

MOŽNOSTI LÉČBY CYSTICKÉ FIBRÓZY – 1. ČÁST

Věra Vávrová¹, Jana Bartošová¹, Libor Fila²

¹Pediatrická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Pneumologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Cystická fibróza je závažné chronické onemocnění, které bylo jako samostatná jednotka popsáno před necelými 70 lety. Od té doby došlo k velkému pokroku v chápání podstaty nemoci. Vyhledy nemocných se zlepšovaly již v 50. letech rozšířenou nabídkou antibiotik. Avšak až objev anomálie v transportu chloridů na buněčných membránách a v roce 1989 objev genu (CFTR – cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) umožnily pochopit podstatu nemoci a nabídly možnost hledat nové léčebné postupy. Klasická léčba, spočívající v prevenci a potlačení infekce, v péči o průchodnost dýchacích cest a o dobrý stav výživy, byla obohacena o nové metody. Ty umožňují účinnější způsoby aplikace léků do dýchacích cest, zlepšení jejich průchodnosti, možnost protizánětlivé léčby i prevenci, vyhledávání a léčení komplikací. Velkou nadějí je vývoj nových léčebných metod zasahujících podstatu nemoci. Ve stadiu klinického výzkumu je řada nových léků. Směřují k ovlivnění CFTR proteinu, iontových kanálů, a tím charakteru sekretů na povrchu epitelu i k potlačení infekce a zánětu. Mnohé z těchto léků získaly status orphan produktů v EU, což umožňuje jejich rychlejší vývoj a registraci pro indikaci cystické fibrózy. Nové léčebné metody zatím pouze doplňují klasický přístup. Věří se však, že v budoucnu ovlivní transport chloridů a upraví nebo nahradí funkci CFTR.

Klíčová slova: cystická fibróza, terapie infekce, protizánětlivá léčba, pankreatická substituce, nový farmakologický přístup.

CURRENT TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis is a serious chronic disease, which was first described less than 70 years ago. Since then great progress in understanding the nature of the disease has been made. Patients' prognosis improved significantly in the mid 1950s, when new antibiotics were introduced. The discovery of chloride transport across the epithelial membrane and especially the discovery of the CFTR gene in 1989 enabled the comprehension of disease aetiology. They also offered the opportunity to search for new therapeutic approaches. The aims of classical symptomatic treatment were to prevent/treat bacterial infection, to improve airway clearance and nutritional status. New methods have now been added; they are focused on better modes of medicament application to the airways, improving airway clearance, fighting inflammation, and searching for, preventing, and treating complications. Great expectations are set on the evolution of new methods targeting the pathophysiology of the disease. Several new medicaments are going through clinical trials. Their aim is to repair the CFTR protein according to the class of mutations, to inhibit the sodium channel and thus to improve the quality of airways surface liquid. Others are focusing on suppressing infection and inflammation. Several of these drugs have received the status of orphan drugs in EU, which enables their quicker development and registration for the indication of cystic fibrosis. Currently new therapeutic approaches only supplement the classical therapy. But they have tremendous promise of potential future benefit in ion transport and in ameliorating or replacing CFTR function.

Keywords: cystic fibrosis, anti-microbial therapy, anti-inflammatory agents, pancreatic substitution, new pharmacological approaches.

Klin Farmakol Farm 2007; 21: 22–26

Úvod

Cystická fibróza (CF) je závažné dědičné onemocnění. Je vyvolána poruchou genu, který byl objeven v srpnu 1989 (1, 2, 3). Nazývá se *CFTR* (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). V současné době je známo více než 1500 jeho mutací. Gen kóduje CFTR protein, který funguje jako chloridový kanál na povrchu epitelálních buněk, zodpovídá za transport elektrolytů a vody epitelálními membránami a současně reguluje funkci dalších proteinů. Poruchou propustnosti chloridového kanálu si můžeme vysvětlit většinu klinických projevů i skutečnost, že CF postihuje prakticky všechny systémy v organismu. CF se vyskytuje u 1 z 2500–3500 narozených dětí (4). V České republice víme asi o 500 nemocných. Jsme však přesvědčeni o tom, že mnoho nemocných není správně diagnosticky zařazeno a že skutečný počet nemocných je vyšší. Nejzávažněji postihuje CF dýchací ústrojí. Ke klasickému obrazu nemoci patří též postižení zažívacího

ústrojí, vysoká koncentrace elektrolytů v potu a mužská neplodnost.

