

caftor for 24 months and 36 months. The effectiveness of the innovative CF therapy was evaluated mainly by monitoring the values of FEV₁ (expiratory volume of air in one second), sweat chloride and weight of the patients, whose values were improved in almost all patients compared to the period before the indicated innovative therapy. This indicates a change and improvement in airway function. From the results, it can be confirmed that the innovative therapy with CFTR protein modulators for CF patients significantly improved the patients' quality of life.

Key words: CFTR, cystic fibrosis, elexacaftor, ivacaftor, correctors, lumacaftor, potentiators, tezacaftor.

Úvod

Cystická fibróza (CF) je najčastejšie sa vyskytujúce zriedkavé geneticky podmienené autozomálne recesívne dedičné a život skracujúce ochorenie. Patrí medzi zriedkavé choroby, incidencia ochorenia je podľa novorodeneckého skríningu na Slovensku v rokoch 2013 – 2016 1 : 7 600 – 9 600 narodených detí (1). Z údajov Národného registra vrodených chýb, ktorý vedie Národné centrum zdravotníckych informácií (NCZI), bolo v rokoch 2019 – 2023 na Slovensku nahlásených 78 novodiagnostikovaných prípadov (2). Za fenotyp ochorenia je zodpovedná prítomnosť dvoch mutácií (zdedenej po jednej od obidvoch rodičov) v géne pre CFTR (transmembránový regulátor vodivosti), čím vzniká chybný proteín CFTR (1). Za normálnych okolností CFTR proteín formuje chloridový kanál, ktorý je umiestnený v bunkovej membráne a jeho funkcia je regulovaná fosforyláciou sprostredkovanou cAMP-dependentnou kinázou. Fosforylácia CFTR proteínu spúšťa otvorenie kanála, čím dochádza k transportu 10 chloridových iónov von z bunky každú minútu (3). CFTR ovplyvňuje aj funkcie ďalších membránových proteínov, ako sú ostatné chloridové kanály a epiteliálny sodíkový kanál (ENaC) (4). CFTR sa nachádza na povrchu všetkých epitelových buniek v dýchacích cestách, v pečeni, čreve, pankrease, potných žľazách a pohlavných orgánoch. Tento chloridový kanál je prítomný aj v membránach vnútrobunkových organel. Gén pre CFTR a jeho produkt bol objavený v roku 1989 a odvtedy bolo opísaných viac ako 2 000 mutácií, ktoré majú rôzny dopad na výslednú funkciu kanála (1). Určité CFTR génové mutácie vedú k tvorbe defektného CFTR proteínu, ktorý nemôže byť procesovaný v endoplazmatickom retikule a následne transportovaný k bunkovej membráne, alebo defektný CFTR proteín dosiahne bunkovú membránu, ale je nefunkčný a nie je schop-

ný zabezpečiť transport chloridových iónov. Z tohto dôvodu vedú mutácie CFTR proteínu k akumulácii chloridových iónov spolu s molekulami vody vo vnútri epitelových buniek, čím dochádza k nedostatočnej hydratácii extracelulárnych hlienov a sekrétov (3). Rozsah poškodenia pľúc je ovplyvnený ďalšími tzv. „modifikujúcimi“ génmi, ktoré regulujú lokálne pľúcne mechanizmy a procesy zápalovej odpovede. Z týchto génov sa uvažuje hlavne o géne pre manózu viažuci lektín (MBL), α 1-antitrypsín, tumor nekrotizujúci faktor α , glutation-S-transferázu a iné (4).

Podľa závažnosti sa CFTR génové mutácie delia do šiestich tried. Pri tzv. ťažkých mutáciách (I. a II. trieda) nedochádza k tvorbe CFTR alebo dochádza k chybnému otváraní kanála (III. trieda). Pri tzv. ľahkých mutáciách vzniká porucha vodivosti (IV. trieda), alebo sa tvorí CFTR proteín v menšom množstve (V. trieda), alebo má skrátenú životnosť (VI. trieda) (1). Do II. triedy gébovej mutácie CFTR patrí aj najčastejšie sa vyskytujúca mutácia F508 del, ktorú má až 70 % pacientov. Ide o trinukleotidovú deléciu, ktorá v polohe 508 stratila aminokyselinu fenylalanín, z čoho vyplýva názov tejto mutácie (5). Nosičom mutácie v CFTR géne je cca 20 – 25 % populácie. Riziko nosičstva výrazne stúpa, ak sa v rodine už vyskytuje pacient s CF (6). V roku 2022 bolo na Slovensku evidovaných 308 pacientov s CF (7). Klinický obraz CF je dôsledkom dysfunkčného transportu chloridov a aj iných iónov (napr. sodíkových a bikarbonátových iónov), čo vedie k tvorbe hustého a viskózneho sekrétu v pľúcach, pankrease, pečeni, tenkom čreve, v pohlavných orgánoch. Zároveň majú pacienti s CF zvýšený obsah solí v pote (8). Z tohto dôvodu je CF známa aj ako „choroba slaných detí,“ lebo pacienti s týmto ochorením sa viac potia a ich pot obsahuje vysokú koncentráciu chloridov (nad 59 mmol/l; podozrivé hodnoty 30–59 mmol/l). Zvýšená strata solí pri potení môže smerovať k dehyd-

ratácii, metabolickej alkalóze až hypovolemickému šoku (9).

CF je multiorgánové ochorenie, ktoré poškodzuje hlavne pľúca chronickým bronchiálnym zápalom s chronickou infekciou vedúcou k vytvoreniu bronchiektázií a v terminálnom štádiu k respiračnému zlyhaniu s pľúcnou hypertenziou a pravostranným srdcovým zlyhaním. Typickým príznakom CF je dlhotrvajúci produktívny kašeľ a progredujúca ponáhľajúca dýchavičnosť, hyperinflácia pľúc potvrdená RTG snímkami a obštrukcia dýchacích ciest (3). Sekréty v dýchacích cestách obsahujú menšie množstvo tekutín, hlien je viskóznym a väzkým, čo prispieva k porušeniu mukociliárneho klirensu. Dochádza ku kolonizácii ubikvitérnymi baktériami (napr. stafylokoky, pseudomonády), plesňami (napr. aspergily) a vzniku chronického zápalu priedušiek, pľúc a prínosových dutín. Uvoľnené cytokíny z buniek imunitného systému vedú k deštrukcii tkaniva a vzniku rozšírenia priedušiek (bronchiektáze), zlyhaniu dýchania až respiračnej insuficiencii (1). K progresii ochorenia významne prispieva akútna exacerbácia spôsobená najčastejšie respiračnou infekciou. Ide o prudké, skokové zhoršenie zdravotného stavu prejavujúce sa zvýraznením kašľa, zmenou množstva, charakteru a farby spúta, zhoršením alebo výskytom dýchavičnosti (10). Poškodená je taktiež tráviaca sústava. Hustý hlien upcháva vývody acinárných žliazok v pankrease, ktoré tvoria pankreatické enzýmy. V dôsledku tvorby cýst v pankrease vzniká cystická fibróza pankreasu. Prasknutie cisty môže spôsobiť bolestivú a nebezpečnú pankreatitídu. Náhrada funkčného tkaniva pankreasu fibrotickým tkanivom má za následok chýbanie tráviacich enzýmov v čreve, čo vedie k poruche trávenia tukov, cukrov a bielkovín, to spôsobí vznik malabsorpčného syndrómu, typickou známku je steatorrhea. Fibrotický proces v pankrease môže poškodiť aj ostrovčeky tvoriace inzulín, čím vzniká diabetes mellitus 1. typu spojený