

Cystická fibróza u dospělých

MUDr. Libor Fila, Ph.D.

Pneumologická klinika, 2. LF UK a FN Motol

Cystická fibróza (CF) je vrozené onemocnění vyvolané mutacemi genu pro transmembránový regulátor vodivosti (CFTR). Onemocnění vede k dysfunkci žláz s vnější sekrecí s vysokou koncentrací chloridů v potu a tvorbou abnormálně vazkého hlenu v dýchacím, trávicím a rozmnožovacím ústrojí. Klinickému obrazu dominuje chronické sinopulmonální onemocnění, postižení trávicího ústrojí s poruchou stavu výživy, syndrom ztráty solí a mužská neplodnost. V diagnostice se k průkazu dysfunkce CFTR proteinu využívá vyšetření koncentrace chloridů v potu a mutací genu CFTR. V léčbě se uplatňuje především respirační fyzioterapie s inhalacemi mukolytik, agresivní antibiotická léčba a vysokokalorická strava spolu s adekvátní substitucí pankreatickými enzymy. Zcela zásadní je prevence infekce dýchacích cest rezistentními bakteriálními patogeny, zejména *Pseudomonas aeruginosa*. Mezi významné pokroky posledních let pak můžeme zahrnout využití novorozeneckého screeningu CF a léků cílených na jednotlivé mutace genu CFTR v klinické praxi. S využitím moderních léčebných metod a centrové péče se podařilo zlepšit prognózu nemocných tak, že v současnosti narozené děti s CF mají předpokládané přežití 40–50 let.

Klíčová slova: cystická fibróza, dospělý věk, diagnostika, léčba.

Cystic fibrosis in adults

Cystic fibrosis (CF) is an inherited disease caused by mutations in the transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. The disease leads to dysfunction of the exocrine glands with high concentration of chloride in the sweat and formation of abnormally viscous mucus in the respiratory, digestive and reproductive tract. Chronic sinopulmonary disease, involvement of the digestive tract with impaired nutritional status, salt loss syndrome and male infertility dominates in the clinical presentation. The examination of sweat chloride concentration and mutations in the CFTR gene is used in CF diagnostics for detection of CFTR protein dysfunction. The treatment comprises especially respiratory physiotherapy with mucolytics inhalations, aggressive antibiotic therapy and high-calorie diet together with adequate pancreatic enzymes substitution. The prevention of airway infection with resistant bacterial pathogens, particularly *Pseudomonas aeruginosa*, is a fundamental measure. Significant recent progress include the use of newborn screening of CF and drugs targeted to individual CFTR gene mutations in the clinical practise. The prognosis of patients has improved due to using of modern therapeutic methods in CF treatment centres. Children born at present time have survival probability 40–50 years.

Key words: cystic fibrosis, adults, diagnostics, therapy.

Interní Med. 2014; 16(2): 54–60

Úvod

Cystická fibróza (CF) je vrozené onemocnění vyvolané mutacemi genu pro transmembránový regulátor vodivosti (CFTR) projevující se především chronickým sinopulmonálním onemocněním, postižením trávicího ústrojí s poruchou stavu výživy, vysokou koncentrací chloridů v potu a obstruktivní azoospermii. Název získala tato nemoc od strukturálních změn pankreatu popsaných americkou patoložkou Dorothy Andersenovou v roce 1938. V Česku publikovala první malý soubor pediatrických nemocných profesorka Dagmar Benešová již v roce 1946. Důležitý byl objev zvýšené koncentrace chloridů v potu Paulem di Sant' Agnesem v roce 1953 využitý posléze Gibsonem a Cookem jako diagnostický test. V té době byly diagnostikovány jen těžší formy onemocnění a takto postižené děti umíraly obvykle již v předškolním věku. Zlepšující se diagnostické a léčebné možnosti postupně vedly k rozpoznávání lehčích forem CF a k prodlužování přežití nemocných spolu se zvyšováním jejich počtu. Od roku 1960 je péče o pediatrické pacienty v Česku spojena se

jménem docentky Věry Vávrové (nemocným se věnovala až do roku 2012 do svých 85 let). Skutečnost, že se přežití nemocných s CF prodlužovalo, vedla k zakládání poraden pro dospělé s CF. První takové pracoviště vzniklo v roce 1965 ve Velké Británii. V Česku se jako první začal o dospělé s CF starat docent Jaromír Musil v roce 1987, tedy dva roky před objevem genu CFTR Collinsem, Tsuim a Riordanem. Narůstající počet poraden pro dospělé s CF dobře ilustrují data ze Spojených států amerických, kde v roce 1990 existovalo pět takových pracovišť, ale v roce 2001 již 68. Rovněž v Česku se počet poraden pro dospělé s CF do roku 2001 zvýšil, a to na pět. Tyto poradny, pracující při plicních klinikách fakultních nemocnic v Plzni, Praze-Motole, Hradci Králové, Brně-Bohunicích a Olomouci, získaly spolu s pediatrickými poradnami v roce 2012 statut center péče o nemocné s CF.

Epidemiologie

Výskyt CF je nejčastější v bělošských populacích s incidencí 1 : 2 500–4 500 živě narozených. V Česku je výskyt udáván mezi 1 : 2 736

(epidemiologické a genetické studie) a 1 : 4 023 (prenatální diagnostika a novorozenecký screening) živě narozených. Dle registru americké CF Foundation činil v letech 1992, 2002 a 2012 medián predikovaného přežití nemocných 29,4, 31,3 a 41,1 roku a podíl dospělých pacientů 32,8, 40,1 a 49,1 % (1). V českém registru CF je aktuální zastoupení dospělých 39%.

Etiologie

Mutace genu CFTR vedou k poruše syntézy CFTR proteinu s poruchou jeho funkce. V současné době je známo již více než 1600 mutací. Celosvětově je nejčastější mutace F508del, vyskytující se v Česku na 67,4 % CF chromozómů. Další mutace s výskytem na $\geq 2\%$ CF chromozómech v Česku jsou „slovanská“ CFTR dele2,3 (21kb) s 5,8 %, „keltská“ G551D s 2,9 %, „středomořská“ N1303K s 2,4 % a „fénická“ G542X s 2,0 % (2). Dle povahy dysfunkce CFTR proteinu lze mutace genu CFTR rozdělit klasicky do pěti tříd. Třídy I až III zahrnují mutace spojené s těžkým průběhem onemocnění a třídy IV a V mutace s mírnějším fenotypem, viz tabulka 1 (3).

