

MOŽNOSTI LÉČBY CYSTICKÉ FIBRÓZY – 2. část

Věra Vávrová¹, Jana Bartošová¹, Libor Fila²

¹Pediatrická klinika UK 2. LF a FN Motol Praha

²Pneumologická klinika UK 2. LF a FN Motol Praha

Úkolem nových léčebných postupů, zasahujících podstatu cystické fibrózy, je doplnit, nikoli nahradit, klasickou léčbu této nemoci. Nové léky se zaměřují na ovlivnění iontového transportu a tím vlastností hlenu, potlačení infekce i zánětu. Součástí komplexního léčebného postupu je vyhledávání a léčení komplikací. Obecně se věří, že moderní centralizovaná intenzivní léčba zlepší nejen prognózu ale i kvalitu života nemocných cystickou fibrózou.

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

CURRENT AND FUTURE TREATMENT OF CYSTIC FIBROSIS

The aim of new methods in cystic fibrosis treatment is to supplement not to replace classical cystic fibrosis treatment. New methods of therapy are focused on modifying the quality of mucus by means of altered ion transport, suppressing infection and fighting inflammation. Searching for, preventing, and treating complications are important parts of the treatment. There is a general consensus that modern intensive centralized therapy will improve not only the survival but also the quality of life of cystic fibrosis patients.

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

Klin Farmakol Farm 2007; 21(2): 84–86

Péče o průchodnost dýchacích cest

Respirační fyzioterapie

Prvním krokem k udržení dobré průchodnosti dýchacích cest je naučit pacienta a jeho rodinu provádět moderní metody fyzioterapie (Smolková v 4). Dříve prováděné polohové drenáže a poklepy patří minulosti. Za základní metody pro odstraňování hlenu se dnes pokládá aktivní cyklus dechových technik, autogenní drenáž, PEP systém dýchání (positive expiratory pressure system), inhalační léčba v kombinaci s drenážní technikou a respirační handling. Respirační fyzioterapie se kombinuje s farmakologickým ovlivněním průchodnosti dýchacích cest.

Ovlivnění transportu iontů epitelem dýchacích cest

V reabsorpci tekutiny na povrchu dýchacích cest a tudíž v kvalitě periciliární tekutiny hraje velkou roli natriový epitelální kanál (ENaC). Řada metod se na něj zaměřuje ve snaze ovlivnit mukociliární clearance. Po mnoho let se jako blokátor reabsorpce natria užívá v léčbě CF amilorid (28). Inhaluje se jeho milimolární roztok, který je třeba připravovat čerstvý každé 3 týdny. Musí se uchovávat v temnu a nesmí být vystaven většímu chladu. Aby se zabránilo kontaminaci roztoku pseudomonádami, dáváme lék plnit do 20 ml lahviček, které se spotřebují během 2–3 dnů. Námitky proti jeho podávání spočívají v tom, že lék má krátkodobé působení a měl by se inhalovat v 3–4hodinových intervalech, což je prakticky nemožné. Proto se zkouší vyrobit pro inhalační podávání amilorid v prášku (v roce 2003 byla doporučena designace dihydrátu hydrochloridu amiloridu jako OMP).

Další léčebné možnosti uvádíme v kapitole o nové léčbě.

Medikamentózní ovlivnění kvality hlenu

Cílem mukolytik je rozštěpit disulfidické vazby glykoproteinů obsažených v hlenu, a tak snížit viskozitu hlenu a zlepšit průchodnost dýchacích cest. Mukolytika se podávají většinou inhalační cestou, pro jejíž účinnost je nesmírně důležitým předpokladem výběr vhodného nebulizátoru i jeho údržba. Některá centra doporučují i perorální podávání mukolytik, ať už samostatně nebo v kombinaci s inhalací.

Dlouhá léta byl jediným mukolytickým přípravkem N-acetylcystein, jehož nevýhodou byl zápach po sirovořidku. V poslední době se zdůrazňuje protizánětlivé působení připisované především jeho lyzinové soli – nacystelynu, který má i vliv na obsah iontů v sekretech (29). Lék je do doporučen k designaci jako OMP od roku 2001.

