

Cistična fibroza i bronhiektazije

Cystic Fibrosis and Bronchiectasis

DORIAN TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ

Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

KBC Zagreb, Rebro

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

SAŽETAK Bronhiektazije čine heterogenu skupinu bolesti i poremećaja. U bijeloj rasi cistična fibroza najčešći je nasljedni uzrok bronhiektazija. Iznijete su osobitosti cistične fibroze kao multisistemске bolesti koja i u terapijskom pogledu traži složen pristup. Prikazane su okolnosti koje pogoduju razvoju bronhiektazija u cističnoj fibrozi. Iznosi se pregled terapijskih mjera. Liječenje plućnih komplikacija samo je dio postupaka koji su nužni u zbrinjavanju bolesnika s cističnom fibrozom i dio su prevencije i liječenja bronhiektazija.

KLJUČNE RIJEČI: cistična fibroza, bronhiektazije, liječenje, prevencija

SUMMARY Bronchiectasis is caused by a heterogeneous group of diseases. Cystic fibrosis is the most common inherited cause of bronchiectasis in Caucasians. This paper describes the characteristics of cystic fibrosis as a complex disease involving many systems and requiring a multidisciplinary therapeutic approach. It also discusses the circumstances that predispose to the development of bronchiectasis, and provides an overview of treatments. The therapy of pulmonary manifestations is an important factor in preventing and treating bronchiectasis.

KEY WORDS: cystic fibrosis, bronchiectasis, treatment, prevention



Bronhiektazije su promjene na dišnom putu kod kojih postoji trajna dilatacija bronha i bronhiola. Promjene su posljedica destrukcije mišićnog i elastičnoga vezivnog tkiva. Poremećaj počinje većinom suženjem bronhalnog stabla zbog infekcije koja može potaknuti destrukciju epitela i postati kronična. Poremećaj u mukocilijarnom klirensu rezultira zastojem sekreta te tako stvara preduvjete za perzistiranje infekcije.

Bronhiektazije su etiološki vrlo heterogena skupina. Nekada su bronhiektazije bile uglavnom posljedica infekcija, ali dostupnošću antimikrobne terapije i primjenom cjepiva, pogotovo u zemljama u razvoju, ti uzroci postaju sve rjeđi (1, 2). U posljednje se vrijeme o ovoj problematici puno piše u medicinskoj publicistici, gdje se razmatraju različiti uzroci, kao i djelotvornost mogućih terapijskih postupaka, posebno u odrasloj dobi.

Cistična fibroza najčešći je nasljedni uzrok bronhiektazija u bijeloj rasi. U ovom će se radu iznijeti osobitosti cistične fibroze kako bi se dobio uvid u okolnosti koje pogoduju razvoju bronhiektazija u cističnoj fibrozi. Osim toga važno je dobiti uvid i u kompleksnost same bolesti koja je multisistemска te zahtijeva i takav pristup, i u dijagnostici i u terapijskom smislu.

Prepoznavanje i definiranje drugih uzroka bronhiektazija ima praktičku važnost zbog mogućega specifičnog terapijskog pristupa. U tom smislu kao primjeri se mogu navesti imunodeficijencije (kongenitalna agamaglobulinemija, opća varijabilna imunodeficijencija, selektivni deficit IgA, deficit IgG-supklasa, specifični deficit protutijela), alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, infekcije mikobakterijama, opstrukcije dišnog puta, upalne bolesti crijeva i dr. (1, 2). O drugim uzrocima bronhiektazija u ovom tekstu neće biti govora osim diferencijalnodijagnostičkog prikaza iznjetog u tablici 1.

Cistična fibroza (CF) ili mukoviscidoza jest autosomno recesivno nasljedna multisistemска bolest koja zahvaća brojne epitelne organe, a osobito egzokrine žlijezde. Opisi bolesti postoje mnogo stoljeća, ali je bolest prvi put opisana kao CF 1938. godine (3).

Gen za CF otkriven je 1989. god. čime su otvorene nove mogućnosti za razumijevanje i liječenje bolesti (4). No, unatoč svim tim otkrićima ni danas još nije potpuno jasno kako mutirani gen uzrokuje razne aspekte bolesti.

Prije sedamdeset godina bolesnici su umirali u prvoj godini života od malapsorpcije i proljeva, a danas u prosje-

ku žive oko 40 godina, s perspektivom da će novorođeni bolesnici doživjeti i 50 godina. Sudbina bolesnika danas je određena kroničnom plućnom bolesti, koju karakteriziraju i bronhiektazije, jer je to glavni uzrok skraćenoga životnog vijeka.

Incidencija bolesti u sjeverozapadnoj je Europi i SAD-u 1:3000 pa se u tom dijelu svijeta CF smatra najčešćom recesivno nasljednom bolešću koja značajno skraćuje životni vijek pripadnicima bijele rase. Učestalost heterozigotnih prenosilaca je oko 1 na 20 do 25 osoba. Incidencija CF-a u drugim je rasama znatno manja: u crnoj rasi oko 1:15.000, a u pripadnika žute rase oko 1:32.000 (5).

