

Suaugusiųjų cistinė fibrozė

ADULT CYSTIC FIBROSIS

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS

LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Cistinė fibrozė (CF) yra monogeninė paveldima liga, kuria serga 54 000 žmonių Europoje ir 32 000 JAV. CF būdinga lėtinė plaučių infekcija, kasos egzokrininis nepakankamumas, vyrų nevaisingumas, taip pat gali pasireikšti gretutinės ligos, tokios kaip su cistine fibroze susijęs cukrinis diabetas arba kepenų liga. Gydomo strategija, įskaitant mukociliarinio klirenso didinimą, plaučių infekcijų gydymą, CF transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) moduliatorių įdiegimą, prailgino žmonių, sergančių CF, gyvenimo trukmę. Taigi, pagerėjęs CF sergančiųjų išgyvenamumas lėmė, kad vis daugiau pacientų sulaukia pilnametystės. Apžvalgoje pateikiamas šiuolaikinis supratimas apie CFTR mutacijas, ligos patofiziologiją, gydymo strategiją ir CFTR moduliatorių įtaką tiek plaučių, tiek daugiasistemėms CF komplikacijoms.

Reikšminiai žodžiai: cistinė fibrozė, suaugę, diagnozė, gydymas, CFTR modulatoriai.

Summary. Cystic fibrosis (CF) is a monogenic inherited disease affecting 54,000 people in Europe and 32,000 in the United States. CF is characterized by chronic lung infection, exocrine pancreatic insufficiency, male infertility, and co-morbidities such as cystic fibrosis-related diabetes or liver disease may also occur. A management strategy including increasing mucociliary clearance, treating lung infections, and introducing CF transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators has extended life expectancy in people with CF. Improved survival rates for people with CF have meant that more patients are living into adulthood. The review presents the current understanding of CFTR mutations, disease pathophysiology, management strategy, and the impact of CFTR modulators on both pulmonary and multisystem complications of CF.

Keywords: cystic fibrosis, adults, diagnosis, management, CFTR modulators.

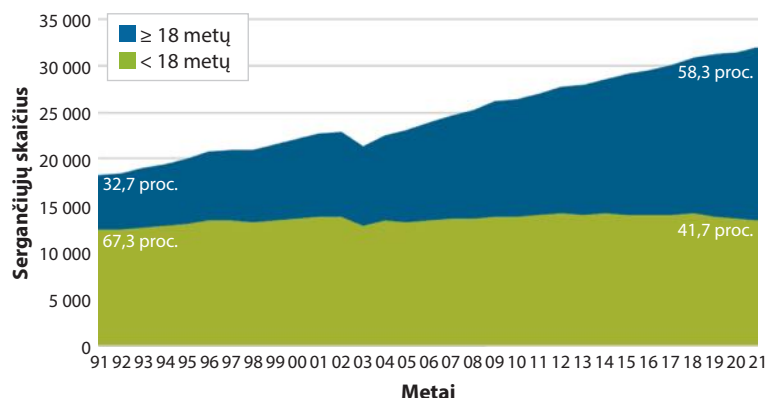
DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1232>

ĮVADAS

Cistinė fibrozė (CF) yra blogos prognozės, nuolat linkusi progresuoti liga. Ji blogina sergančiųjų gyvenimo kokybę, riboja jų pasirinkimus tiek kasdienėje veikloje, tiek planuojant šeimos gyvenimą. Vis tik nauja pastarųjų keturių dešimtmečių gydymo strategija lėmė žymų CF sergančių asmenų gyvenimo trukmės ilgėjimą. Amžiaus mediana jau viršija 50 metų, nors ligos eigą ir sunkina kylančios komplikacijos. Jei anksčiau su šia liga beveik išimtinai susidurdavo tik vaikų gydytojai, CF jau gerai žinoma ir suaugusiųjų sveikatos specialistams. Vakarų Europos šalyse ir Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) suaugusių pacientų skaičius per pastaruosius keturis dešimtmečius padidėjo daugiau nei 400 proc. ir viršija 50 proc. visų CF sergančių pacientų. 2021 m. duomenimis, JAV CF sirgo 32 000 asmenų, iš kurių 58,3 proc. buvo 18 metų amžiaus ir vyresni, kuomet 1991 m. suaugęs asmenys sudarė tik 32,7 proc. visų sergančiųjų CF (1 pav.). Europos cistinės fibrozės draugijos pacientų registro (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) duomenimis, 2021 m. Europoje sirgo 54 000 asmenų, tarp kurių 54 proc. buvo suaugusieji [1, 2].

CF yra monogeninė, vieno geno nulemta

liga, paveldima autosominiu recesyviniu būdu [3]. Šios ligos patogenezėje svarbios CF transmembraninio laidumo reguliatoriaus (CFTR) geno mutacijos. CFTR genas yra lokalizuotas 7 chromosomos ilgajame petyje, 7q31.2 srityje. Šiame gene nustatyta daugiau nei 2 000 mutacijų, kurios skirstomos į šešias klases pagal jų poveikį CFTR baltymų raiškai ir funkcijai (2 pav.). CF susergama iš abiejų tėvų paveldėjus po vieną defektyvią CFTR geno kopiją. Sergančiųjų CF patogeninio geno mutacijos perdavimo palikuonims tikimybė yra 100 proc., tačiau tai lemia defektyvaus geno mutacijos pernešimą, o ne pačią ligą. Tokie asmenys neserga CF, neturi jai būdingų klinikinių simptomų, tačiau turi pa-



1 pav. Sergančiųjų cistine fibroze skaičius 1991–2021 m. JAV [1]

Pulmonologija ir alergologija

kitusį CFTR geno alelį vienoje 7 chromosomoje. Jei abu partneriai yra patogeninių geno mutacijų nešiotojai, tuomet tikimybė susilaukti CF sergančio vaiko yra 25 proc. Ligos nešiotojams galimi su CFTR genu siejami sutrikimai (angl. *CFTR-related disorders*), kurie pasireiškia vieno organo pažeidimu ir sutrikusia funkcija [4]. Daugiau nei 75 proc. CF diagnozuojama iki dvejų metų amžiaus, likusiems – vėlesniame amžiuje. CF gali būti diagnozuojama ir suaugusiesiems – tikėtina dėl „lengvesnių“ mutacijų ir besimptomės (arba su mažai simptomų) klinikinės CF eigos.