Tabulka 1. Třídy mutací genu CFTR

Třída	Povaha dysfunkce CFTR proteinu	Příklad mutace
I	Chybějící syntéza (tzv. „nonsense“ mutace)	G542X
II	Porucha nitrobu-něčného transportu a zpracování	F508del
III	Porucha aktivace	G551D
IV	Snížená vodivost	R117H
V	Snížená syntéza	3849+10kbC>T

Patogeneze

CFTR protein je cAMP regulovaný chloridový kanál, jehož dysfunkce vede k postižení žláz s vnější sekrecí. Potní žlázy nejsou schopny adekvátně absorbovat NaCl, v ostatních orgánech dochází k tvorbě abnormálně vazkého hlenu z důvodu nadměrné absorpce sodíkových iontů (a sekundárně i vody) epiteliálním natriovým kanálem (ENaC), jehož činnost je za normálních okolností prostřednictvím CFTR tlumena. V dýchacím ústrojí tak dochází k mukostáze, na kterou nasedá chronická bakteriální infekce (typické patogeny reprezentují *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* a komplex *Burkholderia cepacia*) a neutrofilní zánět. Proteázy a kyslíkové radikály uvolňované z leukocytů poškozují stěnu dýchacích cest s rozvojem bronchiektazií, obstrukční ventilační poruchy a respirační insuficience (4). V trávicím ústrojí se kromě vazkého hlenu uplatňuje i porucha sekrece hydrogenuhličitanů. Postižení pankreatu vede k fibróze a cystické přestavbě, které mají za důsledek zánik Langerhansových ostrůvků a diabetes mellitus. Pankreatická insuficience má za následek steatoreu, malnutrici a podílí se na kostní nemoci. Hepatobiliární postižení vede především k fibróze až cirhóze jater a cholelitiáze, střevní postižení ohrožuje pacienty rozvojem ileózního stavu při syndromu obstrukce distálního střeva (DIOS) vazkým hlenem v oblasti ileocékalního přechodu. Obstrukční azoospermie je způsobena kongenitální bilaterální absencí *vas deferens* (CBAVD) a vede k mužské neplodnosti.

Klinický obraz

Klinický obraz CF je značně variabilní. **Klasická forma CF** je obvykle diagnostikována v raném dětství s výraznými klinickými projevy, patologickou koncentrací chloridů v potu (>60 mmol/l) a přítomností dvou těžkých mutací genu CFTR. Naproti tomu **atypické formy CF** bývají zjišťovány v adolescenci či v dospělosti, fenotyp je méně výrazný, chloridy v potu dosahují spíše hraničních hodnot (40–60 mmol/l)

a jedna z mutací genu CFTR může patřit mezi mírné. Mezi tzv. **CFTR-related diseases** pak patří monosymptomatická onemocnění jako diseminované bronchiektazie, idiopatická chronická pankreatitida a obstrukční azoospermie, u kterých může být přítomna pouze jedna mutace genu CFTR a chloridy i v pásmu normy (<40 mmol/l).

Klinický obraz může však být u individuálních pacientů různě vyjádřen (od obstrukční azoospermie jako jediného projevu až po např. těžké bronchopulmonální postižení u nemocného s pankreatickou insuficíencí, diabetem a cirhózou jater) a může se během života vyvíjet (např. muž s obstrukční azoospermii zjištěnou ve 20 letech prodělá ve 28 letech poprvé pankreatitidu a ve 35 letech se u něj rozvine insuficience zevní sekrece pankreatu s nutností substituční léčby). Přehled hlavních projevů CF v dospělém věku je uveden v tabulce 2 (5).

U bronchopulmonálního onemocnění u CF se typicky střídají období stability a období plicních exacerbací. I u stabilních nemocných je obvykle v různé míře přítomen produktivní kašel s hlenohnisavou expektorací a u pokročilejších stavů i námahová dušnost. **Plicní exacerbace** má obvykle infekční původ. Dochází ke zhoršení obtíží, z celkových příznaků mohou být přítomny zvýšené teploty, únavnost, nechutenství a váhový úbytek. Pomocná vyšetření detekují zvýšení systémových markerů zánětu, pokles ve spirometrii a event. nový nález na skiagramu hrudníku. Nejzávažnější formou plicní exacerbace u nemocných s infekcí komplexem *B. cepacia* je tzv. **cepacia syndrom**. Jde o život ohrožující septický stav při nekrotizující pneumonii. Typické jsou zde vysoké horečky, nové multifokální plicní infiltráty na skiagramu hrudníku a pozitivita hemokultury. K této obvykle fatální komplikaci může

dojít kdykoli po nákaze uvedeným patogenem. Funkčně se bronchopulmonální onemocnění projevuje progredující obstrukční ventilační poruchou a posléze rozvojem respirační insuficience a cor pulmonale.

Pokročilejší plicní onemocnění u CF se může komplikovat **pneumotoraxem** (PNO) či **hemoptýzou**. V obou případech je výskyt častější v dospělém než v dětském věku: incidence 1,4 % vs. 0,2 % u pneumotoraxu, resp. 1,8 % vs. 0,1 % u masivních hemoptýz. V dospělosti je rovněž častější pseudomonádová infekce dýchacích cest s prevalencí 79 % vs. 47 % u dětí (6). Pneumotorax se projevuje především náhle vzniklou dušností, malé pneumotoraxy mohou být asymptomatické. K potvrzení je zapotřebí provést skiagram hrudníku. Hemoptýza může kolísat od přítomnosti pouhých „žilek krve“ ve sputu až po masivní, život ohrožující krvácení.

Značně obtížná může být diagnostika **alergické bronchopulmonální aspergilózy** (ABPA) a **plicních mykobakterií**, a to vzhledem k překrývání klinických obrazů CF a uvedených jednotek. Prevalence ABPA je uváděna kolem 10 % u osob ve věku 6 a více let, prevalence záchytu netuberkulózních mykobakterií v respiračních sekretech pak asi 13 % u pacientů ve věku 10 a více let, s převahou záchytu *Mycobacterium avium* (asi 1/3 případů je třeba léčit) a *Mb. abscessus* (zde je nutnost léčby uváděna u 2/3 nemocných). Výskyt ABPA i plicních mykobakterií je častější u osob s horšími hodnotami plicních funkcí (7,8).

V oblasti horních cest dýchacích se běžně vyskytuje **chronická rinosinusitida**, častá je i **nosní polypóza** (u asi 1/3 nemocných). Postižení může být asymptomatické, jindy je přítomna nosní sekrece, pocit ucpaného nosu či porucha čichu.

