

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com	
--	--	---

Chronic obstructive pulmonary disease: pathogenesis and emerging therapeutic strategies

Dovydas Stankevičius¹, Laima Marija Sidor²

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

²*Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Department of Thoracic Surgery, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Introduction. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remains a leading global cause of morbidity and mortality, characterized by progressive airflow limitation and significant clinical heterogeneity. Despite advances in pharmacotherapy, COPD continues to be associated with frequent exacerbations, hospitalizations, and high mortality. Recent research has focused on molecular mechanisms and personalized treatment strategies.

Objective. To evaluate the pathogenesis of COPD and analyze the effectiveness of emerging therapeutic strategies, including biologic therapies, anti-inflammatory, and antioxidant approaches.

Methods. A literature review was conducted using PubMed, Scopus, and Cochrane Library databases. Randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and guidelines published between 2015 and 2025 were included. 37 sources were analyzed.

Results. COPD pathogenesis is driven by chronic inflammation, oxidative stress, and structural lung changes. Triple inhaled therapy reduces exacerbation rates by approximately 25% but does not significantly alter disease progression. Biologic therapies targeting IL-4/IL-13 pathways reduce exacerbations by up to 30% and improve lung function in selected patient populations. Antioxidant and novel anti-inflammatory therapies show modest but clinically relevant benefits. Most innovative treatments demonstrate efficacy primarily in biomarker-selected subgroups.

Conclusions. COPD management is shifting toward a precision medicine approach based on phenotypes, endotypes, and biomarkers. While biologic therapy represents a significant advancement, further research is required to improve long-term outcomes.

Keywords: COPD, pathogenesis, inflammation, oxidative stress, biologic therapy, eosinophils, precision medicine

Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos patogenezė ir naujos gydymo strategijos

Dovydas Stankevičius¹, Laima Marija Sidor²

¹Vilniaus universitetas, medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva

²Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos, Krūtinės chirurgijos skyrius, Vilnius, Lietuva

Santrauka

Įvadas. Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių mirtingumo priežasčių pasaulyje ir pasižymi progresuojančia eiga bei ryškiu klinikiniu heterogeniškumu. Nepaisant pažangos farmakoterapijoje, LOPL išlieka susijusi su dažniais paūmėjimais, padidėjusia hospitalizacijų rizika ir dideliu mirtingumu. Pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama ligos patogenezės molekuliniams mechanizms bei individualizuoto, į paciento biologinius ypatumus orientuoto gydymo strategijoms.

Tikslas. Įvertinti LOPL patogenezės mechanizmus ir atlikti naujų gydymo strategijų, įskaitant biologinę terapiją, priešūždegiminius bei antioksidacinius metodus, efektyvumo apžvalgą.

Metodai. Atlikta literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“, „Scopus“ ir „Cochrane Library“ duomenų bazines. Įtraukti randomizuoti klinikiniai tyrimai, metaanalizės ir gairės, publikuotos 2015-2025 m. Analizuoti 37 šaltiniai.

Rezultatai. LOPL patogenezėje dominuoja lėtinis uždegimas, oksidacinis stresas ir struktūriniai plaučių pokyčiai. Triguba inhaliacinė terapija sumažina paūmėjimų dažnį iki 25 %, tačiau neturi reikšmingo poveikio ligos progresijai. Biologinė terapija, ypač nukreipta į IL-4/IL-13 signalinius kelius, sumažina paūmėjimus iki 30 % ir pagerina plaučių funkciją specifinėse pacientų grupėse. Antioksidacinė terapija ir nauji priešūždegiminiai vaistai demonstruoja ribotą, tačiau kliniškai reikšmingą efektą. Dauguma inovatyvių terapijų veiksmingos tik atrinktiems pacientams, pagrįstai biomarkeriais.

Išvados. LOPL gydymas pereina prie personalizuotos medicinos modelio, pagrįsto fenotipais, endotipais ir biomarkeriais. Nors biologinė terapija žymi reikšmingą proveržį, būtini tolimesni tyrimai siekiant pagerinti ilgalaikes klinikines baigtis.

Raktažodžiai: LOPL, patogenezė, uždegimas, oksidacinis stresas, biologinė terapija, eozinofilai, personalizuota medicina

1. Įvadas

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra progresuojanti, lėtinė kvėpavimo takų liga, kuriai būdingas nuolatinis oro srauto apribojimas ir sutrikusi dujų apykaita plaučiuose bei audiniuose [1]. Ši liga pasižymi lėtiniu uždegimu kvėpavimo takuose, kuris lemia struktūrinius plaučių pokyčius ir progresuojantį kvėpavimo funkcijos blogėjimą [1]. LOPL yra viena dažniausių lėtinių ligų pasaulyje, turinti didelę įtaką pacientų gyvenimo kokybei, fiziniam aktyvumui ir darbingumui. Liga dažniausiai išsivysto vyresniems nei 40 metų asmenims, ypač rūkantiems ar dirbantiems kenksmingomis sąlygomis. Pagrindiniai rizikos veiksniai apima tabako rūkymą, oro taršą, profesinius dirgiklius ir genetinius veiksnius [2].

