

Cystická fibróza a současné možnosti léčby pohledem farmaceuta

Eliška Tajovská

Nemocniční lékárna, FN Motol, Praha

Cystická fibróza (CF) je závažné dědičné onemocnění, které představuje značnou zátěž pro pacienty i jejich rodiny a zkracuje život nemocných. Onemocnění se projevuje plicními i mimoplicními projevy, charakteristickým příznakem CF je vysoká koncentrace chloridů v potu pacientů. V plicích dochází k mukostáze, obstrukci a chronické infekci. Léčba plicních projevů má zásadní vliv na kvalitu a délku života pacientů. Ta spočívá zejména v péči o dobrou průchodnost dýchacích cest prostřednictvím respirační fyzioterapie a léků snižujících viskozitu hlenu v dýchacích cestách a v léčbě závažných plicních infekcí antibiotiky. V trávicím traktu dochází k poruše exokrinní funkce pankreatu, v důsledku toho není možné vstřebávání tuků z potravy a dochází k podvýživě. Léčba mimoplicních projevů spočívá v substituci pankreatických enzymů, důrazu na výživu pacientů, léčbě hepatopatie a ve včasné léčbě komplikací, zvláště diabetu, osteoporózy, střevní obstrukce a dalších (1–4). Jako klinická jednotka je toto onemocnění známo již od 40. let 20. století, původně s jednoznačně fatální diagnózou již v prvním roce života. Díky zlepšení diagnostických metod a intenzivním léčebným postupům se nyní až 50 % pacientů dožívá 4. dekády života (4, 5). Cílem tohoto sdělení je shrnout současné možnosti léčby CF s ohledem na zapojení farmaceuta do péče o pacienty s CF.

Klíčová slova: cystická fibróza, exacerbace, respirační fyzioterapie, pankreatická insuficience, výživa.

Cystic fibrosis and current treatment options

Cystic fibrosis (CF) is a serious hereditary disease, which represents a significant burden for patients and their families, and shortens the life of patients. The disease manifests with pulmonary and extrapulmonary manifestations, a characteristic symptom of CF is a high concentration of chloride in the sweat of patients. Mucostasis, obstruction and chronic infection occur in the lungs. Treatment of pulmonary manifestations has a major impact on the quality and length of the life of patients. This is especially good care of the airway through respiratory physiotherapy and drugs that reduce the viscosity of mucus in the airways and in the treatment of serious lung infections with antibiotics. In the digestive tract CF leads to failure of exocrine pancreatic function, consequently the absorption of fat from food is not possible and it leads to malnutrition. Treatment of extrapulmonary manifestations includes substitution of pancreatic enzymes, especially nutrition of patients, treatment of liver disease and early treatment of complications such as diabetes, osteoporosis, intestinal obstruction, and others. As a clinical entity, this disease is known since the 40th of last century, originally a clearly fatal diagnosis in the first year of life. Thanks to improved diagnostic methods and intense treatments are now up to 50% of patients live for the fourth decades of life. The purpose of this article is to show the current CF treatment options with regard to the involvement of pharmacist in the care of patients with CF.

Key words: cystic fibrosis, exacerbation, respiratory physiotherapy, pancreatic insufficiency, nutrition.

Prakt. lékáren. 2013; 9(6): 234–239

Epidemiologie CF

V evropské populaci se cystická fibróza vyskytuje s četností zhruba 1 : 3 500 obyvatel (6), v České republice byla stanovena incidence 1 : 4 000 novorozenců, to znamená, že každý rok se narodí v ČR přibližně 20 dětí s cystickou fibrózou. Jedná se o onemocnění s autosomálně recesivní dědičností. Oba rodiče dítěte musí být obligátními heterozygoty, tedy zdravými nosiči tohoto onemocnění. Nosičem je každý 26. jedinec v populaci (3, 4).

Patogeneze CF

Základní podstatou onemocnění je porucha transportu chloridů přes membránu epitelálních buněk, za normálních okolností zajišťovaných pomocí proteinu CFTR (transmembránový regulátor vodivosti, cystic fibrosis transmembrane regulator), který plní především funkci chloridového kanálu. Protein CFTR je expri-

ván tkáňově specifickým způsobem, nachází se na apikální membráně epitelálních buněk, proto se onemocnění CF projevuje ve žlázách s vnější sekrecí – v dýchacích cestách, potních žlázách, slinivce břišní, játrech, tenkém a tlustém střevě a varlatech (3, 4).

Porucha funkce proteinu CFTR je podmíněna mutací genu CFTR. Mutací genu CFTR existuje řada variant, které se liší nejen četností v populaci, ale hlavně v tom, jakou měrou ovlivňují funkci proteinu CFTR – výsledkem je dysfunkce až absence proteinu CFTR na membráně apikálních buněk (3, 5, 6). Klinicky závažné mutace jsou spojené s pankreatickou insuficiencí a klasickou formou CF, zatímco mírné mutace spíše s pankreatickou suficiencí a atypickými až izolovanými projevy CF. Základní a nejčastější mutace je delece fenylalaninu na pozici 508 proteinu CFTR (F508del), která je stará 50 000 let a je nazývána jako tzv. paleolitická mutace. V České

republice se tato mutace vyskytuje u 70,74 % pacientů s CF. Druhou a třetí nejčastější mutací jsou tzv. slovanská mutace CFTR^{dele2,3} (6,36 %) a keltská mutace G551D (3,7 %) (3, 5). Znalost typu mutace u pacienta nabývá na významu vzhledem k vývoji léčiv napravujících porušenou funkci proteinu CFTR.

