Tai – uždegimo požymių turintys inkštirai. Sugijus giliems bėrimams, lieka dėmelės, randeliai, kuriems taip pat būdingi uždegimo požymiai.

Pastarojo meto tyrimai formuoja naują suvokimą apie šią ligą. Jį papildoma faktai apie odos riebalų kokybę, odos hormonų reguliavimo, androgenų aktyvumo ir įtakos, riebalų liaukų uždegimą skatinančių ir slopinančių savybių pokyčius, sąveiką su neuro-peptidais, rūkymo įtaką ir kt.

Bakterijos ir uždegiminiai procesai skatina spuogų atsiradimą, tačiau aknė nėra užkrečiama infekcinė liga.

Yra manančiųjų, jog spuogų gali atsirasti dėl higienos stokos. Tai netiesa. Pernelyg uoliai bandant odą nuvalyti agresyvių veiklių medžiagų turinčiu valikliu ir toniku, atliekant netinkamai parinktas veido valymo procedūras pas kosmetologą, gali būti pažeista odos apsauginė hidrolipidinė plėvelė. Dėl to sutrinka odos apsauginė funkcija, oda negeba atkurti įprastam funkcionavimui reikalingos drėgmės. Svarbu nepamiršti, jog netinkama, pernelyg agresyvi riebios ir į aknę linkusios odos priežiūra gali ne tik nepagerinti odos būklės, bet ir ją pabloginti.



# Eucerin®

## SUMAŽINA ŠALUTINĮ VAISTINIŲ PRIEMONIŲ NUO AKNĖS POVEIKĮ



Eucerin Dermopure gydymą papildantis raminamasis kremas: sukurtas mažinti šalutinį vaistinių priemonių nuo aknės poveikį

Daugiau nei 90 % pacientų patvirtino: kremas nuramina vaistais nuo aknės gydomą odą ir malšina odos tempimo pojūtį<sup>1</sup>

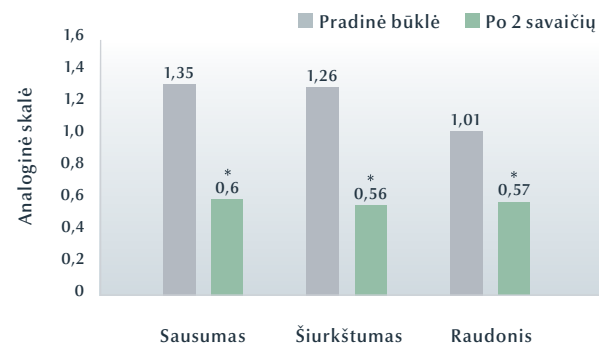
- Intensyviai drėkinanti formulė
- Keramidai sustiprina apsauginį odos barjerą ir neleidžia mažėti drėgmės lygiui
- Likochalkonas A pasižymi uždegimą malšinančiomis savybėmis, kurios padeda sumažinti odos raudonį
- Symstitive® ramina odą paveikdama sudirgimo šaltinį ir slopindama nervinio audinio jautrumą

Symstitive® yra registruotas Symrise (Vokietija) prekės ženklas

<sup>1</sup> Paties paciento pateiktas vertinimas.

<sup>2</sup> Klinikinis įvertinimas balais po 2 savaičių, skalė 0–4, 0 – nėra, 4 – ypač žymu. N=58, moterys ir vyrai, gydomi benzoilo peroksidu, tretinoinu, adapalenu arba sistemškai vartojamu izotretinoinu, 16–43 m., priemonė naudota 14 dienų, 2 k. per dieną veido odai.

Sumažina odos sausumą, šiurkštumą ir raudonį<sup>2</sup>  
Kinikinis vertinimas balais po 2 savaičių | \* Žymus pagerėjimas



**Eucerin®** LIFE-CHANGING POWER OF DERMATOLOGICAL SKINCARE

### *Kokie pagrindiniai aknės pažeistos odos priežiūros ir gydymo aspektai? Kokios įmanomos medikamentinio gydymo papildymo galimybės*

Kadangi aknė – daugiapriežastinis susirgimas, jos gydymo tikslas – veikti kuo daugiau ligos atsiradimo grandžių. Todėl gydymas dažniausiai kombinuotas, priklauso nuo ligos formos, sunkumo laipsnio, vyraujančio bėrimų tipo ir paciento gyvenimo kokybės pokyčių. Rekomenduojama atsižvelgti į prognozinis veiksnius, galimo randėjimo riziką, laikytis pakopinio / etapinio gydymo taktikos, pasirenkant pirmiausia patikimiausią rekomenduojamą gydymą, laiku jį pakeičiant, negavus laukiamo terapinio atsako ar atsiradus nepageidaujamam vaisto poveikiui. Reikšmingas ir palaikomasis gydymas, kurio tikslas – atitolinti ar sušvelninti aknės paūmėjimo periodus. Kartu su medikamentiniu gydymu rekomenduojama ir tinkamai parinkta odos priežiūra. Kadangi tai lėtinis susirgimas, siekiama nuolat kontroliuoti ligą, gydymą, užtikrinti, kad pacientas laikytųsi paskirtų nurodymų, neprarastų pasitikėjimo savimi ir gydytoju bei pasirinkta gydymo taktika.

Vis dėlto, kad ir kokios išryškėtų problemos, yra daugybė galimybių veiksmingais būdais bei priemonėmis sumažinti aknės simptomus.

Kokybiškos kosmetikos, odos priežiūros priemonių yra nemažai. Tačiau labai svarbu, kad odos priežiūrai skirti produktai būtų sertifikuoti, atitiktų kokybės standartus, kad priemonių efektyvumas ir saugumas būtų patvirtintas klinikiniais tyrimais, būtų nurodyti ingredientai.

Yra priežiūros priemonių, pritaikytų konkrečiam odos tipui, ir nors odos būklė gali keistis tiek sezono metu, tiek pasireiškus kokiam nors sutrikimui, esmė išlieka ta pati: svarbu naudoti kokybišką prausiklį ir odos paviršiaus drėgmę atkuriantį bei palaikantį drėkinamąjį kremą. Visas kitas priemonės galima prisitaikyti individualiai. Na, o kilus klausimų, profesionalaus patarimo visada galima kreiptis ir į vaistininkus.

Riebi, į spuogus linkusi oda kelia ypatingų poreikių, į kuriuos reikia

atsižvelgti renkantis kasdienės odos valymo ir priežiūros priemones.

*Eucerin DermoPure* linijos priemonės (prausimosi gelis, šveitiklis, tonikas, matinį efektą suteikiantis fluidas, serumas, raminamasis kremas) specialiai sukurtos aknės pažeistos odos priežiūrai. Veidui valyti skirtos priemonės pašalina nešvarumus, riebalų perteklių, atkems poras, gerina odos išvaizdą ir paruošia ją tolesnei priežiūrai. Šių priemonių pasirinkimas suteikia galimybę džiaugtis puikiais rezultatais išsaugant gražią ir sveiką odą.

Probleminė oda greičiau sudirgsta, todėl reikia kruopščiai ją nuvalyti bei visais atvejais pasistengti neišderinti odos mikrobiotos, nepažeisti apsauginės odos plėvelės. Kosmetinės priemonės, skirtos spuogams gydyti, turi būti tepamos ant švarios odos.

