

Dorota Sands^{1,2} (prezes Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy), **Katarzyna Walicka-Serzysko**^{1,2}, **Zbigniew Doniec**³ (prezes Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc dzieci), **Agnieszka Mastalerz-Migas**⁴ (wiceprezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej), **Halina Batura-Gabryel**⁵ (konsultant krajowy w dziedzinie chorób płuc), **Władysław Pierzchała**⁶ (prezes Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc)

¹Klinika i Zakład Mukowiscydozy, Instytut Matki i Dziecka w Warszawie

²Centrum Leczenia Mukowiscydozy w Dziekanowie Leśnym

³Klinika Pneumonologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc – Oddział Terenowy w Rabce-Zdroju

⁴Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁵Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁶Klinika Pneumonologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

ReKOMendacje PostępowANIA w mukowiSCydozie (*cystic fibrosis* – CF) dla lekarzy POZ – KOMPAS CF

ReCOMmendations for management of cystic fibrosis for general PrActitionerS – COMPAS CF

*Skrót rekomendacji, pełny tekst jest dostępny w:
Pediatria Polska 2017; 92: 431-445*

Rekomendacje opracowane przez ekspertów: Polskiego Towarzystwa Mukowiscydozy, Polskiego Towarzystwa Pneumonologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej, Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc, konsultantów krajowych w dziedzinie chorób płuc i chorób płuc dzieci

Recommendations developed by the following experts: Polish Cystic Fibrosis Society, Polish Society of Pediatric Pneumology, Polish Society of Family Medicine, Polish Respiratory Society, national consultants in pulmonology and pediatric pulmonology

Streszczenie

W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w diagnostyce i leczeniu mukowiscydozy, która przestała być chorobą śmiertelną wieku dziecięcego, a obecnie określana jest jako „skracająca życie pacjentom dorosłym”. Wprowadzenie w Polsce badań przesiewowych w kierunku mukowiscydozy dało możliwość rozpoznawania choroby często przed wystąpieniem jej objawów klinicznych. Jako wynik poboczny rozszerzania badań genetycznych

Abstract

In recent years, enormous progress has been made in the diagnosis and treatment of cystic fibrosis, which is no longer considered a fatal disease of childhood, rather it is referred to as a life-shortening disease. The introduction of newborn screening for cystic fibrosis in Poland has made it possible to recognise the disease often before the onset of clinical symptoms. As a consequence of genetic screening development, new CFTR mutations previously undetected are now

wykrywane są także mutacje genu *CFTR* o nieznanym konsekwencjach klinicznych. Doprowadziło to do wyodrębnienia nowej grupy pacjentów – CFSPID (*Screened Positive Patients with Hypertrypsinogenemia and an Inconclusive Diagnosis*), wymagających dalszej obserwacji. Mukowiscydoza jako choroba ogólnoustrojowa wymaga kompleksowej opieki koordynowanej nad pacjentem sprawowanej przez wielodyscyplinarny zespół. Tylko taki model opieki pozwala na wydłużenie czasu przeżycia chorych i poprawę jego jakości. Przełomem w leczeniu mukowiscydozy jest wprowadzenie nowych leków biologicznych działających przyczynowo u pacjentów z określonym genotypem. W przyszłości mogą one doprowadzić do indywidualizacji leczenia i zmienić przebieg choroby.

Słowa kluczowe

KOMPAS CF, mukowiscydoza, zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, zaostrzenie zmian oskrzelowo-płucnych

Definicja

Mukowiscydoza (zwłóknienie torbielowate; *cystic fibrosis* – CF) to ogólnoustrojowa, nieuleczalna choroba przewlekła o postępującym przebiegu, skracająca życie pacjentów. Jest najczęściej występującą w populacji kaukaskiej genetycznie uwarunkowaną chorobą o autosomalnym recesywnym typie dziedziczenia. Dzięki ogromnemu postępowi w diagnostyce i leczeniu, jaki dokonał się w ostatnich czterech dekadach, przestała być określana jako choroba śmiertelna. W porównaniu z latami poprzednimi zarówno oczekiwana długość życia, jak i jego jakość uległy znacznej poprawie [1]. W 2015 r. mediana czasu przeżycia chorych na CF w Wielkiej Brytanii wynosiła 28 lat [2]. Szacuje się, że w Polsce chorzy żyją o 10 lat krócej. Zgodnie ze standardami *European Cystic Fibrosis Society* (ECFS) opieka nad chorymi powinna być kompleksowa i prowadzona w ośrodku specjalizującym się w leczeniu CF. Zapewnia to lepsze wyniki leczenia i dłuższe przeżycie pacjentów [3].

Patofizjologia

W patogenezie choroby podstawową rolę odgrywają mutacje genu *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), zlokalizowanego na długim ramieniu chromosomu 7 [4, 5]. Wśród 2009 mutacji genu *CFTR* obecnie zarejestrowanych w *Cystic Fibrosis Mutation Database* [6] w Polsce naj-

częściej jest F508del, która stanowi aż 62% wszystkich zmutowanych alleli [7]. Konsekwencją defektu genu *CFTR* jest zaburzenie produkcji, funkcji lub transportu białka CFTR. Białko to pełni funkcję m.in. kanału chlorkowego w części szczytowej nabłonka wydzielniczego, modyfikatora innych białek i kanałów jonowych oraz bierze udział w transporcie ATP i wydzielaniu śluzu [4, 5]. Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita) [8, 9]. W płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia florą patogenną. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów) [9].

Key words

KOMPAS CF, cystic fibrosis, exocrine pancreatic insufficiency, bronchopulmonary exacerbation

częściej jest F508del, która stanowi aż 62% wszystkich zmutowanych alleli [7]. Konsekwencją defektu genu *CFTR* jest zaburzenie produkcji, funkcji lub transportu białka CFTR. Białko to pełni funkcję m.in. kanału chlorkowego w części szczytowej nabłonka wydzielniczego, modyfikatora innych białek i kanałów jonowych oraz bierze udział w transporcie ATP i wydzielaniu śluzu [4, 5].

Kumulacja gęstej i lepkiej wydzieliny prowadzi do upośledzenia drożności, przewlekłego stanu zapalnego i destrukcji przewodów wyprowadzających gruczołów zewnątrzwydzielniczych, głównie w układzie oddechowym i przewodzie pokarmowym (trzustka, wątroba, pęcherzyk żółciowy, jelita) [8, 9]. W płucach zagęszczony śluz przylega do powierzchni dróg oddechowych, upośledza klirens śluzowo-rzęskowy, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego i zakażenia florą patogenną. W trzustce zagęszczona wydzielina blokuje przewody, upośledzając dostarczanie enzymów trawiennych do jelit, utrudnia trawienie i wchłanianie najważniejszych składników odżywczych (białek i tłuszczów) [9].

Epidemiologia

Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich (*orphan diseases*). Częstość jej występowania jest bardzo zróżnicowana w zależności od populacji i regionu. Uważa się, że w populacji kaukaskiej jest wyższa

Tabela 1. Objawy kliniczne związane z mukowiscydozą [13]

Objawy ze strony układu oddechowego	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekły kaszel i/lub produkcja wydzieliny • świszczący oddech • palce pałeczkowate • polipy nosa lub przewlekłe zapalenie zatok przynosowych • wyhodowanie w posiewie plwociny patogenów typowych dla mukowiscydozy (np. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> lub NTM)
Objawy żołądkowo-jelitowe	<ul style="list-style-type: none"> • jelitowe: niedrożność smółkowa, wypadanie śluzówki odbytu, DIOS • trzustkowe: niewydolność trzustki, zapalenie trzustki • wątrobowe: ogniskowa marskość żółciowa wątroby, nadciśnienie wrotne, przedłużająca się żółtaczka noworodków
Następstwa niedożywienia i utraty soli	<ul style="list-style-type: none"> • brak prawidłowego rozwoju • ostry zespół utraty soli • rzekomy zespół Barttera, przewlekła alkaloza metaboliczna • hipoproteinemia – obrzęki • kwashiorkor ze zmianami skórnymi • objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (np. niedobór witaminy K mogący się objawiać krwawieniami w okresie noworodkowym)
Azoospermia obstrukcyjna	<ul style="list-style-type: none"> • obustronny brak nasieniowodów

NTM (*non-tuberculosis mycobacteria*) – prątki niegruźlicze, DIOS (*distal intestinal obstructive syndrome*) – zespół zaburzeń drożności dystalnego odcinka jelita krętego

niż wśród innych ras. Choroba jest najczęściej rozpoznawana w Europie Północnej, wśród rasy kaukaskiej w Ameryce Północnej (1 : 3608) i u Żydów aszkenazyjskich (1 : 1800 – 1 : 4000). Dużo rzadziej występuje wśród innych ras w południowej i centralnej Ameryce (1 : 12 163), Afryce (1 : 13 924) czy w Azji (w Japonii – 1 : 350 000) [10]. Jak wynika z danych pochodzących z rejestrów i badań przesiewowych noworodków, częstość występowania CF w Europie jest zróżnicowana i waha się od 1 : 1353 w Irlandii, 1 : 1800 w Słowacji, 1 : 2833 w Czechach do 1 : 5600 w Szwecji, 1 : 6000 w Portugalii i 1 : 25 000 w Finlandii [11]. Analizy przeprowadzone w Polsce w ostatniej dekadzie szacują częstość występowania CF na 1 : 4394 – 1 : 5000 [7, 11].

Rozpoznanie

Schemat diagnostyczny potwierdzający rozpoznanie CF uwzględnia zarówno dzieci, osoby dorosłe, u których stwierdza się kliniczne objawy choroby (tab. 1 i 2) lub dodatni wywiad rodzinny, jak i noworodki z pozytywnym wynikiem badania przesiewowego (*cystic fibrosis newborn screening* – CF NBS) [1]. Po wprowadzeniu na terenie całego kraju CF NBS rozpoznanie ustalane jest przede wszystkim na podstawie jego nieprawidłowego wyniku. Badanie to nie zwalnia jednak z czujności diagnostycznej, istnieje bowiem możliwość wystąpienia przypadków dzieci „ominiętych przez przesiew” (nawet do 5%). Jeśli na podstawie objawów klinicznych zostanie wysunięte podejrzenie CF, zawsze należy rozpocząć procedurę diagnostyczną, nawet u dzieci objętych CF NBS [12]. Rodzeństwo pacjentów z nowym rozpoznaniem CF

Tabela 2. Objawy kliniczne występujące w momencie rozpoznania mukowiscydozy u chorych nieobjętych badaniami przesiewowymi noworodków (*cystic fibrosis newborn screening* – CF NBS) według wieku i częstości pojawiania się [13, 14]

0–2. rok życia	<ul style="list-style-type: none"> • zaburzenia rozwoju • biegunka tłuszczowa • nawracające infekcje dróg oddechowych, w tym zapalenia oskrzeli/oskrzelików • niedrożność smółkowa • wypadanie śluzówki odbytu • obrzęki/hipoproteinemia/zmiany skórne o typie kwashiorkor • ostre zapalenie płuc/ropniak • zespół utraty soli • przedłużająca się żółtaczka noworodków • niedobór witaminy K z objawami skazy krwotocznej
3.–16. rok życia	<ul style="list-style-type: none"> • nawracające zakażenia dróg oddechowych lub objawy „astmy” • palce pałeczkowate i „idiopatyczne” rozstrzenie oskrzeli • biegunka tłuszczowa • polipy nosa i zapalenie zatok przynosowych • przewlekła niedrożność jelit, wgłobienie • zapaść podczas upałów z hiponatremią • rozpoznanie mukowiscydozy u krewnych
Dorośli (często atypowa mukowiscydoza)	<ul style="list-style-type: none"> • azoospermia/wrodzony brak nasieniowodów • rozstrzenie oskrzeli • przewlekłe zapalenie zatok przynosowych • ostre lub przewlekłe zapalenie trzustki • alergiczna aspergiloza oskrzelowo-płucna • ogniskowa marskość żółciowa wątroby • zaburzenia tolerancji glukozy • nadciśnienie wrotne • cholestaza/kamica żółciowa

powinno być przebadane w ośrodkach referencyjnych w celu potwierdzenia lub wykluczenia choroby.

Strategia badań przesiewowych

W Polsce badania przesiewowe noworodków w kierunku CF (CF NBS) wprowadzono w latach 1999–2003 jako badanie pilotażowe na terenie 4 województw (mazowieckie, mazurskie, podlaskie i lubelskie) [15]. Po ich wznowieniu w 2006 r. stopniowo rozszerzano obszar badań aż do czerwca 2009 r., kiedy objęły one cały kraj. Do przeprowadzenia CF NBS wykorzystano strukturę organizacyjną badań przesiewowych w kierunku fenyloketonurii i hipotyreozy. Krew na bibułę pobierana jest między 3. a 5. dobą życia w celu oznaczenia immunoreaktywnej trypsyny (*immunoreactive trypsin* – IRT). W przypadku przekroczenia wartości progowej IRT, ustalonej powyżej 99,4 centyla, wykonuje się analizę DNA. Obecnie w Polsce stosuje się strategię IRT/DNA z szerokim panelem analizy DNA obejmującym do 95% zmutowanych alleli genu *CFTR* (*expanded genetic analysis* – EGA). W przypadku obecności mutacji w jednym lub obu allelach genu *CFTR* dziecko wzywane jest do ośrodka referencyjnego na konsultację weryfikacyjną. Po potwierdzeniu rozpoznania pacjent zostaje objęty opieką ośrodka specjalizującego się w leczeniu CF.

Wprowadzenie CF NBS wpłynęło na obniżenie wieku rozpoznania CF (do ok. 1.–2. miesiąca życia) oraz poprawę stanu klinicznego w porównaniu z populacją chorych, u których rozpoznanie ustalono na podstawie objawów klinicznych. Obecnie stosowany w Polsce schemat IRT/DNA z rozszerzonym panelem analizy DNA daje możliwość wczesnego rozpoznania CF nawet u dzieci z prawidłowymi wartościami testów potowych. Wczesne rozpoznanie pozwala często na włączenie leczenia żywieniowego i fizjoterapii przed wystąpieniem objawów klinicznych, co wpływa korzystnie na rokowanie.