Klinický obraz

Spektrum klinického obrazu u jednotlivých pacientů s CF je velmi široké – od klasického průběhu k atypickým až monosymptomatickým formám onemocnění. Forma onemocnění je dána typem mutace genu CFTR (3).

Klasická forma CF se manifestuje zahuštěním hlenu v dýchacích cestách s následnou obstrukcí dýchacích cest a osídlením dýchacích cest patogeny, které způsobují infekci vedoucí k rozvoji progresivní destrukce plicní tkáně. V důsledku insuficience zevní sekrece pankre-

atu dochází k malabsorpci a poruchám výživy. Vysoká koncentrace elektrolytů v potu může vést až těžkému rozvratu vnitřního prostředí. Častou komplikací je diabetes mellitus vázaný na CF (CFRD – cystic fibrosis related diabetes). U řady nemocných se rozvíjí postižení jater vedoucí k obstrukci žlučových cest, rozvoji fokální biliární cirhózy s portální hypertenzí s možností krvácení z jícnových varixů. Častou komplikací je i osteoporóza. Reprodukční trakt je u 98 % mužů s CF postižen kongenitální bilaterální absencí *vas deferens* (CBAVD), což je příčinou obstrukční azoospermie, tedy mužské neplodnosti (1, 2, 5, 6).

Atypické formy onemocnění, které jsou způsobeny tzv. „mírnými“ mutacemi, tvoří hlavní podíl nesprávně diagnostikovaných případů CF. Pacienti mohou být pankreaticky suficientní někdy s akutními nebo chronickými pankreatitidami, mohou mít hraniční nebo normální koncentraci chloridů v potu nebo mohou mít jen mírné plicní poškození. U těchto pacientů se mohou některé příznaky typické pro klasickou formu CF vyskytovat v izolované formě. Velmi důležité je důsledné sledování pacientů kvůli zachycení jakýchkoliv komplikací či zhoršení stavu (3, 7).

Léčba CF

Cystická fibróza je komplexní onemocnění, které vyžaduje léčbu pacientů pouze ve specializovaných centrech s úzkým napojením na další medicínské obory. Nejužší tým odborníků pečujících o pacienty s CF tvoří lékař, zdravotní sestra, fyzioterapeut s příslušnou specializací, nutriční terapeut pro výživu dospělých/děti, klinický psycholog/dětský klinický psycholog, mikrobiolog, genetik a sociální pracovník, velikost týmu je úměrná počtu pacientů. Součástí multidisciplinárního týmu by měl být i klinický farmaceut. V centrech pro léčbu CF jsou léčeny všechny komplikace související s onemocněním CF. Pacienti dochází do center na pravidelné kontroly, ideálně 1x měsíčně, nejdéle pak jednou za 3 měsíce (3, 7).

Intenzivní léčebné postupy, sledování zdravotního stavu pacientů a včasná intervence v případě zhoršení zdravotního stavu jsou jednoznačně spojeny s prodlouženou dobou přežití pacientů a zlepšenou kvalitou jejich života. Důležitou součástí péče je včasná diagnostika včetně novorozeneckého screeningu (7).

Pankreatická insuficience a postižení jater

Pankreatická insuficience, tedy deficit sekrece pankreatických enzymů, je přítomna u 85 % pacientů s CF. Díky defektu proteinu CFTR

dochází k dehydrataci pankreatického sekretu a tím k obstrukci malých pankreatických vývodů. Sekundárně dochází ke ztrátám acinárních buněk plicních exokrinní funkci a k přestavbě pankreatu – tkáň je nahrazována fibrotickou a tukovou tkání, dochází k tvorbě cyst (4).

Nedostatek trávicích enzymů vede k malnutrici v důsledku nevstřebávání živin z potravy – především tuků, proteinů a vitaminů rozpustných v tucích. Pacienti trpí mastnými průjemovými stolicemi a neprospíváním. Stav **výživy** pacientů s CF je přitom jedním ze základních faktorů, který ovlivňuje prognózu nemocných. Výživa ovlivňuje nejen růst a vývoj nemocného, ale s výživovým statutem pacienta jsou také úzce spojeny jeho plicní funkce (3, 6). Je známo, že při udržení dobrého stavu výživy, samozřejmě při souběžné léčbě respiračního onemocnění, je možné oddálit vznik časných změn, totiž obstrukce periferních dýchacích cest. Naopak zhoršení stavu výživy vede i k prudkému zhoršení funkce plic. Špatný stav výživy představuje také rizikový faktor pro chronickou infekci. Udržitelný stav výživy v pokročilejším stadiu onemocnění a v dospělosti je již vždy velice náročné. Zlepšení stavu výživy těchto nemocných již nemůže zvrátit ireverzibilní změny plic, nicméně může zpomalit jejich další progresi a dát nemocným naději, že budou schopni podstoupit transplantaci plic (1, 2).