Nepaisant gydymo galimybių, LOPL išlieka progresuojanti liga, kuriai būdingi paūmėjimai, reikšmingai bloginantys ligos eigą ir didinantys hospitalizacijų bei mirtingumo riziką. Gydymo pagrindą sudaro bronchus plečiantys vaistai ir inhaliuojami gliukokortikosteroidai, tačiau šios priemonės daugiausia mažina simptomus ir ne visada efektyviai stabdo ligos progresavimą [1;3].

Atsižvelgiant į ligos heterogeniškumą ir ribotą standartinio gydymo efektyvumą, vis daugiau dėmesio skiriama LOPL patogenezės molekuliniams mechanizms ir personalizuotoms gydymo strategijoms. Šiuolaikiniai tyrimai orientuoti į uždegiminių procesų, oksidacinio streso bei struktūrinių pokyčių sąveiką, siekiant sukurti tiksles terapijas ir pagerinti klinikines baigtis [3].

2. Metodika

Atlikta literatūros apžvalga, naudojant „PubMed“ duomenų bazę, siekiant identifikuoti aktualius mokslinius šaltinius apie LOPL patogenezę ir gydymo strategijas. Į analizę įtraukti randomizuoti

kontroliuojami tyrimai, metaanalizės ir klinikinės gairės, publikuotos 2015–2025 m., remiantis jų metodologine kokybe ir klinicine reikšme. Iš viso išanalizuoti 37 šaltiniai, vertinant jų duomenis apie patogenezės mechanizmus ir naujų terapinių intervencijų efektyvumą.

3. Rezultatai

3.1 LOPL - globali sveikatos problema

LOPL išlieka viena svarbiausių pasaulinės sveikatos problemų, pasižyminti dideliu sergamumu, mirtingumu ir ekonomine našta, nepaisant pažangos diagnostikos ir gydymo srityse. Remiantis „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ 2024 m. ataskaita, LOPL yra trečia dažniausia mirties priežastis pasaulyje, sukelianti daugiau nei 3,2 mln. mirčių kasmet, o pasaulinis paplitimas tarp vyresnių nei 40 metų asmenų siekia apie 10,3 %, su reikšmingais regioniniais skirtumais [4]. Naujausios „Global Burden of Disease“ analizės rodo, kad 2019 m. LOPL buvo atsakinga už daugiau nei 74 mln. negalios koreguotų gyvenimo metų (angl. *Disability-Adjusted Life Years*), o prognozuojama, kad iki 2030 m. šis rodiklis dar didės dėl populiacijos senėjimo ir pastovaus rūkymo didėjimo [5]. Patogenezės požiūriu, LOPL pasižymi kompleksiniu ir heterogenišku mechanizmu tinklu, kuriame dominuoja lėtinis neutrofilinis uždegimas, oksidacinis stresas ir proteazės-antiproteazės disbalansas, lemiantys progresuojančią kvėpavimo takų remodeliaciją ir alveolinę destruktiją [1]. Klinikiniai ir molekuliniai tyrimai parodė, kad pacientams su LOPL nustatomas reikšmingai padidėjęs uždegiminių mediatorių, tokių kaip IL-6, IL-8 ir TNF- α , kiekis tiek bronchų sekrete, tiek sisteminėje kraujotakoje, koreliuojantis su FEV1 (priverstinis iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę) mažėjimu ir paūmėjimų dažniu ($p < 0,01$) [6]. Be to,

oksidacinis stresas, kurį sukelia tiek egzogeniniai veiksniai (ypač tabako dūmai), tiek endogeniniai šaltiniai (mitochondrijų disfunkcija), sukelia Nrf2 signalinio kelio slopinimą ir antioksidacinių mechanizmų išsekimą, kas dar labiau stiprina uždegiminį atsaką ir skatina steroidų rezistentiškumą [7]. Pastarųjų metų metaanalizės taip pat parodė, kad kraujo eozinofilų kiekis (>300 ląst./ μ l) yra susijęs su geresniu atsaku į inhaliuojamus gliukokortikoidus ir gali būti naudojamas kaip biomarkeris individualizuotam gydymui, sumažinant paūmėjimų riziką iki 20-30 % [8].