Mukoregulační působení se připisuje ambroxolu a jeho derivátům. V praxi se hojně užívá i bromhexin, mesna (mistabron) či karbocystein. Dlouhodobé inhalační podávání těchto léků není vhodné, protože dráždí dýchací cesty, perorální podávání doporučujeme pouze v době ztíženého vykašlávání.

Klasická léčba zaměřená na farmakologické ovlivnění kvality hlenu zaznamenala velký pokrok na počátku 90. let, kdy byla do terapie zavedena rhDNÁza. Její působení spočívá ve štěpení DNA uvolněné z polymorfonukleárů (PMN), které v průběhu přehnané zánětlivé reakce naputují do dýchacích cest a významně přispívají k zvýšené viskozitě hlenu. Mnoho studií prokázalo, že podávání rhDNÁzy nejen zlepší funkci plic, ale působí i protizánětlivě (viz výše) a sníží počet exacerbací infekce (Hilliard v 8, 27). Lék se inhaluje jednou, u těžkých průběhů 2× denně a bezprostředně po inhalaci (1–2 hodiny) by neměla být prováděna rehabilitace.

V poslední době se objevují zprávy o příznivém působení hypertonického (7%) roztoku chloridu sod-

ného na zředění sekretu dýchacích cest a zmiňuje se i jeho protizánětlivý efekt. Nicméně studie srovnávající tento roztok s rhDNázou vyzněla ve prospěch druhého léku (30). Někteří nemocní inhalace soli nesnášejí a stěžují si na nepřekonatelné dráždění dýchacích cest. S výhodou se hypertonický roztok chloridu sodného užívá k indukci sputa pro mikrobiologické vyšetření u nemocných, kteří nesnadno vykašlávají.

Nové možnosti léčby respiračního onemocnění

Snaha ovlivnit etiopatogenezi nemoci vede ke zkoušení nových přístupů k léčbě, které by měly doplnit klasickou léčbu, nikoli ji zcela nahradit.

Genová terapie

Genová terapie je ve fázi intenzivního laboratorního a klinického výzkumu. Řeší se vhodný vektor, kterým by se do dýchacích cest inhalační cestou vpravoval nemutovaný protein CFTR. Ačkoli již před 12 lety byly naděje na úspěch této léčby, další vývoj narazil na řadu závažných překážek. Rozbor metod a možností této léčby není v přehledném článku o dostupné léčbě možný (Boyd v 8).

Proteinová terapie

Věří se, že se záhy objeví léky zasahující do patofyziologie, ovlivňující transport chloridů a upravující nebo nahrazující funkci CFTR. Současný výzkum se zaměřuje na ovlivnění role proteinu CFTR podle třídy, do které patří jednotlivé mutace (Rubenstein v 8). Zkouší se ovlivnit protein CFTR-F508del pomocí 4-fenylbutyrátu sodného nebo glycerolu, u mutací I. třídy (G542X, R553X) se aplikoval intranazálně nebo inhalačně gentamicin. V poslední době se však zaměřuje výzkum spíše na alternativní přístup užívající jiné buněčné mechanismy k tomu, aby se docílil zá-

daný efekt. Jde především o aktivaci kalcium aktivovaných chloridových kanálů a blokádu natriových epiteliálních kanálů (ENaC), což přispívá k obnovení rovnováhy elektrolytů v sekretu dýchacích cest, která je nutná pro účinnou mukociliární clearance.

Membránové receptory P2, zejména P2Y (31), stimulují pohyb řasinek, sekreci iontů a tím mukociliární clearance. Pyrimidinové nukleotidy, které tyto receptory aktivují – uridin trifosfát a další deriváty trifosfátových nukleotidů (INS 365 a INS 37) – aktivují jak sekreci chloridů cestou alternativních chloridových kanálů, tak inhibují transport natria. Ve stadiu klinického zkoušení je denufosol tetrasodný – INS37217.

Ve stadiu klinického zkoušení je i polycyklické peptidové antibiotikum duramycin (Molí1901), působící přímo na protein CFTR a zvyšující transepiteliální transport chloridů (32). Oba tyto léky jsou doporučeny k designaci jako OMP.