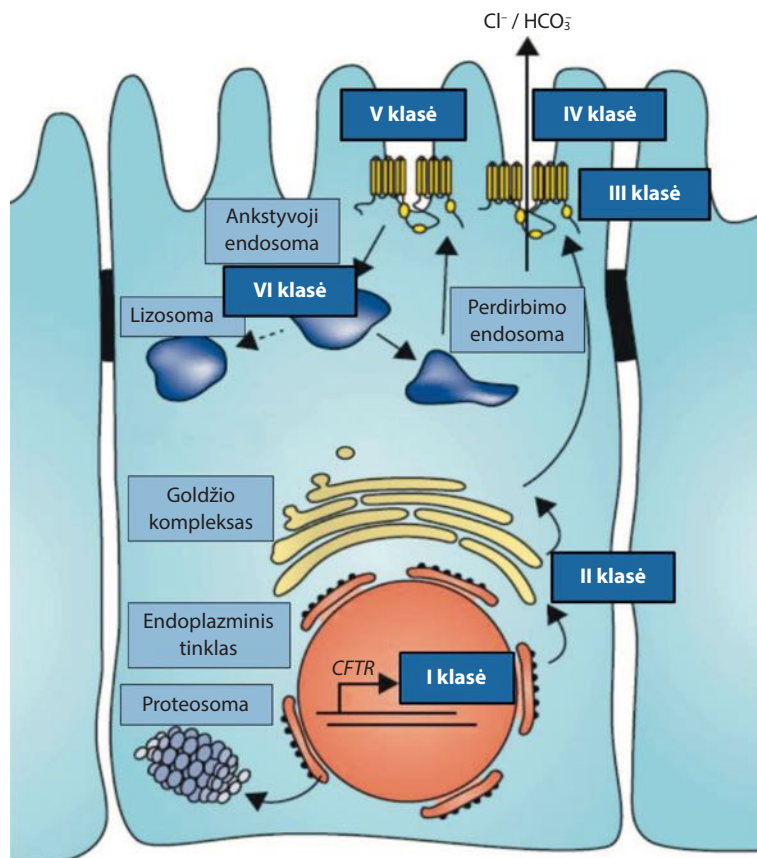
DIAGNOSTIKA

Klinikiniai simptomai, leidžiantys įtarti CF

CF požymiai gali būti nustatomi bet kurio amžiaus žmonėms, nors dažniausiai liga diagnozuojama naujagimystės, kūdikystės arba vaikystės laikotarpiu. Suaugusiajam liga paprastai nustatoma dėl nebūdingos ligos eigos, kai yra neišreikšti klinikiniai simptomai, nustačius neaiškios kilmės bronhektazes, susidūrus su nevaisingumo problema [5]. Klinikinė išraiška gali būti labai įvairi, priklauso nuo pažeidžiamų organų. Įtirti, ar nesergama, reikėtų, jei atsiranda CF būdingų simptomų ir (arba) šia liga serga nors vienas iš brolių, seserų.

Tais atvejais, kai CF nustatoma suaugusiam asmeniui, dažniausiai kvėpavimo organų pažeidimas, kasos funkcijos, kiti virškinamojo trakto veiklos sutrikimai yra lengvesni, lyginant su asmenimis, kuriems liga diagnozuota anksti – naujagimystėje, kūdikystėje arba vaikystėje. Vėlyvą CF diagnostiką lemia neryškūs (lengvi) simptomai. Suaugusiems asmenims aktualia problema tampa išsivystęs su CF susijęs cukrinis diabetas, nevaisingumas, mėnesinių ciklo sutrikimai, amenorėjos [6] – tai gali būti pirmieji CF simptomai. Visi išvardyti ligos požymiai ir komplikacijos nebūtinai pasireiškia, sergant CF, ir kiekvienam pacientui gali skirtis.

Fenotipiškai dažnai CF sergantys pacientai yra mažesnio svorio, žemesnio ūgio nei sveiki asmenys. Kai kurie pacientai turi į būgno lazdelės formą panašius pirštus ir laikrodžio stikliuką primenančius nagus. Tačiau vien simptomai arba tam tikri požymiai nepagrindžia CF diagnozės, o tik padeda ją įtarti. CF diagnozė nustatoma remiantis klinikiniais simptomais (turi būti nors vieno organo arba organų sistemos pažaidą atitinkantys simptomai) ir su CFTR geno disfunkcija susijusiais požymiais (padidėjusi chloridų koncentraci-



2 pav. CFTR geno patogeninių mutacijų klasės [3]

CFTR mutacijos klasifikuojamos pagal jų poveikį CFTR baltymų raiškai ir funkcijai: dėl I klasės mutacijų nevyksta CFTR baltymo sintezė; dėl II klasės mutacijų sutrinka CFTR baltymo pernaša į ląstelės paviršių; III klasės mutacijos lemia tai, kad CFTR baltymas nefunkcionuoja – nevyksta jonų laidumas; IV klasės mutacijos lemia sutrikusią CFTR baltymo funkciją – sutrikęs jonų laidumas; V klasės mutacijos lemia sumažėjusį CFTR baltymo kiekį; VI klasės mutacijos sukuria mažiau stabilų CFTR baltymą, kurio pusinės eliminacijos laikas yra trumpas; kai yra IV–VI klasių mutacijos, išlieka tam tikra jonų pernaša.

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

ja prakaite, dviejų su CF susijusių CFTR geno mutacijų nustatymas). Su CFTR susijęs sutrikimas pasižymi tik vienos organų sistemos pažeidimu ir jos funkcijos sutrikimu (pvz., su CFTR siejamas metabolinis sindromas, izoliuota obstrukcinė azoospermija, lėtinis rinosinusitas, lėtinis pankreatitas, bronhektazės), bet pacientas gali neatitikti CF diagnostikos kriterijų. Įgimtas *vas deferens* nebuvimas yra labiausiai apibūdinantis iš šių sutrikimų, o tai sudaro 1–5 proc. vyrų nevaisingumo priežasčių.

Prakaito mėginys

Prakaito mėginys yra paprastas, nebrangus ir informatyvus tyrimas [7]. Prakaitas išgaunamas jonoforės principu, pilokarpinu stimuliuojant prakaito liaukas. Prakaito mėginys laikomas teigiamu, jei chloridų koncentracija ≥ 60 mmol/l, jei 30–59 mmol/l – tyrimas vertinamas kaip abejotinas ir kartojamas. Sveikiems asmenims būdinga < 30 mmol/l chloridų koncentracija prakaito. Egzistuoja CFTR mutacijos, susijusios su mažesne nei 30 mmol/l chloridų koncentracija prakai-

te, todėl, esant CF būdingiems simptomams arba požymiams, reikia spręsti dėl genetinių tyrimų. Prakaite mėginio rezultatai nesiskiria nuo tiriamojo amžiaus, peršalus arba susirgus kita ūmine liga. Tačiau chloridų koncentracija prakaite gali padidėti sergant kai kuriomis lėtinėmis ligomis, pvz., atopiniu dermatitu, ektodermine displazija, pseudohipoadosteronizmu, kai yra negydoma hipotirozė, taip pat netinkamai maitinantis arba sergant nervine anoreksija. Padidėjusi chloridų koncentracija prakaite gali būti susijusi ir su jatrogeninėmis priežastimis, tokiomis kaip mineralokortikoidų vartojimu, natrio chlorido infuzijomis, gydant priešepilepsiniu vaistu topiramatu. Pasireiškus būdingiems CF požymiams, ligos diagnozei patvirtinti užtenka dviejų teigiamų prakaito tyrimų, atliktų per vieną mėnesį. Vis tik, didėjant CF gydymo galimybėms, genetinis tyrimas, nustatant konkrečias CFTR geno mutacijas, turi būti atliekamas kiekvienu atveju.

