



VILNIAUS UNIVERSITETAS
GYVYBĖS MOKSLŲ CENTRAS

Gintarė Marija Balčiūtė

**Šoninės amiotrofinės sklerozės sukkelto lėtinio kvėpavimo
nepakankamumo poveikis ligos progresavimo spartai**

Magistro baigiamasis darbas

Biofizikos studijų programa

Darbo vadovė

Dr. (HP) Audronė Eidukaitė

Darbas atliktas

VUL Santaros Klinikose

Turinys

Santrumpos	3
Įvadas	4
Darbo tikslas ir uždaviniai	6
1. Literatūros apžvalga	7
1.1. Šoninė amiotrofinė sklerozė: pirmieji simptomai ir diagnostika	7
1.2. Šoninės amiotrofinės sklerozės galimos priežastys ir rizikos veiksniai	8
1.3. Šoninės amiotrofinės sklerozės patofiziologiniai mechanizmai	9
1.4. Farmakologinis gydymas: riluzolis („RILUTEK“).....	10
1.5. Kvėpavimo biofizika.....	11
1.6. Kvėpavimo nepakankamumas	12
1.7. Spirometrija.....	13
1.8. Neinvazinės plaučių ventiliacijos veikimo principas	14
1.9. Neinvazinės plaučių ventiliacijos nauda pacientams su šonine amiotrofine skleroze	15
1.10. Tinkamiausias laikas pradėti neinvazinę plaučių ventiliaciją	18
1.11. ALSFRS-R skalė.....	20
2. Metodika	21
2.1. Duomenys	21
2.2. PRO-ACT duomenų atranka	21
2.3. NeuroBANK® duomenų atranka.....	22
2.4. Tiriamųjų grupės	22
2.5. Statistinė analizė	23
2.6. Analizuojami rodikliai ir jų skaičiavimas	23
2.7. Etinės nuostatos.....	24
3. Rezultatai	25
3.1. Bendra informacija apie tiriamuosius	25
3.2. ŠAS pacientų ligos progresijos spartos analizė.....	27
3.3. Pacientų rankos suėmimo jėgos mažėjimo sparta.....	33
3.4. ALSFRS-R balų mažėjimo sparta prieš ir po NIV taikymo rekomenduotu laiku	37
3.5. ŠAS pacientų išgyvenamumas	38
4. Rezultatų aptarimas	40
Išvados	44
Rekomendacijos	45
Padėka	46
Santrauka	47
Abstract	48
Literatūros sąrašas	49

Santrumpos

ALSFRS-R (angl. *amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale*) – šoninės amiotrofinės sklerozės funkcinė vertinimo skalė.

BiPAP (angl. *bilevel positive airway pressure*) – dviejų lygių teigiamo slėgio ventiliacija.

CPAP (angl. *continuous positive airway pressure*) – pastovaus teigiamo slėgio ventiliacija.

EFNS (angl. *European Federation of Neurological Societies*) – Europos neurologų draugijų federacija.

FVC (angl. *forced vital capacity*) – priverstinė gyvybinė plaučių talpa.

FEV1 (angl. *forced expiratory volume in 1 second*) – priverstinis iškvėpimo tūris per 1 sekundę.

GT – galvos trauma.

NIV (angl. *non-invasive ventilation*) – neinvazinė plaučių ventiliacija.

PRO-ACT (angl. *Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials Database*) – sujungtų išteklių atviros prieigos šoninės amiotrofinės sklerozės klinikinių tyrimų duomenų bazė.

SVC (angl. *slow vital capacity*) – lėto iškvėpimo gyvybinė plaučių talpa.

SNP (angl. *sniff nasal inspiratory pressure*) – šnirpštimo įkvėpimo slėgis.

ŠAS – šoninė amiotrofinė sklerozė.

Ivadas

Šoninė amiotrofinė sklerozė (toliau – **ŠAS**) yra sparčiai progresuojanti neurodegeneracinė liga, kurios pradiniai simptomai kiekvienam pacientui gali skirtis. Dažniausiai pasireiškia vienos galūnės, pavyzdžiui, dešinės rankos, silpnumu, dėl kurio atsiranda raumenų mėšlungis ir sunkumai atliekant paprastas užduotis. Kitiems pacientams liga prasideda bulbarine forma: sutrikusi, neaiški kalba, ap-sunkintas rijimas ar prikimęs balsas. Ligai progresuojant, pacientas tampa visiškai paralyžiuotas ir prikaustytas prie lovos, reikalinga nuolatinė priežiūra bei maitinimas per zondą. Rega, akių valdymas, lytėjimas, intelektas ir mąstymas – nepažeidžiami. Viena iš svarbiausių ŠAS progresavimo pasekmių yra palaipsniui silpnėjantys kvėpavimo raumenys, kurie pradžioje sukelia nepastebimus kvėpavimo funkcijos sutrikimus – dažniausiai pasireiškiančius miego metu. Laikui bėgant, kvėpavimo nepakan-kamumas tampa nuolatinis, o tai lemia anglies dioksido kaupimąsi organizme ir sutrikusią dujų apy-kaitą. Pradiniuose etapuose organizmas bando kompensuoti šiuos pokyčius didinant bikarbonato kon-centraciją kraujyje. Tačiau, organizmo kompensaciniams mechanizms išsekus, ši pusiausvyra sut-rinka ir vystosi dekompensuota respiracinė acidozė.

Neinvazinė plaučių ventiliacija (toliau – **NIV**) yra gyvybiškai svarbi intervencija, padedanti palaikyti kvėpavimą, palengvinti simptomus ir prailginti pacientų su ŠAS išgyvenamumą. Nuo 2006 m. NIV pripažįstama esmine ŠAS gydymo dalimi, o jos taikymą rekomenduoja tokios organizacijos kaip *European Respiratory Society* (toliau – **ERS**) ir Europos neurologų draugijų federacija (toliau – **EFNS**). Tačiau Lietuvoje NIV vis dar nėra taikoma kaip standartinė intervencija. Pagal šiuo metu vyraujančią praktiką NIV skiriama tik tuomet, kai yra įrodomas dekompensuotas hiperkapninis kvė-pavimo funkcijos nepakankamumas. Šios intervencijos taikymo būtinumas įvertinamas gydytojų konsiliumo metu. Be to, NIV nėra skiriamas prevenciniais tikslais, net ir tuo atveju, kai pacientui yra diagnozuota ŠAS, kvėpavimo funkcijos rodikliai palaipsniui blogėja, o ligos eiga prognozuojama kaip nepalanki.

Hospitalizacijos metu, pacientams su ŠAS vietoje NIV gali būti skiriama deguonies terapija be ventiliacijos. Tai skatina spartesnę hiperkapnijos ir respiracinės acidozės vystymąsi, nes net ir mažo srauto papildomas deguonis slopina smegenų kvėpavimo signalą. To pasekoje CO₂ yra dar mažiau iškvepiamas ir jo koncentracija kraujyje auga. Didėjantis CO₂ kiekis tampa narkotizuojantis, dėl to išsivysto hiperkapninė koma arba visiškas kvėpavimo sustojimas (Gruis & Lechtzin, 2012). Toks gydymo pasirinkimas grindžiamas bendromis nuostatomis, kurios yra netaikytinos ŠAS atveju: „De-guonies terapija yra skiriama tol, kol yra kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (hipoksemija). De-guonies terapija yra skiriama nepertraukiamai ir taip ilgai, kiek reikia, kol išnyksta deguonies trūku-mas organizme. Deguonies srautas teikiamas toks, kad užtikrintų audinių perfuziją, siekiant SpO₂

rodiklio, kuo artimesnio 90 proc.“. Priešingai nei esant kitoms kvėpavimo funkcijos nepakankamumo priežastims, kvėpavimo nepakankamumas pacientams su ŠAS yra progresuojantis ir išnykti negali.

Tyrimas, kuriame dalyvavo 448 pacientai, parodė, kad ankstyvas NIV taikymas reikšmingai sulėtina ŠAS progresijos tempą nepriklausomai nuo ligos stadijos ar sunkumo (Grassano ir kt., 2024). Teigiama, kad ankstyvas NIV taikymas, kai kvėpavimo raumenys yra šiek tiek paveikti, padeda išlaikyti raumenų jėgą, užkirsti kelią naktinei hipoventiliacijai ir kvėpavimo komplikacijoms, taip prailginant pacientų išgyvenamumą (Sarasate ir kt., 2023). Remiantis šiais rezultatais, keliame hipotezę, kad prasidėjęs lėtinis kvėpavimo nepakankamumas gali skatinti sisteminį uždegiminį atsaką, ko pasekoje paspartinama pacientų raumenų atrofija. Todėl yra labai svarbu stebėti ankstyvus kvėpavimo nepakankamumo žymenis, kurie leistų laiku skirti NIV ir taip pagerinti pacientų su ŠAS gyvenimo kokybę. Priverstinė gyvybinė plaučių talpa (toliau – FVC) yra jautrus ir patikimas kvėpavimo funkcijos rodiklis, atspindintis tiek plaučių elastingumą, tiek kvėpavimo raumenų, ypač diafragmos, jėgą. FVC įvertinimas yra neinvazinis, lengvai atliekamas ir gali būti taikomas periodiškai siekiant užtikrinti ankstyvą diagnostiką. Vis dėlto hospitalizacijos metu Lietuvoje šis matavimas pacientams, sergantiems ŠAS, nėra atliekamas sistemingai.

Darbe naudojami PRO-ACT duomenys, surinkti iš 87 šalių pacientų su ŠAS ir duomenys, gauti pagal NeuroBANK® duomenų dalijimosi sutartį su Masačusetso ligonine (*Massachusetts General Hospital, MGH*). Remiantis šiais duomenimis, siekiama nustatyti, ar prasidėjus kvėpavimo nepakankamumui be NIV spartėja ligos progresija, ir ar taikant NIV progresijos tempas išlieka stabilus, leidžiant ilgiau išsaugoti kvėpavimo bei griaučių raumenų jėgą.

Darbo tikslas ir uždaviniai

Tikslas – įvertinti, kaip šoninės amiotrofinės sklerozės sukeltas lėtinis kvėpavimo nepakankamumas veikia ligos progresavimo spartą.

Uždaviniai:

1. Įvertinti NIV atsisakiusių pacientų ŠAS funkcinės vertinimo skalės (toliau – **ALSFRS-R**) balų praradimo spartą esant normaliai kvėpavimo funkcijai ($FVC \geq 70\%$) ir lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui ($FVC < 70\%$).
2. Įvertinti NIV atsisakiusių pacientų, kuriems ŠAS prasidėjo nuo viršutinių galūnių silpnėjimo, rankos suėmimo jėgos mažėjimo spartą esant normaliai kvėpavimo funkcijai ($FVC \geq 70\%$) ir lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui ($FVC < 70\%$).
3. Nustatyti ALSFRS-R balų praradimo spartą iki ir po NIV paskyrimo ŠAS pacientams, kai NIV taikytas pagal klinikines rekomendacijas.
4. Įvertinti ŠAS pacientų išgyvenamumą, lyginant pacientus, naudojusius NIV, su pacientais, kurie jos atsisakė.

1. Literatūros apžvalga

1.1. Šoninė amiotrofinė sklerozė: pirmieji simptomai ir diagnostika

ŠAS prasideda nepastebimai ir progresuoja palaipsniui. Pirmieji simptomai dažniausiai pasireiškia nežymiu silpnumu vienos galūnės distaliniame (tolimiausiame) regione, kuris vėliau progresuoja ir plinta į šalia esančius raumenis. Pokyčiai dažniausiai būna asimetriški – liga pradeda reikštis vienoje kūno pusėje ir tik vėliau pasireiškia kitoje. Apie 25 % atvejų liga gali prasidėti bulbarinėje srityje, sukeldama kalbos, rijimo ir seilėtekio problemų, pastebimas susiraukšlėjęs ir silpnas liežuvis. Poveikis kalbai pasireiškia pakitusiu balso tembru, garsumu ar nosine kalba. Retais atvejais, ŠAS paveikia krūtinės, pilvo, nugaros raumenis ar diafragmą dar visai ankstyvoje stadijoje. Nepriklausomai nuo pradžios, tai yra sparčiai ir nepertraukiamai progresuojanti liga. Kartais pacientai pastebi trumpus stabilios būklės periodus, kurie gali trukti savaites, tačiau objektyvūs pokyčiai beveik visuose atvejuose vis tiek būna nustatomi. Apie 50 % pacientų išgyvena 2–3 metus nuo ligos pradžios, o 90 % – 5 metus (Verma, 2021).

Nė vienas testas negali vienareikšmiškai patvirtinti ŠAS diagnozės, nes ankstyvojoje stadijoje sukeliama simptomai yra panašūs į daugelio kitų ligų. Dėl šios priežasties ŠAS nustatoma „atmetimo būdu“, ko pasekoje vidutinis laikas nuo pirmųjų simptomų pasirodymo iki galutinės ŠAS diagnozės nustatymo yra 10 – 16 mėnesių. Laiką ištempia dažni siuntimai pas įvairius specialistus. Nors dauguma pacientų (apie 60 %) galiausiai patenka pas neurologą, tik maždaug trečdalis jų ten nukreipiami jau pirmosiose konsultacijose. Likusieji nukreipiami pas otorinolaringologus, ortopedus, reumatologus ar neurochirurgus. Kitas uždelstos diagnozės veiksnys yra neteisinga pradinė diagnozė, dėl kurios pacientams neretai atliekamos nereikalingos procedūros ar operacijos. Taip pat svarbu ir ŠAS pradžios tipas – su bulbarine forma pacientai dažniau kreipiasi tiesiai į neurologus, o galūnių pradžios – į ortopedus ar šeimos gydytojus. Įtakos turi ir amžius – vyresni nei 60 metų pacientai dažniau klaidingai diagnozuojami ir jų diagnozavimo laikas gali būti 4 mėnesiais ilgesnis (Richards ir kt., 2020).

Diagnozės „ieškojimo“ metu turėtų būti pakartotinai atliekami įvairūs paciento neurologiniai ištyrimai (pvz., elektromiografija, nervų laidumo tyrimas), įvertinama, ar tokie simptomai kaip raumenų silpnumas, raumenų atrofija, hiperrefleksija ir spastiškumas – progresuoja laikui bėgant. Pacientui turi būti atliekama magnetinio rezonanso tomografija, kad įvertinti, ar nėra jokių struktūrinių pakitimų, pvz., nugaros smegenų navikų, kurie sukelia į ŠAS panašius simptomus. Taip pat turi būti paskirti laboratoriniai tyrimai, kad atmesti tokias infekcines ligas kaip poliomieltitas, Laimo liga ar žmogaus imunodeficitą virusas. Kadangi neurologiniai sutrikimai (pvz., išsėtinė sklerozė ar potrauminis poliomieltito sindromas) gali imituoti kai kuriuos ankstyvos stadijos ŠAS aspektus, pacientams būtų tikslinga turėti dviejų neurologų nuomonę (Answer ALS).

1.2. Šoninės amiotrofinės sklerozės galimos priežastys ir rizikos veiksniai

ŠAS paplitimas siekia apie 5 atvejus 100 000 gyventojų. Pirminės sveikatos priežiūros gydytojas per visą savo karjerą tikėtina, kad susidurs tik su vienu tokiu pacientu (Martin ir kt., 2017). ŠAS atsiradimo priežastys vis dar nėra iki galo aiškios. Tačiau pastaraisiais metais padaryta reikšminga pažanga siekiant suprasti genetinius ir aplinkos veiksnius, lemiančius šios ligos išsivystymą.

Nustatyti aplinkos rizikos veiksnius yra sudėtinga, nes tokie tyrimai remiasi pacientų atsiminimais, dažniausiai tiriamas tik tam tikras iš anksto pasirinktų veiksnių rinkinys. Vienas iš jų yra fizinis aktyvumas. Susidomėjimą šiuo veiksnio lėmė tai, kad daugeliui pacientų su ŠAS būdingas žemas kūno masės indeksas, aukštas laisvalaikio sporto aktyvumas ir tai, kad liga buvo diagnozuota žinomiems sportininkams (Martin ir kt., 2017). Tarp jų – beisbolo legenda Lou Gehrig, kurio vardu ši liga dažnai vadinama JAV. Taip pat ŠAS buvo diagnozuota beisbolo metikui Jimui „Catfish“ Hunteriui, bokso čempionui Ezzardui Charlesui, NBA *Hall of Fame* krepšininkui George'ui Yardley, NFL amerikietiškojo futbolo žaidėjams Steve'ui Gleasonui, O. J. Brigrance'ui ir Timui Shaw (ALS Association, 2025b). Vis dėlto neaišku, ar padidėjęs fizinis aktyvumas iš tikrųjų padidina ŠAS riziką.

Tyrime, atliktame 2025 metais, nustatyta, kad didesnė tikimybė susirgti ŠAS iki 60 metų yra susijusi su galvos trauma (toliau – GT) patirta iki 18 metų, daugiau nei trimis GT epizodais arba sąmonės netekimu po GT. GT, įvykusios iki 40 metų (automobilių avarijos, kritimai, muštynės), siejamos su didesne ŠAS rizika nei traumos, patirtos vyresniame amžiuje (Raymond ir kt., 2025). Kitame tos pačios temos tyrime įvertinta, kad daugiau nei 2 GT padidina ŠAS riziką maždaug tris kartus, o trauma, patirta tarp 35–54 metų amžiaus, yra susijusi su beveik dviguba rizika (Pupillo ir kt., 2018).

Apie 10 % ŠAS atvejų yra paveldimi. *C9orf72* geno mutacija yra dažniausia genetinė ŠAS priežastis. Kol kas tiksliai šio geno funkcija nėra žinoma, tačiau manoma, kad jis yra susijęs su endosomų pernaša, autofagija ir imuninės sistemos reguliacija. Antra dažniausia priežastis yra *SOD1* geno mutacijos. Šis genas koduoja fermentą superoksido dismutazę 1, kurio pagrindinė funkcija yra apsaugoti ląstelę nuo oksidacinio streso, paverčiant kenksmingas superoksido molekules į mažiau žalingą vandenilio peroksidą ir deguonį. *TARDBP* genas padeda gaminti baltymą, vadinamą *TDP-43*. Šis baltymas reguliuoja genų raišką ir dalyvauja įvairiuose RNR apdorojimo procesuose. Ligai būdinga *TDP-43* kaupimasis citoplazmoje, kartu su jo praradimu branduolyje. Tai lemia dvi galimas ligos priežastis: normalaus *TDP-43* funkcijos praradimą branduolyje arba toksišką baltymo perteklių citoplazmoje, arba abu. Baltymo perteklius citoplazmoje lemia jo agregatų susidarymą, kurie trikdo ląstelės veiklą ir tampa toksiški. Juvenilinę ŠAS formą (prasidedančią iki 25 metų) gali sukelti patogeninės *FUS* geno mutacijos. *FUS*, kaip ir *TDP-43*, atlieka daugybę funkcijų: dalyvauja genų raiškoje, transkripcijoje, pre-mRNR splaisinguose, RNR transporte bei transliacijos reguliavime. Be to, *FUS*

dalyvauja DNR pažeidimų taisymo procesuose. *FUS* sukelta ŠAS greičiausiai kyla dėl funkcijos padidėjimo. Pelėms, kurios gamina per daug normalios žmogaus *FUS*, išsivystė stiprūs motorinių nervų pažeidimai ir *FUS* kaupimasis citoplazmoje (Mejzini ir kt., 2019).

Svarbiausias rizikos veiksnys susirgti ŠAS, išskyrus 10 % paveldimų atvejų, yra vyriška lytis. Vyrai serga ŠAS apie 1,5 karto dažniau nei moterys, bet po menopauzės sergamumas tarp lyčių daugelyje tyrimų tampa beveik vienodas. Tai gali būti paaiškinama tuo, kad vyrai patiria daugiau aplinkos rizikos veiksnių: intensyvi fizinė veikla, galvos traumos, tarnyba kariuomenėje ir t.t. Daugelyje profesijų, kurios siejamos su didesne rizika susirgti ŠAS, būdingi panašūs veiksniai – intensyvus fizinis krūvis ir didesnė traumų tikimybė. Padidėjusi rizika taip pat siejama su darbais, susijusiais su stipriais elektromagnetiniais laukais, pvz., aukštos įtampos linijų darbininkais, elektrikais. Kai kurie tyrimai rodė net 6,7 karto didesnę riziką. Poveikis gyvenant šalia stiprių elektromagnetinių laukų rizikos nepadidina. Tarp kitų profesijų, kurioms būdinga didesnė rizika, minimi suvirintojai, žemės ūkio darbuotojai ir futbolininkai (Oskarsson ir kt., 2015).

Poliovirusas ir kiti enterovirusai gali sukelti potrauminį mielitą, sukeliantį paralyžių, o ŽIV infekcija gali pasireikšti ŠAS primenančiu sindromu. Tyrimai su ŠAS pacientų kraujo serumu ir smegenų skysčiu parodė, kad liga gali būti susijusi su aktyvuotu endogeniniu retrovirusu (Martin ir kt., 2017).

1.3. Šoninės amiotrofinės sklerozės patofiziologiniai mechanizmai

ŠAS metu sutrinka RNR apdorojimas ir formuojasi patologiniai baltymų agregatai motorinių neuronų citoplazmoje. Vienas pirmųjų su tuo susijusių atradimų buvo *MNI* geno pažeidimas, vėliau nustatyta, kad mutacijos *TDP-43* (*TARDBP* gene) ir *FUS* sukelia RNR apdorojimo sutrikimus. *TDP-43* baltymas įprastai veikia branduolyje, bet mutacijų ar streso metu jis kaupiasi citoplazmoje, sudarydamas netirpius agregatus, kurie trikdo normalų RNR tvarkymą. *FUS* baltymas veikia panašiai – mutavęs jis praranda funkcijas ir formuoja streso granules. Taip pat *C9ORF72* geno mutacijos sukelia tiek funkcijų praradimą, tiek toksišką baltymų kaupimąsi (López-Pingarrón ir kt., 2023).