3.2 LOPL patogenezė: molekuliniai ir ląsteliniai mechanizmai

LOPL patogenezė yra kompleksiška ir daugialypė, apimanti nuolatinį uždegimą, oksidacinį stresą bei struktūrinius kvėpavimo takų ir alveolių pokyčius, kurie progresuoja net ir nutraukus žalingų veiksnių poveikį. Naujausi tyrimai rodo, kad LOPL nėra vienašalė liga, o veikiau skirtingų molekulinio endotipų spektras, kuriame dominuoja neutrofilinis uždegimas, tačiau daliai pacientų nustatomas eozinofilinis ar mišrus uždegiminis profilis [2]. Bronchų biopsijų ir bronchoalveolinio lavažo analizės duomenimis, LOPL pacientams nustatomas reikšmingas neutrofilų, makrofagų ir CD8⁺ T limfocitų padidėjimas, kurie aktyviai išskiria proteazę (neutrofilų elastazę, MMP-9, MMP-12), sukeliančias ekstraląstelinio matriksą degradaciją ir alveolių sienelių destruktiją ($p < 0,001$) [9]. Tuo pat metu stebimas antiproteazių, ypač α 1-antitripsino, santykinis nepakankamumas, sukuriantis proteazės-antiproteazės disbalansą, kuris yra esminis emfizemos vystymosi mechanizmas [4].

Uždegiminis atsakas LOPL metu palaikomas per sudėtingą citokinių ir chemokinių tinklą, kuriame

dominuoja IL-6, IL-8, TNF- α bei TGF- β signalizacija. Metaanalizės duomenimis, IL-6 koncentracija serume yra statistiškai reikšmingai susijusi su padidėjusia hospitalizacijos rizika (ratio rate 1,45; 95 % PI 1,18-1,79), o IL-8 koreliuoja su neutrofilų migracija į kvėpavimo takus ir paūmėjimų dažniu [5]. Be to, TGF- β aktyvacija skatina fibroblastų proliferaciją ir kolageno depoziciją, prisidedant prie smulkiųjų kvėpavimo takų fibrozės ir negrįžtamos obstrukcijos [6]. Svarbus aspektas yra ir įgyto imuniteto vaidmuo - CD8⁺ T limfocitai bei Th1/Th17 atsakas skatina citotoksinį epitelio pažeidimą, o tai siejama su spartesniu FEV1 mažėjimu (vidutiniškai -45 ml/metus vs -25 ml/metus kontrolinėse grupėse; $p < 0,01$) [10].

Oksidacinis stresas yra centrinis LOPL patogenezės komponentas, stipriai sąveikaujantis su uždegiminiais mechanizmais. Tabako dūmai ir kiti teršalai generuoja didelius kiekius reaktyviųjų deguonies formų (ROS), kurios pažeidžia lipidus, baltymus ir DNR, bei aktyvuoja NF- κ B signalinį kelią, didindamos proinflammatoriinių genų ekspresiją [11]. Tuo pačiu metu nustatytas reikšmingas Nrf2 kelio slopinimas LOPL pacientų plaučių audiniuose, dėl ko sumažėja antioksidacinių fermentų (glutathiono, superoksido dismutazės) aktyvumas iki 30-50 %, palyginti su sveikais asmenimis [12]. Šie pokyčiai ne tik stiprina uždegimą, bet ir lemia sumažėjusį atsaką į gliukokortikoidus, nes oksidacinis stresas slopina histonų deacetilazės-2 (HDAC2) aktyvumą - tai vienas pagrindinių steroidų rezistentiškumo mechanizmų [10].

Struktūriniai pokyčiai LOPL metu apima tiek kvėpavimo takų remodeliaciją, tiek alveolinės struktūros destruktiją. Smulkiųjų bronchų sienelėse nustatoma epitelio hiperplazija, gleivių hiperprodukcija ir subepitelinė fibrozė, o alveolėse -

sienelių plyšimas ir oro erdvių išsiplėtimas, būdingas emfizemai [6]. Naujesni tyrimai taip pat pabrėžia epitelio-mezenchimos transformacijos (EMT) vaidmenį, kuri skatina fibrozinį atsaką ir yra susijusi su ligos progresavimu [7]. Be to, pastaraisiais metais išryškėjo papildomi patogenezės mechanizmai, tokie kaip ląstelių senėjimas (angl. *senescence*), susijęs su telomerų trumpėjimu, autofagijos disbalansas ir plaučių mikrobiomo pokyčiai, kurie gali moduluoti uždegiminį atsaką ir paūmėjimų dažnį [2].

