

# Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostikos, gydymo ir pagalbos organizavimo sutarimas

Kęstutis Malakauskas<sup>1,3</sup>, Raimundas Sakalauskas<sup>1,3</sup>, Edvardas Danila<sup>2,4</sup>, Rolandas Zablockis<sup>2,4</sup>, Mindaugas Jievaltas<sup>1</sup>, Limas Kupčinskas<sup>1</sup>, Jonas Valantinas<sup>2</sup>, Danielius Serapinas<sup>1</sup>, Astra Vitkauskienė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, <sup>2</sup> Vilniaus universitetas,

<sup>3</sup> Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, <sup>4</sup> Lietuvos pulmonologų draugija

## TURINYS

1. Įžanga
2. Diagnostika
3. Gydymas
  - 3.1. Antibakterinis gydymas
  - 3.2. Bronchų drenažo gerinimas
  - 3.3. Bronchus plečiantys vaistai
  - 3.4. Vaistai nuo uždegimo
  - 3.5. Skiepijimas
  - 3.6. Mityba
  - 3.7. Gydymas deguonimi
  - 3.8. Komplikacijų gydymas
  - 3.9. Plaučių transplantacija
4. Pagalbos ligoniams organizavimas

## 1. ĮŽANGA

Cistinė fibrozė (CF) – tai autosominiu recesyviniu būdu paveldima liga, dažniausiai pasireiškianti lėtine kvėpavimo takų infekcija, bronhektazėmis, kasos funkcijos ir mitybos sutrikimais. CF nustatoma vienam iš 2000–3000 baltaodžių naujagimių. Europos Sąjungoje CF paplitimas yra 0,737 atvejo 10 tūkst. gyventojų, Lietuvoje – 0,130 atvejo 10 tūkst. gyventojų. Pastaruosius keturis dešimtmečius nauja gydymo strategija lėmė ženklų CF ligonių gyvenimo trukmės pailgėjimą: gyvenimo trukmės mediana daugelyje Vakarų Europos šalių ir JAV jau viršija 35 metus. Šių šalių duomenimis, suaugusių pacientų skaičius per šį laikotarpį padidėjo daugiau nei 400 proc. ir sudaro daugiau nei 40 proc. visų CF sergančių ligonių. Manoma, kad jau šį dešimtmetį, ypač pagerėjus ankstyvajai ligos diagnostikai bei taikant veiksmingą

kompleksinį gydymą, daugiau nei pusė CF ligonių bus vyresni kaip 18 metų, tad vis daugiau šių pacientų gydys suaugusiųjų gydytojai. Atliekant visuotinę naujagimių patikrą dėl CF (Lietuvoje nevykdoma), kai ištiriama reaktyviojo tripsinogeno koncentracija serume, daugumai asmenų liga nustatoma iki 3 metų amžiaus. Tik 5 proc. atvejų CF nustatoma vyresniems nei 16 m. amžiaus asmenims. Suaugusiems asmenims CF dažnai pasireiškia netipiniais klinikiniais požymiais: izoliuotomis bronhektazėmis, lėtiniu sinusitu, pasikartojančiu pankreatitu, vyrų nevaisingumu. Taigi gydytojai praktikai turi dažniau pagalvoti apie galimą CF.

Šiuo sutarimu siekiama standartizuoti suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostiką, gydymą ir pagalbos organizavimą Lietuvoje.

## 2. DIAGNOSTIKA

CF diagnozė nustatoma, remiantis CF klinikiniais požymiais (1 lentelė) ir sutrikusios transmembraninių laidumą reguliuojančio baltymo (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; CFTR) funkcijos biologiniais požymiais. Daugelis CF klinikinių požymių nėra specifiniai, todėl, diagnozuojant CF, būtina laboratoriškai nustatyti CFTR geno sutrikimus bent vienu iš trijų būdų: ištyrus prakaito mėginį, nustatius CFTR geno mutacijas ar išmatavus nosies epitelio biologinių potencialų skirtumą (2 lentelė).

Prakaito mėginio jautrumas, taikant tiesioginį kolorimetrinį chloridų titravimo metodą, siekia 98 proc., specifiskumas – 95 proc. Mėginys yra nebrangus, todėl jis rekomenduojamas pirmuoju tyrimu asmenims, kuriems įtariama CF. Esant teigiamam prakaito mėginiui (chloro koncentracija prakaito  $\geq 60$  mmol/l), rekomenduojama ieškoti CFTR geno mutacijų. Jei prakaito mėginys abejotinas (chloro koncentracija prakaito – tarp 40 ir 59 mmol/l), mėginį tikslinga pakartoti. Svarbu žinoti, kad maždaug 2 proc. CF sergančių ligonių nustatomas neigiamas prakaito mėginys. Todėl, esant klinikinių CF prielaidų, šeiminei CF anamnezei, bet abejotinam ar neigiamam prakaito mėginiui ir įtariant CF, taip pat reikia atlikti genetinį tyrimą. Genetinis tyrimas pagrįstas tiesioginiu, dažniausiai Šiaurės Europos gyventojams pasitaikančių CFTR geno 36–39 mutacijų nustatymu. CFTR baltymą koduojantis genas yra 7-osios chromosomos ilgajame petyje (7q). Jau aptikta per 1500 įvairių CF sukeliančių geno mutacijų. Todėl, esant klinikinių CF prielaidų, net ir tada, kai nerandama nė vienos CFTR geno mutacijos, visiškai paneigti CF negalima. Nustatytos dvi CFTR geno mutacijos net ir esant ribinei chloro koncentracijai prakaito patvirtina CF diagnozę. Prakaito mėginio jautrumas viršija genetinio tyrimo jautrumą (nebent atliekama labai didelio skaičiaus mutacijų patikra), be to, genetinis tyrimas brangus, todėl pirminei CF diagnostikai netaikomas.

Tirti nosies epitelio biologinių potencialų skirtumą, kurį lemia CF sąlygotas elektrolitų ir vandens pernašos per nosies epitelį sutrikimas, gali būti naudinga neaiškiais atvejais. Tačiau tyrimas turi būti griežtai standartizuotas, o neigiamas tyrimo mėginys vis dėlto nepaneigia CF.

Kiti tyrimai, kaip antai: plaučių ar kasos funkcijos įvertinimas, skreplių mikrobiologinis, radiologiniai krūtinės ląstos, veido ančių tyrimai ir kt., yra papildomi. Jie padeda patikslinti ligos formą, organų pažeidimą, numatyti individualią paciento gydymo taktiką, prognozuoti ligos eigą.

Nors CF diagnozė paprastai nustatoma vaikystėje, liga, ypač pasireiškianti netipiniais CF simptomais, pirmą kartą gali būti nustatoma ir suaugusiesiems. Tokių pacientų kvėpavimo organų pažeidimas, pasireiškiantis kartotinėmis infekcinėmis ligomis, sinusitu, bronchektazėmis, paprastai būna lengvesnis, kasos funkcijos nepakankamumas retesnis. Jiems dažniau nustatomi virškinamojo trakto veiklos sutrikimai, cukrinis diabetas, nevaisingumas.

Daliai suaugusių CF pacientų nustatomas normalus arba abejotinas prakaito mėginys. Todėl suaugusiesiems, kuriems dar tik įtariama CF (pvz., nustatyta izoliuota obstrukcinė azoospermija, lėtinis pankreatitas, alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė, dauginės bronchektazės, difuzinis panbronchiolitas, sklerozinis cholangitas), tikslinga atlikti išplėstinį CFTR geno mutacijų tyrimą, nes šiems asmenims būdingesnės neįprastos mutacijos, o klasikinė F508del mutacija, kuri nustatoma 70–80 proc. CF sergančių vaikų, suaugusiesiems randama rečiau.

