# CYSTICKÁ FIBRÓZA

**MUDr. Petr Jakubec**
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP, Olomouc

**Cystická fibróza je nejčastější letální autozomálně recesivní choroba v indoevropské populaci. Nejzávažnější patologické změny jsou lokalizovány v dýchacích cestách, plicích a pankreatu, ale postihuje i ostatní části gastrointestinálního systému, pohlavní žlázy, kůži a vzácně i srdce. Nejčastější příčinou smrti je poškození plic a kardiorespirační selhání. V minulosti se pacienti s cystickou fibrózou dožívali jen několika let života. Dnes se díky moderní léčbě průměrné dožití pohybuje okolo 35 let života. Velké naděje se vkládají do genové léčby.**
**Klíčová slova: cystická fibróza, CFTR gen, diagnostika, léčba.**

**THE CYSTIC FIBROSIS**
**Cystic fibrosis is the most lethal autosomal recessive disease in Caucasians. The most serious pathological changes are situated in airways, lung and pancreas, but cystic fibrosis afflicts other parts of the digestive tract, genital system and skin. Heart is involved rarely too. The most common cause of death are the lung damage and cardiopulmonary failure. The length of life of CF patients was only a few of years in the past. The average survival is about 35 years owing to management advances today. The gene therapy is great hope to the future.**
**Key words: cystic fibrosis, CFTR gene, diagnostics, management.**

**Interní Med. 2006; 5: 235–239**

## Úvod, etiologie, patofyziologie

Cystická fibróza (CF) (dříve byl užíván i termín mukoviscidóza) je autozomálně recesivní genetické onemocnění, které postihuje hlavně dýchací cesty, plíce, pankreas, ale i některé další orgány. Je nejčastější smrtelnou geneticky podmíněnou chorobou indoevropského obyvatelstva, kde se vyskytuje u jednoho z 2500–3000 narozených dětí (13). Množství nosičů mutované genové alely se odhaduje na 3–4 % celé populace. Naopak u asijských a afrických národů je CF vzácná s incidencí 1/100 000 narozených dětí (11). Ještě v relativně nedávné době byla cystická fibróza onemocněním dětského věku a naprostá většina nemocných umírala v časném dětském věku. V posledních 30 letech se ale zásluhou moderní medicíny situace výrazně změnila. Přestože je CF stále nevyléčitelná choroba, kvalita života a průměrné dožití pacientů s CF se markantně zvýšily. Podstatou choroby je mutace cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genu (CFTR gene), uloženého na dlouhém raménku 7. chromozomu a identifikovaného v roce 1989. Tento gen kóduje stejnojmenný protein cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR (7). Dosud bylo popsáno přes 1350 mutací CFTR genu, které jsou děleny podle mechanizmu poškození struktury resp. funkce CFTR do 5 tříd (12). Toto dělení má i klinický a prognostický význam. Průběh nemoci resp. rozsah plicního postižení je ovlivněn dalšími tzv. „modifikujícími“ geny, které regulují lokální plicní obranné mechanizmy a procesy zánětlivé odpovědi (16). V České republice je jednoznačně nejčastější mutací deltaF508 mutace, tzv. „protoevropská mutace“, která se nachází u 71,6 % všech CF pacientů (19). Další mutace jsou již méně časté (tabulka 1).

Protein CFTR (česky transmembránový regulátor vodivosti) je chloridový kanál umístěný v apikální membráně epiteliálních buněk, který ovlivňuje i jiné membránové proteiny (14). Strukturální nebo funkční porucha CFTR způsobuje alteraci transportů solí přes buněčnou membránu dvěma možnými způsoby: 1) zvýšenou absorpcí sodíku, který s sebou táhne do buněk vodu a dochází k poklesu množství tekutiny v hlenu, mukostáze a poruše mukociliární clearence, 2) defektem transportu chloridových iontů, jejichž koncentrace v hlenu vzrůstá, hlen přestává být hypotonický, a proto nedochází k aktivaci antimikrobiálních peptidů – defenzinů. Tento proces vede k poškození plicních obranných mechanizmů a rozvoji perzistující infekce a zánětu, kterého se účastní hlavně neutrofily. Defektní CFTR mimo toho dysreguluje cytokinovou síť a alteruje sekreční funkci podslizničních žlázových buněk a tím také mění viskozitu a vlastnosti hlenu (1, 17, 6). Protizánětlivá aktivita v dýchacích cestách je neadekvátní díky nedostatečné produkci protizánětlivých cytokinů a snížené činnosti antiproteáz a antioxidačního systému (glutathion). Výsledky současných studií potvrzují názor, že zánět je u CF primárně způsoben defektním CFTR a infekce přistupuje až sekundárně a celý proces tkáňového postižení stupňuje a urychluje.