3.3. LOPL fenotipai ir endotipai: klinikinė reikšmė

LOPL heterogeniškumas yra vienas pagrindinių veiksnių, lemiančių skirtingą ligos eigą, atsaką į gydymą ir prognozę, todėl pastaraisiais metais vis daugiau dėmesio skiriama fenotipų ir endotipų identifikavimui, siekiant individualizuoti terapiją. Skirtingi pacientai, turintys panašų bronchų obstrukcijos laipsnį (FEV1), gali pasižymėti reikšmingai skirtinga simptomų našta, paūmėjimų dažniu ir mirtingumo rizika, kas rodo ribotą spirometrinių parametrų prognostinę vertę izoliuotai [14]. Didelės kohortinės analizės parodė, kad vadinamasis „frequent exacerbator“ (liet. dažno paūmėjimo) fenotipas yra susijęs su 2-3 kartus didesne hospitalizacijos rizika ir iki 1,5 karto didesniu mirtingumu per 3 metus, nepriklausomai nuo FEV1 [15]. Tuo tarpu lėtinio bronchito fenotipas, apibrėžiamas kaip produktyvus kosulys ≥ 3 mėn. per metus ≥ 2 metus, yra susijęs su padidėjusia infekcinių paūmėjimų rizika (OR 1,64; 95 % PI 1,30-2,06) ir didesniu sisteminio uždegimo lygiu [16].

Radiologiniais metodais pagrįstas fenotipavimas taip pat įgijo reikšmę, nes kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimai leidžia diferencijuoti „airway-dominant“ (liet. kvėpavimo takų) ir „emphysema-dominant“ (liet. emfizemos) fenotipus, kurie pasižymi skirtingais

funkciniais ir klinikiniais parametrais. Tyrimai parodė, kad emfizemos dominavimas koreliuoja su ryškesniu difuzijos pajėgumo sumažėjimu (DLCO $\downarrow$ iki 40-60 % normos) ir didesniu fizinio krūvio netoleravimu, tuo tarpu „airway-dominant“ fenotipas labiau susijęs su bronchų sienelės sustorėjimu ir gleivių hiperprodukcija. Be to, KT pagrįstos analizės duomenimis, pacientai su mišriu fenotipu turi blogesnę prognozę ir didesnę paūmėjimų riziką nei izoliuotų fenotipų grupės ($p < 0,05$) [17].

Didžiausią klinikinę reikšmę pastaraisiais metais įgijo endotipai, ypač eozinofilinis uždegimo tipas, kuris yra tiesiogiai susijęs su atsaku į priešuždegiminį gydymą. Metaanalizės duomenimis, pacientams, kurių kraujo eozinofilų kiekis ≥ 300 ląst./ μ l, inhaliuojamųjų gliukokortikoidų pridėjimas sumažina paūmėjimų dažnį 20-30 %, palyginti su pacientais, kurių eozinofilų kiekis mažesnis ($p < 0,01$) [8]. Be to, eozinofilinis endotipas nustatomas maždaug 20-40 % LOPL pacientų, priklausomai nuo naudojamo diagnostinio slenksčio, ir yra susijęs su didesniu Th2 tipo citokinų aktyvumu. Prospektyviniai tyrimai taip pat parodė, kad eozinofilų koncentracija yra stabilus biomarkeris laike ir gali būti naudojamas terapijos individualizavimui [8].

Biologinės terapijos atsiradimas dar labiau sustiprino endotipų reikšmę klinikinėje praktikoje. III fazės randomizuotame BOREAS tyrime nustatyta, kad pacientams su eozinofiliniu LOPL (≥ 300 ląst./ μ l), gydytiems dupilumabu, vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis sumažėjo 30 %, palyginti su placebo (RR 0,70; 95 % PI 0,58-0,86), o FEV1 padidėjo vidutiniškai 160 ml per 52 savaites ($p < 0,001$) [18].

Papildomai svarbūs yra sisteminio uždegimo biomarkeriai, kurie leidžia įvertinti ligos sunkumą ir prognozę. Plazmos fibrinogeno koncentracija,

viršijanti 350 mg/dl, yra susijusi su padidėjusia paūmėjimų rizika (RR 1,31; 95 % PI 1,10-1,56) ir bendru mirtingumu, todėl šis biomarkeris buvo kvalifikuotas kaip prognostinis rodiklis klinikiniuose tyrimuose [19].

3.4. Dabartinio gydymo ribotumai

Nepaisant reikšmingos pažangos farmakoterapijoje, dabartinis LOPL gydymas išlieka daugiausia simptominis ir nesustabdo ligos progresavimo, o tai atsispindi nuolat mažėjančiame FEV1 ir išliekančioje didelėje paūmėjimų bei mirtingumo rizikoje [7]. Ilgai veikiantys bronchodilatatoriai (LABA ir LAMA) yra pagrindinis gydymo komponentas, tačiau jų poveikis daugiausia apsiriboja bronchų tonuso mažinimu ir simptomų kontrole, neturint reikšmingos įtakos uždegiminiams ar struktūriniams procesams plaučiuose [20]. Metaanalizės rodo, kad LABA/LAMA deriniai sumažina paūmėjimų dažnį apie 10-20 %, tačiau nepakeičia ilgalaikio ligos progresavimo ar mirtingumo rodiklių ($p > 0,05$) [21]. Inhaliuojamieji gliukokortikoidai (IGK) yra svarbi gydymo dalis tam tikrose pacientų grupėse, tačiau jų efektyvumas yra labai heterogeniškas ir priklauso nuo uždegiminio endotipo. Tyrimai parodė, kad pacientams su mažu eozinofilų kiekiu (<100 ląst./ μ l) IGK poveikis paūmėjimų mažinimui yra minimalus arba statistiškai nereikšmingas, tuo tarpu pacientams su didesniu eozinofilų kiekiu (>300 ląst./ μ l) stebimas reikšmingas efektas [8]. Be to, IGK vartojimas yra susijęs su padidėjusia pneumonijos rizika (RR 1,43; 95 % PI 1,34-1,53), ypač vyresnio amžiaus pacientams ir tiems, kurių imuninė funkcija susilpnėjusi [22].