Substituce **pankreatických enzymů** musí být okamžitě nasazena u všech pacientů s pankreatickou insuficiencí. Ke každému jídlu je podávána směs pankreatických enzymů ve formě kapslí s acidorezistentními mikropeletami s pH senzitivní membránou, které uvolňují obsah až v duodenu, aby nedošlo k jejich zničení v prostředí žaludku. Nejdůležitější složkou je lipáza, počet mezinárodních jednotek lipázy (IU) se také objevuje v názvu jednotlivých přípravků. Na trhu jsou dostupné přípravky ve formě kapslí – Kreon 10 000®, Kreon 25 000®, Kreon 40 000® a Panzytrat 25 000® (3, 4).

Kojencům je podáváno na 120 ml mateřského mléka 2 000–4 000 IU lipázy (1/4 až 1/3 kapsle Kreon 10 000®), u dětí a dospělých je počáteční dávka 10 000–25 000 IU lipázy k hlavnímu jídlu, polovina ke svačině. Podání je nutné i ke sladkostem, kromě ovoce. Dávky jsou individuálně zvyšovány dle odezvy na léčbu. Nemělo by dojít k přesáhnutí denní dávky 10 000 IU/kg tělesné hmotnosti kvůli riziku fibrotizující kolonopatie (3, 8).

Kapsle jsou podávány vždy s potravou, aby došlo k jejich důkladnému promísení s natráveným obsahem žaludku a díky tomu k posunu ze žaludku do tenkého střeva, aby nedošlo

ke zničení enzymů žaludečními kyselinami (9). Nejvhodnější je podávání na začátku jídla s malým množstvím tekutiny, ideálně polovina dávky na začátku jídla a druhá polovina v průběhu jídla. Kapsle je nutné dostatečně zapít. Dětem je možné obsah kapslí vysypat do malého množství stravy, vhodné je podání např. do malého množství mléka, jogurtu, ovocné kaše nebo do jablečného džusu, nikdy ne do horké potravy. Pelety se v žádném případě nesmí drtit nebo kousat, jinak by došlo ke ztrátě účinku. Na tento fakt je důležité poukázat při výdeji léčivých přípravků (3, 8).

Kromě substituce pankreatických enzymů je nutné nasadit u pacientů **vysokokalorickou dietu**, o 30–50 % energeticky bohatší oproti běžné populaci, tuky pak musí tvořit z diety 40–45 % příjmu. Pacientům jsou také doplňovány zejména vitamíny A, D, E a K. Metabolicko-energetické nároky organismu zvyšuje také přítomnost chronické plicní infekce. V případě podvýživy nebo nemožnosti dosáhnout potřebného příjmu stravou je indikována nutriční podpora formou „sippingu“, popř. sondové nebo parenterální výživy (3). Typy pro pacienty s CF a jejich rodiče, jak energeticky obohatit jednotlivá jídla, lze získat na stránkách Klubu nemocných CF (www.cfkclub.cz), kde je možné stáhnout příručku o výživě u nemocných CF i kuchařku receptů na každý den.

U řady nemocných se rozvíjí **postižení jater** v důsledku zvýšené hustoty a snížené alkality žluči, vedoucí k obstrukci žlučových cest, ductální proliferaci, zánětu a rozvoji fokální biliární cirhózy. Proto je nutné soustavné sledování stavu jater pacientů. Ke zlepšení cholerézy je při známkách hepatopatie pacientům podávána kyselina ursodeoxycholová (UDCA – ursodeoxycholic acid), která stimuluje sekreci bikarbonátu do žluči a zlepšuje odtok žluči. Jaterní selhání je indikací k zařazení pacienta na čekací listinu transplantace jater (3, 7).

UDCA je v indikaci CF-hepatopatie podávána ve formě kapslí jako Ursofalk® 250 mg nebo Ursosan® 250 mg, pro podávání dětským pacientům ve formě perorální suspenze Ursofalk® 250 mg/5 ml. Léčba je obvykle dobře snášena, někdy dochází k výskytu průjmu, při léčbě nedochází k žádným významným interakcím (9).

Pacienti užívají UDCA v dávce 10–15 mg na kg tělesné váhy 2x denně, tedy ráno a večer (3), eventuálně je možné rozdělení celkové denní dávky do tří dávek. Kapsle i suspenze je třeba užít vždy s jídlem a dostatečně zapít, suspenzi je nutné před podáním dobře protřepat (9).