**Tabulka 1. Mutace CFTR genu v České republice (%)**

| | |
|---|---|
| Delta F508 | 71,57 |
| CFTRdele2,3(21kB) | 4,64 |
| G551D | 4,03 |
| N1303K | 3,02 |
| G542X | 2,22 |
| 1898+1 G A | 2,02 |
| 2143delT | 1,21 |
| R347P | 0,81 |
| W1282X | 0,60 |
| 1717- 1 G A | 0,40 |

## Diagnostika CF

***I/ Klinické podezření*** – na možnost CF musíme diferenciálně diagnosticky myslet u níže uvedených klinických nálezů:

1. ***Chronické sinobronchiální onemocnění*** – recidivující pneumonie a infekty dolních cest dýchacích (DCD), perzistující kolonizace nebo infekce DCD patogeny typickými pro CF: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, chronický produktivní kašel, pískoty, hyperinflace, paličkovité prsty, typické radiologické změny na skiagramu hrudníku a/nebo HRCT plic, přítomnost obstrukční ventilační poruchy jinak nevysvětlitelné.
2. ***Gastrointestinální onemocnění*** – postižení pankreatu (zevní insuficience pankreatu, recidivující pankreatitidy), postižení střeva (mekoniový ileus, syndrom distální střevní obstrukce, prolaps rekta), chronické hepatobiliární onemocnění.
3. ***Malnutrice*** – hubnutí, porucha růstu, steatorrhea, avitaminóza vitaminů rozpustných v tucích, osteopenie, osteoporóza, hypoproteinemické otoky.
4. ***Obstruktivní azoospermie.***
5. ***Syndrom ztráty solí*** – akutní ztráta solí s hypovolemickým šokem, chronická metabolická alkalóza.

***II/ Laboratorní vyšetření*** – jsou nedílnou součástí diagnostiky CF. V současné době jsou používány tři metody:

1. ***Potní test*** – stimulujeme pocení pilokarpinovou iontoforézou a v potu vyšetřujeme koncentraci chloridů. Normální koncentrace chloridů v potu je 10–30 mmol/l, hraniční hodnoty jsou 30–60 mmol/l. Při výsledku nad 60 mmol/l je vyšetření pozitivní. Každý pozitivní potní test musí být ještě jednou zopakován.

| Tabulka 2. Diagnostická kritéria CF |
|---|
| klinické příznaky<br>a/nebo<br>pozitivní rodinná anamnéza<br>a/nebo<br>pozitivní novorozenecký screening |
| + |
| opakovaně pozitivní potní test<br>a/nebo<br>průkaz mutací obou alel CFTR genu<br>a/nebo<br>pozitivní výsledek transepiteliálního rozdílu potenciálů |

2. ***Molekulárně genetické vyšetření*** – vyšetřujeme DNA izolovanou z leukocytů žilní krve. Vyšetření je pozitivní při nálezu mutace obou alel genu CFTR. Geneticky by měli být vyšetřeni i rodiče, sourozenci a pokrevní příbuzní CF pacientů. Genetické vyšetření můžeme použít i v rámci prenatální a preimplantační diagnostiky.
3. ***Transepiteliální rozdíl potenciálů*** – měříme odpověď rozdílu potenciálů na nosní nebo nověji na rektální sliznici po aplikaci isoproterenolu nebo amiloridu.

Pro časnou diagnostiku CF je hledáno validní screeningové vyšetření. V některých zemích provádějí vyšetření imunoreaktivního trypsinu (IRT) ze suché kapky krve novorozence. Při jeho zvýšené hodnotě je indikováno genetické vyšetření. Výsledky ale nejsou jednoznačné. Podezření na CF může také vzniknout při ultrazvukovém vyšetření v 17.–20. týdnu gravidity, u nálezu zvýšené echogenity v břišní krajině plodu jako známky mekoniového ileu. Nejtriviálnější metodou je tzv. „kiss your baby test", kdy by se měl pediatr rutinně ptát matky, jak chutná pot dítěte při políbení na čelíčko.

Mimo typickou formu CF s klinickým postižením jak respiračního, tak gastrointestinálního systému a pozitivním potním testem existuje ještě atypická forma CF. U ní je koncentrace chloridů v potu jen hraniční, klinicky bývá postižen jen systém respirační nebo jen gastrointestinální. V některých případech je přítomna jen nosní polypóza, recidivující sinusitidy, nespecifické plicní postižení (bronchiektázie), chronická idiopatická pankreatitida nebo izolovaná obstruktivní azoospermie. Nelze ale vyloučit, že s postupujícím věkem přejde atypická forma do klinického obrazu typické formy CF.

## Klinický obraz

### A) Novorozenci + kojenci

Typickou známkou CF v tomto období je mekoniový ileus (asi u 10-20 % všech CF novorozenců). Do 48 hodin po narození se objevuje zvracení s příměsí žluči, nafouknutí bříška a pozdní odchod mekonia. Léčba je konzervativní, ale někdy i chirurgická s přechodnou ileostomií. Další projevy CF v tomto věku můžou být protrahovaná novorozenecká žloutenka a malnutrice.