ŠAS atveju stebimi baltymų sintezės pokyčiai endoplazminiame tinkle ir baltymų skaidymo sistemos – ubikvitino-proteosomos sistemos – sutrikimai. Pacientų su ŠAS ląstelėse padidėja branduolėlio dydis – tai laikoma kompensacine reakcija, skatinančia ribosominių genų sintezę ir padedančia išvengti pakitusių baltymų kaupimosi. Stebimi pokyčiai autofagijos procese, pacientų motoriniuose neuronuose aptinkamos ubikvilino-2 sankaupos – baltymo, atsakingo už baltymų degradaciją. Šio baltymo pakitimas stebimas tiek pacientams su ubikvilino-2 geno mutacija, tiek ir be jos, kai liga pasiekia pažengusią stadiją. Galiausiai, sutrikimai pasireiškia ir šaperonų, tokių kaip valozinas, veikloje – jie yra atsakingi už baltymų kokybės kontrolę (proteostazę). Jų funkcijos sutrikimai taip pat prisideda prie toksinių baltymų sankaupų ir ląstelės streso padidėjimo (López-Pingarrón ir kt., 2023).

Oksidacinis stresas yra vienas iš pagrindinių ŠAS vystymosi mechanizmų. Jis kyla, kai laisvųjų radikalų gamyba viršija motorinių neuronų antioksidacinį pajėgumą. Dėl to pažeidžiamos ląstelių membranos, baltymai, DNR, mitochondrijos ir prasideda neuronų žūtis. Paveldimos ŠAS formos siejamos su *SOD1* fermento mutacijomis, kurios praranda antioksidacinę funkciją. Net ir sporadinėje ŠAS formoje *SOD1* gali būti pažeidžiamas veikiant išoriniams veiksniams (López-Pingarrón ir kt., 2023).

Glutamatas yra pagrindinis sužadinantis neurotransmiteris centrinėje nervų sistemoje. Ligos metu gali pasireikšti glutamato perteklius, kuris sukelia motorinių neuronų ilgalaikį sužadinimą ir padidėjusį kalcio kiekį ląstelėse. Tai pažeidžia mitochondrijas, sukelia oksidacinį stresą, radikalų gamybą ir galiausiai ląstelės žūtį. Glutamato perteklius dažnai susijęs su nepakankamu jo pašalinimu iš sinapsės dėl astrocitų ar mikroglijų disfunkcijos. Šios grandinės galutiniame etape aktyvuojami apoptozės mechanizmai. Glutamato eksitotoksiškumo įrodymas – tai riluzolis („RILUTEK“), kuris sumažina glutamato veikimą ir šiek tiek prailgina pacientų su ŠAS išgyvenamumą (López-Pingarrón ir kt., 2023).

ŠAS būdingi ne tik motorinių neuronų pažeidimai, bet ir intensyvus neurouždegimas. Jo metu mikroglijos ir astrocitai išskiria uždegiminius citokinus (TNF- α , IL-1 β) ir azoto oksidą, kurie dar labiau pažeidžia neuronus. Tyrimai rodo, kad tiek paveldimos (*SOD1* mutacijos), tiek sporadinės ŠAS formos susijusios su mikroglijų aktyvacija ir oksidaciniu stresu. Be to, gali būti pažeidžiama kraujosmeigėnų barjero funkcija, o tai dar labiau skatina neurodegeneraciją (López-Pingarrón ir kt., 2023).

1.4. Farmakologinis gydymas: riluzolis („RILUTEK“)

Riluzolis – glutamaterginis antagonistas – šiuo metu yra vienintelis ŠAS eigą modifikuojantis vaistas, kuris prailgina pacientų gyvenimo trukmę. Tyrime, atliktame 2018 metais, įvertinta, kad riluzolis, vartojamas rekomenduojama 100 mg per parą doze, reikšmingai prailgina vėlyvąją (4-ąją) ŠAS ligos stadiją. Įrodyto poveikio ankstesnėms stadijoms ar bendrai funkcijai – neturi. Šis poveikis nepriklauso nuo paciento pradinės ligos stadijos, amžiaus ar lyties, ir išlieka net analizuojant skirtingus kvėpavimo funkcijos kriterijus (Fang ir kt., 2018). Tyrime aptariama, kad šie rezultatai sukuria šokių tokį paradoksą – kaip gyvenimas gali pailgėti, jei funkcija nepagerėja (blogėja kaip įprasta)?

Tikslus riluzolio veikimo mechanizmas sergant ŠAS nėra visiškai aiškus. Manoma, kad nervų ląstelių žūtį motorinių neuronų ligose gali sukelti per didelis glutamato kiekis. Riluzolis stabdo glutamato išsiskyrimą, o tai gali padėti apsaugoti nervų ląsteles nuo pažeidimų. Vidutinis išgyvenimo laikas pacientams, kurie gavo riluzolį, buvo reikšmingai ilgesnis, palyginti su pacientais, kurie gavo placebo. Apžvelgiant trijų tyrimų rezultatus, per 18 mėnesių pacientai, vartoję riluzolį po 100 mg per parą, vidutiniškai išgyveno apie 2 mėnesiais ilgiau nei pacientai, vartoję placebo (European Medicines Agency, 2024).

1.5. Kvėpavimo biofizika

Normalaus kvėpavimo fizika pagrįsta slėgio skirtumu tarp plaučių vidaus ir aplinkos atmosferos. Kai dėl raumenų veiklos plečiasi arba susitraukia diafragma ir krūtinės ląsta, oras teka į plaučius arba iš jų, kad būtų subalansuotas šis slėgis. Įkvėpimo metu deguonimi prisotintas oras patenka į vis siauresnius kvėpavimo takus, kol pasiekia alveoles, kuriuose vyksta deguonies ir anglies dioksido mainai. Anglies dioksidas pašalinamas iš organizmo iškvepiant ir ciklas prasideda iš naujo. Žmogaus organizmas nepasisavina viso įkvėpto deguonies – įkvepiamame ore yra apie 21 % deguonies ir 0,04 % anglies dioksido, o iškvepiamame – apie 16 % deguonies ir 5 % anglies dioksido. Anglies dioksido koncentracijai padidėjus iki 0,1 % (1 000 ppm) gali pasireikšti galvos skausmas, dirglumas ir sumišimas. Didėjant iki 2 % (20 000 ppm) – minėti simptomai stiprėja, o pasiekus 10 % (100 000 ppm) koncentraciją arba daugiau galima prarasti sąmonę arba uždusti (Pleil ir kt., 2021).

Deguonies pernaša prasideda nosyje ar burnoje, tęsiasi į plaučius, kur per kvėpavimo takus pasiekia alveoles, o iš jų difuzijos būdu patenka į sisteminę kraujotaką ir kūno ląsteles. Sveiko žmogaus arterinis deguonies dalinis slėgis (PaO_2) normaliai yra apie 75 – 100 mmHg (Ortiz-Prado ir kt., 2019). Pirmieji deguonies trūkumo požymiai pasireiškia smegenyse. Lengva hipoksija gali sukelti dezorientaciją, sumišimą ir sutrikdyti sudėtingesnes pažintines funkcijas. Ilgalaikis trūkumas gali pažeisti smegenis, širdį ir inkstus (Pleil ir kt., 2021).

Citata iš Tarptautinės ŠAS asociacijos straipsnio: „*Kai žmogus, sergantis ŠAS, atvyksta į ligoninę arba skubios pagalbos skyrių su kvėpavimo sutrikimais, yra tikimybė, kad ligoninės personalas šią problemą priskirs deguonies trūkumui. Tačiau dažniausiai taip nėra ir deguonies skyrimas žmogui, sergančiam ŠAS, gali būti pavojingas. ŠAS sukelia kvėpavimo raumenų silpnėjimą – labiausiai tikėtina kvėpavimo problemų priežastis. Kvėpavimo sunkumai nereiškia deguonies trūkumo, ypač sergant ŠAS*“ (ALS Association, 2025a). Normaliomis sąlygomis, alveolėse deguonies dalinis slėgis yra apie 100 mmHg, tačiau kvėpuojant grynu deguonimi (100 %), šis slėgis gali pakilti iki 500–600 mmHg. Tai sukelia deguonies toksikaciją – oksidacinį ląstelių membranų pažeidimą, dėl kurio alveolės plaučiuose subliūksta. Azotas įprastai sudaro ~78 % oro, bet kvėpuojant grynu deguonimi jo nelieta. Deguonis greitai absorbuojamas į kraują, o nelikus azoto, kuris padeda išlaikyti alveoles atviras, pasireiškia atelektazė. Žalos požymiai gali pasireikšti jau per pirmąsias 24 valandas: pleuritiniai krūtinės skausmai, spaudimo jausmas už krūtinkaulio, kosulys ir dusulys, atsirandantis dėl tracheobronchito ir absorbcinės atelektazės (gali progresuoti iki plaučių edemos). Toksiškumas skatina histologinius pakitimus plaučių audinyje, tokius kaip užsikimšimas, kraujavimas į alveoles ir struktūriniai pažeidimai. Plaučių alveolės būna užpildytos lygiu arba šiek tiek drumstu rausvu skysčiu, būdingu plaučių edemai ir užsikimšimui, alveolių sienelių kapiliarai būna smarkiai užpildyti raudonaisiais kraujo kūneliais (Cooper JS, Phuyal P, Shah N, 2023). Taigi, ilgalaikė deguonies terapija dideliais srautais pacientui su ŠAS yra labai pavojinga.

Visiško poilsio būsenoje suaugęs vyras įkvepia ir iškvepia maždaug 0,5 litro (500 ml) oro per vieną kvėpavimą (įkvėpimo tūris), moteris – 0,4 litro (400 ml). Kvėpuojama vidutiniškai 12 kartų per minutę (ventiliacijos tūris 6 l/min). Šie rodikliai gali skirtis priklausomai nuo žmogaus ūgio, amžiaus, lyties ir sveikatos būklės. Ramybės būsenoje kvėpuojant ramiai, kūnas sukuria tik nedidelius ± 3 mmHg slėgio pokyčius, kad būtų galima įkvėpti ir iškvėpti. Pirmieji 0,15 litro įkvėpto oro pasiekia tik trachėją ir bronchus, nedalyvauja dujų mainuose ir sudaro vadinamąją anatomicinę negyvojo tūrio zoną (Pleil ir kt., 2021). Remiantis literatūros duomenimis, diafragma ir su ja susiję krūtinės raumenys gali sukurti maksimalų iškvėpimo slėgį – nuo 44 iki 88 mmHg, maksimalų įkvėpimo neigiamą slėgį nuo –29 iki –74 mmHg (Evans & Whitelaw, 2009; Lausted ir kt., 2006).

1.6. Kvėpavimo nepakankamumas

Pirmo tipo kvėpavimo nepakankamumas – hipokseminis. Arterinio kraujo deguonies dalinis slėgis (PaO_2) yra mažesnis nei 60 mmHg, o arterinio kraujo anglies dioksido dalinis slėgis (PaCO_2) yra normalus arba sumažėjęs. Galimos priežastys, kai alveolių ir arterijų deguonies slėgio skirtumas yra normalus: (1) alveolių hipoventiliacija – kvėpuojama nepakankamai giliai arba lėtai, mažai deguonies patenka į plaučius, kaupiasi anglies dioksidas. Blogėjant būklei, gali pereiti į 2 tipo kvėpavimo nepakankamumą. (2) Buvimas aukštikalnėse (sumažėja atmosferos slėgis) arba įkvėpiamame ore yra mažiau deguonies. Deguonies trūkumas kompensuojamas hiperventiliacija. Galimos priežastys, kai alveolių ir arterijų deguonies slėgio skirtumas yra padidėjęs: (1) difuzijos defektai. Deguonis sunkiau pereina per alveolių-kapiliarų sienelę (pvz., sumažėja paviršiaus plotas arba sustorėja barjeras). Anglies dioksidas pasišalina, hiperkapnijos nėra. (2) Ventiliacijos ir perfuzijos (V/Q) neatitikimas. Normaliomis sąlygomis oro patekimas į alveoles (ventiliacija) ir kraujo pratekėjimas pro kapiliarus (perfuzija) turi būti subalansuoti – idealiu atveju V/Q santykis = 1. Jei $V/Q > 1$, „negyvoji erdvė“ (kai yra oro, bet kraujo neateina į tam tikrą plaučių dalį, pvz., dėl plaučių embolijos). Jei perfuzija yra didesnė už ventiliaciją, V/Q santykis yra mažesnis už 1, kai V/Q santykis lygus nuliui, tai vadinama šuntu (pvz., atelektazė, plaučių edema). Sveiko žmogaus V/Q santykis vidutiniškai yra $\sim 0,8$, nes viršutinė plaučių dalis gauna daugiau oro, apatinė – daugiau kraujo. (3) Šuntas iš dešinės į kairę. V/Q lygus nuliui, nevyksta dujų apykaita, todėl toks šuntas vadinamas tikroju šuntu ir negerėja skiriant papildomą deguonį (pvz., arterioveninės malformacijos, visiška atelektazė, sunki pneumonija, sunki plaučių edema) (Mirabile VS, Shebl E, Sankari A, et al., 2025).

Antro tipo kvėpavimo nepakankamumas – hiperkapninis. Arteriniame kraujyje padidėja anglies dioksido kiekis (viršija 45 mmHg), o kraujo pH sumažėja žemiau 7,35. Tai vyksta, kai kvėpavimo raumenys nesugeba tinkamai ventiliuoti plaučių. Dvi pagrindinės priežastys: (1) kvėpavimo „pompos“ nepakankamumas. Susideda iš krūtinės ląstos sienelės, plaučių parenchimos, kvėpavimo rau-

menų bei centrinės ir periferinės nervų sistemos. Jei bet kuri iš šių sudedamųjų dalių sutrinka, kvėpavimas gali tapti nepakankamas. (2) Padidėjusi negyvoji erdvė (plaučių sritys, kurios anatomiškai arba fiziologiškai nedalyvauja dujų apykaitoje). Dėl, pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos, plaučių embolijos. (3) Padidėjusi anglies dioksido gamyba dėl karščiavimo, sepsio ar tirotoksikozės. Padidėjusi CO₂ gamyba tampa pavojinga, jei organizmas nesugeba jos kompensuoti padidindamas kvėpavimo dažnį ir gilumą (minutinę ventiliaciją). (4) Alveolinė hipoventiliacija (Mirabile VS, Shebl E, Sankari A, et al., 2025).

ŠAS atveju dažniausiai išsivysto antro tipo (hiperkapninis) kvėpavimo nepakankamumas dėl progresuojančio kvėpavimo raumenų silpnėjimo. Be to, laikui bėgant, pacientai tampa visiškai paralyžiuoti (nejudrūs), o tai žymiai padidina proksimalinės giliųjų venų trombozės riziką (Sartori ir kt., 2021). Pavojingiausia komplikacija – dalis trombo gali atplyšti, nukeliauti į plaučius ir sukelti plaučių emboliją – sukurti fiziologinę „negyvąją erdvę“. Kvėpavimo raumenų silpnumas lemia sumažėjusį plaučių elastingumą ir atelektazę – plaučių audinio subliuškimą, kuris sukelia šuntą (Hardiman, 2011).

1.7. Spirometrija

Spirometrija – tai tyrimas, kuriuo vertinama kvėpavimo funkcija ir nustatomi galimi kvėpavimo sutrikimai. Yra trys pagrindiniai su šiuo tyrimu susiję rodikliai: tūris, laikas ir srautas. Šis metodas yra objektyvus, neinvazinis ir pakankamai jautrus, kad nustatyti ankstyvus pokyčius. Tyrimas gali būti atliekamas beveik bet kur, o turint tinkamą apmokymą – jį gali atlikti bet kas (Moore, 2012). Vertinami rodikliai: priverstinis iškvėpimo tūris per 1 sekundę (toliau – **FEV1**); didžiausias oro kiekis, kurį galima iškvėpti kuo greičiau ir kuo stipriau (FVC); didžiausias oro kiekis, kurį galima iškvėpti lėtai (toliau – **SVC**); FEV1/FVC santykis; didžiausias iškvėpimo srautas; priverstinio iškvėpimo srautas, vertinamas ties 25 %, 50 % ir 75 % FVC; įkvėpimo gyvybinė plaučių talpa.

Vertinant FEV1, FVC, didžiausią iškvėpimo srautą ir priverstinio iškvėpimo srautą, procedūros metu, pacientas turi maksimaliai įkvėpti oro, sulaikant kvėpavimą trumpiau nei 1 sekundę. Iškart po gilaus įkvėpimo, pacientas turi tvirtai apžioti kandiklį ir maksimaliai iškvėpti. Iškvėpimas turi trukti bent 6 sekundes arba tiek, kiek nurodo specialistas. Procedūra kartojama 1 minutės intervalais, kol gaunami du tinkami rezultatai (Lamb, K ir kt., 2023). Atliekant SVC matavimą naudojami nosies spaustukai. Pacientas turi giliai įkvėpti kiek įmanoma daugiau oro ir tolygiai iškvėpti kuo ilgiau, kol neliks oro. Tyrimo metu reikia sėdėti tiesiai, kojos nesikryžiuoja, o pėdos remiasi į grindis.

Kokybiškam matavimui reikia atlikti 3 gerus bandymus, kurie atitinka šiuos reikalavimus: greitas ir staigus pradėjimas pūsti (be delsimo), maksimalus įkvėpimas ir iškvėpimas, nėra kosulio ar papildomų įkvėpimų bandymo metu, paskutines 2 sekundes oro iškvepiama mažiau nei 50 ml. Gauti plaučių funkcijos rezultatai turi būti lyginami su prognozuotomis reikšmėmis. Pagrindiniai šių reikš-

mių veiksniai suaugusiems: amžius, ūgis, lytis ir rasė. Aukštesni žmonės turi didesnius plaučius. Plaučių funkcija didėja iki ~25 metų, po to palaipsniui mažėja. Po brendimo vyrai turi didesnius plaučius nei moterys (Moore, 2012).

1.8. Neinvazinės plaučių ventiliacijos veikimo principas

Kai pradeda silpti įkvėpimui būtini raumenys – tokie kaip diafragma, tarpšonkauliniai, krūtinės, kaklo ir pečių – kvėpuoti darosi vis sunkiau arba net neįmanoma. Kvėpavimo nepakankamumas lemia padidėjusį anglies dioksido dalinį slėgį ($p\text{CO}_2$) kraujyje. Hiperkapnija sukelia sunkius klinikinius simptomus, tokius kaip miego sutrikimai, nuovargis dienos metu, pažintinių funkcijų sutrikimai, haliucinacijos ir depresija. Jei ši būklė nėra kontroliuojama (arba pacientui skiriama deguonies terapija ligoninėje), kritinė hiperkapnija gali sukelti komą. Kad to išvengti, NIV tampa svarbia intervensine priemone. Ji veikia sukuriant teigiamą slėgį kvėpavimo takuose – slėgis plaučių išorėje yra didesnis nei jų viduje, oras verčiamas patekti į plaučius dėl slėgių skirtumo, taip sumažinant kvėpavimo pasitangas ir darbą. Dujoms patekus į plaučius, alveolėse padidėja slėgis. Kai slėgis arba srautas pasiekia tam tikrą ribą, aparatas tai užfiksuoja arba „supranta“, kad įkvėpimui reikalingas dujų kiekis jau buvo pristatytas, ir tai signalizuoja įkvėpimo pabaigą. Po to oras natūraliai išeina iš plaučių, nes alveolių slėgis tampa didesnis nei kvėpavimo takuose, todėl oras juda išorėn. Įkvėpimas teigiamo slėgio ventiliacijos metu gali būti apibūdinamas slėgio, tūrio ir srauto pokyčiais įkvėpimo ir iškvėpimo metu:

$$P_{aw} = P_1 + (R + flow) + (V_t + E_e) \quad (\text{Potchileev et al., 2025})$$

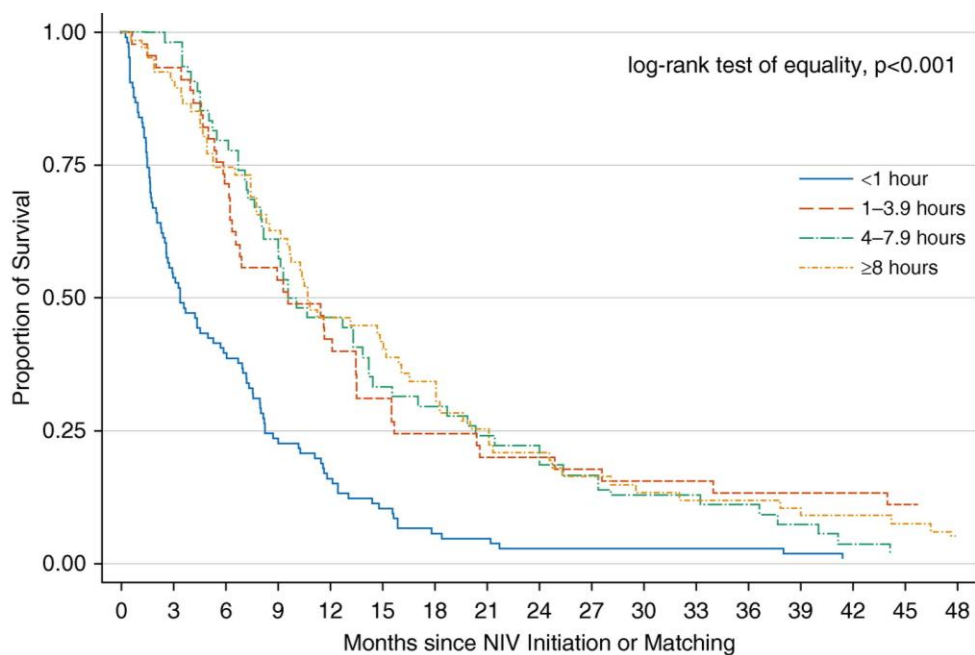
Kur P_{aw} – kvėpavimo takų slėgis, P_1 – pradinis alveolių slėgis, R – srauto pasipriešinimas, V_t – kvėpavimo tūris, E_e – plaučių sistemos savasis elastingumas. Ši formulė padeda apskaičiuoti ir sureguliuoti reikalingą P_{aw} , kad būtų užtikrinta efektyvi kvėpavimo pagalba pacientams su ŠAS, atsižvelgiant į sumažėjusią jų raumenų jėgą ir galimus pakitimus plaučių mechanikoje. ŠAS tiesiogiai gali nepadidinti kvėpavimo takų pasipriešinimo (R) ar plaučių elastingumo (E_e), tačiau kvėpavimo raumenų silpnumas arba paralyžius sumažina arba visiškai panaikina P_1 susidarymą, reikalingą normaliam kvėpavimo tūriui palaikyti (Potchileev ir kt., 2025). Matematiškai, tol, kol ventiliatoriaus sukurtas slėgis (P_{aw}) atitinka arba viršija kvėpavimo sistemos mechaninius poreikius (pasipriešinimą + elastingumą), NIV gali užtikrinti tinkamą ventiliaciją. Todėl yra neteisinga manyti, kad NIV negalima taikyti pacientams su ŠAS dėl nepakankamos raumenų jėgos ir kad jų vienintelė galimybė yra intubacija. Gerai sureguliuota NIV sistema gali veiksmingai palaikyti kvėpavimą net ir esant stipriam raumenų silpnumui. Reikia apskaičiuoti, kokį tūrio ir slėgio kiekį ventiliatorius turėtų tiekti, kad atitiktų paciento poreikius, išvengiant komplikacijų, tokių kaip per didelė arba per maža ventiliacija. NIV naudoja kambario orą, nes gryno deguonies tiekimas sumažina kvėpavimo paskatą pacientams, sergantiems neuromuskulinėmis ligomis, tokiomis kaip ŠAS. NIV tikslas yra kompensuoti diafragmos silpnumą, palengvinti hiperkapnijos simptomus ir pagerinti pacientų bendrą būklę bei gyvenimo

kokybę (Dorst & Ludolph, 2019). Ventiliacija atliekama be paciento intubavimo, tai reiškia, kad nenaudojamas papildomas endotrachealinio ar tracheostominio vamzdelio įvedimas. Vietoje to naudojami įvairūs kaukių tipai – nosies, veido, pilnos veido kaukės, minimalaus kontakto kaukės, o kartais net šalmai, dengiantys visą paciento galvą. Kvėpavimo raumenų apkrovos sumažinimo laipsnis priklauso nuo ventiliacijos režimo ir ventiliacinės paramos lygio.

