

Účinnosť inhalačnej antibiotickej liečby u pacienta s cystickou fibrózou (kazuistika)

RNDr. Mária Kolesárová, PhD.¹, PharmDr. Veronika Revayová¹, doc. PharmDr. Andrea Gažová, PhD.²,
prof. PharmDr. Ján Kyselovič, CSc.^{1,3}

¹Katedra farmakológie a toxikológie, Univerzita veterinárskeho lekárstva a farmácie, Košice

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského, Bratislava

³V. interná klinika, Lekárska fakulta Univerzity Komenského a Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica Bratislava-Ružinov

Cystická fibróza (CF) je najčastejším zriedkavým, autozomálne recesívnym, geneticky podmieneným ochorením v kaukazskej populácii. Toto multiorgánové ochorenie s veľmi variabilným klinickým obrazom si vyžaduje intenzívnu multidisciplinárnu starostlivosť v špecializovaných CF centrách. Cieľom sledovania bolo preukázať účinnosť v súčasnosti dostupných inhalačných ATB u pacientky s cystickou fibrózou s chronickou kolonizáciou *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Kazuistika sa opiera o informácie získané zo zdravotnej dokumentácie 35-ročnej pacientky liečenej na ambulancii pre CF na Klinike pneumológie a ftizeológie v Univerzitnej nemocnici L. Pasteura v Košiciach. Získané výsledky potvrdzujú účinnosť kontinuálne užívaných inhalačných ATB v súvislosti so stabilizáciou pľúcnych funkcií i eradikáciou patogénu PA. Je potrebné zdôrazniť, že významnú úlohu v progresii ochorenia zohráva práve včasná a správne zvolená personalizovaná terapia.

Kľúčové slová: cystická fibróza, terapia, inhalačná antibiotická liečba

Effectiveness of inhalation antibiotic treatment in a patient with cystic fibrosis (a case study)

Cystic fibrosis (CF) is the most common rare, genetically determined autosomal recessive disease in the Caucasian population. This multiorgan disease with a highly variable clinical picture requires intensive, multidisciplinary care in specialized CF centres. The study aimed to demonstrate the efficacy of currently available inhaled ATBs in a cystic fibrosis patient with chronic colonization of *Pseudomonas aeruginosa* (PA). The case report is based on information obtained from the medical records of a 35-year-old patient treated at the cystic fibrosis outpatient clinic at the Department of Pneumology and Phthisiology at the L. Pasteur University Hospital in Košice. The obtained results confirm the effectiveness of continuously used inhaled ATBs in stabilizing lung functions and eradicating the PA pathogen. However, it should be emphasized that timely and well-chosen personalized therapy plays an important role in the progression of the disease.

Key words: cystic fibrosis, therapy, inhalant antibiotic therapy

Prakt. lekár., 2022;12(3):130-134

Úvod

Cystická fibróza (CF) je vzácné, život limitujúce, geneticky podmienené, autozomálne recesívne ochorenie, postihujúce približne 80 000 jedincov po celom svete, ktorého príčinou je mutácia v géne kódujúceho aniónový kanál na apikálnej membráne epiteliálnych buniek nazývaný transmembránový regulátor vodivosti cystickej fibrózy (CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), regulujúci transport elektrolytov. Je známych vyše 2 000 mutácií, no nie všetky majú funkčné následky a klinický význam.

CF patrí medzi zriedkavé choroby s výskytom menej ako 1 : 2 500 živonarodených detí. Ochorenie postihuje približne v rovnakej miere mužskú aj ženskú populáciu (1). Prognóza pacientov s daným ochorením sa za posledné desaťročia výrazne zmenila, medián prežívania sa zvýšil na 40 – 50 rokov. V súčasnosti

dĺžka života u vyše 50 % pacientov presahuje 37 rokov (2).

Prognózu CF ovplyvňuje množstvo faktorov. V prvom rade ide o genotyp, pohlavie i stav výživy. Priaznivejšiu prognózu má mužské pohlavie a pacienti, ktorým bola CF diagnostikovaná vo vyššom veku. Prognosticky znevýhodnení sú pacienti s pankreatickou insuficienciou, dôsledkom ktorej majú oslabenú funkciu pľúc a rovnako pacienti s rozvinutou chronickou infekciou *Pseudomonas aeruginosa* (PA) (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).

