

# Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy

## Stanowisko Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy przy Zarządzie Głównym Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego

prof. dr hab. med. Krystyna Bożkowska, prof. dr hab. med. Wojciech Cichy, mgr Jadwiga Jarosz, doc. dr hab. med. Janusz Książyk, doc. dr med. Maria Łukasik, prof. dr hab. med. Tadeusz Mazurczak, prof. dr hab. med. Andrzej Milanowski, dr med. Anna Nowakowska, dr Teresa Orlik, lek. med. Jacek Pawlik, lek. med. Robert Piotrowski, dr med. Andrzej Pogorzelski, dr Jarosław Prusak, lek. med. Dorota Sands, lek. med. Wojciech Skorupa, dr Anna Stolarczyk, dr med. Mikołaj Teysseire, dr med. Jarosław Walkowiak, dr med. Martyna Wierzbicka, doc. dr hab. med. Michał Witt, dr med. Jerzy Żebrak

### Wprowadzenie

Postęp, jaki dokonał się na przestrzeni ostatnich lat w zakresie badań nad mukowiscydozą, istotnie zwiększył naszą wiedzę o różnych aspektach tej najczęściej występującej w populacji europejskiej i ciągle „niezwykłej” chorobie genetycznej. Dotyczy on zarówno zagadnień z zakresu genetyki molekularnej, fizjologii komórki, zróżnicowania symptomatologii klinicznej, zasad diagnostyki, jak i nowych koncepcji leczenia. W pełni doceniono problemy z udzielaniem psychologicznej pomocy choremu i jego rodzinie, tak w szkole, jak i pracy, psychologiczne, etyczne i prawne aspekty badania nosicielstwa mutacji genowych oraz badań przesiewowych noworodków.

Współczesna diagnostyka i leczenie chorego na mukowiscydozę wymaga od lekarza nie tylko aktualnej wiedzy o chorobie i zasadach terapii. Warunkiem sukcesu wielokierunkowej terapii chorego jest stała i skoordynowana współpraca wielu specjalistów oraz możliwość korzystania – w szczególnie trudnych przypadkach – z wysoko specjalistycznego zaplecza klinicznego. Nie jest przesadą stwierdzenie, że mukowiscydoza koncentruje w sobie większość problemów współczesnej medycyny w wymiarze konkretnej osoby i całego społeczeństwa.

Z prowadzonych analiz wynika, że ustalanie rozpoznania mukowiscydozy w naszym kraju wymaga usprawnienia. Wiadomo, że wcześniej rozpoczęte i prawidłowo prowadzone leczenie ma decydujący wpływ na przebieg choroby i rokowanie. Uznając pilną potrzebę intensyfikacji działań, mających poprawić w tym zakresie sytuację w Polsce, Zarząd Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy (PGRM) zobowiązał się do opracowania zaleceń oraz zasad postę-

powania diagnostycznego i leczenia chorych na mukowiscydozę. Realizacja tego zobowiązania ma polegać na wypełnieniu celów statutowych PGRM oraz przekazaniu (w warunkach wprowadzonej w naszym kraju reformy systemu opieki zdrowotnej) odpowiedniej wiedzy o tej chorobie zarówno lekarzowi podstawowej opieki zdrowotnej, jak i lekarzom innych specjalności. Niniejsze opracowanie jest efektem pracy zespołu wybitnych polskich specjalistów w zakresie diagnostyki i leczenia mukowiscydozy, o wieloletnim doświadczeniu w czołowych ośrodkach klinicznych i ambulatoryjnych w Polsce. Wszystkie zamieszczone w opracowaniu zagadnienia były przedmiotem publicznej prezentacji i szerokiej dyskusji podczas konferencji Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy, która odbyła się 5 czerwca 1998 roku w Instytucie Matki i Dziecka w Warszawie, z udziałem prof. J. Dodge’a z Wielkiej Brytanii, oraz posiedzenia grupy ekspertów 11–12 grudnia 1998 roku w Rabce. Ostateczny tekst zasad został zatwierdzony przez Zarząd Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy na posiedzeniu 21 stycznia 1999 roku w Warszawie.

W imieniu Zarządu PGRM pragnę wyrazić podziękowanie wszystkim – także tym niewymienionym z nazwiska – organizatorom i uczestnikom dyskusji, posiedzeń plenarnych i spotkań roboczych, których wiedza, doświadczenie zawodowe i mądrość, znalazły odzwierciedlenie w przygotowanym tekście. Publikacja niniejszych zasad była możliwa dzięki pomocy technicznej i finansowej osób szczerze zaangażowanych w realizację celów statutowych Polskiej Grupy Roboczej Mukowiscydozy – pani mgr Ewy Kucharczyk z firmy Roche Polska oraz Pana dr. Sławomira Chomika z firmy Solvay Pharma.