Teigiamo slėgio NIV dažniausiai atliekama naudojant pastovaus teigiamo slėgio (toliau – **CPAP**) arba dviejų lygių teigiamo slėgio (toliau – **BiPAP**) aparatą. CPAP aparatas paprastai susideda iš pompos ir vamzdelio, kuris prijungiamas prie kaukės, dengiančios paciento veidą. Jis palaiko pastovų slėgio lygį, kuris paprastai nustatomas tarp 5–12 cm H₂O. BiPAP aparatas veikia panašiai – jis palaiko pastovų slėgį, kad kvėpavimo takai išliktų atviri. Be to, jis suteikia teigiamą įkvėpimo slėgį (dažniausiai 5–25 mm Hg), kai pacientas pradeda kvėpuoti, todėl įkvėpti tampa lengviau. Paciento veidą turi dengti kaukė, kuri turi būti tvirtai prigludusi. Jei oras prasiskverbs aplink kaukę, sumažės įkvėpimo slėgis ir NIV efektyvumas (Potchileev ir kt., 2025). Esant ŠAS, dažniausiai naudojamas NIV režimas yra BiPAP, nes jis palaiko tiek iškvėpimą, tiek įkvėpimą. Įrodyta, kad BiPAP sulėtina FVC mažėjimą ir gerina bendrą kvėpavimo funkciją pacientams su ŠAS (Kleopa ir kt., 1999). Taikant NIV reikėtų stebėti paciento kraujospūdį, širdies ritmą, kvėpavimo dažnį, pCO₂, pH ir pO₂. Jei ventiliacija yra veiksminga, šie rodikliai paprastai būna normalūs (seyfi ir kt., 2019).

1.9. Neinvazinės plaučių ventiliacijos nauda pacientams su šonine amiotrofine skleroze

Remiantis *European Respiratory Society* pateikta informacija, NIV gali prailginti pacientų su ŠAS, kuriems pasireiškė kvėpavimo nepakankamumas, išgyvenamumą iki 18 mėnesių ir pagerinti jų gyvenimo kokybę (O'Brien ir kt., 2019). Kai ventiliacija nėra tinkamai sureguliuota, jos nauda gerokai sumažėja: pacientams su ŠAS, kuriems NIV efektyviai koregavo hipoksemiją, vienerių metų išgyvenamumas siekė 75 %, o tiems, kuriems hipoksemija nebuvo pakankamai koreguota – tik 43 % (Kleopa ir kt., 1999). Naujesnis 2021 m. tyrimas parodė, kad NIV taikymas buvo susijęs su 26 % mažesniu mirštamumu, palyginti su pacientais, kuriems NIV nebuvo taikomas. Tarp pacientų, sergančių galūnių pradžios ŠAS, NIV naudotojai turėjo 37 % mažesnę mirčių dažnį. Be to, ilgesnis kasdienis NIV naudojimo laikas (≥ 4 val.) buvo susijęs su geresniu išgyvenamumu (*1 pav.*) (Ackrivo ir kt., 2021).



1 pav. Išgyvenamumas nuo NIV taikymo pradžios, lyginant skirtingą vidutinę kasdienį naudojimo laiką: mažiau nei 1 valanda (n = 106), 1–3,9 valandos (n = 45), 4–7,9 valandos (n = 54) ir 8 valandos ar daugiau (n = 67) (Ackrivo ir kt., 2021).

NIV nakties metu užtikrina geresnę miego kokybę, nes gerina dujų apykaitą, sumažina anglies dioksido kiekį kraujyje ir sumažina apnėjos-hipopnėjos indeksą. Didesnis plaučių išsiplėtimas gali sumažinti gleivių kaupimąsi ir padėti išvengti kvėpavimo takų subliūškimo. Šie poveikiai tikėtina prisideda prie geresnio išgyvenamumo, nes mažina kvėpavimo raumenų nuovargį, padeda išvengti ūmaus kvėpavimo nepakankamumo ir sumažina infekcijų riziką, ypač esant padidėjusiai aspiracijos rizikai (Ackrivo ir kt., 2021).

Tyrimas, atliktas 2024 metais, nagrinėjo NIV poveikį funkcinio blogėjimo tempui pacientams su ŠAS. Tyrimas buvo vykdomas ŠAS centre Turine, Italijoje ir jame dalyvavo 448 pacientai. Nustatyta, kad pradėjus taikyti NIV, funkcinio blogėjimo tempas reikšmingai sulėtėjo – ALSFRS-R skalėje būklė vidutiniškai pagerėjo 0,16 balo per mėnesį. Šis pagerėjimas buvo pastebimas nepriklausomai nuo paciento amžiaus, lyties ar laikotarpio nuo diagnozės iki NIV taikymo pradžios, tačiau ryškiausias poveikis buvo stebimas taikant NIV nakties metu. Rezultatai buvo patvirtinti naudojant PRO-ACT duomenis, patvirtinant, kad NIV gali sulėtinti ligos progresavimą nepriklausomai nuo ligos stadijos ar sunkumo NIV pradžios metu. Tyrimas pabrėžia savalaikio NIV taikymo svarbą visiems pacientams su ŠAS ir siūlo vertinant klinikinių tyrimų rezultatus atsižvelgti į NIV sukiamą ligos progresavimo sulėtinimą (Grassano ir kt., 2024).

Sisteminė apžvalga, atlikta 2024 metais, parodė, kad beveik visi analizuoti tyrimai registravo didesnę pacientų su ŠAS išgyvenamumą taikant NIV, palyginti su tais, kurie buvo gydyti konservatyviai. Pacientams, kuriems buvo diagnozuota bulbarinė ŠAS, trijuose iš keturių tyrimų buvo įrodytas

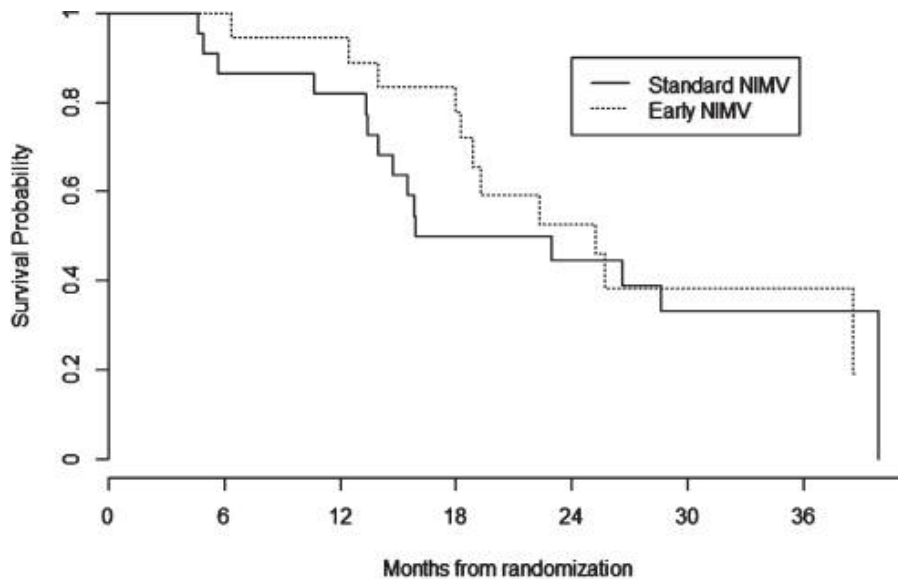
NIV veiksmingumas gyvenimo trukmės pailgėjimo atžvilgiu ir tik vienas tyrimas nepastebėjo teigiamo poveikio (Orlova ir kt., 2024). Kadangi visų ŠAS formų eiga galiausiai sukelia sunkų bulbarinį sutrikimą, vėlesnėse ligos stadijose būtina taikyti papildomas priemones, siekiant optimizuoti NIV efektyvumą – tinkamai parinkti ventiliacijos parametrus, sąsają (angl. *interface*), užtikrinti kvėpavimo takų sekreto valdymą ir kontroliuoti bulbarinius simptomus (Sancho & Ferrer, 2023). Kai kurie straipsniai teigia, kad bulbarinis sutrikimas neigiamai veikia NIV toleravimą ir veiksmingumą. Tačiau nėra įrodymų, kad bulbarinis sutrikimas būtų NIV kontraindikacija. Orlova ir kt. pažymi, kad neigiami ventiliacijos rezultatai pacientams su bulbarine ligos pradžia ar sunkiu bulbariniu sutrikimu dažniausiai kyla dėl to, jog tyrimuose buvo įtraukti pacientai, naudoję NIV mažiau nei 4 valandas per parą – tai žymiai sumažina efektyvumą. Dalis tyrimų tokius pacientus pašalina arba priskiria kontrolinei grupei, taip užtikrindami, kad būtų vertinami tik tie, kurie pakankamai ilgai naudojami NIV. Tokiu būdu atskleidžiami tikrieji NIV teigiami efektai. Pacientai, naudoję ventiliaciją trumpai, gali iškreipti rezultatus ir sukurti klaidingą įspūdį, kad NIV yra mažiau veiksminga, nei iš tiesų yra (Orlova ir kt., 2024).

Martínez ir kt. tyrime nustatyta, kad pacientai, kurie galėjo toleruoti NIV, išgyveno žymiai ilgiau – mediana siekė 22,0 mėnesius, palyginti su tais, kurie NIV toleruoti negalėjo – jų išgyvenamumas buvo 6,0 mėnesiai. Lyginant bulbarinio sutrikimo sunkumą (vertintą pagal Norris bulbarinį subbalą) tarp NIV toleruojančių ir netoleruojančių grupių, reikšmingų skirtumų nenustatyta. Tai reiškia, kad bulbarinio sutrikimo buvimas ar sunkumas neturėjo didelės įtakos NIV toleravimui. Vietoje to, tyrimas parodė, kad vienintelis reikšmingas skirtumas tarp grupių buvo kosulio asistento *peak flow* – tai rodiklis, kaip efektyviai pacientai gali išvalyti kvėpavimo takų sekretą. NIV toleruojančių pacientų *peak flow* buvo didesnis (4,6 l/s) nei NIV netoleruojančių (3,0 l/s) (Martínez ir kt., 2015). Pagal esamas rekomendacijas, kvėpavimo takų valymo įrenginys yra indikacija pacientams, turintiems susilpnėjusį kosulį – tai terapija, padedanti pašalinti gleives ir sumažinti pneumonijos riziką. Kosulio asistentas, taikomas kartu su NIV, gali teigiamai paveikti gyvenimo trukmę pacientams, sergantiems neuromuskulinėmis ligomis. Remdamiesi Orlova ir kt. atlikta sistemine apžvalga, autoriai drąsiai teigia, kad NIV yra efektyvi gydymo priemonė pacientams, sergantiems ŠAS su bulbarine ligos pradžia, jei laikomasi rekomenduojamos ventiliacijos trukmės ir visapusiškos simptomų terapijos, įskaitant kosulio asistento naudojimą (Orlova ir kt., 2024).

A. Khan ir kt. pateiktose rekomendacijose aptariamos visos neuromuskulinės ligos, kurioms taikytina NIV, ir pabrėžiama, kad ventiliaciją reikia siūlyti nepriklausomai nuo bulbarinio sutrikimo (Khan ir kt., 2023). Sveikatos priežiūros specialistai turėtų aptarti NIV pradžią su ŠAS sergančiais pacientais ir jų šeimomis, atsižvelgiant į individualią klinikinę situaciją. Sprendimas atsisakyti NIV turi būti paliekamas tik pačiam pacientui ir neturėtų būti nulemtas gydytojo nuomonės apie blogą ligos prognozę.

1.10. Tinkamiausias laikas pradėti neinvazinę plaučių ventiliaciją

Plačiai pripažįstama, kad NIV reikia pradėti dar prieš išsivystant hiperkapnijai (t. y. stipriam kvėpavimo raumenų silpnumui). Tyrimas, atliktas 2023 metais, parodė, kad ankstyvas NIV taikymas, dar iki sunkaus kvėpavimo nepakankamumo pradžios, yra susijęs su ilgesniu išgyvenamumu ir geresne gyvenimo kokybe. „Standartinio NIV“ taikymo grupėje mirtingumas siekė 3,33 asmens per mėnesį, o vidutinė išgyvenamumo trukmė buvo 19,4 mėnesio. Tuo tarpu „ankstyvo NIV“ taikymo grupėje mirtingumas buvo mažesnis – 2,68 asmens per mėnesį, o vidutinė išgyvenamumo trukmė – ilgesnė, siekė 25,2 mėnesio (2 pav.) (Sarasate ir kt., 2023).



2 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo kreivės pagal grupes (Sarasate ir kt., 2023).

Lechtzin ir kt. nustatė, kad pacientai, kurie pradėjo naudoti NIV ankstyvoje ligos stadijoje (vidutinė FVC – 74 %), išgyveno beveik metus ilgiau nuo diagnozės nustatymo, palyginti su kontroline grupe (vidutinė FVC – 48 %). Remdamiesi šio tyrimo rezultatais, autoriai siūlo kliniciams skatinti ankstyvesnį NIV taikymą pacientams su ŠAS (Lechtzin ir kt., 2007). Taip pat ir 2009 metais atliktas tyrimas parodė, kad pacientai, kurie gavo ankstyvą NIV (vidutinė FVC – 65 %), per pirmuosius metus turėjo geresnę išgyvenamumo tikimybę nei tie, kurie atsisakė arba negalėjo toleruoti NIV. Taipogi šiems pacientams buvo pastebėtas lėtesnis FVC mažėjimas (Carratù ir kt., 2009). Nepaisant šių klinikinių rekomendacijų ir vis augančių įrodymų apie ankstyvos NIV naudą, realioje praktikoje NIV pradedama taikyti, kai pacientų FVC yra mažesnis nei 50 %, dažniausiai jau esant hiperkapnijai (Sarasate ir kt., 2023).

Pagal EFNS rekomendacijas dėl ŠAS klinikinio valdymo, pacientai turėtų būti tikrinami maždaug kas 2–3 mėnesius, tačiau po diagnozės nustatymo ar ligos pažengusiose stadijose tikrinimai gali būti dažnesni, o lėčiau progresuojant ligai – retesni. Pacientų priežiūros komanda turėtų palaikyti

reguliarų ryši su pacientu ir jo artimaisiais tarp vizitų. Plaučių funkcijos vertinimui dažniausiai naudojami FVC ir SVC tyrimai, kurie atliekami reguliariai, kartu vertinant kvėpavimo nepakankamumo požymius (*1 lentelė*). Kraujo dujų pakitimai dažniausiai pasireiškia vėlyvose ligos stadijose. Kosulio efektyvumas, labai svarbus kvėpavimo takų sekreto valymui, gali būti įvertintas matuojant *peak cough flow*. EFNS rekomenduoja pradėti taikyti NIV, kai yra bent vienas kvėpavimo klinikinis simptomas arba tenkinamas bent vienas iš šių kriterijų: FVC < 80%, šnirpštimo įkvėpimo slėgis (toliau – **SNP**) < 40 cm H₂O, reikšmingas naktinis deguonies prisotinimo sumažėjimas arba ryte matuojamas pCO₂ > 45 mmHg (The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: ir kt., 2012).

1 lentelė. Kvėpavimo nepakankamumo simptomai ir požymiai pacientams su ŠAS (The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: ir kt., 2012).

Simptomai	Požymiai
Dusulys esant nedideliems krūviams ar kalbant	Tachipnėja (pagreitėjęs kvėpavimas)
Ortopnėja (dusulys gulint)	Pagalbinių kvėpavimo raumenų naudojimas
Dažni naktiniai prabudimai	Pilvo raumenų paradoksiniai judesiai
Pernelyg didelis mieguistumas dieną	Sumažėjęs krūtinės ląstos judrumas
Nuovargis dienos metu	Silpnas kosulys
Rytinis galvos skausmas	Padidėjęs prakaitavimas
Sunkumai valant sekretą	Padidėjęs širdies ritmas (tachikardija)
Apatija	Ryto sumišimas, haliucinacijos
Prastas apetitas	Svorio kritimas
Sutrikęs susikaupimas ir/ar atmintis	Sausa burna

Tobulėjant NIV veiksmingumui, kai kuriems pacientams tracheostomos poreikis gali ženkliai sumažėti. Japonijoje stebima reikšminga tendencija – anksčiau beveik visi pacientai automatiškai pereidavo prie tracheostomos, tačiau pastaraisiais metais ši praktika mažėja. Pacientai, kurie naudoja NIV ilgiau nei 6 mėnesius, vis rečiau pasirenka tracheostomos suformavimą (Morelot-Panzini ir kt., 2019).

1.11. ALSFRS-R skalė

ALSFRS-R skalė skirta vertinti pacientų, sergančių ŠAS, fizinę būklę ir funkcinius gebėjimus, taip sudarant galimybę stebėti ligos progresavimą bei funkcijų blogėjimą laikui bėgant. Skalė susideda iš 12 klausimų, kurie apima kelias svarbias funkcinės srities: bulbarinę funkciją (vertinama kalba, seilėtekis ir rijimas), motorinę funkciją (vertinami tokie gebėjimai kaip rašymas, maisto pjaustymas ir valgymas, apsirengimas bei asmens higiena, apsivertimas lovoje, vaikščiojimas ir lipimas laiptais) ir kvėpavimo funkciją (vertinama paciento kvėpavimo būklė) (ResRef, 2025).

Kiekvienas iš 12 klausimų vertinamas gydytojo: 0 balų reiškia visišką funkcijos praradimą, o 4 balai – normalią funkciją. Sudėjus visų klausimų balus gaunamas bendras rezultatas, kuris gali svyruoti nuo 0 iki 48 balų. Didesnis bendras balų skaičius rodo geresnę paciento funkcinę būklę. Toks paprastas vertinimo metodas leidžia patogiai ir pakankamai tiksliai įvertinti paciento būklę (ResRef, 2025).

Daugelis tyrimų patvirtina, kad ALSFRS-R skalė pasižymi aukštu patikimumu ir validumu, todėl ji plačiai taikoma vertinant pacientų, sergančių ŠAS, funkcinę būklę. Cronbacho alfa koeficientas siekia maždaug 0,85–0,94. Skalė taip pat buvo tirta skirtingose ŠAS sergančių pacientų populiacijose, patvirtinant geras jos psichometrinės savybes (ResRef, 2025).

2. Metodika

2.1. Duomenys

Tyrime naudoti duomenys iš tarptautinių ŠAS klinikinių tyrimų platformų – **PRO-ACT** (*Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials*) ir **NeuroBANK®**.

PRO-ACT apima klinikinę informaciją apie pacientus su ŠAS, surinktą iš daugiau nei 10 skirtingų klinikinių tyrimų 87 šalyse. Šioje duomenų bazėje yra daugiau nei 16 milijonų ilgalaikių stebėjimų duomenų taškų ir ji buvo naudojama pirmam ir antram darbo uždaviniams.

Taip pat naudoti duomenys gauti pagal NeuroBANK® duomenų dalijimosi sutartį su Masačusetso ligonine. NeuroBANK® yra klinikinių tyrimų platforma, sukurta Masačusetso ligoninės Neurologinių klinikinių tyrimų instituto (*Neurological Clinical Research Institute, NCRI*) ir finansuojama ŠAS asociacijos. Ši platforma suteikia išsamius klinikinius, funkcinės būklės ir laboratorinius duomenis iš ilgalaikio pacientų stebėjimo. NeuroBANK® duomenys naudoti trečiam ir ketvirtam darbo uždaviniams.