Genetiniai tyrimai

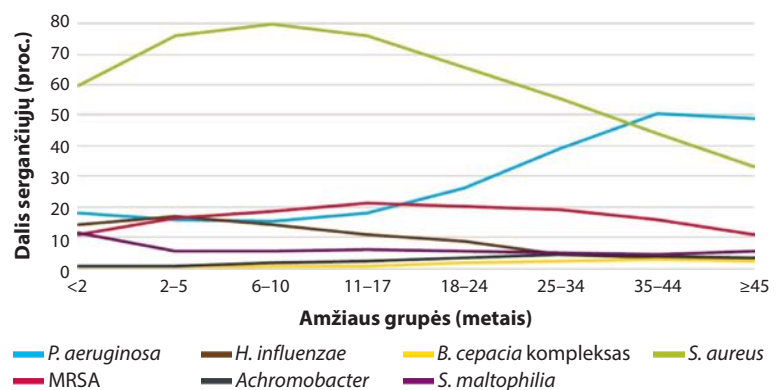
CF diagnostikai svarbu nustatyti CFTR geno mutacijas [8]. CFTR geno sekos analizė leidžia nustatyti 97–98 proc. visų patogeninių sekos mutacijų – pakaitas, trumpas iškritas, intarpus, sukirpimo mutacijas. Likusieji 2–3 proc. yra dideli CFTR geno persitvarkymai (dažniausiai iškritas), kuriems nustatyti naudojami kiti tyrimo metodai. Dažniausia patogeninė šio geno mutacija yra F508del. Vienam iš dviejų CF sergančių pacientų nustatomas homozigotinis F508del genotipas ir apie 80 proc. turi bent vieną F508del alelį. Atliekant CFTR geno mutacijų analizę, tikslinga atlikti dažniausių patogeninių CFTR geno mutacijų analizę, jei mutacijų nerandama – viso CFTR geno sekoskaitą, didelių iškritų, padvigubėjimų nustatymą. Nustačius dvi patogenines heterozigotines CFTR geno mutacijas, būtina identifikuoti jų poziciją viena kitos atžvilgiu (cis arba trans), t. y. įvertinti, ar mutacijos yra viename, ar abiejuose aleliuose. Dažniausiai šiam tikslui pasiekti tiriami paciento tėvai. Jei abiem tėvams nustatomas CFTR geno patogeninių mutacijų nešiojimas, pacientui patvirtinama mutacijų transpozicija, sudėtinis heterozigotinis genotipas ir genetinė CF diagnozė. Atliekant dažniausių CFTR patogeninių mutacijų analizę, naudojami įvairūs komerciniai rinkiniai, kurie vienu metu padeda analizuoti nuo kelių iki keliasdešimties šio geno mutacijų. Dažniausių mutacijų sąrašas varijuoja priklausomai nuo tiriamos populiacijos. Tarp pasaulyje dažniausių CFTR geno patogeninių mutacijų yra F508del (80 proc.), G542X (2,4 proc.), G551D (1,6 proc.), N1303K (1,3 proc.), W1282X (1,2 proc.) ir kt. Jei yra didelis CF įtarimas ir nenustatyta dažniausių CFTR geno patogeninių

mutacijų (arba nustatyta tik viena), tikslingas tolesnis paciento tyrimas, atliekant viso CFTR geno sekoskaitą. Naujos kartos sekoskaita taip pat gali būti naudojama CFTR geno mutacijų tyrimui, tačiau jos naudojimas yra veiksmingesnis, kai reikia tam pačiam pacientui, diferencijuojant tarp kelių patologijų, atlikti kelių arba keliasdešimties genų sekų analizę.

Mikrobiologiniai tyrimai

Kvėpavimo takų infekcijas sąlygoja mišri fakultatyvinių aerobų ir obligatinių anaerobų bakterijų populiacija. Patogenai gali tik kolonizuoti kvėpavimo takus asimptomiškai, sukelti ligos paūmėjimus ir nevaldomą arba sunkiai kontroliuojamą uždegimą, kuris daro įtaką prastėjančiai plaučių funkcijai, sparčiam plaučių pažeidimo progresavimui, sunkesnei ligos eigai, blogėjančiai gyvenimo kokybei ir yra viena dažniausių mirštamumo priežasčių, sergant CF. Pagrindiniai CF patogenai turi ryškų genotipinį ir fenotipinį prisitaikymą prie plaučių aplinkos, todėl kvėpavimo takų infekcijos iš pradžių sukelia ligos paūmėjimą, o ilgainiui gali tapti lėtinės ligos formos priežastimi. Jei infekcija tampa lėtine (per vienerius metus > 50 proc. mikrobiologinių pasėlių, kai atlikta ne mažiau kaip keturi, nustatomas konkretus patogenas), bakterinių patogenų išnaikinti praktiškai neįmanoma, valdomi tik klinikiniai paūmėjusios ligos simptomai.

Skirtingame sergančiųjų CF amžiuje nustatomas skirtingas izoliuojamų patogenų dažnis (3 pav.). Ankstyvojoje vaikystėje dažniausiai randamas mikroorganizmas yra *Staphylococcus aureus* ir jo paplitimas iki 10 metų amžiaus grupėje siekia daugiau nei 50 proc. Suaugusiems pacientams pagrindinis ir vienas daugiausia problemų sukeliantis sukėlėjas yra *Pseudomonas aeruginosa*, o antras pagal dažnį – *S. aureus* [1]. Gleives gaminančios *P. aeruginosa* (mukoidinis fenotipas) yra vienas agresyviausių CF patogenų, susijęs su bakterijų mutacijomis, bioplėvelių susidarymu. Nustatoma ir nemažai kitų patogenų, tik jų pasireiškimo dažnis yra retesnis, nors kai kurios lemia sunkesnę CF eigą, pavyzdžiui, *Burkholderia cepacia* komplekso



3 pav. Kvėpavimo takų patogenų dažnis priklausomai nuo amžiaus grupės JAV cistinės fibrozės registro duomenimis, 2021 m. [1]

Pulmonologija ir alergologija

bakterijos, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, ne tuberkuliozės mikobakterijos (NTM), grybeliai [9].