Mamy nadzieję, że skuteczna pomoc i sukces terapeutyczny w leczeniu mukowiscydozy będą zawsze większe aniżeli problemy, jakie przyjdzie nam rozwiązywać w codziennej rzeczywistości. Chcielibyśmy, aby niniejsze opracowanie dobrze służyło rzeczywistej poprawie diagnostyki i leczenia chorych na mukowiscydozę w Polsce.

prof. dr hab. med. Tadeusz Mazurczak  
Kierownik Zakładu Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie  
Warszawa, 5 maja 1999 roku

## Zasady rozpoznawania i leczenia mukowiscydozy

Mukowiscydoza (*cystic fibrosis*) jest najczęściej występującą uwarunkowaną genetycznie chorobą monogenową, dziedziczną autosomalnie recesywnie, nieuleczalną, prowadzącą do przedwczesnego zgonu.

Jej przyczyną są mutacje genu CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), warunkujące nieprawidłową funkcję przez błonowego transportu jonów, co prowadzi do zaburzeń czynności gruczołów wydzielania zewnętrznego, zwłaszcza w układzie oddechowym i pokarmowym.

Większość chorych wykazuje zaburzenia wielonarządowe, ale o jakości i długości życia decydują zwykle zmiany w układzie oddechowym.

U chorego na mukowiscydozę mogą występować i współistnieć inne choroby.

### Kryteria rozpoznania mukowiscydozy

Mukowiscydozę podejrzewa się na podstawie stwierdzenia (p. także „Zasady rozpoznawania mukowiscydozy. Stanowisko Cystic Fibrosis Foundation”, *Med. Prakt. Ped.* 1/99, s. 73–86 – przyp. red.):

- co najmniej jednego objawu klinicznego choroby lub
- obciążającego wywiadu rodzinnego (rodzeństwo chore na mukowiscydozę), lub
- dodatniego wyniku badania przesiewowego noworodków w kierunku mukowiscydozy.

Wstępne rozpoznanie należy potwierdzić jednym z badań wykrywających dysfunkcję genu CFTR:

- testem potowym, wykazującym znamienne zwiększone stężenie jonów chlorkowych w pocie ( $Cl^- > 60$  mmol/l) co najmniej w 2 odrębnie wykonanych badaniach lub
- wykryciem mutacji w obu allelach genu CFTR, lub

- dużą wartością przelnablonkowej różnicy potencjałów.

### Postępowanie diagnostyczne

Rozpoznanie mukowiscydozy ustala się na podstawie kryteriów klinicznych (występowanie co najmniej jednego charakterystycznego objawu klinicznego choroby; p. tab. 1.) i laboratoryjnych – stwierdzenie stężenia  $Cl^-$  w pocie  $> 60$  mmol/l (badanie metodą jontoforezy pilokarpinowej).

U chorych z rozpoznaną mukowiscydożą należy przeprowadzić badanie molekularne. Identyfikacja mutacji w obu allelach genu CFTR potwierdza rozpoznanie. Ze względu na heterogenność mutacji ujemny wynik badania molekularnego nie wyklucza jednak rozpoznania mukowiscydozy.

Kliniczne podejrzenie mukowiscydozy (np. niedrożność smółkowa lub przewlekła choroba oskrzelowo-płucna z prawidłową czynnością zewnątrzwydzielniczą trzustki niepotwierdzone testem potowym) jest wskazaniem do pobrania i zabezpieczenia materiału do badania molekularnego (zwłaszcza u noworodków i dzieci w ciężkim stanie ogólnym).

### Zasady leczenia żywieniowego chorych na mukowiscydozę

Leczenie żywieniowe stanowi podstawowy element postępowania terapeutycznego w tej chorobie.

#### Dieta

Zaleca się dietę bogatoenergetyczną. Podaż energii należy ustalać indywidualnie; zapotrzebowanie jest na ogół o około 30–50% większe od zapotrzebowania zdrowych rówieśników. Celem stosowania diety bogatoenergetycznej jest zapobieganie niedożywieniu lub jego leczenie.

Obliczając zapotrzebowanie energetyczne chorych, należy pamiętać, że:

- stanowi ono 130–150% zapotrzebowania zdrowych rówieśników,
- białka powinny dostarczać około 15% całkowitego zapotrzebowania, tłuszcze – około 35–45%, a węglowodany – około 45–50%.

U niemowląt zaleca się jak najdłuższy okres karmienia piersią. Dzieci żywione mieszankami mlecznymi powinny otrzymywać dietę typową dla wieku. Dietę opartą na hydrolizatach białek należy natomiast zarezerwować dla dzieci ze znacznymi zaburzeniami trawienia i wchłaniania. Niemowlę chore na mukowiscydozę powinno otrzymywać ponad