2.2. PRO-ACT duomenų atranka

PRO-ACT duomenų bazėje buvo **13 115 pacientų** įrašų.

I. Pirminė duomenų atranka

(1) Pacientas turi patvirtintą sporadinę ŠAS diagnozę, nurodytą ligos pradžios sritį, (2) pacientas buvo stebėtas ne trumpiau kaip 400 dienų, (3) turi bent du FVC matavimus, kai rodikliai buvo $\geq 70\%$ ir bent du matavimus, kai $< 70\%$, (4) niekada netaikė NIV, (5) pacientas neturėjo kitų neurologinių ir/ar onkologinių ligų, galinčių paveikti ŠAS eigą, (6) tyrimo laikotarpiu nepatyrė kliniškai reikšmingų galvos ar nugaros traumų, (7) pacientas neturėjo kitų kvėpavimo sistemos ligų nesusijusių su ŠAS, galinčių paveikti kvėpavimo funkcijos rodiklius (pvz., lėtinė obstrukcinė plaučių liga, bronchinė astma, plaučių fibrozė, buvusios COVID-19 komplikacijos).

Po šio etapo liko **286 pacientai**.

II. Antrinė duomenų atranka

Pirmam darbo uždaviniui: (1) pacientas turėjo bent du ALSFRS-R vertinimus laikotarpiu, kai FVC rodikliai buvo $\geq 70\%$ ir bent du vertinimus laikotarpiu, kai FVC $< 70\%$. Vertinimai buvo atlikti per panašų laiko intervalą. Galutinę imtį sudarė **103 pacientai**.

Antram darbo uždaviniui: (1) ŠAS prasidėjo nuo viršutinių galūnių silpnėjimo, (2) pacientas turėjo bent du rankos suėmimo jėgos matavimo įrašus laikotarpiais, kai FVC rodikliai buvo $\geq 70\%$ ir bent du vertinimus, kai $< 70\%$. Matavimai buvo atlikti per panašų laiko intervalą, (3) rankos suėmimo jėga matavimo metu nepasiekė 0 svarų reikšmės. Galutinę imtį sudarė **32 pacientai**.

2.3. NeuroBANK® duomenų atranka

NeuroBANK® duomenų bazėje buvo **2713 pacientų** įrašų.

I. Pirminė duomenų atranka

(1) Pacientas turi patvirtintą sporadinę ŠAS diagnozę, nurodytą ligos pradžios sritį, (2) pacientas buvo stebėtas ne trumpiau kaip 400 dienų, (3) nevartojo „RILUTEK“, (4) pacientas neturėjo kitų neurologinių ir/ar onkologinių ligų, galinčių paveikti ŠAS eigą, (5) tyrimo laikotarpiu nepatyrė kliniškai reikšmingų galvos ar nugaros traumų, (6) pacientas neturėjo kitų kvėpavimo sistemos ligų nesusijusių su ŠAS, galinčių paveikti kvėpavimo funkcijos rodiklius (pvz., lėtinė obstrukcinė plaučių liga, bronchinė astma, plaučių fibrozė, buvusios COVID-19 komplikacijos).

Po šio etapo liko **544 pacientai**.

II. Antrinė duomenų atranka

Trečiam darbo uždaviniui: (1) NIV pradėta pagal klinikines rekomendacijas, t. y. ne vėliau kaip per 10 dienų nuo pulmonologų nustatytos indikacijos, (2) NIV taikymas per visą stebėjimo laikotarpį nebuvo nutrauktas, (3) pacientas turėjo bent du ALSFRS-R vertinimus prieš NIV taikymą ir bent du vertinimus pradėjus taikyti NIV, o šie vertinimai buvo atlikti per panašų laiko intervalą. Galutinę imtį sudarė **42 pacientai**.

Ketvirtam darbo uždaviniui: (1) nurodyta ŠAS diagnozės nustatymo data ir paciento mirties data, (2) suvesta NIV naudojimo informacija. Galutinę imtį sudarė **211 pacientų**.

2.4. Tiriamųjų grupės

Analizuojami pacientai buvo suskirstyti į grupes pagal šiuos kriterijus:

- **Pirmas ir antras darbo uždaviniai (PRO-ACT duomenys):** kadangi ŠAS progresija yra neišvengiama – liga nesustoja, nepasižymi remisijomis ar ilgalaikėmis pauzėmis – visiems pacientams, vėlyvojoje ligos stadijoje, pradeda silpti diafragma ir vystytis lėtinis kvėpavimo nepakankamumas. Šiame tyrime kiekvieno paciento duomenys buvo vertinami dviem ligos etapais: laikotarpiu, kai FVC matavimai išliko $\geq 70\%$, ir vėlesniu laikotarpiu, kai pakartotiniai FVC matavimai nukrito žemiau 70% . Taikant porinę analizę, šios dvi laiko atkarpos palygintos tarpusavyje, kiekvieną pacientą laikant savo paties kontrole.
- **Trečias darbo uždavinys (NeuroBANK® duomenys):** šiame uždavinyje pacientai buvo vertinami dviem laikotarpiais – prieš pradedant taikyti NIV ir jau pradėjus ją naudoti. Vėlgi, kiekvienas pacientas buvo savo paties kontrolė.
- **Ketvirtas darbo uždavinys (NeuroBANK® duomenys):** ši analizė yra skirtingų pacientų palyginimas. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes pagal NIV naudojimą – tie, kurie taikė NIV, ir tie, kurie jos atsisakė.

2.5. Statistinė analizė

Analizė buvo atliekama naudojant R. Skirtumų tarp grupių normalumas buvo tikrinamas *Shapiro-Wilk* testu. Skirtumai atitiko normalumo prielaidą, todėl grupių palyginimui naudotas porinis t-testas (angl. *paired t-test*), o nepriklausomiems duomenims – *Wilcoxon rank sum test*. Pacientų individualūs ŠAS progresijos pokyčiai ir grupių medianos buvo vizualizuotos naudojant *paired slope* grafikus. Statistiškai reikšmingu buvo laikomas $p < 0,05$.

Ketvirtam darbo uždaviniui, t. y. pacientų išgyvenamumui, analizė atlikta naudojant *Kaplan–Meier* metodą. Išgyvenimo kreivės buvo lyginamos pagal NIV taikymą, naudojant *log-rank* testą, siekiant nustatyti statistiškai reikšmingus skirtumus tarp grupių.

2.6. Analizuojami rodikliai ir jų skaičiavimas

I. Kvėpavimo funkcijos rodikliai

Pacientų būklė vertinta pagal kvėpavimo funkcijos rodiklį FVC:

- $FVC \geq 70\%$ nuo prognozuojamos vertės – normali kvėpavimo funkcija;
- $FVC < 70\%$ – kvėpavimo funkcijos nepakankamumas (The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: ir kt., 2012; Tilanus ir kt., 2018).

FVC buvo išreikštas procentais nuo prognozuojamos vertės, apskaičiuotos pagal paciento amžių, lytį ir ūgį. Ši vertė buvo pateikta gautuose duomenyse. Apskaičiuojama pagal formulę:

$$FVC \% = \frac{\text{Išmatuotas FVC litrais}}{\text{Standartinis FVC litrais}} \cdot 100.$$

Pacientai atlikdavo po tris FVC matavimus kiekvieno tyrimo metu, o analizėje buvo naudojama didžiausia tos dienos pasiekta vertė. Kvėpavimo funkcijos tyrimai buvo kartojami periodiškai ligos eigoje, tačiau intervalai tarp matavimų skirtingiems pacientams skiriasi.

II. ALSFRS-R balai

ALSFRS-R skalėje visi pacientai vertinami nuo 0 iki 48 balų. 48 (12 x 4 balai) tai yra visiškai išsaugota funkcija 12 kategorijų. ALSFRS-R balų mažėjimo sparta buvo apskaičiuota atskirai kiekvienai analizuojamai grupei pagal formulę:

$$ALSFRS - R \text{ pokytis per dieną} = \frac{V_{pabaiga} - V_{pradžia}}{\text{dienos tarp matavimų}}.$$

Čia $V_{pabaiga}$ ir $V_{pradžia}$ – tai ALSFRS-R balai, fiksuoti konkretaus stebėjimo laikotarpio pradžioje ir pabaigoje. Vertinimai buvo atliekami tomis pačiomis dienomis kaip ir kvėpavimo funkcijos tyrimai.

III. Raumenų jėgos rodikliai

Antrajam darbo uždaviniui buvo vertinami tik viršutinių galūnių raumenų jėgos rodikliai, konkrečiai – rankos suėmimo jėga, pacientams, kuriems ŠAS prasidėjo nuo viršutinių galūnių silpnėjimo. Toks pasirinkimas buvo atliktas siekiant sumažinti papildomo veiksnio – imobilizacijos – įtaką raumenų jėgos pokyčių vertinimui. Ligai progresuojant, pacientai tampa prikaustyti prie lovos ir tai gali paspartinti apatinių galūnių raumenų silpnėjimą, nepriklausomai nuo pačios ligos neurodegeneracinio proceso. Priešingai, viršutinių galūnių raumenys yra naudojami kasdienėje veikloje, kol tai yra įmanoma, iki pat vėlyvų ligos stadijų.

Raumenų jėgos praradimo sparta buvo apskaičiuota atskirai kiekvienai analizuojamai grupei. Ranka buvo parenkama priklausomai nuo to, kur pasireiškė pirmasis ligos simptomas.

$$\text{Raumenų jėgos praradimo sparta} = \frac{F_{\text{pabaiga}} - F_{\text{pradžia}}}{\text{dienos tarp matavimų}}.$$

Čia $F_{\text{pradžia}}$ ir F_{pabaiga} – rankos jėga svarais stebėjimo laikotarpio pradžioje ir pabaigoje. Jeigu matuojant paciento raumenų jėgą atlikti 2–3 bandymai, tyrime naudota didžiausia pasiekta tos dienos vertė. Matavimai buvo atliekami tomis pačiomis dienomis kaip ir kvėpavimo funkcijos tyrimai.

2.7. Etinės nuostatos

Tyrime buvo naudojami antriniai, anonimizuoti pacientų, sergančių ŠAS, duomenys, gauti iš PRO-ACT duomenų bazės ir NeuroBANK® platformos pagal oficialias duomenų naudojimo sutartis. Visi tyrimui pateikti duomenys buvo teisėtai surinkti iš bendradarbiaujančių duomenų teikimo vietų (angl. *contributing sites*), laikantis atitinkamų sutarčių ir etinių reikalavimų. Duomenys yra visiškai anoniminiai – juose nėra informacijos, kuri leistų identifikuoti pacientus. Tyrime nebuvo tiesioginio kontakto su tiriamaisiais.

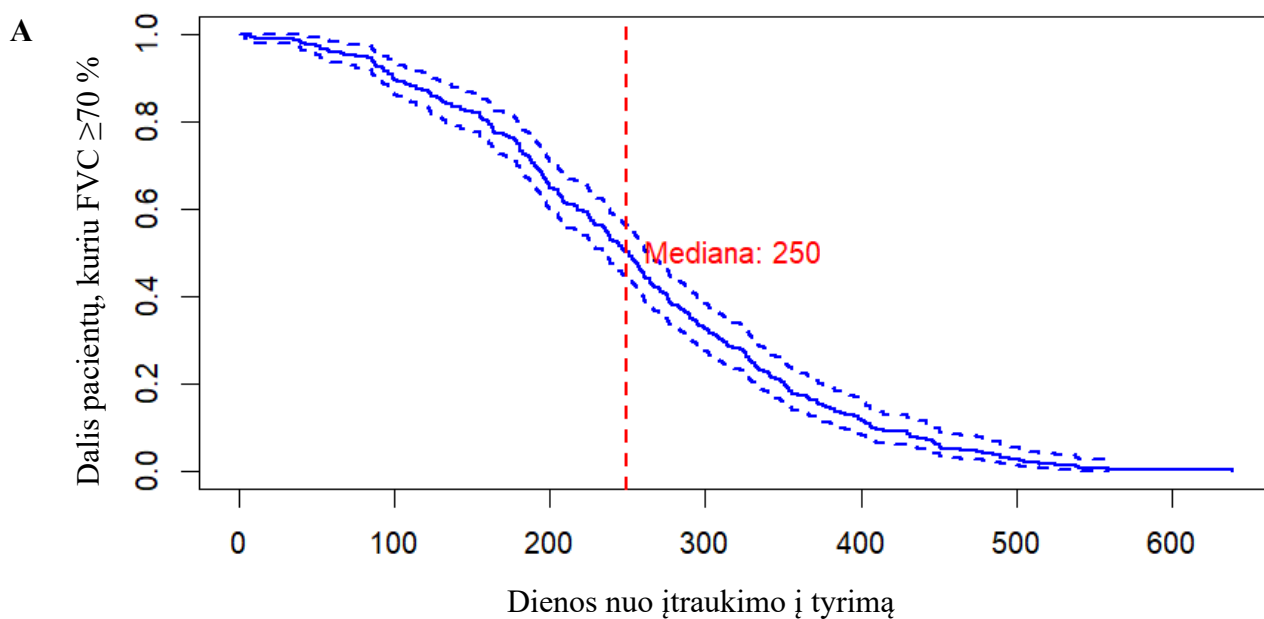
3. Rezultatai

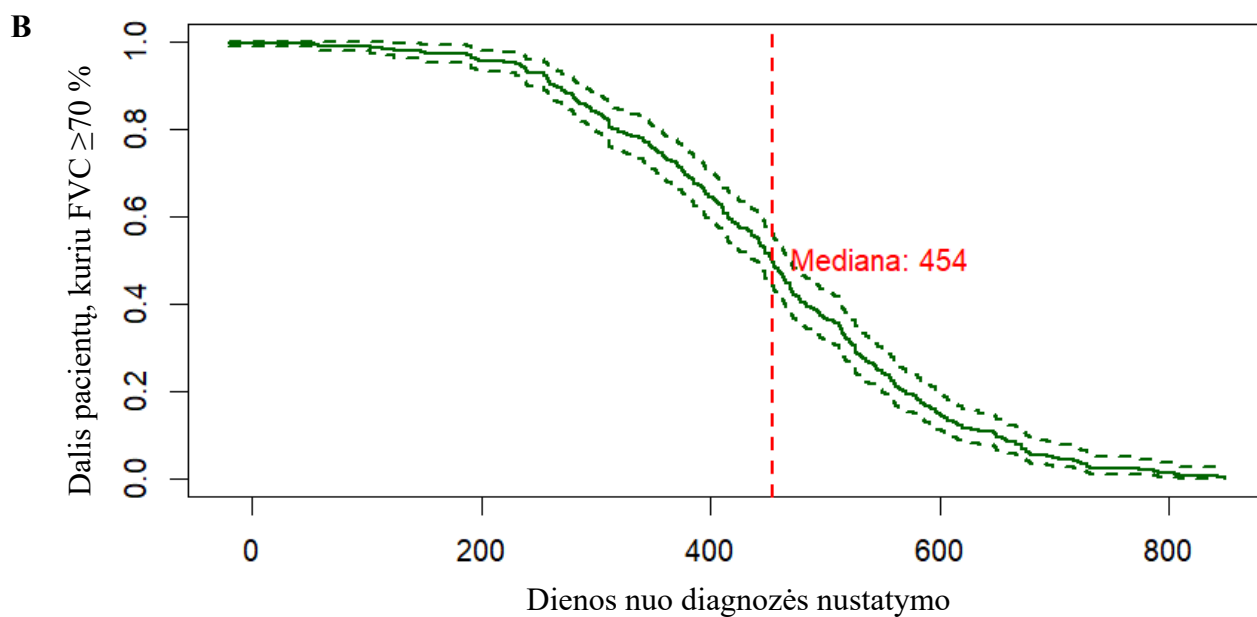
3.1. Bendra informacija apie tiriamuosius

2 lentelė. Pirmo, antro ir trečio darbo uždavinio tiriamieji

Rodiklis	Pirmas darbo uždavinys (n=103)	Antras darbo uždavinys (n=32)	Trečias darbo uždavinys (n=42)
Amžius, metai	56,73 ± 10,65	54,34 ± 11,16	61,64 ± 10,95
Vyrai, n (%)	53 (51,5 %)	20 (62,5 %)	32 (76,2 %)
Moterys, n (%)	50 (48,5 %)	12 (37,5 %)	10 (23,8 %)
Bulbarinė ŠAS, n (%)	25 (24,3 %)	0 (0 %)	11 (26,2 %)
Galūnių pradžios ŠAS, n (%)	78 (75,7 %)	32 (100 %)	31 (73,8 %)
Pradinis ALSFRS-R, balai	37,46 ± 4,79	37,59 ± 4,93	39,19 ± 5,43
Pradinis FVC, %	89,57 ± 13,8	91,22 ± 8,56	88,6 ± 17,0
Stebėjimo trukmė, dienos	458,17 ± 122,85	582,34 ± 249,84	998,8 ± 660

Atlikta *Kaplan–Meier* analizė 286 pacientų imtyje iš PRO-ACT duombazės, siekiant įvertinti laiką iki kvėpavimo nepakankamumo išsivystymo ŠAS pacientams. Nustatyta, kad spirometrijos rodiklis FVC pirmą kartą nukrenta žemiau 70 % prognozuojamos vertės praėjus 250 dienų nuo paciento įtraukimo į tyrimą ir 454 dienom nuo ŠAS diagnozės nustatymo.





3 pav. Laikas iki FVC <70 %

- A** Dienos iki FVC <70 % nuo įtraukimo į tyrimą.
- B** Dienos iki FVC <70 % nuo diagnozės nustatymo.

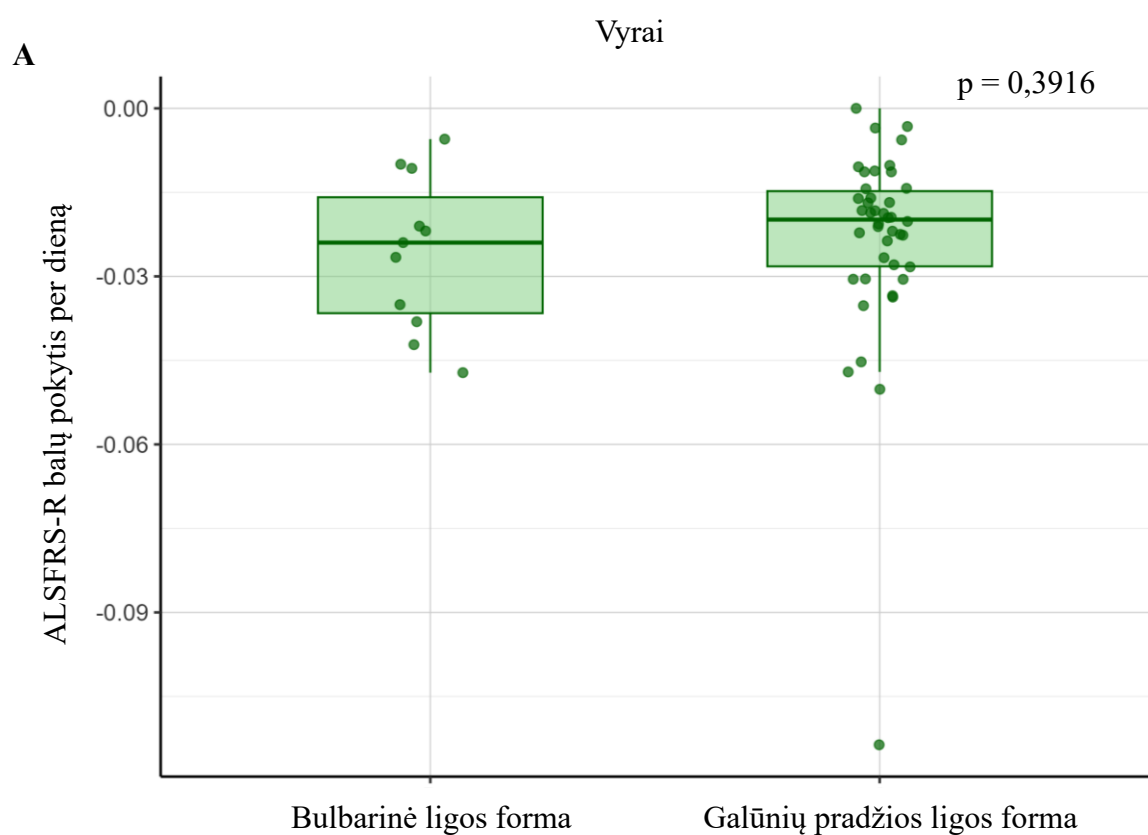
Kaplan–Meier analizė parodė, kad mediana iki FVC sumažėjimo žemiau 70 % buvo 250 dienų nuo įtraukimo į tyrimą ir 454 dienos nuo ŠAS diagnozės nustatymo.

