

CO NOVÉHO V LÉČBĚ CYSTICKÉ FIBRÓZY

Cystická fibróza je jednoznačně jedním z nejčastějších život omezujících autosomálně recesivních onemocnění. Postihuje rovnoměrně obě pohlaví a je vyvolána mutací genu CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), který je nezbytný pro chloridový kanál, zajišťující právě tvorbu trávicích šťáv, potu a především hlenu. Nejčastější mutace, označovaná jako $\Delta F508$, je charakterizována jako delece 3 nukleotidů vedoucí ke ztrátě fenylalaninu v pozici 508 daného proteinu. Abnormálně tvořený hlen v plicích představuje dobré médium pro usídlení bakterií; v důsledku opakovaných infekcí (*Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* aj.) pak dochází k remodelaci plicní tkáně, což způsobuje, že přítomnou infekci lze ještě hůře eradikovat.

Dosud z neznámých důvodů mají chlapci poněkud lepší vyhlídky na předpokládanou délku života, přičemž nepochybnitelnou roli v pacientově prognóze hraje dostupnost zdravotní péče. Zatímco např. na sklonku 50. let minulého století byl medián přežití dítěte s CF přibližně šest měsíců, dnes se pohybuje v rozmezí 30 až 50 let, přičemž sami nemocní mohou žít víceméně plnohodnotný život.

LÉČEBNÉ MOŽNOSTI

Současná medicína bohužel stále nedisponuje postupy kauzální léčby cystické fibrózy, avšak má takové prostředky, které účinně mírní akutní exacerbace onemocnění a de facto tak významně oddalují dnes nezvratný fatální konec. Vzhledem ke složité povaze onemocnění je třeba, aby se na léčbě podílel tým specializovaných odborníků, včetně psychologa či sociálního pracovníka.

● **Nová antibiotika** – je zcela zřejmá skutečnost, že čím dříve se patogen v dýchacích cestách usídí natrvalo, tj. infekce perzistuje, tím méně příznivě se vyvíjí i další prognóza nemocného. Existují proto eradikační schémata pro *Pseudomonas aeruginosa*, jakým je např. kombinace ciprofloxacinu per os s inhalačně podávaným kolistinem a/nebo tobramycinem. Stejně tak se však můžeme setkat s řadou jiných antibiotik v nejrůznějších formách aplikace. Z epidemiologických studií plyne závěr, že časté intravenózní podávání antibiotik je následováno lepší prognózou. Stále častěji v odborné literatuře narážíme na práce pojednávající o možném imunomodulačním účinku některých antibiotik, jakými jsou např. makrolidy či linkosaminy. U velmi těžkých stavů mohou být s ohledem na výsledky kultivačního vyšetření nepochybně využita i jiná antibiotika, jako např. karbapenemy, linezolid, teikoplanin či vankomycin aj.

● **Vakcinace proti *Pseudomonas aeruginosa*** – nápad starý již několik desetiletí, avšak teprve nedávno se první vakcíny dostaly do klinic

MUDr. Jiří Slíva
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Cystická fibróza
(též mukoviscidóza, CF)
je dědičné onemocnění postihující
drobné exokrinní žlázký v plicích,
játrech, slinivce a střevě.
Výsledně vzniklý abnormálně
viskózní sekret je příčinou
špatného prospívání,
opakovaných plicních infekcí apod.
Typickým nálezem u novorozenců
postižených CF je mekoniový ileus.



kého testování. V rámci dosavadních studií byly získány velmi povzbudivé výsledky s ohledem na imunogenicitu vakcín, a tedy i nižší výskyt následných pseudomonádových infekcí, a to za příznivého bezpečnostního profilu. Pro ověření účinnosti však bude třeba vyčkat na výsledky větších klinických studií.

● **Mukolytika** – po mnoho let byly terapeuticky využívány N-acetylcystein (dnes je hodnocen i jeho uvažovaný antioxidační účinek) či mesna, avšak v současné době je nejrozšířenější humánní rekombinantní deoxyribonukleáza (dornáza-alfa, Pulmozym). Jedná se o inhalačně podávanou látku, která hydrolyzuje deoxyribonukleovou kyselinu (DNA) pocházející z odumřelých buněk (zejména leukocytů), které jsou přítomny ve sputu. Současně snižuje viskozitu a podporuje mukociliární clearance. Předpokládá se totiž, že právě tato DNA podporuje abnormální viskoelastické vlastnosti hlenu. Pravidelná denní aplikace výrazně omezuje pokles plicních funkcí a snižuje výskyt exacerbací infekcí, a tedy i spotřebu antibiotické léčby. Zmiňován je rovněž vliv dornázy-alfa na nižší migraci

neutrofilů, čímž tato látka nepřímo přispívá k mírnění projevů zánětu.

● **Nesteroidní antirevmatika a kortikosteroidy** – jsou často předepisovány, důkazy evidence based medicine (EBM) jsou však nejednoznačné.

● **Antiproteázy** – např. alfa₁-antitrypsin snižuje aktivitu elastázy a snižuje tvorbu prozánětlivých cytokinů.

● **Hypertonické osmolární roztoky** – přispívají ke zvýšení osmotického gradientu a modulací genu MUC5B obnovují ASL (airway surface liquid), tedy tenkou vrstvičku tekutiny bezprostředně přiléhající na řasinkový epitel. V souvislosti s jejich aplikací je popisován nižší výskyt plicních exacerbací či mírné zlepšení plicních funkcí. Podobně je možné užít též např. manitol.

● **Ovlivnění iontových kanálů** – diskutováno je využití látek blokujících apikální sodíkové kanály (např. amilorid, PS552), nebo naopak aktivujících non-CFTR chloridové kanály (MOLI 1901).

● **Denufosol** – syntetický nukleotid stimuluje ATP-aktivované purinergní receptory – vede k současné aktivaci chloridových a inhibici natriových kanálů.

● **Genová terapie** – spočívá v dopravení defektního CFTR genu do plicní tkáně, avšak účinnost je bohužel stále příliš nízká (s příslibem se výzkum nyní obrací k lentivirům jakožto možným vektorům tohoto genu). Testovány jsou však současně různé stimulatory (např. sildenafil, genistein aj.) či korektory (např. PBA, kurkumin aj.) mutovaného genu.

● Transplantace srdce a plic.

Literatura u autora

CO JIŽ JE O DANÉ PROBLEMATICE ZNÁMO:

✓ Cystická fibróza je autosomálně recesivní chronické onemocnění dané mutací genu CFTR, významně ovlivňující kvalitu života.

CO NOVÉHO PŘINÁŠÍ TENTO ČLÁNEK K DANÉ PROBLEMATICE:

✓ Do běžné praxe pozvolna pronikají nové léčebné postupy, zahrnující účinné kombinace antibiotik či látky specificky ovlivňující aktivitu sodíkových či chloridových kanálů.

✓ Na poli genové terapie se po neúspěších s náhradou genu CFTR výzkum ubírá směrem vývoje jeho účinných stimulatorů či korektorů.