**Tabela 1. Stany i objawy kliniczne występujące w mukowiscydozie – wskazania do wykonania testu potowego**

Układ oddechowy	Układ pokarmowy	Inne
przewlekły i napadowy kaszel	niedrożność smółkowa lub jej ekwiwalenty	chory na mukowiscydozę w rodzinie
nawracające i przewlekłe zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików, obturacyjne zapalenia oskrzeli	zespół czopa smółkowego przedłużająca się żółtaczką noworodków	niedobór masy ciała i wzrostu „słony pot”
krwioplucie	cuchnące, tłuszczowe, obfite stolce	palce pałeczkowate
przewlekłe zakażenie <i>Pseudomonas aeruginosa</i> i(lub) <i>Staphylococcus aureus</i>	objawy zespołu złego wchłaniania wypadanie odbytnicy	odwodnienie hiponatremiczne i zasadowica hipochloremiczna o niejasnej etiologii
zmiany w RTG	marskość żółciowa wątroby	nawracający obrzęk ślinianek przyusznych
nawracająca niedodma	kamica żółciowa u dzieci	<i>acrodermatitis enteropathica</i>
rozdęcie, rozstrzenie oskrzeli	nawracające zapalenie trzustki u dzieci	hipoprotrombinemia po okresie noworodkowym
polipy nosa	skręt jelita w okresie płodowym	inne objawy niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach
przewlekłe zapalenie zatok przynosowych		azoospermia/oligospermia

130 kcal/kg mc./24 h, gdy nie obserwuje się zwiększenia masy ciała. U starszych dzieci na utrwalenie właściwych zachowań żywieniowych niezwykle ważny wpływ ma lekarz i dietetyk. Dietę zwykłą można uzupełniać odpowiednimi dla wieku dietami przemysłowymi o dużej „gęstości energetycznej” (oprócz właściwych posiłków).

W razie braku skuteczności „zachowawczych” metod leczenia żywieniowego należy rozważyć zastosowanie metod inwazyjnych. W przypadku znacznych zaburzeń stanu odżywienia ocenę zapotrzebowania energetycznego ułatwiają opracowane przez Schöfielda wzory obliczania podstawowego wydatku energetycznego (PWE):

- chłopcy <3 lat:  $PWE (MJ/24 h) = 0,0007 \times mc. + 6,349 \times w - 2,584$ ;
  - chłopcy 3–10 lat:  $PWE (MJ/24 h) = 0,082 \times mc. + 0,545 \times w + 1,736$ ;
  - chłopcy 10–18 lat:  $PWE (MJ/24 h) = 0,068 \times mc. + 0,574 \times w + 2,157$ ;
  - dziewczynki <3 lat:  $PWE (MJ/24 h) = 0,068 \times mc. + 4,281 \times w - 1,73$ ;
  - dziewczynki 3–10 lat:  $PWE (MJ/24 h) = 0,071 \times mc. + 0,677 \times w + 1,553$ ;
  - dziewczynki 10–18 lat:  $PWE (MJ/24 h) = 0,035 \times mc. + 1,948 \times w + 0,837$ ;
- gdzie: „mc.” oznacza masę ciała (w kilogramach), a „w” wzrost (w metrach).

Wyliczone podstawowe zapotrzebowanie energetyczne dostarcza się, stosując żywienie nocne przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub przezskórną endo-

skopową gastrostomię (PEG). Wskazaniem do założenia PEG jest brak skuteczności żywienia przez zgłębnik lub nieakceptowanie przez chorego takiej metody. Terapię taką można prowadzić w warunkach domowych.

Żywienie pozajelitowe należy stosować u chorych ze znacznymi niedoborami białkowo-energetycznymi i niedoborami pierwiastków śladowych oraz witamin. W przypadku konieczności częstego stosowania antybiotyków dożylnych należy rozważyć założenie stałego dostępu do żyły centralnej, który można wykorzystać także do żywienia pozajelitowego.

Przy wyborze uzupełniającej diety należy kierować się wiekiem chorego, etapem rozwoju (większe zapotrzebowanie w okresie skoku pokwitaniowego) i drogą podaży. Substancje energetyczne podawane dodatkowo doustnie muszą być akceptowane ze względu na ich smak, przy podaży przez zgłębnik lub gastrostomię smak preparatu nie ma natomiast znaczenia.

W razie potrzeby wzbogacenia diety w energię i azot zaleca się stosowanie dostępnych preparatów polimerów glukozy i białka, które można dodać do diety chorego. W przypadku zalecenia preparatów zawierających tłuszcze o średniej długości łańcucha (MCT), należy pamiętać, że ich kaloryczność jest mniejsza o około 0,6 kcal/g niż tłuszczów, w których skład wchodzi długłańcuchowe kwasy tłuszczowe (LCT), a ich podaż zmniejsza dostępność niezbędnych kwasów tłuszczowych. W leczeniu żywieniowym dietami uzupełniającymi należy stosować preparaty, które zawierają co najmniej 1 kcal/ml.