Podозrenie na diagnózu CF je dané pozitívnym novorodenenckým skriningom alebo klinickým obrazom, diagnostika ochorenia môže prebehnúť v akomkoľvek veku (9). Prenatálna diagnostika, novorodenecský skrining a nové liečebné algoritmy v súčasnosti menia incidenciu i prevalenciu tohto ochorenia. Až donedávna bola štandardom starostlivosti o pacientov s CF prevencia a liečba

komplikácií, v súčasnosti sa do popredia dostávajú nové liečebné stratégie zamerané priamo na základný defekt tohto ochorenia (10, 11).

Terapia CF predstavuje komplexnú záležitosť, zahŕňajúcu farmakologické i nefarmakologické liečebné postupy, vrátane psychologickéj a sociálnej starostlivosti. Najlepšie výsledky sa dosahujú v špecializovaných centrách pre liečbu CF (2). Dôležitý význam predstavuje včasné začatie liečby. Dôsledné dodržiavanie terapeutických postupov, sledovanie priebehu ochorenia, včasné odhalenie pridružených komplikácií a ich okamžitá liečba, zvyšujú šancu na kvalitný život a predlžujú medián prežitia pacientov (12). Žiaľ, limitujúcim faktorom prežitia, aj napriek súčasným možnostiam terapie, stále ostáva progresívne poškodenie pľúc, ktorého príčinou sú obštrukcia dýchacích ciest hustým hlienom i chronické zápalové procesy

spolu s mikrobiálnou kolonizáciou (13, 14). Cieľom štúdie bolo poukázať na dôležitosť a efektívnosť včasne a správne nastavenej personalizovanej terapie za použitia inhalačných antibiotík.

Kazuistika

Pohlavie: žena, **Vek:** 35 rokov, **Základná diagnóza:** E84.9. Cystická fibróza, bližšie neurčená

Antropometrické údaje: výška 161 cm, hmotnosť kolísavá v rozmedzí 47 – 50 kg

Osobná anamnéza: Pacientke bolo vo veku 3 rokov diagnostikované ochorenie CF, odvtedy bola dispenzarizovaná v detskej ambulancii pre pacientov s CF, od 19 rokov v ambulancii pre dospelých. V roku 2001 podstúpila tympanoplastiku I. sin. V aktuálnej dobe má pacientka potvrdené diagnózy: CF s chronickou kolonizáciou *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*; astma bronchiale; chronická hypertrofická laryngitída; exokrinná pankreatická insuficiencia; fibrotická prestavba pankreasu a chronická hepatopatia.

Genetika: Fragmentačnou metódou bola pacientke detegovaná prítomnosť mutácie W1282X a G542X v heterozygotnom stave – kombinovaný heterozygot.

Pracovná anamnéza: Pacientka pracuje ako sekretárka.

Rodinná anamnéza: Pacientka má 1 zdravú sestru – heterozygotná nosička mutácie G542X; matka je zdravá a má štyroch zdravých súrodencov, otec je zdravý a má dvoch zdravých súrodencov. Pacientka je vydatá, u manžela nebola zistená žiadna z najčastejších 50 mutácií stanovujúcich sa na SR.

Alergická anamnéza: breza, lipa, med, bylinky; alergie na lieky neudáva

Lieková anamnéza: Tabuľka 1 zobrazuje prehľad chronicky užívaných liečiv u pacientky a tabuľka 2 prezentuje terapiu inhalačnými antibiotikami v závislosti od času.

Hospitalizácie: Od roku 2007 po súčasnosť bolo evidovaných 20 hospitalizácií, v úvode dispenzarizácie v centre CF pre dospelých boli aj i. v. ATB preliečenia bez akútnych exacerbácií, pravidelne i. v. ATB preliečenie chronickej pseudomonádovej kolonizácie, no vzhľadom na