Bolest je uzrokovana mutacijom CFTR-gena (od engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*) koji je lociran na dugom kraku 7. kromosoma (6). Produkt gena je CFTR-protein koji obavlja funkciju kloridnog kanala reguliranog cAMP-om. Danas znamo da CFTR nije samo regulator membranskih kloridnih kanala nego da sudjeluje ili regulira transport iona natrija (ENaC), bikarbonata, ali i drugih kloridnih kanala. Uz to CFTR ima i druge funkcije čija značenja i međusobni odnosi nisu do danas sasvim jasni (5, 7).

Poremećaj u transportu klorida uzrokuje promjene u ionskom sastavu sekreta žlijezda. Posljedično sekret postaje pregust i žilav (sinonim za bolest je „*mukoviscidoza*“) te se zato teško odstranjuje prirodnim putem. Nagomilani gusti sekret dovodi do začepjenja i cističnog preobražaja izvodnih žljezdanih kanalića i postupnog razaranja žljezdanoga tkiva (otuda i naziv „*cistična fibroza*“) (5).

Danas su poznate velike varijacije u fenotipskim ekspresijama bolesti. Tako je poznato da gotovo svi homozigoti za mutaciju phe508del (teška mutacija) imaju tešku plućnu bolest s izraženim difuznim bronhiektazijama, insuficijenciju pankreasa i izraženu neplodnost kod muškaraca. Međutim bolesnici s tom mutacijom mogu imati različito težak oblik plućne bolesti. Objavljujemo ovu činjenicu time da osim mutacije CFTR-gena ekspresiju bolesti određuju i drugi čimbenici, tzv. „*modificirajući geni*“ i „*izvanjski čimbenici*“ (okruženje, način života, provođenje liječenja i dr.) (8). Zato treba biti vrlo oprezan u pretkazivanju težine bolesti na osnovi samo genske analize.

Patofiziologija

Patofiziološka zbivanja na staničnoj razini najbolje su proučena na epitelnim stanicama sluznice nosa i bronha. Osnovni je poremećaj manjak dovoljne količine kloridnih iona u lumenu bronha, uz povećanu resorpciju Na⁺ i vode iz lumena kroz stanice. Posljedica je dehidracija sekreta, tj. prisutnost zgusnutog i žilavog sekreta na respiratornoj sluznici koji se teško odstranjuje normalnim fiziološkim mukocilijarnim mehanizmima. Takav teško odstranjiv sekret opstruira lumen dišnih putova, a uz to je i pogodna podloga za razvoj patogenih mikroorganizama. Kliničke su posljedice tvrdokoran kašalj i bronhitis, često uz bronhoopstrukciju,

što su najraniji znakovi poremećene plućne funkcije u bolesnika s CF-om.

U zadebljanom sloju zgusnutog i žilavog sekreta dišnog puta postepeno se stvaraju anaerobni uvjeti, što potiče bakterije na prilagodbu, ponajprije pseudomonasa, sa stvaranjem alginata i mukoznih formi rasta. Ove okolnosti pogoduju stvaranju biofilma, posebnog načina preživljavanja bakterija koji je otporan na obrambene mehanizme organizma domaćina. Kao posljedica nastaju kronična infekcija i kronična neutrofilna upala. Produkti kronične upale, kao što su kisikovi radikali i neutrofilna elastaza, pogoduju daljnjem oštećenju tkiva i pojačanom stvaranju sekreta čime se perpetuira ciklus zastoja sekreta u dišnom putu, infekcije i daljnjih upalnih zbivanja (5, 7, 9-11).

Kod nekih su bolesnika već u ranoj životnoj dobi zapažena upalna zbivanja, prije pojave infekcija te upalu mnogi smatraju direktnom posljedicom defektnog CFTR-a. Kako bilo da bilo, pretjerano jak i trajno prisutan neutrofilni upalni odgovor potaknut kroničnom infekcijom i drugim upalnim podražajima karakterističan je za zbivanja u dišnim putovima kod CF-a.

Poremećaj prometa elektrolita praćen je povećanjem elektronegativnog potencijala respiracijske sluznice bolesnika u usporedbi sa zdravim osobama. Taj se potencijal može izravno mjeriti uživo na nosnoj sluznici te se rabi za dijagnostičke svrhe u nejasnim slučajevima, kao i za procjenu učinka novih eksperimentalnih lijekova.

U izvodnim kanalićima pankreasa odvijaju se slična zbivanja kao u dišnim putovima. Zbog poremećene funkcije CFTR-proteina nema učinkovite zamjene klorida iz lumena bikarbonatima pa se stvara smanjena količina nedovoljno alkaličnog sekreta, što pogoduje precipitaciji bjelanjčevina. Gust sekret začepљуje kanaliće, atrofira žljezdano tkivo koje se zamjenjuje vezivom i na kraju masno degenerira (12). Ova zbivanja počinju već intrauterino pa se bolesnici rađaju sa smanjenom ili posve nedostatnom egzokrinom funkcijom gušterače.