### B) Větší děti, adolescenti a dospělí

#### *1. Respirační systém*

Postižení dýchacích cest a plic je nejzávažnějším projevem CF a je příčinou až 90 % úmrtí u CF. V prvním roce života může probíhat jako těžká bronchiolitida. Ve vyšším věku se objevují recidivující infekty DCD nebo pneumonie s tendencí ke zhoršování příznaků a zkracování období bez známek nemoci. Dochází ke kolonizaci dýchacích cest bakteriálními patogeny a rozvíjí se chronický zánět s exacerbacemi a tvorbou diseminovaných bronchiektázií. Zánět přechází na okolní plicní tkáň s následnou fibrotizací plicního parenchymu a tvorbou emfyzematózních bul. Destrukce plicního parenchymu s hypoxickou plicní vazokonstrikcí vede k sekundární plicní hypertenzi a v konečné fázi k rozvoji cor pulmonale. Ve stadiu dekompenzovaného cor pulmonale je průměr přežití kratší než 8 měsíců. Vážnou komplikací CF je alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA), která doprovází 2–14 % všech případů CF. Jde o hypersenzitivní reakci na inhalované spóry *Aspergilus fumigatus*. K diagnostickým kritériím patří prudké zhoršení celkového stavu a plicních funkcí, pískoty, oboustranné plicní infiltráty na skiagramu hrudníku, zvýšení celkového IgE nad 1000 UI/litr a pozitivní výsledky specifických sérologických vyšetření proti *A. fumigatus*. K dalším komplikacím náleží atelektázy hlenovými zátkami, pneumotorax (obvykle po prasknutí emfyzematózních bul), hemoptýza (nejčastěji ze slizničních cévních plexů v bronchiektáziích). U velké části CF pacientů se objevuje chronická sinusitida s různě těžkým klinickým průběhem. Relativně častá je nosní polypóza – asymptomatická až zcela obturující nosní průduchy.

Ze subjektivních potíží je v popředí pomalu progredující ponámahová dušnost (v terminální fázi klidová) a produktivní kašel s expektorací hlenohnisavého až hnisavého sputa s maximem ráno. Někdy je kašel dráždivý, suchý a někdy omezující pacienta v běžné činnosti a vedoucí k nespavosti. Poslechový nález může být normální, ale většinou slyšíme přízvučné nebo polopřízvučné chrůpky, pískoty a vrzoty event. poslechové oslabení lokalizovaně nebo difuzně. Časté jsou paličkovité prsty a soudkovitý hrudník. V terminálních stadiích CF je přítomna dyspnoe, tachypnoe, auxiliární dýchání, cyanóza a symptomy cor pulmonale. Při funkčním vyšetření plic je nejdříve nalezena obstrukce periferních dýchacích cest, přecházející v klasickou obstrukční ventilační poruchu s hyperinflací plic. V pokročilých fázích CF je častá kombinovaná porucha ventilace. Někteří CF pacienti mají překvapivě normální plicní funkce. Při vyšetření krevních plynů nacházíme nejdříve parciální respirační insuficienci (PRI), která v pokročilých fázích nemoci přechází v globální (GRI). Na skiagramu hrudníku je typickým nálezem emfyzém plic, především retrokardiálně a retrosternálně. Mnohem přesnější je počítačová tomografie s vysokou rozlišovací schopností (HRCT), zvláště v detekci časného a progredujícího plicního postižení. V případech recidivující hemoptýzy je uži-

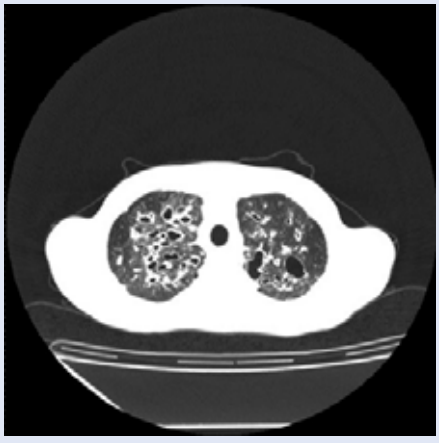
**Obrázek 1. Skiagram hrudníku: typický rentgenový nález plic u cystické fibrózy – retikulární až drobnoložisková kresba, místy splývající ve větší ložiska s maximem v horních a středních plicních polích, více vpravo, adheze bránice bilat, zevní úhly volné, stín srdeční normální velikosti**

tečné angioCT plic a angiografie, které dokáží nalézt krvácející cévu. Bronchoskopie má význam diagnostický i léčebný.