Tabuľka 1. Prehľad chronickej terapie pacientky

Liečivo	Liek	Dávkovanie/denne	podanie
Dornáza alfa	PULMOZYME, sol neb 30x2,5 ml	1-0-0, ampula(e)	inhalačne
Beklometazónpropionát + Dihydrát formoteroliumfumarát	FOSTER, sol inh 1x180 dávok	1-0-1, strek(y)	inhalačne
Tiotrópium	SPIRIVA RESPIMAT, sol inh 1x60 dávok	2-0-0, strek(y)	inhalačne
Salbutamol	VENTOLIN INHALER N, sus inh 1x0 dávok	dľa rady lekára/ max. 3 x 2 apl.	inhalačne
Acetylcysteín	ACC INJECT, sol inj 5x3 ml/300 mg	1-0-1, ampula(e)	inhalačne
Montelukast	MONTELUKAST MSD 5 mg, tbl mnd 56x5 mg	0-0-1, tableta(y)	perorálne
Desloratadín	DESLORATADINE ACTAVIS 5 mg, tbl flm 100x5 mg	0-0-1, tableta(y)	perorálne
Pankreatín	KREON 25 000, cps end 50x300 mg,	p.p. 1-3 cps. 4-5x kapsula(e)	perorálne
Esenciálne fosfolipidy	ESSENTIALE FORTE, cps dur 30x600 mg	1-1-1, kapsula(e)	perorálne
Silymarín	LAGOSA, tbl obd 100x150 mg	1-1-1, tableta(y)	perorálne
Kyselina ursodeoxycholová	URSOFALK 500 mg, tbl flm 100x500 mg	2-0-2, tableta(y)	perorálne
Omeprazol	HELICID 20, cps dur 90x20 mg	1-0-1, kapsula(y)	perorálne
Vysokoenergetická tekutá výživa s vysokým obsahom bielkovín	NUTRIDRINK COMPACT PROTEIN, sol 24x125 ml,	1-0-1, ampula(y)	perorálne
vitamíny E, A, D, probiotiká		denne	perorálne

Tabuľka 2. Inhalačná ATB liečba pacientky

Dátum	Užívaná inhalačná ATB terapia
od 07/2015 – 08/2017	kolistín (Colimycine) 2 x 1 inhalačne, kontinuálne
09/2017 – 10/2018	kolistín (Colimycine) + tobramycín (Bramitob) 2 x 1 inhalačne, striedanie v 28-dňových intervaloch
11/2018 – 09/2019 (tehotenstvo)	kolistín (Colimycine) 2 x 1 inhalačne intermitentne; tobramycín (Bramitob) vysadený
10/2019 – 12/2019	kolistín (Colimycine) + tobramycín (Bramitob) 2 x 1 inhalačne, striedanie v 28-dňových intervaloch
01/2020 – 08/2020	tobramycín (Bramitob) + levofloxacín (Quinsair) 2 x 1 inhalačne, striedanie v 28-dňových intervaloch
09/2020 – 10/2021	kolistín (Colimycine) 2 x 1 inhalačne, kontinuálne
11/2021 – súčasnosť	kolistín (Colimycine) + levofloxacín (Quinsair) 2 x 1 inhalačne, striedanie v 28-dňových intervaloch

niektoré štúdie CF a skúsenosti lekárov, keď nebol preukázaný prínos pravidelnej i. v. ATB liečby, bol v posledných rokoch prechod len na i. v. ATB liečbu pri akútnych exacerbáciách.

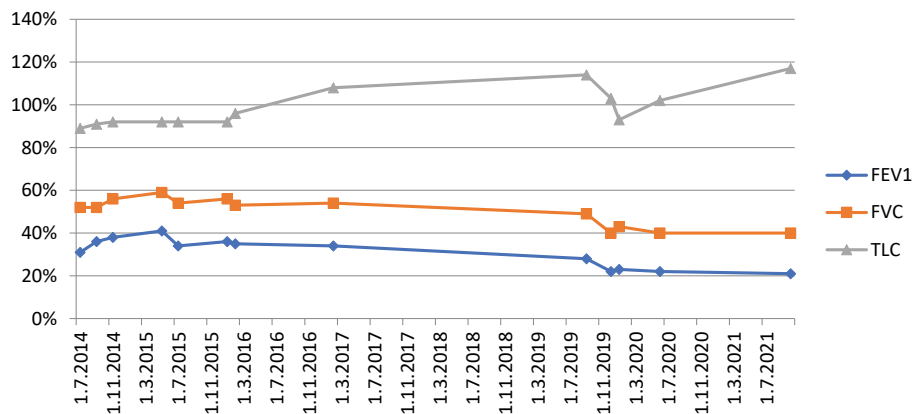
Kontroly na ambulancii pre CF: pravidelné à mesiac, eventuálne podľa potreby a klinického stavu pacientky

Priebeh ochorenia

Pacientka s diagnózou cystická fibróza a inými pridruženými diagnózami je liečená od svojich 3 rokov, keď bolo ochorenie CF pacientke diagnostikované. V dospelosti užíva vyššie

uvedenú chronickú liečbu (tabuľka 1), v prípade akútnych exacerbácií sa k terapii pridávajú antibiotiká v závislosti od typu infekčného agens v pľúcach a závažnosti infekcie vždy minimálne v dvojkombinácii ATB, v prípade multi-rezistentných kmeňov empiricky, plus intenzívna fyzioterapia v trvaní najmenej 14 dní. Pacientka bola zo začiatku opakovane hospitalizovaná za účelom i. v. ATB liečby základného ochorenia, no vzhľadom na nepreukázaný prínos vo viacerých štúdiách aj skúsenosti CF centra, prešli len na i. v. ATB liečbu akútnych exacerbácií.