Testy potowe

Jednym z podstawowych badań potwierdzających dysfunkcję białka CFTR jest wykazanie zwiększonego stężenia elektrolitów w pocie. Testy potowe wykonywane są zarówno u niemowląt podczas wizyty weryfikacyjnej po uzyskaniu nieprawidłowego wyniku CF NBS, jak i u starszych dzieci i dorosłych, u których występują typowe dla CF objawy kliniczne. Stosuje się dwie metody wykonywania testów potowych:

- ilościową jontoforezę pilokarpinową według Gibsona i Cooka (metoda klasyczna),
- metodę konduktometryczną [16, 17].

Testy potowe powinny być wykonywane przez doświadczony personel w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu CF, gdzie przeprowadza się co najmniej 150 badań rocznie [1].

Postępowanie z niemowlęciem po rozpoznaniu mukowiscydozy

Nieprawidłowy wynik CF NBS, obecność dwóch patogennych mutacji genu *CFTR* lub jednej patogenicznej mutacji genu *CFTR* oraz zwiększone stężenie anionów chlorkowych w pocie potwierdzają rozpoznanie CF. Od tego momentu dziecko zostaje objęte opieką zespołu wielodyscyplinarnego ośrodka specjalizującego się w leczeniu CF, gdzie ma wyznaczane wizyty kontrolne co 1–3 miesiące. Od pierwszej wizyty włączane jest kompleksowe leczenie spowalniające postęp choroby i zapobiegające powikłaniom:

- leczenie żywieniowe:
 - » zalecane jest karmienie piersią lub wysokokaloryczną mieszanką dla niemowląt i dzieci z CF: Milupa Cystilac,
 - » suplementacja witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach (ADEK),
 - » u pacjentów z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki – włączenie preparatów enzymów trzustkowych,
 - » rozwój 10% chlorku sodu (NaCl); 1 ml/kg m.c./dobę podawany doustnie w 2–3 dawkach (zapobieganie zaburzeniom jonowym, w tym alkalozie metabolicznej) – w przypadku chorób przebiegających z gorączką, odwodnieniem (wymioty, biegunka); podczas upałów zaleca się zwiększenie dawki do 1,5–2 ml/kg m.c./dobę,
- fizjoterapia: 2–3 razy dziennie inhalacje z 3 ml 0,9% NaCl → drenaż oskrzeli,
- zakaz palenia tytoniu w otoczeniu dziecka,
- ochrona pacjentów przed kontaktem z domownikami, rodziną, znajomymi z objawami ostrej infekcji, szczególnie o etiologii wirusowej,
- unikanie kontaktu z gnijącymi roślinami, ściółką (np. dla chomika, świnki morskiej, kota, kanarka, papugi), kompostem czy stajnią, będącymi źródłem zarodników grzyba *Aspergillus fumigatus*,
- unikanie kąpeli w jacuzzi lub basenach publicznych (źródło zakażeń *Pseudomonas aeruginosa*) [18].

Rodzice pacjenta kierowani są do poradni genetycznej w celu uzyskania porady dotyczącej dziedziczenia choroby oraz ryzyka wystąpienia CF u potomstwa.

Podstawą prawidłowej opieki nad dzieckiem z CF jest dobra współpraca ośrodka specjalizującego się w leczeniu CF z lekarzami POZ. Opieka medyczna w miejscu zamieszkania powinna obejmować:

- wykonywanie badań bilansowych,
- szczepienia ochronne zgodnie z programem szczepień ochronnych (PSO) – wykonywanie szczepień obowiązkowych i zalecanych: przeciw pneumokokom, rotawirusom, WZW A, ospie wietrznej, meningokokom (serotyp B i C), corocznie przeciw grypie; należy podkreślić, że przewleka antybiotykoterapia wziewna i/lub doustna nie stanowi przeciwwskazania do szczepień,
- leczenie chorób wieku dziecięcego z zaleceniem **wcześniejszego włączenia antybiotykoterapii doustnej w większych dawkach i przez dłuższy czas (zwykle 2–3 tygodnie)** niż w populacji dzieci zdrowych (patrz niżej); antybiotykoterapia powinna być oparta na wcześniejszych wynikach posiewów płwociny lub wymazów z gardła; zaleca się ewentualną modyfikację zabiegów inhalacyjno-drenażowych podczas infekcji dróg oddechowych,
- w przypadku wystąpienia ospy wietrznej należy włączyć do leczenia acyklowir [18],
- w przypadku problemów klinicznych istnieje możliwość konsultacji z ośrodkiem specjalizującym się w leczeniu CF prowadzącym pacjenta.

Obraz kliniczny – fenotypy mukowiscydozy

Zakres fenotypów CF jest bardzo szeroki – od postaci klasycznej, przez postać atypową choroby zależnie od mutacji *CFTR* (*CFTR-related disorders*), aż po CFSPID (*Screened Positive Patients with Hypertrypsinogenemia and an Inconclusive Diagnosis*) [13]. Wśród ponad 2000 znanych mutacji genu *CFTR* znajdują się również zmiany o nieznanym konsekwencjach klinicznych. Najważniejsze informacje o ich statusie i charakterystyce klinicznej można znaleźć na stronie internetowej CFTR2 (<http://www.cftr2.org>).

Klasyczna postać CF jest chorobą wieloukładową manifestującą się:

- przewlekłymi, postępującymi zmianami w układzie oddechowym w postaci obturacji oskrzeli i przewlekłego stanu zapalnego dróg oddechowych (przewlekła choroba oskrzelowo-płucna),
- niewydolnością zewnątrzwydzielniczą trzustki i w konsekwencji zespołem niedożywienia,
- wysokim stężeniem jonów sodowych i chlorkowych w pocie.

Ponadto na obraz klasycznej postaci choroby składają się: zastój żółci mogący prowadzić do żółciowej marskości wątroby, polipowatość nosa i zatok przynosowych, cukrzyca, niepłodność męska spowodowana azoospermią i inne objawy [13, 19].

Choroby zależne od mutacji CFTR

Choroby zależne od mutacji *CFTR* (*CFTR-related disorders*) to grupa chorób związanych z dysfunkcją białka *CFTR*, ale niespełniających kryteriów rozpoznania CF (ani postaci klasycznej, ani postaci atypowej). Charakteryzują się występowaniem pojedynczych, izolowanych objawów klinicznych u chorych, u których zidentyfikowano przynajmniej jedną mutację genu *CFTR* [13, 19]. Choroby te zawsze powinny być brane pod uwagę w diagnostyce różnicowej CF.

Podstawy leczenia mukowiscydozy

Mukowiscydoza jako choroba złożona, wieloukładowa wymaga zaangażowania w diagnostykę i leczenie powikłań oraz schorzeń towarzyszących szerokiego grona specjalistów. Obserwowana w ostatnich latach znacząca poprawa czasu przeżycia pacjentów z CF jest wynikiem coraz skuteczniejszego leczenia. Zgodnie z najnowszymi standardami ECFS chorzy na CF powinni pozostawać pod opieką zespołu wielodyscyplinarnego (*multidisciplinary team* – MDT) w ośrodku specjalizującym się w leczeniu tej choroby. Jest to obecnie obowiązujący model postępowania z chorymi na CF. Tylko taka opieka zapewnia lepsze wyniki leczenia w postaci poprawy stanu klinicznego i funkcji płuc w porównaniu z pacjentami, którzy nie są nią objęci [3]. W ostatnich latach dąży się do indywidualizacji leczenia, by zapobiec progresji, a nawet zmienić przebieg choroby. Postępowanie z pacjentem musi być wielospecjalistyczne, kompleksowe i powinno obejmować:

- profilaktykę i leczenie choroby oskrzelowo-płucnej,
- leczenie żywieniowe i terapię zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki,
- leczenie zmian zlokalizowanych w zatokach przynosowych,
- leczenie chorób towarzyszących oraz powikłań CF [15].

Obecne strategie postępowania z chorym na CF mają na celu wydłużenie czasu przeżycia i poprawę jakości życia. Obejmują one wczesne rozpoznanie, intensywne wsparcie żywieniowe, poprawę klimacjonalności śluzowo-rzęskowego i ewakuacji wydzieliny, wczesne rozpoczęcie terapii przeciwzapalnej i przeciwbakteryjnej, leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych, wczesne rozpoznawanie i leczenie powikłań, a także postępowanie zapobiegające zakażeniom krzyżowym.

Leczenie choroby oskrzelowo-płucnej

Główną przyczyną zgonu chorych na CF jest uszkodzenie płuc wtórne do przewlekłego zakażenia [20]. Dlatego tak ważne jest właściwe leczenie choroby oskrzelowo-płucnej, mające na celu zahamowanie kaskady zapalenia i zakażenia nieodwracalnie uszkadzających tkankę płucną (ryc. 1).

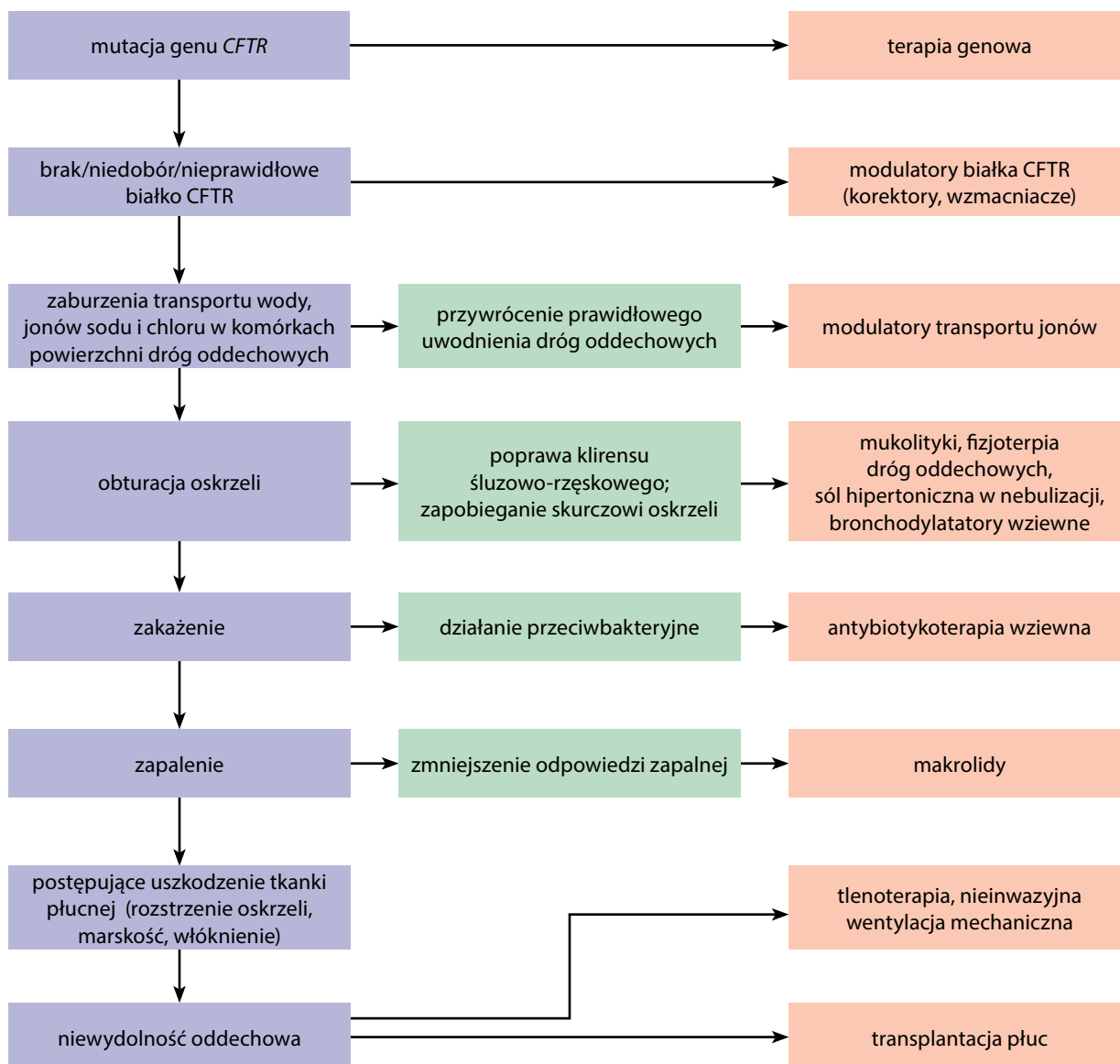
W ostatnich dwóch dekadach nastąpił ogromny postęp w leczeniu. Wprowadzono nowe metody terapii (modulatory białka CFTR), które być może staną się przełomowe i spowodują zmianę przebiegu choroby. Leczenie skojarzone powinno być wprowadzone w momencie rozpoznania, modyfikowane na każdym etapie choroby i kontynuowane przez całe życie pacjenta. Tylko takie postępowanie daje

szansę na spowolnienie progresji choroby i może zapobiec jej powikłaniom.

Wytyczne podkreślają konieczność leczenia złożonego, opartego na fizjoterapii, antybiotykoterapii, lekach przeciwzapalnych, mukolitykach i lekach poprawiających klirens śluzowo-rzęskowy oraz postępowaniu żywieniowym (tab. 3). Poniżej zostaną omówione zalecenia dotyczące postępowania z chorymi na CF stanowiące standard opieki.