Kvėpavimo takų mikrobiologiniams tyrimams rekomenduojama naudoti skreplius arba bronchų išplovus, paimant jas bronchoskopijos metu. Suaugusiesiems tepinėlis iš gerklės neimamas dėl abejotinos klinikinės vertės. Pacientams tikslinga reguliariai – kas 3 mėn. arba dažniau – atlikti skreplių mikrobiologinį paselį, nustatyti patogenus ir jų jautrumą antibiotikams.

Plaučių funkcijos tyrimai

Spirometrija leidžia įvertinti CF sergančių asmenų plaučių funkciją, ligos sunkumą, gydymo veiksmingumą. Obstrukcijos išsivystymas siejamas su bronchų spindžių susiaurėjimu tirštomis gleivėmis, sienelės struktūros pokyčiais, bronhektazių susidarymu; restrikcija – su fibrozinais ir uždegiminiais plaučių audinio pokyčiais. Sunkesnės eigos metu gali būti nustatomas ir mišrus ventiliacijos sutrikimas. Rekomenduojama spirometriją atlikti kas 3–6 mėn. Spartesnis plaučių funkcijos kritimas gali padėti prognozuoti artėjantį ligos paūmėjimą arba rodyti sunkėjančią ligos eigą. Jei nustatyta bronchų obstrukcija, tikslinga atlikti bronchų plėtimo mėginį su salbutamoliu, ypač kartojantis dusulio su švokštimu epizodams. Įprastai CF nebūdinga išnykstanti bronchų obstrukcija arba dideli tūrio prieaugiai, pavartojus bronchus plečiamojo vaisto. Kiti plaučių funkcijos tyrimai, tokie kaip dujų difuzijos tyrimas, kūno pletizmografija, kvėpavimo raumenų jėgos matavimas, atliekami, pasireiškus klinikinėms indikacijoms.

Radiologiniai tyrimai

Radiologiniai tyrimai svarbūs tiek diagnozuojant CF, tiek įtariant paūmėjimą arba komplikacijas, vertinant plaučių struktūrinius pokyčius. Įprastai atliekami tyrimai yra krūtinės ląstos rentgenograma ir kompiuterinė tomografija. Vienas dažniausių radinių – storasienės bronhektazės, kurios iš pradžių būna cilindro formos, ligos eigoje pakinta iki varikozinių ir cistinių. Būdingi plaučių fibroziniai, retrakciniai pokyčiai. Nors CF pažeidžia abu plaučius, labiau būdingas centrinis (parahiliarinis) radiologinių pokyčių pasiskirstymas, į procesą labiau įtrauktos viršutinės plaučių skiltys ir apatinių skilčių viršūniniai segmentai. Kiti radiologiniai pokyčiai, nustatomi sergant CF, yra hiperinfliacija, konsolidacijos plotai, limfmazgių padidėjimas, pneumotoraksas, plautinė hipertenzija.

MEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Medikamentinis gydymas CF sergančiam asmeniui yra neatsiejama kasdienos

dalis. Jei infekcijos gydymas dažnam nėra nuolatinis, tad be atsikosėjimą lengvinančių, virškinimą gerinančių vaistų neapsieinama. Priklausomai nuo ligos išraiškos gydymas papildomas ir kitais vaistais. Pastarąjį dešimtmetį CFTR moduliatorių sukūrimas ir pritaikymas klinikinėje praktikoje sukėlė CF gydymo perversmą [10–12]. Todėl sergančiųjų CF gydymas turi būti individualizuotas, paremtas nustatytais CFTR geno mutacijomis. CF gydyti skiriami šių grupių vaistai:

1. CFTR moduliatoriai.
2. Bronchų sekreto evakuaciją gerinantieji vaistai.
3. Bronchus plečiantieji vaistai.
4. Kasos fermentai.
5. Priešmikrobiniai vaistai.
6. Priešuždegiminiai vaistai.

CFTR moduliatoriai

Šie vaistai gali sustiprinti arba net atkurti specifinių CF sukeliančių mutacijų funkcinę išraišką (pasireiškus sutrikusiai baltymo raiškai, funkcijai, stabilumui arba šių pokyčių deriniui). CFTR moduliatoriai skirstomi į penkias pagrindines grupes, atsižvelgiant į jų poveikį CFTR baltymui:

- Nuskaitytojai (angl. *read-through*) – dalyvauja CFTR baltymo sintezėje, indukuoja ribosomas perskaityti priešlaikinio nutraukimo kodoną, sudarant sąlygas įtraukti svetimą aminorūgštį ir tęsti baltymo sintezę (kai yra I klasės mutacijos).
- Korektoriai (angl. *correctors*) – dalyvauja lankstant, apdorojant ir perduodant mutavusį CFTR baltymą į plazminę membraną, sustiprina baltymų konformacinį stabilumą jų lankstymo endoplazminiame tinkle proceso metu (kai yra II klasės mutacijos).
- Potenciatoriai (angl. *potentiators*) – atkuria CFTR kanalų laidumą, taip sudarydami sąlygas judėti

1 lentelė. CFTR moduliatoriai, patvirtinti Europos vaistų agentūros

Moduliatorius	Indikacijos	
	Amžius	Mutacijos
Ivakaftoras („Kalydeco [®] “)	≥ 4 mėn.	Viena šių CFTR geno mutacijų: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R
Lumakaftoras ir ivakaftoras („Orkambi [®] “)	≥ 1 m.	Homozigotinis F508del genotipas
Tezakaftoras ir ivakaftoras („Symkevi [®] “ – Europoje; „Symdeko [®] “ – JAV)	≥ 6 m.	Homozigotinis F508del genotipas Heterozigotinis F508del genotipas ir viena šių CFTR geno mutacijų: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T
Eleksaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras („Kaftrio [®] “ – Europoje; „Trikafta [®] “ – JAV)	≥ 6 m.	Heterozigotinis F508del genotipas

per kanalus anijonams (kai yra III ir IV klasės mutacijos).

- Stiprintuvai (angl. *amplifiers*) – padidina CFTR mRNR raišką ir, atitinkamai, CFTR baltymo sintezę (kai yra V klasės mutacijos).
- Stabilizatoriai (angl. *stabilizers*) – prtvirtina CFTR baltymą prie plazminės membranos ir taip užkertama kelią lizosomoms jį pašalinti ir suskaidyti (kai yra VI klasės mutacijos).

2012 m. klinicinei praktikai buvo aprobuotas pirmasis CFTR modulatorius ivakaftoras, veikiantis, kai yra III klasės G551D mutacija (šią mutaciją turi iki 5 proc. sergančiųjų CF). Ivakaftoras prailgina CFTR kanalų, esančių ląstelės paviršiuje, atsidarymo laiką, taip pagerindamas chloro jonų pernašą. Kiek vėliau sukurti vaistai pacientams, turintiems dažniausią CFTR geno mutaciją, priskirtą II klasei – F508del. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad CFTR modulatoriai pagerina sergančiųjų plaučių funkciją, retina ligos paūmėjimus, sumažina chloridų koncentraciją prakaitu.

