

**LIETUVOS CISTINĖS FIBROZĖS  
DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO  
REKOMENDACIJOS**



Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija  
Lietuvos retų plaučių ligų gydytojų draugija  
Genetikos ir molekulinės medicinos draugija  
Lietuvos kineziterapeutų draugija  
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas  
Vilniaus universitetas

# **LIETUVOS CISTINĖS FIBROZĖS DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS**

Kęstutis Malakauskas<sup>1</sup> (sudarytojas ir redaktorius),  
Virginija Kalinauskaitė-Žukauskė<sup>1</sup>, Valdonė Misevičienė<sup>2</sup>,  
Sigita Gelman<sup>3</sup>, Rūta Rokaitė<sup>2</sup>, Paulius Kalibatas<sup>4</sup>,  
Brigita Siparytė-Sinkevičienė<sup>5</sup>, Astra Vitkauskienė<sup>6</sup>,  
Jurgita Songailienė<sup>7</sup>, Rasa Ugenskienė<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos klinika

<sup>2</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Vaikų ligų klinika

<sup>3</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Gastroenterologijos klinika

<sup>4</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Vaikų ligų klinika

<sup>5</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Reabilitacijos klinika

<sup>6</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Laboratorinės medicinos klinika

<sup>7</sup> Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Žmogaus ir medicininės genetikos katedra

<sup>8</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Biomedicinos mokslų instituto Genetikos ir molekulinės medicinos klinika

Recenzentai:

Skaidrius Miliauskas, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos  
Akademijos Pulmonologijos klinika

Laimutė Vaidelienė, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos  
Akademijos Vaikų ligų klinika

Bibliografinė informacija pateikiama Lietuvos integralios bibliotekų  
informacinės sistemos (LIBIS) portale *ibiblioteka.lt*.

ISBN 978-609-454-965-6 (Leidinio forma: Spausdintinis)

© Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, 2026

# TURINYS

SANTRUMPOS.....	7
ĮVADAS.....	10
PAPLITIMAS, PATOGENEZĖ.....	11
DIAGNOSTIKA.....	16
Visuotinė naujagimių patikra .....	16
Klinikiniai simptomai .....	19
Prakaito mėginys.....	22
Genetiniai tyrimai .....	24
Diagnostikos kriterijai.....	25
GYDYMAS .....	29
Bendrieji principai.....	29
CFTR modulatoriai .....	30
Bronchų sekreto šalinimas .....	53
Kasos fermentai .....	55
Priešuždegiminiai vaistai .....	58
Kvėpavimo takų infekcijos gydymas .....	60
Eradikacija .....	64
Lėtinės infekcijos gydymas .....	77
Paūmėjimų gydymas .....	89
KOMPLIKACIJOS .....	106
Kvėpavimo organų pažeidimas.....	106
Bronhektazės .....	106
Kvėpavimo nepakankamumas .....	107
Pneumotoraksas .....	109
Kraujavimas iš plaučių .....	111
Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė.....	113
Astma .....	116
Plautinė hipertenzija.....	118

Virškinimo organų pažeidimas .....	120
Kasos pažeidimas .....	121
Kepenų pažeidimas .....	123
Žarnyno ligos .....	128
Gastroezofaginio reflukso liga .....	131
Navikiniai susirgimai .....	132
Kitų organų pažeidimas .....	134
Viršutinių kvėpavimo takų pažeidimas .....	134
Su cistine fibroze susijęs diabetas .....	137
Nutukimas .....	140
Su cistine fibroze susijusi kaulų liga .....	143
Nerimas ir depresija .....	146
Širdies nepakankamumas .....	151
Druskos netekimo sindromas .....	153
Nevaisingumas .....	155
MITYBA, MAISTO PAPILDAI .....	159
REABILITACIJA, KINEZITERAPIJA .....	173
PAŽENGUSI CISTINĖ FIBROZĖ .....	184
NUOLATINIAI CENTRINĖS VENOS PORTINIAI KATETERIAI .....	187
TRANSPLANTACIJA .....	191
VAKCINACIJA .....	194
INFEKCIJŲ KONTROLĖ .....	197
MEDICININĖS PAGALBOS TEIKIMAS .....	200
LITERATŪRA .....	211

# SANTRUMPOS

*A. fumigatus* – *Aspergillus fumigatus*

ABPA – alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė

ALT – alanininė aminotransferazė

AST – asparagininė aminotransferazė

*A. xylosoxidans* – *Achromobacter xylosoxidans*

BAL – bronchoalveolinis lavažas

*B. cenocepacia* – *Burkholderia cenocepacia*

*B. cepacia* – *Burkholderia cepacia*

*B. multivorans* – *Burkholderia multivorans*

BiPAP (angl. *bilevel positive airway pressure*) – neinvazinės ventiliacijos režimas, taikant dviejų lygių teigiamą slėgį kvėpavimo takuose

CFTR (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius

CYP3A – citochromo P450 3A šeimos fermentai

Cl<sup>-</sup> – chloro jonas

COVID-19 – koronaviruso liga 2019

DEXA – dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetrija

DNR – deoksiribonukleorūgštis

ENaK – epitelinis Na<sup>+</sup> jonų kanalas

FEV<sub>1</sub> (angl. *forced expiratory volume in 1 second*) – forsuito iškvėpimo tūris per pirmą sekundę

FVC (angl. *forced vital capacity*) – forsuita gyvybinė talpa

GAD-7 (angl. *generalized anxiety disorder-7*) – Generalizuoto nerimo sutrikimo skalė 7

GERL – gastroezofaginio reflukso liga

GGT – gamagliutamilttransferazė  
*H. influenzae* – *Haemophilus influenzae*  
HbA1c – glikuotas hemoglobinas  
IgE – imunoglobulinas E  
IgG – imunoglobulinas G  
IL – interleukinas  
IRT – imunoreaktyvus tripsinogenas  
JAV – Jungtinės Amerikos Valstijos  
kcal – kilokalorija  
KMI – kūno masės indeksas  
KMT – kaulų mineralinis tankis  
kU/l – kilovienetai litre  
LCI (angl. *lung clearance index*) – plaučių klirenso indeksas  
*M. abscessus* – *Mycobacterium abscessus*  
*M. avium* – *Mycobacterium avium*  
*M. intracellulare* – *Mycobacterium intracellulare*  
mg – miligramas  
ml – mililitras  
mmol – milimolis  
*M. tuberculosis* – *Mycobacterium tuberculosis*  
NIV – neinvazinė ventiliacija  
NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo  
n. d. – norminis dydis  
ng – nanogramas  
NTM – netuberkuliozės mikobakterijos  
Na<sup>+</sup> – natrio jonas

PaO<sub>2</sub> (angl. *arterial oxygen partial pressure*) – arterinio kraujo deguonies dalinis (parcialinis) slėgis

PaCO<sub>2</sub> (angl. *partial pressure of arterial carbon dioxide*) – arterinio kraujo anglies dioksido dalinis (parcialinis) slėgis

*P. aeruginosa* – *Pseudomonas aeruginosa*

PHQ-9 (angl. *patient health questionnaire-9*) – Paciento sveikatos klausimynas 9

proc. – procentas

RNR – ribonukleorūgštis

RSV – respiracinis sincitinis virusas

SaO<sub>2</sub> (angl. *arterial oxygen saturation*) – arterinio kraujo prisotinimas deguonimi

*S. aureus* – *Staphylococcus aureus*

*S. maltophilia* – *Stenotrophomonas maltophilia*

SpO<sub>2</sub> (angl. *oxygen saturation measured by pulse oximeter*) – kraujo prisotinimas deguonimi, išmatuotas pulsoksimetru

*S. pneumonia* – *Streptococcus pneumoniae*

spp. – rūšys

TV – tarptautinis vienetas

VO<sub>2max</sub> – maksimalus deguonies sunaudojimas

µg – mikrogramas

25(OH)D – 25-hidroksivitaminas D

# ĮVADAS

Cistinė fibrozė (CF) – tai genetinė liga, kurią sukelia cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus (angl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) baltymo funkcijos sutrikimas. Šis sutrikimas lemia įvairių egzokrininių liaukų sekrecijos pokyčius, sukelia lėtinį kvėpavimo takų uždegimą, pasikartojančias infekcijas, virškinimo sistemos, kepenų ir kitų organų pažeidimus. Ilgus metus CF laikyta tik vaikų liga, nes sergantieji nesulaukdavo suaugusiųjų amžiaus. Pastaraisiais metais daugėja suaugusių CF sergančių asmenų, o tai siejama tiek su geresne ligos diagnostika, tiek su pažangesne ligos priežiūra. Manoma, kad išgyvenamumas ir toliau ilgės dėl gerėjančių gydymo galimybių, ypač į klinikinę praktiką įdiegus CFTR modulatorius.

Dėl pažangos diagnostikoje, įskaitant visuotinę naujagimių patikrą ir molekulinės genetikos tyrimus, CF galima nustatyti ankstyvame amžiuje, dar iki klinikinių simptomų pasireiškimo. Tai leidžia pradėti intervencijas ir gydymą kuo anksčiau, taip sumažinant komplikacijų riziką ir pagerinant gyvenimo kokybę.

Šių nacionalinių rekomendacijų paskirtis – apibrėžti CF diagnostikos algoritmus, tinkamiausius gydymo metodus, pritaikytus mūsų šalies sveikatos priežiūros sistemai, infekcijų kontrolės, komplikacijų prevencijos ir pacientų ilgalaikės stebėsenos standartus.

Rengiant rekomendacijas remtasi naujausiomis Europos cistinės fibrozės draugijos (angl. *European Cystic Fibrosis Society*, ECFS), Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) Cistinės fibrozės fondo (angl. *Cystic Fibrosis Foundation*, CFF), Jungtinės Karalystės Cistinės fibrozės paramos fondo (angl. *Cystic Fibrosis Trust*) gairėmis, nacionalinės bei tarptautinės praktikos duomenimis, taip pat epidemiologine situacija mūsų šalyje.

# PAPLITIMAS, PATOGENEZĖ

Cistinė fibrozė – tai monogeninė, autosominiu recesyviu būdu paveldima liga, kurią sukelia CFTR geno mutacijos. Dėl šių mutacijų sutrinka chlorido ir natrio jonų pernaša per epitelio ląstelių membranas, todėl sekretas (gleivės, prakaitas, virškinimo sultys) tampa tirštas ir klampus. Liga daugiausia pažeidžia plaučius ir virškinamąjį traktą, tačiau gali paveikti ir kitus organus, įskaitant kepenis, kasą, lytines liaukas bei prakaito liaukas.

Tikslus pasaulyje CF sergančių asmenų skaičius nėra žinomas dėl nevienodų registravimo sistemų ir skirtingo diagnostikos prieinamumo šalyse. Remiantis pasaulinėmis prognozėmis, turimais duomenimis ir ekspertų vertinimais, manoma, kad CF serga virš 160 000 asmenų, iš kurių diagnozuota apie 65 proc. Dauguma patikimų duomenų gaunami iš nacionalinių CF registru, o šalyse, kur jų nėra, paplitimas nustatomas remiantis ekspertų apklausomis ir statistiniais modeliais.

Du didžiausi registrai pasaulyje yra Europos cistinės fibrozės draugijos Pacientų registras (angl. *European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*), kuriame 2023 m. pateikti duomenys iš 42 Europos ir kaimyninių šalių, apimantys 56 144 CF sergančius asmenis, ir JAV CF fondo pacientų registras (angl. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry*), kuriame 2024 m. registruoti 33 989 CF sergantieji.

Kiekvienais metais nustatoma apie 1 000 naujų CF atvejų. Liga gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, nepriklausomai nuo lyties ar etninės kilmės, tačiau dažniau CF diagnozuojama baltosios rasės asmenims – CF serga maždaug 1 iš 2 500 naujagimių. Naujagimių patikros programų duomenys rodo, kad sergamumas šiek tiek sumažėjo, palyginti su ankstesniais vertinimais. Europoje sergamumas svyruoja nuo 1 iš 1 353 naujagimių Airijoje iki 1 iš 25 000 Suomijoje. Vidutiniškai jis siekia apie 1 iš 4 500 Vakarų Europoje ir 1 iš 6 000 Šiaurės bei Vidurio Europoje. Australijoje, Naujojoje Zelandijoje ir aplinkinėse Ramiojo vandenyno salose (Australazijoje), kur naujagimių patikros

programa vykdoma jau ilgą laiką, CF paplitimas yra gerai žinomas ir vidutiniškai siekia 1 iš 3 000 naujagimių. Panašūs rodikliai stebimi ir Kanadoje (1 iš 3 300) bei JAV (1 iš 4 000), kur pastebimi ryškūs etniniai paplitimo skirtumai.

Didelis CF pasireiškimo dažnis tikriausiai susijęs su genetiniu dreifu ir „įkūrėjo efektu“, dažnai stebimu mažose izoliuotose populiacijose, pvz., Amišų bendruomenė Ohajuje – 1 iš 569 naujagimių, arba Saguenay-Lac-Saint-Jean regionas Kvebeke – 1 iš 902 naujagimių.

Lietuvoje CF šiuo metu diagnozuota 86 vaikams ir suaugusiems, o sergamumas sudaro 0,3 atvejo 10 000 gyventojų, kai Europos Sąjungoje CF paplitimas siekia 0,6–1,0 atvejo 10 000 gyventojų.

Europoje, manoma, kad 1 iš 24–25 asmenų yra CFTR geno mutacijų nešiotojas, o tai sudaro apie 4 proc. europiečių. Šis rodiklis gali reikšmingai skirtis, priklausomai nuo etninės kilmės ir regiono genetinės istorijos. Pavyzdžiui, Kaukazo kilmės populiacijose nešiotųjų dalis yra didesnė nei Vidurio arba Šiaurės Europos mažesnių etninių grupių populiacijose.

Pasauliniu mastu vertinant CFTR geno nešiotųjų paplitimą, manoma, kad jis siekia apie 1 iš 40–50 asmenų (apie 2–3 proc.). Ši apytikslė vertė apima įvairias etnines grupes ir geografiškai skirtingas populiacijas, įskaitant Azijos, Afrikos ir Lotynų Amerikos populiacijas, kur CFTR mutacijų dažnis yra mažesnis nei Kaukazo kilmės gyventojų grupėse.

Šie duomenys yra svarbūs ne tik epidemiologiniams vertinimams, bet ir genetinei konsultacijai bei naujagimių patikros programoms, nes padeda nustatyti, kuriose populiacijose CF genetinių tyrimų programa yra tikslinga ir gali sumažinti ligos pasireiškimo riziką naujagimiams.

CF patogenezėje svarbiausi CFTR geno patogeniniai arba galbūt patogeniniai variantai, dažniausiai vadinami mutacijomis (toliau – mutacijos). Liga išsivysto, jei žmogus paveldi po vieną patogeninę CFTR mutaciją iš kiekvieno tėvo. CFTR genas koduoja CFTR

baltymą, kuris atsakingas už  $\text{Cl}^-$  jonų pernašą per ląstelės membraną. Be to, CFTR baltymas reguliuoja kitus transmembraninius kanalus, įskaitant epitelinius  $\text{Na}^+$  jonų kanalus (ENaK), bikarbonatus ir kitų jonų bei molekulių pernašą, todėl jo funkcija yra esminė organizmo jonų ir skysčių homeostazei palaikyti.

Esant normaliam CFTR baltymo funkcionalumui,  $\text{Cl}^-$  jonai gali judėti per CFTR kanalą iš ląstelės, o kartu su jais pagal elektrocheminį gradientą juda  $\text{Na}^+$  jonai per ENaK kanalus ir vanduo. Šis procesas užtikrina neklampus, lengvai judančio sekreto susidarymą plaučiuose, kasoje, tulžies latakuose ir reprodukcinėje sistemoje. Praktiškai, kuriame gausu  $\text{Cl}^-$  ir  $\text{Na}^+$  jonų, šie jonai iš dalies reabsorbuojami į tarpląstelinę ertmę ir vėl panaudojami organizmo reikmėms, išlaikant elektrolitų pusiausvyrą.

Dėl CFTR mutacijų, priklausomai nuo mutacijos klasės, sutrinka baltymo gamyba, struktūra, membraninė raiška, funkcija arba stabilumas (1 lentelė). Toks sutrikimas lemia padidėjusią  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$  jonų ir vandens koncentraciją ląstelėse, todėl epitelio gaminamas sekretas arba gleivės tampa tirštos, lipnios ir sunkiai pašalinamos. Dėl to sutrinka daugelio organų, įskaitant kvėpavimo, virškinamąjį traktą, urogenitalinę sistemą ir kitus organus, funkcija.

Plaučiuose tirštas sekretas sutrikdo mukociliarinę funkciją, sukelia gleivių sutirštėjimą ir sąstovį, bei sudaro palankią terpę bakterijų kolonizacijai. Dėl šių pokyčių dažnėja kvėpavimo takų infekcijos, jos tampa lėtinės, virpamasis epitelis virsta daugiasluoksniu plokščiuoju epiteliumi, vyksta uždegiminis audinių remodeliavimasis, vystosi fibrozė ir formuojasi bronchiektazės.

Virškinamajame trakte tirštas sekretas gali sukelti mekoninį žarnų nepraeinamumą naujagimiams, o kasos ir tulžies latakais sekretas iš dalies arba visiškai nepasiekia žarnyno, sukeldamas egzokrininės kasos nepakankamumą, kasos audinio randėjimą ir kepenų pažeidimus.

Vertinant reprodukcinę sistemą, CF sergančių moterų vaisin-gumas dažnai būna sumažėjęs dėl tiršto gimdos kaklelio sekreto,

o vyrams pasireiškia obstrukcinė azoospermija dėl sėklinio latako (lot. *vas deferens*) hipoplazijos. Be to, CF sergančių pacientų prakaitas būna sūrus dėl sutrikusios Na<sup>+</sup> ir Cl<sup>-</sup> jonų reabsorbcijos.

Šių molekulinų, epitelinių ir organinių mechanizmų derinys lemia CF klinikinį spektrą: nuo ankstyvų kvėpavimo ir virškinimo trakto simptomų vaikystėje iki progresuojančių lėtinių plaučių infekcijų, audinių remodeliavimo ir sisteminių komplikacijų suaugus.

**1 lentelė.** CFTR geno mutacijų klasės

<b>Klasė</b>	<b>Mutacijų klasės pagal poveikį baltymui</b>	<b>Mutacijų pavyzdžiai</b>	<b>Papildoma informacija</b>	<b>Rezultatas</b>
I	Sutrikusi baltymo gamyba (angl. <i>production mutations</i> )	G542X, W1282X, R553X, c.489+-1G>T*, 1585-1G>A*,	Dėl klaidingos prasmės, rėmelio poslinkio arba sukirpimo mutacijų susidaro ankstyvas stop kodonas, kuris trikdo iRNR brendimą ir jas ardo	Ląstelių membranoje nėra CFTR baltymo
II	Sutrikęs baltymo brendimas (angl. <i>processing mutations</i> )	F508del, N1303K, M1101K I507del	Dėl iškritų (nesukeliančių rėmelio poslinkio) arba pakaitos mutacijų sutrinka baltymo posttransliacinis brendimas, t. y. susidaro tretinės struktūros ir vyksta pernaša į ląstelės membraną	Didžioji dalis CFTR baltymo yra suardoma, ląstelės membraną pasiekia tik labai maži baltymo kiekiai

Klasė	Mutacijų klasės pagal poveikį baltymui	Mutacijų pavyzdžiai	Papildoma informacija	Rezultatas
III	Sutrikusi baltymo kaip transmembraninio kanalo funkcija (angl. <i>gating mutations</i> )	G551D, S549N, G1349D	Dėl pakaitos mutacijų sumažėja CFTR transmembraninio baltymo aktyvumas. Baltymas yra ląstelės membranoje, bet jis neveikia tinkamai kaip transmembraninis kanalas. Dauguma mutacijų lokalizuotos NBF (ypač ATP-prijungiančiose srityje) arba R domenuose	CFTR baltymas yra membranoje, bet jis blogai funkcionuoja kaip Cl <sup>-</sup> jonų kanalas
IV	Sutrikęs laidumas (angl. <i>conducting mutations</i> )	R117H, D1152H, R347P	Dėl pakaitos mutacijų sutrinka CFTR transmembraninio kanalo veikla ir sumažėja Cl <sup>-</sup> jonų judėjimo greitis bei laikas, kai CFTR kanalas būna aktyvus	Cl <sup>-</sup> jonų kanalas atsidaro ir užsidaro, tačiau Cl <sup>-</sup> jonai negali laisvai judėti kanalais dėl sutrikusio jų laidumo
V	Sumažėjęs funkcionuojančio baltymo kiekis	c.3140-26A>G*, c.3718-2477C>T*	Dėl pakaitos arba sukirpimo mutacijų sumažėja iRNR stabilumas, todėl sintetinama mažiau baltymo	Gaminamas normalus CFTR baltymas, tačiau mažas jo kiekis pasiekia ląstelės membraną
VI	Sumažėjęs baltymo stabilumas	c. 120del23*, rF580del**	Dėl pakaitos arba sukirpimo mutacijų sumažėja baltymo stabilumas, todėl membraną pasiekia mažiau baltymo	Gaminamas normalus CFTR baltymas, tačiau mažas jo kiekis pasiekia ląstelės membraną. Sutrinka ir kitų jonų kanalų veikla

ATP – adenozino trifosfatas; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninį laidumą reguliuojantis baltymas; iRNR – informacinė ribonukleino rūgštis; NBD – nukleotidus sujungiantis domenas; R – reguliacinis domenas. \*NM\_000492.3\*\* r – išgelbėtas, išsaugotas (angl. *retrieval, rescued*) nuo suardymo. F580del priklauso II klasei, nes dėl šios mutacijos didžioji dalis baltymo suardoma, ir VI klasei, nes likęs baltymas pasižymi sumažėjusiu stabilumu.

# DIAGNOSTIKA

Ankstyva ir tiksli CF diagnozė yra esminė, siekiant laiku pradėti patogenetinę ir simptominių gydymą, išvengti komplikacijų, pagerinti paciento gyvenimo kokybę bei ilgalaikę prognozę. Diagnostikos procesas apima visuotinio naujagimių tikrinimo programą, klinikinio įtarimo vertinimą, patvirtinamuosius laboratorinius tyrimus (prakaito mėginį, genetinę analizę), o prireikus – ir papildomus funkcinio vertinimo metodus.

Ligos klinikinė išraiška ir sunkumas gali labai skirtis, todėl diagnostikos algoritmas turi būti nuoseklus, suderinant klinikinius duomenis, biocheminių tyrimų rezultatus ir molekulinės genetikos išvadas. Tiksli diagnozė leidžia nustatyti CFTR geno mutacijų tipą, prognozuoti galimus organų pažeidimus ir parinkti individualizuotą gydymą.

CF diagnozės nustatymas remiasi keliais pagrindiniais diagnostikos etapais:

- padidėjęs imunoreaktyviojo tripsinogeno (IRT) kiekis, nustatytas per visuotinę naujagimių patikrą;
- klinikiniai požymiai, leidžiantys įtarti CF (kvėpavimo sistemos, virškinimo sistemos, kitų sistemų pažeidimo simptomai);
- padidėjęs chloridų kiekis prakaitė, patvirtinantis jonų pernašos sutrikimą;
- CFTR geno mutacijų nustatymas, identifikuojant ligos priežastį.

## Visuotinė naujagimių patikra

Visuotinė naujagimių patikra dėl CF, matuojant IRT kiekį sausa- me kraujo laše, yra pats veiksmingiausias metodas, leidžiantis anksti įtarti ligą ir laiku siųsti pacientą specialistui konsultuoti, todėl ši priemonė turėtų būti prioritetinga CF diagnostikos srityje. Dėl visuotinės

naujagimių patikros šiuo metu dauguma CF atvejų diagnozuojama per pirmuosius gyvenimo mėnesius.

Ankstyva diagnozė suteikia galimybę:

- nuo gimimo pradėti taikyti profilaktines priemones;
- laiku pradėti CF specifinį gydymą;
- išvengti komplikacijų;
- išsaugoti ilgalaikę sveikatą ir prailginti gyvenimo trukmę;
- užtikrinti geresnę gyvenimo kokybę, integraciją į visuomeninę ir ekonominę veiklą;
- sumažinti išlaidas gydant CF komplikacijas ir slaugant neįgalius pacientus.

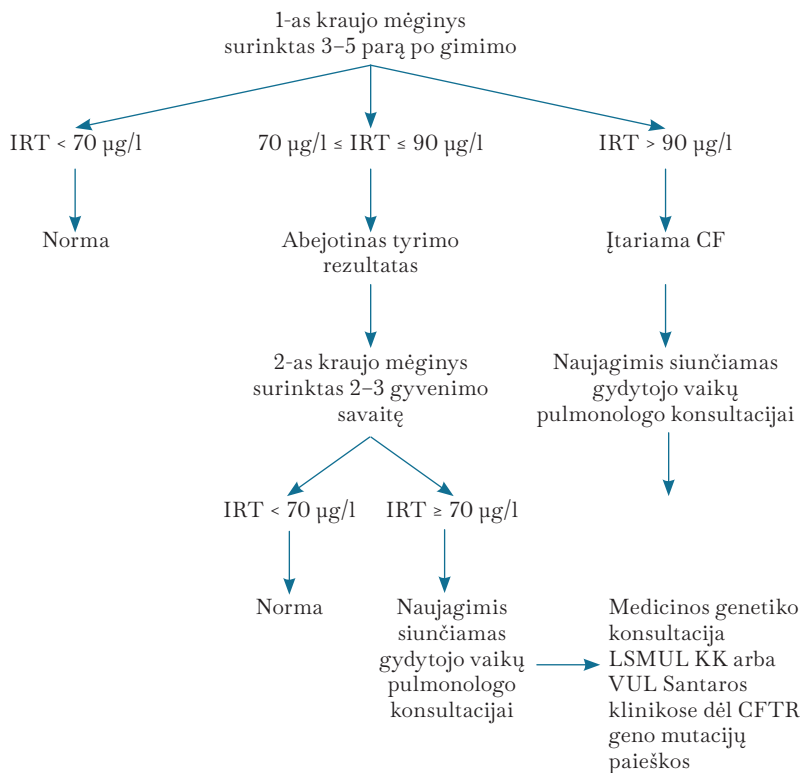
Lietuvoje visi naujagimiai yra tikrinami dėl CF, vadovaujantis 2023 m. sausio 20 d. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro įsakymu Nr. V-71 „Dėl Visuotinio naujagimių tikrinimo dėl įgimtų retų ligų tvarkos aprašo patvirtinimo“.

Naujagimio kraujo mėginys (nepriklausomai nuo išnešiotumo) imamas gimdymo stacionare 3–5 naujagimio gyvenimo dieną, bet ne anksčiau kaip praėjus 48 val. po pirmo maitinimo ir ne vėliau kaip penktą gyvenimo dieną. Tyrimo kortelės, ant kurių užlašinamas kraujas, turi būti gerai išdžiovinamos ir išsiunčiamos paštu arba pristatomos nedelsiant, bet ne vėliau kaip per 72 val. nuo mėginio paėmimo į specializuotą laboratoriją. Naujagimio kraujo paėmimo ir pervežimo reikalavimai nurodyti SAM įsakymo Nr. V-71 aprašo 2 priede.

Nustačius padidėjusį IRT kiekį sausame kraujo laše, kai pasirenkama didžiausia galima norminė vertė, būtina naujagimį išsamiai ištirti dėl galimos CF, atliekant papildomus tyrimus (1 pav.). Vien padidėjusio IRT rezultato diagnozei patvirtinti nepakanka. IRT rezultatai vertinami pagal nustatytą kiekio ribą, kuri Lietuvoje yra 70 µg/l.

Didelis IRT kiekis kraujyje gali būti nulemtas įvairių kitų priežasčių, įskaitant naujagimio patirtą hipoksiją, perinatalinę infekciją, kai kurias motinos ligas ir kitus veiksnius. Kartais visuotinės naujagimių patikros rezultatas gali būti klaidingai neigiamas, o tai gali lemti per ilgą laiką tarp gimimo ir mėginio.

Jeigu vaikui, kuriam CF per visuotinę patikrą nedirgano, vėliau pasireiškia CF būdingi simptomai, jis privalo būti siunčiamas gydytojui vaikų pulmonologui, turinčiam patirties CF gydymo srityje ir dirbančiam specializuotame CF centre, konsultuoti.



**1 pav.** Veiksmų planas, atsižvelgiant į imunoreaktyvaus tripsinogeno kiekį sausame kraujo laše

IRT – imunoreaktyvus tripsinogenas.

## Klinikiniai simptomai

CF klinikiniai simptomai yra įvairūs ir priklauso nuo paciento individualaus genotipo, reguliuojančių genų bei kitų nespecifinių veiksnių. Nors simptomai gali pasireikšti bet kuriame amžiuje, dažniausiai jie išryškėja ankstyvoje vaikystėje. Pradėjus visuotinę naujagimių patikrą dėl CF, liga dažniausiai nustatoma dar iki simptomų atsiradimo, tačiau klinikinių požymių vertinimas ir išlikusi būtinybė įtarti CF pagal simptomus yra svarbi diagnostikos dalis.

CF yra sekrecinio epitelio ląstelių liga, tačiau labiausiai pažeidžiamos kvėpavimo ir virškinimo sistemos. Tai paaiškinama dideliu egzokrininių liaukų kiekiu šiuose organuose. Apie 90 proc. pacientų kvėpavimo ir virškinimo sistemos sutrikimai pasireiškia iki trejų metų amžiaus. Maždaug 10 proc. pacientų klinikiniai CF simptomai atsiranda paauglystėje arba suaugus. Vėliau pasireiškus ligos simptomams, jos eiga dažniau yra neįprasta: pacientams nustatomos retesnės, ne sunkiosios CFTR geno mutacijos, pažeidžiama tik viena organų sistema, o simptomai būna lengvesni.

Būdingiausi klinikiniai CF požymiai:

- lėtinės plaučių bei viršutinių kvėpavimo takų ligos požymiai, pasireiškiantys:
  - nuolatinis kosuliu ir skrepliavimu;
  - kvėpavimo takų obstrukcijos požymiais, nebūdingais astmai arba lėtinei obstrukcinei plaučių ligai;
  - nosies polipais, lėtiniu sinusitu;
  - bronhektazėmis;
  - nuolatiniais pokyčiais pacientų plaučių ir (arba) sinusų vaizdiniuose tyrimuose;
  - alergine bronchopulmonine aspergilioze (ABPA);
  - neįprastų bakterijų sukeltomis kvėpavimo takų infekcijomis, ypač *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*);
  - rankų ir kojų pirštakaulių galų sustorėjimu (būgno lazdelių simptomas).

- virškinimo trakto ir mitybos sutrikimai, pasireiškiantys:
  - mekoniniu žarnų nepraeinamumu arba distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromu, arba tiesiosios žarnos išskirtumu;
  - ilgą laiką arba nuolat esamomis riebiomis, sunkiai nusiplaunančiomis išmatomis;
  - kasos funkcijos nepakankamumu, lėtinio pankreatito paūmėjimu;
  - lėtine kepenų liga (užsitęsusia naujagimių gelta arba židini- ne ar daugiaskilteline biliarine ciroze, arba portine hiper- tenzija);
  - pagal amžių atsiliekančiu svorio augimu;
  - hipoproteinemija;
  - riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K) stygiumi.
- druskos netekimo požymiai:
  - labai sūriu prakaitu;
  - lėtine metaboline alkaloze;
  - hipochloremija;
  - pseudo-Barterio sindromu.
- obstrukcinės kilmės azoospermija vyrams.

CF klinikinių požymių pasireiškimas įvairaus amžiaus pacien- tams yra nevienodas, todėl tam tikri pokyčiai gali būti nepakanka- mai įvertinti arba per tyrimą apskritai nepastebėti (2 lentelė). Dėl šios priežasties, įtarus ligą, svarbu pacientą laiku siųsti gydytojui pulmonologui arba vaikų pulmonologui, dirbančiam viename iš specializuotų CF kompetencijos centrų – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikas (toliau – Kauno klinikos) arba Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikas (toliau – Santaros klinikos) – konsultuoti.

CF galima įtarti dar iki gimimo, atliekant prenatalinį ultragarsinį tyrimą, kai nustatomi žarnų obstrukcijos požymiai, hiperechogeniš- kas žarnynas, mekoninis žarnų nepraeinamumas, žarnyno išsiplė- timas. Esant šioms radiniams, rekomenduojama atlikti molekulinį

genetinį vaisiaus arba naujagimio ištyrimą dėl galimų CFTR geno mutacijų. Tai leidžia pasiruošti galimoms ligos komplikacijoms ir užtikrinti tinkamą naujagimio priežiūrą iš karto po gimimo.

**2 lentelė.** Įprastų CF požymių pasiskirstymas skirtingais pacientų amžiaus tarpsniais

<b>Amžius</b>	<b>Ligos požymiai</b>
Naujagimystė	Žarnų nepraeinamumas (mekoninis žarnų nepraeinamumas, žarnyno atrezija) – pasitaiko iki 20 proc. visų CF atvejų Hemoraginė naujagimių liga Užsitęsusi naujagimių gelta Pneumonija
Vaikystė	Dažnos kvėpavimo takų infekcijos Sunkios eigos pneumonija, pleuros empiema Steatorėja Viduriavimas ir fizinio vystymosi sutrikimas Tiesiosios žarnos iškritimas Nosies polipai Ūminis pankreatitas Vitamino K stygius, kraujavimas iš virškinamo trakto Vitamino D stygius, rachitas Vartų venų hipertenzija ir kraujavimas iš varikozijų Hipoproteinemija ir edema Hepatomegalija
Paauglystė, pilnametystė	Dažnos kvėpavimo sistemos infekcijos Lėtinis kosulys, skrepliavimas, dusulys Bronchektazės Būgno lazdelių formos pirštai ir kiti lėtinės hipoksijos požymiai Steatorėja Nosies polipai, lėtinis sinusitas Pilvo skausmai, distalinės žarnos obstrukcijos sindromas Karščio netoleravimas, hiponatremija Azospermija arba įgimtas abipusis <i>vas deferens</i> nebuvimas Židininė biliarinė cirozė Cholestazė arba tulžies takų akmenligė Ūminis arba lėtinis pankreatitas Vartų venos hipertenzija ir kraujavimas iš varikozijų Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė Cukrinis diabetas

CF – cistinė fibrozė.

CF įtariama šiais atvejais:

- iki ligos simptomų pasireiškimo, vykdant visuotinę naujagimių patikrą IRT kiekis sausame kraujo laše viršija normą;
- pasireiškus ligos simptomams ir (arba) požymiams, pvz., lėtiniai kvėpavimo takų simptomai (pasikartojantys bronchitai, pneumonijos, nuolatinis kosulys), virškinimo sutrikimai (gausios, riebios išmatos, prastas svorio prieaugis), elektrolitų pusiausvyros pokyčiai, vyrų nevaisingumas dėl įgimtos *vas deferens* agenezės, kai CF nedidžiuojuota per visuotinę naujagimių patikrą ir (arba) pacientas netirtas dėl šios ligos arba tirtas, tačiau diagnozei patvirtinti pristigo duomenų;
- yra teigiama šeiminė anamnezė (serga sesuo arba brolis).

## Prakaito mėginys

Chloridų kiekio prakaito tyrimas – tai pagrindinis diagnostikos metodas, naudojamas CF nustatyti. Prakaitas surenkamas taikant pilokarpino jonoforezę, kuri skatina prakaito liaukų sekreciją. Norint gauti patikimą rezultatą, rekomenduojama surinkti bent 15 µl prakaito, naudojant kapiliarinių vamzdelių prakaito surinkimo sistemą, o chloridų kiekį nustatyti taikant selektyvų kiekybinį metodą. Tyrimo metu pakankamas prakaito kiekis paprastai gaunamas per 30 min. Medicinos priemonės, kuriomis matuojamas natrio chlorido laidumas prakaito, CF diagnozei nustatyti nenaudojamos. Mėginiai, jei įmanoma, turėtų būti surenkami ir tiriami du kartus, siekiant užtikrinti tyrimo kokybę. Prakaito tyrimas turėtų būti atliekamas patyruusių laboratorijos specialistų, laikantis standartizuotų protokolų.

Prakaito chloridų tyrimas atliekamas šiais atvejais:

1. Kūdikiams, kurių visuotinės naujagimių patikros rezultatas yra teigiamas arba abejotinas.
2. Kūdikiams, vaikams ir suaugusiesiems, kuriems yra CF simptomai, pvz., mekoninis žarnų nepraeinamumas, lėtinės

kvėpavimo takų infekcijos, lėtinis sinusitas, lėtinis pankreatitas, vyrų nevaisingumas ir kt.

### 3. Sergančiųjų CF broliams ir seserims.

Prakaito chloridų tyrimo rezultatų interpretacija:

#### 1. Normalus kiekis (< 30 mmol/l):

- dažniausiai leidžia atmesti CF diagnozę;
- pacientams, kuriems pasireiškia CF simptomai, gali būti rekomenduojamas pakartotinis prakaito mėginys ir (arba) genetinis tyrimas;
- normalus chloridų kiekis prakaitu stebimas iki 1 proc. CF sergančių pacientų, kuriems nustatytos retos mutacijos (pvz., 3849+10kb C→T arba poli-T variantai);
- galimi klaidingai neigiami rezultatai: hipoproteineminė edema, sisteminių gliukokortikoidų vartojimas gali sumažinti chloridų kiekį prakaitu.

#### 2. Tarpinis kiekis (30–59 mmol/l):

- rodo galimą CF diagnozę;
- reikalingas pakartotinis prakaito mėginys (per 1–2 sav.) ir genetinis tyrimas;
- kūdikiams prakaito mėginį rekomenduojama pakartoti su laukus 1–2 mėnesių amžiaus, vėliau – kas 6–12 mėn., kol diagnozė tampa aiški.

#### 3. Padidėjęs kiekis ( $\geq$ 60 mmol/l):

- patvirtinus du kartus padidėjusį chloridų kiekį prakaitu nustatoma CF diagnozė pacientams, kuriems pasireiškia klinikiniai simptomai, tačiau rekomenduojamas genetinis tyrimas;
- kūdikiams, kurių visuotinės naujagimių patikros rezultatas yra teigiamas, CF gali būti diagnozuojama net nesant simptomų;
- padidėjęs chloridų kiekis prakaitu gali būti susijęs ir su kitomis, ne CF būklėmis (pvz., metabolinė acidemija, Adisono liga, vartojant topiramata).

## Genetiniai tyrimai

Atliekant genetinius tyrimus, CF diagnozuojama nustačius dvi patogenines arba galbūt patogenines CFTR geno mutacijas ir patvirtinus, kad jos yra transpozicijoje, t. y. paveldėtos iš skirtingų tėvų. Toks mutacijų išsidėstymas patvirtina autosominį recesyvinį ligos paveldėjimo mechanizmą, kuris yra būtina sąlyga ligos fenotipui pasireikšti. Transpozicijos patvirtinimas dažniausiai atliekamas tiriant paciento biologinius tėvus, tačiau tam tikrais atvejais gali būti taikomi ir molekuliniai metodai, leidžiantys įvertinti alelių paveldėjimą be tiesioginio tėvų tyrimo.

Genetinis CF ištyrimas gali būti pradedamas nuo dažniausios CFTR geno mutacijos F508del analizės, kuri daugelyje Europos ir Šiaurės Amerikos populiacijų sudaro reikšmingą visų nustatomų mutacijų dalį. Atsižvelgiant į populiacijos genetinę struktūrą ir klinikinę situaciją, tyrimas gali būti atliekamas ir naudojant dažniausių CFTR mutacijų paneles, apimančias keliasdešimt populiacijoje dažniausiai pasitaikančių mutacijų. Toks tikslinis tyrimas leidžia greitai ir veiksmingai nustatyti didelę dalį kliniškai reikšmingų mutacijų, ypač tais atvejais, kai įtariama klasikinė CF forma.

Nustačius homozigotinę CFTR geno mutaciją, genetinė CF diagnozė laikoma patvirtinta, ypač kai genetiniai duomenys atitinka būdingą klinikinį fenotipą ir laboratorinius požymius (pvz., padidėjęs chloridų kiekis prakaitu). Nustačius dvi heterozigotines CFTR mutacijas, būtina įvertinti jų cispoziciją arba transpoziciją, nes tik transpozicijoje esančios mutacijos lemia ligos pasireikimą. Cispozicijoje esančios mutacijos dažniausiai rodo CFTR mutacijos nešiotjo būklę ir nėra pakankamos CF diagnozei patvirtinti, nors tam tikrais atvejais gali būti susijusios su lengvesniais CFTR funkcijos sutrikimo sindromais.

Tais atvejais, kai nustatoma tik viena CFTR mutacija arba nenustatoma nė viena mutacija, tačiau klinikiniai požymiai (lėtinė kvėpavimo takų liga, kasos nepakankamumas, mekoninis žarnų

nepraieinamumas, vyrų nevaisingumas) leidžia įtarti CF arba su CFTR susijusį sutrikimą, rekomenduojama atlikti išsamią CFTR geno sekoskaitą. Ji apima visų egzonų bei gretimų introninių sričių analizę ir leidžia nustatyti retas arba populiacijai nebūdingas mutacijas. Papildomai tikslinga tirti CFTR geno struktūrinius persitvarkymus, įskaitant delecijas ir duplikacijas (del/dup), kurie nėra aptinkami standartiniais sekoskaitos metodais, tačiau gali sudaryti reikšmingą mutacijų dalį.

Atlikus genetinį tyrimą, būtinas nustatytų CFTR mutacijų patogeniškumo vertinimas, remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis, taip pat literatūros duomenimis, funkcinų tyrimų rezultatais, bioinformacinėmis prognozėmis ir klinicine koreliacija. Tik integruotas genetinių, klinikinių ir laboratorinių duomenų vertinimas leidžia patikimai patvirtinti arba paneigti CF diagnozę, parinkti tinkamiausią paciento stebėsenos ir gydymo strategiją, įskaitant galimybę skirti CFTR moduliatorius.

## Diagnostikos kriterijai

CF diagnozuojama, jei pacientui pasireiškia vienos arba kelių organų sistemų klinikiniai simptomai ir yra padidėjęs chloridų kiekis prakaitu ( $\geq 60$  mmol/l). Daugumai pacientų liga pasireiškia keliuose organų sistemose, įskaitant viršutinius ir apatinius kvėpavimo takus, kasą, virškinimo traktą, vyrų reprodukcinę sistemą. CF diagnozė nustatoma, jei yra BENT VIENAS klinikinis arba atrankos kriterijus IR BENT VIENAS įrodymas apie CFTR funkcijos sutrikimą. CF diagnostikos kriterijai pateikiami 3 lentelėje.

### 3 lentelė. CF diagnostikos kriterijai

Bent vienas **klinikinis arba atrankos kriterijus**:

- vienas arba daugiau įprastų CF klinikinių požymių:
  - lėtinė apatinių kvėpavimo takų liga (lėtinis kosulys, bronchektazės, pasikartojančios infekcijos);
  - lėtinis rinosinusitas arba nosies polipai;
  - virškinimo ir mitybos sutrikimai (egzokrininis kasos nepakankamumas, steatorėja, nepakankamas svorio augimas);
  - druskos netekimo sindromas (hiponatremija, dehidratacija);
  - obstrukcinė azoospermija (įgimtas sėklinių latakų nebuvimas).
- CF serga brolis arba sesuo
- teigiamas visuotinės naujagimių patikros rezultatas

**IR**

bent vienas **CFTR funkcijos sutrikimo požymis**:

- padidėjęs chloridų kiekis prakaitu
- dvi CFTR geno mutacijos, sukeliančios CF
- jonų pernašos per nosies epitelį sutrikimas (nosies potencialų skirtumo tyrimas), būdingas CF\*

CF – cistinė fibrozė; CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatoriaus genas.

\* Lietuvoje neatliekamas.

Pacientams gali būti diagnozuota CF net ir nesant klasikinių simptomų, jei genetiniai tyrimai parodo dvi ligą sukeliančias mutacijas CFTR gene abiejuose aleliuose. Tokiems pacientams liga dažnai pasireiškia sulaukus vėlesnio vaikystės arba pilnametystės amžiaus, dažnai su neįprastomis CFTR mutacijomis, kurios gali nebūti įtrauktos į standartinę naujagimių patikros programą. Anksčiau šie fenotipai buvo vadinami „neklasikine“ arba „atipine“ CF, tačiau šių terminų vartoti nerekomenduojama dėl netikslumo ir skirtingų klinikinių fenotipų.

**Su CFTR susijęs sutrikimas** (angl. *CFTR-related disorder*) – tai būklė, kai CFTR baltymo disfunkcija pasireiškia tik vienos organų sistemos pažeidimu ir ne visiškai atitinka CF diagnostikos kriterijus.

Su CFTR susijusio sutrikimo diagnostikos kriterijai:

- vienos organų sistemos pažeidimo klinikiniai požymiai – izoliuota obstrukcinė azoospermija, lėtinis sinusitas, lėtinis pankreatitas, abipusės bronchektazės;

- tarpinis chloridų kiekis prakaitu (30–59 mmol/l);
- nustatytos CFTR mutacijos, iš kurių tik viena gali sukelti CF.

Rekomenduojama atlikti CFTR geno sekoskaitą, įskaitant galimų genų delecijų arba duplikacijų vertinimą, siekiant patvirtinti, kad nėra dviejų ligą sukeliančių mutacijų. Jei nustatomos dvi ligą sukeliančios mutacijos, diagnozuojama CF, o ne su CFTR susijęs sutrikimas.

Šios kategorijos pacientai turėtų būti reguliariai stebimi, kad būtų laiku identifikuotos naujos ligos apraiškos. Rekomenduojama gydytojo genetiko konsultacija pacientams ir jų šeimos nariams, siekiant informuoti apie paveldimumo riziką ir gydymo galimybes. Su CFTR susijęs sutrikimas gali būti reikšmingas tiek individualaus organo funkcijai, tiek šeimos planavimui, todėl tinkama diagnostika ir ilgalaikė stebėseną yra būtina.

Paciento, kuriam nustatytas su CFTR susijęs sutrikimas, ilgalaikę stebėseną atlieka ir gydymą skiria tos srities specialistai, kurių kompetencijos sričiai priskiriama paciento diagnozė. Pasikeitus paciento būklei arba atsiradus naujų požymių, leidžiančių įtarti CF, pacientas siunčiamas dėl CF diagnozės patikslinimo ir gydymo.

**Su CFTR susijęs metabolinis sindromas** (angl. *CFTR-related metabolic syndrome*) – tai terminas, naudojamas apibūdinti kūdikius ir vaikus, kuriems po visuotinės naujagimių patikros CF diagnozė lieka neaiški. Šio termino sinonimas yra „cistinės fibrozės patikra teigiama, neaiški diagnozė“ (angl. *cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis*). Sindromas nustatomas maždaug 3–4 proc. kūdikių, kurių visuotinės naujagimių patikros rezultatas teigiamas.

Sindromas diagnozuojamas kūdikiams, kuriems nepasireiškia jokie simptomai ir yra vieną iš šių sąlygų:

1. Tarpinis chloridų kiekis prakaitu (30–59 mmol/l) ir viena arba nė vienos CF sukeliančios mutacijos

ARBA

2. Normalus chloridų kiekis prakaitė ( $\leq 29$  mmol/l), bet nustatytos dvi CFTR geno mutacijos, iš kurių bent viena yra nežinomos klinikinės reikšmės.

Nedidelei daliai asmenų (< 10 proc.) vėliau gali būti nustatomas padidėjęs chloridų kiekis prakaitė ir pasireikšti CF klinikiniai požymiai (dažniausiai lengvos formos). Kitiems gali pasireikšti su CFTR susijusio sutrikimo apraiškos, pvz., izoliuotas vyrų nevaisingumas. Daliai vaikų liga gali nesukelti jokių simptomų.

Stebėseną ir tolesnis vertinimas:

- kūdikių, kuriems nustatytas su CFTR susijęs metabolinis sindromas, natūrali ligos eiga yra nuspėjama, todėl diagnozė yra preliminari ir reikalauja reguliarios gydytojo vaikų pulmonologo stebėsenos;
- prakaito mėginys: pakartoti kūdikiui sulaukus 6 mėnesių amžiaus ir vėliau – kasmet iki šešerių metų amžiaus arba tol, kol bus patvirtinta arba atmesta CF diagnozė;
- išmatų elastazės tyrimas: bent vieną kartą, siekiant įvertinti kasos funkciją;
- augimo ir vystymosi parametrai: reguliariai stebėti, kad būtų užtikrintas normalus fizinis vystymasis;
- gydytojo genetiko konsultacija: rekomenduojama šeimai, siekiant informuoti apie paveldimumo riziką ir galimus tolesnius veiksmus.

Su CFTR susijusio metabolinio sindromo diagnozė nereiškia galutinės CF diagnozės, todėl būtina nuosekli stebėseną ir pakartotiniai tyrimai, ypač jei pasireiškia klinikiniai simptomai. Vyresniam kaip šešerių metų pacientui daugiadalykės komandos sprendimu galima rekomenduoti nutraukti stebėseną dėl įtariamos CF arba toliau stebėti vaikų ligų gydytojui arba šeimos gydytojui.

# GYDYMAS

## Bendrieji principai

CF – sudėtinga, visą gyvenimą trunkanti liga, kurią reikia stebėti ir gydyti nuolat. Nėra vieno vaisto, kuris visiškai išgydytų CF, todėl gydymo planas visada yra kompleksinis: svarbu ne tik kovoti su esamais simptomais, bet ir stengtis sulėtinti ligos progresavimą. Pagrindinis tikslas – siekti, kad asmuo, sergantis CF, galėtų gyventi kiek įmanoma visavertišką ir aktyvų gyvenimą.

Pastaraisiais metais atsirado vaistų, vadinamų CFTR modulatoriais. Jie veikia defektinį baltymą, kuris sukelia CF. Toks gydymas gali pagerinti plaučių funkciją, sumažinti gleivių klampumą ir infekcijų skaičių. CFTR modulatoriai pacientui parenkami pagal jo genotipą.

CF visada siejama su klampiu bronchų sekretu, todėl būtina kasdien jį šalinti, taikant specialius kvėpavimo pratimus, fizioterapijos metodus ir prietaisus, inhaliacijas su hipertonišku druskos tirpalu arba fermentais, kurie skystina gleives. Kai kvėpavimo takus kolonizuoja bakterijos arba pasireiškia plaučių infekcijos paūmėjimas, skiriami įkvepiamieji arba sisteminiai antibiotikai.

Daugelio sergančiųjų CF žarnynas ir kasa sunkiai įsisavina maistines medžiagas, ypač riebalus, todėl skiriami virškinimo fermentai ir maisto papildai. Sergančiųjų mityba turi būti kaloringa, riebesnė nei įprastai, su pakankamu baltymų kiekiu.

CF sergantys žmonės turi stengtis išvengti infekcijų – plauti rankas, vengti artimo kontakto su kitais CF sergančiais pacientais, skiepytis nuo gripo, pneumokokinės infekcijos. Mažiems vaikams gali būti skiriama profilaktika nuo respiracinio sincitinio viruso (RSV).

CF paveikia ne tik plaučius ir virškinimo sistemą, bet ir kepenis, kaulus, endokrininę sistemą. Būtina stebėti kepenų fermentus, kaulų mineralinį tankį (KMT), cukraus kiekį kraujyje, hormonų pusiausvyrą.

CF gydymas – komandinis darbas. Pacientą prižiūri gydytojas (vaikų) pulmonologas, gastroenterologas, dietologas, kineziterapeutas, psichologas, slaugytojas. Reguliariai atliekami būtini tyrimai, aptariami gydymo pokyčiai, koreguojami planai. Taigi, CF gydymas grindžiamas nuolatine priežiūra, apimančia vaistus, fizinį aktyvumą, mitybą ir infekcijų kontrolę. Kuo anksčiau pradedama gydyti ir kuo nuosekliau laikomasi gydymo plano, tuo daugiau galimybių išlaikyti gerą savijautą ir ilgiau gyventi visavertį gyvenimą.

## CFTR modulatoriai

CFTR modulatoriai – tai vaistų klasė, kuri veikia gerindama defektinio CFTR baltymo sintezę, tarpląstelinį apdorojimą ir (arba) jo funkciją ląstelės paviršiuje. Šie vaistai žymi esminį proveržį CF gydyme, nes yra nukreipti į pačią ligos patogenezę – mutantinio CFTR baltymo veiklos sutrikimą, o ne tik į ligos komplikacijų arba simptomų kontrolę.

Dažniausiai šiuo metu naudojami ir Lietuvoje kompensuojami CFTR modulatoriai yra trigubas eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinys. Kiti patvirtinti CFTR modulatoriai yra:

- trigubas vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro derinys;
- dvigubi tezakaftoro ir ivakaftoro bei lumakaftoro ir ivakaftoro deriniai;
- ivakaftoras.

Šių vaistų indikacijos ir klinikinis veiksmingumas priklauso nuo konkrečių CFTR geno mutacijų, nustatytų kiekvienam CF sergančiam asmeniui.

Šiuo metu klinikinėje praktikoje patvirtinti šie CFTR moduliatorių tipai:

- **potenciatoriai** (ivakaftoras, deutivakaftoras, eleksakaftoras) – didina CFTR kanalo atsidarymo tikimybę ir pagerina chlorido bei bikarbonato jonų srautą per apikalinį epitelio ląstelės

paviršių. Potenciatoriai veiksmingi esant III, IV ir V klasės CFTR mutacijoms;

- **korektoriai** (vanzakaftoras, eleksakaftoras, tezakaftoras, lumakaftoras) – pagerina defektinio CFTR baltymo sulankstymą ir jo pernašą į ląstelės paviršių. Šie vaistai daugiausia veikia II klasės CFTR mutacijas, įskaitant F508del;
- **stiprintuvai ir stabilizatoriai** – šiuo metu dar nėra įdiegti į klinikinę praktiką, tačiau yra aktyviai tiriami.

Eleksakaftoras pasižymi dvigubu veikimo mechanizmu: jis veikia kaip korektorius (sinergiškai su tezakaftoru) ir kaip potenciatorius (sinergiškai su ivakaftoru), todėl reikšmingai pagerina CFTR funkciją pacientams, turintiems F508del mutaciją.

Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro bei vanzakaftoro, teza-kaftoro ir deutivakaftoro deriniai, bei ivakaftoras yra ypač veiksmingi pacientams, turintiems bent vieną reaguojančią CFTR mutaciją.

Lumakaftoro ir ivakaftoro bei tezakaftoro ir ivakaftoro deriniai pasižymi mažesniu klinikiniu poveikiu pacientams, kurie yra F508del homozigotai, palyginti su trigubais deriniais.

Visiems CF sergantiems asmenims, kai tik jie atitinka amžiaus ir genotipo kriterijus, rekomenduojama skirti gydymą CFTR modulatoriais. Šių vaistų veiksmingumas tiesiogiai priklauso nuo CFTR geno mutacijų tipo, todėl visiems pacientams turėtų būti atliktas išsamus CFTR genotipo nustatymas.

Jei atliekant standartinę CFTR mutacijų atranką nepavyksta nustatyti dviejų ligą sukeliančių mutacijų, rekomenduojama atlikti išplėstinę CFTR geno sekoskaitą, įskaitant delecijų ir duplikacijų analizę. Tai leidžia identifikuoti retesnes, bet potencialiai CFTR moduliatoriams jautrias mutacijas ir užtikrinti optimalų individualizuotą gydymą.

### **CFTR moduliatorių veiksmingumo vertinimas**

Paskyrus gydymą CFTR moduliatoriais ir jį tęsiant, praėjus 1, 3, 6 ir 12 mėn. nuo vaistų vartojimo pradžios (nuo antrų metų – kas

6 mėn.) atliekami laboratoriniai (tiriama alanininė aminotransferazė (ALT), asparagininė aminotransferazė (AST), bilirubino kiekis, kreatinino kiekis kraujyje, glomerulų filtracijos greitis), instrumentiniai (spirometrija arba plaučių klirenso indeksas (angl. *lung clearance index*, LCI; vaikams)), mikrobiologiniai tyrimai (skreplių, kosulio sekreto arba sekreto iš gerklės vaikams), bent vieną kartą per metus tiriamas ir chloridų kiekis prakaitu, atliekama oftalmologinė patikra vaikams (suaugusiesiems pagal poreikį), taip pat vertinamas ūgis ir svoris.

Gydymo CFTR modulatoriais veiksmingumas vertinamas ne anksčiau kaip po 6 mėn. ir ne vėliau kaip po 12 mėn. nuo gydymo pradžios. Vertinimo kriterijai:

- 1) chloridų kiekio prakaitu sumažėjimas ne mažiau kaip 20 mmol/l arba 20 proc. nuo pradinės vertės;
- 2) forsuito iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*, FEV<sub>1</sub>) padidėjimas ne mažiau kaip 5 procentiniais punktais (arba LCI sumažėjimas ne mažiau kaip 0,5 balo vaikams, kurių FEV<sub>1</sub> > 80 proc. norminio dydžio (n. d.), arba kuriems nepavyko atlikti spirometrijos) nuo pradinės vertės;
- 3) svorio padidėjimas, vertinant pagal kūno masės indeksą (KMI), o jaunesniems nei penkerių metų amžiaus vaikams – pagal procentiles;
- 4) plaučių infekcijos paūmėjimų, kai gydoma antibiotikais (geriamaisiais arba intraveniniais), bendro skaičiaus sumažėjimas ne mažiau kaip 20 proc.

Gydymas CFTR modulatoriais per pirminį vertinimą laikomas veiksmingu, kai paciento tyrimo rezultatai atitinka bent vieną anksčiau paminėtą kriterijų, ir gali būti tęsiamas. Jei CF gydymo CFTR modulatoriais veiksmingumo vertinimo metu gautos reikšmės yra mažesnės nei nustatytos siektinos reikšmės, dėl tolesnio gydymo CFTR modulatoriais – tęsti ar nutraukti – sprendžia daugiadalykė komanda, įvertinusi CF klinikinius požymius, gretutinių ligų įtaką CF gydymo eigai.