Ista se zbivanja odvijaju i u žučnim vodovima i djelomično u sjemenovodu gdje žilav sekret izaziva opstrukciju, proksimalno cistično proširenje izvodnih kanalića, reaktivnu upalu i fibrozu tih organa (13).

Funkcija izvodnih kanalića žlijezda znojnice (za razliku od stanica sluzničnog epitela) jest reapsorpcija soli i vode izlučene u primarnom znoju. Stoga se zatajenje funkcije ovdje očituje povišenom koncentracijom soli u znoju. Povišena koncentracija klorida u znoju glavni je laboratorijski kriterij za dijagnozu cistične fibroze. Samo vrlo malen postotak bolesnika (1-2%) nema povišene kloride u znoju, što je, čini se, vezano uz neke rijetke mutacije (14).

Klinička slika

Klinička slika CF-a očituje se velikim brojem različitih kliničkih pojava među kojima dominira kronična plućna bolest s razvojem bronhiektazija, zatim pankreasna insuficijencija

TABLICA 1. MOGUĆI UZROCI BRONHIEKTAZIJA

POSTINFEKTIVNI UZROCI	VIRUSI (NPR. OSPICE) BAKTERIJE (NPR. TEŠKE PNEUMONIJE, PERTUSIS) TUBERKULOZA
IMUNODEFIJENCIJE	Agamaglobulinemija Opća varijabilna imunodeficijencija (CVID) Selektivni deficit IgA Deficit specifičnih protutijela Deficit supklasa IgG Sekundarne imunodeficijencije (tumori, imunosupresivna i citostatska terapija, zračenje, HIV)
POREMEĆAJ MUKOCILIJARNOG KLIRENSA	CISTIČNA FIBROZA PRIMARNA CILIJARNA DISKINEZIJA YOUNGOV SINDROM DEFEKT GENA ZA ENDOTELNI Na ⁺ KANAL (ENaC)
RAZNA UPALNA STANJA	REUMATOIDNI ARTRITIS SISTEMSKI ERITEMATOZNI LUPUS SJÖGRENNOV SINDROM UPALNE BOLESTI CRIJEVA ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA
FIBROZNO-TRAKCIJSKE PROMJENE	IDIOPATSKA PULMONALNA FIBROZA KRONIČNA OPSTRUKTIVNA PLUĆNA BOLEST POSTTUBERKULOZNA FIBROZA SARKOIDOZA
MEHANIČKA OPSTRUKCIJA	STRANO TIJELO TUMORI VANJSKE KOMPRESIJE BRONHA (NPR. LIMF. ČVOR)
PRIROĐENE ABNORMALNOSTI STIJENKE BRONHA	MARFANOV SINDROM WILLIAMS-CAMPBelloV SINDROM MOUNIER-KUHNNOV SINDROM
DRUGO	ASPIRACIJA GASTROEZOFAGEALNI REFLUKS INHALACIJA CIGARETNOG DIMA I TOKSINA DEFICIT A-1-ANTITRIPSINA SINDROM ŽUTIH NOKTIJU DIFUZNI PANBRONHITIS

s razvojem bilijarne opstrukcije i mogućim razvojem ciroze jetre te sterilnost muškaraca. Druge manifestacije javljaju se rjeđe. Kod nekih se bolesnika mogu kombinirati sve kliničke pojave, a kod drugih može kliničkom slikom dominirati samo jedna, npr. sterilnost zbog opstrukcije sjemenovoda.

Kronična plućna bolest

Kronična plućna bolest prisutna je kod gotovo svih bolesnika s CF-om i o stanju plućne bolesti ovisi i dužina života bolesnika. Početak bolesti može biti varijabilan, u nekih bolesnika počinje odmah poslije rođenja, a u drugih se razvija polagano tijekom nekoliko mjeseci ili čak godina. Prvi klinički simptom je suh, naporan kašalj koji je prisutan osobito noću. U dojenčadi prva manifestacija može biti klinička slika bronhiolitisa s opstruktivnom dispnejom i sipnjom. Kasnije su sve očitiji znakovi kronične bronhopneumonije sa slikom kroničnog bronhitisa, recidivirajućih bronhopneumonija i trajne hiperinflacije pluća. Progresijom bolesti razvija se peribronhalna fibroza, pojavljuju se atelektaze i bronhiektazije koje se obično prvo nalaze u gornjim režnjevima pluća. Kroničnu fazu bolesti obilježavaju kronična respiratorna insuficijencija i *cor pulmonale* (10, 11).

U početku plućne bolesti uzročnici infekcije uobičajeni su mikroorganizmi za tu dob (virusi, hemofilus, pneumokok i dr.). S vremenom dolazi do dominacije zlatnog stafilokoka, a zatim pseudomonasa. Selektivnom rastu pseudomonasa sve više pogoduje mikrookolina u dišnim putovima i velika sposobnost fenotipske i genotipske prilagodbe ove bakterije.