Graf 1. Vývoj pľúcnych funkcií pacientky v rokoch 2014 - 2021



Vysvetlivky: FEV1 – úsilný výdechový objem za 1. sekundu, FVC – úsilná vitálna kapacita, TLC – celková pľúcna kapacita

Pacientka v pravidelných mesačných intervaloch navštevuje ambulanciu pre CF, v prípade zhoršenia stavu aj častejšie. V pravidelných intervaloch je pacientka posielaná na mikrobiologické vyšetrenie spúta a pľúcne funkčné testy (graf 1).

Rok 2015. V súvislosti s opakovaným výskytom a kolonizáciou dýchacích ciest *Pseudomonas aeruginosa*, bol pacientke v júli 2015 nasadený kolistín (Colimycine) 2 x 1 inhalačne dlhodobu kontinuálne, zároveň pokračovala v chronickej terapii.

Rok 2017. CT pľúc z obdobia 03/2017 preukázal stacionárny nález na pľúcnom parenchýme oproti CT z obdobia 10/2014. Bol zaznamenaný bez výraznej zmeny nález cylindrických a vakovitých bronchov a bronchioloektázií so zhrubnutými stenami difúzne v celom pľúcnom parenchýme. V septembri 2017 bol pacientke z dôvodu nových kultivačných výsledkov a odpovedajúceho klinického stavu k chronickej terapii pridaný tobramycín (Bramitob) 2 x 1 inhalačne užívaný v kombinácii s kolistínom (Colimycine) v 28-dňovom intervale. Pacientka sa s manželom snažili dlhodobo počas 2 rokov neúspešne o dieťa. V máji 2017 preto podali žiadosť o umelé oplodnenie IVF metódou, ktorá u pacientov s CF nie je kontraindikovaná. Pacientka bola poučená a oboznámená s možnými komplikáciami a rizikami.

Rok 2018 – tehotenstvo. Pacientka oznámila tehotenstvo po opakovanom IVF v novembri 2018, prechodne bol vysadený inhalačný kolistín (Colimycine) aj inhalačný tobramycín (Bramitob), ostat-

ná liečba ostala bez zmeny. Subjektívny stav pacientky počas tehotenstva bol nezhoršený, cítila sa dobre, dýchala dobre, kašeľ bol nezhoršený, stolica v norme, bolesti neudávala, hmotnostný prírastok 4 kg. Pravidelne navštevovala gynekologickú ambulanciu, bola sledovaná hematológom pre prítomnosť anémie. V prípade zhoršenia stavu mala nariadenú okamžitú návštevu ambulancie pre CF. V apríli 2019 v 34. týždni gravidity pre progresiu dyspnoe, zhoršený kašeľ a eleváciu CRP na hodnotu 34,2 bola indikovaná liečba cefalosporínovými ATB. Pacientka bola gravidná do 13. 6. 2019, keď bola gravidita ukončená sekciou. Pôrod *per vias naturales* bol vzhľadom na základné ochorenie a funkčné parametre pľúc z pľúcneho hľadiska kontraindikovaný. Dcéra sa narodila zdravá, novorodenecký skrining bol negatívny.

Rok 2019. Po pôrode v septembri 2019 dochádzalo k zhoršeniu stavu s nutnosťou hospitalizácie s i. v. ATB liečbou. Napriek komplexnej liečbe dochádza k poklesu funkčných parametrov pľúc (graf 1) a zhoršovaniu klinického stavu, preto okrem komplexnej liečby základného ochorenia bola indikovaná opätovná inhalačná terapia tobramycínom (Bramitob) spolu s kolistínom.