CF gali pasireikšti įvairiomis komplikacijomis:

- pneumotoraksu;
- kraujo atkosėjimu;
- alergine bronchopulmonine aspergilioze;
- kvėpavimo ir širdies nepakankamumu;
- nosies polipoze;

### 1 lentelė. Cistinės fibrozės fenotipai

Cistinės fibrozės fenotipas	Apibūdinimas
Vyraujantis lėtinis veido ančių ir plaučių pažeidimas	Lėtinis kosulys ir skreplivimas Persistuojanti kvėpavimo takų infekcinė liga, sukelta <i>Staphylococcus aureus</i> ( <i>S. aureus</i> ), <i>Haemophilus influenzae</i> ( <i>H. influenzae</i> ), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ( <i>P. aeruginosa</i> ), <i>Burkholderia cepacia</i> Radiologiniai plaučių pažeidimo pokyčiai: bronchektazės, atelektazės, infiltratai, hiperinfliacija Kvėpavimo takų obstrukcija Nosies polipozė, radiologiniai prienosinių ančių pažeidimo požymiai Būgno lazdelės formos pirštai
Vyraujantis virškinamojo trakto veiklos ir mitybos sutrikimas	Kasos nepakankamumas ir kartotinis pankreatitas Mekoninis žarnų nepraeinamumas, distalinės žarnos obstrukcijos sindromas Tiesiosios žarnos prolapsas Lėtinė kepenų liga, klinikiniai ir (ar) histologiniai židininės ar daugiaskiltės kepenų cirozės požymiai Lėtinis mitybos sutrikimas, hipoproteinemija, edemos, riebaluose tirpių vitaminų stokos sąlygotos komplikacijos
Vyraujantis druskos (NaCl) netekimo sindromas	Ūminis NaCl netekimas Lėtinė metabolinė alkalozė
Vyrų urogenitalinės sistemos funkcijos sutrikimai	Obstrukcinė azoospermija dėl įgimtos abipusės sėklinio latako aplazijos

### 2 lentelė. Suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostikos kriterijai

Cistinės fibrozės požymiai	Bent vieno CF fenotipo klinikiniai požymiai arba šeiminė anamnezė (diagnozuota cistinė fibrozė)
Laboratorinių tyrimų rodikliai	Padidėjusi chloro koncentracija prakaito ( $\geq 60$ mmol/l) arba nustatytos dvi CFTR geno mutacijos, lemiančios cistinę fibrozę, arba pakitęs nosies epitelio biologinių potencialų skirtumas <i>in vivo</i>

- epizodiniu ir lėtiniu distalinių žarnų obstrukcijos sindromu;
- tulžies pūslės akmenlige;
- gastroezofaginiu refluku;
- lėtiniu kepenų pažeidimu;
- vartų venos hipertenzija;
- storosios žarnos striktūromis;
- artritu;
- osteoporoze;
- vyrų nevaisingumu;
- cukriniu diabetu;
- elgesio ir psichologiniais sutrikimais.

Spontaninis pneumotoraksas pasitaiko 3–4 proc. CF sergančių ligonių. Pagrindiniai pneumotorakso rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, sunkesnė bronchų obstrukcija, *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *Aspergillus spp.* infekcija.

Minimalus kraujo atsikosėjimas būdingas daugumai CF ligonių. Gausus kraujavimas iš plaučių, kai pacientas atkosti daugiau kaip 200 ml kraujo per parą, arba kartotinis kraujavimas, kai kelias dienas atkosima maždaug po 100 ml kraujo, pasitaiko 4 proc. CF sergančių asmenų ir lemia didesnę jų mirštamumą. Pagrindiniai rizikos veiksniai yra vyresnis amžius, sunkesnė bronchų obstrukcija, *S. aureus* infekcija.

Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė pasitaiko 10–20 proc. CF sergančių ligonių ir yra susijusi su spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu. Jos diagnozė nustatoma remiantis 5 diagnostikos kriterijais:

1. Klinikiniai požymiai: sustiprėjęs kosulys, švokštimas, pakitęs skrepliavimas, pablogėjęs plaučių funkcija.
2. Padidėjęs bendras IgE kiekis kraujo serume.
3. Teigiamas alerginis odos mėginys su *Aspergillus fumigatus* antigenu ar padidėjęs specifinių IgE antikūnų prieš *Aspergillus fumigatus* kiekis.
4. Rasti specifiniai precipituojuojantys *Aspergillus fumigatus* antikūnai serume ar *Aspergillus fumigatus* IgG.
5. Pokyčiai rentgenogramoje: infiltratas, gleivių kamštis ar yra pakitimų lyginant su ankstesne rentgenograma.

Virškinamojo trakto pažeidimai CF sergantiems vaikams dažniausiai pasireiškia malabsorbcijos sindromu. Suaugusiems pacientams dažnesnės virškinamojo trakto komplikacijos. Didžiama komplikacijų susijusių su kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumu, kliniškai pasireiškiančiu nepakankamos mitybos požymiais (liesėjimu). Dėl didelio kasos sekreto klampumo kasos latakai užkemšami ir distaliau esančiuose audiniuose vyksta autolizė, uždegimas, galiausiai – kasos audinio fibrozė. Visi šie pokyčiai lemia egzokrininę kasos nepakankamumą, riebalų rezorbcijos sutrikimus ir sutrikusį riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K) pasisavinimą.

Trečdaliui ligonių dėl tirštos tulžies, užkemšanos tulžies latakus, sukeliančios uždegimą, nustatomas kepenų pažeidimas: kepenų suriebėjimas, fokalinė kepenų cirozė; rečiau cirozė progresuoja ir komplikuojasi vartų venos hipertenzija.

CF sergantiems ligoniams dažniau pasitaiko tulžies pūslės ligos: akmenligė, cholecistitas, neretai aptinkama nefunkcionuojanti tulžies pūslė. Taip pat dažnai diagnozuojama gastroezofaginiu reflukso liga.

Dėl įgimtos abipusės sėklinio latakų aplazijos ir obstrukcinės azoospermijos vyrai (iki 95 proc. ligonių) negali turėti vaikų. Paprastai kapšelio apčiuopa padeda

nustatyti šią anomaliją (neapčiuopiamas sėklinis latakas, sėklinės pūslytės hipoplaziškos, nefunkcionuojančios, prielipo dažnai būna tik galvutė). CF sergančių moterų reprodukcinė sistema anatomiškai nepakinta, tačiau jų gimdos kaklelio sekreto reologinės savybės yra kitokios nei sveikų moterų. CF sergančioms moterims nevaisingumas nustatomas dažniau, tik neaišku, ar tai lemia gimdos kaklelio sekreto reologinių savybių pokyčiai, ar bendroji ligonių sveikatos būklė.

Iki šiol diskutuojama, ar tikslinga skirti CF pagal sunkumo kategorijas, nes apibūdinimas „lengva CF“ ar „sunki CF“ yra gan subjektyvus. Ligos sunkumas nėra tiesiogiai susijęs su plaučių funkcijos sutrikimu, chloro koncentracija prakaito, CFTR geno mutacijų tipais ar jų skaičiumi, identifikuotais mikroorganizmais kvėpavimo takuose, pažeistų organų ar ligos paūmėjimų skaičiumi. Be to, gydymo taktika priklauso ne nuo ligos sunkumo, o nuo pažeistų organų funkcijos sutrikimo, taigi klinikinėje praktikoje klasifikuoti CF pagal ligos sunkumą nėra tikslinga. Vis dėlto reguliariai atliekami plaučių funkcijos ir mikrobiologinis kvėpavimo takų sekreto tyrimai padeda įvertinti ar numatyti CF progresavimo greitį, skiriamą gydymo veiksmingumą, spręsti dėl plaučių transplantacijos laiko ir pan.