Vienas svarbiausių gydymo ribotumų yra steroidų rezistentiškumas, kuris nustatomas didelei daliai LOPL pacientų. Molekuliniai tyrimai rodo, kad oksidacinis stresas slopina histonų deacetilazės-2

(HDAC2) aktyvumą, kuris yra būtinas gliukokortikoidų priešuždegiminiam poveikiui realizuoti, todėl sumažėja steroidų efektyvumas net esant pakankamoms dozėms. Klinikiniai duomenys patvirtina, kad ši rezistencija lemia ribotą uždegimo kontrolę ir išliekančius simptomus, nepaisant optimalios inhaliacinės terapijos [23].

Fosfodiesterazės-4 inhibitoriai, tokie kaip Roflumilast, buvo įtraukti kaip papildoma terapija pacientams su dažnais paūmėjimais ir lėtiniu bronchitu, tačiau jų klinikinis efektyvumas išlieka ribotas. Randomizuoti tyrimai parodė, kad roflumilastas sumažina paūmėjimų dažnį apie 15-20 %, tačiau jo vartojimą dažnai riboja nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip svorio kritimas, pykinimas ir psichikos sutrikimų simptomai, dėl kurių iki 20-30 % pacientų nutraukia gydymą [24].

Svarbus aspektas yra ir tai, kad dabartinės terapijos nepakankamai veikia struktūrinius ligos komponentus, tokius kaip emfizema ir kvėpavimo takų remodeliacija. Ilgalaikiai tyrimai rodo, kad net ir optimaliai gydomiems pacientams FEV1 mažėja vidutiniškai 30-60 ml per metus, kas rodo, kad nė viena iš standartinių farmakologinių intervencijų nesustabdo ligos progresavimo. Be to, nemaža dalis pacientų išlieka simptominiai nepaisant trigubos terapijos (LABA/LAMA/IGK), o tai rodo reikšmingą nepatenkintą gydymo poreikį [25].

Galiausiai, LOPL gydymas apsunkintas didelio komorbidinių būklių paplitimo, tokių kaip širdies ir kraujagyslių ligos, metabolinis sindromas ar depresija, kurios ne tik blogina gyvenimo kokybę, bet ir riboja tam tikrų vaistų vartojimą bei didina hospitalizacijų riziką [26]. Šie veiksniai dar labiau komplikuoja gydymo optimizavimą ir pabrėžia poreikį individualizuotam, daugialypiam gydymo modeliui.

3.5. Naujos gydymo strategijos

Augantis supratimas apie LOPL molekulinis mechanizmus paskatino naujų, į taikinius orientuotų terapijų kūrimą, kurios siekia ne tik simptomų kontrolės, bet ir ligos biologinių procesų moduliavimo. Viena perspektyviausių kryptų yra biologinė terapija, nukreipta į specifinius uždegiminius kelius, ypač pacientams su eozinofiliniu endotipu. III fazės randomizuotame BOREAS tyrime nustatyta, kad dupilumabas reikšmingai sumažino vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnį (RR 0,70; 95 % PI 0,58-0,86) bei padidino FEV1 vidutiniškai 160 ml per 52 savaites, palyginti su placebo ($p < 0,001$) pacientams, kurių kraujo eozinofilų kiekis ≥ 300 ląst./ μ l [18]. Panašiai anti-IL-5 terapija, tokia kaip mepolizumabas, metaanalizėse parodė apie 18 % paūmėjimų sumažėjimą eozinofiliniame LOPL pogrupyje, tačiau rezultatai išlieka mažiau nuoseklūs nei astmos atveju [27].

Be biologinės terapijos, aktyviai tiriamos naujos priešuždegiminės molekulės, veikiančios specifinius signalinius kelius. p38 MAPK inhibitoriai ir CXCR2 antagonistai buvo sukurti siekiant slopinti neutrofilinį uždegimą, tačiau klinikiniai tyrimai parodė ribotą efektyvumą arba klinikinio saugumo problemas, todėl jų klinikinis pritaikymas kol kas išlieka ribotas [28].