Tabulka 2. Přehled hlavních projevů CF v dospělém věku

Oblast	Klinické projevy
Sinopulmonální	Chronická rinosinusitida; nosní polypóza Atelektázy; bronchiektazie; paličkové prsty Perzistující infekce patogeny typickými pro CF Pneumotorax; hemoptýza Alergická bronchopulmonální aspergilóza Plicní mykobakterií
Gastrointestinální a stav výživy	Insuficience zevní sekrece pankreatu Recidivující pankreatitidy; diabetes mellitus Malnutrice; metabolická kostní nemoc Deficience vitaminů A, D, E, K Gastroezofageální reflux Syndrom obstrukce distálního střeva Biliární fibróza až cirhóza jater; cholelitiáza
Potní žlázy	Hyponatremická dehydratace („šok z horka“) Chronická metabolická alkalóza
Reprodukční	Infertilita; dysmenorea

Insuficience zevní sekrece pankreatu se v průběhu života rozvine u asi 85 % nemocných s CF. Z důvodu maldigesce živin dochází k malnutrici, deficitu vitaminů rozpustných v tucích a průjmům (steatorea). Zhoršování stavu výživy je obvykle spojeno s poklesem plicních funkcí, ale stejně tak i zhoršování bronchopulmonálního onemocnění vede k prohloubení malnutrice. **Pankreaticky suficientní** osoby jsou naproti tomu v riziku **recidivujících a chronických pankreatitid**, jejichž klinický obraz, diagnostika a léčba se neliší od pankreatitid jiného původu. Tato komplikace postihne v průběhu života asi 10 % pankreaticky suficientních nemocných (9).

Pokročilé postižení pankreatu má za následek destrukci Langerhansových ostrůvků a rozvoj **diabetes mellitus**. Jde o častou komplikaci dospělého věku, po které je třeba aktivně pátrat. Klinicky se projevuje zhoršováním stavu plicních funkcí a nebo stavu výživy bez jiné detekovatelné příčiny; polyurie a polydipsie jsou příznaky pozdní. Diabetes mellitus je zjišťován u 40–50 % dospělých s CF (10).

Malnutrice a deficiencie vitaminu D jsou hlavními příčinami **metabolické kostní nemoci**. Patologickou kostní denzitu lze zjistit u 50–75 % dospělých – opět se jedná o projev CF, který je třeba aktivně vyhledávat. Osteoporóza zde vede k hyperkyfóze hrudní páteře a k riziku fraktur obratlů a žeber. Tyto komplikace pak negativně ovlivňují ventilaci plic a toaletu dýchacích cest (11).

Gastroezofageální relux (GER) je popisován až u 80 % dospělých s CF. Na jeho vzniku se významně podílí kašel, dokumentován je i v průběhu dechové rehabilitace. Obtíže zahrnují bolesti v epigastriu, pyrózu, zvracení, dysfagie a nechutenství; část nemocných je však asymptomatických (12).

Obdobou mekoniového ileu novorozenců je u adolescentů a dospělých **syndrom obstrukce distálního střeva** (DIOS). Jde o komplikaci vyvolanou stázou zahuštěného střevního obsahu (včetně nestráveného hlenu) v oblasti ileocékálního přechodu u pankreaticky insuficientních osob s prevalencí asi 10%. Obtíže mohou kolísat od nechutenství a pobolívání v pravé jámě kyčelní až po rozvinutý ileus (13).

Hepatopatie se u CF rozvíjí typicky v dětském věku (mezi 5.–10. rokem života) u asi 1/3 nemocných. Jedná se o fokální biliární fibrózu jater, která u 5–10 % pacientů progreduje do multilobulární biliární cirhózy jater. U těchto nemocných se v dospělosti setkáváme s projevem portální hypertenze a selhání jater, především s krvácením z jícnových varixů. Hepatopatie je

u CF příčinou úmrtí u 2,5 % případů. Mezi další hepatobiliární projevy CF patří steatóza jater (25–60 % případů) a cholelitiáza (15 % případů) (14).

Abnormality v mineralogramu a acidobazické rovnováze jsou důležitými klinickými projevy CF. **Akutní hyponatremická dehydratace** („šok z horka“) byla popsána u dětí s CF v období vlny veder v USA v roce 1948 (v té době ještě nebyla klimatizace běžně dostupná) Kesslerem a Andersenovou (Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. Pediatrics, 1951) a vedla posléze k objevu potní anomálie u této choroby. Klinické projevy zahrnují anorexii, zvracení a váhový úbytek, u těžších případů i poruchy vědomí a křeče. **Chronická metabolická alkalóza** s hypokalemií pak byla popsána jako první příznak CF u dospělého pacienta (15).

CF postihuje rovněž reprodukční orgány. 97–98 % mužů s CF je neplodných z důvodu **obstrukční azoospermie** při CBAVD. Jde o nejkonstatnější klinický projev CF, který podstatně usnadňuje diagnostiku atypických forem CF u mužů. Existují však mutace se zachovalou mužskou plodností, např. 3849+10kbC>T. K **neplodnosti** či **snížené plodnosti** dochází i u žen s CF z důvodu vazkého cervikálního hlenu a poruch menstruačního cyklu při malnutrici (16, 17).

Rozmanitost klinických projevů CF doplňují další příznaky plynoucí z projevů atelektáz, CF-astmatu, dekompenzovaného cor pulmonale, dilatační kardiomyopatie, apendicitidy, klostridiové kolitidy, fibrotizující kolonopatie, vývojových anomálií žlučových cest, artropatií, vaskulitid a dalších vzácnějších projevů. Podezření na CF budí rovněž nález **paličkovitých prstů**.

Diagnostika

Zlatým standardem v diagnostice CF je **vyšetření chloridů v potu** po stimulaci pocení polikarbinovou iontoforézou. Klasický sběr potu do filtračního papírku je dnes nahrazován sběrem do kapiláry pomocí systému Macroduct. Patologické hodnoty jsou >60 mmol/l, hraniční 40–60 mmol/l a normální <40 mmol/l. Hraniční hodnoty mohou mít nemocní s atypickou formou CF, nositelé jen jedné mutace genu CFTR, dále osoby s jinými onemocněními (insuficience nadledvin, hypotyreóza, nefrotický syndrom, mentální anorexie, těžká malnutrice, celiakie, hypogamaglobulinemie a další) a rovněž osoby zdravé.

Molekulárně genetické vyšetření indikujeme u nemocných s odpovídajícím klinickým obrazem a opakovaně zjištěnými hraničními či patologickými hodnotami chloridů v potu,

dále u pokrevních příbuzných osob s průkazem alespoň jedné mutace genu CFTR a jejich partnerů v případě plánování těhotenství (primární prevence CF), dále u podezření na **CFTR-related disease** a u dárců gamet (spermii a oocytů). Interpretace výsledku molekulárně genetického vyšetření panelu mutací genu CFTR nemusí být snadná. V případě záchytu dvou mutací je diagnóza potvrzena. V případě záchytu jedné event. i žádné mutace lze při odpovídajícím klinickém obraze a abnormálním výsledku potního testu indikovat sekvenaci celého CFTR genu. Ta může odhalit vzácné či dosud neznámé mutace.