## **CFTR moduliatorių dozės mažinimas ir gydymo stabdymas**

Gydymas CFTR modulatoriais laikinai sustabdomas arba sumažinama jų dozė, kai yra nors vienas iš toliau nurodytų atvejų:

- ALT arba AST kiekio padidėjimas daugiau kaip penkis kartus, bet ne daugiau kaip aštuonis kartus, viršija viršutinę normos ribą arba daugiau kaip tris kartus viršija normos ribą ir bilirubino kiekis daugiau kaip du kartus viršija viršutinę normos ribą. Gydymas taikomas sumažinta doze, kol ALT ir AST reikšmė nukrenta iki kiekio, du kartus viršijančio viršutinę normos ribą;
- ALT arba AST kiekis daugiau kaip aštuonis kartus viršija viršutinę normos ribą. Šiuo atveju rekomenduojama gydymą laikinai sustabdyti ir atnaujinti sumažinta CFTR modulatoriaus doze, kai ALT ir AST kiekis nukrenta iki kiekio, du kartus viršijančio viršutinę normos ribą;
- pasireiškia vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė Child-Pugh skalėje). Gydymas taikomas sumažinta doze, kol ALT ir AST reikšmė nukrenta iki kiekio, du kartus viršijančio viršutinę normos ribą;
- atsirado naujų neuropsichiatrinių simptomų, tokių kaip depresija, savižudiškos mintys ir pan. Gydymas taikomas sumažinta doze, siunčiama gydytojui psichiatrui konsultuoti. Jei simptomai nepagerėja arba išlieka savižudiškos mintys vartojant sumažintą vaistų dozę, gydymą rekomenduojama sustabdyti. Gydymą galima atnaujinti, jei naujai atsiradusios neuropsichiatrinės ligos gydymas sėkmingas arba buvusios neuropsichiatrinės ligos eiga stabilizuota;
- atsiradus kataraktai, matomai oftalmologinės patikros metu, gydymas taikomas sumažinta doze. Jei simptomai progresuoja vartojant sumažintą vaistų dozę, gydymą rekomenduojama nutraukti.

## **Gydymo CFTR modulatoriais nutraukimas**

Nutraukiamas, kai:

- gydymas CFTR modulatoriais yra neveiksmingas, t. y. atlikus gydymo CFTR modulatoriais veiksmingumo vertinimą nustatoma, kad rezultatai yra mažesni nei siektinos reikšmės;
- pasireiškia sunki nepageidaujama reakcija ir dėl vaistų vartojimo rizika persveria galimą naudą, pvz., pasireiškia gyvybei pavojingos arba sunkios su vaisto vartojimu susijusios reakcijos;
- pacientas serga sunkiomis gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė Child-Pugh skalėje);
- pacientas atsisako tęsti gydymą.

## **Eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras**

Eleksakaftoras ir tezakaftoras yra CFTR korektoriai, kurie jungiasi prie skirtingų CFTR baltymo struktūrinių vietų ir veikia adityviai, pagerindami baltymo lankstymąsi, stabilumą ir pernašą į ląstelės paviršių. Šis derinys leidžia pasiekti reikšmingai didesnę funkcinio CFTR baltymo kiekį ląstelės membranoje, palyginti su bet kuriuo korektoriumi, vartojamu atskirai. Ivakaftoras veikia kaip potenciatorius, didindamas CFTR kanalo atviro būvio tikimybę ląstelės paviršiuje.

Dėl bendro eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro poveikio žymiai padidėja CFTR baltymo kiekis ir funkcija epitelinių ląstelių paviršiuje, sustiprėja CFTR sukelta chloridų pernaša ir pagerėja mukociliarinis klirensas.

Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro („Kaftrio<sup>®</sup>“) derinys vartojamas kartu su ivakaftoru („Kalydeco<sup>®</sup>“) ir skirtas gydyti dvejų metų ir vyresnius pacientus, sergančius CF, kurie turi bent vieną ne I klasės CFTR geno mutaciją (4 lentelė).

Šį gydymą turi skirti tik sveikatos priežiūros specialistai, turintys CF gydymo patirties. Prieš pradėdant gydymą, kas 3 mėn. pirmaisiais gydymo metais ir vėliau bent kartą per metus rekomenduojama

įvertinti kepenų funkcijos rodiklius – ALT, AST aktyvumą ir bendro bilirubino kiekį. Pacientams, kuriems anksčiau buvo diagnozuota kepenų liga arba nustatyti padidėję transaminazių rodikliai, būtina svarstyti dažnesnę laboratorinę stebėseną.

**4 lentelė.** Nustatytos CFTR geno mutacijos, reaguojančios į eleksaftorą, tezakaftorą ir ivakaftorą, remiantis klinikiniais ir (arba) *in vitro* duomenimis

293A→G	E264V	H939R	N1088D	S108F
314del9	E282D	H939R;H949L‡	N1195T	S158N
546insCTA	E292K	H954P	N1303I	S182R
548insTAC	E384K	H1054D	N1303K*	S308P
711+3A→G*	E403D	H1079P	P5L‡	S341P
1140-1151dup	E474K	H1085P	P67L*	S364P
1461insGAT	E527G	H1085R	P111L	S434P
1507_1515del9	E588V	H1375N	P140S	S492F
2055del9	E822K	H1375P	P205S	S519G
2183A→G	E831X	I86M	P439S	S531P
2789+5G→A*	E1104K	I105N	P499A	S549I
2851A/G	E1104V	I125T	P574H	S549N
3007del6	E1126K	I148L	P750L	S549R*
3132T→G	E1221V	I148N	P798S	S557F
3141del9	E1228K	I175V	P988R	S589I
3143del9	E1409K	I331N	P1013H	S589N
3272-26A→G*†	E1433K	I336K	P1013L	S624R
3331del6	F87L	I336L	P1021L	S686Y
3410T→C	F191V	I444S	P1021T	S737F
3523A→G	F200I	I497S	P1372T	S821G
3601A→C	F311del	I502T	Q30P	S898R
3761T→G	F311L	I506L	Q98P	S912L
3791C/T	F312del	I506V	Q98R	S912L;G1244V‡
3849+10kbC→T*†	F433L	I506V;D1168G‡	Q151K	S912T
3850G→A	F508C;S1251 N‡	I521S	Q179K	S945L*†
3978G→C	F508del*	I530N	Q237E	S955P
A46D	F508del;R1438W‡	I556V	Q237H	S977F
A62P	F575Y	I586V	Q237P	S977F;R1438W‡
A107G	F587I	I601F	Q359K;T360K‡	S1045Y
A120T	F587L	I618N	Q359R	S1188F
A141D	F693L(TTG)	I618T	Q372H	S1159F
A155P	F932S	I980K	Q493L	S1159P
A234D	F1016S	I1023R	Q493R	S1188L
A234V	F1052V	I1139V	Q552P	S1251N

A238V	F1074L	I1203V	Q1012P	S1255P
A309D	F1078S	I1234L	Q1209P	T338I
A349V	F1099L	I1234V	Q1291H	T351I
A357T	F1107L	I1269N	Q1291R	T351S
A455E*†	G27E	I1366N	Q1313K	T351S;R851L‡
A455V	G27R	I1366T	Q1352H	T388M
A457T	G126D	K162E	R31L	T465I
A462P	G178E	K464E	R74Q	T501A
A534E	G178R	K464N	R74Q;R297Q‡	T582S
A554E	G194R	K522E	R74Q;V201M;D1270N‡	T908N
A566D	G194V	K522Q	R74W	T990I
A872E	G213E	K951E	R74W;D1270N‡	T1036N*
A1006E	G213E;R668C‡	K1060T	R74W;R1070W; D1270 N‡	T1057R
A1025D	G213V	L15P	R74W;S945L‡	T1086A
A1067P	G226R	L15P;L1253F‡	R74W;V201M‡	T1086I
A1067T	G239R	L32P	R74W;V201M;D1270N‡	T1246I
A1067V	G253R	L88S	R74W;V201M;L997F‡	T1299I
A1081V	G314E	L102R;F1016S‡	R75L	T1299K
A1087P	G314R	L137P	R75Q;L1065P‡	V11I
A1319E	G424S	L159S	R75Q;N1088D‡	V93D
A1374D	G437D	L165S	R75Q;S549N‡	V201M
A1466S	G461R	L167R	R117C†	V232A
C225R	G461V	L206W*†	R117C;G576A;R668C‡	V232D
C491R	G463V	L210P	R117G	V317A
C590Y	G480C	L293P	R117H*	V322M
C866Y	G480D	L327P	R117L	V392G
e.1367_1369dupTTG D58H	G480S	L333F	R117L;L997F‡;I195T	V456A
D58V	G500D	L333H	R117P	V456F
D110E	G545R	L346P	R248K	V520I
D110H	G551A	L441P	R258G	V562I;A1006E‡
D110N	G551D*	L453S	R297Q	V562L
D192G	G551R	L467F	R334L	V591A
D192N	G551S	L558F	R334Q	V603F
D373N	G576A;R668C‡	L619S	R334W	V920L
D426N	G576A;S1359Y‡	L633P	R347H*	V920M
D443Y	G622D	L636P	R347L	V1008D
D443Y;G576A;R668C‡	G622V	L927P	R347P	V1010D
D529G	G628A	L967F;L1096R‡	R352Q	V1153E
D565G	G628R	L973F	R352W	V1240G
D567N	G85E*†	L1011S	R516S	V1293G
D579G	G930E	L1065R	R553Q	V1293I
D614G	G970D	L1077P*†	R555G	V1415F
D651H	G970S	L1227S	R600S	W202C

D651N	G970V	L1324P	R709Q	W361R
D806G	G1047D	L1335P	R751L	W496R
D924N	G1047R	L1388P	R792G	W1098C
D979A	G1061R	L1480P	R792Q	W1282G
D979V	G1069R	M150K	R810G	W1282R
D985H	G1123R	M150R	R851L	Y89C
D985Y	G1173S	M152L	R933G	Y109H
D993A	G1237V	M152V	R1048G	Y109N
D993G	G1244E	M265R	R1066C	Y122C
D993Y	G1244R	M348K	R1066G	Y161C
D1152A	G1247R	M394L	R1066H*†	Y161D
D1152H*†	G1249E	M469V	R1070P	Y161S
D1270N*	G1249R	M498I	R1070Q	Y301C
D1270Y	G1265V	M952I	R1070W	Y563N
D1312G	G1298V	M952T	R1162Q	Y913S
D1377H	G1349D	M961L	R1239S	Y919C
D1445N	G149R;G576A;R668C‡	M1101K*†	R1283G	Y1014C
E56K	H139L	M1137R	R1283M	Y1032C
E60K	H139R	M1137V	R1283S	Y1032N
E92K	H146R	M1210K	R1438W	Y1073C
E116K	H199Q	N186K	S13F	Y1092H
E116Q	H199Y	N187K	S13P	Y1381H
E193K	H609L	N396Y	S18I	
E217G	H620P	N418S	S18N	
	H620Q	N900K	S50P	

\* Mutacijos, patvirtintos klinikiniais duomenimis. † Mutacijos, patvirtintos tikraisiais duomenimis penkiems arba daugiau pacientų. ‡ Sudėtinės ir (arba) kompleksinės mutacijos, kai vienas CFTR geno alelis turi kelias mutacijas; jos egzistuoja nepriklausomai nuo kitų alelių mutacijų buvimo.

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo regulatoriaus genas.

Suaugusiesiems ir dvejų metų bei vyresniems vaikams ir paaugliams reikia skirti dozes, pateikiamas 5 lentelėje.

## 5 lentelė. Dozavimo rekomendacijos dvejų metų ir vyresniems pacientams

Amžius	Svoris	Ryte	Vakare
Nuo dvejų iki šešerių metų	10–14 kg	Vienas ivakaftoro (60 mg), tezakaftoro (40 mg) ir eleksakaftoro (80 mg) granuliu pakėtelis	Vienas ivakaftoro (59,5 mg) granuliu pakėtelis
Nuo dvejų iki šešerių metų	≥ 14 kg	Vienas ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg) ir eleksakaftoro (100 mg) granuliu pakėtelis	Vienas ivakaftoro (75 mg) granuliu pakėtelis
Nuo šešerių iki 12 metų	< 30 kg	Dvi ivakaftoro (37,5 mg), tezakaftoro (25 mg) ir eleksakaftoro (50 mg) tabletės	Viena ivakaftoro (75 mg) tabletė
Nuo šešerių iki 12 metų	≥ 30 kg	Dvi ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg) ir eleksakaftoro (100 mg) tabletės	Viena ivakaftoro (150 mg) tabletė
Nuo 12 metų	–	Dvi ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg) ir eleksakaftoro (100 mg) tabletės	Viena ivakaftoro (150 mg) tabletė

Rytinės ir vakarinės vaistų dozės turi būti vartojamos tolygiais intervalais kas 12 val. Vaistą būtina vartoti su riebiu maistu, nes riebalai reikšmingai pagerina veikliųjų medžiagų absorbciją. Tinkami riebalų šaltiniai yra sviestas arba augalinis aliejus, kiaušiniai, sūris, riešutai, nenugriebtas pienas, mėsa. Gydomo metu reikia vengti vartoti greipfrutus ir jų sultis, nes tai gali pakeisti vaisto metabolizmą ir padidinti nepageidaujamų reakcijų riziką.

Jeigu praėjo 6 val. arba mažiau nuo praleistos rytinės arba vakarinės dozės, pacientas turi ją kiek įmanoma greičiau suvartoti, o kitą dozę vartoti pagal įprastą grafiką. Jeigu praėjo daugiau nei 6 val. nuo praleistos rytinės dozės, reikia ją suvartoti kuo greičiau, tačiau vakarinės dozės reikia nebevartoti. Kitą rytinę dozę reikia vartoti įprastu laiku. Jei praleista vakarinė dozė, praleista dozė nebevartojama. Kitą rytinę dozę reikia vartoti įprastu laiku.

Vartojant eleksakaftorą, tezakaftorą ir ivakaftorą kartu su vidutinio stiprumo citochromo P450 3A šeimos fermentų (CYP3A) inhibitoriais (pvz., flukonazolu, eritromicinu, verapamiliu) arba stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu, klaritromicinu), rekomenduojama atlikti dozių korekcijas (6 lentelė).

**6 lentelė.** Vartojimas kartu su vidutinio stiprumo ir stipriais CYP3A inhibitoriais

<b>Amžius</b>	<b>Svoris</b>	<b>Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai</b>	<b>Stiprūs CYP3A inhibitoriai</b>
Nuo dvejų iki šešerių metų	10–14 kg	Kasdien pakaitomis vartoti: <ul style="list-style-type: none"> <li>vieną ivakaftoro (60 mg), tezakaf- toro (40 mg) ir eleksakaf- toro (80 mg) granulių paketėlį pirmą dieną</li> <li>vieną ivakaftoro (59,5 mg) gra- nulių paketėlį kitą dieną</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro granulių paketėlio dozės vartoti nereikia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po vieną ivakaftoro (60 mg), tezakaf- toro (40 mg) ir eleksakaf- toro (80 mg) granulių paketėlį du kartus per savaitę, su maždaug 3–4 d. pertrauka</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro granu- lių paketėlio dozės vartoti nereikia
Nuo dvejų iki šešerių metų	≥ 14 kg	Kasdien pakaitomis vartoti: <ul style="list-style-type: none"> <li>vieną ivakaftoro (75 mg), teza- kaf- toro (50 mg) ir eleksakaf- toro (100 mg) granulių paketėlį pirmą dieną</li> <li>vieną ivakaftoro (75 mg) granu- lių paketėlį kitą dieną</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro granulių paketėlio dozės vartoti nereikia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po vieną ivakaftoro (75 mg), tezakaf- toro (50 mg) ir eleksakaf- toro (100 mg) granulių paketė- lį du kartus per savaitę, su maždaug 3–4 d. pertrauka</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro granu- lių paketėlio dozės vartoti nereikia
Nuo šešerių iki 12 metų	< 30 kg	Kasdien pakaitomis vartoti: <ul style="list-style-type: none"> <li>dvi ivakaftoro (37,5 mg), teza- kaf- toro (25 mg) ir eleksakaf- toro (50 mg) tabletes pirmą dieną</li> <li>vieną ivakaftoro (75 mg) table- tę kitą dieną</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro table- tės dozės vartoti nereikia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po dvi ivakaftoro (37,5 mg), tezakaf- toro (25 mg) ir eleksakaf- toro (50 mg) tabletes du kartus per savaitę, su maždaug 3–4 d. pertrauka</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro table- tės dozės vartoti nereikia
Nuo šešerių iki 12 metų	≥ 30 kg	Kasdien pakaitomis vartoti: <ul style="list-style-type: none"> <li>dvi ivakaftoro (75 mg), tezakaf- toro (50 mg) ir eleksakaf- toro (100 mg) tabletes pirmą dieną</li> <li>vieną ivakaftoro (150 mg) table- tę kitą dieną</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro table- tės dozės vartoti nereikia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po dvi ivakaftoro (75 mg), tezakaf- toro (50 mg) ir eleksakaf- toro (100 mg) tabletes du kartus per sa- vaitę, su maždaug 3–4 d. pertrauka</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro table- tės dozės vartoti nereikia
Nuo 12 metų	–	Kasdien pakaitomis vartoti: <ul style="list-style-type: none"> <li>dvi ivakaftoro (75 mg), tezakaf- toro (50 mg) ir eleksakaf- toro (100 mg) tabletes pirmą dieną</li> <li>vieną ivakaftoro (150 mg) table- tę kitą dieną</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro table- tės dozės vartoti nereikia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Po dvi ivakaftoro (75 mg), tezakaf- toro (50 mg) ir eleksakaf- toro (100 mg) tabletes du kartus per sa- vaitę, su maždaug 3–4 d. pertrauka</li> </ul> Vakarinės ivakaftoro table- tės dozės vartoti nereikia

CYP3A – citochromo P450 3A šeimos fermentas

Pacientams, kuriems yra C klasės kepenų funkcijos sutrikimas pagal Child-Pugh skalę, eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio vartoti negalima dėl didelės toksinio poveikio rizikos. Pacientų, kuriems yra B klasės kepenų funkcijos sutrikimas pagal Child-Pugh, gydyti eleksakaftoro, tezakaftoru ir ivakaftoro deriniu nerekomenduojama. Šio vaisto skyrimas gali būti svarstomas tik esant aiškiai pagrįstai gydymo būtinybei, kai tikėtina nauda viršys galimą riziką. Tokiu atveju būtinas vaisto dozės mažinimas (7 lentelė), nuolatinė klinikinė ir laboratorinė paciento stebėseną (ypač kepenų fermentų ir bilirubino kiekio). Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (A klasės pagal Child-Pugh), dozės koreguoti nereikia. Nepaisant to, rekomenduojama reguliariai tirti kepenų funkcijos rodiklius gydymo metu, ypač pradžioje.

Prieš pradėdant gydymą eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro deriniu, pacientams, kuriems nustatytas bet kokio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama atlikti išsamų kepenų funkcijos vertinimą. Gydymo metu būtina stebėti paciento klinikinę būklę ir kepenų fermentų pokyčius, ypač pirmaisiais 3–6 mėn. Jei kepenų funkcija blogėja, eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro vartojimas turi būti peržiūrėtas ir, jei būtina, nutrauktas. Eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro vartojimą reikia laikinai nutraukti, jeigu ALT arba AST aktyvumas daugiau nei penkis kartus viršija viršutinę normos ribą, arba ALT arba AST aktyvumas daugiau nei tris kartus ir bendro bilirubino kiekis daugiau nei du kartus viršija viršutinę normos ribą.

**7 lentelė.** Vartojimo rekomendacijos dvejų metų ir vyresniems pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas

Amžius	Svoris	Lengvas (A klasė pagal Child- Pugh)	Vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh)	Sunkus (C klasė pagal Child- Pugh)
Nuo dvejų iki šešerių metų	10–14 kg	Dozės koreguoti nereikia	<p>Jei skiriamas eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinys, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1–3 d.: vienas ivakaftoro (60 mg), tezakaftoro (40 mg) ir eleksakaftoro (80 mg) granulių paketėlis kiekvieną dieną</li> <li>• 4 d.: dozės vartoti nereikia</li> <li>• 5–6 d.: vienas ivakaftoro (60 mg), tezakaftoro (40 mg) ir eleksakaftoro (80 mg) granulių paketėlis kiekvieną dieną</li> <li>• 7 d.: dozės vartoti nereikia</li> </ul> <p>Kiekvieną savaitę vartoti pagal pirmiau nurodytą dozavimo schemą</p> <p>Vakarinės ivakaftoro granulių dozės vartoti nereikia</p>	Vartoti negalima
Nuo dvejų iki šešerių metų	≥ 14 kg	Dozės koreguoti nereikia	<p>Jei skiriamas eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinys, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1–3 d.: vienas ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg) ir eleksakaftoro (100 mg) granulių paketėlis kiekvieną dieną</li> <li>• 4 d.: dozės vartoti nereikia</li> <li>• 5–6 d.: vienas ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg) ir eleksakaftoro (100 mg) granulių paketėlis kiekvieną dieną</li> <li>• 7 d.: dozės vartoti nereikia</li> </ul> <p>Kiekvieną savaitę vartoti pagal pirmiau nurodytą dozavimo schemą</p> <p>Vakarinės ivakaftoro granulių dozės vartoti nereikia</p>	Vartoti negalima

<b>Amžius</b>	<b>Svoris</b>	<b>Lengvas (A klasė pagal Child- Pugh)</b>	<b>Vidutinio sunkumo (B klasė pagal Child-Pugh)</b>	<b>Sunkus (C klasė pagal Child- Pugh)</b>
Nuo šešerių iki 12 metų	< 30 kg	Dozės koreguoti nereikia	<p>Jei skiriamas eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinys, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 d.: dvi ivakaftoro (37,5 mg), tezakaftoro (25 mg) ir eleksakaftoro (50 mg) tabletės ryte</li> <li>• 2 d.: viena ivakaftoro (37,5 mg), tezakaftoro (25 mg) ir eleksakaftoro (50 mg) tabletė ryte</li> </ul> <p>Vėliau pakaitomis vartoti 1 d. ir 2 d. dozes</p> <p>Vakarinės ivakaftoro tabletės dozės vartoti nereikia</p>	Vartoti negalima
Nuo šešerių iki 12 metų	≥ 30 kg	Dozės koreguoti nereikia	<p>Jei skiriamas eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinys, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 d.: dvi ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg) ir eleksakaftoro (100 mg) tabletės ryte</li> <li>• 2 d.: viena ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg), eleksakaftoro (100 mg) tabletė ryte</li> </ul> <p>Vėliau pakaitomis vartoti 1 d. ir 2 d. dozes</p> <p>Vakarinės ivakaftoro tabletės dozės vartoti nereikia</p>	Vartoti negalima
Nuo 12 metų	-	Dozės koreguoti nereikia	<p>Jei skiriamas eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinys, jis turi būti vartojamas atsargiai, sumažinus dozę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 d.: dvi ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg) ir eleksakaftoro (100 mg) tabletės ryte</li> <li>• 2 d.: viena ivakaftoro (75 mg), tezakaftoro (50 mg), eleksakaftoro (100 mg) tabletė ryte</li> </ul> <p>Vėliau pakaitomis vartoti 1 d. ir 2 d. dozes</p> <p>Vakarinės ivakaftoro tabletės dozės vartoti nereikia</p>	Vartoti negalima

## Depresija

Klinikinėje praktikoje pastebėta, kad kai kuriems pacientams, gydomiems eleksakaftoru, tezakaftoru ir ivakaftoru, pasireiškia depresija, įskaitant prislėgtą nuotaiką, minčių apie savižudybę atsiradimą, mėginimus nusižudyti. Šie simptomai dažniausiai pasireiškia per pirmuosius 3 gydymo mėnesius ir dažniau pasireiškia pacientams, kuriems anksčiau buvo psichikos sutrikimų.

Kai kuriais atvejais sumažinus eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro dozę arba nutraukus gydymą, depresijos simptomai silpnėja ar išnykta. Rizika gali būti susijusi tiek su potencialiu vaisto poveikiu centrinės nervų sistemos neurotransmiterių pusiausvyrai, tiek su psichosocialiniais ligos gydymo pokyčiais (pvz., gyvenimo būdo, savivertės pokyčiais).

Prieš pradėdant gydymą eleksakaftoru, tezakaftoru ir ivakaftoru, rekomenduojama įvertinti paciento psichikos būklę. Jei yra buvę depresijos, nerimo arba kitų psichikos sutrikimų – planuoti intensyvesnę stebėseną. Pradėjus gydymą, pirmus 3 mėn. rekomenduojama reguliariai vertinti psichikos būklę (pvz., klausimynais: Paciento sveikatos klausimynas 9 (angl. *Patient Health Questionnaire-9*, PHQ-9), Generalizuoto nerimo sutrikimo skalė 7 (angl. *Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7)). Būtina skatinti pacientą ir globėjus fiksuoti bet kokius nuotaikos arba elgesio pokyčius. Atsiradus depresijos simptomams, rekomenduojama spręsti dėl eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro dozės sumažinimo arba laikino nutraukimo, prireikus – siųsti psichikos sveikatos specialistui konsultuoti.

Atkreiptina, kad depresijos ir nerimo simptomai CF sergantiems pacientams nėra reti ir nevartojant CFTR moduliatorių dėl lėtinės ligos naštos, todėl būtina diferencijuoti naujai atsiradusius simptomus nuo anksčiau buvusių. Ankstyvas psichikos sutrikimų atpažinimas ir intervencijos taikymas leidžia išvengti sunkesnių komplikacijų.

## **Odos išbėrimai**

Odos išbėrimai dažniausiai pasireiškia per pirmąjį gydymo mėnesį. Dauguma atvejų yra lengvo arba vidutinio sunkumo. Retais atvejais išbėrimą lydi papildomi sisteminiai simptomai, tokie kaip karščiavimas, veido patinimas (galimas angioedemos komponentas). Dauguma atvejų išbėrimas praeina savaime, be specifinio gydymo, nenutraukus gydymo eleksakaftoru, tezakaftoru ir ivakaftoru. Vaikams šių reiškinių dažnis yra didesnis, palyginti su suaugusiaisiais.

Moterims išbėrimas pasireiškia dažniau nei vyrams, ypač toms, kurios vartoja hormoninius kontraceptikus. Moterims, vartojančioms hormoninius kontraceptikus ir gydymo metu patiriančioms išbėrimą, apsvarstyti laikiną eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinio bei hormoninių kontraceptikų vartojimo nutraukimą. Praėjus odos išbėrimui, galima atnaujinti gydymą eleksakaftoru, tezakaftoru ir ivakaftoru, kartu skiriant ivakaftorą (be hormoninių kontraceptikų). Jei išbėrimas nesikartoja, galima vėl apsvarstyti hormoninių kontraceptikų vartojimo atnaujinimo galimybę.

Prieš pradėdant gydymą eleksakaftoru, tezakaftoru ir ivakaftoru, pacientus reikia informuoti apie galimą išbėrimo riziką ir simptomus, dėl kurių reikėtų kreiptis į gydytoją. Esant vidutinio arba sunkaus laipsnio odos pažeidimams, svarbu atmesti kitų priežasčių galimybę (alerginę reakciją, kontaktinį dermatitą, infekciją). Jei išbėrimą lydi sisteminiai simptomai (karščiavimas, veido patinimas, dusulys), būtina nedelsiant nutraukti gydymą ir įvertinti paciento būklę.

## **Katarakta**

Klinikinėje praktikoje vaikams, gydytiems ivakaftoru arba jo deriniais, pastebėti neįgimto akies lęšiuko drumstumo (kataraktos) atvejai, kurie neturėjo įtakos regos aštrumui. Vaikų lęšiuko audiniai aktyviai auga ir yra labiau pažeidžiami metabolinių arba oksidacinių pokyčių, todėl toksinis arba modulacinis poveikis gali pasireikšti greičiau.

Vaikams ir paaugliams, kuriems pradedamas gydymas eleksakaf toru, tezakaftoru ir ivakaftoru, rekomenduojama atlikti pradinį išsamų oftalmologinį ištyrimą plyšine lempa arba kitais standartiniais metodais, įvertinant lęšiuko būklę prieš pradedant gydymą arba per pirmąsias gydymo savaites. Po to reguliariai kartoti oftalmologinį ištyrimą kas 12 mėn., stebint dėl naujai atsiradusio drumstumo arba kitų akių patologijų.

Suaugusiųjų lęšiukas yra brandesnės struktūros, todėl jo jautrumas gali būti mažesnis, tačiau kataraktą skatinantys veiksniai išlieka reikšmingi. Dėl to prieš pradedant gydymą ivakaftoru pradinė gydytojo oftalmologo apžiūra rekomenduojama suaugusiesiems, priklausantiems kataraktos rizikos grupei: pacientams, kuriems yra akių pažaida, ilgą laiką vartojantiems gliukokortikoidus, patyrusius spinduliuotės poveikį galvos arba veido srityje, sergantiesiems cukriniu diabetu. Atsiradus regos pokyčių, reikia atlikti oftalmologinį ištyrimą. Įprasta patikra visiems suaugusiesiems, sergantiems CF, nėra privaloma.

Pacientus ir jų globėjus reikia skatinti kreiptis į gydytoją oftalmologą pastebėjus bet kokius regos pokyčius (pvz., neryškų matymą, žiedus aplink šviesos šaltinius, aklumą tamsoje).

## **Vaisingumas**

Pradėjus gydymą eleksakaf toru, tezakaftoru ir ivakaftoru, daugelis moterų pastebi, kad atsinaujina reguliarius mėnesinių ciklas (ypač jei anksčiau buvo amenorėja arba oligomenorėja), pasikeičia gimdos kaklelio sekreto konsistencija – sekretas tampa mažiau klampus. Visa tai lemia padidėjusį natūralaus pastojimo dažnį. Su moterimis, pradėjusiomis vartoti eleksakaf torą, tezakaftorą ir ivakaftorą, reikia aptarti kontracepcijos klausimą, jei nėštumas neplanuojamas.

Vyrams eleksakaf toras, tezakaftoras ir ivakaftoras neatkuria sėklinių latakų, todėl įgimta *vas deferens* agenezė išlieka ir natūralaus vaisingumo paprastai neatsiranda. Vyrai, norintys susilaukti biologinių vaikų, dažniausiai gali pasinaudoti pagalbiniu apvaisinimo

metodais (pvz., spermatozoidų išgavimu tiesiogiai iš sėklidžių arba prielipo).

### **Nėštumas**

Turimi klinikinės stebėsenos ir tyrimų duomenys neįrodo, kad nėščių moterų vartojamas eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras sukeltų įgimtas vaisiaus formavimosi ydas arba darytų toksinį poveikį vaisiui arba naujagimiui. Vis dėlto šių duomenų nepakanka, kad būtų galima aiškiai įvertinti riziką. Nėštumo laikotarpiu eleksakaf-toro, tezakaftoro ir ivakaftoro vartoti nerekomenduojama, nebent tikėtina nauda motinai yra didesnė už galimą riziką vaisiui ir nėra saugesnės alternatyvos CF gydyti.

### **Žindymas**

Tyrimų duomenys rodo, kad eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaf-toras išsiskiria į motinos pieną. Šie vaistai buvo kiekybiškai nustatyti žindomų naujagimių arba kūdikių plazmoje. Šiuo metu nėra pakankamai duomenų apie eleksakaf-toro, tezakaftoro ir ivakaftoro poveikį naujagimiams arba kūdikiams. Vertinant žindymo naudą kūdikiui ir gydymo eleksakaf-toru, tezakaftoru ir ivakaftoru naudą motinai, reikia individualiai nuspręsti, ar toliau žindyti, tuo pačiu tęsiant gydymą, ar nutraukti žindymą, siekiant išvengti galimo nežinomo poveikio kūdikiui, ar nutraukti gydymą, jei motina siekia toliau žindyti, o ligos kontrolė leidžia tai saugiai daryti. Jei nusprendžiama toliau žindyti ir tęsti gydymą eleksakaf-toru, tezakaftoru ir ivakaftoru, rekomenduojama atidžiai stebėti kūdikio sveikatą (pvz., svorio augimą, vystymosi rodiklius), galimas nepageidaujamas reakcijas (pvz., išbėrimus, virškinimo pokyčius, elgesio arba miego sutrikimus), ap-svarstyti galimybę reguliariai tirti kūdikio kraują dėl galimos vaisto ekspozicijos.

8 lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos, kurias gali sukelti eleksakaf-toro, tezakaftoro ir ivakaftoro vartojimas.

**8 lentelė.** Nepageidaujamos reakcijos vartojant eleksakftorą, tezakaftorą ir ivakaftorą kartu su ivakaftoru

<b>Organų sistemos</b>	<b>Nepageidaujamos reakcijos</b>	<b>Dažnis</b>
Infekcijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, nosiaryklės uždegimas	Labai dažnas
	Rinitas, gripas	Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas	Dažnis nežinomas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Hipoglikemija	Dažnas
Psichikos sutrikimai	Depresija, elgesio pokyčiai	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas, svaigulys	Labai dažnas
Ausų sutrikimai	Ausų skausmas, ausų diskomfortas, spengimas ausyse, būgnelio membranos hiperemija, vestibulinės funkcijos sutrikimas	Dažnas
	Užgultos ausys	Nedažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Burnos ir ryklės skausmas, užgulta nosis	Labai dažnas
	Rinorėja, sinusų užburkimas, ryklės eritema, sutrikęs kvėpavimas	Dažnas
	Švokštimas	Nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas, pilvo skausmas	Labai dažnas
	Pykinimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo pūtimas	Dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Padidėjęs alaninamino-transferazės aktyvumas	Labai dažnas
	Padidėjęs aspartatamino-transferazės aktyvumas	Labai dažnas
	Padidėjęs bendro bilirubino kiekis	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas	Labai dažnas
	Aknė, niežėjimas	Dažnas

Organų sistemos	Nepageidaujamos reakcijos	Dažnis
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Krūties auglys	Dažnas
	Krūties uždegimas, ginekologinė mastija, spenelio sutrikimas, spenelio skausmas	Nedažnas
Tyrimai	Padidėjęs kreatinofosfokinazės aktyvumas kraujyje	Labai dažnas
Širdies ir kraujagyslių sistema	Padidėjęs kraujospūdis	Nedažnas

### Vanzakaftoras, tezakaftoras ir deutivakaftoras

Vanzakaftoras – CFTR korektorius, pagerinantis baltymo su-lankstymą ir pernašą į ląstelės paviršių. Tezakaftoras – CFTR korektorius, papildantis vanzakaftoro poveikį, didinant funkcinio baltymo kiekį. Deutivakaftoras – CFTR potenciatorius, aktyvinantis membranoje esantį baltymą ir prailginantis jo atidarymo laiką. Deutivakaftoras yra ivakaftoro modifikacijos produktas, kuriame vandenilio atomai pakeisti deuteriu, siekiant prailginti pusinės eliminacijos laiką ir pagerinti farmakokinetiką.

Vanzakaftoras, tezakaftoras ir deutivakaftoras („Alyftrek<sup>®</sup>“) skirtas CF gydyti šešerių metų ir vyresniems asmenims, kuriems yra bent viena ne I klasės CFTR geno mutacija (9 lentelė).

#### 9 lentelė. Nustatytos CFTR geno mutacijos, reaguojančios į vanzakaftorą, tezakaftorą ir deutivakaftorą, remiantis klinikiniais ir (arba) *in vitro* duomenimis

1140-1151dup	E116Q	H147del	N1088D	S1118F
1461insGAT	E1221V	H147P	N1195T	S1159F
1507_1515del9	E1228K	H199Q	N1303I	S1159P <sup>#</sup>
2055del9	E1409K	H199R	N1303K <sup>#</sup>	S1188L
2183A→G	E1433K	H199Y	N1186K	S1251N
2789+5G→A <sup>1</sup>	E193K <sup>#</sup>	H609L	N1187K	S1255P
2851A/G	E217G	H609R	N396Y	S13F
293A→G	E264V	H620P	N418S	S13P
3007del6	E282D	H620Q	N900K	S158N
3131del15	E292K	H939R <sup>#</sup>	P1013H	S182R

3132T→G	E384K	H939R;H949L‡	P1013L	S18I
3141del9	E403D*	H954P	PI021L	S18N
3143del9	E474K	I1023R	PI021T	S308P
314del9	E527G	I105N	P111L	S341P
3195del6	E56K*	I1139V*	P1372T	S364P
3199del6	E588V*	I1203V	P140S	S434P
3272-26A→G†	E60K*	I1234L	P205S*	S492F
3331del6	E822K*	I1234Vdel6aa	P439S	S50P
3410T→C	E831X†	I125T	P499A	S519G
3523A→G	E92K*	I1269N*	P574H	S531P
3601A→C	F1016S*	I1366N*	P5L*	S549I
3761T→G	F1052V*	I1366T	P67L*	S549N*
3791C/T	F1074L*	I1398S	P750L	S549R*
3849+10kbC→T†	F1078S	I148L	P798S	S557F
3850G→A	F1099L*	I148N	P988R	S589I
3978G→C	F1107L	I148T;H609R‡	P99L	S589N#
4193T→G	F191V*	I175V*	Q1012P	S624R
546insCTA*	F200I	I331N	Q1100P	S686Y
548insTAC	F311del*	I336K*	Q1209P	S737F#
711+3A→G†	F311L*	I336L	Q1291H	S821G
A1006E*	F312del	I444S	Q1291R*	S898R
A1025D	F433L	I497S	Q1313K	S912L.#
A1067P	F508C;S1251N‡*	I502T*	Q1352H	S912L;G1244
A1067T*	F508del*	I506L	Q151K	√‡ S912T
A1067V	F508del;R1438W‡	I506T	Q179K	S945L*
A107G	F575Y*	I506V	Q237E*	S955P
A1081V	F587I	I506V;D1168G‡	Q237H*	S977F*
A1087P	F587L	I521S	Q237P	S977F;R1438
A120T*	F693L(TTG)	I530N	Q30P	w‡ T1036N*
A1319E	F87L	I556V	Q359K/T360K‡	T1057R
A1374D	F932S	I586V	Q359R*	T1086A
A141D	G1047D	I601F*	Q372H	T1086I
A1466S	G1047R	I601T	Q452P	T1246I
A155P	G1061R	I618N	Q493L	T1299I
A234D*	G1069R*	I618T*	Q493R	T1299K
A234V	G1123R	I86M	Q552P	T164P
A238V	G1173S	I980K*	Q98P	T338I*
A309D	G1237V	K1060T*	Q98R*	T351I
A349V*	G1244E*	K162E	R1048G	T351S
A357T	G1244R	K464E	R1066C	T351S;R851L‡
A455E*	G1247R	K464N	R1066G	T388M
A455V	G1249E	K522E	R1066H*	T465I
A457T	G1249R*	K522Q	R1066L	T465N

A462P	G1265V	K951E	R1066M	T501A
A46D	G126D <sup>#</sup>	L1011S	R1070P	T582S
A534E	G1298V	L102R	R1070Q <sup>#</sup>	T604I
A554E <sup>#</sup>	G1349D <sup>#</sup>	L102R;F1016S‡	R1070W <sup>#</sup>	T908N
A559T	G149R	L1065P	R1162Q	T990I
A559V	G149R;G576A;R668C‡	L1065R	R117C	V1008D
A561E	G178E <sup>#</sup>	L1077P <sup>#</sup>	R117C;G576A;R668C‡	V1010D
A566D	G178R <sup>#</sup>	L1227S	R117G <sup>#</sup>	V1153E <sup>#</sup>
A613T	G194R <sup>#</sup>	L1324P <sup>#</sup>	R117H	V11I
A62P	G194V <sup>#</sup>	L1335P <sup>#</sup>	R117L <sup>#</sup>	V1240G <sup>#</sup>
A72D	G213E	G27R	R117L;L997F‡	V1293G <sup>#</sup>
A872E	G213E;R668C‡	G314E <sup>#</sup>	R117P <sup>#</sup>	V1293I
c.1367_1369dupTTG	G213V	C314R	R1239S	V1415F
C225R	G226R	L137P	R1283G	V201M <sup>#</sup>
C491R	G239R	L137R	R1283M <sup>#</sup>	V232A
C590Y	G253R	L1388P	R1283S <sup>#</sup>	V232D <sup>#</sup>
C866Y	G27E	L1480P <sup>#</sup>	R1438W	V317A
D110E <sup>#</sup>	G424S	L159S	R248K	V322M
D110H <sup>#</sup>	G437D	L15P <sup>#</sup>	R258G <sup>#</sup>	V392G
D110N	G451V	L15P;L1253	R297Q	V456A
D1152A	G461R	R‡	R31L <sup>#</sup>	V456F
D1152H <sup>#</sup>	G461V	L165S	R334L <sup>#</sup>	V520F
D1270N <sup>#</sup>	G463V	L167R	R334Q <sup>#</sup>	V520I
D1270Y	G480C	L206W <sup>#</sup>	R347H <sup>#</sup>	V562I;A1006E‡
D1312G	G480D	L210P	R347L <sup>#</sup>	V562L
D1377H	G480S	L293P	R347P <sup>#</sup>	V591A
D1445N	G500D	L327P	R352Q <sup>#</sup>	V603F
D192G <sup>#</sup>	G545R	L32P	R352W <sup>#</sup>	V920L
D192N	G551A	L333F	R516G	V920M
D373N	G551D <sup>#</sup>	L333H	R516S	V93D
D426N	G551R	L346P <sup>#</sup>	R553Q <sup>#</sup>	W1098C <sup>#</sup>
D443Y <sup>#</sup>	G551S <sup>#</sup>	L441P	R555G	W1282G
D443Y;G576A;R6	G576A;R668C‡ <sup>#</sup>	L453S	R560S	W1282R <sup>#</sup>
68C‡ <sup>#</sup>	G576A;S1359Y‡	L467F	R560T	W202C
D513G	G622D <sup>#</sup>	L558F	R600S	W361R
D529G	G622V	L594P	R709Q	W496R
D565G	G628A	L610S	R74Q <sup>#</sup>	Y1014C <sup>#</sup>
D567N	G628R	L619S	R74Q;R297Q‡	Y1032C <sup>#</sup>
D572N	G85E <sup>#</sup>	L633P	R74Q;V201M;D1270N‡	Y1032N
D579G <sup>#</sup>	G85V	L636P	R74W <sup>#</sup>	Y1073C
D58H	G91R	L88S	R74W;D1270N <sup>#</sup>	Y1092H
D58V	G930E	L927P	R74W;R1070W; D1270N‡	Y109C
D614G <sup>#</sup>	G970D <sup>#</sup>	L967F;L1096R‡	R74W;S945L‡	Y109H

D651H	G970S	L973F	R74W;V201M <sup>1*</sup>	Y109N <sup>#</sup>
D651N	G970V	M1101K <sup>*</sup>	R74W;V201M; D1270N <sup>‡</sup> #	Y122C
D806G	H1054D <sup>*</sup>	M1101R	R74W;V201M;L997F <sup>‡</sup>	Y1381H
D924N <sup>*</sup>	H1079P	M1137R	R74W;V201M <sup>1*</sup>	Y161C
D979A	H1085P	M1137V	R74W;V201M; D1270N <sup>‡</sup> #	Y161D
D979V <sup>*</sup>	H1085R	M1210K	R74W;V201M;L997F <sup>‡</sup>	Y161S <sup>#</sup>
D985H	H1375N	M150K	R751L <sup>#</sup>	Y301C
D985Y	H1375P <sup>*</sup>	M150R	R75L	Y517C
D993A	H139L	M152L	R75Q;L1065P <sup>†</sup>	Y563N <sup>*</sup>
D993G	H139R	M152V <sup>#</sup>	R75Q;N1088D <sup>†</sup>	Y569C
D993Y	H146R	M265R <sup>#</sup>	R75Q;S549N <sup>‡</sup>	Y89C
E1104K		M348K	R792G <sup>*</sup>	Y913C
E1104V		M394L	R792Q	Y913S
E1126K		M469V	R810G	Y919C
E116K <sup>#</sup>		M498I	R851L	
		M952I <sup>#</sup>	R933G <sup>*</sup>	
		M952T <sup>#</sup>	S1045Y	
		M961L	S108F	

\* Mutacijos, patvirtintos klinikiniais duomenimis.

† Nekanoninės splaisingo mutacijos, kurių veiksmingumas ekstrapoliuojamas pagal klinikinius duomenis.

‡ Sudėtinės mutacijos ir (arba) jų junginiai, kai viename CFTR geno alyjeje yra kelios mutacijos; jų buvimas nesusijęs su mutacijų buvimu kitame alyjeje.

¶ N1303K ekstrapoliuota pagal klinikinius duomenis.

# Mutacijos ekstrapoliuotos pagal klinikinius duomenis.

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius.

Visiems pacientams, prieš pradėdant gydymą vanzakafтору, tezakafтору ir deutivakafтору, kas 3 mėn. pirmaisiais gydymo metais ir po to kasmet rekomenduojama įvertinti transaminazių (ALT ir AST) aktyvumą bei bendro bilirubino kiekį.

Suaugusiesiems ir šešerių metų bei vyresniems vaikams, paaugliams reikia skirti dozes, pateikiamas 10 lentelėje.

## 10 lentelė. Dozavimo rekomendacijos CF sergantiems šešerių metų ir vyresniems asmenims

Amžius	Svoris	Paros dozė (vieną kartą per parą)
≥ 6 metų	< 40 kg	Trys deutivakaftoro (50 mg), tezakaftoro (20 mg) ir vanzakaftoro (4 mg) tabletės
	≥ 40 kg	Dvi deutivakaftoro (125 mg), tezakaftoro (50 mg) ir vanzakaftoro (10 mg) tabletės

CF – cistinė fibrozė.

Kiekvieną vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro dozę rekomenduojama suvartoti kartu su maistu (pvz., pieno produktai, kiaušiniai, riešutai, avokadas, žuvis arba augaliniai riebalai), kuriame yra riebalų, nes riebalai pagerina absorbciją. Vaistą vartoti reikia vieną kartą per parą, tuo pačiu metu kiekvieną dieną.

Jeigu nuo įprasto vaisto vartojimo laiko praėjo ne daugiau kaip 6 val., praleistą dozę reikia išgerti kuo greičiau, o kitą dozę vartoti įprastu laiku kitą dieną. Jeigu praėjo daugiau kaip 6 val. nuo laiko, kai reikėjo išgerti vaistą, praleistos dozės nebegalima vartoti. Vaistą toliau reikia vartoti įprastu laiku kitą dieną. Nevartoti dvigubos dozės už praleistą.

Vanzakaftoras, tezakaftoras ir deutivakaftoras metabolizuojami daugiausia per CYP3A fermentų sistemą kepenyse. Vartojant kartu su vaistais, kurie slopina CYP3A aktyvumą, didėja vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro kiekis plazmoje, o tai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų riziką. Vartojant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriais (pvz., flukonazolu, eritromicinu, verapamilium) arba stipriais CYP3A inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, pozakonazolu, vorikonazolu arba klaritromicinu), vanzakaftoro, tezakaftoro ir deutivakaftoro dozę mažinti arba intervalus tarp dozių ilginti, siekiant sumažinti kumuliacijos riziką (11 lentelė). Dozės korekcija priklauso nuo CYP3A inhibitorių stiprumo ir vartojimo trukmės; trumpalaikis gydymas gali reikalauti laikino koregavimo, o ilgalaikis – nuolatinio režimo pakeitimo. Būtina stebėti pacientą, ypač dėl galimo hepatotoksiškumo, išbėrimų, neurologinių simptomų. Jei

įmanoma, reikia vengti stiprių CYP3A inhibitorių arba rinktis alternatyvius vaistus, nes vaistų tarpusavio sąveikos valdymas gali būti sudėtingas.

**II lentelė.** Dozavimo režimas vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A inhibitoriais

Amžius	Svoris	Vidutinio stiprumo CYP3A inhibitoriai	Stiprūs CYP3A inhibitoriai
≥ 6 metų	< 40 kg	Dvi deutivakافتoro (50 mg), tezakaافتoro (20 mg) ir vanzakaافتoro tabletės (4 mg) kas antrą dieną	Dvi deutivakافتoro (50 mg), tezakaافتoro (20 mg) ir vanzakaافتoro (4 mg) tabletės vieną kartą per savaitę
	≥ 40 kg	Viena deutivakافتoro (125 mg), tezakaافتoro (50 mg) ir vanzakaافتoro (10 mg) tabletė kas antrą dieną	Viena deutivakافتoro (125 mg), tezakaافتoro (50 mg) ir vanzakaافتoro (10 mg) tabletė vieną kartą per savaitę

CYP3A – citochromo P450 3A šeimos fermentai.

## Bronchų sekreto šalinimas

Sergant CF, bronchų gleivės tampa tirštos, klampios ir sunkiai pašalinamos. Tai sukelia mukociliarinio klirens sutrikimą, mažina deguonies patekimą į alveoles, didina bakterinės kolonizacijos ir pasikartojančių infekcijų riziką bei spartina plaučių audinio pažeidimo progresavimą.

Pagrindiniai bronchų sekreto šalinimo tikslai:

- pagerinti mukociliarinį klirensą;
- užkirsti kelią kvėpavimo takų infekcijų ir plaučių pažeidimo progresavimui;
- sulėtinti plaučių funkcijos blogėjimą;
- pagerinti ventiliaciją ir dujų apykaitą.

Bronchų sekreto šalinimas CF atveju yra kasdienė, visą gyvenimą trunkanti procedūra, kurios svarba priylgsta antibiotikams ir CFTR modulatoriams. Fizinis aktyvumas yra labai rekomenduojamas ir

skatina sekreto pasišalinimą, bet niekada nepakeičia specialių bronchų sekreto šalinimo metodų.

Hipertoninio druskos (3–7 proc. natrio chlorido) tirpalo poveikis pasireiškia hiperosmotiniu poveikiu, o tai didina vandens tūrį ant epitelio paviršiaus, dėl ko gleivės tampa mažiau klampios. Tai skatina mukociliarinį klirensą, mažina gleivių tūsumą. Paprastai skiriama 4 ml 7 proc. arba 3 proc. natrio chlorido tirpalo inhaliacijomis du kartus per parą. Inhaliavimo trukmė – apie 10–15 min., geriausia skirti po bronchus plečiančio vaisto vartojimo. Nepageidaujamos reakcijos: bronchų spazmas, kosulys, gerklės dirginimas, retai – balso užkimimas.

Dornazė alfa (rekombinantinė žmogaus DNazė 1) bronchų sekrete skaido žuvusių neutrofilų ilgas deoksiribonukleorūgštis (DNR) grandines, kurios yra reikšmingas gleivių klampumo komponentas. Tai pagerina sekreto skystumą, palengvina jo pašalinimą. Inhaliuojama po 2,5 mg (2,5 ml ampulė) vieną kartą per parą. Rekomenduojama naudoti šaltą rūką generuojančius purkštuvus, nenaudoti su ultragarsiniais inhaliatoriais (DNazė denatūruoja). Nepageidaujamos reakcijos: gerklės skausmas, balso užkimimas, lengvas išbėrimas.

Manitolio sausi hiperosmotiniai milteliai pritraukia vandenį į gleivinės paviršių, drėkina sekretą. Manitolis didina gleivinės klirensą panašiai kaip hipertoninis natrio chlorido tirpalas. Paprastai skiriama 400 mg manitolio (2 × 200 mg kapsulės), inhaliuojama du kartus per dieną pro specialų inhaliatorių. Vaistas Lietuvoje šiuo metu neprieinamumas. Nepageidaujamos reakcijos: bronchospazmas, užspringimo pojūtis, kosulys.

Rekomenduojama veiksmų seka:

- bronchus plečiančio vaisto įkvėpimas (pvz., salbutamolio). Tikslas – išplėsti kvėpavimo takus ir palengvinti sekreto pašalinimą;
- mukolitikų arba sekretą skystinančių tirpalų sukvėpimas (10–15 min. po bronchus plečiančio vaisto

- pavartojimo) – hipertoninis natrio chlorido tirpalas (3–7 proc.) arba dornazė alfa. Tikslas – sumažinti gleivių klampumą;
- fizioterapinės kvėpavimo takų valymo procedūros – teigiamo iškvėpimo slėgio įrenginiai, pvz., „Flutter®“, „Acapella®“, vibracinė liemenė, pozicinis drenažas. Kartu gali būti taikoma aktyvaus ciklo kvėpavimo technika, autogeninis drenažas.
  - sekreto atkosėjimas. Po fizioterapijos pacientas sąmoningai kosėja ir pašalina sekretą.

Procedūras geriausia atlikti prieš valgį arba praėjus 1–2 val. po jo, kad sumažėtų pykinimo arba vėmimo rizika. Metodų rotacija padeda išlaikyti paciento motyvaciją ilgalaikiai terapijai, pvz., vaikams taikomi žaidimo principu atliekami pratimai: vandens burbuliavimas per šiaudelį, kvėpavimo žaislai. Po procedūrų svarbu kruopščiai nusiplauti rankas. Įrangos dezinfekcija būtina po kiekvieno naudojimo, kad būtų išvengta pakartotinės infekcijos.

Procedūrų dažnis priklauso nuo ligos eigos. Esant sunkesnei CF eigai, rekomenduojama bronchų sekreto šalinimą atlikti 2–4 kartus per dieną. Atkreiptinas dėmesys, kad fizinis aktyvumas (pvz., bėgimas, plaukimas, dviračio mynimas) skatina gleivių pašalinimą, tačiau niekada visiškai nepakeičia mechaninių sekreto pašalinimą skatinančių metodų.

## **Kasos fermentai**

Maždaug 90 proc. visų CF sergančių pacientų nustatomas egzokrininis kasos nepakankamumas, todėl jiems būtina nuolat vartoti kasos fermentus su kiekvienu maistu, kuriame yra riebalų. Egzokrininė kasos funkcija vertinama atliekant kasos elastazės tyrimą išmatose, kuris yra patikimas ir plačiai naudojamas diagnostikos metodas. Svarbu pabrėžti, kad virškinimo fermentų vartojimas neiškreipia elastazės tyrimo rezultatų.

Normalus kasos elastazės kiekis išmatose yra ne mažesnis kaip 200 µg/g, o daugumai CF sergančių vaikų nustatomas ryškus sumažėjimas, dažnai nesiekiantis 50 µg/g ir rodantis sunkų kasos nepakankamumą. Nors daliai naujagimių, ypač ankstyvuojau laikotarpiu, elastazės kiekis gali būti normalus, kasos funkcija gali blogėti, todėl vėlesniame amžiuje gali prireikti pradėti kasos fermentų pakaitinę terapiją. Pradėjus gydymą CFTR modulatoriais, rekomenduojama pakartotinai įvertinti kasos funkciją, nes daliai pacientų gali sumažėti fermentų poreikis arba iš dalies pagerėti kasos funkcija.

Kasos fermentų preparatai paprastai yra dviejų stiprumų: 10 000 VV (lipazės vienetų) ir 25 000 VV (12 lentelė). Virškinimo fermentai vartojami su kiekvienu maistu, kuriame yra riebalų ir (arba) baltymų. Jei vartojamas tik angliavandenių turintis maistas (pvz., dauguma vaisių ir daržovių, vaisių sultys, medus, gazuoti gėrimai, ledai, saldainiai), kasos fermentų vartoti nereikia.

**12 lentelė.** Dažniausiai skiriami pankreatino preparatai sergant CF

Pavadinimas	Lipazė	Amilazė	Proteazė	Vaistinė forma
„Kreon“ <sup>®</sup>	10 000 25 000 40 000	8 000 18 000 25 000	600 1 000 1 600	Minimikrosferos kapsulėje
„Pangrol“ <sup>®</sup>	10 000 25 000	9 000 22 500	500 1 250	Minitabletės kapsulėje

Mažiems vaikams dažniausiai skiriamos 10 000 VV kapsulės, kurias, jei vienkartinė dozė yra mažesnė nei 10 000 VV, galima atidaryti ir fermentų granules sumaišyti su nedideliu kiekiu minkšto, nerūgštaus maisto (pvz., vaisių tyrė). Mišinys turi būti duodamas valgyto pradžioje, jei maistas suvalgomas per 20–30 min. Jei vaikas valgo lėtai arba suvartoja didesnę maisto kiekį, kapsulę galima padalyti į dvi dalis: vieną duoti valgyto pradžioje, kitą – įpusėjus valgyti. 2–5 metų vaikai palaiptis turėtų būti mokomi nuryti kapsules jų neišardant.

Kasos fermentų dozė parenkama individualiai ir gali būti koreguojama gydymo eigoje, atsižvelgiant į klinikinius simptomus, išmatų pobūdį ir augimo rodiklius. Dažniausiai pradedama nuo maždaug 5 000 VV/kg kūno svorio per parą arba 500–2 500 VV lipazės 1 g riebalų. Dozė su maistu titruojama tol, kol išnyksta malabsorbcijos požymiai (riebios, gausios, blogo kvapo išmatos, pilvo pūtimas) ir normalizuojasi svorio bei ūgio augimas.

Nerekomenduojama viršyti 10 000 VV/kg kūno svorio per parą, nes didesnės dozės siejamos su fibrozine kolonopatija. Naujagimiams galima skirti nuo ¼ iki ½ 10 000 VV kapsulės kiekvieno maitinimo metu (apie 1 250 VV 1 g riebalų). Vėliau kūdikiams dozė palaipsniui didinama iki 1–2 kapsulių su maitinimu ir vienos kapsulės su užkandžiais. Ikimokyklinio amžiaus vaikams dažniausiai skiriamos 2–3 kapsulės su pagrindiniais valgiais ir 1–2 kapsulės su užkandžiais, pradinio mokyklinio amžiaus vaikams – 4–6 kapsulės su maistu ir 2–3 su užkandžiais, o paaugliams – 5–8 kapsulės su maistu ir 2–3 kapsulės su užkandžiais. Vyresniems vaikams ir paaugliams galima skirti 25 000 VV kapsules, išlaikant tą pačią bendrą paros dozę.

Jei, nepaisant tinkamo fermentų vartojimo, išlieka malabsorbcijos požymiai, dozę galima palaipsniui didinti iki didžiausių rekomenduojamų ribų. Atsiradus vidurių užkietėjimui, dozę rekomenduojama sumažinti ir užtikrinti pakankamą skysčių vartojimą, prireikus skirti geriamuosius rehidratacijos tirpalus arba laisvinamuosius vaistus (pvz., makrogolį). Kai kuriems CF sergantiesiems reikalingos labai didelės kasos fermentų dozės (iki 10 000–15 000 VV/kg per parą), tačiau tokiais atvejais būtina atlikti papildomus tyrimus, ieškant kitų galimų malabsorbcijos priežasčių.

Naujagimiams pradėjus skirti kasos fermentus, ypač didesnėmis dozėmis, gali pasireikšti odos sudirgimas aplink išangę. Tokiais atvejais rekomenduojama kruopšti higiena ir vietinis apsauginių kremų (pvz., cinko oksido preparatų) naudojimas.

Kai kuriais atvejais papildomai gali būti skiriami rūgštingumą mažinantys vaistai, dažniausiai protonų siurblio inhibitoriai,

siekiant pagerinti fermentų veiksmingumą ir sumažinti reikalingą jų dozę. Esant enterinės mitybos poreikiui, kasos fermentų kapsules galima atidaryti ir, sumaišius su nedideliu kiekiu maisto, sušvirkti per nazogastrinę zondą (kartais reikalingi didesnio diametro zondai) arba per gastrostomą. Jei nėra galimybės fermentus skirti kapsulių pavidalu, juos galima ištirpinti vandenyje ir vartoti skystu pavidalu, atidžiai stebint klinikinį poveikį.

## Priešuždegiminiai vaistai

Lėtinis kvėpavimo takų uždegimas yra vienas pagrindinių CF plaučių pažeidimo patogenezės mechanizmų, todėl priešuždegiminiai vaistai yra svarbūs kompleksinio ligos gydymo kontekste. Priešuždegiminiai vaistai tradiciškai skirstomi į steroidinius, nesteroidinius ir netiesioginio patogenetinio poveikio priešuždegiminius vaistus.