Witamina	Wiek chorego	Dawka dobową
A	<6. tyg.ż.	2000 j.m.
	od 6. tyg.ż. do 6. mies.ż.	4000 j.m.
	>6. mies.ż.	8000 j.m.
D	<6. tyg.ż.	200 j.m.
	od 6. tyg.ż. do 6. mies.ż.	400 j.m.
	>6. mies.ż.	800 j.m.
E	do 12. mies.ż.	50 mg
	1.–10. rz.	100 mg
	>10. rz.	200 mg
K	dzieci	5 mg/tydz.ż. lub więcej
B <sub>6</sub>	dzieci	0,004–0,08 mg

Przy wyborze diety peptydowej lub elementarnej należy uwzględnić wydolność układu pokarmowego oraz współistnienie takich zaburzeń, jak nietolerancja mleka krowiego, alergia pokarmowa lub zespół krótkiego jelita. Powikłaniem stosowania diety elementarnej może być biegunka osmotyczna.

Konieczne jest uzupełnianie diety chlorkiem sodu, zwłaszcza w okresach upałów i przy gorączce:

- 100 mg/kg mc./24 h u niemowląt,
- 600 mg/24 h u dzieci w wieku 1–5 lat,
- 1200 mg/24 h u dzieci w wieku 6–10 lat,
- 1800 mg/24 h po 11. roku życia.

## Witaminy

Niezbędna jest stała przewlekła podaż witamin, zwłaszcza rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K). Zalecane dawki witamin przedstawiono w tabeli 2. U chorych, u których stwierdza się cholestazę, zapotrzebowanie na witaminę D należy pokrywać kalcyfediolem (25-hydroksy-D<sub>3</sub>). Wskazaniem do leczniczego stosowania witaminy K są zaburzenia krzepnięcia, krwioplucie, długotrwała i intensywna antybiotykoterapia oraz zabiegi operacyjne. Dzieci, u których występują straty tłuszczów w kale, powinny otrzymywać wodne preparaty roztworów witamin.

Nazwa preparatu	Lipaza	Proteaza	Amylaza
Kreon 10 000	10 000	600	9 000
Kreon 25 000	25 000	1000	18 000
Panzytrat 10 000	10 000	500	9 000
Panzytrat 20 000	20 000	1000	18 000
Lipancrea	16 000	900	11 500

## Uzupełnianie enzymów trzustkowych

Niewydolność zewnątrzwydzielnicza trzustki potwierdzona badaniami laboratoryjnymi (biegunka tłuszczowa, elastaza-1 itp.) jest wskazaniem do rozpoczęcia podawania preparatów enzymów trzustkowych. Dawkę enzymów determinują kliniczne objawy zewnątrzwydzielniczej niewydolności trzustki (zbyt mały przyrost masy ciała i wzrostu, biegunka tłuszczowa, mały współczynnik wchłaniania tłuszczów [ $<80\%$ ]). Należy stosować preparaty w postaci kwasoopornych mikrogranulek dojelitowych; różnią się one składem ilościowym enzymów i rodzajem substancji chemicznych wchodzących w skład otoczki granulek. Dostępne w Polsce preparaty enzymatyczne i ich skład przedstawiono w tabeli 3.

Bardzo skoncentrowane preparaty enzymatyczne (zawierające w 1 kapsułce  $>20\,000$  j. FIP lipazy) stosuje się tylko u chorych po 10. roku życia, którzy wymagają podawania bardzo dużych dawek preparatów enzymatycznych.

Preparaty enzymów trzustkowych należy podawać w trakcie posiłków, najlepiej w 2 porcjach (na początku i w połowie posiłku), aby umożliwić jak najlepsze ich wymieszanie z treścią pokarmową. Nie wolno dodawać mikrogranulek do mieszanki mlecznej w butelce.

Poniżej podano najczęściej zalecane dawki enzymów:

- dla niemowląt: 2000–4000 j. FIP lipazy/120 ml mieszanki mlecznej lub jedno karmienie piersią;
- 1000 j. FIP lipazy/kg mc./posiłek u dzieci do 4. roku życia;
- 500 j. FIP lipazy/kg mc./posiłek u dzieci po 4. roku życia.

W trakcie podawania enzymów trzustkowych należy przestrzegać następujących zasad:

- preparatów enzymatycznych nie dodaje się do soków, owoców, jarzyn i innych produktów beztłuszczowych;
- ustaloną indywidualnie dawkę należy zwiększać stopniowo, kontrolując objawy kliniczne; nie można przekroczyć dawki 2500 j. lipazy/kg mc./posiłek;
- maksymalna dawka dobową wynosi 10 000 j. lipazy/kg mc.

Za właściwą dawkę preparatów uznaje się taką, która zapewnia stałe zwiększanie masy ciała, normalizację stolców, ustąpienie wzdęcia i bólu brzucha oraz zmniejszenie utraty tłuszczu pokarmowego.

Należy pamiętać, że duże dawki preparatów enzymów trzustkowych są m.in. czynnikiem ryzyka wystąpienia kolonopatii włóknistej. Skuteczność preparatów enzymatycznych może zwiększyć podawanie H<sub>2</sub>-blokerów lub inhibitorów pompy protonowej.