Jeigu paskirtas medikamentinis gydymas, reikėtų ypač saugoti odą, nes kiekvienas vaistas, skiriamas aknės gydymui, odos paviršių šiek tiek sausina, kartais sukelia dirglumą, perštėjimą ar kitus nemalonius pojūčius. Todėl tokios odos priežiūrai skirto kremo pasirinkimas itin svarbus.

Raminamasis kremas *Eucerin DermoPure* yra viena geriausiai šiai problemai spręsti tinkamų priemonių. Jis sukurtas mažinti šalutinį vaistinių priemonių nuo aknės poveikį, todėl puikiai papildo gydymą vaistais.

### *Kuo šis kremas išsiskiria iš kitų veido odos priežiūrai skirtų produktų?*

*Eucerin DermoPure* efektyvumo esmė – raminamasis ir stiprus drėkinamasis poveikis. Šio kremo sudėtyje yra nedaug ingredientų. Tai svarbu, nes kuo ingredientų mažiau, tuo mažesnė tikimybė, kad priemonė odai netiks, bus blogai toleruojama. Sudėtyje esantys keramidai atkuria bei sustiprina apsauginį odos sluoksnį ir stabdo drėgmės odoje mažėjimą. Kita sudėtinė medžiaga – likochalkonas A – pasižymi uždegimą malšinančiomis savybėmis, pastebimai ir greitai sumažina odos raudonį. Na, o *Symssitive*<sup>®</sup>, veikdama sudirginimo šaltinį ir slopindama nervinio audinio jautrumą, efektyviai ramina odą.

Taigi, šis kremas, naudojamas kartu su medikamentiniu aknės gydymu,

odą nuramina ir intensyviai drėkina, malšina sudirgimą ir mažina paraudimą. Be to, ši odą intensyviai drėkinanti ir tempimo pojūtį malšinanti priemonė yra nelipni, todėl labai patogi naudoti. Priemonės sudėtyje nėra kvapiųjų medžiagų, todėl nesudirgins kvapų netoleruojančios odos. Šis aknės medikamentinį gydymą papildantis kremas itin dažnai skiriamas dermatologų, nes pasižymi ne tik odą drėkinančiomis, bet ir intensyviai raminančiomis savybėmis.

Švelniai ir kruopščiai nuvalytą veido odą *Eucerin DermoPure* kremu reikėtų tolygiai tepti vieną ar du kartus per dieną (rekomenduojama ryte ir vakare), o jeigu reikia – galima ir dažniau.

Raminamasis kremas *Eucerin DermoPure* – klinikiniais ir dermatologiniais tyrimais patvirtinta priemonė. Daugiau nei 90 procentų jį vartojusių patvirtino, jog šis kremas labai efektyviai nuramina vaistais gydytos aknės paveiktą odą, pastebimai malšina odos tempimo pojūtį, mažina sausumą bei šurkštumą. Taigi, *Eucerin DermoPure* gali sėkmingai kontroliuoti reiklūs, į aknę linkusios, jautrios odos būklę.

### *Kodėl svarbu atsakingai pasirinkti aknės pažeistos odos priežiūrai ir gydymo papildymui sukurtas priemones?*

Aknė nėra savaime praeinanti, nereikšminga bei lengvai sprendžiama problema. Net ir lengvos aknės formos – spuogai, dėmelės, likusios žymės po jų, sunkiai gydomi randai odoje ir kiti nemalonūs pojūčiai gali labai stipriai paveikti žmogaus psichinę būklę, didinti socialinę atskirtį, sukelti nepasitikėjimą savimi. Todėl, siekiant geros paciento gyvenimo kokybės ir sveikatos, aknės gydymas turėtų būti pradėtas laiku ir adekvatus.

Na, o parinktos tinkamiausios odos priežiūros priemonės, viena iš jų – aknės gydymą vaistais papildantis *Eucerin DermoPure* kremas, padės saugiai ir efektyviai sumažinti aknės medikamentinio gydymo sukeltus šalutinius poveikius – odos sudirgimą, jautrumą bei išsausėjimą.



Kalbėjosi Ramutė Pečeliūnienė

## TABAKAS IR COVID-19 PANDEMIJA: AR EGZISTUOJA SĄSAJOS?

Jau pačioje COVID-19 pandemijos pradžioje buvo pastebėta, kad tabako rūkymas daro įtaką infekcijos eigai ir mirties rizikai. Kol kas nėra visai aišku, kaip rūkymas susijęs su COVID-19 infekcijos raida ir prognoze, tačiau moksliniai šių sąsajų tyrimai jau atliekami. Dažniausiai COVID-19 būna besimptomė arba vidutinio sunkumo, bet kartais sukelia gyvybei pavojingą plaučių uždegimą ar kitokių sunkių komplikacijų.

Blogesnių COVID-19 baigčių: hospitalizacijos intensyvios terapijos skyriuje, dirbtinės plaučių ventilacijos ir netgi mirties – riziką didina nutukimas, diabetas, širdies ir kraujagyslių ligos, lėtinė obstrukcinė plaučių liga. Tabako rūkymas didina šių ligų, taip pat infekcinių, tokių kaip plaučių uždegimas ir tuberkuliozė, riziką. Rūkymas blogina plaučių funkciją, o COVID-19 pirmiausia ir pažeidžia kvėpavimo organus. Rūkymas sudaro palankų foną progresuoti daugeliui respiracinių ligų, tokių kaip SARS ir MERS koronavirusinės infekcijos.

Tabako rūkymas pažeidžia imuninę sistemą ir yra susijęs su blogesnėmis plaučių uždegimo, plaučių tuberkuliozės ir COVID-19 baigtimis.

Rūkymas 3–5 kartus padidina pneumokokinės, legionelių ir mikoplazminės pneumonijos riziką. Rūkantiems ar anksčiau rūkusiems asmenims yra didesnė sunkių COVID-19 baigčių rizika.

### **Rūkymas didina organizmo pažeidžiamumą sergant COVID-19 infekcija**

Naujausi tyrimai ir metaanalizės parodė, kad esama tiesioginio ryšio tarp cigarečių

rūkymo ir COVID-19 infekcijos sunkumo, o rūkantys asmenys dažniau serga progresuoti linkusia ir mirtina COVID-19 infekcija, palyginti su nerūkančiais asmenimis. Nuo COVID-19 infekcijos dažniau miršta asmenys, sergantys gretutinėmis su rūkymu susijusiomis ligomis, tokiomis kaip lėtinė obstrukcinė plaučių liga, plaučių vėžys, širdies ir kraujagyslių ligos. Kol kas nėra aišku, kaip COVID-19 sunkumas ir baigtys susijusios su kitokių tabako produktų (cigarų, kaitinamojo tabako, pypkės) ir elektroninių cigarečių naudojimu. Manoma, kad šie produktai sunkina COVID-19 eigą.

Pastaruoju metu daugėja mokslinių įrodymų, kad esama biologinio ryšio tarp tabako rūkymo ir COVID-19 eigos sunkumo. Nustatyta, kad rūkymas didina organizmo pažeidžiamumą sergant virusine COVID-19 infekcija. Tiesa, esama ir priešingų nuomonių. Antai, iškelta hipotezė, kad nikotinas galys veikti „prieš COVID-19“, nes turįs šioji tokį uždegimą slopinantį poveikį, taigi galbūt gali slopinti „citokinų audrą“. Šiuo metu atliekami tyrimai turėtų įvertinti galimą specifinį nikotino poveikį COVID-19 eigai, tačiau jų rezultatai dar neaiškūs.