### *Etiologie respirační infekce u CF*

Lokální porucha imunity v DCD způsobuje větší vnímavost CF pacientů k respiračním infektům. Mimo DCD ale nebývají infekce častější než u zdravé populace. Až 40 % všech exacerbací způsobují viry buď samostatně, nebo v kombinaci s bakteriální flórou. Výrazně zhoršují celkový stav a plicní funkce (až o 30 %) a také usnadňují bakteriální kolonizaci dýchacích cest. Tvrdí se, že 60-68 % nových bakteriálních kolonizací se objeví během virové sezóny. Nejčastější jsou viry chřipky typu A, B, *respirační syncyciální virus (RSV)*, virus parainfluenzy, adenoviry a rhinoviry. Pro CF je typická chronická infekce a kolonizace dýchacích cest určitými bakteriálními patogeny. U malých dětí je častá chronická infekce *Haemophilus influenzae* a *Staphylococcus aureus*. V posledních letech roste prevalence meticilin rezistentního *Staphylococcus aureus (MRSA)*, která je v některých CF centrech až 17%. Typickou pro CF je chronická infekce *Pseudomonas aeruginosa (PA)*, kterou nacházíme až u 80 % CF pacientů. Zpočátku je přítomen planktonický (non-mukoidní) typ *PA* poměrně dobře reagující na ATB léčbu. Při pozdní nebo nedostatečné ATB léčbě se ale rychle vyvíjí mukoidní typ *PA*, který je prakticky neeradikovatelný. Důležité je odlišení chronické kolonizace *PA* (přítomnost baktérie v dýchacích cestách po dobu minimálně 6 měsíců) od chronické infekce, kdy je přítomen zánět a/nebo specifická protilátková odpověď. K detekci PA slouží metody kultivační a sérologické, nověji molekulárně biologické (18). Pozitivní protilátky proti *PA* předchází až o rok pozitivní nález *PA* ve sputu (3). Dalším vyloženě specifickým patogenem pro CF je oportunní, multirezistentní bakterie *Burkholderia cepacia (BC)*, která způsobuje chronickou infekci u 4–7 % CF. Infekce *BC* redukuje plicní funkce, zvyšuje morbiditu a mortalitu a je nezávislý negativní prediktor u CF (5). Má tři klinické formy – asymptomatický průběh, progresivní plicní postižení s recidivujícími exacerbacemi a cepacia syndrom. Cepacia syndrom se vyvine až u 20 % všech infekcí *BC* a probíhá jako rychle progredující pneumonie s vysokými horečkami, bakteriemií, splývajícími oboustrannými plicními infiltráty a multiorgánovým selháním. Častější je u CF chronická kolonizace bakterií *Stenotrophomonas maltophilia (SM)* – asi v 10 % případů (9). Není spojena s rychlejším poklesem plicních funkcí ani zkrácením života a léčba je indikována jen při zhoršování klinického stavu bez jiné zjevné příčiny. Dost častá je také infekce netuberkulózními mykobakteriemi (13 % všech CF), z nichž nejvýznamnější je M. abscessus, u kterého je doporučována kombinovaná terapie Amikacin+Cefoxitin+Klaritromycin.

**Obrázek 2. HRCT plic: bronchiektázie s peribronchiálním fibrózním ztluštěním, bulózní změny s výrazným peribulózním fibrózním ztluštěním, retikulace**



## 2. Gastrointestinální systém (GIT)

### *A) Pankreas*

Známky zevní insuficience pankreatu má 85–95 % CF pacientů. Defektní složení pankreatických šťáv vede k obstrukci pankreatických duktů se zánětem a destrukcí acinů. Sekundárně pankreas fibrotizuje a atrofuje a snižuje se tvorba pankreatických enzymů. Pokud klesne produkce enzymů pod 2 % normální hodnoty, objeví se steatorrhea, meteorizmus, bolesti břicha a malnutrice s hubnutím, hypalbuminemií, anemií a příznaky hypovitaminózy vitamínů rozpustných v tucích (A, D, E, K). U pankreaticky suficientních CF pacientů mohou být recidivující pankreatitidy. Diagnosticky se vyšetřuje elastáza I ve stolici (<150 µg/g stolice), tuky ve stolici (> 7 g/72 hodin), méně validní je vyšetření chymotrypsinu ve stolici. Diabetes mellitus u CF (CFRD) se vyvine jen u pankreaticky insuficientních pacientů. Celková prevalence je 12–14 %, ale s prodlužujícím se věkem výskyt stoupá až na více než 25 % u CF pacientů starších 20 let (2). CFRD zhoršuje plicní funkce a zvyšuje mortalitu. V jeho patofyziologii se platňuje jak snížení sekrece inzulinu, tak zvýšená inzulinová rezistence. V diagnostice CFRD je zlatým standardem orální glukózový toleranční test, ale k diagnostickým kritériím patří i hodnoty glykemie nalačno >7,0 mmol/l 2× či víckrát nebo glykemie nalačno >7,0 mmol/l + postprandiální glykemie >11,0 mmol/l.

### *B) Další části GIT*

Častější než u zdravé populace jsou u CF gastroezofageální reflux (GER), gastritida a duodenální peptické vředy. Asi u 5 % pankreaticky insuficientních CF pacientů se rozvíjí distální intestinální obstrukční syndrom (DIOS), kdy dochází k obstrukci v terminálním ileu, céku nebo colon ascendens s křečovitými bolestmi v pravém dolním kvadrantu břicha, hubnutím, nechutenstvím, meteorizmem, flatulencí a zvracením, ale odchod stolice může být zachován. Průběh bývá chronický nebo recidivující s obdobími bez potíží. K diagnóze přispívá mimo fyzikální nález sonografie břicha, nativní RTG břicha, irrigografie event. CT nebo MR břicha. Méně častou komplikací je invaginace tenkého střeva. V roce 1994 bylo popsáno u CF pacientů zúžení lumen tračníku fibrotizujícím procesem – fibrotizující kolonopatií (FK). Předpokládanou příčinou je užívání masivních dávek pankreatické substituce, vysoko překračující hodnoty 10 000 j. lipázy/kg/den. Klinicky připomíná DIOS. Mimo diagnostické metody užívané u DIOS je cenná koloskopie s biopsií sliznice. Frekventnější je u CF prolaps rekta, především u dětí do 5 let věku.

