



Klinički bolnički centar Ljubljana | Klinika za pedijatriju

Djelatnost za plućne bolesti
Centar za cističnu fibrozu djece i mladeži¹

Priručnik za liječenje djece i adolescenata s cističnom fibrozom

1. izdanje

hrvatski prijevod

Hrvatski prijevod dostupan je na:

www.kclj.si/dokumenti/Prirucnik_za_lijecenje_djece_s_cisticnom_fibrozom.pdf

2019.

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana | Pediatrična klinika
Služba za plućne bolesti. Centar za otroke in mladostnike s cistično fibrozom

Priručnik su sastavili suradnici multidisciplinarnog tima za cističnu fibrozu Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Ljubljana (UKC Ljubljana):

Malena Aldeco, Nevenka Bratanič, Jernej Brecelj, Helena Kobe, Katja Korenin, Ana Kotnik Pirš, Uroš Krivec, Dušanka Lepej, Majda Oštir, Marina Praprotnik, Lidija Skočir, Valentina Stefanova i Aleksandra Zver.

Zahvaljujemo svim ostalim suradnicima Klinike za pedijatriju UKC Ljubljana, medicinskim sestrama i fizioterapeutima, Sari Bertok, Nataši Bratina, Maruši Debeljak, Nicu Derichsu, Alice Fox, Alenki Franko Hren, Slavki Grmek Ugovšek, Matevžu Harlanderu, Matjažu Homanu, Klemnu Jenku, Tadeji Matos, Edwardu McKonu, Tatjani Mrvič, Sarah Lužar, Katarini Trebušak Podkrajšek, Matjažu Turelu, Nataši Urankar, Špeli Urh, Jacqui Van Rens, Hanne Veber Olesen, Marku Pokornu, Barbari Salobir, Sabini Škrgat, Katji Seme, Kevinu Southernu, Mirjani Zupančič i Mancij Žolnir Dovč na svoj potpori i uloženom radu.

Zahvaljujemo prof. dr. sc. Duški Tješić-Drinković i prof. dr. sc. Dorianu Tješiću-Drinkoviću za pregled teksta, prilagodbu i stručnu recenziju hrvatskog izdanja.

Priručnik posvećujemo našim prethodnicima Milanu Štrukelju, Vasiliji Maček, Silvestru Koprivi, Andreji Borinc Beden i svim oboljelima te njihovim obiteljima.

Osvrt na priručnik

Cistična fibroza je rijetka bolest. Budući da je kronična i povezana s čestim pregledima i liječenjima pogoršanja, oboljeli i zdravstveni djelatnici često su u međusobnom kontaktu.

Djecu i adolescente s cističnom fibrozom liječe stručnjaci iz različitih područja: liječnici pulmolozi, gastroenterolozi, medicinske sestre srednje, više i visoke stručne spreme, endokrinolozi, fizioterapeuti, psiholozi, dijetetičari. Znanje iz područja cistične fibroze brzo se širi, produbljuje, razvija, i ako želimo liječiti naše pacijente suvremeno, u skladu s međunarodno prihvaćenim smjernicama, treba neprestano biti ukorak s dostignućima.

U tu svrhu Europsko društvo za cističnu fibrozu (ECFS; European Cystic Fibrosis Society) preporučuje da svaki centar za cističnu fibrozu ima vlastite i aktualne preporuke za liječenje i praćenje oboljelih.

Ovim priručnikom ispunjavamo obvezu prema svojim mladim pacijentima. Kao suradnici Centra za cističnu fibrozu ("CF tim") Klinike za pedijatriju u Ljubljani pripremili smo, objedinili i na jednome mjestu prikupili upute za liječenje i praćenje bolesnika, te zbrinjavanje pogoršanja bolesti dišnogog i probavnog sustava te komplikacija bolesti. Priručnik je plod znanja koje smo s godinama stekli trajnom edukacijom, sudjelovanjem na međunarodnim stručnim skupovima, posjetima inozemnim ustanovama te vlastitim iskustvima i istraživanjima.

Svjesni smo da mnogi centri za cističnu fibrozu imaju opsežnije i potpunije priručnike. Međutim, ovdje smo prvi put udružili snage svi mi koji liječimo našu djecu i adolescente. Tako će ključne informacije biti dostupne svima - zdravstvenom osoblju, oboljelima, obiteljima i drugima koji se susreću s tom zahtjevnom kroničnom bolešću.

Budući da se znanje neprestano produbljuje i dopunjuje, ovo je naš tek prvi priručnik u nizu. Trebat će ga redovito obnavljati - sve do otkrića terapije koja će izmamiti osmijeh na lica djece i adolescenata s cističnom fibrozom, njihovih roditelja i nas, zdravstvenih djelatnika.

Vaša nas mišljenja i opažanja sve obogaćuju. Ljubazno vas molimo da nam svoje savjete, pitanja i moguće uočene pogreške u priručniku prisljedite na elektroničku adresu: marina.praprotnik@kclj.si.

Marina Praprotnik

Uroš Krivec

Osvrt na priručnik

(predgovor hrvatskom izdanju)

Poštovani čitatelji,

Pred vama je prijevod slovenskog priručnika za liječenje bolesnika s cističnom fibrozom, koji je nastao kao rezultat suradnje između naše dvije države u zajedničkim naporima da pružimo optimalnu zdravstvenu i ostalu skrb oboljelima od cistične fibroze. Prijevod izdajemo godinu dana nakon originala. Postulati navedeni u ovom dokumentu uvelike vrijede i za liječenje cistične fibroze u našoj zemlji, što ne čudi uzme li se u obzir da dobro surađujemo, te da u obje države slijedimo preporuke suvremene medicine i centara u Europi i Americi, uz nužna ograničenja vezana za organizacijske mogućnosti i zakonodavne okvire. Neke rijetke specifičnosti koje se odnose na Hrvatsku istaknute su u obliku bilješki.

Vjerujemo da ova kvalitetna i koncizna literatura daje okvir i sistematizira pristup bolesnicima s cističnom fibrozom, čime želimo pridonijeti ujednačenosti u dijagnostičkom postupku, u praćenju bolesnika i u svim terapijskim postupcima vezanim za ovu složenu i izazovnu bolest. Dosljednost u pristupu i strukturirano praćenje rezultata omogućuju dobru procjenu realnosti za naše bolesnike i preduvjet su da prepoznamo prilike za poboljšanja u zdravstvenoj skrbi za cističnu fibrozu.

Samo zajedničkim naporima možemo ostvariti pomake u željenom pravcu i promijeniti svijet naših bolesnika nabolje, a ovaj je priručnik dio mozaika - puta prema tom cilju. Ističemo važnost multidisciplinarnog pristupa bolesniku, koja se ostvaruje organizacijom timova u specijaliziranim ustanovama – centrima za cističnu fibrozu kakvi postoje u Sloveniji i Hrvatskoj, i međusobnom izmjenom iskustava tih centara.

Zahvaljujemo svima koji su omogućili da priručnik i njegov prijevod ugledaju svjetlo dana, a prije svega hvala našim bolesnicima, koji daju smisao našim naporima i čija nas iskustva obvezuju.

Zahvala i kompaniji PLIVA HRVATSKA d.o.o. što je prepoznala važnost ovog projekta te tehnički osigurala prijevod i široku dostupnost priručnika.

Duška Tješić-Drinković i Dorian Tješić-Drinković,
urednici hrvatskog izdanja

SADRŽAJ

UVOD	7
DIŠNI SUSTAV	8
LIJEČENJE POGORŠANJA PLUĆNE BOLESTI	8
Simptomi i znakovi pogoršanja plućne bolesti	9
Pretrage kod djece koja su hospitalizirana	10
Procjena učinkovitosti liječenja	11
POSTUPAK KOD IZOLACIJE BAKTERIJE <i>P. aeruginosa</i>	15
LIJEČENJE INHALACIJSKIM LIJEKOVIMA	15
TERAPIJA ODRŽAVANJA PLUĆNE FUNKCIJE	18
PROBAVNI SUSTAV I JETRA	20
LIJEČENJE BOLESTI PROBAVNOGA SUSTAVA KOD CISTIČNE FIBROZE	21
ENDOKRINI SUSTAV – KOMPLIKACIJE	23
REPRODUKTIVNI SUSTAV	25
ŽLIJEZDE ZNOJNICE	26
RANO OTKRIVANJE KOMPLIKACIJA (GODIŠNJI PREGLED)	27
ULOGA POJEDINIH ČLANOVA MULTIDISCIPLINARNOGA TIMA	28
SPRJEČAVANJE PRIJENOSA INFEKCIJA	33
DIJETE S CISTIČNOM FIBROZOM I CIJEPLJENJE	35
DIJETE S CISTIČNOM FIBROZOM KOD PEDIJATRA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI	37

PRILOZI	40
Prilog 1. ANTIBIOTICI U LIJEČENJU POGORŠANJA PLUĆNE BOLESTI KOD CISTIČNE FIBROZE	41
Prilog 2. ERADIKACIJSKO LIJEČENJE PRVE INFEKCIJE BAKTERIJOM <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45
Prilog 3. ALGORITAM LIJEČENJA INFEKCIJE BAKTERIJOM <i>Staphylococcus aureus</i>	46
Prilog 4. EMPIRIJSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA ZA LIJEČENJE TEŠKIH PLUĆNIH INFEKCIJA	47
Prilog 5. HEMOPTIZA: UZROCI I LIJEČENJE	49
Prilog 6. PROTOKOL LIJEČENJA DJETETA S CISTIČNOM FIBROZOM KOD SUMNJE NA SINDROM DISTALNE CRIJEVNE OPSTRUKCIJE (DIOS)	53
Prilog 7. SPRJEČAVANJE DEHIDRACIJE I GUBITKA SOLI U DJETETA S CISTIČNOM FIBROZOM	55
Prilog 8. RAZGOVOR S RODITELJIMA PRILIKOM POSTAVLJANJA DIJAGNOZE CISTIČNE FIBROZE KOD NJIHOVA DJETETA	57
Prilog 9. UPUTE ZA POSTUPANJE KOD ALERGIJSKE REAKCIJE KOD INTRAVENOZNOG LIJEČENJA ANTIBIOTICIMA KOD KUĆE	59
Prilog 10. POPIS PRETRAGA NA REDOVITOME GODIŠNJEM PREGLEDU	60
Prilog 11. RIZIK OD INFEKCIJE BAKTERIJOM <i>Pseudomonas aeruginosa</i> IZ OKRUŽENJA	61
PREPORUČENA LITERATURA	63

UVOD

Cistična fibroza (CF) najčešća je nasljedna autosomno-recesivna bolest koja zahvaća mnoge organe, ponajprije dišni i probavni sustav.

Posljedica mutacije gena za cističnu fibrozu na kromosomu 7 (*CFTR* gen) jest poremećaj u stvaranju bjelančevine koja služi kao kloridni kanal. Dosad je poznato više od 2000 mutacija. Najčešća je mutacija tradicionalno nazvana delta F508 (prema novoj nomenklaturi p.Phe508del; c.1521_1523delCTT) koju u Sloveniji barem na jednom alelu ima više od 80 % svih bolesnika.²

Bjelančevina CFTR zove se regulator transmembranske provodljivosti kod cistične fibroze (engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) i nalazi se na apikalnoj površini epitelnih stanica. Omogućuje prolaz kloridnih iona iz stanice u izvanstanični prostor. Kod cistične fibroze ili nema CFTR bjelančevine ili je njena funkcija promijenjena, zbog čega se kloridni ioni nakupljaju unutar stanice. Budući da stanica teži elektronegativnosti, ioni natrija ulaze u unutrašnjost stanice. Prolaze kroz kanaliće pod nazivom eNaC. Za natrijem iz površine dišnih puteva u unutrašnjost stanice ulazi voda. Sluz na površini dišnih puteva i drugih zahvaćenih organa postaje gusta, ljepljiva i plodno je tlo za bakterije i gljive.

Poremećaj u stvaranju i funkcioniranju kanalića CFTR uzrokuje mnoge kliničke probleme:

- bronhiektazije s kroničnim bakterijskim infekcijama
- kronične sinusitise i nosne polipe
- insuficijenciju gušterače s malapsorpcijom
- bolest jetre pridruženu cističnoj fibrozi
- sindrom distalne crijevne opstrukcije (DIOS, engl. *distal intestinal obstructive syndrome*)
- šećernu bolest pridruženu cističnoj fibrozi (CFRD, engl. *cystic fibrosis related diabetes*)
- osteoporozi/osteopeniju
- opstruktivnu azospermiju kod muškaraca.

Očekivani životni vijek ljudi s cističnom fibrozom znatno se produžio u posljednjih nekoliko desetljeća. Razlog je napredak u liječenju bolesti, a osobito cjelovito multidisciplinarno liječenje pacijenata u centrima za liječenje cistične fibroze.

² Prema podacima iz hrvatskog registra za cističnu fibrozu, u 2008.g. 85% registriranih bolesnika ima ovu mutaciju na barem jednom alelu.

DIŠNI SUSTAV

Od svih organa kod cistične fibroze najčešće su zahvaćena pluća. U dišnim putevima nakuplja se gusta i ljepljiva sluz koja prekriva trepetljike, čime se smanjuje sposobnost iskašljavanja sluzi iz dišnih puteva (smanjeno mukocilijarno čišćenje). Stvaraju se uvjeti pogodni za rast bakterija. Česte infekcije i kronična upala s vremenom uzrokuju strukturne promjene dišnih puteva – bronhiektazije. Zahvaćenost pluća najčešća je manifestacija bolesti, a kronična respiratorna insuficijencija najčešći je uzrok smrti kod te bolesti.

U mlađe djece glavni su uzročnici infekcija *Staphylococcus aureus* (MSSA i MRSA; engl. *methicilin sensitive Staphylococcus aureus* i *methicilin resistant Staphylococcus aureus*) i *Haemophilus influenzae*, a u starije djece i adolescenata *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* i *Burkholderia cepacia*. Infekcija gljivom *Aspergillus fumigatus* može uzrokovati alergijsku bronhopulmonalnu aspergilozu (ABPA) ili aspergilusni bronhitis. Posljednjih godina sve su poznatije infekcije *netuberkuloznim mikobakterijama* (NTM) koje je vrlo teško izliječiti jer su po prirodi otporne na mnogobrojne antibiotike.

Često su zahvaćeni i gornji dišni putevi. Mnoga djeca i adolescenti imaju kronični sinusitis i nosne polipe, a uzročnici tih infekcija mogu se razlikovati od onih koji uzrokuju infekcije donjih dišnih puteva.

LIJEČENJE POGORŠANJA PLUĆNE BOLESTI

Pogoršanje plućne bolesti često se javlja postupno i prikriveno, zato je roditelje potrebno ciljano pitati o prisutnosti simptoma i znakova pogoršanja: kašlje li dijete više, iskašljava li više, je li boja iskašljaja promijenjena, ima li slabiji apetit, gubi li na tjelesnoj težini, je li plućna funkcija lošija i jesu li nanovo nastali hropci pri auskultaciji pluća (Tablica 1). Rano prepoznavanje i odlučno liječenje pogoršanja vrlo je važno jer se tako smanjuje, odnosno usporava nastanak kroničnih promjena u plućima i zaustavlja pogoršanje plućne funkcije.