2020 m. pradžioje Pasaulio sveikatos organizacijos Europos regiono biuras inicijavo kampaniją, kurios tikslas – reguliariai

informuoti visuomenę apie riziką sveikatai, susijusią su tabako produktų vartojimu COVID-19 pandemijos metu.

Pandemijos pradžioje apie rūkymo įtaką COVID-19 infekcijos eigai buvo žinoma labai mažai. Painiavos pridėjo ir žiniasklaidos skelbiama dezinformacija šia tema. Antai, pradžioje kai kurie informacijos šaltiniai tvirtino, kad nerūkantys žmonės COVID-19 infekcija serga sunkiau ir dažniau stacionarizuojami, palyginti su rūkančiais. Buvo peršama prielaida, kad rūkymas, konkrečiai nikotinas, „veikia profilaktiškai“ nuo COVID-19. Vėliau paaiškėjo, kad minimų tyrimų rezultatai buvo įvertinti metodologiškai nekorektiškai, o kai kurių tyrimų organizatoriai ir vykdytojai turėjo interesų konfliktą su tabako pramonės atstovais.

Buvo ir objektyvių priežasčių, pridedusių prie klaidingų išvadų suformulavimo. Pavyzdžiui, ekstremaliomis sąlygomis, kai tenka gelbėti pacientų gyvybes, informacija apie rūkymo anamnezę gali stokoti patikimumo, be to, ji nėra prioritetinga. Dalis sunkiai COVID-19 sergančių pacientų išvyksta į namus arba miršta nepalikę žinių, ar turi / turėjo įprotį rūkyti. Kai kurie jauni asmenys, paaugliai ar moterys sąmoningai nutyli faktą apie rūkymą, ypač kalbėdami su gydytoju, nes mano, kad šis įprotis jiems socialiai nepriimtinas ar smerktinas.

Kai kurie pacientai, klausiami, ar rūko, atsako neigiamai, nors būna metų rūkyti vos prieš savaitę ar prieš keletą dienų, kai pasijuto blogiau. Daugumoje tyrimų apie COVID-19 ryšį su rūkymu buvo apklausiami sveikatos priežiūros darbuotojai arba asmenys, sergantys lėtinėmis ligomis.



*Rūkymas 3–5 kartus padidina pneumokokinės, legionelių ir mikoplazminės pneumonijos riziką. Rūkantiems ar anksčiau rūkusiems asmenims yra didesnė sunkių COVID-19 baigčių rizika.*

Šioje žmonių grupėje rūkymo paplitimas dažniausiai skiriasi nuo esamo bendrojoje populiacijoje. Į ligonines dėl COVID-19 infekcijos taip pat dažniausiai guldomi išskirtinių grupių gyventojai, todėl jie neatspindi bendrosios populiacijos ypatumų. Antai, per pirmąją pandemijos bangą į stacionarus dažniausiai patekdavo vyresnio amžiaus asmenys ar sergantieji gretutinėmis lėtinėmis neinfekcinėmis ligomis. Daugelis jų turėjo daugiau galimybių būti hospitalizuoti dėl geografinių ar socialinių ir ekonominių veiksnių.

Kai kurie populiaciniai tyrimai parodė, kad rūkantys asmenys rečiau užsikrėtė koronavirusu, palyginti su bendrąja populiacija. Tai paskatino padaryti neteisingą išvadą, esą rūkymas galės sumažinti užsikrėtimo COVID-19 riziką. Išsamesnė gautų rezultatų analizė parodė, kad rūkantys asmenys, susirgę COVID-19, dažniau turi kvėpavimo takų simptomų, tokių kaip kosulys, ir todėl dažniau tiriami dėl galimo užsikrėtimo COVID-19. Taigi, COVID-19 testų proporcingai daugiau atliekama rūkantiems žmonėms negu nerūkantiems, todėl padaroma išvada, kad rūkantiems asmenims rizika užsikrėsti COVID-19 yra mažesnė. Bet ar iš tiesų taip yra? Atsakyti į šį klausimą galėtų tik tai didelio masto perspektyvusis kohortinis tyrimas, apimantis bendrąją populiaciją reprezentuojančią tiriamųjų grupę tam tikru periodu. Tos grupės dalyviai turėtų pateikti išsamią rūkymo anamnezę ir kitas apibrėžtas charakteristikas, kaip antai informaciją apie amžių, gretutines ligas.

## Ar egzistuoja ryšys tarp rūkymo ir tikimybės užsikrėsti COVID-19?

Kol kas nėra aiškaus atsakymo, ar egzistuoja ryšys tarp rūkymo ir tikimybės užsikrėsti COVID-19. Pastebėta, jog kai kurios publikacijos, kuriose palaikoma prielaida, esą rūkymas sumažina riziką užsikrėsti COVID-19, buvo vienaip ar kitaip susijusios su tabako pramone.

Vieną tokio pobūdžio publikaciją teko pašalinti iš „Europos respiratologijos žurnalo“ (angl. *European Respiratory Journal*), paaiškėjus, kad jos autoriai nuslėpė interesų konfliktą su tabako gamintojais.

Prasidėjus COVID-19 pandemijai, dauguma šalių stengėsi stabdyti infekcijos

plitimą įvairiomis priemonėmis, kaip antai įvesdami komendanto valandas, karantiną, izoliaciją namų sąlygomis ir pan. Buvo apribotas kai kurių produktų pardavimas, siekiant sumažinti žmonių srautus į parduotuves ir kitose viešose vietose. Kai kuriose šalyse buvo suvaržytas ir sveikatai žalingų produktų – tabako ir nikotino gaminių – prieinamumas. Pavyzdžiui, taip pasielgė dalis Pietų Afrikos šalių ir Botsvana.

Tabako gaminiai nebuvo priskirti būtiniausiems produktams ir jų prieinamumas laikinai apribotas. Kai kurios kitos šalys, pavyzdžiui, Ispanija, uždraudė tabako gaminių prekybą tam tikrose vietose, įskaitant atviras erdves. Penkiolikoje Vidurinių Rytų valstybių buvo uždrausta rūkyti pypkes uždarose patalpose, daugelyje Indijos vietų draudžiama spjaudytis rūkant ar kramtant tabaką. Butanas, kuriame jau dešimtmetį galioja griežti tabako apribojimai, pandemijos metu uždraudė tabako produktų pervežimą per sieną ir pardavimus per šalies tiekimo sistemą. Šie draudimai tapo gera pamoka valstybėms, siekiančioms pagerinti tabako kontrolės kokybę.

Pietų Afrikoje atliktas tyrimas parodė, kad, be papildomų koordinuotų tabako kontrolės priemonių, pardavimo sąlygų griežtinimas nesumažina tabako produktų vartojimo.

COVID-19 pandemija įvairiai paveikė rūkymo įpročius. Valstybių įvestomis kontrolės priemonėmis siekta sušvelninti tabako žalą pažeidžiamoms visuomenės grupėms, tačiau šių priemonių poveikis turėjo ne tik teigiamų, bet ir neigiamų pusių, bet teigiamų buvo daugiau. Antai, Pietų Afrikos Respublikoje įvesti tabako produktų pardavimo suvaržymai lėmė, kad dalis rūkančių žmonių metė rūkyti ar bent stengėsi mesti, kiti sumažino per dieną surūkomų cigarečių skaičių. Pandemijos įtaka tabako produktų vartojimui pasaulio mastu nevienoda, ji priklauso nuo populiacijos ypatumų ir kitokių veiksnių.