Uz pseudomonas mogu se izolirati anaerobi, seracija, kandida i aspergilus, a u kroničnoj fazi bolesti stenotrofomonas, aktinobakter, netuberkulozne mikobakterije i kompleks *Burkholderia cepacia*. Treba istaknuti da je *Burkholderia cepacia* prirođeno multirezistentna i udružena sa znatnim pogoršanjem bolesti, obično uz pojavu nekrotizirajuće pneumonije, povišenih parametara upale, bakteriemije i gotovo 100%-tne smrtnosti (14).

Egzacerbacije plućne bolesti (novim sojem uzročnika ili prijašnjim uzročnikom) javljaju se periodički, najčešće se očituju subakutnom slikom, pojačanim kašljem, promjenom boje i konzistencije iskašljaja, smanjenim apetitom, gubitkom težine i malaksalošću. Obično nema porasta temperature niti novih vidljivih infiltracija na rendgenogramu pluća.

U adolescenata i odraslih, a rjeđe u starije djece moguća je pojava *alergijske bronhopulmonalne aspergiloze* (ABPA). Smetnja se očituje pogoršanjem plućnog nalaza uz pojavu sipnje i migrirajućih plućnih infiltrata, često s razvojem proksimalnih bronhiektazija. U nalazima se karakteristično bilježi porast vrijednosti ukupnog i specifičnog IgE na aspergilus te pozitivan nalaz kožnog testa (PRICK) na aspergilus (15).

Pneumotoraks kao komplikacija očituje se naglom boli u prsima uz pojavu dispneje, obično kod jakog kašlja, pogotovo u uznapredovaloj plućnoj bolesti.

Gastrointestinalni simptomi

Kronična insuficijencija pankreasa postoji u gotovo 85% bolesnika. Zbog nedostatka pankreasnih enzima postoji maldigestija, sa sekundarnom malapsorpcijom, steatorejom i povećanim gubitkom dušičnih spojeva stolicom. Posljedica svega toga je sve slabije napredovanje djeteta, do izrazite pothranjenosti s hipoproteinemičnim edemima, osobito u dojenčadi. Neuhranjenost, odnosno dugotrajni energetski deficit neminovno se negativno odražava i na respiratornom sustavu: smanjena je snaga i trofika respiratornih mišića, promijenjena je građa plućnog parenhima, poremećena je funkcija imunskog sustava. Sve to udruženo povećava sklonost infekcijama i upalnim zbivanjima koja pogoduju strukturnim promjena na dišnim putovima u smislu razvoja bronhiektazija (12).

Bilijarna opstrukcija može se očitovati već u novorođenačkoj dobi kao neonatalna žutica produljena trajanja ili kao kolestatska žutica. U starije djece, pogotovo adolescenata, treba računati sa sve češćom pojavom kronične bolesti jetre. Prepoznavanje i praćenje jetrene bolesti važno je jer nakon plućne bolesti jetreno je zatajenje najčešći uzrok smrti u bolesnika s CF-om. U stanjima kronične jetrene insuficijencije danas je moguća transplantacija jetre (13).

Nakon novorođenačke i dojenačke dobi mogu se javljati *epizode sindroma distalne intestinalne opstrukcije* (DIOS) zbog žilave sluzi u probavnom sustavu i maldigestije. Taj sindrom zapravo je ekvivalent *mekonijskog ileusa* u kasnijoj životnoj dobi. Kao posljedica kronične upale, infekcije i česte antibiotske terapije te hipomotiliteta i staze u pasaži crijeva, pogotovo kod djece nakon operacije mekonijskog ileusa, moguća je pojava *sindroma crijevnog prerastanja bakterija* (16, 17). Nije ga lako prepoznati, jer se simptomi uvelike preklapaju s onima zbog „obične“ malapsorpcije zbog nedostatka enzima gušterače. Osim dijagnostičkoga to je i velik terapijski problem.

Endokrinološka insuficijencija pankreasa

Unatoč opsežnoj fibrozi pankreasa *endokrina funkcija Langerhansovih pankreasnih otočića* očuvana je uglavnom do u adolescentnu ili odraslu dob. Smatra se da se do tridesetih godina u 25-30% bolesnika razvije dijabetes karakterističan za CF (od engl. *cystic fibrosis related diabetes* – CFRD). Osobitost ovog oblika šećerne bolesti jest da je ovisan o inzulinu te da ima karakteristike dijabetesa tipa I i tipa II. Njegova pojava praćena je pogoršanjem u plućnom nalazu, što upućuje na važnost pravodobnog prepoznavanja CFRD i prilagodbe respiratorne skrbi (18).

Ostalo

Gubitak natrija i klorida znojenjem za vrijeme ljetne vrućine, osobito u febrilnog djeteta, može se katkad očitovati teškom *hiponatremijskom dehidracijom* praćenom *hipoklo-*

remičnom metaboličkom alkalozom. Katkad je opisani metabolički disbalans prva manifestacija bolesti u ranoj životnoj dobi (19, 20).