Rok 2020. Vzhľadom na zhoršujúce sa funkčné parametre a pretrvávajúcu kolonizáciu PA, bola pacientke zmenená terapia inhalačnými ATB. Pacientka od 23. januára 2020 užívala kombináciu liečiv tobramycín (Bramitob) a levofloxacín (Quinsair) v 28-dňovom intervale. Stav bol nezhoršený, levofloxacin (Quinsair) tolerovala dobre, má

však horkú chuť. Počas terapie týmito liečivami došlo k stabilizácii pľúcnych funkcií bez ďalšieho zhoršovania funkčných parametrov, zároveň došlo u pacientky k eradikácii PA (tabuľka 3). Za eradikáciu PA v prípade chronickej kolonizácie u pacientov s CF považujeme neprítomnosť PA v spúte minimálne tri po sebe nasledujúce odbery. Z dôvodu eradikácie PA u pacientky bola ďalšia liečba tobramycínom (Bramitob) a levofloxacinom (Quinsair) z pohľadu zdravotnej poisťovne zamietnutá, od 09/2020 pacientka ostala na liečbe kolistínom (Colimycine) 2 x 1 inhalačne dlhodobu kontinuálne, zároveň pokračovala v chronickej terapii. Koncom septembra 2020 dochádza k progresii dýchavice, pri námahe dochádzalo k sťaženému dýchaniu a výraznému dráždeniu na kašeľ. Kašeľ bol zhoršený, s expektoráciou, bolesti na hrudníku boli intermitentné, bez subfebrílie. Zaznamenaná bola celková slabosť, únava, znížená výkonnosť. Pacientke je odporučená hospitalizácia na klinike za účelom i. v. ATB liečby a komplexného prešetrenia. V súvislosti s fyziologicky sa zhoršujúcimi funkciami pľúc je pacientke 09/2020 opakovane predstretá, ako ďalšia modalita liečby, transplantácia pľúc s realizáciou predtransplantačných vyšetrení. Pacientka súhlasí s realizáciou predtransplantačných vyšetrení.

Rok 2021. 29. októbra 2021 bol subjektívne celkový stav stabilný, dýcha stabilne, nie horšie, doma užíva celú noc dlhodobú domácu oxygenoterapiu, cez deň intermitentne, bez subfebrílií. Bolesti na hrudníku neudáva, kašeľ nezhoršený, hmotnosť v norme, stolica v norme, brucho nebolí. Dlhodobá domáca oxygenoterapia je indikovaná u pacientov, u ktorých pretrvávajú chronická respiračná insuficiencia aj napriek optimálnej liečbe základného ochorenia. Z dôvodu nálezu PA v spúte 7. októbra 2021, je koncom októbra odosielaná žiadosť do poisťovne na schválenie liečby levofloxacinom (Quinsair). Od 11/2021 pacientka pokračuje v kontinuálnej liečbe kolistínom (Colimycine) 2 x 1 inhalačne v kombinácii s levofloxacinom (Quinsair) 2 x 1 inhalačne cyklicky v 28-dňovom intervale. Plánovaná kontrola o mesiac, ev. podľa potreby.

Diskusia

Cystická fibróza je najčastejším život skracujúcim genetickým ochorením, postihujúcim približne 1 z 3 500 bielehočov (6). Donedávna bolo ochorenie CF považované za pediatrickú diagnózu, dĺžka života pacientov s CF sa však za posledné desaťročia výrazne zvýšila. Vo vyspelých krajinách už počet dospelých pacientov prevyšuje počet pediatrických pacientov (15). Tento významný fakt potvrdzujú aj výsledky Národného registra cystickej fibrózy na Slovensku so stále sa zvyšujúcou tendenciou počtu dospelých pacientov, ktorí v roku 2019 tvorili 58,26 % z celkového počtu pacientov s CF.

Nami sledovanej 35-ročnej pacientke bolo ochorenie CF diagnostikované v 3. roku života, odvtedy bola dispenzarizovaná na ambulancii CF pre detských pacientov, od roku 2007 na ambulancii pre dospelých. Pacientke bola detegovaná prítomnosť mutácie W1282X a G542X v heterozygotnom stave – kombinovaný heterozygot. Ochorenie CF sa dedí autozomálne recesívnym spôsobom, pravdepodobnosť ochorenia je teda 25 %. Rodinná anamnéza pacientky nepotvrďuje prítomnosť ochorenia CF u ostatných členov rodiny. Pacientka má zdravú sestru, heterozygotnú nosičku mutácie G542X. Naša pacientka je nositeľkou mutácií (W1282X a G542X) patriacich do triedy I., ktoré vedú k úplnej absencii CFTR na bunkovom povrchu a teda predstavujú závažnú formu CF (9). Zo všetkých prípadov CF predstavujú 7 %.