### *C) Žlučové cesty a játra*

Primární je porucha chloridového transportu ve žlučovodech, složení žluči je patologické, dochází ke změně viskozity žluče a obturaci žlučovodů. Uplatňuje se i hepatotoxicita některých žlučových kyselin a sekundární zánět. Klinicky může probíhat jako cholelitiáza nebo stenóza ductus choledochus s bolestmi břicha, cholestatickým ikterem a cholangoitidou. Při postižení jater se rozvíjí fokální biliární cirhóza, později přecházející do multilobární biliární cirhózy se všemi průvodními komplikacemi. Jaterní choroba je třetí nejčastější příčina smrti u CF (4). Její prevalence je odhadována na 2–37 % všech případů CF. K vyšetřovacím metodám patří biochemické vyšetření (hlavně GMT, ALP), sonografie břicha, jaterní biopsie je díky fokálnímu postižení málo přínosná.

## 3. Další postižení

CF pacienti jsou ohroženi velkými ztrátami solí, zvláště při velkém pocení. Může dojít dokonce k náhlé smrti z hyponatremie a hypochloremie. Proto je při zvýšených teplotách zevního prostředí nutno zvyšovat denní příjem soli a je zakázán pobyt v sauně a práce v horkém prostředí. Asi 98 % dospělých CF mužů je infertilních, nikoliv sterilních. Příčinou je prenatální obstrukce vasis deferentis (CBAVD) se slepým zakončením nadvarlete. U žen se může v děložním hrdle tvořit vazký hlen, který může způsobovat obtíže při oplodnění. Kolem 40 % dospělých CF pacientů má osteopenii a dalších 34 % osteoporózu, která má až u 60 % z nich těžký průběh. Rizikovými faktory jsou špatná výživa s deficitem vápníku, vitaminů D, K, těžké plicní postižení, hypogonadizmus a respirační acidóza. Poměrně vzácně se vyskytuje diastolická dysfunkce levé komory, připomínající restriktivní kardiomyopatii. Histologicky bývá popisována myokardiální fibróza, jejíž příčinou může být hypoxie, porucha kar-

diální lymfatické drenáže a aktivace osy renin – angiotenzin – aldosteron (10). K autoimunitním projevům u CF se řadí recidivující erytema nodosum, různé typy vaskulitid a snad i Crohnova choroba, která je u CF 17x častější než v ostatní populaci.

## TERAPIE

### I) Farmakoterapie

#### *1. Respirační systém*

##### *A) Toaleta dýchacích cest*

Základem léčby k udržení průchodnosti dýchacích cest je inhalační terapie. K inhalacím se využívají tryskové a ultrazvukové inhalátory, významným zlepšením může být nebulizátor eFlow, pracující na principu oscilující membrány a zkracující dobu inhalace téměř o polovinu. K inhalační léčbě se používá $10^{-3}$ molární roztok amiloridu, který blokuje reabsorbci sodíku z povrchu DCD. Velmi účinným inhalačním lékem je rekombinantní lidská DNAáza, která rozpouští DNA degradovaných neutrofilů a tímto mechanizmem snižuje viskozitu a zřeďuje hlen. Perorální léčba se používá jen při nemožnosti nebo nesnášenlivosti inhalační léčby. V perorální formě se používá hlavně N-acetylcystein a ambroxol.

##### *B) Protizánětlivá léčba*

Byl již zkoušen velký počet léků k ovlivnění zánětu u CF. Orálně podávané kortikoidy (prednison) v dávce 1–2 mg/kg/2 dny zlepšily plicní funkce a zvýšily hmotnost, ale byly doprovázeny řadou těžkých nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu není jejich dlouhodobé podávání u CF doporučeno. U inhalačních kortikoidů nebyl prozatím u CF prokázán pozitivní protizánětlivý efekt. Ibuprofen se u CF podává ve vysoké dávce 20–30 mg/kg 2x denně. Nevýhodou je úzké terapeutické rozmezí a riziko závažných gastrointestinálních a renálních nežádoucích účinků. Velmi rozšířené je nyní podávání azitromycinu, zasahujícího do funkcí různých částí imunitního systému včetně neutrofilů. V dávce 250 mg/den dlouhodobě zpomaluje pokles plicních funkcí, zvyšuje hmotnost a redukuje procento mukoidních kmenů PA u dětí i dospělých. Kolchicin a metotrexát by mohly být u CF zánětu potencionálně účinné, ale o jejich místě ve standardní léčbě CF budou muset rozhodnout větší klinické studie. Montelukast v dávce 5–10 mg/den snižuje aktivitu eozinofilního zánětu a mohl by být prospěšný u CF spojené s astmatickými projevy. Pentoxyfillin ovlivňuje zánět zablokováním aktivity TNF-$\alpha$ a inhibuje destruktivní účinky stimulovaných neutrofilů. Podává se v dávce 400 mg 4x denně u CF pacientů starších 11 let. Výsledky nejsou jednoznačné. Další látky jsou ve fázi klinických výzkumů.