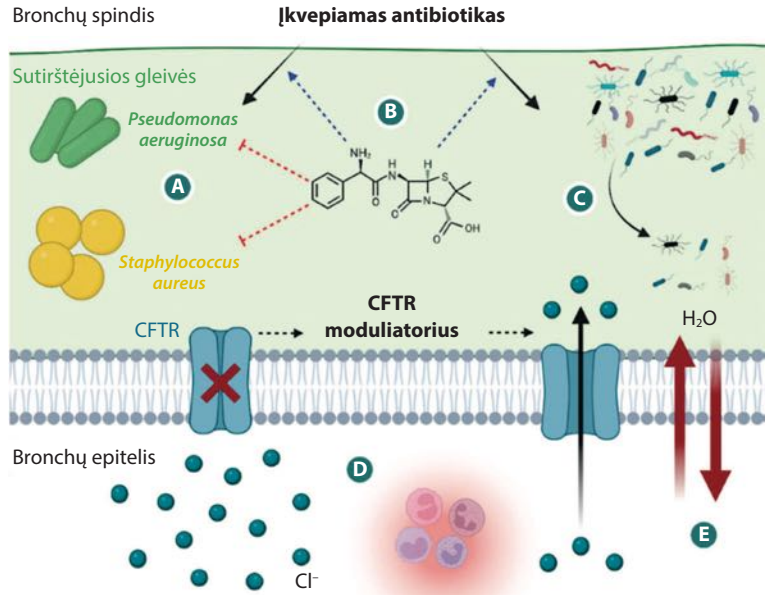
Skirtingos mutacijos sukelia skirtingus CFTR baltymo defektus, todėl iki šiol sukurti vaistai yra veiksmingi tik sergantiems CF, turintiems specifinių CFTR geno mutacijų. Klinikinėje praktikoje vartojamas ivakaftoras ir jo deriniai su kitais CFTR modulatoriais, kurie yra veiksmingi, kai yra kelių klasių mutacijos:

- Ivakaftoras, veikiantis kaip potenciatorius.
- Lumakaftoras ir ivakaftoras, veikiantys kaip korektoriai ir potenciatoriai.
- Tezakftoras ir ivakaftoras, veikiantys kaip korektoriai ir potenciatoriai.
- Eleksakaftoras, tezakakaftoras ir ivakaftoras, veikiantys kaip korektoriai ir potenciatoriai.

1 lentelėje pateikiamos Europos vaistų agentūros indikacijos skirti CFTR modulatorius.

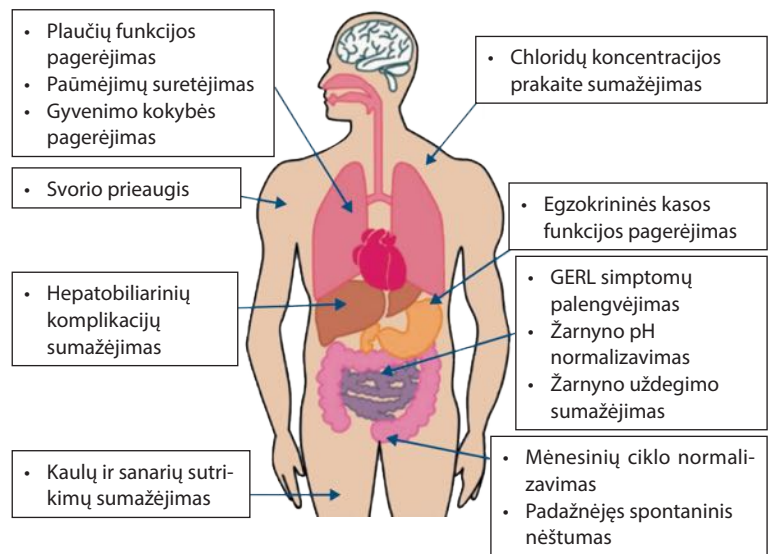
Svarbu tai, kad CFTR modulatoriai padeda kontroliuoti kvėpavimo takų infekciją, turėdami tiesioginių antimikrobinių savybių, pvz., prieš *S. aureus* ir *P. aeruginosa*, veikdami sinergiškai, vartojant antibiotikus, sumažina mikroorganizmų bionaštą ir keičia kvėpavimo takų mikrobiomą, pasižymi priešuždegiminėmis savybėmis, paspartina bakterijų pašalinimą, gerindami bronchų gleivių hidrataciją ir mukociliarinį klirenšą (4 pav.) [9].

Be to, CFTR modulatoriai turi teigiamą gydomąjį poveikį įvairioms sergančiųjų CF organų sistemoms (5 pav.).



4 pav. CFTR moduliatorių poveikis kvėpavimo takų mikroorganizmams [9]

A) tiesioginis priešmikrobinis poveikis; B) sinerginis priešmikrobinis poveikis kartu vartojant antibiotikus; C) kvėpavimo takų mikrobiomos kaita; D) tiesioginis ir netiesioginis priešuždegiminis poveikis; E) bronchų gleivių hidratacija ir mukociliarinio klirenso gerėjimas.



5 pav. CFTR moduliatorių poveikis įvairiems organams, sergant cistine fibroze [13]

Mukociliarinį klirenšą gerinamieji vaistai

CF sergančio asmens bronchų gleivinės paviršiuje esantis sekretas yra klampesnis nei sveikų žmonių dėl padidėjusios natrio ir vandens absorbcijos iš kvėpavimo takų. Jei vandens kiekis kvėpavimo takų paviršiuje yra nepakankamas, jonų apykaita yra sutrikusi, gaminamos gleivės tampa labai tirštos, koncentruojasi bronchų sekretas, sutrikdoma kvėpavimo takų gleivinėje esančių blakstienėlių funkcija bei mukociliarinis klirenšas – bronchų sekretas kaupiasi ir greitai nepašalinama.

Dornazė alfa („Pulmozyme“), fosforilinto glikozilo rekombinantinio žmogaus baltymo deoksiribo-

Pulmonologija ir alergologija

nukleazė 1, mažina CF sergančiųjų kvėpavimo takų sekreto klampumą. Dornazė alfa žymiai sumažina CF paūmėjimų skaičių, jų sunkumą ir trukmę, pagerina plaučių funkciją. Vaistas yra įkvepiamas per srovinį purkštuvą (ultragarsiniai purkštuvai inhaliacijoms netinka) vieną kartą per parą, sunkiais atvejais – du kartus per parą. Dornazė alfa veiksmingai skystina tųjų bronchų sekretą, hidrolizuodama jame esančią neląstelinę DNR, sumažina skreplių klampumą bei palengvina sekreto atkosėjimą. Skreplių klampumą mažina ir įkvepiamasis N-acetilcisteinas (taip pat geriamosios vaisto formos), tačiau jo veiksmingumas, gydant CF, neįrodytas.