Od října 2009 je i v České republice zaveden celoplošný **novorozenecký screening** CF metodou vyšetření imunoreaktivního trypsinu (IRT) v suché kapce krve. Toto vyšetření má díky časné léčbě potenciál zmírnit klinické projevy a zlepšit přežívání nemocných.

Experimentálním postupem dosud zůstává vyšetření **transmembránového rozdílu potenciálů nosní sliznice** (v České republice nedostupné) k posouzení funkce CFTR proteinu.

Na možnost přítomnosti **lehčích forem CF u dospělých** (obvykle pankreaticky suficientních) je třeba myslet zejména u osob s bronchiektaziemi (především v případě záchytu *P. aeruginosa*, komplexu *B. cepacia* či netuberkulózních mykobakterií v respiračních sekretech), ABPA, idiopatickými pankreatitidami a u mužů s obstrukční azoospermii. Dále u nejasné cirhózy jater či osteoporózy u mladých osob a u hypochloremické alkalózy (bez zvracení). U těchto nemocných je indikováno vyšetření koncentrace chloridů v potu a při hraničním či patologickém nálezů odeslání k přešetření v CF centru.

Diferenciální diagnostika

Vzhledem k rozmanitosti klinických projevů je diferenciální diagnostika CF velmi široká. V oblasti dolních dýchacích cest jde hlavně o odlišení bronchiálního astmatu (u CF je typicky snížená hodnota vydechovaného NO), chronické obstrukční plicní nemoci a bronchiektazií jiné etiologie (imunodeficit, primární ciliární dyskineze). V oblasti gastrointestinálního traktu pak odlišení celiakie a intolerance kravského mléka.

Terapie

Již od 60. let minulého století jsou v léčbě CF využívány tři základní postupy („tři pilíře“). Jde o **respirační fyzioterapii** (RFT) ke zlepšení toalety dýchacích cest, agresivní **antibiotickou léčbu** infekce dýchacích cest a **vysokokalorickou stravu** spolu s kvalitní substitucí pankreatickými enzymy. Mezi další postupy zásadně

zlepšující přežití nemocných je nutno zařadit **transplantace plic** (LuTx), důsledný **hygienicko-epidemiologický režim** k prevenci infekce rezistentními gramnegativními bakteriemi, zavádění nových **kauzálních léků** cílených na jednotlivé mutace genu CFTR a především **centrovou péči** o nemocné, která jediná umožňuje lékařům získat dostatek zkušeností s tímto rozmanitým onemocněním. Výše uvedené a další léčebné postupy budou zmíněny v následujících oddílech věnovaných jednotlivým klinickým projevům CF.

Péče o hlavní klinické projevy cystické fibrózy

Stabilní plicní onemocnění. Péče o nemocné ve stabilní fázi plicního onemocnění zahrnuje postupy s cílem udržet průchodnost dýchacích cest, dále chronickou supresní antibiotickou a protizánětlivou léčbu u infekce *P. aeruginosa*, léčbu obstrukce dýchacích cest a terapii respirační insuficience (18).

K udržení průchodnosti dýchacích cest využíváme **mukoaktivní léky a RFT**. Z inhalačně podávaných mukoaktivních léků se jedná o alfadornázu (Pulmozyme®, dávka 1x denně 2,5 mg – nesmí se podávat ultrazvukovými inhalátory!), hypertonický roztok soli (obvykle 5,85%, 2x denně 4 ml – dle individuální tolerance po premedikaci bronchodilatancii) a milimolární roztok amiloridu (2x denně 3 ml – nekombinovat s 5,85% NaCl!). Individuálně lze podat i další léky (např. ACC injekt® 2x denně neředěný nebo 1:1 a Aqua pro inj.). Uvedené léky podáváme výkonnými kompresorovými inhalátory, v posledních letech je k dispozici i elektronický inhalátor pracující na principu oscilující membrány (Pari eFlow®), jehož výhodou je zkrácení doby inhalace a možnost provozu na baterie. RFT využívá autogenní drenáž a aktivní cyklus dechových technik (starší metody jako poklepové masáže a polohové drenáže již nepoužíváme). Instrumentální techniky využívají pozitivní výdechový přetlak buď kontinuální (PEP maska, Thera PEP®) nebo oscilující (flutter, RC-Cornet®, Acapella®). V zahraničí jsou k dispozici i speciální vesty s vysokofrekvenčními oscilacemi aplikovanými na hrudní stěnu. RFT se standardně provádí v ranních a večerních hodinách po inhalaci 5,85% NaCl nebo amiloridu, alfadornázu nemocní inhalují v odpoledních hodinách, bez následné RFT. V zahraničí je rovněž dostupný manitol v práškové inhalační formě (Bronchitol®) podávaný v dávce 2x400 mg.

U nemocných s chronickou infekcí dýchacích cest *P. aeruginosa* využíváme **chronickou**

supresní antibiotickou a protizánětlivou léčbu. Antibiotika zde podáváme inhalačně, a to kolistin (Colomycin® 2x denně 1–2 MIU ve 3–4 ml Aqua pro inj. dlouhodobě) nebo tobramycin (TOBI® 2x denně 300 mg nebo TOBI Podhaler® 2x denně 112 mg cyklicky á 28 dnů; v případě TOBI Podhaleru® jde o práškovou inhalační formu, která zkracuje dobu inhalace). Uvedené léky podáváme dle individuální tolerance a účinnosti, lze je i kombinovat (ve 28denních pauzách TOBI podáváme kolistin). Inhalační aztreonam (Cayston® podávaný 3x denně 75 mg cyklicky á 28 dnů) není v ČR dostupný. Vyvíjeny jsou i další inhalační formy protipseudomonádových antibiotik (amikacin, ciprofloxacin). Cyklickou léčbu nitrožilními antibiotiky (14denní kúry 3–4x ročně) u dospělých s CF na rozdíl od dětského věku rutinně nepoužíváme. K chronické protizánětlivé léčbě využíváme azitromycin v subinhibičních dávkách (3x týdně 250–500 mg dle tělesné hmotnosti v režimu pondělí-středa-pátek; dávka 3x 500 mg je určena pro osoby s hmotností >40 kg). Tato léčba je podávána na individuální bázi dle tolerance a účinnosti, navíc s ohledem na hepatopatii a přítomnost

netuberkulózních mykobakterií a stafylokoků rezistentních na makrolidy. V pediatrii užívaný vysokodávkovaný ibuprofen u dospělých nepodáváme. Léčba kortikosteroidy je kontroverzní, s výjimkou CF-astmatu a ABPA není rutinně indikována. U individuálních nemocných však inhalační (budesonid 2x 800 µg či flutikazon 2x 500 µg) či systémové (prednison 5–20 mg obden) kortikosteroidy mohou vykazovat příznivý účinek při akceptovatelných nežádoucích účincích (stabilizace plicních funkcí u nemocných s pokročilým plicním onemocněním při chronické infekci komplexem *B. cepacia*).