Tjelesni razvoj u velikoj mjeri ovisi o nadomjesnom davanju pankreasnih enzima i prehrane, a početak puberteta obično je odgođen u prosjeku za oko dvije godine.

Oko 98% muškaraca je azospermično i sterilno zbog nerazvijenosti sjemenovoda, dok su im spolne funkcije normalne. U žena je održana fertilitet iako mogu imati teškoća sa začecem zbog smanjene vlažnosti cervikalnog sekreta (21).

Dijagnostika

Dijagnoza CF-a

Dijagnoza CF-a je klinička. Temelji se na prepoznavanju simptoma bolesti, podacima o osobama s CF-om u obitelji ili pozitivnome novorođenačkom probiru na CF. U bilo kojem od navedenih slučajeva sumnju na bolest treba potvrditi laboratorijskim dokazom disfunkcije CFTR-gena. U tu se svrhu može izmjeriti koncentracija klorida u znoju ili se može utvrditi CFTR-mutacija ili pak mjeriti električni potencijal nosne sluznice (22, 23).

U praksi se za dijagnosticiranje CF-a, odnosno kao dokaz poremećenog transporta iona, najčešće rabi standardizirani postupak s pomoću pilokarpinske iontoforeze, kojim se dobiva znoj za analizu koncentracije klorida. Da bi rezultat testa bio pouzdan, važno je skupiti adekvatnu količinu znoja (100 mg), a mjerenje treba izvršiti barem u dva navrata u različite dane.

Određivanje mutacije CFTR-gena važno je za postavljanje dijagnoze CF-a, ali nije nužno pogotovo u slučajevima kada bolesnik ima povišene kloride u znoju i simptome bolesti, tj. karakterističnu kliničku sliku. Važnost poznavanja CFTR-mutacije jest u davanju genskog savjeta obitelji, a danas i zbog eventualne terapijske mogućnosti korekcije funkcije samoga genskog produkta.

U rutinskom radu ne ispituju se za svakog bolesnika sve poznate mutacije, nego se traže mutacije koje su najzastupljenije u njegovoj populaciji. Postoje razni komercijalni testovi, za 30-50 mutacija, s pomoću kojih se može identificirati 85-90% alela. Ti komercijalni testovi ne moraju nužno sadržavati optimalne kombinacije mutacija za svaku populaciju ili etničku skupinu te o tome u praksi treba voditi računa.

U sve više zemalja danas se provodi novorođenački probir, *skrining-test* za CF. Smislenost ovog postupka, za u biti zasad neizlječivu bolest, jest u činjenici da rana *primjena terapijskih postupaka* i u presimptomatskoj fazi bolesti, omogućuje bolju kontrolu bolesti i nutricionistički status, što se povezuje i s boljom prognozom bolesti.

Dijagnoza bronhiektazija

Bronhiektazije su sastavni dio promjena na plućima koje nastaju zbog kroničnih infekcija i upalnih promjena kod

bolesnika s CF-om. Sumnju na postojanje bronhiektazija u fizikalnom nalazu pobuđuje prisutnost perzistentnoga dnevnog kašlja praćenog mukopurulentnim iskašljajem. U dokazivanju bronhiektazija nekada se rabila bronhografija, a unatrag više godina zamijenila ju je visokorezolutna kompjutorizirana tomografija (HRCT) – danas standard u dijagnostici bronhiektazija. U svrhu izbjegavanja zračenja danas je moguće alternativno rabiti i magnetsku rezonanciju (MR) za prikaz bronhiektazija. Upotrebu MR-a ograničava potrebna suradnja bolesnika u kontroli disanja, posebno kod djece te u bolesnika s kroničnom respiratornom insuficijencijom. Danas se smatra da je prisutnost aktivnosti slobodne neutrofilne elastaze u bronhoalveolarnom lavatu djeteta u dobi od 3 mjeseca predisponirajući čimbenik za rani razvoj bronhiektazija (24).

Terapija

Terapijske mogućnosti

Liječenje CF-a je doživotno, zahtijeva od pacijenta i njegove obitelji, liječnika i drugih zdravstvenih radnika (fizioterapeuta, nutricionista, psihologa i dr.) puno strpljenja, optimizma i upornosti, čime se u velikoj mjeri može poboljšati kvaliteta života i produljiti život oboljele djece i mladih. Najbolji se rezultati postižu u specijaliziranim centrima na razini tercijarne zdravstvene zaštite jer je jedino tako moguće osigurati stjecanje dovoljno stručnosti i iskustva.

Uzročno liječenje CF-a danas ne postoji. Pokušaji genske terapije za sada se nisu pokazali učinkovitima i prihvatljivima te za dogleđno vrijeme to nije ozbiljnija terapijska opcija.