Visuotinai priimtų CF paūmėjimo sunkumo kriterijų nėra. Vis dėlto svarbu CF paūmėjimus skirti į nesunkius ir sunkius (pastarieji lemia didesnę CF ligonių mirštamumą), nes tai padeda laiku skirti adekvatų gydymą. Sunki CF paūmėjimu laikytinas bendrosios ligonio būklės ir kvėpavimo organų funkcijos pablogėjimas (blogėjantis kraujo įšotinimas deguonimi, anglies dvideginio susilaikymas, kvėpavimo raumenų silpnumas, plautinės širdies klinikinių požymių atsiradimas ar sustiprėjimas) esant bent dar vienam kriterijui iš trijų:

1. Kvėpavimo takų infekcija (diagnozuojama esant bent dviem požymiams: padidėjusiam skreplių kiekiui, dusuliui, karščiavimui > 38° C bent 48 val., naujiems pokyčiams krūtinės ląstos rentgenogramoje).
2. Pneumotoraksas.
3. Kraujo atkosėjimas.

Diagnozėje nurodomas vyraujantis pažeidimas – kvėpavimo sistemos ar (ir) virškinamojo trakto: plaučių CF, žarnyno CF, mišri CF. Klinikinėje praktikoje pasitaiko netipinių CF formų, kai esant normaliam arba abejotinam prakaito mėginiui, yra bent vienas CF fenotipas ir nustatyta bent viena CFTR geno mutacija. Tokiu atveju liga koduojama kaip nepatikslinka CF (E 84.9). Diagnozėje nurodomas ir ligos paūmėjimas (jei jis sunkus – sunkumas), komplikacijos.

CF diagnozės formulavimo ir kodavimo pagal Tarptautinę ligų klasifikaciją (TLK-10) pavyzdžiai:

- Plaučių cistinė fibrozė (*Fibrosis cystica pulmonalis*) (E 84.0).
- Plaučių cistinė fibrozė, sunkus paūmėjimas. Dešinysis pneumotoraksas. Lėtinio kvėpavimo nepakankamumo paūmėjimas (*Fibrosis cystica pulmonalis, exacerbatio gravis. Pneumothorax dexter. Insufficiencia pulmonalis chronica exacerbata*) (E 84.0).
- Žarnyno cistinė fibrozė. (*Fibrosis cystica intestinalis*) (E 84.1).
- Mišri cistinė fibrozė (*Fibrosis cystica mixta*) (E 84.8).
- Nepatikslinka cistinė fibrozė (*Fibrosis cystica non-specificata*) (E 84.9).

## 3. GYDYMAS

CF sergančių ligonių gydymo tikslas – pailginti pacientų gyvenimo trukmę ir pagerinti jų gyvenimo kokybę. To siekiama lengvinant ligos klinikinius simptomus, gerinant pažeistų organų funkciją. Kvėpavimo organų pažeidimas yra esminis, lemiantis ligos eigą bei

prognozę. Kompleksinis CF gydymas apima pūlingo kvėpavimo takų sekreto šalinimą, kvėpavimo takų infekcijos slopinimą, mitybos keitimą, bendrą organizmo stiprinimą, fizinius pratimus bei kitas priemones, taip pat komplikacijų gydymą.

### 3.1. Antibakterinis gydymas

Ne taip kaip vaikams, kuriems vyraujantys kvėpavimo takų patogenai yra meticilinui jautrus *S. aureus* (dažnumas – iki 60 proc.) ir *H. influenzae*, suaugusiems pacientams dažniausiai nustatoma *P. aeruginosa* (iki 80 proc.) bei meticilinui jautrus ar atsparus *S. aureus*. Todėl racionalus, bet adekvatus mikrobiologinių tyrimų rezultatais pagrįstas gydymas antibiotikais yra medikamentinio CF gydymo pagrindas (3 lentelė). Progresuojant CF, neretai išskiriama ir kitų gramneigiamų, kitų ligų atvejais retai pasitaikančių bakterijų (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Ralstonia pickettii* ar *Pandorea apista*). Todėl, atliekant CF sergančių pacientų skreplių mikrobiologinį tyrimą, labai svarbu parinkti selektyvias, šiems retiems sukėlėjams tinkamas mitybos terpes. Kvalifikuota mikrobiologinė tarnyba, galinti tiksliai nustatyti patogeno morfologinį tipą ir jautrumą antibakteriniams vaistams, yra būtina sėkmingo CF gydymo sąlyga. Antibakterinis gydymas CF ligoniams skiriamas šiais klinikiniais atvejais:

**1. Paūmėjusios infekcijos gydymas.** Antibiotikų skiriama remiantis paūmėjimo metu atlikto ar paskutinio mikrobiologinio tyrimo rezultatais. Atsižvelgiant į paūmėjimo sunkumą, skiriama geriamųjų ar į veną leidžiamų antibiotikų. Geriamųjų antibiotikų gali būti skiriama, kai CF paūmėjimas nesunkus. Esant sunkiam CF paūmėjimui, dėl infekcijos sukėlėjų atsparumo geriamiesiems antibiotikams ir (ar) gydymo jais neveiksmingumo, rekomenduojama skirti antibiotikų į veną. Gydymo antibiotikais kursas, priklausomai nuo klinikinių simptomų regresavimo ir plaučių funkcijos gerėjimo, paprastai tęsiamas 14–21 dienas. Ilgesnė gydymo trukmė dėl rizikos išsivystyti bakterijų atsparumui nerekomenduojama. Parenkamas kiekvieną bakterijų rūšį veikiantis antibiotikas, o gramneigiamiems patogenams – bent du bakteriocidiškai veikiantys antibiotikai. Dauguma CF ligonių yra nepakankamos mitybos, turi menkesnę riebalinį audinį, todėl daugelio antibiotikų (penicilinų, cefalosporinų, aminoglikozidų, fluo-

rochinolonų) farmakokinetika jų organizme esti pakitusi, todėl jiems tenka skirti didesnę antibiotikų paros dozę bei kontroliuoti jų koncentraciją kraujyje.

- 2. *S. aureus* eradikacija.** *S. aureus* išnaikinti tikslinga skirti 2–4 sav. gydymo kursą veikliais antibiotikais, net ir nesant akivaizdžių infekcijos simptomų. Nors eradikacija būna sėkminga 75 proc. atvejų, baigus gydymą antibiotikais, *S. aureus* infekcija neretai atsinaujina. Ilgalaikis profilaktinis gydymas flukloksacilinu atitolina *S. aureus* reinfekciją bei retina ligos paūmėjimus. Deja, ilgalaikis stafilokokus veikiantis gydymas gali sąlygoti *P. aeruginosa* infekciją, ir kol kas dar nepakanka duomenų pagrįsti ilgalaikio profilaktinio stafilokokus veikiančio gydymo naudą sergant CF.
- 3. *P. aeruginosa* eradikacija.** Užsikrėtimas *P. aeruginosa* ir šio sukėlėjo persistencija apatiniuose kvėpavimo takuose susiję su sunkesne CF eiga ir didesniu ligonių mirštamumu. Ligos pradžioje *P. aeruginosa* padermės būna nemukoidinio fenotipo ir jautrios daugeliui antibiotikų. Todėl, taikant tinkamą gydymą antibiotikais, jos gali būti išnaikintos. Ligai progresuojant, nemukoidines padermes pakeičia mukoidinio fenotipo padermės. Tai lemia greitesnę plaučių funkcijos blogėjimą ir didesnę mirties riziką. Mukoidinio fenotipo *P. aeruginosa* išnaikinti jau beveik neįmanoma ir antibiotikų skiriama tik patogenai slopinti. Taigi pirmą kartą nustačius *P. aeruginosa* infekciją rekomenduojama iš karto taikyti tinkamą gydymą, kad patogenas būtų išnaikintas ir išvengta lėtinės infekcijos. Nors visuotinai priimtų ankstyvos eradikacijos rekomendacijų nėra, siūlomas geriamojo ciprofloksacino ir inhaliuojamojo tobramicino (ar kolistino) 4 sav. gydymo kursas. Esant kartotinei ar mukoidinio fenotipo *P. aeruginosa* infekcijai, rekomenduojamas ilgesnis, iki 3 mėn., gydymo kursas. Gydant vien tik inhaliuojamuoju tobramicinu taip pat pavyksta išnaikinti *P. aeruginosa*.