Za necelých 70 let, kdy je jako samostatná jednotka CF známa, došlo k velkému rozvoji poznání a ke změnám v chápání podstaty nemoci. Na základě nových poznatků se vyvíjejí nové léčebné postupy, které se standardizují (5, 6, 7). V celém světě se dnes věnuje mnoho pozornosti zlepšování kvality péče o nemocné a tomu, jak nemocní sami vnímají výsledky léčby.

Zásady správné léčby

Obecně se uznává, že dobrou péči a objektivně prokazatelné lepší klinické výsledky mohou nemocným s CF poskytnout jen specializovaná centra, kde pracuje tým zdravotníků, věnujících se převážně jen CF. Je třeba si uvědomit, že CF je komplexní multisystémové onemocnění, jehož léčení vyžaduje dobrou znalost problematiky. Pokrok ve výzkumu je rychlý a léčebné protokoly se mu přizpůsobují častý-

mi změnami. Nemocní a jejich rodiny jsou dnes dobře informováni a očekávají dobré léčebné výsledky.

CF je onemocnění nevyléčitelné a léčba je dosud pouze symptomatická. Vyžaduje holistický přístup, trvá celý život a je třeba ji pokládat za intenzivní až agresivní. Cílem léčení je zabránit endobronchiální infekci tak dlouho, jak jen je to možné, minimalizovat pokles hodnot funkce plic, udržet dobrý stav výživy, samostatnost pacienta, prodloužit jeho život a zajistit co nejlepší kvalitu života. Ve značné míře se to dařilo již klasickou léčbou a v nové léčebné postupy se vkládají velké naděje. Jejich smyslem zatím není nahradit klasickou léčbu, ale doplnit ji. Nový přístup vychází z patogeneze nemoci a zaměřuje se proti jednotlivým prokázaným poruchám. Ačkoli se v klinické praxi používají různé léčebné postupy, mnohé léky nebyly přímo zaregistrované pro pacienty s CF. V registru orphan produktů je v současnosti zařazeno 21 léčiv. Lze proto předpokládat, že se v nejbližší době setkáme s mnoha léky, které prošly registračním procesem

v Evropské lékové agentuře a budou zaregistrované pro indikaci CF. Protože tato registrace probíhá centralizovanou evropskou procedurou, je platná i v České republice. Designace produktů jako „orphan medicinal products“ (OMP) tento proces urychlí, protože výrobci mohou využít všechny výhody, které z toho vyplývají a které jim umožní, aby profitovali i z malého objemu výroby takového přípravku.

Klasická léčba respiračního onemocnění CF

Postižení dýchacího ústrojí je nejčastější a nejzávažnější příčinou morbiditu a mortality nemocných s CF. Je důsledkem poruchy sekrece chloridů a zvýšené absorpce natria, vedoucí k depleci vrstvy periciliární tekutiny na povrchu dýchacích cest. To působí poruchu mukociliární clearance, zvýšenou adhezenci hlenu k epitelu, usídlení bakterií, obstrukci dýchacích cest a chronickou bakteriální infekci provázenou přehnanou zánětlivou odpovědí.

Infekce a zánět hrají kritickou úlohu v progresi onemocnění. Proto má protizánětlivá léčba provázet léčbu protiinfekční, i když není jednoznačně rozhodnuto, dochází-li k zánětu v důsledku infekce nebo mohou-li zánětlivé změny infekci předcházet (Ziady v 8).

Infekce dýchacích cest

Obecně se uznává, že důležitou součástí léčby CF je **prevence infekce**. Ve zdravotnických zařízeních se nemocní s CF separují podle druhu infekce a dbá se na přísné dodržování hygieny. Protože se infekce dýchacích cest vyvíjí u nemocných s CF snáze než u zdravých dětí a existuje riziko zhoršení funkce plic po virové infekci, jsou všichni nemocní s CF očkováni podle běžného očkovacího schématu, ke kterému se přidává pravidelné očkování proti chřipce.

Od 60. let se vyvíjejí různé typy očkovacích látek proti *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) (9). Konjugovaná oktavalentní vakcína byla v multicentrické studii podávána po dobu 10 let dosud neinfikovaným dětem, u kterých snížila frekvenci chronické infekce Pa (10). Slibná se ukazuje vakcína namířená proti bičíkovému antigenu mikroba. Švédští autoři zkoušejí již mnoho let pasivní imunizaci malé skupiny pacientů podáváním slepičích IgY formou ústních kloktadel (11). Jinou cestou by mohly být monoklonální protilátky od transgenických myši. Obecně nejsou názory na očkování proti Pa jednotné a v současné době se nedoporučuje.