Fizjoterapia

Niezmiernie istotną składową leczenia CF jest skuteczne oczyszczanie dróg oddechowych. W celu spowolnienia postępu choroby oskrzelowo-płucnej należy systematycznie, kilkakrotnie w ciągu dnia wykonywać zabiegi fizjoterapeutyczne, by zapobiec



Rycina 1. Patofizjologiczna kaskada prowadząca od mutacji genu *CFTR* do niewydolności oddechowej oraz obecne strategie przewlekłego leczenia mukowiscydozy [8, 21, 22]

Tabela 3. Zalecenia dotyczące utrzymania prawidłowej czynności płuc u chorych na mukowiscydozę [23]

Utrzymanie prawidłowej czynności płuc	Dostępne leczenie	Efekty
unikanie zakażenia <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	unikanie zakażeń krzyżowych, okresowe posiewy płwociny/wymazy z gardła, program wczesnej eradykacji	„odroczenie” przewlekłego zakażenia <i>P. aeruginosa</i>
poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego	fizjoterapia, sól hipertoniczna i dornaza alfa w nebulizacji	zmniejszenie częstości zaostrzeń
antybiotykoterapia wziewna	tobramycyna, kolistyna, aztreonam	zmniejszenie częstości zaostrzeń, eradykacja pierwszorazowego zakażenia, opóźnianie lub zapobieganie przewlekłemu zakażeniu <i>P. aeruginosa</i>
leczenie przeciwzapalne (nie przeciwbakteryjne)	azytromycyna	zmniejszenie częstości zaostrzeń
utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia	suplementacja enzymami trzustkowymi oraz witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, dieta wysokokaloryczna i bogatotłuszczowa, kontrola CFRD	zmniejszenie częstości zaostrzeń

zaleganiu wydzieliny, zapaleniu i zakażeniu dróg oddechowych [22]. Stosuje się wiele metod drenażowych, które należy dobierać indywidualnie w zależności od wieku, możliwości współpracy z pacjentem, zaawansowania choroby, powikłań i chorób towarzyszących. Zalecenia dotyczące fizjoterapii od momentu jej włączenia poprzez kolejne modyfikacje powinny być opracowywane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu CF, wchodzącego w skład MDT.

Leki mukolityczne

Mukolityki są lekami pierwszego rzutu w CF, w przebiegu której dochodzi do wytwarzania gęstej i lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych. Preparaty *N*-acetylocysteiny lub ambroksolu stosuje się doustnie lub w nebulizacji. Lekami o udowodnionej skuteczności w CF są jednak jedynie dornaza alfa i hipertoniczny roztwór NaCl.

Dornaza alfa (Pulmozyme)

Rekombinowany ludzki enzym rhDNaza hydrolizuje DNA neutrofilów zawartych w płwocinie, znacznie zmniejsza jej lepkość i w ten sposób ułatwia wykrztuszenie. Stosowany raz dziennie poprawia czynność płuc, stan ogólny chorych i zmniejsza liczbę zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych. Badania potwierdzają jego wpływ na wzrost wskaźnika natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (*forced expiratory volume in 1 second* – FEV₁) o 5–8% [24], poprawę przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej ocenianej na podstawie badań obrazowych (tomografia klatki piersiowej) oraz zapobieganie progresji stanu zapalnego dróg oddechowych u chorych na CF [23]. Zgodnie z zaleceniami Polskie-

go Towarzystwa Mukowiscydozy zasady stosowania dornazy alfa są następujące:

- potwierdzone rozpoznanie CF,
- obecność choroby oskrzelowo-płucnej,
- dobra współpraca chorego w czasie zabiegów inhalacyjnych i fizjoterapeutycznych,
- wiek > 5. roku życia i FEV₁ > 40% wartości należytej; u dzieci < 5. roku życia oraz u chorych z FEV₁ < 40% wartości należytej wskazania do podawania leku ustala się indywidualnie,
- leczenie należy rozpocząć w ośrodku specjalistycznym i tam monitorować jego efekty,
- zalecana dawka jednorazowa to 2,5 mg/dobę,
- lek należy podawać wyłącznie przy użyciu inhalatora dyszowego,
- fizjoterapia powinna być wykonywana bezpośrednio przed oraz po podaniu leku, ale nie wcześniej niż po 2 godzinach od inhalacji,
- leczenie należy stosować przewlekłe i systematycznie oceniać jego skuteczność [19].

W niektórych ośrodkach u pacjentów z ciężką, zaawansowaną chorobą płuc oraz ze wskazań laryngologicznych w przypadkach przewlekłego zapalenia zatok obocznych nosa w nebulizacji zatok (stosowanie poza ChPL) dornaza alfa podawana jest 2 razy dziennie.

Hipertoniczny roztwór chlorku sodu

Roztwór 3–7% NaCl stosowany w nebulizacji od 2 do 4 razy dziennie (4–5 ml/inhalację) jest tanią, bezpieczną i skuteczną metodą leczenia chorych na CF. Poprzez zwiększenie klirensu śluzowo-rzęskowego i wspomaganie ewakuacji wydzieliny z dróg oddechowych poprawia funkcję płuc i zmniejsza

częstość zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych [19, 23]. Jest dobrze tolerowany zarówno przez niemowlęta, jak i starsze dzieci. Ze względu na możliwość wywołania skurczu oskrzeli przed inhalacją zaleca się podawanie wziewnych leków rozszerzających oskrzela oraz wykonanie fizjoterapii po inhalacji [19, 25]. Inhalacje z soli hipertonicznej mogą być również wykorzystane do indukcji płwociny w celu wykonania badań mikrobiologicznych u pacjentów, którzy jej nie wykrztuszają.

Leki rozszerzające oskrzela

U pacjentów z odwracalną albo częściowo odwracalną obturacją oskrzeli zaleca się krótko lub długo działające leki rozszerzające oskrzela (najczęściej beta₂-mimetyki). By zapobiec doraźnie skurczowi oskrzeli, najczęściej stosuje się leki krótko działające przed:

- planowanym wysiłkiem fizycznym,
- fizjoterapią,
- wziewnym podaniem antybiotyku,
- nebulizacją hipertonicznego roztworu NaCl [19].

Leki przeciwzapalne

Przewlekły stan zapalny dróg oddechowych w przebiegu CF charakteryzuje się wysokim stężeniem neutrofilii i cytokin prozapalnych oraz zmniejszeniem stężenia czynników przeciwzapalnych. Jest on główną przyczyną postępującego uszkodzenia płuc. Leczenie przeciwzapalne poprawia czynność płuc oraz zmniejsza częstość zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych [23].

Makrolidy (azytromycyna)

Mimo że dokładny mechanizm działania azytromycyny pozostaje nieznan, jest ona stosowana jako środek immunomodulujący u pacjentów z CF, zwłaszcza tych z kolonizacją dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* [23, 25]. Wykorzystuje się jej pozaantybiotykowe właściwości, takie jak działanie przeciwzapalne, działanie antyadhezyjne, hamowanie wytwarzania egzoenzymów bakteryjnych, hamowanie ruchu bakterii [19]. Udowodniono, że może ona zmniejszać gęstość płwociny oraz adhezję *P. aeruginosa* do dróg oddechowych [23]. Znacząco zmniejsza liczbę zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych i tempo pogarszania się funkcji płuc. Wpływa na poprawę jakości życia.

Lek stosuje się przewlekłe co drugi dzień przez kilka miesięcy, zwykle w okresie jesienno-zimowym. Dawkowanie azytromycyny zalecane przez Polskie Towarzystwo Mukowiscydozy:

- masa ciała < 25 kg: 10 mg/kg m.c.,
- masa ciała 25–40 kg: 250 mg,
- masa ciała > 40 kg: 500 mg [19].

Pomimo przewlekłego podawania bardzo rzadko obserwuje się objawy niepożądane (najczęściej łagodne). Przed włączeniem leczenia, a następnie co 6–12 miesięcy zaleca się wykonanie badań przesiewowych w kierunku zakażeń prątkami niegruźliczymi (*non-tuberculous mycobacteria* – NTM) [23].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)

Wykazano, że wysoka dawka ibuprofenu spowalnia tempo pogarszania się funkcji płuc. Korzystny efekt leczenia obserwowano szczególnie u dzieci poniżej 13. roku życia [23]. Ze względu na potencjalne działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i nerek NLPZ nie są jednak przewlekłe stosowane u chorych na CF.

Glikokortykosteroidy

Glikokortykosteroidy systemowe (sGKS) i wziewne (wGKS) nie są obecnie stosowane rutynowo jako leki przeciwzapalne w CF, ale mogą być zalecane pacjentom z towarzyszącą astmą oskrzelową. Wprawdzie liczne badania wykazały korzystny wpływ sGKS na funkcję płuc, jednak poprawa była przemijająca i wiązała się ze znaczącymi działaniami niepożądanymi, takimi jak cukrzyca i zaćma. W wybranych przypadkach zaawansowanej choroby płuc, gdy mimo kompleksowego leczenia dochodzi do pogorszenia stanu pacjenta, można uzyskać poprawę kliniczną po włączeniu np. prednizonu [19]. Należy pamiętać, że sGKS są podstawowymi lekami stosowanymi w ABPA (patrz poniżej).

Zalecanie wGKS u chorych na CF jest również kontrowersyjne. Krótkotrwałe korzyści związane z istotnym zmniejszeniem tempa spadku FEV₁ obserwowano szczególnie u pacjentów z astmą [23]. Glikokortykosteroidy wziewne stosuje się przewlekłe w przypadku współistniejącej nadreaktywności oskrzeli lub astmy oskrzelowej.

Zapobieganie progresji choroby płuc

Większość chorych na CF umiera z powodu niewydolności oddechowej [26], dlatego głównym celem leczenia jest spowolnienie progresji choroby oskrzelowo-płucnej [1]. Przewlekły stan zapalny z masowym napływem neutrofilii, upośledzenie klirensu śluzowo-rzęskowego i produkcja gęstego, lepkiego śluzu prowadzą do przewlekłego zakażenia typowymi dla CF patogenami, takimi jak *Staphylococcus*

aureus (w tym szczepy MRSA) i *Pseudomonas aeruginosa*, ale również *Haemophilus influenzae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia complex* czy NTM. Częstość i rodzaj zakażeń zależy od wieku pacjenta (ryc. 2). W pierwszych latach życia najczęstszym patogenem dróg oddechowych jest *Staphylococcus aureus*, a w drugiej dekadzie *Pseudomonas aeruginosa* [24]. Przewlekłe zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi oraz MRSA jest związane ze skróceniem czasu przeżycia i gorszym rokowaniem. Dodatkowo kolejne zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych przyczyniają się do stopniowego pogorszenia funkcji płuc. Dlatego tak ważne jest codzienne, systematyczne leczenie przewlekłe oraz wczesne wykrycie i rozpoczęcie właściwego leczenia zaostrzeń [1].

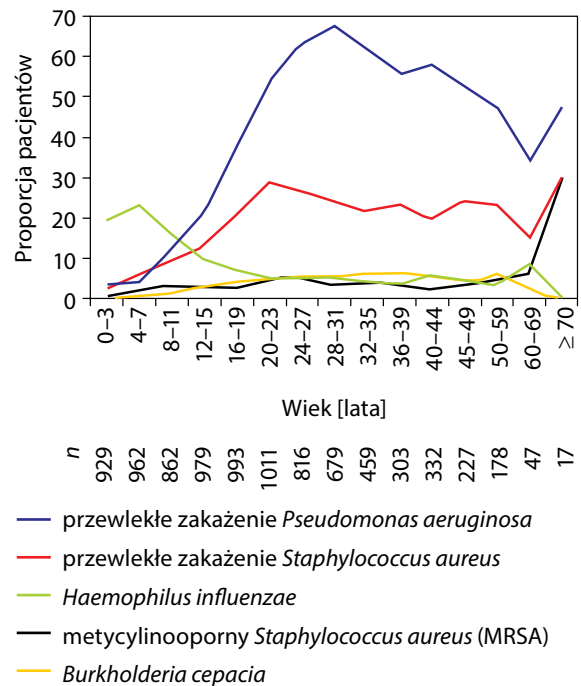
Pierwszorazowe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*

Leczenie eradykacyjne mające na celu wyeliminowanie pierwszorazowego zakażenia dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa* powinno być wdrożone możliwie szybko (nie później niż 4 tygodnie od uzyskania dodatniego wyniku posiewu) [1]. Nie wykazano wyższości jednego ze stosowanych schematów [28], wśród których dostępną opcją dla pacjentów > 6. roku życia jest trwająca 28 dni terapia tobramycyną w roztworze do inhalacji (w Polsce lek jest pełnopłatny w tym wskazaniu, program NFZ dotyczy tylko przewlekłej kolonizacji), w porównaniu z innymi. U młodszych dzieci stosuje się dwulekową celowaną antybiotykoterapię dożylną zgodnie z antybiogramem przez 14 dni, a następnie kolistynę w nebulizacji przez 3 miesiące. U starszych dzieci i dorosłych opcją terapeutyczną jest skojarzone leczenie doustne ciprofloksacyną przez 3 tygodnie oraz kolistyną w nebulizacji przez 3 miesiące [25, 29].

Przewlekłe zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*

Brak powodzenia leczenia lub nieleczone pierwszorazowe zakażenie *P. aeruginosa* powoduje przejście w zakażenie przewlekłe, związane z pogorszeniem czynności płuc, gorszym stanem odżywienia, większą liczbą zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych i wyższą śmiertelnością [30].