S postupující destrukcí pankreatu dochází u některých pacientů také k poruše endokrinní

Tabulka 1. Perorální antibiotická a antimykotická léčba u pacientů s CF

Patogen	Antibiotikum (antimykotikum)	Jednotlivá dávka v mg/kg	Počet dávek/den
<i>Staphylococcus aureus</i>	amoxicilin/klavulanát	50–100	3x denně
	cefuroxim	20–30	2x denně
	azithromycin	10	1x denně
	klarithromycin	15	2x denně
	klindamycin	20–40	3x denně
	cotrimoxazol	40/8–50/10	2x denně
	ciprofloxacin	20–30	2x denně
<i>Haemophilus influenzae</i>	amoxicilin	50–100	3x denně
	amoxicilin/klavulanát	50	3x denně
	cefuroxim	20–30	2x denně
	cotrimoxazol	40/8–50/10	2x denně
	rifampicin	20	2x denně
	doxycyklin	2,5 (5)	2x denně (1x denně)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ciprofloxacin	20–30 (40)	2x denně
	+kolistimethát inhalačně	1–2 MIU	2x denně
	tobramycin inhalačně	300 mg	2x denně (28 dní ATB, 28 dní pauza)
<i>Burkholderia cepacia</i>	cotrimoxazol	40/8–50/10	2x denně
	doxycyklin	2,5 (5)	2x denně (1x denně)
	chloramfenikol	50–75	4x denně
<i>Candida albicans</i>	flukonazol	5–10	1x denně
<i>Aspergillus fumigatus</i>	itrakonazol	5	1x denně
	vorikonazol (těžké mykotické infekce)	2 × 400 mg po 12 hod, dále 200 mg po 12 hod (poloviční dávky)	Dospělí, děti > 40 kg (dětí < 40 kg)

funkce pankreatu, tedy k snížení produkce inzulínu, porušené glukózové toleranci a k rozvoji **CFRD** (cystic fibrosis related diabetes). Rozvoj CFRD u pacientů bývá často spojen se zhoršením funkce plic a zhoršením stavu výživy, CFRD výrazně přispívá ke zkracování života nemocných. K léčbě diabetu spojeného s CF se používá **inzulin**, perorální diabetika nejsou vzhledem k mechanismu vzniku diabetu indikovány. Zpočátku je periferní citlivost k inzulínu zvýšená, nicméně postupem času dochází k rozvoji inzulínové rezistence, ke které přispívá i léčba kortikoidy, používaná k potlačení plicního zánětu (4, 7).

Speciální pozornost je třeba u pacientů s CFRD věnovat výživě – klasická diabetická dieta je pro pacienty zcela nevhodná, naopak by mohla pacienty výrazně poškodit! U pacientů s porušenou glukózovou tolerancí, diabetem či výrazně narušenou produkcí inzulínu jsou sacharidy ve stravě omezeny jen rámcově, naopak je doporučován příjem sacharidů opakovaně u všech porcí během dne. Vyloučeno je pouze pití sladkých nápojů. Konzumace běžných sladkostí a sladkých jídel ve vazbě na tuky je naopak výhodné – tuky zpomalují vstřebávání sacharidů

a nedochází tak k velkým výkyvům glykemií. Výrobky pro diabetiky nejsou doporučovány (3).

Respirační projevy CF

S postupným prodlužováním života pacientů má hlavní vliv na morbiditu a mortalitu pacientů s cystickou fibrózou postižení plic, přes 90 % pacientů nakonec umírá v důsledku selhání funkce plic. Jedinou možností pro přežití pro pacienty s těžkým postižením plic představuje jejich transplantace (10, 11).

Mechanismus vzniku plicního poškození je komplexní, nicméně hlavní příčinou je dysfunkce proteinu CFTR v membráně epitelálních buněk, která způsobuje dehydrataci tekutiny na povrchu epitelu dýchacích cest a zhoršení mukociliární clearance. V tomto prostředí pak snadno dochází k chronické plicní infekci, která může u pacientů často nastat již v dětském věku, k zánětu a k postupně i k progresivnímu postižení plic. Zvýšená koncentrace zánětlivých mediátorů přispívá k poškození stěny dýchacích cest a plicního parenchymu (3, 6, 10).

Pacienti s CF jsou náchylní k infekcím dýchacích cest **oportunními patogeny**, které mají tendenci

přecházet v infekce chronické. Období, ve kterých je chronická infekce stabilizována, jsou přerušována exacerbacemi, jejichž léčbě je u pacientů nutné věnovat velkou pozornost. Tyto exacerbace hrají velkou roli v postupném poklesu funkce plic a velmi často se po prodělané exacerbaci nedaří jejich návrat k původním hodnotám (6, 11).

Nejběžnějším patogenem, který se vyskytuje u 80 % pacientů s CF ve věkové skupině 25 až 34 let, je *Pseudomonas aeruginosa*. Závažným problémem výrazně zkracujícím život pacientů je také chronická infekce komplexem *Burkholderia cepacia*. V obou případech se jedná se o oportunní gramnegativní patogeny přítomné v kontaminované vodě. Léčba chronické infekce těmito bakteriemi je značně komplikována tvorbou mikrokolonií tvořících biofilm, který stěžuje průnik antibiotik k bakteriím, dalším problémem je také vývoj rezistence vůči antibiotikům. Jejich eradikace je tedy velice obtížná. Chronická infekce *Pseudomonas aeruginosa* je navíc spojena s poklesem plicní funkce. Mezi další původce infekcí patří *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* nebo *Aspergillus fumigatus* (10, 11, 12).