Předpokladem úspěchu antimikrobiální léčby je správná a časná diagnostika infekce dýchacích cest na základě vyšetření sputa, aspirátu sekretu dýchacích cest případně bronchoalveolární laváže (BAL). Správná identifikace infekce je nutná nejen pro léčbu, ale i pro nutnost separace nemocných s různými typy infekce. Proto doporučujeme vyšetřovat sputum 1x měsíčně, rozhodně ne v delších intervalech než 3 měsíce.

Antimikrobiální léčba

Tato léčba má u CF svá specifika. Především se léčí již při prvních příznacích každá i sebemenší exacerbace infekce, pokud možno dle citlivosti vyvolávajícího agens (tabulka 1). Na přesnou definici exacerbací není jednoznačný názor, většina autorů definuje respirační exacerbaci jako přítomnost minimálně 3 z 11 nových nálezů nebo změn proti minulému vyšetření (17). Nálezy uvádí tabulka 2.

Léčení je dlouhodobé, antibiotika se podávají minimálně 2 týdny, leckdy však mnohem déle. Antibiotika se zásadně podávají perorálně, intravenózně nebo inhalačně, nikdy ne intramuskulárně. Je třeba mít na mysli, že k dosažení účinné hladiny v krvi a v sekretech potřebují nemocní s CF vyšší dávky léku než jiní nemocní. Zatím není známo, je-li to způsobeno vyšší clearance léků, větším distribučním objemem nebo jinou příčinou.

Léčba stafylokokové infekce

Názory na profylaxi a léčbu stafylokokové infekce nejsou jednotné. Většinou se doporučuje trvalá protistafylokoková profylaxe v prvním roce či prvních dvou letech života. Přednost se dává kotrimoxazolu, oxacilinu, event. kombinacím amoxicilinu s klavulanátem. Nedoporučuje se podávat cefalosporiny, po kterých se popisuje nárůst pseudomonádové infekce (Conway v 8). V dalších letech života se doporučuje léčit každý záchyt stafylokokové infekce vysokými dávkami perorálně podávaných antibiotik až do eradikace mikroba. Pokud se eradikace do 6 týdnů nezdaří, doporučuje se přidat další antibiotikum a pokusit se mikroba eradikovat dvojkombinací antibiotik. Je-li nemocný infikován stafylokoky chronicky, léčí většina center pouze exacerbace infekce.

V léčbě meticilin rezistentního *S. aureus* (MRSA) se pro menší toxicitu dává přednost teikoplaninu i.v. před vankomycinem. Vankomycin se doporučuje podávat lokálně v podobě 2% krému u tracheostomovaných pacientů nebo inhalačně u infekcí dolních dýchacích cest. I u nosičů této infekce se doporučuje eradikace pětidenním podáváním vankomycinu per os/topicky. Pro riziko rezistence by se nikdy neměla podávat kyselina fusidová a rifampicin jako monoterapie (12). Velký pokrok v léčbě infekce MRSA znamená oxazolidinové antibiotikum linezolid, který inhibuje tvorbu počátečního komplexu syntézy bakteriálních proteinů. Lze jej podávat per os, vzácně na něj vzniká rezistence.

Tabulka 2. Klinické nálezy svědčící pro respirační exacerbaci

zhoršení kašle	absence ve škole či zaměstnání
zvýšená produkce sputa	tachypnoe
zvýšená teplota	zhoršení auskultačního nálezu
úbytek na váze, nechutenství	pokles saturace O ₂
zhoršení funkce plic	snížená tolerance fyzické zátěže
čerstvé změny na rtg plic	

Léčba infekce *H. influenzae*

Haemophilus influenzae je nejčastěji identifikovaným mikrobem u malých dětí. Má tendenci k tvorbě biofilmu, doporučuje se léčit i asymptomatický záchyt. Často se vyskytuje současně s infekcí *P. aeruginosa*.

Dvoutýdenní léčba perorálním antibiotikem v monoterapii je většinou dostatečná k eradikaci. Doporučuje se podávat betalaktamová antibiotika, případně v kombinaci s inhibitory (nejčastěji amoxicilin s kyselinou klavulanovou nebo cefalosporin II. generace), ciprofloxacin a u větších dětí doxycyklin, z makrolidů azitromycin a klaritromycin.

Léčba infekce vyvolané

Pseudomonas aeruginosa

Infekce *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) nepřiznává ovlivňuje morbiditu i mortalitu nemocných s CF. Udává se, že 29,8% dětí ve věku 2–5 let a 81,3% nemocných ve věku 26–30 let je infikováno Pa (6). U nemocných s CF se snažíme chronickou infekci co nejvíce oddálit časným zachytem primoinfekce a snahou o její eradikaci.

