

CYSTICKÁ FIBRÓZA (2. časť)

Hana Kayserová

Centrum cystickej fibrózy FNŠP, Bratislava

Via pract., 2007, roč. 4 (4): 189–191

Pokračovanie z Via practica 3/07.

Terapia CF

CF je typickým multiorgánovým ochorením a aj jeho liečba musí byť komplexná, zameraná na všetky postihnuté orgány, vychádzajúca z patofyziológie ochorenia (obrázok 12). Štandardná liečba je symptomatická, kauzálna liečba (génová terapia) je v štádiu klinických štúdií. Pri zlyhaní konzervatívnej liečby je indikovaná transplantácia ireverzibilne poškodených orgánov (pľúca, pečeň...). Nezanedbateľnú úlohu zohráva aj psychosociálna podpora pacientov a ich rodín.

Štandardná terapia bronchopulmonálneho postihnutia

1. Ovplyvnenie reologických vlastností hlienu a spúta (mukolýza, hydratácia).
2. Fyzioterapia (mobilizácia – odstránenie spúta, dychová rehabilitácia).
3. Liečba zápalu a infekcie (antibiotiká, protizápalová liečba).

Ad 1: Úprava mukociliárnej klirens je najdôležitejšou súčasťou liečby CF. Inhalácia kvalitných mukoregulačných látok s rôznym mechanizmom účinku je potrebná na skvapalnenie a mobilizáciu hlienov.

- *Acetylcystein* a *karbocystein* (Solmuco, Fenorin, Mucodyne, Broncholisín, ACC...) štiepia mukopolysacharidové väzby hlienu. Pri perorálnom podávaní ovplyvňujú väzkosť hlienu aj v GiTe (prevencia DIOS, prolapsu, zlepšenie vstrebávania živín).

- *Beta-mimetiká* (Ventolín, Salmeterol...) ovplyvňujú bronchiálnu obštrukciu, stimulujú činnosť cilií. *Inhalačné nukleotidy* (analógy UTP) stimulujú, podobne ako niektoré inhibítory fosfodiesterázy (xantíny) a tyrozínkinázy, funkciu CFTR.
- Hydratácia spúta sa zvyšuje inhalovanými tekutinami: fyziologický roztok (riedidlo pre inhalovateľné lieky), hypertonický – 6 % roztok NaCl.
- *Ambroxol* (Mucosolvan, Ambrobene...) stimuluje tvorbu surfaktantu, ktorý viaže vodu v periciliárnej tekutine, čím zväčšuje jej objem a uľahčuje pohyb riasiniek.
- Inhibícia spätnej rezorpcie sodíka (Na) inhaláciou 3-molárneho roztoku amiloridu zvyšuje obsah vody väzbou na NaCl.
- Súčasťou spúta sú okrem hlienu aj baktérie, odumreté bunky z epitelu dýchacích ciest a leukocyty. Z ich jadra sa uvoľňuje množstvo dvojvláknových vlákien DNA – deoxyribonukleovej kyseliny, čím sa zvyšuje viskozita spúta. Genetickým inžinierstvom pripravený enzým alfa-dornáza tieto vlákna rozkladá, čím sa výrazne uľahčuje expektorácia a odstraňovanie spúta. DNAáza (Pulmozyme sol. inh®) sa ukazuje ako najúčinnější mukolytikum, jeho používanie sa významnou mierou podieľa na zlepšení kvality aj dĺžky života.

Pre inhalačnú liečbu je nevyhnutné podávanie liekov výkonnými kompresorovými inhalátormi (Pari Master). Ultrazvukové prístroje môžu poškodiť niektoré molekuly (antibiotiká, enzýmy).