V inhibici ENaC se kromě zmíněného amiloridu objevily již v roce 2003 nové chemické látky (New chemical entities – NCEs) selektivně a specificky inhibující ENaC na povrchu dýchacích cest a mající v kulturách epiteliálních buněk prodloužený poločas (33), zatím však nejsou v léčbě dostupné. Zkouší se **aprotinin** a **bikunin** (34), které inhibují prostasin, tj. proteázu aktivující sodíkový kanál. Rovněž **genistein** ovlivňuje funkci sodíkového kanálu a zvyšuje celkový transport iontů chloridovým kanálem.

Ovlivnění abnormálního hlenu

Z novějších preparátů ovlivňujících vazkost hlenu se připisuje dobrý účinek **gelsolinu**, který ruší nekovalentní vazby podjednotek F-aktinu, látky, která se podílí na viskozitě hlenu (4). Analogicky působí **thymosin β 4**. Nerovnováhu lipidické frakce sekretů upravují **liposomy distearoyl-fosfatidyl-glycerolu** (DSPG). Inhalace **dextranu** snižuje adhezi bakterií k epiteliálním buňkám (35).

Inhalace iso- a hypertonického **roztoku bikarbonátu** se zkouší ve snaze korigovat nízké pH tekutiny na povrchu dýchacích cest.

Nové způsoby potlačení infekce

Strategie přístupu k novým metodám boje s infekcí je zaměřena na všechna stadia infekčního procesu: V prevenci se hledají nové způsoby aktivní i pasivní imunizace, zkoušejí se způsoby, jak zabránit adhezenci mikrobů k epitelu, jak zabránit tvorbě biofilmu a jak vzniklý biofilm rozštěpit. Využívají se i nové antimikrobiální peptidy.

V prevenci adherence bakterií se zkouší inhalace dextranu, xylitolu a heparinu (8). Tvorbu biofilmu by mohl zabránit laktoferin, pokud je již biofilm vytvořen, je třeba užít jiné metody, například lyázu alginátu.

Z nových antimikrobiálně působících látek se věnuje pozornost antimikrobiálním peptidům, především defensinům a katelicidinům. Zdá se, že mají široké spektrum působení, osvědčily se i u *B. cepacia* zejména proto, že na ně nevzniká rezistence.

Velmi slibný je vývoj práškové formy u antibiotik, která se užívají k inhalaci. Tobramycin je vyvinut v práškové inhalační formě, a to bez i s liposomální úpravou. Od října 2005 probíhá III. fáze klinického hodnocení (studie ASPIRE). Rovněž s kolistinem, na který jsou kmeny *Pa* prakticky univerzálně citlivé, probíhá od prosince 2005 III. fáze klinických zkoušek (studie Freedom), stejně jako s aztreonamem pro inhalační podání. Všechna tři antibiotika jsou v této formě doporučena k designaci jako OMP.

Nové způsoby protizánětlivé léčby

Metabolity kyseliny arachidonové: V dýchacích cestách nemocných s CF je zvýšen ne-cysteinylolový leukotrien LTB₄, který je důležitým chemotaktantem neutrofilů. Zkoušejí se jeho inhibitory. Amelubant (dříve BIIL 284) prochází klinickým zkoušením a od roku 2002 je doporučen k designaci jako OMP. Probíhal výzkum s antagonisty receptoru cysteinylolových leukotrienů (LTC₄, D₄ a E₄) montelukastem a zafirlukastem, pro definitivní zhodnocení jejich účinků stejně jako pro zvážení působení analogu lipoxinu A₄ je třeba další studie.

Změna metabolismu arachidonové kyseliny z LTB₄ na LTB₅ pomocí omega-3 mastných kyselin byla zkoušena u malé skupiny nemocných, avšak množství, které by bylo potřebné, přesahuje toleranci nemocných.

V dýchacích cestách nemocných s CF se hluboko pod vrstvou hlenu hromadí velké množství neutrofilových proteáz, poškozujících epitel dýchacích cest. Proto se zkoušejí **antiproteázy**, které by jejich činnosti zabránily. I.v. aplikace α1-antitrypsinu nezajistila dostatečnou hladinu v dýchacích cestách, proto se zkouší inhalační podávání léku (36). Jeho podávání v dávce 125–500 mg denně po dobu 4 týdnů bylo dobře tolerováno nemocnými s CF, nevedlo však k signifikantnímu snížení aktivity neutrofilní elastázy a dalších markerů zánětu. Lék je doporučen k designaci jako OMP od roku 2004. Stejně byla zařazena protizánětlivá léčba pomocí dlouhodobého uvolňování nízkých dávek dexametazonu z autologních erytrocytů, která má potenciál stabilizovat plicní funkce. Lék je podáván 1x měsíčně, tento postup však pacienti často považují za příliš invazivní.