V léčbě pseudomonádové infekce se uplatňují inhalačně podávaná antibiotika. Výhoda lokální aplikace spočívá v tom, že je antibiotikum podáváno přímo na místo infekce, kde se rovnoměrněji distribuuje. Lokální koncentrace převyšuje koncentraci při systémové aplikaci, přičemž vstřebávání je malé a tudíž toxicita menší. Lze se tak vyhnout rizikům a nevýhodám i.v. aplikace.

Inhalačně se aplikuje nejčastěji kolistin v dávce 1–2 MIU dvakrát denně. Řadí se fyziologickým roztokem. Jediné antibiotikum určené výhradně pro inhalaci je tobramycin prostý konzervačních prostředků – TOBI (13). Byl zaveden do terapie pseudomonádových infekcí v roce 1998. Podává se v 28denních

Tabulka 1. Nejčastější původci infekce u nemocných CF

<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
<i>netuberkulosní mykobakterie</i>
<i>Aspergillus fumigatus</i>

Tabulka 3. Inhalačně podávaná antibiotika a antimykotika

antibiotikum	dávka	počet dávek denně
amikacin	500 mg	2
gentamicin	20–80, u dospělých i 160 mg	2
imipenem/cilastatin	1 000/500 mg	2
ceftazidim	1 000 mg	2
karbenicilin	1 000 mg	2
vankomycin	4 mg/kg/dávku	4
amfotericin B	6–10 mg	2
aztreonam lyzinát pro inhalaci	ve fázi klinického zkoušení	

Tabulka 4. Synergické a antagonistické působení antibiotik

Synergické působení antibiotik	Antagonistické působení antibiotik
meropenem + ciprofloxacín v 85 %	meropenem + azitromycin v 33 %
meropenem + tobramycin v 71 %	meropenem + minocyklin v 19 %
meropenem + cefepim v 70 %	meropenem + tikarcilin s klavulanátem v 17 %
meropenem + amikacin v 63 %	meropenem + aztreonam v 13 %
meropenem + ceftazidim v 58 %	meropenem + ceftazidim v 13 %

Vždy je třeba posuzovat klinický stav. Antagonismus lze překonat přidáním třetího antibiotika.

Tabulka 6. Dávkování antibiotik podávaných nejčastěji u infekce Bcc i. v.

lék	dávka	poznámka
temocilin	2–6 g/den	
meropenem	120 mg/kg/den	max. 3 × 2 g
ceftazidim	150–250 mg/kg	max. 10 g
piperacilin/tazobaktam	300–450 mg/kg/den	
kotrimoxazol	10 mg trimetoprimu/kg/den	
ciprofloxacín	30 mg/kg/den	
doxycyklin	2,5 mg/kg/den	1. den 5 mg, ne u dětí do 8 let

cyklech, ve kterých se střídá inhalace léku 2× denně 300 mg s 28denní pauzou, ve které pacient neinhuluje nic nebo při těžké infekci inhuluje kolistin. Inhalace tobramycinu může být provázena bronchospasmem, proto se u nemocných s bronchiální hyperreaktivitou doporučuje podat před inhalací bronchodilatancia. Vzácnější vedlejší účinky jsou dysfonie, tíseň na hrudníku nebo periorální či periorbitální edém nebo urtika. Nebyla popsána oto- ani nefrotoxicita, je však třeba po jejich projevech pátrat tehdy, dostává-li nemocný současně jiné ototoxické či nefrotoxické léky.

Lipozomální amikacin v práškové inhalační formě se z liposomů začíná uvolňovat v přítomnosti pseudomonád za 3 hodiny po inhalaci. V roce 2006 byla doporučena jeho designace jako OMP (Orphan Medical Products) pro CF.

Další inhalačně podávaná antibiotika uvádí tabulka 3.

Je třeba podotknout, že některé léky (ceftazidim) v inhalátoru silně pěň a jejich podávání není příjemné. Vankomycin se podává u meticilin rezistentních stafylokoků (MRSA), amfotericin B u aspergilózy nebo preventivně po transplantaci plic.

Při prvním záchytu Pa v sekretu dýchacích cest se nasazuje ciprofloxacín v dávce 30 mg/kg/den na

dobu 3 týdnů až 3 měsíců. Lék se podává bez ohledu na věk, neboť dlouholeté zkušenosti prokázaly, že nepoškozuje dětské kloubní chrupavky (14). Současně nemocný inhuluje 3 měsíce kolistin nebo tobramycin. Časnou a agresivní terapií se u nemukoidní formy mikrobiózy může podařit oddálit chronickou infekci, i když dlouhodobý příznivý vliv některé studie zpochybňují.