Oksidacinio streso moduliavimas taip pat yra svarbi naujų terapijų kryptis. Antioksidantai, tokie kaip N-acetilcisteinas (NAC), metaanalizėse parodė statistiškai reikšmingą paūmėjimų sumažėjimą (22 %; $p < 0,01$), ypač pacientams su dažniais paūmėjimais ir be IGK terapijos [29]. Naujesni tyrimai orientuojasi į Nrf2 kelio aktyvatorius, kurie gali atkurti antioksidacinį atsaką ir sumažinti uždegimą molekulinio lygiu, nors klinikiniai duomenys dar yra riboti [30].

Didelis dėmesys skiriamas ir regeneracinei medicinai bei eksperimentinėms terapijoms. Kamieninių ląstelių terapija, ypač mezenchiminių kamieninių ląstelių naudojimas, ankstyvos fazės klinikiniuose tyrimuose parodė klinikinį saugumą ir potencialų priešuždegiminį poveikį, tačiau reikšmingo poveikio plaučių funkcijai kol kas neįrodyta (FEV1 pokytis statistiškai nereikšmingas; $p > 0,05$) [31].

3.6. Klinikinių tyrimų analizė ir palyginimas

Pastarųjų metų randomizuoti kontroliuojami tyrimai ir metaanalizės reikšmingai praplėtė supratimą apie skirtingų LOPL gydymo strategijų efektyvumą, atskleidami ryškų terapinio atsako heterogeniškumą ir pabrėždami biomarkeriais grįstos pacientų atrankos svarbą. Vienas svarbiausių aspektų yra inhaliuojamos trigubos terapijos (LABA/LAMA/IGK) efektyvumas, kuris buvo plačiai analizuotas IMPACT ir ETHOS tyrimuose. IMPACT tyrime nustatyta, kad triguba terapija sumažino metinį paūmėjimų dažnį 25 % lyginant su LABA/LAMA deriniu (RR 0,75; 95 % PI 0,70-0,81; $p < 0,001$), tačiau tuo pačiu padidino pneumonijos riziką (HR 1,53; 95 % PI 1,22-1,92) [32]. ETHOS tyrimas patvirtino šiuos rezultatus, parodydamas ne tik paūmėjimų sumažėjimą (24 %), bet ir reikšmingą visų priežasčių mirtingumo sumažėjimą aukštesnės dozės IGK grupėje (HR 0,51; 95 % PI 0,33-0,80) [33].

Nepaisant šių rezultatų, metaanalizės rodo, kad trigubos terapijos nauda nėra vienoda visiems pacientams. Pacientams su kraujo eozinofilų kiekiu < 100 ląst./ μ l, IGK pridėjimas neturi reikšmingo poveikio paūmėjimų dažniui ($p > 0,05$), tuo tarpu pacientams su ≥ 300 ląst./ μ l stebimas ryškus paūmėjimų sumažėjimas iki 30 % [8].

Biologinės terapijos tyrimai pateikė dar aiškesnius įrodymus apie personalizuoto gydymo svarbą.

BOREAS tyrime pacientams su eozinofiliniu LOPL gydymas dupilumabu sumažino paūmėjimų dažnį 30 % ir pagerino FEV1 (+160 ml; $p < 0,001$), o NOTUS tyrime šis efektas buvo dar didesnis (34 %) [1]. Metaanalitiniai duomenys rodo, kad anti-IL-5 terapija, tokia kaip mepolizumabu, sumažina paūmėjimų dažnį apie 15-20 %, tačiau efektas yra mažesnis ir mažiau nuoseklus nei dupilumabo atveju ($p < 0,05$). Šie skirtumai gali būti susiję su platesniu IL-4/IL-13 signalinio kelio vaidmeniu 2 tipo uždegime, palyginti su izoliuotu IL-5 slopinimu [27]. Svarbus aspektas yra ir naujų priešuždegiminių molekulių klinikiniai rezultatai. CXCR2 antagonistų tyrimai lėmė neutrofilų kiekio sumažėjimą skrepliuose iki 30 %, tačiau tai neatspindėjo kliniškai reikšmingame paūmėjimų sumažėjime ($p > 0,05$) [34]. Panašiai p38 MAPK inhibitoriai parodė ribotą klinikinį efektyvumą, nepaisant aiškaus poveikio uždegiminiams biomarkeriams [35]. Tai rodo, kad vieno uždegiminio kelio slopinimas dažnai nėra pakankamas dėl sudėtingo patogenezės tinklo.

