

s CF (CFRDM). Najčastejším prejavom poškodenia žľčových ciest je cholecystolithiasis. Oveľa viac vzácnejšou poruchou je úplná obštrukcia žľčových ciest so sekundárnou biliárnou cirhózou, ktorá sa vyskytuje v detskom veku. Pre pacientov s CF sú typické objemné zápachajúce stolice, meteorizmus a dysmikróbia (1). Nedostatočné vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch (KADE) spôsobí vznik osteoporózy, poruchu zrážania krvi. V pohlavných orgánoch mutácia CFTR spôsobí nepriechodnosť semenovodov, azoospermii, čo má za následok mužskú neplodnosť. U žien dochádza k neplodnosti v dôsledku hustého hlienu na krčku maternice. Aj napriek multiorgánovému (až multisystémovému) postihnutiu nie je pri CF zasiahnutý intelekt, a preto nedochádza k oneskorenému duševnému vývoju (11). Prípadné neurologické prejavy sú sekundárne najmä v dôsledku malnutrie a hypovitaminózy.

Od roku 2009 je diagnostika CF na Slovensku súčasťou celoplošného novorodeneckého skríningu a uskutočňuje sa pomocou stanovenia koncentrácie imunoreaktívneho trypsinogénu, následne potného testu a genetického vyšetrenia (1). Základom v terapii CF je štandardná symptomatická liečba klinických prejavov dýchacieho a tráviaceho systému.

V liečbe postihnúť dýchacieho systému sa využívajú lieky, ktoré ovplyvňujú mukociliárny klírens a chronický zápal pľúc. Mukolytická liečba pozostáva z inhalačných a perorálnych liekových foriem. Mukolytika menia biofyzikálne vlastnosti hlienu, niekedy aj zvyšujú mukociliárny klírens a tým zlepšujú priechodnosť dýchacích ciest či naopak zhoršujú kašľový klírens (12). Zo skupiny mukolytik sa využíva acetylcysteín, ambroxol a erdos-teín. Na zlepšenie priechodnosti dýchacích ciest sa na základe medicíny založenej na dôkazoch (*evidence base medicine*) inhalačne používajú liečivá ako 3 – 7 % hypertonický solný roztok (NaCl) a alfadornáza. Ostatné mukoaktívne liečivá (amilorid, manitol) sú individuálne úspešné u určitých pacientov. Alfadornáza v inhalačnej liekovej forme sa aplikuje na zníženie viskozity hlienu. Je to rekombinantná ľudská DNA-áza, ktorá rozkladá uvoľnené dvojité vlákna DNA z jadra baktérií, odumretých buniek z epitelu dýchacích ciest a leukocytov. Tým uľahčuje expek-

toráciu a odstraňovanie spúta (13). Súčasťou štandardnej terapie CF je aj respiračná fyzioterapia, ktorá pomocou rôznych techník, pomôcok (napr. PARI-O-PEP, SIMEOX), cvičením a športom pomáha odstraňovať skvapalnený hlien (1). PARI-O-PEP je fyzioterapeutická pomôcka, ktorá prispieva k zlepšeniu efektivity dýchania, účinne uvoľňuje bronchiálnu sliznicu a pomáha čistiť dýchacie cesty. Liečebná metóda sa zakladá na princípe striedavého výdychového pretlaku, čím dochádza k ľahšiemu dýchaniu, zníženej dýchavičnosti a zvýšenej mobilizácii sekrétu z priedušiek (14). Prístroj SIMEOX slúži na aktiváciu hlienu predovšetkým v dolnej časti pľúc. Hlien je pomocou špeciálneho vibračného signálu, ktorý je generovaný prístrojom, premenený do kvapalnejšej formy, následne je mobilizovaný a odstránený z dýchacích ciest (15).