Léčba bronchiální obstrukce je indikována u symptomatických nemocných, individuálně lze vyzkoušet inhalační betamimetika či anticholinergika (salbutamol, formoterol, salmeterol, ipratropium), teofylinové preparáty jsou nevhodné. V případě **chronické respirační insuficience** je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie dle platných doporučení. Neinvazivní ventilační podpora je využívána nejspíše jako „most k LuTx“. Hlavním indikačním kritériem pro LuTx je u CF pokles FEV₁ <30% náležitých hodnot, neboť medián přežití u těchto

Tabulka 3. Dávkování antibiotik u cystické fibrózy

Antibiotikum	Účinnost na patogeny				Dávka pro dospělé při normálních funkcích jater a ledvin
	SA	HI	PA	BC	
Oxacilin	+	–	–	–	40–80 mg/kg/d ve 4–6 dávkách p.o. 100–200 mg/kg/d ve 4–6 dávkách i.v.
Amoxicilin klavulanát	+	–	–	–	625–1000 mg 3x denně p.o. 3,6–7,2 g/d ve 3–6 dávkách i.v.
Piperacilin/tazobaktam	(+)	(+)	+	±	4,5 g 3–4x denně i.v.
Cefuroxim	+	+	–	–	500 mg 2–3x denně p.o. 750–1500 mg 3–4x denně i.v.
Ceftazidim	(+)	(+)	+	±	50 mg/kg (max. 3 g) 3x denně i.v.
Meropenem	(+)	(+)	+	±	40 mg/kg (max. 2 g) 3x denně i.v.
Aztreonam	–	(+)	±	±	2 g 3–4x denně i.v.
Gentamicin	+	+	±	±	3–5 mg/kg/d (max. 500 mg) 1x denně i.v. [§]
Amikacin	(+)	(+)	+	±	15 mg/kg/d (max. 1,5 g) 1x denně i.v. [§]
Ofloxacin	+	+	±	±	400 mg 2x denně p.o. nebo i.v.
Ciprofloxacin	(+)	(+)	+	±	20–30 mg/kg/d (max. 1,5 g) ve 2 dávkách p.o. 10 mg/kg (max. 400 mg) 2–3x denně i.v.
Kotrimoxazol	+	±	–	±	960–1440 mg 2x denně p.o. nebo i.v.
Kolistin	–	–	+	–	50–100 KIU/kg/d (max. 6 MIU) ve 3 dáv. i.v.
Doxycyklin	+	±	–	±	100 mg 2x denně p.o.
Klaritromycin	±	+	–	±	500 mg 2x denně p.o. nebo i.v.
Klindamycin	±	–	–	–	600 mg 3–4x denně p.o. 600–1200 mg 3–4x denně i.v.
Rifampicin	(+)	(+)	–	±	8–12 mg/kg/d (max. 1,2 g) ve 2–4 dávkách p.o.
Chloramfenikol	(+)	(+)	–	±*	50–100 mg/kg/d ve 4 dávkách i.v.

SA – *Staphylococcus aureus*, HI – *Haemophilus influenzae*, PA – *Pseudomonas aeruginosa*, BC – komplex *Burkholderia cepacia*, +...citlivý, ±...intermediárně citlivý, –...rezistentní, (+) ...jen v případě smíšené flóry či rezistence na ostatní antibiotika, §...za kontrol hladin léků

nemocných činí 2 roky. Po LuTx činí u CF 5leté přežití 50–60%.

Plicní exacerbace. Vedle navýšení mukolytik a RFT jsou hlavním léčebným prostředkem plicní exacerbace antibiotika. Dle závažnosti je exacerbace léčena ambulantně perorálními preparáty či za hospitalizace introžilními antibiotiky. Volba preparátu není empirická jako je tomu v běžné populaci, ale řídí se výsledky předchozích mikrobiologických vyšetření respiračních sekretů. Užívají se **vyšší dávky antibiotik po delší dobu** než v běžné populaci. Standardní doba léčby je 2 týdny, u nemocných s lehčím plicním postižením může být při dobré odpovědi zkrácena na 10 dnů. Těžší exacerbace vyžadují delší dobu podávání, často s využitím kombinace preparátů. Kombinované podávání antibiotik je obvyklé při pseudomonádové infekci (ambulantně inhalační antibiotika spolu s perorálním ciprofloxacinem, za hospitalizace kombinací nitrožilních antibiotik, obvykle betalaktamu s aminoglykosidem – s monitorováním sérových hladin) a při infekci burkholderiemi (19). Dávky běžně podávaných antibiotik jsou uvedeny v tabulce 3 (20).

Další léčebná opatření při plicní exacerbaci se dle stavu týkají nutriční podpory, hydratace, suplementace NaCl, oxygenoterapie, mechanické ventilační podpory a bronchoskopického odsávání sekretů dýchacích cest.

Cepacia syndrom. Léčba této obávané komplikace u pacientů s infekcí komplexem *B. cepacia* nemá dobré výsledky. Kromě zásad uvedených v léčbě plicní exacerbace (antibiotika se podávají v 3 až 4 kombinacích) se pokoušíme ovlivnit průběh onemocnění i.v. imunoglobuliny, kortikosteroidy a dalšími imunosupresivy (cyklosporin). V případě hyperglykemie je na místě kontinuální podání inzulínu s cílem udržet normoglykemii.

Pneumotorax. Léčba se řídí obecnými pravidly pro sekundární spontánní PNO. U malých PNO (max. 2 cm šíře) u asymptomatických nemocných lze observovat. Jinak provádíme hrudní drenáž. V případě jejího neúspěchu či při recidivě PNO je indikováno chirurgické ošetření obvykle torakoskopicky (s abrazí pleury apikální poloviny hemitoraxu), při neúspěchu je na místě torakotomie s parietální pleurektomií. Tyto postupy však znesnadňují následnou LuTx.