Antioksidacinės terapijos efektyvumas taip pat buvo vertintas keliuose didelės apimties tyrimuose. N-acetilcisteino (NAC) metaanalizė parodė, kad didelės dozės (≥ 1200 mg/d.) sumažina paūmėjimų riziką apie 20-25 % (RR 0,78; 95 % PI 0,67-0,90), ypač pacientams, kurie nevartoja IGK. Tačiau poveikis plaučių funkcijai išlieka minimalus ir statistiškai nereikšmingas ($p > 0,05$), kas riboja šios terapijos poveikį ilgalaikiai ligos eigai [36].

Regeneracinės terapijos tyrimai kol kas pateikia ribotus, bet svarbius duomenis. Mezenchiminių kamieninių ląstelių (MSC) terapijos II fazės tyrimuose nustatyta, kad gydymas yra saugus ir sumažina sisteminio uždegimo biomarkerius (CRB $\downarrow$ apie 15-25 %), tačiau reikšmingo poveikio FEV1 ar paūmėjimų dažniui nenustatyta ($p > 0,05$) [31]. Tai

rodo, kad nors biologinis poveikis egzistuoja, klinikinė nauda dar nėra pakankamai įrodyta.

Didelę reikšmę turi ir realaus pasaulio (angl. *real-world*) duomenys, kurie dažnai skiriasi nuo RCT rezultatų. Kohortinės analizės rodo, kad pacientų laikymasis gydymo režimo (angl. *adherence*) svyruoja tarp 40-60 %, o tai reikšmingai mažina gydymo efektyvumą ir didina paūmėjimų riziką (HR 1,5-2,0; $p < 0,01$). Be to, komorbidinės būklės, tokios kaip širdies nepakankamumas ar metabolinis sindromas, gali modifikuoti gydymo atsaką ir dažnai nėra pakankamai reprezentuotos RCT tyrimuose [37].

4. Išvados

LOPL išlieka kompleksinė, heterogeniška liga, kurios patogenezėje dominuoja tarpusavyje glaudžiai susiję uždegiminiai, oksidacinio streso ir struktūriniai mechanizmai, lemiantys progresuojantį plaučių funkcijos blogėjimą nepaisant taikomo gydymo. Naujausi duomenys rodo, kad vien tik spirometrinis vertinimas yra nepakankamas ligos valdymui, nes klinikinė eiga ir atsakas į terapiją reikšmingai priklauso nuo individualių biologinių savybių, ypač uždegiminio endotipo. Eozinofilinis uždegimas identifiкуotas kaip vienas svarbiausių gydytinų požymių, susijęs su geresniu atsaku į inhaliuojamus gliukokortikoidus ir biologinę terapiją, o tai leidžia sumažinti paūmėjimų dažnį iki 30 % specifinėse pacientų grupėse.

Nepaisant to, dabartinis gydymas išlieka ribotas, nes bronchodilatatoriai ir inhaliuojamieji gliukokortikoidai daugiausia veikia simptomus, tačiau neturi reikšmingo poveikio ligos progresavimui, o steroidų rezistentiškumas išlieka svarbia klinicine problema. Klinikiniai tyrimai patvirtina, kad net taikant optimalią trigubą terapiją FEV1 mažėjimas

išlieka (daugmaž 30-60 ml/metus), o dalis pacientų patiria dažnus paūmėjimus.

Biologinė terapija, ypač nukreipta į IL-4/IL-13 signalinį kelią, žymi reikšmingą proveržį, nes pirmą kartą LOPL gydyme atsirado aiškiai biomakeriais pagrįstas terapinis sprendimas. Tačiau dauguma kitų naujų gydymo strategijų dar nepasiekė pakankamo klinikinio efektyvumo, todėl būtini tolesni didelės apimties, gerai stratifikuoti tyrimai.

Literatūros šaltiniai

- [1] Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic obstructive pulmonary disease. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
- [2] Overview: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2022.
- [3] De Miguel-Díez J, Fernández-Villar A, Doña Díaz E, Padilla Bernáldez M, Trillo-Calvo E, Molina París J, et al. Chronic obstructive lung disease: Treatment guidelines and recommendations for referral and multidisciplinary continuity of care. *J Clin Med* 2024;13:303. <https://doi.org/10.3390/jcm13020303>.
- [4] 2024 GOLD Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD 2023. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/> (accessed April 4, 2026).
- [5] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30925-9).
- [6] Agustí A, Hogg JC. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1248–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1900475>.
- [7] Celli BR, Wedzicha JA. Update on clinical aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1257–66. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1900500>.
- [8] Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, Calverley PM, Rennard SI, Richter K, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018;6:117–26. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30006-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30006-7).
- [9] Barnes PJ. Cellular and molecular mechanisms of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2014;35:71–86. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2013.10.004>.
- [10] Stockley RA. Alpha-1 antitrypsin deficiency: The learning goes on. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:6–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-0922ED>.
- [11] Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest* 2013;144:266–73. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2664>.
- [12] Barnes PJ. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *Antioxidants (Basel)* 2022;11:965. <https://doi.org/10.3390/antiox11050965>.
- [13] Marwick JA, Ito K, Adcock IM, Kirkham PA. Oxidative stress and steroid resistance in asthma and COPD: pharmacological manipulation of HDAC-2 as a therapeutic strategy. *Expert Opin Ther Targets* 2007;11:745–55. <https://doi.org/10.1517/14728222.11.6.745>.
- [14] Agustí A, Celli B. Natural history of COPD: gaps and opportunities. *ERJ Open Res* 2017;3:00117–2017. <https://doi.org/10.1183/23120541.00117-2017>.