Pacienti s CF podľa klinického stavu a mikrobiologických nálezov užívajú antibiotickú alebo antimykotickú, alebo antituberkulotickú terapiu. Podľa závažnosti infekcie a typu infekčného patogéna využívajú inhalačné, perorálne či intravenózne liekové formy. V našich podmienkach odporúčajú štandardné diagnostické, terapeutické postupy pre pacientov s CF pri inhalačnej ATB terapii aminoglykozidové ATB (tobramycín, amikacín, gentamycín), betalaktámové ATB (aztreonam, ceftazidim), fluorochinolóny (levofloxacin, ciprofloxacin), polymyxíny (kolistín) (1). Súčasťou štandardnej terapie je aj dlhodobá perorálna ATB terapia nízkodávkovými makrolidmi, najmä azitromycínom. Odporúčania pre chronickú protizápalovú terapiu uvádzajú podávanie azitromycínu z makrolidových ATB u všetkých pacientov s CF vo veku  $\geq 6$  rokov s chronickou infekciou *Pseudomonas aeruginosa*, ďalej sa môže táto terapia zväziť aj u ostatných pacientov s CF, ktorí majú napriek maximálnej konzervatívnej terapii časté exacerbácie (16). Protizápalová terapia zahŕňa aj ibuprofén, ktorý sa však predpisuje iba deťom (17). Randomizovaná štúdia uvádza, že podávanie ibuprofenu u detí vo veku 4 rokov preukázateľne spomaľuje pľúcnu regresiu. Ibuprofén priamo atakuje aktiváciu neutrofilov, inhibuje ich mobilitu a napomáha vylučovaniu z dýchacích ciest (18). Profit ibuprofenu u dospelých s CF nebol preukázaný (19). Inhalačné kortikoidy sa podávajú len

pacientom s CF s astmatickými symptómami. Rutinné podávanie ostatným pacientom sa neodporúča, nakoľko v súčasnosti stále nemáme dostatočné dôkazy potvrdzujúce ich benefit u pacientov s CF s absenciou astmatických príznakov (16).

Najdôležitejším súčasným pokrokom a trendom v liečbe CF je užívanie kauzálnej terapie prostredníctvom modulátorov CFTR, ktoré ovplyvňujú CFTR proteín. Ide o personalizovanú medicínu s predvídateľne lepšími terapeutickými výsledkami v porovnaní s medicínou založenou na dôkazoch. Indikácia modulátorov je závislá od presného typu mutácie v CFTR géne, preto je potrebné realizovať presné genetické vyšetrenie u všetkých pacientov s CF (1). Mutácia F508del je najčastejšie sa vyskytujúca CFTR mutácia u pacientov s CF v Európe, v roku 2019 približne 80,8% osôb s CF malo aspoň jednu F508del mutovanú alelu, pričom približne 40% z nich bolo homozygotov pre F508del mutáciu (tiež známu ako F/F) (20). Keďže CF patrí medzi tzv. zriedkavé choroby, modulátory CFTR patria medzi „orphan drugs“. Modulátory CFTR proteínu sa delia na korektory a potenciátory, pričom korektory (lumakaftor, tezakaftor, elexakaftor) zvyšujú množstvo CFTR proteínu v bunkovej membráne, kým potenciátory (ivakaftor) zlepšujú jeho funkciu (21). Ivakaftor je dostupný od roku 2012 ako prvé kauzálne liečivo, je účinný u pacientov s CF vo veku od 6 mesiacov, je potenciátorom CFTR proteínu pri mutácii G551D a ďalších mutáciách CFTR III. a IV. triedy (Kalydeco, dávka  $2 \times 150$  mg). V roku 2015 bol registrovaný ďalší kauzálny liek, ktorý obsahoval kombináciu ivakaftoru a lumakaftoru (IVA/LUM) a je určený pre pacientov s dvomi mutáciami F508del (Orkambi, dávka  $2 \times 400/250$  mg) (19). V roku 2020 Európska lieková agentúra (EMA) schválila liek obsahujúci trojkombináciu liečiv ivakaftor, tezakaftor, elexafaktor (IVA/TEZ/ELX) (Kaftrio), ktorý je indikovaný u pacientov homozygotov proteoeurópskej mutácie F508del v géne CFTR a heterozygotov s mutáciou F508del/inou mutáciou od veku 6 rokov (22). Títo pacienti netvorí vôbec žiadny CFTR proteín alebo taký, ktorý neodpovedá na súčasnú liečbu modulátormi CFTR. IVA/TEZ/ELX sa užíva v kombinácii s ivakaftorom (IVA), ktorá je indikovaná pacientom vo veku 6 rokov