Hemoptýza. Dobrá hemoptýza je u dospělých s těžším bronchopulmonálním onemocněním běžnou komplikací, kterou léčíme ambulantně antibiotiky a perorálními hemostyptiky (kyselina paraaminometylbenzoová, etamsylát). Pacienty s větší či masivní hemoptýzou hospitalizujeme a kromě uvedené léčby korigujeme

event. koagulační poruchu a arteriální hypertenzi a podáváme vazoaktivní léky (terlipressin). Při neúspěchu je nutná terapeutická embolizace bronchiálních arterií. Chirurgické řešení (resekční výkony nebo podvaz bronchiálních arterií) jsou indikovány výjimečně. Nemocní s hemoptýzou nesmí při RFT užívat oscilující pomůcky (flutter).

Alergická bronchopulmonální aspergilóza. U nemocných se zhoršováním respirační symptomatologie a plicních funkcí bez přítomnosti infekční exacerbace (neúspěch léčby antibiotiky) je nutno uvažovat o ABPA jako možné příčině. Senzibilizaci k *Aspergillus fumigatus* zjišťujeme pomocí vyšetření kožních testů (prick testy) nebo specifického IgE (senzibilizace však neznamená onemocnění!), pro ABPA dále svědčí vysoké koncentrace celkového IgE (typicky >500 IU/ml) a nový náález na skiagramu hrudníku (plicní infiltráty, atelektázy při hlenových zátkách). Základem léčby ABPA jsou systémové kortikoidy: prednison v iniciační dávce 0,5–2 mg/kg/den (max. 60 mg/den) po dobu 1–2 týdnů s následnou redukcí dávky; minimální doba léčby činí 2–3 měsíce za monitorování hladin celkového IgE. Recidivy ABPA vyžadují delší dobu léčby, lze zvážit přidání inhalačních kortikosteroidů a antimykotik (itraconazol, vorikonazol, inhalačně amfotericin B) a bronchoskopické odsávání při hlenových zátkách (8).

Plicní mykobakteriíza. K plicním mykobakteriázám se u nemocných s CF přistupuje dle mezinárodních doporučení (21). V případě opakovaného zachytu v respiračních sekretech a při zhoršování plicních funkcí a/nebo nálezu na HRCT skenech plic bez jiné vysvětlitelné příčiny (zhodnocení trvá často 12 a více měsíců) přistupujeme k antimikrobiální terapii. Užíváme empirické režimy dle uvedeného doporučení, při neefektu je nutná změna dle aktuálních citlivostí. Léčba je dlouhodobá, doporučuje se pokračovat alespoň jeden rok po dosažení negativizace sputa. Chirurgická léčba u CF vzhledem k diseminovanému onemocnění obvykle není možná. Problémem je tolerance léků, připouští se i akceptování chronického onemocnění s intermitentní supresní léčbou. Nemocní s CF na přítomnost mykobakterií ve sputu pravidelně vyšetřujeme (nejméně 1x ročně a vždy před zvažovanou protizánětlivou léčbou azitromycinem). Neřešitelné plicní mykobakteriízy v některých centrech představují kontraindikaci k LuTx.

Chronická rinosinusitida a nosní polypóza. Projevy CF v oblasti horních cest dýchacích léčíme ve spolupráci s otorinolaryngology. K terapii jsou indikováni symptomatictí nemocní, z farmakologických prostředků využíváme nosní

kortikosteroidy, jindy je nutný chirurgický výkon (polypektomie, funkční endonazální chirurgie vedlejších dutin nosních – FESS). Sanace vedlejších dutin nosních je požadována u kandidátů LuTx.

Malnutrice a deficiencie vitaminů rozpustných v tucích. Léčba malnutrice (BMI <18,5 kg/m²) je základním postupem u nemocných s CF (22). Energetický výdej u CF činí 120–150% normy, a tak je nezbytná vysokokalorická strava s dostatečným obsahem tuků: 35–45 % kalorického příjmu. Bílkoviny se mají podílet 15–20 % na kalorickém příjmu. Doporučován je příjem potravy 5–6x denně s „kalorickými bombami“ na noc. Další opatření ke zlepšení stavu výživy zahrnují podávání polymerních přípravků formou popíjení (sipping) nebo sondové výživy (obvykle přes noc nazogastričnou sondou či perkutánní gastrostomií), méně často i nitrožilní výživy (např. při přípravě k LuTx). V horku, při horečkách a fyzické práci je třeba suplementovat NaCl v dávce 2–4 g/d (např. v želatinových kapslích). Vitaminy rozpustné v tucích podáváme v dávce podle sérových hladin, obvyklé představují 10 000–20 000 IU vitamínu A (retinol), 400–800 IU vitamínu D (cholecalciferol) a 200–600 mg vitamínu E (tokoferol α) denně. Vitamin K je doporučeno podávat u opakované antibiotické léčby, hepatopatií a osteoporózy v dávce až 10 mg denně (fytomenadion). V případě speciálních přípravků (např. Vitadek CF® ve formě hydrofilních mikrosfér) a nejspíše i dobré compliance nemocných postačují i dávky mnohem nižší.

Insuficience zevní sekrece pankreatu. Substituce kvalitními preparáty pankreatických enzymů (želatinové tobolky s acidorezistentními enterosolventními mikrotablety: Kreon® a Panzytrat®) je nezbytnou podmínkou podávání vysokokalorické stravy bohaté na tuky. Insuficienci zevní sekrece pankreatu verifikujeme vyšetřením elastázy 1 ve stolici (patologické hodnoty jsou <100 µg/g, hraniční pak 100–200 µg/g). Pankreatická substituce by měla snížit ztráty tuků stolicí na <15 % (norma <5 %). Dávkování je individuální (cíl: maximálně 3 neprůjemné stolice denně) a nemá přesáhnout 10 000 j. lipázy/kg tělesné hmotnosti (při vyšších dávkách je riziko fibrotizující kolonopatie). Efekt lze zvýšit snížením žaludeční acidity (inhibitory protonové pumpy). Nutno upozornit na skutečnost, že **pankreatickou substitucí potřebují i nemocní s CF na úplné parenterální výživě** (hrozí ileus z nestráveného hlenu ve střevním lumen!), alespoň v dávce 10 000 j. lipázy každé 4 hodiny.

Diabetes mellitus. U dospělých nemocných s CF provádíme každoročně vyšetření orálního

glukózového tolerančního testu (GTT) s cílem časné detekce diabetu. Nicméně, v případě porušené glukózové tolerance (nebo i normálních hodnot) orálního GTT a zhoršování plicních funkcí a/nebo stavu výživy nejasné geneze doplňujeme intravenózní GTT s cílem zachytit případnou inzulinopenii. V obou případech je pak indikována inzulinoterapie. U CF **nepoužíváme léčbu perorálními antidiabetiky ani diabetickou dietu**, která je pro tyto pacienty karetní – její indikace je hrubá chyba! Ve stravě se pouze omezují volné cukry, které je třeba nahradit tuky (10).