Przewlekłe zakażenie jest definiowane jako obecność > 50% posiewów dodatnich wykonanych w ciągu ostatniego roku (ocena minimum 4 posiewów/rok) [25]. Stanowi wskazanie do rozpoczęcia przewlekłej antybiotykoterapii wziewnej [31]. Wytyczne amerykańskie zalecają stosowanie u pacjentów > 6. roku życia wziewnych preparatów tobramycyny



Rycina 2. Częstość występowania przewlekłych zakażeń dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę w zależności od wieku (na podstawie danych UK Cystic Fibrosis Registry 2012). Przewlekłe zakażenie: *Pseudomonas aeruginosa* (n = 3041, 35,5%), *Staphylococcus aureus* (n = 1454, 17,1%), *Haemophilus influenzae* (n = 899, 10,2%), metycylinooporny *Staphylococcus aureus* (MRSA) (n = 289, 3,3%) i *Burkholderia cepacia* (n = 306, 3,5%) [27]

co drugi miesiąc (w cyklach 28-dniowych) do końca życia, niezależnie od antybiotykowrażliwości i stopnia zaawansowania choroby płuc [32]. W Polsce lek jest dostępny w ramach programu lekowego NFZ dla bardzo małej liczby pacjentów ze względu na ograniczone kryteria włączenia. Wysoki koszt leczenia poza programem lekowym powoduje, że chorych nie stać na leczenie zgodne ze standardami, co znacznie pogarsza przebieg choroby oskrzelowo-płucnej i rokowanie. Podobnie wysoki koszt leczenia preparatami zawierającymi aztreonam uniemożliwia ich stosowanie. W Polsce w nebulizacji szeroko stosowana jest natomiast kolistyna w postaci przeznaczony do podawania pozajelitowego (stosowanie pozarejestacyjne). W tabelach 4 i 5 przedstawiono dawkowanie antybiotyków doustnie i wziewnie u chorych na CF.

Zakażenia krzyżowe

Nabycie nowego patogenu przez chorego na CF może negatywnie wpłynąć na progresję choroby oskrzelowo-płucnej i w konsekwencji na czas przeżycia. Szczepy niektórych typowych dla CF bakterii są przenoszone pomiędzy pacjentami. Wysoka

Tabela 4. Dawkowanie antybiotyków doustnych u chorych na mukowiscydozę (wg [15, 21, 24])

Antybiotyk	Spektrum działania	Dzieci (mg/kg m.c./dobę)	Dorośli (g/dobę)	Maksymalnie g/dobę	Liczba dawek/dobę	Uwagi
amoksycylina	<i>Haemophilus influenzae</i>	50–100	1,5–2	4	3–4	
amoksycylina + kwas klawulanowy	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>	50–100	1,5–2	3	3–4	może powodować przebarwienia zębów – po podaniu leku należy umyć zęby
azytromycyna	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycoplasma</i>	< 15 kg: 10 15–40 kg: 250 mg > 40 kg: 500 mg	0,5		1	zwykle przez 6–10 dni w przypadku ostrej infekcji
azytromycyna	działanie przeciwzapalne	3 razy w tygodniu: < 15 kg: 10 15–40 kg: 250 mg > 40 kg: 500 mg	3 razy w tygodniu: 0,5		1	3 razy w tygodniu – stosowanie przewlekłe zwykle dobrze tolerowane
ciprofloksacyna	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Achromobacter xylosoxidans</i>	< 1. roku życia: 2 × 15 > 1. roku życia: 2 × 20 (maks. 2 × 750 mg)	1–1,5	2,25	2–4	nie podawać z mlekiem (zmniejsza wchłanianie); reakcje fotowrażliwości – konieczna ochrona przed słońcem
doksycyklina	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> / MRSA, atypowe	> 12. roku życia: jak dorośli	1. doba: 0,2, potem 0,1	0,2	1	nie stosować < 12. roku życia; reakcje fotowrażliwości – konieczna ochrona przed słońcem; popijać dużą ilością płynów (podrażnienie śluzówki przetyku)
klarytromycyna	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , atypowe, NTM	< 8 kg: 2 × 7,5 8–11 kg: 2 × 62,5 mg 12–19 kg: 2 × 125 mg 20–29 kg: 2 × 187,5 mg 30–40 kg: 2 × 250 mg > 12. roku życia można rozważyć zwiększenie dawki do 2 × 500 mg, jeśli to konieczne	0,5–1	1	2	może powodować przebarwienia zębów i języka; interakcja z innymi lekami, np. itrakonazolem
klindamycyna	<i>Staphylococcus aureus</i>	15–28	0,6–1,2	2,4	4	
kloksacylina	<i>Staphylococcus aureus</i>	50–100	3–4	4	3–4	podawać 1 godzinę przed posiłkiem lub na pusty żołądek
lewofloksacyna	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , atypowe	–	1		2	

Tabela 4. Cd.

Antybiotyk	Spektrum działania	Dzieci (mg/kg m.c./dobę)	Dorośli (g/dobę)	Maksymalnie g/dobę	Liczba dawek/dobę	Uwagi
linezolid	<i>Staphylococcus aureus</i> /MRSA	< 12. roku życia: 3 × 10 (maks. 600 mg) ≥ 12. roku życia: 2 × 600 mg	1,2	< 12. roku życia: 0,6 > 12. roku życia: 1,2	2–3	rzadko stosowany <i>i.v.</i> ; leczenie > 28 dni – wzrost ryzyka neuropatii nerwu wzrokowego (konieczna kontrola okulistyczna, badanie morfologii co tydzień)
metronidazol			0,75–1,5		3	
moksyfloksacyna	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , atypowe, NTM		0,4	0,4	1	
ofloksacyna	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	20–30	0,4	1,2	2	
ryfampicyna	<i>Staphylococcus aureus</i> /MRSA	2 × 10 (maks. 600 mg)		0,9–1,2	2	podawać 30–60 min przed posiłkiem; ostrożnie w chorobie wątroby; interakcje z wieloma lekami (np. itrakonazol, worikonazol, chloramfenikol); może powodować czerwone zabarwienie moczu, łez, śliny
sulfametoksazol + trimetoprim	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	10–18 TMP/dobę	0,32 TMP	0,48 TMP	2–4	konieczna odpowiednia podaż płynów; nie stosować w ciężkiej chorobie wątroby

NTM (*non-tuberculosis mycobacteria*) – prątki niegruźlicze, MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) – *Staphylococcus aureus* metycylinooporny

jakość kontroli zakażeń ma zasadnicze znaczenie w ich zapobieganiu i obejmuje ścisłą współpracę pomiędzy zespołem lekarzy, mikrobiologami a zespołem kontroli zakażeń oraz przede wszystkim działania zapobiegające przenoszeniu patogenów z pacjenta na pacjenta. W związku z tym oprócz standardowych środków ostrożności i kontroli zakażeń w praktyce klinicznej wprowadzane są standardy segregacji i izolacji pacjentów w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu CF [33].

Zaostrzenie zmian oskrzelowo-płucnych

Zaostrzenie zmian oskrzelowo-płucnych (*pulmonary exacerbation* – PEX) jest poważnym zdarzeniem w przebiegu CF i wymaga szybkiego rozpoczęcia właściwego leczenia. U ok. 30% pacjentów prowadzi do nieodwracalnego obniżenia wskaźników spirometrycznych, a wielokrotne PEX jest związane z przyspieszeniem pogorszenia czynności płuc [24]. Istnieje wiele kryteriów rozpoznawania zaostrzenia – zgod-

Tabela 5. Dawkowanie antybiotyków wziewnych u chorych na mukowiscydozę (wg [21, 24])

Antybiotyk	Spektrum działania	Dzieci	Dorośli	Liczba dawek/dobę	Uwagi
tobramycyna w nebulizacji	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 6. roku życia: 2 × 300 mg/dobę	2 × 300 mg/dobę	2	naprzemienne cykle 28-dniowe co 2. miesiąc, pomiędzy cyklami mogą być stosowane nebulizacje z kolistyny
tobramycyna – postać proszkowa (DPI)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 6. roku życia: 2 × 4 kaps. a 28 mg (112 mg)	2 × 4 kaps. a 28 mg (112 mg)	2	naprzemienne cykle 28-dniowe co 2. miesiąc, dawki – jeśli to możliwe – powinny być podawane w odstępach 12-godzinnych, nie krótszych jednak niż 6 godzin
kolistymetat sodowy*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 8. roku życia: 2 × 1 mln IU > 8. roku życia: 2 × 1–2 mln IU**	2–3 mln IU/ dawkę**	2–3	by zmniejszyć bronchospazm, należy: rozcieńczyć lek wodą do iniekcji i przed nebulizacją podać beta-mimetyk
Promixin (Colistin)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 8. roku życia: 2 × 500 tys. IU > 8. roku życia: 2 × 1 mln IU**	2 × 1 mln IU**	2	jw.; pierwsza dawka powinna być podana w szpitalu z wykonaniem spirometrii przed i po podaniu leku
kolistymetat – postać proszkowa (DPI)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 6. roku życia: 2 × 125 mg (= 1,66 mln IU)	2 × 125 mg (= 1,66 mln IU)	2 (najlepiej w odstępie 12 godzin)	stosowanie przewlekłe; lek jest źle tolerowany przez dzieci
aztreonam lysine w nebulizacji (Cayston)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	> 6. roku życia: 3 × 75 mg (225 mg/dobę)	3 × 75 mg (225 mg/dobę)	3; dawki powinny być podawane w odstępie co najmniej 4 godzin	naprzemienne cykle 28-dniowe; w przerwie podawania leku mogą być stosowane nebulizacje z kolistyny lub tobramycyny; zalecane jest stosowanie beta-mimetyku przed każdą dawką leku
wankomycyna*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 mg/kg m.c. (maks. 250 mg)	2 × 250 mg	2–4	
gentamycyna*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	< 2. roku życia: 2 × 20 mg 2.–8. roku życia: 2 × 40 mg > 8. roku życia: 2 × 80 mg	160–320 mg/ dobę (minimalna objętość roztworu do nebulizacji – 3 ml)	2–4	nie jest już stosowana rutynowo; jeśli jednak jest podawana, to zawsze łącznie z połową dawki kolistyny
tobramycyna*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	320 mg/dobę	320 mg/dobę (maks. 640 mg/dobę)	2	cykle 28-dniowe
meropenem*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	6.–12. roku życia: 2 × 125 mg > 12. roku życia: 2 × 250 mg	2 × 250 mg	2	rozcieńczyć ampułkę 500 mg w 10 ml 0,9% NaCl
amikacyna*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	6.–12. roku życia: 2 × 250 mg > 12. roku życia: 2 × 500 mg	2 × 500 mg	2	roztwór może być dodatkowo rozcieńczony 0,9% NaCl
ceftazydym*	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	150 mg/kg m.c./ dobę	2 × 1 g; należy rozpuścić 1 g leku w 3 ml wody do iniekcji	2–3	bardzo nieprzyjemny smak

*Postacie przeznaczone do podawania pozajelitowego (stosowanie pozarejestracyjne)

**1 mg Colistin = 30 000 jednostek

Tabela 6. Objawy kliniczne zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych (wg [25, 33])

- nasilenie kaszlu (szczególnie pojawienie się lub nasilenie wilgotnego kaszlu)
- zmiana typu płwociny (ilość, gęstość, barwa)
- krwioplucie
- duszność lub jej nasilenie
- ból lub ucisk w klatce piersiowej
- złe samopoczucie, zmęczenie, znużenie
- temperatura ciała > 38°C (w większości przypadków zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych nie występuje gorączka!)
- utrata apetytu lub ubytek masy ciała
- bolesność, ucisk w okolicy zatok przynosowych
- zmniejszenie natężonej pierwszosekundowej objętości wydechowej (FEV₁) lub natężonej pojemności życiowej (FVC) o co najmniej 10% względem ostatniego pomiaru
- wystąpienie nowych patologicznych zmian osłuchowych nad polami płucnymi (np. świsty, trzeszczenia), brak dodatkowych zmian osłuchowych nie wyklucza zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych!
- nowe zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej

Tabela 7. Wskazania do hospitalizacji chorych na mukowiscydozę (modyfikacja własna zaleceń Royal Brompton Hospital [25])

- edukacja rodziny dotycząca opieki nad chorym z nowo rozpoznaną mukowiscydozą
- wykonanie badań oceniających stan kliniczny pacjentów z nowym rozpoznaniem
- konieczność przeprowadzenia diagnostyki inwazyjnej (bronchoskopia, pH-metria przełyku, gastroscopia)
- wzrost częstości zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych
- pogorszenie stanu klinicznego pomimo leczenia ambulatoryjnego (np. PEX, DIOS, CFRD)
- umiarkowane lub ciężkie zaostrzenie albo pogorszenie stanu ogólnego, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą (np. krwioplucie, nagła duszność lub jej nasilenie, pogorszenie tolerancji wysiłku, zwiększone zapotrzebowanie na tlen u chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową)
- konieczność podawania leków dożylnie (antybiotyki, immunoglobuliny, metyloprednizolon)
- planowe zabiegi chirurgiczne (np. wszczepienie portu naczyniowego lub gastrostomii, polipektomia)
- kwalifikacja do przeszczepienia narządów (np. płuc lub wątroby)

PEX (*pulmonary exacerbation*) – zaostrzenie zmian oskrzelowo-płucnych, DIOS (*distal intersinal obstruction syndrome*) – zespół dystalnej niedrożności jelit, CFRD (*cystic fibrosis-related diabetes*) – cukrzyca w przebiegu mukowiscydozy

nie z kryteriami Fuchsa konieczne jest stwierdzenie 4 z 12 objawów przedstawionych w tabeli 6 [33].

Leczenie PEX powinno się opierać na wynikach ostatnio wykonanych posiewów wydzieliny z dróg oddechowych oraz ocenie zaawansowania choroby i nasilenia objawów klinicznych. Jeśli stan pacjenta jest dobry, należy rozpocząć antybiotykoterapię doustną. W przypadku ciężkiego zaostrzenia, zaawansowanej choroby, wystąpienia powikłań lub braku poprawy po leczeniu ambulatoryjnym pacjent powinien być skierowany do szpitala w celu wdrożenia antybiotykoterapii dożylniej (tab. 7) [25].