Antibiotická léčba

Při léčení pacienta antibiotiky je vždy nutné individuálně zvážit nasazení konkrétních antibiotik a jejich dávek pro pacienta, optimální cestu podání a délku terapie. Výběr antibiotika k léčbě by měl vždy probíhat na základě kultivace a vyšetření citlivosti bakterie k antibiotiku. Pokud je nutné začít léčbu pouze empiricky, měl by se lékař řídit zkušenostmi z léčby pacientů daného centra ve věkové skupině pacienta (4). Vzhledem k obsáhlosti problematiky léčby antibiotiky u pacientů s CF je níže uvedeno pouze základní rozdělení léčby infekce se zaměřením na léčení infekce *Pseudomonas aeruginosa*, základní přehled používaných antibiotik je pro přehled uveden v obrázku 1 a 2.

Ačkoliv lze předpokládat, že je pacient nebo jeho zákonný zástupce o léčbě dostatečně poučen z centra CF, je vždy úkolem farmaceuta při ambulantním výdeji antibiotik v lékárně poskytnout všechny potřebné informace o užívání antibiotik a ujistit se, že rozumí režimu užívání.

Eradikační léčba je nasazena při novém výskytu patogenu co nejdříve tak, aby nedošlo k vytvoření biofilmu a chronické infekci. K eradikační léčbě *Pseudomonas aeruginosa* se při prvním záchytu nebo při záchytu po více než roce používá perorální ciprofloxacin v kombinaci s nebulizovaným roztokem tobramycinu nebo se sodnou solí kolistimethátu (3).

Sodná sůl kolistimethátu je dostupná jako Colomycin® injekce 1 MU, prášek pro přípravu roztoku injekčního, infúzního či k inhalaci. Pro eradikaci *Pseudomonas aeruginosa* je bez ohledu na věk inhalován v dávce 1–2 lahvičky po 1 MU 2× denně minimálně po dobu 3 měsíců. Lahvička je před podáním naředěna 2 až 4 ml vody na injekce nebo fyziologického roztoku, pro aplikaci je možné použít vysoce účinný trysový, event. ultrazvukový rozprašovač. Připravený roztok musí být inhalován krátce po podání, protože brzy dochází k hydrolyze léčiva. Ciprofloxacin je v této kombinaci dávkován 30–40 mg/kg/den po dobu 3 týdnů, po této době je zváženo přínos léčby a eventuálně je přistoupeno ke kombinaci Colomycinu® s jiným vhodným intravenózním antibiotikem (3, 10).

Od 6 let věku je možné použít kombinaci inhalačního tobramycinu s perorálním ciprofloxacinem v dávce 30–40 mg/kg/den do úspěšné eradikace patogenu. Tobramycin pro inhalaci je dostupný jako léčivý přípravek TOBI® a Bramitob®. Objem celé jedné ampulky je inhalován po dobu 15 minut 2× denně po dobu 28 dní, poté následuje 28 dní pauza a cyklus se opakuje. Při aplikaci léčivého přípravku TOBI® je třeba použít předepsaný inhalátor PARI LC PLUS™, který je připojen na kompresor o daných parametrech. Při aplikaci Bramitobu® 300 mg je využíván inhalátor PARI LC PLUS™ v kombinaci s kompresorem PARI TURBO BOY™. Pro inhalaci roztoku tobramycinu lze také užít ultrazvukový nebulizátor e-Flow (9, 10).

V případě chronické infekce *Pseudomonas aeruginosa* je indikována intravenózní ATB léčba 4× ročně 14 dní v dvojkombinaci u CF pacientů nestabilních, s častými exacerbacemi, špatnou compliance k léčbě a dobrou reakcí na i. v. ATB, opět v kombinaci s výše uvedenou inhalační ATB léčbou – kontinuální podávání sodné soli kolistimethátu nebo inhalace tobramycinu po 28 dní s 28 denní pauzou (3, 10).

Léčba exacerbace většinou vede k zlepšení klinického stavu pacienta bez eliminace bakterie z dýchacích cest. Cílem je zabránění proliferace bakterií, snížení produkce sputa a v ideálním případě návrat hodnot funkce plic ke stavu před exacerbací. Antibiotika jsou při exacerbaci podávána celkově, často v kombinaci, v lehčích případech v monoterapii, vždy podávána na dobu minimálně 10–14 dnů a vždy v dávkách vyšších, než je obvyklé v jiných indikacích. Pokud je to možné, léčba je podávána perorálně, při závažném průběhu je přikročeno k aplikaci antibiotik ve vysokých dávkách intravenózně, v případě infekce *Pseudomonas aeruginosa* i inhalační cestou (3, 4, 10).

Tabulka 2. Intravenózní antimikrobiální léčba u pacientů s CF

Patogen	Antibiotikum
MRSA	amoxicilin/klavulanát, vancomycin
<i>Haemophilus influenzae</i>	teikoplanin, linezolid, ceftriaxon, cefotaxim, cefuroxim, cefoperazon
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ceftazidim, meropenem, imipenem, piperacilin/klavulanát, tikaricilin/klavulanát, cefepim, aztreonam, ciprofloxacin, amikacin, tobramycin
<i>Burkholderia cepacia</i>	meropenem + jedno z ATB: amikacin, tobramycin, ceftazidim, piperacilin, chloramfenikol, cotrimoxazol, popř. 3. ATB do kombinace

Inhalační léčba

Inhalace léčivých přípravků je každodenní součástí života pacientů s CF, inhalačně jsou podávána mukolytika, bronchodilatační léčiva i některá antibiotika. Podávání léčiv přímo na sliznici dýchacích cest je vysoce efektivní a zároveň je spojeno s minimálním výskytem nežádoucích účinků.