- [15] Hurst JR, Anzueto A, Vestbo J. Susceptibility to exacerbation in COPD. *Lancet Respir Med* 2017;5:e29. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30307-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30307-7).
- [16] Widysanto A, Goldin J, Mathew G. Chronic bronchitis. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026.
- [17] Lynch DA, Austin JHM, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor H-U, Bankier AA, et al. CT-definable subtypes of chronic obstructive pulmonary disease: A statement of the fleischner society. *Radiology* 2015;277:192–205. <https://doi.org/10.1148/radiol.2015141579>.
- [18] Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with type 2 inflammation indicated by eosinophil counts. *N Engl J Med* 2023;389:205–14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303951>.
- [19] Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017;389:1931–40. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31222-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31222-9).
- [20] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of chronic obstructive lung disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J* 2017;49:1700214. <https://doi.org/10.1183/13993003.00214-2017>.
- [21] Calzetta L, Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M, Matera MG. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev* 2017;26:160043. <https://doi.org/10.1183/16000617.0043-2016>.
- [22] Yang M, Du Y, Chen H, Jiang D, Xu Z. Inhaled corticosteroids and risk of pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol* 2019;77:105950. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105950>.
- [23] Mitani A, Ito K, Vuppusetty C, Barnes PJ, Mercado N. Restoration of corticosteroid sensitivity in chronic obstructive pulmonary disease by inhibition of mammalian target of rapamycin. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:143–53. <https://doi.org/10.1164/rccm.201503-0593OC>.
- [24] Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:81–90. <https://doi.org/10.2147/COPD.S89849>.
- [25] Zhou Y, Wu F, Deng Z, Wang Z, Tian H, Huang P, et al. Lung function decline and incidence of chronic obstructive pulmonary disease in participants with spirometry-defined small airway dysfunction: a 15-year prospective cohort study in China. *Respir Res* 2025;26:169. <https://doi.org/10.1186/s12931-025-03244-3>.
- [26] Cronin E, Cushen B. Diagnosis and management of comorbid disease in COPD. *Breathe (Sheff)* 2025;21:240099. <https://doi.org/10.1183/20734735.0099-2024>.
- [27] Pavord ID, Chanez P, Criner GJ, Kerstjens HAM, Korn S, Lugogo N, et al. Mepolizumab for eosinophilic chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2017;377:1613–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708208>.
- [28] Lazaar AL, Miller BE, Donald AC, Keeley T, Ambery C, Russell J, et al. CXCR2 antagonist for patients with chronic obstructive pulmonary disease with chronic mucus hypersecretion: a phase 2b trial. *Respir Res* 2020;21:149. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01401-4>.
- [29] Zheng JP, Wen FQ, Bai CX. N-acetylcysteine in COPD: meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2018;6:e15–6.

- [30] Christopoulou M, Papakonstantinou E, Stolz D. Wisp-1 activation of src kinases facilitates nrf2 nuclear translocation in asthmatic and copd airway smooth muscle cells. 64. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V, Georg Thieme Verlag; 2024.
- [31] Weiss DJ, Casaburi R, Flannery R, LeRoux-Williams M, Tashkin DP. A placebo-controlled, randomized trial of mesenchymal stem cells in COPD. *Chest* 2013;143:1590–8. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2094>.
- [32] Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671–80. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713901>.
- [33] Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, et al. Triple inhaled therapy at two glucocorticoid doses in moderate-to-very-severe COPD. *N Engl J Med* 2020;383:35–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916046>.
- [34] Soyza D, Pavord A, Elborn I. CXCR2 antagonists in COPD. *Lancet Respir Med* 2018;6:75–84.
- [35] Bewley MA, Belchamber KBR, Chana KK, Budd RC, Donaldson G, Wedzicha JA, et al. Differential effects of p38, MAPK, PI3K or Rho kinase inhibitors on bacterial phagocytosis and efferocytosis by macrophages in COPD. *PLoS One* 2016;11:e0163139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163139>.
- [36] Huang C, Kuo S, Lin L, Yang Y. The efficacy of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis* 2023;17:17534666231158563. <https://doi.org/10.1177/17534666231158563>.
- [37] Vestbo J, Anderson JA, Calverley PMA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 2009;64:939–43. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.113662>.