Apklausų duomenimis, dalis žmonių per pandemiją netgi pradėjo daugiau rūkyti, siekdami slopinti nerimą, įtampą ar vienatvės jausmą būnant namuose izoliacijoje. Kita vertus, iki tol neregėtas skaičius rūkančių žmonių pandemijos metu metė rūkyti ar bandė mesti, nes sužinojo, kad rūkymas gali pasunkinti COVID-19 infekcijos simptomus ir pabloginti baigtis. Apskritai pandemija daugelį žmonių paskatino la-

biau rūpintis savo ir artimųjų sveikata, o juk visi žino, kad atsisakyti rūkymo yra vienas veiksmingiausių būdų pagerinti sveikatą.

Daugelyje šalių mesti rūkyti padedančios tarnybos pandemijos metu buvo primirštos, jų finansavimas artimiausiu metu vargu ar taps prioritetas šalių ekonomikoms atsigaunant po nuosmukio. Šiomis aplinkybėmis Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) atkreipia valstybių dėmesį, kaip svarbu padėti rūkantiems žmonėms atskratyti šio įpročio.

2021 metais PSO paskelbė keletą progresyvių iniciatyvų, kaip antai Pasaulinės dienos be tabako kampanija „Isipareigok mesti“.

## Isipareigojimas mesti!

Pasaulio sveikatos organizacijos paskelbta Pasaulinė diena be tabako imasi naujų iniciatyvų padėti rūkantiems žmonėms atskratyti šio nesveiko įpročio. PSO nurodo, kad daugelis žmonių norėtų neberūkyti, tačiau negauna reikalingos pagalbos ir palaiškymo iš valstybės, visuomenės ir sveikatos institucijų.

Svarbiausias PSO Pasaulinės dienos be tabako tikslas – 24 valandas trunkančiomis akcijomis skleisti visuomenėje informaciją apie tabako kontrolės naudą žmonių sveikatai ir visuomenės gerovei. 2021 metais ši vienos dienos iniciatyva išsiplėtė į visus metus trunkančią veiksmų programą. Planuojama, kad šios iniciatyvos galimybėmis per metus pasinaudos per 100 milijonų žmonių, norinčių mesti rūkyti.

Tabako kontrolės reikalais besidominti visuomenės dalis per pandemiją išmoko keletą svarbių pamokų. Pirma, kad tabako produktų daroma žala nesumažėja jokiomis aplinkybėmis, netgi tokiomis ekstremaliomis kaip pandemija. Antra, rūkymas yra vienas pavojingiausių plaučių ir širdies pažeidimo rizikos veiksnių ir jo keliami rizika netgi padidėja siaučiant infekcinėmis ligoms.

Dabartiniu metu mokslininkai intensyviai analizuoja galimą tabako vartojimo įtaką COVID-19 infekcijai. Labai svarbu, kad tyrimai būtų grindžiami patikimomis metodikomis ir analizės formulėmis. COVID-19 infekcija daro milžinišką neigiamą poveikį visuomenės sveikatai ir pasaulio ekonomikai. Tabako produktų vartojimas žmoniją daro dar labiau pažeidžiamą koronaviruso.

Tabako kontrolė, kaip įrodyta daugeliu mokslinių tyrimų, yra ekonomiškai naudinga strategija, galinti pagerinti ir stiprinti visuomenės sveikatą.

Tabako vartojimas yra vienas reikšmingiausių lėtinių neinfekcinių ligų rizikos veiksnių. Aktyvesnė tabako kontrolė apsaugotų visuomenę nuo žalingo rūkymo poveikio, kuris pasireiškia ne iškart, o ateityje. Svarbu stiprinti institucijas, padedančias žmonėms mesti rūkyti. Pandemija privertė visuomenę labiau domėtis savo sveikata, ir tai gali paskatinti daugelį žmonių mesti rūkyti. Šis žmonių pasiryžimas bus sėkmingesnis, jeigu jie sulauks profesionalios paramos. Kiekvienas mesti rūkyti pasiryžęs žmogus turėtų sulaukti veiksmingos pagalbos, kurios arsenalas gausus:

- pakaitinė nikotino terapija (speciali kramtomoji guma, pleistrai);
- specialistų profesionalų patarimai;
- nemokamos internetinės metimo rūkyti platformos;
- mobiliųjų telefonų tekstinės programos.

Botsvana yra viena šalių, reikšmingai suaktyvinusių tabako kontrolę COVID-19 pandemijos metu. 2020 metais Botsvanos parlamentas priėmė teisės aktą Nr. 61, kuris draudžia tabako produktų importą ir pardavimą per pandemiją. Kiek anksčiau tai padarė Pietų Afrikos Respublika. Abi šios valstybės visam pasauliui pademonstravo, kad žmonių sveikatą iškelia aukščiau verslo ir prekybos, o teisę į sveikatą pripažįsta prigimtinė ir neginčijama kiekvieno piliečio teise.

## Informacija apie tabako vartojimą per COVID-19 pandemiją

Svarbiausia, ką turime žinoti apie COVID-19 infekciją ir tabaką

### I. Tabako vartotojams yra didesnė rizika užsikrėsti koronavirusu

Tabako vartojimas kertasi su esminėmis COVID-19 infekcijos prevencijos rekomendacijomis



- Rūkant pirštai ilgiau liečiasi su burna, todėl praktiškai neįmanoma išvengti, kad veidas nebūtų liečiamas. Kita vertus, pačios cigaretės gali būti užterštos koronavirusu.

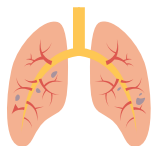


- Rūkymas dažniausiai susijęs su bendravimu, taigi labai sunku išlaikyti saugaus atstumo reikalavimus.



- Vandens pypkės dažnai rūkomos ne vieno žmogaus. Kitam asmeniui perduodama pypkė gali būti nepakankamai dezinfekuota, tai sudaro palankias sąlygas užkratui plisti.

### II. Tabako vartotojams kyla didesnė COVID-19 infekcijos komplikacijų rizika



Didesnė COVID-19 komplikacijų rizika kyla asmenims, kurių kvėpavimo sistema yra pažeista rūkymo ar kitokių veiksnių (ligų).



Koronavirusas aktyviausiai puola plaučius, todėl rūkantiems asmenims kyla didesnė sunkaus plaučių pažeidimo rizika.



Rūkantiems asmenims padidėja kvėpavimo organų, įskaitant plaučių ir krūtinės ląstos, infekcijų rizika.

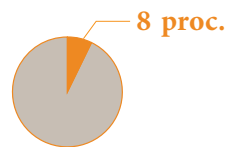


Tabako rūkymas susilpnina imuninę sistemą, todėl įveikti infekciją organizmui tampa iššūkiu.

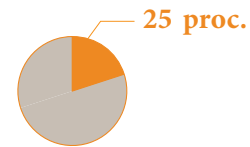
### III. Pasyviems tabako vartotojams (esantiems šalia rūkančiojo) kyla beveik tokia pat COVID-19 pažeidimų rizika kaip ir aktyviai rūkantiems asmenims



- Pasaulio sveikatos organizacijos Europos regiono biuro duomenimis, vaikai labai kenčia nuo pasyvaus tabako poveikio namuose, automobiliuose, įvairiose viešose vietose.