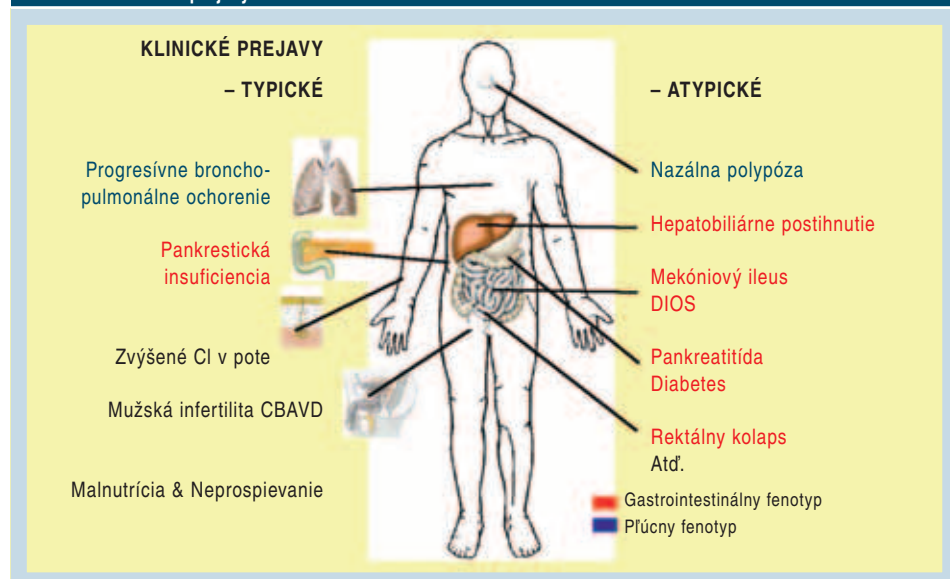
Ad 2: Fyzioterapia, dychová rehabilitácia, cvičenia, športové a iné pohybové aktivity sú neoddeliteľ-

nou súčasťou liečby. Inhaláciu kvalitatívne zmenené spúta je mobilizované, uvoľnené od steny dýchacích ciest napr. flutterom, PEP-maskou, autogénnou drenážou a aktívnymi dychovými cvikmi a je účinne a najmä ľahšie odstránené z dýchacích ciest.

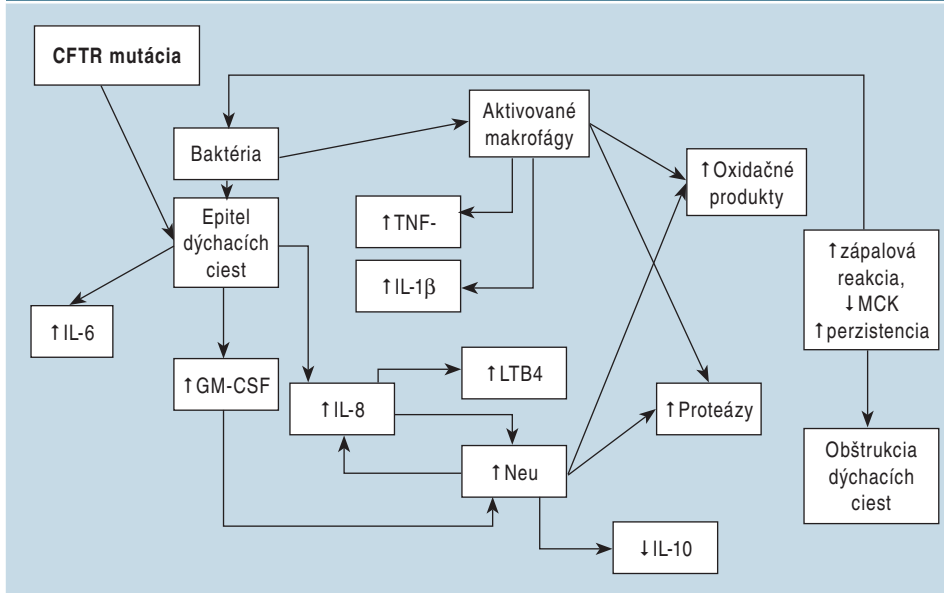
Ad 3: Liečba zápalu a infekcie:

- Intermitentná antibiotická liečba má za cieľ prevenciu kolonizácie spúta stafylokokom a haemofilom, znižovanie počtu kolónií *Pseudomonas sp.* v spúte. Vzhľadom na zmenenú farmakokinetiku u CF je nutné vyššie dávkovanie a predĺžená doba podávania. **Systémové** podávanie **perorálnou** cestou je obmedzené na chinolóny u pseudomonádovej infekcie a iné širokospektrálne antibiotiká proti stafylokokom, hemofilom. **Intravenózne** podávanie antibiotík je najúčinnější najmä pri infekcii *Pseudomonas sp.*, *Burholderia cep.*, *Stenotrophomonas sp.* Pri stabilizovanom klinickom stave a chronickej kolonizácii spúta sa odporúča pravidelné preliečenie v 3-mesačných intervaloch v dĺžke podávania 14 dní. Liečba sa podáva v nemocnici, alebo ambulantným spôsobom (APAT – ambulantná parenterálna antibiotická liečba), čím sa znižuje riziko nozokomiálnych infekcií a zvyšuje sa kvalita života CF pacientov.
- Inhalačné podávanie antipseudomonádových antibiotík (Colimycín, Gentamycín, Tobramycín, Aztreonam) je indikované pri intermitentnej i chronickej kolonizácii.
- **Antimykotiká** sú indikované v prípade pozitívnej kultivácie spúta na kvasinky, alebo plesne (*aspergillus sp.*, *candida...*).
- **Protizápalové** lieky (nesteroidné antireumatiká, kortikoidy a makrolidy) priamo tlmia nadmerný zápalový proces, charakterizovaný najmä influxom neutrofilov v dôsledku nadprodukcie IL-8 (obrázok 13). Protizápalová brzda (IL-10) je významne znížená – imunologické zmeny v dôsledky malfunkcie CFTR. Imunomodulácia znižuje počet leukocytov, tvorbu leukocytárnej elastázy a tým deštrukciu pľúcneho parenchýmu. Nesteroidné látky (Ibuprofen) znižujú migráciu leukocytov, je však nutná kontrola hladiny lieku. Kortizonoidy protizápalovým účinkom v inhalačnom aj perorálnom podaní významne zlepšujú pľúcne funkcie. Prednison je liekom 1. voľby u alergickej bronchopulmonálnej aspergilózy. Hladinu prozápalových cytokínov znižujú aj o-3-mastné kyseliny (rybí tuk), antioxidanty (vitamíny ADE, acetylcystein). Antiinflamačná liečba má

Obrázok 12. Klinické prejavy CF.



Obrázok 13. Dôsledky CFTR mutácií pre imunitné mechanizmy.



kg/deň vzhľadom na riziko vzniku fibrotizujúcej kolonitídy a následného DIOS. Zlepšenie účinnosti pankreatickej substitúcie sa niekedy dosiahne pridaním H2 blokátorov, resp. inhibítorov protónovej pumpy;

- **vysokokalorická** (150 % odporúčané pre daný vek a pohlavie), **na kvalitné tuky a bielkoviny bohatá diéta** s obmedzením rýchlostraviteľných cukrov. Diétu doplnáme prípravkami enterálnej výživy (koncentrované rozložené tuky, bielkoviny, cukry obohatené stopovými prvkami, minerálmi, vitamínmi – Ensure, Nutridrink, Fresubin, Nutrilon Pepti MCT). Konzumácia množstva rýchlostraviteľných jednoduchých cukrov (glukóza) stimuluje nadprodukciiu inzulínu a urýchľuje vznik cukrovky, preto sa odporúča príjem zložených cukrov (cestoviny). Tuky sú najdôležitejším zdrojom energie, preto ich zastúpenie v strave musí byť dostatočné;
- **suplementácia vitamínov** rozpustných v tukoch: A, D, E, K doplnená o stopové prvky (taurín) a minerály (kuchynská soľ). Zvýšená dávka NaCl je indikovaná od dojčenského veku najmä v teplom počasí (zvyšné straty solí slaným potom);
- **hepatoprotektívna a choleretická liečba** je indikovaná najmä pri známkach hepatopatie. Kyselina ursodeoxycholová (Ursofalk, Ursosan) zlepšuje exkretčnú funkciu pečene, pomer žlčových kyselín v čreve a spomaľuje fibrotizujúce procesy;
- **mukolytiká typu acetylcysteínu** sú indikované i v perorálnej forme, nakoľko väzky hlien v čreve zhoršuje vstrebávanie živín a môže viesť k črevnej nepriechodnosti (DIOS), vyžadujúcej operačné riešenie;
- pri zvýšenej tvorbe žlúdočnej kyseliny a prejavoch gastroezofágálneho refluxu sú indikované blokátory jej tvorby (**H2-blokátory**);

v manažmente CF dôležité miesto. Nesteroidné antireumatiká, deriváty acetylcysteínu, masné kyseliny (DHA), rekombinantný inhibitor elastázy (rhSLPI) a iných proteáz a mnohé nové molekuly sú sľubnou alternatívou ku kortikoidom. Makrolidy znižujú tvorbu alginátu (súčasť biofilmu niektorých kmeňov Pseudomonád), čím zvyšujú mikrobiocidnú aktivitu antipseudomonádových antibiotík.

- Pri komplexnej starostlivosti treba liečiť i horné cesty dýchacie, najmä chronický zápal prínosových dutín (antibiotiká, mukolytiká, nosné sprchy, evakuačné techniky, operačné výkony, lokálne kortikoidy pri nazálnej polypóze).