Steroidiniai vaistai (gliukokortikoidai) gali būti sisteminiai (pvz., prednizolonas) arba įkvepiamieji (pvz., flutikazonas, budezonidas). Ilgalaikis sisteminių gliukokortikoidų vartojimas vien tik dėl priešuždegiminio poveikio CF sergantiems pacientams nerekomenduojamas, nes jis siejamas su reikšmingu nepageidaujamu poveikiu (pvz., augimo slopinimu, osteoporoze, gliukozės apykaitos sutrikimais, infekcijų rizikos padidėjimu). Sisteminiai gliukokortikoidai gali būti skiriami specifinėmis indikacijomis, pvz., esant ABPA arba sunkiems ūminiams plaučių paūmėjimams.

Įkvepiamieji gliukokortikoidai rutiniškai neskiriami CF sergantiems, tačiau jie gali būti naudingi tam tikroms pacientų grupėms, ypač:

- esant virusų sukeltiems švokštimams;
- pacientams, kurių bronchų plėtimo mėginys yra teigiamas;
- esant astmos simptomams;
- esant eozinofilų vyravimui bronchų arba nosies sekrete.

Jei įkvepiamųjų gliukokortikoidų poveikis yra nepakankamas, jie gali būti skiriami kartu su ilgai veikiančiais  $\beta_2$  agonistais. Inhaliatorių parinkimas, dozavimas ir vartojimo technika iš esmės nesiskiria nuo taikomos sergant astma, tačiau gydymo veiksmingumas turi būti reguliariai vertinamas.

Ilgalaikis nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) vartojimas taip pat nėra rekomenduojamas visiems CF sergantiems pacientams. Anksčiau plačiai taikytos didelės ibuprofeno dozės (20–30 mg/kg per parą), siekiant sumažinti endobronchinį uždegimą ir sulėtinti plaučių funkcijos blogėjimą. Tyrimai parodė, kad vaikams ir paaugliams gali būti stebimas teigiamas poveikis plaučių funkcijos išsaugojimui. Vis dėlto šio gydymo taikymas klinikinėje praktikoje yra ribotas dėl:

- būtinybės nuolat stebėti ibuprofeno kiekį kraujyje;
- didesnės nefrotoksiškumo rizikos;
- virškinimo trakto kraujavimo ir kitų nepageidaujamų reakcijų.

Didelių dozių ibuprofenas gali būti skiriamas tik individualiai, dažniausiai vaikams, kurių FEV<sub>1</sub> viršija 60 proc. n. d., nėra reikšmingų gretutinių ligų ir yra galimybė užtikrinti tinkamą laboratorinę kontrolę. Suaugusiesiems ilgalaikis ibuprofeno vartojimas nerekomenduojamas.

Atsiradus su CF susijusio artrito arba artropatijos klinikai, galima skirti trumpus NVNU kursus (pvz., ibuprofeną, naprokseną), atidžiai stebint dėl nepageidaujamo poveikio ir vengiant ilgalaikio vartojimo.

Azitromicinas ilgą laiką buvo plačiai skiriamas dėl priešuždegiminio ir imunomoduliacinio poveikio, nepriklausomai nuo antibakterinio veikimo. Pastaraisiais metais jo ilgalaikis vartojimas gydant CF tampa vis labiau selektyvus, atsižvelgiant į galimą atsparumo išsivystymą netuberkuliozinėms mikobakterijoms (NTM).

Azitromicinas rekomenduojamas pacientams, kuriems stebimas plaučių funkcijos blogėjimas, nepaisant adekvataus nuolatinio gydymo ir tinkamos infekcijų kontrolės. Įprasta dozė yra 10 mg/kg, vartojama tris kartus per savaitę (pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį):

- 250 mg pacientams, sveriantiems 25–40 kg;
- 500 mg pacientams, sveriantiems daugiau nei 40 kg.

Dažniausios galimos nepageidaujamos reakcijos:

- kepenų fermentų padidėjimas (ALT, AST rekomenduojama tirti kas 3 mėn.);
- QTc intervalo prailgėjimas elektrokardiogramoje (dažniausiai kliniškai nereikšmingas, jei nėra teigiamos šeiminės anamnezės);
- klausos sutrikimai, dažniausiai grįžtamas tinitas (atsiradus simptomams rekomenduojama gydymą nutraukti).

Prieš pradėdant ilgalaikį gydymą azitromicinu būtina iširti pacientą dėl NTM, nes azitromicinas gali paskatinti atsparumo vystymąsi.

## Kvėpavimo takų infekcijos gydymas

Viena didžiausių CF komplikacijų yra lėtinė kvėpavimo takų bakterinė kolonizacija ir pasikartojantys plaučių infekcijų paūmėjimai. Infekcinis procesas plaučiuose dažnai yra polimikrobinis ir gali įgauti lėtinę, sunkiai panaikinamą formą dėl biofilmų susidarymo, sumažėjusios antibiotikų skvarbos ir patogenų atsparumo vaistams. Pagrindiniai patogenai, kurie randami CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose, yra *P. aeruginosa* (ypač dažna lėtinė kolonizacija, siejama su blogesne prognoze), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (įskaitant meticilinui atsparią padermę), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), NTM, *Burkholderia cepacia* (*B. cepacia*) kompleksas.

Kvėpavimo takų infekcija sergant CF klasifikuojama taip:

1. Lėtinė infekcija:

- bakterija arba grybelis aptinkami daugiau nei 50 proc. visų atliktų kvėpavimo takų mėginių (skreplių, bronchoalveolinio lavažo (BAL) skysčio, ryklės tepinėlio) per pastaruosius 12 mėn.;
- nuolatinė bakterijos kolonizacija, kurios nepavyksta sunaikinti taikant standartinį gydymą;
- paprastai siejama su didesniu uždegimo aktyvumu plaučiuose, bronhektazių progresavimu ir plaučių funkcijos blogėjimu.

2. Intermituojanti infekcija:

- bakterija arba grybelis nustatoma iki 50 proc. visų mėginių per metus;
- tokiu atveju bakterija aptinkama epizodiškai, dažnai po jos išnykimo laikinai nebūna kolonizacijos požymių;
- gydymo taktika paprastai apima aktyvią gydymo programą po kiekvieno aptikimo.

3. Aptikta pirmą kartą:

- bakterija arba grybelis aptinkami pirmą kartą paciento kvėpavimo takų mėginyje, kai ankstesniuose mėginiuose to nebuvo;
- toks epizodas reikalauja nedelsiant pradėti gydymą, siekiant užkirsti kelią lėtinei kolonizacijai (infekcijai).

4. Neužsikrėtęs:

- bakterija arba grybelis nerasti nė viename mėginyje per pastaruosius 12 mėn.;
- tai gali būti taikyto gydymo rezultatas arba dar neužsikrėtus (dažniau vaikystėje).

Siekiant, kad vertinimas būtų patikimas, reikia turėti bent keturis tinkamai paimtus kvėpavimo takų mėginius per metus. Jaunesniems vaikams, kurie negali atkosėti skreplių, dažnai naudojamas ryklės tepinėlio tyrimas – jautrumas mažesnis, bet galima nustatyti kolonizaciją.

Antibiotikų terapija CF sergantiesiems yra viena svarbiausių gydymo dalių. Jos tikslai:

- pašalinti naujai atsiradusius patogenus – ypač *P. aeruginosa*, nes ankstyvas sunaikinimas gali sutrukdyti lėtinei kolonizacijai.
- slopinti lėtinės kolonizacijos poveikį – sumažinti bakterijų kiekį kvėpavimo takuose ir kontroliuoti uždegimą;
- gydyti ūminius paūmėjimus – sumažinti simptomus, atkurti arba pagerinti plaučių funkciją, sutrumpinti paūmėjimo trukmę;
- profilaktiškai mažinti paūmėjimų dažnį – palaikomoji, dažnai įkvepiamoji antibiotikoterapija.

CF sergančių pacientams antibiotikoterapija turi kelis specifinius ypatumus:

- dažnesnis ir ilgesnis antibiotikų vartojimas – dėl nuolatinės infekcijos rizikos ir greito plaučių funkcijos praradimo;
- didesnės dozės – CF sergantiems pacientams nustatytas pagreitėjęs daugelio antibiotikų klirensas, didesnis pasiskirstymo tūris, todėl standartinės dozės dažnai yra nepakankamos;
- įvairūs skyrimo būdai – sisteminiai (intraveniniai ir geriamieji) bei įkvepiamieji antibiotikai;
- antibiotikų rotacija – ypač skiriant įkvepiamuosius, siekiant sumažinti atsparumo išsivystymą;
- kompleksinė terapija – dviejų arba daugiau skirtingų veikimo mechanizmą turinčių antibiotikų deriniai, ypač gydant *P. aeruginosa* arba kitus atsparius patogenus;
- vaistų sąveikos vertinimas – CF sergantys pacientai dažnai vartoja CFTR modulatorius, priešgrybelinius, priešuždegiminius preparatus, todėl būtina stebėti farmakologines sąveikas.

Nustatyta, kad laiku pradėta ir tinkamai parinkta antibiotikoterapija pristabdo plaučių funkcijos blogėjimą, sumažina paūmėjimų dažnį, pagerina gyvenimo kokybę, prailgina išgyvenamumą.

Reguliarus kvėpavimo takų sekreto pasėlių tyrimas yra vienas svarbiausių infekcijos stebėsenos ir kontrolės elementų sergant CF. Nuolat atliekami mikrobiologiniai tyrimai leidžia laiku nustatyti naujų patogenų kolonizaciją, valdyti lėtines infekcijas ir pritaikyti antibiotikoterapiją pagal faktinį sukėlėjų spektrą bei jautrumą.

Kas 3 mėn. rekomenduojama tirti skreplių pasėlius, o vaikams, kurie dar nemoka arba nesugeba atsikosėti, – ryklės tepinėlio pasėlius įprastų vizitų metu. Tai leidžia nuolat stebėti kvėpavimo takų mikrobiologinę būklę ir laiku reaguoti į patogenų pokyčius. Bent kartą per metus pacientams, galintiems savaime atkosėti skreplius, tiriami pasėliai dėl NTM ir grybelių (pvz., *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*)). Šie tyrimai svarbūs, nes NTM ir grybeliai gali sukelti lėtines bei komplikuotas kvėpavimo takų infekcijas, kurioms gydyti reikia kitokios nei įprasta gydymo strategijos.

Dažniau pasėliai tiriami pacientams, kurių kvėpavimo būklė blogėja, plaučių funkcijos rodikliai sparčiai krenta, kurie neadekvačiai reaguoja į standartinę infekcijos paūmėjimų gydymą antibiotikais, įtariant neįprastą sukėlėją arba atsparumo atsiradimą.

CF sergantiems pacientams pasėliai tiriami neinvaziniais metodais tiek dėl pacientų saugumo, tiek dėl praktinės diagnostinės vertės. Reguliari bronchoskopija kvėpavimo takų bakterinei infekcijai nustatyti nerekomenduojama, nes, palyginti su neinvaziniais metodais (pvz., skreplių kultūra, ryklės tepinėliai), ji nesuteikia geresnių klinikinių rezultatų, bet yra susijusi su papildoma procedūros rizika ir didesniais ištekliais.

Pasėlių rezultatai turi aiškiai praktinę paskirtį:

- nauja bakterinė kolonizacija – teigiamo pasėlio atveju nedelsiant taikomas eradikacijos protokolas (pvz., įkvėpjamieji antibiotikai, sisteminiai antibiotikai pagal jautrumą), siekiant užkirsti kelią lėtinei infekcijai;
- lėtinė infekcija – patvirtinus lėtinę infekciją, pradedama ilgalaikė įkvėpjamųjų antibiotikų terapija (dažnai ciklais), mažinanti

bakterijų kiekį kvėpavimo takuose ir lėtinanti plaučių funkcijos blogėjimą;

- paūmėjimas – pasėlių rezultatai leidžia parinkti tinkamiausią antibiotiką, atsižvelgiant į nustatyto sukėlėjo atsparumo profilį, taip didinant gydymo veiksmingumą ir mažinant gydymo nesėkmės riziką.

Pirmą kartą aptikus NTM, atliekamas išsamesnis klinikinis paciento įvertinimas: simptomatika, radiologiniai tyrimai, papildomi mikrobiologiniai tyrimai. Vertinama indikacija pradėti specifinį gydymą, kuris dažnai yra ilgas, kompleksinis ir reikalauja įvairių specialybių gydytojų (pvz., pulmonologo, infekcinių ligų gydytojo, mikrobiologo) įsitraukimo.

Reguliari kvėpavimo takų mikrobiologinė diagnostika CF atveju užtikrina ankstyvą patogenų nustatymą, padeda užkirsti kelią ilgalaikiam patogenų išlikimui (ypač *P. aeruginosa* ir *B. cepacia* kompleksų bakterijoms), yra pagrindas racionaliai antibiotikoterapijai, užtikrinant kuo didesnę gydymo veiksmingumą, minimaliai didinant atsparumo riziką.

## **Eradikacija**

Eradikacija – tai tikslinė antimikrobinė terapija, taikoma siekiant visiškai pašalinti naujai nustatytą patogeną iš kvėpavimo takų, dar prieš jam tampa lėtiniu. Didžiausia klinikinė reikšmė skiriama *P. aeruginosa* pašalinimui, nes šis mikroorganizmas yra susijęs su greitesniu plaučių funkcijos blogėjimu, dažnesniais paūmėjimais, sunkesne ligos eiga ir blogesne gyvenimo prognoze. Eradikacija gali būti taikoma ir kitų patogenų atvejais (pvz., *S. aureus*), tačiau šių atvejų klinikinė nauda yra mažiau aiški ir priklauso nuo paciento amžiaus bei klinikinės būklės.

Svarbu suprasti, kad sergant CF kvėpavimo takai nėra sterilūs – jie kolonizuojami įvairių mikroorganizmų. Ne kiekvienas bakterijos

radimas reiškia, kad būtinas agresyvus gydymas. Sprendimas visada grindžiamas klinika: simptomais, uždegiminiais rodikliais, plaučių funkcijos ir radiologiniais pokyčiais.

### ***P. aeruginosa* eradikacija**

CF kvėpavimo takai yra ypač imlūs *P. aeruginosa* – infekcija gali atsirasti jau pirmaisiais gyvenimo metais. Per pastaruosius metus jos paplitimas sumažėjo dėl veiksmingų ankstyvos infekcijos gydymo priemonių. Lėtinė *P. aeruginosa* infekcija nustatoma apie 25 proc. pacientų ir yra nepriklausomas spartesnio plaučių funkcijos blogėjimo ir trumpesnio išgyvenamumo rizikos veiksnys. *P. aeruginosa* transformacija į mukoidinį fenotipą dar labiau blogina sergančiųjų CF prognozę. *P. aeruginosa* infekciją galima išnaikinti, jeigu ji nustatoma ankstyvuojū etapu ir yra tinkamai gydoma. Deja, kai infekcija tampa lėtine, gydymo strategijos paprastai nepadedą visiškai išnaikinti *P. aeruginosa*.

Pagrindiniai eradikacijos tikslai:

- užkirsti kelią lėtinei *P. aeruginosa* kolonizacijai;
- sulėtinti plaučių funkcijos (FEV<sub>1</sub>) mažėjimą;
- sumažinti plaučių paūmėjimų dažnį ir antibiotikų poreikį ateityje;
- pagerinti gyvenimo kokybę ir ilgalaikę prognozę.

Eradikacija pradedama, kai *P. aeruginosa* randama pirmą kartą arba kai išnykusi bakterija vėl išauginama po ilgesnės pertraukos, taip pat, jei nustatomas naujas *P. aeruginosa* fenotipas. Eradikacija netaikoma esant ilgalaikiai lėtinei kolonizacijai. *P. aeruginosa* pašalinimo sėkmė dažnai siekia 70–90 proc., jei gydymas pradedamas anksti, per kelias savaites, pirmą kartą nustačius *P. aeruginosa*.

*P. aeruginosa* eradikacijos protokolai:

- Įkvėpiamasis tobramicinas – pirmojo pasirinkimo vaistas:
  - standardinis kursas: 300 mg įkvėpimais du kartus per dieną 28 d. (tirpalas arba milteliai);
  - nesėkmės atveju: skiriamas antras 28 d. kursas;

- jei po antro kurso pasėlis vis dar teigiamas, rekomenduojama 14 d. priešpseudomoninių antibiotikų kursas į veną kartu su 28 d. įkvepiamojo tobramicino kursu;

Pastaba! Būtina stebėti galimą įkvepiamojo tobramicino ototoksiškumą bei nefrotoksiškumą, ypač ilgalaikio vartojimo metu.

- Įkvepiamasis kolistinas:

- skiriamas pacientams, kurie netoleruoja tobramicino arba *P. aeruginosa* yra atspari aminoglikozidams;
- dozavimas: 2–3 mln. TV įkvėpimais du kartus per dieną 3 mėn.;

Pastaba! Kolistinas gali sukelti bronchų dirginimą ir kosulį; galima pradėti nuo mažesnės dozės, palaipsniui didinant dėl tolerancijos gerinimo.

- Įkvepiamasis antibiotikas kartu su ciprofloksacinu:

- skiriami pacientams, kurių klinikinė būklė yra sunkesnė, pasireiškia stipresni infekcijos simptomai;
- įkvepiamasis antibiotikas (tobramicinas arba kolistinas, 28 d.) kartu su geriamuoju ciprofloksacinu 2 sav.;
- Tikslas – sinerginis poveikis, didinantis sunaikinimo tikimybę ir mažinantis bakterijų atsparumą.

- Antibiotikoterapija į veną kartu su įkvepiamuoju antibiotiku:

- skiriama pacientams, kurių klinikinė būklė yra sunki, karščiuojantiems (febriliai), nustačius didelį bakterijų krūvį arba kai ankstesnis gydymas buvo neveiksmingas.
- standartinis kursas: ceftazidimas kartu su aminoglikozidu (amikacinas) į veną 14 d., po to tęsiamas 28 d. įkvepiamojo tobramicino kursas.

Pastaba! Ši gydymo strategija yra agresyvesnė, tačiau ji suteikia didesnę *P. aeruginosa* eradikacijos tikimybę. Būtina stebėti inkstų funkciją, ototoksiškumą bei galimas alergines reakcijas.

Eradikacija nebėra tikslinga, jei:

- nustatomi nuolatiniai teigiami pasėliai ilgiau nei vienerius metus;

- kartu pasireiškia progresuojantys klinikiniai simptomai, plaučių funkcijos pablogėjimas, paūmėjimai.

### **Meticilinui jautraus *S. aureus* eradikacija**

*S. aureus* yra vienas dažniausių ankstyvųjų kvėpavimo takų patogenų sergant CF, ypač kūdikystėje ir ankstyvoje vaikystėje. Ankstyva ir nuolatinė *S. aureus* kolonizacija siejama su padidėjusiu kvėpavimo takų uždegimu, dažnesniais paūmėjimais ir spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu. Dėl šių priežasčių rekomenduojama aktyvi meticilinui jautraus *S. aureus* eradikacijos strategija, ypač pirmą kartą nustatius šį patogeną kvėpavimo takų pasėliuose.

Pagrindiniai meticilinui jautraus *S. aureus* eradikacijos tikslai:

- užkirsti kelią lėtinei *S. aureus* kolonizacijai;
- sumažinti kvėpavimo takų uždegimą;
- sumažinti paūmėjimų dažnį ir antibiotikų poreikį;
- apsaugoti plaučių funkciją ilgalaikėje perspektyvoje;
- sumažinti vėlesnės *P. aeruginosa* kolonizacijos riziką.

Meticilinui jautraus *S. aureus* eradikacija rekomenduojamas šiais atvejais:

- pirmą kartą iš kvėpavimo takų išskyrus meticilinui jautrų *S. aureus*;
- ankstyvos, pasikartojančios *S. aureus* kolonizacijos atveju;
- pacientams, kuriems *S. aureus* siejamas su klinikiniais simptomais (kosuliu, skrepliavimu, plaučių funkcijos blogėjimu).

Dažniausiai naudojami geriamieji antibiotikai, parinkti pagal jautrumą:

- Flukloksacilinas – pirmojo pasirinkimo vaistas (jei prieinamas);
- Oksacilinas;
- Amoksicilinas ir klavulano rūgštis;
- Cefadroksilis;
- Trimetoprimas ir sulfametoksazolas – alternatyva alergijos beta laktaminiams antibiotikams atveju.

Įprasta gydymo trukmė – 2–4 sav., priklausomai nuo klinikinės būklės.

*S. aureus* dažnai kolonizuoja nosiaryklę ir odą, todėl rekomenduojamos papildomos vietinės dekontaminacijos priemonės:

- mupirocino nosies tepalas (2–3 kartus per dieną 5 d.);
- chlorheksidino arba antiseptiniai kūno prausikliai (5–7 d.);
- asmens higienos stiprinimas (rankų higiena, asmeninių daiktų nenaudojimas kartu).

Šios priemonės ypač svarbios esant pasikartojančiai *S. aureus* kolonizacijai.

Jei meticilinui jautrus *S. aureus* nustatomas vėl:

- svarstomas pakartotinis eradikacijos kursas;
- peržiūrimas antibiotikų pasirinkimas pagal naują antibiotikogramą;
- įvertinama paciento ir šeimos narių kolonizacija;
- stiprinamos infekcijų kontrolės priemonės namuose ir gydymo įstaigoje.

Profilaktinis gydymas prieš meticilinui jautrų *S. aureus* nerekomenduojamas dėl galimo antibiotikų atsparumo išsivystymo ir mikrobios pokyčių, siejamas su galbūt didesne *P. aeruginosa* kolonizacijos rizika.

### **Meticilinui atsparaus *S. aureus* eradikacija**

Meticilinui atsparaus *S. aureus* pašalinimo CF sergantiems pacientams rezultatai yra nevienareikšmiai. Palyginti su ankstyvos *P. aeruginosa* eradikacijos protokolais, meticilinui atsparaus *S. aureus* eradikacijos sėkmė yra mažesnė, o pakartotinis kvėpavimo takų kolonizavimas pasitaiko dažnai. Nepaisant to, rekomenduojama bandyti ankstyvą meticilinui atsparaus *S. aureus* pašalinimą, ypač naujai nustatytais atvejais, siekiant sumažinti ilgalaikę neigiamą įtaką plaučių funkcijai ir ligos eigai.

Eradikacija vykdoma tada, kai CF sergančiam pacientui naujai išauginamas meticilinui atsparus *S. aureus* arba esant pasikartojantiems,

bet lėtinės infekcijos kriterijų neatitinkantiems požymiams. Antibiotikas parenkamas pagal jautrumą ir toleravimą.

Standartinis meticilinui atsparaus *S. aureus* eradikacijos protokolas:

1. Sisteminiai antibiotikai (14 d. kursas):
  - sulfametoksazolas ir trimetoprimas;
  - linezolidas – kai *S. aureus* atsparus kitiems antibiotikams arba paciento būklė yra sunkesnė.
2. Įkvėpiamasis vancomicinas 250 mg du kartus per dieną 28 d. (galimas bronchospazmas).
3. Kompleksinis sisteminis gydymas skiriamas, kai meticilinui atsparaus *S. aureus* pašalinimas sudėtingas arba išaugimas pasikartoja:
  - sulfametoksazolas ir trimetoprimas kartu su rifampicinu;
  - doksiciklinas kartu su rifampicinu.

Rekomenduojama vietinė nosies ir odos dekontaminacija (5 d. kursas):

- Mupirocino tepalas į abi nosies landas 2–3 kartus per dieną.
- Chlorheksidino 4 proc. kūno prausiklis.
- Dažnas patalynės, rankšluosčių, pižamos keitimas.
- Aplinkos valymas (durų rankenos, mobilieji telefonai, vaisiams įkvėpti skirti prietaisai).

### ***Burkholderia* spp. eradikacija**

*Burkholderia* rūšių (spp.) pašalinimas sergant CF yra sudėtingas, nes *B. cepacia* komplekso bakterijos pasižymi dideliu natūraliu ir įgytu atsparumu antibiotikams bei gebėjimu sukelti greitai progresuojantį plaučių funkcijos blogėjimą. Naujai nustatyta *Burkholderia* spp. kolonizacija kartais gali būti pašalinama, tačiau sėkmė yra reikšmingai mažesnė nei *P. aeruginosa* atveju.

*Burkholderia* spp. pašalinimo tikimybė priklauso nuo:

- konkrečios rūšies (pvz., *Burkholderia multivorans* (*B. multivorans*) dažniau eradikuojama nei *Burkholderia cenocepacia* (*B. cenocepacia*));
- bakterijos jautrumo profilio;
- paciento klinikinės būklės;
- greitos gydymo pradžios.

*Burkholderia* spp. eradikacijos protokolai nėra standartizuoti, bet dažniausiai naudojami:

1. Kompleksinis intraveninis gydymas:
  - ceftazidimas kartu su doksciklinu;
  - piperacilinas ir tazobaktamas kartu su sulfametoksazolu ir trimetoprimu;
  - ceftazidimas ir avibaktamas.

Derinys visada parenkamas pagal *in vitro* jautrumo rezultatus, nes *Burkholderia* spp. atsparumas labai įvairus. *B. multivorans* dažniau jautri beta laktaminiams antibiotikams ir tetraciklinams, todėl eradikacija realistiškesnė. Eradikacija retai būna sėkminga, jei yra ilgalaikė lėtinė kolonizacija, *B. cenocepacia* infekcija, dauginis atsparumas, pažengusi plaučių liga.

### ***H. influenzae* eradikacija**

*H. influenzae* yra dažna bakterija, randama vaikų ir suaugusiųjų, sergančių CF, kvėpavimo takuose. Nors *H. influenzae* dažniau sukelia ūminę, o ne lėtinę infekciją, ankstyvas pašalinimas gali padėti:

- sumažinti kvėpavimo takų pažeidimą;
- užkirsti kelią plaučių funkcijos pablogėjimui;
- sumažinti paūmėjimų dažnį;
- sumažinti tikimybę, kad atsiras *P. aeruginosa* infekcija.

Eradikacija paprastai rekomenduojama pirmą kartą nustatyto *H. influenzae* atveju, ypač vaikams, tačiau gali būti naudinga ir suaugusiems pacientams, kuriems pasireiškia klinikiniai simptomai: kosulys, padidėjęs sekreto kiekis, paūmėjimas.

*H. influenzae* eradikacijos protokolai:

1. Geriamasis antibiotikas (10–14 d. kursas):
  - amoksicilinas;
  - amoksicilinas ir klavulano rūgštis, jei yra beta laktamazės gaminanti *H. influenzae* padermė.
2. Alternatyvūs gydymo būdai pacientams, alergiškiems penicilinui:
  - azitromicinas (5 d. kursas);
  - cefuroksimas (10–14 d. kursas);
3. Intraveninių antibiotikų kursai paūmėjimo metu arba kai neveiksmingi ankstesni gydymo būdai:
  - cefuroksimas į veną arba amoksicilinas ir klavulano rūgštis į veną (10–14 d. kursas).

### ***Klebsiella pneumoniae* eradikacija**

*Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*) infekcijos atveju nėra aiškiai apibrėžto, visiems taikomo eradikacijos protokolo. Gydymo taktika dažniausiai priklauso nuo to, ar tai pirmas išskyrimas, ar jau susiformavusi lėtinė kolonizacija. Jei tai ankstyva, pirmą kartą nustatyta kolonizacija, kartais pavyksta sunaikinti sukėlėją agresyviu antibiotikų kursu, jei lėtinė – dažniausiai visiškai pašalinti nepavyksta, todėl siekiama bakterijos kiekio kontrolės ir paūmėjimų retinimo. Jei paciento būklė stabili, be ryškaus plaučių funkcijos pablogėjimo, bakterijos kiekis nedidelis, galima rinktis stebėsenos taktiką.

Pacientui, kuriam pasireiškia klinikiniai simptomai (kosulys, skreplių padaugėjimas, FEV<sub>1</sub> sumažėjimas), nustačius *K. pneumoniae* pirmą kartą dažniausiai taikomas aktyvus gydymas. Ankstyvoje stadijoje sukėlėjo pašalinimas kartais įmanomas, ypač jei nėra dauginio atsparumo. Visada remiamasi mikrobiologinio pasėlio ir jautrumo antibiotikams rezultatais.

1. Geriamieji antibiotikai (jei padermė jautri; 10–14 d. kursas):
  - amoksicilinas ir klavulano rūgštis;
  - trimetoprimas ir sulfametoksazolas;
  - fluorochinolonai.
2. Intraveniniai antibiotikai (esant paūmėjimui arba atsparumui; 14 d. kursas):
  - cefalosporinai (pvz., ceftazidimas);
  - piperacilinas ir tazobaktamas;
  - karbapenemai (jei yra plataus spektro beta laktamazės gaminanti padermė);
  - ceftazidimas ir avibaktamas, meropenemas ir vaborbaktamas (jei yra karbapenemazės gaminanti padermė).

Didelę reikšmę turi *K. pneumoniae* atsparumo profilis. Jei padermė gamina plataus spektro beta laktamazės arba yra atspari karbapenemams, gydymo galimybės siaurėja ir dažnai reikia intraveninių plataus spektro antibiotikų, kartais derinių, skyrimo.

### ***Achromobacter* spp. eradikacija**

*Achromobacter* spp. (dažniausiai *Achromobacter xylosoxidans*) vis dažniau nustatomas CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose. Šis gramneigiamas, nefermentuojantis mikroorganizmas pasižymi įgimtu ir įgytu atsparumu daugeliui antibiotikų, gebėjimu formuoti biofilmus ir ilgainiui sukelti lėtinę kvėpavimo takų kolonizaciją. Nors *Achromobacter* spp. laikomas mažiau virulentišku nei *P. aeruginosa*, vis daugiau duomenų rodo šios infekcijos sąsajas su spartesniu FEV<sub>1</sub> mažėjimu, dažnesniais paūmėjimais ir blogesniais ilgalaikėmis baigtimis.

Skirtingai nei *P. aeruginosa*, nėra standartizuotų arba įrodymais pagrįstų *Achromobacter* spp. eradikacijos protokolų. Vis dėlto ankstyvas bandymas pašalinti *Achromobacter* spp. po pirmojo išskyrimo gali būti naudingas, ypač:

- vaikams ir jauniems pacientams;
- pacientams, kurių plaučių funkcija yra gera;

- prieš bakterijai įsitvirtinant ir suformuojant biofilmus.

Eradikacija dažniausiai svarstoma šiais atvejais:

- pirmasis *Achromobacter* spp. išskyrimas iš kvėpavimo takų (skreplių arba BAL skysčio);
- aiškus ryšys su klinikiniais simptomais arba FEV<sub>1</sub> blogėjimu;
- *Achromobacter* spp. yra vienintelis arba dominuojantis patogenas;
- nėra ankstesnės dokumentuotos lėtinės *Achromobacter* spp. infekcijos.

Jei *Achromobacter* spp. išskiriamas pakartotinai per ilgesnį nei 6–12 mėn. laikotarpį, nepaisant gydymo, paprastai laikoma, kad infekcija tapo lėtine ir eradikacijos tikimybė reikšmingai sumažėja. *Achromobacter* spp. pasižymi natūraliu atsparumu aminoglikozidams, dažnu atsparumu fluorochinolonams, kintamu jautrumu beta laktamams. Antibiotikų parinkimas privalo būti paremtas *in vitro* jautrumo tyrimais. Aminoglikozidai paprastai neveiksmingi ir eradikacijai nenaudojami. Įkvėpiamųjų antibiotikų veiksmingumas neįrodytas.

Eradikacijos protokolai:

- 1) Esant lengviems simptomams ir jautriam patogeniui:
  - sulfametoksazolas ir trimetoprimas (2–4 sav.).
- 2) Esant ryškesniems simptomams, rekomenduojamas agresyvesnis gydymas. (10–14 d., kartais iki 21 d. kursas):
  - piperacilinas ir tazobaktamas;
  - ceftazidimas;
  - meropenemas;

Eradikacija paprastai nebesvarstoma, jei:

- yra lėtinė *Achromobacter* spp. infekcija;
- pažengusi plaučių liga;
- patogenas išlieka nepaisant kelių adekvačių gydymo kursų.

## ***Stenotrophomonas maltophilia* eradikacija**

*Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) – aerobinė, gram-neigiamą, nefermentuojanti bakterija, vis dažniau aptinkama CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose. Ji laikoma oportunistiniu patogenu, kurio paplitimas didėja dėl ilgesnės CF sergančių pacientų gyvenimo trukmės, dažno gydymo plataus spektro antibiotikais, ypač gydant *P. aeruginosa*. *S. maltophilia* pasižymi įgimtu atsparumu daugeliui antibiotikų (beta laktamams, karbapenemams, aminoglikozidams), gebėjimu formuoti biofilmus, išlikimu gleivėse hipoksiniomis sąlygomis.

*S. maltophilia* dažnai aptinkama kartu su *P. aeruginosa*, *S. aureus* arba *Achromobacter* spp., vyresniems pacientams ir tiems, kurie dažnai gydomi įkvėpiamaisiais arba į veną skiriamais antibiotikais. Dažnai pacientų – tai tik tranzitorinė kolonizacija be aiškios klinikinės reikšmės; kitiems nustatomas ryšys su dažnesniais plaučių paūmėjimais, didesniu neutrofiliniu uždegimu, spartesniu FEV<sub>1</sub> mažėjimu. Vis dėlto aiškaus priežastinio ryšio tarp *S. maltophilia* kolonizacijos ir plaučių funkcijos blogėjimo nenustatyta, todėl gydymo taktika išlieka individuali.

*S. maltophilia* eradikacija nėra rutiniškai rekomenduojama visiems pacientams, tačiau gali būti tikslinga šiais atvejais:

- Pirmas *S. maltophilia* išskyrimas, ypač vaikams arba jauniems pacientams;
- Klinikiniai požymiai, sutampantys su teigiamu pasėliu:
  - kosulio sustiprėjimas;
  - padidėjęs skreplių kiekis arba pūlingumas;
  - FEV<sub>1</sub> sumažėjimas;
  - padidėję uždegiminiai rodikliai.
- Pasikartojantys paūmėjimai, kurių metu nuolat išauginama *S. maltophilia*.
- Prieš plaučių transplantaciją, siekiant sumažinti pooperacinių infekcijų riziką.

Jei pacientas nejaučia simptomų, plaučių funkcija išlieka stabili, o *S. maltophilia* išauginama atsitiktinai, dažnai pasirenkama aktyvi stebėseną, o ne patogeno pašalinimas.

*S. maltophilia* gydymas sudėtingas dėl plataus įgimto atsparumo profilio karbapenemams, daugumai cefalosporinų, aminoglikozidams, dažnai – kolistinui. Antibiotikai skiriami atsižvelgiant į pasėlio rezultatus ir nustatytus jautrumus.

Galimi eradikacijos protokolai:

1. Geriamasis antibiotikas (pirmojo pasirinkimo variantas):
  - sulfametoksazolas ir trimetoprimas – 8–12 mg/kg/d. pagal trimetoprimą, dalijant į dvi dozes per parą, jei toleruojamas (14–21 d. kursas).
  - levofloksaciną, moksifloksaciną (pagal jautrumą) – alternatyva, jei netoleruojamas sulfametoksazolas ir trimetoprimas ar nustatytas atsparumas.
2. Kompleksinė antibiotikoterapija svarstoma, jei yra ryškūs klinikiniai simptomai, didelis bakterinis krūvis, monoterapija neveiksminga:
  - sulfametoksazolas ir trimetoprimas kartu su fluorochinolonu;
  - sulfametoksazolas ir trimetoprimas kartu su įkvepiamuoju antibiotiku (levofloksacinu, kolistinu – jei nustatytas jautrumas).

### ***Aspergillus* spp. eradikacija**

*Aspergillus* spp., dažniausiai *A. fumigatus*, dažnai kolonizuoja CF sergančių pacientų kvėpavimo takus. Grybelio radimas skrepliuose ne visada reiškia ligą ir savaime nėra indikacija pradėti gydymą. Svarbu atskirti kolonizaciją nuo ABPA. Invazinė aspergiliozė labai reta sergant CF.

Eradikacija nėra standartinė strategija visiems pacientams, nes grybeliai plačiai paplitę aplinkoje ir dažnai greitai rekolonizuoja

kvėpavimo takus. Eradikacijos taktika sergant CF taikoma tik tam tikromis, aiškiai apibrėžtomis klinikinėmis aplinkybėmis:

1. Pirmą kartą nustatyta *Aspergillus* spp. kolonizacija, ypač:
  - vaikams arba jauniems pacientams;
  - esant ryškiems kvėpavimo sutrikimams be kitos aiškios priežasties.
2. Plaučių funkcijos blogėjimas, siejamas su *Aspergillus* spp. infekcija.
3. Prieš imunosupresiją (pvz., prieš arba po transplantacijos).

Eradikacija nerekomenduojama, jei yra besimptomė *Aspergillus* spp. kolonizacija, stabili plaučių funkcija arba atsitiktinis vienkartinis išaugimas be klinikinių pokyčių. Tokiais atvejais rekomenduojama stebėseną, o ne gydymas.

*Aspergillus* spp. eradikacijos protokolai:

1. Geriamieji azolai (pirmojo pasirinkimo variantas):
  - itraconazolas – 200 mg du kartus per dieną. Gydymo (6–12 sav. kursas);
  - vorikonazolas – alternatyva, jei netoleruojamas arba neveiksmingas itraconazolas. Susijęs su fototoksiškumu, neurologiniais simptomais;
  - pozakonazolas skiriamas atsparumo arba netoleravimo atvejais.

Azolai stipriai įtakoja CFTR moduliatorių metabolizmą, todėl būtina mažinti pastarųjų vaistų dozes ir stebėti kepenų funkciją.

2. Įkvepiamieji priešgrybeliniai vaistai:
  - įkvepiamasis amfotericinas B:
    - kaip papildomas vaistas;
    - prieš plaučių transplantaciją;
    - pacientams, kurie netoleruoja sisteminių azolų.

Vis dėlto *Aspergillus* spp. rekolonizacija dažna, todėl ilgalaikė mikrobiologinė „sterilizacija“ nėra realus tikslas.

## Lėtinės infekcijos gydymas

Vienas svarbiausių CF plaučių ligos progresavimo veiksnių yra nuolatinė kvėpavimo takų infekcija. Daugumai pacientų, nepaisant intensyvaus priešmikrobinio gydymo, laikui bėgant pasireiškia lėtinė kvėpavimo takų infekcija, kuri sukelia progresuojantį plaučių funkcijos blogėjimą.

Bakterijų išlikimą CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose lemia keli tarpusavyje susiję mechanizmai:

- nepakankamas antibiotikų prasiskverbimas į klampų, pūlingą bronchų sekretą;
- įgimtas arba gydymo metu įgytas bakterijų atsparumas antibiotikams;
- įgimto ir įgyto imuniteto sutrikimai kvėpavimo takų gleivinėje;
- bakterijų biofilmų formavimasis, kuris reikšmingai sumažina antibiotikų veiksmingumą ir apsunkina imuninę atsaką.

Dėl šių priežasčių CF infekcijų gydymas yra sudėtingas ir reikalauja kompleksinio požiūrio. Veiksminga lėtinės plaučių infekcijos kontrolė apima:

- sisteminių ir (arba) įkvepiamųjų antibiotikų vartojimą;
- reguliarią krūtinės ląstos fizioterapiją, skirtą bronchų sekreto drenažui;
- įkvepiamuosius vaistus (pvz., hipertonišį natrio chlorido tirpalą, dornazę alfa), gerinančius sekreto pasišalinimą;
- priešūždegiminius vaistus, siekiant sumažinti lėtinį kvėpavimo takų uždegimą.

Svarbi CF sergančių pacientų priežiūros dalis yra infekcijų kontrolės priemonių taikymas, siekiant sumažinti patogenų, ypač *P. aeruginosa*, perdavimo riziką tarp sergančiųjų. Tai apima pacientų atskyrimą, griežtą rankų higieną, asmens apsaugos priemonių naudojimą ir medicininės įrangos dezinfekciją.

Profilaktinis antibiotikų skyrimas, nukreiptas prieš *P. aeruginosa* arba *S. aureus*, nerekomenduojamas. Tyrimai parodė, kad tokia strategija nesuteikia ilgalaikės klinikinės naudos ir gali sukelti neigiamas pasekmes. Pavyzdžiui, ilgalaikė *S. aureus* profilaktika cefaleksinu arba flukloksacilinu sumažina *S. aureus* kolonizacijos dažnį, tačiau kartu didina *P. aeruginosa* įgijimo ir lėtinės infekcijos riziką.

Nerekomenduojama planinė CF sergančių pacientų hospitalizacija, atliekama pagal iš anksto nustatytą grafiką, siekiant profilaktiškai skirti antibiotikus į veną ir intensyvią kvėpavimo takų fizioterapiją. Tyrimai rodo, kad toks gydymo modelis nesuteikia klinikinio pranašumo, palyginti su hospitalizacija tik ūminių plaučių paūmėjimų metu. Be to, planinė hospitalizacija susijusi su didelėmis sveikatos priežiūros išlaidomis, reikšmingu paciento kasdienio gyvenimo ritmo sutrikdymu, padidėjusia hospitalinių infekcijų rizika ir gali prisidėti prie greitesnio daugeliui antibiotikų atsparių mikroorganizmų išsivystymo.

Naujos kartos CFTR modulatoriai, tokie kaip eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinys, reikšmingai pagerina mukociliarinę klirensą ir sumažina bakterinę krūvį bronchų sekrete. Vis dėlto šie vaistai patys savaime neužtikrina lėtinės infekcijos išgydymo. Be kartu taikomų tikslinių antibiotikų eradikacijos ar palaikomojo gydymo protokolų tokie patogenai kaip *P. aeruginosa* arba *meticiliniui atsparus S. aureus* dažniausiai išlieka kvėpavimo takuose. Netgi CFTR moduliatorių eroje antibiotikų terapija išlieka esmine CF plaučių ligos gydymo ir infekcijų kontrolės dalimi, kai reikia individualizuoto, ilgalaikio ir nuolat peržiūrimo gydymo plano.

### **Lėtinė *P. aeruginosa* infekcija**

*P. aeruginosa* yra vienas svarbiausių lėtinių kvėpavimo takų patogenų, aptinkamas daugumai suaugusių pacientų, sergančių CF, ir apie 30–40 proc. vaikų, vyresnių nei 10 metų amžiaus. Infekcija dažnai prasideda kaip intermituojanti, tačiau laikui bėgant dažniausiai pereina į lėtinę, kai bakterija kolonizuoja kvėpavimo takus.

Lėtinė *P. aeruginosa* infekcija susijusi su plaučių funkcijos blogėjimu, dažnesniais paūmėjimais, didesne hospitalizacijų rizika ir prastesne gyvenimo kokybe. Pacientams, sergantiems lėtine *P. aeruginosa* infekcija, dažnai gresia didesnė atsparių bakterijų rizika, o plaučių audinyje gali susidaryti biofilmų sluoksniai, kurie mažina antibiotikų prasiskverbimą ir apsaugo bakterijas nuo imuninės sistemos poveikio. Lėtinė infekcija dažnai atsiranda kaip kompleksinis biofilmus, kuriame kartu gali būti kitų bakterijų, pvz., *S. aureus* arba *H. influenzae*, o koinfekcijos gali dar labiau pabloginti plaučių funkciją.

Nustačius lėtinę *P. aeruginosa* infekciją, gydymo tikslas nebėra visiška eradikacija, nes daugeliu atvejų bakterijos visiškai pašalinti nepavyksta. Dėl šios priežasties gydymas orientuotas į infekcijos kontrolę, siekiant:

- sumažinti bakterinę apkrovą kvėpavimo takuose;
- lėtinti plaučių funkcijos blogėjimą;
- mažinti paūmėjimų dažnį ir sunkumą;
- išsaugoti pacientų gyvenimo kokybę ir sumažinti hospitalizacijų poreikį.

Lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos nuolatinis gydymas:

1. Įkvėpjamieji antibiotikai – pagrindinė priemonė lėtinės *P. aeruginosa* infekcijos kontrolei užtikrinti. Jie nepadidina kitų bakterijų arba daugeliui vaistų atsparios *P. aeruginosa* išsivystymo rizikos. Dažniausiai skiriami vaistai:
  - tobramicinas: 300 mg tirpalo (4–5 ml) arba miltelių forma (keturios kapsulės po 112 mg) du kartus per dieną 28 d. ciklais (28 d. vartojant vaistą, po to darant 28 d. pertrauką). Tobramicino kiekis serume paprastai yra žemas, todėl nefrotoksiškumo ir ototoksiškumo rizika labai maža. Galimas kosulys, bronchų spazmas (rekomenduojamas salbutamolis prieš procedūrą), laikini balso pokyčiai, spengimas ausyse (dažniausiai silpnas ir trumpalaikis);
  - kolistinas (kolistimetato natrio druska): inhaliacijos 1 662 500 TV (apytiksliai – 125 mg) du kartus per dieną

28 d. ciklais arba nuolat. Kolistinas skiriamas pacientams, kuriems yra atsparumas tobramicinui arba kurie jo netoleruoja. Galimas bronchų spazmas, kosulys, gerklės dirginimas, kartaus skonio pojūtis.

- tobramicinas ir kolistinas: pakaitiniais kursais, kas 28 d. keičiant antibiotiką, esant sunkios eigos CF.

## 2. Geriamasis azitromicinas:

- klinikiniuose tyrimuose azitromicinas parodė teigiamą klinikinį poveikį (pagerėjęs FEV<sub>1</sub>, retesni paūmėjimai) CF sergantems pacientams, kuriems nustatyta lėtinė *P. aeruginosa* infekcija. Nors *P. aeruginosa* atspari azitromicinui, tikėtina, kad klinikinė nauda atsiranda ne dėl tiesioginio antibakterinio poveikio, o dėl priešuždegiminio poveikio (slopinamas neutrofilinis uždegimas, mažėja citokinų išskyrimas), biofilmų formavimosi slopinimo, *Pseudomonas* fenotipo pokyčių, kurie gali mažinti bakterijų agresyvumą, nepašalinant jų iš kvėpavimo takų;
- skiriama 250–500 mg geriamąja forma tris kartus per savaitę, priklausomai nuo paciento amžiaus;
- gydymas yra ilgametis ir tęstinis, todėl reikalinga reguliari klinikinė stebėseną: svarbu reguliariai vertinti plaučių funkciją (FEV<sub>1</sub>), skreplių mikrobiologiją, galimas nepageidaujamas reakcijas (virškinimo trakto sutrikimus, kepenų fermentų padidėjimą, QTc intervalo prailgėjimą, jei yra rizika).
- kai kurie retrospektyviųjų tyrimų duomenys rodo, kad ilgalaikis geriamojo azitromicino vartojimas gali sumažinti įkvėpamojo ir intraveninio tobramicino veiksmingumą. Rekomenduojama vengti nuolatinio azitromicino vartojimo, jei planuojamas gydymas tobramicinu.

## Lėtinė *S. aureus* infekcija

*S. aureus* yra vienas dažniausiai aptinkamų bakterinių patogenų CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose, ypač vaikystėje ir ankstyvoje ligos eigoje. Apie 50 proc. CF sergančių pacientų bent tam tikru ligos laikotarpiu nustatoma *S. aureus* kolonizacija arba infekcija. Meticilinui atsparus *S. aureus* nustatomas iki 15 proc. CF sergančių asmenų, o jo paplitimas pastaraisiais dešimtmečiais didėja.

Meticilinui atsparaus *S. aureus* infekcija yra kliniškai reikšminga, nes siejama su prastesnėmis ligos baigtimis. Tyrimai rodo, kad lėtinė meticilinui atsparaus *S. aureus* infekcija padidina mirštamumo riziką maždaug 1,3 karto, palyginti su CF sergančiais pacientais, kurių kvėpavimo takuose nėra meticilinui atsparaus *S. aureus*. Be to, meticilinui atsparaus *S. aureus* lėtinė infekcija susijusi su spartesniu plaučių funkcijos blogėjimu, dažnesniais paūmėjimais ir dažnesnėmis hospitalizacijomis.

Ypač nepalanki yra koinfekcija, kai meticilinui atsparus *S. aureus* nustatomas kartu su *P. aeruginosa*. Tokiais atvejais stebimas intensyvesnis kvėpavimo takų uždegimas, didesnė neutrofilinė reakcija ir blogesnė plaučių funkcija, nei esant vien *P. aeruginosa* infekcijai. Šių patogenų sąveika gali skatinti biofilmų formavimąsi ir dar labiau sumažinti antibiotikų veiksmingumą.

Lėtinė meticilinui jautraus *S. aureus* infekcija dažniausiai gydoma tik paūmėjimo metu, o ne profilaktiškai. Profilaktinė ilgalaikė meticilinui jautraus *S. aureus* eradikacija (pvz., nuolat skiriamas cefaleksinas) nesuteikia aiškios naudos ir gali padidinti *P. aeruginosa* kolonizacijos riziką.

Lėtinė meticilinui atsparaus *S. aureus* infekcija gydoma, kai:

- yra dažni arba sunkūs paūmėjimai, susiję su meticilinui atspariu *S. aureus*;
- eradikacija negalima standartiniais protokolais arba buvo nesėkminga;
- siekiama sumažinti simptomus ir plaučių funkcijos blogėjimą, sukeliama meticilinui atsparaus *S. aureus*.

Pagrindinės lėtinės meticilinui atsparaus *S. aureus* infekcijos gydymo strategijos:

1. Įkvepiamieji antibiotikai:

- vankomicinas: 250 mg du kartus per dieną, paruošiamas iš intraveninei infuzijai skirto vaisto. Gali būti skiriamas ilgą laiką, ypač pacientams, kurių klinikinė būklė yra sunki. Gali būti skiriamas ciklais, pvz., 28 d. gydymo kursas kas 2–3 mėn., siekiant sumažinti atsparumo išsivystymo riziką. Prieš įkvepiant vankomiciną, rekomenduojama skirti trumpo veikimo bronchus plečiantį vaistą (pvz., salbutamolį), kad būtų išvengta bronchospazmo.

2. Geriamieji antibiotikai:

- rifampicinas su fuzidinu, rifampicinas su doksiciklinu, rifampicinas su sulfametoksazolu ir trimetoprimu, jei netoleruojamas fuzidinas ir nustatytas vaistų jautrumas. Monoterapija nerekomenduojama dėl didelės atsparumo išsivystymo rizikos.
- geriamieji antibiotikai taikomi reguliariai, dažniausiai 2–3 sav. kursais kelis kartus per metus, ypač pavasarį ir rudenį, kai galimi dažnesni paūmėjimai.

### **Lėtinė *B. cepacia* komplekso infekcija**

*B. cepacia* kompleksas yra grupė gramneigiamų bakterijų, kurios gali sukelti lėtines plaučių infekcijas pacientams, sergantiems CF. Šio komplekso rūšys pasižymi įvairiu patogeniškumu ir atsparumu antibiotikams, todėl infekcija gali būti kliniškai reikšminga.

Dažniausiai aptinkamos rūšys CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose:

- *B. multivorans* – dažniausiai randama CF sergančių pacientų skrepliuose, nors poveikis plaučių funkcijos blogėjimui nėra stiprus;
- *B. cenocepacia* – reta, tačiau lėtinė infekcija susijusi su greitu plaučių funkcijos blogėjimu, padidėjusia hospitalizacijų

rizika ir trumpesniu išgyvenamumu. Dėl šių priežasčių lėtinė *B. cenocepacia* infekcija dažnai laikoma kontraindikacija plaučių transplantacijai, nes po jos gali pasireikšti sunkus infekcijos atsinaujinimas.

- *B. cepacia* (originali rūšis) – retai aptinkama CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose.

Nuolatinis gydymas skirtas kontroliuoti lėtinę *B. cepacia* komplekso infekciją, bet ne visiškai išnaikinti bakteriją:

#### 1. Įkvėpjamieji antibiotikai:

- meropenemas paruošiamas iš intraveninei infuzijai skirto vaisto. Dėl trumpesnio stabilumo tirpale jis skiriamas iš karto po paruošimo. Dozės parenkamos pagal paciento amžių, svorį ir klinikinę būklę (250–500 mg du kartus per parą);
- tobramicinas gali būti naudojamas palaikomajam *B. cepacia* komplekso gydymui, jei yra bent dalinis jautrumas;
- dažniausiai skiriama 28 d. kursu, po kurio daroma 28 d. pertrauka arba skiriant kas 2–3 mėn., jei paciento būklė stabilu ir paūmėjimai yra reti.

#### 2. Kompleksinė antibiotikų terapija:

- antibiotikų į veną skyrimas ne paūmėjimo metu svarstomas:
  - kai pakartotiniuose mikrobiologiniuose pasėliuose stebimas didelis bakterijų kiekis, išlieka biofilmai;
  - esant persistuojantiems simptomams (nuolatinis kosulys, gausūs skrepliai, dusulys) netgi be aiškių paūmėjimo požymių;
  - pacientas yra transplantacijos laukimo sąrašė ir reikia optimizuoti kvėpavimo takų būklę prieš operaciją.
- ceftazidimas kartu su meropenemu, kartu su sulfametoksazolu ir trimetoprimu arba doksaciklinu gali būti skiriami 10–14 d. kursais kas 3–6 mėn. *B. cepacia* kompleksas yra atsparus daugeliui antibiotikų, vaisto parinkimas atliekamas tik pagal naujausią antibiotikogramą.

### **Lėtinė *K. pneumoniae* infekcija**

Lėtinė *K. pneumoniae* infekcija sergant CF yra kliniškai sudėtinga situacija, nes ši gramneigiama bakterija pasižymi gebėjimu ilgai kolonizuoti kvėpavimo takus, formuoti biofilmą ir įgyti dauginį atsparumą antibiotikams (ypač plataus spektro beta laktamazės ir karbapenemazės gaminančios padermės). Nėra standartizuotų palaikomosios terapijos protokolų, todėl gydymas yra individualizuotas.

Ilgalaikė profilaktinė sisteminė antibiotikų terapija paprastai nerekomenduojama dėl atsparumo išsivystymo ir riboto veiksmingumo. Esant besimptomai *K. pneumoniae* kolonizacijai, antibiotikai nebūtinai, jei nėra plaučių funkcijos pablogėjimo arba klinikinių požymių.

Jei *K. pneumoniae* išprovokuoja klinikinius simptomus, lemia pablogėjusią plaučių funkciją arba radiologinius pokyčius, gydymas gali apimti antibiotikus, kuriems bakterija yra jautri, pvz., beta laktamai su beta laktamazės inhibitoriais (jei jautrūs); karbapenemai – jei *K. pneumoniae* gamina plataus spektro beta laktamazės, fluorochinolonai, aminoglikozidai (jeigu jautrūs ir nėra kontraindikacijų).

### **Lėtinė *Achromobacter* spp. infekcija**

Skirtingai nei ankstyvos infekcijos atveju, lėtinės *Achromobacter* infekcijos gydymo tikslas nėra bakterijos pašalinimas, nes jis dažniausiai nepasiekiamas. Gydymas yra ilgalaikis, individualizuotas ir orientuotas į klinikinę naudą, o ne į bakterijos išnaikinimą.

*Achromobacter* spp. pasižymi sudėtingu atsparumo profiliu: ji natūraliai atspari daugeliui aminoglikozidų, dažnai atspari fluorochinolonams, o jautrumas beta laktamams ir trimetoprimui ir sulfametoksazolui labai kinta. Dėl šios priežasties antibiotikų parinkimas visada turi būti paremtas *in vitro* jautrumo tyrimais, tačiau laboratorinis jautrumas ne visada koreliuoja su klinikiniu atsaku, ypač lėtinės infekcijos ir susidariusio biofilmo sąlygomis.

Antibiotikų terapija lėtinės *Achromobacter* spp. infekcijos metu gali būti svarstoma, jei infekcija siejama su dažniais paūmėjimais arba sparčiu plaučių funkcijos blogėjimu (nauda yra ribota):

- ilgalaikis geriamasis trimetoprimas ir sulfametoksazolas, jei toleruojami ir išlieka jautrumas;
- reguliarūs intraveninių antibiotikų kursai, orientuojantis į klinikinį pagerėjimą, o ne pasėlių sterilizaciją.

Įkvepiamųjų antibiotikų reikšmė lėtinės *Achromobacter* infekcijos atveju nėra aiškiai apibrėžta. Kai kurie centrai empiriniu pagrindu skiria įkvepiamąjį kolistiną arba ceftazidimą, tačiau klinikinių tyrimų, patvirtinančių šios strategijos naudą, nėra.

Kai *Achromobacter* nustatomas kartu su aiškiai virulentiškesniais patogenais (pvz., *P. aeruginosa*), nėra aiškaus ryšio su simptomais arba FEV<sub>1</sub> pokyčiais, gydymas dažnai nukreipiamas į kitus patogenus, o *Achromobacter* aktyviai nedengiamas, siekiant išvengti perteklinės antibiotikų ekspozicijos ir toksiškumo.

### **Netuberkuliozės mikobakterijos**

NTM – tai aplinkoje plačiai paplitusios bakterijos, aptinkamos dirvožemyje, vandens šaltiniuose, įskaitant buitinį vandenį ir aerozolinius vandens įrenginius, vis dažniau randamos CF sergančių pacientų kvėpavimo takuose. Apie 10–20 proc. CF sergančių pacientų nustatomi teigiami skreplių pasėliai dėl NTM, o paplitimas didėja su pacientų amžiumi. Bent kartą per metus rekomenduojama atlikti skreplių pasėlius dėl NTM.

Dažniausiai pasitaikančios NTM rūšys:

- *Mycobacterium avium* (*M. avium*) kompleksas sudaro iki 75 proc. visų NTM infekcijų tarp CF sergančių pacientų. Apima *M. avium* ir *Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*), dažniau pasireiškia lėtine arba poūme infekcija, po truputį bloginančia plaučių funkcija. Paprastai jautrus makrolidams
- *M. abscessus* – laikomos viena agresyviausių NTM – siejamos su sparčiu plaučių funkcijos blogėjimu, antibiotikų atsparumu, sudėtingu panaikinimu, dažnais paūmėjimais ir blogais transplantacijos rezultatais, ypač jei infekcija yra lėtinė arba atspari gydymui.

NTM aptikimas skreplių pasėlyje nebūtinai reiškia aktyvią infekciją. NTM infekcija gali būti transientinė (laisvai praeinanti kolonizacija) be aiškių klinikinių arba radiologinių požymių, arba lėtinė aktyvi infekcija, sukianti kvėpavimo takų pažeidimus ir skatinanti bronhektazių progresavimą – NTM plaučių ligą. NTM plaučių liga yra atspari gydymui ir gali apsunkinti bendrą CF gydymo strategiją.

NTM plaučių ligos diagnostikos kriterijų derinys CF kontekste:

1. Mikrobiologiniai:

- $\geq 2$  teigiami atsikosėtų skreplių pasėliai su ta pačia NTM rūšimi

arba

- $\geq 1$  teigiamas BAL skysčio pasėlis

arba

- plaučių biopsijoje nustatytos NTM su granuliominio uždegimo požymiais.