Danas se može utjecati na intracelularna zbivanja s pomoću tzv. modifikatora CFTR-a, kojima je cilj pokrenuti, korigirati ili pojačati sintezu mutiranog CFTR-a. U tom smislu danas je moguća primjena tzv. potencijatora sinteze genskog CFTR-produkta. Lijek je u siječnju 2012. god. odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) za liječenje bolesnika sa specifičnom mutacijom G551D (ivakaftor). Obećavaju i istraživanja na potencijalnim korektorima CFTR-gena (VX809), kao i radovi na uspostavljanju prekinute translacije genskog produkta (PTC124-ataluren, aminoglikozidi – gentamicin). Također postoji niz drugih supstancija (aminoglikozidi – gentamicin, kurkumin, fenilbutirat, milrinon, ciklopentil dipropilksantin, genistein, sildenafil) koje su u raznim fazama ispitivanja (25).

Unatoč nastojanjima da se otkrije uzročna terapija, u današnje doba simptomatska je terapija i dalje osnovno liječenje CF-a.

Sa strane dišnog puta terapija je usmjerena na tretiranje osnovnih poremećaja: infekcije, upale i poremećenog klirensa sluzi. U terminalnoj fazi plućne bolesti kao krajnja terapijska mjera preostaje mogućnost transplantacije pluća (11).

Infekcije

Primjena agresivne antibiotske terapije u CF-u jedan je od osnovnih razloga zbog kojih se životni vijek bolesnika značajno produljio. Tijekom života bolesnici prolaze kroz faze stabilne bolesti s povremenim plućnim egzacerbacijama, sve do faze kronične infekcije. U svakoj od faza bolesti primjena antibiotika ima posebno važnu ulogu. Antibiotici se mogu davati intravenski, oralno te u inhalacijama. U svrhu rane eradikacije pseudomonasa, ali i kontrole kronične kolonizacije danas je uobičajena primjena antibiotika u inhalacijama. Kolomicin i tobramicin za primjenu u inhalacijama dostupni su i u Hrvatskoj. Cilj je inhalacijske antibiotske terapije postići više koncentracije antibiotika u sekretu dišnog puta uz manje neželjenih sistemskih nuspojava. To je važno jer se antibiotici u bolesnika s CF-om propisuju u višim dozama (>50%) nego inače zbog njihova povećanog klirensa. Osim navedenih inhalacijskih antibiotika danas su dostupni ili su u visokim fazama kliničkih ispitivanja i drugi inhalacijski antibiotici (astreonom, liposolubilni amikacin, ciprofloksacin i dr.) (14, 26-30).

Osim prepoznavanja i liječenja plućnih egzacerbacija nužno je voditi računa o segregaciji bolesnika ovisno o njihovu bakteriološkom nalazu i rezistenciji bakterija!

Upala

Upalne promjene s prisutnosti neutrofila u dišnom putu jedna su od ključnih karakteristika CF-a. Iako nam do danas nisu jasni svi čimbenici koji pridonose tako jakom upalnom zbivanju, upala je važna odrednica morbiditeta. Terapijski pokušaji sa sistemskim kortikosteroidima utjecali su na poboljšanje plućne funkcije i smanjenje plućnih egzacerbacija, ali je njihova primjena ograničena značajnim nuspojavama. Nažalost, inhalacijski kortikosteroidi koji imaju mnogo manje nuspojava u bolesnika s CF-om ne utječu na poboljšanje plućne funkcije niti smanjenje egzacerbacija te se kao terapija ne preporučuju osim u slučajevima izražene bronhale hiperreaktivnosti.

Pokazalo se da primjena *ibuprofena* usporava pad plućne funkcije ako se daje u dovoljno visokim dozama. U suprotnome mogu imati nepovoljan učinak. Unatoč tomu primjena *ibuprofena* nije svugdje jednako prihvaćena (31).

Potencijalna protuupalna uloga makrolida, posebno azitromicina, temelji se na pozitivnim iskustvima liječenja difuznog panbronhitisa eritromicinom. Iako je danas azitromicin uvršten u standardnu terapiju, precizan mehanizam njegova djelovanja nije još potpuno razjašnjen. O modulatorskim učincima makrolida govori se u drugim dijelovima ovog izdanja časopisa.

U perspektivi dolazi u obzir primjena i drugih *potencijalnih protuupalnih* lijekova kao što su rekombinirani IL-10, anti-IL-8, antagonist receptora leukotrijena B₄ i rekombinirani inhibitor humane sekretorne leukocitne proteinaze. Ovi lijekovi za sada još nemaju svoje definirano terapijsko mjesto.

Mukolitička terapija

Povećan viskozitet sekreta u dišnom putu glavno je obilježje bolesti koje je našlo svoje mjesto u nazivu bolesti – mukoviscidoza. Unatoč čestoj primjeni acetilcistein nije pokazao značajnijeg učinka u liječenju plućne bolesti. Nasuprot tomu, terapija *rekombiniranim humanom deoksiribonukleazom 1* (dornaza alfa) kod bolesnika s blagom i umjerenom plućnom bolesti dovodi do smanjenja viskoziteta sputuma, poboljšanja plućne funkcije i smanjenog broja plućnih egzacerbacija (32). Kratkoročna primjena hipertonične otopine soli (3-12%-tni NaCl) pokazala se učinkovitom u poboljšanju klirensa i funkcije pluća, ali dugoročni terapijski učinak za sada nije poznat. Posljednjih godina za mukolitičku terapiju dostupan je i manitol koji se pokazao učinkovitim u smanjenju broja egzacerbacija i poboljšanju plućne funkcije (nije dostupan na našem tržištu) (33).