##### *C) Léčba infekce*

K základním pravidlům patří trvalé zlepšování průchodnosti dýchacích cest, separace CF pacientů dle jejich kolonizace na minimálně tři skupiny – *BC*, *PA*, nekolonizovaní a různá hygienická opatření. Dodnes nepanuje jednoznačný konsenzus v podávání ATB terapie. Existují dva názory – pravidelné profylaktické podávání i.v. ATB po dobu 14 dnů 3–4x ročně a i.v. ATB terapie jen při akutních exacerbacích. Stejně tak není soulad v tom, zda léčit monoterapií, nebo kombinací ATB. Metaanalýzy mezi nimi neprokázaly rozdíly (8). Většinou je ale dávána přednost kombinované i.v. ATB terapii po dobu nejméně 14 dnů a ve vysokých dávkách. Přednost mají baktericidní ATB.

##### *D) Léčba komplikací*

ABPA je léčena kortikoidy (Prednison 1 mg/kg/den) po dobu 2–6 měsíců. V poslední době se zkouší kombinace inhalačních kortikoidů a antimykotik. Bronchodilatancia jsou indikována jen v případě pozitivního bronchodilatačního testu. V léčbě dalších komplikací nejsou rozdíly proti zavedeným standardům. U nemocných s respirační insuficiencí a pozitivním kyslíkovým testem je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie (DDOT). V případě akutního zhoršení a nutnosti podpůrné ventilace je dávána přednost neinvazivní ventilaci (NIV-BiPAP). Jedinou jednoznačnou indikací pro umělou plicní ventilaci je u CF pooperační období po výkonu pro nemoc nesouvisející s CF. Poslední možností zůstává transplantace plic, která je ale omezena na jedné straně striktními indikačními kritérii a na druhé straně nedostatkem dárců. Výsledky transplantací jsou poměrně dobré, 5leté přežití je okolo 55 %.

#### *2. Gastrointestinální systém*

Pankreatická insuficience je léčena perorálně substitucí pankreatickými enzymy ve formě mikropelet. Dávkování závisí na vzhledu a frekvenci stolic a změnách hmotnosti. Maximální dávka by neměla přesáhnout 10 000 j. lipázy/kg/den. Léčba pankreatitid je standardní. U diabetu mellitus při CF (CFRD) se nedodržuje klasická diabetická dieta. Omezeny jsou pouze nasycené mastné kyseliny a jednorázové vypití velkého množství sladkých nápojů. Perorální antidiabetika se nepoužívají. U asymptomatického CFRD je možno podat depotní inzulin 2x denně, při těžším průběhu je nutno aplikovat krátkodobý inzulin před každým jídlem a malou dávku dlouhodobého inzulinu na noc.

U postižení jícnu a žaludku jsou doporučena obecná dietní a režimová opatření, z farmak se užívají prokinetika, $H_2$-blokátory, inhibitory protonové pumpy event. eradikace *Helicobacter pylori*. U GER nereagující na konzervativní terapii je indikována Nissenova fundoplikace. U DIOS je lékem volby roztok GoLytely, podaný perorálně nebo nazogastrickou sondou. Místo něj je možno použít Gastrografin perorálně i jako klyzma. Důležitá je adekvátní hydratace a úprava pankreatické substituce. U rezistentních případů je nutná chirurgická intervence. Terapií FK je resekce stenotického úseku, někdy i totální kolektomie. U jaterní choroby se dlouhodobě podává kyselina ursodeoxycholová (UDCA) v dávce 15–30 mg/kg/den. Komplikace jaterní cirhózy se léčí podobně jako u cirhóz jiných etiologií. V léčbě osteoporózy je doporučena suplementace kalcia, vitaminu D event. kalcitonin. Názory na podávání bifosfonátů jsou kontroverzní.

### II) Léčebná rehabilitace

Každodenní součástí komplexní péče u CF pacientů je léčebná rehabilitace – respirační fyziotera-