Kašeľ je dôležitý fyziologický reflex, ktorým organizmus odstraňuje nahromadený hlien (alebo cudzie telesá) z priedušiek. Pri CF sa tvorí nadmerné množstvo hlienu, ktorý sa pre svoju zvýšenú viskozitu a príľnavosť ťažko odstraňuje mukociliárnou klírens. V stagnujúcom spúte sa množia vdýchnuté baktérie, čím sa zvyšuje zápalová odpoveď. Preto je podávanie liekov tlmiacich kašeľ pri CF prísne kontraindikované!

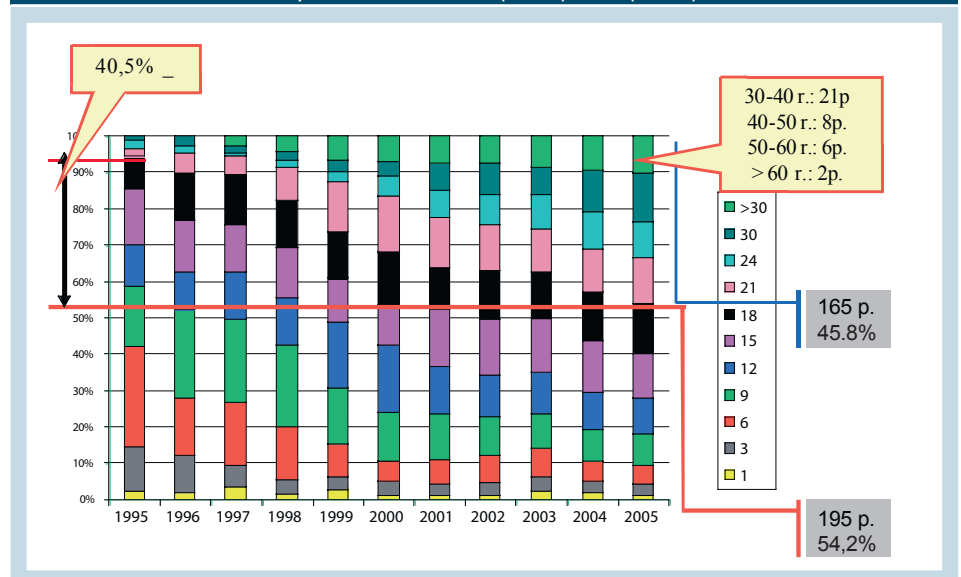
V súčasnosti je vo vývoji aj množstvo nových liekov, ktoré sú nádejou na účinnejšiu liečbu pľúcnych prejavov cystickej fibrózy. Od objavenia génu CF v roku 1989 a jeho produktu je to najmä príprava „zdravého“ génu, ktorý sa inhaláciou na nosiči (vírus) vpravuje do buniek respiračného epitelu dýchacích ciest a na takmer 6 týždňov nahradí v bunkách mutovaný gén, vytvára sa tak normálne funkčný chloridový kanál. Genetickým inžinierstvom sú pripravené i niektoré modifikujúce gény (MBL). Poznanie 3-dimenzionálnej štruktúry proteínu CFTR pomohlo objaviť malé molekuly s afinitou k jeho aktívnym miestam tzv. chaperóny. Fenylobutyrát, gentamycín, kurkumin sú v I. a II. fáze klinických štúdií

o úprave funkcie proteínu. 6 molekúl (INS37217, SPI-8811, Moll1901), v II. a III. fáze preukazujú aktiváciu chloridového transportu. Príbúdajú nové protizápalové lieky, mukolytiká, účinnejšie antibiotiká. Pri neúspechu tejto liečby je indikovaná transplantácia pľúc s vysokou úspešnosťou najmä u pacientov s cystickou fibrózou.

Terapia gastrointestinálnych prejavov a malnutricie je opäť komplexná:

- **pankreatická substitúcia** – podávanie vysokokonzentrovaných preparátov v acidorezistentných mikropeletách (Kreon, Pankrease, Pangrol), ktoré sú odolné proti pôsobeniu žalúdočnej kyseliny. Enzýmy podávame pred alebo počas každého jedla, ktoré obsahuje bielkoviny a tuky v dávke závislej na zložení a množstve potravy a hmotnosti pacienta. Dávka by nemala prekročiť 10 000 j lipázy/

Obrázok 14. Vekové rozloženie CZ pacientov v rokoch 1995 (n = 213) – 2005 (n = 457).