Ukoliko postoji dvojba je li riječ o pogoršanju ili ne, potrebno je provesti liječenje te nakon 3 – 4 dana provjeriti učinkovitost!

Prije početka liječenja antibioticima potrebno je uzeti iskašljaj ili inducirani iskašljaj (sputum). Kada dijete nema sekreta ili ga ne zna iskašljati, uzima se duboki aspirat ždrijela. Prvo se uvodi antibiotik prema antibiogramu prethodnog iskašljaja ili aspirata, a nakon uvida u novi antibiogram prema potrebi se prilagodi liječenje. Liječenje u pravilu traje 14 dana, a doze antibiotika veće su od uobičajenih (vidi Prilog 1). Blaže pogoršanje počinje se liječiti peroralnim antibioticima. Ako se

stanje nakon 3 – 4 dana ne poboljša, potrebno je bolničko liječenje intravenoznim antibioticima.

Za bolesnike s uznapredovanom plućnom bolešću ponekad je potrebna i neinvazivna ventilacija i trajno liječenje kisikom u kući. Kad se iscrpe svi načini liječenja, razmatra se transplantacija pluća.

Zanemarivanje ranih simptoma i znakova pogoršanja može dovesti do trajnog oštećenja dišnih puteva i progresivnog pogoršanja stanja.

Tablica 1: Simptomi i znakovi pogoršanja plućne bolesti

Simptomi:	Znakovi:
povećana frekvencija i trajanje kašlja	povećana frekvencija disanja
povećana količina i promjena boje sputuma	uporaba pomoćne respiratorne muskulature
osjećaj otežanog disanja i stiskanja u prsima	pogoršanje auskultacijskog nalaza
smanjena tjelesna sposobnost	pad FEV ₁ >10 %
smanjen apetit	temperatura/leukocitoza/gubitak tjelesne težine
	novi infiltrati na RTG-u pluća

Pristup odabiru liječenja antibioticima

Kod težeg akutnog pogoršanja ili kada nema odgovora na peroralno liječenje početnih blagih do umjerenih infekcija, potrebno je intravenozno liječenje s kombinacijom najmanje dvaju antibiotika tijekom najmanje 14 dana. Ponekad se liječenje produžuje na tri tjedna ako nema odgovarajućeg kliničkog odgovora.

Pristup intravenoznom liječenju antibioticima kod akutnog pogoršanja kronične infekcije bakterijom *P. aeruginosa*

Prvo treba provjeriti je li pacijent alergičan na neki od lijekova!

1. Najčešće se primjenjuje kombinacija ceftazidima i tobramicina³; ako je *P. aeruginosa* osjetljiv na ove lijekove i prethodni je učinak bio dobar.
2. Liječenje počinje kombinacijom antibiotika na osnovi osjetljivosti bakterija u posljednjem iskašljaju (ako je moguće, kombinira se beta-laktamski antibiotik i aminoglikozid), a prema potrebi treba prilagoditi terapiju prema antibiogramu novog iskašljaja.
3. Ako je riječ o MARPA-i (engl. *Multiple antibiotic resistant P. aeruginosa*), potrebno je savjetovanje s mikrobiologom, specijalistom za cističnu fibrozu. Treba provjeriti je li učinjen test sinergističke aktivnosti antibiotika.

³ Tobramicin je na listi rezervnih antibiotika HZZO-a, pa je prije terapije potrebno dobiti odobrenje povjerenstva za lijekove. Stoga se kao alternativa daje drugi aminoglikozid, što nije optimalno.

Pretrage kod djece koja su hospitalizirana

A. Krvne pretrage

1. U većini slučajeva rutinske krvne pretrage treba učiniti kod prijma, prema potrebi ponoviti ih prilikom otpusta te jednom tijekom liječenja. Češće kontrole potrebne su samo ako pacijent prima aminoglikozide, ako je polazišni Hb <100 mg/L ili ako je kod prijma u krvnoj slici prisutna neutropenija.
2. Na početku liječenja: kompletna krvna slika (KKS), CRP, elektroliti, urea, kreatinin, testovi jetrene funkcije, a u slučaju bolova u trbuhu ili drugih simptoma u probavnom sustavu i amilaza i lipaza.
3. Ako pacijent prima aminoglikozid, treba provjeriti razinu kreatinina jednom tjedno.
4. Plinsku analizu (acidobazni status, ABS) provjeravamo ako dijete ima teške respiratorne smetnje ili se žali na jutarnje glavobolje.
5. Ukupni imunoglobulini E (IgE) najbolji su pokazatelji ABPA-e. Na ABPA-u treba pomisliti kada pri liječenju antibioticima ne dođe do očekivanoga poboljšanja.

B. Mikrobiološke pretrage

1. Pregled iskašljaja na patogene bakterije s antibiogramom (testom osjetljivosti na antibiotike) potrebno je uvijek obaviti prilikom prijma, osim ako je iskašljaj uzet nedavno (unutar tjedan do dva). Na uputnicama treba označiti da je riječ o bolesniku s cističnom fibrozom, kako bi se proveli i posebni postupci za izolaciju bakterija *S. aureus* i *Burkholderia cepacia*.
2. Pregled iskašljaja na gljive. *A. fumigatus* važna je gljiva koja može uzrokovati alergijsku bronhopulmonalnu aspergilozu i aspergilusni bronhitis. I druge gljive mogu biti prisutne u sekretu i mogu pridonijeti kliničkoj nestabilnosti, te utjecati na odluku o transplantaciji pluća.
3. Pretrage na mikobakterije potrebno je učiniti jednom godišnje zbog velikog porasta atipičnih mikobakterija u centrima za liječenje cistične fibroze (i do 20 %). Potrebno je predati iskašljaj ili inducirani iskašljaj. Ako dijete ne može dati iskašljaj, ne šaljemo aspirat na pretragu za netuberkulozne mikobakterije.
4. Hemokulture obično nisu potrebne, osim u slučaju kliničke slike sepse, visoke temperature, septičkog sindroma ili sumnje na kontaminaciju intravenoznoga katetera.
5. Bris nazofarinksa i sinusa uzima se kod kliničkih simptoma i znakova sinusitisa ili ako je sinusitis uočen na CT-u paranazalnih šupljina. Naime, postoje dokazi o različitoj osjetljivosti na antibiotike bakterija izoliranih iz gornjih i donjih dišnih puteva bolesnika s cističnom fibrozom.

C. Slikovna dijagnostika

1. RTG pluća i srca ne treba snimiti kod svakog pogoršanja, nego samo kod sumnje da je riječ o komplikacijama, prema kliničkoj procjeni odnosno u težem pogoršanju. Povremeno je potreban CT prsnog koša.
2. CT paranazalnih šupljina preporučljiv je kod bolesnika sa simptomima gornjih dišnih puteva, kod sumnje na polipe te prije transplantacije pluća.
3. RTG abdomena na prazno (nativna snimka abdomena) potreban je kod sumnje na DIOS⁴.
4. UZV abdomena indicira se prema kliničkoj procjeni kod bolova u trbuhu i jednom godišnje na redovitom godišnjem pregledu.

PROCJENA UČINKOVITOSTI LIJEČENJA

Učinkovitost liječenja (terapijski odgovor) procjenjuje se tjedan dana nakon početka liječenja i na kraju liječenja. Glavni su ciljevi liječenja poboljšanje kliničke slike/simptoma, poboljšanje plućne funkcije i stanja uhranjenosti. Djetetovo stanje (simptomi i klinički znakovi) procjenjuju se svakodnevno.

Procjena terapijskog odgovora

1. dan: PF, TT, TV, krvne pretrage – vidi gore;
7. dan: PF, TT, prema potrebi krvne pretrage;
14. dan: PF, TT prije otpusta, prema potrebi krvne pretrage.

Legenda: PF – plućna funkcija (spirometrija), TT – tjelesna težina, TV – tjelesna visina

Hospitalizirani pacijenti s dobrim odgovorom na intravenozne antibiotike mogu nakon tjedan dana nastaviti s intravenoznim liječenjem kod kuće ako za to postoje uvjeti⁵. Većina pacijenata s blagim do umjerenim pogoršanjem i rijetkim pogoršanjima nakon otpusta može doći na redoviti i kontrolni pregled za tri mjeseca, a pacijenti s uznapredovanom cističnom fibrozom ili čestim pogoršanjima i prije (prema procjeni za mjesec dana, a mogu i ranije).

POSTUPCI KOD NEUČINKOVITOSTI LIJEČENJA

Simptomi i plućna funkcija obično se poboljšaju 5 – 7 dana od početka liječenja. Ako nema odgovarajućega kliničkog odgovora, treba razmotriti druge mogućnosti odnosno komplikacije.

⁴ U Hrvatskoj je prva pretraga ultrazvuk, a RTG se radi kod neuspjeha liječenja.

⁵ U Hrvatskoj se intravenozno liječenje nekad nastavlja u dnevnoj bolnici.

Postupci u slučaju neuspjeha početnoga liječenja antibioticima

1. Ponovo provjeriti mikrobiološke uzorke: sputum ili duboki aspirat ždrijela na patogene bakterije da se uvjerite kako se osjetljivost na antibiotike nije promijenila, te potom razmotriti promjenu antibiotika.
2. Uzeti u obzir i druge moguće uzroke simptoma odnosno komplikacije kao što su ABPA, astma, sinusitis, GERB, atelektaza, pneumotoraks, traheobronhomalacija.
3. Pregledati sputum na netuberkulozne mikobakterije (NTM).
4. Razmotriti CT pluća ako promjene na RTG-u prsnog koša pobuđuju sumnju na ABPA-u, infekciju NTM-om ili atelektazu.
5. Razmotriti primjenu antibiotika koji djeluju i na anaerobne bakterije.
6. Razmotriti bronhoskopiju i BAL radi čišćenja dišnih puteva (uklanjanje sluznih čepova +/- davanje DNA-ze) i dobivanja uzoraka iz dišnog puta
7. Konzultirati mikrobiologa.

Legenda: GERB – gastrozofagusna refluksna bolest, BAL – bronhoalveolarni lavat, ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza.

ALERGIJSKA BRONHOPULMONALNA ASPERGILOZA

Dijagnostički kriteriji za ABPA-u

KLINIČKI KRITERIJI:

- piskanje i stiskanje u prsnom košu (tzv. wheezing), pogotovo ako nema odgovarajućeg odgovora na liječenje antibioticima
- povišena tjelesna temperatura
- loše opće stanje
- gust, tamnosmeđi iskašljaj.

PRETRAGE

Veliki kriteriji:

- plućni infiltrati >1 cm i segmentne atelektaze
- cjelokupni IgE >500 kU/l
- povišeni specifični IgE i specifični IgG na *A. fumigatus*, pozitivni kožni ubodni testovi na aspergilusni antigen
- reverzibilna bronhoopstrukcija
- centralne bronhiektazije.

Mali kriteriji:

- *A. fumigatus* u sputumu (prisutan je u 30 % svih uzetih iskašljaja)
- smeđe-crni čepovi u ispljuvku.

Liječenje ABPA-e

1. Sistemski kortikosteroidi:
 - (a) počinje se s velikim dozama koje se postupno smanjuju ili
 - (b) pulsna terapija metilprednizolonom jednom mjesečno, 3 dana zaredom, 3 – 6 uzastopnih mjeseci jer tako ima manje nuspojave.
2. Antimikotik: itrakonazol (potrebne su velike doze), kao alternativni lijek u antigljivičnom liječenju u posljednje vrijeme može se primijeniti posakonazol⁶ jer ga pacijenti bolje podnose. Mjerenje terapijske koncentracije: nakon tjedan dana terapije uzima se uzorak seruma za analizu neposredno prije sljedeće doze lijeka. Poželjna terapijska koncentracija: 1 – 5 mg/l.

USPOREDBA LIJEČENJA INTRAVENOZNIM ANTIBIOTICIMA U KUĆI⁷ I U BOLNICI

Kod uznapredovane plućne bolesti češće se javljaju pogoršanja kod kojih je potrebno dugotrajno liječenje intravenoznim antibioticima. Mišljenja o prednostima i rizicima intravenoznoga liječenja kod kuće zasad su zbog nedostatka dugotrajnih iskustava još podijeljena.

Pacijenti i roditelji pacijenata s cističnom fibrozom kao prednost intravenoznoga liječenja kod kuće naveli su bolju kvalitetu života, veću udobnost, manje troškova, ukusniju hranu i bolji san. Mogli su nastaviti sa školovanjem i ostalim svakodnevnim aktivnostima. Posebno za djecu, liječenje kod kuće s aspekta udobnosti i osjećaja sigurnosti znatno je bolje od liječenja u bolnici. Kod liječenja kod kuće smanjuje se rizik od bolničkih infekcija i unakrsne infekcije među bolesnicima.

S druge strane, istraživanja pokazuju da kod liječenja u bolnici dolazi do boljeg oporavka plućne funkcije, što je najvjerojatnije posljedica intenzivnije skrbi cijelog tima za liječenje cistične fibroze (ponajprije fizioterapeuta), primjerenija je prilagodba prehrane sukladno savjetima kliničkoga dijetetičara i postoji bolja psihološka potpora.

Odluka o tome tko je od bolesnika pogodan za intravenozno liječenje kod kuće temelji se na individualnoj procjeni liječnika i medicinske sestre u timu za liječenje cistične fibroze koji dobro poznaju dijete, a nakon razgovora s djetetom i roditeljima. Potrebno ju je pažljivo odvagnuti. Za takvo liječenje odlučuje se samo kada se s tim načinom liječenja pacijent, odnosno njegovi roditelji slažu i sami ga žele. Prije početka kućnog liječenja pacijenta i roditelje uvijek detaljno educiramo o terapiji. Liječenje uvijek počinje u bolnici, a kad su roditelji i pacijent spremni i dovoljno osposobljeni, s terapijom nastavljaju kod kuće.

⁶ U Hrvatskoj se često koristi vorikonazol.

⁷ U Hrvatskoj nema organiziranog kućnog intravenoznog liječenja niti to HZZO prepoznaje kao mogućnost liječenja. Kad god je moguće, umjesto toga se organizira liječenje putem svakodnevnih dolazaka u dnevnu bolnicu.

Intravenozno liječenje u kući

Kriteriji za primjenu intravenoznoga liječenja u kući:
blaga do srednje jaka egzacerbacija plućne bolesti
suradljiv pacijent
pouzdana suradnja
siguran i.v. put i usvajanje pravilne tehnike davanja lijekova
odgovarajuća oprema kod kuće
mogućnost stalnog odgovarajućeg nadzora.

Na početku uvođenja intravenoznoga liječenja osigurava se venski put za sigurno davanje antibiotika. Pacijenti, odnosno roditelji ako je riječ o djetetu, prve doze daju u bolnici pod nadzorom diplomirane medicinske sestre (bacc.med.tech). Pacijent ostaje u dnevnoj bolnici najmanje pola sata nakon primjene antibiotika. Svaki pacijent, dijete ili odrasla osoba kod kuće mora imati set za samopomoć, uključujući autoinjektor adrenalina i detaljne upute o tome kako potražiti liječničku pomoć u slučaju alergijske reakcije.