4. **Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos slopinimas.** Esant lėtinei *P. aeruginosa* infekcijai, tikslinga spręsti dėl ilgalaikio infekcijos sukėlėjo slopinamojo gydymo. Tuo tikslu gali būti skiriama inhaliuojamojo tobramicino ar inhaliuojamojo kolistino. Toks gydymas pagerina klinikinę ligos eigą, tačiau dar nėra išsiaiškinta optimali jo trukmė. Gydant geriamuoju azitromicinu, gerėja plaučių funkcija ir retėja CF paūmėjimai.

Kadangi apibendrintų azitromicino veiksmingumo duomenų stokojama, sprendimas dėl jo skyrimo priimamas individualiai. Siekiant išvengti mikobakterijų atsparumo makrolidams, rekomenduojama prieš skiriant azitromiciną atlikti skreplių mikroskopinį tyrimą dėl rūgščiai atsparių mikobakterijų. Duomenų apie azitromicino veiksmingumą nepseudomoninės infekcijos atveju dar nepakanka.

**3 lentelė.** Antibakteriniai vaistai cistinei fibrozei gydyti

Patogenas	Indikacijos	Antibakterinis vaistas	Rekomenduojamas dozavimas	Pastabos
<i>S. aureus</i> , jautrus meticilinui	Pirmą kartą nustatyta besimptomė infekcija ar lengvas paūmėjimas	Flukloksacilinas, geriamasis	1–2 g kas 6 val.	
		Cefadroksilas, geriamasis	1–2 g kas 12 val.	
	Klindamicinas, geriamasis	600 mg kas 6 val.		
	Sunkus paūmėjimas	Cefuroksimas, geriamasis	500 mg kas 12 val.	
		Oksacilinas į v.	2 g kas 6 val.	
		Cefazoliną į v.	2 g kas 8 val.	
		Cefuroksimas į v.	1,5 g kas 6–8 val.	
	Ilgalaikis gydymas esant lėtinei <i>S. aureus</i> infekcijai	Flukloksacilinas, geriamasis	1–2 g kas 6 val.	
<i>S. aureus</i> , atsparus meticilinui		Vankomicinas* į v.	1 g kas 12 val.	
<i>P. aeruginosa</i>	Ankstyvoji eradikacija ar lengvas paūmėjimas	Ciprofloksaciną, geriamasis	750 mg kas 12 val.	Eradikacijai – iki 3 mėn.; esant paūmėjimui – 2 sav. 3 kursai (kas 28 d.) Kai yra atsparumas tobramicinui
		Tobramicinas, inhaliuojamasis	300 mg kas 12 val.	
	Neefektyvi ankstyvoji eradikacija ar sunkus paūmėjimas	Kolistinas, inhaliuojamasis	2 mln. vienetų kas 8 val.	Kai yra alergija ar atsparumas pseudomonas veikiantiems penicilinams ir cefalosporinams
		Piperacilinas su tazobaktamu į v.	4,5 g kas 6–8 val.	
		Ceftazidimas į v.	2–3 g kas 8 val.	
		Cefepimas į v.	2 g kas 8 val.	
		Aztreonamas į v.	2 g kas 6–8 val.	
		Tobramicinas* į v.	10 mg/kg kas 24 val.	
		Gentamicinas* į v.	5–7 mg/kg kas 24 val.	
		Amikacinas* į v.	20–30 mg/kg kas 24 val.	
	Infekciją slopinantis gydymas	Tobramicinas, inhaliuojamasis	300 mg kas 12 val.	3 kursai ir daugiau (kas 28 d.) Kai yra atsparumas tobramicinui 6 mėn. kursas
		Kolistinas, inhaliuojamasis	2 mln. vienetų kas 8 val.	
		Azitromicinas	500 mg 3 kartus per sav.	
<i>S. aureus</i> , jautrus meticilinui, ir <i>P. aeruginosa</i>		Piperacilinas su tazobaktamu į v.	4,5 g kas 6–8 val.	
		Imipenemas su cilastatinu į v.	1 g kas 6 val.	
		Meropenemas į v.	2 g kas 8 val.	
		Tobramicinas* į v.	10 mg/kg kas 24 val.	
		Gentamicinas* į v.	3–5 mg/kg kas 24 val.	
		Amikacinas* į v.	20–30 mg/kg kas 24 val.	
<i>S. aureus</i> , atsparus meticilinui, ir <i>P. aeruginosa</i>		Vankomicinas*	1 g kas 12 val.	Esant alergijai ar atsparumas pseudomonas veikiantiems penicilinams ir cefalosporinams
		Piperacilinas su tazobaktamu į v.	4,5 g kas 6–8 val.	
		Ceftazidimas į v.	2–3 g kas 8 val.	
		Cefepimas į v.	2 g kas 8 val.	
		Aztreonamas į v.	2 g kas 6–8 val.	
		Tobramicinas* į v.	10 mg/kg kas 24 val.	
	Gentamicinas* į v.	3–5 mg/kg kas 24 val.		
	Amikacinas* į v.	20–30 mg/kg kas 24 val.		

\* stebėti vaisto koncentraciją kraujyje; į v. – į veną.

## 3.2. Bronchų drenažo gerinimas

Mukociliarinio klirensa gerinimas, skatinant klampaus bronchų sekreto pasišalinimą, yra vienas iš ilgalaikio CF gydymo tikslų. Tam taikomi įvairūs fizinės terapijos metodai, pvz.: pozicinis drenažas, krūtinės ląstos perkusija. Nors šių fizinės terapijos metodų veiksmingumas gydant CF yra įrodytas, jie gali sąlygoti hipoksijos epizodus ar gastroezofaginę refliuksą. Be to, kasdienis pozicinis drenažas ar krūtinės ląstos perkusija užima nemažai laiko, jiems atlikti reikalinga kvalifikuotų specialistų pagalba. Dėl to pacientas tampa priklausomas nuo kitų asmenų, o tai blogina jo gyvenimo kokybę. Todėl siūloma įvairių fizinės terapijos metodų, kuriais gydytis gali pats CF sergantis žmogus: aktyvus kvėpavimas, forsutas iškvėpimas, iškvėpimas su teigiamu slėgiu naudojant kaukę, rankiniai osciliaciniai prietaisai, aukšto dažnio krūtinės ląstos kompresija, intrapulmoninė perkusinė ventiliacija, autogeninis drenažas ir kiti. Kol kas nėra įrodyta, kad kuris nors fizinės terapijos metodas veiksmingumu pranoktų kitus. Fizinės terapijos metodas, jo taikymo dažnumas ir trukmė parenkami individualiai. Pacientui, kuris patiria minimalius kvėpavimo takų simptomus, gali pakakti vieno seanso per dieną, o esant gausesniai bronchų sekreto kiekiui, gali prireikti trijų ar daugiau seansų. Reguliarūs fiziniai pratimai taip pat gerina mukociliarinį klirensą, lėtina plaučių funkcijos silpnėjimą, stiprina širdies ir kraujagyslių sistemos būklę bei funkcinį pajėgumą, gerina gyvenimo kokybę. Taigi, CF ligonių rehabilitacija, apimanti fizinius pratimus ir įvairius fizinės terapijos metodus, yra neatsiejama kompleksinio CF gydymo dalis.