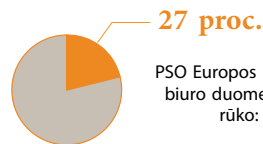


Aštuoniose Europos šalyse skiriama išties daug dėmesio vaikų apsaugai nuo tabako dūmų – pirmiausia privačiuose automobiliuose ir vaikų žaidimų aikštelėse.

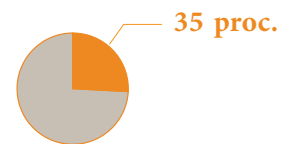


25 proc. Europos Sąjungos šalių draudžiama rūkyti viešose vietose.

### IV. Preliminariais tyrimų duomenimis, rūkantiems asmenims ir vyrams kyla didesnė grėsmingo COVID-19 infekcijos progresavimo ir sunkių baigčių, įskaitant mirtį, rizika



27 proc. Europos regiono gyventojų;



daugiau negu 35 proc. Europos vyrų.

#### 1 pav.

PSO Europos regiono biuras 2020 m. pradžioje inicijavo žiniasklaidos kampaniją, kurios tikslas – informuoti visuomenę apie rūkymo keliamas grėsmes COVID-19 pandemijos metu.



*Pastaruoju metu daugėja mokslinių įrodymų, kad esama biologinio ryšio tarp tabako rūkymo ir COVID-19 eigos sunkumo. Nustatyta, kad rūkymas didina organizmo pažeidžiamumą sergant virusine COVID-19 infekcija.*

### COVID-19: tabako vartojimas ir garinimas

#### Rūkymas

Cigarečių, bidžių (mažytės, plonos, rankomis susukamos cigaretės), kretekų (dažniausiai iš Indonezijos atvežamos cigaretės, sudarytos iš įvairių rūšių tabako ir skonio priedų), šišos (kaitinamojo tabako produktas, rūkomas kaip kaljanas) ar kitokių tabako produktų rūkymas padidina riziką susirgti COVID-19 infekcija, kuria užsikrėsti galima liečiant rankomis burną.

Rūkymas pažeidžia plaučius, širdį, kitus organus ir gali padidinti sunkios COVID-19 eigos riziką.



#### Garinimas

Kvėpuojant garus plaučiai tampa greičiau pažeidžiami infekcijos ir kitokių ligų, taip pat silpnėja imuninė sistema.



#### Vandens pypkės

Tai garinamieji tabako produktai, vartojami per specialų vandens vamzdelį ar pypkę. Labai padidina koronaviruso plitimo tarp žmonių riziką. Šie rūkymo aparatai turi specialias kameras ir žarneles, kurie dažniausiai nepakankamai išvalomi – tai dar labiau padidina viruso plitimo grėsmę, nes susidaro palankios sąlygos virusui daugintis už žmogaus kūno ribų.



#### Nerūkomasis, kramtomasis tabakas

Kramtomasis tabakas (*khaini, zarda, gutka, paan, paan masala*) ir arekų riešutai stimuliuoja seilių gamybą (nikotino poveikis parasimpatinei sistemai), todėl šiuos produktus kramtantis žmogus priverstas dažnai spjaudytis. Tai sudaro palankias sąlygas COVID-19 sukėlėjui plisti viešose vietose.



**MESK RŪKYTI DABAR – TAI PADARYTI NIEKADA NE VĖLU!**

2 pav.

PSO Pietryčių Azijos regiono biuras 2020 m. pradžioje inicijavo žiniasklaidos kampaniją, kurios tikslas – informuoti visuomenę apie tabako, elektroninių cigarečių, vandens pypkių rūkymo, kramtomąjo tabako ir arekų riešutų vartojimo keliamas grėsmes COVID-19 pandemijos metu



Parengta pagal „WHO report on the global tobacco epidemic“, 2021

## RAŠYTOJAS, GYDYTOJAS, HUMANISTAS ANTONAS ČECHOVAS

*Doc. dr. Vilma Gudienė,*

*Lietuvos medicinos ir farmacijos istorijos muziejus*

Statyti Čechovą – tai diagnozuoti mūsų dabarties ligas, sielos podagras, intonacijomis dirbant tarsi skalpeliais, nes kiekviena čechoviškos dramaturgijos akimirka yra likimo metastazė. Režisierius Oskaras Koršunovas

Vakarų pasaulyje Antono Pavlovičiaus Čechovo pjesės beveik tokios pat populiarios kaip ir Viljamo Šekspyro. Dvidešimt penkiuose A. Čechovo kūrinuose gydytojas yra pagrindinis ar vienas iš pagrindinių veikėjų. Savo patirtį autorius perteikė vaizduodamas gydytojo praktiką, bet, priešingai nei Michailas Bulgakovas, nekūrė savo paties kaip gydytojo paveikslą. Daugelis gydytojų A. Čechovo apsakymuose yra teigiami herojai, bet kartu prislėgti, nervingi, irzlūs, kartais naivūs, o kiti skeptiški, ciniški ar nusivylę.



*Antonas Pavlovičius Čechovas,  
1902 m.*

### Gydytojas

1884 m. Antonas Čechovas (1860–1904) baigė Maskvos universitetą ir gavo gydytojo diplomą. Tais pačiais metais buvo išleistas pirmasis jo apsakymų rinkinys „Melpomenijos pasakos“. Taigi tais metais *de jure* ir *de facto* prasidėjo gydytojo ir rašytojo karjeros kelias. Gydytojo praktiką pradėjo mažoje ligoninėje nedideliame miestelyje Voskresenske, 80 kilometrų nuo Maskvos. Dvidešimt ketverių metų gydytojas rašė – „kasdien operacijos“, bet po darbo jis skaito, rašo, vakare iškylauja, „saikingai geria degtinę“, klausosi muzikos, dainuoja. Vėliau jis persikėlė į mažą miestelį Zvenigorodą ir laikinai tris mėnesius vadovavo ligoninei. 1884 m. gruodį grįžo į Maskvą ir tęsė gydytojo praktiką.

Gydytojo profesija visuomenėje buvo gerbiama, Čechovo šeima didžiavosi šiuo statusu. Aprašant pirmąsias praktikos dienas pasakojama apie gydytojo A. Čechovo klaidą ir patirtą stresą. Rašydamas recep-

tą jis ne ten padėjo kablelį nurodydamas dozę ir neteisingai paskirtas vaistas galėjo nuuodyti pacientą. Supratęs savo klaidą, gydytojas pasisamdė vežiką ir greitai išskubėjo Maskvos gatvėmis. Suspėjo laiku, receptas dar nebuvo patekęs į vaistinę.



*Gydytojo profesija – tai  
žygdarbis, ji reikalauja  
pasiaukojimo.*

*A. Čechovas*

A. Čechovas rašė, kad gydytojas yra daugiau nei profesija! Būti gydytoju – ne tik sunkus darbas, bet ir pašaukimas, likimo dovana ir kartu sunkus išbandymas.