- **inzulínová terapia** je indikovaná pri príznakoch CF-related diabetes mellitus, resp. na základe výsledku o-GTT a riadi ju diabetológ. Bazálne dávky dlhohôsobiacich inzulínov zlepšujú nielen výživový stav CF pacientov (zvýšený kalorický príjem bez diétnych opatrení), ale i pľúcne funkcie;
- v prípade prejavov poruchy krvnej zrážanlivosti a pečenej insuficiencie sú indikované substitučné prípravky: **mrazená plazma, plná krv, albumín**.

Iné liečebné postupy

- **Očkovanie:** pacienti s cystickou fibrózou sú očkovaní podľa riadneho očkovacieho kalendára. Vzhľadom na nebezpečenstvo chronickej infekcie hepatitídou typu B sú ako riziková skupina preočkovaní aj proti tomuto ochoreniu. Treba aj pravidelné preočkovanie proti chrípke, ktorá môže fatálne zhoršiť priebeh pľúcneho postihnutia. Očkovanie proti infekcii pseudomonádami zabráni včasnej kolonizácii touto baktériou, výroba nádejnej konjugovanej vakcíny však bola pre nízku účinnosť zrušená.
- Do komplexnej liečby patria **chirurgické výkony** (transplantácie, brušné operácie, ORL zákroky). Chirurgická liečba je nutná pri konzervatívne nevládnutom ileóznom stave a pri veľkých nazálnych polypoch. Transplantácie pľúc (komplex srdce – pľúca, bilobárne transplantácie zo živých darcov) sú indikované pri zlyhaní všetkej symptomatickej terapie. Indikáciou na zaradenie na waiting list je očakávané prežitie do 2 rokov, parametre funkčného vyšetrenia a poruchy krvných plynov. Úspešnosť sa udáva 73 % v 1. roku, 57 % v 3. roku. Transplantácia pečene je indikovaná pri zlyhávaní pečenej funkcie.
- Liečba pľúcnych komplikácií (pneumotorax, hemoptoe) vyžaduje vždy vysoké dávky **intra-venózných antibiotík**. Pleurodézia je kontra-indikáciou pre neskoršiu transplantáciu pľúc. Krvácanie z varixov pri portálnej hypertenzii je indikáciou na transjugulárny portokaválny shunt (TIPS).
- **Gynekologicko-pôrodnická starostlivosť** zabezpečuje starostlivosť o CF pacientky vo fertílnom veku (antikoncepcia, tehotenstvo, pôrod, fertilizácia).
- **Genetické poradenstvo** zabezpečuje analýzu mutácií v CFTR géne, prenatalnú diagnostiku, vyšetrenie partnerov pred plánovaným rodičovstvom.
- **Urologickú problematiku** tvorí mužská sterilita (nepriechodnosť semenovodov – CBAVD – kongenitálna bilaterálna atrézia vas deferens).

- Súčasťou komplexnej starostlivosti je **psycho-sociálna podpora**. Vo všetkých CF centrách u nás absenteje trvalá prítomnosť psychológa, schopného s pacientom a jeho príbuznými hľadať východisko pri riešení problémov spojených s diagnózou letálneho ochorenia. Obdobie ireverzibilného poškodenia – end-stage, čakanie na transplantáciu, respiračná insuficiencia so stálou oxygenoterapiou, časté hospitalizácie, progresia ochorenia napriek intenzívnej terapii sú psychologicky náročné až nezvládnuteľné nielen pre pacienta a jeho rodinu, ale i zdravotnícky personál. Nové sociálne zákony významne komplikujú život CF pacientom. Napriek priznaniu ZŤP (70 % postihnutie) sú im odopierané kompenzácie nepriaznivého zdravotného stavu, dokonca aj na diétu. Liečba CF je finančne náročná nielen pre zdravotníctvo (cca 600 – 800 tisíc Sk ročne), ale pri súčasnej cenovej liekovej politike aj pre pacienta. Napriek tomu, že prítomnosť príbuzného je u hospitalizovaného dieťaťa garantovaná chartou práv dieťaťa, je v súčasnom systéme pre mnohé rodiny nereálna po finančnej stránke.

Záver

Súčasná komplexná terapia zlepšuje kvalitu a predlžuje dĺžku života, čím umožňuje vzdelávanie, zamestnanie, rodinný život. Prognóza je však stále krajne neistá. Priemerný vek prežívania pacientov s typickou formou CF je v súčasnosti 40 – 45 rokov.