Inhaliuojamoji dornazė alfa yra rekombinantinė

žmogaus deoksiribonukleazė, kuri suskaldo neląstelinę DNR į smulkius fragmentus ir taip sumažina skreplių klampumą. Ilgalaikis gydymas dornazė alfa retina CF paūmėjimus bei pagerina plaučių funkciją. Rekomenduojama dornazės alfa paros dozė yra 2,5 mg, įpurškiant vaisto purkštuvu vieną kartą per dieną.

Inhaliuojamasis hipertoniškas (7 proc.) valgomosios druskos (NaCl) tirpalas drėkina kvėpavimo takus, pagerina reologines skreplių savybes, mukociliarinį klirensą bei plaučių funkciją. Hipertoniško NaCl tirpalo inhaliuojama bent du kartus per dieną. Prieš NaCl tirpalo inhaliaciją, siekiant apsaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos, tikslinga suvartoti bronchus plečiantį vaistą.

Tyrimų, skirtų palyginti dornazės alfa ir hipertoniško NaCl tirpalo efektyvumą suaugusiems asmenims, neatlikta. Nustatyta, kad CF sergantiems vaikams inhaliuojamoji dornazė alfa yra veiksmingesnė (vertinant plaučių funkcijos pagerėjimą) nei hipertoniškas NaCl tirpalas. Vartoti dornazę alfa pacientui patogiau, nes inhaliuojama vieną kartą per dieną, vaistas geriau toleruojamas, bet yra gerokai brangesnis. Kadangi dornazės alfa ir NaCl tirpalo veikimo mechanizmai skirtingi bei gali papildyti vienas kito poveikį gerinant bronchų valomąją funkciją, galima gydyti jais abiem (pirmiau inhaliuoti NaCl tirpalą). Rekomenduojama mukociliarinį klirensą gerinančių vaistų vartojimą derinti su fizinės terapijos metodais ir (ar) fiziniiais pratimais.

Inhaliuojamasis N-acetilcisteinas mažina skreplių klampumą, kaip ir geriamosios vaisto formos, tačiau jo veiksmingumas gydant CF neįrodytas.

## 3.3. Bronchus plečiantys vaistai

Bronchų obstrukcija sergant CF gali atsirasti dėl įvairių priežasčių: pūlingam sekretui užkimšus kvėpavimo takus, dėl uždegimo sustorėjus bronchų sienelėi ar susidarius bronhektazijai. Daliai pacientų dėl padidėjusio bronchų reaktyvumo gali pasireikšti astmai būdingi simptomai: kosulys, švilpimas krūtinėje, dusulys po kontakto su alergenais ar šaltu oru, krūvio metu. Dalies ligonių kvėpavimo takai esti kolonizuoti *Aspergillus spp.*, o ligos požymiai atitinka diagnostinius alerginės bronchopulmoninės aspergiliozės kriterijus. Išsamų ilgalaikių klinikinių tyrimų, skirtų įvertinti  $\beta_2$  agonistų naudą gydant CF, neatlikta. Tačiau daugelyje

tarptautinių CF sutarimų nurodoma, kad šie vaistai yra sudedamoji standartinio medikamentinio CF gydymo dalis. Trumpai ar ilgai veikiantys  $\beta_2$  agonistai vartotini prieš fizioterapijos procedūras (pagerina kvėpavimo takų sekreto pasišalinimą), prieš mukolitikų ar antibiotikų inhaliacijas (apsaugoti nuo nespecifinės bronchų konstrikcijos), kad vaistas geriau pasiskirstytų ir įsiskverbtų į plaučius.

Tyrimų, kuriais būtų įrodytas ilgalaikis teofilino ir anticholinerginių vaistų (ipratropiumo bromido, tiotropio) veiksmingumas gydant CF, kol kas nepakanka.

### 3.4. Vaistai nuo uždegimo

Geriamieji gliukokortikoidai dėl neįrodyto klinikinio veiksmingumo bei nepageidaujamų reiškinių (osteoporozė, cukrinis diabetas, katarakta ir kt.) ilgalaikiam CF gydymui nevartojami. Galimas trumpas, iki 5 dienų trukmės, geriamųjų gliukokortikoidų kursas CF paūmėjimo metu, kai vyrauja klinikiniai astmos simptomai. Inhaliuojamųjų gliukokortikoidų veiksmingumas gydant CF taip pat neįrodytas. Todėl, esant alerginei bronchopulmoninei

aspergiliozei ar į astmą panašioms klinikinėms simptomams, sprendimas skirti inhaliuojamųjų ar geriamųjų gliukokortikoidų priimamas individualiai.

CF sergantiems vaikams didelės ibuprofeno dozės gali lėtinti plaučių funkcijos blogėjimą, suretinti hospitalizavimą dėl CF paūmėjimų, bet suaugusiems pacientams ibuprofeno veiksmingumas neįrodytas, todėl šis vaistas nerekomenduojamas.

4 lentelė. Inhaliuojamieji vaistai cistinei fibrozei gydyti

Vaistų grupė	Vaistai	Rekomenduojamas dozavimas
Bronchus plečiantys vaistai:		
• trumpai veikiantieji $\beta_2$ agonistai	Salbutamolis	100–200 $\mu$ g kas 6–8 val. arba kai reikia
• ilgai veikiantieji $\beta_2$ agonistai	Formoterolis Salmeterolis	9–12 $\mu$ g kas 12 val. 50 $\mu$ g kas 12 val.
Mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai	Dornazė alfa NaCl	2,5 mg kas 24 val. 7 proc. 4 ml kas 12 val.
Gliukokortikoidai*	Beklometazonas Budezonidas Flutikazonas	500–1000 $\mu$ g kas 12 val. 400 $\mu$ g kas 12 val. 500 $\mu$ g kas 12 val.

\* Sprendimas skirti gliukokortikoidų priimamas individualiai.

### 3.5. Skiepijimas

Virusinė infekcija – dažna CF paūmėjimų priežastis, sąlygojanti ir bakterinės infekcijos paūmėjimą. Todėl CF pacientus rekomenduojama kasmet skiepyti negyva gripo vakcina. Nors nosiaryklėje *S. pneumoniae* randama iki 14 proc. CF sergančių suaugusių asmenų

(vaikams iki 5 metų – 70 proc.), šis sukėlėjas nėra dažna infekcinio CF paūmėjimo priežastis suaugusiems. Todėl sprendimas skiepyti konjuguota pneumokokine vakcina priimamas individualiai, įvertinus šalutinių reiškinių rizikos ir naudos santykį.

### 3.6. Mityba

Mitybos nepakankamumo profilaktika yra vienas svarbesnių CF gydymo tikslų. Rekomenduojamas energijos suvartojimas sudaro 120–150 proc. sveiko asmens paros normos. Pacientams, sergantiems CF, rekomenduojama mityba, kurioje 35–40 proc. kalorijų gaunama iš riebalų. Specifinių raciono ribojimų sergant CF nėra. Dietologo patarimu maisto racioną galima išplėsti įvairiais papildais, kad būtų garantuotas pakankamas maisto kalorijų kiekis.

Menkos mitybos pacientai (KMI < 19 kg/m<sup>2</sup>) arba pacientai, kuriems mažėja svoris, turi būti ištirti ir stebimi, papildomai koreguojant mitybą. Turi būti suskaičiuotas individualus paros energijos poreikis bei įvertintas realus kalorijų suvartojimas.