Nakon sedam dana liječenja kod kuće pacijent se vraća na provjeru uspjeha liječenja. Ponavlja se spirometrija. Sputum za mikrobiološke pretrage uzima se samo u slučaju neuspjeha liječenja antibioticima. Pacijenta kod kojeg su se javile komplikacije (npr. hemoptize, pneumotoraks) ili kod kojeg liječenje nije učinkovito treba odmah primiti u bolnicu za nastavak liječenja.

Nakon 14 dana intravenoznoga liječenja kod kuće pacijent dolazi na treći pregled u dnevnu bolnicu. Ponavlja se spirometrija, mikrobiološki pregled sputuma, klinički pregled, mjerenje vitalnih funkcija i vaganje. Bolesnika moraju pregledati i liječnik za cističnu fibrozu, fizioterapeut i dijetetičar ako je to potrebno. Zatim se procjenjuje je li liječenje uspješno ili ga treba produžiti za još tjedan dana.

Važno je istaknuti da je bolničko liječenje jednostavnije. Pacijent je izoliran iz kućnog okruženja koje može biti neugodno (npr. izloženost dimu cigarete), više odmara, ima optimalnu prehranu, fizikalnu terapiju dišnog puta i ostale potrebne mjere. Pacijent vjerojatno i bolje surađuje u uzimanju ostalih lijekova.

POSTUPAK KOD IZOLACIJE BAKTERIJE *P. aeruginosa*

Prva infekcija bakterijom *P. aeruginosa*: Aktivno traženje prve infekcije bakterijom *P. aeruginosa* jedan je od temelja liječenja djece s cističnom fibrozom. Djeca svaka tri mjeseca predaju sputum, odnosno ako to nije moguće, uzima se duboki aspirat ždrijela na patogene bakterije. Kad se prvi put izolira bakterija *P. aeruginosa*, odmah se počinje liječiti infekciju dvojnog terapijom antibioticima prema protokolu (eradikacijsko liječenje).

Zašto se svaka tri mjeseca aktivno traži i ako se dokaže, odlučno liječi prvu infekciju bakterijom *P. aeruginosa*? Kronična infekcija povezana je s bržim padom plućne funkcije i većom smrtnošću. Tri mjeseca je razdoblje u kojem nemukoidni *P. aeruginosa* prelazi u mukoidni, odnosno u kroničnu kolonizaciju pseudomonasom, koju je vrlo teško ili čak nemoguće ukloniti iz pluća. Prema podacima iz velikih centara za liječenje cistične fibroze, odlučno liječenje prve infekcije bakterijom *P. aeruginosa* odgodilo je vrijeme kronične infekcije tom bakterijom za 3,5 godine u gotovo 80 % djece.

Kronična infekcija bakterijom *P. aeruginosa*: Kada se unatoč odlučnom i pravodobnom liječenju ne ukloni bakterija *P. aeruginosa* iz dišnih puteva i nastane kronična infekcija, djecu stariju od 6 godina i adolescente prema preporukama Europskog društva za cističnu fibrozu (ECFS) treba doživotno liječiti inhalacijskim antibioticima usmjerenim protiv *P. aeruginosa* (tobramicin, kolistimetatnatrij, aztreonam). Liječenje je naizmjenično svaki drugi mjesec (engl. *Month on/month off*). Tako se poboljšava plućna funkcija i smanjuje broj pogoršanja. Usporava se nastanak kroničnih promjena na plućima i pad plućne funkcije. U nekim centrima savjetuje se neprekidno liječenje inhalacijskim antibioticima, naizmjenice s tobramicinom i kolistimetenatrijem ili aztreonamom. Ako se *P. aeruginosa* ne izolira iz uzoraka dišnoga puta dulje od dvije godine, dugotrajno liječenje antibioticima može se prekinuti.

LIJEČENJE INHALACIJSKIM LIJEKOVIMA

INHALACIJSKI ANTIBIOTICI

Tobramicin je dostupan u obliku otopine za atomizator (inhalator) te u obliku suhog praha za inhalaciju putem inhalera, a **kolistimetatnatrij** u obliku otopine za inhalaciju te u obliku suhog praha za inhalaciju putem inhalera. **Aztreonam** je dostupan u obliku praška za pripremu otopine za atomizator (inhalator). Za inhalacije u obliku suhog praha na tržištu će uskoro biti i ciprofloksacin i levofloksacin te liposomski amikacin (navedeni podaci vrijede za Sloveniju u trenutku pisanja priručnika)⁸.

U usporedbi lijekova za inhalaciju, oni u obliku suhog praha imaju mnogo prednosti u odnosu na lijekove za čiju je primjenu potreban inhalator: znatno skraćuju vrijeme potrebno za uzimanje lijeka, pomagala su prenosiva, uporaba je jednostavna, a nije potrebno posebno čišćenje, dezinfekcija kao ni izvor električne struje. Kod nekih pacijenata izazivaju nadražujući kašalj i akutnu prolaznu opstrukciju dišnih puteva (bronhoopstrukciju) tako da ih ne mogu uzimati.

⁸ U Hrvatskoj su od navedene terapije na listi lijekova HZZO-a u 2018. godini dostupni: tobramicin u obliku otopine za atomizator (inhalator), kolistimetatnatrij za i.v. primjenu koji se može dati i kao inhalacija, kolistimetatnatrij u obliku suhog praha za inhalaciju putem inhalera.

INHALACIJSKA TERAPIJA

Inhalacijska terapija važan je dio liječenja kod pacijenata s cističnom fibrozom. Većina pacijenata udiše više vrsta lijekova više puta na dan. Inhalirani lijek bit će učinkovit samo ako u pluća dođe dovoljna količina lijeka i to na pravo mjesto.

Učinkovitost inhalacijske terapije

Učinkovitost inhalacijske terapije ovisi o više čimbenika kao što su: vrsta inhalatora, snaga potisnoga plina i brzina protoka, spremnici za lijek – tip, veličina volumena punjenja i rezidualnog volumena, vrijeme raspršivanja inhalacija, svojstva lijekova (npr. viskoznost) i vremenska raspodjela inhalacija. Važna je i tehnika udisanja lijeka, uporaba usnika, odnosno maske te način održavanja, čišćenja i dezinfekcije pomagala.

Vrste inhalatora

Za liječenje pacijenata s cističnom fibrozom u Sloveniji su najčešće u uporabi standardni električni inhalator (engl. *Jet nebulizer*) Pari i inhalator s mesh tehnologijom (eFlow). Kod potonjeg je vrijeme inhalacije mnogo kraće, rad aparata tiši, što poboljšava suradnju u liječenju. Malo je dokaza za veću kliničku učinkovitost kod pacijenata, ali neka su istraživanja potvrdila bolju depoziciju lijeka. Inhalator s mesh tehnologijom neophodan je za primjenu antibiotika azatreonama. Učinkoviti su inhalatori kod kojih se tijekom izdisanja ne gubi lijek, odnosno aerosol aktiviraju udahom, kao što je na primjer I-Neb, ali upotrebljava se samo kad pacijent prima inhalacije jednog oblika kolistimetatnatrija. Ultrazvučni inhalatori nisu primjereni za raspršivanje RhDNAze (rekombinantna humana DNAza) jer uništavaju strukturu molekule. Aparati imaju ograničeni životni vijek. Treba ih redovito servisirati, najmanje jednom godišnje, odnosno prema preporuci proizvođača⁹.

Vremenski slijed inhaliranih otopina

Vremenski slijed inhaliranih otopina važan je jer o tome ovisi stupanj depozicije i apsorpcije aerosola. **Otopinu 7 % NaCl** preporučljivo je inhalirati neposredno prije ili tijekom fizikalne terapije dišnog sustava, ali 10 – 20 minuta nakon bronhodilatatora, ako je on potreban. Sluz postaje rjeđa, što omogućuje lakše čišćenje dišnih puteva. Otopinu NaCl treba pripremiti aseptično. **RhDNAzu** preporučljivo je inhalirati najmanje sat vremena prije respiratorne fizikalne terapije, a svakako ne neposredno prije spavanja. Kad pacijent prima i antibiotike u inhalacijama, inhalira ih nakon fizikalne terapije kad se disanje smirilo i najmanje sat vremena nakon RhDNAze. Kod uporabe **antibiotika u inhalacijama** prilikom izdisaja kontaminiramo okolni zrak, što može uzrokovati razvoj multirezistentnih bakterija u okruženju pacijenta. Zato se kod inhalacija s antibioticima preporučuje uporaba filtera koji se postavljaju na mjesto izdisaja. Inhaliranje antibiotika, RhDNAze i hipertonične otopine NaCl može uzrokovati bronhoopstrukciju, što dokazujemo smanjenjem FEV1 ili FEF25-75 za 10 – 15 % nakon udisanja lijeka. U tom slučaju savjetujemo bronhodilatator prije inhalacije lijeka koji je uzrokovao bronhoopstrukciju. Bronhospazam može uzrokovati i udisanje prehladnog aerosola, zato lijekove koji se čuvaju u hladnjaku prije uporabe treba ugrijati na sobnu temperaturu.

⁹ U Hrvatskoj preporučujemo bolesnicima s cističnom fibrozom inhalatore koji raspršuju velik udio čestica malog promjera (3-2 μ) poput električnog inhalatora (engl. *Jet nebulizer*) Pari, ili ovisno o mogućnostima, inhalator s mesh tehnologijom (eFlow). Nažalost, navedeni inhalatori nisu na listi odobrenih pomagala koje pokriva Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje (HZZO).

Uporaba maske i usnika

Najzahtjevnija skupina za liječenje inhalacijskom terapijom su **dojenčad i mala djeca** koja imaju manje dišne puteve, bržu frekvenciju disanja te manji inspiratorni volumen. Dojenčad pretežno diše kroz nos, što može uzrokovati filtraciju aerosola te time smanjenu depoziciju lijeka u donjim dišnim putevima. Depoziciju aerosola dodatno smanjuje opstrukcija i uporaba neodgovarajuće maske za lice. Za uspješnu inhalaciju preko maske ključni su oblik i model maske koji trebaju dobro prianjati uz lice jer se tako povećava unos lijeka, a istodobno smanjuje depozicija lijeka na lice i oči, što znači i manje lokalnih neželjenih učinaka.

Veća djeca upotrebljavaju usnik jer na taj način dobivaju više lijeka. Uporaba usnika preporučuje se što ranije, od pete godine nadalje, jer je depozicija lijeka udisanjem putem usnika dvaput veća nego putem maske. Treba provjeriti:

- a) je li dijete sposobno udisati putem usnika i
- b) udiše li dijete putem usnika ispravno.

Ako oba uvjeta nisu ispunjena, bolje je da pacijent inhalira putem maske.

Čišćenje i dezinfekcija pomagala za inhalacijsku terapiju

Važno je sprječavanje prijenosa mikroorganizama putem inhalatora ili spremnika za lijekove. U **kućnom okruženju preporučujemo** čišćenje deterdžentom i ispiranje vrućom vodom nakon svake inhalacije, dezinfekciju prokuhavanjem, a učinkovito je i namakanje u izopropil alkoholu i 70 – 90% etanolu. Umjesto prokuhavanja može se upotrijebiti i parni sterilizator. Čišćenje i sušenje spremnika za lijekove između svake uporabe smanjuje rizik od porasta patogenih mikroorganizama. Učinkovitost raspršivanja čestica smanjuje se nakon dulje uporabe neočišćenog spremnika za lijekove, zato je potrebno vizualno procjenjivati funkcionalnost spremnika traženjem mehaničkih oštećenja spremnika, procjenjivanjem maglice aerosola i vremena raspršivanja aerosola. Poznato je da se kod svakodnevne uporabe spremnika za lijekove mijenja raspodjela veličine čestica i smanjuje izlazna brzina aerosola, zato spremnik za lijek treba zamijeniti najmanje svakih 12 mjeseci.

U **zdravstvenim ustanovama** preporučujemo zamjenu posudice za raspršivanje svakih 24 sata. O'Malley i suradnici provjeravali su rast bakterija u spremniku za jednokratnu uporabu, bez međučišćenja i dezinfekcije u 24 sata. Utvrdio je da je opasnost za rast bakterija unutar spremnika do 24 sata vrlo niska, zato u zdravstvenim ustanovama slijedimo preporuke za zamjenu spremnika za lijek svaka 24 sata¹⁰.

Inhalacijska terapija svakodnevno je i doživotno liječenje djece s cističnom fibrozom. Uglavnom se provodi kod kuće. Zato je vrlo bitno da djeca i roditelji dobro poznaju čimbenike koji utječu na učinkovitost terapije. Edukacija je individualna i kontinuirana. Vrlo su važne i pisane upute o čišćenju i dezinfekciji pomagala.

¹⁰ U Hrvatskoj je praksa da bolesnik sa sobom donese u bolnicu svoj inhalator koji se čisti i dezinficira nakon svake uporabe, jer ne možemo osigurati zamjenu spremnika svakih 24 sata putem bolničke ljekarne.

TERAPIJA ODRŽAVANJA PLUĆNE FUNKCIJE

1. Poboljšavanje vlažnosti sluzi u dišnim putevima

Inhalacije 7 % NaCl djeluju osmotski i povećavaju vlažnost sluzi u dišnim putevima. Plućna funkcija se samo umjereno poboljša, ali se znatno smanjuje broj pogoršanja.

Za kliničku uporabu na tržištu je i manitol u obliku praškastih čestica koji također djeluje osmotski i poboljšava vlažnost sluzi u dišnim putevima.

2. Fizikalna terapija dišnog puta: vidi poglavlje Fizioterapeut za dišne puteve, str. 30.

3. Novosti u liječenju cistične fibroze

Utjecaj na djelovanje i nastanak kloridnog kanala CFTR

Zbog pojava novih, za specifičnu gensku mutaciju učinkovitih lijekova, kod svih bolesnika s cističnom fibrozom potrebno je obaviti molekularnogenetičku pretragu za određivanje vrste mutacije.

Jedno od najvažnijih otkrića u liječenju cistične fibroze posljednjih godina je definiranje načina na koji različite mutacije utječu na sintezu i funkciju kloridnog kanala CFTR. Temeljeno na tim otkrićima razvijaju se lijekovi koje zovemo korektori i potencijatori.

Korektori (jedan je od njih VX-809, lumakaftor) djeluju kod mutacija 1. i 2. razreda kod kojih se CFTR bjelančevina nepravilno oblikuje (engl. *Misfolding*) i ostaje u endoplazmatskom retikulumu tako da potiču stvaranje i pomicanje CFTR-a na površinu stanične membrane.

Potencijatori otvaraju kloridni kanal kod blažih mutacija kad on već postoji na površini membrane. U kliničkoj je uporabi lijek VX-770 - ivakaftor. Istraživanja u bolesnika starijih od 12 godina pokazuju da lijek poboljšava FEV₁ za 10,6 %, a bolesnici su se također udebljali za 2,7 kg, znatno više od onih koji su liječeni placebom. Taj lijek učinkovit je samo u ljudi s mutacijom G551D (4 – 5 % svih ljudi s cističnom fibrozom). Nedavno je objavljeno i istraživanje o učinkovitosti ivakaftora u djece

TERAPIJA ODRŽAVANJA PLUĆNE FUNKCIJE

mlađe od 12 godina (6 – 11 godina) koja u toj dobi u pravilu imaju manje izraženu bolest pluća. Ivakaftor je i kod te skupine pokazao znatan porast FEV₁ (12,5 %) i porast tjelesne težine za 2,8 kg s obzirom na placebo. Kombinacija lumakaftor/ivakaftor ima znatno manji utjecaj na poboljšanje plućne funkcije, ali je broj plućnih egzacerbacija smanjen za trećinu. Zbog visoke cijene i male učinkovitosti trenutačno ga primjenjuju samo u nekim europskim državama

Genska terapija. Kad su 1989. godine otkrili gen za cističnu fibrozu, mnogi su bili mišljenja da je uvođenje genskog liječenja samo pitanje vremena. Nažalost, nadanja i očekivanja zasad se nisu ostvarila jer se pokazalo da postoji velika barijera u odgovarajućem vektoru.