2. Klinikiniai:

- būdingas simptomas – lėtinis kosulys su (be) skrepliais, hemoptizė, svorio kritimas, karščiavimas, nuovargis;
- Sergant CF, dažnos ir kitos kolonizacijos, todėl būtina išskirti NTM kaip pagrindinį ligos progresavimo veiksnį.

3. Radiologiniai:

- kompiuterinėje tomografijoje matomi nauji mazginiai pažeidimai, bronchiektazių progresavimas, kavernos (ypač *M. abscessus* infekcijos atveju).

Lėtinė NTM infekcija blogina plaučių funkciją, dažnina paūmėjimus ir apsunkina bendrą CF gydymą. Daugeliu atvejų visiškai patogeno sunaikinimas yra retai pasiekiamas, todėl tikslas – kontroliuoti infekciją: sumažinti bakterinę apkrovą, lėtinti FEV<sub>1</sub> mažėjimą ir retinti klinikinius paūmėjimus. Aptikus NTM pirmą kartą, reikia įvertinti paciento klinikinę būklę ir planuoti galimą gydymą.

Lėtinės NTM infekcijos kontrolės tikslas – palaikyti bakterijų kiekį kvėpavimo takuose žemame lygyje, ne visada visiškai ją pašalinant.

Nuolatinė terapija turi būti individualizuota, priklausomai nuo NTM rūšies, antibiotikų atsparumo ir paciento tolerancijos.

Naudojamos kompleksinės schemos, pritaikytos pagal rūšį, atsparumą ir paciento toleranciją:

- *M. avium* komplekso sukeltos plaučių ligos gydymas:
  - nustačius jautrumą makrolidams, skirti trijų vaistų derinį: etambutolį, makrolidą (pirmojo pasirinkimo – azitromicinas), rifampiciną;
  - jei yra atsparumas makrolidams arba yra kavernos, skirti streptomiciną arba amikaciną 2–3 mėn. į veną arba į raumenis;
  - esant naujam NTM plaučių ligos atvejui, įkvepiamasis amikacinas nerekomenduojamas – jis gali būti skiriamas tuo atveju, kai pagal rekomendacijas gydant mažiausiai 6 mėn. pasėliuose vis dar auga *M. avium* komplekso bakterijos.
  - gydymo trukmė – bent 12 mėn. po neigiamo pasėlio.
- *M. abscessus* sukeltos plaučių ligos gydymas:
  - kai *M. abscessus* atsparumo makrolidams nėra, rekomenduojama gydyti trimis vaistais, iš kurių vienas – makrolidas;
  - kai nustatomas atsparumas makrolidams, galima įtraukti makrolidą į gydymo schemą, tačiau tokiu atveju jis skiriamas kaip imunomodulatorius ir nėra vertinamas kaip aktyvus vaistas. Intensyvioje fazėje skiriami keturi vaistai.
  - gydymo trukmė dažnai viršija 12–18 mėn. ir ne visada pasiekama sterilizacija.

Gydant NTM plaučių ligą, skreplių pasėlius reikia kartoti ne rečiau kaip kartą per 1–2 mėn. Baigus gydymą – bent kas 3 mėn. per 12 mėn. po gydymo pabaigos. Jei pacientas gydymo metu nesugeba atkosėti skreplių, rekomenduojama atlikti krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, po to – bronchoskopiją, paaimant bronchų išplovus iš labiausiai pažeistų vietų pagal kompiuterinės tomografijos rezultatus. Ši procedūra turi būti atliekama praėjus 6 ir 12 mėn. nuo gydymo pradžios.

## Lėtinė *S. maltophilia* infekcija

*S. maltophilia* – tai gramneigiama, oportunistinė, aerobinė bakterija, vis dažniau aptinkama CF sergančių pacientų kvėpavimo takų mikrobiologiniuose pasėliuose. *S. maltophilia* išlikimą kvėpavimo takuose lemia gebėjimas formuoti biofilmus, prisitaikymas prie hipoksinės, uždegiminės CF kvėpavimo takų aplinkos, platus įgimtas ir įgytas atsparumas antibiotikams. CF kontekste *S. maltophilia* aptikimas gali būti laikinas kolonizacijos epizodas, tačiau daliai pacientų ji tampa lėtine infekcija. Lėtinė *S. maltophilia* infekcija dažniau nustatoma:

- vyresniems CF sergantiems pacientams;
- pacientams, sergantiems pažengusia plaučių liga;
- esant dažniems antibiotikų kursams (ypač karbapenemams, cefalosporinams);
- pacientams, kuriems nustatyta lėtinė *P. aeruginosa* infekcija;
- po ilgalaikio įkvepiamųjų antibiotikų vartojimo.

Lėtinės *S. maltophilia* infekcijos klinikinė reikšmė išlieka diskutuotina. Tyrimų duomenys rodo, kad daliai pacientų nustatoma stabili kolonizacija be aiškaus klinikinio poveikio, o kitiems pasireiškia dažnesni plaučių paūmėjimai, intensyvesnis neutrofilinis uždegimas, spartesnis FEV<sub>1</sub> mažėjimas, prastesnė gyvenimo kokybė. Svarbu pažymėti, kad *S. maltophilia* dažnai aptinkama kartu su kitais mikroorganizmais, todėl jos savarankišką patogeniškumą ne visada lengva patvirtinti.

Skirtingai nei *P. aeruginosa*, nuolatinė palaikomoji antibiotikų terapija lėtinei *S. maltophilia* infekcijai gydyti nerekomenduojama, nes nėra įrodymų, kad ilgalaikis gydymas pagerintų plaučių funkciją, sumažintų paūmėjimų dažnį, sulėtintų ligos progresavimą, be to, didelė atsparumo vystymosi rizika, reikšminga vaistų nepageidaujamų reakcijų tikimybė. Individualiais atvejais galima spręsti dėl reguliarių 2–3 sav. trukmės gydymo kursų sulfametoksazolu ir trimetoprimu 3–4 kartus per metus, jei nuolat yra kolonizacija ir blogėja plaučių funkcija.

## Paūmėjimų gydymas

Plaučių paūmėjimai išlieka vienu didžiausių CF komplikacijų ir pagrindiniu plaučių funkcijos blogėjimo, gyvenimo kokybės supras-tėjimo ir mirštamumo veiksniu. Nepaisant modernios CFTR modu-liatorių terapijos ir pažangios simptomų kontrolės, infekciniai paū-mėjimai dažnai lemia greitesnį plaučių audinio pažeidimą ir ilgalaikį funkcijos sumažėjimą. Jų gydymas turi būti kruopščiai planuojamas, grindžiamas tiek klinikiniais paciento duomenimis, tiek mikrobiologiniais tyrimais, siekiant optimizuoti atsaką ir sumažinti kompli-kacijų riziką. Antibiotikų pasirinkimas turi būti pritaikytas indivi-dualiai, atsižvelgiant į paūmėjimo sunkumą, paciento ligos istoriją, ankstesnį atsaką į antibiotikų vartojimo ciklus, alergijas, inkstų ir kitų organų funkciją bei paciento pageidavimus.

Paūmėjimo sunkumas dažniausiai nustatomas vertinant pacien-to simptomų pokyčius, palyginti su įprasta būkle, bei FEV<sub>1</sub> pokytį. Sunkiems paūmėjimams būdingas daugiau nei 10 proc. FEV<sub>1</sub> suma-žėjimas, ryškūs simptomai, tokie kaip gausus skrepliavimas, bronchų obstrukcija, hipoksemija. Vidutinio sunkumo paūmėjimai dažniau-siai reiškia 5–10 proc. FEV<sub>1</sub> sumažėjimą, o simptomų pokyčiai yra pastebimi, bet ne kritiniai. Lengvi paūmėjimai gali pasireikšti nedi-deliais simptomų pokyčiais arba minimaliais FEV<sub>1</sub> pokyčiais.

Šie sunkumo vertinimai yra svarbūs, nes lemia gydymo agresy-vumą. Daugeliu atvejų vidutinio ir sunkaus paūmėjimo atvejais an-tibiotikai skiriami į veną, o tai leidžia pasiekti aukštesnes antibioti-kų koncentracijas audiniuose ir užtikrina pakankamą baktericidinį poveikį. Kai kuriais atvejais gali būti derinami geriamieji antibioti-kai, tokie kaip ciprofloksacinas arba linezolidas. Lengviems paūmė-jimams dažniausiai pakanka per burną vartojamų antibiotikų, tačiau gydymas turi būti atidžiai stebimas, o prireikus – stabdomas, vaistinių preparatą pradedant skirti į veną.

Antibiotikų parinkimas prasideda nuo empirinės terapijos, kai pasėlių rezultatai dar nežinomi arba paciento būklė kritinė. Tokiu

atveju vadovaujamosi ankstesniais klinikiniais duomenimis, galimu vaistų toksiniu poveikiu. Kai gaunami naujausi pasėlių ir jautrumo tyrimų rezultatai, antibiotikoterapija gali būti pakoreguota, jei aptinkama nauja bakterija, kurios pradinė schema nepadengia.

Sisteminis antibiotikų gydymas yra indikuotinas visiems pacientams, patiriantiems ūminius plaučių paūmėjimus, ir visada taikomas kartu su kompleksiniu gydymo režimu, kuris apima kvėpavimo takų sekreto pasišalinimo skatinimą, CFTR moduliatorių skyrimo tęsimą (jei pacientas tinkamas), mitybos optimizavimą, gretutinių ligų gydymą.

Antibiotikus reikia parinkti individualiai, atsižvelgiant į šiuos veiksnius:

- *Kvėpavimo takų sekreto pasėliuose nustatyti patogenai.* Paprastai parenkami antibiotikai, kurie veiksmingai veikia kiekvieną patogeninę rūšį, aptiktą kvėpavimo takų sekreto pasėliuose. *P. aeruginosa* infekcijai dažniausiai skiriami bent du antibiotikai, nors pastaruoju metu klinikinų tyrimų patirtis rodo tik vieno priešpseudomoninio beta laktaminio antibiotiko pakankamą veiksmingumą. *S. aureus* ir kitoms patogeninėms gramneigiamoms bakterijoms (įskaitant *Achromobacter* spp., *B. cepacia* kompleksą ir *S. maltophilia*) gali būti skiriamas vienas antibiotikas.
- *Antibiotikų jautrumo tyrimai.* Daugumai patogenų antibiotikai parenkami pagal naujausius mikroorganizmų jautrumo tyrimų rezultatus. Ne visada įmanoma padengti visus nustatytus patogenus arba mikroorganizmus, atsparius daugeliui vaistų. *P. aeruginosa* atveju antibiotikai dažnai parenkami empiriškai, remiantis žinomomis priešpseudomoninėmis savybėmis, ir dažnai taikomas tas pats režimas, kuris buvo veiksmingas pastarojo paūmėjimo metu. Klinikinė patirtis rodo, kad antibiotikų parinkimas vien tik pagal *P. aeruginosa* jautrumo tyrimus dažniausiai nepagerina gydymo rezultatų. Kitų bakterijų, tokių kaip *S. aureus*, *S. maltophilia* ar *Achromobacter* spp., atveju

taikoma tradicinė praktika – antibiotikai parenkami pagal jau-  
trumo tyrimų rezultatus. Antibiotikų keitimas, remiantis pasė-  
lių rezultatais, paimtais jau gydant paūmėjimą, nebūtinai yra  
kliniškai naudingas.

- *Atsakas į ankstesnius paūmėjimus.* Dažnai skiriamas tas pats an-  
tibiotikų režimas, kuris anksčiau buvo veiksmingas, vertinant  
paciento simptomų pokyčius ir plaučių funkcijos tyrimų rezul-  
tatus. Gydomo režimas keičiamas tuo atveju, jei nuo pastarojo  
epizodo pakito kvėpavimo takų sekrete nustatytos bakterijų  
rūšys.
- *Paūmėjimo sunkumas.* Pasireiškus lengvam paūmėjimui, gydy-  
mas dažnai pradedamas nuo geriamųjų antibiotikų. Vidutinio  
sunkumo ar sunkių paūmėjimų atveju arba jei pradinė geria-  
mųjų antibiotikų schema buvo nepakankamai veiksminga, tai-  
komas agresyvesnis gydymas (dažniausiai skiriami antibioti-  
kai į veną).
- *Kiti veiksniai.* Gydomo pasirinkimą lemia alergija antibioti-  
kams, galimas jų toksinis poveikis. Paprastai įkvėpjamieji an-  
tibiotikai nenaudojami kaip sisteminių antibiotikų pakaitalas  
gydant vidutinio sunkumo arba sunkius paūmėjimus.

Rekomenduojama reguliariai tirti atkosėtų skreplių arba ryklės  
tepinėlių pasėlius pacientams, kurie neatkosėja, bent kas 3 mėn. per  
įprastus ambulatorinius vizitus. Nerekomenduojama atlikti regula-  
rios bronchoskopijos apatinių kvėpavimo takų bakterinei infekcijai  
nustatyti, nes nenustatyta didesnė diagnostinė bronchoskopijos ver-  
tė, palyginti su skreplių pasėliu.

Jei per kelias savaites iki paūmėjimo pradžios neatliktas įprastas  
pasėlis, jį rekomenduojama paimti paūmėjimo metu. Pradinė antibio-  
tikų schema keičiama tik tada, jei nauji pasėlių rezultatai rodo naują  
bakterijų rūšį, kurios nepaveikia pradinis gydymas. Papildomų pasė-  
lių ėmimas, pradėjus gydymą, dažniausiai yra neveiksmingas.

Mikrobiomo tyrimai rodo, kad sergant CF bakterijų spektras  
kvėpavimo takuose yra daug platesnis, nei nustatoma tradiciniais

mikrobiologiniais metodais, o anksčiau neatpažintų bakterijų reikšmė plaučių paūmėjimų metu tebėra nežinoma. CF sergantiems pacientams kvėpavimo takų sekretuose dažnai aptinkamos kelios bakterijų rūšys. Parinkti antibiotikų derinį, kuris padengtų visus izoliatus, kartais praktiškai neįmanoma, nes reikėtų naudoti pernelyg didelį antibiotikų skaičių. Deja, yra nepakankamai duomenų, leidžiančių nustatyti skirtingų patogenų prioritetą, kai praktiškai galima padengti tik dalį bakterijų.

Anaerobinių bakterijų reikšmė plaučių paūmėjimų metu išlieka neaiški. Nors standartiniais mikrobiologiniais metodais jos dažniausiai nenustatomos, ne pasėlių pagrindu atlikti tyrimai rodo, kad anaerobinės bakterijos CF kvėpavimo takų sekretuose aptinkamos dažnai, o jų santykinė gausa dažnai padidėja prieš pat paūmėjimą. Vis dėlto antibiotikų skyrimas esant anaerobinėms bakterijoms nepadeda geriau atkurti pradinio FEV<sub>1</sub> lygio ir neprailgina laiko iki kito paūmėjimo, todėl antibiotikai anaerobinėms bakterijoms įveikti specialiai neskiriami.

Kai *in vitro* tyrimai nerodo nė vieno antibiotiko, kuriam bakterija būtų jautri, pasirenkami empiriniai antibiotikai, kurie paprastai vartojami, aptikus šį patogeną. Retrospektyvieji tyrimai rodo, kad daugeliui pacientų tokiomis sąlygomis pasireiškia kliniškinis pagerėjimas. *P. aeruginosa* atveju pastebėtas jautrumo tyrimų rezultatų ir kliniškinių baigčių nesutapimas rodo, kad gydytojai neturėtų vengti skirti priešpseudomoninių antibiotikų, net jei mikrobiologinis tyrimas juos nurodo kaip atsparius.

Jei pradėjus antibiotikoterapiją paciento būklė kliniškai gerėja, galima tęsti tą patį gydymą, nepaisant atsparumo profilio, nustatyto iš gydymo pradžioje paimto mėginio.

Paūmėjimo metu įkvepiamieji antibiotikai paprastai neskiriami, nes gali būti nepakankamai veiksmingi dėl netolygaus jų pasiskirstymo plaučiuose. Be to, įrodyta, kad įkvepiamųjų antibiotikų įtraukimas į gydymo schemą nepagerina kliniškinių rezultatų – nei FEV<sub>1</sub>

didėjimo, nei laiko iki kito plaučių paūmėjimo. Vis dėlto gali būti išimčių, kai tikslinga skirti įkvepiamąjį antibiotiką:

- lengvo paūmėjimo atveju, kai įkvepiamasis antibiotikas derinamas su geriamuoju vaistu (pvz., fluorochinolonu);
- kai įkvepiamasis antibiotikas padengia specifinį bakterinį izoliatą, kuris kitaip nebūtų padengtas pasirinkta sisteminių antibiotikų schema.

Dažniausiai skiriami antibiotikai ir įprastos jų schemas CF sergančių pacientų kvėpavimo takų infekcijoms gydyti pateikiamos 13 lentelėje.

**13 lentelė.** Priešmikrobinių vaistų parinkimas esant konkrečiam patogeniui, sergant CF

Patogenas	Pirmo pasirinkimo vaistai	Antro pasirinkimo vaistai	Pastabos
Meticilinui jautrus <i>Staphylococcus aureus</i>	Oksacilinas Cefadroksilis Cefazolinas	Amoksicilinas ir klavulano rūgštis Cefuroksimas Sulfametoksazolas ir trimetoprimas	
Meticilinui atsparus <i>Staphylococcus aureus</i>	Vankomicinas	Linezolidas	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Amoksicilinas Amoksicilinas ir klavulano rūgštis Cefuroksimas	Cefotaksimas Sulfametoksazolas ir trimetoprimas	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidimas Piperacilinas ir tazobaktamas	Meropenemas Cefepimas Ceftazidimas ir avibaktamas Ceftolozanas ir tazobaktamas Meropenemas ir vaborbaktamas Aztreonamas	Pirmojo arba antrojo pasirinkimo vaistai derinami su ciprofloksacinu, levofloksacinu, amikacinu, tobramicinu, kolistinu

<b>Patogenas</b>	<b>Pirmo pasirinkimo vaistai</b>	<b>Antro pasirinkimo vaistai</b>	<b>Pastabos</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Sulfametoksazolas ir trimetoprimas Levofloksacinas	Moksifloksacinas Kolistinas	Sulfametoksazolas ir trimetoprimas kartu su bet kuriuo antros eilės vaistu arba ceftazidimu
<i>Burkholderia cepacia</i>	Sulfametoksazolas ir trimetoprimas Ceftazidimas Meropenemas	Ceftazidimas ir avibaktamas Meropenemas ir vaborbaktamas Kolistinas	Meropenemas kartu su ceftazidimu, kartu su ciprofloksacinu arba amikacinas
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	Ceftazidimas Meropenemas	Piperacilinas ir tazobaktamas Ceftazidimas ir avibaktamas Meropenemas ir vaborbaktamas Imipenemas ir cilastatinas	
<i>Mycobacterium avium</i>	Azitromicinas Rifampicinas Etambutolis	Klaritromicinas Amikacinas	
<i>Mycobacterium abscessus</i>	Amikacinas Imipenemas Azitromicinas Linezolidas	Klaritromicinas Moksifloksacinas Bedakvilinas	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Vorikonazolas	Amfotericinas B Itrakonazolas	
<i>Candida albicans</i>	Flukonazolas	Kaspofunginas	
<i>Candida glabrata</i>	Itrakonazolas Vorikonazolas	Amfotericinas B Kaspofunginas	
<i>Candida krusei</i>	Itrakonazolas Vorikonazolas	Amfotericinas B Kaspofunginas	

CF – cistinė fibrozė.

Priešmikrobiniai vaistai arba jų deriniai nurodomi kaip galimi pasirinkimai, tačiau šis sąrašas nėra baigtinis, todėl kiekvienu atveju būtina įvertinti klinikinę situaciją, esamus arba tikėtinus patogenus ir jų jautrumą priešmikrobiniais vaistams.

### ***P. aeruginosa* sukeltas paūmėjimas**

Antibiotikai parenkami iš žinomų priešpseudomoninių vaistų sąrašo, atsižvelgiant į ankstesnį atsaką ir toksinio poveikio riziką. Antibiotikų jautrumo tyrimai naudojami kaip papildomas kriterijus. Paprastai parenkami bent du antibiotikai šiai bakterijai dengti, nors šis požiūris pastaruoju metu kelia diskusijas, todėl dažnai skiriamas vienas priešpseudomoninis beta laktaminis antibiotikas.

- Lengvas paūmėjimas:
  - gydymas geriamuoju fluorochinolonu – ciprofloksacinu arba levofloksacinu, jei ankstesnis atsakas buvo geras;
  - CF sergantiems vaikams dažniausiai reikia didesnių ciprofloksacino dozių nei kitiems vaikams;
  - pacientams, kurie ilgą laiką vartoja įkvepiamąjį tobramiciną arba kolistiną, rekomenduojama paūmėjimo metu juos vartoti toliau arba pradėti naują kursą, jei yra neįvartojimo laikotarpis.
- Vidutinis arba sunkus paūmėjimas arba kai geriamasis ir įkvepiamasis antibiotikas neveiksmingas:
  - beta laktaminis antibiotikas – ceftazidimas, piperacilinas ir tazobaktamas, cefepimas, meropenemas, ceftazidimas ir avibaktamas, ceftolozanas ir tazobaktamas, imipenemas ir cilastatinas.
  - galima pridėti antrą antibiotiką – geriamąjį arba į veną leidžiamą fluorochinoloną (ciprofloksaciną arba levofloksaciną), jei jautrumas patvirtintas, arba į veną vieną kartą per dieną leidžiamą amikaciną, jei ankstesnis fluorochinolono vartojimas buvo neveiksmingas. Aminoglikozidams būtina terapinės koncentracijos kraujyje kontrolė, siekiant išvengti nefrotoksinių ir ototoksinių poveikių.

Standartinė priešpseudomoninio antibakterinio gydymo trukmė – 14 d., tačiau esant sulėtintam klinikiniam pagerėjimui, gali būti pratęsta iki 21 d.

Jei paūmėjimą sukėlė naujai įgyta *P. aeruginosa*, po sėkmingo paūmėjimo gydymo rekomenduojama paūmėjimą paimti skreplių pasėlius, kad būtų nustatyta, ar yra bakterijų augimas. Jei reikia, taikoma eradi-kacija.

### **Meticilinui jautraus *S. aureus* sukeltas paūmėjimas**

- Lengvas paūmėjimas:
  - sulfametoksazolas ir trimetoprimas, cefadroksilis, amoksi-cilinas ir klavulano rūgštis, doksiciklinas, jei *in vitro* tyri-mai rodo jautrumą. CF sergantiems vaikams dažniausiai reikia didesnių dozių nei kitiems vaikams.
- Vidutinio sunkumo arba sunkus paūmėjimas arba neveiksmin-gas gydymas geriamaisiais antibiotikais:
  - į veną leidžiamas oksacilinas arba cefazolinas.
- Gydymo kursas – 10–14 d., sunkiais atvejais iki 21 d.

### **Meticilinui atsparaus *S. aureus* sukeltas paūmėjimas**

- Lengvas paūmėjimas:
  - sulfametoksazolas ir trimetoprimas, doksiciklinas, jei bak-terija jautri šiems antibiotikams.
- Vidutinio sunkumo ar sunkus paūmėjimas arba neveiksmin-gas gydymas geriamaisiais antibiotikais:
  - į veną leidžiamas vankomicinas, geriamasis arba į veną leidžiamas linezolidas. Siekiant veiksmingo poveikio ir iš-vengti nefrotoksinio poveikio, būtina vankomicino terapi-nės koncentracijos kraujyje kontrolė.

Ilgalaikiai azitromicino kursai didina *S. aureus* atsparumą ma-krolidams, todėl makrolidai tampa mažiau patikimi ūminei *S. aureus* infekcijai gydyti.

### ***P. aeruginosa* kartu su meticilinui jautriu arba atspariu**

#### ***S. aureus* sukeltas paūmėjimas**

- Lengvas paūmėjimas:
  - geriamasis fluorochinolonas prieš *P. aeruginosa* kartu su geriamuoju antibiotiku prieš meticilinui jautrų arba atsparų *S. aureus*.
- Vidutinio sunkumo ar sunkus paūmėjimas arba neveiksmingas gydymas geriamaisiais antibiotikais:
  - *P. aeruginosa* kartu su jautriu meticilinui *S. aureus*:
    - į veną leidžiamas priešpseudomoninis beta laktaminis antibiotikas kartu su geriamuoju fluorochinolonu arba į veną leidžiamais amikacinu arba kolistinu.
  - *P. aeruginosa* kartu su atspariu meticilinui *S. aureus*:
    - į veną leidžiamas priešpseudomoninis beta laktaminis antibiotikas) kartu su į veną leidžiamu aminoglikozidu, vankomicinu arba linezolidu.

Gydymas į veną skiriamas 14 d., gali būti pratęsta iki 21 d. esant nepakankamam atsakui.

#### ***B. cepacia* komplekso sukeltas paūmėjimas**

- Gydymas pagrįstas naujausiais *in vitro* jautrumo tyrimais, nes daugelis izoliatų pasižymi dauginiu atsparumu (įskaitant *B. multivorans* ir *B. cenocepacia*).
- Kai kurie izoliatai jautrūs sulfametoksazolui ir trimetoprimui, doksiciklinui, ceftazidimui arba meropenemui.
- Rekomenduojama derinti du arba tris aktyvius vaistus, nes monoterapija greitai skatina atsparumo formavimąsi ir mažina gydymo veiksmingumą.
- Gydymo trukmė įprastai yra 14–21 d., priklausomai nuo klinikinio atsako ir infekcijos sunkumo.

### ***K. pneumoniae* sukeltas paūmėjimas**

- Antibiotikoterapija skiriama remiantis mikrobiologinio tyrimo rezultatais.
- Esant lengvam paūmėjimui, skiriami geriamieji antibiotikai.
- Esant vidutinio sunkumo arba sunkiam paūmėjimui, skiriami antibiotikai į veną.
- Standartinis kursas paprastai trunka 10–14 d. arba ilgesnį laiką, priklausomai nuo klinikinės būklės atsako.
- Skiriami antibiotikai:
  - beta laktamas su beta laktamazės inhibitoriumi (jei jautrūs);
  - ceftazidimas, cefepimas (jei jautrūs);
  - karbapenemai (esant plataus spektro beta laktamazių gamybai ir jautrumui);
  - aminoglikozidai ar fluorochinolonai pagal jautrumą.
- Gydomo kursas – 10–14 d., kartais – ilgiau, priklausomai nuo klinikinio atsako. Svarbu tęsti gydymą tol, kol matomas reikšmingas klinikinis pagerėjimas (simptomų sumažėjimas, FEV<sub>1</sub> gerėjimas, uždegimo rodiklių sumažėjimas).

### ***Achromobacter* spp. sukeltas paūmėjimas**

- *Achromobacter* spp. pasižymi dauginiu natūraliu atsparumu, todėl gydymas parenkamas pagal naujausios antibiotikogramos rezultatus.
- Rekomenduojami antibiotikai: piperacilinas ir tazobaktamas, meropenemas, ceftazidimas, sulfametoksazolas ir trimetoprimas, doksiciklinas (jei jautrūs).

### ***S. maltophilia* sukeltas paūmėjimas**

- Gydoma, jei yra paūmėjimas ir *S. maltophilia* yra vienintelis išaugintas patogenas arba jo buvimas susijęs su klinikiu pablogėjimu.
- Pasirinkimo antibiotikas: sulfametoksazolas ir trimetoprimas.

- Alternatyvos: levofloksacinas, moksifloksacinas, doksiciklinas, ceftazidimas.
- *S. maltophilia* gydymo svarba yra prieštaringa, nes jis dažnai randamas kartu su kitais CF patogenais, ypač pažengusios plaučių ligos atvejais.

### ***Aspergillus* ir *Candida* sukeltas paūmėjimas**

*Aspergillus* rūšių paplitimas kvėpavimo takų sekrete siekia 12–35 proc. Klinikiniai duomenys neįrodo, kad *Aspergillus* sukelia plaučių paūmėjimą. *Candida* rūšys, ypač *C. albicans*, dažnai randamos CF sergančių pacientų kvėpavimo takų sekrete, tačiau jų klinikinė reikšmė abejotina. Priešgrybelinio gydymo skyrimas yra individualus, įvertinant nustatyto grybelio klinikinę svarbą sergančiajam.

Skiriamų antibiotikų dozės sergantiesiems CF pateikiamos 14 lentelėje. Daugelio antibiotikų farmakokinetika CF sergantiems pacientams skiriasi nuo bendrosios populiacijos. CF sergantiems pacientams dažnai reikia didesnių ir (arba) dažnesnių hidrofilinių vaistų (pvz., penicilinų, cefalosporinų, aminoglikozidų) dozių dėl padidėjusio pasiskirstymo tūrio ir didesnio organizmo klirenso.

**14 lentelė.** Priešmikrobininių vaistų dozės, sergant CF

<b>Priešmikrobinis vaistas</b>	<b>Vaikai</b>	<b>Suaugusieji</b>	<b>Pastabos</b>
Amikacinas	20 mg/kg 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 1,5 g)	20 mg/kg 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 1,5 g)	Leidžiamas į veną Turi būti nustatomas amikacino kiekis kraujyje, o dozė koreguojama pagal inkstų funkcijos rodiklius
Liposominis amfotericinas	5 mg/kg 1 k./d. (pradėti nuo 1 mg/kg 1 k./d., kas 3 d., didinant dozę iki bus pasiekta 5 mg/kg dozė)	5 mg/kg 1 k./d.	Leidžiamas į veną Skirti lėta infuzija per 1–2 val.

<b>Priešmikrobinis vaistas</b>	<b>Vaikai</b>	<b>Suaugusieji</b>	<b>Pastabos</b>
Amoksicilinas	1 mėn. – 1 m.: 125 mg 3 k./d. 1–7 m.: 250 mg 3 k./d. > 7 m.: 500 mg 3 k./d.	500 mg 3 k./d.	Geriamasis
Amoksicilinas su klavulano rūgštimi	Iki 1 metų: 125 mg 3 k./d. 1–7 m.: 250 mg 3 k./d. >7 m.: 500 mg 3 k./d.	875 mg 3 k./d.	Geriamasis
Ampicilinas	200 mg/kg/d., dozę dalijant į tris dozes (didžiausia paros dozė – 6 g)	2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Azitromicinas	10 mg/kg 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 500 mg)	500 mg 1 k./d.	Geriamasis Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo
Aztreonamas	150 mg/kg/d., dozę dalijant į tris dalis (didžiausia paros dozė – 6 g)	2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Cefadroksilis	30 mg/kg/d., dozę dalijant į dvi dalis (didžiausia paros dozė – 2 g)	0,5–1 g 2 k./d.	Geriamasis
Cefazolinas	100 mg/kg/d., dozę dalijant į tris dalis (didžiausia paros dozė – 6 g)	2 g 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 6 g)	Leidžiamas į veną
Cefepimas	150 mg/kg/d., dozę dalijant į tris dalis	2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Ceftolozanas ir tazobaktamas	20 mg/kg ceftolozano ir 10 mg/kg tazobaktamo (didžiausia vienkartinė dozė – 1 g ir 0,5 g) 3 k./d.	2 g ir 1g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Cefotaksimas	1 mėn. – 18 m.: 50 mg/kg 3–4 k./d. (didžiausia paros dozė – 12 g)	2 g 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 12 g)	Leidžiamas į veną
Ceftazidimas	50 mg/kg 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 6 g)	2 g 3–4 k./d. (didžiausia paros dozė – 12 g)	Leidžiamas į veną

Priešmikrobinis vaistas	Vaikai	Suaugusieji	Pastabos
Ceftazidimas ir avibaktamas	< 12 m.: 50 mg/kg ceftazidimo ir 12,5 mg/kg avibaktamo 3 k./d. (didžiausia dozė – 2 g ir 0,5 g 3 k./d.) > 12 m.: 2 g ir 0,5 g 3 k./d.	2 g ir 0,5 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną
Ceftriaksonas	50–80 mg/kg/d., dozę dalijant į 1–2 dalis (didžiausia paros dozė – 100 mg/kg arba 4 g)	2 g 2 k./d.	Leidžiamas į veną
Cefuroksimas	15 mg/kg 2 k./d., (didžiausia paros dozė – 1 g)	500 mg 2 k./d.	Geriamasis
	75–100 mg/kg/d., dozę dalijant į 3–4 dalis	1,5 g 3–4 k./d.	Leidžiamas į veną
Ciprofloksacinas	20 mg/kg/d., dozę dalijant į dvi dalis (didžiausia paros dozė – 750 mg)	500–750 mg 2 k./d. (didžiausia paros dozė – 1,5 g/d.)	Geriamasis Gali būti vartojamas vietoj aminoglikozido arba kolistino dėl mažesnio toksiškumo, jei <i>P. aeruginosa</i> yra jautri
	10 mg/kg 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 1,2 g)	400 mg 2–3 k./d. (didžiausia paros dozė – 1,2 g)	Leidžiamas į veną Gali būti vartojamas vietoj aminoglikozido arba kolistino dėl mažesnio toksiškumo, jei <i>P. aeruginosa</i> yra jautri
Doksiciklinas	8–11 m.: 4,4 mg/kg (didžiausia paros dozė – 200 mg) vieną kartą pirmą dieną, vėliau – 2,2 mg/kg (didžiausia paros dozė – 100 mg) 1 k./d. ≥ 12 m.: 200 mg vieną kartą pirmą dieną, vėliau – 100 mg 1 k./d.	200 mg pirmą dieną, vėliau – 100–200 mg 1 k./d.	Geriamasis

<b>Priešmikrobinis vaistas</b>	<b>Vaikai</b>	<b>Suaugusieji</b>	<b>Pastabos</b>
Flukonazolas	< 1 mėn.: 3–6 mg/kg 1 k./d. > 1 mėn.: 6–12 mg/kg 1 k./d.	Įsotinamoji dozė – 400 mg pirmą dieną, vėliau – tęsiant po 200–400 mg 1 k./d.	Geriamasis
Imipenemas ir cilastatinas	≥ 1 m.: 25 mg ir 25 mg/kg 4 k./d.	1 g ir 1 g 3–4 k./d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti kiekį kraujyje
Itrakonazolas	1 mėn. – 12 m.: 5 mg/kg (didžiausia dozė – 200 mg) 2 k./d. > 12 m.: 200 mg 2 k./d.	200 mg 2 k./d.	Geriamasis
Kasporfunginas	< 3 mėn.: 25 mg/m <sup>2</sup> 1 k./d. > 3 mėn.: 70 mg/m <sup>2</sup> (didžiausia paros dozė – 70 mg) pirmą dieną, vėliau – 50 mg/m <sup>2</sup> (didžiausia paros dozė – 50 mg) 1 k./d.	70 mg pirmą dieną, vėliau – 50 mg 1 k./d.	Leidžiamas į veną
Klaritromicinas	< 8 kg: 7,5 mg/kg 2 k./d. 8–11 kg: 62,5 mg 2 k./d. 12–19 kg: 125 mg/kg 2 k./d. 20–29 kg: 187,5 mg 2 k./d. 30–40 kg: 250 mg 2 k./d. > 12 m.: 500 mg 2 k./d.	500 mg 2 k./d.	Geriamasis Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo
	7,5 mg/kg 2 k./d. (didžiausia paros dozė – 1 g)	500 mg 2 k./d.	Leidžiamas į veną Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo

Priešmikrobinis vaistas	Vaikai	Suaugusieji	Pastabos
Klindamicinas	10–25 mg/kg/d., dozę dalijant į 3–4 dalis (didžiausia paros dozė – 1 800 mg)	600 mg 3–4 k./d. (didžiausia paros dozė – 2 400 mg)	Geriamasis
	20–40 mg/kg/d., dozę dalijant į 3–4 dalis (didžiausia paros dozė – 2 700 mg)	1 200–2 700 mg/d., dozę dalijant į 2–4 dozes (didžiausia paros dozė – 4 800 mg)	Leidžiamas į veną
Kolistinas	≤ 60 kg: 50 000 TV/kg/d. (didžiausia dozė – 75 000 TV/kg/d.), dozę dalijant į tris dalis > 60 kg: 1–2 mln. mln. TV 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 6 mln. TV)	≤ 60 kg: 50 000 TV/kg/d. (didžiausia dozė – 75 000 TV/kg/d.), dozę dalijant į tris dalis > 60 kg: 1–2 mln. TV 3 k./d. (didžiausia paros dozė – 6 mln. TV)	Leidžiamas į veną Stebėti dėl nefrotoksiškumo
	> 6 m.: 1 662 500 TV (apytiksliai 125 mg) kolistimetato natrio druskos 2 k./d.	1 662 500 TV (apytiksliai 125 mg) kolistimetato natrio druskos 2 k./d.	Įkvepiamasis kolistinas skiriamas esant <i>P. aeruginosa</i> atsparumui tobramicinui, netoleruojant įkvepiamojo tobramicino arba priėmus klinikinį sprendimą skirti įkvepiamuosius tobramiciną ir kolistiną pakaitiniais kursais
Levofloksacinas	> 1 mėn.: 16–20 mg/kg/d., dozę dalijant į dvi dalis (didžiausia paros dozė – 750 mg)	750 mg 1 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo
Linezolidas	< 12 m.: 10 mg/kg (didžiausia dozė – 600 mg) 3 k./d. ≥ 12 m.: 600 mg 2 k./d.	600 mg 2 k./d.	Geriamasis ir leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti kiekį kraujyje

<b>Priešmikrobinis vaistas</b>	<b>Vaikai</b>	<b>Suaugusieji</b>	<b>Pastabos</b>
Meropenemas	40 mg/kg (didžiausia vienkartinė dozė – 2 g) 3 k./d.	2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti kiekį kraujyje
Meropenemas ir vaborbaktamas	Neskiriamas	2 g ir 2 g 3 k./d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti kiekį kraujyje
Moksifloksacinas	5–7 mg/kg kūno svorio 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 400 mg)	400 mg 1 k./d.	Geriamasis Ilgina QTc tarpą
Oksacilinas	100–200 mg/kg/d., dozę dalijant į 4–6 dalis (didžiausia paros dozė – 12 g)	2 g 4–6 k./d.	Leidžiamas į veną
Piperacilinas ir tazobaktamas	450 mg piperacilino kg/d., dozę dalijant į 4–6 dalis (didžiausia piperacilino paros dozė – 18–24 g)	4,5 g 4 k./d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti kiekį kraujyje
Rifampicinas	10 mg/kg 1 k./d. (didžiausia paros dozė – 600 mg)	450 mg 1 k./d. (jei svoris < 50 kg) 600 mg 1 k./d. (jei svoris > 50 kg)	Geriamasis
Sulfametoksazolas ir trimetoprimas	6 sav. – 5 mėn.: 120 mg 2 k./d. 6 mėn. – 5 m.: 240 mg 2 k./d. 6–11 m.: 480 mg 2 k./d. 12–18 m.: 960 mg 2 k./d.	960 mg 2–3 k./d.	Geriamasis Stebėti dėl QTc tarpo prailgėjimo
	> 6 sav.: 60 mg/kg 2 k./d.	960 mg 2–3 k./d.	Leidžiamas į veną
Tobramicinas	> 6 m.: 300 mg 2 k./d. arba 4 kapsulės po 28 mg 2 k./d. per Po-dhaler prietaisą	300 mg 2 k./d. arba 4 kapsulės po 28 mg 2 k./d. per Podhaler prietaisą	Įkvėpiamasis Kintamu režimu kas 28 d.

<b>Priešmikrobinis vaistas</b>	<b>Vaikai</b>	<b>Suaugusieji</b>	<b>Pastabos</b>
Vankomicinas	Įvadinė dozė – 15 mg/kg 3–4 k./d. (didžiausia paros dozė – 3 600 mg). Po to dozė koreguojama palaikant 7–10 mg/l vankomicino kiekį kraujyje	Įvadinė dozė 25–30 mg/kg. Po to dozė koreguojama palaikant 15–20 mg/l vankomicino kiekį kraujyje Didžiausia paros dozė – 4 g, skiriamant 2–3 k./d.	Leidžiamas į veną Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti kiekį kraujyje
Vorikonazolas	2–12 m.: pirmą parą 6 mg/kg 2 k./d., vėliau – 4 mg/kg 2 k./d. > 12 m.: kaip suaugusiesiems	> 40 kg: pirmą parą – 400 mg 2 k./d., vėliau – 200 mg 2 k./d., prireikus galima didinti iki 300 mg 2 k./d. < 40 kg: 200 mg 2 k./d., vėliau – 100 mg 2 k./d., prireikus galima didinti iki 150 mg 2 k./d.	Geriamasis Jei yra galimybė, po 2–3 parų nuo gydymo pradžios tirti kiekį kraujyje

CF – cistinė fibrozė; TV – tarptautinis vienetas.

# KOMPLIKACIJOS

## Kvėpavimo organų pažeidimas

### Bronchektazės

Dėl pasikartojančių infekcijų ir klampių gleivių sąstovio kvėpavimo takuose, CF sergantiems pacientams ilgainiui vystosi bronchektazės – nuolatinis bronchų spindžio išsiplėtimas ir jų sienelių struktūrinė destrukcija. Kai bakterijos kolonizuoja kvėpavimo takus, į plaučių audinį intensyviai pritraukiami neutrofilai, kurie išskiria elastazę, slopinančią plaučių antiproteazes ir skatinančią audinių irimą. Be to, degranuliuojantys neutrofilai išskiria didelius kiekius DNR ir citozolio matricos baltymų, todėl dar labiau padidėja gleivių klampumas, apsunkinant jų pašalinimą.

Daugeliui CF sergančiųjų bronchektazės pasireiškia kasdieniu produktyviu kosuliu su gleivingais (kartais pūlingais) skrepliais, pasikartojančiais kvėpavimo takų infekcijų paūmėjimais, dusulio epizodais, švokštimu. Fizinės apžiūros metu gali būti girdimi karkalai plaučiuose, pastebimi pirštų būgno lazdelių formos pakitimai ir hipoksijos požymiai.

Patvirtinama vaizdiniais tyrimais, kurių auksinis standartas yra kompiuterinė tomografija. Būdingi pokyčiai: bronchų spindžio išsiplėtimas, sienelių sustorėjimas, gleivių kamščiai. Tyrimo metu įvertinamas pažeidimo išplitimas. Ankstyvos stadijos bronchektazės gali būti aptinkamos dar prieš pasireiškiant klinikiniams simptomams.

CF sergantiems pacientams kartu su bronchektazėmis dažnai aptinkami specifiniai kolonizuojantys patogenai, tokie kaip *P. aeruginosa*, *S. aureus* arba *B. cepacia*.

Laikui bėgant gleivių sąstovis ir infekcija sukelia negrįžtamus kvėpavimo takų pokyčius. Pažeidimas progresuoja iki negrįžtamų bronchektazių ir progresuojančio kvėpavimo nepakankamumo.

Bronhektazių plitimo mastas ir paūmėjimų dažnis glaudžiai koreliuoja su plaučių funkcijos blogėjimu.

Ankstyvas bronhektazių aptikimas CF sergantiems pacientams ir intensyvi kompleksinė priežiūra yra kritiškai svarbūs, siekiant sulėtinti pažeidimų progresavimą, sumažinti paūmėjimų skaičių, išlaikyti geresnę plaučių funkciją, pratęsti gyvenimo trukmę.

Bronhektazių gydymo taktika sergant CF apima:

- reguliarių kvėpavimo takų valymą (fizioterapija, teigiamo iškvėpimo slėgio prietaisai, vibracinė liemenė);
- įkvėpiamuosius mukolitikus (pvz., hipertoninis natrio chlorido tirpalas, dornazė alfa);
- tikslingą antibiotikų terapiją paūmėjimų metu;
- lėtines supresines antibiotikų schemas, jei yra nuolatinė *P. aeruginosa* kolonizacija;
- CFTR modulatorius, kurie gali sulėtinti struktūrinių pokyčių progresavimą, taip pat mažinti paūmėjimų skaičių.

Bronhektazių prevenciją sudaro ankstyva ir agresyvi infekcijų kontrolė, vakcinacija nuo gripo, pneumokoko, RSV profilaktika mažiems vaikams.

## **Kvėpavimo nepakankamumas**

Kvėpavimo nepakankamumas yra pagrindinė mirties priežastis sergant CF. CF progresuoja kaip lėtinė, daugiausia kvėpavimo sistemą pažeidžianti liga, dėl kurios vyksta struktūriniai ir funkciniai plaučių pokyčiai – nuolatinis gleivių kaupimasis, uždegimas, infekcijos, bronhektazės, plaučių audinio destrukcija. Šie procesai palaipsniui mažina plaučių ventiliacijos veiksmingumą, oksigenaciją ir anglies dioksido pašalinimą.

Dažniausiai CF sergantiems pacientams kvėpavimo nepakankamumas prasideda nuo hipoksemijos, progresuojant atsiranda hiperkapnija. Abu sutrikimai gali pasireikšti ir kartu. Hipoksemijos klinika:

cianozė, nuovargis, dezorientacija, tachipnėja, dusulys, širdies ritmo pokyčiai (tachikardija, bradikardija, aritmijos), kraujospūdžio svyravimai. Hiperkapnija pasireiškia dusulio sustiprėjimu, tachipnėja arba bradipnėja, tachikardija, mieguistumu arba sujaudinimu, galvos skausmais, traukuliais. Dėl lėtinės eigos ir ilgalaikio dujų apykaitos sutrikimo pacientai gali iš dalies prisitaikyti prie hipoksemijos arba hiperkapnijos, todėl simptomai gali atrodyti menki, nepaisant pavojingos būklės.

CF sergantiems pacientams kvėpavimo nepakankamumas gydomas kompleksiskai: šalinant ir pagrindinę priežastį (sekreto kaupimąsi, infekciją, uždegimą) ir koreguojant dujų apykaitos sutrikimus. Dėl lėtinės ligos eigos svarbu anksti identifikuoti hipoksemiją ir hiperkapniją, pradėti deguonies terapiją arba neinvazinę ventiliaciją (NIV) prieš progresuojant iki kritinės būklės, reguliariai vertinti indikacijas plaučių transplantacijai. Netgi nenustačius akivaizdaus kvėpavimo nepakankamumo, CF progresavimo metu rekomenduojama atlikti arterinio kraujo dujų tyrimą bent kartą per metus.

Deguonies terapija skiriama esant hipokseminiam kvėpavimo nepakankamumui. Tikslinis kraujo prisotinimas deguonimi CF sergantiems pacientams – 94 proc. arba daugiau (nesant hiperkapnijos), 88–92 proc. (esant hiperkapnijai). Ūminio kvėpavimo nepakankamumo atveju laikomasi įprastų indikacijų (arterinio kraujo deguonies dalinis (parcialinis) slėgis ( $\text{PaO}_2$ ) turi nesiekti 60 mm Hg arba kraujo prisotinimas deguonimi nesiekia 94–96 proc.), o kritinių būklių atveju (sepsis, šokas) – kraujo prisotinimas deguonimi siekia 94–98 proc. Vaikams ilgalaikė deguonies terapija skiriama, kai kraujo prisotinimas deguonimi neviršija 92 proc.,  $\text{PaO}_2$  nesiekia 65 mm Hg ir nėra paūmėjimo. Deguonis skiriamas per nosines kaniules, paprastą kaukę, Venturi kaukę, kaukę su rezervuaru, tracheostomą, didelio srauto kaniules.

CF sergantiems pacientams deguonies terapija esant lėtinei hipoksemijai gali sulėtinti plaučių funkcijos blogėjimą ir mažinti plautinės hipertenzijos progresavimą.

NIV CF sergantiems pacientams yra strategiškai svarbi – gali būti taikoma kaip ilgalaikė priemonė lėtinei hiperkapnijai koreguoti arba kaip laikinas sprendimas laukiant transplantacijos.

Indikacijos taikyti NIV yra ūminis arba lėtinis hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas, naktinė hipoventiliacija, miego apnėja su hipoksemija. Kontraindikacijos: nestabili hemodinamika, gausi sekrecija, sąmonės sutrikimas, nesugebėjimas bendradarbiauti, kvėpavimo sustojimas, daugelio organų pažeidimas.

Sergant CF dėl dažnai aptinkamos lėtinės hiperkapnijos NIV gali būti pradama anksčiau nei kitų ligų atvejais. Vis dėlto svarbu objektyviai įvertinti klinikinę situaciją ir laiku pereiti prie invazinės ventiliacijos, kad būtų išvengta gyvybei pavojingų kvėpavimo arba daugelio organų pažeidimo komplikacijų. Sprendimas dėl invazinės ventiliacijos taikymo turi būti pagrįstas ne tik pH rodikliais, bet ir kitais kriterijais: kvėpavimo dažniu, dujų apykaitos rodiklių dinamika, hemodinaminiu stabilumu, sąmonės būkle. CF sergantiems pacientams ši ribinė indikacija ypač aktuali, nes ankstyvas NIV taikymas gali užkirsti kelią ligos paūmėjimo sukeltam plaučių funkcijos blogėjimui ir atitolinti būtinybę taikyti invazinę ventiliaciją.

CF sergantiems pacientams, pasireiškus lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui (nepriklausomai nuo tipo), turėtų būti nedelsiant vertinama būklė dėl galimybės įtraukti į plaučių arba plaučių ir širdies transplantacijos laukiančiųjų sąrašą.

## **Pneumotoraksas**

CF sergantiems pacientams dažniausiai pasitaiko spontaninis pneumotoraksas, kurio pasireiškimo dažnis siekia 3–4 proc. Rizika didėja su kiekvienais ligos metais ir siejama su sunkesne CF eiga bei ryškia plaučių struktūros destrukcija. Su CF susijęs pneumotoraksas dažniausiai atsiranda dėl viršūninių subpleurinių cistų plyšimo. Jo riziką didina lėtinis kolonizavimas *P. aeruginosa*, *B. cepacia*,

*Aspergillus* spp., bronchektazės, ABPA, masyvus kraujo atkosėjimas, reikšmingas plaučių funkcijos sutrikimas, NIV.

Pneumotoraksą reikėtų įtarti, jei CF sergančiam pacientui staiga blogėja kvėpavimas be aiškios priežasties. Įprasti požymiai: staigus dusulys (dažnai lydymas krūtinės skausmo – aštraus, duriančio, stiprėjančio įkvepiant), tachipnėja, tachikardija, nerimas, baimė. Simptomų sunkumas priklauso nuo oro kiekio pleuros ertmėje ir plaučių funkcijos. Kai kurie pacientai gali nejausti jokių simptomų, o pneumotoraksas aptinkamas atsitiktinai, pvz., atliekant radiologinį tyrimą.

Pneumotoraksas skirstomas į:

- nedidelės apimties pneumotoraksą – atstumas tarp plaučio krašto ir krūtinės sienos neviršija 2–3 cm (vidurinėje raktikaulio linijoje). Klinikinių požymių gali nebūti arba jie nespecifiniai.
- didelės apimties pneumotoraksą – atstumas tarp plaučio krašto ir krūtinės sienos viršija 2–3 cm. Objektyviai stebima sumažėjusios pažeistos pusės krūtinės ekskursijos, susilpnėjęs vezikulinis alsavimas, neįjuntamas balsinis virpėjimas, sustiprėja perkusinis garsas, galima poodinė emfizema, kvėpavimas su pagalbinais raumenimis, tachikardija ir hipotenzija, hipoksemija. Didelės apimties pneumotoraksas gali būti gyvybei pavojinga būklė.

Stabilios būklės pacientui pirmojo pasirinkimo tyrimas – krūtinės ląstos rentgenograma (nors nedidelio oro kiekio atvejais jautrumas ribotas); tiksliausias metodas – krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (nustatyti oro kiekį, lokalizaciją). Nestabilios būklės pacientui prie lovos atliekamas pleuros ultragarsinis tyrimas, būklei stabilizavus – rentgenograma.

CF sergantiems pacientams pneumotorakso gydymas neišsiskiria nuo CF nesergančiųjų, tačiau būtina atsižvelgti į ribotą plaučių funkcijos rezervą ir didelę atsinaujinimo riziką. Reikalinga simptomų kontrolė, adekvatus skausmo malšinimas, deguonies terapija (esant

hipoksemijai). Esant nedidelės apimties pneumotoraksui ir stabiliai būklei – stebėsenai, drenavimo nereikia. Esant didelės apimties pneumotoraksui – pleuros ertmės drenavimas. Pasikartojančio pneumotorakso atvejais – pleurodezė kaip ligos atsinaujinimo prevencija.

## **Kraujavimas iš plaučių**

Kraujavimas iš plaučių (hemoptizė) – tai kraujo atkosėjimas, su kuriuo per gyvenimą susiduria didelė dalis CF sergančių pacientų. Ši komplikacija neretai yra susijusi su CF paūmėjimu ir progresuojančiais kvėpavimo takų struktūros pokyčiais. Kraujo atkosėjimo tikimybė didėja su vyresniu amžiumi, esant pažengusiai ligai, *S. aureus* arba *P. aeruginosa* infekcijai, su CF susijusiam diabetui, sergant portine hipertenzija arba kepenų ciroze, esant ABPA.

Kraujo atkosėjimo klasifikacija pagal atkosėto kraujo kiekį: kraujo pėdsakai – iki 5 ml per parą; silpnas arba vidutinio intensyvumo kraujavimas – nuo 5 iki 240 ml per parą, masyvus kraujavimas – daugiau kaip 240 ml per parą (gyvybei grėsminga būklė).

Pirmą kartą pasireiškus kraujo atkosėjimui arba pasikartojus šiems epizodams, pacientą turi konsultuoti gydytojas vaikų pulmonologas arba pulmonologas. Radus kraujo pėdsakų, hospitalizacija paprastai nebūtina. Masyvus kraujavimas – būtina skubi hospitalizacija. Kitais atvejais hospitalizuojama pagal klinikinę paciento situaciją.

Antibakterinis gydymas esant kraujo pėdsakams ir nesant CF paūmėjimo požymių neskiriamas. Esant silpnam arba vidutinio intensyvumo kraujavimui, antibiotikai skiriami visais atvejais, nepriklausomai nuo paūmėjimo simptomų, nes kraujavimas dažnai siejamas su infekcija. Visais atvejais patartina paimti iškosėto sekreto pasėlių patogenų identifikacijai. Antibiotikų terapija turi apimti *S. aureus* padengimą. Esant masyviam kraujavimui ir nestabiliai paciento būklei, pirmojo pasirinkimo intervencija – bronchų arterijos embolizacija, o ne bronchoskopija.

Nėra vieningos nuomonės dėl NVNU skyrimo tęstinumo esant kraujo pėdsakams. Vis dėlto, esant kraujavimui, NVNU rekomenduojama neskirti.

Kvėpavimo takų sekreto šalinimo procedūros gali būti tęsiamos esant kraujo pėdsakams. Esant silpnam arba vidutinio intensyvumo kraujavimui, sprendimas priimamas individualiai (procedūros gali būti tęsiamos, sumažintas jų intensyvumas arba nutrauktos). Jei yra masyvus kraujavimas, procedūros nutraukiamos.

Inhaliacinė terapija gali būti tęsiama, jei stebimi tik kraujo pėdsakai, jei pasireiškia silpnas arba vidutinio intensyvumo kraujavimas – tęsti, išskyrus atvejus, kai provokuojamas kraujavimas. Esant masyviam kraujavimui, būtina nutraukti hipertoninio natrio chlorido tirpalo inhaliacijas (didina kraujavimo riziką), kitus aerosolinius vaistus vartoti tik tokiu atveju, jei nauda nusveria riziką.

Jei pacientui taikoma dviejų lygių teigiamo slėgio kvėpavimo takuose ventiliacija (angl. *bilevel positive airway pressure*, BiPAP), ją galima tęsti esant kraujo pėdsakams, esant silpnam arba vidutinio intensyvumo kraujavimui – spręsti individualiai, esant masyviam kraujavimui – BiPAP nutraukti.

Teikiant pirmąją pagalbą kraujuojant, reikia paguldyti pacientą ant kraujuojančios pusės (jei žinoma lokalizacija, jei ne – orientuotis pagal auskultaciją (karkalai labiau girdimi pažeistos pusės srityje), užtikrinti kontroliuojamą arterinę kraujo spaudimą (valdoma hipotenzija), skirti deguonį, palaikyti skysčių pusiausvyrą, valdyti nerimą ir baimę. Priklausomai nuo netekto kraujo kiekio – eritrocitų masės transfuzija, jei reikia. Krešumo sutrikimų korekcija: vitaminas K į veną, šviežiai šaldyta plazma, krioprecipitatas.

Jei kraujavimas masyvus arba pasikartojantis (100 ml arba daugiau kraujo tris dienas iš eilės), svarstyti į veną skirti vazopresiną arba terlipresiną. Ūminiams arba ilgalaikiams pasikartojantiems kraujavimams – traneksaminė rūgštis (į veną arba geriamoji).

Esant masyviam kraujavimui, reikia taikyti bronchų arterijos embolizaciją, gali prireikti rigidinės bronchoskopijos kraujo krešuliams

pašalinti, tamponuoti kraujavimo vietą, pasiekti hemostazę (trombino klijai, šaltas natrio chlorido tirpalas). Plaučių rezekcija – tik kaip paskutinė gydymo galimybė esant masyviai, nekontroliuojamai hemoptizei.

Kraujo atkosėjimas gali būti ne tik CF komplikacijos, bet ir kitų ligų (pvz., tuberkuliozės, plaučių navikų) simptomas, todėl visada būtina atlikti diferencinę diagnostiką.

### **Alerginė bronchopulmoninė aspergiliozė**

ABPA – tai imuninio mechanizmo sukelta plaučių reakcija į *A. fumigatus* antigenus, dažniausiai pasireiškianti astma arba CF sergantiems pacientams. ABPA iki 18 metų amžiaus nustatoma apie 2,6 proc. sergančiųjų CF, o vyresniems – 7,5 proc. Diagnostikos procesas gali užtrukti, nes vyrauja astmos su paūmėjimais klinikinis vaizdas, o nemaža dalis simptomų sutampa su CF būdingais požymiais. Tokiu atveju itin reikšmingas klinikinis įtarimas ir patikros tyrimas, siekiant anksti nustatyti ligą ir išvengti galimų komplikacijų.

ABPA būdingas sustiprėjęs švokštimas, krūtinės spaudimas, krūtinės skausmas. Taip pat dažnas karščiavimas ir bendras negalavimas, tirštų rudų arba juosvų skreplių atkosėjimas, kurie gali būti panašūs į kempinės struktūrą. Kartais pasireiškia kraujo atkosėjimas, o kai kuriais atvejais – alerginis *Aspergillus* sukeltas rinosinusitas, pasireiškiantis nosies užgulimu, spaudimo jausmu sinusų srityje, tirštomis tamsios spalvos išskyromis iš nosies. Tam tikrais atvejais gali būti stebima ir besimptomė plaučių konsolidacija.