Postup léčení **chronických pseudomonádových infekcí** není jednotný a liší se zejména mezi Evropou a Spojenými státy. Dánská škola zavedla pravidelnou i.v. terapii u všech nemocných infikovaných Pa. Způsob léčby spočívá v tom, že se podávají antibiotika i. v. 3–4× ročně 14 dní bez ohledu na klinický stav. V Evropě se takto léčí na řadě pracovišť a postupujeme tak i u našich dětských pacientů. Léčba nevede k eradikaci mikrobiózy, ale snižuje bakteriální nálož, zlepšuje funkci plic i klinický stav. Jinou možností je léčit pouze při exacerbaci infekce (15).

V léčbě infekce Pa se při intravenózní aplikaci zásadně vždy podává kombinace antibiotik (aminoglykosidy + betalaktamy či monobaktamy či karbapenemy), nikdy ne monoterapie, aby se zmenšilo riziko vzniku rezistence. V mezidobí nemocný inhuluje kolistin ev. jiné antibiotikum a podle potřeby užívá chinolony nebo makrolidy. Aminoglykosidy se podávají ve vysokých

Tabulka 5. Vhodné trojkombinace antibiotik

meropenem + brulamycin + ceftazidim
meropenem + ciprofloxacín + cefepim
meropenem + ciprofloxacín + aztreonam
meropenem + ciprofloxacín + tikarcilin
meropenem + ciprofloxacín + kotrimoxazol
meropenem + ciprofloxacín + ceftazidim

dávkách (gentamicin a tobramycin 10 mg/kg/den, amikacin 30 mg/kg/den), proto je nutno se řídit jejich hladinami. Není jednoznačně rozhodnuto, zda se mají aminoglykosidy podávat jednou, dvakrát či třikrát denně. Uvádá se, že aplikace jednou denně snižuje možnost nefrotoxicity u dětí (16).

Kombinace i.v. podávaných antibiotik u kmenů Pa rezistentních na antibiotika se neliší od kombinací antibiotik podávaných u infekce Bcc (viz níže).

Léčba infekce vyvolané komplexem

Burkholderia cepacia

Komplex *Burkholderia cepacia* (Bcc) nepříznivě ovlivňuje vývoj nemoci CF. Bcc je rezistentní na řadu ATB, především na aminoglykosidy a kolistin. Prokázalo se však, že antibiotika v kombinaci mohou infekci příznivě ovlivnit. Aaron a spol. (17) prokázali, že zatímco 50 % testovaných kmenů bylo rezistentních na všechna samostatně podávaná antibiotika, pouze 8 % vykazovalo rezistenci k dvojkombinaci a všechny izoláty byly citlivé alespoň na jednu trojkombinaci antibiotik. Problémem ovšem je, že přidání druhého antibiotika může působit jak synergicky, tak antagonisticky.

Osvědčil se temocilin – semisyntetický 6- α -metoxy β -laktam – působící in vitro na více kmenů Bcc než jiná ATB (18). Je netoxický a příznivě ovlivňuje jak exacerbaci infekce, tak přípravu na transplantaci plic. Má výjimečnou stabilitu vůči betalaktamázám a nemá zkříženou rezistenci s běžnými cefalosporiny 3. generace. Obvyklá dávka je 2 g i. v. 2× denně. V roce 2004 byla doporučena jeho designace jako OMP pro léčbu infekcí kmeny komplexu *Burkholderia cepacia* u CF.

Testování synergií někteří autoři doporučují, jiní je pokládají za zbytečné.

Při první pozitivitě Bcc se podávají ATB v trojkombinaci včetně inhalace TOBI. U chronické infekce se nepodává profylaktická léčba jako u pseudomonádových infekcí, ale léčí se pouze exacerbace. Aminoglykosidy se do kombinací přidávají jako další i tehdy, není-li citlivost in vitro prokázána. Middleton a spol. publikovali nedávno první pozitivní zkušenosti s eradikací Bcc kombinací inhalace amiloridu + tobramycinu prováděnou 3× denně (19).

Léčba infekce vyvolané

Stenotrophomonas maltophilia

Stenotrophomonas maltophilia (původně *Pseudomonas maltophilia*, posléze *Xanthomonas*

maltophilia) je ubikviterní mikrob, stále častěji se vyskytující u nemocných s CF. Jeho záchyt bývá většinou jednorázový, k chronické infekci dochází poměrně vzácně. Není jednoznačně prokázáno, že by zhoršoval vývoj CF (20).