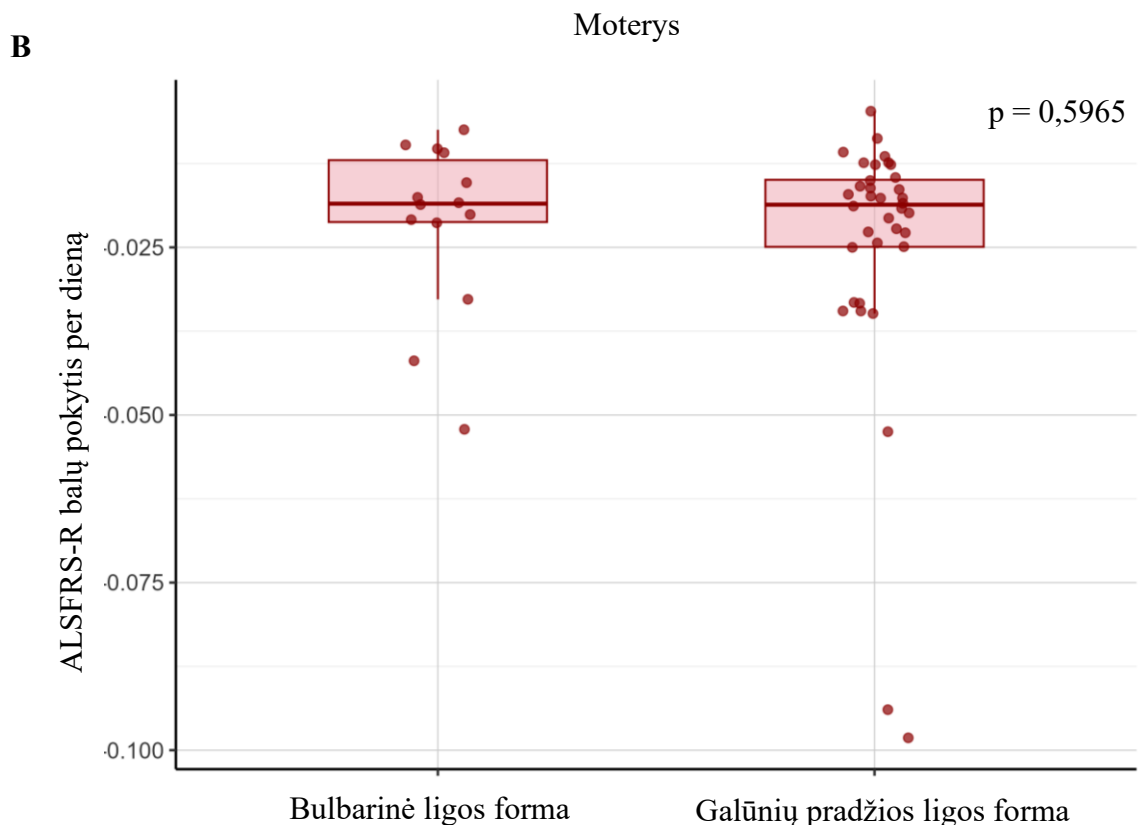
3 lentelė. Ketvirtą darbo uždavinio tiriamieji

Rodiklis	Naudojo NIV (n=160)	Atsisakė NIV (n=51)
Amžius, metai	63,64 $\pm$ 10,83	67,35 $\pm$ 10,42
Vyrai, n (%)	102 (63,75 %)	21 (41,18 %)
Moterys, n (%)	58 (36,25 %)	30 (58,82 %)
Bulbarinė ŠAS, n (%)	15 (9,37 %)	9 (17,65 %)
Galūnių pradžios ŠAS, n (%)	145 (90,63 %)	42 (82,35 %)

3.2. ŠAS pacientų ligos progresijos spartos analizė

Įvertinome, ar ALSFRS-R balų praradimo greitis skiriasi tarp dviejų ligos formų – bulbarinės ir galūnių pradžios. Progresijos greitis nuo pirmojo ŠAS simptomo iki paciento įtraukimo į tyrimą buvo apskaičiuotas kaip ALSFRS-R balų praradimas per dieną, pradedant nuo maksimalaus 48 balų įvertinimo ligos pradžioje. Pacientų imtis: 50 moterų (14 bulbarinės ir 36 galūnių formos) ir 53 vyrai (11 bulbarinės ir 42 galūnių formos). Analizė parodė, kad vidutinis ALSFRS-R balų praradimo greitis moterims buvo $0,021 \pm 0,013$ balo per dieną bulbarinės ir $0,025 \pm 0,02$ balo per dieną galūnių formos pacientėms, o vyrams – $0,026 \pm 0,014$ balo per dieną bulbarinės ir $0,023 \pm 0,018$ balo per dieną galūnių formos pacientams. *Wilcoxon* testas nerodė statistiškai reikšmingų skirtumų tarp ligos formų.





4 pav. Progresijos greitis pagal ligos formą ir lytį

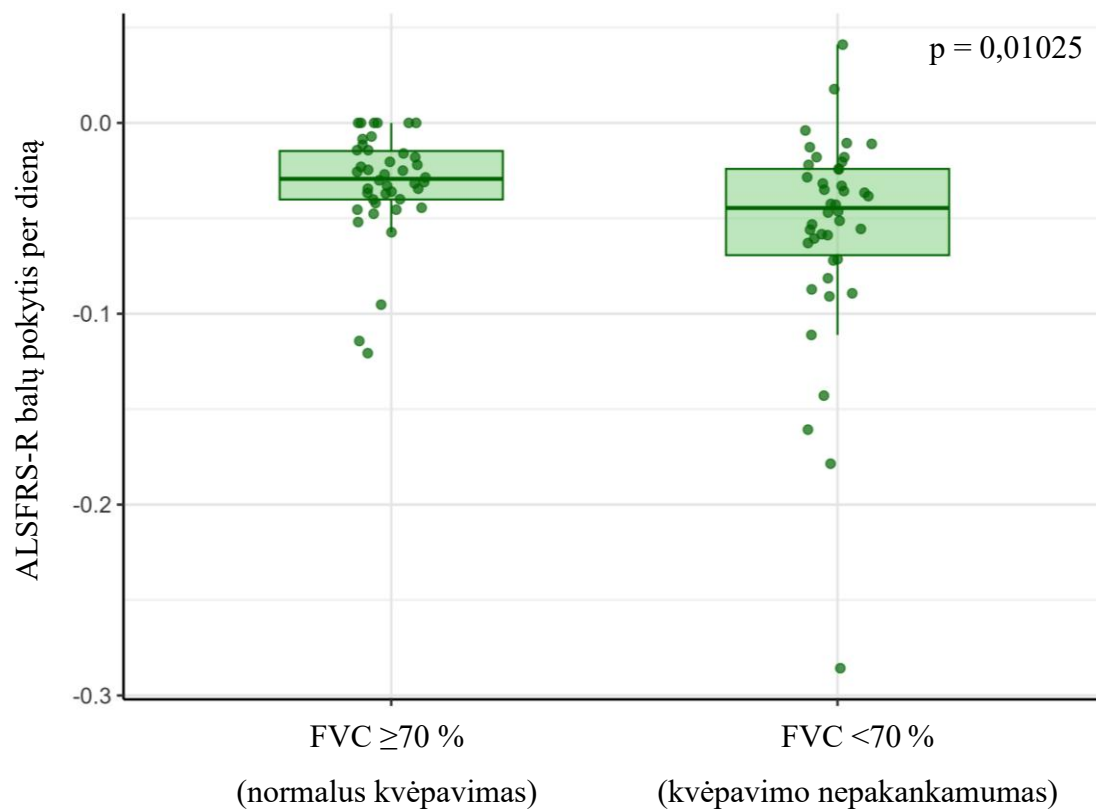
- A** Vyrų ALSFRS-R balų praradimo palyginimas tarp skirtingų ligos formų.
- B** Moterų ALSFRS-R balų praradimo palyginimas tarp skirtingų ligos formų.

ALSFRS-R balų praradimo greitis buvo panašus tarp bulbarinės ir galūnių formos pacientų, nepriklausomai nuo lyties, ir statistiškai reikšmingų skirtumų nenustatyta.

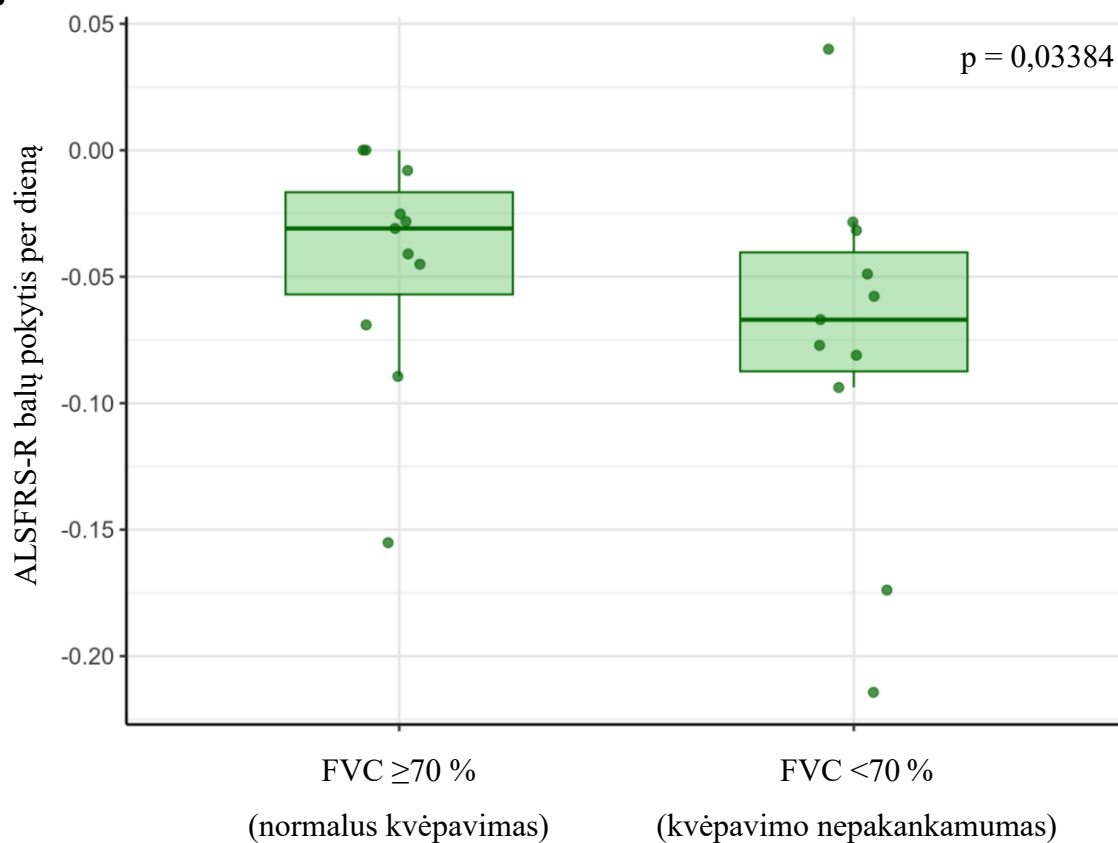
Įvertinti ALSFRS-R balų pokyčiai per dieną dviem laikotarpiais pagal FVC vertes ŠAS pacientams, atsižvelgiant į ligos pradžią (bulbarinė, galūnių) ir lytį. Vyrų imtis: 11 su bulbarine forma ir 42 su galūnių forma; moterų imtis: 14 su bulbarine forma ir 36 su galūnių forma. Porinė t-testo analizė vyrams parodė, kad bulbarinės formos pacientams ALSFRS-R balų praradimo greitis buvo $0,045 \pm 0,046$ balo per dieną esant $FVC \geq 70\%$ ir $0,076 \pm 0,069$ balo per dieną esant $FVC < 70\%$ ($p = 0,034$), galūnių formos pacientams – $0,032 \pm 0,027$ balo per dieną esant $FVC \geq 70\%$ ir $0,056 \pm 0,056$ balo per dieną esant $FVC < 70\%$ ($p = 0,01$). Moterų imtyje panašus efektas buvo stebimas galūnių formos pacientėms – ALSFRS-R balai mažėjo vidutiniškai $0,021 \pm 0,042$ balo per dieną esant $FVC \geq 70\%$ ir $0,048 \pm 0,051$ balo per dieną esant $FVC < 70\%$ ($p = 0,017$). Tuo tarpu bulbarinės formos moterims reikšmingo skirtumo tarp dviejų laikotarpių pagal FVC nepastebėta – ALSFRS-R balų praradimo greitis buvo $0,058 \pm 0,071$ balo per dieną esant $FVC \geq 70\%$ ir $0,044 \pm 0,033$ balo per dieną esant $FVC < 70\%$ ($p = 0,437$).

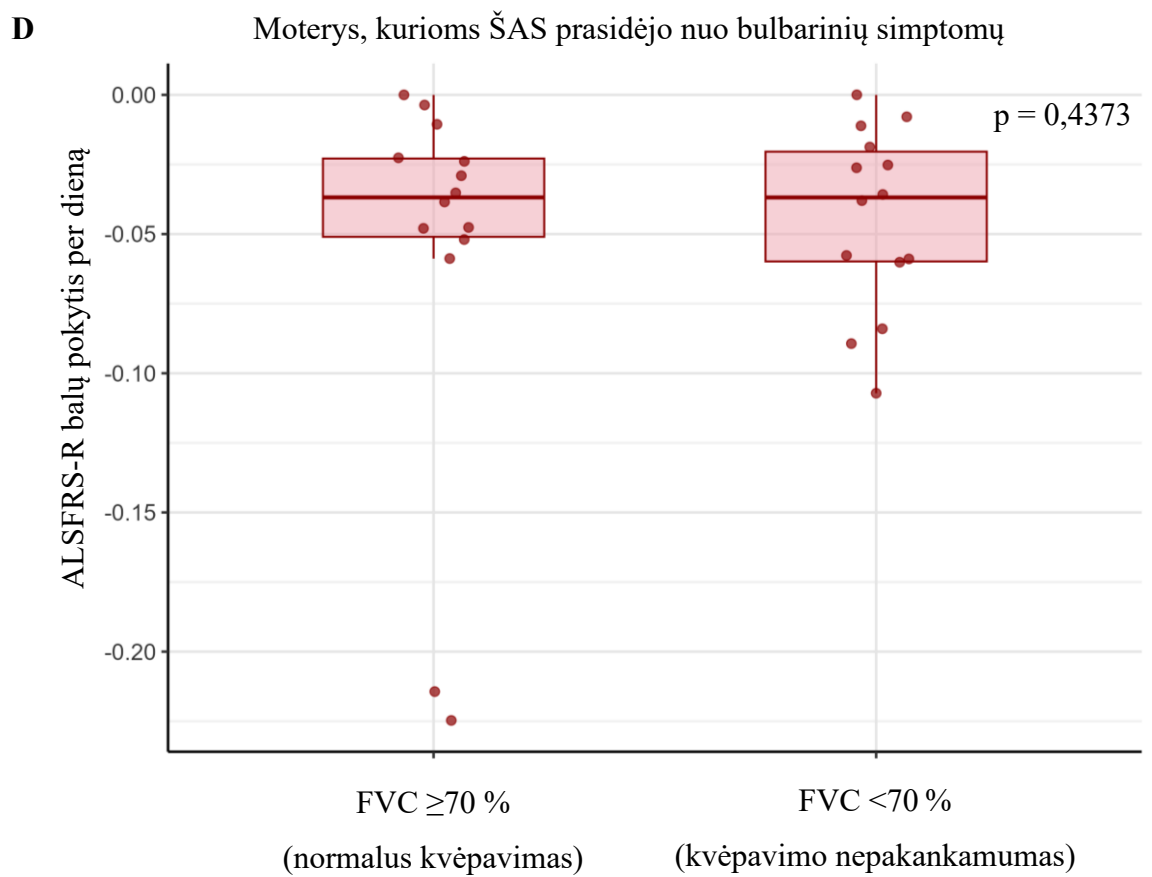
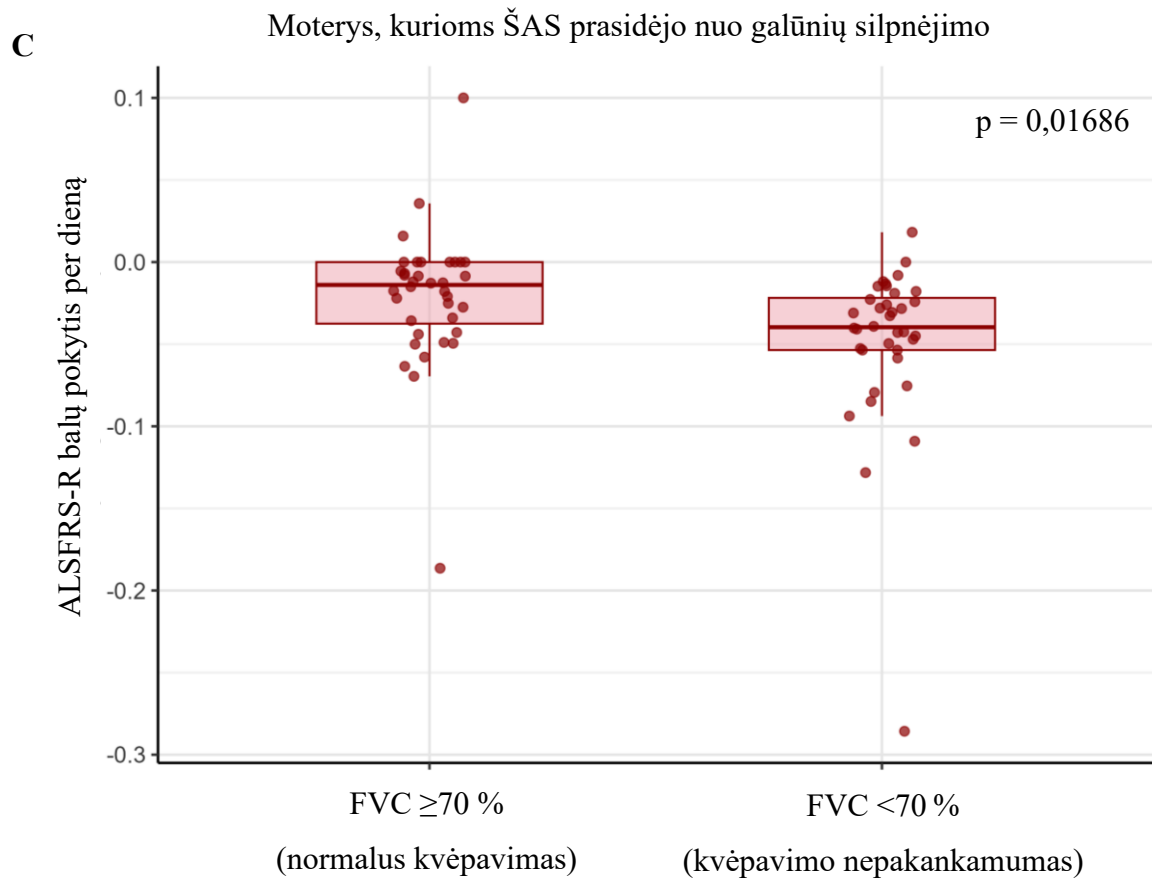
A

Vyrų, kuriems ŠAS prasidėjo nuo galūnių silpnėjimo

**B**

Vyrų, kuriems ŠAS prasidėjo nuo bulbarinių simptomų



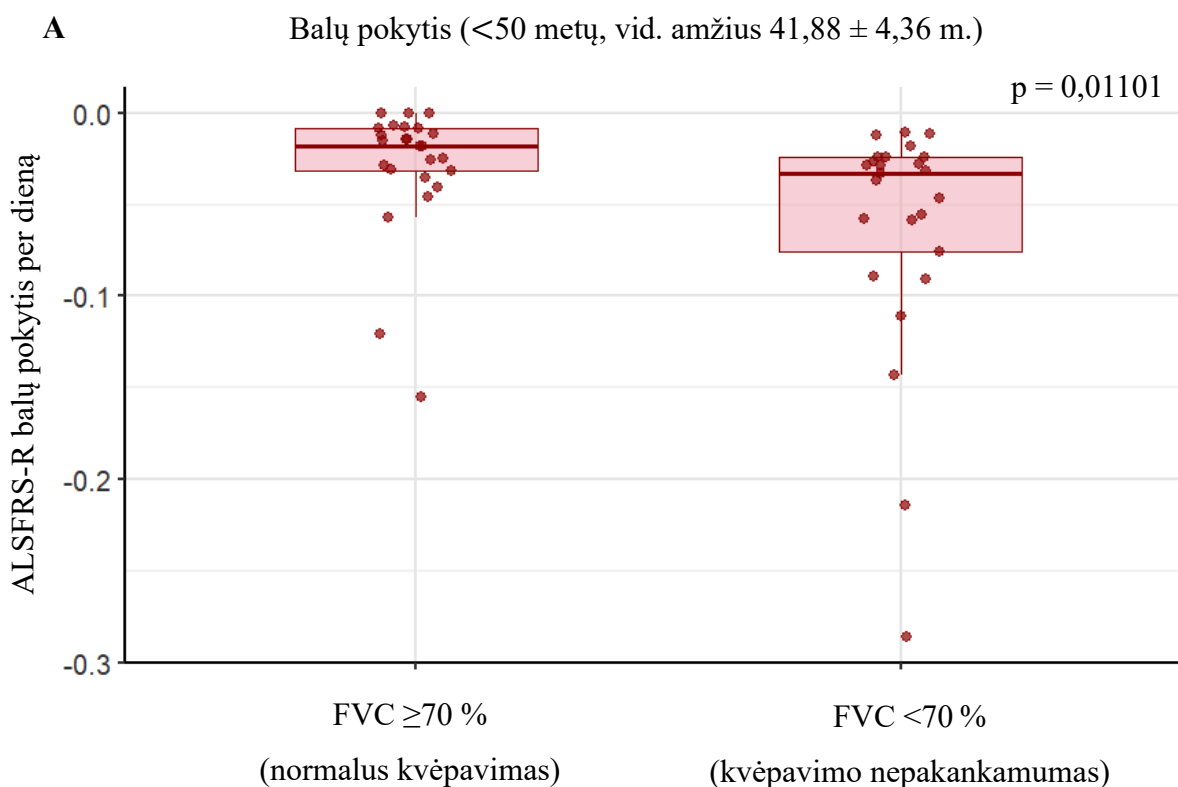


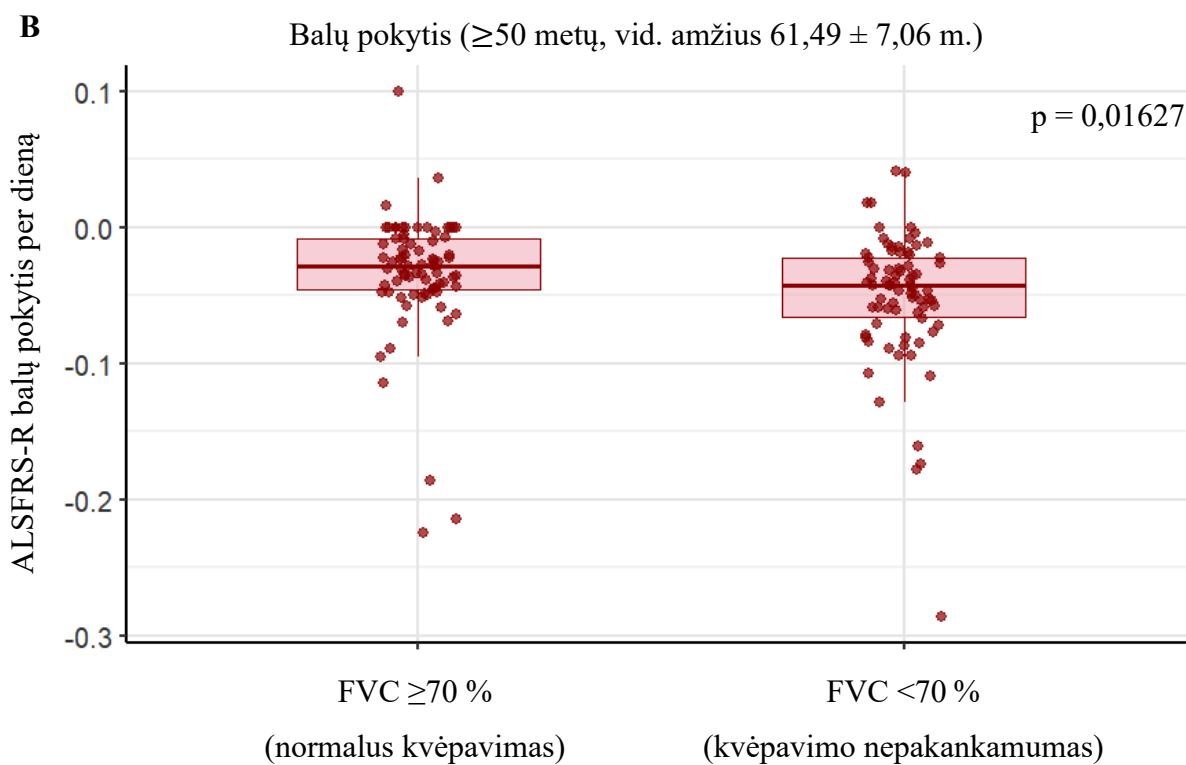
5 pav. ALSFRS-R balų pokytis per dieną pagal FVC

- A** Vyrai, galūnių forma, ALSFRS-R balų pokytis per dieną pagal FVC.
- B** Vyrai, bulbarinė forma, ALSFRS-R balų pokytis per dieną pagal FVC.
- C** Moterys, galūnių forma, ALSFRS-R balų pokytis per dieną pagal FVC.
- D** Moterys, bulbarinė forma, ALSFRS-R balų pokytis per dieną pagal FVC.