Prognóza pacientky nie je veľmi priaznivá. Vývoj ochorenia CF je závislý od množstva faktorov. Významnú rolu zohráva genotyp, pohlavie i celkový zdravotný stav pacienta (5). Prognosticky zvýhodnené je totiž mužské pohlavie, či stanovenie diagnózy vo vyššom veku. Našou pacientkou je žena, ktorej diagnóza bola stanovená v 3. roku života, navyše trpí mutáciami I. triedy, teda mutáciami z prognosticky najnepriaznivejšej triedy. Rovnako prognosticky nepriaznivými faktormi sú pacienti s pankreatickou insuficienciou a rozvojom chronickej infekcie *Pseudomonas aeruginosa*, ktoré sú u pacientky prítomné.

Pankreatická insuficiencia vedúca k zníženiu produkcie pankreatických enzýmov je bežným prejavom CF. Podľa

Tabuľka 3. Mikrobiologické vyšetrenia pacientky

Dátum odberu:	SV	NP	BC	SA	PA	SH	EC	HP	KP	AB	CA
23. 2. 2016	x	x	x	-	x	-	x	-	-	-	x
16. 6. 2016	x	x	x	-	-	-	-	-	-	-	x
20. 9. 2016	-	-	x	x	x	-	-	x	-	-	x
9. 2. 2017	x	x	-	x	x	-	-	x	-	-	-
2. 3. 2017	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-	x
10. 8. 2017	x	x	-	-	-	-	-	x	x	-	-
19. 7. 2018	x	x	x	x	-	x	-	x	-	-	-
9. 5. 2019	x	x	x	-	x	-	-	x	-	-	-
12. 9. 2019	x	x	-	x	-	-	-	x	-	-	x
26. 9. 2019	x	x	x	x	x	-	-	-	-	-	-
12. 12. 2019	x	x	-	x	-	-	x	-	-	-	x
23. 1. 2020	x	x	-	-	-	-	-	-	-	-	x
28. 5. 2020	x	x	-	x	-	-	-	-	-	-	-
11. 9. 2020	-	-	x	x	-	-	-	-	-	-	-
11. 3. 2021	x	x	x	-	-	-	-	-	-	x	-
15. 4. 2021	x	x	x	-	-	x	-	-	-	-	-
7. 10. 2021	x	-	x	x	x	-	-	-	-	-	-

Vysvetlivky: SV – *Streptococcus viridans*, NP – *Neisseria pharyngis*, BC – *Burkholderia cenocepacia*, SA – *Staphylococcus aureus*, PA – *Pseudomonas aeruginosa*, SH – *Staphylococcus haemolyticus*, EC – *Enterobacter cloacae*, HP – *Haemophilus parainfluenzae*, KP – *Klebsiella pneumoniae*, AB – *Acinetobacter baumannii*, CA – *Candida albicans*

výročnej správy Európskeho registra pacientov s cystickou fibrózou z roku 2021, až 82 % pacientov s CF používa určitú formu substitučnej terapie pankreatickými enzýmami (6, 16). Toto tvrdenie korešponduje s výsledkami našej pacientky, ktorej užívanie pankreatických enzýmov patrí už dlhodobo medzi chronickú terapiu.

Viaceré vedecké štúdie potvrdzujú fakt, že CF postihuje mužský aj ženský reprodukčný systém. Takmer všetci muži (viac ako 95 %) s CF sú neplodní v dôsledku nesprávneho vývoja *vas deferens*. Neplodnosť u pacientok s CF je primárne spôsobená akumuláciou hustého hlienu v cervikálnom lúmene, ktorá vytvára bariéru pre transport spermií do vajíčkovodov. Dôkazom vyššie uvedeného, je aj naša pacientka, ktorej sa podarilo počať dieťa so zdravým manželom za pomoci asistovanej reprodukcie až na 3. pokus.

Podľa Green (17) je CF charakterizovaná chronickou infekciou dýchacích ciest a progresívnym poklesom dýchania. Progresia ochorenia CF má za následok klesajúci trend pľúcnych funkcií, ktorý sa zvyčajne prejavuje poklesom objemu úsilného výdychu za 1 s (FEV1), čo potvrdzujú aj výsledky vyšetrení našej pacientky. Vynútený výdychový objem