Transplantacija pluća

Transplantacija pluća krajnji je pokušaj liječenja kroničnih plućnih promjena. Uspjesi transplantacije pluća načelno se smatraju lošijima nego kod transplantacije drugih organa, a rezultati preživljavanja pokazali su se boljima kod odraslih bolesnika s CF-om nego kod djece. Procjena stanja bolesnika i odabir pravog trenutka za transplantaciju izuzetno su važni jer bolesnici moraju imati koristi od transplantacije u preživljavanju. U većini centara procjena forsiranog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) < 30% očekivanih vrijednosti uzima se kao prijelomna vrijednost plućne funkcije za moguću transplantaciju. Uz maksimalnu terapiju kod takvog stanja plućne funkcije moguće je očekivati preživljavanje do 2 godine. Osim FEV₁ postoji niz drugih isključujućih kriterija za transplantaciju. Među njima je važno istaknuti nesuradljivost bolesnika te nemogućnost adekvatnog nadzora i zbrinjavanja bolesnika nakon transplantacije. Podaci o preživljavanju iz Međunarodnog registra za transplantaciju srca i pluća (engl. *The International Heart and Lung Transplant Registry*) pokazuju da je preživljavanje bolesnika s CF-om nakon transplantacije u prvoj godini 80%, nakon 5 godina 55-69%, a nakon 10 godina 35%. Sami pokazatelji mogu varirati između pojedinih centara i ovisе značajno o kriterijima izbora bolesnika u pojedinom centru (34).

Fizikalna terapija

Fizikalne mjere drenaže prsnog koša sastavni su dio terapije plućne bolesti s ciljem da se odstrani što veća količina žilavog sekreta iz dišnog puta. Metode koje se upotrebljavaju kreću se od primjene klasične perkusijske metode preko raznih metoda poticanja kašlja do provođenja visokofrekventne oscilacijske drenaže te autogene drenaže. Koja će se metoda ili kombinacija metoda primijeniti često ovisi o mogućnostima, vještini i sposobnosti fizioterapeuta te dobi i sklonosti samog bolesnika.

Cjepiva

O primjeni cjepiva, osim onih propisanih nacionalnim programima, ne postoji izričiti konsenzus (35). Ipak, ima preporuka o korisnosti cijepljenja protiv pneumokoka, varicela, influence i hepatitisa A. Dugo se radi na cjepivu protiv pseudomonasa, a rezultati kliničkog ispitivanja u više centara dat će u tom smislu i određene preporuke (36).

Sve navedene terapijske mjere i postupci ujedno su i terapijske mjere u sprječavanju, a zatim i u liječenju bronhiektazija.

Gastroenterološko liječenje i prehrambena potpora

Gastroenterološko liječenje i prehrambena potpora kod CF-a čine važan sastavni dio terapije bolesnika. Bez toga, adekvatno liječenje, uključujući i plućnu bolest, zapravo nije moguće. Ono se sastoji od tri osnovna terapijska stupa: nadoknada enzima gušterače, vitaminska suplementacija (liposolubilnih vitamina D, E, K, A) te kvantitativno i kvalitativno uravnotežena prehrana koja osigurava barem 20% više uobičajenih energetskih potreba za dob i spol (37).

Produljenjem životnog vijeka bolesnika sve je više bolesnika s komplikacijama od strane probavnog trakta koje su opisane pod kliničkom slikom bolesti. Komplikacije utječu i na plućnu funkciju pa je u prepoznavanju i terapiji tih stanja važna suradnja s drugim supspecijalistima (gastroenterolozima, endokrinolozima, nutricionistima i dr.).

ZAKLJUČAK

Na kraju treba reći da je liječenje bolesnika s CF-om kompleksno te da osim supspecijalista pulmologa koji se bavi CF-om uključuje i liječnike drugih specijalnosti i supspecijalnosti. Izrazito je važno rano prepoznavanje respiratornih smetnji i provođenje adekvatne terapije. Svakako treba naglasiti važnost gastroenterološke i nutricionističke potpore bez koje nema ni uspješne respiratorne terapije. Takav multidisciplinarni terapijski pristup doveo je do znatnog produljenja životnog vijeka i poboljšanja kvalitete života bolesnika s CF-om te danas rođena djeca s CF-om mogu očekivati životni vijek dulji od 50 godina.

Bronhiektazije su praktički nezaobilazna komplikacija CF-a pa s prevencijom treba početi rano u životu svakog bolesnika. Ona podrazumijeva dosljednu primjenu mukolitičke terapije i fizikalnih metoda drenaže, primjenu antibiotika u svim dostupnim farmaceutskim oblicima, primjenu protuupalnih lijekova, provođenje cijepljenja, nutricionističku potporu te u konačnici primjenu uobičajenih mjera i postupaka u kroničnome respiratornom zatajenju.