4. **Azitromicin** smanjuje upalu u dišnim putevima, a koči i komunikaciju između bakterija (engl. *Quorum sensing*). Istraživanja su dokazala da redovito uzimanje azitromicina smanjuje broj pogoršanja (plućnih egzacerbacija) i poboljšava plućnu funkciju.

PROBAVNI SUSTAV I JETRA

U 95 % bolesnika prisutna je insuficijencija egzokrine gušterače. U većine njih manifestira se ubrzo nakon rođenja. Kod nekih mutacija gena *CFTR* (npr. R117H, A455E i druge) ne postoji insuficijencija gušterače i plućna bolest je blaža.

Bolest probavnoga sustava

Gastroezofagusna refluksna bolest

U djece s cističnom fibrozom najvjerojatnije nastane zbog smanjenog tonusa i češćih relaksacija donjeg sfinktera jednjaka te sporijeg pražnjenja želuca. Za liječenje patološkog kiselog refluksa primjenjuju se inhibitori protonske pumpe.

Sindrom distalne crijevne opstrukcije

Kod sindroma distalne crijevne opstrukcije (DIOS; engl. *Distal intestinal obstruction syndrome*) opstrukcija može biti djelomična ili potpuna. DIOS je čest problem u bolesnika s cističnom fibrozom i posljedica je loše probave hrane i viskoznih sekreta u crijevu, što dovodi do kroničnog zastoja sadržaja crijeva i distenzije trbuha. DIOS je spektar poteškoća od blagog intermitentnog do kroničnog i teškog zastoja u pasaži koji zahtijeva trajno liječenje.

Čimbenici koji povećavaju rizik za nastanak DIOS-a:

- tzv. teške mutacije *CFTR* gena obično povezane s težim oblikom bolesti
- insuficijencija egzokrine gušterače
- nedovoljan unos soli
- dehidracija
- anamneza mekonijskog ileusa ili već prethodnog DIOS-a
- stanje nakon transplantacije pluća.

Početak je akutan s iznenadnom boli u sredini trbuha ili u desnom donjem dijelu trbuha, s povraćanjem tekućine boje žuči, kasnije moguće i stolice, uz palpabilne fekalne mase u desnom donjem dijelu trbuha.

Nakon isključivanja ostalih diferencijalno-dijagnostičkih mogućnosti (upala slijepog crijeva, invaginacija, funkcijska opstipacija itd.) bolesnika parenteralno hidriramo. Liječi se velikim dozama laksativa. Vrlo je rijetko potreban i kirurški zahvat (vidi Prilog 6).

Bol u trbuhu

Ponavljajuća bol u trbuhu čest je uzrok posjeta liječniku bez obzira na osnovnu bolest. Uglavnom je funkcijski poremećaj. Dojam je da je kod bolesnika s cističnom fibrozom i funkcionalna bol češća. Međutim, nedavno istraživanje pariškog centra za djecu s cističnom fibrozom utvrdilo je suprotno. Ponavljajuću intenzivnu bol bez jasnog organskog uzroka koja je utjecala na kvalitetu života imalo je samo 8 od 130 bolesnika u dobi od 8 do 17 godina. Nakon proširene obrade, većina bolesnika je izliječena poduzimanjem prehrambenih mjera ili psihološkom terapijom s učenjem tehnika opuštanja.

Bolest jetre

Godine 2011. objavljene su smjernice za liječenje bolesti jetre kod cistične fibroze koje ne donose važne novosti, ali preporučuju aktivniji pristup - uključujući biopsiju jetre kod razvoja bolesti jetre za isključivanje bolesti jetre druge etiologije i procjenu napredovanja bolesti - koji se u nas primjenjuje godinama. Multilobularnu cirozu jetre razvije 5 – 10 % bolesnika s cističnom fibrozom u prvom desetljeću života. Komplikacije ciroze, posebno krvarenja iz variksa jednjaka, razvijaju se najčešće u drugom desetljeću. Zatajenje jetre uzrok je smrti u 2,5 % bolesnika s cističnom fibrozom. Blaži oblik bolesti jetre prisutan je i u ostalih bolesnika s cističnom fibrozom, ali se u pravilu razvija sporo i ne utječe na kvalitetu ili trajanje života.

LIJEČENJE BOLESTI PROBAVNOGA SUSTAVA KOD CISTIČNE FIBROZE

Ciljevi liječenja bolesti probavnoga sustava u širem smislu u sklopu cistične fibroze jesu osiguravanje primjerene prehrane uz liječenje egzokrine insuficijencije gušterače, liječenje pridruženih bolesti probavnoga sustava, kao što je gastroezofagusna refluksna bolest, te sprječavanje i liječenje bolesti jetre. Zajednički je cilj liječenja bolesti probavnoga sustava kod cistične fibroze u širem smislu primjerena prehrana jer je pothranjenost neovisni čimbenik rizika za kraće preživljenje.

Kod bolesnika s egzokrinom insuficijencijom gušterače potrebno je nadomjestiti enzime gušterače. Osim toga, potrebna je posebna visokokalorična i proteinska dijeta i, prije svega, dodavanje vitamina topljivih u mastima. Ako je tjelesna težina unatoč tome niska, posebno u bolesnika s uznapredovanom bolešću pluća, potrebno je postaviti gastrostomu, što je dokazima poduprto učinkovito liječenje pothranjenosti kod cistične fibroze. Jedna je od mogućnosti i poticanje apetita pripravcima kao što su ciproheptadin ili megesterol.

Enzimi gušterače

Doziranje enzima gušterače ovisi o stupnju malapsorpcije i unosu hranjivih tvari. Doziranje ovisi o simptomu, dobivanju na tjelesnoj težini i unosu masti. Najbolje ih je dati na početku ili ubrzo nakon početka hranjenja ili u podijeljenim dozama ako obrok dugo traje. Kapsule treba progutati cijele i ne smiju se žvakati jer bi ih inače u želucu razgradila želučana kiselina.

Enzimi dolaze u obliku kapsula s 40.000, 10.000 i 25.000 IJ lipaze te granulata s posudicom za doziranje po 5.000 IJ lipaze¹¹.

Doze ne bi trebale prelaziti 10.000 IJ lipaze na kg TT/dan.

Bolest jetre

Liječenje ursodeoksikolnom kiselinom (smanjuje viskoznost žuči) uvodi se kad su prisutna najmanje dva kriterija za bolest jetre (promjene na jetri prilikom fizikalnog pregleda, povišeni jetreni enzimi /AST, ALT, γ -GT/ ili promjene na jetri uočene ultrazvučno). Komplikacije ciroze jetre liječimo prema jednakim principima kao cirozu druge etiologije. Transplantacija jetre je liječenje izbora kod konačnog zatajenja jetre i kod bolesnika s cističnom fibrozom, a kod predstavljanja bolesnika transplantacijskom centru potrebno je uzeti u obzir i stupanj zahvaćenosti pluća bolešću.

Preporučena dnevna doza ursodeoksikolne kiseline jest 20 mg/kg TT na dan, podijeljena na dvije doze.

Nadomještanje vitamina i minerala

Kod bolesnika s cističnom fibrozom i insuficijencijom gušterače često nedostaju vitamini topljivi u mastima (A, D, E, K). Zato treba jednom godišnje provjeriti razinu vitamina topljivih u mastima, najbolje kad je bolesnik bez akutnog pogoršanja. Na raspolaganju su multivitaminski pripravci koji se doziraju s obzirom na dob bolesnika i razinu vitamina topljivih u mastima u krvi.¹²

Nazogastrična sonda ili perkutana gastrostoma

Neki bolesnici, posebno oni s uznapredovanim oblikom plućne bolesti, ne mogu unijeti dovoljno energije. Ako bolesnik ne postigne odgovarajuću tjelesnu težinu u šest mjeseci, ako je njihov BMI < 19 ili stalno < 85% idealne tjelesne težine ili ako mnogo izgubi tijekom pogoršanja, potrebno je odlučnije dodatno hranjenje.

Nazogastrična sonda (NGS) može biti stalno postavljena ili se uvodi samo za obroke. Najčešće je imaju bolesnici za hranjenje noću, a postoji veća mogućnost hiperglikemije i potrebe za liječenjem inzulinom. Svakako je perkutana gastrostoma (PEG) bolje rješenje zbog bolje suradnje i manje mogućnosti aspiracije.

¹¹ Na hrvatskom tržištu nije prisutan granulati.

¹² Multivitaminski pripravci namijenjeni za bolesnike s cističnom fibrozom nisu trenutno na listi lijekova HZZO-a. U Hrvatskoj preporučujemo 1200-2000 IJ vitamina D, 5000-8000 IJ vitamina A, 100-200 IJ vitamina E, vitamin K dvaput tjedno 5 mg i neki multivitaminski preparat s oligoelementima u preporučenoj dozi za zdravu populaciju. Ovisno o rezultatima na godišnjoj kontroli prilagodi se doza za ubuduće.

ENDOKRINI SUSTAV – KOMPLIKACIJE

1. ŠEĆERNA BOLEST PRIDRUŽENA CISTIČNOJ FIBROZI

U 30 % bolesnika s cističnom fibrozom prilikom napredovanja bolesti pojavljuje se **šećerna bolest** (CFRD; engl. *CF related diabetes*). Najčešće se pojavljuje kod adolescenata i u odrasloj dobi. Glavna je karakteristika CFRD-a nedostatak inzulina koji je posljedica fibroze i masne infiltracije egzokrinog dijela gušterače, što narušava strukturu Langerhansovih otoka i uništava veći broj beta-stanica. Posljedica tog dugotrajnog procesa s postupnim propadanjem beta-stanica je postupni nastanak bolesti, od normoglikemije, preko poremećene tolerancije glukoze (faza predijabetesa) do šećerne bolesti. Prevalencija bolesti raste s dobi i trajanjem bolesti. Prije desete godine života CFRD ima manje od 10 %, a nakon 30. godine više od 40 % bolesnika s cističnom fibrozom.

Dijagnoza CFRD postavlja se kad utvrdimo povećanu koncentraciju GUK-a (glukoze u krvi) natašte (>7,0 mmol/l) u dva ili više mjerenja ili kad osim povećane koncentracije GUK-a natašte (>7,0 mmol/l) kod nasumičnog mjerenja utvrdimo koncentraciju GUK-a veću od 11,1 mmol/l) ili kad je u OGTT-u GUK nakon 120 min >11,1 mmol/l.

Standardne metode, tj. mjerenje glikoziliranog hemoglobina (HbA1c), nasumična mjerenja šećera i/ili OGTT (oralni test tolerancije glukoze), nisu dovoljno pouzdane za potvrdu dijagnoze. Normalan nalaz OGTT-a ne isključuje mogućnosti pojave porasta glukoze nakon obroka. Najpreciznija metoda za rano otkrivanje CFRD-a jest metoda kontinuiranog mjerenja glukoze u međustaničnoj tekućini (CGMS; engl. *continuous glucose measurement system*) koja na osnovi mjerenja provedenih svakih pet minuta omogućuje detaljan uvid u kretanje razine šećera.

Kriteriji za CFRD:

- GUK natašte >7,0 mmol/L
- GUK nasumično >11,1 mmol/L
- GUK 2 sata nakon obroka >11,1 mmol/L (najmanje 2 puta) ili pozitivan OGTT test.

2. OSTEOPENIJA I OSTEOPOROZA

Osteopenija i osteoporoza česte su endokrinološke komplikacije cistične fibroze. Važno je rano otkrivanje, zato ih treba aktivno tražiti u sklopu redovitog godišnjeg pregleda. Smanjena mineralna gustoća kostiju posljedica je povećane razgradnje i smanjenog stvaranja kostiju. U njezinu nastanku sudjeluju mnogi čimbenici: pothranjenost, malapsorpcija, nedostatak vitamina D i K te kalcija, smanjena tjelesna aktivnost, liječenje kortikosteroidima, zakašnjeli pubertet, primarni hipogonadizam, CFRD i kronična upala. Bolesnicima treba osigurati primjeren kalorijski unos s pravilnim udjelom masti (40 %), bjelančevina (20 %) i ugljikohidrata (40 %), dodatak vitamina D i K te kalcija. Ako je moguće, neka tjelesna aktivnost bude sastavni dio svakodnevnog životnog ritma. Kod bolesnika s prijelomima kostiju ili onih kod kojih je gustoća kostiju u predjelu lumbalnog dijela kralježnice ili lijevog kuka snižena za više od dvije standardne devijacije od prosjeka (z-vrijednost <-2) indicirano je liječenje bifosfonatima¹³.

Liječenje smanjene mineralne gustoće kostiju:

- a) Osteopenija: kalcijev karbonat, kolekalciferol (oralne kapi, otopina).
- b) Osteoporoz: bifosfonati.

¹³ U Hrvatskoj bifosfonate propisujemo samo bolesnicima s patološkom frakturom ili frakturom kralješka.

REPRODUKTIVNI SUSTAV

Žene s cističnom fibrozom obično su plodne pa ih treba savjetovati o načinu kontracepcije i genetičkom savjetovanju prije planirane trudnoće. Muškarci s cističnom fibrozom uglavnom su neplodni zbog neprohodnosti sjemenovoda. Zahvaljujući novim tehnologijama postoji mogućnost da imaju potomstvo, zato ih treba uputiti specijalistu za reprodukciju.

ŽLIJEZDE ZNOJNICE

Kod bolesnika s težim oblikom cistične fibroze na apikalnoj površini mnogih organa i na stanicama u izvodnim kanalima žlijezda znojnica nema kloridnog kanala CFTR, a kod lakših oblika njegovo je djelovanje smanjeno. U znojnim se žlijezdama kroz "zdravi" CFTR kanal iz znoja djelomično apsorbira natrag u tijelo kloridni ion, a nakon njega natrijev ion i voda. U cističnoj fibrozi je stoga gubitak znoja s visokom koncentracijom soli (natrijeva klorida – NaCl) veći. Zbog toga bolesnici s cističnom fibrozom, posebno u vrućim ljetnim danima, znojenjem gube mnogo tekućine i soli iz tijela.

U dojenčadi i male djece s cističnom fibrozom, rjeđe u adolescenata i odraslih, zbog toga se može razviti hiponatremična hipokloremična dehidracija. U neke djece dehidracija s poremećajima elektrolita može biti prvi znak bolesti.

Roditelji i liječnici moraju obratiti pozornost na tu često zanemarenu komplikaciju cistične fibroze koju odgovarajućim postupcima u većini slučajeva možemo spriječiti. Ako se ne prepozna ili se liječi nepravilno, može doći i do konvulzija, poremećaja srčanog ritma, a opisani su – na sreću vrlo rijetki – smrtni slučajevi.