S. maltophilia je rezistentní k mnoha antibiotikům. Většina kmenů je rezistentních k meropenemu, aztreonamu, tobramycinu, amikacinu, piperacilin-tazobaktamu a kolistinu. In vitro bývá *S. maltophilia* citlivá na ciprofloxacin, klinická zkušenost však svědčí pro časný rozvoj rezistence. Rovněž počáteční citlivost k ceftazidimu se může během léčby změnit v rezistenci. Za lék volby se pokládá kotrimoxazol, u těžších infekcí, kde se předpokládá, že je *S. maltophilia* jejich vyvolavatelem se doporučují kombinace antibiotik (ceftazidim + tobramycin, ceftazidim + ciprofloxacin, kotrimoxazol + tikarcilin/klavulanát nebo ciprofloxacin + gentamicin). Rezistence na antibiotika může znamenat riziko pro pooperační průběh po transplantaci plic.

Léčba infekce vyvolané atypickými mykobakteriemi

Infekce atypickými mykobakteriemi (NTM) může vést k rychlé progresi onemocnění. Za nejdůležitější je pokládán komplex *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium abscessus* (Griffith v 8). Léčba spočívá v dlouhodobém podávání kombinace antimikrobiálních látek, které se nasazují postupně: začínáme jedním a každé 3–4 dny dle tolerance přidáváme další. Pokud možno sledujeme sérové hladiny léků. Léčí se minimálně 18 měsíců, podmínkou ukončení terapie je 12 měsíců trvající mikrobiologická negativita.

U infekce *M. avium* komplex a *M. xenopi* se podává klaritromycin (2 × 250–500 mg p. o.) nebo azitromycin (250 mg denně nebo 500 mg 3 × týdně) + rifabutin 300 mg nebo rifampicin 600 mg p. o. + etambutol 25 mg/kg/d 2 měsíce, dále 15 mg/kg/d. V úvodních 2 měsících se často přidává aminoglykosid.

Infekce *M. abscessus* se léčí amikacinem (15–30 mg/kg/d v 2–3 dávkách), cefoxitinem (100–200 mg/kg/d v 3–4 dávkách i. v.) a klaritromycinem nebo azitromycinem (2 × 250–500 mg p. o.).

Léčení mykotických infekcí

U ojedinělého nálezu *Candida spp.* není léčení nutné. U masivního nálezu se nejlépe osvědčuje podávání flukonazolu nebo itraconazolu v dávce 5 mg/kg/den, u dospělých 200–400 mg denně. Je vhodné podávat lék v tekuté formě, neboť se tak dosáhne vyšších hladin v séru než po podání kapslí. Jde-li o mykózu v zažívacím ústrojí, příp. v dutině ústní, osvědčuje se ketokonazol ve stejné dávce.

U vzácných invazivních infekcí vyvolaných *Aspergillum* nebo *Candidou* je indikován vorikonazol i. v. po dobu jednoho týdne a následně per os 2–3 měsíce. Vorikonazol se doporučuje i u infekcí rezistent-

ních na flukonazol a infekcí vyvolaných *Scedosporium spp.* nebo *Fusarium spp.* Pokud nemocní lék nesnášejí nebo je u nich neúčinný, osvědčuje se kaspofungin lépe než amfotericin B (Que v 8).

U nemocných, u kterých je ze sputa ve vysoké kvantitě kultivován *A. fumigatus* aniž by měli příznaky alergické bronchopulmonální aspergilózy, se předpokládá aspergilová bronchitida. Doporučuje se ji léčit itraconazolem nebo vorikonazolem ve formě perorální suspenze.

Léčba alergické bronchopulmonální aspergilózy

Alergická bronchopulmonální aspergilóza (ABPA) je závažná komplikace CF, jejíž diagnostika má přísná kritéria (Que v 8, Fila v 4, 21). Patří k nim: akutní nebo subakutní zhoršení klinického stavu nevysvětlitelné jinou etiologií, IgE > 500 IU/ml, (hodnoty mezi 200 a 500 IU/ml je třeba opakovat za 1–3 měsíce), pozitivita specifického IgE nebo prick testu na aspergily (> 3 mm), pozitivita sIgG, event. sérových precipitinů na aspergily; nebo nové či recentní změny na rtg hrudníku (infiltráty, hlenové zátky) nebo HRCT plic (bronchiektázie) nereagující na léčbu antibiotiky a respirační fyzioterapii.