Jinou možností je inhalace rekombinantního inhibitoru sekreční leukoproteázy (rSLPI), inhibitoru monocytové/neutrofilové elastázy (MNEI) nebo syntetických antielastáz. Rekombinantní proteinový inhibitor lidské neutrofilové elastázy je od roku 2003 doporučen k designaci jako OMP. Všechny tyto me-

tody jsou zatím ve stadiu klinického zkoušení. Je třeba, aby se přípravek dostal na místa, kde se proteázy hromadí – tedy hluboko pod vrstvou hlenu – v dostatečném množství, protože aktivita proteáz je velká. Nicméně se v tuto léčbu vkládají značné naděje.

Řadu dalších léků, které by ovlivnily zánět u CF, rutinně nelze doporučovat. Individuálně v závažných případech (nutnost přerušit orální kortikoterapii) lze vyzkoušet: **cyklosporin** v dávce udržující hladinu 100–150 mg/l nebo nízké dávky metotrexátu (10–20 mg/m² 1x týdně). Zvažuje se i inhalační aplikace cyklosporinu.

Skutečnost, že na zánětlivých změnách se podílí i oxidativní stres byla podnětem ke zkoušení **antioxidantů**. Inhalace glutathionu, který je doporučen k designaci jako OMP od roku 2006, (300–450 mg 3x denně) nebo jeho proformy N-acetylcysteinu podávané per os v dávce 0,6–1,0 g 3x denně 4 týdny (37) snižuje zánětlivé ukazatele v BAL. Podobně se uplatňují v tucích rozpustné vitaminy, zejména A a E.

U malé skupiny 16 těžce nemocných dětí ve věku 3–16 let podávali angličtí autoři (38) kúry **i.v. imunoglobulinů** v úvodní dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti dva po sobě následující dny, další dávky 1x měsíčně v 12hodinové infuzi. Léčba vedla k výraznému zlepšení funkce plic a k snížení dávek perorálních kortikosteroidů.

Novější studie čerpají ze zkušeností s protizánětlivou léčbou u jiných diagnóz a řada z nich se zatím u CF vůbec nezkoušela. Jde o **inhibitory specifických cytokinů**, monoklonální protilátky proti TNFα, oleandrin, snižující sekreci IL-8, interferon γ, či o podávání protizánětlivého cytokinu IL-10 nebo inhibici aktivace NF-κB. Cilomilast, inhibitor fosfodiesterázy PDE4 brání in vitro degradaci kolagenu zprostředkované fibroblasty a mohl by tak ovlivnit remodelaci tkáně.

Bylo zjištěno, že **heparin** podávaný inhalačně má nejen mukolytický, ale i protizánětlivý účinek. Podával se v dávce 50 000 IU 2x denně nebo 25 000 IU denně. Krátkodobé podávání u 6 dospělých infikovaných Bcc, nevedlo k projevům krvácení a nemělo nežádoucí účinky. Došlo k snížení zánětlivých cytokinů v seru i sputu, nicméně je třeba dalších studií, než by se tato léčba zavedla do praxe (39). Heparin sodný určený pro inhalaci byl doporučen k designaci jako OMP v prosinci 2005.

Rozvoj nových léčebných postupů zaměřených na úpravu základního defektu CF je příslibem toho, že bude možno zabránit trvalému poškození plicní tkáně. Je však třeba si uvědomit, že zmíněné léky jsou teprve ve stadiu experimentálního nebo nanejvýš klinického zkoušení a že jejich uvedení do praxe bude trvat ještě léta. K urychlenému uvedení řady léků do klinické praxe v indikaci CF může pomoci právě jejich designace jako orphan léky. To umožní výrobcům těchto léků při

dalším vývoji využívat všechny výhody, které jim z toho vyplývají a stimuluje je to k výrobě léků i pro tak malou skupinu pacientů jako jsou pacienti s CF. Jedná se o kvalifikované bezplatné rady, často se týkající uspořádání klinických studií, do kterých jsou zařazeni pacienti s CF nebo o finanční úlevy při registračním procesu. Do doby, než bude možné tyto léky užívat, je třeba maximálně intenzivně léčit nemocné s CF dostupnými klasickými metodami.