Podľa národných registrov je v súčasnosti vo svete evidovaných viac ako 60 000 CF pacientov s narastajúcim podielom dospelých jedincov. Podľa registra CF pacientov v SR sa zvýšil podiel pacientov vo veku nad 18 rokov z 5,5 % v roku 1995 na 45,8 % v roku 2005.

Literatúra

1. Classification of cystic fibrosis and related disorders, Meeting report, J.of Cystic Fibrosis, 1, 2002, p. 2–8.
2. Courtney JM, Ennis M, Elborn JS. Cytokines and inflammatory mediators in cystic fibrosis. J.of Cystic Fibrosis, 3, 2004, p. 223–233.
3. Freedman SD. Potential role of Fatty Acids in the Pathogenesis and Treatment of Cystic Fibrosis, XIII. NACFC Highlights Program, Nashville, Nov. 1999
4. Kerem E, Conway S, et al. Standarts of care for patients with CF: a European consensus, J.of Cystic Fibrosis, 4, 2005, p. 7–36.
5. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME., Geddes DM. Cystic fibrosis. London, Arnold, 2000, s. 13–25.
6. Pfeffer PE, Hodson ME. The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. J.of Cystic Fibrosis, 2, 2003, p. 61–69.
7. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The CF transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions, J.of Cystic Fibrosis, 1, 2002, p. 13–29.
8. Vávrová V, a kol. Cystická fibróza, Praha, Grada Publishing, a.s., 2005, s. 516.
9. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting G. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The metabolic and molecular basis of inherited diseases, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 5121–5188.
10. Yankaskas JR, Knowles MR. Cystic fibrosis in adults, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, s. 3–506.
11. Prescott WA Jr., Johnson CE. Antiinflammatory Therapies for Cystic Fibrosis: Past, present and Future. Pharmacotherapy. 2005, 25 (4): 555–573.
12. Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, Wade A, Carr A, Castle R, Dinwiddie R, Ah-Fong Hoo, Lum S, Price J, Strobant J. The Evolution of Airway Function in Early Childhood Following Clinical Diagnosis of Cystic Fibrosis, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, Vol 169. pp. 928–933.
13. Guggino WB, Banks-Schlegel SP. Macromolecular Interactions and Ion Transport in Cystic Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, Vol 170. pp. 815–820.
14. Gibbon RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2003, Vol 168. pp. 918–951.

Priemerný vek všetkých dispenzarizovaných pacientov (352) v roku 2004 bol 18,2 roka a máme pacientov aj vo veku geriatrickom (nad 60 rokov).

Vzhľadom na zvyšujúci sa priemerný vek prežívania prestáva byť CF pediatrickým ochorením. To prináša do problematiky CF nielen ochorenia dospelého veku (ateroskleróza, onkologické ochorenia, kardiovaskulárne ochorenia, osteoporóza a iné), ale i problémy adolescentného a reprodukčného veku (výber povolania, sexuálny život, rodičovstvo, zamestnanie, sociálna samostatnosť). Samostatnou problematikou sú psychologické a sociálne otázky starostlivosti o pacientov s cystickou fibrózou. U adolescentov a dospelých pacientov diagnostikovaných v detskom veku pribúda problém potreby adaptácie na systém práce interných oddelení z dlhoročnej pediatickej starostlivosti. Svoje špecifiká u dospelých má aj prístup najmä pri indikácii orgánovej transplantácie (pľúca, pečeň) v end stage. Preto treba zapojiť do komplexnej starostlivosti o pacientov s CF okrem pediatrov, gastroenterológov, pneumológov, imunológov aj lekárov pre dospelý vek – gynekológov, internistov, sexuológov, urológov, geriatrov, praktických lekárov pre deti a dorast i dospelých. V tíme komplexnej CF starostlivosti by nemal chýbať psychológ, sociálna a diétna sestra. Podľa konsenzu sú súčasťou pracovnej skupiny aj administratívni pracovníci pre vedenie CF registra. Komplexnú starostlivosť CF pacienta by mal vždy riadiť skúsený lekár CF centra (Bratislava – NsP Podunajské Biskupice; Roosveltova NsP – Banská Bystrica; FNsP – Košice).

MUDr. Hana Kayserová

CCF FNsP Bratislava, pracovisko Podunajské Biskupice
Krajinská 91, 825 56 Bratislava
e-mail: kayserova@nutarch.sk