Léčí se prednisolem v dávce 0,5–2 mg/kg (max. 60 mg) denně 1–2 týdny, po té obden 1–2 týdny, dále v klesajících dávkách do vysazení během 2–3 měsíců za monitorování klinické, rentgenové a sérologické (celkové IgE) odpovědi. V případě relapsu se zvyšuje dávka kortikoidů a přidávají se antimykotika, především itraconazol 5 mg/kg/d (max. 400 mg/d) po dobu 3–6 měsíců. U CF pacientů po orgánové transplantaci je třeba dávat pozor na interakci s cyklosporinem a jinými léky. Zvážit možno i podávání vorikonazolu nebo inhalace amfotericinu B. Při kontraindikaci nebo závažných nežádoucích účincích systémových kortikoidů lze použít inhalační kortikoidy. Důležitou součástí léčby je respirační fyzioterapie, event. i opakované bronchoskopické odsávání hlenových zátek.

Protizánětlivá léčba

Ačkoli se obecně uznává, že je nutno zánět u CF léčit, není jednoznačný názor na to, jak tuto léčbu provádět (Que v 8, 22).

Kortikoidy per os

Rozbor několika dlouhodobých studií ukázal, že prednisolon v dávce 1–2 mg/kg obden zpomaluje progresi nemoci, má však řadu známých a významných nežádoucích účinků: poruchu glukózového metabolismu, vznik katarakty, osteoporózy a poruchu růstu. Proto se nedoporučuje kortikoidy dlouhodobě podávat. V současné době se zvažují nízké dávky kortikosteroidů analogicky jako se podávají u nekontrolovaného astmatu (např. 5–10 mg

denně). Krátkodobé (5denní podávání vysokých dávek – 2 mg prednisolonu/kg/den) doporučují někteří autoři u těžkých exacerbací infekce, jednoznačně však nebyl příznivý vliv prokázán. Nesporné je podávání kortikosteroidů u ABPA.

Inhalační kortikosteroidy

Užívání inhalačních kortikosteroidů je v některých zemích velmi rozšířeno, ačkoli jejich podávání jako symptomatická profylaxe je indikováno pouze u nemocných, kteří mají bronchiální hyperreaktivitu nebo současně s CF i astma (Hilliard v 8). U ostatních nemocných s CF neprokázaly publikované studie ani zlepšení klinického stavu ani snížení zánětlivých ukazatelů. Jedna studie prokázala poruchu růstu po více než ročním podávání flutikason propionátu v dávce 500 µg 2 × denně. Bylo popsáno i riziko selhání nadledvin při současném podávání azitromycinu nebo azolů inhibicí izoformy CYP3A4 cytochromu P450, která porušuje metabolickou clearance glukokortikoidů (i po dávce 400 µg budesonidu).

Nesteroidní antirevmatika

V roce 1995 upozornil Konstan (23) na to, že vysoké dávky ibuprofenu mohou mít příznivý vliv na průběh CF. Problém této léčby však spočívá v poměrně úzké terapeutické šíři. Nízké dávky atrahují do dýchacích cest další neutrofile a tak zhoršují zánět, vysoké mohou mít nepříznivý vliv na funkci ledvin a vyvolávat gastrointestinální problémy. Doporučované podávání 30 mg/kg 2 × denně je jistě vysoké a mělo by být vždy monitorováno (24) tak, aby se hladina udržovala mezi 50–100 µg/ml.

Slibná se zdála být nová nesteroidní antirevmatika – selektivní inhibitory cyclooxygenázy-2 (COX-2), ale jsou po nich popisovány nejrůznější vedlejší účinky, a proto se zatím nedoporučují (rofecoxib, celecoxib).

Makrolidy

Imunomodulační vlastnosti makrolidů dramaticky zlepšily v 80. letech průběh difúzní panbronchiolitidy, nemoci často popisované v Japonsku. Klinický průběh, rtg obraz i chronická infekce dýchacích cest *Pa* velmi připomínají CF, koncentrace chloridů v potu je však normální a nejsou přítomny mutace genu CFTR. Tato zkušenost vedla ke zkoušení makrolidů u nemocných s CF.

Ukázalo se, že makrolidy ovlivňují fagocytózu, degranulaci, migraci a apoptózu neutrofilů. Potlačují produkci prozánětlivých cytokinů (25) a inhibují produkci alginátu a tím tvorbu biofilmu u infekce *Pa*. Navíc zlepšují reologické vlastnosti sputa a snižují adhezenci *Pa* k epitelu dýchacích cest. Soudí se, že makrolidy mohou indukovat expresi MRP (multidrug resistance-associated protein), který ovlivňuje transport chloridů epitelovými membránami.

Makrolidy tedy nejsou u pseudomonádových infekcí CF indikovány jako antimikrobiální, ale jako protizánětlivá léčba. V publikovaných randomizovaných studiích se podává lék v různých dávkách – dospělým a dětem s hmotností nad 40 kg většinou 250 mg denně nebo 500 mg obden (nejlépe 3x týdně, tj v pondělí, ve středu a v pátek). Není jednotný názor na dobu podávání; studie byly prováděny po dobu 3–12 měsíců (26), klinické zkušenosti však mluví o několika letech podávání.