RANO OTKRIVANJE KOMPLIKACIJA (GODIŠNJI PREGLED)

Bolesnici moraju jednom godišnje obaviti redoviti godišnji pregled koji, osim pretraga za određivanje kliničkoga stanja, uključuje testove probira za rano otkrivanje komplikacija cistične fibroze (CFRD i osteopenija/osteoporozna nakon 10. godine života, bolest jetre). Svake godine se snimi rendgenogram prsnih organa i ultrazvučni pregled trbuha. Provjerava se tehnika kojom bolesnici provode fizikalnu terapiju dišnog sustava i inhalacijsku terapiju. Dijete pregledavaju svi članovi multidisciplinarnog tima (gastroenterolog, endokrinolog, dijetetičar, psiholog, fizioterapeut, medicinska sestra specijalizirana za cističnu fibrozu, otorinolaringolog, ako je potrebno i klinički farmaceut i socijalni radnik). S bolesnicima starijima od 15 godina počinje se dogovarati i o prijelazu u centar za odrasle, obično u dobi od 18 do 20 godina.

Pretrage koje su predviđene za godišnji pregled nalaze se u prilogu 10.

ULOGA POJEDINIH ČLANOVA MULTIDISCIPLINARNOGA TIMA

MEDICINSKA SESTRA SPECIJALIZIRANA ZA CISTIČNU FIBROZU

Diplomirana medicinska sestra specijalizirana za cističnu fibrozu (mag bacc tech) odgovorna je za pacijenta u sljedećim područjima: zastupanje interesa bolesnika, nadzor nad predviđenom kliničkom obradom i načinom liječenja, kvalitetnoj i sigurnoj zdravstvenoj njezi. Također sudjeluje u potpori, savjetovanju i edukaciji pacijenata s cističnom fibrozom i obitelji, te u istraživanjima.

Medicinska sestra specijalizirana za cističnu fibrozu posebno je usmjerena na sve glavne kliničke probleme bolesnika s cističnom fibrozom. Njezin posao obuhvaća cjelokupnu skrb, uključujući procjenu pacijentova stanja, planiranje zdravstvene njege, provedbu i evaluaciju provedenih aktivnosti te ocjenu skrbi o pacijentu i njegovoj obitelji. Medicinska sestra specijalizirana za cističnu fibrozu usko surađuje s cjelokupnim multidisciplinarnim timom i predlaže, odnosno u dogovoru s ostalim članovima tima individualno prilagođava mogućnosti skrbi u skladu s postojećim protokolima i preporukama.

Glavna je uloga medicinske sestre specijalizirane za cističnu fibrozu prije svega klinički nadzor pacijenata s cističnom fibrozom koji su u skrbi centra za liječenje cistične fibroze. To obuhvaća: zdravstvenu njegu, skrb i tretman venskoga puta - uključujući središnje venske katetere, provjeru provedbe inhalacijske terapije - uključujući inhalacijske antibiotike, provedbu mjera za sprječavanje prijenosa infekcija između bolesnika (*B. cepacia*, *MRSA*, *P. aeruginosa*, *M. abscessus* i sl.), edukaciju pacijenata i njihove obitelji i pripremu pacijenata za liječenje intravenoznim antibioticima kod kuće.

Ostale uloge medicinske sestre specijalizirane za cističnu fibrozu:

1. Koordinacija godišnjih pregleda tijekom kojeg pacijenta pregledaju svi specijalisti multidisciplinarnog tima (MDT) i obavi sve testove probira
2. Prikupljanje nalaza, koordinacija komunikacije s odabranim pedijatrom
3. Koordinacija s članovima tima za liječenje cistične fibroze
4. Briga o problemu muške plodnosti kod pacijenata s cističnom fibrozom (usmjeravanje na adekvatne druge zdravstvene službe)
5. Briga za probleme vezane uz trudnoću (savjetovanje bolesnica i partnera koji žele imati djecu i kontakt s adekvatnim zdravstvenim službama)
6. Skrb za pacijente s trajnim liječenjem kisikom kod kuće i na neinvazivnoj ventilaciji te priprema na život u obiteljskom okruženju s planiranom edukacijom bolesnika i obitelji.

FIZIOTERAPEUT ZA DIŠNE PUTEVE

Cilj fizikalne terapije dišnog puta je:

- smanjiti opstrukciju dišnih puteva i smanjiti težinu infekcije drenažom dišnih puteva
- održavati optimalnu plućnu funkciju i tjelesnu aktivnost
- održavati mišićnu snagu i pratiti mišićno-koštano zdravlje.

Fizioterapeut je osposobljen za procjenu djeteta s cističnom fibrozom, njegove respiracijske terapije, statusa pluća i testova plućne funkcije (spirometriju). Frekvencija i opseg terapije ovise o djetetovoj dobi i njegovim sposobnostima, odnosno kliničkom stanju. Fizioterapeut sudjeluje i u redovitim godišnjim pregledima.

Tehnike drenaže dišnih puteva

Fizioterapeut prilagođuje pristup djetetovoj dobi. U dojenčeta i malog djeteta provode se pasivne tehnike za drenažu prsnoga koša:

- **Posturalna drenaža i masiranje prsnoga koša.** Riječ je o stavljanju djeteta u položaje koji omogućuju bolje čišćenje dišnih puteva. Dijete s kroničnom bolesti pluća u pravilu ne stavljamo u drenažni položaj s glavom prema dolje jer bi to samo povećalo rizik od gastroezofagusnog refluksa i ostalih komplikacija. Masiranje prsnoga koša uključuje perkusiju i vibraciju. To je pasivna tehnika koja se u starije djece sve manje provodi, odnosno primjenjuje se u kombinaciji s drugim tehnikama. Izvodi se ručno, odnosno pomoću masažera.
- **PEEP** (pozitivni tlak na kraju izdaha, engl. *positive end expiratory pressure*, ili PEP, engl. *positive expiratory pressure*, pozitivni ekspiratorni tlak) je sustav kod kojeg se postupnim povećanjem otpora protiv kojeg bolesnik izdiše (1 – 20 cm H₂O) postupno poboljšava opća kondicija dišnih

mišića. Prva je od aktivnih tehnika respiracijske terapije. Primjenjuje se u liječenju bolesnika s nestabilnim, blokiranim dišnim putevima pri čemu uz pomoć kolateralne ventilacije mobiliziramo čepiće sluzi iz perifernijih područja više prema središnjem dijelu pluća. Izdah prema otporu može spriječiti i kolaps pluća. Kontraindiciran je kod pneumotoraksa.

- **ACVD**, aktivni ciklus vježbi disanja, uključuje disanje pri volumenu disanja s naglaskom na izdahu, pojedine duboke udahe i izdahe i forsirani ekspirij, odnosno još bolje, *huffing*¹⁴.
- **Flutter/akapela** je oscilacijsko pomagalo koje je vrlo učinkovito pri drenaži dišnih puteva. Vježba se provodi u ciklusima po 5 udaha i izdaha s obzirom na mogućnosti i potrebe pojedinca. Ako se bolesnik prilikom toga ne iskašlje, provodimo tzv. *huff* iz različitih volumena disanja.
- **Autogena drenaža (AD)** je aktivna tehnika koja uključuje udisanje kroz nos, zadržavanje daha pa izdah kroz usta. Bolesnik u ciklusima diše pri različitim volumenima disanja. Malim volumenima disanja utječe na odvajanje sluzi u najperifernijim dišnim putevima, središnjim volumenima disanja na mobilizaciju sluzi i velikim volumenima disanja na uklanjanje sluzi iz velikih dišnih puteva. Općenito želimo da bolesnik što manje kašlje, ali da što više sluzi mobilizira iz dišnih puteva disanjem. Ako već kašlje, želimo da kašlje pri niskim tlakovima i kontrolirano (tzv. *huffing*).
- **Asistirana autogena drenaža (AAD)** tehnika je koja se primjenjuje za učenje prethodno opisane tehnike kad u fazi izdaha još malo produbimo izdah stavljanjem ruku na prsni koš. Tehniku možemo kombinirati elastičnim trakama, odnosno kasnije fiksnim trakama kad je bolesnik već dobro savladao tehniku ovakve drenaže.

Procjena stanja mišićno-koštanog sustava i terapija

Pregledom se procjenjuje pokretljivost prsnog koša, kralježnice i velikih zglobova. Kontrakture velikih zglobova često govore o lošem općem stanju bolesnikova dišnog sustava. Provode se aerobne vježbe, vježbe za jačanje donjih udova, za jačanje mišića trupa i vježbe rastezanja mišića trupa i dr. Vježbe treba individualno prilagoditi s obzirom na potrebe i sposobnosti svakog pojedinca.

NIV – neinvazivna ventilacija

Fizioterapeuti koji rade s bolesnicima u teškom, kritičnom stanju i upotrebljavaju NIV, tu metodu mogu iskoristiti da im olakšaju tehnike čišćenja dišnih puteva. Tako kod bolesnika smanjujemo umor i povećavamo učinkovitost tehnika drenaže prsnoga koša.

NIV se primjenjuje i za vrijeme aerobnih vježbi kako bismo smanjili umor, povećali opskrbu kisikom i očuvali toleranciju na vježbanje.

NIV se primjenjuje za očuvanje optimalnoga stanja bolesnika u kritičnoj fazi, prilikom odlučivanja o transplantaciji.

¹⁴ Posebna tehnika disanja, nagli izdisaj pri kojem glasnice nisu posve opuštene, tzv. hukanje. (op. prev.)

Druge procjene i pregledi

Savjetovanje kod pojave stresne inkontinencije preporučuje se već u dobi od 10. godine nadalje. Preporučuje se provedba ankete i upoznavanje bolesnika s preventivnim mjerama i pomagalima za inkontinenciju, te davanje pisanih uputa koje bolesnik čuva u svom fasciklu. Ovim mjerama se:

- potiče djetetova samostalnost s obzirom na dob
- savjetuje o prilagodbi respiratorne terapije za vrijeme trudnoće
- podučava o odgovarajućem priboru/opremi
- educira djecu kad dosegnu odgovarajuću dob, roditelje i skrbnike, učitelje i druge fizioterapeute.

Tjelesna aktivnost

Većina istraživanja kaže da tjelesna aktivnost ne zamjenjuje fizikalnu terapiju dišnoga sustava, ali joj je komplementarna. Vrlo je preporučljivo da su djeca i odrasli s cističnom fibrozom svaki dan redovito tjelesno aktivni. Utvrdili su da ljudi s cističnom fibrozom koji se redovito bave sportom, odnosno redovito su tjelesno aktivni imaju bolju funkciju pluća i bolju sliku o sebi. Najkorisnije su aerobne vježbe.

DIJETETIČAR

Prehrana kod cistične fibroze

Niski rast i malnutricija povezani su s kraćim preživljenjem i lošijom kvalitetom života. Zbog toga je adekvatna prehranbena skrb (engl. *nutritional management*) iznimno važan dio liječenja bolesnika s cističnom fibrozom.

Uzroci loše uhranjenosti kod ljudi s cističnom fibrozom:

- a) Insuficijencija gušterače koja vodi u malapsorpciju hranjivih tvari, posebno masti i bjelančevina
- b) Povećane potrebe za energijom zbog kronične infekcije i kronične upale
- c) Smanjen energetski unos (nemogućnost adekvatnog unosa) zbog kronične infekcije i bolesti

Potrebno je odlučno poticati prehranu tako da se dosegne idealna tjelesna masa (ITM za žene 22 kg/m², a za muškarce 23 kg/m²). Ako bolesnik ima prenisiku tjelesnu težinu ili loš apetit, potrebno je dodavati visokokalorijske enteralne pripravke. Odluka je to koja ovisi o bolesniku i o procjeni dijetetičara. Mogu se uzimati uz međuobroke ili kao napitak nakon obroka.

PSIHOLOG

Bolesnici s cističnom fibrozom i njihova obitelj mogu imati mnoge psihosocijalne poteškoće. Nakon utvrđivanja dijagnoze osjećaji nekih roditelja mogu biti slični kao kod teškog gubitka (smrti): slijedi šok, nijekanje, strah, zatim nastupa faza prilagodbe i prihvaćanja. Prihvaćanje dijagnoze i poteškoća koje prate svakodnevno suočavanje s bolešću i liječenjem vrlo su različite kod različitih obitelji.

Razdoblje odrastanja donosi novu svijest o odgovornosti za vlastito zdravlje, što izaziva strah i brigu. Nesigurnost i nedostatak kontrole nad vlastitim zdravljem i životom mogu dovesti do straha i depresije. I roditelji su pred vrlo teškim zadatkom: dijete s kroničnom bolešću moraju pripremiti za što normalniji život.

Odrasli s cističnom fibrozom bore se s problemima kao što su partnerstvo i zaposlenje. U svim centrima za odrasle s cističnom fibrozom mora postojati i skupina stručnjaka (psihosocijalni tim) koja im može pomoći u socijalnom i emocionalnom području.

Psiholog je iznimno važan i kod nesuradljivosti tijekom liječenja. Istraživanja pokazuju da je dobra emocionalna i socijalna potpora vrlo važna u sprječavanju nesuradnje.

SOCIJALNI RADNIK

Socijalni radnik bolesniku i obitelji daje informacije o socijalnim pravima te mu nudi emocionalnu i praktičnu potporu u postupcima ostvarivanja tih prava. Kod mnogih bolesnika stres zbog socioekonomske situacije može utjecati na zdravlje i na suradnju u liječenju. Mnogi bolesnici s cističnom fibrozom ne mogu završiti školovanje zbog čestih hospitalizacija. Socijalni radnik može im pomoći u stjecanju obrazovanja na drugi način.

Bolesnici i njihovi roditelji mogu se dogovoriti za sastanak sa socijalnim radnikom osobno, putem telefona ili uz pomoć zdravstvenih djelatnika.

FARMACEUT¹⁵

Bolesnici s cističnom fibrozom prilikom liječenja često imaju kompleksne terapijske sheme. Uzimaju neuobičajene lijekove ili uobičajene lijekove u neuobičajenim dozama. Farmaceut specijaliziran za cističnu fibrozu pomaže optimizirati liječenje, educira bolesnika o lijekovima, educira tim za liječenje cistične fibroze o lijekovima, priprema smjernice za liječenje cistične fibroze lijekovima i osigurava nastavak liječenja nakon otpuštanja iz bolnice.

¹⁵ U Hrvatskoj ovu ulogu ima klinički farmakolog.