za jednu sekundu (FEV1) je uvedený ako marker progresie ochorenia CF, ktorý sa používa na zachytenie klinického priebehu i vyhodnotenie terapeutickú účinnosti antimikrobiálnej liečby (18). Výsledky spirometrických vyšetrení pacientky v období od júla 2014 do októbra 2021 zobrazujú hlavné ukazovatele funkcie pľúc v závislosti od času, ktoré žiaľ potvrdzujú progresívne zhoršovanie funkcie pľúc pacientky. U pacientky možno pozorovať prejavy obštrukčnej ventilačnej poruchy ťažkého až veľmi ťažkého stupňa s redukciami FVC (úsilná vitálna kapacita, t. j. maximálny objem vzduchu, ktorý sa dá po maximálnom nádychu prudko vydýchnuť) a hyperinfláciu pľúc závažného stupňa. Výsledok štúdie Elborna (19) uvádza, že väčšina pacientov s CF, ktorí prešli z tobramycínu na levofloxacin, mala zlepšenie percentuálnych predpovedaných hodnôt FEV1. To však nekoreluje s výsledkami spirometrických meraní našej pacientky. Vzhľadom na prídružené komorbidity pacientky, chronické poškodenie pľúc a fakt, že CF je progresívne ochorenie, ide o fyziologicky očakávaný jav, pri ktorom sa prirodzene počíta s postupným zhoršovaním pľúcnych funkcií. Možno teda predpokladať aj naďalej klesajúcu tendenciu funkcie pľúc

napriek účinnosti užívaných inhalačných antimikrobiálnych farmakoterapeutík.

Chronická infekcia pľúc PA je primárnou príčinou progresívneho poklesu funkcie pľúc, zvýšenej chorobnosti a mortality (19). Pacientke bola okrem *Pseudomonas aeruginosa* potvrdená aj chronická kolonizácia *Staphylococcus aureus* a *Burkholderia cepacia*. Po potvrdení chronickej infekcie PA je prakticky nemožné eradikovať tento patogén za pomoci v súčasnosti používaných liečebných stratégií (15). Tento vedecky podložený fakt sa podarilo vyvrátiť a patogén PA eradikovať po úspešnej inhalačnej kontinuálnej ATB liečbe tobramycínom v striedaní s levofloxacínom v 28-dňovom intervale u pacientky. Pacientka mala od decembra 2019 do októbra 2021 negatívny nález PA v spúte. U pacientky počas liečby zároveň došlo k stabilizácii pľúcnych funkcií, bez ďalšieho zhoršovania funkčných parametrov. Z dôvodu negatívneho nálezu PA v spúte však pacientka nemohla pokračovať v úspešnej terapii tobramycínom a levofloxacínom, teda liečivami podliehajúcim schváleniu úhrady zdravotnou poisťovňou, ktoré je podmienené pozitívnym výsledkom PA. Pacientka preto v období september 2020 až október 2021 užívala kontinuálne inhalačne kolistín, ktorého predpisovanie nepodlieha súhlasu zdravotnej poisťovne. V dôsledku prerušenia liečby vyššie spomenutými liečivami žiaľ došlo v októbri 2021 k opätovnému nálezu obávajúcej baktérie *Pseudomonas aeruginosa* v spúte.

Chronické podávanie inhalačných antibiotík je súčasným štandardom v manažmente chronickej infekcie PA u pacientov s CF na základe významných dôkazov preukazujúcich pokles hustoty PA v spúte, ako aj zlepšenie respiračných symptómov, kvality života a funkcie pľúc. Denne inhalované ATB sa používajú na zníženie rizika pulmonálnych exacerbácií u dospelých s CF s chronickou infekciou PA (18).

V súčasnosti rastúci trend používania kontinuálnej inhalačnej antibiotickej liečby, buď ako monoterapia s jedným ATB podávaným každý mesiac, alebo ako kontinuálna striedavá inhalačná ATB terapia, pri ktorej sa mesačne striedajú dve (alebo viac) antibiotík, možno vidieť aj

u pacientky. Z dôvodu nízkej dostupnosti údajov z klinických štúdií v súčasnosti stále nie je jasné, ktorá možnosť a kombinácia liečby inhalačnými antibiotikami by mala byť označená ako „zlatý štandard“ na eradikáciu patogénu PA (18).

Záver

Terapia ochorenia CF je veľmi náročná a vyžaduje si prísne individuálny prístup, za neustáleho sledovania terapeuticko-odpovede a progresie ochorenia. Získané výsledky jednoznačne potvrdzujú účinnosť kontinuálne užívaných inhalačných ATB v súvislosti so stabilizáciou pľúcnych funkcií i eradikáciou patogénu PA. Je potrebné ale zdôrazniť, že významnú úlohu v progresii ochorenia zohráva práve včasná a správne zvolená personalizovaná terapia. Okrem toho si ochorenie CF vyžaduje obrovskú dávku trpezlivosti a odhodlania. Úspešná terapia so sebou prináša dlhú a náročnú cestu, inhaláciu liečiv niekoľkokrát denne, intenzívnu každodennú respiračnú fyzioterapiu, prísne diétne a hygienické opatrenia, pravidelné hospitalizácie, kontroly a návštevy CF centra. Veríme však, že medicínske pokroky vo svojom tempe nepoľavia a pacienti sa už čoskoro dočkajú termínu „cystická fibróza = vyliciteľná diagnóza“.