Pacientams, kuriems yra sunkus (< 75 proc. idealios kūno masės) ar vidutinio sunkumo (75–79 proc. idealios kūno masės) mitybos nepakankamumas, mitybą reikia koreguoti aktyviai: papildomai maitinti naktį per nazo-

terinį zondą, gastrostomą ar jejunostomą. Enterinio maitinimo mišiniai parenkami individualiai. Jei pacientui skiriami vartoti elementiniai ar pusiau elementiniai mišiniai, papildomai kasos fermentų nereikia, o jei standartiniai subalansuoti mišiniai – kartu papildomai skirtini ir kasos fermentų preparatai. Parenterinis maitinimas taikomas esant sunkiam mitybos nepakankamumui, kai negalima užtikrinti visaverčio enterinio maitinimo.

Pacientai, kuriems yra kasos nepakankamumas, dažnai stokoja riebaluose tirpių vitaminų, todėl šių vitaminų rekomenduojama vartoti papildomai: vitamino A 10 000 TV/d., vitamino E 200–400 TV/d., vitamino D 400–800 TV/d., vitamino K 2,5–5 mg/sav. Pacientams, kurie dažnai gydomi antibiotikais arba yra patyrę kraujavimo epizodų, vitamino K dozė galima padidinti. Kitų vitaminų ar mikroelementų rutiniškai skirti nereikėtų, o tik esant klinikinėms ar laboratorinėms nepakankamumo požymių (pvz., esant geležies stokos anemijai).

### 3.7. Gydymas deguonimi

Nuolatinis gydymas deguonimi skiriamas išsivysčius lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui. Kadangi klinikinių tyrimų, skirtų įvertinti gydymo deguonimi poveikį CF pacientams, nepakanka, nuolatinio gydymo deguonimi kriterijai yra pritaikyti remiantis lėtine obstrukcine plaučių liga sergančių asmenų tyrimų rezultatais. CF sergančiam ligoniui nuolatinis gydymas deguonimi skiriamas, kai kvėpuojant aplinkos oru arterinio kraujo dalinis deguonies slėgis ( $\text{PaO}_2$ )  $\leq 55$  mm Hg arba  $\text{PaO}_2$  56–59 mm Hg, ir

yra bent vienas iš šių kriterijų: plautinė hipertenzija, plautinė širdis ar kompensacinė eritrocitozė. Gydymas deguonimi gali būti taikomas ir tik fizinio aktyvumo ar miego metu, jei hemoglobino įsotinimas deguonimi matuojant pulsoksimetru ( $\text{SpO}_2$ ) krūvio metu yra mažesnis nei 90 proc. arba miegant  $\text{SpO}_2$  būna mažesnis nei 90 proc. ilgiau kaip 10 proc. viso miego laiko. Neinvazinė plaučių ventiliacija gali būti laikinai naudinga pacientams, laukiantiems plaučių transplantacijos.

### 3.8. Komplikacijų gydymas

**Pneumotoraksas.** Bendrieji pneumotorakso gydymo principai tokie pat kaip gydant kitos kilmės pneumotoraksą, bet yra keletas ypatumų. Kadangi, sergant CF, pneumotoraksas kartojasi (50–90 proc. – toje pačioje pusėje, iki 50 proc. – priešingoje), tikslinga pleuros ertmę drenuoti, o ne aspiruoti orą kateteriu. Kartotinio ar persistuojančio pneumotorakso atvejais reikia taikyti chirurginę pleurodezę. Jei dėl paciento būklės chirurginės pleurodezės taikyti negalima, tada spręsti dėl cheminės pleurodezės. Pleurodezę nelaikoma absoliučiąja kontraindikacija atlikti plaučių transplantaciją.

**Kraujavimas iš plaučių.** Daugeliu atvejų gausus kraujavimas baigiasi savaime ir specialių procedūrų kraujavimui sustabdyti neprireikia. Kadangi dažnai kraujo atkosima CF paūmėjimo metu, pacientams skiriamas gydymas antibiotikais. Dėl blogos riebalų absorbcijos ir vitamino K stokos gali sutrikti kraujo krešėjimas, todėl skiriama vitamino K ar šaldytos plazmos. Kelioms dienoms tikslinga laikinai nutraukti gydymą inhaliuojamaisiais vaistais (mukolitikais, antibiotikais), įprastus bronchų drenažo gerinimo metodus pakeisti ne tokiais aktyviais. Jei gausus kraujavimas tęsiasi, reikia spręsti dėl bronchologinių kraujavimo stabdymo metodų ir bronchų arterijų embolizavimo. Išskirtiniais atvejais atliekama plaučio skilties rezekcija.

**Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė.** Geriamasis prednizolonas yra pirmaeilis vaistas, bet, jei efektas nepakankamas ar pasireiškia vaisto šalutinis poveikis, sprendžiama ir dėl itrakonazolo skyrimo. Kitų vaistų, kaip antai: inhaliuojamųjų gliukokortikoidų ar amfotericino B, vorikonazolo, intraveninio metilprednizolono kursų, omalizumabo, veiksmingumas neįrodytas.

**Kasos egzokrininės funkcijos nepakankamumas.** Pacientams, kuriems yra egzokrininės funkcijos nepakankamumas, pasireiškiantis steatorėja, turi būti taikomas pakeičiamasis gydymas kasos fermentais. CF pacientams rekomenduojama kasos fermentų skirti minimikrosferų pavidalo, turinčių atsparų skrandžio rūgščiai apvaskalą. Fermentų turėtų būti vartojama

per kiekvieną valgymą ar užkandžiavimą, o kapsulės išgeriamos pradedant valgyti arba pirmoje valgymo dalyje. Fermentų poreikis skaičiuojamas dvejopai: 1) pagal suvartotų riebalų kiekį – nuo 500 iki 4000 vienetų lipazės 1 gramui riebalų; šis metodas fiziologiškas, bet nuolatinis riebalų kiekio skaičiavimas gali varginti; 2) pagal paciento svorį – pradedama nuo 500 vienetų lipazės 1 kilogramui paciento kūno masės kiekvieno valgio metu. Jei skirta dozė greitai koreguoja riebalų malabsorbciją, ji mažinama iki minimalios efektyvios. Jei steatorėja tęsiasi, dozė didinama po 150–250 vienetų kilogramui kiekvieno valgio metu tol, kol pagerės ar išnyks simptomai, maksimali dozė – 2500 vienetų kilogramui paciento kūno masės. Šis metodas ne toks fiziologiškas, bet lengviau pritaikomas praktiškai. Vartojant šiuolaikinius minimikrosferų pavidalo kasos fermentų preparatus, fibrozinės kolonopatijos rizikos nėra.

Daliai pacientų, net vartojančių maksimalias fermentų dozes, steatorėja nesumažėja. Tam įtakos gali turėti netinkamas fermentų vartojimas ar nepalankios sąlygos jiems veikti: dažniausiai dėl padidėjusio rūgštingumo viršutinėje virškinamojo trakto dalyje, kuri lemia nepakankama bikarbonatų sekrecija, sutrinka fermentų išsiskyrimas iš minimikrosferų. Vaistai, mažinantys rūgštingumą, gali pagerinti vartojamų fermentų poveikį. Taip pat galima pridėti rūgščiai atsparaus apvaskalo neturinčių kasos fermentų preparatų. Trumpos žarnos sindromas bei buvusios žarnų rezekcijos, taip pat pagreitėjęs turinio slinkimas virškinamuoju traktu gali pabloginti gydymo kasos fermentais veiksmingumą. Šiais atvejais rūgščiai atspariu apvaskalu nedengti kasos fermentų preparatai, vartojami kartu su minimikrosferų pavidalo kasos fermentais bei rūgštingumą slopinančiais vaistais, gali pagerinti riebalų virškinimą skrandyje ir dvylikapirštėje žarnoje.