SPRJEČAVANJE PRIJENOSA INFEKCIJA

Centar za liječenje cistične fibroze mora imati detaljan protokol za sprječavanje prijenosa mikroorganizama među pacijentima. Protokol uključuje poduzimanje mjera za sprječavanje infekcija u bolnici te nadzor i prepoznavanje rizika od infekcije. Osim standardnih mjera za sprječavanje prijenosa infekcija, prema potrebi provodimo i mjere kontaktne i kapljične izolacije. Izlučevine iz dišnih puteva pacijenata s cističnom fibrozom mogu biti opasne te klinički i epidemiološki značajne, čak i kad mikroorganizmi u iskašljaju još nisu izolirani. Potrebno je uzeti u obzir i mogućnost prijenosa mikroorganizama zrakom. Pacijenti s cističnom fibrozom tijekom kašljanja izbacuju čestice manje od pet mikrona (aerosol) koje se mogu ponovo udahnuti. Dokazano je da u bolničkim sobama, ambulantomama, hodnicima i prostorijama u kojima se vrši spirometrija ili respiratorna i inhalacijska terapija, infektivni aerosoli lebde u zraku još nekoliko minuta ili čak sat vremena nakon opisanih aktivnosti. Zadatak centra jest da osigura da se putevi pacijenata s cističnom fibrozom ne križaju, tj. da se pacijenti međusobno ne susreću. Većinu aktivnosti trebalo bi obaviti u jednoj prostoriji, a sve preglede djece s cističnom fibrozom treba pomno isplanirati. Zdravstveno osoblje mora dosljedno provoditi sve mjere, ponajprije higijenu ruku. Potreban je redovit nadzor i provjeravanje učinkovitosti mjera. Podučavanje djece i roditelja o važnosti higijenskih mjera važan je dio skrbi bolesnika, s naglaskom na higijenu kašlja, ruku i životnog okruženja. Detaljno moraju znati protokol Centra za cističnu fibrozu prema kojem je upotreba maski za lice obavezna kod pacijenata čiji sputum sadržava bakterije *P. aeruginosa*, *B. cepacia* i druge gram-negativne bakterije. Ostaloj djeci s cističnom fibrozom se također preporučuje upotreba maske. Prilikom dolaska u ambulantu i izlaska iz nje treba pravilno dezinficirati ruke, što vrijedi za sve: i za djecu i adolescente s cističnom fibrozom i njihove roditelje kao i za zdravstvene djelatnike.

Segregacijske mjere kod boravka u bolnici pacijenata s cističnom fibrozom

Pacijenti s cističnom fibrozom tijekom hospitalizacije moraju međusobno biti odvojeni, u odvojenim sobama s vlastitim sanitarijama.

Pacijenti koji su kolonizirani MRSA-om, *B. cepacia* ili *P. aeruginosa* koja je otporna na mnoge antibiotike (MARPA), moraju se pregledati u različite dane, odnosno odvojeno od drugih, izvan ambulante za cističnu fibrozu.

Oni koji imaju infekciju netuberkuloznim mikobakterijama (*Mycobacterium abscessus*) ne smiju se hospitalizirati na istom odjelu kao ostali pacijenti s cističnom fibrozom

Pacijenti koji su kolonizirani MRSA-om, *B. cepacia* ili *P. aeruginosa* koja je otporna na mnoge antibiotike (MARPA), moraju se pregledati u različite dane, odnosno odvojeno od drugih, izvan ambulante za cističnu fibrozu.

Pacijenti koji su zaraženi bakterijom *M. abscessus* moraju se pregledati odvojeno na drugim odjelima i ambulantnim prostorijama. Spirometrija se obavlja prijenosnim spirometrom u bolničkoj sobi ili ambulanti. Poštujemo mjere aerogene i kontaktne izolacije.

Površine u bolničkoj sobi dezinficiraju se jednom u smjeni i posebno temeljito kod otpusta pacijenta. U ambulanti se dezinficiraju površine nakon svakog pacijenta.

DEZINFICIRANJE POVRŠINA I APARATA U AMBULANTI I LABORATORIJU ZA RESPIRATORNU FUNKCIONALNU DIJAGNOSTIKU

Ambulanta (sve prostorije koje su namijenjene za ambulantnu obradu)

Površine u ambulantama prebrišu se dezinfekcijskim sredstvom nakon svakog pacijenta, ali tek nakon 45 minuta, kako bi se slegle aerosolne čestice koje su nastale kod kašljanja. U međuvremenu se ne smiju primati pacijenti u tom prostoru.

Pulsni oksimetar, termometar i drugu opremu treba prebrisati alkoholnim rupčićima.

Laboratorij za funkcionalnu respiratornu dijagnostiku

Površine u laboratoriju za funkcionalnu respiratornu dijagnostiku prebrišu se dezinfekcijskim sredstvom nakon svakog pacijenta i to nakon 45 minuta, kad se na površine slegnu aerosolne čestice koje su nastale prilikom kašljanja. Mijenjamo i nastavak na spirometru i prebrišemo spirometar. Pacijentu s cističnom fibrozom za to vrijeme procjenjujemo plućnu funkciju u drugoj prostoriji.

Prostori za endoskopije

Ako pacijenta s cističnom fibrozom bronhoskopiramo, zadnji je po redu na pregledu ili između njega i sljedećeg pacijenta mora proći najmanje sat vremena. U međuvremenu treba prebrisati površine i opremu dezinfekcijskim sredstvom. Kod poznate infekcije bakterijom *B. cepacia* ili *M. abscessus* prilikom obavljanja bronhoskopije posebno se pazi na vrijeme i prostoriju u kojoj će se učiniti zahvat. Treba se pridržavati mjera aerogene izolacije. Pacijenti su za pretragu uvijek zadnji na redu.

DIJETE S CISTIČNOM FIBROZOM I CIJEPLJENJE

1. REDOVITO CIJEPLJENJE PREMA PROGRAMU CIJEPLJENJA

Djecu s cističnom fibrozom treba cijepiti prema programu cijepjenja, osim ako nema drugih kontraindikacija¹⁶.

2. VODENE KOZICE

Dodatno se **savjetuje** i cijepjenje protiv vodenih kozica u dobi od šest godina, ako ih dijete do tada nije preboljelo.

Virus varicella-zoster (VZV), uzročnik vodenih kozica, u starije djece s uznapredovanom plućnom bolesti može uzrokovati pogoršanje plućne funkcije.

PREPORUKE u slučaju infekcije varicella-zoster virusom:

A. Djeca koja NE PRIMAJU sistemske glukokortikoide:

- Ako je dijagnoza vodenih kozica potvrđena i to je poznato rano u tijeku bolesti, savjetuje se aciklovir tjedan dana, osobito u djece s uznapredovanom plućnom komponentom bolesti ili ako je tijek vodenih kozica težak.
- Ako se bolesnik javi kasno u tijeku vodenih kozica ili ako je njihov oblik blaži i dijete nema tešku plućnu bolest, liječenje aciklovirom nije potrebno.

¹⁶ U Hrvatskoj savjetujemo provesti bez odgađanja program obaveznog cijepjenja i dodatno cijepjenje protiv pneumokokne bolesti, hepatitisa A, vodenih kozica i protiv gripe, svake godine od 6 mj. života nadalje.

B. Djeca koja PRIMAJU sistemske glukokortikoide ili su ih primali nedavno:

- Djeca koja su bila u kontaktu s vodenim kozicama ("kontakti") trebaju primiti Varicella-Zoster Immunoglobulin (VZIG) samo ako još nisu preboljela vodene kozice

I

trenutačno primaju sistemske glukokortikoide

II

ako su u posljednja tri mjeseca primala sistemske glukokortikoide u dozi od 2 mg/kg/dan prednizolona (ili >40 mg/dan) tijekom jednog tjedna

III

ako su u posljednja tri mjeseca primala dozu od 1 mg/kg/dan prednizolona tijekom 4 tjedna.

U starije djece veća je opasnost pojava ABPA-e koju liječimo sistemskim glukokortikoidima. Ako bi se vodene kozice pojavile u vrijeme liječenja sistemskim glukokortikoidima, to bi moglo ugroziti djetetov život. VZV također može smrtno ugroziti ljude s presađenim plućima.

3. HEPATITIS A i B

Cijepljenje protiv hepatitisa B u redovitom je programu cijepljenja, savjetujemo i cijepljenje protiv hepatitisa A.

4. PNEUMOKOK

U vezi s cijepljenjem protiv pneumokoka mišljenja su podijeljena, ali kod nas savjetujemo cijepljenje.

5. GRIPA

Svake godine treba cijepiti protiv gripe. Roditelje i djecu treba podsjetiti na to.

DIJETE S CISTIČNOM FIBROZOM KOD PEDIJATRA U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI

Pedijatar na primarnoj razini ima važnu ulogu u praćenju djeteta s cističnom fibrozom jer se roditelji kod pogoršanja upravo njemu prvo obrate. Mora obavljati i redovite preventivne preglede i cijepiti dijete s tom kroničnom bolesti pluća (vidi gore) i pisati recepte za lijekove koje dijete stalno treba.

Pedijatar mora prepoznati pogoršanje plućne bolesti što ranije. Tada će uspjeh liječenja biti veći. Veća je i vjerojatnost da će biti dovoljno liječenje peroralnim antibioticima. Tjelesna temperatura često nije povišena ili je samo malo povišena, tako je i s pokazateljima upale. Potrebno je obratiti pozornost na simptome i znakove pogoršanja, osobito na češći kašalj, pojavu iskašljaja ili, ako je on stalno prisutan, na promjenu boje i količine iskašljaja – vidi poglavlje Dišni sustav, tablica 1.

I na primarnoj razini prije uvođenja antibiotika potrebno je uzeti uzorke – iskašljaj ili duboki aspirat ždrijela ako dijete ne može iskašljati sputum¹⁷. Iznimno to nije potrebno ako je iskašljaj uzet prije manje od 14 dana. Nakon uzimanja uzoraka treba uvesti antibiotik prema prethodnom antibiogramu, a nakon uvida u novi antibiogram prema potrebi se prilagodi liječenje antibioticima. Liječenje u pravilu traje 14 dana, doze antibiotika veće su od uobičajenih (vidi Prilog 1).

Potrebno je naručiti dijete na kontrolni pregled za 3 – 4 dana. Ako se stanje ne poboljša, treba ga uputiti u bolnicu radi početka liječenja intravenoznim antibioticima. **Prethodno treba obavijestiti djetetova pedijatra u bolnici o djetetovu stanju i upućivanju u bolnicu radi usklađivanja prijma s drugim pacijentima s cističnom fibrozom.**

¹⁷ U Hrvatskoj nastojimo da se iskašljaj preda u ustanovi specijaliziranoj za cističnu fibrozu, kad god je to moguće, kao i da se primarni pedijatar konzultira s liječnikom-specijalistom za cističnu fibrozu koji inače prati dijete.

LIJEČENJE TOBRAMICINOM JEDANPUT DNEVNO

Doze:

1. Pacijenti s normalnom bubrežnom funkcijom i bez podatka o toksičnosti tobramicina dobivaju dozu od 10 mg/kg TT 1 x na dan. Maksimalna dnevna doza jest 660 mg.
2. Pacijenti s normalnom bubrežnom funkcijom i s podatkom o toksičnosti tobramicina dobivaju dozu od 8 mg/kg TT. Maksimalna dnevna doza jest 660 mg.
3. Pacijenti s poremećenom bubrežnom funkcijom – potrebno je savjetovanje s farmaceutom i mikrobiologom.
4. U sve djece koja primaju parenteralni tobramicin ili druge aminoglikozide tijekom liječenja treba dodati šumeće tablete N-acetilcisteina jer su istraživanja pokazala da se tako ostvaruje važna zaštita od ototoksičnosti.
Doze: djeca > 12 godina: 1 tbl. po 600 mg 2 x na dan; djeca < 12 godina: ½ tbl. po 600 mg (= 300 mg) 2 x na dan.

Početak liječenja:

Ako je moguće, liječenje tobramicinom najbolje je početi u **10:00 sati ujutro**. Ako je pacijent primljen navečer i nema ozbiljnih promjena, savjetujemo pričekati s prvom dozom do idućeg jutra, ali ako je stanje ozbiljno, tobramicin treba dobiti odmah.

Toksičnost tobramicina: Aminoglikozidima uzrokovano zatajenje bubrega može imati ozbiljne posljedice za pacijenta, ponajprije zbog ograničenja kod izbora antibiotika u slučaju daljnjih pogoršanja, što će možda utjecati na odluku o transplantaciji pluća.

Potrebno je obratiti pozornost na sljedeće činjenice:

- Porast kreatinina za 10 % iznad osnovne vrijednosti može biti prvi znak upozorenja na toksičnost tobramicina.
- Treba izbjegavati nesteroidne antireumatike (NSAR) kod pacijenata koji primaju aminoglikozide jer ta kombinacija povećava rizik od zatajenja bubrega
- Tinitus ili vrtoglavica mogu biti znakovi ototoksičnosti i treba ih je ozbiljno shvatiti.

Praćenje razina tobramicina: Najvažnija je razina tobramicina prije sljedećeg davanja (tzv. *through level*¹⁸). Naime, ako je visoka, pacijent je u opasnosti od zatajenja bubrega. Krv za određivanje razine tobramicina uzima se sat vremena prije sljedeće doze.

¹⁸ U Hrvatskoj nemamo ovu mogućnost.

Interpretacija razine tobramicina prije sljedećeg davanja:

Razina	Mjere
<1 mg/ml	Nastavlja se s jednakom dozom, uz provjeru 2 x tjedno. Ako se razina poveća tijekom liječenja i približi se 1 mg/ml, treba smanjiti dozu.
1 – 1,2 mg/ml	Ako bubrežna funkcija ostane jednaka, treba smanjiti sljedeću dozu za 2 mg/ml i provjeravati 2 x tjedno. Ako se pojavilo zatajenje bubrega, vrijedi uputa navedena dolje.
>1,2 mg/ml	Treba prekinuti terapiju tobramicinom i ponovo uzeti krv sljedeći dan. Planira se ponovno uvođenje tobramicina u nižoj dozi nakon savjetovanja s mikrobiologom i farmaceutom za cističnu fibrozu.

Provjera vršne koncentracije tobramicina nakon davanja (tzv. *peak level*): Ne obavljamo rutinski.