Léčení komplikací postihujících dýchací ústrojí

Chronická sinusitida patří k velmi častým projevům CF. Zastínění vedlejších dutin nosních v rtg obraze není indikací k léčbě (Fišerová v 4). Léčba se zahajuje až při klinických obtížích nebo komplikacích. Nosní **polypóza** patří k častým komplikacím CF. Symptomatická polypóza se léčí sanací zánětu, event. ovlivněním alergie. Úspěšná bývá lokální aplikace steroidů, z počátku někdy spolu s krátkodobým podáváním systémovým. Velké polypy se odstraňují chirurgicky.

Léčení ostatních respiračních komplikací, především hemoptýzy a pneumotoraxu, se neliší od jejich léčby u nemocných, kteří nemají CF.

Léčení gastrointestinálních projevů CF

V terapii insuficience zevní sekrece pankreatu jsou lékem volby pankreatické enzymy ve formě mikropelet nebo minimikropelet. Podávají se ve vysokých dávkách (do 10 000 j lipázy/kg/den) u všech pankreaticky insuficientních nemocných, tedy i u kojenců dětí. Podávají se před každým jídlem (i před svačinami) s výjimkou čistě ovocného jídla. Doporučuje se podávat je před jídlem, pokud má nemocný větší dávku, je dobře dát polovinu před jídlem a druhou uprostřed jídla. Mikropelety se nesmějí drtit ani rozpouštět, kojencům je lze z kapsle vysypat. Tato forma substituce dovoluje nemocným jíst stravu s vysokým obsahem

tuku, což je pro dostatečný energetický příjem nezbytné. Nemocní s CF totiž potřebují téměř o 50 % víc energie než jejich zdraví vrstevníci. Současně je nutno substituovat v tukích rozpustné vitaminy.

Abychom zajistili dostatečný energetický příjem, je u velké části nemocných nezbytné podávat nutriční podporu, většinou ve formě „upíjení“ (sipping) preparátů s obsahem 1–1,5 kcal/ml. Pokud nestačí perorální příjem, zavádí se na noc nazogastriká sonda nebo se provádí perkutánní gastrostomie, kterou se každou noc podává potřebná výživa. V těžkých stavech lze zavádět centrální žilní katétr a podávat výživu parenterálně.

Léčení komplikací

Většina komplikací se léčí stejně, jako by jejich podkladem nebyla CF. Určitou výjimkou jsou hepatopatie na podkladě CF (CFLD – cystic fibrosis liver disease) a diabetes vázaný na CF (CFRD – cystic fibrosis related diabetes).

Léčení hepatopatií

Při hepatopatii na podkladě CF (CFLD) se podává kyselina ursodeoxycholová (UDCA), léčba komplikací jaterního postižení (hypersplenismus, krvácení z varixů aj.) se neliší od postupů běžných u jiných nemocí. Mechanismus působení UDCA není vysvětlován jednoznačně (Westaby v 8) a je pravděpodobně multifaktoriální. Předpokládá se, že chrání cholangiocyty před cytotoxickým účinkem hydrofobních žlučových kyselin. Pravděpodobně stimuluje také cholerézu a tak zlepší tok žluči, ve které zvyšuje obsah bikarbonátu. Podle některých autorů má i protizánětlivé působení. Léčbu UDCA je vhodné podle některých studií doplnit dodávkou taurinu.

UDCA se podává v dávce 20 mg/kg/den dlouhodobě u všech nemocných s ultrazvukovým průkazem léze jater, případně s 1,5násobným zvýšením jaterních enzymů. Preventivně je indikována u pacientů s mekoniovým ileem.