Sergant ABPA dažnai nustatomas reikšmingai padidėjęs bendro imunoglobulino E (IgE) kiekis kraujyje ir eozinofilija, aptinkami specifiniai IgE prieš *A. fumigatus*, specifiniai imunoglobulinai G (IgG) arba precipituojantys IgG antikūnai prieš *A. fumigatus*. Atkosėtuose skrepliuose gali būti randami „kamšteliai“ su eozinofilais,

Charcot-Leyden kristalai, o pasėlyje gali augti *Aspergillus*, tačiau pats grybelio išaugimas nebūtinai reiškia, jog yra ABPA. Galaktomanano kiekio vertinimas kraujyje nėra naudingas ABPA identifikuoti.

Atliekant plaučių funkcijos tyrimus daugumai pacientų nustatoma bronchų obstrukcija ir oro „spūstai“ – sumažėjęs FEV<sub>1</sub> bei padidėjęs liekamasis tūris. Teigiamas bronchus plečiančių vaistų mėginys nustatomas mažiau nei pusei pacientų. Jei nustatytos bronchektazės arba plaučių fibrozės pokyčiai, gali būti stebimas mišrus ventiliacinis sutrikimas – bronchų obstrukcija kartu su plaučių restrikcija. Nėdidelei daliai pacientų, dažniau esant bronchektazėms, nustatoma sumažėjusi dujų difuzija.

Iš radiologinių tyrimų tikslinga atlikti krūtinės ląstos rentgenogramą ir neretai krūtinės ląstos kompiuterinę tomografiją, kuri leidžia tiksliau įvertinti pokyčius. Būdingi radiologiniai požymiai: „migruojantys“ infiltratai, bronchektazės (dažniausiai pažeidžiančios viršutines ir vidurines skiltis bei centrinius bronchus), taip pat pokyčiai, susiję su gleivių sankaupomis ir bronchų obstrukcija. Gali būti stebimi centrilobuliniai mazgeliai, „sprogstančių pumpurų“ tipo infiltratai, atelektazė, „matinio stiklo“ pokyčiai, mozaikinės perfuzijos požymiai ir oro spūstai.

Diagnozė nustatoma derinant klinikinį vertinimą, laboratorinių, funkcinių ir radiologinių tyrimų rezultatus. CF kontekste tai ypač svarbu, nes ligos simptomai dažnai persipina su pagrindinės ligos klinikišku vaizdu, o ankstyvas ABPA nustatymas leidžia apsaugoti kvėpavimo takų struktūrą nuo greitesnio pažeidimo ir išsaugoti plaučių funkciją.

Kasmet būtina įvertinti bendro IgE kiekį kraujyje. Jei kiekis siekia 500 IU/ml arba daugiau, reikia atlikti antikūnų prieš *A. fumigatus* IgE nustatymą kraujyje imunologiniu metodu arba atlikti odos mėginį su *A. fumigatus* antigenu. Jei bendro IgE kiekis yra 200–500 IU/ml, tyrimą reikėtų pakartoti esant padidėjusiam klinikiniam įtariamui dėl ABPA ir atlikti tolesnius diagnostikos tyrimus, pvz., *in vitro* testus antikūnams prieš *A. fumigatus* (IgE, IgG, precipitatus), odos

mėginius su *Aspergillus* antigenu, krūtinės ląstos rentgenogramą arba kompiuterinę tomografiją.

ABPA gydymo tikslas – kontroliuoti CF simptomus, stabilizuoti plaučių funkciją ir sumažinti uždegimo sukeltą plaučių pažeidimą. Gydymas turi būti pradėtas laiku, siekiant išvengti komplikacijų arba sumažinti jų riziką. Gydymo pagrindas – gliukokortikoidai ir priešgrybelinis gydymas.

Gliukokortikoidai (prednizolonas, metilprednizolonas) yra pirmojo pasirinkimo vaistai, skirti slopinti imuninį atsaką ir uždegimą bronchuose. Siekiama greitai sumažinti simptomus (švokštimą, dusulį), atkurti plaučių funkciją ir išvengti bronhektazių progresavimo.

Dozės ir gydymo trukmė vaikams ir suaugusiesiems skiriasi: vaikams – dažnai pradedama nuo prednizolono 2 mg/kg per parą (daugiausia 40 mg), mažinant laipsniškai; suaugusiems – 0,5 mg/kg per parą 14 d., po to – kas antrą dieną, laipsniškai nutraukiant. Gydymo trukmė – iki 3 mėn. Pulsinis metilprednizolono į veną skyrimas taikomas tuo atveju, jei pacientas nesilaiko geriamųjų gliukokortikoidų režimo arba būtina greita intensyvi imunosupresija.

Priešgrybeliniai vaistai (itrakonazolas, vorikonazolas, naujesni azolai) skiriami siekiant sumažinti *A. fumigatus* kolonizaciją, taip mažinant antigenų ekspoziciją ir jautrinimo bei uždegimo ciklą. Būtina stebėti vaistų kiekį kraujyje ir kepenų funkciją dėl galimo hepatotoksiškumo. Įprasta gydymo trukmė – iki 16 sav.

Jei prednizolono vartojimo nutraukimas sukelia ligos atkrytį arba yra pasikartojantys paūmėjimai, svarstoma dėl biologinės terapijos: anti-IgE vaistas omalizumabas, anti-interleukino 5 vaistai mepolizumabas, benralizumabas. Biologiniai vaistai selektyviai slopina imuninę reakciją, mažina gliukokortikoidų poreikį.

Jei pacientas vartoja CFTR modulatorius, dėl galimų farmakologinių sąveikų su priešgrybeliniais vaistais mažinamos CFTR moduliatorių dozės.

## Astma

Žinoma, kad astma serga apie 10–20 proc. CF sergančiųjų. Tiek astma, tiek CF yra lėtinės kvėpavimo takų ligos, turinčios bendrų simptomų, tokių kaip kosulys, švokštimas, dusulys. Abiejų ligų atvejais gali būti nustatoma bronchų obstrukcija. Visos šios aplinkybės sunkina astmos diagnostiką sergant CF. Bronchų obstrukcija CF atvejais gali atsirasti tiek dėl lėtinės infekcijos, uždegimo, struktūrinių kvėpavimo takų pokyčių (bronhektazių, paburkusios gleivinės), tiek dėl padidėjusio reaktyvumo į dirgiklius, kas būdinga ir astmai.

Nors bronchus plečiantys vaistai ir įkvepiamieji gliukokortikoidai yra pagrindiniai vaistai astmai gydyti, stinga įrodymų, patvirtinančių jų naudą gydant CF, kai nėra astmos. Įkvepiamųjų  $\beta_2$  agonistų vartojimas gali padėti išvengti bronchų spazmo, susijusio su kitų įkvepiamųjų vaistų, skirtų CF gydyti (pvz., hipertominio natrio chlorido tirpalo, įkvepiamųjų antibiotikų), vartojimu. Įkvepiamųjų gliukokortikoidų įprastai nerekomenduojama vartoti sergant CF, išskyrus atvejus, kai yra astma arba ABPA.

Astma paprastai yra klinikinė diagnozė, pagrįsta įvairiais kvėpavimo takų simptomais, įskaitant epizodinį švokštimą, kosulį ir dusulį, dažniausiai išprovokuojamus specifinių veiksnių (pvz., alergenų, fizinio krūvio, šaltos oro temperatūros, infekcijų). Diagnozė patvirtinama kintama plaučių funkcija (pvz., spirometrija prieš ir po bronchus plečiančių vaistų), alergijos testai, kvėpavimo takų uždegimo žymenys (pvz., azoto monoksido frakcija iškvepiamame ore, eozinofilų kiekis kraujyje) ir vaizdiniai tyrimai.

Sergant astma, klinikiniai simptomai ir plaučių funkcija gali pagerėti savaime, pašalinus veiksni, arba gydymo metu. CF sergantiems pacientams šiuos požymius gali lemti ir infekcijos, gleivių sankaupos bei struktūriniai pokyčiai, todėl astmos diagnozavimas yra sudėtingas. CF sergantiems pacientams gali pasireikšti kintama plaučių funkcija net ir nesant astmos.

Nustačius astmą sergant CF gydymo taktika išlieka tokia pati – pakopomis, kaip numatyta tiek vaikų, tiek suaugusiųjų astmos gydymo rekomendacijose. Pagrindinis gydymo tikslas – kontroliuoti lėtinį kvėpavimo takų uždegimą bei bronchų hiperreaktyvumą, užkertant kelią paūmėjimams, pasiekti ir išlaikyti ligos kontrolę. Ne mažiau svarbu užtikrinti normalią kasdienę veiklą ir fizinį aktyvumą, išlaikyti plaučių funkciją kuo artimesnę normai ir išvengti stabilios bronchų obstrukcijos išsivystymo, sumažinti arba išvengti šalutinio gydymo poveikio, apsaugoti nuo astmos sukeltos mirties.

Pagrindiniai vaistai yra įkvepiamieji gliukokortikoidai – jie mažina kvėpavimo takų uždegimą ir yra pirmosios eilės palaikomasis gydymas tiek vaikams, tiek suaugusiesiems. Prireikus pridedami ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistai, dažniausiai kartu su įkvepiamuoju gliukokortikosteroidu (pvz., beklometazonas ir formoterolis, budezonidas ir formoterolis, flutikazonas ir salmeterolis). Gali būti skiriami įkvepiamojo gliukokortikoido kartu ilgo veikimo  $\beta_2$  agonistu (formoteroliu) deriniai tiek nuolatiniam gydymui, tiek simptomams slopinti. Trumpo veikimo  $\beta_2$  agonistai vartojami tik simptomams palengvinti, o ne kaip pagrindinis astmos gydymo metodas. Leukotrienų receptorių antagonistai (pvz., montelukastas) gali būti skiriami kaip papildomas gydymas, ypač vaikams arba esant alerginei astmai. Sunkios astmos atvejais gali būti skiriama biologinė terapija (pvz., omalizumabas, mepolizumabas, benralizumabas), priklausomai nuo astmos fenotipo. Paūmėjimo metu gali prireikti trumpų kursų geriamųjų arba sisteminių gliukokortikoidų.

Visais atvejais svarbu teisinga įkvėpimo technika, gydymo režimo laikymasis ir ligos simptomus provokuojančių veiksnių kontrolė. Vaikų gydymas grindžiamas tais pačiais principais kaip suaugusiųjų, tačiau dozės ir vaistų formos parenkamos pagal amžių ir įkvėpimo galimybes.

## Plautinė hipertenzija

Plautinė hipertenzija siejama su padidėjusia mirštamumo rizika sergant CF. Ji dažniausiai pasireiškia pacientams, sergantiems pažengusia liga, kai nustatomas sunkus plaučių funkcijos sutrikimas, pvz., FEV<sub>1</sub> nesiekia 40 proc. norminio dydžio, nustatyta lėtinė hipoksemija arba hiperkapnija.

Pagrindinis plautinės hipertenzijos vystymosi mechanizmas sergant CF yra lėtinė hipoksemija, sukianti hipoksinę vazokonstrikciją, didinanti plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir ilgainiui lemianti plaučių kraujagyslių remodeliaciją. Reikšmingas ir lėtinis uždegimas, sukiantis endotelio disfunkciją ir kraujagyslių tonuso reguliacijos sutrikimus, bei lėtinė infekcija, kuri palaiko uždegiminį atsaką, didina hipoksiją ir skatina endotelio pažeidimą. Dėl nuolatinės padidėjusios apkrovos progresuoja dešiniojo skilvelio hipertrofija ir vystosi jo disfunkcija.

Plautinės hipertenzijos riziką didina sunki bronchų obstrukcija, lėtinė hipoksemija, dažni ligos paūmėjimai, lėtinė *P. aeruginosa* infekcija bei su CF susijusi kepenų liga.

Klinikiniai plautinės hipertenzijos simptomai iš dalies persidengia su pačios CF simptomais ir dažnai būna nespecifiniai. Dažniausiai pasireiškia progresuojantis dusulys, fizinio krūvio netoleravimas, periferinės edemos, veninės stazės požymiai, tachikardija, gali pasitaikyti sinkopės epizodų.

Pirmojo pasirinkimo tyrimas, vertinant plautinės hipertenzijos tikimybę, yra echokardiografija, kuri laikoma atrankiniu tyrimu. Jei didžiausias greitis per triburį vožtuvą neviršija 2,8 m/sek., plautinės hipertenzijos tikimybė laikoma maža; esant 2,9–3,4 m/sek. – vidutinė; viršijant 3,4 m/sek. – didelė. Echokardiografiškai vertinama ne tik plautinės hipertenzijos tikimybė, bet ir struktūriniai širdies pokyčiai bei dešinėsios širdies pusės funkcija. Plautinės hipertenzijos tikimybę didina tokie požymiai kaip dešiniojo prieširdžio išsiplėtimas, dešiniojo skilvelio padidėjimas ir hipertrofija, sutrikęs dešiniojo skilvelio

diastolinis prisipildymas, tarpskilvelinės pertvaros suplokštėjimas, padidėjęs apatinės tuščiosios venos skersmuo ir sumažėjęs jos kolapsas įkvėpimo metu.

Auksinis standartas diagnozuojant plautinę hipertenziją ir plaučių arterijos hipertenziją yra dešinėsios širdies pusės kateterizacija. Sergant CF ji atliekama ne visais atvejais – dažniausiai tada, kai įtariama atskira plautinės arterijos hipertenzijos forma, o ne antriniai CF sukelti pokyčiai.

Jei echokardiografiškai nustatoma maža plautinės hipertenzijos tikimybė, ieškoma alternatyvių paciento simptomų priežasčių, o progresuojant simptomams rekomenduojama reguliariai kartoti echokardiografiją. Esant vidutinei plautinės hipertenzijos tikimybei, atliekami papildomi tyrimai diagnozei patikslinti: perfuzinė ir ventiliacinė plaučių scintigrafija, plaučių funkcijos tyrimai, krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, širdies kilmės natriuretiniai peptidai (B tipo natriuretinis peptidas – BNP, N-terminalinis pro-B tipo natriuretinis peptidas – NT-proBNP), 6 min. ėjimo testas. Atsižvelgiant į rezultatus sprendžiama dėl paciento siuntimo į specializuotą plautinės hipertenzijos centrą.

Plautinė hipertenzija diagnozuojama tada, kai vidutinis spaudimas plaučių arterijoje viršija 20 mm Hg, plaučių kraujagyslių pasipriešinimas siekia arba viršija du Vudo vienetus. Jei plaučių arterijos pleištinis slėgis nesiekia 15 mm Hg, nustatoma prekapiliarinė plautinė hipertenzija, o jei viršija 15 mm Hg – postkapiliarinė. Sergant CF dažniausiai nustatoma prekapiliarinė plautinė hipertenzija.

Plautinės hipertenzijos gydymo pagrindas sergant CF yra optimalus pagrindinės ligos gydymas, hipoksemijos korekcija, dešiniojo skilvelio nepakankamumo valdymas, kurio pagrindą sudaro diuretikai. Plautinė hipertenzija sergant CF dažniausiai yra antrinė, todėl specifinis plautinės arterijos hipertenzijos gydymas (endotelino receptorių antagonistai, fosfodiesterazės-5 inhibitoriai, prostaciklinų analogai) įprastai netaikomas. Būtina užtikrinti adekvačią deguonies

terapiją, veiksmingą infekcijų, ypač lėtinių, kontrolę bei bendrą ligos stabilizavimą.

Pažengusios ligos atvejais gali būti svarstomas plaučių arba plaučių ir širdies transplantacijos klausimas.

## Virškinimo organų pažeidimas

Nors daugiausia dėmesio klinikinėje praktikoje skiriama kvėpavimo organų komplikacijoms, virškinimo trakto ir susijusių organų pažeidimai yra itin dažni ir daro reikšmingą įtaką ligos eigai, paciento gyvenimo kokybei ir prognozei. CF sukelti virškinimo sistemos sutrikimai apima egzokrininį kasos nepakankamumą, mekonijinį žarnyno nepraeinamumą, distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromą, lėtinį vidurių užkietėjimą, kepenų pažeidimus, tulžies lataukų ligas, pasikartojantį pankreatitą, gastroezofaginio reflukso ligą, plonosios žarnos bakterijų pertekliaus sindromą, mitybos medžiagų malabsorbciją bei su mitybos netolerancija arba uždegiminėmis būklėmis susijusias problemas. Dalis jų atsiranda ankstyvoje vaikystėje, kitos progresuoja su amžiumi arba išryškėja tik pradėjus specifinį CF gydymą.

Virškinimo organų pažeidimų valdymas CF kontekste yra kompleksinis ir apima tikslią diagnostiką naudojant laboratorinius, vaizdinius ir funkcinės būklės tyrimus, individualizuotą mitybos priežiūrą ir planavimą, medikamentinį gydymą (pakaitinė fermentų terapija, vaistai simptomams ir komplikacijoms valdyti), komplikacijų prevenciją ir ilgalaikę stebėseną.

Naujausi gydymo metodai, įskaitant CFTR modulatorius, turi vis didesnę reikšmę ir virškinimo sistemos funkcijai. Tyrimai rodo, kad šis gydymas gali pagerinti maistinių medžiagų absorbciją, sumažinti virškinimo trakto uždegimą, optimizuoti mikrobiotos sudėtį ir bendrą virškinimo trakto veiklą.

## Kasos pažeidimas

**Kasos nepakankamumas** yra dažniausias iš CF sukeltų virškinimo trakto sutrikimų ir tam tikru gyvenimo laikotarpiu pasireiškia 85 proc. pacientų. Pagrindinė kasos nepakankamumo pasekmė – riebalų malabsorbcija dėl sumažėjusios kasos fermentų gamybos, sukelianti steatorėją, mitybos nepakankamumą bei riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K) stygių.

Tradiciškai CF sergantys pacientai skirstomi į dvi kategorijas: turinčius pakankamą kasos funkciją (apie 10–15 proc.) ir turinčius nepakankamą kasos funkciją. Žinoma, kad sergant CF kasos veikla gali svyruoti nuo normalios iki stipriai sutrikusios. Pacientai, kuriems kasos funkcija yra normali arba beveik normali, dažniausiai serga lengvesne plaučių ligos forma ir pasižymi geresne mitybos būkle nei tie, kurių kasos funkcijos sutrikimas yra didelis.

Svarbu pabrėžti, kad net pacientai, kuriems laboratoriniais arba klinikiniais kriterijais nustatoma „pakankama“ kasos funkcija, iš tikrųjų neturi visiškai sveikos kasos. Klinikiniai kasos nepakankamumo požymiai paprastai nepasireiškia tol, kol neprarandama daugiau kaip 95 proc. egzokrininės kasos parenchimos. Funkcijos dinamika priklauso ir nuo paciento amžiaus – laikui bėgant ji dažnai blogėja dėl progresuojančios fibrozės ir acinarinių ląstelių nykimo. Apie 60 proc. CF sergančių naujagimių gimdami jau turi kasos nepakankamumą, o 75–90 proc. atvejų ši būklė pasireiškia iki vienerių metų amžiaus.

CF sergančių pacientų kasos funkcija glaudžiai koreliuoja su genotipu. Sunkaus kasos nepakankamumo rizika yra didžiausia tiems, kuriems nustatomos dvi „sunkios“ CFTR geno mutacijos, tokios kaip F508del, N1303K, G542X ir G551D. Šios mutacijos lemia didelį CFTR baltymo funkcijos praradimą, todėl egzokrininė kasos dalis nebegamina pakankamo fermentų kiekio jau pirmaisiais gyvenimo mėnesiais.

Dažnai ryškūs kasos struktūros pokyčiai prasideda dar prenataliai – jau antrąjį nėštumo trimestrą. Funkcinis kasos nepakankamumas

pasireiškia naujagimystės arba ankstyvos kūdikystės laikotarpiu. Acinus ląstelės palaipsniui pakeičiamos riebaliniu, o vėliau – fibrozi- niu audiniu. Maždaug dviem trečdaliams CF sergančių naujagimių kasos nepakankamumas yra įgimtas ir atsiranda dėl progresuojan- čio kasos pažeidimo dar vaisiaus vystymosi metu. Jei CF neaptinka- ma naujagimių patikros metu, diagnozė dažniausiai nustatoma dėl sulėtėjusio augimo arba nepakankamos mitybos iki vienerių metų amžiaus. Kasos nepakankamumui būdinga riebalų malabsorbcija, dažnos, gausios, nemalonaus kvapo, riebios išmatos, pilvo pūtimas, neaugantis arba mažėjantis svoris.

Sergant CF, nustatant pirminį kasos nepakankamumą pirmenybė teikiama elastazės išmatose tyrimui, nes jis yra patogus ir lengvai atliekamas. Elastazės kiekis išmatose, mažesnis nei 200  $\mu\text{g/g}$ , rodo kasos nepakankamumą (vidutinio laipsnio nepakankamumas nu- statomas, kai elastazės kiekis siekia 100–200  $\mu\text{g/g}$ , o sunkus – iki 100  $\mu\text{g/g}$ ). Šis tyrimas netinka pakaitinei kasos fermentų terapijos veiksmingumui arba dozės koregavimui vertinti. Elastazės tyrimas pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu diagnozuojant sunkų ka- sos nepakankamumą CF sergantiems asmenims, tačiau yra mažiau patikimas nustatant lengvą arba vidutinio sunkumo nepakankamu- mą. Siekiant nustatyti kasos fermentų poreikį, elastazės tyrimo re- zultatus būtina vertinti kartu su klinikiniais požymiais – mitybos būkle ir steatorėjos buvimu. Elastazės kiekis gali būti klaidingai su- mažėjęs viduriuojant arba esant plonosios žarnos gaurelių atrofijai (pvz., sergant celiakija arba esant maisto alergijai).

Kiekybinis riebalų kiekio išmatose matavimas yra skirtas įvertinti riebalų pasisavinimą virškinamajame trakte. Tyrimo metu nustato- mas bendras su išmatomis pašalinančių riebalų kiekis per parą, to- dėl jis ypač svarbus diagnozuojant riebalų malabsorbciją ir steatorėją. Dažniausiai tyrimas atliekamas surenkant visas paciento išmatas per 72 val. Prieš ir tyrimo metu pacientas laikosi riebalų gausios dietos, paprastai suvartodamas apie 100 g riebalų per parą. Surinktos išma- tos tiriamos laboratorijoje, kur nustatomas bendras riebalų kiekis

gramais per parą. Normaliomis sąlygomis su išmatomis pasišalina iki 7 g riebalų per parą. Didesnis riebalų kiekis laikomas patologiiniu ir rodo riebalų pasisavinimo sutrikimą. Padidėjęs riebalų kiekis išmatose gali būti nustatomas sergant kasos nepakankamumu, plonosios žarnos ligomis, tulžies rūgščių trūkumu, celiakija arba esant lėtiniam viduriavimui.

CF sergantiems pacientams **pankreatitas** paprastai vystosi vėlyvoje paauglystėje arba ankstyvoje pilnametystėje. Pankreatitas išsivysto maždaug 15–20 proc. CF sergančių pacientų, kurių kasos funkcija yra pakankama ir kurie turi „lengvesnes“ CFTR mutacijas, tačiau retai pasireiškia pacientams, kuriems diagnozuotas kasos nepakankamumas. Retais atvejais pankreatitas gali būti pirmasis CF simptomas. Kartojantis ūminiam pankreatitui, vaikus arba jaunas suaugusiuosius būtina tirti dėl CF. Apie 20 proc. pacientų, kurių kasos funkcija buvo pakankama pirmojo pankreatito epizodo metu, vėliau patiria jos susilpnėjimą ir išsivysto kasos nepakankamumas.

Ūminiam pankreatitui gydyti skiriama griežta dieta – vyresniems vaikams ir suaugusiesiems rekomenduojamas visiškas maitinimosi nutraukimas (badas) arba enterinis maitinimas minimaliu kiekiu, kol išnyksta skausmas, vėmimas ir amilazės kiekis priartėja prie normos. Ūminėje fazėje taikomas adekvatus skysčių pusiausvyros atkūrimas, analgezijos priemonės, vengiama riebaus maisto, atnaujinus mitybą. Sunkesniais atvejais gali prireikti parenterinio maitinimo.

## **Kepenų pažeidimas**

Kepenų pažeidimas sergant CF yra dažnas reiškinys ir pasireiškia 30–50 proc. CF sergančių pacientų. **Su CF susijusi kepenų liga** yra platus terminas, vartojamas apibūdinti kepenų pažeidimo spektrą sergant CF – nuo nereikšmingo transaminazių kiekio padidėjimo iki portinės hipertenzijos su kepenų ciroze arba be jos.

CF gali komplikuotis įvairiomis kepenų ir biliarinio trakto ligomis – židinine arba multilobuline biliarine ciroze, pirminiu sklerozuojančiu cholangitu, naujagimių cholestaze, portine hipertenzija, kepenų steatoze, tulžies pūslės akmenlige, cholecistitu; taip pat gali būti nustatoma įgimta maža tulžies pūslė.

Ankstyvas progresuojančios su CF susijusios kepenų ligos nustatymas (iki portinės hipertenzijos komplikacijų atsiradimo) leidžia laiku atpažinti ir pradėti gydyti tokias komplikacijas kaip kraujavimas iš stemplės arba skrandžio varikozinių venų dėl portinės hipertenzijos, o kai kuriais atvejais – ir kepenų nepakankamumą.

Apie 40 proc. CF sergančių pacientų vaikystėje arba paauglystėje nustatoma kliniškai reikšminga su CF susijusi kepenų liga, kuriai būdingas nuolat padidėjęs aminotransferazių kiekis, hepatomegalija ir (arba) ultragarsu nustatomi kepenų struktūros pokyčiai. Maždaug 20 proc. šių pacientų liga progresuoja iki kepenų cirozės.

Sergant CF, išskiriami šie kepenų ligų rizikos veiksniai: vyriškoji lytis, mekonijinis žarnyno nepraeinamumas, kasos funkcijos nepakankamumas ir „sunkus“ genotipas. Beveik visi pacientai, sergantys pažengusia su CF susijusia kepenų liga, turi CFTR geno I–III klasės mutacijas, pvz., F508del, ir jiems būdingas kasos nepakankamumas. Visgi ne visiems pacientams, turintiems šias mutacijas, pasireiškia pažengusi kepenų liga net ir toje pačioje šeimoje, o tai rodo galimą kitų genetinių ir (arba) aplinkos veiksnių įtaką.

Su CF susijusi kepenų liga pacientui diagnozuojama radus du arba daugiau pokyčių:

- čiuopiamos padidėjusios kepenys (2 cm arba žemiau dešiniojo šonkaulių lanko) ir (arba) splenomegalija, patvirtinta ultragarsu;
- padidėjęs kepenų fermentų (ALT, AST ir gama glutamilo transpeptidazės (GGT)) aktyvumas, kuris daugiau kaip 1,5–2 kartus viršija viršutinę laboratorinės normos ribą ir išlieka ilgiau nei 6 mėn., atmetus kitas kepenų ligos priežastis;

- ultragarsu stebimi kepenų pažeidimo arba portinės hipertenzijos požymiai;
- kepenų bioplate nustatyti kepenų ligos požymiai.

Su CF susijusios kepenų ligos ankstyvieji požymiai – tai dažniausiai lengvos, kliniškai mažiau svarbios formos, tokios kaip besimptomis aminotransferazių aktyvumo padidėjimas (iki 45 proc. sergančiųjų CF) ir kepenų steatozė (iki 60 proc. sergančiųjų CF), kurios dažniausiai yra besimptomės.

Kepenų pažeidimas paprastai nustatomas, kai įprastos paciento, kuris nejaučia jokių simptomų, patikros metu aptinkamas nenormalus kepenų fermentų aktyvumas (AST, ALT, GGT, šarminės fosfatazės) arba randama hepatomegalija ar splenomegalija.

Kepenų pažeidimas sergant CF dažniausiai progresuoja lėtai, procesas gali trukti nuo kelerių metų iki dešimtmečių. Pirmiausia vystosi kepenų cirozė ir portinė hipertenzija; hepatocitų pažeidimas ir kepenų sintezės funkcijos sutrikimas (koagulopatija, hipoalbuminemija) paprastai atsiranda vėliau. Kai kuriais atvejais kepenų cirozė gali progresuoti greitai.

Pažengusi su CF susijusi kepenų liga – kepenų cirozė su portine hipertenzija – yra kliniškai svarbiausia ligos forma, glaudžiai susijusi su blogais ligos baigties rezultatais. Su CF susijusi kepenų cirozė ir portinė hipertenzija gali progresuoti sparčiau ankstyvame amžiuje, ypač esant plaučių funkcijos pablogėjimui (lėtinei hipoksemijai), pasikartojančioms infekcijoms arba mitybos nepakankamumui (būtinų riebalų rūgščių, karnitino, cholino, mineralų, mikroelementų stygiui).

Daugumos kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų funkcija ilgą laiką yra kompensuota ir gali išlikti metus arba dešimtmečiais. Ilgainiui kepenų būklė blogėja, pereina į dekompensuotą kepenų cirozę, kuriai būdingas ascito atsiradimas, kepenų nepakankamumas su sintetinės funkcijos sutrikimu (koagulopatija, hipoalbuminemija), kepenų encefalopatija, odos apraiškos (gelta, delnų eritema, voratinklinės hemangiomos) pasireiškia tik vėlyvoje ligos stadijoje.

Jeigu CF sergantis vaikas taip pat serga kepenų liga, blogai auga svoris, tai gali būti kepenų ligos progresavimo požymis. Visiems pacientams, sergantiems nustatyta su CF susijusia kepenų liga, svarbu optimizuoti mitybą, užtikrinant didesnę energijos suvartojimą, paprastai siekiantį apie 150 proc. rekomenduojamos paros normos. Riebalų malabsorbicija sergant su CF susijusia kepenų liga dažnai nustatoma dėl sumažėjusio arba nenormalaus tulžies rūgščių kiekio žarnyno spindyje ir kartu esančio kasos nepakankamumo. CF sergantiems pacientams gali stigti insulino (su kliniškai pasireiškiančiu su CF susijusiu diabetu arba be jo), papildoma energija pirmiausia turėtų būti gaunama iš riebalų (dietoje rekomenduojama 40–50 proc. kalorijų iš riebalų), o ne iš angliavandenių.

Pacientams, sergantiems su CF susijusia kepenų liga, dažniau reikalingos didesnės riebaluose tirpių vitaminų dozės, palyginti su kitais CF sergančiais pacientais, tačiau būtina atsižvelgti į galimą perdozavimą. Ypač svarbu prisiminti, kad labai didelės vitamino A dozės gali turėti hepatotoksinį poveikį.

Ursodeoksicholinė rūgštis turėtų būti skiriama pacientams, kuriems nustatyta cholestazė (pvz., konjuguoto bilirubino kiekis viršija 17,1  $\mu\text{mol/l}$ ), ypač vaikams, kurie maitinami tik parenteriniu būdu arba kuriems toks maitinimas buvo neseniai nutrauktas. Rekomenduojama ursodeoksicholinės rūgšties dozė – 10–20 mg/kg kūno svorio per parą, dalijant į dvi dozes, vartoti bent 2 mėn. po to, kai išnyksta hiperbilirubinemija. Ursodeoksicholinė rūgštis yra netoksiška tulžies rūgštis, natūraliai randama žmogaus organizme. Manoma, kad ji gali sumažinti kepenų pažeidimą sergant cholestazine kepenų liga, pakeisdama citotoksinę tulžies rūgštis. Nerekomenduojama ursodeoksicholinės rūgšties skirti pacientams, sergantiems subklinikinėmis arba lengvesnėmis su CF susijusiomis kepenų ligos formomis.

Sergant progresuojančia kepenų liga, būtina vengti vaistų, galinčių sukelti hepatotoksinį poveikį, taip pat kai kurių vaistažolių preparatų, NVNU ir salicilo rūgšties, siekiant sumažinti virškinimo trakto kraujavimo iš stemplės arba skrandžio varikozinių venų riziką.

Pacientams, kuriems pasireiškia klinikiniai portinės hipertenzijos požymiai, rekomenduojama atlikti viršutinės virškinimo trakto dalies endoskopiją, kad būtų įvertintos stemplės ir skrandžio venų varikozės bei kraujavimo rizika. Endoskopinis varikozinių venų perrišimas taikomas pacientams, kuriems jau buvo kraujavimas arba nustatytos didelės kraujavimo rizikos varikozės. Vaikams, sergantiems portine hipertenzija, paprastai vengiama skirti beta adrenoblokatorius, nes jie dažnai kompensuoja ūminį kraujavimą refleksine tachikardija. Ūminio kraujavimo atveju gali būti skiriamas oktreotidas.

Transjugulinis intrahepatinis portosisteminis šuntas yra tinkamas gydymo pasirinkimo variantas pacientams, kuriems pasikartoja kraujavimas iš varikozinių venų ir endoskopinis perrišimas nėra galimas arba yra neveiksmingas. CF sergantiems pacientams transjugulinis intrahepatinis portosisteminis šuntas gali būti taikomas kaip laikina priemonė iki kepenų transplantacijos.

Pacientams, sergantiems su CF susijusia kepenų liga ir portine hipertenzija, gali pasireikšti hepatopulmoninis sindromas. Būdingas klinikinis požymis – ortodeoksija, t. y. deguonies prisotinimo sumažėjimas vertikaloje padėtyje, palyginti su gulima. Šis pokytis vertinamas pulsoksimetrija. Reikšmingu laikomas kraujo prisotinimo deguonimi sumažėjimas, kuris siekia arba viršija 5 proc. Hepatopulmoninis sindromas gali greitai progresuoti, todėl tokiems CF sergantiems pacientams turi būti svarstoma dėl kepenų transplantacijos.

Portopulmoninė hipertenzija – tai su portine hipertenzija susijusi plaučių arterinė hipertenzija. Diagnozė gali būti preliminariai nustatoma atliekant echokardiografiją. CF sergantiems pacientams, taip pat sergantiems portopulmonine hipertenzija, svarstoma atlikti kepenų transplantaciją kartu taikant plaučių hipertenzijos farmakoterapiją, siekiant sumažinti chirurginę riziką. Esant sunkiai portopulmoninei hipertenzijai, gali būti atliekama kompleksinė kepenų ir plaučių transplantacija.

Progresuojančio kepenų nepakankamumo požymiai yra hipoalbuminemija ir (arba) didėjanti koagulopatija nepaisant vitamino K

skyrimo. Ascito atsiradimas laikomas grėsmingu progresuojančios kepenų ligos požymiu. Sergant paskutinės stadijos kepenų liga, turi būti svarstoma dėl kepenų transplantacijos.

## Žarnyno ligos

Apie 10–20 proc. pacientų CF prasideda **mekonijiniu žarnyno nepraeinamumu**, kurį sukelia susikaupęs ir sukietėjęs mekonijus terminalinėje klubinės žarnos dalyje. Mekonijinis žarnyno nepraeinamumas gali atsirasti pacientams, turintiems įvairių CFTR mutacijų, tačiau dažniau jį lemia „sunkūs“ genotipai, susiję su kasos nepakanamumu.

Mekonijinis žarnyno nepraeinamumas skirstomas į dvi kategorijas, kurios yra svarbios gydymo ir prognozės požiūriu:

- „sudėtingas“ mekonijinis žarnyno nepraeinamumas komplikuojasi virškinimo trakto patologija, įskaitant žarnyno perforaciją, mekonijinį peritonitą, atreziją arba žarnos užsikimimą. Prenatalinė perforacija gali sukelti mekonijinį peritonitą, dėl kurio susidaro kalcifikatų, matomų atliekant pilvo rentgenografiją. Apie 40 proc. CF sergančių naujagimių mekonijinis žarnyno nepraeinamumas yra sudėtingas;
- „paprastas“ mekonijinis žarnyno nepraeinamumas nėra susijęs su kita virškinimo trakto patologija.

Klinikiniai požymiai: per pirmąsias tris gyvenimo dienas (48–72 val.) po gimimo naujagimis nepasituština, gali atsirasti tulžies priemaišų turintis vėmimas, naujagimio pilvas būna išsipūtęs, kartais matomos išsipūtusios žarnų kilpos. Apčiuopiant pilvą, dešiniajame apatiniame kvadrante jaučiamos kietos masės, o tiriant tiesiąją žarną – randama tik gleivių, be mekonijaus.

Vaizdiniai tyrimai: apžvalginė vertikaliai laikomo naujagimio pilvo rentgenograma gali rodyti „matinio stiklo“ arba „muilo burbulų“

vaizdą dešiniajame apatiniame pilvo kvadrante; dažnai matoma išsiplėtusių plonųjų žarnų kilpų be oro-skysčio paviršių.

Pirminis valdymas: naujagimio būklė stabilizuojama taikant nazogastrinę dekompresiją, koreguojami skysčių ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimai. Jei nėra žarnos perforacijos požymių, diagnozei patvirtinti atliekama hiperosmosinė kontrastinė klizma su vandenyje tirpiu kontrastu (pvz., gastrografino tirpiniu). Kontrastinė rentgenograma dažnai parodo mažą storąją žarną, mekonijaus kamščius distaliniame klubinės žarnos segmente ir išsiplėtusią proksimalinę klubinę žarną.

„Paprasto“ mekonijinio žarnyno nepraeinamumo atveju, patvirtinus diagnostine klizma, galima taikyti mekonijų tirpdančias klizmas su praskiestu gastrografino tirpalu. Tokia procedūra sėkminga 20–40 proc. naujagimių.

„Sudėtingo“ mekonijinio žarnyno nepraeinamumo atveju reikalinga chirurginė intervencija, ypač esant perforacijai, atrezijai arba nepavykus konservatyviai pašalinti mekonijaus masės. Chirurgija gali būti reikalinga ir „paprasto“ mekonijinio nepraeinamumo atvejais, jei konservatyvus gydymas nesėkmingas.

Po chirurginio gydymo, pašalinus didelę žarnyno dalį, gali pasireikšti trumpos žarnos sindromas, kuris ilgalaikėje perspektyvoje komplikuoja mitybos užtikrinimą ir gali lemti papildomas metaboliškas problemas bei augimo sulėtėjimą.

**Distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas** – tai išmatų sukeltas ūminis dalinis arba visiškas terminalinės klubinės ir aklosios žarnos nepraeinamumas. Distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas pasireiškia nuo 10 iki 47 proc. CF sergančių pacientų. Daugumą atvejų sudaro paauglių ir jaunų suaugusių pacientų grupė, tačiau sindromas gali pasireikšti ir vaikams. Distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromo rizikos veiksniai: „sunkus“ CF genotipas (pvz., F508del), kasos nepakankamumas, prastai kontroliuojama riebalų malabsorbcija, dehidratacija. Sindromas gali būti pasikartojantis.

Distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromą sukelia žarnyne susikaupusios klampios gleivės ir fekalinės masės, visiškai arba iš dalies užkemšančios plonosios žarnos spindį, dažniausiai ileocekalinėje srityje. Tai siejama su sutrikusia žarnyno motorika ir jonų sekrecija. Netinkamas kasos fermentų vartojimas arba dozavimas gali padidinti distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromo riziką. Steatorėja gali sulėtinti žarnyno motoriką ir pakeisti turinio klampumą, lemti turinio užsistovėjimą ir masių formavimąsi.

Įprastai pacientams pasireiškia vidurių užkietėjimas, tačiau gali būti ir viduriavimas arba normalios konsistencijos išmatos. Simptomai gali atsirasti ūmiai arba protarpiaus, bet laikui bėgant dažniausiai progresuoja. Visiškos obstrukcijos atveju gali pasireikšti tulžies priemaišų turintis vėmimas. Palpuojant pilvą dažnai apčiuopiamos išmatų masės klubinės ir aklosios žarnos srityje.

CF sergantiems pacientams distalinės žarnyno dalies obstrukcijos sindromas diagnozuojamas esant klasikinei triadai:

- pilvo skausmas ir pūtimas;
- išmatų masės pilvo dešiniajame apatiniame kvadrante;
- pilvo apžvalginėje rentgenogramoje matomas išmatų susikauptimas distalinėje plonosios žarnos ir dešinėje gaubtinės žarnos dalyje, oro-skysčio paviršiai plonojoje žarnoje, plonosios žarnos išsiplėtimas.

Papildomai diagnozei patikslinti gali būti atliekamas ultragarsinis pilvo organų tyrimas, pilvo kompiuterinė tomografija.

Gydymas priklauso nuo ligos sunkumo. Anksti diagnozavus, dažniausiai pakanka medikamentinio gydymo: skysčių ir elektrolitų pusiausvyros korekcija; pacientams, kurie nevemia ir toleruoja skysčius, gali būti taikomas nazogastrinis lavažas; netoleruojantiems skysčių arba vemiantiesiems – klizmos. Per burną arba pro nazogastrinį zondą skiriami vidurius laisvinantys vaistai, hiperosmosinės kontrastinės klizmos. Chirurginis gydymas taikomas, jei klizmos neveiksmingos ir (arba) yra pilvaplėvės dirginimo simptomų: atliekama cekostomija su žarnyno turinio pašalinimu ranka.

## **Gastroezofaginio refliuksio liga**

CF sergantys pacientai gastroezofaginio refliuksio liga (GERL) serga dažniau, palyginti su bendrąja populiacija. Tyrimai rodo, kad GERL, išprovokuojanti įvairius simptomus, paprastai nustatoma 30–40 proc. CF sergančių asmenų, o besimptomė GERL – iki 90 proc. pacientų, sergančių sunkia plaučių liga.

Pagrindinis mechanizmas, sukeliantis GERL CF sergantiems pacientams, yra dažnas apatinio stemplės sfinkterio atsipalaidavimas. Keletas kitų mechanizmų taip pat gali prisidėti prie GERL atsiradimo:

- padidėjęs intraabdominalinis ir intratorakalinis spaudimas dėl lėtinio kosulio arba švokštimo;
- sumažėjęs apatinio stemplės sfinkterio tonusas;
- susilpnėjusi stemplės motorika;
- padidėjęs skrandžio rūgštingumas ir sutrikęs rūgšties pasišalinimas iš stemplės su seilėmis;
- uždelstas skrandžio ištuštinimas;
- kai kurios pozicinio drenažo padėty (žemyn galva);
- zondinis maitinimas.

GERL būdingas rėmuo ir atsirūgimai rūgščiu arba karčiu turiniu du kartus per savaitę ar dažniau. Esami klinikiniai požymiai ir instrumentiniai tyrimai (24 val. intrastemplinis pH matavimas, stemplės endoskopija, elektrinis impedansas) padeda patvirtinti GERL diagnozę. Vaikams GERL dažniausiai nustatoma pagal klinikinius simptomus ir simptomų sumažėjimą, pradėjus vartoti rūgštingumą slopinančius vaistus.

GERL gydymo principai CF sergantiems pacientams yra panašūs, kaip ir sveikų asmenų. Gydant patariama gulėti ant kairiojo šono pakeltu galvūgaliu, skirti dietą, vartoti skrandžio rūgštingumą mažinančius vaistus – protonų siurblio inhibitorius (pvz., omeprazolis, esomeprazolis, pantoprazolis).

Krūtinės ląstos fizioterapija turėtų būti atliekama prieš valgį, nes kineziterapija esant pilnam skrandžiui skatina refliekso atsiradimą. Jeigu įmanoma, reikia vengti padėties žemyn galva.

Gydant GERL, mitybos pokyčiai CF sergantiems pacientams turi ribotą reikšmę. Nors riebalų gausi dieta gali prisidėti prie GERL, nes sulėtina skrandžio ištuštinimą, tačiau didesnio kalorijų kiekio nauda CF sergančiam pacientui dažniausiai yra didesnė už galimą neigiamą poveikį reflieksoi. Patartina riboti kofeino ir gazuotų gėrimų, citrusinių vaisių, pomidorų padažų, aštraus maisto arba kitų produktų, kurie sustiprina GERL simptomus, vartojimą.

Sergant CF, protonų siurblio inhibitorius galima skirti rėmeniui ir pepsiniams refliekso simptomams gydyti bei normalizuoti žarnyno pH, bandant pagerinti pakaitinės kasos fermentų terapijos veiksmingumą. Įprasta gydymo trukmė – 6–8 sav., kartais ilgesnė.

Chirurginis gydymas gali būti taikomas pacientams, kuriems pasireiškia GERL komplikacijos: erozinis ezofagitas, stemplės susiaurėjimas, nepakankamas vystymasis arba nekontroliuojama kvėpavimo takų liga, kuri, tikėtina, yra susijusi su GERL ir atspari medikamentiniam gydymui. Vis dėlto priešrefliekso operacijos rezultatai CF sergantiems asmenims nėra pakankamai geri. Po fundoplikacijos beveik 50 proc. pacientų išlieka nuolatiniai simptomai, o plaučių funkcijos pagerėjimas paprastai būna nereikšmingas.

## **Navikiniai susirgimai**

Dėl nuosekliai gerėjančios gydymo priežiūros, ypač pradėjus skirti CFTR modulatorius, pacientų, sergančių CF, tikėtina gyvenimo trukmė nuolat ilgėja. Dėl to šiai pacientų grupei vis dažniau diagnozuojamos ligos, kurios anksčiau būdavo retos dėl ankstyvos mirties nuo kvėpavimo nepakankamumo arba sunkių infekcijų sukeltų komplikacijų. Tarp naujų iššūkių išryškėja ir piktybinės ligos – ypač virškinimo trakto navikai.

Epidemiologiniai tyrimai rodo, kad CF sergantiems pacientams piktybinių virškinimo trakto navikų rizika yra reikšmingai didesnė nei bendrojoje populiacijoje:

- storosios ir tiesiosios žarnos vėžio rizika – apie 6 kartus didesnė;
- stemplės vėžio rizika – apie 3 kartus didesnė;
- plonosios žarnos navikų rizika – apie 20–30 kartų didesnė, nors absoliutus sergamumo dažnis išlieka mažas;
- tulžies latakų ir kepenų vėžio rizika – apie 1,5–2 kartus didesnė;
- kasos vėžio rizika – apie 5–10 kartų didesnė.

Padidėjusi onkologinių ligų rizika CF sergantiems pacientams aiškinama keliomis tarpusavyje sąveikaujančiomis patofiziologinėmis grandimis:

- lėtinis uždegimas virškinamajame trakte – tirštas sekretas nuolat dirgina gleivinę, o lėtinė bakterinė kolonizacija palaido uždegiminę reakciją. Dėl to kaupiasi uždegimo mediatoriai (pvz., IL-6, IL-8), kurie sukelia epitelinių ląstelių proliferacijos sutrikimus ir skatina genetines mutacijas;
- CFTR baltymo galima navikų supresoriaus reikšmė – CFTR baltymas dalyvauja epitelinių ląstelių homeostazėje per jonų pernašą ir signalų perdavimą. Jo funkcijos sutrikimas gali sutrikdyti proliferacijos ir apoptozės pusiausvyrą, skatindamas kancerogenezę (ypač storosios žarnos epitelyje);
- žarnyno mikrobiotos disbiozė – keičiasi žarnyno metabolitų profilis: daugėja prokancerogeninių medžiagų (pvz., antrinės tulžies rūgštys), mažėja apsauginių trumposios grandinės riebalų rūgščių (pvz., butirato) gamyba;
- CFTR geno mutacijų ir navikų genetinių polimorfizmų sąveika, kuri spartina navikų vystymąsi;
- imunosupresija po transplantacijos – didėja tiek virusinių etiologijų sukeltų navikų (pvz., Epšteino-Baro limfomos, žmogaus papilomos viruso vadinamosios karcinomos), tiek odos ir virškinimo trakto navikų rizika.

Tiesioginių įrodymų, kad CFTR modulatoriai mažina arba didina vėžio riziką, kol kas nėra. Teoriškai modulatoriai gali sumažinti lėtinį uždegimą, pagerinti žarnyno mikrobiotos pusiausvyrą, taip mažindami vėžio riziką.

Prevencijos ir ankstyvos diagnostikos rekomendacijos:

- Kolorektalinio vėžio patikra:
  - CF be transplantacijos – pradėti kolonoskopiją nuo 40 metų;
  - po transplantacijos – pradėti 2–5 m. po operacijos, nepriklausomai nuo amžiaus;
  - intervalai – kas 5 m. be transplantacijos, kas 1–3 m. po transplantacijos.
- Hepatobiliarinės sistemos stebėseną:
  - kepenų funkcijos tyrimai 1–2 kartus per metus;
  - pilvo echoskopija kasmet;
  - ciroze sergantiems asmenims – ultragarsas ir alfa fetoproteino tyrimas kas 6 mėn.;
  - vakcinacija nuo hepatito B – mažina hepatoceliulinės karcinomos riziką.

Būtina informuoti pacientus apie padidėjusią riziką ir simptomus, galinčius reikšti onkologinę ligą. Svarbi gyvenimo būdo korekcija – sveika mityba, mažesnis raudonos mėsos, pakankamas skaidulų vartojimas, rūkymo ir perteklinio alkoholio vartojimo vengimas.

## Kitų organų pažeidimas

### Viršutinių kvėpavimo takų pažeidimas

Sergant CF pagrindinė viršutinių kvėpavimo takų liga yra lėtinis rinosinusitas su arba be nosies polipozės. Kartais šią būklę vadina sinonazaline liga arba, pabrėžiant kitokią patogenezę nei įprastas lėtinis rinosinusitas, – su CF susijusiu lėtiniu rinosinusitu. Tai dažnas CF sergančių pacientų sutrikimas. Uždegiminiai gleivinės pokyčiai

ir tiršta sekrecija lemia sinusų angų užsikimšimą, dar didesnį mukociliarinės funkcijos sutrikdymą. Uždegiminiai procesai ir dėl jų vykstanti gleivinės remodeliacija skatina nosies polipų formavimąsi. Pastarieji nustatomi iki 86 proc. CF sergančių pacientų, o jų paplitimas didėja su amžiumi.

Lėtinio rinosinusito su arba be nosies polipozės diagnostika pagrįsta klinikiniais simptomais. Pastebėta, kad CF sergantieji dažnai delsia kreiptis pagalbos, nepakankamai įvertindami juntamus simptomus. Didelė reikšmė tenka klausimynams, kurie padeda objektyviau įvertinti situaciją. Lietuvoje dažniausiai vartojamas SNOT-22 (angl. *Sino-Nasal Outcome Test-22*), vaikams labiau pritaikytas SNOT-5 (angl. *Sinonasal Outcome Test-5*), tačiau jo naudojimas ribotas. Klausimynai padeda įvertinti simptomų spektrą, gyvenimo kokybę ir jos pokyčius.

Lėtinio rinosinusito diagnostikos kriterijai:

1. Nosies ir prienosinių ančių uždegimas, trunkantis ilgiau nei 12 sav., pasireiškiantis mažiausiai dviem arba daugiau simptomų:
  - nosies užsikimšimas arba obstrukcija;
  - nosies išskyros;
  - veido skausmas arba spaudimo jausmas;
  - uoslės sutrikimas arba praradimas.
2. Bent vienas objektyvus radinys:
  - nosies polipai;
  - gleivingos ir pūlingos išskyros;
  - gleivinės edema arba obstrukcija;
  - struktūriniai gleivinės pokyčiai.

Papildomos informacijos suteikia nosies endoskopija (rinoskopija), kurios metu dažniausiai abipus matomi nosies polipai ir tirštos išskyros. Sudėtingesni ligos atvejai dažniau pasitaiko esant I–III klasės CFTR geno mutacijoms. Iš vaizdinių tyrimų, padedančių tiksliau įvertinti pokyčius, naudojamas kompiuterinės tomografijos tyrimas. Siekiant sumažinti radiacinį poveikį, vaikams šis tyrimas atliekamas

tik prieš chirurginį gydymą, nes, vertinant vien ligos eigą, dažniausiai klinikinio sprendimo jis nekeičia.

Klinikinėje praktikoje pastebėta, kad sinonazalinių simptomų pasireiškimas arba paūmėjimas prieš plaučių paūmėjimą gali reikšti bakterijų plitimą iš viršutinių į apatinius kvėpavimo takus. Tyrimų duomenys patvirtina, kad plaučių ir nosies ančių sekreto pasėliuose nustatomos tos pačios bakterijų rūšys. Prienosiniai sinusai veikia kaip bakterijų rezervuaras, todėl sinonazalinių infekcijų kontrolė yra esminė gydant CF. Prienosinių sinusų punktato pasėlis atliekamas tik pasireiškus komplikacijoms, o nosiaryklės sekreto arba skreplių pasėliai netinka sukėlėjams identifikuoti ir jų jautrumui nustatyti.

Pagrindiniai gydymo principai:

- mažinti gleivinės uždegiminius pokyčius;
- atkurti sinusų ventilaciją ir drenažą;
- pagerinti gyvenimo kokybę;
- išvengti ligos atkryčių.

Lėtiniam rinosinusitui be nosies polipozės gydyti skiriami intranazaliniai gliukokortikoidai (pvz., mometazonas, flutikazonas, budezonidas), kurie mažina gleivinės edemą, sekreciją ir uždegimą. Nosies plovimas izotoniniu arba hipertonišku tirpalu padeda pašalinti sekretą, palengvina vietiškai skiriamų vaistų poveikį. Antibiotikai skiriami tik paūmėjimo metu, esant infekcijos požymiams, dažniausiai 2–3 sav. kursu, pagal pasėlio rezultatus (pvz., amoksicilinas su klavulano rūgštimi, doksiciklinas, makrolidai). Tam tikrais atvejais skiriamas trumpas sisteminių gliukokortikoidų kursas (5–14 d.), dažniausiai esant sunkiam paūmėjimui, stipriai išreikštam uždegimui arba prieš operaciją.

Sergant lėtiniu rinosinusitu su nosies polipoze gydymas panašus, tačiau dažniausiai skiriamas ilgalaikis intranazalinių gliukokortikoidų kursas, dėl kurio polipai gali regresuoti arba sumažėti. Išlieka svarbūs nosies plovimai, kurie gerina sekretų pašalinimą ir sudaro palankesnes sąlygas gliukokortikoidams veikti. Antibiotikai skiriami tik bakterinės infekcijos atveju. Jei medikamentinis gydymas

neveiksmingas 12 sav. arba ilgiau, sprendžiama dėl endoskopinės sinusų operacijos, kurios tikslas – pašalinti polipus ir atkurti ventilaciją bei drenažą. Po operacijos būtinas palaikomasis intranazaliųjų gliukokortikoidų gydymas, nosies plovimai ir regulairi endoskopinė kontrolė. Rekomenduojama vengti alergenų, kitų aplinkos dirgiklių ir nerūkyti.

Sunkiais atvejais gali būti svarstoma dėl biologinių vaistų skyrimo (pvz., mepolizumabas, omalizumabas), esant eozinofiliniam, T2 tipo uždegimui. Šie vaistai mažina polipų tūrį, uždegimą ir pagerina kvėpavimą.

Infekcinį rinosinusitą gali lydėti stiprus veido skausmas. Jam malšinti skiriami NVNU; jei jie nepakankami – kiti analgetikai. Vietiniai arba sisteminiai gliukokortikoidai gali būti skiriami tik neinfekcinio uždegimo atvejais. Chirurginio gydymo nereikėtų atidėlioti, jei nuolatinės sinusų infekcijos lemia dažnus plaučių paūmėjimus.

## **Su cistine fibroze susijęs diabetas**

Su CF susijęs diabetas yra viena iš galimų komplikacijų sergant CF. Jo rizika didėja esant sunkesnę ligos eigą lemiančiam genotipui, moteriškajai lyčiai, egzokrininės kasos funkcijos nepakankamumui, nustatytai su CF susijusiai kepenų ligai, raidos anomalijoms, taip pat šeiminei 2 tipo cukrinio diabeto anamnezei. Papildomais rizikos veiksniais laikomas gydymas gliukokortikoidais arba imunosupresantais. Su amžiumi šio diabeto rizika didėja – apie 20 proc. CF sergančių paauglių ir net iki 50 proc. suaugusiųjų serga su CF susijusiu diabetu.

Su CF susijęs diabetas turi tiek 1, tiek 2 tipo cukriniam diabetui būdingų savybių, tačiau jo negalima priskirti nė vienam iš minėtų tipų. Pagrindinis patologinis mechanizmas yra insulino stygius, dažniausiai pasireiškiantis kaip laipsniškai blogėjanti insulino sekrecija, nors gali atsirasti ir atsparumas insulinui. Su CF susijusio diabeto

atveju dažnai stebima ir blogesnė plaučių funkcija, prastesnė mitybos būklė bei dažnesnės apatinių kvėpavimo takų infekcijos.

Pradiniai su CF susijusio diabeto simptomai dažnai būna subtilūs. Svorio kritimas arba gebėjimo priaugti svorio stygius, be aiškių priežasčių blogėjanti plaučių funkcija ir nuovargis gali pasireikšti tiek CF, tiek su CF susijusio diabeto atveju. Klasikiniai diabeto simptomai, tokie kaip poliurija ir polidipsija, atsiranda tik vėliau, o ketoacidozė šios ligos atveju paprastai nebūdinga. Diagnozė atliekama gliukozės tolerancijos testu, vaikams naudojant 1,75 g/kg gliukozės krūvį (ne daugiau kaip 75 g), suaugusiesiems – 75 g, matuojant gliukozės kiekį prieš krūvį, po 1 ir 2 val. Alternatyva – trijų taškų gliukozės tyrimas. Ankstyviausias ir jautriausias rodmuo yra padidėjęs gliukozės kiekis po valgio, o padidėjimas nevalgius laikomas vėlyvu požymiu. Liga diagnozuojama nustatčius patologinius dviejų gliukozės tolerancijos tyrimų rodmenis arba vieno patologinio tyrimo rodmenis kartu su būdingais klinikiniais simptomais, pvz., polidipsija arba poliurija (15 lentelė). Glikozurija, nustatoma atliekant paprastą šlapimo tyrimą, laikoma vėlyvu požymiu. Rekomenduojama gliukozės tolerancijos testą atlikti kasmet, pradedant nuo 10 metų amžiaus, ypač pacientams, kurių mitybos būklė ir plaučių funkcija blogėja, arba nustatytas kasos nepakankamumas. Tyrimo nereikėtų atlikti CF paūmėjimo metu, nes dėl trumpalaikio atsparumo insulinui gali būti gauti klaidingai teigiami rezultatai. Hospitalizuotiems pacientams, gydomiems į veną skiriamais antibiotikais arba sisteminiais gliukokortikoidais, rekomenduojama pirmąsias 48 val. gliukozės kiekį stebėti nevalgius ir praėjus 2 val. nuo valgio. Pacientams, maitinamiems per gastrostomą, gliukozę rekomenduojama matuoti maitinimo metu ir po maitinimo pradžios, vėliau – kartoti kas mėnesį. Nėščiųjų diabetas tikrinamas 12–16 ir 24–28 nėštumo savaitę, atliekant 75 g geriamosios gliukozės toleravimo testą su gliukozės matavimais prieš testą, po 1 ir po 2 val. Jei nustatomas nėščiųjų diabetas, testas kartojamas praėjus 6–12 sav. po gimdymo.