PRILOZI

- **Prilog 1. ANTIBIOTICI U LIJEČENJU POGORŠANJA PLUĆNE BOLESTI KOD CISTIČNE FIBROZE**
- **Prilog 2. ERADIKACIJSKO LIJEČENJE PRVE INFEKCIJE BAKTERIJOM *Pseudomonas aeruginosa***
- **Prilog 3. ALGORITAM LIJEČENJA INFEKCIJE BAKTERIJOM *Staphylococcus aureus***
- **Prilog 4. EMPIRIJSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA ZA LIJEČENJE TEŠKIH PLUĆNIH INFEKCIJA**
- **Prilog 5. HEMOPTIZA: UZROCI I LIJEČENJE**
- **Prilog 6. PROTOKOL LIJEČENJA DJETETA S CISTIČNOM FIBROZOM KOD SUMNJE NA SINDROM DISTALNE CRIJEVNE OPSTRUKCIJE (DIOS)**
- **Prilog 7. SPRJEČAVANJE DEHIDRACIJE I GUBITKA SOLI U DJETETA S CISTIČNOM FIBROZOM**
- **Prilog 8. RAZGOVOR S RODITELJIMA PRILIKOM POSTAVLJANJA DIJAGNOZE CISTIČNE FIBROZE KOD NJIHOVA DJETETA**
- **Prilog 9. UPUTE ZA POSTUPANJE KOD ALERGIJSKE REAKCIJE KOD INTRAVENOZNOG LIJEČENJA ANTIBIOTICIMA KOD KUĆE**
- **Prilog 10. POPIS PRETRAGA NA REDOVITOME GODIŠNJEM PREGLEDU**
- **Prilog 11. RIZIK OD INFEKCIJE BAKTERIJOM *Pseudomonas aeruginosa* IZ OKRUŽENJA**

Prilog 1. ANTIBIOTICI U LIJEČENJU POGORŠANJA PLUĆNE BOLESTI KOD CISTIČNE FIBROZE

Tablica 1: INHALACIJSKI antibiotici za liječenje infekcija dišnog sustava u djece s cističnom fibrozom¹⁹

Antibiotik	Doza	Br. doza /dan	Napomene
Amikacin	6 – 12 godina: 250 mg > 12 godina: 500 mg	2 2	iz i.v. otopine
Aztreonam Lysine ²⁰	75 mg	3	
Kolistimetatnatrij*	< 2 godine: 500.000 jedinica 2 – 8 godina: 1.000.000 jedinica > 8 godina: 2.000.000 jedinica 1.000.000 jedinica = 1 megajedinica	2 2 2	Kolistimetatnatrij namijenjen za intravenozno davanje i inhalaciju
Kolistimetatnatrij u obliku suhog praha	125 mg = 1.662.500 jedinica (1 kapsula)	2	Kolistimetatnatrij u obliku suhog praha
Meropenem	6 – 12 godina: 125 mg > 12 godina: 250 mg	2 2	iz i.v. otopine
Tobramicin	> 6 godina: 300 mg Registriran iznad 6 godina	2	
Tobramicin u obliku suhog praha ²⁰	112 mg (4 x 28 mg kapsule)	2	Tobramicin u obliku suhog praha

* Kolistimetatnatrij od 1.000.000 i.j. , pakiranje po 10 u kutiji; za starije od 8 godina 2x 2 ampule, odnosno bočice s praškom za otopinu na dan, tj. 12 kutija na mjesec (120 bočica, potrošnja 4 na dan).

¹⁹ U Hrvatskoj ne dajemo aminoglikozide ni druge antibiotike u inhalacijama od kako su nam dostupni tobramicin i kolistin za inhalacije.

²⁰ Nije na listi lijekova HZZO-a.

Tablica 2: PERORALNI antibiotici za liječenje infekcija dišnog sustava u djece s cističnom fibrozom

Antibiotik	mg/kg/dan	Broj doza /dan	Najviša dnevna doza (g)
Amoksicilin	50 – 100	3 – 4	2 – 3
Amoksicilin/ klavulanska kiselina	50 – 100/12,5 – 25	2	1,5
Azitromicin	10	1	0,5
Cefaklor	40	3	2 – 3
Cefuroksim aksetil	30	2	
Ciprofloksacin	30 – 40	2	1,5
Klindamicin	20 – 40	2 – 4	2,7
Linezolid	< 12 godina: 10 (maks. 600 mg po dozi) > 12 godina: 600 mg po dozi	3 2	1,8 1,2
Minociklin*	> 12 godina: 100 mg po dozi	2	0,2
Oksacilin ²¹	100	3	12
Rifampicin**	15	2	0,6
Trimetoprim/ sulfametoksazol	10 – 20/50 – 100	2 (3 kod visokih doza)	0,480/2,4

* Minociklin primjenjujemo samo kod starijih od 12 godina (bojenje zubiju) za *S. maltophilia*.

** Rifampicin dajemo samo u kombinaciji s drugim antibioticima zbog rizika od nastanka otpornosti.

Upozorenje: Interakcije s drugim lijekovima (itakonazol, vorikonazol, kloramfenikol). Crveno obojene suze, urin i slina.

Probenecid u dozi od 15 mg/kg peroralno preporučujemo za smanjenje izlučivanja betalaktamskih antibiotika putem bubrega.

²¹ U Hrvatskoj dajemo kloksacilin u istoj dozi.

Tablica 3: **PARENTERALNI antibiotici** za liječenje infekcija dišnog sustava kod djece s cističnom fibrozom

Antibiotik	mg/kg/dan	Br. doza	Najviša dnevna doza (g)
amikacin* ²²	30	1	1,5
amoksisilin/ klavulanska kiselina	120	4	4,8
Aztreonam	200 – 300	3 – 4	8 – 12
cefepim	150 – 200	3 – 4	6 – 8
cefuroksim**	50 – 60 mg/kg TM po dozi!	3 – 4	1,5 g/doza
ceftazidim***	200 – 400	3 – 4	8 – 12
ciprofloksacin****	20 – 30	2 – 3	1,5
kolistimetatnatrij*****	<40 kg: 25.000 jedinica/kg po dozi (daje se 3 x na dan) >40 kg: 2 megajedinice po dozi (daje se 3 x na dan) 1.000.000 jedinica = 1 megajedinica	3 3	2 mega jedinice 6 mega jedinica
flukloksacilin ²³	1 mjesec – 18 godina: 50 Odrasli: 2 – 3 g	4 4	12 12
imipenem	100	4	4
linezolid	< 12 godina: 10 (maksimalno 600 mg po dozi) > 12 godina: 600 mg po dozi	3 2	1,8 1,2
meropenem	75 – 120 (maksimalno 2 g 3 x na dan)	3	6
netilmicin	10	1	-
tobramicin/ gentamicin ²²	10	1	0,6
piperacilin/ tazobaktam	> 2 mjeseca: 90 mg/kg/ doza (maksimalno 4,5 g/ doza)	3 – 4	18

²² Amikacin, tobramicin i gentamicin u Hrvatskoj obično dajemo podijeljeno u dvije doze.

²³ U Hrvatskoj dajemo kloksacilin u istoj dozi.

PRILOZI

* Amikacin: doza ovisi o serumskoj koncentraciji.

** Cefuroksim – smjernice NICE.

*** Ceftazidim se može davati i svakih 12 sati, posebno u izvanbolničkom liječenju.

**** Ciprofloksacin: peroralno davanje više se preporučuje zbog dobre apsorpcije i jer je jeftiniji.

***** Kolistimetatnatrij namijenjen za intravenozno davanje i inhalaciju.

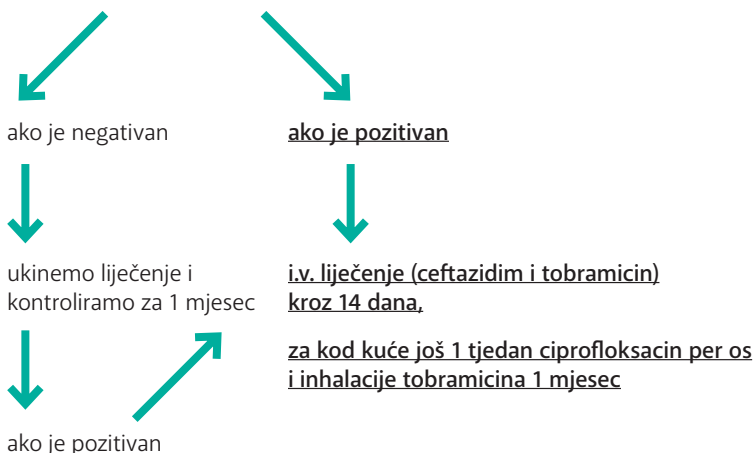
Meropenem je dobra alternativa ceftazidimu (u kombinaciji s aminoglikozidima) kod liječenja pogoršanja plućne bolesti.

Imipenem rijetko primjenjujemo zbog velikog broja nuspojava. Ima sličan antibakterijski spektar kao meropenem. *P. aeruginosa* brzo razvije otpornost na imipenem.

Piperacilin/tazobaktam rijetko primjenjujemo zbog čestih alergijskih pojava.

Prilog 2. ERADIKACIJSKO LIJEČENJE PRVE INFEKCIJE BAKTERIJOM *Pseudomonas aeruginosa*²⁴

1. stupanj: ciprofloksacin p.o. (20 – 40 mg/kg TT podijeljeno u 2 doze) 3 tjedna i tobramicin inhalacije: 1/2 amp. od 300 mg/12 sati za < 6 godina i 1 amp. od 300 mg/12 sati za > 6 godina²⁵ ili tobramicin u obliku suhog praha²⁶ za starije od 6 godina: 4 caps. po 28 mg/12 sati **1 mjesec**.
Zadnji (četvrti) tjedan liječenja tobramicin inhalacijama analiziramo kontrolni iskašljaj /duboki aspirat ždrijela na patogene bakterije.



Napomena: tobramicin za inhalaciju je registriran za djecu stariju od šest godina.

Ako je *P. aeruginosa* otporan na tobramicin, propisujemo inhalacije Kolistimetatnatrija (1 amp. po 1.000.000 IU)

< 2 godine: 500.000 IU svakih 12 sati

2 – 8 godina: 1.000.000 IU svakih 12 sati

> 8 godina: 2.000.000 IU svakih 12 sati

ili kolistimetatnatrij u obliku suhog praha u djece starije od 6 godina: 2 x 1 udah na dan.

U djece mlađe od 2 godine već kod prve izolacije *P. aeruginosa* uvodimo i.v. liječenje.

²⁴ Praksa u Hrvatskoj : Uobičajeni postupak kod prve izolacije *Pseudomonas aeruginosa* iz uzoraka dišnog puta: Liječenje počinje ciklusom inhalacije tobramicinom (28 dana). Provjera iskašljaja 7-10 dana nakon terapije, ako se ponovno izolira PA, onda peroralno liječenje ciprofloksacinom kroz 3 tjedna. Provjera iskašljaja nakon 7-10 dana terapije, ako se ponovno izolira PA, slijede 3 ciklusa inhalacijske terapije tobramicinom (28 dana liječenje, 28 dana pauza). Alternativno se za prvu infekciju može dati kolistimetatnatrij u inhalacijama.

²⁵ U Hrvatskoj dajemo istu dozu svoj djeci neovisno o dobi, 300 mg po dozi.

²⁶ Nije na listi lijekova HZZO-a.

Prilog 3. ALGORITAM LIJEČENJA INFEKCIJE BAKTERIJOM *Staphylococcus aureus*

1. Za blaže pogoršanje plućne bolesti: oralni flukloksacilin²⁷ 2 tjedna.

Ako se stanje ne poboljša, uvodimo dvojni antistafilokoknu per os terapiju u trajanju od 14 dana ili primimo dijete u bolnicu radi parenteralnog liječenja (vidi pod 2.).

Primjeri izbora antibiotika:

Rifampicin u kombinaciji s
flukloksacilinom ili
makrolidima ili
linezolidom ili
amoksicilin + klavulanskom kiselinom ili
klindamicinom ili
cefuroksimom.

Klindamicin u kombinaciji s
flukloksacilinom ili
amoksicilin + klavulanskom kiselinom.

2. Za teže pogoršanje plućne bolesti: potrebna je hospitalizacija radi parenteralnog liječenja.

2. a) Dijete s teškim pogoršanjem, ali dobrom osnovnom plućnom funkcijom:

- amoksicilin s klavulanskom kiselinom 14 dana i.v. **ILI**
- meropenem + tobramicin 14 dana i.v. te flukloksacilin per os 14 dana (odluka specijalista).

2. b) Dijete s teškim pogoršanjem i lošom osnovnom plućnom funkcijom (uznapredovanom plućnom bolesti):

- meropenem + tobramicin + teikoplanin 14 dana i.v. (odluka specijalista).

²⁷ U Hrvatskoj dajemo kloksacilin u istoj dozi.

Prilog 4. EMPIRIJSKA ANTIBIOTSKA TERAPIJA ZA LIJEČENJE TEŠKIH PLUĆNIH INFEKCIJA

Uzročnik	Antibiotik	Doza za djecu	Nuspojave
Gram- pozitivni mikroorganizmi	vankomicin	15 mg/kg i.v. / 6 h	Oto/nefrotoksičan, <i>Red man syndrome</i> .
meticillin rezistentni <i>S. aureus</i>	ILI linezolid	Ako je <11 L 10 mg/kg i.v. ili per os na 8 h Ako je >11 L 10 mg/kg TT i.v. ili per os na 12 h	Optička, periferna neuropatija, poremećaj rada koštane srži.
Gram- negativni mikroorganizmi	tobramicin ILI amikacin	10 mg/kg i.v. / 24 h 30 mg/kg i.v. / 24h	Oto/nefrotoksičan.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ILI kolistimetat natrij PLUS (odaberi 1) tikarcilin/klavulanska kiselina ²⁸	8 mg/kg/dan podijeljeno na svakih 8 h 100 mg/kg tikarcilina / 6 h	Nefrotoksičan, neurotoksičan. Slabost, povraćanje, osip, hepatitis, neutropenija.
	ceftazidim	50 mg/kg i.v. / 6 h	Slabost, povraćanje, osip.
	meropenem	40 mg/kg i.v. / 8 h	Slabost, povraćanje, hepatitis, neutropenija.
	ciprofloksacin	15 mg/kg i.v. ili 20 mg/kg per os /12 h	Probavne smetnje tendinopatija, rijetko paroksizam.
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	meropenem PLUS (odaberi 1)	40 mg/kg i.v. / 8 h	Slabost, povraćanje, hepatitis, neutropenija.
	ceftazidim	50 mg/kg i.v. / 6 h	Poremećaj rada koštane srži.
	kloramfenikol ²⁹	15 – 20 mg/kg / 6 h	
	trimetoprim/ sulfametoksazol	4 – 5 mg/kg (maksimalno 240 mg trimetoprima) i.v. ili per os / 12 h	Slabost, povraćanje, hipersenzitivna, neutropenija, serumska bolest.
	aztreonam ²⁸	50 mg/kg i.v. / 6 h	Slabost, povraćanje, osip.

²⁸ Nije na listi lijekova HZZO-a.

²⁹ Ne daje se u Hrvatskoj.

Uzročnik	Antibiotik	Doza za djecu	Nuspojave
<i>Achromobacter species</i>	meropenem ILI	40 mg/kg i.v. / 8 h	slabost, povraćanje, hepatitis.
	imipenem PLUS (odaberi 1)	15 – 25 mg/kg i.v. / 6 h	slabost, povraćanje, rijetko konvulzije.
	trimetoprim/ sulfametksazol	4 – 5 mg/kg trimetoprima (maksimalno 240 mg) i.v. ili per os / 12 h	slabost, povraćanje, hipersenzitivna neutropenija.
	ciprofloksacin	15 mg i.v. ili 20 mg/kg per os / 12 h	tendinopatija, rijetko paroksizam.
	minociklin	2 mg/kg i.v. ili per os / 12 h	slabost, povraćanje, fotosenzibilnost.

Prilog 5. HEMOPTIZA: UZROCI I LIJEČENJE

PODJELA:

1. blaga hemoptiza (krvavi tračci u sputumu).
2. umjerena (submasivna) hemoptiza (<240 ml krvi/24 h).
3. teška (masivna) hemoptiza (≥240ml krvi/24 h) – može se osjetiti “žuborenje” u dijelu pluća s prisutnim krvarenjem.

U BOLESNIKA S CISTIČNOM FIBROZOM TREBA POMISLITI I NA MOGUĆNOST PLUĆNE EMBOLIJE (PORT)!