Taip pat galima inhaliuoti hipertominio natrio chlorido (7 proc.) tirpalo arba manitolio miltelių („Bronchitol[®]“). Tiek įkvepiamasis hipertoininis natrio chlorido tirpalas, tiek manitolis dėl hiperosmosinio poveikio rehidratuoja kvėpavimo takų paviršiausiu sluoksni, gerina bronchų sekreto reologines savybes, mukociliarinį klirensą bei skatina produktyvų kosulį. Hipertoininis natrio chlorido tirpalas inhaliuojamas du kartus per parą. Prieš inhaliaciją (tiek hipertoininio natrio chlorido, tiek manitolio), siekiant apsaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos, tikslinga įkvėpti bronchus plečiamąjį vaistą. Įkvepiamasis hipertoininis natrio chlorido tirpalas arba manitolio milteliai gali būti vartojami kartu su dornaze alfa, nes šių vaistų veikimo mechanizmai yra skirtingi ir papildo vienas kito poveikį, gerindami bronchų sekreto pašalinimą.

Pacientams, kuriems skiriami kelių rūšių įkvepiamieji vaistai, rekomenduojama tokia inhaliavimo tvarka: 1) bronchus plečiamasis vaistas; 2) po 5–15 min. mukociliarinį klirensą gerinamasis vaistas; 3) fizinės medicinos taikymas; 4) įkvepiamasis antibiotikas.

Bronchus plečiamieji vaistai

Sergant CF, dėl įvairių priežasčių (pūlingam sekretui užkimšus kvėpavimo takus, dėl uždegimo sustorėjus bronchų sienelei arba susidarius bronchektazėms) gali išsivystyti bronchų obstrukcija. Kai kuriems pacientams dėl padidėjusio bronchų reaktyvumo gali pasireikšti astmai būdingi simptomai: kosulys, švilpimas krūtinėje, dusulys po kontakto su alergenais arba šaltu oru, krūvio metu. Pasitaiko ir alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės, galinčios kliniškai pasireikšti bronchų obstrukcija, atvejų. Nors klinikinių tyrimų, kuriuose būtų vertinamas bronchus plečiamųjų vaistų ilgalaikis veiksmingumas sergantiesiems CF, nėra atlikta, bronchų obstrukcijos sukeliams simptomams mažinti gali būti skiriami įkvepiamieji trumpo arba ilgo veikimo β₂ adrenoreceptorių agonistai arba muskarino receptorių blokatoriai. Bronchus plečiamuosius vaistus rekomenduojama vartoti, siekiant pagerinti plaučių ventilaciją bei išvengti galimo bronchų spazmo, prieš atliekant bronchų sekreto pašalinimą

lengvinamuosius pratimus, prieš inhaliuojant mukociliarinį klirensą gerinamuosius vaistus.

Kasos fermentai

Daugumai CF sergančiųjų pacientų (apie 90 proc.) diagnozuojamas ne tik plaučių pažeidimas, bet ir egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumas, kuris vystosi tirštam, klampiam sekretui užkimšus kasos acinusus ir nepakankamam fermentų kiekiui patenkant į virškinamąjį traktą. Kliniškai tai pasireiškia funkcinė dispepsija arba funkcinio pilvo pūtimu, steatorėja. Todėl CF sergantiems asmenims, turintiems egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumą, skiriamas pakaitinis gydymas geriamaisiais kasos fermentų vaistiniais preparatais, kuriuose yra įvairus lipazės, proteazės ir amilazės kiekis.

Priešmikrobiniai vaistai

Sergant CF, nuolat susiduriama su kvėpavimo infekcija, kuri gali būti paūmėjimų priežastimi arba ilgai virsti lėtine infekcija. Svarbu laiku skirti tinkamą gydymą, siekiant sutrumpinti ligos paūmėjimą, užkirsti kelią lėtinei infekcijai, o kai ja jau sergama – valdyti proceso intensyvumą, mažinti komplikacijų riziką, stengtis išlaikyti plaučių funkciją, retinti CF paūmėjimų dažnį. Kiekvieną kartą nustačius ūminę infekciją, turi būti dedamos pastangos ją eradikuoti, sumažinti galimybę jai tapti lėtine. Lėtinę infekciją gydyti sudėtinga, ji būna susijusi su sunkesne ligos eiga, dažnesniais paūmėjimais, sparčiau blogėjančia plaučių funkcija ir kitomis komplikacijomis.

Pasirenkant gydymą, remiamasi mikrobiologinių tyrimų rezultatais (naujausiu turimu tyrimu), jų neturint – gydymas skiriamas empiriškai, siekiant tikslingai gydyti dažniausiai pasitaikančius patogenus. Kvėpavimo takų lėtines infekcijas bei CF paūmėjimus sukiantys bakteriniai patogenai kinta su sergančiųjų amžiumi, kintant imuninei būklei, blogėjant plaučių funkcijai ir bronchų sekreto evakuacijai, išsivysčius CF komplikacijoms ir pan. Dažniausiai pasitaikantys sukėlėjai yra *S. aureus* ir *P. aeruginosa*. Sunkėjant CF eigai, neretai išskiriamos kitomis ligomis sergant retai pasitaikančios gramneigiamos bakterijos, pvz., *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* ir daugelis kitų patogenų. Gali būti nustatoma ir grybelinė infekcija, tada gydymas papildomas vaistais nuo grybelio. Dažnai bakterinė infekcija paūmėja, pasireiškus ūminei virusinei infekcijai. Tačiau priešvirusinio gydymo galimybės yra ribotos, dėl nuolat kintamos virusų sudėties ir nepakankamo veiksmingų priešvirusinių vaistų pasirinkimo.

Pirmą kartą nustačius meticilinui jautraus *S. aureus* besimptomę infekciją arba lengvą jos sukeltą ligos paūmėjimą, skiriama geriamojo cefadroksilio, klindamicino arba cefuroksimo. Jei ligos paūmėjimas

yra sunkus, į veną skiriama oksacilino, cefazolino arba cefuroksimo. Jei *S. aureus* yra atsparus meticilinui, skiriamas vankomicinas, nepaisant paūmėjimo sunkumo.

Užsikrėtimas *P. aeruginosa* ir šio sukėlėjo persistavimas apatiniuose kvėpavimo takuose susijęs su sunkesne CF eiga, dažnesniais ir sunkesniais ligos paūmėjimais, didesniu sergančiųjų mirštamumu. Nustačius *P. aeruginosa*, rekomenduojama iš karto taikyti tinkamą gydymą, siekiant sunaikinti patogeną ir išvengti lėtinės infekcijos. Dėl šių priežasčių gali būti skiriamas inhaliuojamojo tobramicino su (be) geriamuoju ciprofloksacinu keturių savaičių gydymo kursas. Nepavykus sunaikinti bakterijos po skirto gydymo arba nustačius CF paūmėjimą, skiriami priešpseudomoniniai antibiotikai į veną. Pasireiškus lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai, skiriamas ilgalaikis ją slopinantis priešmikrobinis gydymas inhaliuojamuoju tobramicinu arba kolistinu, geriamuoju azitromicinu. Ilgalaikis gydymas azitromicinu (vartojant tris kartus per savaitę 6 mėn. ir ilgiau) pagerina sergančiojo plaučių funkciją, suretina CF paūmėjimus. Tačiau apibendrintų azitromicino veiksmingumo duomenų stokojama, todėl sprendimas dėl jo vartojimo priimamas individualiai.