Pacientus, kuriems simptomai tęsiasi nepaisant adekvataus gydymo fermentais ir skrandžio rūgštingumo slopinimo, tikslinga papildomai ištirti dėl galimo infekcinio gastroenterito, parazitinių infekcijų, laktazės



netoleravimo, plonosios žarnos bakterijų išvešėjimo, cholestazės, celiakijos, *Clostridium difficile* infekcijos, Krono ligos, alergijos maistui, trumpos žarnos sindromo ar žarnų navikinės ligos.

#### **Kasos endokrininės funkcijos nepakankamumas.**

CF sąlygoto cukrinio diabeto gydymas turėtų būti agresyvus. Pacientams nerekomenduojama skirti geriamųjų antidiabetinių vaistų. Ligoniams, kuriems būna hiperglikemija nevalgius, rekomenduojamas gydymas insulinu. Mityba tokia pat kaip ir kitų sergančių CF pacientų, tik rekomenduojama vengti produktų, kuriuose yra daug angliavandenių, bei labiau kreipti dėmesį į mitybos reguliarumą. Kadangi dažniausiai tam tikra bazinė insulino sekrecija sergant CF būna išlikusi, ketoacidozė pasitaiko gana retai, o hiperglikemija nevalgius gerokai mažesnė nei 1 tipo cukrinio diabeto atvejais, bet po valgio ji būna gana ženkli. Taigi pacientams, sergantiems CF sąlygotu cukriniu diabetu, rekomenduojamas trumpo veikimo insulinas prieš kiekvieną valgį. Daliai pacientų gali reikėti ir nedidelės dozės ilgo veikimo insulino. Sutrikusio gliukozės toleravimo bei cukrinio diabeto be hiperglikemijos nevalgius gydyti nerekomenduojama.

**Kepenų pažeidimas.** CF sergantiems pacientams, kuriems pažeidžiamos kepenys, labai svarbu nustatyti pažeidimo tipą, nes nuo to priklauso ir gydymas. Kepenų pažeidimo priežastys gali būti šios:

1. *Kepenų steatozė.* Nors tiksli kepenų steatozės sergant CF priežastis nežinoma, svarbiausia gydant kepenų steatozę – optimizuoti mitybą. Pacientams turėtų būti šalinamas būtinųjų riebalų rūgščių, karnitino, cholino stygius, įvertintas pakeičiamojo gydymo kasos fermentais efektyvumas, skiriama pakankamai riebaluose tirpių vitaminų. Jei pacien-

tas yra geros mitybos, tikslinga įvertinti, ar kepenų steatozės negalėjo sukelti alkoholis, toksinai ar vaisiai, bei šalinti priežastį. Taip pat tikslinga iširti, ar nėra CF sąlygoto cukrinio diabeto.

2. *Dešinioios širdies nepakankamumas.* Kepenų pažeidimas, sąlygotas dešinioios širdies nepakankamumo, gydomas koreguojant kardiopulmoninę funkciją bei hipoksiją.
3. *Cholestazė bei kepenų fibrozė ar cirozė.* Pacientus, sergančius CF sąlygotu cholestaziniu kepenų pažeidimu, rekomenduojama gydyti ursodezoksicholine rūgštimi. Jiems labai svarbu šalinti riebaluose tirpių vitaminų stoką. Vitamino E rekomenduojama skirti 400–1200 TV/d., vitamino D<sub>2</sub> ar D<sub>3</sub> 800–1600 TV/d. Tiksliai vitamino A dozė šiuo atveju nėra nustatyta, bet, esant mažai retinolio koncentracijai kraujyje, rekomenduojama skirti 10000–20000 TV/d. ir stebėti retinolio bei jį prisijungiančio baltymo koncentraciją serume. Esant sutrikusiai koaguliacijai, papildomai skiriama vitamino K.

Vartų venų hipertenzijos gydymas sergant CF toks pat kaip ir kitos kilmės vartų venos hipertenzijos atvejais. Kepenų transplantacija galima, esant galutinių stadijų kepenų ligai bei pakankamai gerai kvėpavimo sistemos būklei. CF sergantys pacientai, kuriems yra kepenų pažeidimas, privalo būti skiepijami nuo hepatito A ir B, nevartoti hepatotoksinių vaistų ir žolinių preparatų, taip pat alkoholio.

**Nevaisingumas.** CF sergančių vyrų spermatogenezė paprastai esti normali, todėl dirbtinis apvaisinimas gali išspręsti jų nevaisingumo problemą. Spermos gali būti paimama tiek iš prielipo, tiek iš sėklidės, o spermatozoidai panaudoti intracitoplazminei injekcijai ar apvaisinimui *in vitro*.

## 3.9. Plaučių transplantacija

Plaučių transplantacija atliekama pacientams, kai, nepaisant optimalaus gydymo, liga progresuoja, sąlygoja blogą gyvenimo kokybę bei prognozę. Kruopščiai atrinktiems pacientams plaučių transplantacija padeda pailginti gyvenimo trukmę bei pagerinti jo kokybę. Pasaulio plaučių transplantacijos centrų duomenimis, vienerių metų išgyvenimas po plaučių transplantacijos siekia 80 proc., penkerių – 60 proc., dešimties – iki 40 proc. Kadangi donorų organų trūksta, laukti transplantacijos recipientui tenka gana ilgai, kartais net iki kelerių metų. Svarbu, kad transplantacijos laukimo laikas neviršytų paciento numanomos gyvenimo trukmės. Todėl būtina laiku siųsti CF ligonį į transplantacijos centrą ir, esant indikacijų, įtraukti į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą. Siuntimo į plaučių transplantacijos centrą sąlygos: 1) forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę (FEV<sub>1</sub>) < 30 proc. normalaus dydžio

arba FEV<sub>1</sub> sparčiai mažėja, ypač jaunoms moterims (< 20 metų); 2) sunkūs CF paūmėjimai, reikalingi gydymo intensyviosios terapijos skyriuje; 3) dažnėjantys CF paūmėjimai, kuriems gydyti reikia antibiotikų; 4) kartotinis ir sunkiai gydomas pneumotoraksas; 5) kartotinis kraujavimas iš plaučių, kurio nepavyksta kontroliuoti bronchų arterijų embolizavimu.

Indikacijos CF pacientui atlikti plaučių transplantaciją: 1) kvėpavimo nepakankamumas, kuriam gydyti nuolat būtinas deguonis; 2) hiperkapnija; 3) plautinė hipertenzija.

CF sergančių pacientų, kurių kvėpavimo takai užkrėsti *Burkholderia cepacia* padermių, mirštamumas po transplantacijos yra 30–40 proc. didesnis nei tų, kurių kvėpavimo takai užkrėsti kitų patogenų. Ar įtraukti *Burkholderia cepacia* padermėmis užsikrėtusius CF ligonius į laukiančiųjų transplantacijos sąrašą, sprendžiama individualiai.