Bronhiektazije drugih uzroka često se liječe istim metodama kao da je riječ o bronhiektazijama u CF-u. Međutim pokazalo se da takav pristup ne dovodi do očekivanog rezultata. Uvijek je bolje uz simptomatsku terapiju liječenje usmjeriti i na uzroke, čime će se postići bolji učinci (1, 2).

LITERATURA

1. CHANGHWN K, DONG-GYU K. Bronchiectasis. *Tuberc Respir Dis* 2012;73:249-57.
2. FELDMAN C. Bronchiectasis: New approaches to diagnosis and management. *Clin Chest Med* 2011;32:535-46.
3. ANDERSEN DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56:344-99.
4. ROMMENS JM, IANNUZZI MC, KEREM B i sur. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245 (4922):1059-65.
5. RATJEN F, DORING G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003;361:681-9.
6. CHILDERS M, ECKEL G, HIMMEL A i sur. A new model of cystic fibrosis pathology: lack of transport of glutathione and its thiocyanate conjugates. *Med. Hypotheses* 2007;68:101-12.
7. DAVIS PB, DRUMMM M, KONSTAN MW. Cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229-56.
8. SLIEKER MG, SANDERS EA, RIJKERS GT i sur. Disease modifying genes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2005;4:7-13.
9. ROWE SM, MILLER S, SORSCHER EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005;352:1992-2001.
10. KOCH C, HOIBY N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet* 1993;341:1065-9.

11. RATJEN FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care* 2009;54:595-605.
12. WHITCOMB DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med* 2010; 61:413-24.
13. MOYER K, BALISTRERI W. Hepatobiliary disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:272-8.
14. GIBSON RL, BURNS JL, RAMSEY BW. State of the Art: Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
15. KNUITSEN AP. Immunopathology and Immunogenetics of Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Journal of Allergy* 2011;2011:1-9.
16. MORAN A, BRUNZELL C, COHEN RC i sur. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697-708.
17. De LISLE RC. Altered transit and bacterial overgrowth in the cystic fibrosis mouse small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;293:104-11.
18. BURES J, CYRANY J, KOHOUTOVA D i sur. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010 28;16:2978-90.
19. KOVÁCS L, HLAVATÁ K, JANKÓ V. Pseudo-Bartterov sindróm u dočíta s falošne negativnym výsledkom skríningu na cystickú fibrózu. *Pediatr prax* 2012;13:266-7.
20. ROBB JD, DELARGY MA, NOLAN M i sur. Hypokalaemia: Bartter's syndrome or pseudo-Bartter's syndrome? *J R Soc Med*. 1984;77:384-6.
21. AHMAD A, PATRIZIO P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2013;25: 167-72. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835f1745
22. STERN RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336:487-91.
23. ROSENSTEIN BJ, CUTTING GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132:589-95.
24. SLY PD, GANGELL CL, CHEN L i sur. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2013;368:1963-70.
25. BUSH A, DAVIES J. The journey of a thousand miles. *Eur Respir J* 2011;37:8-9.
26. SAIMAN L, SIEGEL J. The Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: Microbiology, important pathogens and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003; 24 (Suppl):6-51. *Am J Infect Control* 2003;31:S1-62.
27. MOSS RB. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. *Chest* 2001;120:107-13.
28. GIUGNO H, CASTANOS C, LUBATTI A i sur. Early antibiotic treatment for eradication of initial infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patient with cystic fibrosis. *Arch Argent Pediatr* 2010;108:141-7.
29. BERLANA D, LLOP JM, MANRESA F i sur. Outpatients treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial colonization with long-term inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2011;31:146-57.
30. PLOSKER GL. Aztreonam lysine for inhalation solution: in cystic fibrosis. *Drugs* 2010;70:1843-55.
31. CHMIEL JF, KONSTAN MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007;28:331-46.
32. WALLIS C. Mucolytic therapy in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2001;94:17-24.
33. NICHOLS DP, KONSTAN MW, CHMIEL JF. Anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis-related lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008;35:135-53.
34. ADLER FR, AURORA P, BARKER DH i sur. Lung transplantation for cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:619-33.
35. TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ Do, TJEŠIĆ-DRINKOVIĆ Du, VOTAVA-RAIĆ A i sur. Procijepljenost djece sa cističnom fibrozom. *Pediatr Croat* 2004;48:157-63.
36. MALFROOT A, ADAM G, CIOFU O i sur. ECFS Vaccination group. Anti-viral and vaccination strategies. *J Cystic Fibrosis* 2005;4:77-87.
37. SINAASAPPEL M, STERN M, LITTLEWOOD J i sur. Nutrition in patients with CF: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2002;1:51-75.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Dorian Tješić-Drinković, dr. med.
 Klinika za pedijatriju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu
 KBC Zagreb, Rebro
 10000 Zagreb, Kišpatičeva 12
 e-mail: dorian.td@post.t-com.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

8. 3. 2013.
 March 8, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

18. 4. 2013.
 April 18, 2013