Podakovanie patrí MUDr. Lenke Kopčovej z Kliniky pneumológie a ftiziológie UNLP v Košiciach za poskytnutie kazuistiky.

Autori článku vyhlasujú, že nie sú v nijakom konflikte záujmov.

Literatúra

- Moreno R, et al. Treatment of Pulmonary Disease of Cystic Fibrosis: A Comprehensive Review. *Antibiotics* [online]. 2021;10(5):486. [cit. 2021-06-01]. Dostupné na internete: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8144952/>>.
- Pohunek P, a kol. *Dětská pneumologie*. Mladá fronta, 2019, 686 s.
- Vávrová V, a kol. *Cystická fibróza*. Praha: Grada Publishing, a. s., 2005, 516 s.
- Muntau C. *Pediatric*. 6. vydání. Praha: Grada Publishing, a. s., 2014, 608 s.
- Naehring S, et al. Cystic Fibrosis: Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int* [online]. 2017;114(33-34):564-574. [cit. 2021-04-24]. Dostupné na internete: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5596161/>>.
- Harutyunyan M, et al. Personalized medicine in CF: from modulator development to therapy for cystic fibrosis patients with rare CFTR mutations. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [online]. 2018;314(4):L529-L543. [cit. 2021-06-28]. Dostupné na internete: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966781/>>.

- Elborn S. Cystic fibrosis. *Lancet* [online]. 2016;388(10059):2519-2531. [cit. 2021-04-10]. Dostupné na internete: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27140670/>> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15155>.
- Fajac I, Wainwright C. New treatments targeting the basic defects in cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017;46(6 Pt 2):e165-e175. [cit. 2021-05-22]. Dostupné na internete: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28554723/>> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30986316/>.
- Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatrica* [online]. 2020;109:893-899. [cit. 2021-02-13]. Dostupné na internete: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15155>>.
- Kessels S, et al. Prenatal genetic testing for cystic fibrosis: a systematic review of clinical effectiveness and an ethics review. *Genet Med* [online]. 2020;22:258-267. [cit. 2021-02-27]. Dostupné na internete: <<https://www.nature.com/articles/s41436-019-0641-8#citeas>>.
- Pešek M, a kol. *Praktická pneumologie*. Maxford, 2020, 364 s.
- Kovács L, a kol. *Pediatrica*. Bratislava: ARETE s.r.o., 2014, 412 s.
- Lebl J, a kol. *Vzácná onemocnění u dětí*. 2. vyd. Praha: Galén, spol. s.r.o., 2018, 109 s.
- Malhotra S, et al. Cystic Fibrosis and *Pseudomonas aeruginosa*: the Host-Microbe Interface. *Clin Microbiol Rev*. [online]. 2019;32(3):e00138-18. [cit. 2022-03-15]. Dostupné na internete: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6589863/>>.
- Nijland A, et al. The pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. [online]. 2021;17(1). [cit. 2022-03-12]. Dostupné na internete: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17425255.2021.1836157>>.
- EUROPEAN CYSTIC FIBROSIS SOCIETY. At-A-Glance report 2019. [online]. 2021, 5 [cit. 2022-02-24]. Dostupné na internete: <<https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/annual-reports>>.
- Green H, Jones A. Managing Pulmonary Infection in Adults With Cystic Fibrosis: Adult Cystic Fibrosis Series. *Chest*. [online]. 2022;161(3). [cit. 2022-03-12]. Dostupné na internete: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369222002513#!>>.
- Taccetti G, et al. Cystic Fibrosis: Recent Insights into Inhaled Antibiotic Treatment and Future Perspectives. *Antibiotics (Basel)*. [online]. 2021;10(3):338. [cit. 2021-12-08]. Dostupné na internete: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8004710/>>.
- Elborn S, et al. Comparison of Inhaled Antibiotics for the Treatment of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection in Patients With Cystic Fibrosis: Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther*. [online]. 2016;38(10):2204-2226. [cit. 2021-06-06]. Dostupné na internete: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692977/>> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/apa.15155>.

Doc. PharmDr. Andrea Gažová, PhD.

Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, Lekárska fakulta Univerzity Komenského Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
andrea.gazova@fmed.uniba.sk