Nejjednodušší a efektivní způsob inhalačního podání léčiv představují dózovací inhalátory, u dětí s pomocí „spacerů“. U většiny léčiv využívaných pro léčbu CF však tato léková forma není dostupná, je proto nutné podání léčiv ve formě roztoků za pomoci **nebulizačních přístrojů**. Pro co nejvyšší účinnost léčby je nutné provádění inhalací správnou technikou, kterou pacienty učí zkušený fyzioterapeut. Děti do 2 let věku inhalují nejprve přes masku, poté se začíná s nácvikem inhalace přes náustek, který je spojený se samotným nebulizačním přístrojem. Každý pacient musí být vybavený vlastním přístrojem, který je nutné denně mýt a dezinfikovat pro minimalizaci rizika růstu mikrobů v přístroji.

Tryskové inhalátory vytváří z roztoku léčiva jemnou mlhu za pomoci kompresorů. Výhodou je jejich cenová dostupnost a kompatibilita s většinou aplikovaných léčiv. Nevýhodou je časová náročnost inhalace, obtížné čištění a hlučnost přístroje. **Ultrazvukové inhalátory** mají podobné vlastnosti jako inhalátory trykové, mlhu ale vytváří za pomoci ultrazvuku. Problémem je inkompatibilita s některými léčivy, např. s dornázou α, protože ultrazvuk narušuje strukturu léku. Novějším typem inhalátorů jsou tzv. „mesh“ inhalátory, které pracují na principu výroby aerosolu pomocí ultrazvuku nebo trysky, aerosol ale následně prochází statickou nebo vibrační destičkou. Výhodou je malá velikost a nehlučnost inhalátoru. Nejmodernějším typem mesh inhalátorů je inhalátor **eFlow** (3, 10).

Mukolytika

Mukolytika zvyšují hydrataci sekretu dýchacích cest tím, že zlepšují mukociliární clearance. Při pravidelném podávání zlepšují plicní funkci a snižují počet exacerbací.

Při inhalační léčbě jsou využívána mukolytika specifická pro léčbu CF, která jsou vhodná

Tabulka 3. Roztok chloridu sodného

Rp.	
Natrii chloridi	9,0 g (seu 17,55 g, 21 g)
Aquae pro inj.	ad 300,0 g
M. f. sol.	
Sterilisetur!	
Divide in dos. aeq.	
No. XV (quindecim)	
D. S. 2–3× denně 3–5 ml k inhalaci Postup přípravy: Chlorid sodný se rozpustí ve vodě na injekci, v prostředí čistoty A se provede membránová filtrace roztoku do sterilních lékovek po 20 ml. Doba použitelnosti: 1 měsíc při teplotě 15–25 °C, po 1. otevření spotřebovat do 48 hodin!	

Tabulka 4. Roztok amiloridu k inhalaci

Rp.	
Amiloridi hydrochloridi	0,006 g
Natrii chloridi	0,18 g
Aquae pro inj.	ad 20,0 g
M. f. sol.	
Sterilisetur!	
D. t. dos. No. XV (quindecim)	
D. S. 2–3× denně 3–5 ml k inhalaci Postup přípravy: Amilorid-hydrochlorid a chlorid sodný se rozpustí ve vodě na injekci, v prostředí čistoty A se provede membránová filtrace roztoku do sterilních lékovek po 20 ml. Doba použitelnosti: 1 měsíc při teplotě 15–25 °C, po 1. otevření spotřebovat do 48 hodin!	

pro chronické podávání. Běžná mukolytika jako roztok N-acetylcysteinu (ACC inject®) nebo ambroxolu (Ambrobene® sol, Mucosolvan® sol) jsou podávána pouze výjimečně v období většího zahlenění pro podporu expektorace (3, 10).

Hypertonický roztok chloridu sodného je inhalován v koncentraci 3–7 %, v ČR se připravuje individuálně v lékárně, nejčastěji v koncentraci 5,85 % (molární roztok). Nežádoucím účinkem může být bronchospasmus, vhodná je proto předchozí aplikace bronchodilatačního léčiva. Výhodou je nízká cena léčby (10). Rozpis na přípravu je uveden na obrázku 3 včetně dávkování obvyklého ve FN Motol.

Amilorid je znám jako blokátor reabsorpce natria, působí na ENaC kanály v membráně epitelálních buněk. V ČR je inhalace roztoku amiloridu běžnou součástí léčebných režimů

pacientů s CF. Jinde ve světě ale tato léčba prakticky využívána není, protože jeho účinnost je zpochybňována, využívá se ale v diagnostice CF. To zřejmě souvisí zejména s jeho krátkou dobou působení – okolo 40 minut (3, 13). K léčbě je používán roztok připravovaný magistraliter v lékárně, rozpis je uveden na obr. 4 včetně dávkování obvyklého ve FN Motol. Pacienty je třeba upozornit na nemožnost skladování v chladničce kvůli možnému vysrážení roztoku.