**15 lentelė. Angliavandenių apykaitos sutrikimas ir gliukemijos rodikliai**

<b>Kategorija</b>	<b>Gliukozės kiekis plazmoje, nevalgius, prieš tyrimą</b>	<b>Gliukozės kiekis plazmoje, praėjus 2 val. po 75 g gliukozės suvartojimo</b>	<b>Komentaras</b>
Normali gliukozės tolerancija	< 6,1 mmol/l	< 7,8 mmol/l	
Gliukozės sutrikimas nevalgius	6,1–6,9	< 7,8 mmol/l	Klinikinis poveikis neaiškus, tačiau, tyrimų duomenimis, diabeto rizika padidėjusi
Gliukozės tolerancijos sutrikimas	< 6,1 mmol/l	7,8–11,1 mmol/l	
Su CF susijęs diabetas be gliukozės kiekio kraujyje padidėjimo nevalgius	< 7,0 mmol/l	≥ 11,1 mmol/l	Padidėjęs sergamumas ir mirštamumas
Su CF susijęs diabetas su gliukozės kiekio kraujyje padidėjimu nevalgius	≥ 7,0 mmol/l	Geriamosios gliukozės tolerancijos testas nebūtinai	

CF – cistinė fibrozė.

Pagrindinis gydymo tikslas – palaikyti normalų arba beveik normalų gliukozės kiekį kraujyje. Su CF susijęs diabetas gydomas insulinu. Klinikinio stabilumo sąlygomis insulino paros dozė paprastai svyruoja nuo 0,5 iki 0,8 vienetų/kg, tačiau ją koreguoti reikia iki didžiausios saugios paciento toleruojamos dozės, siekiant išvengti katabolinio poveikio, nesukeliant hipoglikemijos. Esant CF paūmėjimui arba kitoms ūminėms gretutinėms būklėms, gali prireikti didesnių insulino dozių.

Gliukozės kiekis kraujyje turi būti stebimas nuolat – tam tikrais intervalais arba nepertraukiamai, priklausomai nuo klinikinės situacijos, bet ne mažiau nei tris kartus per parą, jei nėra nuolatinės stebėsenos prietaiso. Serijiniai gliukozės vertinimai leidžia koreguoti trumpo veikimo insulino dozes arba, ilgainiui, keisti bazinio insulino dozę. Galimi metodai apima kapiliarinį ir veninį kraują, taip pat nuolatinius gliukozės stebėsenos prietaisus. Ilgalaikio gydymo veiksmingumas vertinamas gliukuoto hemoglobino (HbA1c) tyrimu,

siekiant, kad jo kiekis neviršytų 7,0 proc. Reguliariai HbA1c turėtų būti tikrinamas kas 3 mėn., o pacientus, kurių HbA1c siekia arba viršija 8,5 proc. ar po 6 mėn. gydymo viršija 7,0 proc., rekomenduojama konsultuoti gydytojui endokrinologui. Reikia atkreipti dėmesį, kad HbA1c neturi diagnostinės vertės kaip atrankinis tyrimas dėl galimo su CF susijusio diabeto.

Ne mažiau svarbi sveika, subalansuota mityba bei individualizuotas gydymo ir stebėsenos planas, padedantis pacientui atlikti savi-kontrolę ir koreguoti gydymą. Kalorijos sergant su CF susijusiu diabetu neribojamos, išskyrus aukšto laipsnio nutukimo atvejus arba neįprastai spartų svorio didėjimą, kuris dažniau pasireiškia pacien-tams, vartojantiems CFTR moduliatorius. Fizinis aktyvumas taip pat yra būtinas, rekomenduojama vidutinio intensyvumo aerobinė veikla bent 150 min./sav.

Mikrokraujagyslinės ir makrokraujagyslinės komplikacijos, būdingos 1 ir 2 tipo cukriniam diabetui, gali pasireikšti ir sergant su CF susijusiu diabetu, tačiau rečiau. Labai svarbi laiku atliekama di-agnostika ir skiriamas adekvatus gydymas. Arterinis kraujospūdis turėtų būti matuojamas kiekvieno vizito metu, o mikrokraujagysli-nių komplikacijų tyrimai – kasmet, pradedant penktais metais nuo su CF susijusio diabeto nustatymo. Kasmet rekomenduojama tirti lipidų profilį.

Pacientai, sergantys su CF susijusiu diabetu, turėtų reguliariai lankytis pas prižiūrintį gydytoją pulmonologą ir gydytoją endokri-nologą, pageidautina kas 3 mėn., siekiant užtikrinti stabilią plaučių būklę ir gliukozės kontrolę.

## **Nutukimas**

Tradiciškai pacientams, sergantiems CF, būdinga lėtinė nepakan-kamos mitybos būklė, kurią lemia riebalų ir kitų maistinių medžia-gų malabsorbcija, padidėjęs energijos poreikis bei nuolatinės lėtinės

plaučių infekcijos. Dėl šių priežasčių daugelį metų CF sergantiems pacientams rekomenduota itin kaloringa dieta, siekiant palaikyti tinkamą kūno svorį ir plaučių funkciją.

Klinikinėje praktikoje pradėjus taikyti CFTR modulatorius, iš esmės pasikeitė CF eiga. Šie vaistai pagerina CFTR baltymo funkciją, stabilizuoja plaučių būklę ir reikšmingai pagerina virškinimo sistemos funkcijas. Pagerėja kasos egzokrininė veikla, sumažėja steatorėja, padidėja maistinių medžiagų pasisavinimas. Be to, pagerėjus plaučių funkcijai sumažėja kvėpavimo darbas, todėl mažėja ir bendras organizmo energijos poreikis.

Nepaisant šių pokyčių, daugeliui pacientų taikomas ankstesnis mitybos modelis, pagrįstas itin kaloringa dieta („daug kalorijų bet kokia forma“), neatsižvelgiant į sumažėjusį energijos poreikį. Be to, manoma, kad CFTR modulatoriai gali turėti įtakos metaboliniam reguliavimui: pagerėjus ląstelių jonų pusiausvyrai, gali keistis apetitą ir sotumo jausmą reguliuojančių hormonų veikla. Dėl šių priežasčių nemaža dalis pacientų pradeda reikšmingai priaugti svorio jau per pirmuosius 6–12 mėn. nuo gydymo pradžios.

Tyrimų duomenimis, nuoseklus KMI didėjimas po CFTR moduliatorių paskyrimo vidutiniškai siekia apie 1–2 kg/m<sup>2</sup> per pirmuosius gydymo metus. Dalis pacientų iš nepakankamo svorio būklės pereina į normalų kūno svorį, tačiau daliai jų nustatomas antsvoris arba net nutukimas. Pastebima, kad svorio prieaugis dažniausiai susijęs su riebalinės masės didėjimu, o ne su raumenų masės augimu. Taip CF populiacijoje išryškėja nauja problema – didėjanti nutukimo ir su juo susijusių metabolinių sutrikimų rizika. Nutukimas didina širdies ir kraujagyslių sistemos ligų, 2 tipo cukrinio diabeto, dislipidemijos bei kitų metabolinio sindromo komponentų riziką. Tai iš esmės keičia CF mitybos priežiūros paradigmas – nuo universaliai taikytos labai kaloringos dietos pereinama prie individualizuoto, subalansuoto mitybos plano, atsižvelgiant į realų paciento energijos poreikį. Pacientams, vartojantiems CFTR modulatorius, rekomenduojama:

- reguliariai stebėti antropometrinius rodiklius – reguliariai vertinti KMI, liemens apimtį ir kūno sudėties pokyčius;
- koreguoti mitybą: pereiti nuo visiems taikomos itin kaloringos dietos prie sveikos, subalansuotos mitybos. Rekomenduojama:
  - baltymai – 20 proc. dienos energijos (1,2–1,5 g/kg kūno svorio per parą);
  - riebalai – 25–35 proc. dienos energijos, pirmenybę teikiant nesočiųjų riebalų šaltiniams;
  - angliavandeniai – 45–55 proc. dienos energijos, ypač vartojant mažo glikeminio indekso produktus.
- vertinti angliavandenių apykaitą: reguliariai stebėti gliukozės toleranciją ir HbA1c. Nors kai kuriems pacientams dėl sumažėjusio uždegimo gali pagerėti gliukozės tolerancija, kitiems dėl svorio didėjimo gali pasireikšti didesnis atsparumas insulinui ir išlikti arba didėti su CF susijusio diabeto rizika;
- stebėti lipidų profilį: daliai pacientų per 6–12 mėn. pastebimas trigliceridų, bendrojo cholesterolio ir mažo tankio lipoproteinų kiekio padidėjimas;
- vertinti vitaminų ir mineralų pusiausvyrą: pagerėjus riebaluose tirpių vitaminų (A, D, E, K) absorbcijai, kai kuriems pacientams gali sumažėti papildų poreikis. Per didelės dozės gali sukelti hipervitaminozę, ypač vitamino A. Taip pat dažnai pagerėja kalcio ir fosforo pusiausvyrą;
- skatinti fizinį aktyvumą: rekomenduojama derinti aerobinį ir jėgos fizinį krūvį, siekiant palaikyti arba didinti raumenų masę ir užtikrinti sveiką kūno sudėtį.

Pacientai ir jų šeimos nariai turėtų būti iš anksto informuojami apie galimą svorio priaugį ir jo ilgalaikes pasekmes. Mitybos korekcija CFTR moduliatorių vartojimo metu turi būti individualizuota ir vykdoma glaudžiai bendradarbiaujant su dietologu bei daugiadalyke CF priežiūros komanda.

## Su cistine fibroze susijusi kaulų liga

Su CF susijusi kaulų liga yra viena dažniausių CF komplikacijų. Įvairių tyrimų duomenimis, osteoporozė serga nuo 20 iki 35 proc. CF sergančiųjų. Kaulų sutrikimai pasireiškia dėl daugelio veiksnių sąveikos, įskaitant nepakankamą riebaluose tirpių vitaminų įsisavinimą, prastą mitybos būklę, fizinio aktyvumo stygių, gliukokortikoidų vartojimą, vėlyvą brendimą, protarpinį hipogonadizmą, dažniausiai susijusį su lėtiniu uždegiminiu procesu, ir ilgalaikius lėtinius plaučių uždegimus. Kaulų sveikatai ypač svarbus teigiama kalcio pusiausvyra, o nepriklausomu rizikos veiksniu laikomas ir su CF susijęs diabetas, nes insulino stygius bei sutrikusi anabolinių medžiagų apykaita gali skatinti KMT mažėjimą. Profilaktika, ankstyva diagnostika ir tinkamas gydymas yra būtini siekiant išsaugoti sveikesnius kaulus, sumažinti lūžių riziką ir pagerinti gyvenimo kokybę.

Ši liga dažniausiai pasireiškia kaip osteoporozė, išsivysčiusi sergant CF. Klinikiniai požymiai apima sumažėjusį KMT, mažą kaulinę masę, kaulų trapumą ir dažnesnius lūžius. Liga vystosi laipsniškai, todėl iš pradžių simptomų gali nebūti, o osteoporozė neretai diagnozuojama tik po atsitiktinio lūžio. Progresuojant osteoporozei pacientai gali skųstis juosmens arba kitų kaulų lūžių vietų skausmu, kojų mėšlungiu, gali formuotis kupra, o judrumas gali būti apribotas.

Diagnozė nustatoma matuojant KMT dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetriją (DEXA), įprastai vertinant juosmens stuburo ir šlaunikaulio kaulus. Lietuvoje tyrimas rekomenduojamas visiems sergantiesiems CF nuo 10 metų amžiaus. Vertinami tiek T, tiek Z balai. T balas nustatomas lyginant paciento KMT su vidutiniu jauno ir sveiko suaugusio žmogaus KMT, o Z balas – su to paties amžiaus, lyties ir ūgio žmonių vidurkiu (16 lentelė). Normalus KMT yra toks, kai T balas yra nuo +1 iki -1, osteopenija diagnozuojama T balui esant nuo -1 iki -2,5, o osteoporozė nustatoma, jei T balas yra mažesnis nei -2,5. Jei pakartotiniuose DEXA tyrimuose išlieka mažas KMT, ypač mažesnis nei -2,0, arba patiriami lūžiai, neatitinkantys

traumos sunkumo arba mechanizmo, būtina atlikti išsamų kaulų būklės vertinimą ir siųsti pacientą specialistui konsultuoti. Taip pat svarbu įvertinti galimą antrinę hiperparatirozę arba kitus kalcio apykaitos sutrikimus, matuojant parathormono kiekį kraujyje.

### 16 lentelė. DEXA tyrimo interpretacija

T balo vertė	Rekomendacijos	DEXA kartojimo periodiškumas
T balas $\geq -1,0$	Koreguoti mitybą: - vitamino D papildai; - kalcio papildai; - vitamino K papildai – siekti tikslinio KMI, viršijančio 25 procentilio vaikams ir 22–23 kg/m <sup>2</sup> suaugusiesiems – skatinti fizinį aktyvumą lauke	DEXA kartoti kas penkerius metus
$-1,0 > T \text{ balas} > -2,0$	Koreguoti mitybą Apsvarstyti galimas plaučių ir endokrinines priežastis: - adekvatus plaučių infekcijos gydymas; - jei skiriama, sumažinti gliukokortikoidų dozę; - gydyti, jei yra su CF susijęs diabetas, uždelstas brendimas arba hipogonadizmas; - gydytojo endokrinologo konsultacija; - jei dėl kaulų trapumo įvyko lūžis, pacientas laukia transplantacijos arba KMT sumažėja daugiau nei 3–5 proc. per metus, skirti bisfosfonatus	DEXA kartoti kas 2–4 metus
T balas $\leq -2,0$	Koreguoti mitybą Apsvarstyti galimas plaučių ligos ir endokrinines priežastis Apsvarstyti bifosfonatų, selektyvių estrogenų receptorių moduliatorių, anabolinių vaistinių preparatų skyrimą	DEXA kartoti kasmet

DEXA – dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcija; KMI – kūno masės indeksas; KMT – kaulų mineralinis tankis.

Gydymo pagrindas – pakankamas kalcio ir vitamino D kiekis, atitinkamai ne mažiau nei 1 500 mg kalcio per dieną ir 800 TV vitamino D per dieną, papildant bent 10 min. buvimu saulėje kasdien. Taip pat svarbu užtikrinti pakankamą fosforo, magnio, fluoro ir vitamino K suvartojimą bei siekti optimalaus KMI, viršijančio 25-ąjį procentilį

vaikams arba daugiau nei 22–23 kg/m<sup>2</sup> suaugusiems asmenims. Aktyvus fizinis krūvis lauke yra būtinas, o gydymas vaistais, naudojant osteoklastų funkciją slopinančius preparatus (pvz., bisfosfonatus, selektyvius estrogenų receptorių modulatorius, kalcitoniną) arba anabolinius vaistus (pvz., teriparatidą), pradedamas esant didelei lūžių rizikai (17 lentelė). Dažniausia indikacija yra T balas, mažesnis nei –2,5. Pastebima, kad CFTR moduliatorių vartojimas gali teigiamai veikti KMT, tačiau apibendrintoms išvadoms formuluoti reikalingi tolesni stebėsenos tyrimų duomenys.

**17 lentelė.** Didelė lūžių rizika, kai tikslinga svarstyti dėl su CF susijusios kaulų ligos medikamentinio gydymo

Vaikai ir paaugliai	Jauni suaugusieji	Moterys po menopauzės ir vyresni nei 50 metų vyrai
<p>Stuburo (slankstelio) kompresinis lūžis <i>arba</i> KMT T indeksas neviršija –2,0 <i>ir</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• buvę mažos traumos galūnių lūžiai <i>ir (arba)</i></li> <li>• laukiama arba atlikta plaučių transplantacija <i>ir (arba)</i></li> <li>• sisteminiai gliukokortikoidai, vartojami ilgiau nei 3 mėn.</li> </ul>	<p>Buvusių mažos traumos lūžių anamnezė <i>arba</i> KMT T indeksas neviršija –1,5 <i>ir</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laukiama arba atlikta plaučių transplantacija <i>ir (arba)</i></li> <li>• sisteminiai gliukokortikoidai, vartojami ilgiau nei 3 mėn.</li> </ul> <p>KMT T indeksas neviršija –2,0 <i>ir</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kaulų masės netekimas viršija 4 proc. per metus</li> </ul>	<p>Buvusių lūžių dėl trapių kaulų anamnezė <i>arba</i> KMT T indeksas neviršija –2,5 <i>arba</i> KMT T indeksas yra nuo –1,0 iki –2,4 <i>ir</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FRAX vertinta lūžių rizika viršija konkrečios šalies gydymo ribines reikšmes <i>ir (arba)</i></li> <li>• laukiama arba atlikta plaučių transplantacija</li> </ul>

CF – cistinė fibrozė; KMT – kaulų mineralinis tankis.

Pastaba. Vertinant vaikų DEXA KMT Z indeksus, jie turėtų būti koreguojami pagal ūgio Z indeksą, kad būtų atsižvelgta į žemą ūgį.

Pirmojo pasirinkimo vaistai yra bisfosfonatai, pvz., intraveninė zoledroninė rūgštis, skiriama 1–2 kartus per metus ir tinkama įvairių amžiaus grupių pacientams. Bisfosfonatai padeda išlaikyti arba padidinti KMT, mažina osteoporozės sukeltų lūžių tikimybę, o vartojant

ilgą laiką KMT nuolat didėja. Po 3–5 metų gydymo poveikis gali išlikti 1–2 metus nutraukus vaisto vartojimą dėl jo ilgalaikio kaupimosi kauluose. Gydymo veiksmingumas vertinamas kas 1–2 metus matuojant KMT, o terapija tęsiama, jei KMT per metus padidėja, išlieka nepakitęs arba sumažėja mažiau nei 2 proc. Bisfosfonatų vartojimas gali sukelti nepageidaujamas reakcijas, todėl sprendimas skirti juos turi būti gerai įvertintas, atsižvelgiant į paciento amžių, gretutines ligas ir ilgalaikį gydymo planą.

Prevencinė kaulų sveikatos priežiūra sergant CF apima vitamino D papildų vartojimą ir jo stygiaus korekciją, lytinio brendimo sutrikimų stebėseną ir gydymą, reguliarią fizinę veiklą bei žalingų veiksnių, tokių kaip rūkymas, per didelis alkoholio arba kofeino vartojimas, vengimą. Gliukokortikoidai turėtų būti skiriami mažiausia veiksminga doze.

Kita su kaulais susijusi problema – su CF susijęs artritas, dažniausiai pasireiškiantis vyresniems nei 10 metų pacientams. Serga apie 5–10 proc. CF sergančių pacientų. Klinikiniai požymiai apima sąnarių patinimą, skausmą, dažniausiai didesnių sąnarių, pvz., kelių arba alkūnių. Skausmas gali būti intensyvus, apriboti fizinį aktyvumą. Su CF susijusio artrito simptomai paprastai trunka trumpiau nei savaitę; ilgesnė simptomų trukmė turėtų paskatinti ieškoti alternatyvių priežasčių. Paūmėjimus gali lydėti karščiavimas arba išbėrimas, tačiau tarp epizodų simptomų paprastai nebūna, o rentgenogramose pokyčių nerandama. Gydymas apima NVNU, tokius kaip ibuprofenas, retesniais atvejais – gliukokortikoidus, o šilti kompresai gali padėti sumažinti skausmą ir patinimą. Skausmingiems sąnariams svarbu suteikti ramybę ir vengti papildomo krūvio.

## **Nerimas ir depresija**

Nustatyta, kad nerimo ir depresijos simptomai sergant CF pasireiškia dažniau nei bendrojoje populiacijoje ir, remiantis skirtingų

šaltinių duomenimis, nustatomi 13–33 proc. sergančiųjų. Šių sutrikimų paplitimas didėja su amžiumi. Vertinant CF sergančiųjų populiaciją, nerimas nustatomas dažniau nei depresija. Be to, gali būti diagnozuojami ir kiti su psichikos sveikata susiję sutrikimai, todėl itin svarbu rūpintis ne tik fizine, bet ir psichikos sveikata. Sergant lėtinėmis ligomis, psichikos sveikatos sutrikimai gali sunkinti ligos eigą, bloginti gydymo režimo laikymąsi ir lemti papildomas problemas, susijusias su ligos valdymu bei pacientų priežiūra.

Nuo nerimo, depresijos arba kitų psichikos sveikatos sutrikimų gali kentėti ne tik pats CF sergantis, bet ir jo šeimos nariai, globėjai bei artimieji. Ne mažiau svarbu užtikrinti visapusišką psichologinę ir emocinę pagalbą ir paciento artimiesiems.

Nerimas yra natūrali emocinė reakcija, kuri gali atsirasti ir išnykti reaguojant į baimes arba rūpesčius. Tam tikrais gyvenimo etapais normalu jaustis prislėgtam arba nerimastingam. Sergant CF, nerimas dažniausiai pasireiškia baime dėl kvėpavimo nepakankamumo, ligos progresavimo, infekcijų rizikos, kontrolės praradimo ar ateities neapibrėžtumo. Visgi kai nerimas nepraeina, laikui bėgant stiprėja ir ima trukdyti kasdieniui veiklai, socialiniam gyvenimui arba gydymo laikymuisi, reikėtų įtarti nerimo sutrikimą.

Depresija neigiamai veikia emocijas, mąstymą ir elgesį. Skirtingai nuo trumpalaikio liūdesio arba prislėgtos nuotaikos, klinikinė depresija gali tęstis savaites, mėnesius ar net metus, ypač jei nėra tinkamai gydoma. Depresija sergantis asmenys dažnai jaučia beviltiškumą, energijos stygių, praranda susidomėjimą veiklomis, kurios anksčiau teikė malonumą, taip pat gali patirti miego ir valgymo sutrikimų.

Tiek nerimas, tiek depresija yra susiję su prastesniu gydymo režimo laikymusi, dažnesniais ligos paūmėjimais, sunkesne ligos eiga bei blogesne su sveikata susijusia gyvenimo kokybe.

Atsižvelgiant į didelį nerimo ir depresijos paplitimą CF populiacijoje, rekomenduojama kasmet atlikti atrankinę patikrą naudojant validuotas vertinimo priemones, tokias kaip GAD-7 (2 pav.)

ir PHQ-9 (3 pav.). GAD-7 skirtas nerimo simptomams vertinti, o PHQ-9 – depresijos simptomams nustatyti ir jų sunkumui įvertinti.

Bendras GAD-7 suminis balas gali svyruoti nuo 0 iki 21, didesnis balas rodo didesnę nerimo sunkumą. Suminiai balai 5, 10 ir 15 atitinkamai vertinami kaip lengvi, vidutinio sunkumo ir sunkūs nerimo simptomai. Pagal PHQ-9 surinktų balų sumą depresijos simptomų sunkumas vertinamas taip: 0–4 balai – minimalūs simptomai, 5–9 – lengvi, 10–14 – vidutiniai, 15–19 – sunkūs, 20–27 – labai sunkūs depresijos simptomai. Atsižvelgiant į gautus rezultatus ir klinikinį vaizdą, pacientams, kuriems nustatomi reikšmingi nerimo arba depresijos simptomai, rekomenduojama psichologo konsultacija, siuntimas gydytojo psichiatrui konsultuoti ir gydyti bei (arba) kognityvinė elgesio terapija.

Negydomi nerimo sutrikimai ir depresija gali neigiamai paveikti tiek fizinę, tiek emocinę sveikatą, apsunkinti paciento gebėjimą rūpintis savimi ir sumažinti artimųjų galimybes tinkamai pasirūpinti sergančiuoju. Siekiant užkirsti kelią nerimo ir depresijos vystymuisi arba progresavimui, būtinas glaudus paciento, jo artimųjų ir sveikatos priežiūros specialistų komandos bendradarbiavimas. Svarbu pacientui ir jo artimiesiems suteikti aiškią, suprantamą ir pakankamą informaciją apie ligos eigą, priežiūros principus, nerimo ir depresijos simptomų atpažinimą bei galimus tyrimų ir gydymo kelius.

Reikšmingas ir sveiko gyvenimo būdo palaikymas: reguliarius fizinis aktyvumas, buvimas gryname ore, subalansuota mityba, geri miego įpročiai, žalingų veiksmų vengimas, užsiėmimas mėgstama veikla, socialinis bendravimas ir sąmoningas laiko skyrimas poilsiui bei atsipalaidavimui.

Vartojant CFTR modulatorius, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis ir vaistinių preparatų charakteristikų santraukomis, gali pasireikšti depresijos simptomai, įskaitant mintis apie savižudybę arba mėginimą nusižudyti. Pastebėta, kad šie simptomai dažniausiai išryškėja per pirmuosius 3 mėn. nuo gydymo CFTR modulatoriais pradžios, o vaikams – per pirmuosius 2 mėn. Depresijos ir kitų

psichikos sutrikimų rizika yra didesnė pacientams, kuriems anksčiau nustatyti psichikos sveikatos sutrikimai.

Kai kuriais atvejais sumažinus CFTR moduliatorių dozę arba nutraukus gydymą, psichikos sveikatos simptomai susilpnėja arba išnyksta. Pacientus ir jų artimuosius būtina informuoti apie galimą šalutinį poveikį ir įspėti nuolat stebėti, ar neatsiranda prislėgta nuotaika, minčių apie savižudybę, neįprastų elgesio pokyčių, padidėjęs nerimas arba nemiga. Atsiradus šiems simptomams, rekomenduojama nedelsiant kreiptis į gydytoją.

<b>Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites jus kamavo šios problemos?</b> (Norėdami pažymėti savo atsakymą naudokite „✓“)	<b>Visai nekamavo</b>	<b>Keletą dienų</b>	<b>Daugiau nei pusę iš visų dienų</b>	<b>Beveik kiekvieną dieną</b>
1. Nervingumas, nerimastingumas ar didelė įtampa	0	1	2	3
2. Negalėjimas sustabdyti nerimo ar jo kontroliuoti	0	1	2	3
3. Per didelis nerimavimas dėl įvairių dalykų	0	1	2	3
4. Sunkumas atsipakaiduoti	0	1	2	3
5. Buvimas tokiam (-ai) neramiam (-iai), kad net sunku ramiai pasėdėti	0	1	2	3
6. Greitas susierzinimas ar dirglumas	0	1	2	3
7. Baimė, tarsi galėtų nutikti kažkas baisaus	0	1	2	3

**Bendras balas** \_\_\_\_\_ = \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

## **2 pav.** Generalizuoto nerimo sutrikimo skalė (GAD-7)

Šaltinis: <https://e-etika.lt/odemsoob/2022/11/GAD7.pdf>

<b>Kaip dažnai per pastarąsias 2 savaites jus kamavo kurios nors iš šių problemų?</b> (Norėdami pažymėti savo atsakymą naudokite „✓“)	<b>Visai nekamavo</b>	<b>Keletą dienų</b>	<b>Daugiau nei pusę iš visų dienų</b>	<b>Beveik kiekvieną dieną</b>
1. Mažas susidomėjimas ar malonumas atliekant dalykus	0	1	2	3
2. Jautimasis nusiminusiam (-ai), prislėgtam (-ai) ar beviltiškam (-ai)	0	1	2	3
3. Sunkumas užmigti ar išmiegoti, arba per ilgą miegojimą	0	1	2	3
4. Jautimasis pavargusiam (-ai) ar energijos trūkumas	0	1	2	3
5. Prastas apetitas arba persivalgyimas	0	1	2	3
6. Prasta savijauta – pojūtis, kad esate nevykėlis (-ė) arba kad nuvylėte save ar savo šeimą	0	1	2	3
7. Sunkumas susikoncentruoti ties tokiais dalykais, kaip laikraščio skaitymas arba televizoriaus žiūrėjimas	0	1	2	3
8. Judėjimas ar kalbėjimas taip lėtai, kad kiti žmonės galėjo pastebėti? Arba atvirksčiai – buvimas tokiam (-ai) neramiam (-ai) ar nenustygstančiam (-ai), kad judėjote daug daugiau nei įprasta	0	1	2	3
9. Mintys, kad jums būtų geriau būti mirusiam (-ai) arba apie savęs žalojimą kokių nors būdu	0	1	2	3

**Bendra balų suma =**

**Jei pažymėjote kokias nors problemas, kaip šios problemos apsunkino jums galimybes dirbti savo darbą, rūpintis namais ir vaikais arba sutarti su kitais žmonėmis?**

**Visai neapsunkino**



**Šiek tiek apsunkino**



**Labai apsunkino**



**Ypač apsunkino**



### **3 pav. Paciento sveikatos klausimynas (PHQ-9)**

Šaltinis: [https://biological-psychiatry.eu/wp-content/uploads/2019/01/JBPP\\_2018\\_v20\\_No2\\_57-59.pdf](https://biological-psychiatry.eu/wp-content/uploads/2019/01/JBPP_2018_v20_No2_57-59.pdf)

Kita vertus, vis daugėja duomenų, kad gydymas CFTR modulatoriais (pvz., eleksakaftoru, tezakaftoru ir ivakaftoru) gali būti siejama su nerimo ir depresijos simptomų sumažėjimu. Manoma, kad šis teigiamas poveikis susijęs su reikšmingu klinikinės būklės pagerėjimu, sumažėjusiu kvėpavimo diskomfortu, pagerėjusia fizine funkcija ir bendra su sveikata susijusia gyvenimo kokybe.

## **Širdies nepakankamumas**

Sergant CF, pažeidžiamos ne tik kvėpavimo ir virškinimo sistemos, bet ir širdies bei kraujagyslių sistema. Ilgėjant CF sergančiųjų išgyvenamumui, daugėja vidutinio amžiaus pacientų, todėl didėja širdies ir kraujagyslių sistemos ligų dažnis. Be to, sergantieji CF turi daug rizikos veiksnių: didesnis druskos ir riebaus maisto vartojimas, su CF susijęs diabetas, uždegiminiai procesai ir kt. Širdies ir kraujagyslių sistemos ligos atvejai apima iki 30 proc. CF populiacijos. Širdies nepakankamumas nustatomas apie 10 proc. CF sergančiųjų ir dažniausiai pasireiškia kaip dešiniojo skilvelio nepakankamumas, išsivystantis dėl plautinės hipertenzijos bei lėtinio hipoksienio-uždegiminio plaučių pažeidimo. Progresuojant plaučių ligai, didėja dešinės širdies pusės hemodinaminė apkrova ir atsiranda struktūriniai bei funkciniai pokyčiai. Manoma, kad širdies funkciją gali veikti ir sisteminiai uždegiminiai procesai, autonominės nervų sistemos pusiausvyros sutrikimas bei CFTR baltymo raiška miokarde, o tai gali turėti įtakos ir kairiojo skilvelio veiklai.

Kliniškai reikšmingas širdies nepakankamumas paprastai pasireiškia esant pažengusiai CF ir dar labiau greitina paciento sveikatos būklės blogėjimą.

Širdies struktūros ir funkcijos pokyčiai paprastai prasideda anksčiau nei pasireiškia klinikiniai simptomai. Širdies nepakankamumą reikėtų įtarti esant progresuojančiam dusuliui, pastebėjus veninės stazės reiškinius – periferines edemas, stazinius pokyčius plaučiuose,

skysčio kaupimąsi perikarde, pleuroje, pilvo ertmėje, kaklo venų išsiplėtimą, hepatomegaliją, sumažėjus fiziniam pajėgumui, atsiradus tachikardijai (ypač jei nėra anemijos arba elektrolitų pusiausvyros sutrikimo). Kai kurie simptomai gali būti bendriniai ir persidengti su CF paūmėjimo arba ligos progresavimo požymiais, todėl tikslinga sistemingai vertinti širdies funkciją.

Širdies nepakankamumas diagnozuojamas atliekant širdies echokardiografiją, vertinant natriuretinius peptidus (BNP, NT-proBNP). Auksinis standartas struktūriniais ir funkciniais pokyčiams tiksliai įvertinti – širdies magnetinio rezonanso tomografija. Rutiniškai tyrimas neatliekamas, nebent kyla diagnostikos klausimų.

Gydymo pagrindas – CF ligos kontrolė ir širdies nepakankamumo simptomų valdymas. CF ligos kontrolė apima gydymo optimizavimą, įskaitant CFTR moduliatorių skyrimą, infekcijų kontrolę, rizikos veiksnių valdymą, mitybos korekciją, esant hipoksemijai – deguonies terapiją, kuri mažina hipoksinę vazokonstrikciją ir dešiniojo skilvelio apkrovą, plautinės hipertenzijos valdymą. Širdies nepakankamumo gydymo tikslai: pagerinti paciento klinikinę būklę, funkcinį pajėgumą ir gyvenimo kokybę, sumažinti hospitalizacijų ir mirštamumo riziką. Esant simptominiam dešiniojo skilvelio nepakankamumui skiriami diuretikai, ritmo, elektrolitų korekcija, rekomenduojama vengti vazodilatatorių (dėl hipotenzijos rizikos) vartojimo. Esant kairiojo skilvelio nepakankamumui (reti atvejai) – angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai arba angiotenzino receptorių neprilizino inhibitoriai, beta adrenoreceptorių blokatoriai, mineralokortikoidų receptorių antagonistai, natrio ir gliukozės nešiklio-2 inhibitoriai. Priklausomai nuo širdies nepakankamumo sunkumo, gali būti skiriami naudoti specialūs prietaisai – implantuojamieji kardioverteriai defibriliatoriai.

Ankstyvas širdies funkcijos sutrikimo nustatymas ir gydymas gali prailginti CF sergančiųjų išgyvenamumą bei prisidėti prie veiksmingesnio ligos valdymo.

## Druskos netekimo sindromas

CF sergantis asmenys per prakaitą netenka 2–4 kartus daugiau natrio ir chloridų – pagrindinių druską sudarančių komponentų – nei sveiki asmenys. Druska yra būtina normaliai nervų ir raumenų funkcijai, dalyvauja osmosinio slėgio palaikyme, padeda reguliuoti vandens kiekį kraujyje ir audiniuose. Esant sumažėjusiam druskos kiekiui organizme, didėja dehidratacijos rizika. Tinkamam organizmo funkcionavimui užtikrinti itin svarbus pakankamas druskos ir skysčių suvartojimas.

Druskos netekimo sindromas sergant CF yra reikšmingai dažnesnis vaikams, ypač kūdikiams ir mažiems vaikams, palyginti su suaugusiaisiais. Tai susiję su didesniu kūno paviršiaus ploto ir kūno masės santykiu, nebrandžiais kompensaciniais mechanizmais bei ribotu gebėjimu išreikšti troškulį.

Druskos netekimo sindromo neįmanoma nustatyti vien remiantis klinikiniais simptomais. Diagnozė vertinama kompleksiskai, atsižvelgiant į klinikinius požymius ir laboratorinius rodiklius. Druskos netekimo sindromas nėra tapatus hiponatremijai, nors hiponatremija yra viena pagrindinių šio sindromo sudedamųjų dalių.

Druskos stygiaus požymiai ir simptomai gali būti tokie: tirštesni, sunkiau iškosimi skrepliai, nuovargis, dirglumas, letargija, galvos skausmai, sunkumas susikaupti, galvos svaigimas, druskos kristalai ant odos, pykinimas ir vėmimas, raumenų mėšlungis, tamsus, intensyvaus kvapo šlapimas, sumažėjęs troškulys ir (arba) apetitas, sumažėjęs arterinis kraujospūdis. Nekoreguojama hiponatremija gali sukelti hipovoleminį šoką, traukulius, rbdomiolizę, sąmonės sutrikimą ir net mirtį. Kai kuriais atvejais druskos netekimo sindromas gali būti pirmoji CF klinikinė išraiška, ypač kūdikystėje.

Druskos kiekis organizme vertinamas atliekant laboratorinius tyrimus: nustatomas natrio ir chloridų kiekis kraujyje, stebima hiponatremija ir hipochloremija, taip pat gali būti hipokalemija, hipoglikemija, metabolinė alkalozė. Dėl hemokoncentracijos gali padidėti

hematokritas, dėl hipovolemijos – šlapalo ir kreatinino kiekis kraujyje, taip pat gali būti sumažėjęs šlapimo kiekis. Vertinamas ir natrio bei chloridų kiekis šlapime – esant druskos netekimo sindromui jie būna sumažėję, kaip ir frakcinė natrio ekskrecija, o šlapimo osmoliariskumas dažniausiai būna padidėjęs.

Gydant būtina koreguoti natrio ir chloridų kiekį bei užtikrinti pakankamą skysčių kiekį. Druskos poreikis priklauso nuo chloridų kiekio prakaitu, individualaus prakaitavimo intensyvumo, klimato sąlygų, fizinio aktyvumo lygio ir CFTR moduliatorių vartojimo, kurie mažina druskų netekimą su prakaitu. Druskos netekimas padidėja fizinio krūvio metu, karštu oru, viduriuojant, karščiuojant arba sergant infekcine liga, ypač CF paūmėjimo metu.

Sergant CF dažniausiai susiduriama su lėtiniu druskos stygiumi, nors galimi ir ūminiai druskos netekimo epizodai. Esant ūminiam natrio kiekio korekcijos poreikiui, jei hiponatremija nėra sunki, gydymas pradamas 0,9 proc. izotoniniu natrio chlorido tirpalu, infuzijas kartojant pagal klinikinį atsaką. Esant sunkiai hiponatremijai su neurologiniais simptomais (traukuliais, sąmonės sutrikimu, koma), skiriamas 3 proc. natrio chlorido tirpalas. Gydomo tikslas – padidinti natrio kiekį 4–6 mmol/l per pirmąsias 6 val., bet ne daugiau kaip 10–12 mmol/l per 24 val. Sunkiais atvejais elektrolitų kiekis tikrinamas kas 2–4 val., gydymo taktiką koreguojant pagal natrio kiekio didėjimo greitį.

Lėtinis druskos netekimas koreguojamas papildant mitybą papildomu druskos arba specialių druskos tirpalų kiekiu. Rekomenduojamas kiekis priklauso nuo amžiaus ir dažnai literatūroje nurodomas arbatinių šaukštelių atitikmenimis. Į bendrą paros normą įskaičiuojama tiek su maistu gaunama, tiek papildomai vartojama druska.

Naujagimiams rekomenduojamas druskos poreikis yra apie  $\frac{1}{8}$  arbatinio šaukštelio per dieną, laipsniškai didinant iki  $\frac{1}{4}$ , vėliau – iki  $\frac{1}{2}$  arbatinio šaukštelio iki 6 mėn. amžiaus, o iki 12 mėn. – iki vieno arbatinio šaukštelio per dieną. Vyresniems vaikams tikslinis druskos kiekis yra 1–2 arbatiniai šaukšteliai per dieną, paaugliams ir

suaugusiesiems – apie trys arbatiniai šaukšteliai per dieną (palyginti, sveikas suaugęs asmuo, laikydamasis subalansuotos mitybos, vidutiškai suvartoja apie vieną arbatinį šaukštelį druskos per dieną).

Papildomas druskos kiekis gali būti reikalingas gyvenant arba atostogaujant karšto klimato sąlygomis, intensyviai sportuojant, sergant (dėl sumažėjusio suvartojimo ir (arba) padidėjusio netekimo karščiuojant, viduriuojant ar vemiant), taip pat maitinant per zondą, ypač kai vartojama mažai natrio turinti dieta, ar kai įprasta mityba pakeičiama parenterine. Druskos stygių galima kompensuoti ir maisto produktais, kuriuose natūraliai yra daugiau druskos, pvz., sviestu ir margarinu, sūriu, duona, padažais, sultiniais, sūdytais krekeriais, riestainiais, riešutais, traškučiais, spragintais kukurūzais, konservuotomis arba supakuotomis sriubomis, makaronais, marinuotomis ir konservuotomis daržovėmis, alyvuogėmis.

Jei nėra klinikinių priedaidų vertinti dažniau, tikslinga bent kartą per metus vertinti paciento būklę dėl druskos netekimo sindromo.

## **Nevaisingumas**

Nevaisingumas dažniausiai liečia vyriškąją giminę – CF sergantys vyrai yra nevaisingi iki 98 proc. atvejų. Mažiau nei 2 proc. vyrų, kurie išlieka vaisingi, paprastai turi „nesunkias“ CFTR geno mutacijas, pvz., 3849+10kb C-T. Pagrindinė nevaisingumo priežastis yra obstrukcinė azoospermija, atsirandanti dėl įgimto abipusio *vas deferens* nebuvimo. Svarbu pabrėžti, kad spermatogenezė nesustoja – sėkla kaupiasi sėklidės prielipe arba sėklidės prielipo latake.

Sėklinio latakų nebuvimas nesukelia seksualinio pajėgumo sutrikimų: vyras gali turėti normalų lytinį potraukį, išsiskiria ejakuliatas, tik jis būna be spermatozoidų. Nevaisingumas gydomas mikrochirurginiu būdu – spermatozoidai gali būti paimti iš epididimio (testikulinė spermatozoidų ekstrakcija) arba perkutaniškai (per odą) ir panaudoti intracitoplazminei spermatozoido injekcijai į moters

kiaušialąstę (*in vitro* apvaisinimas). Apvaisinimas *in vivo* (tiesiogiai į gimdą) įmanomas, tačiau sėkmė dažniausiai mažesnė, nes reikia daugiau spermatozoidų.

Kita vyrų nevaisingumo priežastis – hipogonadizmas, kuris gali pasireikšti ir CF nesergančiam asmeniui. Hipogonadizmo diagnozė nustatoma matuojant rytinį testosterono kiekį, kuris turi būti sumažėjęs bent du kartus, pacientui nevarojant vaistų, galinčių slopinti testosterono gamybą. CF sergantiems vyrams hipogonadizmas dažniausiai atsiranda dėl kelių veiksnių: lėtinio uždegimo, pasikartojančių infekcijų, reguliaraus gliukokortikoidų vartojimo. Tikslus hipogonadizmo paplitimas CF sergančių vyrų populiacijoje nėra žinomas. Hipogonadizmas gali lemti ne tik nevaisingumą, bet ir sumažėjusį KMT, mažesnę raumenų masę, energijos praradimą ir pablogėjusią nuotaiką. Jis gali mažinti testosterono lygį ir slopinti spermatogenezę, tačiau jos visiškai nesunaikina, ypač jei hipogonadizmas gydomas. Gydymas apima testosterono pakaitinę terapiją injekcijomis į raumenis arba vietinėmis formomis.

Moterys, sergančios CF, dažniausiai gali pastoti be specialių vaisingumą gerinančių priemonių. Nors pati liga moterų vaisingumo iš esmės nekeičia, pastebimas didesnis nevaisingumo dažnis (iki 35 proc.) nei bendrojoje populiacijoje (iki 10–15 proc.). Galimos priežastys: nereguliarios mėnesinės, klampesnės makšties gleivės, kurios sunkina spermatozoidų kelią pasiekti kiaušinėlių. Moterų, sergančių CF, vaisingumo problemos gydomos analogiškai, kaip ir moterų, nesergančių CF, naudojant vaistus kiaušinėlių gamybai skatinti, intrauterinę inseminaciją arba *in vitro* apvaisinimą.

Visais nevaisingumo atvejais vyrams rekomenduojama gydytojo urologo konsultacija, moterims – gydytojo ginekologo konsultacija.

Reprodukcinio amžiaus pacientės reikia informuoti, kad jos kūdikiai bus CFTR geno nešiotojai, o tai, ar jie sirgs CF, priklauso nuo partnerio genotipo, todėl tikslinga genetiko konsultacija ir partnerio genotipo nustatymas. Jei siekiama išvengti nėštumo, būtina aptarti kontracepcijos galimybes, kaip ir vyrams.

Moters, siekiančios pastoti, fizinė sveikata prieš nėštumą yra esminis veiksnys – prasta plaučių funkcija, kvėpavimo nepakankamumas, plautinė hipertenzija, širdies arba kepenų ligos, sunkios infekcijos (pvz., *B. cepacia*), itin mažas kūno svoris gali lemti nėštumo komplikacijas arba nesėkmingas baigtis tiek motinai, tiek vaisiui. Geriausi rezultatai pasiekiami planuojant nėštumą iš anksto, pagerinus kūno masę ir išlaikant pakankamą plaučių funkciją.

Nėštumo laikotarpiu būtina užtikrinti tinkamą mitybą, t. y. suvartoti pakankamai kalorijų ir maisto medžiagų. Jei įprasta mityba nepakankama, gali būti skiriama papildoma enterinė arba parenterinė mityba. Pastebėjus infekcijos požymius, turi būti pradėtas priešmikrobinis gydymas, nes infekcija didina persileidimo ir priešlaikinio gimdymo riziką. Fizinė terapija pratimų tęstinumas yra būtinas, siekiant užtikrinti kvėpavimo takų sekrecijos pasišalinimą. Dauguma CF gydyti skirtų vaistų yra saugūs nėščiajai ir vaisiui, todėl įprasto gydymo nutraukti dažniausiai nereikia (išskyrus diskusinius klausimus dėl CFTR moduliatorių vartojimo) (18 lentelė).

Moters gimdymas paprastai vyksta kaip sveikos nėščiosios, tačiau dažniau pasireiškia komplikacijos: plaučių infekcijos, kvėpavimo nepakankamumas, priešlaikinis gimdymas, placentos pirmėiga. Dauguma CF gydyti skirtų vaistų patenka į motinos pieną, todėl būtina vertinti jų saugumą kūdikiui. Jei žindoma, svarbu sudaryti pakankamą kalorijų ir maisto medžiagų kiekį, nes žindymas išekvoja daug energijos.

Pastaraisiais metais pastebimas nėštumų skaičiaus padidėjimas tarp moterų, vartojančių CFTR moduliatorius. Šie vaistai dar neturi įrodytos įtakos vyrų nevaisingumui. Duomenys apie CFTR moduliatorių vartojimą nėštumo arba žindymo laikotarpiu yra riboti, tačiau iki šiol stebėti atvejai neparodė reikšmingos žalos vaisiui arba kūdikiui, išskyrus būtinybę stebėti kūdikio kepenų fermentus, todėl rekomenduojamas individualus rizikos ir naudos vertinimas, bei kūdikio stebėjimas.

**18 lentelė.** Ilgalaikiam CF gydyti skiriamų vaistų saugumas nėštumo ir žindymo laikotarpiu

Vaistinis preparatas	Vartojimo būdas	Nėštumo laikotarpis	Žindymo laikotarpis	Pastabos
<b>Mukociliarinį klirensą gerinantys vaistai</b>				
Dornazė alfa	Įkvepiamasis	Taip	Taip	Maža sisteminė absorbcija
Hipertoninis natrio chlorido tirpalas	Įkvepiamasis	Taip	Taip	Maža sisteminė absorbcija
<b>Įkvepiamieji antibiotikai</b>				
Tobramicinas	Įkvepiamasis	Taip	Taip	Maža sisteminė absorbcija
Kolistinas	Įkvepiamasis	Taip	Taip	Maža sisteminė absorbcija
<b>Maisto papildai ir virškinimo fermentai</b>				
Riebaluose tirpūs vitaminai (A, D, E, K)	Geriamieji	Taip	Taip	Vitamino A (retinolio) dozės I trimestre neviršyti 10 000 TV per dieną, gali veikti teratogeniškai
Kasos fermentai	Geriamieji	Nėra duomenų, tačiau nesitikima toksinio poveikio, nes minimali sisteminė absorbcija	Nesitikima poveikio žindomam kūdikiui, nes beveik nepatenka į motinos pieną	Vartoti pakankamomis dozėmis, kad būtų užtikrinta tinkama mityba
<b>CFTR modulatoriai</b>				
Ivakaftoras	Geriamasis	Saugumas nėra pakankamai iširtas. Esamų tyrimų su gyvūnais duomenimis teratogeninis poveikis nenustatytas, tačiau duomenys riboti	Nėra pakankamai duomenų apie poveikį naujagimiams ir kūdikiams	Sprendimą priimti individualizuotai, įvertinus riziką ir naudą
Lumakaftoras ir ivakaftoras	Geriamasis			
Tezakaftoras ir ivakaftoras	Geriamasis			
Eleksakaftoras, tezakaftoras ir ivakaftoras	Geriamasis			
Vanzakaftoras, tezakaftoras ir deutivakaftoras	Geriamasis			

CFTR – cistinės fibrozės transmembraninio laidumo reguliatorius; TV – tarptautinis vienetas.

## MITYBA, MAISTO PAPILDAI

Netinkama mityba yra dažna CF sergančių pacientų problema. Ji atsiranda dėl padidėjusio organizmo poreikio gauti daugiau kalorijų, sumažėjusio suvartojamo maisto kiekio, sutrikusio maisto skaidymo (virškinimo), lėtinių infekcijų ir plaučių ligų. Pakankamas ir visavertis kalorijų kiekis suteikia organizmui energijos, padeda palaikyti normalų kūno svorį, užtikrina tinkamą augimą, taip pat palaiko stiprią imuninę sistemą, padedančią kovoti su infekcijomis. Klinikiniai tyrimai patvirtina agresyvios mitybos terapijos taikymo naudą, siekiant pagerinti CF sergančių pacientų gyvenimo kokybę ir prailginti jų gyvenimo trukmę. Dėl šių priežasčių tinkama mityba yra ypač svarbi sergant CF.

Kasos egzokrininis nepakankamumas – tai būklė, kai kasa gamina nepakankamai fermentų, reikalingų maistinėms medžiagoms suskaidyti. Tai pagrindinė netinkamos mitybos priežastis, nes dėl fermentų stygiaus sutrinka maistinių medžiagų, ypač riebalų, pasisavinimas. Esant kasos nepakankamumui, kasa neišskiria pakankamo kiekio fermentų, reikalingų riebalams suskaldyti, kad organizmas galėtų juos panaudoti kaip energijos šaltinį. Norint kontroliuoti malabsorbciją, būtina vartoti kasos fermentus su kiekvienu valgiu ir užkandžiu. Net ir taikant kasos fermentų pakaitinę terapiją, maisto medžiagų pasisavinimas dažnai nepasiekia normalaus lygio, dalis kalorijų vis dar prarandama. CF sergantiems pacientams, kurių kasos funkcija iš pradžių yra pakankama, fermentų pakaitinė terapija nereikalinga, tačiau laikui bėgant gali išryškėti nepakankamumas, todėl būtina reguliariai vertinti kasos funkciją.

CF sergantiems pacientams dėl kvėpavimo takų infekcijų, GERL, psichosocialinio streso, distalinės žarnos obstrukcinio sindromo, pykinimo, vėmimo arba pačios ligos eigo sdažnai sumažėja apetitas. Dauguma šių būklių gali būti gydomos, taip pagerinant apetitą ir maisto suvartojimą. Vis dėlto reikia suprasti, kad nėra vienos „stebuklingos“ priemonės, kuri savaime padidintų suvartojamų kalorijų

kiekį. Būtinai kompleksinis požiūris, apimantis virškinimo funkcijos optimizavimą, tinkamą mitybos planą ir prireikus – psichologinę pagalbą.

Sergant CF, nepakankama mityba išryškėja dėl energijos nuostolių, padidėjusio energijos poreikio ir nepakankamo maistinių medžiagų suvartojimo, sumažėjus apetitui. Pagrindinė energijos praradimo priežastis yra malabsorbicija, dažnai pasireiškianti dėl virškinimo sutrikimo, esant nepakankamam kasos fermentų išsiskyrimui į žarnų spindį (egzokrininis kasos nepakankamumas). Energijos nuostoliai dar labiau padidėja, kai virškinimo sutrikimai susiję su medžiagų apykaitos pokyčiais, pvz., žarnyno uždegimu, bakterijų išvešėjimu plonosiose žarnose, sumažėjusiu bikarbonatų išsiskyrimu, sutrikusia insulino sekrecija, įvairaus laipsnio atsparumu insulinui (su CF susijęs diabetas) bei sutrikusia kepenų funkcija (su CF susijusi kepenų liga).

Energijos poreikis priklauso nuo paciento amžiaus ir bendros sveikatos būklės, įskaitant plaučių funkciją, malabsorbicijos sindromo bei su CF susijusios kepenų ligos požymius, taip pat atsižvelgiant į CF genotipą. Energijos poreikio spektras CF sergantiems pacientams yra labai platus – nuo sveikam asmeniui rekomenduojamos paros energijos normos iki 200 proc. rekomenduojamo paros energijos poreikio. Reikalingas paros energijos kiekis priklauso nuo amžiaus ir dažniausiai pasiekia piką ankstyvame suaugusiojo amžiuje.

Klinikinėje praktikoje augimo matavimas yra pirmasis ir svarbiausias pakankamo energijos suvartojimo rodiklis. Jei vaiko svorio ir ūgio santykis arba KMI yra ties 50 procentiliu pagal amžių, o svoris, ūgis ir KMI nuolat didėja pagal procentilio kreivę, tikėtina, kad energijos poreikis yra patenkintas. Jei augimo rodikliai neatitinka šių tikslų, energijos suvartojimas greičiausiai yra nepakankamas. Tokiu atveju būtina imtis priemonių, kad būtų empiriškai padidintas vaiko suvartojamos energijos kiekis.

Be to, vaikas turi būti ištirtas dėl galimų augimo sutrikimo priežasčių, įskaitant nepakankamą pakaitinę kasos fermentų terapiją,

virškinimo trakto funkcijos sutrikimus, plaučių infekcijos paūmėjimą arba su CF susijusio diabeto pasireiškimą.

Padidinus bendrą paros energijos kiekį, svarbu užtikrinti subalansuotą baltymų, riebalų ir angliavandenių suvartojimą. CF sergantiems vaikams rekomenduojama, kad 35–40 proc. kalorijų būtų gaunama iš riebalų, 20 proc. – iš baltymų ir 40–45 proc. – iš angliavandenių. Pakankamas energijos suvartojimas yra būtinas ne tik augimui palaikyti, bet ir baltymų skaidymui sumažinti bei aktyviai linolo rūgšties apykaitai kompensuoti.

Dieta neribojama **riebalų** kiekiu, nebent pacientui nustatytas ansvoris arba nutukimas. Tyrimai rodo, kad didelė kūno riebalų masė, bet maža liesa kūno masė (raumenų kiekis) nebūtinai koreliuoja su geresne plaučių funkcija, o kai kuriais atvejais netgi siejama su prasta CF ligos prognoze. Riebalai turėtų sudaryti 35–40 proc. paros energijos kiekio. Vyresnis nei penkerių metų vaikas turėtų gauti 3–4 g/kg riebalų, iš kurių apie du trečdaliai – augalinės kilmės.

Prastai augant svoriui, gali būti skiriami maisto papildai, kuriuose gausu vidutinės grandinės trigliceridų, nes jų rezorbcijai nereikalingos tulžies rūgštys ir reikia mažiau lipazės.

CF sergantiems pacientams dažniau stebimas nepakeičiamųjų riebalų rūgščių (linolo – omega-6 ir alfa-linoleno – omega-3) stygius, o ypač – omega-3. Nepakeičiamųjų riebalų rūgščių deficitas dažniausiai pasitaiko kūdikiams ir pacientams, kuriems pasireiškia kasos egzokrininis nepakankamumas. Organizmas pats negamina šių rūgščių, jos turi būti gaunamos su maistu arba maisto papildais.

Rekomenduojama vartoti produktus, kuriuose gausu nepakeičiamųjų riebalų rūgščių: omega-6 (linolo rūgštis) – daržovės, sėklos, riešutai, sėmenų, saulėgrąžų, sojos, žemės riešutų aliejai; omega-3 (alfa-linoleno rūgštis) – sėmenų aliejus, sojos produktai, žuvų taukai, riebi žuvis.

**Baltymų** poreikis CF sergantiems pacientams yra šiek tiek padidėjęs dėl malabsorbcijos ir greitesnio baltymų skaidymo, tačiau specialiai didinti jų kiekio paprastai nereikia – užtenka gaunamų su maistu.

Rekomenduojama vartoti tiek gyvūninės, tiek augalinės kilmės baltymus. Baltymų gausu mėsoje, žuvyje, kiaušiniuose, pieno produktuose, ankštinėse daržovėse, kruopose.

Rekomenduojamos baltymų normos:

- kūdikiams – 2,4–2,1 g/kg kūno svorio;
- 1–3 metų vaikams – 1,5–1,1 g/kg;
- 3–18 metų vaikams ir suaugusiesiems – 1–0,9 g/kg.

**Angliavandeniai** skiriami, kai reikia patenkinti energijos poreikį. CF sergantiems pacientams angliavandenių riboti nereikia, nes jie greitai papildo energijos atsargas, yra lengviau virškinami, taupo baltymus ir riebalus. Angliavandeniams virškinti nereikia papildomai skirti fermentų.

Angliavandeniai turėtų sudaryti 40–45 proc. paros energijos poreikio, o paprastieji – iki 10 proc.

CF sergantiems pacientams nerekomenduojama vartoti labai didelių maistinių skaidulų kiekių, tačiau per mažas jų kiekis gali sukelti vidurių užkietėjimą ir pilvo skausmus.

Vaikams nuo dvejų metų rekomenduojama:

- amžius metais + 5 g skaidulų per dieną;
- suaugusiems asmenims maistinių skaidulų norma gali būti nustatoma pagal eikvojamos energijos kiekį: 1 000 kalorijų su maistu reikia gauti 10–13 g įvairių skaidulų (50 proc. – iš grūdų, 30 proc. – iš daržovių, 20 proc. – iš vaisių).

CF sergančių pacientų maistinių medžiagų poreikis dažniausiai yra toks pat kaip sveikų vaikų ir suaugusiųjų, tačiau natrio, kalcio, geležies, cinko, seleno, o kartais ir fluoro poreikis gali būti didesnis dėl padidėjusio prakaitavimo, žarnyno malabsorbcijos ir lėtinio uždegimo.

**Natris** svarbus palaikant vandens pusiausvyrą organizme. Jo stygius gali sukelti bendrą silpnumą, pykinimą, dezorientaciją, galvos skausmą; ryškus stygius gali sukelti traukulius arba sąmonės netekimą. CF sergantys pacientai netenka daug druskos su prakaitu, todėl yra linkę į hiponatreminę dehidrataciją karštu oru, mankštos metu,

karščiauojant, esant greitam kvėpavimui arba skysčių netekimui dėl viduriavimo, vėmimo arba stomos. Kūdikiams hiponatreminės dehidracijos rizika yra didelė, nes motinos piene natrio kiekis yra mažas (iki 7 mmol/l), daugumoje kūdikių mišinių taip pat nedidelis (iki 15 mmol/l), o pirmuosiuose kūdikių maisto produktuose natrio taip pat stinga. Šis stygius gali sutrikdyti augimą. Rekomenduojama individualiai vertinti natrio papildų poreikį, atsižvelgiant į klimatą ir galimus patirti nuostolius. Daugeliu atvejų užtenka 1–2 mmol/kg kūno svorio per parą, bet karštu oru gali prireikti daugiau. Didžiausia saugi dozė kūdikiams – 4 mmol/kg per parą. Druskos (natrio chlorido) reikia duoti kelis kartus per dieną, praskiedus vandeniu arba pieno mišiniu. Siūloma natrio papildų poreikį vertinti matuojant natrio ir kreatinino santykį šlapime. Rekomenduojamas santykio diapazonas yra 17–52 mmol/mmol. Jei nepavyksta sumažėjusio natrio kiekio kompensuoti padidinus sūraus maisto kiekį racione, kai kuriais atvejais gali prireikti natrio papildymo intraveniniu būdu.