Porinis t-testas parodė, kad ligos progresija reikšmingai paspartėja, kai FVC krenta žemiau 70 % vyrams abiejose ligos formose ir moterims su galūnių pradžios ŠAS.

Siekiant įvertinti, ar amžius įtakoja ALSFRS-R balų praradimo spartą, pacientai buvo suskirstyti į dvi amžiaus grupes: <50 metų (imtis: 25 pacientai, vid. amžius $41,88 \pm 4,36$ m.; 6 moterys ir 19 vyrų) ir ≥ 50 metų (imtis: 78 pacientai, vid. amžius $61,49 \pm 7,06$ m.; 44 moterys ir 34 vyrai). Nustatyta, kad jaunesnių pacientų grupėje ALSFRS-R balų praradimo greitis buvo $0,029 \pm 0,036$ balo per dieną esant $FVC \geq 70\%$ ir $0,063 \pm 0,066$ balo per dieną esant $FVC < 70\%$. Tai atitinka 0,033 balo per dieną didesnę praradimo greitį, kai FVC rodiklis sumažėja žemiau 70 %. Vyresnių pacientų (≥ 50 metų) grupėje ALSFRS-R balų praradimo greitis buvo $0,034 \pm 0,046$ balo per dieną esant $FVC \geq 70\%$ ir $0,051 \pm 0,048$ balo per dieną esant $FVC < 70\%$, kas atitinka 0,017 balo per dieną didesnę praradimo greitį esant $FVC < 70\%$.





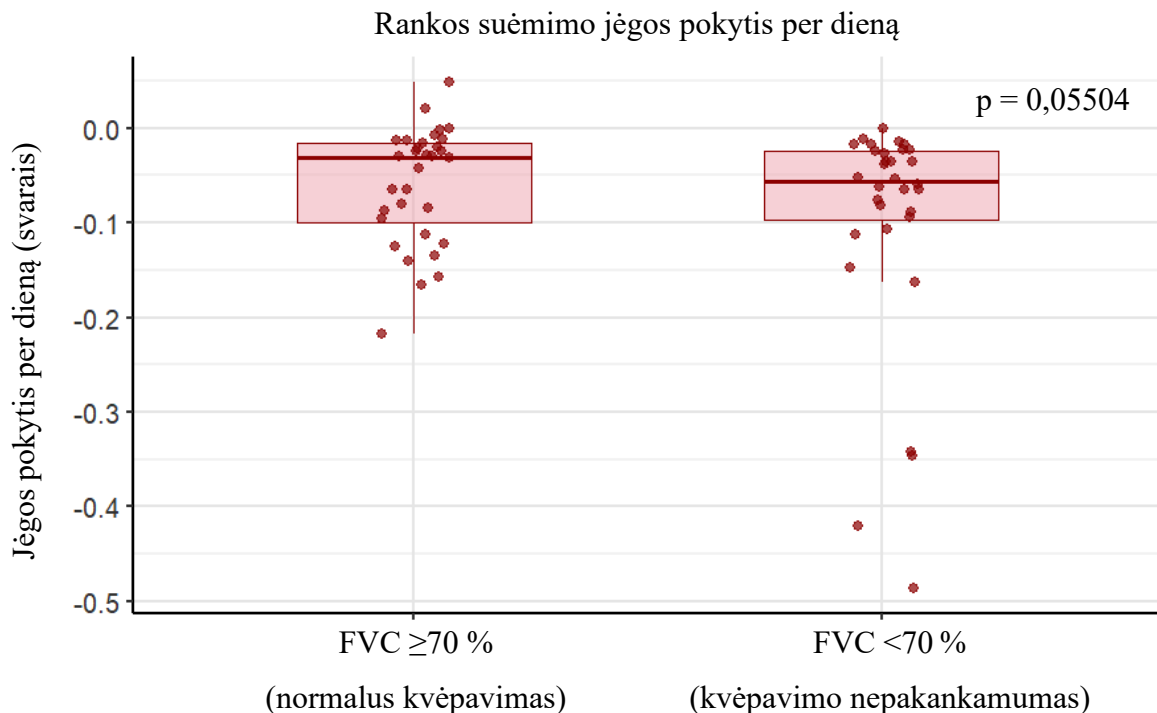
6 pav. ALSFRS-R balų pokytis per dieną pagal amžiaus grupes

- A** ALSFRS-R balų pokytis iki 50 metų amžiaus pagal FVC.
- B** ALSFRS-R balų pokytis nuo 50 metų amžiaus pagal FVC.

Pacientų ALSFRS-R balų praradimo sparta pagreitėja, FVC krenta žemiau 70 %, ypač jaunesnio amžiaus grupėje.

3.3. Pacientų rankos suėmimo jėgos mažėjimo sparta

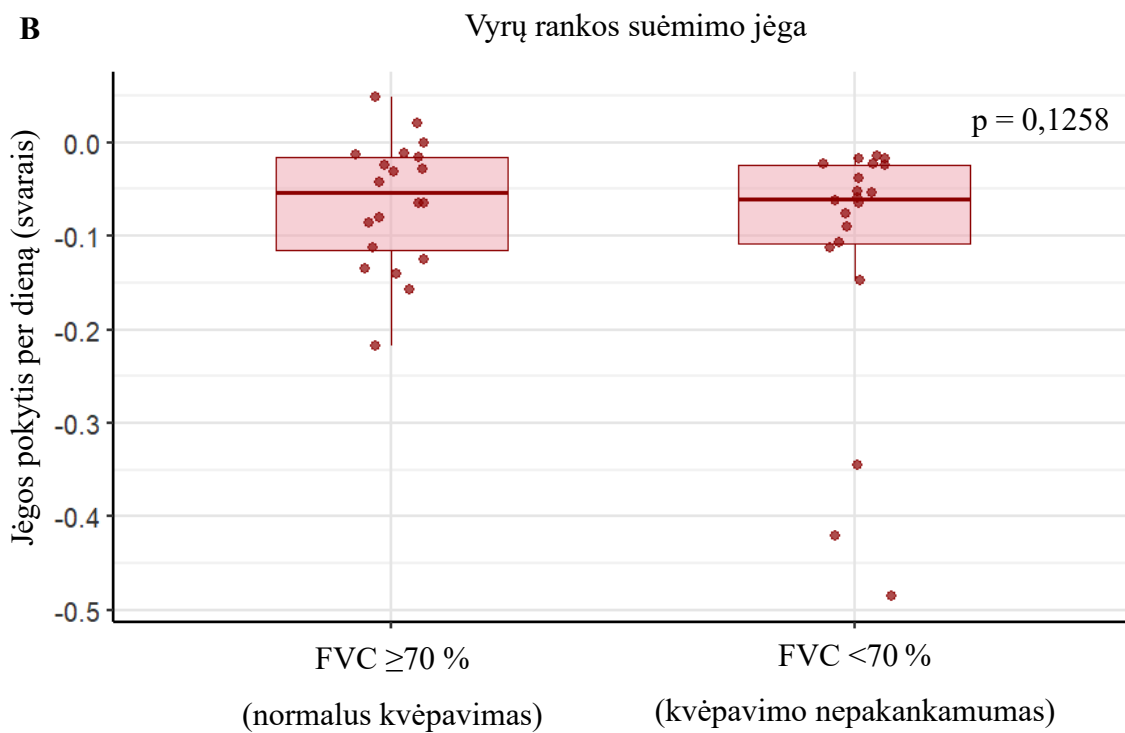
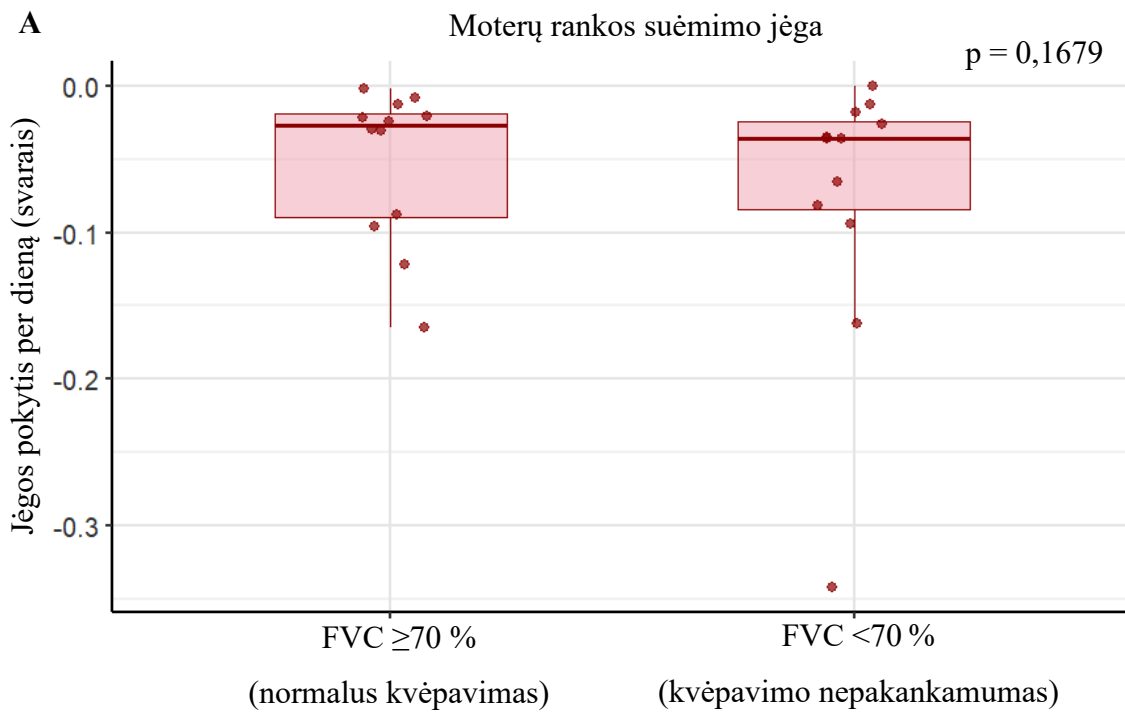
Įvertinome, kaip kinta rankos suėmimo jėga NIV atsisakiusiems pacientams ($n = 32$), kuriems ŠAS prasidėjo nuo viršutinių galūnių silpnėjimo. Nustatyta tendencija, kad progresuojant kvėpavimo funkcijos nepakankamumui rankos suėmimo jėga mažėjo sparčiau. Esant $FVC \geq 70\%$ vertėms, vidutinis rankos suėmimo jėgos sumažėjimas siekė $0,059 \pm 0,062$ svarų per dieną, o FVC rodikliui kritus žemiau $70\% - 0,098 \pm 0,123$. Vis dėlto šis skirtumas nepasiekė statistinio reikšmingumo.



7 pav. Visų tiriamųjų rankos suėmimo jėgos pokytis per dieną

Nustatyta tendencija, kad progresuojant kvėpavimo nepakankamumui rankos suėmimo jėga mažėja sparčiau, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta.

Vertinome rankos suėmimo jėgos mažėjimo spartą, išskiriant pacientus pagal lytį. Imtį sudarė 20 vyrų ir 12 moterų. Statistinė analizė parodė, kad rankos suėmimo jėga mažėjo sparčiau tiek moterims, tiek vyrams, kai FVC krito žemiau 70% , tačiau šie pokyčiai nepasiekė statistinio reikšmingumo. Moterims vidutinis rankos suėmimo jėgos sumažėjimas siekė $0,052 \pm 0,053$ svarų per dieną esant $FVC \geq 70\%$ ir $0,076 \pm 0,095$ esant $FVC < 70\%$ vertėms. Vyrams nustatytas didesnis jėgos mažėjimas: $0,064 \pm 0,067$ esant $FVC \geq 70\%$ ir $0,112 \pm 0,138$ esant $FVC < 70\%$.



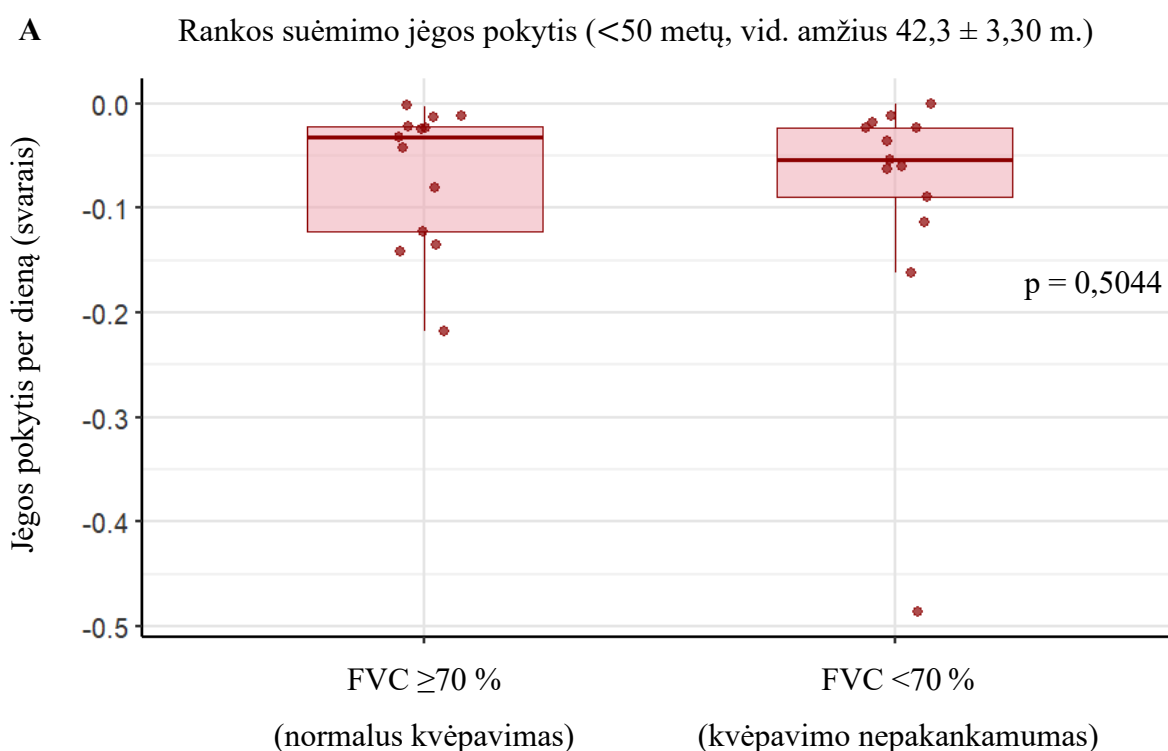
8 pav. Rankos suėmimo jėgos pokytis per dieną

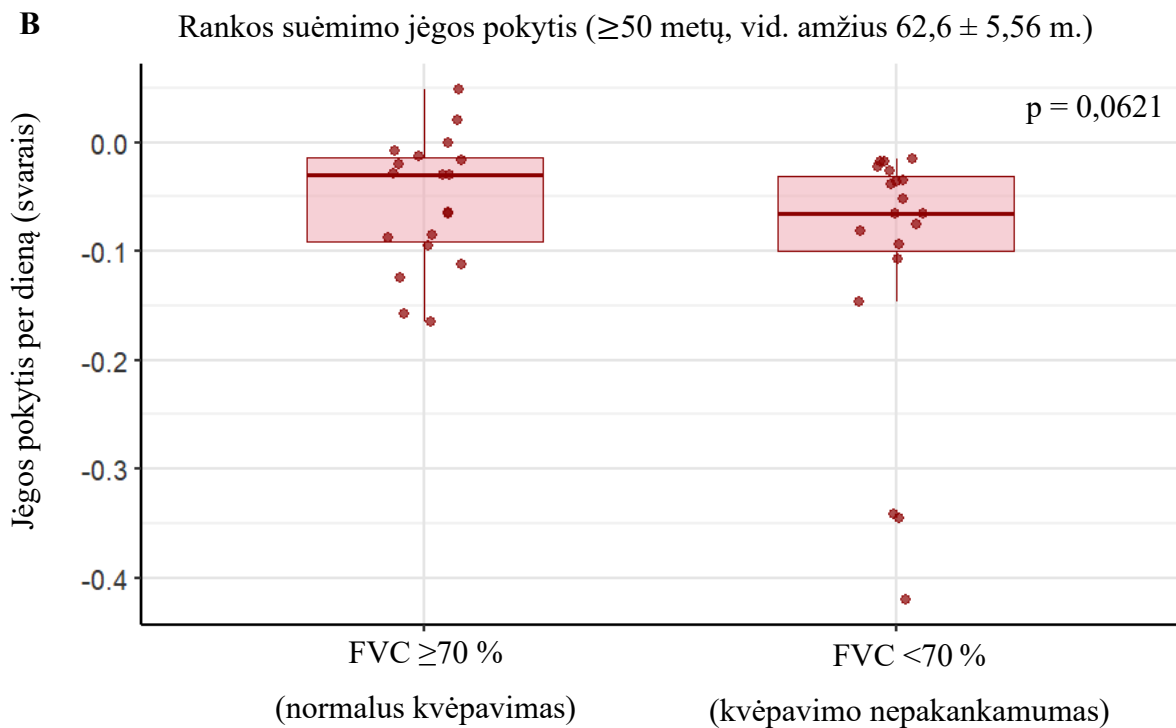
A Moterų rankos suėmimo jėgos pokytis per dieną pagal FVC.

B Vyrų rankos suėmimo jėgos pokytis per dieną pagal FVC.

Stebima tendencija, kad FVC krentant žemiau 70 %, rankos suėmimo jėga mažėja sparčiau, tačiau gauti rezultatai šiose imtyse nėra statistiškai reikšmingi.

Rankos suėmimo jėgos pokytis buvo analizuotas pagal amžiaus grupes. Pacientai buvo suskirstyti į dvi grupes: jaunesni nei 50 metų (vid. amžius $42,3 \pm 3,30$ m., $n = 13$) ir vyresni nei 50 metų (vid. amžius $62,6 \pm 5,56$ m., $n = 19$). Jaunesnių pacientų grupėje rankos suėmimo jėgos pokytis esant $FVC \geq 70\%$ vidutiniškai buvo $0,067 \pm 0,067$, o esant $FVC < 70\%$ – $0,088 \pm 0,128$. Porinis t-testas parodė, kad skirtumas tarp šių būklių nebuvo statistiškai reikšmingas. Vyresnių pacientų grupėje rankos suėmimo jėgos pokytis esant $FVC \geq 70\%$ buvo $0,054 \pm 0,059$, o esant $FVC < 70\%$ – $0,105 \pm 0,123$. Šioje grupėje stebimas didesnis jėgos praradimas progresuojant kvėpavimo nepakankamumui, tačiau skirtumas taip pat nėra statistiškai reikšmingas.