Dažnai cituojama A. Čechovo pasakyta frazė, kad medicina jam buvo kaip teisėta žmona, o štai kūryba – tai meilužė. Rašytojas kalbėjo apie džiaugsmą, kurį gali suteikti kūryba, ir pastovumą,

užtikrintumą, kurį garantavo gydytojo profesija. Medicina ir kūryba veikė sinergiškai, gydytojo praktika padėjo geriau pažinti ne tik žmogaus kūną, socialinę aplinką, bet ir jo emocijas, išgyvenimus, kuriuos išskirtine empatija pasižymintis gydytojas įtaigiai atspindėjo savo kūrinuose. Savo klasės draugei jis rašė: „Nabejoju, kad mano medicinos studijos... žymiai išplėtė mano stebėjimo erdvę ir praturtino žinių.“

Kur rašytojas sutiktų ir tiek daug sužinotų apie besilaukiančios moters emocinę savijautą, psichikos būklę, kurią aprašo „Vardinėse“ (1888); valstiečio skurdą, bėdas, buitį, lėbavimą smuklėse ir girtuoklystės kvaituly nuolatinį savo „bobos lupimą“, kurį aprašo apsakyme „Mužikai“; kaip jis būtų sukūręs apgirtusių „visažinių“ ir pasipūtusių provincijos felčerų portretą, skirtingus vaistininų, gydytojų tipažus, jei to nebūtų matęs praktikos metu ir nebūtų girdėjęs iš pacientų pasakojimų.

## Personažai: piktas pacientas ir atlaidus gydytojas, „viską išmanantys“ felčeriai

A. Čechovo kūryba nebuvo sentimentali, romantizuojanti gyvenimą ir herojus, jis kūrė spalvingus charakterius, ironizuodamas ir su sarkazmu. Jo aprašomos temos aktuales visais laikmečiais. Pavyzdžiui, pacientų nepasitenkinimas, jų pyktis. 1887 m. publikuotame apsakyme „Šiltinė“ ligos išsvargintas poručikas Klimovas pradeda šaukti ant gydytojo priekaištaudamas, kodėl šis familiariai jį vadina „jaunuoliu“. Gydytojas ramiai atsako: „Nereikia pykti.“ Gydytojas Klimovui nepriekaištuoja, nemoralizuoja, nepyksta, jis ramus, supranta, kad sergantis poručikas nervingai reaguoja į viską, kas vyksta.



*Kiekvienas mūsų turi tiek sraigų, ratų ir vožtuvų, kad negalime spręsti apie vienas kitą iš pirmo įspūdžio ar iš dviejų trijų išorinių požymių.*

A. Čechovas

Apsakyme „Kaimo eskulapai“ Čechovas pasakoja apie Rusijos provincijoje dirbančius felčerius. Išvykusį gydytoją pavaduoja felčeriai Kuzma Jegorovas ir Gleb Glebičius. Jie, priešingai nei mandagus gydytojas, yra nevalyvi neišmanėliai ir iš pacientų reikalauja išskirtinės pagarbos. „Kaimo eskulapai“ akimirksniu diagnozuoja ligas ir dažniausiai skiria sodos, laisvinamojo ricinos aliejaus ir net pataria pacientui gyvenimiškais klausimais, pavyzdžiui, vesti ar nevesti – atsako nevesti ir palengvina paciento rūpestį. Eskulapas – tai graikų mitologinio medicinos dievo Asklepiaus lotyniškas vardas. Graikų skulptūrose jis vaizduojamas kaip tvirto kūno sudėjimo barzdotas vyras, rankoje laikantis lazda, apie kurią apsvijusi gyvatė. Čechovo sarkastiškai vaizduojami eskulapai kitokie, nei matome antikinėse skulptūrose. 1939 m. „Lenfilm“ pagal šį apsakymą pastatė filmą „Chirurgija“ ir felčerių portretus dar „pagražino“ girtuokliškomis savybėmis, prieš priimdami kiekvieną naują pacientą felčeriai išlenkdavo degtinės taurelę. Rašoma, kad

Čechovo kūriniuose vieninteliai teigiamai vaizduojami personažai buvo gydytojai, o kiti personažai dažniausiai pašiepiami. Tačiau reikia pasakyti, kad gydytojai toli gražu ne visuomet buvo tik teigiamomis savybėmis pasižymintys herojai, taip pat ir vaistininkai.

## Vaistininkai

Apie vaistinę A. Čechovas rašė apsakymuose „Vaistininko žmona“ (*Aptiekarša*), „Vaistinėje“ ir „Vaistų taksa, arba Gelbėkit, plėšia!“ Apsakyme „Vaistinėje“ jis pasakoja apie tvarkingą, vaistais kvepiančią sostinės vaistinę, valdomą arogantiško vaistininko vokiečio. XIX a. pabaigoje 17 proc. Rusijos vaistinių priklausė vokiečiams ir net 20 proc. vaistinių vedėjų buvo vokiečiai. Kaip ir pridera sostinės vaistinei, čia dirba ne tik vaistininko padėjėjai ir mokiniai, bet ir Čechovo aprašytas vaistinėje rūkantis kasininkas. Ir tai nenuostabu – konsultuojantis rūkantis gydytojas, felčeris tuo metu nestebino. Tačiau pats vaistininkas vaizduojamas neįtaurus, išdidus savimyla ir neatjaučiantis vaistų laukiančio mokytojo Svoikino. Tuo metu vaistai pagal gydytojo receptą buvo gaminami vaistinėje. Gamykloje pagaminti vaistai sudarė labai menką dalį. Be recepto buvo galima nusipirkti iš anksto vaistinėje pagamintą mikstūrą ar ricinos aliejaus. Taigi sergantis mokytojas turėjo ilgokai palaukti, kol vaistininko padėjėjai gamino vaistus su kalomeliu, tai yra gyvsidabrio chloridu. Tokie vaistai buvo skiriami įvairiems uždegimams, infekcinėms ligoms, pavyzdžiui, cholera, sifiliui, gydyti. Gyvsidabrio druskos veikė baktericidiškai, bet ir žalojo organizmą. Pagamintus vaistus vaistininkas neskubėdamas patikrino, užtepęs smalkos įspaudė vaistinės antspaudą ant vaistų buteliuko kamščio ir užklijo etiketę. Skausmo varginamam pacientui prailgo ir galiausiai ištarta suma už vaistus buvo didesnė, nei Svoikinas turėjo. Mokytojas tetrėjo rublį, o du jam pagaminti vaistai kainavo rublį ir šešias kapeikas. Pacientas išeina be vaistų, tikėdamasis sugrįžti su reikiama suma, bet negrįžta...

Kitaip vaistininkas atrodo provincijos mieste B apsakyme „Vaistininko žmona“. Priešingai nei vaistininkas vokiečių sostinėje,



Antonas Čechovas su augintine China prie savo namų Melichove, 1897 m.

