

Tab. 6. Nežádoucí účinky léčby CFTR modulátory

elevace jaterních testů	indikace k přerušení léčby CFTRm pokud jsou: ALT nebo AST > 5× horní limit normy ALT nebo AST > 3× horní limit normy a současně celk. Bil > 2× horní limit normy nebo žloutenka
elevace kreatinínů	často i > 10× horní limit normy
svědivý exantém	častěji u žen užívajících hormonální antikoncepci pozitivní efekt antihistaminik (Zyrtec) někdy nutné přechodné vysazení HAK do odeznění exantému
neurologické potíže	závratě nebo bolesti hlavy až migrenozní – vždy nutné neurologické vyšetření
GIT potíže	přechodně v úvodu terapie bolesti břicha, nechutenství ikterus / tmavá moč, nauzea, zvracení průjem hypoglykemie
respirační potíže	přechodně v úvodu terapie masivní expektorace spojená s dušností a bolestí na hrudníku infekce horních cest dýchacích, nachlazení, rýma

Tab. 7. Lékové interakce CFTR modulátorů

antimykotika	flukonazol itrakonazol ketokonazol posakonazol vorikonazol
antibiotika	klarithromycin erythromycin rifampicin rifabutin
antiepileptika	karbamazepin fenobarbital fenytoin
imunosupresiva	cyklosporin everolimus sirolimus takrolimus
perorální antidiabetika	glimepirid glipizid glyburid nateglinid repaglinid
statiny	pitavastatin rosuvastatin
další preparáty	digoxin warfarin verapamil
strava	grapefruitová šťáva třezalka lékořice

Dobrou compliance pacienta k léčbě potvrdí potní test poklesem koncentrace chloridů v potu, ale sledujeme i to, zda pacient nekouří (test kuřáctví – Smokerlyzer nebo vyšetření kotininu v moči). V neposlední řadě nás zajímá i výskyt možných nežádoucích účinků léčby, proto pravidelně kontrolujeme hodnoty jaterních testů a kreatinínů (CK). Nežádoucí účinky léčby CFTRm mohou být indikací k přerušení této léčby (Tab. 6). Důvodem ukončení léčby CFTRm je pak noncompliance k léčbě, toxikomanie (včetně zjištěného aktivního ku-

řáctví), dále rozvoj jaterního poškození (Child-Pugh třídy C), proběhlá transplantace plic či jiného solidního orgánu, hypersenzitivita na látky obsažené v léčivém přípravku, výskyt klinicky závažných nežádoucích účinků, a také prokázaný neefekt léčby. Vzhledem k tomu, že CFTRm jsou v těle metabolizovány převážně prostřednictvím cytochromu CYP3A4/5 je třeba velká obezřetnost k lékovým interakcím (Tab.7), kdy je vhodné před nasazením léků uvedených v tabulce kontaktovat lékaře CF centra či klinického farmakologa s dotazem na možné lékové interakce a nutnost úpravy dávkování zejména CFTRm (9).

Stejně jako znalost genotypu CF nemocných je nutné znát a aktivně pátrat po typu **infekce dýchacích cest pro CF typickými patogeny**. Myslíme na to, že infekční komplikace jsou hlavní příčinou všech úmrtí pacientů s CF. V dětském věku ve sputu CF nemocných nacházíme pouze fakultativně anaerobní bakterie typu *Haemophilus influenzae* a *Staphylococcus aureus*. S postupujícím věkem pacienta může docházet k nárůstu kolonizace dýchacích cest rezistentními gramnegativními patogeny *Pseudomonas aeruginosa*, komplex *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* a *Achromobacter xylosoxidans*. Při kolonizaci dýchacích cest gramnegativními patogeny vidáme častěji i záchyt netuberkulózních mykobakterií, konkrétně *Mycobacterium avium* a *Mycobacterium abscessus*. Kolonizace dýchacích cest gramnegativními aerobními patogeny je negativním prognostickým faktorem spojeným s rychlejší progresí plicního postižení a vzestupem mortality CF nemoc-

ných. Proto je naprosto zásadní prevence ve smyslu dodržování **hygienicko-epidemiologického režimu** CF nemocných a snaha zabránit přenosu infekce (resp. kolonizujícího patogenu) mezi CF pacienty navzájem (Tab. 8). Individualizovanou **léčbu cílenou dle přítomnosti a typu kolonizace dýchacích cest pro CF typickými patogeny** dělíme na léčbu eradikační při prvním záchytu daného patogenu, léčbu chronickou supresivní s cílem redukce bakteriální nálože v dýchacích cestách a léčbu plicní exacerbace (10).

Podmínkou včasného zahájení **eradikační léčby** je časté a pravidelné mikrobiologické vyšetření sputa produkovaného CF pacienty. Ideální interval vyšetření sputa (zejména u dětských a dosud nekolonizovaných pacientů) je co měsíc, nejméně však co 3 měsíce. Současné podávání CFTRm však produkci sputa minimalizuje, velká část pacientů sputum produkuje pouze v době plicní exacerbace. Ve stabilním stavu hledáme jiné možnosti vyšetření patogenů kolonizujících dýchací cesty CF nemocných. Jako ideální se jeví vyšetření indukovaného sputa. Eradikační léčbu pak zahajujeme vždy při prvním záchytu patogenu s cílem zabránit chronické kolonizaci dýchacích cest a vzniku plicní exacerbace, cíleně se snažíme o eradikaci *meticilin-rezistentních stafylokoků (MRSA)*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Mycobacterium abscessus*. U dospělých nemocných již neuvažujeme o eradikaci patogenu *Staphylococcus aureus*, jehož nosičství je i u nonCF populace v oblasti horních cest dýchacích běžné. K eradikaci *MRSA* využíváme kombinaci perorálních antibiotik (kotrimoxazol a rifampicin) spolu s lokálními antiseptiky (polyhexanid). Při prvním záchytu patogenu *Pseudomonas aeruginosa* (PA) podáváme monoterapii inhalačním tobramycinem cyklicky po 28 dnech (celkem 3 cykly). V případě, kdy nelze podat inhalační tobramycin, volíme perorální léčbu ciprofloxacinem po dobu 3–6 týdnů současně s inhalačním kolistinem po dobu 6 měsíců. Pokud není tato léčba úspěšná, indikujeme intravenózní terapii dvojkombinací protipseudomonádových antibiotik (nejčastěji ceftazidim a amikacin) po dobu 2 týdnů. K eradikaci *M. abscessus* užíváme kombinaci antibiotik a antituberkulotik – v iniciační fázi po dobu 3 týdnů až 3 měsíců podáváme i. v. imipenem + tigecyklin + amika-