**Kalcis** – žmogaus organizmui svarbi mineralinė medžiaga, pagrindinė kaulų ir dantų sudedamoji dalis. Kalcis taip pat būtinas reguliuojant nervinio impulso laidumą ir raumenų susitraukimus. Rekomenduojama, kad kasdienis kalcio suvartojimas CF sergantiems vaikams atitiktų sveikiems vaikams nustatytas normas. Kalcio stygius šiems pacientams gali atsirasti dėl vitamino D stygiaus ir per mažo kalcio suvartojimo su maistu, taip pat žarnyno malabsorbcijos, padidėjusio endogeninio kalcio netekimo su išmatomis. Pacientai, kurie nesuvartoja pakankamo kalcio kiekio, turėtų padidinti jo gavimą su maistu, pirmiausia renkantis pieno produktus (ypač sūrį), o jei jų vartojama nepakankamai – vartoti kalcio papildus. Siekiant, kad kalcis organizme būtų veiksmingai pasisavinamas, būtinas pakankamas vitamino D kiekis. Taip pat svarbu užtikrinti adekvačią pakaitinę kasos fermentų terapiją, norint palaikyti lipolizę ir sumažinti kalcio netekimą su išmatomis. Kalcio suvartojimas turėtų būti vertinamas bent kartą per metus, o vaikams, kurių augimo tempas

sulėtėjęs, kūno masė neauga arba net mažėja – vertinimas turėtų būti atliekamas dažniau.

**Geležies** stygius pasireiškia apie 10 proc. CF sergančių vaikų, o tarp suaugusiųjų siekia iki 40 proc. CF sergantys pacientai, kuriems nustatomas geležies stygius plazmoje, dažniausiai serga geležies stygiaus anemija, rodančia pablogėjusią plaučių funkciją, prastą bendrą sveikatos būklę ir sumažėjusį apetitą. Geležies stygių gali lemti keli veiksniai: malabsorbcija, lėtinės infekcijos ir uždegimas, lėtinis kraujų netekimas, nepakankamas geležies suvartojimas su maistu (daug geležies yra raudonoje mėsoje – jautienoje, veršienoje, subproduktuose – kepenyse, liežuvyje ir kt.). Nustatyta, kad CF sergantys pacientai, ypač tie, kurie taip pat serga *P. aeruginosa* infekcija, yra labiau linkę į ryškų geležies stygių. Geležies kiekio vertinimą apsunkina tai, jog infekcija ir uždegimas veikia feritino bei transferino kiekį serume. Esant geležies stygiui, kraujyje nustatomas padidėjęs transferino ir sumažėjęs feritino kiekis. Rekomenduojama kasmet stebėti vaikus ir paauglius dėl anemijos, pirmiausia atliekant feritino ir geležies kiekio serume tyrimus, kad būtų galima diferencijuoti geležies stygiaus anemiją nuo lėtinio uždegimo sukeltos anemijos. Geležies preparatai turėtų būti skiriami tik tada, jei geležies stygius išlieka po uždegimo korekcijos, pvz., antibakterinio gydymo.

**Cinko** stygių galima įtarti esant šiems požymiams: augimo atsilikimui, pasikartojančioms infekcijoms, vėluojančiam lytiniam brendimui, regos sutrikimams ir anoreksijai, kurią gali sukelti sumažėjęs skonio pojūtis. Pacientas, kurio mityboje pakanka gyvūninės kilmės produktų, paprastai su maistu gauna pakankamą cinko kiekį. CF sergantiems pacientams, kuriems stinga cinko, rekomenduojama papildomai vartoti cinko preparatus. CF sergantiems kūdikiams ir jaunesniems nei dvejų metų vaikams, kurie prastai auga, nepaisant pakankamo energijos ir kasos fermentų suvartojimo, rekomenduojama empiriškai skirti cinko papildus – po 1 mg elementinio cinko kilogramui kūno svorio per parą 6 mėn. laikotarpiu, o suaugusiems CF sergantiems asmenims – 25 mg per dieną 6 mėn. Toks požiūris

pagrįstas tuo, kad šiuo metu nėra patikimo laboratorinio tyrimo, kuris tiksliai nustatytų cinko stygių CF sergantiems pacientams.

**Selenas**, gaunamas su maistu, yra svarbus kaip pagrindinė antioksidanto – glutationo peroksidazės – sudedamoji dalis ir yra reikšmingas imuninei sistemai. Kai kurių CF sergančių pacientų serume seleno kiekis gali būti sumažėjęs dėl mažo seleno kiekio dirvožemyje ir žemės ūkio produktuose. Vis dėlto CF sergantiems pacientams nerekomenduojama reguliariai vartoti seleno papildų, nes yra nustatyta mirtinų apsinuodijimo atvejų po papildomo neorganinio seleno vartojimo.

CF sergantiems pacientams gerai dantų būklei užtikrinti reikia tokio pat kiekio **fluoro**, kaip ir sveikiems asmenoms. Į vitaminų kompleksus, kurie skirti CF sergantiems pacientams, fluoras paprastai nebūna įtrauktas, todėl, jei geriamajame vandenyje fluoro kiekis nepakankamas, fluoro papildai turėtų būti skiriami nuo 6 mėnesių amžiaus. Tiek vaikams, tiek suaugusiems asmenims per parą rekomenduojama gauti 1,5–4,0 mg fluoro.

**Vitaminų**, ypač tirpių riebaluose, stygius yra dažnas reiškinys sergant CF. Riebaluose tirpių vitaminų stygius pasireiškia iki 35 proc. CF sergančiųjų, kuriems nustatytas kasos nepakankamumas. Dėl sutrikusio riebalų virškinimo bei pasisavinimo, atsirandančio esant kasos nepakankamumui arba sergant su CF susijusia kepenų liga, CF sergantiems pacientams gali pasireikšti reikšmingas vitaminų A, E ir K deficitas. Be to, be pakankamo saulės poveikio jiems gali stigti ir vitamino D.

Nustatyta, kad net CF sergantiems pacientams, kurių kasos funkcija yra pakankama, gali pasireikšti riebaluose tirpių vitaminų stygius. Vis dėlto aiškūs klinikiniai šių vitaminų stygiaus požymiai daugeliu atvejų nepasireiškia. Rekomenduojama visiems CF sergantiems pacientams ne rečiau kaip kartą per metus tirti riebaluose tirpių vitaminų kiekį plazmoje. Pacientams, kuriems yra kasos nepakankamumas, riebaluose tirpių vitaminų kiekį rekomenduojama įvertinti prieš pradant skirti fermentus ir vitaminus, praėjus 3–6 mėn. nuo

vitaminų terapijos pradžios ar pakeitus dozę, o vėliau – kartą per metus.

Visiems CF sergantiems pacientams rekomenduojama papildomai skirti riebaluose tirpius vitaminus (19, 20 lentelės).

**19 lentelė.** Rekomenduojamos profilaktinės riebaluose tirpių vitaminų A, E ir K kasdienės dozės CF sergantiems pacientams

Vitaminas	Amžiaus grupė	Dozė
A*	1-12 mėn. 1-3 metai 4-8 metai Nuo 8 metų Suaugusiesiems	450 µg (1 500 TV) 1 500 µg (5 000 TV) 1 500-3 000 µg (5 000-10 000 TV) 3 000 µg (10 000 TV) 3 000 µg (10 000 TV)
E**	1-12 mėn. 1-3 metai 4-8 metai 9-18 metų Suaugusiesiems	40-50 mg 80-150 mg 100-200 mg 200-400 mg 200-400 mg
K	1-12 mėn. 1-3 metai 4-8 metai 9-18 metų Suaugusiesiems	0,3-0,5 mg 0,3-0,5 mg 0,3-0,5 mg 0,3-0,5 mg 2,5-5 mg/sav.

\* Vitamino A dozės nurodytos kaip retinolio aktyvumo ekvivalentai (RAE). 1 RAE = 3,33 TV = 1 mikrogramas retinolio = 12 mikrogramų beta karotino.

\*\* Vitaminas E matuojamas kaip alfa tokoferolis; 1 mg alfa tokoferolio = 1,47 vienetų „natūralaus šaltinio“ vitamino E arba 2,2 vieneto sintetinio vitamino E.

**20 lentelė.** Rekomenduojamos profilaktinės ir gydymosios vitamino D dozės CF sergantiems asmenims

Amžius	Įprasta dozė	Jeigu 25(OH) D serume yra mažiau nei 75 nmol/l	Jeigu 25(OH) D serume yra 25–50 nmol/l
0–12 mėn.	400–500 TV/d. 10–12,5 µg/d.	800–1 000 TV/d. 20–25 µg/d.	2 000 TV/d. 50 µg/d.
1–10 metai	800–1 000 TV/d. 20–25 µg/d.	1 600–3 000 TV/d. 40–75 µg/d.	4 000 TV/d. 100 µg/d.
11–18 metai	800–2 000 TV/d. 20–50 µg/d.	1 600–6 000 TV/d. 40–150 µg/d.	10 000 TV/d. 250 µg/d.
Nuo 18 metų	800–2 000 TV/d. 20–50 µg/d.	1 600–6 000 TV/d. 40–150 µg/d.	10 000 TV/d. 250 µg/d.

CF – cistinė fibrozė; TV – tarptautinis vienetas.

Riebaluose tirpių vitaminų papildai turi būti pradami vartoti iškart diagnozavus CF, net ir nepasireiškus jokiems stygiaus simptomams ir tais atvejais, kai nėra kasos nepakankamumo. Šie vitaminų papildai turi būti vartojami kartu su riebiu maistu ir kasos fermentais, siekiant pagerinti jų pasisavinimą. Pageidautina vartoti vandenyje tirpias šių vitaminų formas, nes jų rezorbcija nepriklauso nuo kasos egzokrininės funkcijos. Pasireiškus vitaminų stygiui, dozės parenkamos individualiai.

CF sergantiems pacientams rekomenduojama vartoti vitamino D<sub>3</sub> (cholekalciferolio), o ne vitamino D<sub>2</sub> (ergokalciferolio) papildus. Rekomenduojama kasmet stebėti 25(OH)D kiekį serume, pageidautina tamsiųjų metų mėnesių pabaigoje, taip pat po 3–6 mėn. nuo dozės pakeitimo. Pageidaujamas 25(OH)D kiekio serume intervalas yra 30–60 ng/ml (75–150 nmol/l).

Dažniausiai CF sergantiems pacientams vandenyje tirpių vitaminų kiekis, jei mityba yra įvairi ir apima pakankamą vaisių bei daržovių vartojimą, būna normalus, todėl papildomai jų skirti nereikia. Esant nekomplikuotai CF eigai, vitaminų B<sub>12</sub> ir C stygius nustatomas labai retai.

Vitamino B<sub>12</sub> stygius gali atsirasti pacientams, kuriems atlikta plati terminalinės klubinės žarnos rezekcija dėl komplikuoto mekonijinio žarnyno nepraeinamumo.

Vitamino C papildų gali prireikti tiems pacientams, kuriems greisia jo stygius dėl nepakankamo vitamino C turinčio maisto, ypač daržovių ir vaisių, vartojimo. Tokiais atvejais pirmiausia būtina laikytis mitybos rekomendacijų, o jei stygius išlieka – skirti tinkamą vitamino C papildą.

Šiuo metu sukurtos specializuotos vitaminų ir mineralų formulės, pritaikytos CF sergantiems pacientams. Jos sukurtos taip, kad reikėtų vartoti kuo mažiau tablečių ar kapsulių ir kad preparatai būtų tinkami įvairioms amžiaus grupėms. Vienas tokių pavyzdžių – DEKAs preparatai, kuriuose yra subalansuotas riebaluose ir vandenyje tirpių vitaminų bei mineralų kiekis.

### **Mitybos būklės vertinimas, stebėseną ir korekcija**

CF sergančių pacientų mityba turi būti nuolat stebima, vertinama ir, prireikus, koreguojama, nes nepakankama mityba išlieka viena dažniausių ir reikšmingiausių šios ligos komplikacijų. CF sergantys pacientai, ypač vaikai ir paaugliai, dažnai nesuvartoja pakankamai energijos, kad patenkintų padidėjusius organizmo poreikius ir kompensuotų energijos stygių.

Prie energijos stygiaus gali prisidėti psichosocialiniai veiksniai, tokie kaip stresas arba gydymo nurodymų nesilaikymas. Be to, energijos deficitą gali sukelti lėtinė bakterinė plaučių infekcija, sutrikusi gliukozės tolerancija, virškinimo sistemos sutrikimai, mažinantys maisto suvartojimą, depresija, vaistų nepageidaujamas poveikis, mažinantis apetitą arba trukdantis siekti mitybos korekcijos tikslų.

Prižiūrint CF sergančius vaikus, ypatingas dėmesys turi būti skiriamas jų antropometrinių duomenų vertinimui ir kontrolei. Pacientų svoris, ūgis, svorio ir ūgio santykis arba KMI procentilio diagramos – tai rodikliai pagal kuriuos vertinama paciento mitybos būklė, nepakankamos mitybos rizika bei nustatoma, kada reikia reikia

intensyvesnės mitybos korekcijos. Vaiko augimui, mitybos būklei vertinti naudojamas svorio priklausomybės nuo ūgio rodiklis, kuris apskaičiuojamas procentiliais pagal Lietuvos vaikų augimo ir brendimo vertinimo diagramas. Norint vertinti pagal KMI diagramas, reikėtų naudoti Pasaulio sveikatos organizacijos parengtas diagramas. CF sergančius vaikus reikia nuolat stebėti, vertinti jų augimą ir mitybos būklę, o suaugusiesiems – kūno svorio pokyčius, kad mitybos nepakankamumas būtų nustatytas ir pradėtas gydyti kuo anksčiau.

Rekomenduojama apsvarstyti galimybę skirti geriamuosius maisto papildus pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti optimalaus augimo greičio ir mitybos būklės valgant tik įprastą maistą ir vartojant pakaitinę kasos fermentų terapiją. Klinikinėje praktikoje įrodyta, kad trumpalaikis individualiai paskirtų papildų vartojimas gali padidinti energijos suvartojimą ir svorį pacientams, kurie nepakankamai valgo. Be to, kai kurie papildai gali būti naudojami konkrečių maistingų medžiagų, pvz., nepakeičiamųjų riebalų rūgščių, būklei pagerinti.

Siekiant užtikrinti, kad geriamieji maisto papildai papildytų mitybą ir nepakeistų įprastų valgytų, būtina atkreipti dėmesį į jų vartojimo kiekį ir laiką. Plati šiuo metu prieinama formų ir skonių įvairovė didina tikimybę rasti produktą, kuris patiktų individualiam pacientui ir neatsibostų vartojant ilgą laiką.

CF sergantiems pacientams, kurių svorio prieaugis yra nepakankamas, papildomai skiriami geriamieji maisto papildai, priklausomai nuo amžiaus.

Kūdikiams ir mažiems vaikams galima skirti:

- 1 kcal/ml – kūdikiams ir vaikams iki trejų metų amžiaus.
- 1,5 kcal/ml – vaikams nuo vienerių metų ir iki mokyklinio amžiaus.

Vyresniems vaikams ir suaugusiesiems gali būti skiriami įvairaus karingumo geriamieji maisto papildai nuo 1,24 kcal/ml iki 2,4 kcal/ml.

Norint praturtinti kūdikių, vaikų ir suaugusiųjų mitybą vidutinės grandinės trigliceridais, gali būti skiriamas specialios paskirties produktas, kurio sudėtyje yra vidutinės grandinės trigliceridai.

Nors rekomenduojama didinti kalorijų kiekį vartojant kaloringą ir riebų maistą bei geriamuosius maisto papildus, to gali nepakakti mitybos būklei pagerinti. Dėl to svarbu anksti šviesti pacientą ir jo šeimą apie enterinę mitybą, nes tai gali pagerinti mitybos rezultatus ir palengvinti sprendimą ją pradėti.

### **Enterinis maitinimas**

Kai įprasta mityba per burną ir geriamųjų mišinių vartojimas neleidžia pasiekti adekvačios mitybos būklės, taikomas enterinis zondinis maitinimas. Šis metodas plačiai taikomas CF sergantiems pacientams ir yra svarbi mitybos nepakankamumo valdymo priemonė. Enterinė mityba gali būti skiriama pro nazogastrinį zondą, gastrotomą arba jejunostomą. Tyrimai rodo, kad toks maitinimas pagerina mitybos būklę ir lemia teigiamą svorio dinamiką.

Enterinį maitinimą reikia pradėti, jei nuolat stebimas nepakankamas augimas (svoris ir ūgis nesiekia 10 procentilio), o suaugusiems – mitybos nepakankamumas. Enterinė mitybos pasirinkimas turi būti aptariamas visais paciento gyvenimo etapais ir neturėtų būti laikomas kraštutine priemone. Enterinio maitinimo būdas, mišinių parinkimas ir skyrimo laikas priklauso nuo paciento amžiaus ir klinikinės būklės.

Kai kuriems vaikams ir suaugusiems gali būti taikomas trumpalaikis nazogastrinis maitinimas (iki 3 mėn.), tačiau, siekiant užtikrinti ilgalaikę mitybą, dažniausiai pirmenybė teikiama maitinimui per gastrotomą, nes nazogastrinis zondas dažnai yra blogai toleruojamas dėl lėtinio kosulio, nosies polipų ar dusulio pojūčio.

Mišinių kiekis didinamas palaipsniui, stebint netoleravimo simptomus. Maitinimas gali būti skiriamas nepertraukiamai nakties metu, naudojant pompą, dienos metu porcijomis arba derinant abu metodus.

Nors enterinis maitinimas per gastrostomą gali būti skiriamas tiek porcijomis, tiek nuolatine infuzija, sergant CF rekomenduojama nepertraukiama infuzija nakties metu. Tai leidžia dieną skatinti pacientą valgyti daug energijos turintį maistą.

Maitinimas pro jejunostomą dažniausiai taikomas pacientams, sergantiems sunkia GERL, pankreatitu, reikšminga gastropareze. Skiriant enterinį maitinimą tiesiai į tuščiąją žarną, būtina nepertraukiama infuzija.

Mokyklinio amžiaus vaikui ir suaugusiesiems apie 40 proc. paros energijos poreikio turėtų būti užtikrinama nakties metu per gastrostomą, o likusi dalis – su maistu dieną. Jei dienos poreikis nepatenkinamas, naktinės infuzijos gali būti pailgintos arba didinamas jų tekėjimo greitis.

### **Parenterinis maitinimas**

Parenterinis maitinimas skiriamas tik išimtiniais atvejais, kai žarnynas neveikia ir pacientas negali būti maitinamas enteriniu būdu arba kai nepavyksta pasiekti reikiamo svorio padidėjimo enterine mityba. Šis metodas CF sergantiems pacientams taikomas tuo atveju, kai virškinimo trakto funkcijos nepakanka, kad būtų užtikrinta visavertė mityba.

Parenterinė mityba gali būti būtina kaip trumpalaikė pagalba po žarnyno rezekcijos kūdikiams, sergantiems mekonijiniu žarnyno nepraeinamumu, taip pat vaikams arba suaugusiesiems po didelės virškinimo trakto operacijos, kai nėra galimybės maitinti enteriniu būdu. Ji gali būti naudinga ir pacientams, laukiantiems transplantacijos.

Tirpalų infuzija atliekama į periferinę arba centrinę veną per ilgalaikį kateterį. Parenteriniam maitinimui skirti tirpalai turi būti sudaryti taip, kad užtikrintų subalansuotą aminorūgščių, dekstrozės, lipidų, vitaminų ir mikroelementų kiekį. Toks maitinimas gali paskatinti CF sergančių pacientų svorio didėjimą, tačiau yra didelė sepsio rizika. Pastebėta, kad nutraukus parenterinę mitybą, svoris dažnai sumažėja, o norimas ilgalaikis padidėjimas nepasiekiamas.

Parenterinis maitinimas paprastai nerekomenduojamas kaip ilgalaikis mitybos palaikymo metodas CF sergantiems pacientams dėl galimų komplikacijų. Jis neturėtų būti skiriamas ilgai, pirmenybė visada teikiama enteriniam maitinimui, vos tik tai tampa įmanoma.

Parenterinis maitinimas neturėtų būti naudojamas paliatyvosios priežiūros metu.

# REABILITACIJA, KINEZITERAPIJA

CF sergantys asmenys susiduria su įvairiomis sveikatos problemomis, įskaitant plaučių funkcijos pablogėjimą, gleivių kaupimąsi kvėpavimo takuose, dažnas bakterines infekcijas, virškinimo sistemos sutrikimus bei įvairias sisteminės komplikacijas. Dėl šių priežasčių kompleksinė ir individualizuota rehabilitacija yra būtina, siekiant sulėtinti ligos progresavimą, užtikrinti kasdienės veiklos savarankiškumą ir pagerinti gyvenimo kokybę.

CF rehabilitacija yra daugiasluoksnis procesas, apimantis keletą pagrindinių komponentų:

1. Kvėpavimo takų valymas ir kineziterapija – pagrindinis CF gydymo elementas. Tai apima atsikosėjimą gerinančias technikas, perkusiją, pozicinę drenažą, aktyvų kvėpavimą, prietaisus, skatinančius teigiamą iškvėpimo slėgį, ir pritaikytas fizioterapijos programas, kurios padeda palaikyti plaučių funkciją, mažinti gleivių kaupimąsi ir uždegimą.
2. Fizinis aktyvumas ir pratimai padeda išlaikyti fizinį pajėgumą, stiprina kvėpavimo raumenis, gerina kraujotaką ir raumenų bei kaulų sveikatą. Reguliarus vidutinio ir didelio intensyvumo fizinis aktyvumas yra susijęs su lėtesniu plaučių funkcijos silpnėjimu, geresne mityba, didesniu KMT, mažesne depresijos rizika ir geresne gyvenimo kokybe. Programos turėtų būti individualizuotos, atsižvelgiant į amžių, ligos sunkumą, plaučių funkciją ir psichologinius veiksnius.
3. Raumenų ir kaulų sistemos priežiūra svarbi dėl osteoporozės, kaulų lūžių rizikos, skeleto ir raumenų skausmų bei laikysenos pokyčių. Rehabilitacija apima raumenų jėgos ir ištvermės lavinimą, manualinę terapiją, mokymą laikytis taisyklingos laikysenos ir pratimų su kūno svoriu integravimą. Šie metodai padeda išlaikyti gerą judrumą, mažina skausmą ir palaiko kasdienę funkciją.

4. Fizinio pajėgumo vertinimas: reguliariai atliekami fizinio krūvio testai (6 min. ėjimo testas, šaudyklinis bėgimas, stotis ir sėstis testas, raumenų jėgos ir plaštakos dinamometrija) padeda įvertinti širdies, plaučių ir raumenų funkcijas, nustatyti fizinio krūvio ribas, stebėti ligos progresavimą ir koreguoti gydymo programas.
5. Psichosocialinė pagalba ir šeimos įtraukimas: CF gydymas reikalauja nuolatinio paciento įsitraukimo. Įtraukus pacientą ir jo šeimą, galima padidinti motyvaciją, užtikrinti tinkamą terapijos laikymąsi ir paskatinti savarankiškumą. Psichologinė pagalba padeda spręsti emocinius iššūkius, stresą ir nuovargį, dažnai lydinčius ilgalaikę ligos kontrolę.
6. Individualizacija ir nuolatinė stebėseną – kiekvieno paciento reabilitacijos planas turi būti pritaikytas pagal jo amžių, fizinę būklę, plaučių funkciją, gretutines ligas ir gyvenimo sąlygas. CFTR moduliatorių terapija suteikia naujų galimybių, tačiau net pacientams, kuriems gerėja klinikinė būklė, būtina nuolatinė sveikatos stebėseną ir fizinio pajėgumo vertinimas.

CF reabilitacija yra visą gyvenimą trunkantis procesas, kuriame svarbu derinti kvėpavimo takų valymą, fizinius pratimus, išvermės ir jėgos treniruotes, psichosocialinę paramą bei nuolatinį fizinio pajėgumo ir funkcinių gebėjimų vertinimą. Šios priemonės padeda sulėtinti ligos progresavimą, išlaikyti gerą fizinę būklę, gerinti kasdienę veiklą ir užtikrinti aukštesnę gyvenimo kokybę.

Kineziterapija yra vienas pagrindinių kompleksinio CF gydymo komponentų. Ji orientuota į kvėpavimo takų sekreto šalinimą, plaučių ventilacijos gerinimą, fizinio pajėgumo palaikymą ir su CF susijusių komplikacijų prevenciją. Nustačius CF diagnozę, specializuotas CF kineziterapeutas, bendradarbiaudamas su pacientu ir jo šeima, turėtų parengti individualizuotą kineziterapijos ir atsikosėjimą gerinančių priemonių planą, pritaikytą pagal paciento amžių, klinikinę būklę, ligos sunkumą ir šeimos galimybes.

Asmenys, sergantys CF, visais gyvenimo etapais ir įvairiose sveikatos priežiūros įstaigose turėtų gauti kvalifikuotas, specializuotas kineziterapijos paslaugas, užtikrinančias gydymo tęstinumą. Reguliarūs kineziterapeuto vertinimai ir nuolatinė priežiūra, kaip sudėtinė kokybiškos CF priežiūros dalis, yra siejami su geresniais klinikiniais rezultatais ir ilgesniu išgyvenamumu.

Esant stabiliai ligos eigai, kineziterapeuto vertinimas rekomenduojamas kas 3–6 mėn., siekiant įvertinti taikomų atsikosėjimą gerinančių priemonių, fizinio aktyvumo ir kitų intervencijų veiksmingumą, bei prireikus koreguoti gydymo planą. Paūmėjimų metu vertinimai ir intervencijos gali būti atliekami dažniau, atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę.

### **Atsikosėjimą gerinančios technikos ir priemonės**

CF sergantiems asmenims gydyti rekomenduojamos įvairios atsikosėjimą gerinančios technikos bei priemonės, kurios apima pozicinių drenažą, perkusiją, vibraciją, aktyvaus kvėpavimo technikas, autogeninį drenažą, teigiamą iškvėpimo slėgį sukeliančius prietaisus su vibracija arba be jos, aukšto dažnio krūtinės ląstos vibraciją bei fizinius pratimus.

Pagrindinis atsikosėjimą gerinančių priemonių tikslas – pagerinti kvėpavimo takų išsivalymą nuo gleivių, taip užtikrinant geresnę plaučių ventiliaciją, sumažinant pasipriešinimą kvėpavimo takuose, mažinant kvėpavimo takų infekcijų pasikartojimo dažnį bei lėtinant plaučių funkcijos blogėjimą. Šios priemonės pasižymi teigiamu trumpalaikiu poveikiu gleivių judėjimui ir skreplių reologinėms savybėms, o reguliariai taikomos prisideda prie geresnės ilgalaikės kvėpavimo sistemos būklės kontrolės.

Kvėpavimo takų sekreto šalinimas yra vienas esminių CF gydymo tikslų ir laikomas būtinu visiems CF sergantiems asmenims, idealiau atveju pradedamas nuo pat diagnozės nustatymo ir tęsiamas visą gyvenimą. Atsikosėjimą gerinančių priemonių metodų pasirinkimas ir taikymo intensyvumas turi būti individualizuoti, atsižvelgiant į

paciento amžių, ligos sunkumą, plaučių funkciją, infekcinę būklę, gretutines ligas bei paciento ir šeimos galimybes.

**Aktyvaus kvėpavimo** technika yra viena plačiausiai taikomų kvėpavimo takų valymo metodikų, kuri gerina atsikosėjimą ir plaučių funkciją. Ji susideda iš kelių struktūruotų kvėpavimo pratimų, kurie gali būti pritaikomi pagal individualius paciento poreikius, tačiau kiekviena technikos sudedamoji dalis yra aiškiai apibrėžta ir atliekama tam tikra seka. Paprastai aktyvus kvėpavimas apima kontroliuojamą kvėpavimą, gilų krūtinės ląstos plėtimą ir aktyvų iškvėpimą (forsuotą iškvėpimą arba vadinamuosius „huff“ manevrus).

Aktyvaus kvėpavimo technika rekomenduojama visais CF etapais, tačiau jos taikymas turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į paciento amžių, klinikinę būklę ir gebėjimą atlikti pratimus. Tyrimai rodo, kad aktyvus kvėpavimas, palyginti su tradiciniu poziciniu drenažu, gali padėti veiksmingiau pašalinti skreplius ir pagreinti plaučių funkciją, tuo pačiu nedidinant hipoksemijos arba bronchų obstrukcijos rizikos. Dėl taikymo lankstumo ir galimybės atlikti savarankiškai, aktyvaus kvėpavimo technika yra ypač tinkama ilgalaikiam kasdieniam naudojimui.

**Autogeninis drenažas** rekomenduojamas CF sergantiems pacientams, kurie geba laikytis sudėtingesnių instrukcijų ir sąmoningai kontroliuoti kvėpavimą, todėl šią techniką dažniau sudėtinga taikyti jaunesniems nei aštuonerių metų vaikams.

Autogeninis drenažas gali būti naudojamas kaip savarankiška kvėpavimo takų valymo technika visais CF etapais, tačiau prieš pradėdant jį taikyti būtina įvertinti paciento būklę, siekiant užtikrinti, kad asmuo gali atlikti skirtingų plaučių tūrių kvėpavimo pratimus nepatirdamas stipraus dusulio arba diskomforto. Technika pagrįsta kvėpavimo gylio ir greičio keitimu, siekiant palaipsniui perkelti sekretą iš periferinių kvėpavimo takų į centrinius.

Autogeninis drenažas turi minimalias kontraindikacijas ir gali būti ypač naudingas pacientams, kurių kvėpavimo takai yra padidinto jautrumo, nes leidžia išvengti staigių ir agresyvių kvėpavimo

manevrų. Autogeninis drenažas gali būti derinamas su kitomis atsi-  
kosėjimą gerinančiomis priemonėmis, tačiau rekomenduojama indi-  
vidualiai įvertinti tokio derinio poveikį ir toleravimą.

Pažymėtina, kad šiuo metu vis dar stinga aukštos kokybės moks-  
linių tyrimų išvadų apie autogeninio drenažo trumpalaikį ir ilgalaikį  
poveikį tiek vaikų, tiek suaugusiųjų CF populiacijose.

**Teigiamą iškvėpimo slėgį generuojantys prietaisai** su vibracija,  
tokie kaip „Flutter<sup>®</sup>“, „R-C Cornet<sup>®</sup>“, taip pat teigiamą iškvėpimo slė-  
gį generuojančios kaukės, yra plačiai taikomi CF sergančių pacientų  
atsikosėjimui gerinti. Šie prietaisai sukuria pasipriešinimą iškvėpimo  
metu, kuris didina intrabronchinį slėgį, stabilizuoja kvėpavimo takus,  
gerina oro patekimą į distalias plaučių sritis ir palengvina glei-  
vių mobilizaciją. Vibraciją, teigiamą iškvėpimo slėgį generuojantys  
prietaisai papildomai sukelia oro srauto osciliacijas, kurios mechaniš-  
kai veikia gleives ir gerina jų reologines savybes.

**Aukšto dažnio krūtinės ląstos virpesius sukiantį liemenė** yra  
mechaninė kvėpavimo takų valymo priemonė, kuri sukelia ritmiš-  
kus išorinius krūtinės ląstos virpesius. Šie virpesiai padeda atlaisvinti  
gleives nuo bronchų sienelių ir palengvina jų pernašą į centrinius  
kvėpavimo takus. Palyginus šią liemenę su tradiciniu poziciniu dre-  
nažu ir perkusija, nustatytas plaučių funkcijos rodiklių pagerėjimas  
ir reikšmingai didesnis skreplių pašalinimas, ypač pacientams, ku-  
riems sunku aktyviai dalyvauti kvėpavimo takų valymo procedūrose.

**Aukšto slėgio teigiamas iškvėpimo slėgis** yra modifikuota tei-  
giamo iškvėpimo slėgio technikos forma, skirta pacientams, kuriems  
būdingas sunkesnis kvėpavimo takų pažeidimas. Didėjant CF ligos  
sunkumui, vis dažniau pasireiškia plaučių hiperinfliacija, kurią lemia  
kvėpavimo takų obturacija sekretu, bronchiolių kolaptavimas, atsi-  
randantis dėl struktūrinių bronchų pokyčių ir jų sienelių pažeidimo.

Tokiais atvejais sekretas, susikaupęs distaliau nuo kvėpavimo  
takų kolapso vietų, priverstinio iškvėpimo metu gali būti sunkiai  
pašalinamas, nes kvėpavimo takai linkę subliūkšti dar nepasiekus  
veiksmingo oro srauto. Atliekant priverstinį iškvėpimą prieš fiksuotą

pasipriešinimą, sukuriamas pakankamas intrabronchinis slėgis, kuris palaiko kvėpavimo takų atvirumą, mažina jų kolapso riziką ir leidžia veiksmingiau mobilizuoti sekretą iš distaliau esančių kvėpavimo takų.

Ši technika gali būti ypač naudinga pacientams, sergantiems pažengusia CF plaučių liga, tačiau jos taikymas turėtų būti individualiai įvertintas CF išmanančio kineziterapeuto, atsižvelgiant į paciento tolerancijos lygį, dusulio laipsnį ir bendrą klinikinę būklę.

**Pozicinis drenažas** yra viena seniausiai taikomų krūtinės ląstos kineziterapijos formų, naudojamų sergant CF. Ši technika ilgą laiką buvo pagrindinis kvėpavimo takų valymo metodas. Iki šiol jis plačiai naudojamas klinikinėje praktikoje ir dažnai vadinamas „tradicine kineziterapija“.

Pozicinis drenažas yra pasyvi gydymo forma, kurios metu pacientas tam tikrą laiką išlaikomas specifinėse kūno padėtyse, naudodant gravitacijos poveikį, siekiant palengvinti gleivių nutekėjimą iš skirtingų plaučių segmentų į stambesnius kvėpavimo takus. Dėl pasyvumo ši technika dažniausiai taikoma kūdikiams ir mažiems vaikams, taip pat pacientams, kurie dėl amžiaus, ligos sunkumo arba kitų priežasčių negali veiksmingai atlikti aktyvių kvėpavimo takų valymo metodų.

Pozicinis drenažas dažnai derinamas su rankinėmis arba mechaninėmis technikomis, tokiomis kaip perkusija ir vibracija. Šių metodų derinys padeda atlaisvinti gleives nuo bronchų sienelių, didina oro srauto greitį, gerina sekreto mobilizaciją ir skatina geresnį skreplių pasišalinimą kosulio arba aktyvaus iškvėpimo metu.

Nors pozicinis drenažas yra veiksmingas gleivių šalinimo požiūriu, šios technikos taikymas turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į paciento toleravimą, GERL riziką, kvėpavimo patogumą bei gyvenimo kokybę. Vyresniems vaikams ir suaugusiesiems vis dažniau taikomos aktyvios, savarankiškai atliekamos kvėpavimo takų valymo technikos, tačiau pozicinis drenažas išlieka svarbia kompleksinės CF kineziterapijos dalimi.

**Kosulio stimuliavimas** – tai saugus ir patogus klampaus sekreto šalinimo iš kvėpavimo takų metodas, taikant specialius prietaisus, vadinamuosius kosulio stimulatoriais (pagalbininkais). Metodas tinkamas sunkiai atsikosintiems pacientams. Per kaukę lėta srove tiekiamas teigiamo slėgio oras staiga pakeičiamas į neigiamo slėgio oro tėkmę ir taip sukeliamas kosulys. Kosulio stimulatorius gana veiksmingai skatina sekreto pasišalinimą iš kvėpavimo takų, todėl neretai padeda išvengti invazinių sekreto atsiurbimo procedūrų.

Nėra tvirtų įrodymų, kad viena atsikosėjimo technika būtų pranašesnė už kitas, todėl atsikosėjimą gerinančių metodų pasirinkimas turi būti individualizuotas, atsižvelgiant į paciento arba globėjo pageidavimus, paciento amžių, gebėjimą atlikti procedūrą, turimas priemonės, kvėpavimo takų patofiziologiją bei galimas nepageidaujamas reakcijas, jei tokių pasireiškė.

Atsikosėjimą gerinančių priemonių veiksmingumas vertinamas keliais kriterijais: atsikosėtų skreplių kiekiu, spirometrijos rodikliais, paūmėjimų dažniu ir paciento gyvenimo kokybe. Tyrimai rodo, kad aktyvios technikos, tokios kaip teigiamą iškvėpimo slėgį generuojantys prietaisai, gali labiau sumažinti plaučių paūmėjimų dažnį nei pasyviosios, pvz., aukšto dažnio krūtinės ląstos vibraciją sukeliančios liemenės. Aktyvus kvėpavimas taip pat dažnai lemia didesnę skreplių pasišalinimą, nei naudojant teigiamą iškvėpimo slėgį generuojančius prietaisus su vibracija arba aukšto dažnio vibracijas sukeliančias liemenes.

Siekiant didesnio atsikosėjimo veiksmingumo, rekomenduojama individualizuoti priemonių pasirinkimą: galima taikyti vieną metodą arba naudoti jų derinius. Sėkmę lemia gydymo laikymasis ir paciento pasitenkinimas. Tyrimai parodė, kad pacientai, kurie buvo konsultuojami kineziterapeuto, rodo didesnę atsikosėjimo produktyvumą, o vaikų, kurių tėvai suvokia gydymo svarbą, atsikosėjimą gerinančių priemonių naudojimas yra žymiai didesnis.

Nuo ankstyvo amžiaus, patvirtinus CF diagnozę, kineziterapeutas padeda atlikti procedūras su pagalba, palaipsniui suteikdamas

pacientui galimybę pasiekti savikontrolę ir pasitikėjimą savimi. Sergantieji CF turi būti mokomi suprasti savo kvėpavimo sutrikimą, stebėti simptomus, vertinti sekreciją ir pasirinkti tinkamą atsikosėjimo metodą. Dalyvavimas sprendimų priėmimo, tarptautiniu mastu pripažintas kaip jauno žmogaus teisė, skatina CF sergančius asmenis aktyviai dalyvauti gydymo procese ir laikytis gydymo plano.

Reguliarus vertinimas ir kineziterapinio gydymo koregavimas leidžia šeimoms išugdyti gerus įpročius, įtvirtinti gydymo rutiną ir motyvaciją laikytis plano. Atsikosėjimo priemonių taikymas rekomenduojamas tiek paūmėjimų metu, tiek profilaktiškai, dažniausiai 1–2 kartus per dieną arba pagal individualų poreikį. Inhaliacijos su hipertonišku natrio chlorido tirpalu gali būti skiriamos prieš atsikosėjimo procedūras arba jų metu, nes tai padeda sumažinti sekreto klampumą siekiant lengvesnio atsikosėjimo.

Ilgalaikis CFTR moduliatorių poveikis lėtinėms kvėpavimo takų infekcijoms ir jų paūmėjimų dažniui dar nėra pakankamai aiškus, todėl atsikosėjimą gerinančios technikos išlieka svarbia CF gydymo dalimi.

### **Fizinis aktyvumas ir pratimai**

Reguliarus fizinis aktyvumas ir pratimai turėtų būti integruoti į kasdienį CF sergančių asmenų gyvenimą, siekiant užtikrinti geresnę sveikatos būklę ir gyvenimo kokybę, nepriklausomai nuo amžiaus arba ligos sunkumo. Tyrimai rodo, kad fiziškai aktyvūs CF sergantys pacientai gyvena ilgiau, pasižymi geresne plaučių funkcija ir mažesniu hospitalizacijos dėl ligos paūmėjimų dažniu.

Fizinis aktyvumas palengvina atsikosėjimą, lėtina plaučių funkcijos blogėjimą, didina fizinį pajėgumą (sumažėjimas yra plaučių transplantacijos ir mirties prognozės rodiklis), gerina savijautą, mažina depresijos riziką bei teigiamai veikia socialinę bei psichologinę sveikatą (pasitikėjimas savimi, savigarba, draugystės).

CF sergantieji turėtų padidinti įprastą fizinį aktyvumą (ypač vidutinio ir didelio intensyvumo), mažinti sėdimo laiko trukmę ir skatinti

ilgalaikius fizinio aktyvumo įpročius. Specialisto prižiūrimos fizinio aktyvumo programos gali teigiamai veikti FEV<sub>1</sub>, tačiau veiksmingiausias fizinio aktyvumo tipas, trukmė ir intensyvumas dar nėra iki galo nustatyti.

Asmenys, sergantys CF, gali užsiimti fizine veikla panašiai kaip sveiki bendraamžiai, o esant sunkesnei ligos eigai reikia individualaus vertinimo, fizinio krūvio testų ir prižiūrimų fizinio aktyvumo programų.

Vaikų ir paauglių fizinis aktyvumas:

- maži vaikai turėtų kasdien užsiimti 60 min. arba ilgiau trunkančia įvairia fizine veikla;
- ikimokyklinio amžiaus vaikai turėtų per dieną praleisti bent 180 min. būdami aktyvūs ir riboti laiką prie ekranų iki 1 val. per dieną;
- vyresni vaikai ir paaugliai (5–18 metų) turėtų užsiimti ne mažiau kaip 60 min. vidutinio arba didelio intensyvumo fizine veikla per dieną.

Suaugusiųjų fizinis aktyvumas:

- bent 150 min. vidutinio intensyvumo fizinio aktyvumo per savaitę, geriausia – 300 min., įtraukiant ištvėmės ir raumenų jėgos pratimus;
- ištvėmės lavinimas – tris kartus per savaitę, apie 70 proc. maksimalaus širdies susitraukimų dažnio;
- rekomenduojami užsiėmimai: plaukimas, bėgimas, dviračio mynimas, šokinėjimas per virvutę, aerobika, žingsninė aerobika, batutai.

Mažai judantys arba riboto pajėgumo pacientai:

- skatinti atlikti 10 min. trukmės fizinę veiklą per dieną;
- intervalinis fizinis krūvis gali būti naudingas tiems, kurie negali ilgai treniruotis.

## Fizinio pajėgumo vertinimas

Fizinis pajėgumas glaudžiai susijęs su gyvenimo kokybe ir trukme sergant CF. Fizinio pajėgumo vertinimas suteikia vertingos informacijos apie integruotą širdies ir kraujagyslių, raumenų ir kaulų bei kvėpavimo sistemų veiklą. Šių parametru neįmanoma pakankamai įvertinti vien naudojant statinius plaučių funkcijos tyrimus (pvz., spirometrija) arba krūtinės ląstos vaizdinius tyrimus. Fizinio pajėgumo analizė padeda nustatyti krūvio tolerancijos ribojimo priežastis ir veiksnius, galinčius turėti įtakos ligos progresavimui.

Rekomenduojama, kad standartizuoti fizinio krūvio testai būtų atliekami kaip įprasta vertinimo dalis visiems CF sergantiems asmenims nuo 10 metų amžiaus. Maksimalaus deguonies sunaudojimo ( $VO_{2max}$ ) nustatymas laikomas auksiniu standartu vertinant aerobinio pajėgumo lygį. Tyrimai rodo, kad  $VO_{2max}$  yra stiprus nepriklausomas ilgalaikės prognozės rodiklis – didesnis  $VO_{2max}$  dažnai siejamas su ilgesne pacientų, sergančių CF, gyvenimo trukme. Jei įmanoma, fizinio pajėgumo testai turėtų būti atliekami kartu su plaučių dujų apykaitos ir ventilacijos matavimais. Be to, krūvio testai gali veikti kaip motyvuojanti priemonė.

Dažniausiai taikomi fizinio pajėgumo testai:

- 6 min. ėjimo testas pritaikytas vaikams ir suaugusiesiems; rekomenduojamas pažengusia CF plaučių liga sergantiems pacientams arba prieš plaučių transplantaciją;
- šaudyklinis bėgimas padeda vertinti aerobinį pajėgumą; tinkamas nesunkia CF sergantiems pacientams;
- 1 min. stotis ir sėstis testas – funkcinis ir saugus metodas, matuojantis išvermę, raumenų jėgą, koordinaciją ir pusiausvyrą; gerai koreliuoja su maksimalaus fizinio pajėgumo testais;
- raumenų jėgos vertinimas – dažniausiai matuojama keturgalvio raumens bei plaštakos griebimo jėga, naudojant dinamometrą. Tai padeda nustatyti raumenų silpnumą.

Fizinio pajėgumo testo pasirinkimas turėtų būti individualizuotas, atsižvelgiant į paciento sveikatos būklę, motyvaciją, turimą

laiką, personalo bei erdvės prieinamumą. Vertinant pajėgumą, svarbu naudoti ir subjektyvius rodiklius – suvokiamo krūvio, dusulio bei nuovargio skalę – pritaikytą pagal paciento amžių.

# PAŽENGUSI CISTINĖ FIBROZĖ

Pažengusi CF, dar vadinama pažengusios CF sukelta plaučių liga, išlieka pagrindine mirties priežastimi, nepaisant gerėjančios CF sergančiųjų priežiūros ir ilgėjančio išgyvenamumo. Pažengusios ligos atveju simptomai progresuoja nepaisant optimalaus gydymo, blogėja emocinė būklė, dažnėja paūmėjimai, o sveikatos priežiūros paslaugų poreikis reikšmingai didėja.

Pacientui diagnozuojama pažengusi CF, jei tenkinami bent vienas iš šių kriterijų:

1. FEV<sub>1</sub> mažesnis nei 40 proc. n. d. (vertinant ne paūmėjimo metu).
2. Pacientas nusiųstas vertinti dėl galimybės įtraukti į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą.
3. Vienas arba daugiau kriterijų:
  - kvėpavimo nepakankamumas, gydytas intensyviosios terapijos skyriuje;
  - hiperkapnija – arterinio kraujo anglies dioksido parcialinis slėgis (PaCO<sub>2</sub>) viršija 50 mm Hg;
  - nuolatinės deguonies terapijos poreikis;
  - plautinė hipertenzija (sistolinis spaudimas plaučių arterijoje viršija 50 mm Hg arba dešiniojo skilvelio disfunkcija, kai nėra triburio vožtuvo regurgitacijos);
  - sunkus funkcinis sutrikimas dėl kvėpavimo takų ligos (IV Niujorko širdies asociacijos funkcinė klasė);
  - 6 min. ėjimo testo rezultatas – nueinama mažiau nei 400 m.

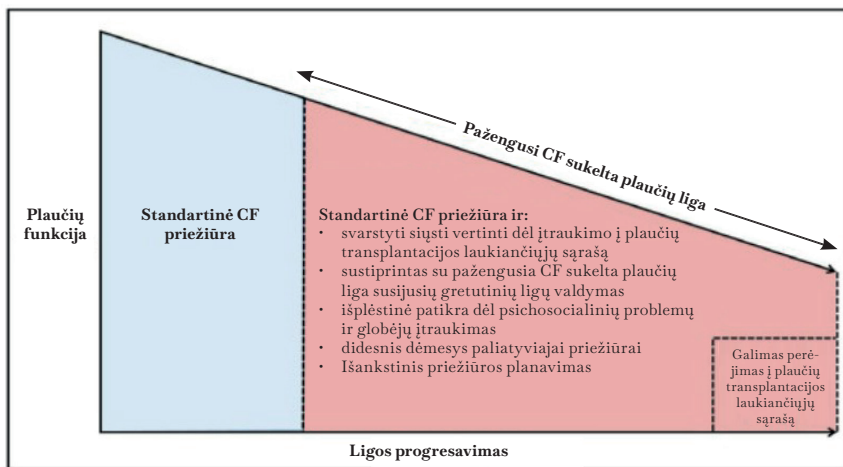
Esant pažengusiai CF, priežiūros tikslas yra ne tik ligos simptomų valdymas, bet ir gyvenimo kokybės palaikymas. Rekomenduojama reguliariai vykdyti pokalbius su pacientu ir jo artimaisiais, aptariant ligos eigą, gydymo tikslus, prognozes bei tolesnę priežiūros planą, paaiškinant kiekvieno vaidmenį. Šiuose pokalbiuose svarbu atsižvelgti į paciento lūkesčius, pageidavimus, taip pat aptarti plaučių transplantacijos galimybes ir pacientui priinamus sprendimus.

Medicininės priežiūros principai apima (4 pav.):

- hipoksemijos ir plautinės hipertenzijos nuolatinę kontrolę (ramybės, krūvio metu ir miego metu);
- deguonies terapijos skyrimą, esant hipoksemijai;
- NIV poreikio vertinimą, jei nustatoma hiperkapnija miego metu;
- ūminio kvėpavimo nepakankamumo atveju – didelės tėkmės oksigenoterapijos ir (arba) NIV taikymą;
- ilgalaikės mechaninės ventiliacijos atveju – tracheostomos formavimo apsvarstymą, jei ventiliacija reikalinga ilgiau nei 5–7 d.;
- refrakterinio kvėpavimo nepakankamumo atveju – galimybę anksti pereiti prie ekstrakorporinės membraninės oksinacijos;
- nuolatinę bakterijų sukeltos plaučių infekcijos gydymą pakaitomis skiriamais antibiotikais;
- grybelinių sukėlėjų stebėseną kvėpavimo takuose;
- reabilitaciją pagal kvėpavimo ligomis sergančių pacientų poreikius;
- enterinio maitinimo taikymą pacientams, kurių mityba nepakankama, įvertinus procedūros riziką ir naudą;
- stebėseną dėl nefrotoksinių ir ototoksinių vaistų toksiškumo;
- gyvenimo kokybės gerinimą ir simptomų, įskaitant skausmą, adekvatų valdymą;
- opioidinių analgetikų vartojimo metu – aktyvią stebėseną dėl nepageidaujamų reakcijų ir konsultacijas su skausmo specialistais prireikus;
- nerimo ir depresijos požymių vertinimą, psichologinės arba psichiatrinės pagalbos teikimą, pirmenybę teikiant ne medikamentiniam gydymui, jei paciento būklė leidžia;
- moterims, planuojančioms pastoti – galimų rizikų vertinimą, konsultacijas su aukštos rizikos nėštumus prižiūrinčiais specialistais ir prižiūrinčiu gydytoju pulmonologu;

- plaučių transplantacijos galimybių apsvarstymą, jei pacientas atitinka keliamus reikalavimus.

Sergant pažengusia CF rekomenduojama konsultuotis su gydančiu gydytoju pulmonologu kas 3 mėn., o prireikus – dažniau. Neišvengtinoms baigties atveju, pacientui esant ligoninėje arba kitoje medicinos ar slaugos įstaigoje, svarbu užtikrinti patogią ir privačią aplinką, suteikiant galimybę pacientui ir artimiesiems susitaikyti su artėjančia gyvenimo pabaiga bei oriai atsisveikinti.



#### 4 pav. Pagrindiniai pažengusia CF sergančiojo priežiūros principai

CF – cistinė fibrozė.

## NUOLATINIAI CENTRINĖS VENOS PORTINIAI KATETERIAI

Nuolatinio portinio centrinės venos kateterio poreikis svarstomas tais atvejais, kai reikalinga dažna prieiga prie paciento venų, ypač jei kyla sunkumų punktuoti periferines venas, kas gali apsunkinti pagalbos teikimą laiku ir sukelti uždelsto gydymo riziką. Prieš portinio kateterio implantaciją būtina įvertinti kontraindikacijas, tarp kurių yra aktyvi bakteriemija, sepsis, celiulitas planuojamo pjūvio vietoje arba alergija kateterio sudedamosioms dalims. Taip pat egzistuoja reliatyvios kontraindikacijos, tokios kaip koagulopatijos arba centrinės venos okliuzija, kurios gali lemti intervencijos sudėtingumą arba padidinti komplikacijų riziką.

Portiniai kateteriai susideda iš trijų pagrindinių dalių. Pirmiausia, kateteris, pagamintas iš poliuretano arba silikono, galintis būti vienos arba dviejų kamerų, įvairaus ilgio ir skersmens. Antra, rezervuaras, dažnai vadinamas portu, pagamintas iš plastiko, titano arba nerūdijančio plieno. Trečia, kateterio jungtis, kuri sujungia portą su kateteriu, gaminama iš tų pačių medžiagų, kaip ir pats portinis rezervuaras (5 pav.). Kateteris įdedamas į pagrindines centrinės venos vietas, dažniausiai tai yra *v. subclavia*, *v. jugularis* arba *v. cephalica*, o jo galas baigiasi dešiniajame prieširdyje. Portas implantuojamas po oda krūtinės viršutinėje šoninėje srityje, įprastai dešinėje pusėje, atokiau nuo peties sąnario ir krūties, arba į žasto raumenis. Implantacijos procedūra yra santykinai trumpa, dažniausiai ją atlieka gydytojas radiologas, radiologas, turintis minimaliai invazinių radiologinių procedūrų patirties, tačiau prireikus gali atlikti ir gydytojas chirurgas, taikant vietinę arba kartais bendrinę nejautrą, per nedidelį pjūvį. Pacientams, kurie anksčiau turėjo implantuotus centrinius kateterius kaklo srityje, prieš portinio kateterio įdėjimą gali būti reikalingas kaklo venų tyrimas, siekiant nustatyti tinkamiausią vietą.



### 5 pav. Portinio kateterio sudedamosios dalys

Šaltinis: <http://www.smiths-medical.com/catalog/implantable-ports/port-cath-implantable-venous.html>

Prieš portinio kateterio implantaciją atliekami būtini tyrimai, įskaitant krūtinės ląstos rentgenogramą, kraujo vaizdą, kraujo krešėjimo rodiklius, inkstų funkcijos rodiklius bei elektrolitų kiekį. Trombocitų skaičius kraujyje turi būti ne mažesnis kaip  $50 \times 10^9/l$ , o aktyvintas dalinis tromboplastino laikas – mažesnis nei 1,5 karto nuo normos, siekiant užtikrinti saugų kraujo krešėjimą procedūros metu. Taip pat nustatoma kraujo grupė transfuzijos atveju, o pacientams, kuriems yra arba įtariama trombofilija, rekomenduojama prieš procedūrą konsultuotis su gydytoju hematologu. Profilaktinio antibiotikų skyrimo prieš portinio kateterio implantaciją klausimas išlieka diskutinis, nes daugumoje literatūros šaltinių nurodoma, kad profilaktinis gydymas nėra būtinas. Jei klinikinėje situacijoje nusprendžiama skirti antibiotiką, dažniausiai pasirenkamas cefazolinas arba klindamicinas, o vaikams dozės parenkamos pagal amžių ir kūno svorį.

Po portinio kateterio implantacijos atliekama krūtinės ląstos rentgenograma, siekiant patikrinti kateterio padėtį, nustatyti galimą pneumotorakso riziką arba netinkamą kateterio poziciją. Skausmui malšinti dažniausiai skiriami NVNU, tokie kaip paracetamolis arba ibuprofenas, o prireikus individualiai vertinamas opioidinių analgetikų poreikis. Esant implantuotam portiniam kateteriui, svarbu užtikrinti pakankamą skysčių palaikymą, kad būtų išvengta vidurių užkietėjimo, o prireikus skirti ir vidurius laisvinančius preparatus. Fizioterapija ir judesiai atnaujinami anksti, tačiau rekomenduojama keletą dienų vengti rankos, kurioje implantuotas kateteris, intensyvių judesių.

Portinio kateterio naudojimas leidžia pacientui gauti įvairių skysčių infuziją, įskaitant antibiotikus, intraveninę mitybą bei kitus reikiamus skysčius, taip pat imti kraują tik tuo atveju, jei kitų venų priegos nėra. Prieš procedūras virš portinio kateterio membranos gali būti vietinis skausmo malšinimas, naudojant kremą arba purškalą su anestetiku, o visos manipuliacijos turi būti atliekamos aseptinėmis sąlygomis. Pasirenkama adata pagal skysčio klampumą ir planuojamą infuzijos trukmę: dažniausiai naudojami 19G adatos didesniems srautams, 20G – įprastoms infuzijoms, 22G – vaikams arba jautriai odai. Po kiekvienos procedūros portinis kateteris praplaunamas fiziologiniu ir užrakinamas heparinizuotu tirpalu, siekiant apsaugoti nuo intraluminalinių krešulių susidarymo bei kateterio kolonizacijos. Kateterio praplovimas atliekamas kas 4–6 sav., naudojant tinkamą fiziologinio tirpalo ir heparino tūrį, po kurio atliekamas linijos užspaudimas. Praplovimai dažniausiai atliekami ligoninėje, tačiau ilgalaikėje praktikoje vis dažniau aptariama galimybė, kad suaugę pacientai arba šeimos nariai galėtų praplovimus atlikti patys, nors Lietuvoje dažniausiai juos atlieka medicinos personalas. Radiologiniai tyrimai paprastai neribojami, tačiau kai kurios portinių kateterių rūšys gali trukdyti magnetinio rezonanso tyrimams, todėl prieš implantaciją būtina įvertinti jų suderinamumą ir pacientą tinkamai informuoti.

Portinis kateteris yra uždara sistema, todėl jį turint galima laikytis įprastos higienos, maudytis, plaukioti, užsiimti daugeliu sporto šakų, tačiau rekomenduojama vengti kontaktinių sporto šakų bei veiklų, galinčių pažeisti krūtinę arba kateterį. Portinio kateterio keitimas atliekamas, jei poreikis išlieka, paprastai po 1 500–2 000 dūrų, o šalinimas apsvarstomas, kai klinikinės indikacijos jam laikyti nebelieka.

Dažniausios komplikacijos apima pneumotoraksą, kuris gali atsirasti įdedant kateterį ir leidžiant orui patekti į pleuros ertmę, reikalaujant drenavimo. Taip pat gali pasireikšti portinio kateterio prakiurimas arba įtrūkimas, lokaliai infekcijos aplink portą arba sisteminė infekcija, kai dažnai būtina kateterį šalinti ir skirti sisteminę

antibiotikų terapiją. Arterijos pažeidimas gali atsirasti netyčia punktuojant arteriją vietoje venos, sukeliant poodinę hematomą arba pseudoaneurizmą. Trombozė yra kita rimta komplikacija, kai trombas gali užkimšti kateterį arba patekti į sisteminę kraujotaką – tokiu atveju reikia antikoaguliacinio gydymo. Jei kateteris užsikemša, gali būti naudojama trombolitinė terapija urokinaze arba alteplaze pagal svorį ir kateterio tūrio parametrus. Kateterio lūžis arba fragmentų embolizacija gydoma specializuotomis procedūromis, dažniausiai širdies kateterizacijos metu, o spengimas ausyse infuzijos metu gali reikšti kateterio migraciją, todėl būtina nedelsiant nutraukti infuziją bei patikrinti jo padėtį rentgenu arba ultragarsu.

# TRANSPLANTACIJA

**Plaučių transplantacija** išlieka svarbia gydymo galimybe pacientams, sergantiems pažengusia CF. Į klinikinę praktiką įdiegus CFTR modulatorius, ypač eleksakaftoro, tezakaftoro ir ivakaftoro derinį, plaučių transplantacijų skaičius tiek suaugusiųjų, tiek vaikų populiacijoje reikšmingai sumažėjo. Nepaisant to, vis dar pasitaiko priešlaikinių mirčių nuo kvėpavimo nepakankamumo, ypač tarp pacientų, kuriems CFTR modulatoriai netinka, yra netoleruojami arba neprieinami. Plaučių transplantacija išlieka būtina gydymo alternatyva. Beveik visais atvejais CF sergantiems pacientams atliekama abiejų plaučių transplantacija, nes palikus natūralų plautį susidarytų lėtinis infekcijos židiny, keliantis grėsmę persodintam plaučiui.