S. maltophilia susijusi su atsparumu daugeliui priešmikrobinų vaistų. Pirmojo pasirinkimo vaistas – sulfametoksazolas ir trimetoprimas, alternatyva – levoflo-

ksacinas. Gydymo režimo pasirinkimas priklauso nuo infekcijos sunkumo. Jei infekcijos klinikinė išraiška nėra sunki, pakanka monoterapijos. Jei yra vidutinio sunkumo arba sunkios infekcijos požymių, arba yra imunosupresija, vaistai derinami, skiriant, pvz., sulfametoksazolo ir trimetoprino derinį su levofloksacinu.

B. cepacia komplekso patogenų sukelta infekcija dažnai yra atspari daugeliui vaistų. Siekiama, kad priešmikrobinis gydymas būtų skiriamas pagal *in vitro* nustatytus jautrumus. Gydymo parinkimas paprastai yra ribotas. Kai kurios rūšys yra jautrios sulfametaksazolui ir trimetoprimui, doksiciklinui, ceftazidimui ir (arba) meropenemui. Kai nėra vienas antibiotikas nėra veiksmingas, skiriami dviejų arba daugiau antibiotikų deriniai.

NTM sukeltos infekcijos dažniausiai nustatomi patogenai yra *M. avium* ir *M. abscessus*. Tačiau netgi nustačius sukėlėją, gydymas svarstomas individualiai, nes šių bakterijų yra aplinkoje, todėl tai gali būti ne infekciniai patogenai, o kolonizantai. Įtarus NTM infekciją, pirmiausia reikia gydyti įprastus patogenus, jei tokie nustatyti, ir tada įvertinti, ar reikalingas gydymas prieš NTM. Esant *M. avium*, pasirenkami priešmikrobiniai vaistai gali būti klaritromicinas, azitromicinas, rifampicinas, etambutolis, nustačius *M. abscessus* – amikacinas, meropenamas, klaritromicinas.

Dažniausiai vartojami priešmikrobiniai vaistai ir jų dozės pateikiamos 2 lentelėje.

2 lentelė. Priešmikrobinų vaistų dozės suaugusiems asmenims, sergantiems cistine fibroze

Priešmikrobinis vaistas	Dozė	Pastabos
Amikacinas	20 mg/kg kūno svorio 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 1,5 g)	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje, o dozė koreguojama pagal inkstų funkcijos rodiklius
Amfotericinas (liposominis)	5 mg/kg 1 k./d.	Leidžiamas lėta infuzija per 1–2 val. į veną
Amoksicilinas	500 mg 3 k./d.	Geriamasis
Amoksicilinas su klavulano rūgštimi	875 mg 3 k./d.	Geriamasis
Azitromicinas	500 mg 1 k./d.	Geriamasis
Cefadroksilis	0,5–1 g 2 k./d.	Geriamasis
Cefazolas	2 g 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 6 g)	Leidžiamas į veną
Cefepimas	2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Ceftolozanas / tazobaktamas	2 g / 1 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Cefotaksimas	2 g 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 12 g)	Leidžiamas į veną
Ceftazidimas	2 g 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 12 g)	Leidžiamas į veną
Ceftazidimas / avibaktamas	2 g / 0,5 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Ceftriaksonas	2 g 2 k./d.	Leidžiamas į veną
Cefuroksimas	500 mg 2 k./d.	Geriamasis
	1,5 g 3–4 k./d.	Leidžiamas į veną
Ciprofloksacinas	500–750 mg 2 k./d.	Geriamasis
	400 mg 2–3 k./d.	Leidžiamas į veną Gali būti vartojamas vietoje aminoglikozido arba kolistino dėl mažesnio toksiškumo

Pulmonologija ir alergologija

2 lentelės tęsinys. Priešmikrobinų vaistų dozės suaugusiems asmenims, sergantiems cistine fibroze

Priešmikrobinis vaistas	Dozė	Pastabos
Doksiciklinas	200 mg pirmą dieną, vėliau 100–200 mg 1 k./d.	Geriamasis
Flukonazolas	Įsotinamoji dozė 400 mg pirmą dieną, vėliau tęsiant po 200–400 mg 1 k./d.	Geriamasis
Imipenemas / cilastatinas	1 g / 1 g 3–4 k./d.	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Itrakonazolas	200 mg 2 k./d.	Geriamasis
Kaspofunginas	70 mg pirmą dieną, vėliau 50 mg 1 k./d.	Leidžiamas į veną
Klaritromicinas	500 mg 2 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną
Klindamicinas	600 mg 3–4 k./d. (didžiausia paros dozė – 2400 mg)	Geriamasis
	1200–2700 mg, dozę dalijant į 2–4 dozes (didžiausia paros dozė – 4800 mg)	Leidžiamas į veną
Kolistinas	< 60 kg: 50 000 TV/kg/d. (didžiausia paros dozė – 75 000 TV/kg, dozę dalijant į 3 dalis) > 60 kg: 1–2 mln. TV 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 6 mln. TV)	Leidžiamas į veną Stebėti dėl nefrotoksiškumo
	1 662 500 TV (apytiksliai – 125 mg) kolistimetato natrio druskos 2 k./d.	Įkvepiamasis Skiriamas, jei yra <i>P. aeruginosa</i> atsparumas tobramicinui, netoleruojama įkvepiamojo tobramicino arba priėmus klinikinį sprendimą skirti įkvepiamuosius tobramiciną ir kolistiną pakaitiniais kursais
Levofloksacinas	750 mg 1 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo
Linezolidas	600 mg 2 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Meropenemas	2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Meropenemas / vaborbaktamas	2 g / 2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Moksifloksacinas	400 mg 1 k./d.	Geriamasis Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo
Oksacilinas	2 g 4–6 k./d.	Leidžiamas į veną
Piperacilinas ir tazobaktamas	4,5 g 4 k./d.	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Sulfametoksazolas / trimetoprimas	960 mg 2 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną
Tobramicinas	8–10 mg/kg 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 600 mg)	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
	300 mg 2 k./d. arba 4 kapsulės po 28 mg 2 k./d. per „Podhaler“ prietaisą	Įkvepiamasis Kintamu režimu kas 28 d.
Vankomicinas	Įvadinė dozė 25–30 mg/kg. Po to dozė koreguojama, palaikant 15–20 mg/l vankomicino koncentraciją kraujyje (didžiausia paros dozė – 4 g, skiriant 2–3 k./d.)	Leidžiamas į veną Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje
Vorikonazolas	< 40 kg: 200 mg 2 k./d. vėliau 100 mg 2 k./d., prireikus didinti iki 150 mg 2 k./d. > 40 kg: 400 mg 2 k./d., vėliau 200 mg 2 k./d., prireikus didinti iki 300 mg 2 k./d.	Geriamasis Po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti koncentraciją kraujyje