### Refluks żołądkowo-przełykowy

Ze względu na częste współistnienie refluksu żołądkowo-przełykowego u chorych na mukowiscydozę wskazane jest wykonywanie badań diagnostycznych w tym kierunku (głównie 24-godzinne monitorowanie pH w przełyku).

### Dystalna niedrożność jelit

Nawracające epizody bólu brzucha z objawami niedrożności przepuszczającej mogą być wynikiem dystalnej niedrożności jelit (*distal intestinal obstruction syndrome* – DIOS).

### Choroby wątroby i dróg żółciowych

W przypadku stwierdzenia zaburzeń w drogach żółciowych (żółtaczka w wywiadzie, cechy cholestazy potwierdzonej badaniami laboratoryjnymi [zwiększenie aktywności  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy, fosfatazy alkalicznej lub stężenia kwasów żółciowych w surowicy]) u chorego na mukowiscydozę wskazane jest podawanie preparatu kwasu ursodezoksycholowego w dawce 10–30 mg/kg mc./24 h (*p. także „Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych na mukowiscydozę”, Med. Prakt. Ped. 2/99, s. 85–96 – przyp. red.*). Podejrzenie nadciśnienia wrotnego (zwłaszcza u chorych z powiększeniem śledziony) wymaga diagnostyki i leczenia w ośrodku specjalistycznym.

### Zasady leczenia choroby oskrzelowo-płucnej

Leczenie zmian oskrzelowo-płucnych wymaga skojarzonego stosowania fizjoterapii, antybiotyków,

leków przeciwpalnych, mukolityków oraz leków rozszerzających oskrzela.

### Fizjoterapia

Fizjoterapia ma na celu systematyczne usuwanie wydzieliny zalegającej w drogach oddechowych, co można osiągnąć, stosując dobierane indywidualnie dla każdego chorego metody drenażowe. Przy doborze odpowiedniej metody należy uwzględnić:

- wiek chorego,
- stan zaawansowania choroby,
- występowanie nadreaktywności oskrzeli,
- stopień motywacji,
- osobiste preferencje chorego.

U niemowląt i dzieci, które nie mogą jeszcze współpracować z lekarzem, zaleca się oklepywanie, uciśkanie, wstrząsanie, wspomaganie wydechu i prowadzenie kaszlu w pozycjach drenażowych (tzw. drenaż ułożeniowy).

U dzieci po 3. roku życia wskazane jest wprowadzanie – możliwie najwcześniej – metod fizjoterapii uwzględniających czynną współpracę chorego w czasie drenażu. Należą do nich:

- technika natężonego wydechu;
- technika aktywnego cyklu oddechowego;
- drenaż autogeniczny;
- Flutter® (*plastykowa rurka z ustnikiem przypominająca fajkę zakończona kulą, która unosi się podczas wydechu chorego, a opada podczas wdechu, wytwarzając w drogach oddechowych drgania powietrza ułatwiające drenaż wydzieliny. Opór, jaki wytwarza przyrząd podczas wydechu, powoduje dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych i rozprężenie pęcherzyków płucnych – przyp. red.*);
- maska PEP (*maska z zastawką wytwarzająca dodatnie ciśnienie końcowowydechowe w drogach oddechowych [positive end-expiratory pressure – PEP] – przyp. red.*).

Wprowadzanie samodzielnych technik drenażu z pełnym programem terapeutyczno-edukacyjnym, zmierzającym do usamodzielnienia się chorego, rozpoczyna się po 10. roku życia.

Czas drenażu oskrzeli i liczba sesji drenażowych w ciągu dnia zależą od ilości zalegającej w drogach oddechowych wydzieliny. Zwykle stosuje się 2–3 sesje po 15–20 minut. W zaawansowanych stanach choroby czas drenażu można zwiększyć do 30–40 minut. Główne zasady długofalowego programu fizjoterapeutycznego powinny obejmować:

- przyzwyczajenie chorego do systematycznego wykonywania zabiegów fizjoterapeutycznych,
- jak najwcześniejsze wprowadzanie czynnych form fizjoterapii,

- dążenie do usamodzielnienia się pacjenta (nauka autodrenażu).

Integralną część fizjoterapii stanowi systematyczny trening fizyczny (ćwiczenia ogólnorozwojowe) dostosowany do wydolności wysiłkowej chorego.

## Antybiotykoterapia

Antybiotyki stosuje się w przypadku nowych zakażeń oskrzelowo-płucnych oraz zaostrzenia przewlekłych zmian zapalnych. Zaostrzenie choroby oskrzelowo-płucnej jest ściśle zdefiniowane (objawy kliniczne wymieniono w tabeli 4.). W takich przypadkach wskazane jest przeprowadzenie co najmniej 14-dniowej dożyłnej kuracji antybiotykami, ewentualnie leczenie doustnym lekiem przeciwbakteryjnym wybranym na podstawie wyniku badania lekowrażliwości flory bakteryjnej. Ze względu na zwiększoną eliminację leków z organizmu chorych na mukowiscydozę oraz słabą penetrację do wydzieliny oskrzelowej, dawki antybiotyków powinny być większe niż zalecane w innych chorobach (tab. 5.).