šios vaistinės savininkas buvo nepatrauklus rusas Černomirdinas. Jo vaistinė nespindėjo tvarka ir joje nedirbo pagalbininkai. Vaistininkas, neįsprendęs kraują siurbiančios blakės įkandimo, saldžiai knarkė už širmos, skiriančios miegamąjį nuo ofisinės. Paprastai vaistinės buvo steigiamos miesto centre, bet A. Čechovas rašo, kad toji buvo toli nuo centro. Vėlai vakare vaistininką pavaduoja žavi, patraukli jo žmona, nuobodžiaudama ji liūdnam žvalgosi pro langą. Aprašomas malonus flirtas tarp vakare į vaistinę užsukusio poručiko (jį lydėjo bičiulis gydytojas) ir mielos vaistininko žmonos, vadinamosios *aptiekaršos*. Prancūziškas vynas *Vinum gallicum rubrum* buvo populiarus vaistinės prekė, jo ir paprašė poručikas. Visi trys išgėrė *Vinum gallicum* vaistinėje. *Aptiekarša* paaiškino, kad jos vyras neturi padėjėjų, padeda tik ji. Nors buvo reikalaujama, kad vaistinėje dirbtų tik atitinkamą išsilavinimą turintys vaistininkai, vadinami provizoriais, ir vaistininko padėjėjai (dar vadinami provizoriaus padėjėjais) bei praktikos norintys įgyti vaistinės mokiniai, bet dažnai provincijos vaistinėse vaistininkams padėdavo žmonos ir vaikai.

Apsakyme „Vaistų taksa, arba Gelbėkit, plėšia!“ A. Čechovas kalba apie vaistų





Paminklas mylimiems A. Čechovo taksams Bromui ir Chinai. Melichovas, A. Čechovo muziejaus kiemas

kainas. Savo laiškuose jis rašė, kad per dieną tekdavo konsultuoti po 30–40 pacientų, dalis buvo neturtingi, tad juos konsultuodavo nemokamai, „draugai ir bičiuliai“ taip pat nemokėdavo, o kiti už konsultaciją mokėjo 3–5 rublius. Gydytojas dažnai sielojosi dėl menko uždarbio. O vaistininkų uždarbis atrodė didelis.

Vaistų kainas apibrėždavo valdžios parengti kainynai, vadinami Vaistų taksomis. Jose buvo nurodyta, kiek kainuoja vaistų komponentai, taip pat dėžutės, buteliukai, etiketės priklijavimas. Pavyzdžiui, XIX a. I pusėje carinės Rusijos vaistų taksoje nurodyta, kad 1 drachma (3,9 gramai) opijaus *Opium* kainavo 50 kap., 1 uncija (31,1 gramas) rabarbarų šaknų miltelių *Radix Rhei palmati* kainavo 160 kap., o toks pat kiekis kamparo *Camphora* – 80 kap. Tuo tarpu dažna vaisto sudedamoji dalis cukrus *Saccharum album* kainavo 16 kap. už unciją. Brangiai kainavo ir vaistininko darbas bei indai, į kuriuos buvo supilami vaistai. Už mikstūros supylimą į buteliuką, jo užantspaudavimą, signatūros ir etikečių pritvirtinimą – 15 kap., už 1 drachmą sveriančių piliulių paruošimą – 25 kapeikos ir pan. Taigi vaistai kainavo brangiai ir gydytojui A. Čechovui, kaip ir dažnam visais laikais, atrodė, kad vaistininkai plėšia.

## Empatija ir atjauta

Gydytojo Antono Čechovo kūriniai atskleidžia požiūrį, kad blogiausia galima gydytojo savybė yra abejingumas. Jo manymu, gydytojas turi sugebėti išklausti ir išgirsti

pacientus, atsižvelgti į jų negandas, vengti tik formalių pokalbių. Viename garsiausių savo kūrinių „Palata Nr. 6“ (1892) A. Čechovas kalba, kad neteistume tų, apie kurių likimą neturime nė menkiausio supratimo. Iš tikrųjų galime suprasti žmogų tik tada, kai mums nutinka tas pats, kas jam nutiko. Pagrindinis apsakymo veikėjas, miesto ligoninės gydytojas Andrejus Jefimičius Raginas, nepriskirtinas prie A. Čechovo sukurtų kilnių ir gerų gydytojų portretų. Negalima sakyti, kad Raginas neišmanė medicinos ir savo darbo, bet per dvidešimt darbo metų ligoninėje jis nesuprato ir nesistengė suprasti savo pacientų ir jais nesirūpino. Tik priešpaskutinę savo gyvenimo dieną, pats tapęs pacientu ir patekęs į nežmoniškoms sąlygomis veikiančią jo anksčiau vadovautos ligoninės psichikos ligonių palatą, pagaliau tai suvokė. Abejingumas, užuojautos ir atjautos trūkumas – apie tai kalbama Čechovo apsakyme „Palata Nr. 6“.

Didžiausias gyvenimo džiaugsmas – jausti, kad esi reikalingas ir artimas žmonėms.  
A. Čechovas

## A. Čechovas sunkiai serga

Sulaukęs vos 44 metų, A. Čechovas mirė 1904 liepos viduryje nuo tuberkuliozės Vokietijos Badenveilerio balneologijos kurorte. Pirmą kartą ligos simptomai – atsikosėjimas krauju – jam pasireiškė dar paskutiniais studijų metais. Kiekvieną pavasarį, rudenį ir žiemą liga suaktyvėdavo. Jis žinojo, kad efektyvių vaistų nėra. Maža viltis, kad užsidaręs švelnaus klimato kurortuose ir nuolat besilsėdamas galėjai tikėtis pailginti gyvenimo metus. Bet talentingo rašytojo ir atsidavusio gydytojo pasirinkimas buvo kitas, jis, regis, skubėjo kuo daugiau pažinti, suprasti, pajusti ir visa tai perduoti, perteikti kitiems. Kokie ligos simptomai, tai, kad ji užkrečiama, A. Čechovas turėjo išgirsti studijuodamas mediciną. Jam studijuojant vokiečių mokslininkas Robertas Kochas 1882 m. identifیکavo ligos sukėlėją *Mycobacterium tuberculosis*, bet dar ilgai

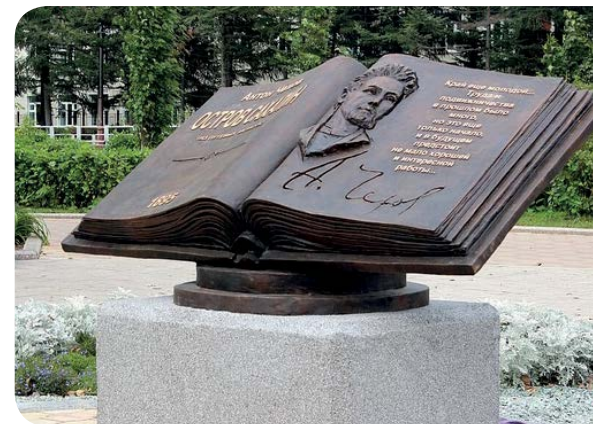
Mirtis baisi, bet dar baisiau būtų suvokti, kad gyvensi amžinai ir niekada nemirsi.

A. Čechovas

nežinota, kaip šį sukėlėją sunaikinti. Taigi tuo metu medicina buvo bejėgė: kumysas, kamparo injekcijos, ant krūtinės dedamas ir nuryjamas ledas, ramybė ir pneumotoraksas – tai ir viskas, ką ji tuo metu galėjo pasiūlyti. Bet A. Čechovas nepaisė ligos, sunkiai dirbo, keliavo po carinės Rusijos platybes.