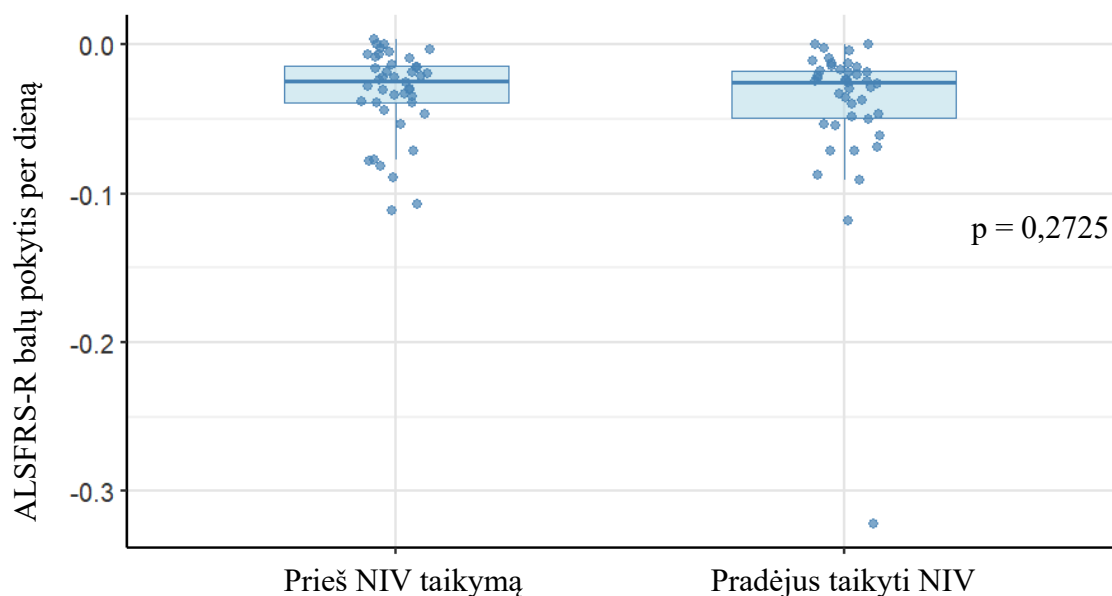
9 pav. Rankos suėmimo jėgos pokytis per dieną pagal amžių

- A** Pacientų rankos suėmimo jėgos pokytis iki 50 metų amžiaus pagal FVC.
- B** Pacientų rankos suėmimo jėgos pokytis nuo 50 metų amžiaus pagal FVC.

Tiek < 50 metų, tiek ≥ 50 metų pacientų grupėse, esant FVC < 70 %, stebima spartesnė rankos suėmimo jėgos mažėjimo tendencija. Ji buvo ryškesnė vyresnių pacientų grupėje, tačiau statistinis reikšmingumas nepasiektas.

3.4. ALSFRS-R balų mažėjimo sparta prieš ir po NIV taikymo rekomenduotu laiku

Analizuota ALSFRS-R balų mažėjimo sparta per dieną 42 pacientų imtyje prieš ir po NIV taikymo gydytojų pulmonologų rekomenduotu laiku. Pacientų FVC svyravo tarp 50–70 % prognozuotos vertės (vidurkis 62 ± 6 %). ALSFRS-R balų mažėjimo sparta prieš NIV taikymo pradžią siekė vidutiniškai $0,033 \pm 0,029$ balo per dieną, o pradėjus taikyti NIV – $0,041 \pm 0,052$ balo per dieną. Porinis t-testas neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp progresijos spartų prieš ir pradėjus taikyti NIV ($p = 0,273$), t. y. daugumos pacientų ligos progresija išliko panaši ir nepagreitėjo.

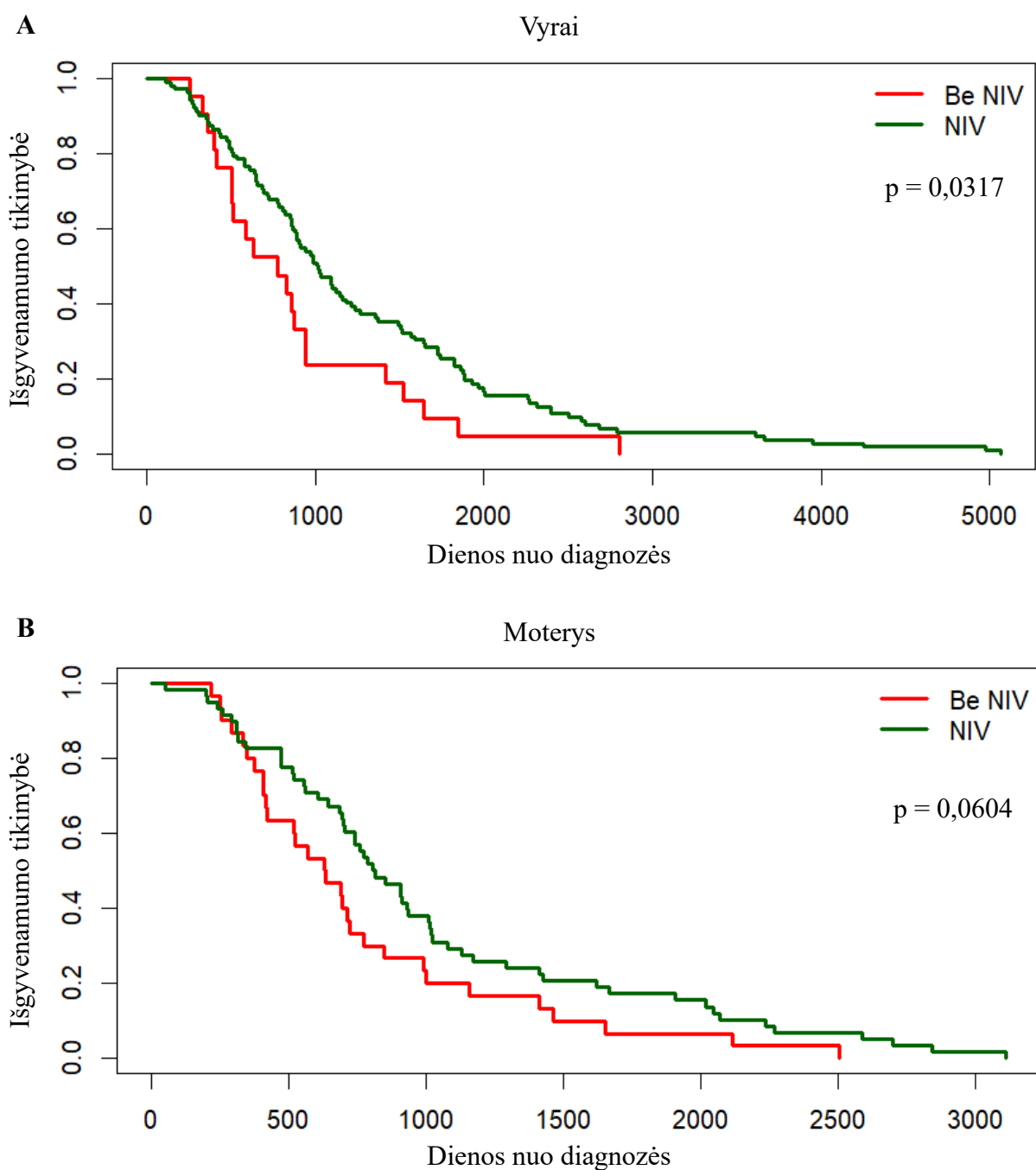


10 pav. ALSFRS-R balų mažėjimo sparta prieš ir po NIV

ALSFRS-R balų mažėjimo sparta išliko panaši prieš ir pradėjus taikyti NIV rekomenduotu laiku.

3.5. ŠAS pacientų išgyvenamumas

Siekiant įvertinti NIV įtaką pacientų išgyvenamumui, buvo atlikta *Kaplan–Meier* išgyvenamumo analizė atskirai vyrų (naudojo NIV: 102, atsisakė NIV: 21) ir moterų grupėse (naudojo NIV: 58, atsisakė NIV: 30). Išgyvenamumas skaičiuotas nuo diagnozės nustatymo iki mirties. Pacientės, naudojusios NIV, pasižymėjo ilgesne išgyvenamumo trukme (mediana: 810,5 dienos), palyginti su pacientėmis, kurios NIV nenaudojo (mediana: 633 dienos). Tačiau šis skirtumas nepasiekė statistinio reikšmingumo (*log-rank* testas, $p = 0,060$). Vyrų grupėje NIV naudoję pacientai taip pat gyveno ilgiau (mediana: 1018 dienų), palyginti su NIV nenaudojusiais pacientais (mediana: 780 dienų), ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,032$).



11 pav. NIV taikymo įtaka pacientų išgyvenamumui

- A** NIV taikymo įtaka vyriškos lyties ŠAS pacientų išgyvenamumui.
- B** NIV taikymo įtaka moteriškos lyties ŠAS pacienčių išgyvenamumui.

Vyrų grupėje nustatytas statistiškai reikšmingas išgyvenamumo skirtumas: NIV naudoję pacientai gyveno ilgiau nei NIV nenaudoję (atitinkamai: 1018 ir 780 dienų; $p = 0,032$).

4. Rezultatų aptarimas

Darbe buvo įvertintas ŠAS sukkelto lėtinio kvėpavimo nepakankamumo poveikis ligos progresavimo spartai, analizuojant ALSFRS-R balų mažėjimą ir rankos suėmimo jėgos praradimą laikui bėgant. Į tyrimą įtraukti pacientai (pirmą dieną) buvo ankstyvos-vidutinės ŠAS stadijos, ką patvirtina tiek funkcinių, tiek kvėpavimo rodiklių pradinės reikšmės, pateiktos 2 lentelėje. Pradinis ALSFRS-R balas visose grupėse svyravo apie 37-39, o pradinės FVC reikšmės buvo apie 90 % prognozuojamos vertės. Tokie pacientai dar yra savarankiški arba tik iš dalies priklausomi nuo pagalbos, tačiau jau stebimi reikšmingi motorikos sutrikimai. Remiantis atlikta PRO-ACT duomenų analizės *Kaplan–Meier* kreive (3 A, B pav.), nustatyta, kad FVC vertės krenta žemiau 70 % praėjus 250 dienų nuo paciento įtraukimo į tyrimą ir 454 dienoms nuo ŠAS diagnozės nustatymo. Į analizę įtraukti pacientai, kurių stebėjimo trukmė buvo ne trumpesnė nei 400 dienų, kas leido patikimai išanalizuoti ligos progresavimo spartos pokyčius dviem etapais: ankstyvoje stadijoje, kai kvėpavimo funkcija dar išsaugota, ir vėlesnėje stadijoje, jau prasidėjus kvėpavimo nepakankamumui.

Remiantis ŠAS asociacijos duomenimis, dauguma pacientų suserga 40–70 metų amžiuje, o vidutinis diagnozės amžius yra apie 55 metus. Ši liga vyrams pasitaiko maždaug 20 % dažniau nei moterims (ALS Association, 2025b). Mūsų tyrimo pacientų amžius taip pat atitiko šį intervalą – vidutinis amžius grupėse buvo nuo $54,34 \pm 11,16$ iki $67,35 \pm 10,42$ metų (2 ir 3 lentelės). Tarp tiriamųjų vyraavo vyrai, ypač NIV naudojusiu pacientų grupėje (63,75 %), palyginti su atsisakiusiais NIV (41,18 %) (3 lentelė).

Daugumai pacientų nustatyta galūnių pradžios ŠAS forma, o bulbarinė forma pasitaikydavo rečiau. Palyginus ligos progresijos spartą tarp šių formų, esant išsaugotai kvėpavimo funkcijai, reikšmingų skirtumų nenustatyta nei vyrams, nei moterims (4 A, B pav.). Vertinant progresijos greitį nuo pirmojo ŠAS simptomo iki paciento įtraukimo į tyrimą, vidutinis ALSFRS-R balų praradimo greitis moterims buvo $0,021 \pm 0,013$ balo per dieną bulbarinės ir $0,025 \pm 0,02$ balo per dieną galūnių formos pacientėms, o vyrams – $0,026 \pm 0,014$ balo per dieną bulbarinės ir $0,023 \pm 0,018$ balo per dieną galūnių formos pacientams. Nors bulbarinė ligos forma yra siejama su trumpesniu išgyvenamumu, mūsų tyrimo duomenys nepatvirtino to, kad ši ligos forma progresuoja sparčiau (Shellikeri ir kt., 2017). Bulbarinės ŠAS pacientams anksčiau sutrinka rijimas (disfagija), didėja aspiracijos rizika, kai maistas ar skysčiai patenka į kvėpavimo takus, o tai gali lemti aspiracines pneumonijas ir kitas gyvybei pavojingas komplikacijas. Galimai dėl to šioje pacientų grupėje nustatomas trumpesnis išgyvenamumas. Svarbu pabrėžti, kad kvėpavimo raumenų silpnumas ir kvėpavimo nepakankamumas yra vėlyvas abiejų ligos formų progresijos etapas. Bulbarinė ŠAS nereiškia ankstesnio diafragmos ir kitų kvėpavimo raumenų pažeidimo.

Kiekvienam pacientui vertintas ALSFRS-R balų praradimo greitis dviem ligos etapais: laikotarpiu, kai FVC matavimai išliko $\geq 70\%$, ir vėlesniu laikotarpiu, kai pakartotiniai FVC matavimai nukrito žemiau 70% . Taigi to paties paciento duomenys buvo suskirstyti į dvi laiko atkarpas, o šios atkarpos palygintos tarpusavyje (porinė analizė).

Nustatyta, kad FVC rodikliams sumažėjus $<70\%$, daugeliu atvejų stebimas spartesnis paciento funkinių rodiklių blogėjimas (5 A, B, C, D pav.). Vyrams su bulbarine ŠAS ALSFRS-R balų praradimo greitis padidėjo nuo $0,045 \pm 0,046$ balo per dieną esant FVC $\geq 70\%$ iki $0,076 \pm 0,069$ balo per dieną esant FVC $<70\%$ ($p = 0,034$), o galūnių formos pacientams – nuo $0,032 \pm 0,027$ iki $0,056 \pm 0,056$ balo per dieną ($p = 0,01$). Moterų grupėje panašus ligos progresijos pagreitinėjimas, prasidėjus lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui, nustatytas galūnių pradžios ŠAS pacientėms ($p = 0,017$). Tuo tarpu moterims, sergančioms bulbarine ŠAS forma, reikšmingo skirtumo tarp FVC grupių nenustatyta ($p = 0,437$).

Žvelgiant į 4 pav. pateiktus duomenis, matyti, kad nuo pirmojo simptomo (ankstyviausio ligos etapo) ALSFRS-R balų praradimo greitis buvo mažesnis nei tas, kuris apskaičiuotas 5 pav. FVC $\geq 70\%$ laikotarpiu (esant išsaugotai kvėpavimo funkcijai). Čia svarbu pažymėti, kad „normalios kvėpavimo funkcijos“ laikotarpis apima FVC mažėjimą iki 70% . Šiame etape kvėpavimo raumenys jau silpsta ir pradeda vystytis kvėpavimo nepakankamumas, bet jis dar yra kompensuotas. Šis ligos progresijos pagreitinėjimas netiesiogiai atsispindi ir intervencijų efektyvumo duomenyse – nustatyta, kad NIV taikymas dar esant išsaugotai kvėpavimo funkcijai (vidutinė FVC 74%) yra susijęs su ilgesniu pacientų išgyvenamumu (Lechtzin ir kt., 2007).

Įsivertinome, ar amžius įtakoja ALSFRS-R balų praradimo spartą, suskirstant pacientus į dvi amžiaus grupes: <50 metų ir ≥ 50 metų. Jaunesnių pacientų (<50 metų) grupėje ALSFRS-R balų praradimo sparta, prasidėjus kvėpavimo nepakankamumui, padidėjo $0,033$ balo per dieną, o vyresnių pacientų (≥ 50 metų) grupėje – $0,017$ balo per dieną (6 A, B pav.). Toks rezultatas gali būti paaiškintas tuo, kad jaunesni pacientai paprastai pradeda nuo aukštesnio funkcinio lygio, todėl ALSFRS-R pokyčiai gali būti labiau „matomi“ ir jautriau atsispindėti skalėje.

Siekiant detaliau įvertinti ligos progresavimo spartos pokytį, išanalizavome grupę pacientų, kuriems liga prasidėjo nuo viršutinių galūnių silpnėjimo. Šiuo atveju vietoje bendro funkcinio vertinimo pasirinktas rankos suėmimo jėgos rodiklis. Nustatėme, kad krentant FVC vertėms žemiau 70% , rankos suėmimo jėga turėjo tendenciją mažėti sparčiau tiek vyrams, tiek moterims, tačiau šie pokyčiai nepasiekė statistinio reikšmingumo (8 A, B pav.). Svarbu pažymėti, kad vertinant pacientus pagal lytį, analizės interpretaciją riboja nedidelės imtys. Todėl pacientai papildomai analizuoti ir kaip viena grupė. Šiuo atveju, esant FVC $\geq 70\%$ vertėms, vidutinis rankos suėmimo jėgos sumažėjimas siekė $0,059 \pm 0,062$ svarų per dieną, tuo tarpu FVC rodikliui nukritus žemiau 70% – $0,098 \pm 0,123$ (7 pav.). Vis dėlto šis skirtumas taip pat nepasiekė statistinio reikšmingumo.

Tiriamieji suskirstyti į dvi amžiaus grupes – jaunesnius nei 50 metų ir vyresnius nei 50 metų pacientus. Abiejose grupėse nustatyta, kad mažėjant FVC žemiau 70 %, rankos suėmimo jėgos praradimas spartėja (9 A, B pav.). Tačiau nei jaunesnių, nei vyresnių pacientų grupėse šie skirtumai nepasiekė statistinio reikšmingumo. Jaunesnių pacientų grupėje nustatytas nedidelis jėgos praradimo padidėjimas – nuo $0,0667 \pm 0,067$ svarų per dieną esant $FVC \geq 70\%$ iki $0,0875 \pm 0,128$ esant $FVC < 70\%$. Tuo tarpu vyresnių pacientų grupėje šis pokytis buvo ryškesnis: FVC rodikliui kritus žemiau 70 %, vidutinis jėgos praradimas per dieną padidėjo beveik dvigubai – nuo $0,054 \pm 0,059$ iki $0,1054 \pm 0,123$. Tokie skirtumai tarp amžiaus grupių gali būti aiškinami tuo, kad jaunesni pacientai paprastai turi didesnę raumenų masę, geresnius kompensacinius mechanizmus ir efektyvesnę adaptaciją. Tuo tarpu vyresniems pacientams, dėl mažesnio fiziologinio rezervo, kuris lemia mažesnę kompensacinę pajėgumą progresuojant ligai, stebimas ryškesnis poveikis.

Toliau išanalizavome NIV taikymo poveikį ligos progresijos spartai, kai NIV buvo pradėta gydytojų pulmonologų rekomenduotu laiku. Šios grupės pacientų kvėpavimo funkcija atitiko vidutinio laipsnio kvėpavimo nepakankamumą – FVC rodikliai svyravo tarp 50–70 % prognozuojamos vertės, o vidutinė FVC reikšmė siekė $62 \pm 6\%$ (10 pav.). Stebimas tik nežymus vidutinės progresijos spartos padidėjimas pradėjus taikyti NIV, porinis t-testas neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo ($p = 0,273$). Taigi, pradėjus taikyti NIV, ligos progresijos sparta iš esmės nekinta. ALSFRS-R balų mažėjimas po intervencijos nei reikšmingai pagreitėja, nei sulėtėja, o išlieka panašus į stebėtą prieš NIV taikymą. Tyrimas, atliktas 2023 metais, parodė, kad ankstyvas NIV taikymas yra susijęs su mažesniu mirtingumu ir ilgesniu pacientų išgyvenamumu, palyginti su standartiniu (pagal įprastinę klinikinę praktiką vėlesniu) NIV taikymu (Sarasate ir kt., 2023). Tai leidžia manyti, kad NIV, taikoma gydytojų pulmonologų rekomenduotu laiku, padeda išlaikyti tolygią ligos progresiją, neleidžiant jai akivaizdžiai pagreitėti vėlyvojoje stadijoje ir taip prisideda prie ilgesnio pacientų išgyvenamumo. Taip pat galima manyti, kad kuo anksčiau pradedamas NIV taikymas, tuo anksčiau užkertamas kelias šiam progresijos pagreitėjimui.

Tai gali būti paaiškinama tuo, kad, be pagrindinės hipoventiliacijos ir hiperkapnijos korekcijos, NIV mažina kvėpavimo raumenų darbo krūvį, gerina naktinę ventiliaciją ir miego kokybę, mažina padidėjusio pCO_2 sukeltus simptomus, tokius kaip silpnumas, sumišimas, galvos skausmai, oro trūkumo jausmas bei netiesiogiai mažina sisteminį nuovargį. Visa tai gali prisidėti prie tolygesnės ligos eigos vėlyvojoje stadijoje.

Vertinant NIV poveikį išgyvenamumui, nustatyta, kad pacientai, kuriems buvo taikomas NIV, pasižymėjo ilgesne išgyvenamumo trukme (11 pav.). Moterų grupėje NIV naudojusią pacienčių išgyvenamumo mediana siekė 810,5 dienos, o NIV nenaudojusią – 633 dienas. Nors šis skirtumas nepasiekė statistinio reikšmingumo ($p = 0,060$), buvo stebima aiški tendencija į ilgesnį išgyvenamumą NIV taikymo atveju. Vyrų grupėje NIV naudojusią pacientų išgyvenamumo mediana buvo 1018

dienų, o NIV nenaudojusių – 780 dienų ir šis skirtumas buvo statistiškai reikšmingas ($p = 0,032$). Ši NeuroBANK® duomenų analizė atlikta siekiant įvertinti, ar gauti rezultatai atitinka literatūroje aprašomą NIV poveikį ŠAS pacientams. Apibendrinant galima teigti, kad mūsų analizė iš esmės sutampa su ankstesnių tyrimų rezultatais, kur išgyvenamumo pailgėjimas dažniausiai siekia 6–22 mėnesių, priklausomai nuo pacientų atrankos ir intervencijos kokybės. Mūsų gauti duomenys atitinka apatinę šio intervalo ribą ir patvirtina, kad NIV taikymas yra susijęs su ilgesniu išgyvenamumu.