Priešuždegiminiai vaistai

Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo pasižymi ne tik uždegimą mažinamuoju, skausmą malšinamuoju, temperatūrą mažinamuoju, bet ir mucino sekreciją slopinamuoju poveikiu. Nustatyta, kad ibuprofenas CF sergantiems vaikams gali lėtinti plaučių funkcijos blogėjimą, suretinti hospitalizavimus dėl ligos paūmėjimų, tačiau suaugusiems pacientams ibuprofeno, kaip ir kitų nesteroidinių vaistų nuo uždegimo, veiksmingumas nėra įrodytas.

Gliukokortikoidai pasižymi stipriu uždegimą mažinamuoju poveikiu. Geriamieji gliukokortikoidai (prednizolonas, deksametazonas) dėl neįrodyto klinikinio veiksmingumo bei nepageidaujamų reakcijų (osteoporozė, cukrinis diabetas, katarakta ir kt.) ilgalaikiam CF gydymui nevertinami. Galimas trumpas geriamųjų arba intraveninių gliukokortikoidų kursas ligos paūmėjimo metu, tačiau nerekomenduojama gliukokortikoidų vartoti kiekvieno paūmėjimo metu. Įkvėpiamųjų gliukokortikoidų (budezono, flutikazono, beklometazono) veiksmingumas, gydant CF, neįrodytas. Jei yra alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė arba į astmą panašūs klinikiniai simptomai, sprendimas pacientui skirti įkvėpiamųjų arba geriamųjų gliukokortikoidų priimamas individualiai.

NEMEDIKAMENTINIS GYDYMAS

Nemedikamentinis gydymas yra labai svarbus, siekiant išvengti ligos paūmėjimų bei būklės pablogėjimo [7]. Sergantiems CF dėl plaučių funkcijos pokyčių, kvėpavimo ir periferinių raumenų jėgos sumažėjimo, būdingas fizinio pajėgumo sumažėjimas, kuris glaudžiai susijęs su pacientų jaučiamu dusuliu ir raumenų nuovargiu fizinio aktyvumo metu. Bronchų obstrukcija dėl susikaupusio sekreto kvėpavimo takuose didina kvėpavimo raumenų darbą plaučių ventilacijai palaidinti. Sumažėjusiai periferinių raumenų jėgai, sergant CF, įtakos turi malabsorbcija, sisteminis uždegimas, nepakankamas fizinis aktyvumas. Tokie pacientai turi riziką nepakankamai kaulų mineralizacijai.

Nemedikamentinis CF gydymas susideda iš reabilitacijos ir kineziterapijos. Taikymo tikslas – sergančiojo fizinio krūvio toleravimo didinimas, sąsaus, klampaus sekreto pašalinimo iš kvėpavimo takų gerinimas. Taip pat taikomos įvairios kvėpavimo takų drenažą gerinančios technikos, pvz., aktyvus kvėpavimas, kosėjimo pratimai, autogeninis drenažas, kvėpavimas su teigiamu iškvėpimo slėgiu, teigiamą iškvėpimo slėgį ir oro vibraciją sukeltantys prietaisai, kosulio stimuliavimas.

Mityba, maisto papildai

Sergant CF, nepakankama mityba atsiranda dėl energijos nuostolių, didelių energijos poreikių ir nepakankamo maistinių medžiagų suvartojimo, sumažėjus apetitui. Pagrindinė energijos praradimo priežastis – malabsorbcija, dažnai atsirandanti dėl virškinimo sutrikimo, kai kasos fermentų į žarnų spindį išsiskiria nepakankamai (egzokrininis kasos nepakankamumas). Energijos nuostoliai dar labiau padidėja, kai virškinimo sutrikimai yra susiję su medžiagų apykaitos pokyčiais, pvz., žarnyno uždegimu, bakterijų išvešėjimu plonosiose žarnose, mažu bikarbonatų išsiskyrimu, sutrikusia insulino sekrecija ir įvairaus laipsnio atsparumu insulinui (su CF susijęs cukrinis diabetas) bei sutrikusia kepenų funkcija (su CF susijusi kepenų liga). Energijos poreikis priklauso nuo paciento amžiaus ir esamos sveikatos būklės, įskaitant plaučių funkciją, malabsorbcijos sindromo ir su CF susijusios kepenų ligos požymių bei atsižvelgiant į CF genotipą. Todėl energijos poreikio spektras CF sergantiems pacientams yra labai platus – nuo sveikam asmeniui rekomenduojamos paros energijos poreikio iki 200 proc. rekomenduojamo poreikio.

LITERATŪRA

1. Marshall B, Faro A, Brown W, Elbert A, Cromwell E, Ostrenga J, et al. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry annual data report 2021. 2022.
2. Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J. ECFSPR annual report 2021. 2023.
3. Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, Davies JC. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2021; 397(10290):2195-211.
4. Chen Y, Yu X, Yan Z, Zhang S, Zhang J, Guo W. Role of epithelial sodium channel-related inflammation in human diseases. *Front Immunol*. 2023;14:1178410.
5. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing cystic fibrosis in adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(2):242-51.
6. Ticona JH, Lapinel N, Wang J. Future comorbidities in an aging cystic fibrosis population. *Life (Basel)*. 2023;13(6):1305.
7. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė, Rokaitė R, et al. Cistinė fibrozė. Kaunas, 2022.
8. Ong T, Ramsey BW. Cystic fibrosis: a review. *JAMA*. 2023; 329(21):1859-71.
9. Thornton CS, Parkins MD. Microbial epidemiology of the cystic fibrosis airways: past, present, and future. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(2):269-86.
10. Regard L, Martin C, Da Silva J, Burgel PR. CFTR modulators: current status and evolving knowledge. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023;44(2):186-95.
11. Allen L, Allen L, Carr SB, Davies G, Downey D, Egan M, et al. Future therapies for cystic fibrosis. *Nat Commun*. 2023;14(1):693.
12. Jia S, Taylor-Cousar JL. Cystic fibrosis modulator therapies. *Annu Rev Med*. 2023;74:413-26.
13. Tewkesbury DH, Robey RC, Barry PJ. Progress in precision medicine in cystic fibrosis: a focus on CFTR modulator therapy. *Breathe (Sheff)*. 2021;17(4):210112.