## Kelionė į Sachaliną

Produktyviausi A. Čechovo kūrybos metai buvo 1886–1887. Per tuos metus jis parašė 166 kūrinius ir buvo pripažintas rusų literatū. Bet sulaukęs 30 metų, 1890-aisiais, pasiekęs pripažinimą ir turėdamas šiokią tokią finansinę gerovę, kurią teikė pajamos iš literatūros ir gydytojo praktikos, A. Čechovas staiga iškeliavo į tolimiausią carinės Rusijos rytinį pakraštį Sachaliną. Kelionė truko beveik tris mėnesius, tai yra 89 dienas. Jis keliavo laivais, traukiniais, vežimais, patyrė šaltį ir nuovargį. Sachaline praleido tris mėnesius. Tai buvo carinės Rusijos nuožmiausio įkalinimo, tai yra katorgos, vieta. Carinės Rusijos valdžia čia trėmė ir kriminalinius, ir politinius „nusikaltėlius“, su pastaraisiais A. Čechovui neleista bendrauti. Knygoje „Sachalino sala“ (*Ostrav Sachalin*) Čechovas aprašė katorgininkų ir vietos žmonių gyvenimo sąlygas, vergovę ir siaubingus san-



Paminklas A. Čechovo knygai „Sachalino sala“ („Ostrav Sachalin“), atidengtas 2015 m. Južno Sachalinske

## »» Dykas gyvenimas negali būti tyras. A. Čechovas

tykius. Kalėjimo gydytojas aiškino A. Čechovui, kiek rimbo kirčių gali išverti katorgininkas. Čechovas rašė, kad čia negausi nei mėsos, nei žuvies, neduos tau ir pieno, bet degtinės visuomet rasi ir tiek, kiek tik nori. Išleidus knygą, katorgininkų gyvenimas šiek tiek pasikeitė, buvo sušvelnintos kalnimo sąlygos. Perskaitę carinės Rusijos valdininkai ir patys nustėro, nors iki tol, žinoma, ir po to, katorgininkų gyvenimas jų nejaudino. Vėliau kurdamas A. Čechovas vis prisimindavo Sachaline įgytą patirtį ir sakydavo, kad „viskas prasachalininta“.

Grįždamas iš Sachalino, A. Čechovas pasirinko kitą maršrutą ir keliavo ne per carinę Rusiją, o per Japoniją, Singapūrą, Ceiloną, Konstantinopolį. Pakeliui nusipirko mangustą, kurį praminė Svoločiumi. Svoločius krėtė eibes ir gąsdino namiškius. Ceiloną jis vadino rojumi ir rašė apie įsimintiniausią nuotykių mėnesienoje su juodaake induse kokosų giraitėje.

Beveik metus trukusi kelionė pakenkė sveikatai.

### Paskutinis vaistas – šampano taurė

Grįžęs iš Sachalino A. Čechovas tęsė gydytojo praktiką ir po dvejų metų Maskvos priemiestyje Melichove nusipirko sodybą. Čia jis įkūrė medicinos punktą ir vėliau už savo lėšas pastatė mokyklą valstiečių vaikams. Pablogėjęs sveikatai 1897 m. pateko į kliniką, kur išgirdo diagnozę – tuberkuliozės paūmėjimas. Supratęs, kad liga vis labiau alina, po metų pasistatė namą Jaltoje, tikėjo švelnaus klimato gydymą galia. Tuo metu nutraukė ir gydytojo praktiką.

A. Čechovas nepasirinko ramaus gyvenimo, keliavo, galima sakyti, blaškėsi, tarsi bėgo nuo ligos. Paskutiniaisiais gyvenimo metais sunkiai sirgdamas išvyko į Vokietijos kurortą. XIX a. pabaigoje Vokietijos ir Austrijos kurortai buvo mėgstami Rusijos aukštuomenės. Nors Rusija skurdo ir vargo, tik du iš dešimties gyventojų mokėjo skaityti, vidutinė gyvenimo trukmė buvo apie 30 metų, vidutinis uždarbis tris kartus mažesnis nei Europoje ir tik neseniai, 1861 m., panaikinta baudžiava, bet kartu tai buvo industrializacijos ir mokslo proveržio metai. Turtingėjanti Rusijos aukštuomenė

ilsėjosi, gydėsi ir buvo laukiama Europos kurortuose.

Sunkiai sirgdamas 1904 m. A. Čechovas su žmona aktore Olga Knipper atvyko į Vokietijos Badenveilerio kurortą. Konsultavusio gydytojo Švorerio (Schworer) nuomone, A. Čechovas buvo „gal ir geras rašytojas, bet blogas gydytojas“, nes taip ilgai ignoravo ligą ir taip sunkiai sirgdamas trenkėsi per visą Europą, kad numirtų. Apie A. Čechovo mirtį pasakojama romantiška istorija. Talentai ir genijai negali mirti kentėdami skausmo, besiblaškydami ir bijodami. Nežinia, kaip buvo iš tiesų, bet apie gydytojo ir rašytojo A. Čechovo mirtį žmona Olga pasakojo taip. Po kelių savaitių, praleistų Vokietijos kurorte, A. Čechovas pasijuto blogai ir skubiai pakviestas gydytojas suprato, kad niekuo negali padėti. Jis paprašė pacientui A. Čechovui atnešti šampano. Apie tokį „paskutinį vaistą“ rašė L. Tolstojus ir ką reiškia šis „paskyrimas“ A. Čechovui buvo suprantama. Menkai vokiečių kalbą mokantis rašytojas išgėrė šampaną ir vokiškai ištarė: „Ich sterbe“, tą patį „aš mirštu“ pakartojo rusiškai ir netrukus mirė.

Šiandien, tapę pandemijos įkaitais ir siekdami užkirsti kelią viruso plitimui gyvendami izoliacijoje, neišvengiamai klausiamo, ar gydytojas A. Čechovas ke-

»»  
*Nenurimkite, nesileiskite užmigdomi! Kol jauni, stiprūs, žvalūs, nepaliaukite daryti gera.*  
A. Čechovas

liaudamas po pasaulį negalvojo, kad tuberkuliozė užkrečiama. Iš jo biografijos ir kūrybos suprantama, kad jis buvo atsakingas, empatiškas žmogus. Todėl sunku patikėti, kad jis žinodamas galįs platinti ligą to nepaisė. Galbūt abejojo arba neigė, kad serga džiova. Taip pat ir jo bičiuliai, žinodami apie ligą, nesibaimino, kad gali užsikrėsti. Medicina apie tuberkuliozės simptomus ir apie tai, kad liga užkrečiama, žinojo daug anksčiau, nei suprato, kas šią ligą sukelia. Be to, prieš išvažiuojant į Sachaliną nuo tuberkuliozės mirė A. Čechovo brolis Michailas, artimieji nuo jo slėpė ligos diagnozę nenorėdami jaudinti. Kiekvienas laikmetis pasiūlo savitus klausimus.



Filmo „Chirurgija“ herojus, 1939 m.



Spektaklis „Palata“, režisierius Rolandas Kazlas. Gydytojas Raginas – aktorius Liubomiras Laucevičius, pacientas Gromovas – Rolandas Kazlas.

(D. Matvejevo nuotr. iš portalo 15min.)

### Rekomendacija

- Filmas „Chirurgija“ pagal A. P. Čechovo apsakymus „Chirurgija“ ir „Kaimo eskuapai“, („Хирургия“ – фильм по рассказам А. П. Чехова „Хирургия“ и „Сельские эскулапы“). 1939 m. <https://www.youtube.com/watch?v=51pP34Q-7z8>
- Visus A. Čechovo kūrinius rusų kalba galima skaityti. <https://ilibrary.ru/author/chekhov/form.8/1.all/index.html>