Antybiotykoterapia w mukowiscydozie

Intensywna antybiotykoterapia powinna być skierowana przeciw typowym dla CF patogenom i obejmować: profilaktykę zakażeń, próby eradykacji pierwszorazowych zakażeń oraz leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych i zakażeń przewlekłych. U chorych na CF należy stosować wysokie dawki antybiotyków (podawanych doustnie, dożylnie, wziewnie) zapewniające osiągnięcie stężenia terapeutycznego w tkance płucnej (tab. 4 i 5). Leczenie zaostrzeń powinno trwać odpowiednio długo

(zwykle 2–3 tygodnie, ale przynajmniej 1 tydzień po ustąpieniu objawów klinicznych) w zależności od stanu pacjenta i uzyskania poprawy klinicznej [25]. Zalecenia dotyczące stosowania ambulatoryjnie antybiotykoterapii doustnej przedstawiono w tabeli 8.

Zakażenia grzybicze w mukowiscydozie

Grzyby występują powszechnie w naszym środowisku. Ich zarodniki, wielkości 2–4 mikronów, z łatwością dostają się z wdychanym powietrzem do dróg oddechowych. Stan zapalny dróg oddechowych i uszkodzenia ich struktury w przebiegu CF są idealnym środowiskiem dla przeżycia i wzrostu tych patogenów. Najczęściej izolowanym grzybem u chorych na CF jest *Aspergillus* (kropidlak). Może on powodować m.in. zakażenie dróg oddechowych (zapalenie oskrzeli o etiologii *Aspergillus*), alergiczną aspergilozę oskrzelowo-płucną (*allergic bronchopulmonary aspergillosis* – ABPA), grzybniaka (*aspergilloma*) czy inwazyjną aspergilozę płuc [24]. Jedną z tych postaci może przechodzić w drugą, co jeszcze bardziej utrudnia diagnostykę i leczenie. Niektórzy pacjenci w ciągu całego życia mają wszystkie po-

Tabela 8. Zasady stosowania antybiotykoterapii doustnej ambulatoryjnie u chorych na mukowiscydozę wg zaleceń Royal Brompton Hospital [25]

1. Zbierz wywiad dotyczący stosowania antybiotyków w ostatnich 3 miesiącach, wystąpienia powikłań mukowiscydozy i chorób towarzyszących.
2. Sprawdź wcześniej wykonane posiewy wydzieliny z dróg oddechowych/wymazu z gardła, by stwierdzić, czy pacjent jest przewlekle zakażony określonym patogenem (np. *Staphylococcus aureus* i/lub *Pseudomonas aeruginosa*).
3. Jeśli masz taką możliwość, pobierz posiew wydzieliny z dróg oddechowych/wymaz z gardła przed włączeniem leczenia.
4. Upewnij się, czy pacjent nie jest uczulony lub nie toleruje danego antybiotyku.
5. Leczenie łagodnego zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych:
 - u pacjentów z przewlekłym zakażeniem *Staphylococcus aureus* zastosuj doustny antybiotyk, najlepiej na podstawie wyników lekowrażliwości (np. amoksycylina z kwasem klawulanowym lub sulfametoksazol + trimetoprim) przez minimum 2 tygodnie, ale przynajmniej przez 1 tydzień po ustąpieniu objawów klinicznych zaostrzenia zmian oskrzelowo-płucnych (zwykle 2–3 tygodnie),
 - rozważ podawanie azytromycyny przez 10 dni (szczególnie jeśli pacjent otrzymywał przewlekle azytromycynę 3 razy w tygodniu),
 - u pacjentów z przewlekłym zakażeniem *Pseudomonas aeruginosa* włącz ciprofloksacynę przez 3 tygodnie (kontynuuj nebulizację z kolistyny),
 - rozważ intensyfikację zabiegów inhalacyjno-drenażowych (np. z 2 do 3 razy dziennie, włączenie beta-mimetyku i/lub glikokortykosteroidu w nebulizacji),
 - utrzymaj pozostałe zalecenia dotyczące leczenia mukowiscydozy.
6. W przypadku braku poprawy po zastosowanym leczeniu lub pogorszenia stanu ogólnego skieruj pacjenta do ośrodka specjalizującego się w leczeniu mukowiscydozy w celu wdrożenia antybiotykoterapii dożyłnej.
7. W przypadku pytań i wątpliwości skontaktuj się z ośrodkiem, pod którego opieką znajduje się pacjent.

stacie zakażenia, podczas gdy inni żadnej. Czynniki predysponujące do zakażeń grzybiczych u chorych na CF nie zostały do końca poznane. Większa częstość występowania *Aspergillus* w drogach oddechowych może być związana z bardziej agresywnym

stosowaniem antybiotyków, szczególnie podczas eradykacji *Pseudomonas aeruginosa*. Udowodniono, że zakażenie *Aspergillus* w przebiegu CF powoduje stopniowe pogarszanie funkcji płuc i pogarsza rokowanie (tab. 9).

Tabela 9. Dawkowanie leków przeciwgrzybiczych [21, 24]

Lek przeciwgrzybiczy	Droga podawania	Dawkowanie	Uwagi
itronazol	<i>p.o.</i>	< 12. roku życia: 2 × 5 mg/kg m.c. (maks. 2 × 200 mg) > 12. roku życia: 2 × 200 mg	podawać z kwaśnym napojem na pusty żołądek, ryzyko supresji kory nadnerczy w połączeniu z glikokortykosteroidami (także wziewnymi)
worikonazol	<i>p.o.</i>	2.–11. roku życia: 2 × 9 mg/kg m.c. (maks. 350 mg) 12.–14. roku życia: < 50 kg: 2 × 9 mg/kg m.c. (maks. 350 mg) > 50 kg: 2 × 400 mg (1. doba), następnie 2 × 200 mg (maks. 2 × 300 mg) > 15. roku życia: < 40 kg: 2 × 200 mg (1. doba), następnie 2 × 100 mg (maks. 2 × 150 mg), > 40 kg: 2 × 400 mg (1. doba), następnie 2 × 200 mg (maks. 300 mg)	podawać na pusty żołądek; należy monitorować funkcję wątroby i morfologię; ze względu na reakcję fotowrażliwości konieczna ochrona przed słońcem; ryzyko supresji kory nadnerczy u osób leczonych glikokortykosteroidami (również wziewnymi)
amfoterycyna (Fungizone) – w przewlekłej aspergiliozie płucnej	<i>i.h.</i>	< 10. roku życia: 2 × 5 mg > 10. roku życia: 2 × 10 mg	maksymalnie 1 mg/kg m.c./dobę, nie więcej niż 2 × 25 mg; należy rozcieńczyć 50 mg w 10 ml wody do iniekcji; aby uzyskać dawkę 5 mg, należy odciągnąć 1 ml tego roztworu i kolejny raz rozcieńczyć w 2 ml wody do iniekcji (minimalna objętość roztworu do nebulizacji – 3 ml); pozostała część leku powinna być przechowywana w lodówce

p.o. – doustnie, *i.h.* – wziewnie

Powikłania nieinfekcyjne choroby oskrzelowo-płucnej

Krwiopłucie

Krwiopłucie to częste powikłanie CF, szczególnie u starszych pacjentów z zaawansowaną chorobą oskrzelowo-płucną [34]. Związane jest z przewlekłym zakażeniem i zapaleniem dróg oddechowych, powodujących hipertrofię tętnic oskrzelowych i tworzenie ziarniny. Naczynia te łatwo ulegają uszkodzeniu np. podczas kaszlu. Zwykle krwawienie pochodzi z tętnic oskrzelowych. Krwiopłucie zawsze należy różnicować z krwawieniem z przewodu pokarmowego, w tym z żyłaków przetyku, szczególnie u pacjentów z marskością wątroby i cechami nadciśnienia wrotnego.

Małe krwiopłucie, kiedy w plwocinie pojawiają się pojedyncze żyłki krwi, zwykle nie ma dużego znaczenia klinicznego i pacjent może być leczony ambulatoryjnie (tab. 10). Ze względu na często towarzyszące PEX należy rozpocząć antybiotykoterapię doustną zgodnie z wynikami posiewu plwociny/wymazu z gardła. Pomocniczo stosowany jest etamsylat (Cyclonamine 500 mg 3–4 razy/dobę; u dzieci 250 mg 3–4 razy na dobę) i kwas traneksamowy (Exacyl 20 mg/kg m.c./dobę w 2–3 dawkach) lub kwas aminokapronowy (EACA) [19].

Pacjent z umiarkowanym (większym niż strużki krwi, a mniejszym niż 250 ml/dobę) lub dużym krwiopłuciem zawsze powinien być skierowany do szpitala. Duże krwiopłucie definiuje się jako utratę 250 ml krwi w ciągu doby lub 100 ml/dobę przez 3–7 dni. Występuje ono u ok. 7% starszych pacjentów i wiąże się zwykle z PEX.

Duże krwawienie jest zawsze stanem zagrożenia życia. Może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych, hipotensji, niewydolności oddechowej, ciężkiego PEX i niedokrwistości. Utrzymywanie się

masywnego krwiopłucia pomimo leczenia objawowego stanowi wskazanie do embolizacji tętnic oskrzelowych lub resekcji miąższu płucnego [34]. Masywne krwiopłucie jest złym czynnikiem prognostycznym zwiększającym śmiertelność.

Odma opłucnowa

Częstość występowania odmy opłucnowej jako powikłania choroby oskrzelowo-płucnej w przebiegu CF wzrasta z wiekiem pacjentów. Odma opłucnowa rozpoznawana jest u nastolatków i osób dorosłych ze znacznym uszkodzeniem miąższu płucnego. Spowodowana jest zwykle pęknięciem pęcherza rozedmowego leżącego podopłucnowo. Jej wystąpienie wiąże się ze złym rokowaniem – częstszymi hospitalizacjami i wzrostem wskaźnika śmiertelności. Dodatkowo odma opłucnowa w przebiegu CF często nawraca. U ponad 50% pacjentów leczonych z powodu odmy opłucnowej występuje przynajmniej jeden epizod nawrotu, dlatego u każdego pacjenta z nagłym bólem w klatce piersiowej i dusznością, który w przeszłości przeżył odmę opłucnową, należy wykonać RTG klatki piersiowej.

Odma opłucnowa występuje częściej u pacjentów:

- starszych (średnia wieku 22 lata),
- z ciężką chorobą oskrzelowo-płucną ($FEV_1 < 40\%$ wartości należnej),
- z zakażeniem dróg oddechowych – *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus fumigatus*,
- z gastrostomią odżywczą,
- z zewnątrzwydzielniczą niewydolnością trzustki,
- z ABPA,
- z masywnym krwiopłuciem [34].

Nasilenie objawów klinicznych odmy opłucnowej może być bardzo różne. Od przebiegu bezobjawowego w małych odmach opłucnowych do takich

Tabela 10. Postępowanie w przypadku małego krwiopłucia

1. Zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego:
 - przebiegu mukowiscydozy (szczególnie zaawansowania choroby oskrzelowo-płucnej), jej powikłań (marskość wątroby i nadciśnienie wrotne) i chorób towarzyszących,
 - stosowanych leków, w tym aspiryny, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, pochodnych penicylin, które mogą nasilać krwiopłucie i powinny być natychmiast odstawione.
2. Ostrożne kontynuowanie fizjoterapii, by ułatwić oczyszczanie dróg oddechowych – należy jednak unikać stosowania dodatkowego ciśnienia w klatce piersiowej, gwałtownych manewrów oddechowych, wysiłku pacjenta.
3. Włączenie celowanej antybiotykoterapii doustnej (zgodnie z wynikami ostatnich posiewów plwociny/wymazu z gardła).
4. Suplementacja witaminą K.
5. W małym krwiopłuciu można stosować etamsylat (Cyclonamine 500 mg 3–4 razy na dobę; u dzieci 250 mg 3–4 razy na dobę) i kwas traneksamowy (20 mg/kg m.c./dobę w 2–3 dawkach, maks. 1,5 g 3 razy dziennie) lub kwas aminokapronowy [19].
6. W przypadku nasilenia się krwiopłucia czy pogorszenia stanu ogólnego konieczne jest natychmiastowe skierowanie pacjenta do szpitala [34].

nasilonych objawów, jak sinica, bladeść powłok skórnych, nasilająca się duszność, wysiłek oddechowyy czy ból w klatce piersiowej, któremu w przebiegu dużych odm opłucnowych często towarzyszy nasilony niepokój i lęk. W odmie prężnej może występować tachykardia i spadek ciśnienia tętniczego. W badaniu przedmiotowym uwagę zwraca zmniejszenie ruchomości klatki piersiowej, nadmiernie jawny odgłos opukowy i ściszenie szmeru pęcherzykowego po stronie odmy.

Konieczne jest wykonanie RTG klatki piersiowej w projekcji tylnio-przedniej (PA) w celu oceny wielkości i umiejscowienia odmy [34]. Każda odma opłucnowa u chorego na CF jest wskazaniem do przyjęcia do szpitala.

Niewydolność płuc

Pomimo poprawy leczenia i wydłużenia czasu przeżycia chorych na CF w ostatniej dekadzie, nadal dochodzi do progresji zmian oskrzelowo-płucnych i rozwoju niewydolności oddechowej. Niewydolność tego typu stanowi następstwo upośledzenia wymiany gazowej w płucach w aspekcie natleniania i/lub usuwania dwutlenku węgla. Ostra niewydolność oddechowa może wystąpić w przebiegu PEX, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną chorobą płuc. Rozwój przewlekłej niewydolności oddechowej jest naturalną konsekwencją przebiegu CF, ma przewlekły i nieodwracalny przebieg prowadzący do śmierci. Wymaga przewlekłego leczenia tlenem, czasami nieinwazyjnej lub w wyjątkowych przypadkach inwazyjnej wentylacji mechanicznej.

Niewydolność płuc można podzielić na dwa typy na podstawie badania gazometrycznego krwi tętnicznej:

- postać hipoksemiczna:
 - » $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ ($< 8 \text{ kPa}$),
 - » prawidłowe lub obniżone PaCO_2 .