Metabolická kostní nemoc. Péče o kostní zdraví představuje další významnou součást léčby dospělých s CF. Vyšetření kostní denzitometrie (axiální skelet) by mělo být provedeno u všech pacientů ve věku 18 let (dříve jen při malnutrici, těžší obstrukci dýchacích cest a dlouhodobé kortikoterapii – nejdříve ve věku 8 let). Dle výsledku zahajujeme léčbu kalcie a bisfosfonáty a motivujeme nemocné k fyzické aktivitě. Pravidelně opakujeme denzitometrii k posouzení efektu (u osteopenie každé 2–4 roky, u osteoporózy každoročně). Léčba vitaminy D a K patří k rutinním postupům. Zachování kostního zdraví je zásadním opatřením u kandidátů LuTx (11).

Gastroezofageální reflux. Vyšetření a léčba gastroezofageálního refluxu se podobně jako u cholelitiázy a pankreatitidy u nemocných s CF neliší od běžné populace. Významu nabývá GER u nemocných po LuTx, kde je ovlivnitelným rizikovým faktorem chronické rejeckce. V těchto případech je kromě konzervativní léčby nutné provedení fundoplikace žaludku.

Syndrom obstrukce distálního střeva. Přístup k nemocným s DIOS se liší podle závažnosti stavu. Lehčí formy s nechutenstvím a pobolíváním v pr. jámě kyčelní lze řešit hydratací, zvýšením podílu vlákniny v potravě, perorálními mukolytiky (N-acetylcystein) a navýšením dávek pankreatické substituce. Těžší formy pak vyžadují vyloučení ileu (nativní snímek břicha na hladinky) a vyšetření ultrazvukem či výpočetní tomografií k ozřejmění nálezu v pravé jámě kyčelní. Léčebně zde zasahujeme osmotickými laxativy (makrogoly, např. 4–8 l přípravku Fortrans[®], rychlostí 1 l/h). Rozvinutý ileus je nutno řešit operačně, obvykle se provádí resekce terminálního ilea a pravostranná hemikolektomie (13).

Atypicky probíhající apendicitidy a klostridiové kolitidy. Apendicitida je u nemocných s CF méně častá než v běžné populaci a její průběh bývá atypický. Není tendence k rozvoji difúzní peritonitidy, ale k ohraničenému procesu (periapen-

dikulární absces) s málo výraznými příznaky (subfebrilie, bolesti v pravé jámě kyčelní). To vede často k opožděné diagnóze. Léčba je chirurgická. Klostridiová kolitida je naopak vzhledem k opakovaným antibiotickým kúram častější, ale opět nemívá typický obraz: vzhledem k nefunkčnímu CFTR nemusí být přítomny výrazné průjemy, pouze teploty a bolesti břicha. Nutné je opakované vyšetření stolice na toxiny *Clostridium difficile* a při pozitivním nálezu obvyklá léčba účinnými antibiotiky (metronidazol, vankomycin).

Hepatopatie. Biliární fibróza až cirhóza jater se rozvíjí v dětském věku a v dospělosti se setkáváme s projevy portální hypertenze, hypersplenizmu a selhání jater, které se léčí obvyklým způsobem včetně indikace transplantace jater. Z farmakologických prostředků je k dispozici kyselina ursodeoxycholová (UDCA), kterou podáváme v množství 20 mg/kg/den ve dvou dílčích dávkách. Není však znám dlouhodobý význam této terapie (ovlivnění úmrtnosti či potřeby transplantace jater). Spolu UDCA je nemocným ve špatném nutričním stavu doporučováno podávání taurinu (dostupný jako potravinový doplněk) v dávce 30–40 mg/kg/den. (14).

Obstruktivní azoospermie. Informace o předpokládané neplodnosti má být pacientům s CF podána již v adolescenci (ve věku 13–14 let), k potvrzení se vyšetří spermiogram. V případě plánování rodičovství se využívají metody asistované reprodukce, nutné je genetické vyšetření partnerky na nosičství mutací CFTR genu. Odběr spermií se provádí z varlete nebo nadvarlete po předchozím ultrazvukovém vyšetření. Následně se získané spermie využijí k **in vitro** fertilizaci a embryotransferu. Pravděpodobnost otěhotnění je u těchto metod asi 35%.

Péče o těhotné a kojící ženy. Ženy s CF mohou otěhotnět spontánně nebo s využitím technik asistované reprodukce, opět je nutné vyšetření partnera na přítomnost mutací genu CFTR. Absolutní kontraindikací ke graviditě je plicní hypertenze, hyperkapnie a klidová hypoxemie. Mezi relativní kontraindikace patří časté infekční exacerbace, hodnota FEV₁ <50% náležitých hodnot, infekce komplexem *B. cepacia*, malnutrice a diabetes mellitus. Ženy s hodnotou FEV₁ <40% náležitých hodnot mají 40% riziko úmrtí do 10 let věku dítěte. V graviditě i laktaci je nutné navýšení kalorického příjmu o 20% (při váhovém přírůstku <4,5 kg jsou častější nepříznivé výsledky gravidity) a je třeba kontrolovat orální GTT. Dále je nutné vyhnout se některým lékům, z antibiotik tetracyklinům, chinolonům, kotrimoxazolu a chloramfenikolu, u vitaminů vyšším dávkám vitaminu A (17).

Hygienicko-epidemiologický režim.

Ve zdravotnických zařízeních i mimo ně je pro nemocné s CF zcela zásadní dodržovat pravidla hygienicko-epidemiologického režimu k **zabránění přenosu infekce**. Nemocní se nesmí navzájem stýkat, resp. musí od sebe dodržovat vzdálenost alespoň 1 metru (od roku 1999 byly zrušeny oblíbené letní tábory). Na ambulancích i lůžkových odděleních jsou od sebe separováni nemocní s odlišnou infekcí dýchacích cest (minimálně tři skupiny: s komplexem *B. cepacia*, s *P. aeruginosa* a nekolonizovaní). Zcela izolováni jsou pak nemocní s **epidemickými kmeny** (v České republice epidemický kmen ST-32 *Burkholderia cenocepacia*) a nemocní s MRSA. Popsány jsou i epidemické kmeny u *P. aeruginosa*, *Achromobacter xylosoxidans* a *Mb. abscessus*. K detekci epidemických kmenů jsou využívány PCR metody (např. metoda MLST). Proti infekci z prostředí je třeba provádět dezinfekci (mytí rukou antibakteriálními mýdly, dezinfekce odpadů umyvadel a van, sterilizace inhalačních pomůcek apod.). V případě prvního záchytu patogenů v respiračních sekretech je indikována **eradikační léčba** antibiotiky, především u *P. aeruginosa* (inhalační tobramycin nebo kombinace inhalačního kolistinu s perorálním ciprofloxacinem, u symptomatických nemocných dvojkombinací nitrožilních antibiotik). Preventivní léčbu k zabránění infekci *Staphylococcus aureus* u dospělých nemocných s CF neprovádíme (23).