Dornáza α (Pulmozyme®) je roztok rekombinantní lidské deoxyribonukleázy. Snižuje množství volné DNA, která se uvolňuje z rozpadlých neutrofilů ve hnisavém sputu. Tím výrazně snižuje viskoelasticitu sekretu, při pravidelném podávání pak dochází k významnému zlepšení funkce dýchacích cest při velmi dobré toleranci léčby (12, 14). Inhalace je nutné provádět pravidelně, min. 1× denně 2,5 ml, tedy jednu ampuli, s odstupem 1 až 2 hodiny před fyzioterapií nebo jinou nebulizační léčbou. Pro aplikaci nelze v žádném případě používat ultrazvukový nebulizátor, protože ultrazvuk narušuje proteinovou strukturu léčiva. Léčba tímto léčivým přípravkem je velmi nákladná (3, 10).

Nezastupitelnou roli v péči o dýchací cesty pacientů má **respirační fyzioterapie** – nejsou bez ní účinné ani ostatní léčebné postupy. Jedná se o cyklus dechových technik, které pacient provádí pravidelně 2× denně s cílem snížení bronchiální obstrukce, zlepšení ventilačních parametrů a k usnadnění odstraňování hlenů z dýchacích cest. Techniky se pacient učí pod dohledem zkušeného fyzioterapeuta (3).

U pacientů je nutné nejčastěji volit **kombinovanou inhalační terapii dýchacích cest**. Doporučovaný postup je: inhalační bronchodilatans jako prevence případné bronchokonstrikce, hypertonický roztok NaCl nebo dornáza α a po respirační fyzioterapii do „vyčištěných dýchacích cest“ aerolizované antibiotikum. Respirační fyzioterapie je indikována s odstupem 2 hodiny po inhalaci dornázy α a před inhalací antibiotika (12).

Inhalace řady léků je pro pacienty časově náročná, vždy proto byly snahy o mísení inhalačních roztoků, pacienti si navíc často nečistí inhalační přístroje mezi inhalacemi jednotlivých léčiv. Znalost kompatibility léčiv mezi sebou je proto důležitá, aby se dalo předejít nevhodným kombinacím. Důležitá je zcela samostatná inhalace dornázy α – díky proteinové struktuře není kompatibilní s dalšími léčivy. Naopak lze připustit kombinaci roztoku salbutamolu (Ventolin® roztok k inhalaci) např. s roztokem tobramycinu nebo

kolistimethátu sodného jako prevenci bronchokonstrikce (10).

Protizánětlivá léčba

Protizánětlivé léky se podávají jako léčba nadměrného a permanentního zánětu, který je považován za hlavní příčinu poškození dýchacích cest, kdy postupně dochází k bronchiektáziím a těžkému obstrukтивnímu poškození plic. Plicní parenchym je poškozen zánětlivými mediátory, které jsou přítomny v enormním množství v dýchacích cestách. Efektivní protizánětlivá léčba vede ke zlepšení plicních funkcí, snížení počtu exacerbací a snížení počtu hospitalizací (3, 12).

Celkové podávání **kortikoidů** je dlouhodobě nevhodné, protože navzdory dobrému účinku na plicní funkce mají negativní vliv na růst a glukózový metabolismus, zvláště u dětí. Inhalační kortikosteroidy jsou indikovány pouze u pacientů s astmatem nebo pacientů s ABPA (alergická bronchopulmonální aspergilóza). U ostatních pacientů s CF nebyl prokázán benefit.

Dlouhodobé perorální podávání **ibuprofenu** je efektivní zvláště u pacientů s mírným průběhem nemoci na začátku léčby. Ibuprofen je zpravidla podáván v dávce 30 mg/kg 2× denně (4, 12).

Dlouhodobé podávání **azitromycinu** 3× týdně působí protizánětlivě u pacientů s chronickou infekcí *P. aeruginosa*, kteří mají bakterii permanentně přítomnou ve sputu. Protizánětlivý účinek je vysvětlován inhibicí produkce IL-8. U těchto pacientů dochází při dlouhodobém užívání ke zlepšení plicních funkcí a snížení rizika exacerbace. Pacientům je azitromycin podáván od 6 let věku, do 40 kg váhy v dávce 250 mg 3× týdně, u pacientů nad 40 kg v dávce 500 mg v dávce 3× týdně (4, 12).

Nové možnosti v léčbě CF

Od identifikace genu CFTR podmiňujícího onemocnění cystickou fibrózou v roce 1989 byly vkládány velké naděje do vývoje genové terapie, která by umožnila na mutaci nezávislou kauzální léčbu cystické fibrózy pomocí nahrazení mutovaného genu jeho normální kopíí. Ačkoliv je v této oblasti prováděn intenzivní výzkum, zatím není možné pacientům takovou léčbu nabídnout, nicméně výzkum dále pokračuje s tím, že se to snad podaří v budoucnu.

V současné době již dostupnou kauzální terapií CF představuje podávání léků, které se zaměřují na nápravu porušené funkce proteinu CFTR. Léčba těmito látkami je vázána na konkrétní mutaci genu CFTR (15).