Chory wymaga zakwalifikowania do domowego leczenia tlenem zgodnie z poniższymi kryteriami:

- » $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mm Hg}$ lub
- » $\text{PaO}_2 = 55\text{--}60 \text{ mm Hg}$ i spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów:
 - radiologiczne cechy nadciśnienia płucnego,
 - elektrokardiologiczne cechy przerostu prawej komory serca,
 - poliglobulia ($\text{Ht} > 55\%$) [7];
- postać hipoksemiczno-hiperkapniczna:
 - » $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$,
 - » $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mm Hg}$ (6 kPa).

W leczeniu niewydolności oddechowej korzystne może być stosowanie wentylacji nieinwazyjnej (*non-invasive mechanical ventilation* – NIV) w systemie

BIPAP (*bilevel positive airway pressure* – dwupoziomowe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych). Ma ono na celu obniżanie ciśnienia parcjalnego CO_2 oraz poprawę skuteczności fizjoterapii (zmniejsza wysiłek oddechowy, ułatwia ewakuację wydzieliny, stabilizuje czynność płuc i zwiększa wydolność wysiłkową). U chorych z całkowitą niewydolnością oddechową należy szczególnie uważnie kontrolować przepływ tlenu i odpowiednio go redukować, by nie dopuścić do zwiększenia kumulacji CO_2 oraz depresji ośrodka oddechowego. Pacjenci wymagający NIV pozostają zwykle pod opieką domowego ośrodka wentylacji mechanicznej. U części z nich NIV stanowi „pomost do transplantacji płuc” [24].

Niedożywienie

Mukowiscydoza jest związana ze złym stanem odżywienia wynikającym bezpośrednio z następstw mutacji w genie *CFTR* oraz pośrednio z większego zapotrzebowania kalorycznego, strat energetycznych, zwiększonego obrotu niezbędnych kwasów tłuszczowych EFA (*essential fatty acids*) oraz zmniejszonego spożycia i wchłaniania składników odżywczych [8, 9, 35–37]. U dzieci zły stan odżywienia prowadzi do zahamowania wzrostu i rozwoju [38], wpływa również na czynność mięśni oddechowych, zmniejsza tolerancję wysiłku i prowadzi do zaburzeń odporności. Niedożywienie pogarsza przebieg choroby oskrzelowo-płucnej, jakość życia i skraca przewidywany czas przeżycia [39].

Patofizjologia niedożywienia w przebiegu CF jest bezpośrednio związana z niedoborem kalorii w stosunku do potrzeb. Wynika to z kombinacji wielu czynników: strat energii, wysokiego zapotrzebowania kalorycznego, a także niewystarczającego spożycia składników odżywczych [8].

Chociaż stan odżywienia chorych na CF poprawił się znacząco w ciągu ostatnich dwóch dekad, odpowiednie postępowanie żywieniowe nadal pozostaje poważnym problemem [40]. Dzieci, u których rozpoznano CF ustalono w toku badań przesiewowych (CF NBS), uzyskują korzyść z wczesnej interwencji żywieniowej w postaci minimalizacji niedoborów żywieniowych i osiągnięcia lepszych wyników leczenia.

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki

Główną przyczyną niedożywienia chorych na CF jest zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki (*pancreatic insufficiency* – PI) występująca u 85–90% pacjentów [41]. Jej objawem jest niedobór enzymów trawiennych (wydzielanie poposiłkowe $\leq 10\%$ normy) powodujący zaburzenia trawienia i wchła-

Tabela 11. Zalecenia dotyczące suplementacji enzymami trzustkowymi (PERT) [25]

1. Suplementację enzymami trzustkowymi zaleca się u wszystkich pacjentów z objawami zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki.
2. Dawkowanie zależy przede wszystkim od wieku pacjenta i zawartości tłuszczu w diecie.
3. Zaleca się monitorowanie wzrastania i/lub stanu odżywienia w regularnych odstępach czasu w celu określenia właściwego poziomu suplementacji, kontrole podczas każdej wizyty w poradni u niemowląt, co 3 miesiące u starszych dzieci i nastolatków oraz co 6 miesięcy u dorosłych.

niania [42]. Niewydolność tego typu rozpoznaje się na podstawie niskiego stężenia trzustkowej elastazy 1 w kale ($< 100 \mu\text{g/g}$ kału) [24, 41]. U chorych na CF wartości elastazy wynoszą zwykle poniżej $15 \mu\text{g/g}$ kału [24]. Suplementacja enzymami trzustkowymi nie wpływa na wynik badania. Czynność enzymów trzustkowych i skuteczność suplementacji enzymami trzustkowymi (*pancreatic enzyme replacement therapy* – PERT) można oszacować podczas 3-dniowego bilansu tłuszczowego z oceną spożycia tłuszczu w diecie i wydalania w kale.

Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki rozwija się najczęściej w 1. roku życia [27]. Jest główną przyczyną braku przyrostu masy ciała i biegunek tłuszczowych. Z powodu niedoboru lipazy ponad 80% tłuszczu jest wydalane z kałem [41]. U pacjentów, którzy początkowo mają wydolną trzustkę (*pancreatic sufficiency* – PS), PI może rozwinąć się z czasem w przebiegu postępującego jej uszkodzenia. Dlatego u pacjentów z PS zaleca się coroczne badanie kału oceniające stężenie trzustkowej elastazy 1.

U pacjentów z PI jak najwcześniej należy rozpocząć suplementację preparatami enzymów trzustkowych i witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach, przy czym ich podaż należy monitorować (tab. 11). Wskazane są regularne kontrole stanu odżywienia, określenie zapotrzebowania na PERT i odpowiednie leczenie [1].

Postępowanie żywieniowe

Celem leczenia żywieniowego u chorych na CF jest utrzymanie prawidłowego stanu odżywienia, zapobieganie niedożywieniu oraz jego leczenie [19]. Wysokokaloryczna, bogatotłuszczowa dieta z suplementacją enzymami trzustkowymi i podaż witamin rozpuszczalnych w tłuszczach zostały uznane za standard opieki żywieniowej w CF [9]. Nowsze badania zalecają ponadto zwiększenie spożycia białka w celu utrzymania prawidłowej masy ciała i poprawy długoterminowych wyników leczenia [43]. Podobnie sugeruje się zwiększone spożycie EFA (np. kwasu linolowego) w celu poprawy stanu odżywienia i czasu przeżycia pacjentów [44]. Obecne rekomendacje żywieniowe zalecają u dzieci

chorych na CF dietę wysokokaloryczną, dostarczającą 110–200% zapotrzebowania kalorycznego zdrowych rówieśników, w tym ok. 35–40% energii z tłuszczów, 20% z białek i 40–45% z węglowodanów, z zachowaną równowagą między spożyciem białek i tłuszczów [35, 38, 39]. Większość pacjentów nie jest w stanie pokryć zapotrzebowania kalorycznego, stosując jedynie odpowiednią dietę – wymagają oni dodatkowo podawania wysokokalorycznych odżywek, których skład jest dostosowany do wieku i preferencji pacjenta (np. Fortimel Max, Nutridrink).

Zgodnie z zaleceniami ESPEN-ESPGHAN-ECFS postępowanie żywieniowe powinno być rozpoczęte jak najwcześniej po rozpoznaniu CF, a następnie regularnie kontrolowane. Konieczna jest równoczesna edukacja rodziny i pacjenta. W pierwszych miesiącach życia zalecane jest wyłączne karmienie piersią; jeśli nie jest ono możliwe, należy włączyć mieszanki modyfikowane [39]. Za szczególnie wskazane należy uznać preparaty mleczne przeznaczone dla chorych na CF (Milupa Cystilac) [19].

Żywienie enteralne

Zgodnie ze strategią interwencji żywieniowych w CF, jeśli mimo stosowania zachowawczych metod leczenia nie udaje się osiągnąć prawidłowego stanu odżywienia, należy rozważyć metody inwazyjne (żywienie do- i pozajelitowe) [19, 39]. Żywienie enteralne może być prowadzone za pomocą zgłębnika nosowo-żołądkowego lub gastrostomii (przezskórna endoskopowa gastrostomia – PEG). Rodzaj i czas rozpoczęcia żywienia enteralnego warunkuje stan pacjenta i jego preferencje. Żywienie przez gastrostomię jest zwykle zalecane u chorych, u których planowane jest długotrwałe leczenie. Pacjenci są kwalifikowani do programu domowego leczenia dojelitowego. Żywienie przez gastrostomię umożliwia przyrost masy ciała, poprawę stanu odżywienia i przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej [39].

Minerały, pierwiastki śladowe i witaminy

Pacjenci z CF mają większe niż osoby zdrowe zapotrzebowanie na sól (chlorek sodu), wapń, żelazo, cynk i selen, co jest konsekwencją zwiększonego

pocenia się, zaburzeń wchłaniania jelitowego i przewlekłego stanu zapalnego [39]. Ich suplementacja jest uzależniona od wieku i stanu klinicznego pacjenta, wyników badań oraz spożycia w diecie [45].

Suplementacja chlorkiem sodu

Mutacje genu *CFTR* powodują zaburzenia transportu jonów, czego rezultatem jest utrata płynów i jonów sodu przez gruczoły zewnątrzwydzielnicze (potowe, błony śluzowej oskrzeli, układu pokarmowego, trzustki, ślinowe i łzowe). Niskie spożycie NaCl w diecie niemowląt i małych dzieci wraz ze stałą utratą z potem i przez przewód pokarmowy sprzyja wystąpieniu zaburzeń elektrolitowych [44]. Zawartość sodu w mleku kobiecym jest niska (< 7 mmol/l), tak jak i w innych pokarmach przeznaczonych dla niemowląt. Rekomendacje ESPEN-ESPEGHAN-ECFS zalecają rutynową suplementację sodem u wszystkich niemowląt z CF do maksymalnej dawki 4 mmol/kg m.c./dobę [39]. Należy indywidualnie dostosować podaż sodu do wieku, stanu klinicznego pacjenta, klimatu i nasilenia strat związanych m.in. z nadmiernym poceniem, np. podczas wysiłku fizycznego lub infekcji. W większości przypadków suplementacja 1–2 mmol/kg m.c./dobę jest wystarczająca. W zaleceniach żywieniowych należy uwzględnić wszystkie źródła podaży NaCl (np. Milupa Cystilac). Roztwór 10% NaCl powinien być podawany doustnie w małych porcjach w ciągu dnia, może być rozpuszczony w wodzie lub mleku.

Alkalozą metaboliczną z hiponatremią i hipochloremią

Niemowlęta z CF są szczególnie podatne na odwodnienie z hiponatremią, hipochloremią i alkalozą metaboliczną, czyli na pojawienie się rzekomego zespołu Barttera (*pseudo-Bartter syndrome* – PB) [46]. Ostra lub przewlekła alkalozą metaboliczną może wystąpić jako początkowy objaw CF lub jej powikłanie, zwykle występujące u niemowląt i dzieci, rzadko u dorosłych.

Częstość występowania tych zaburzeń u pacjentów do 19. roku życia szacuje się nawet na 12–16% w Turcji i Hiszpanii, gdzie gorący klimat może sprzyjać odwodnieniu. W Polsce do wystąpienia alkalozy dochodzi rzadziej – narażone są na nią szczególnie w miesiącach letnich niemowlęta i dzieci młodsze, u których nie jest prowadzona systematyczna suplementacja NaCl. Zaburzeniom tym sprzyjają również infekcje przebiegające z gorączką, tachypnoe, zaburzenia wodno-elektrolitowe (wymioty, biegunka) oraz utrata płynów przez stomię [36].

Objawami PB mogą być:

- utrata apetytu,
- apatia, senność,
- ubytek masy ciała,
- nasilające się cechy odwodnienia,
- objawy towarzyszące, np. PEX (gorączka, kaszel, duszność).

W przypadku wystąpienia łagodnych objawów alkalozy metabolicznej na postępowanie lecznicze składa się doustna podaż płynów z uzupełnieniem jonów Na, Cl, K oraz częste ambulatoryjne kontrole lekarskie. Wskazane jest oznaczenie stężenia jonów i wykonanie gazometrii w celu oceny niedoboru elektrolitów i zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej.

W przypadku ciężkich zaburzeń wodno-elektrolitowych, ze współistniejącymi wymiotami, towarzyszącą infekcją, szczególnie niemowlęta i małe dzieci powinny być szybko kierowane do szpitala w celu leczenia dożylnego.

Niedrożność smółkowa

Niedrożność smółkowa (*meconium ileus* – MI) występuje u ok. 15% noworodków z CF. Charakteryzuje się całkowitą niedrożnością jelit z powodu nagromadzenia smółki. Noworodek w ciągu pierwszych 24–48 godzin życia nie oddaje stolca, obserwuje się wzdęcie i zwiększenie obwodu brzucha, wymioty, niepokój lub apatię [19]. Może dojść do wystąpienia ciężkich powikłań w postaci perforacji ściany jelita i smółkowego zapalenia otrzewnej. Dawniej występowanie MI wiązało się z wysoką śmiertelnością. Obecnie wskaźniki przeżycia są takie same dla dzieci z MI i bez MI [47]. Leczenie chirurgiczne polega na resekcji fragmentu jelita krętego z wyłonieniem stomii. Z czasem odtwarzana jest ciągłość przewodu pokarmowego – w zależności od stanu pacjenta, występowania powikłań oraz doświadczenia ośrodka chirurgicznego.

Należy pamiętać, że u noworodków z MI stężenie immunoreaktywnego trypsynogenu (IRT) jest często prawidłowe. Wysyłając bibułę przesiewową, oddział chirurgiczny powinien poinformować ośrodek prowadzący badania przesiewowe o wystąpieniu MI u dziecka. Niedrożność smółkowa stanowi bezwzględne wskazanie do wykonania badania molekularnego niezależnie od wyniku IRT [19].