W leczeniu empirycznym przed uzyskaniem wyniku badań bakteriologicznych stosuje się aminoglikozyd z ceftazydymem. Poniżej przedstawiono natomiast zasady modyfikowania terapii w zależności od czynnika etiologicznego zaostrzenia:

- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* – amoksycylina, amoksycylina z klawulanianem, cefuroksym;
- *Staphylococcus aureus* – gdy zaostrzenie przebiega łagodnie: cefadroksyl, amoksycylina z klawulanianem, kloksacylina, kotrimoksazol, klindamycyna;
- *Staphylococcus aureus* – gdy zaostrzenie jest ciężkie lub wywołane szczepem opornym na metycylinę (MRSA): wankomycyna, teikoplanina, aminoglikozydy, ryfampicyna, kotrimoksazol, cyprofloksacyna;
- *Pseudomonas aeruginosa* – nowe zakażenie: aminoglikozyd + ceftazydym, tobramycyna + piperacylina, cyprofloksacyna p.o. + kolistyna wziewna (przez 3 tyg.);
- *Pseudomonas aeruginosa* – przewlekłe zakażenie: aminoglikozyd + antybiotyk β-laktamowy.

Wskazane jest powtarzanie kuracji antybiotykami co 3 miesiące.

## Antybiotykoterapia wziewna

W przypadku stwierdzenia przewlekłego zakażenia dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa* wskazane jest przewlekłe leczenie wziewne antybiotykami wybranym na podstawie wyniku bada-

**Tabela 4. Objawy zaostrzenia choroby oskrzelowo-płucnej**

■ nasilenie kaszlu
■ zwiększenie ilości odkrztuszonej wydzieliny lub zmiana jej wyglądu na bardziej ropny
■ duszność
■ świszczący oddech
■ nieproduktywny kaszel
■ stwierdzenie w badaniu przedmiotowym nowych zmian osłuchowych
■ nowe zmiany w badaniu radiologicznym lub nasilenie zmian wcześniej istniejących
■ wyhodowanie z płwociny nowej flory patogennej, szczególnie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
■ pogorszenie wskaźników wentylacji (spirometria)
■ nasilenie hipoksemii lub hiperkapnii (gazometria, pulsoksymetria)
■ utrata łaknienia
■ zmniejszenie masy ciała
■ pogorszenie tolerancji wysiłku fizycznego
■ gorączka lub stany podgorączkowe
■ podwyższenie wskaźników stanu zapalnego (liczba leukocytów, OB, CRP)

nia lekowrażliwości izolatu. Najczęściej stosuje się kolistynę, gentamycynę i tobramycynę. Przy wprowadzaniu inhalacji z antybiotyku zaleca się wykonanie badania spirometrycznego w celu ustalenia, czy nie powoduje on skurczu oskrzeli. Przed inhalacją antybiotyku należy natomiast podać lek rozszerzający oskrzela i przeprowadzić zabieg fizjoterapeutyczny. Istotnym elementem skutecznej antybiotykoterapii wziewnej jest prawidłowo wykonana inhalacja, co zapobiega szybkiemu narastaniu lekooporności (odpowiednie filtry lub usuwanie powietrza wydechowego na zewnątrz pomieszczenia). Zalecane dawki antybiotyków podawanych wziewnie przedstawiono w tabeli 6.

## Leki mukolityczne

Leki mukolityczne podaje się w celu upłynnienia gęstej, lepkiej wydzieliny oskrzelowej. Są skuteczniejsze, jeśli stosuje się je wziewnie. Do preparatów podawanych w inhalacji należą: ambroksol, mesna, N-acetylocysteina (podawane w 3–5% roztworach w soli fizjologicznej) oraz hipertoniczne (5–10%) roz-