## 4. PAGALBOS LIGONIAMS ORGANIZAVIMAS

Suaugusiems pacientams specializuota medicinos pagalba teikiama suaugusiųjų CF centruose (toliau – Centras), kurie steigiami Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose ir Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikose. Centre teikiama ambulatorinė ir stacionarinė pagalba. CF sergantiems pacientams turi būti taikomi šie diagnostikos ir gydymo metodai:

- prakaito mėginys;
- CFTR geno mutacijų tyrimas;
- mikrobiologiniai infekcijos sukėlėjų (įskaitant *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, netuberkuliozinės mikobakteriozės) tyrimai;
- vaistų (aminoglikozidų, vankomicino, riebaluose tirpių vitaminų) koncentracijos kraujyje tyrimai;
- radiologiniai tyrimai (įskaitant kompiuterinę tomografiją, magnetinio rezonanso tomografiją, plaučių arterijų angiografiją);
- kvėpavimo funkciniai tyrimai (įskaitant dujų difuzijos tyrimą, kūno pletizmografiją, fizinio krūvio mėginius);
- endoskopiniai tyrimai: bronchoskopija, ezofago-gastroduodenoskopija, kolonoskopija;
- kaulų tankio tyrimas.
- bronchų arterijų embolizacija;
- neinvazinė ir invazinė plaučių ventiliacija;
- plaučių transplantacija (atliktina bent viename iš Centrų).

Centras veikia specializuotoje pulmonologijos klinikos (centro) bazėje. Centro veiklai vadovauja Centro vadovas – gydytojas pulmonologas. CF ligoniams pagalbą Centre teikia dar bent vienas gydytojas pulmonologas ir slaugytoja, turintys savo dublerius. Centro veikloje dalyvauja deleguoti kitų specialybių gydytojai konsultantai: dietologas, reabilitologas, socialinis darbuotojas, psichologas, klinikinis farmakologas, klinikinis mikrobiologas, gastroenterologas, endokrinologas, ausų, nosies, gerklės gydytojas, pilvo chirurgas, akušeris ginekologas, klinikinis genetikas.

Centre organizuojamas CF sergančių ligonių mokymas: pacientams ir artimiesiems suteikiama žinių apie pačią ligą, jos patofiziologiją, genetiką, galimas komplikacijas, gydymą bei prognozę. Pirmos eilės ligonių giminaičiams sudaromos sąlygos gauti genetinę konsultaciją CFTR geno mutacijai išsiaiškinti.

Centras glaudžiai bendradarbiauja su vaikų CF centru – įsitraukia į paslaugų teikimą 6 mėn. iki pacientui sueinant 18 metų. Visi vaikų ir suaugusių pacientų pagalbos organizavimo, diagnostinių procedūrų bei gydymo skirtumai dokumentuojami ir

pateikiami pacientams iš anksto prieš perimant iš vaikų CF centro. Perimant pacientą teikti tolesnę pagalbą, priimama ir vaikų CF centro parengta bei vadovo patvirtinta viso paciento stebėjimo laikotarpio ataskaita.

Centras privalo turėti ligoninės patvirtintus nuostatus ir ligoninės Infekcijų kontrolės tarnybos patvirtintą CF pacientų infekcijos profilaktikos protokolą.

**Kasmetinis paciento būklės vertinimas.** CF gydymo sėkmę lemia visavertis pacientų ištyrimas ir siekis išsaugoti vidaus organų funkciją. Kiekvienas pacientas turi būti tinkamai tiriamas ir stebimas pagal sudarytą kasmetinio tyrimo planą. Į kasmetinį paciento būklės vertinimą įeina:

1. Detali einamųjų metų anamnezė (ligos paūmėjimų, komplikacijų pobūdis ir skaičius, vartoti antibiotikai, jų dozavimas ir gydymo kursų skaičius, diagnozuoti infekcijos sukėlėjai bei jų jautrumas antibakteriniams vaistams, nedarbo dienų skaičius, neįgalumas).
2. Paciento klinikinis ištyrimas.
3. Fizinės terapijos metodikos, jų taikymo dažnumo ir paciento kompetencijos kontrolė.
4. Ambulatoriškai vartojamo vaistų purkštuvu funkcionalumo ir higienos patikra.
5. Plaučių funkcijos įvertinimas (spirometrija, esant obstrukcijai – bronchų dilatacinis mėginys, dujų difuzijos tyrimas, kūno pletizmografija, SpO<sub>2</sub> ar arterinio kraujo dujų tyrimas, kai reikia – fizinio krūvio mėginiai).
6. Mitybos įvertinimas: dietos laikymasis, kasos fermentų, vitaminų, maisto papildų vartojimas, svorio kontrolė.
7. Socialinio darbuotojo ar psichologo konsultacija (kai reikia).
8. Kraujo tyrimai:
  - klinikinis kraujo tyrimas;
  - C reaktyvusis baltymas;
  - elektrolitai (natriis, kalis, kalcis, magnis);
  - glikemija;
  - glikozilintas hemoglobinas (esant cukriniam diabetui);
  - alaninė transaminazė, asparginio transaminazė, šarminė fosfatazė, γ gliutamilttransferazė;
  - bilirubinas (tiesioginis, netiesioginis, bendras), kreatininas, šlapalas;
  - vitaminų A, D ir E konc. (kai reikia);
  - geležis;
  - kraujo krešėjimo rodikliai;
  - imunoglobulinai G, A, M, E (kai reikia);
  - antikūnai prieš *Aspergillus*: IgE, IgG ar odos alerginis mėginys (esant poreikiui).

9. Gliukozės toleravimo mėginys (jei yra kasos nepakankamumo požymių).
10. Kasos elastazės 1 išmatose tyrimas (nesant kasos nepakankamumo), riebalų mikroskopija išmatose (jei yra mitybos problemų ir (ar) malabsorbcija).
11. Krūtinės ląstos rentgenografija.
12. Pilvo viršutinio aukšto ultragarsinis tyrimas.
13. Skreplių, jų nesant, nosiaryklės sekreto pasėlis, skreplių mikroskopija ieškant mikobakterijų.

14. Kaulų tankio tyrimas.

Ligos diagnostika, ilgalaikio gydymo skyrimas, nesunkių CF paūmėjimų gydymas bei pacientų stebėjimas vykdomi ambulatorinėmis sąlygomis. Esant sunkiam CF paūmėjimui, išsivysčius komplikacijoms, kai reikia skirti vaistų parenteriniu būdu, atlikti ar taikyti sudėtingus diagnostinius tyrimus, gydymo metodus, pacientas tiriamas ir gydomas Centre stacionaro sąlygomis. Stacionarinio gydymo išlaidos apmokamos SAM patvirtinta tvarka.

## Literatūra

1. Adler F, Aurora P, Barker D, Barr M, Blackwell L, Bosma O, Brown S, et al. Lung Transplantation for Cystic Fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 619–33.
2. Antibiotic treatment for cystic fibrosis (3rd edition). Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 2009.
3. Boyle M. Adult Cystic Fibrosis. *JAMA* 2007; 298: 1787–93.
4. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61: 627–35.
5. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cystic Fibrosis* 2008; 7: 450–3.
6. Flume P, Mogayzel P, Robinson K, Rosenblatt R, Quittell L, Marshall B. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 298–306.
7. Flume P, Mogayzel P, Robinson K, Goss C, Rosenblatt R, Kuhn R, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 802–8.
8. Flume P, O'Sullivan B, Robinson K, Goss C, Mogayzel P, Willey-Courand D, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2007; 176: 957–69.
9. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007; 62: 360–7.
10. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2009; 8: 295–315.
11. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibrosis* 2005; 4: 7–26.
12. Orens J, Estenne M, Arcasoy S, Conte J, Corris P, Egan J, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates: 2006 Update - A Consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745–55.
13. Valiulis A, Misevičienė V, Skurvydienė I, Dumčius S, Urbonas V, Indrėjaitytė I, ir kt. Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo sutarimas: įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos. *Vaikų pulmonologija ir alergologija* 2010; 13: 4606–53.
14. Yankaskas J, Marshall B, Sufian B, Simon R, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult Care. Consensus Conference Report. *Chest* 2004; 125: 15–39S.