Choroba refluksowa przełyku

Częstość występowania choroby refluksowej przełyku (*gastro-esophageal reflux disease* – GERD) w CF szacuje się na 6–20% [48]. Czynnikiem ryzyka są

leki, fizjoterapia, zaostrzenie zmian oskrzelowo-płucnych i wyniszczenie [19]. Choroba refluksowa przełyku sprzyja progresji choroby oskrzelowo-płucnej poprzez wpływ na nasilenie kaszlu, pogorszenie funkcji płuc i progresję zmian radiologicznych [49]. Leczenie, choć typowe, trwa zwykle dłużej i jest mniej skuteczne. Zalecane dawkowanie leków w GERD:

- ranitydyna: 1.–6. miesiąc życia: 1 mg/kg m.c. 3 razy na dobę (maks. 3 mg/kg m.c. 3 razy/dobę), > 6. miesiąca życia: 2–4 mg/kg m.c. 2 razy na dobę (maks. 150 mg 2 razy/dobę),
- omeprazol: 0,4–0,7 mg/kg m.c. 2 razy/dobę (maks. 40 mg/dobę) [3].

Zespół dystalnej niedrożności jelit

Zespół dystalnej niedrożności jelit (*distal intersinal obstruction syndrome* – DIOS) to częste powikłanie CF. Częstość występowania DIOS w populacji dziecięcej szacuje się na ok. 8% [24]. Patofizjologia zaburzeń nie została do końca poznana. Zaleganie kału w okolicy krętniczo-kątniczej prowadzi do częściowej niedrożności jelit, wzdęć i bólu brzucha, najczęściej zlokalizowanego w prawym dolnym kwadrancie. Objawy rozwijają się stopniowo. Przebieg jest bezgorączkowy. Podczas badania przedmiotowego w prawym dole biodrowym wyczuwalne są masy kałowe [19].

W przebiegu DIOS stwierdza się następujące objawy kliniczne [24]:

- ostry, kolkowy ból brzucha zlokalizowany w okolicy okołopępkowej lub prawym dolnym kwadrancie,
- wymioty, często podbarwione żółcią,
- wzdęcia brzucha,
- biegunka (rzadko),
- w badaniu przedmiotowym – masy kałowe wyczuwalne w prawym dolnym kwadrancie brzucha,
- w przeglądowym zdjęciu RTG jamy brzusznej – poziomy płynu w jelicie cienkim.

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić: zaparcie (najczęściej), zrosty po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, zapalenie wyrostka robaczkowego, wgłobienie, skręt, kolonopatię włóknjącą, choroby dróg żółciowych lub pęcherzyka żółciowego, ostre zapalenie trzustki, zakażenie dróg moczowych.

Rozpoznanie DIOS ustala się zwykle na podstawie wywiadu, objawów klinicznych oraz wyniku zdjęcia przeglądowego jamy brzusznej. W postępowaniu diagnostycznym może być pomocne wykonanie następujących badań:

- morfologia, stężenie amylazy, badania czynności wątroby,
- badanie ogólne moczu,
- USG jamy brzusznej [3].

Postępowanie ambulatoryjne:

- właściwe nawodnienie – jest kluczowe w leczeniu DIOS, w przypadku towarzyszących wymiotów i niemożności nawadniania doustnego, szczególnie najmłodszy pacjenci powinni być kierowani do szpitala w celu nawadniania drogą dożylną,
- prawidłowe spożycie soli kuchennej lub roztworu 10% NaCl,
- acetylocysteina – należy podawać doustnie z dużą ilością płynów (stężenie 50 mg/ml), zalecane dawkowanie u dzieci:
 - » 1. miesiąc życia do 2. roku życia: 0,4–3 g,
 - » 2.–7. roku życia: 2–3 g,
 - » > 7. roku życia: 4–6 g;
- doustne leki przeczyszczające (np. laktuloza) należy podawać początkowo w dawce:
 - » 1.–5. roku życia: 5 ml 2 razy/dobę,
 - » 5.–10. roku życia: 10 ml 2 razy/dobę,
 - » > 10. roku życia: 15–20 ml 2 razy/dobę,
 następnie dawkę należy dostosować do stanu pacjenta oraz odpowiedzi klinicznej i kontynuować leczenie przez 6–12 miesięcy,
- wlewki doodbytnicze z płynów wieloelektrolitowych lub hiperosmolarnych środków kontrastowych,
- prawidłowe dawkowanie enzymów trzustkowych,
- odpowiednia podaż błonnika w diecie.

Pacjenci z nasilonymi objawami klinicznymi, wymiotami i cechami odwodnienia powinni być kierowani do szpitala. Zwykle leczenie objawowe jest wystarczające. W rzadkich przypadkach wykonuje się zabieg chirurgiczny. Może on obejmować laparotomię, enterostomię lub nawet resekcję jelita [24].

Cukrzyca w przebiegu mukowiscydozy

W przypadku cukrzycy w przebiegu CF (*CF-related diabetes* – CFRD) patomechanizm rozwoju zmian jest złożony i obejmuje postępujące uszkodzenie komórek wysp trzustkowych, prowadzące zarówno do niedoboru insuliny, jak i glukagonu, oraz zmienianą insulinooporność. Dodatkowo rozwojowi cukrzycy sprzyjają: konieczność stosowania wysokokalorycznej diety, zaburzenia jelitowe, zmieniona motoryka jelit i choroba wątroby. Wysokie glikemie ułatwiają kolonizację bakteryjną w płucach. Cukrzyca

w przebiegu CF niekorzystnie wpływa na przebieg choroby oskrzelowo-płucnej i zwiększa ryzyko zgonu, dlatego u wszystkich pacjentów z CF ≥ 10 . roku życia zaleca się coroczne badanie przesiewowe w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy [39].

Cukrzyca w przebiegu CF może wystąpić w każdym wieku, również u niemowląt, ale częstość jej występowania wzrasta z wiekiem. Rozpoznawana jest u 5%, 13% i ponad 50% pacjentów w odpowiednich grupach wiekowych: 10–14 lat, 15–19 lat i powyżej 40. roku życia [50]. W przebiegu CF wraz z narastającym niedoborem insuliny dochodzi do postępujących zaburzeń tolerancji glukozy – od nieokreślonych zaburzeń tolerancji glukozy (*indeterminate* – INDET) przez nieprawidłową tolerancję glukozy (*impaired glucose tolerance* – IGT) aż do jawnej cukrzycy.

Początkowo CFRD przebiega zwykle z prawidłową glikemią na czczo – hiperglikemia na czczo rozwija się z czasem. Kontrolne glikemie mogą być zmienne i zależą od przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej, ostrych i przewlekłych zakażeń czy stosowanych leków. Większość pacjentów nie prezentuje objawów klinicznych cukrzycy w czasie rozpoznania, choć u niektórych objawy mogą się rozwinąć podstępnie. Występowanie kwasicy metabolicznej jest rzadkie.

Badania przesiewowe w kierunku zaburzeń tolerancji glukozy powinny być przeprowadzane corocznie na podstawie OGTT u pacjentów ≥ 10 . roku życia, u których nie rozpoznano cukrzycy. Nie zaleca się stosowania oznaczania HbA_{1c} jako badania przesiewowego w kierunku CFRD [51].

Pacjenci z rozpoznaną CFRD powinni pozostawać pod opieką diabetologa doświadczonego w leczeniu cukrzycy i CF. Leczeniem z wyboru jest insulinoterapia, która powinna być dostosowana do postępowania żywieniowego w CF. Nie zaleca się doustnych leków przeciwcukrzycowych [50]. Konieczna jest edukacja pacjenta i jego rodziny dotycząca dalszego leczenia żywieniowego, kontroli glikemii, stosowania insulinoterapii oraz rozpoznawania i leczenia objawów hipoglikemii. Pacjenci powinni być monitorowani zarówno pod względem kontroli glikemii (zaleca się oznaczanie HbA_{1c}), stanu odżywiania, jak i ryzyka powikłań cukrzycy.

Choroby wątroby w przebiegu mukowiscydozy

Choroby wątroby w przebiegu CF (*CF-related liver disease* – CFLD) są rozpoznawane u 27–35% pacjentów. U ok. 5–10% chorych wielozrazikowa marskość

wątroby występuje już w pierwszej dekadzie życia. U większości z nich po kilku latach rozwijają się objawy nadciśnienia wrotnego z powikłaniami, głównie w postaci krwawień z żyłaków przełyku. Niewydolność wątroby występuje zazwyczaj później, najczęściej już w wieku dorosłym. Marskość wątroby jest najważniejszą pozapłucną przyczyną zgonów – odpowiada za 2,5% zgonów chorych na CF [51].

Szerokie spektrum chorób wątroby i dróg żółciowych u pacjentów z CF obejmuje typowe zmiany spowodowane defektem białka CFTR, uszkodzenia o jatrogennym pochodzeniu, a także zmiany w przebiegu chorób pozawątrobowych (tab. 11).

W zapobieganiu stłuszczeniu wątroby i rozwojowi innych powikłań hepatologicznych CF kluczową rolę odgrywa ich wczesne rozpoznanie. Rozwój stłuszczenia wątroby może we wczesnej fazie przebiegać bezobjawowo, dlatego zaleca się coroczne badania przesiewowe w kierunku chorób wątroby w celu wykrycia zaburzeń przed wystąpieniem objawów klinicznych. Wskazane jest wykonanie testów laboratoryjnych oceniających czynność wątroby (ASPAT, ALAT, GGTP, ALP, PT, PLT) oraz badań ultrasonograficznych jamy brzusznej. Na wystąpienie CFLD mogą wskazywać co najmniej dwa z następujących zaburzeń: nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym (np. hepatomegalia), utrzymujące się nieprawidłowe wykładniki czynności wątroby (np. ASPAT, ALAT, GGTP powyżej wartości prawidłowych w przynajmniej 3 oznaczeniach przez 12 miesięcy, po wykluczeniu innych przyczyn) i zmiany patologiczne w badaniu ultrasonograficznym.

Podawanie kwasu ursodeoksycholowego może zatrzymać lub spowolnić postęp CFLD. Zaleca się rozpoczęcie leczenia jak najszybciej po ustaleniu rozpoznania. Kwas ursodeoksycholowy stosuje się u wszystkich pacjentów z powikłaniami wątrobowymi i żółciowymi w dawce początkowej 20 mg/kg m.c./dobę przynajmniej w 2 dawkach podzielonych ze względu na zaburzenia wchłaniania jelitowego. Istotnym elementem terapii jest poprawa stanu odżywienia. Należy uwzględnić zwiększone zapotrzebowanie energetyczne spowodowane zaburzeniami wchłaniania i trawienia, a także wzrostem spoczynkowego wydatku energetycznego. W przypadku braku możliwości dostarczania odpowiedniej ilości pożywienia drogą doustną powinno się rozważyć metody inwazyjne, np. założenie PEG (patrz powyżej). Jak u wszystkich chorych na CF, niezbędna jest suplementacja witaminami rozpuszczalnymi

w tłuszczach, szczególnie u pacjentów z cholestażą. U chorych z żylakami przełyku przeciwwskazane jest podawanie preparatów kwasu salicylowego i NLPZ.

Wszyscy pacjenci z CFLD powinni być pod opieką ośrodka hepatologicznego doświadczonego w leczeniu CF. Wymagają oni corocznych badań oceniających rozwój marskości wątroby, nadciśnienia wrotnego lub niewydolności wątroby.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych oraz polipowatość nosa i zatok w mukowiscydozie

Patogeneza powikłań laryngologicznych obejmuje błędne koło zmian w przebiegu CF: zaburzenia klimatu śluzowo-rzęskowego, przewlekły stan zapalny oraz przewlekłe zakażenie dróg oddechowych patogenną florą bakteryjną. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (*chronic sinusitis* – CRS) często przebiega z polipowatością nosa i zatok (*nasal polyposis* – NP). Częstość występowania tych zaburzeń wzrasta z wiekiem. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych rzadko rozwija się u dzieci > 4. roku życia, ale niemal u wszystkich dorosłych pacjentów. Rozwój NP obserwuje się już w 8.–10. roku życia i dotyczy ok. 40% chorych po 18. roku życia [24].

W zdrowej populacji pediatrycznej rozpoznanie NP ustalone jest bardzo rzadko i zawsze wymaga diagnostyki w kierunku CF.

Zarówno CRS, jak i NP przebiegają zazwyczaj bezobjawowo. Objawy kliniczne występują tylko u ok. 1% dzieci, chociaż zmiany zapalne błony śluzowej zatok przynosowych stwierdza się u niemal wszystkich badanych. Obserwuje się przewlekłe bóle głowy i objawy związane z upośledzeniem drożności nosa (chrapanie, zaburzenia węchu i smaku, nieprzyjemny zapach z ust). W przypadku bardziej zaawansowanych zmian może dojść do rozwoju zespołu obturacyjnego bezdechu sennego. Przewlekły stan zapalny górnych dróg oddechowych pogarsza przebieg choroby oskrzelowo-płucnej, zwiększając liczbę zaostrzeń i hospitalizacji, dlatego konieczne jest szybkie rozpoznanie i właściwe postępowanie. Pacjenci wymagają konsultacji i opieki laryngologa doświadczonego w leczeniu chorych na CF. W diagnostyce CRS i NP badaniem z wyboru jest tomografia komputerowa. Powinna być ona wykonywana w przypadku niepowodzenia leczenia objawowego przed planowanym leczeniem chirurgicznym [3].

W leczeniu zachowawczym CRS i NP stosuje się:

- płukanie jam nosowych roztworami izo- i hipertonicznymi (3%) NaCl z dodatkiem wodorowę-

glanu sodu (NaHCO_3), siarczanu potasu (K_2SO_4) i innych jonów,

- leki miejscowe – GKS donosowe, np. flutikazon lub mometazon,
- antybiotyki (kolistyna, tobramycyna) w roztworach do płukania jam nosa lub w nebulizacji zatok w przypadku przewlekłego zakażenia dróg oddechowych *Pseudomonas aeruginosa*,
- dornazę alfa w nebulizacji zatok,
- antybiotykoterapię doustną przez 3–6 tygodni w przypadku zaostrzenia objawów klinicznych (zgodnie z antybiogramem posiewów wydzieliny z dróg oddechowych).

W przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego wdraża się leczenie chirurgiczne. Wskazania i zakres zabiegu ustalane są indywidualnie przez laryngologa. Po leczeniu operacyjnym pomimo następczego postępowania zachowawczego obserwuje się wysoką częstość nawrotów CRP i NP (60–90%) [24].

Przeszczepienie płuc oraz schyłek życia

Mukowiscydoza to choroba ogólnoustrojowa, ale o jakości i długości życia decydują zwykle zmiany w układzie oddechowym, a przyczyną śmierci w większości przypadków jest niewydolność oddechu [19]. Bardzo istotne jest dostosowanie dalszego postępowania do stanu klinicznego pacjenta i zaawansowania choroby, z uszanowaniem woli jego i rodziny. W schyłkowym stadium choroby płuc lub wątroby chorzy na CF, u których wyczerpano już możliwości leczenia zachowawczego i chirurgicznego, mogą być kierowani do ośrodków transplantacyjnych lub pod opiekę hospicjów. Pacjenci spełniający kryteria kwalifikacyjne do przeszczepienia płuc lub wątroby są przekazywani do ośrodków transplantacyjnych. Takie powikłania, jak np. niedożywienie, CFRD czy osteoporoza, nie stanowią przeciwwskazania do transplantacji, pod warunkiem że są właściwie leczone i kontrolowane [19]. Po szczegółowej ocenie wskazań i przeciwwskazań do zabiegu pacjenci są wpisywani na krajową listę oczekujących „Poltransplantu”. W okresie oczekiwania na transplantację powinni być w jak najlepszym stanie klinicznym. Stosuje się intensywne leczenie żywieniowe (w tym do- i pozajelitowe), przewlekłą antybiotykoterapię (wziewna, doustna), fizjoterapię i rehabilitację ruchową dostosowaną do stanu pacjenta, często NIV. Należy uzupełnić szczepienia ochronne, zarówno obowiązkowe, jak i zalecane (przeciw meningokokom, pneumokokom, WZW A, ospie wietrznej, coroczne

Tabela 12. „10 złotych zasad” opieki nad chorymi na mukowiscydozę [49]

1. Utrzymanie dobrego stanu odżywienia i korekta niedoborów żywieniowych.
2. Codzienna fizjoterapia klatki piersiowej.
3. Poprawa klirensu śluzowo-rzęskowego (hipertoniczny roztwór soli i dornaza alfa w nebulizacji).
4. Unikanie i wczesne leczenie pierwszorazowego zakażenia dróg oddechowych o etiologii *Pseudomonas aeruginosa*.
5. Leczenie przewlekłego zakażenia dróg oddechowych o etiologii *P. aeruginosa* (antybiotyki wziewne).
6. Wczesne, intensywne leczenie zaostrzeń zmian oskrzelowo-płucnych.
7. Leczenie przeciwwzapalne.
8. Wczesne rozpoznanie i leczenie powikłań.
9. Opieka w ośrodku specjalizującym się w leczeniu mukowiscydozy z zaplanowanymi regularnymi wizytami.
10. Ścisłe przestrzeganie wszystkich powyższych zaleceń.

szczepienie przeciw grypie), by zmniejszyć ryzyko powikłań infekcyjnych po transplantacji.

Przeszczepienie płuc nie jest metodą wyleczenia z CF, ale innym sposobem jej leczenia, obarczonym ryzykiem wielu powikłań. Po transplantacji pacjent do końca życia wymaga leczenia immunosupresyjnego, stałej opieki ośrodka transplantacyjnego, ale również kontynuacji leczenia CF. Pomimo złożoności problemów klinicznych wyniki odległe przeszczepiania płuc w CF są najlepsze w porównaniu z innymi przewlekłymi chorobami płuc. Pacjenci odnoszą największe korzyści zarówno pod względem przedłużenia życia, jak i poprawy jego jakości [48]. Zgodnie z danymi z rejestru ISHLT Międzynarodowego Towarzystwa Transplantacji Serca i Płuc (*International Society for Heart and Lung Transplantation*) mediana przeżycia chorych na CF operowanych w latach 1990–2013 jest najwyższa wśród wszystkich kwalifikowanych do przeszczepienia i wynosi 8,5 roku, a dla pacjentów, którzy przeżyli pierwszy rok po transplantacji, wzrasta do ponad 11 lat [51]. Po transplantacji pacjent pozostaje pod opieką ośrodka przeszczepiającego przy wsparciu w postępowaniu terapeutycznym ośrodka specjalizującego się w leczeniu CF.

W końcowym etapie choroby nie każdy pacjent spełnia kryteria kwalifikacyjne do transplantacji. Istnieje wiele bezwzględnych i względnych przeciwwskazań do tego zabiegu, dotyczących nie tylko stanu klinicznego, lecz także stanu psychicznego, nałogów (papierosy, alkohol, narkotyki), sytuacji socjoekonomicznej, współpracy z pacjentem i jego rodziną. Chorzy, którzy nie zostali zakwalifikowani do transplantacji płuc, powinni mieć zapewnioną właściwą opiekę w schyłkowym okresie choroby. Opieka paliatywna ma na celu poprawę jakości życia, zapobieganie cierpieniu, niesienie ulgi pacjentowi oraz wsparcie rodziny. W krańcowej niewydolności oddechowej zasadniczym celem postępowania jest zwalczanie takich objawów, jak ból, duszność, lęk, nudności, wymioty, zaburzenia łaknienia, wyniszczenie. Konieczne jest stosowanie narkotycznych leków

przeciwbólowych, leków przeciwłękowych, wsparcia w oczyszczaniu dróg oddechowych, tlenoterapii, nieinwazyjnych metod wspomagania oddychania, opieki psychologicznej. Pacjenci kierowani są pod opiekę hospicjów domowych oraz ośrodków domowej wentylacji mechanicznej.

Podsumowanie

Mukowiscydoza należy do chorób rzadkich, ale jej specyfika wymaga wielospecjalistycznego podejścia. Zgodnie ze standardami europejskimi opieka nad chorymi powinna odbywać się w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu CF, w których tworzone są zespoły wielodyscyplinarne. Współpraca tych zespołów z lekarzami POZ daje możliwość kontroli, kontynuowania i ewentualnej modyfikacji właściwego leczenia. Mamy nadzieję, że w przyszłości takie postępowanie wpłynie na poprawę stanu klinicznego i wydłużenie życia naszych pacjentów. Podsumowując rekomendacje dotyczące rozpoznawania i leczenia CF, w tabeli 12 podajemy „10 złotych zasad” opieki nad chorymi na CF.

Piśmiennictwo

1. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S i wsp. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014; 13 Suppl 1: S23-42.
2. Trust CF. UK Cystic Fibrosis Registry 2015 Annual Data Report; www.cysticfibrosis.org.uk/registryreports.
3. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K i wsp. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014; 13 Suppl 1: S3-22.
4. De Boeck K. Introduction: From the discovery of the CFTR gene in 1989 through to 2014. W: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. Bush A, Bilton D, Hodson M (red.). CRC Press Taylor and Francis Group, Boca Raton, London, New York 2016; 3-17.
5. Sanak M. Genetyka mukowiscydozy. W: Mukowiscydoza. Mazurek H (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2012; 7-18.
6. <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
7. Sobczyńska-Tomaszewska A, Ołtarzewski M, Czerska K i wsp. Newborn screening for cystic fibrosis: Polish 4 years' experience with CFTR sequencing strategy. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 391-396.

8. Culhane S, George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract* 2013; 28: 676-683.
9. Li L, Somerset S. Digestive system dysfunction in cystic fibrosis: challenges for nutrition therapy. *Dig Liver Dis* 2014; 46: 865-874.
10. Macneill SJ. Epidemiology of cystic fibrosis. W: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. Wyd. 4. Bush A, Bilton D, Hodson M (red.). CRC Press, 2016; 18-40.
11. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros* 2008; 7: 450-453.
12. Cofta S, Sands D, Skorupa W i wsp. Standardy opieki Europejskiego Towarzystwa Mukowiscydozy: wytyczne i najlepsze praktyki. *Pediatrics Polska* 2016; 91 Suppl 1: S54-58.
13. Wallis C, Simmonds NJ. Diagnosis of the symptomatic patient. W: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. Bush A, Bilton D, Hodson M (red.). CRC Press Taylor and Francis Group, Boca Raton, London, New York 2016; 141-154.
14. Wallis C. Diagnosis and presentation of cystic fibrosis. W: Kending and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Chernick V, Boat T, Wilmott R, Bush A i wsp. (red.). Wyd. 8. Saunders Elsevier, Philadelphia 2012; 763-769.
15. Milanowski A, Piotrowski R, Sands D, Zybert K. Zasadę opieki ambulatoryjnej nad chorymi z mukowiscydozą rozpoznaną podczas przesiewu noworodkowego. *Twój Mag Med* 2003; 8: 5-10.
16. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB i wsp. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153: S4-S14.
17. Sands D, Ołtarzewski M, Nowakowska A, Zybert K. Bilateral sweat tests with two different methods as part of cystic fibrosis newborn screening (CF NBS) protocol and additional quality control. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48: 358-365.
18. Conway SP, Brownlee KG, Peckham DG, Lee TWR. Cystic fibrosis in children and adults. The Leeds method of management. Revised edition 7, 2008.
19. Walkowiak J, Pogorzelski A, Sands D i wsp. Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy. *Standardy Medyczne Pediatrya* 2009; 6: 352-378.
20. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS for the Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros* 2012; 11: 461-479.
21. Mazurek H. Zajęcie układu oddechowego. W: Mukowiscydoza. Mazurek H (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2012; 19-138.
22. Faro A, Michelson PH, Ferkol TW. Pulmonary disease in cystic fibrosis. W: Kendig and Chernick's Disorders of the Respiratory Tract in Children. Wilmott RW, Boat TF, Bush A i wsp. (red.). Wyd. 8. Elsevier Saunders, Philadelphia 2012; 770-780.
23. Cohen-Cymberek M, Shoseyov D, Kerem E. Standards of care for patients with cystic fibrosis. W: Cystic Fibrosis. Mall MA, Elborn JS (red.). ERS Monogr 2014; 246-261.
24. Elborn JS, Balfour-Lynn IM, Bolton D. Respiratory disease: Infectious complications. W: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. Bush A, Bilton D, Hodson M (red.). CRC Press Taylor and Francis Group, Boca Raton, London, New York 2016; 205-220.
25. Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis Royal Brompton Hospital. Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust. Wyd. 6, 2014; www.rbht.nhs.uk/childrencf.
26. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2005 Annual data report to the center directors. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda 2006.
27. Orchard C, Bilton D. Antibiotic treatment of cystic fibrosis. W: Cystic Fibrosis. Mall MA, Elborn JS (red.). ERS Monogr 2014; 188-202.
28. Langton-Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD004197.
29. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. UK Cystic Fibrosis Trust, London 2009.
30. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S i wsp. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 91-100.
31. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD001021.
32. Morayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA i wsp. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 680-689.
33. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH i wsp. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 637-642.
34. Hodson M, Bush A. Respiratory disease: noninfectious complications. W: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. Bush A, Bilton D, Hodson M (red.). CRC Press Taylor and Francis Group, Boca Raton, London, New York 2016; 236-260.
35. Engelen MP, Com G, Deutz NEP. Protein is an important but undervalued macronutrient in the nutritional care of patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014; 17: 515-520.
36. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. *Drug Des Devel Ther* 2012; 6: 151-161.
37. Strandvik B. Fatty acid metabolism in cystic fibrosis. *Prostagl Leukot Essent Fat Acids* 2010; 83: 121-129.
38. Gaskin KJ. Nutritional care in children with cystic fibrosis: are our patients becoming better? *Eur J Clin Nutr* 2013; 67: 558-564.
39. Turck D, Braegger CP, Colombo C i wsp. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr* 2016; 35: 557-577.
40. McCormick J, Mehta G, Olesen HV i wsp. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. *Lancet* 2010; 375: 1007-1013.
41. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006; 20: 531-546.
42. DiMaggio EP, Go VL, Summerskill WH. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N Engl J Med* 1973; 288: 813-815.
43. Maqbool A, Schall JI, Gallagher PR i wsp. Relation between dietary fat intake type and serum fatty acid status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55: 605-611.
44. Gyi KM, Hodson M. Other cystic fibrosis-related diseases. W: Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis. Bush A,

- Bilton D, Hodson M (red.). CRC Press Taylor and Francis Group, Boca Raton, London, New York 2016; 372-385.
45. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products Nutrition and Allergies). Scientific opinion on dietary reference values for calcium. *EFSA J* 2015; 13: 4101e83.
 46. Sands D, Walicka-Serzysko K, Milanowski A. Alkalozja metaboliczna u dzieci chorych na mukowiscydozę. *Pediatr Pol* 2009; 84: 30-33.
 47. Plant BJ, Parkins MD. Extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. W: *Cystic Fibrosis*. Mall MA, Elborn JS (red.). *ERS Monogr* 2014; 64: 219-235.
 48. Wojarski J, Pogorzelski A, Mazurek H. Przeszczepianie płuc. W: *Mukowiscydoza*. Mazurek H (red.). *Medical Tribune Polska*, Warszawa 2012; 185-191.
 49. Moran A, Brunzell C, Cohen RC i wsp. 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: 2697-2708.
 50. Moran A, Pillay K, Becker DJ, Acerini CL. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl 20): 65-76.
 51. <http://www.isHLT.org/registries/slides.asp?slides=heart-LungRegistry>