Několik klinických studií popisuje nevelký, ale signifikantně příznivý vliv na funkci plic, zlepšení kvality života, menší výskyt exacerbací respiračních infekcí a tím menší nutnost antibiotické léčby. Dlouhodobá léčba azitromycinem je u nemocných s CF pokládána za nejslibnější a nejbezpečnější protizánětlivou léčbu. Výzkumná pracoviště řeší vývoj nových makrolidů se selektivní imunomodulační aktivitou.

Alfadornáza (rekombinantní lidská deoxyribonukleáza – rhDNáza)

RhDNáza je podávána již mnoho let (u nás od roku 1995) nemocným s CF jako lék snižující viskozitu sekretu dýchacích cest. Paul a spol. (27) však prokázali, že rhDNáza má i významný protizánětlivý efekt. Ve skupině léčených pacientů nestoupaly zánětlivé ukazatele v bronchoalveolární laváži tak jako u neléčených kontrol. Prokázal se příznivý vliv rhDNázy na koncentraci metaloproteináz, které významně přispívají k poškození dýchacích cest. Autoři doporučují podávat lék i u malých dětí s mírnými plicními změnami, aby se předešlo vývoji zánětu. Příznivý protizánětlivý účinek však všichni autoři nepotvrdili.

*Práce byla podpořena výzkumným záměrem
MZO 000 6420 6405.*

doc. MUDr. Věra Vávrová, DrSc.
Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5-Motol
e-mail: vera.vavrova@lfmotol.cuni.cz

Literatura

1. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073–1080.
2. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066–1073.
3. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059–1065.
4. Vávrová V a kolektiv. Cystická fibróza. Praha: Grada, 2006:516.
5. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H, Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7–26.
6. Döring G, Conway SP, Heijerman HG et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749–767.
7. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cyst Fibros* 2002;1:51–75.
8. Bush A, Alton EFW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, eds. Cystic fibrosis in the 21st century, Progress in respiratory research vol. 34. Basel: Karger, 2006:329.
9. Holder IA. *Pseudomonas* immunotherapy: a historical overview. *Vaccine* 2004;22:831–839.
10. Lang AB, Rudeberg A, Schöni MH, Que JU, Furer E, Schaad UB. Vaccination of cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:504–510.
11. Kollberg H, Carlander D, Olesen H, Wejaker PE, Johannesson M, Larsson A. Oral administration of specific yolk antibodies (IgY) may prevent *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis: a phase I feasibility study. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:433–440.
12. Serisier DJ, Jones G, Carroll M. Eradication of pulmonary methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in cystic fibrosis with linezolid. *J Cyst Fibros* 2004;3:61.
13. Gibson RL, Emerson J, McNamara S et al. Cystic fibrosis therapeutics development network study group. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:841–849.
14. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:330–335.
15. Smyth A. Update on treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:440–444.
16. Mulheran M, Hyman-Taylor P, Tan KH et al. Absence of cochleotoxicity measured by standard and high-frequency pure tone audiometry in a trial of once- versus three-times-daily tobramycin in cystic fibrosis patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006;50:2293–2299.
17. Aaron SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, Macdonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with *Burkholderia cepacia*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1206–1212.
18. Lekkas A, Gyi KM, Hodson ME. Temocillin in the treatment of *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006;5:121–124.
19. Middleton PG, Kidd TJ, Williams B. Combination aerosol therapy to treat *Burkholderia cepacia* complex. *Eur Respir J* 2005;26:305–308.
20. Fila L, Musil J, Vávrová V, Prusík F. *Stenotrophomonas maltophilia* u nemocných s cystickou fibrózou. *Stud Pneumol Phtiseol* 2005;65:160–165.
21. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003;37:Suppl 3:225–264.
22. Prescott WA Jr, Johnson CE. Antiinflammatory therapies for cystic fibrosis: past, present, and future. *Pharmacotherapy* 2005;25:555–573.
23. Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR et al. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:1086–1091.
24. Han EE, Beringer PM, Louie SG, Gill MA, Shapiro BJ. Pharmacokinetics of Ibuprofen in children with cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:145–156.
25. Cigana C, Nicolis E, Pasetto M, Assael BM, Melotti P. Anti-inflammatory effects of azithromycin in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;350:977–982.
26. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais JP. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: A double blind, placebo controlled trial. *Thorax* 2006;61:895–902.
27. Paul K, Rietschel E, Ballmann M et al. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of antiinflammatory treatment study group. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:719–725.