Diabetes vázaný na CF (CFRD)

Je způsoben redukcí počtu beta buněk vyvolanou jejich útlakem fibrotizovanou tkání pankreatu a sníženou sekrecí inzulínu. Klinicky se nemusí projevovat nebo se projeví pouze poruchou stavu výživy. Polydypsie a polyurie jsou vzácné. Proto je třeba po diabetu pátrat a u všech dětí po 10. roce života provádět pravidelně jednou ročně oGTT.

Při patologickém oGTT se doporučuje provést i.v. glukózový toleranční test. Pokud ten prokáže inzulinopenii, zahajuje se ještě před klinickou manifestací CFRD léčba inzulínem (Koloušková v 4). Perorální antidiabetika nepodáváme. Nikdy neomezujeme energetický příjem, který je u nemocných s CF v průměru 120–150 % denního množství doporučeného zdravým. Dbáme na dostatečný příjem tuků i bílkovin a neomezujeme ani sacharidy, s jedinou výjimkou „rychlých“ cukrů.

Závěr

Terapie CF je komplexní. I když je zatím pouze symptomatická, musí být zaměřena jak na základní projevy CF tak na možné komplikace. Je intenzivní a trvá celý život. Je třeba, aby ji řídil tým zkušených lékařů a aby se mu podařilo získat nemocného i jeho rodinu k spolupráci. Velikou pomoc v CF týmu znamená psycholog.

Předpokladem zlepšení prognózy i kvality života nemocných je intenzivní soustavné sledování nových léčebných postupů a jejich průběžné zavádění do praxe. V neposlední řadě je to i dostupnost léků pro pacienty s vzácnými nemocemi, mezi které CF patří.

Podpořeno výzkumným záměrem
MZO 000642036405

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

- Vávrová V a kolektiv. Cystická fibróza. Praha: Grada, 2006:516.
- 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.
- Pons G, Marchand MC, d'Athis P et al. French multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial on nebulized amiloride in cystic fibrosis patients. The Amiloride-AFLM Collaborative Study Group. *Pediatr Pulmonol*. 2000; 30: 25–31.
- Tomkiewicz RP, App EM, De Sanctis GT et al. A comparison of a new mucolytic N-acetylcysteine L-lysinate with N-acetylcysteine: airway epithelial function and mucus changes in dog. *Pulm Pharmacol* 1995; 8: 259–265.
- Suri R, Marshall LJ, Wallis C, Metcalfe C, Bush A, Shute JK. Effects of recombinant human DNase and hypertonic saline on airway inflammation in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 352–355.
- Noone P, Foy C, Shaffer C et al. Dose-effect for a novel P2Y2 agonist (INS37217) to induce chloride secretion across normal and CF airway epithelia. *Pediatr Pulmonol* 2003; Suppl. 25: P 185.
- Zeitlin PL, Boyle MP, Guggino WB, Molina L. A phase I trial of intranasal Moli1901 for cystic fibrosis. *Chest* 2004; 125: 143–149.
- Hopkins S. Development of long acting sodium channel blockers for the treatment of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2003; Suppl. 25: 122–123.

- Cheng Y, Mishra A, Adebamiro A, Sjodin H, Bertrand CA, Bridges RJ. A novel extracellular protease mediated mechanism for the regulation of airway epithelial sodium transport. *Pediatr Pulmonol*. 2003; Suppl. 25: 120.
- Tullis E, Aaron S, Allard C et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study of the effect of aerosolized low molecular weight dextran (DCF 987) on pulmonary function in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; Suppl. 25: P 201.
- Cantin AM, Berthiaume Y, Cloutier D, Martel M. Prolastin aerosol therapy and sputum taurine in cystic fibrosis. *Clin Invest Med* 2006; 29: 201–207.
- Tirouvanziam R, Conrad CK, Bottiglieri T, Herzenberg LA, Moss RB, Herzenberg LA. High-dose oral N-acetylcysteine, a glutathione prodrug, modulates inflammation in cystic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006; 103: 4628–4633.
- Balfour-Lynn IM, Mohan U, Bush A, Rosenthal M. Intravenous immunoglobulin for cystic fibrosis lung disease: a case series of 16 children. *Arch Dis Child* 2004; 89: 315–319.
- Ledson M, Gallagher M, Hart CA, Walshaw M. Nebulized heparin in Burkholderia cepacia colonized adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 36–38.