**Tabulka 3. Antibiotická (ATB) terapie u CF**

| respirační patogen | terapie |
|---|---|
| Staphylococcus aureus | profylaktická terapie do 1–2 roků věku<br>akutní exacerbace léčíme nejméně 14 dnů p.o. nebo i.v. ATB<br>Oxacilin, Cotrimoxazol, makrolidy, Aminopenicilin/klavulanát |
| Pseudomonasa aeruginosa | **intermitentní osídlení**<br>ciprofloxacin 20–30 mg/kg/den po dobu 1–3 měsíců nebo i.v.<br>ATB dle citlivosti po 14 dnů a pak perorálně fluorochinolony<br>trvale doplněna inhalační ATB (Colimycin, Tobramycin) |
| | **chronická kolonizace**<br>eradikace PA není možná<br>aminoglykosidy + betalaktamová ATB i.v. po dobu 14 dnů<br>aminoglykosidy + monobaktamy i.v. po dobu 14 dnů<br>aminoglykosidy + meropenemem i.v. po dobu 14 dnů<br>V léčbě exacerbací – i.v. ATB dle aktuální citlivosti<br>V mezidobí trvale inhalační Colimycin (2x denně 0,5–2 miliony UI)<br>nebo Tobramycin (2x denně 300 mg po dobu 28 dnů, pak 28 dnů ex)<br>a perorálně ciprofloxacin |
| Burkholderia cepacia | vždy nutná kombinace (někdy až trojkombinace) ATB<br>Meropenemem, Imipenem, Piperacilin, Ceftazidim,<br>Aztreonam, Chloramfenikol, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin |
| Stenotrophomonas maltophilia | Cotrimoxazol, Colimycin, Doxycyklin, Chloramfenikol,<br>Tikarcilin/klavulanát, fluorochinolony, cefalosporiny vyšších generací |

pie. Jejím hlavním cílem je odstranění nadměrného množství hlenu. Základem respirační fyzioterapie je tzv. respirační handling, což je kombinace dechové a motorické stimulace jako prevence vzniku chybných dechových vzorů. Jednotlivými součástmi respirační fyzioterapie jsou aktivní cyklus dechových technik, autogenní drenáž, polohové drenáže, tělesná cvičení a PEP systém dýchání. PEP (pozitivní výdechový tlak) je založen na principu výdechu proti zvýšenému odporu a udržení pozitivního endexspiračního tlaku v dýchacích cestách. Jeho přínosem je prevence kolapsu malých dýchacích cest, vzniku atelaktáz a usnadnění expektorace hlenu. V praxi se používají dvě rehabilitační pomůcky – PEP maska a flutter, který připomíná dýmku.

### III) Výživa

Optimální stav výživy je pro CF pacienty velmi důležitý. Významně zlepšuje prognózu a kvalitu života a koreluje s celkovým stavem, úrovní plicních funkcí a výskytem infekčních komplikací. Malnutrice u CF je definována jako procentuální poměr váha/výška < 90 % u dětí a body mass index (BMI) < 18,5 u dospělých (15). Etiologie CF malnutrice je multifaktoriální. Na jedné straně je to zvýšený energetický výdej při infekcích a chronickém plicním postižení, na druhé straně malabsorpce způsobená pankreatickou insuficiencí, změnou skladby žlučových solí, poruchou transportu iontů a vody sliznicí střeva a alterací střevní motility. Důsledkem malabsorpce je nedostatečné vstřebávání tuků, vitaminů rozpustných v tucích (A, D, E, K) a bílkovin. Denní energetický příjem u CF pacientů by měl být mezi 120–150 % normy se zvýšeným zastoupením tuků (35–40 %) a bílkovin (25–30 %) (20). Nejsou omezovány, naopak jsou doporučovány takové potraviny jako tučné sýry, vejce, smetanové jogurty apod. Typický je deficit esenciálních mastných kyselin (EFA), kde je vhodná suplementace vysokými dávkami ω-3 mastných kyselin. Denní potřeba sodíku u dospělých CF pacientů je 6-9 g a přívod je nutno zvýšit při zvýšeném pocení a teplotě, v horkém prostředí a při průjmu a cvičení. Z dalších minerálů je častý deficit železa a vápníku. Terapii železem nasazujeme při nízké hladině transferinu. Denní přívod vápníku u dospělých CF pacientů je 1,5 g i více. Hypomagnezémie se objevuje při dlouhodobé terapii aminoglykosidy vlivem zvýšeného vylučování močí. U CF je také nutná suplementace vitaminů rozpustných v tucích. Denní dávky vitaminu A jsou 4 000–10 000 IU, vitaminu E 200–400 IU, vitaminu D 400–2000 IU. Při dostatečné expozici kůže ultrafialovému záření ale není dodávka vitaminu D nutná. Kontroverzní je substituce vitaminu K. Z vitaminů rozpustných ve vodě je u CF popisován jen deficit vitaminu B12 po rozsáhlých resekcích terminálního ilea s doporučenou substitucí 100 µg měsíčně. V některých případech ale ani zvýšený energetický příjem nevede k uspokojivému stavu výživy a potom je nutné použít nutriční podporu. Prvním způsobem je suplementace formou popíjení (sipping) tekuté výživy, kdykoliv je to možné. V případě neúspěchu orální suplementace je indikována invazivní nutriční podpora nazogastrickou sondou nebo gastrostomií, kdy je enterální výživa podávána zvykle v nočních hodinách. Plná parenterální výživa je doporučena jen ke krátkodobému užití po velkých gastrointestinálních operacích nebo u pacientů v těžkém stavu čekajících na transplantaci plic a jater.