Psychosociální problematika. Nezanedbatelnou částí péče o dospělé s CF a jejich rodinu je řešení psychosociálních problémů. Těch může nastat celá řada: předávání z dětské části CF centra na dospělou, nová diagnóza CF v dospělosti, zhoršování stavu a příprava na LuTx, terminální stavy, ukončení studií a hledání vhodného zaměstnání nebo naopak odchod do invalidního důchodu, partnerské problémy apod. Pomoc psychologa či psychiatra s medikací anxiolytiky a antidepresiv je zde často nezbytná.

Kauzální léky. Budoucnost léčby CF spočívá ve vývoji kauzálních léků. Genová léčba však nebude v následujících pěti, spíše však deseti letech dostupná. Proto jsou vyvíjeny léky specificky cílené na jednotlivé mutace CFTR genu. První z nich, **ivakaftor** (Kalydeco[®]), se stal v roce 2012 klinickou realitou jako nejvýznamnější událost v oblasti CF od roku 1989, kdy byl objeven gen CFTR (24). Ivakaftor je potenciátorem G551D-CFTR proteinu a v zahraničí již je dostupný nemocným s touto mutací. V České republice tomu tak bohužel dosud není. U dalších léků v této oblasti (lumakaftor,

ataluren apod.) v současnosti probíhají studie III. fáze klinického hodnocení.

Závěr

Prognóza nemocných s CF se za posledních 50 let dramaticky změnila a další zlepšení lze očekávat od zavádění kauzálních léků (a v budoucnu snad i genové léčby) do praxe. Tato nemoc již není doménou pediatrie a i v České republice se blíží doba, kdy dospělých pacientů bude více než pediatrických. Proto je nutné, aby se s tímto onemocněním seznámili i lékaři pečující o dospělé nemocné. Vzhledem k širokému spektru klinickým projevům stručně zmíněných v tomto článku je nezbytná široká mezioborová spolupráce koordinovaná pneumologem. Nutná je znalost hygienicko-epidemiologických opatření k zabránění přenosu infekce, nezbytnosti dechové rehabilitace (např. po operacích v oblasti hrudníku a břicha je důležitá kvalitní analgezie a přivádění respiračního fyzioterapeuta k nemocnému), zásad antibiotické léčby (vyšší dávky po delší dobu), nutnosti vysokokalorické stravy s adekvátní pankreatickou substitucí (včetně jejího podávání i u nemocných na plné parenterální výživě k prevenci ileu), zásad léčby diabetu (neomezovat kalorický příjem a podávat pouze inzulin), atypických průběhů apendicitid a klostridiových kolitid apod. Důležité je rovněž na možnost diagnózy dosud nerozpoznané CF u dospělých myslet, dle zásad uvedených výše.

Seznam zkratk

- ABPA – alergická bronchopulmonální aspergilóza
- BMI – body mass index
- CBAVD – kongenitální bilaterální absence *vas deferens*
- CF – cystická fibróza
- CFTR – transmembránový regulátor vodivosti
- DIOS – syndrom obstrukce distálního střeva
- ENaC – epiteliální natriový kanál

- FESS – funkční endonazální chirurgie vedlejších dutin nosních
- FEV₁ – usilovně vydechnutý objem za první sekundu
- GER – gastroezofageální reflux
- GTT – glukózový toleranční test
- HRCT – výpočetní tomografie s vysokým rozlišením
- LuTx – transplantace plic
- MLST – multilocus sequence typing
- PCR – polymerázová řetězová reakce
- PNO – pneumotorax
- RFT – respirační fyzioterapie

Literatura

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2012 Annual Data Report. Bethesda, Maryland. ©2013 Cystic Fibrosis Foundation. Dostupné na [www: <http://www.cff.org/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/>](http://www.cff.org/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/)
2. Křenková P, Piskáčková T, Holubová A, et al. Distribution of CFTR mutations in the Czech population: Positive impact of integrated clinical and laboratory expertise, detection of novel/de novo alleles and relevance for related/derived populations. *J Cyst Fibros.* 2013; 12(5): 532–537.
3. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2005; 352 (19): 1992–2001.
4. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J.* 2004; 23(1): 146–158.
5. Fila L. Cystická fibróza. In: Kolek V, et al. *Pneumologie.* Maxdorf Praha 2011: 386–390.
6. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest.* 2004; 125(1 Suppl): 1S–39S.
7. Olivier KN, Weber DJ, Lee JH, et al.; Nontuberculous Mycobacteria in Cystic Fibrosis Study Group. Nontuberculous mycobacteria. II: nested-cohort study of impact on cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167(6): 835–840.
8. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al; Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (Suppl 3): S225–S264.
9. Walkowiak J, Lisowska A, Blaszczyński M. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: pancreatic sufficiency, pancreatitis and genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20(3): 157–160.
10. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2013; 12(4): 318–331.
11. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(3): 1888–1896.

12. Mousa HM, Woodley FW. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis: current understandings of mechanisms and management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012; 14(3): 226–235.
13. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, et al; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(Suppl 2): S24–S28.
14. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(Suppl 2): S29–S36.
15. Davé S, Honney S, Raymond J, et al. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3): e41–e44.
16. Wong PY. CFTR gene and male fertility. *Mol Hum Reprod.* 1998; 4(2): 107–110.
17. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, et al. European Cystic Fibrosis Society. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2008; 7(Suppl 1): S2–S32.
18. Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, et al. Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7): 680–689.
19. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2013; 22(129): 205–216.
20. Fila L. Farmakoterapie cystické fibrózy. *Remedia* 2010; 20(6): 374–378.
21. Griffith DE, Aksham T, Brown-Elliott BA, et al. ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15; 175(4): 367–416.
22. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros.* 2002; 1(2): 51–75.
23. Saiman L, Siegel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2004; 17(1): 57–71.
24. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, et al. VX08-770-102 Study Group. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011; 365(18): 1663–1672.

Článek přijat redakcí: 12. 1. 2014
Článek přijat k publikaci: 27. 2. 2014

MUDr. Libor Fila, Ph.D.
Pneumologická klinika
UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
libor_fila@seznam.cz