**Tabela 5. Dawkowanie antybiotyków w zaostrzeniach oskrzelowo-płucnych u chorych na mukowiscydozę**

Antybiotyk	Droga podania	mg/kg mc./24 h	Liczba dawek/24 h	Maksymalna dawka dobową (w g)
<b>penicyliny</b>				
amoksycylina	<i>p.o.</i>	50–100	3–4	4,0
kloksacylina	<i>p.o.</i>	50–100	3–4	
	<i>i.v.</i>	100–150	3–4	
azlocylina	<i>i.v.</i>	300–400	3–4	
karbenicylina	<i>i.v.</i>	500	3–4	30
piperacylina	<i>i.v.</i>	300–400	3–4	20
<b>penicyliny z inhibitorami β-laktamaz</b>				
amoksycylina z klawulanianem	<i>p.o.</i>	50–100	3–4	3,0
	<i>i.v.</i>	150	4	8,0
piperacylina z tazobaktamem	<i>i.v.</i>	300–400	3–4	18
tykarcylina z klawulanianem	<i>i.v.</i>	300	3–4	20
<b>monobaktamy i karbapenemy</b>				
aztreonam	<i>i.v.</i>	150–200	3–4	20
imipenem z cylastatyną	<i>i.v.</i>	50–90	3–4	4
meropenem	<i>i.v.</i>	30–60	3	6
<b>cefalosporyny</b>				
cefadroksyl	<i>p.o.</i>	50–100	2	8
cefaklor	<i>p.o.</i>	40	3–4	3,0
cefaleksyna	<i>p.o.</i>	50–100	4–6	
cefuroksym	<i>p.o.</i>	25–50*	2	2
	<i>i.v.</i>	200–250	3–4	10
cefoperazon	<i>i.v.</i>	100–200	2	
cefotaksym	<i>i.v.</i>	100	3–4	
ceftazydym	<i>i.v.</i>	150–300	3–4	12–15
ceftriakson	<i>i.v.</i>	20–80	1	
<b>fluorochinolony</b>				
cyprofloksacyna	<i>p.o.</i>	40	2–3	2,0
	<i>i.v.</i>	10–25	2	0,8
ofloksacyna	<i>p.o.</i>	20–30	2	1,2
<b>aminoglikozydy</b>				
amikacyna	<i>i.v.</i>	25–35	1–3	
gentamycyna	<i>i.v.</i>	7,5–10–20	1–3	
netylmycyna	<i>i.v.</i>	7,5–10–20	1–3	
tobramycyna	<i>i.v.</i>	7,5–10–20	1–3	

<b>glikopeptydy</b>				
wankomycyna	<i>i.v.</i>	40	4	2
teikoplanina	<i>i.v.</i>	10 mg/kg mc. co 12 h (dawka początkowa); następnie 6–10 mg/kg mc./24 h	2 1	
<b>inne</b>				
klindamycyna	<i>i.v.</i>	25–30	3–4	
ryfampicyna	<i>p.o.</i>	15–20	1	2
kotrimoksazol	<i>p.o.</i>	10–20**	2	
kwas fusydowy	<i>p.o.</i>	50	3–4	

\* w postaci aksetylu cefuroksymu  
\*\* w przeliczeniu na trimetoprym

twory NaCl. Po inhalacji należy wykonać zabieg fizjoterapeutyczny. Leki mukolityczne można stosować również doustnie. Najskuteczniejszym obecnie preparatem mukolitycznym jest ludzka rekombinowana dezoksyrybonukleaza (dornaza  $\alpha$  [Pulmozyme®]).

### Zasady stosowania dornazy $\alpha$

Kryteria kwalifikacji chorych do leczenia:

- potwierdzone rozpoznanie mukowiscydozy;
- choroba oskrzelowo-płucna, zwłaszcza odkrztuszanie ropnej płwociny; przewlekłe lub okresowe zmiany zapalne w płucach potwierdzone badaniem przedmiotowym i(lub) radiologicznym, przynajmniej jeden w roku epizod zaostrzenia zmian zapalnych wymagający leczenia antybiotykami;
- dobra współpraca chorego w czasie zabiegów inhalacyjnych i fizjoterapeutycznych (wskazania do stosowania dornazy  $\alpha$  u pacjentów niewspółpracujących – najczęściej dzieci do 5. roku życia – oraz u chorych z  $FEV_1 < 50\%$  i[lub]  $PaO_2 < 70$  mm Hg w spoczynku powinien ustalić specjalista).

Leczenie rozpoczyna się w ośrodku specjalistycznym, tam też powinno się monitorować efekty terapii. Lek należy podawać 1 raz dziennie w dawce 2,5 mg, wyłącznie za pomocą zalecanego przez producenta leku inhalatora dyszowego. Przed inhalacją dornazy należy wykonać zabieg fizjoterapeutyczny; powtarza się go nie wcześniej niż 2 godziny po podaniu leku. W ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia stosowania leku należy systematycznie oceniać jego skuteczność (spirometria), aby po zakończeniu terapii podjąć decyzję o kontynuacji leczenia.

**Tabela 6. Dawkowanie antybiotyków stosowanych wziewnie u chorych na mukowiscydozę**

Lek	Dawka	Liczba dawek/24 h
kolistyna	250 000 j.m. –2 000 000 j.m.	2
tobramycyna	40–160 mg	2
gentamycyna	40–160 mg	2
karbenicylina	1000–2000 mg	2

### Leki rozszerzające oskrzela

Leki te podaje się chorym z objawami odwracalnej obturacji, najczęściej przed planowanym wysiłkiem fizycznym, fizjoterapią oraz wziewnym podaniem antybiotyku. Podczas ich stosowania zaleca się okresowe wykonywanie testu odwracalności obturacji w celu kontroli skuteczności leczenia. Najczęściej stosuje się:

- $\beta$ -mimetyki krótko działające (np. salbutamol, fenoterol) i bromek ipratropium;
- $\beta$ -mimetyki długo działające (np. salmeterol, formoterol);
- metyloksantyny (np. teofilina).