Ivakaftor (Kalydeco®), v klinických studiích uváděný jako VX770 (Vertex Pharmaceuticals), je prvním léčivem ze skupiny tzv. potenciátorů proteinu CFTR. Působí pouze u pacientů s tzv. keltskou mutací G551D, na našem území se jedná asi o 4,5 % pacientů s CF. Účinkuje přímo na buněčné membráně, kde prodlužuje dobu, po kterou je kanál CFTR otevřený a tím umožňuje napravit jeho funkci jako chloridového kanálu. Jeho používání v klinických studiích II. a III. fáze vedlo ke zlepšení funkce plic, biomarkerů funkce proteinu CFTR, váhy pacientů, kvality života pacientů i ke snížení počtu exacerbací. Jako první „potenciátor“ proteinu CFTR získal v lednu 2012 povolení pro používání v USA, v červnu 2012 byl zaregistrován v Evropě (3, 15). V současné době jsou vyvíjeny snahy o uvedení na trh v ČR, dostupnost tohoto léčivého přípravku by byla pro cílovou skupinu pacientů s keltskou mutací určitě přínosem.

Kalydeco® je užíváno pacienty s mutací G551D od 6 let věku v dávce 150 mg perorálně ve formě tablet každých 12 hodin, podávání je nutné s jídlem s obsahem tuku. Jedná se o substrát CYP3A4 a CYP3A5, je proto nutné počítat s interakcemi s ostatními užívanými léky. Při souběžném podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) je doporučeno snížení dávky ivakaftoru na 150 mg 2× týdně, při podávání středně silných inhibitorů CYP3A4 (flukonazol, erythromycin) na dávku 150 mg 1× denně. Ze stejného důvodu je pacientům doporučováno vyhnout se konzumaci grapefruitu nebo pomela. Souběžné podávání silného induktoru CYP3A rifampicinu se nedoporučuje (9).

Závěr

Cystická fibróza stále zůstává závažným život zkracujícím onemocněním, nicméně moderní léčba nyní umožňuje pacientům dožít se dospělého věku při relativně dobré kvalitě života. Dávno se již tedy nejedná pouze o onemocnění dětského věku. Velký vliv na prognózu onemocnění má důsledné dodržování léčebného režimu.

Pacienti s CF mají zajištěnu velmi kvalitní a komplexní péči ve specializovaných centrech pro léčbu CF, i tak ale nelze zapomínat na úlohu farmaceuta. Klinický farmaceut by měl být běžnou součástí týmu center pro léčbu CF. V našich podmínkách spočívá hlavní úloha farmaceutů v dispenzaci léčiv pacientům v lékárnách – jak HVLV přípravků, tak inhalačních roztoků připravených magistraliter v lékárně. Výdej přístrojů pro nebulizaci inhalačních roztoků probíhá ve výdejních zdravotnických prostředcích. V lékárnách je také pacientům vydávána enterální výživa včetně

sippingu, zvláště u pacientů s CF s diabetem by měl mít farmaceut alespoň základní představu o doporučeních pro výživu těchto pacientů.

*Podpořeno MZ ČR – RVO,
FN v Motole 00064203.*

Literatura

1. Skalická V, et al. Cystická fibróza. Současný pohled na diagnostiku, možnosti léčby a prognózu. *Postgrad Med* 2010; 12(7): 817–823.
2. Skalická V. Nové dimenze v diagnostice a léčbě cystické fibrózy: od novorozeneckého screeningu k léčbě podstaty onemocnění. *Vox Pediatr* 2012; 12(3): 26–29.
3. Vávrová V, et al. Cystická fibróza. Praha, Grada 2006: 516.
4. Milavetz G, Smith JJ. Cystic fibrosis. In: DiPiro JT, et al. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, Sixth Edition. NY, McGraw-Hill Companies 2005: 591–601.
5. Bush AA, et al. *Respiratory Research*, Volume 34: Cystic Fibrosis in the 21st Century. Basel, Karger Publishers 2006: 341.
6. Zemanick E T, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: Opportunities and challenges to therapy. *Journal of Cystic Fibrosis* 2010; 9(1): 1–16.
7. Kerem E, et al. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4(1): 7–26.
8. Pediatric Formulary Committee. *British National Formulary for Children* 2012–2013. Pharmaceutical Press 2012: 862.
9. Souhrn údajů o přípravku, dostupné na <http://www.sukl.cz>.
10. Heijerman H, et al. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2009; 8(5): 298–315.
11. Elborn J S, Hodson M, Bertram C. Implementation of European standards of care for cystic fibrosis – Control and Treatment of Infection. *Journal of Cystic fibrosis* 2009; 8(3): 211–217.
12. Flume E A, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(10): 957–969.
13. Uluer A Z, et al. Inhaled amiloride and tobramycin solutions fail to eradicate *Burkholderia dolosa* in patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2013; 12(1): 54–59.
14. Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Pediatric Respiratory Reviews* 2007; 8(1): 24–29.
15. Prickett M, Jain M. Gene therapy in cystic fibrosis. *Translational Research* 2013; 161(4): 255–264.

Článek přijat redakcí: 22. 8. 2013

Článek přijat k publikaci: 28. 10. 2013

PharmDr. Eliška Tajovská
Nemocniční lékárna, FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
eliska.tajovska@fnmotol.cz