Šiandieninis ŠAS gydymo tikslas yra kuo ilgesnis paciento savarankiškumo išsaugojimas. Viena svarbiausių priemonių šiam tikslui pasiekti yra laiku pradėta NIV. Lietuvoje ši intervencija vis dar nėra plačiai taikoma ir dažniausiai skiriama tik išsivysčius dekompensuotam hiperkapniniam kvėpavimo nepakankamumui. O tuo metu ligos progresavimas jau gali būti reikšmingai paspartėjęs. Ankstyvesnis NIV taikymas – pavyzdžiui, kelioms valandoms per dieną arba tik nakties metu – gali padėti palaikyti kvėpavimo raumenų funkciją, mažinti hipoventiliacijos epizodus ir gerinti bendrą paciento savijautą. Svarbu ir tai, kad dusulio baimė ir nuolatinis pablogėjimo laukimas pacientui sukelia stiprų nerimą ar net panikos atakas. Ankstyvas NIV aparato skyrimas galėtų šią problemą reikšmingai sušvelninti ir prisidėti prie geresnės psichologinės savijautos. Šiuo darbu siekiama atkreipti dėmesį į tai, kad dabartinė klinikinė praktika Lietuvoje turėtų būti persvarstyta, remiantis naujausiais moksliniais įrodymais apie NIV taikymo naudą.

Išvados

1. ALSFRS-R balų praradimo sparta NIV atsisakiusiems ŠAS pacientams padidėja ligai progresuojant, pereinant iš normalios kvėpavimo funkcijos ($FVC \geq 70\%$) į lėtinio kvėpavimo nepakankamumo būklę ($FVC < 70\%$).
 - a. Vyrams nustatytas reikšmingas spartos padidėjimas tiek bulbarinės (nuo 0,045 iki 0,076 balo per dieną), tiek galūnių ŠAS formos atvejais (nuo 0,032 iki 0,056 balo per dieną).
 - b. Moterims stebėtas reikšmingas spartos padidėjimas tik galūnių formos atvejais (nuo 0,021 iki 0,048 balo per dieną).
 - c. Jaunesniems pacientams (<50 metų) ALSFRS-R balų praradimo spartos padidėjimas pereinant į lėtinio kvėpavimo nepakankamumo būklę buvo didesnis nei vyresniems pacientams (≥ 50 metų).
2. Rankos suėmimo jėga turi tendenciją mažėti kiek sparčiau moterims ir vyrams, kai FVC krinta žemiau 70 %, tačiau šis pokytis nėra statistiškai reikšmingas.
 - a. Vyresnių pacientų grupėje (≥ 50 metų) stebima didesnė rankos suėmimo jėgos mažėjimo tendencija blogėjant kvėpavimo funkcijai, palyginti su jaunesniais pacientais (<50 metų).
3. ALSFRS-R balų praradimo sparta ŠAS pacientams prieš ir po NIV paskyrimo, kai NIV taikytas pagal klinikines rekomendacijas, statistiškai reikšmingai nesiskyrė.
4. NIV naudojimas buvo susijęs su ilgesniu ŠAS pacientų išgyvenamumu, palyginti su pacientais, kurie jos atsisakė.
 - a. Vyrams nustatytas statistiškai reikšmingai ilgesnis išgyvenamumas naudojant NIV – vidutiniškai 7,8 mėnesio, palyginti su pacientais, kurie NIV atsisakė.
 - b. Moterims stebėta ilgesnio išgyvenamumo tendencija naudojant NIV, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta.

Rekomendacijos

Hospitalizacijos metu, pacientams su ŠAS, vietoje NIV, gali būti skiriama deguonies terapija be ventiliacijos. Atsižvelgiant į šiame darbe nustatytą ALSFRS-R balų praradimo spartos padidėjimą progresuojant lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui ($FVC < 70\%$), ŠAS pacientams deguonies terapija be mechaninės plaučių ventiliacijos turėtų būti skiriama itin atsargiai ir tik išimtiniais atvejais.

Vien tik deguonies skyrimas šiems pacientams gali maskuoti progresuojančią hipoventiliaciją ir skatinti hiperkapnijos bei respiracinės acidozės vystymąsi. Didėjanti anglies dioksido koncentracija kraujyje slopina centrinės nervų sistemos kvėpavimo centrą, mažina kvėpavimo efektyvumą, dar labiau gilina hipoventiliaciją ir sudaro ydingą „užburimą“ ratą. Netinkama kvėpavimo palaikymo strategija gali pabloginti respiracinę būklę ir būti susijusi su greitesne funkcinė ligos progresija.

Klinikinėje praktikoje tai reiškia, kad deguonies terapija turėtų būti griežtai ribojama, o pacientas turi būti nuolat stebimas dinamikoje. Tam tikrais atvejais net nedidelė hipoksemija gali būti mažiau žalinga nei nekontroliuojamas deguonies skyrimas, sukeliantis hiperkapnijos ir deguonies perviršį.

Remiantis nustatyta geresne pacientų išeitimi taikant NIV – jai ir turėtų būti teikiama pirmenybė, o deguonis skiriamas tik kaip papildoma priemonė ir tik tuomet, kai yra užtikrinama adekvati ventiliacija.

Darbą parengė



GINTARĖ MARIJA BALČIŪTĖ

Magistrantė

Padėka



Prof. dr. JAMES L. PEARLE

Pulmonologas



Dr. (HP) AUDRONĖ EIDUKAITĖ

Darbo vadovė

Nuoširdžiai dėkoju darbo vadovei **dr. (HP) Audronei Eidukaitei** už besąlygišką palaikymą, pasitikėjimą mano idėjomis ir vertingus patarimus. Esu be galo dėkinga **profesoriui James L. Pearle** už suteiktas konsultacijas, dalijimąsi savo neįkainojama daugiamete klinikiškai patirtimi dirbant su ŠAS pacientais, vertingas mokslines įžvalgas ir konstruktyvias pastabas, kurios reikšmingai prisidėjo prie šio baigiamojo darbo rengimo.

Gintarė Marija Balčiūtė

Magistro baigiamasis darbas

**Šoninės amiotrofinės sklerozės sukulto lėtinio kvėpavimo nepakankamumo poveikis
ligos progresavimo spartai**

SANTRAUKA

Šoninė amiotrofinė sklerozė (toliau – **ŠAS**) yra sparčiai progresuojanti neurodegeneracinė liga, sukelianti viso kūno paralyžių. Pagrindinė vėlyvosios stadijos pasekmė – palaipsniui silpnėjantys kvėpavimo raumenys, dėl kurių išsivysto lėtinis kvėpavimo nepakankamumas. Tokiais atvejais neinvazinė plaučių ventiliacija (toliau – **NIV**) tampa viena svarbiausių gydymo priemonių, skirtų kompensuoti nusilpusių kvėpavimo raumenų darbą, tačiau Lietuvoje ji vis dar nėra taikoma kaip standartinė intervencija.

Šiame darbe, remiantis PRO-ACT duomenimis, vertintas lėtinio kvėpavimo nepakankamumo poveikis ŠAS progresavimo spartai. Analizei naudoti pakartotiniai ALSFRS-R balų ir rankos suėmimo jėgos matavimai, dviem ligos etapais: laikotarpiu, kai priverstinės gyvybinės plaučių talpos (toliau – **FVC**) matavimai išliko $\geq 70\%$, ir vėlesniu laikotarpiu, kai pakartotiniai FVC matavimai nukrito žemiau 70% . Taikyta porinė to paties paciento duomenų analizė. NeuroBANK® duomenyse vertinta progresija prieš ir pradėjus taikyti NIV bei pacientų išgyvenamumas.

Nustatyta, kad išsivysčius lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui ($FVC < 70\%$), ALSFRS-R balų praradimo sparta reikšmingai padidėja (išskyrus moteris su bulbarine ligos forma). Rankos suėmimo jėgos analizė atlikta pacientų, kuriems liga prasidėjo nuo viršutinių galūnių silpnėjimo, grupėje parodė panašias tendencijas, tačiau statistinis reikšmingumas čia nebuvo pasiektas. Taipogi darbe buvo vertinta pacientų grupė, kuri naudojo NIV gydytojų pulmonologų rekomenduotu laiku (vid. $FVC 62 \pm 6\%$). Nustatyta, kad ligos progresavimo sparta išliko panaši prieš ir po intervencijos taikymo pradžios – progresavimo pagreitis nepasireiškė. NIV taikiusių vyrų grupėje išgyvenamumas vidutiniškai pailgėjo apie 7,8 mėnesio ir skirtumas buvo statistiškai reikšmingas, o moterų grupėje stebėta panaši, tačiau statistiškai nereikšminga tendencija. Tai leidžia manyti, kad NIV padeda išlaikyti tolygią ligos progresiją ir tokiu būdu prisideda prie ilgesnio pacientų išgyvenamumo.

Šiandieninis ŠAS gydymo tikslas yra kuo ilgesnis paciento savarankiškumo išsaugojimas. Lietuvoje NIV dažniausiai skiriama tik išsivysčius dekompensuotam hiperkapniam kvėpavimo nepakankamumui, o tuo metu ligos progresavimas jau gali būti reikšmingai paspartėjęs. Šiuo darbu siekiama atkreipti dėmesį į tai, kad dabartinė klinikinė praktika Lietuvoje turėtų būti persvarstyta, remiantis naujausiais moksliniais įrodymais apie NIV taikymo naudą.

Gintarė Marija Balčiūtė

Master's thesis

**Impact of Amyotrophic Lateral Sclerosis–Induced Chronic Respiratory Insufficiency on
Disease Progression**

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (hereinafter – **ALS**) is a rapidly progressive neurodegenerative disease that leads to full body paralysis. The primary consequence of the late stage of the disease is progressive respiratory muscle weakness, resulting in chronic respiratory insufficiency. In such cases, non-invasive ventilation (hereinafter – **NIV**) becomes one of the most important therapeutic interventions to compensate for impaired respiratory muscle function; however, in Lithuania it is still not used as a standard intervention.

In this study, based on the PRO-ACT database, the effect of chronic respiratory insufficiency on the rate of ALS progression was evaluated. Repeated ALSFRS-R scores and hand grip strength measurements were used for the analysis, divided into two disease stages: the period when forced vital capacity (hereinafter – **FVC**) measurements remained $\geq 70\%$, and a later period when repeated FVC measurements fell below 70%. A paired within-subject analysis was applied. In the NeuroBANK® database, disease progression was assessed before and after initiation of NIV, as well as patient survival.

It was found that the development of chronic respiratory insufficiency ($\text{FVC} < 70\%$) is associated with a significantly increased rate of ALSFRS-R score decline (except in women with bulbar-onset disease). Analysis of hand grip strength in patients with upper-limb onset ALS showed similar trends; however, statistical significance was not reached. In addition, a group of patients who received NIV at the time recommended by pulmonologists (mean $\text{FVC } 62 \pm 6\%$) was evaluated. The rate of disease progression remained similar before and after the initiation of NIV – the acceleration of disease progression did not occur. In the male group receiving NIV, survival was prolonged by an average of approximately 7,8 months, and the difference was statistically significant, whereas in the female group a similar but not statistically significant trend was observed. These findings suggest that NIV helps maintain a more stable disease course and thereby contributes to prolonged patient survival.

The primary goal of current ALS management is to preserve patient independence for as long as possible. In Lithuania, NIV is most often initiated only after the development of decompensated hypercapnic respiratory failure, by which time disease progression may already be significantly accelerated. This study highlights the need to reconsider current clinical practice in Lithuania in light of the latest evidence on the benefits of NIV.

Literatūros sąrašas

1. Ackrivo, J., Hsu, J. Y., Hansen-Flaschen, J., Elman, L., & Kawut, S. M. (2021). Noninvasive Ventilation Use Is Associated with Better Survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Annals of the American Thoracic Society*, 18(3), 486–494. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202002-169OC>
2. ALS Association. (2025a). *Handling Hospital Visits When You Have ALS*. ALS Association. <https://www.als.org/blog/handling-hospital-visits-when-you-have-als>
3. ALS Association. (2025b). *Who Gets ALS?* <https://www.als.org/understanding-als/who-gets-als>
4. Answer ALS. (s.a.). *How Is ALS Diagnosed?* Answer ALS. Gauta 2025 m. birželio 18 d. <https://www.answerals.org/how-is-als-diagnosed/>
5. Carratù, P., Spicuzza, L., Cassano, A., Maniscalco, M., Gadaleta, F., Lacedonia, D., Scoditti, C., Boniello, E., Di Maria, G., & Resta, O. (2009). Early treatment with noninvasive positive pressure ventilation prolongs survival in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients with nocturnal respiratory insufficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-4-10>
6. Cooper JS, Phuyal P, Shah N. (2023). Oxygen Toxicity. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430743/>
7. Dorst, J., & Ludolph, A. C. (2019). Non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 12, 1756286419857040. <https://doi.org/10.1177/1756286419857040>
8. European Medicines Agency. (2024). *Rilutek – European Medicines Agency*. European Medicines Agency (EMA). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rilutek>
9. Evans, J. A., & Whitelaw, W. A. (2009). The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respiratory Care*, 54(10), 1348–1359.
10. Fang, T., Al Khleifat, A., Meurgey, J.-H., Jones, A., Leigh, P. N., Bensimon, G., & Al-Chalabi, A. (2018). Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: A retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *The Lancet. Neurology*, 17(5), 416–422. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30054-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30054-1)
11. Grassano, M., Koumantakis, E., Manera, U., Canosa, A., Vasta, R., Palumbo, F., Fuda, G., Salamone, P., Marchese, G., Casale, F., Charrier, L., Mora, G., Moglia, C., Calvo, A., & Chiò,

- A. (2024). Giving Breath to Motor Neurons: Noninvasive Mechanical Ventilation Slows Disease Progression in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Annals of Neurology*, 95(4), 817–822. <https://doi.org/10.1002/ana.26875>
12. Gruis, K. L., & Lechtzin, N. (2012). Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: A primer. *Muscle & Nerve*, 46(3), 313–331. <https://doi.org/10.1002/mus.23282>
 13. Hardiman, O. (2011). Management of respiratory symptoms in ALS. *Journal of Neurology*, 258(3), 359–365. <https://doi.org/10.1007/s00415-010-5830-y>
 14. Khan, A., Frazer-Green, L., Amin, R., Wolfe, L., Faulkner, G., Casey, K., Sharma, G., Selim, B., Zielinski, D., Aboussouan, L. S., McKim, D., & Gay, P. (2023). Respiratory Management of Patients With Neuromuscular Weakness. *CHEST*, 164(2), 394–413. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.011>
 15. Kleopa, K. A., Sherman, M., Neal, B., Romano, G. J., & Heiman-Patterson, T. (1999). Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *Journal of the Neurological Sciences*, 164(1), 82–88. [https://doi.org/10.1016/S0022-510X\(99\)00045-3](https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00045-3)
 16. Lamb, K, Theodore, D, & Bhutta, BS. (2023). Spirometry. *StatPearls*. StatPearls Publishing.
 17. Lausted, C. G., Johnson, A. T., Scott, W. H., Johnson, M. M., Coyne, K. M., & Coursey, D. C. (2006). Maximum static inspiratory and expiratory pressures with different lung volumes. *BioMedical Engineering OnLine*, 5(1), 29. <https://doi.org/10.1186/1475-925X-5-29>
 18. Lechtzin, N., Scott, Y., Busse, A. M., Clawson, L. L., Kimball, R., & Wiener, C. M. (2007). Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*, 8(3), 185–188. <https://doi.org/10.1080/17482960701262392>
 19. López-Pingarrón, L., Almeida, H., Soria-Aznar, M., Reyes-Gonzales, M. C., Terrón, M. P., & García, J. J. (2023). Role of Oxidative Stress on the Etiology and Pathophysiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Its Relation with the Enteric Nervous System. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(4), 3315–3332. <https://doi.org/10.3390/cimb45040217>
 20. Martin, S., Al Khleifat, A., & Al-Chalabi, A. (2017). What causes amyotrophic lateral sclerosis? *F1000Research*, 6, 371. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10476.1>
 21. Martínez, D., Sancho, J., Servera, E., & Marín, J. (2015). Tolerance of Volume Control Noninvasive Ventilation in Subjects With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Respiratory Care*, 60(12), 1765–1771. <https://doi.org/10.4187/respcare.04172>

22. Mejzini, R., Flynn, L. L., Pitout, I. L., Fletcher, S., Wilton, S. D., & Akkari, P. A. (2019). ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now? *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1310. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01310>
23. Mirabile VS, Shebl E, Sankari A, et al. (2025). *Respiratory Failure in Adults*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526127/>
24. Moore, V. C. (2012). Spirometry: Step by step. *Breathe*, 8(3), 232–240. <https://doi.org/10.1183/20734735.0021711>
25. Morelot-Panzini, C., Bruneteau, G., & Gonzalez-Bermejo, J. (2019). NIV in amyotrophic lateral sclerosis: The ‘when’ and ‘how’ of the matter. *Respirology*, 24(6), 521–530. <https://doi.org/10.1111/resp.13525>
26. O’Brien, D., Stavroulakis, T., Baxter, S., Norman, P., Bianchi, S., Elliott, M., Johnson, M., Clowes, M., Garcia-Sánchez, A., Hobson, E., & McDermott, C. (2019). The optimisation of noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *European Respiratory Journal*, 54(3), 1900261. <https://doi.org/10.1183/13993003.00261-2019>
27. Orlova, A., Malygin, Y., Gofman, A., Sotulenko, S., Gandalian, V., Kartashov, I., Brylev, L., Bolevich, S., Nikolic Turnic, T., & Jakovljevic, V. (2024). Survival Prognostic Factors of Non-Invasive Ventilation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. *Life*, 14(12), 1664. <https://doi.org/10.3390/life14121664>
28. Ortiz-Prado, E., Dunn, J. F., Vasconez, J., Castillo, D., & Viscor, G. (2019). Partial pressure of oxygen in the human body: A general review. *American Journal of Blood Research*, 9(1), 1–14.
29. Oskarsson, B., Horton, D. K., & Mitsumoto, H. (2015). Potential Environmental Factors in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 33(4), 877–888. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.009>
30. Pleil, J. D., Ariel Geer Wallace, M., Davis, M. D., & Matty, C. M. (2021). The physics of human breathing: Flow, timing, volume, and pressure parameters for normal, on-demand, and ventilator respiration. *Journal of Breath Research*, 15(4). <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ac2589>
31. Potchileev, I., Doroshenko, M., & Mohammed, A. N. (2025). Positive Pressure Ventilation. *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560916/>
32. Pupillo, E., Poloni, M., Bianchi, E., Giussani, G., Logroscino, G., Zoccolella, S., Chiò, A., Calvo, A., Corbo, M., Lunetta, C., Marin, B., Mitchell, D., Hardiman, O., Rooney, J., Stevic,

- Z., Bandettini Di Poggio, M., Filosto, M., Cotelli, M. S., Perini, M., ... The EURALS Consortium†. (2018). Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: A european population-based case-control study from the EURALS consortium. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 19(1–2), 118–125. <https://doi.org/10.1080/21678421.2017.1386687>
33. Raymond, J., Howard, I. M., Berry, J., Larson, T., Horton, D. K., & Mehta, P. (2025). Head Injury and Amyotrophic Lateral Sclerosis: Population-Based Study from the National ALS Registry. *Brain Sciences*, 15(2), 143. <https://doi.org/10.3390/brainsci15020143>
 34. ResRef. (2025). *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised (ALSFRS-R): A Comprehensive Guide for Researchers and Clinicians*. https://resref.com/alsfrs-r-guide-researchers/#elementor-toc__heading-anchor-0
 35. Richards, D., Morren, J. A., & Pioro, E. P. (2020). Time to diagnosis and factors affecting diagnostic delay in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 417, 117054. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117054>
 36. Sancho, J., & Ferrer, S. (2023). How to increase noninvasive ventilation effectiveness in bulbar amyotrophic lateral sclerosis patients. *Breathe*, 19(1), 220266. <https://doi.org/10.1183/20734735.0266-2022>
 37. Sarasate, M., González, N., Córdoba-Izquierdo, A., Prats, E., Gonzalez-Moro, J. M. R., Martí, S., Lujan, M., Calle, M., Antón, A., Povedano, M., & Farrero, E. (2023). Impact of Early Non-Invasive Ventilation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A multicenter Randomized Controlled Trial. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 10(4), 627–637. <https://doi.org/10.3233/JND-221658>
 38. Sartori, M., Favaretto, E., & Cosmi, B. (2021). Relevance of immobility as a risk factor for symptomatic proximal and isolated distal deep vein thrombosis in acutely ill medical inpatients. *Vascular Medicine*, 26(5), 542–548. <https://doi.org/10.1177/1358863X21996825>
 39. seyfi, shahram, amrimaleh, parviz, & mouodi, simin. (2019). New modalities for non-invasive positive pressure ventilation: A review article. *Caspian Journal of Internal Medicine*, 10(1). <https://doi.org/10.22088/cjim.10.1.1>
 40. Shellikeri, S., Karthikeyan, V., Martino, R., Black, S. E., Zinman, L., Keith, J., & Yunusova, Y. (2017). The neuropathological signature of bulbar-onset ALS: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 378–392. <https://doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2017.01.045>

41. The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis:, Andersen, P. M., Abrahams, S., Borasio, G. D., De Carvalho, M., Chio, A., Van Damme, P., Hardiman, O., Kollewe, K., Morrison, K. E., Petri, S., Pradat, P., Silani, V., Tomik, B., Wasner, M., & Weber, M. (2012). EFNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. *European Journal of Neurology*, 19(3), 360–375. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x>
42. Tilanus, T. B. M., Groothuis, J. T., Ten Broek-Pastoor, J. M. C., Doorduyn, J., Van Engelen, B. G. M., Kampelmacher, M. J., & Raaphorst, J. (2018). Respiratory Assessment of ALS Patients: A Nationwide Survey of Current Dutch Practice. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 5(4), 431–438. <https://doi.org/10.3233/JND-180302>
43. Verma, A. (2021). Clinical Manifestation and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. Department of Peripheral Nervous System Research, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry, Japan & T. Araki (Sud.), *Amyotrophic Lateral Sclerosis* (p. 1–14). Exon Publications. <https://doi.org/10.36255/exonpublications.amyotrophiclateralsclerosis.management.2021>