## **Siuntimo plaučių transplantacijos konsultacijai kriterijai**

Pacientas, sergantis CF, turėtų būti siunčiamas konsultuoti dėl plaučių transplantacijos, nepaisant optimalaus gydymo (įskaitant CFTR modulatorius), jei nustatomas bent vienas iš šių kriterijų:

- FEV<sub>1</sub> neviršija 30 proc. n. d. suaugusiesiems (arba neviršija 40 proc. n. d. vaikams);
- FEV<sub>1</sub> neviršija 40 proc. n. d. suaugusiesiems (arba neviršija 50 proc. n. d. vaikams) kartu su bent vienu iš šių požymių:
  - 6 min. ėjimo testas – iki 400 m;
  - PaCO<sub>2</sub> viršija 50 mm Hg;
  - hipoksemija ramybės būsenoje arba fizinio krūvio metu;
  - plautinė hipertenzija (sistolinis plaučių arterijos spaudimas viršija 50 mm Hg arba nustatyta dešiniojo skilvelio disfunkcija);
  - blogėjanti mitybos būklė, nepaisant papildomos mitybos;
  - du arba daugiau paūmėjimų per metus, kai reikia antibiotikų į veną;
  - masyvi hemoptizė (daugiau nei 240 ml), reikalaujanti bronchų arterijų embolizacijos;

- pneumotoraksas;
- FEV<sub>1</sub> nesiekia 50 proc. n. d. ir sparčiai mažėja arba progresuoja klinikiniai simptomai;
- bet koks paūmėjimas, kuriam reikalinga NIV arba invazinė ventiliacija.

### **Įtraukimo į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą kriterijai**

Pacientas turėtų būti įtrauktas į plaučių transplantacijos sąrašą, jei atitinka siuntimo kriterijus ir papildomai nustatomas bent vienas iš šių požymių:

- FEV<sub>1</sub> nesiekia 25 proc. n. d.;
- greitas plaučių funkcijos blogėjimas (daugiau nei 30 proc. FEV<sub>1</sub> sumažėjimas per pastaruosius 12 mėn.);
- dažnas hospitalizavimas (ypač daugiau nei 28 hospitalizacijos dienos per metus);
- paūmėjimas, reikalaujantis dirbtinės plaučių ventiliacijos;
- lėtinis kvėpavimo nepakankamumas su hipoksemija arba hiperkapnija;
- progresuojanti plautinė hipertenzija;
- blogėjanti mitybos būklė (KMI neviršija 18 kg/m<sup>2</sup>), nepaisant intervencijų;
- pasikartojanti masyvi hemoptizė;
- IV funkcinė klasė pagal Pasaulio sveikatos organizaciją.

Transplantacijos kandidatų, sergančių CF, būklė turėtų būti vertinama ne rečiau kaip kas 6 mėn., siekiant laiku įtraukti į laukiančiųjų sąrašą. Visi kandidatai privalo būti ištirti dėl *B. cepacia* komplekso, NTM ir grybelinių patogenų, nes šios infekcijos gali turėti įtakos transplantacijos rezultatams.

**Kepenų transplantacijos** laiko parinkimas sergant su CF susijusia kepenų liga yra sudėtingas dėl dažnų mitybos sutrikimų ir progresuojančios plaučių ligos. Rekomenduojamos indikacijos kepenų transplantacijai apima:

- nekontroliuojamą kraujavimą iš stemplės arba skrandžio varikozinių venų;
- ascitą ir gelta;
- progresuojantį kepenų funkcijos nepakankamumą (hipoalbuminemią, koagulopatiją);
- hepatopulmoninį sindromą;
- portopulmoninę hipertenziją (vertinama individualiai);
- blogėjančią plaučių funkciją, susijusią su kepenų liga;
- sunkų, gydymui atsparų mitybos nepakankamumą.

Pacientai, sergantys pažengusia plaučių ir kepenų liga, gali būti tinkami kompleksinei kepenų ir plaučių transplantacijai atlikti.

# VAKCINACIJA

Sergantiesiems CF dėl lėtinių kvėpavimo takų infekcijų, progresuojančių struktūrinių plaučių pokyčių bei pakitusių vietinių ir sisteminių imuninių reakcijų yra didesnė infekcinių ligų, tiek virusinės, tiek bakterinės kilmės, rizika. Kvėpavimo takų infekcijos dažnai pasižymi sunkesne eiga, dažnesniais paūmėjimais, didesne hospitalizacijos, komplikacijų ir mirštamumo rizika, taip pat gali lemti spartesnę plaučių funkcijos blogėjimą.

Vakcinacija yra esminė kompleksinės CF priežiūros dalis, leidžianti sumažinti infekcijų dažnį ir jų sunkumą visais amžiaus tarpsniais. Tinkamai ir laiku atlikti skiepai padeda:

- sumažinti ūminių ir lėtinių kvėpavimo takų infekcijų riziką;
- apsaugoti nuo CF paūmėjimų;
- mažinti hospitalizacijų ir intensyviosios terapijos poreikį;
- sumažinti su infekcijomis susijusių komplikacijų ir mirštamumo riziką;
- prisidėti prie ilgalaikės plaučių funkcijos išsaugojimo ir geresnės gyvenimo kokybės.

Vaikai, sergantys CF, turi būti vakcinuojami pagal nacionalinę imunoprofilaktikos programą, laikantis tų pačių skiepavimo terminų ir schemų, kaip ir su sveikais vaikais, jei nėra specifinių kontraindikacijų. Dauguma vakcinų CF sergantiems vaikams yra saugios ir gerai toleruojamos. Gyvos susilpnintos vakcinos gali būti skiriamos, jei nėra kitų būklių, susijusių su reikšminga imunosupresija.

Be nacionalinėje programoje numatytų skiepų, CF sergantiems vaikams dažnai rekomenduojamos papildomos vakcinos, atsižvelgiant į didesnę kvėpavimo takų infekcijų riziką:

- kasmetinė sezoninė gripo vakcinacija;
- pneumokokinė vakcinacija (pagal amžių ir anksčiau gautas dozes);
- koronaviruso ligos 2019 (COVID-19) vakcinacija pagal galiojančias rekomendacijas;

- hepatito A ir B vakcinacija, jei nebuvo skiepyta anksčiau;
- RSV vakcinacija.

Didėjant suaugusiųjų, sergančių CF, populiacijai, suaugusiųjų vakcinacija tampa itin svarbi CF priežiūros dalimi. Suaugusiems CF sergantiems pacientams dažnai nustatomi pažengę struktūriniai plaučių pokyčiai, lėtinės bakterinės kolonizacijos, gretutinės ligos (su CF susijęs diabetas, kepenų liga, osteoporozė) ir dažniau patiria sunkius infekcijų paūmėjimus.

Visiems suaugusiems, sergantiems CF, rekomenduojama:

- reguliariai peržiūrėti vakcinacijos statusą ir prireikus atlikti revakcinaciją;
- laikytis suaugusiųjų imunoprofilaktikos rekomendacijų, atsižvelgiant į lėtinių plaučių ligų rizikos grupę.

Pagrindinės rekomenduojamos vakcinos suaugusiems CF sergantiems pacientams:

- kasmetinė sezoninė gripo vakcina, nepriklausomai nuo ligos sunkumo;
- pneumokokinė vakcinacija (konjuguota ir polisacharidinė vakcina), pagal nacionalines arba tarptautines gaires, atsižvelgiant į anksčiau suleistą dozę;
- COVID-19 vakcinacija ir revakcinacija, ypač pacientams, sergantiems pažengusia plaučių liga arba po organų transplantacijos;
- stabligės, difterijos ir kokliušo (Tdap/Td) revakcinacija kas 10 metų;
- hepatito B vakcinacija (taip pat hepatito A, jei yra rizikos veiksnių), ypač pacientams, sergantiems su CF susijusia kepenų liga arba laukiantiems transplantacijos.
- žmogaus papildomos viruso vakcinacija, jei nebuvo skiepyta anksčiau;
- RSV vakcinacija, vyresnio amžiaus arba didelės rizikos pacientams, jei vakcina prieinama ir rekomenduojama nacionaliniu lygiu.

Pacientams po plaučių arba kepenų transplantacijos taikomos atskiros vakcinacijos schemos, atsižvelgiant į imunosupresinį gydymą; gyvos vakcinos šiuo laikotarpiu yra kontraindikuotinos.

Apibendrinant, vakcinacija vaikams ir suaugusiesiems, sergantiems CF, yra neatsiejama ilgalaikės ligos kontrolės dalis ir turėtų būti integruota į individualų paciento priežiūros planą, glaudžiai bendradarbiaujant pulmonologams, šeimos gydytojams ir infekcinių ligų specialistams.

# INFEKCIJŲ KONTROLĖ

Užkrečiamųjų infekcijų prevencija išlieka vienu svarbiausių CF priežiūros prioritetų, nes infekcijos gali ne tik pabloginti plaučių funkciją, bet ir prisidėti prie ilgalaikio sveikatos pablogėjimo. Pagrindinis tikslas – sumažinti patogenų perdavimą tiek tarp pacientų, tiek per sveikatos priežiūros įstaigas. CF sergantiesiems patariama laikytis atskyrimo principų, o kontaktai su kitais CF sergančiais pacientais turėtų būti ribojami. Rekomenduojamas minimalus fizinis atstumas tarp pacientų yra apie 1,5–2 m, nepriklausomai nuo jų kvėpavimo takų pasėlio rezultatų, tačiau ši taisyklė netaikoma šeimos nariams, gyvenantiems tame pačiame namų ūkyje. Skatintina pacientus vengti masinio susibūrimo vietų, kuriose didėja galimybė užsikrėsti arba perduoti infekcijas kitiems.

Asmeninei higienai skiriamas ypatingas dėmesys. Pacientai turi būti nuolat mokomi laikytis kosėjimo ir čiaudėjimo etiketo – prisi dengti burną, o po to kruopščiai nusiplauti rankas. Taip pat rekomenduojama vengti bendro naudojimo stalo indų, asmeninių higienos priemonių arba kitų daiktų, per kuriuos galima perduoti patogenus. Sveikatos priežiūros įstaigose, kontaktuojant su CF sergančiu pacientu, būtina naudoti visas atsargumo priemones: medicininį chalatą, vienkartinę pirštines, o tiek darbuotojai, tiek pacientai turi dėvėti medicininės kaukes, apsaugančias nuo patogenų plitimo arba įgijimo.

Rankų higiena, atliekama antimikrobiniu muilu, bei paviršių, įrangos ir priemonių dezinfekcija alkoholio pagrindu išlieka kertinė priemonė infekcijų kontrolės kontekste. Gydomo įstaigose, kuriose prižiūrimi CF sergantys pacientai, svarbu standartizuoti paviršių valymo ir dezinfekcijos protokolus bei reguliariai vykdyti auditus. Ypatingas dėmesys skiriamas paviršiams, kurie gali būti užteršti kvėpavimo takų sekretais, pvz., atliekant plaučių funkcijos tyrimus arba kūno pletizmografiją – šie paviršiai turi būti nedelsiant dezinfekuojami. Pacientų priežiūros įrangos sterilizacija turi būti atliekama pagal

nustatytas ligoninės procedūras. Po kiekvienos apžiūros privaloma dezinfekuoti stetosfonendoskopus bei kitą daugkartinio naudojimo įrangą, o kas ketvirtį turi būti vertinamas kvėpavimo takų patogenų dažnis ir paplitimas, siekiant nuolat tobulinti infekcijų valdymo procesus.

Siekiant sumažinti sąlyčio laiką bendroje priežiūros erdvėse, CF sergančių pacientų srautai turi būti valdomi, o bendroje laukimo patalpose praleidžiamas laikas – kuo trumpesnis. Plaučių funkcijos tyrimai turėtų būti atliekami vienu iš šių būdų: apžiūros kabinete vizito pradžioje, neigiamo slėgio patalpoje, specialiame plaučių funkcijos tyrimų poskyryje su HEPA filtrais arba poskyryje be HEPA filtravimo, paliekant ne mažesnes kaip 30 min. pertraukas tarp pacientų. Stacionare CF sergančius pacientus rekomenduojama gydyti vienvietėse palatose, o jei tai neįmanoma, vengti bendrų palatų, kuriose yra infekuotų pacientų. Artimieji neturėtų lankytis kitose palatose, o paciento palatoje naudojama įranga turėtų būti skirta tik jo parametrams matuoti, pakartotinai naudojama įranga privalo būti kruopščiai dezinfekuota. Vaistų inhaliacijos ir kineziterapija turi būti atliekamos paciento palatoje, jokių būdų ne bendroje patalpoje. Vaikams skirtose žaidimų zonose vienu metu turėtų lankytis tik vienas CF sergantis pacientas, o po naudojimo erdvė kruopščiai valoma.

Daug CF sergančių pacientų naudoja purkštuvus inhaliuoti, todėl svarbu, kad kiekvienas pacientas turėtų individualų purkštuvą ir laikytųsi prietaiso priežiūros instrukcijų. Prietaisai turi būti valomi ir dezinfekuojami pagal gamintojo rekomendacijas: rezervuaras po kiekvieno naudojimo plaunamas steriliu vandeniu, kaukė arba kandiklis nuvalomas alkoholio pagrindu, vienkartiniai purkštuvai keičiami kas 24 val., o likusios dalys kruopščiai išplaunamos.

CF sergantys pacientai dėl infekcijų kontrolės gali patirti socialinę izoliaciją ir psichosocialinę stresą, todėl būtina laikytis strategijų, kaip atpažinti ir valdyti šias situacijas, įtraukiant konsultantus arba psichologus pagal poreikį. Ypač svarbus švietimas – pacientai, jų šeimos nariai, sveikatos priežiūros darbuotojai turi būti nuolat

supažindinami su infekcijų prevencija ir kontrole. Mokomoji medžiaga turi būti pritaikyta pagal sergančiųjų amžių ir supratimo lygį, o vaikams laikytis taisyklių padeda suaugusieji, nuolat jas primindami. Virtualių konsultacijų plėtra taip pat prisideda prie infekcijų plitimo mažinimo, nes dalį vizito galima organizuoti nuotoliniu būdu.

# MEDICININĖS PAGALBOS TEIKIMAS

CF sergantiems pacientams medicininė pagalba turi būti teikiama taip, kad jie visą gyvenimą gautų nuoseklią, koordinuotą ir specializuotą priežiūrą. Šis procesas Lietuvoje vykdomas tretinio lygio asmens sveikatos priežiūroje, kur dirba įvairių sričių gydytojai specialistai, yra plačios diagnostikos galimybės ir sukaupta didžiausia patirtis CF diagnostikos bei gydymo srityje. Tokiose įstaigose pacientui gali būti pritaikytos pažangiausios medicinos technologijos, atliekami tiek baziniai, tiek specifiniai tyrimai, taikomas individualizuotas gydymas, įskaitant CFTR modulatorius, bendradarbiaujant įvairių sričių specialistams vienoje komandoje.

CF sergančius vaikus gydo gydytojai vaikų pulmonologai, o suaugusiuosius – gydytojai pulmonologai. Lietuvoje vaikams specializuota pagalba teikiama Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Vaikų cistinės fibrozės ir kitų retų kvėpavimo sistemos ligų kompetencijos centre ir Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Cistinės fibrozės kompetencijų centre, suaugusiesiems – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikų Suaugusiųjų cistinės fibrozės centre. Šie centrai teikia tiek ambulatorinę, tiek stacionarinę pagalbą, užtikrina galimybę greitai atlikti išsamius laboratorinius, mikrobiologinius ir vaizdinius tyrimus, pritaikyti pažangiausius gydymo metodus, užtikrina infekcijų kontrolę ir teikia daugiadalykės sveikatos specialistų komandos pagalbą pacientui. Centruose sudaromi individualūs paciento sveikatos būklės stebėsenos planai, kurie apima reguliarių klinikinės būklės vertinimą, reikiamų tyrimų atlikimą ir veiksmingiausio gydymo parinkimą. CF centre komanda paprastai apima gydytojus vaikų pulmonologą, pulmonologą, gastroenterologą, endokrinologą, dietologą, kineziterapeutą, psichologą, laboratorinės medicinos gydytoją, klinikinį farmakologą, slaugytoją ir kitus specialistus. Prireikus įtraukiami ir

kiti specialistai: gydytojas chirurgas, gydytojas otorinolaringologas, gydytojas akušeris ginekologas arba gydytojas urologas, priklausomai nuo paciento būklės ir komplikacijų pobūdžio. Reguliari paciento stebėseną apima plaučių funkcijos tyrimus, kvėpavimo takų pasėlius, kraujo ir biocheminius tyrimus (vitaminų kiekio, kepenų, inkstų funkcijos, uždegimo rodiklių vertinimą), vaizdinius tyrimus pagal klinikines indikacijas, mitybos būklės įvertinimą ir taikomo gydymo veiksmingumo stebėseną (21 ir 22 lentelė).

**21 lentelė.** Rekomenduojamas CF sergančių kūdikių iki 2 m. amžiaus stebėsenos planas

Veiksmai	Diagnozės nustatymas	Amžius mėnesiais											
		1 <sup>a</sup>	2	3	4	5	6	8	10	12	Kas 2–3	24	
Pradėti pakaitinę kasos fermentų terapiją <sup>b</sup>	V	X	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Anamnezė, fizinis ištyrimas ir antropometriniai matavimai	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mitybos vertinimas ir pakaitinės kasos fermentų terapijos korekcija		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Prakaito mėginys	X	X <sup>c</sup>	X <sup>c</sup>										X <sup>d</sup>
Kasos funkcijos vertinimas <sup>e</sup>	V	V	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Kvėpavimo takų sekreto pasėlis	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Krūtinės ląstos rentgenograma													C
Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija <sup>f</sup>													C
Vitaminų koncentracijos kraujyje <sup>g</sup>	X	V	V	V							X		X
Kraujo tyrimai <sup>h</sup>	X	V	V	V							X		X

		Amžius mėnesiais										
Veiksmai	Diagnozės nustatymas	1 <sup>a</sup>	2	3	4	5	6	8	10	12	Kas 2-3	24
Plaučių funkcijos ištyrimas <sup>i</sup>							X			X		X
Elastazė išmatose	X									C		X
Riebalai išmatose	X									X		X
Kasos egzokrininė funkcija	X									X		X
Genetinis ištyrimas ir konsultavimas	V	V	V				C			C		
Kineziterapija		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Mitybos įpročiai					V	V		V	V		V	

C – apsvarstyti atlikimą šio vizito metu; V – atlikti vieno iš šių vizitų metu; X – atlikti šio vizito metu.

- a Pakartotinis vizitas po 1 mėnesio arba anksčiau pagal reikalą.
- b Pradėti pakaitinę kasos fermentų terapiją, jei pacientui yra malabsorbcijos simptomų, išmatų elastazės koncentracija <200 µg/g arba nustatytos dvi CFTR geno mutacijos, susijusios su kasos funkcijos nepakankamumu.
- c Atlikti prakaito mėginį, jei nepavyko atliekant pirmą kartą.
- d Atlikti prakaito mėginį, jei planuojama pradėti gydymą CFTR modulatoriais.
- e Jei diagnozės nustatymo metu kasos funkcijos nepakankamumo nėra, išmatų elastazės tyrimą kartoti bent du kartus per pirmuosius gyvenimo metus ir vėliau kasmet.
- f Vaikams, nedemonstruojantiems simptomų, tyrimą rekomenduojama atlikti nuo 2 metų amžiaus, o esant simptomams – ir anksčiau.
- g Pakartoti po 1-2 mėnesių nuo maisto papildų vartojimo pradžios. Esant pakitimams, tirti dažniau.
- h Bendras kraujo tyrimas, CRB, elektrolitai, šlapalas, kreatininas, albuminas, kepenų fermentai, bilirubinas, kiti tyrimai pagal reikalą.
- i Plaučių funkcijos tyrimai kūdikiams ir mažiems vaikams: svarstyti atlikimą, jei yra galimybė atlikti kūdikių viso kūno pletizmografiją ir/ar nustatyti plaučių klirenso indeksą.

## 22 lentelė. Rekomenduojamas CF sergančio paciento stebėsenos planas

### REKOMENDUOJAMAS CISTINE FIBROZE SERGANČIO PACIENTO STEBĖSENOS PLANAS

(apjungia tiek šeimos gydytojo, tiek gydytojo specialisto atliekamus tyrimus, kurių reguliarumas gali būti keičiamas, priklausomai nuo klinikinės situacijos)

Vardas \_\_\_\_\_ Pavardė \_\_\_\_\_

Gim. data \_\_\_\_\_

Šeiminių padėtis (pabraukti) vedęs nevedęs ištekėjusi neištekėjusi

Vaikai \_\_\_\_\_

Ar CF serga broliai ar seserys? \_\_\_\_\_

Cistinė fibrozė (CF) nustatyta \_\_\_\_\_ metais, patvirtinta (pabraukti) prakaito mėginiu ( \_\_\_\_\_ metais), genetiniu tyrimu (nustatyta \_\_\_\_\_ mutacij (-jos) \_\_\_\_\_ metais), kita \_\_\_\_\_

CF nustatymo data \_\_\_\_\_

CF komplikacijos \_\_\_\_\_

Nustatytos lėtinės infekcijos:  *Pseudomonas aeruginosa*  *Staphylococcus aureus*  
 meticilinui atsparus *Staphylococcus aureus*  *Burkholderia cepacia*  *Klebsiella pneumoniae*  
 *Haemophilus influenzae*  *Stenotrophomonas maltophilia*  *Achromobacter*  netuberkuliozės mikobakterijos

Kita \_\_\_\_\_

Taikomas gydymas:  CFTR modulatoriai  kasos fermentai  trumpo veikimo  $\beta_2$  agonistai  ilgo veikimo bronchus plečiantys vaistai  įkvėpjamieji gliukokortikoidai  įkvėpjamieji antibiotikai  geriamieji antibiotikai  rekombinantinė žmogaus deoksiribonukleazė 1 (*Dornasum alfa*)  atsikosėjimą gerinantys pratimai, fizinė veikla

kita \_\_\_\_\_

	20.. metai	20.. metai	20.. metai	20.. metai	20.. metai
Svoris, kg (kiekvieno apsilankymo metu)					
Ūgis, cm (kiekvieno apsilankymo metu)					
SpO <sub>2</sub> , proc. (kiekvieno apsilankymo metu)					

	20.. metai	20.. metai	20.. metai	20.. metai	20.. metai
Bendras kraujo tyrimas (bent vieną kartą per metus)					
Kraujo krešumų tyrimas (bent vieną kartą per metus)					
Biocheminis kraujo tyrimas <sup>A</sup> (bent vieną kartą per metus)					
Riebaluose tirpių vitaminų (A, E, D) kiekio nustatymas (bent vieną kartą per metus)					
Spirograma (kiekvieno apsilankymo metu)					
Skreplių mikrobiologinis tyrimas (bent vieną kartą per metus)					
Kasos funkcija: elastazė išmatose (vieną kartą per metus)					
Dietologo konsultacija (vieną kartą per metus)					
Krūtinės ląstos rentgenograma (vieną kartą per metus arba dažniau, jei paūmėja kvėpavimo simptomai)					
Krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija (p. r.)*					
Pilvo ultragarsinis tyrimas (vieną kartą per metus arba dažniau, ypač pacientams, kuriems nustatytas virškinimo trakto pažeidimas, sukeltas CF arba kitos patologijos)					
Fibrokolonoskopija (kas penkerius metus)					

	20.. metai	20.. metai	20.. metai	20.. metai	20.. metai
DEXA tyrimas (vieną kartą per dvejus metus) **					
Patikra dėl NTM (vieną kartą per metus)					
FBS (p. r.)*					
Arterinio kraujo dujų tyrimas (p. r.)					
Fizinės medicinos ir reabilitacijos gydytojo konsultacija (vieną kartą per metus)					
Vakcinacija (gripo vakcina, COVID-19, pneumokokinė vakcina)					
Ar dar ne laikas įtraukti į plaučių transplantacijos sąrašą?					

DEXA – dvigubos energijos rentgeno spindulių absorbcimetrija; CF – cistinė fibrozė; COVID-19 – koronaviruso liga 2019; FBS – fibrobronchoskopija; NTM – netuberkuliozės mikobakterijos; SpO<sub>2</sub> – kraujo prisotinimas deguonimi, matuojant pulsoksimetru.

^ Natrio, kalio, šlapalo, kreatinino, kalcio, fosforo, kepenų transaminazių (alanininės aminotransferazės, asparagininės aminotransferazės, gama gliutamilttransferazės, šarminės fosfatazės, albumino, bilirubino, gliukozės, geležies, feritino, C reaktyviojo baltymo, imunoglobulino E, *Aspergillus* specifinio IgE kiekis).

\* Atlieka tik gydytojas specialistas.

\*\* Kiekvienais metais tiems, kuriems yra suformuota PEG ir (arba) kurie serga CF siejama metaboline kaulų liga, ir (arba) ilgą laiką vartojant gliukokortikoidus.

Fibrogastroduodenoskopija standartiškai rutiniškai neatliekama, nebent yra simptomų. Tokiu atveju reikėtų kartoti kas 3–5 metus arba dažniau, priklausomai nuo klinikinės situacijos ir radinių.

23 lentelėje, kuri yra naudojama greta įprasto CF sergančio paciento stebėsenos plano, pateikiami planiniai tyrimai, atliktini CF sergančiam pacientui, vartojančiam CFTR modulatorius. Iš pradžių vizitai yra dažnesni, vėliau – kas pusę metų arba kasmet, atliekamos išsamios apžiūros, vertinami gydymo rezultatai, galimos vaistų nepageidaujamos reakcijos.

**23 lentelė.** CFTR modulatoriais gydomo paciento stebėseną

Vertinama sritis	Vertinami rodikliai	Reguliarumas	Pastabos, klinikinė reikšmė
<b>Privalomi tyrimai</b>			
Laboratoriniai tyrimai	ALT, AST, bilirubinas	Prieš gydymą, vėliau – po 1, 3, 6 ir 12 mėn. nuo vaistų vartojimo pradžios; nuo antrų metų – kas 6 mėn.	Reikšmingas padidėjimas lemia dozės korekciją arba nutraukimą
	Kreatininas, kreatinino klirensas, GFG		Pacientams, kurių inkstų funkcijos sutrikimas yra lengvas ir vidutinio sunkumo, dozės koreguoti nerekomenduojama Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (30 ml/min. arba mažesnis kreatinino klirensas) arba paskutinės stadijos inkstų liga, „Kalydeco“ rekomenduojama vartoti atsargiai
	Chloridų kiekis prakaitu	Prieš gydymą ir ne rečiau kaip vieną kartą per metus	
	Bendrasis kraujo tyrimas ir biocheminiai kraujo tyrimai	Pagal poreikį, bet ne rečiau kaip 2 kartus per metus	
	Kasos elastazės išmatose (analitė) kiekio nustatymas	Visada atliekama nustatčius CF, vėliau – pagal poreikį	

<b>Vertinama sritis</b>	<b>Vertinami rodikliai</b>	<b>Reguliarumas</b>	<b>Pastabos, klinikinė reikšmė</b>
Plaučių funkcija	Spirometrija (FEV <sub>1</sub> ) bendradarbiaujantiems ir tyrimą gebantiems atlikti pacientams	Prieš gydymą, vėliau – po 1, 3, 6 ir 12 mėn. nuo vaistų vartojimo pradžios; nuo antrų metų – kas 6 mėn.	Tikimasi FEV <sub>1</sub> pagerėjimo, o esant staigiam kritimui – ieškoti priežasčių
	Plaučių klirenso indeksas bendradarbiaujantiems vaikams, vyresniems nei dveji metai, kai nepavyksta atlikti spirometrijos arba kai FEV <sub>1</sub> viršija 80 proc. norminio dydžio		
KMI verinimas	Svoris (svoris vertinimas procentilėmis jaunesniems nei penkerių metų amžiaus vaikams), KMI	Prieš gydymą, vėliau – po 1, 3, 6 ir 12 mėn. nuo vaistų vartojimo pradžios; nuo antrų metų – kas 6 mėn.	Dažnas svorio prieaugis; svarbu peržiūrėti mitybą, prireikus – koreguoti
Apžvalginė krūtinės ląstos rentgenograma		Ne rečiau kaip vieną kartą per metus	Kiti vaizdiniai tyrimai (krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, krūtinės ląstos magnetinio rezonanso tomografija, ultragarsinis tyrimas ir kiti) atliekami prireikus
Infekcijos	Mikrobiologiniai tyrimai (įprastai – skreplių pasėliai)	Prieš gydymą, vėliau – po 1, 3, 6 ir 12 mėn. nuo vaistų vartojimo pradžios; nuo antrų metų – kas 6 mėn.	Jei gali atkosėti: skreplių arba kosulio sekreto (alternatyva – sekreto iš gerklės) pasėliai; CFTR moduliatorių vartojimas nekeičia infekcijos stebėsenos principų
Paūmėjimai		Kiekvieno vizito metu	
Oftalmologinė patikra	Lęšiuko drumstys (katarakta)	Prieš gydymą ir ne rečiau kaip vieną kartą per metus	

<b>Vertinama sritis</b>	<b>Vertinami rodikliai</b>	<b>Reguliarumas</b>	<b>Pastabos, klinikinė reikšmė</b>
Gydymo veiksmingumo vertinimas ir tęstinumo pagrindimas	Atsakas į gydymą	Vertinama ne anksčiau kaip po 6 mėn. ir ne vėliau kaip po 12 mėn. nuo gydymo pradžios. Nustačius, kad CF gydymas CFTR modulatoriais veiksmingas, jų skyrimas tęsiamas	Sprendimui dėl vaistų kompensavimo tęsimo priimti
Nepageidaujamos reakcijos	Klinikinė stebėseną	Kiekvieno vizito metu	
<b>Papildomi tyrimai</b>			
Gliukozės apykaita	Gliukozės kiekis kraujyje nevalgius, HbA1c, gliukozės tolerancijos testas	Gliukozės kiekis kraujyje, HbA1c – prieš gydymą, vėliau – kas 6–12 mėn. Gliukozės tolerancijos testas turi būti atliekamas kasmet, pradedant nuo 10 metų amžiaus	Galimi pokyčiai su CF susijusio diabeto eigoje
Lipidograma	Cholesterolis, trigliceridai	Pagal klinikinį poreikį Paprastai prieš pradedant gydymą ir vėliau – kas 12–24 mėn. (neprivaloma), esant reikšmingam svorio augimui, nustatytai dislipidemijai, esant širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksniams – kas 6–12 mėn.	Svorio augimas gali keisti lipidų kiekį
Vaistų sąveikos	CYP3A inhibitoriai ir induktoriai	Prieš gydymą ir kiekvieno vizito metu	Azolai, makrolidai, rifamicinas ir kt.  Dozių korekcija

<b>Vertinama sritis</b>	<b>Vertinami rodikliai</b>	<b>Reguliarumas</b>	<b>Pastabos, klinikinė reikšmė</b>
Psichikos būklė	Nuotaika, miegas, nerimas	Klinikinio vertinimo metu	Aprašyti nuotaikos ir miego pokyčius; vertinti būklės pokyčius, prireikus – gydytojo psichiatro konsultacija
Oda	Išbėrimai	Klinikinio vertinimo metu	Pirmi mėnesiai, prireikus – gydytojo dermatovenerologo konsultacija
Virškinimo sistema	Pilvo skausmas, viduriavimas	Klinikinė stebėseną	Paprastai laikini
Gydymo režimo laikymasis	Vaisto vartojimas su riebiu maistu	Kiekvieno vizito metu	Svarbu gydymo veiksmingumui pasiekti

ALT – alanininė aminotransferazė; AST – asparagininė aminotransferazė; FEV<sub>1</sub> – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę; HbA1c – glikuotas hemoglobinas; KMI – kūno masės indeksas.

CF sergančių pacientų priežiūra, pereinant iš vaikų į suaugusiųjų sveikatos priežiūrą, turi būti planuojama palaipsniui, todėl ši procesą rekomenduojama pradėti apie 16 gyvenimo metus. Pereinant prie suaugusiųjų priežiūros, pacientas palaipsniui vis aktyviau įtraukiamas į savo ligos pažinimą ir gydymo procesą. Jis supažindinamas su ligos esme, gydymo tikslais, vartojamais vaistais – jų pavadinimais, paskirtimi, vartojimo būdais, mokoma planuoti vaistų vartojimą taip, kad jie būtų nuolat prieinami pagal gydytojo paskyrimą. Pacientas skatinamas suprasti savo vaidmenį ligos valdymo procese, pamažu prisiimti vis daugiau atsakomybės už gydymo tęstinumą ir bendradarbiavimą su sveikatos priežiūros specialistais. Jis supažindinamas su suaugusiųjų CF specialistų komanda, kurie bus atsakingi už tolesnę priežiūrą.

Įprasta praktika – sulaukus pilnametystės, į pirmą susitikimą su suaugusiųjų CF gydytoju pulmonologu pacientas atvyksta lydimas gydytojo vaikų pulmonologo, kuris iki tol prižiūrėjo gydymą. Tai užtikrina sklandų ir saugų perėjimą, leidžia suaugusiųjų gydytojui gauti visą reikiamą medicininę informaciją, o pacientui – išlaikyti pasitikėjimo ir tęstinumo jausmą. Pirmo vizito metu supažindinama su centro veikla, gydytoju, komanda, išsamiai aptariama paciento ligos istorija: pradinė diagnozė, taikytos gydymo schemas, pastarųjų

metų klinikinė eiga, dažniausi kvėpavimo takų infekcijų sukėlėjai, lėtinės komplikacijos, virškinimo sistemos būklė, mitybos problemos, infekcijų kontrolės ypatumai bei individualūs paciento gebėjimai ir iššūkiai ligos valdymo procese. Kartu su pacientu ir, jei reikia, jo artimaisiais aptariama, kokia tvarka reikės lankytis centre, kaip ir kur kreiptis esant skubiam poreikiui, pasidalijama kontaktais, išklausomi lūkesčiai ir baimės, atsakoma į klausimus.

Perėjus į suaugusiųjų priežiūrą, iš pradžių skatinama, kad pacientą lydėtų artimasis, nes tai padeda perduoti sudėtingą medicininę informaciją ir užtikrinti reikalingą emocinę paramą. Vėliau siekiama, kad pacientas lankytųsi vienas, sugebėtų pats stebėti savo būklę, laiku reaguoti į pokyčius ir savarankiškai planuoti vizitus, tyrimus ir gydymo procedūras. Šis nuoseklus atsakomybės perėmimas yra vienas esminių perdavimo tikslų.

Svarbus išlieka ir šeimos gydytojo atsakomybė – jis stebi bendrą paciento sveikatos būklę, rūpinasi profilaktinėmis vakcinacijomis, gydo gretutines ligas ir užtikrina sklandų bendradarbiavimą su CF centru. Vis dėlto sergant CF būtina tokio lygio specializuota priežiūra, kurios šeimos gydytojas, net turėdamas patirties šios ligos srityje, dažniausiai negali suteikti vienas, nes tam reikia specialių techninių galimybių ir daugiadalykės komandos.

# LITERATŪRA

1. Albaiz FA, Semenchuk J, Ma X, Lightfoot D, Gonska T, Tullis E, et al. Clinical outcomes after liver transplant in people with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cyst Fibros.* 2024; 23(6):1112–21.
2. Albon D, Zhang L, Patrie J, Jones M, Li ZG, Noonan E, et al. Association between cystic fibrosis exacerbations, lung function, T2 inflammation and microbiological colonization. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023;19(1):15.
3. Alyftrek® preparato charakteristikų santrauka. Available at: [https://www.ema.europa.eu/lt/documents/product-information/alyftrek-epar-product-information\\_lt.pdf](https://www.ema.europa.eu/lt/documents/product-information/alyftrek-epar-product-information_lt.pdf) (date last accessed: Dec 2, 2025).
4. Benden C, Schwarz C. CFTR modulator therapy and its impact on lung transplantation in cystic fibrosis. *Pulm Ther.* 2021;7(2):377–93.
5. Bhattacharya R, Blankenheim Z, Scott P, Cormier R. CFTR and gastrointestinal cancers: An Update. *J Pers Med.* 2022;12(6):868.
6. Bianchim MS, McNarry MA, Barker AR, Williams CA, Denford S, Holland AE, et al. Sleep, sedentary time and physical activity levels in children with cystic fibrosis. *Int. J. Environ. Res Public Health.* 2022;19(12):7133.
7. Blardone C, Gambazza S, Mariani A, Galgani R, Brivio A, Nobili RM, et al. Perceived burden of respiratory physiotherapy in people with cystic fibrosis taking elexacaftor–tezacaftor–ivacaftor combination: a 1-year observational study. *Ther Adv Respir Dis.* 2024 Jan-Dec;18:17534666241235054.
8. Burgel PR, Southern KW, Addy C, Battezzati A, Berry C, Bouchara JP, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); recognising and addressing CF health issues. *J Cyst Fibros.* 2024;23(2):187–202.
9. Butkutė-Šliuožienė K. Generalizuoto nerimo sutrikimo skalė-7. Internetinė prieiga: [https://biological-psychiatry.eu/wp-content/uploads/2019/07/BPP\\_2019\\_21to22.pdf](https://biological-psychiatry.eu/wp-content/uploads/2019/07/BPP_2019_21to22.pdf) (žiūrėta 2025 12 02).
10. Button BM, Wilson C, Dentice R, Cox NS, Middleton A, Tannenbaum E, et al. Physiotherapy for cystic fibrosis in Australia and NewZealand: A clinical practice guideline. *Respirology.* 2016;21:656–67.
11. Castellani C, Simmonds NJ, Barben J, Addy C, Bevan A, Burgel PR, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF): A timely and accurate diagnosis. *J Cyst Fibros.* 2023;22(6):963–8.
12. Caterini JE. Exercise intolerance in cystic fibrosis-the role of CFTR modulator therapies. *J Cyst Fibros.* 2022;21: 282–92.
13. Chilvers MA, Cho E, Dagenais R, Daigneault P, Eckford P, Kocourek J, et al. Canadian Clinical Consensus Guideline for initiation, monitoring

and discontinuation of CFTR modulator therapies for people with cystic fibrosis. 2025.

14. Cystic Fibrosis Foundation. 2024 Patient registry highlights. Available at: <https://filotimofoundation.org/wp-content/uploads/2025/06/2024-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights-Report.pdf> (date last accessed: Nov 4, 2025).
15. Cystic Fibrosis Foundation. Aspergillus and allergic bronchopulmonary aspergillosis. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/aspergillus-and-allergic-bronchopulmonary-aspergillosis> (date last accessed: Oct 20, 2025).
16. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic fibrosis-related diabetes clinical care guidelines [Internet]. Available from: <https://www.cff.org/medical-professionals/cystic-fibrosis-related-diabetes-clinical-care-guidelines>. (date last accessed: Dec 6, 2025).
17. Cystic Fibrosis Foundation. Colorectal cancer screening guidelines. Updated 2023. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/colorectal-cancer-screening-clinical-care-guidelines> (date last accessed: Dec 6, 2025).
18. Cystic Fibrosis Foundation. Fertility. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/fertility> (date last accessed: Nov 6, 2025).
19. Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for the care of individuals with advanced CF lung disease. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/guidelines-care-individuals-advanced-cf-lung-disease> (date last accessed: Oct 19, 2025).
20. Cystic Fibrosis Foundation. Minerals. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/minerals> (date last accessed: Dec 6, 2025).
21. Cystic Fibrosis Foundation. Pneumothorax and hemoptysis clinical care guidelines. Available at: <https://www.cff.org/medical-professionals/pneumothorax-and-hemoptysis-clinical-care-guidelines> (date last accessed: Oct 19, 2025).
22. Cystic Fibrosis Foundation. Vascular access devices: PICCs and ports. Available at: <https://www.cff.org/managing-cf/vascular-access-devices-piccs-and-ports> (date last accessed: Nov 5, 2025).
23. Cystic fibrosis our focus. The use of ports (totally implantable venous access devices) in cystic fibrosis. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/Factsheet%20Portacaths.pdf> (date last accessed: Nov 5, 2025).
24. Cystic Fibrosis Trust. Fertility and cystic fibrosis. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/what-is-cystic-fibrosis/how-does-cystic-fibrosis-affect-the-body/symptoms-of-cystic-fibrosis/fertility> (date last accessed: Nov 6, 2025).

25. Cystic Fibrosis Trust. Standards for the nursing management of cystic fibrosis. Available at: [https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2025-04/Standards%20for%20the%20nursing%20management%20of%20cystic%20fibrosis\\_second%20edition\\_March2025.pdf](https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2025-04/Standards%20for%20the%20nursing%20management%20of%20cystic%20fibrosis_second%20edition_March2025.pdf) (date last accessed: Nov 3, 2025).
26. Cystic Fibrosis Trust. The use of ports in cystic fibrosis. Available at: <https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2022-02/Portacaths%20fact-sheet%202022.pdf> (date last accessed: Nov 5, 2025).
27. Cystic fibrosis. Care guidelines for nutrition management. Available at: [https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/cystic-fibrosis/cf\\_care\\_guidelines\\_for\\_nutrition\\_management.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/practitioner-pro/bc-guidelines/cystic-fibrosis/cf_care_guidelines_for_nutrition_management.pdf) (date last accessed: Dec 6, 2025).
28. Cystic Fibrosis. Salt and fluid replacement fact sheet. Available at: <https://www.cfwa.org.au/wp-content/uploads/2017/12/CF-Fact-Salt-and-Fluid-Replacement.pdf> (date last accessed: Dec 6, 2025).
29. Clinical guidelines: care of children with cystic fibrosis, 2023. Royal Brompton hospital. Available at: [https://www.rbht.nhs.uk/sites/default/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202023/CF%20guideline%202023%20FINAL\\_081223.pdf](https://www.rbht.nhs.uk/sites/default/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20G%202023/CF%20guideline%202023%20FINAL_081223.pdf) (date last accessed: Nov 5, 2025).
30. Colombo C, Alicandro G, Oliver M, Lewindon PJ, Ramm GA, Ooi CY, et al. Ursodeoxycholic acid and liver disease associated with cystic fibrosis: A multicenter cohort study. *J Cyst Fibros.* 2022;21(2):220–6.
31. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M; ECFS. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):S24–8.
32. Cronly JA, Duff AJ, Riekert KA, Fitzgerald AP, Perry IJ, Lehane EA, et al. Health-related quality of life in adolescents and adults with cystic fibrosis: physical and mental health predictors. *Respir Care.* 2019;64(4):406–15.
33. Daigneault J, Aubin G, Simard F, De Braekeleer M. Genetic epidemiology of cystic fibrosis in Saguenay-Lac-St-Jean (Quebec, Canada). *Clin Genet.* 1991;40(4):298–303.
34. De Wachter E, De Boeck K, Sermet-Gaudelus I, Simmonds NJ, Munck A, Naehrlich L, et al. ECFS standards of care on CFTR-related disorders: towards a comprehensive program for affected individuals. *J Cyst Fibros.* 2024;23(3):388–97.
35. Dėl Nacionalinės imunoprofilaktikos 2024–2028 metų programos patvirtinimo. Internetinė priediga: <https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/f827fd31c9e811ee9269b566387cfeeb?jfwid=-yvz4v411b> (žiūrėta 2026 01 28).
36. Department of Health and Wellbeing, Government of South Australia. Salt supplementation for people with cystic fibrosis – further information.

Available at: <https://cdn.wchn.sa.gov.au/downloads/WCH/hospital-services/nutrition/children/conditions/Salt-Supplementation-for-Cystic-Fibrosis-Further-Info-Fact-Sheet.pdf> (date last accessed: Dec 6, 2025).

37. Despotes KA, Ceppe AS, Goralski JL, Donaldson SH. New era, new GOALS: cardiovascular screening and lipid management in cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2025;19:17534666251317200.
38. Duus LS, Dons M, Thudium RF, Nielsen SD, Olsen MF, Qvist T, et al. Cardiac structure and function in people with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2024;23(6):1138–45.
39. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. ECFS Patient Registry annual report 2023. Available at: <https://pr.ecfs.eu/annual-reports/> (date last accessed: Nov 4, 2025).
40. Europeans Cystic Fibrosis Society. Depression, anxiety and cystic fibrosis. Available at: <https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/Mental%20Health/02patient%20guidelines%20adapted%20for%20the%20site%20final%20version.pdf> (date last accessed: Dec 2, 2025).
41. Fonseca O, Gomes MS, Amorim MA, Gomes AC. Cystic fibrosis bone disease: the interplay between CFTR dysfunction and chronic inflammation. *Biomolecules.* 2023;13,425.
42. Freitas DA, Chaves GSS, Santino TA, Ribeiro CTD, Dias FAL, Guerra RO, et al. Standard (head-down tilt) versus modified (without head-down tilt) postural drainage in infants and young children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3(3):CD010297.
43. Frost F, Nazareth D, Fauchier L, Wat D, Shelley J, Austin P, et al. Prevalence, risk factors and outcomes of cardiac disease in cystic fibrosis: a multinational retrospective cohort study. *Eur Respir J.* 2023;62(4):2300174.
44. Gramegna A, Addy C, Allen L, Bakkeheim E, Brown C, Daniels T, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis (CF); Planning for a longer life. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2024,23:375–87.
45. Gumery L, Dodd M, Parker A, Prasad A, Pryor J. Clinical guidelines for the physiotherapy management of cystic fibrosis, 2022. Available at: [https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2020/09/UK\\_FC\\_Trust\\_Physiotherapy.pdf](https://www.sifc.it/wp-content/uploads/2020/09/UK_FC_Trust_Physiotherapy.pdf) (date last accessed: Nov 11, 2025).
46. Guta MT, Tekalign T, Awoke N, Fite RO, Dendir G, Lenjebo TL. Global burden of anxiety and depression among cystic fibrosis patient: systematic review and meta-analysis. *Int J Chronic Dis.* 2021;2021:6708865.
47. Hayden HS, Eng A, Pope CE, Brittnacher MJ, Vo AT, Weiss EJ, et al. Fecal dysbiosis in infants with cystic fibrosis is associated with early linear growth failure. *Nat Med.* 2020;26:215.
48. Hamana QK, Gale N. Remote exercise services for people with cystic fibrosis: experiences and perceptions from people with cystic fibrosis and

- members of cystic fibrosis multidisciplinary teams. *Disability and Rehabilitation* 2025;47(13):3353–66.
49. Hebestreit H, Thornton CS. Cystic fibrosis and the cardiovascular system: the unexpected heartache. *Eur Respir J.* 2023;62(4):2301253.
  50. Hough NE, Chapman SJ, Flight WG. Gastrointestinal malignancy in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2020;35:90–2.
  51. Yang Q, Zhang Z, Liao J, Zhang J, He W, Zhang C, et al. The causality between CFTR and pulmonary hypertension: insights from Mendelian randomization studies. *Hypertens Res.* 2021;44(9):1230–2.
  52. Jain R, Taylor-Cousar JL. Fertility, pregnancy and lactation considerations for women with CF in the CFTR modulator era. *J Pers Med.* 2021;11(5):418.
  53. Jiménez-Gómez M, Díaz Campos RM, Diab Cáceres L. Cystic fibrosis-asthma overlap syndrome. Combination of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and type 2 targeted biologic treatment for asthma. *Arch Bronconeumol.* 2023;59(8):512–3.
  54. Jones M, Moffat F, Harvey A, Ryan JM. Interventions for improving adherence to airway clearance treatment and exercise in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023,7.
  55. Kaftrio® preparato charakteristikų santrauka. Available at: [https://www.ema.europa.eu/lt/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information\\_lt.pdf](https://www.ema.europa.eu/lt/documents/product-information/kaftrio-epar-product-information_lt.pdf) (date last accessed: Dec 2, 2025).
  56. Kajbafvala M, Hamed N, Ali SS, Pourahmadim M, Estahbanati MM. The effects of aerobic exercises compared to conventional chest physiotherapy on pulmonary function, functional capacity, sputum culture, and quality of life in children and adolescents with cystic fibrosis: a study protocol for randomized controlled trial study. *Trials.* 2023;24:695.
  57. Kalydeco® preparato charakteristikų santrauka. Internetinė prieiga: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240425162184/anx\\_162184\\_lt.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240425162184/anx_162184_lt.pdf) (žiūrėta 2026 01 28).
  58. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Malakauskas K, Macas A, Tamošūitis T, Žemaitis M, Miliauskas S. Gydymas deguonimi ir neinvazinė ventiliacija. Mokomoji knyga. UAB „Vitae Litera“ (Kaunas), 2023: 89 p.
  59. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Misevičienė V, Ugenskienė R, Vitkauskienė A, Žvirblienė A, Rokaitė R, ir kt. Cistinė fibrozė. Mokomoji knyga. UAB „Vitae Litera“, Kaunas, 2022 m;170p.
  60. Kalinauskaitė-Žukauskė V, Siparytė-Sinkevičienė B, Malakauskas K. Cistinė fibrozė paprastai. UAB „Vitae Litera“, Kaunas, 2025 m;170p.
  61. Kapnadak SG, Dimango E, Hadjiliadis D, Hempstead SE, Tallarico E, Pilewski JM, et al. Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines for the care of individuals with advanced cystic fibrosis lung disease. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):344–54.

62. Klinger KW. Cystic fibrosis in the Ohio Amish: gene frequency and founder effect. *Hum Genet.* 1983;65(2):94–8.
63. Knepper C, Ellemunter H, Eder J, Niedermayr K, Haerter B, Hofer P, et al. Low sodium status in cystic fibrosis—as assessed by calculating fractional Na(+) excretion—is associated with decreased growth parameters. *J Cyst Fibros.* 2016;15(3):400–5.
64. Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zatoński T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(1):1–24.
65. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16(9):606–13.
66. Leung DH, Narkewicz M. Cystic fibrosis: hepatobiliary disease. UpToDate. Available at: <https://sso.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-hepatobiliary-disease/print> (date last accessed: Nov 11, 2025).
67. Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro įsakymas 2025 m. liepos 9 d. Nr. V-631 „Dėl Cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo vaistais, kurių įsigijimo išlaidos apmokamos Privalomojo sveikatos draudimo fondo biudžeto lėšomis, tvarkos aprašo patvirtinimo“. Internetinė prieiga: <https://www.e-tar.lt/portal/lt/legalAct/cd059fc35e5e11f0a3d380837a821750> (žiūrėta 2026 01 28).
68. Lin N, Wang X, Tang Y, Chen X. Respiratory rehabilitation techniques for patients with cystic fibrosis: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2024;14(12):e092747.
69. Lord L, McKernon D, Grzeskowiak L, Kirsa S, Ilomaki J. Depression and anxiety prevalence in people with cystic fibrosis and their caregivers: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2023;58(2):287–98.
70. Malakauskas K, Sakalauskas R, Danila E, Zablockis R, Jievaltas M, Kupčinskas L, ir kt. Lietuvos suaugusiųjų cistinės fibrozės diagnostikos, gydymo ir pagalbos organizavimo sutarimas. *Pulmonologija ir alergologija.* 2011;8(1):2–12.
71. Marion CR, Izquierdo M, Hanes HC, Barrios C. Asthma in cystic fibrosis: definitions and implications of this overlap syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(2):9.
72. Mingora CM, Flume PA. Pulmonary complications in cystic fibrosis: past, present, and future: adult cystic fibrosis series. *Chest.* 2021;160(4):1232–40.
73. Montvidas J. Paciento sveikatos klausimynas 9. Internetinė prieiga: [https://biological-psychiatry.eu/wp-content/uploads/2019/01/JBPP\\_2018\\_v20\\_No2\\_57–59.pdf](https://biological-psychiatry.eu/wp-content/uploads/2019/01/JBPP_2018_v20_No2_57–59.pdf) (žiūrėta 2025 12 02).
74. Naz Khan F, Mason K, Roe AH, Tangpricha V. CF and male health: sexual and reproductive health, hypogonadism, and fertility. *J Clin Transl Endocrinol.* 2021;27:100288.

75. Nourbakhsh MK, Nekoe A, Nemati SH, Gheibizadeh M. How to care for implanted ports. *IJBC* 2013;3:107-14. Available at: <https://ijbc.ir/article-1-412-en.pdf> (date last accessed: Nov 5, 2025).
76. Pavaut G, Kyheng M, Le Rouzic O, Perez T, Wallaert B, Prevotat A. Predictors of massive haemoptysis after a first episode of mild-to-moderate haemoptysis in patients with cystic fibrosis. *ERJ Open Res.* 2020;6(3):00382-2020.
77. Philipsen LKD, Olesen HV, Jensen JH, Olsen MF, Faurholt-Jepsen D, Buchvald F, et al. Changes in exercise capacity in people with cystic fibrosis after one year of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor treatment – a Danish prospective cohort. *J Cyst Fibros.* 2024;23(6):1080–6.
78. Pudukodu H, Powell MZ, Ceppe A, Donaldson SH, Goralski JL, Sowa NA. Analysis of depression and anxiety scores following initiation of el-exacaftor/tezacaftor/ivacaftor in adults with cystic fibrosis. *Clin Respir J.* 2024;18(9):e70007.
79. Raguragavan A, Jayabalan D, Saxena A. Health-related quality of life following lung transplantation for cystic fibrosis: A systematic review. *Clinics (Sao Paulo).* 2023;78:100182.
80. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros.* 2019;18(3):321–33.
81. Reuveny R, DiMenna FJ, Gunaratnam C, Arad AD, McElvaney GN, Sus-ta D, et al. High-intensity interval training accelerates oxygen uptake kinetics and improves exercise tolerance for individuals with cystic fibrosis. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2020;12:9.
82. Rysgaard UK, Pedersen CL, Jensen JH, Sørensen L, Philipsen LKD, Leo-Hansen C, et al. Change in exercise capacity measured by cardio-pulmonary exercise testing (CPET) in Danish people with cystic fibrosis after initiation of treatment with Lumacaftor/Ivacaftor and Tezacaftor/Ivacaftor. *J Cyst Fibros.* 2022;21(5):844–9.
83. Rowbotham NJ, Daniels TE. Airway clearance and exercise for people with cystic fibrosis: balancing longevity with life. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(1):S50–9.
84. Rowbotham NJ, Smith S, Jahnke N, Milczanowski S, Elliott ZC, Prayle AP, et al. Infection prevention and control in cystic fibrosis: an update of a systematic review of interventions. *J Cyst Fibros.* 2025;24(2):359–63.
85. Russo ML. Cystic fibrosis: carrier screening. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-carrier-screening> (date last accessed: Nov 4, 2025).
86. Sabharwal S, Schwarzenberg SJ. Cystic fibrosis: overview of gastrointestinal disease. *Uptodate.* Available at: <https://www.uptodate.cn/contents/>

cystic-fibrosis-overview-of-gastrointestinal-disease/print (date last accessed: Nov 4, 2025).

87. Saynor ZL, Gruet M, McNarry MA, Button B, Morrison L, Wagner M, et al. Guidance and standard operating procedures for functional exercise testing in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2023;32(169):230029.
88. Salvatore D, Dell'Edera D, Colangelo C, Smaldore G. Salt depletion syndrome as the initial presentation of cystic fibrosis in a toddler with the rare p.Ala309Gly (A309G) CFTR variant. *Clin Genet.* 2016;90(2):186–7.
89. Sanchez AMC, Bhuta K, Nepal S, Chaudhuri D. Using real-world data to identify the real prevalence of heart disease in patients with cystic fibrosis. *J Cardiovasc Dis.* 2022;162(4):133A.
90. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: incidence, survival and impact of the *CFTR* gene discovery. *Genes (Basel).* 2020;11(6):589.
91. Shah P, Lowery E, Chaparro C, Milla CE, Sawicki GS, Goss CH. Cystic Fibrosis Foundation consensus statements for the care of cystic fibrosis lung transplant recipients. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):375–85.
92. Shah PH, Lee JH, Salvi DJ, Rabbani R, Gavini DR, Hamid P. Cardiovascular system involvement in cystic fibrosis. *Cureus.* 2021;13(7):e16723.
93. Silveira MAPD, Silveira PAPD, Beltrami FG, Scaffaro LA, Dalcin PTR. Clinical outcomes of cystic fibrosis patients with hemoptysis treated with bronchial artery embolization. *J Bras Pneumol.* 2021;47(4):e20200557.
94. Somers MJ, Traum AZ. Hyponatremia in children: evaluation and management. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hyponatremia-in-children-evaluation-and-management> (date last accessed: Dec 6, 2025).
95. Southern KW, Addy C, Bell SC, Bevan A, Borawska U, Brown C, et al. Standards for the care of people with cystic fibrosis; establishing and maintaining health. *J Cyst Fibros.* 2024;23(1):12–28.
96. Stevens J, Wyatt C, Brown P, Patel D, Grujic D, Freedman SD. Absorption and safety with sustained use of RELiZORB evaluation (ASSURE) study in patients with cystic fibrosis receiving enteral feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;67(4):527–32.
97. Sugawara S, Sone M, Sakamoto N, Sofue K, Hashimoto K, Arai Y, et al. Guidelines for central venous port placement and management (abridged translation of the Japanese version). *Interv Radiol (Higashimatsuyama).* 2023;8(2):105–17.
98. Sullivan JS, Mascarenhas MR. Nutrition: Prevention and management of nutritional failure in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16(2):S87–93.
99. Urquhart DS, Cunningham S, Taylor E, Vogiatzis I, Allen L, Lewis S, et al. Exercise as an airway clearance technique in people with cystic fibrosis

(ExACT-CF): rationale and study protocol for a randomised pilot trial. NIHR Open Res. 2022;2:64.

100. Valiulis A, Misevičienė V, Skurvydienė I, Dumčius S, Urbonas V, Indrėjaitytė IL, ir kt. Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo sutarimas: įrodymais pagrįstos metodinės rekomendacijos. Vilniaus universiteto leidykla. Vilnius, 2010.
101. Williams CA, Button B, Dwyer TJ, Hatzigeorgou E, Mackintosh KA, McNarry MA, et al. The 2025 European Cystic Fibrosis Society position statement on physical activity assessment in cystic fibrosis. Eur Respir Rev. 2025;34(177):240279.

Pagrindinis rėmėjas



Rėmėjai



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**



**VIATRIS**

## Lietuvos cistinės fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos


Išleido UAB „Vitae Litera“  
Savanorių pr. 137, LT-44146, Kaunas  
[www.vitaelitera.lt](http://www.vitaelitera.lt) | [leidyba@vitaelitera.lt](mailto:leidyba@vitaelitera.lt)

 [vitae.litera](https://www.instagram.com/vitae.litera)

 Vitae Litera



Spausdino „Tuka“  
[www.tuka.lt](http://www.tuka.lt) | [pardavimai@tuka.lt](mailto:pardavimai@tuka.lt)

 [tuka\\_spaustuve](https://www.instagram.com/tuka_spaustuve)

 TUKa - spauda pagal poreikį

[www.tuka.lt](http://www.tuka.lt)  
SPAUDA PAGAL POREIKĮ