## Závěr

Cystická fibróza je stále nevyléčitelná, ale dnes už naštěstí léčitelná choroba. Délka přežití, která byla v 50. letech 20. století kratší než jeden rok, se díky pokrokům v medicíně mnohonásobně prodloužila. Na počátku 21. století je předpokládané dožití CF pacientů 33–35 let. Co je ještě důležitější – výrazně se zvýšila kvalita jejich života. Komplexní léčba CF se skládá ze tří pilířů: lékařské péče, optimální výživy a léčebné rehabilitace. Tyto složky jsou těsně spojeny a při nedostatečné efektivitě jedné z nich jsou negativně ovlivněny zbývající, což se projeví na kvalitě a délce života. Z klinického pohledu je významné, že téměř 1/10 CF pacientů má atypické projevy choroby a mohou být vedeni pod jinými diagnózami, jako jsou vrozené bronchiektázie, recidivující infekty DCD, idiopatická pankreatitida, malnutrice nejasné etiologie, mužská neplodnost. Pokud mají praktičtí lékaři ve své péči takové pacienty, bylo by vhodné odeslat je k vyšetření CF na specializovaná pracoviště. CF je nejenom fyzická, ale také psychosociální choroba. O psychologických problémech, výchově, vzdělávání, sociálním zařazení a mezilidských vztazích obecně je možné napsat mnoho stran. CF pacienti mají štěstí, že za ně v dobrém slova smyslu „bojuje" Klub CF, který pro ně v mnoha oblastech vykonal obrovské množství práce. Mimořádně důležitá je dobrá spolupráce a důvěra mezi CF pacienty a zdravotníky. V České republice je léčebná péče o CF pacienty v současné době soustředěna do 9 pediatrických a 5 pneumologických pracovišť. Je možné, že se tento stav změní po přijetí a realizaci nových evropských standardů. Velké naděje se vkládají do jediné kauzální léčby CF – genové terapie. Ta je sice teoreticky možná, ale praktické použití je vzhledem k mnoha komplikacím a nevyřešeným problémům posunuto do blíže neurčené budoucnosti.

**MUDr. Petr Jakubec**
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy FN a LF UP
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: jakubecp@fnol.cz

### Literatura

**1.** Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Eur. Respir. J. 2004; 23: 146–158.
**2.** Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker, EH. Clinical importace of cystic fibrosis-related diabetes. Journal of Cystic Fibrosis 2004; 3 (4): 209–222.
**3.** Chernish RN, Shawn DA. Approach to Resistant Gram-Negative Bacterial Pulmonary Infections in Patients With Cystic Fibrosis. Curr.Opin.Pulm.Med. 2003; 9 (6): 509–515.
**4.** Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, et al. Liver Disease in Cystic Fibrosis: A Prospective Study on Incidence, Risk Factors, and Outcome. Hematology 2002; 36: 1374–1382.
**5.** Courtney JM, Dunbar KEA, McDowell A, et al. Clinical outcome of Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis adults. Journal of Cystic Fibrosis 2004; 3 (2): 93–98.
**6.** Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2004; 3 (4): 223–232.
**7.** Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European konsensus. Eur. Respir. J. 2000; 16: 749–767.
**8.** Elphick HE, Tan A. Single versus combination intravenous antibiotic therapy for people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst. Rev. 2005 Apr. 18, (2): CD002007.
**9.** Fila L, Musil J, Vávrová V, Prusík F. Stenotrophomonas maltophilia u nemocných s cystickou fibrózou. Stud. Pneum. Phtis. 2005; 65, 4: 160–165.
**10.** Koelling TM, Dec GW, Ginns LC, Semigran MJ. Left Ventricular Diastolic Function in Patients With Advances Cystic Fibrosis. Chest 2003; 123: 1488–1494.
**11.** Macintosh I, Cutting GR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and the etiology and pathogenesis of cystic fibrosis. FASEB J. 1992; 6: 2775–2782.
**12.** McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective kohort study. Lancet 2003; 361, 9370: 1671–1676.
**13.** Prescott WA, Johnson CE. Antiinflammatory Therapies for Cystic Fibrosis: Past, Present, and Future. Pharmacotherapy 2005; 25 (4): 555–573.
**14.** Rowntree RK, Harris A. The Phenotypic Consequences of CFTR Mutations. Annals of Human Genetics 2003, 67: 471-485.
**15.** Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Concensus. Journal of Cystic Fibrosis 2002; 1: 51–75.
**16.** Slieker MG, Sanders EAM, Rijkers GT, et al. Disease modifying genes in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2005; 4 (2): 7–14.
**17.** Terheggen-Lagro, SWJ, Rijkers, GT, van der Ent, CK. The role of airway epithelium and blood neutrophils in the inflammatory response in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2005; 4 (2): 15–24.
**18.** Tramper-Stranders, GA, van der Ent, CK, Wolfs, TFW. Detection of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2005; 4 (2): 37–44.
**19.** Vávrová V, et al. Cystická fibróza v praxi. 1. vydání Praha, Kreace 1999: 31.
**20.** Wood LG, Gibson PG, Garg ML. Circulating markers to assess nutritional therapy in cystic fibrosis. Clinica Chimica Acta 2005; 353, 1–2: 13–29.