### Leczenie przeciwzapalne

Wskazania do przewlekłego leczenia przeciwzapalnego powinny być ustalane w ośrodkach specjalistycznych.

**Tabela 7. Ośrodki specjalistyczne zajmujące się leczeniem chorych na mukowiscydozę w Polsce**

#### specjalistyczne leczenie

- Klinika Bronchologii i Mukowiscydozy  
Zespół Pediatryczny Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Rabce  
ul. M. Skłodowskiej-Curie 2, 34-700 Rabka  
tel. (0-18) 267-60-60 w. 322
- Klinika Pediatrii i Centrum Diagnostyki i Leczenia Dzieci Chorych na Mukowiscydozę  
Instytut Matki i Dziecka w Warszawie  
ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa  
tel. (0-22) 632-80-09
- I Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa; tel. (0-22) 691-21-43
- Klinika Gastroenterologii i Żywienia Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie  
Al. Dzieci Polskich 20, 04-736 Warszawa  
tel. (0-22) 815-35-54
- Klinika Gastroenterologii Dziecięcej i Chorób Metabolicznych oraz Klinika Pulmonologii Dziecięcej  
Instytut Pediatrii AM w Poznaniu  
ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań  
tel. (0-61) 847-26-85, 849-14-32, 849-13-13
- Poradnia dla Dzieci Chorych na Mukowiscydozę  
SZOZMiDz w Gdańsku  
ul. Polanki 119, 80-308 Gdańsk; tel. (0-58) 552-50-81 w. 247
- III Klinika Chorób Dzieci AM w Białymstoku  
ul. Waszyngtona 17A, 15-274 Białystok  
tel. (0-85) 742-40-31 w. 710
- I Klinika Gruźlicy i Chorób Płuc  
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie  
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa  
tel. (0-22) 691-21-47 (wyłącznie dorośli)
- Klinika Ftyzjopneumonologii, AM w Poznaniu  
ul. Szamarzewskiego 81, 60-568 Poznań  
tel. (0-61) 841-70-61, 841-56-71 w. 251 (wyłącznie dorośli)
- I Katedra Pediatrii, Pediatryczna Klinika Diennej Diagnostyki i Terapii  
Śląskie Centrum Pediatrii  
ul. 3 Maja 13/15, 41-800 Zabrze  
tel. (0-31) 271-12-61 w. 224, 271-37-60

#### diagnostyka molekularna

- Zakład Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie  
ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa  
tel. (0-22) 632-96-57, 631-09-84
- Zakład Genetyki Człowieka PAN w Poznaniu  
ul. Strzeszyńska 32, 60-479 Poznań  
tel. (0-61) 823-30-11 w. 230

W przypadkach zaostrzeń oskrzelowo-płucnych o ciężkim przebiegu i aspergilozy oskrzelowo-płucnej można stosować kortykosteroidy ogólnie (doustnie lub dożylnie). Jeśli zawiodły inne metody leczenia, stosuje się przewlekłe wziewne preparaty kortykosteroidów.

Pomocne są także niesteroidowe leki przeciwzapalne, stosowane wziewnie (np. nedokromil sodu) lub ogólnie (np. ibuprofen).

#### Tlenoterapia

U chorych z przewlekłą niewydolnością oddechową ( $\text{PaO}_2 < 55$  mm Hg) konieczna jest przewlekła domowa tlenoterapia, do której kwalifikuje zespół ośrodka specjalistycznego.

#### Szczepienia ochronne

Mukowiscydoza nie jest przeciwwskazaniem do szczepień ochronnych, chorych należy więc szczepić zgodnie z aktualnym kalendarzem szczepień, uwzględniając szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (u chorych dotychczas nieszczepionych). Zaleca się także szczepienie przeciwko grypie 1 raz do roku.

#### Poradnictwo genetyczne

U każdego chorego na mukowiscydozę należy przeprowadzić badanie molekularne, w celu określenia rodzaju mutacji genu CFTR. W przypadku stwierdzenia u noworodka niedrożności smółkowej oraz u niemowląt z żółtaczką o nieustalonej przyczynie trzeba pobrać krew do badania molekularnego przed ewentualnym przetoczeniem krwi lub jej preparatów. Chorego i jego rodzinę należy objąć opieką kompetentnej poradni genetycznej.

#### Poradnictwo psychologiczne

Ze względu na swoją specyfikę, mukowiscydoza jest źródłem wielu problemów psychologicznych. Chorego i jego rodzinę należy poinformować o możliwości uzyskania pomocy psychologicznej. Skorzystanie z niej należy zalecać zwłaszcza w przypadku problemów wychowawczych i rodzinnych.

Ze względu na złożone problemy kliniczne chorych na mukowiscydozę należy leczyć w ośrodkach specjalistycznych (tab. 7.), przy stałej współpracy z lekarzem podstawowej opieki zdrowotnej.