LIJEČENJE

- K 1. Blaga (krvavi tračci u sputumu) – praćenje.
- K 2. Umjerena (submasivna) hemoptiza: traneksaminska kiselina p.o.
15 – 25 mg/kg TT/ po dozi 3 x na dan (maksimalna pojedinačna doza: 1,5 g) – tbl. po 500 mg,
antibiotik i.v.,
nastaviti s nježnom fizikalnom terapijom dišnog puta (kod cistične fibroze),
kisik pp, vitamin K ovisno o nalazima koagulacije.
- K 3. Teška (masivna) hemoptiza ili ako manja krvarenja traju dulje (7 dana više od 100 ml na 3/7 dana): održavanje otvorenog dišnog puta, odgovarajuće oksigenacije i krvnog tlaka (i.v. tekućine).

INTERVENTNI RADIOLOG:

Selektivna bronhalna angiografija i embolizacija

Dok dijete čeka na zahvat interventnog radiologa, može primati:

1. TRANEKSAMINSKA KISELINA i.v.: 10 – 15 mg/kg TT po dozi svakih 8 h (maksimalno 5 – 7 dana) ili peroralno: 15 – 25 mg/kg po dozi svakih 8 h; maksimalno 1,5 g po dozi ILI
2. TERLIPRESIN I.V. (1 amp. = 1 mg/5 ml) početna doza 2 mg, zatim 1 – 2 mg i.v. svakih 4 – 6 h dok se krvarenje ne zaustavi (maksimalno davanje 72 h). UPOZORENJE: Mogući neželjeni učinci lijeka!

ILI

3. **Rekombinantni aktivirani FVII 90 mcg/kg TT i.v.**
Kod teškog krvarenja iz pluća (difuzno alveolarno krvarenje) opisuje se i davanje neposredno u bronhe prilikom bronhoskopije u dozi od 50 mcg/kg TM (otopljeno u 50 ml 0,9 % NaCl) **jednako** podijeljeno u oba glavna bronha kod **difuznog alveolarnog krvarenja**, odnosno selektivno kod krvarenja iz pojedinog bronha (vidi A. Colin, Pediatric Pulmonology, travanj 2010.)

S OBZIROM NA NALAZE: Transfuzija koncentrata eritrocita i korekcija mogućih koagulacijskih poremećaja: i.v. vitamin K, krioprecipitat.

Treba provjeriti je li crveno obojeni sputum zaista KRV, a ne npr. bojilo iz hrane.

Anamneza probavnih problema, povraćanja, bolesti jetre. Anamneza u vezi sa stranim tijelom!

Treba provjeriti je li krvarenje zaista iz donjega dišnog puta, a ne iz nosa, ždrijela ili probavnog sustava

Anamneza nedavnog tonzilitisa, epistakse ili ozljede vrata → gornji dišni put! ORL!

Anamneza srčane bolesti (povišeni tlak u lijevoj srčanoj pretkljetki ili začepljenje plućnih arterija mogu uzrokovati hemoptizu).

Krvavi tračci kod bronhitisa ili upale pluća relativno su česti, prave hemoptize kod prethodno zdrave osobe vrlo su rijetke.

PLUĆNI UZROCI HEMOPTIZE

1. INFEKCIJA

- akutni traheobronhitis
- upala pluća
- bronhiektazije
- erozija inficiranog limfnog čvora – TBC
- gljive
- plućni apsces
- gljivične infekcije
- paraziti.

2. ASPIRACIJA STRANOG TIJELA

3. TUMOR BRONHA

4. AUTOIMUNE PLUĆNE BOLESTI, VASKULITISI

- Idiopatska plućna hemosideroza
- Goodpasteurov sindrom
- Heinerov sindrom
- Wegenerova granulomatoza
- Purpura Henoch-Schonlein
- Churg-Straussov sindrom
- APBA

5. KOMPLIKACIJE PLUĆNE CIRKULACIJE

- **Plućna embolija**
- PAH, začepljenje plućnih arterija
- A-V malformacije
- Povišen tlak u lijevom atriju (zastojno zatajenje srca ili plućni edem)
- Stenoza AO/mitralnog ušća

6. TRAUMA / UROĐENE PLUĆNE MALFORMACIJE (plućni sekvestar)

NEPLUĆNI UZROCI HEMOPTIZE

1. Gornji dišni put:

- epistaksa
- sinusitis
- krvarenje iz adeonida ili tonzila
- teški faringitis
- koagulopatija s traumom u usnoj šupljini.

2. PROBAVNI SUSTAV:

- ezofagitis s GERB-om
- varikoziteti jednjaka
- želučani ulkus
- Mallory-Weissov sindrom.

LAŽNO KRVARENJE

- bojila iz hrane, lijekova
- obojeno strano tijelo u nosu.

OSNOVNE PRETRAGE (u dežurnoj službi)

KKS, koagulacijski testovi, krvna grupa, sputum na patogene bakterije, RTG prsnoga koša, eventualno EKG, ostale pretrage ovisno o kliničkoj slici (CTA kod sumnje na plućnu emboliju, bronhoskopija...).

Prilog 6. PROTOKOL LIJEČENJA DJETETA S CISTIČNOM FIBROZOM KOD SUMNJE NA SINDROM DISTALNE CRIJEVNE OPSTRUKCIJE (DIOS)*

Definicija:

DIOS je akutna opstrukcija distalnog dijela ileuma kod bolesnika s cističnom fibrozom. Može dovesti do invaginacije crijeva. U većine bolesnika uspješno je konzervativno liječenje (96 % u multicentričnom istraživanju 51 epizoda u 39 djece). Kirurško liječenje DIOS-a u većini slučajeva nije potrebno, a često je ako takav bolesnik najprije dođe kirurgu. Protokol je moderniziran u skladu s novim smjernicama.

Pretrage:

- elektroliti, mokraća, kreatinin, amilaza, lipaza, testovi jetrene funkcije, hemogram, CRP, DKS, UZ abdomena; u slučaju nejasnoća nakon savjeta s radiologom moguće i RTG trbuha nativno (treba isključiti druge uzroke sa sličnom kliničkom slikom: intususcepciju, volvulus, upalu ili apsces slijepog crijeva, kronični zatvor, pankreatitis);
- dnevno se kontroliraju elektroliti
- slikovne pretrage se ponavljaju ovisno o kliničkom tijeku.

Liječenje:

Djelomična opstrukcija

Lijekovi:

- Polietilen glikol s elektrolitima
- Natrijev amidotrizoat + meglumin amidotrizoat
- dobra hidracija;
- od peroralnih lijekova ponajprije se nastavlja s nadomjesnom terapijom enzima gušterače, ostalo prema procjeni;
- nastavlja se inhalacijska terapija.

Potpuna opstrukcija

Treba postaviti **nazogastričnu** sondu (ili bolje nazoduodenalnu – endoskopsko postavljanje)

- **Polietilen glikol s elektrolitima**
- ako bolesnik više ne povraća, može dobiti Natrijev amidotrizoat + meglumin amidotrizoat
- kod rizika od aspiracije sigurnija je klizma **Natrijev amidotrizoat + meglumin amidotrizoat** 100 ml, razrijeđenim s četverostrukom količinom vode, koji pod rendgenskim nadzorom daje radiolog;
- kao alternativu nakon razmatranja možemo još uvijek primijeniti **N-acetilcistein** (intravenozni preparat u koncentraciji 200 mg/ml - lijek koji se daje i kod intoksikacije paracetamolom, a ne kao peroralni ekspektorans); doza: 400 – 1500 mg sandom/dan;
- ostale peroralne lijekove ukidamo dok se ne uspostavi pasaža crijeva, tada nastavak terapije (prije svega nadomjesnom terapijom enzima gušterače)
- nastavlja se inhalacijska terapija prema stanju bolesnika.

Nakon uspješne uspostave prohodnosti crijeva provjeravamo doziranje nadomjesnom terapijom enzima gušterače i uvodimo redovito liječenje polietilen glikolom.

* Klinički odjel za gastroenterologiju, hepatologiju i nutricionizam, Pedijatrijska klinika. Pripremio: asist. mag. Jernej Breclj, dr. med.

Pripremljeno na osnovi literature, informacija dr. Marca Cippolia (Cystic Fibrosis Center, Ospedale Civile, Verona, Italija) i vlastitog iskustva.

Prilog 7. SPRJEČAVANJE DEHIDRACIJE I GUBITKA SOLI U DJETETA S CISTIČNOM FIBROZOM

Nastanak dehidracije i gubitka soli najbolje je spriječiti. Svoj djeci s cističnom fibrozom, posebno mlađoj od četiri godine, u ljetno doba ili kod povišene tjelesne temperature moramo nadomjestiti sol (NaCl). Roditelji se mora upozoriti da djecu što manje izlažu visokim temperaturnim opterećenjima, posebno dugotrajnoj vožnji za vrućeg vremena bez odgovarajućeg hlađenja automobila i većim tjelesnim naporima za vrućeg vremena. Ako to ne mogu izbjeći (npr. aerobni treninzi kod starije djece, nužni put), vrlo je važno da odgovarajuće nadomjestimo sol i tekućinu. Pretjerano odijevanje dojenčadi (utopljavanje odjećom) može biti štetno jer može uzrokovati jako znojenje.

Budući da djeca s cističnom fibrozom zbog povećanog gubitka soli znojenjem imaju niske vrijednosti tih elektrolita u krvi, nemaju osjećaj žeđi, zato ne piju dovoljno što dovodi do dehidracije.

Za sprječavanje dehidracije dijete treba piti i ako ne osjeća žeđ, posebno za vrućeg vremena i za vrijeme tjelesne aktivnosti. Zbog toga je potrebno poticati djecu na dovoljno pijenje.

Posebno treba pripaziti na djecu s cističnom fibrozom koja su tjelesno vrlo aktivna kad je vruće i koja se iznimno znoje. Hiponatremijska dehidracija može se pojaviti i u ostalim godišnjim dobima, posebno u tijeku akutnog pogoršanja plućne bolesti ili ako ima probavne smetnje (proljev). Roditelji i liječnici moraju osvijestiti mogućnosti nastanka i ranog prepoznavanja tog poremećaja jer samo tako mogu pravodobno i pravilno pomoći djetetu i spriječiti nastanak komplikacija.

Moraju se uočiti simptomi i znakovi nedostatka soli i tekućine u tijelu: loš apetit, slabost, povraćanje, grčevi mišića, umor, loša koncentracija, razdraženost, glavobolja, slabiji prirast na težini.

Dijete s tim simptomima i znakovima treba što prije primiti u bolnicu i odrediti stupanj dehidracije i razinu serumskih elektrolita i zatim poduzeti mjere prema uobičajenim preporukama.

Nema univerzalnih preporuka u vezi s dodavanjem soli, one ovise o:

- prehrani
- vremenskim uvjetima i klimi
- tjelesnoj aktivnosti.

DODAVANJE SOLI U DJECE S CISTIČNOM FIBROZOM

Preporučujemo konzumiranje slanije hrane nego u djece koja ne boluju od cistične fibroze. U razdobljima vrućeg vremena ili na putovanjima u područja s vrućom i suhom klimom ili kod veće tjelesne aktivnosti savjetuje se dodatak soli (kuhinjska sol)³⁰:

- 0 – 1 godine: 1 x na dan 300 – 600 mg
- 1 – 5 godina: 1 x na dan 600 mg
- 6 – 11 godina: 2 x na dan 600 mg
- > 11 godina: 3 x na dan 600 mg.

³⁰ U Hrvatskoj se često savjetuje da bolesnici za vrućina i kod pojačanih gubitaka piju oralnu rehidracijsku otopinu.

Prilog 8. RAZGOVOR S RODITELJIMA PRILIKOM POSTAVLJANJA DIJAGNOZE CISTIČNE FIBROZE KOD NJIHOVA DJETETA

1. U razgovoru sudjeluju dva, najviše tri liječnika i medicinska sestra specijalizirana za cističnu fibrozu koji imaju iskustva s liječenjem cistične fibroze.
2. Za razgovor se potrebno unaprijed dogovoriti s roditeljima.
3. Najbolje je da su na razgovoru prisutna oba roditelja. Prisutnost samo jednog roditelja trebala bi biti samo iznimka.
4. Mlađe dijete ne bi trebalo biti prisutno jer se roditelji tako ne mogu potpuno posvetiti razgovoru. Može se zamoliti za pomoć odgojiteljicu koja će se za vrijeme razgovora brinuti o djetetu u igraonici ili u sobi ako se razgovor održava u konzilijarnoj sobi ili na terasi.
5. Razgovor mora teći u mirnom okruženju (moguće u bolničkoj sobi, konzilijarnoj sobi, terasi).
6. Zdravstveni djelatnici roditeljima se moraju predstaviti imenom i prezimenom te im pružiti ruku.
7. Svi sudionici bi trebali sjediti tijekom razgovora. Važnost neverbalne komunikacije!
8. Razgovor mora teći na razumljivom jeziku. Roditelji moraju znati da liječnik ima vremena za njih.

Razgovor započinje liječnik kojega roditelji već znaju, tj. onaj koji je postavio dijagnozu kod djeteta.

SADRŽAJ:

Kratak opis bolesti, zašto nastaje, koje organe može zahvatiti. Najveću pozornost posvećujemo razgovoru o liječenju. Kažemo da zasad još ne znamo izliječiti bolest, a sadašnjim načinom liječenja većini djece s cističnom fibrozom možemo omogućiti život koji je vrlo sličan životu njihovih vršnjaka. Potrebni su redoviti pregledi i liječenja antibiotikom kad se pojavi pogoršanje. [U djece prilikom postavljanja dijagnoze obavljamo pretrage prema protokolu za cističnu fibrozu.](#)

- Medicinska sestra predstavlja rad sestre za cističnu fibrozu, koordinaciju, način komunikacije s zdravstvenim djelatnicima
- Ističe se da je tim roditeljima i djeci na raspolaganju za pitanja putem telefona (medicinska sestra) i službene elektroničke pošte (sestra i liječnik).
- Roditeljima se daju brošure o cističnoj fibrozi (1 – 2) i ističe se da je psihologinja dio skupine za cističnu fibrozu i da mogu razgovarati i s njom.
- Predstavlja se tim za cističnu fibrozu i plan postupaka do sljedećega kontrolnog pregleda.

PRILOZI

- U djece mlađe od godinu dana prilikom prvoga pregleda još se ne uvodi inhalaciju hipertonične NaCl, a savjetuje se provedba respiracijske fizioterapije. Naručuje se fizioterapeutu za dišne puteve. Piše se narudžbenicu³¹ za PEP-valvulu i masažer.
- Roditelje je važno upoznati sa socijalnim pravima zbog djetetove kronične bolesti i omogućuje im se razgovor sa socijalnom radnicom Pedijatrijske klinike kad to budu željeli.
- Potiče se roditelje da postavljaju pitanja.
- Na prvi sljedeći kontrolni pregled naručuje se za mjesec dana, a prema procjeni i prije.

³¹ Doznake za ortopedska pomagala

Prilog 9. UPUTE ZA POSTUPANJE KOD ALERGIJSKE REAKCIJE KOD INTRAVENOSNOG LIJEČENJA ANTIBIOTICIMA KOD KUĆE³²

Pisane upute za postupanje kod moguće **alergijske reakcije**:

- Trenutačni prekid i.v. liječenja.
- Antihistaminik peroralno i savjetovanje s medicinskom sestrom i liječnikom na Pedijatrijskoj klinici (u radno vrijeme dežurne službe sestra će nazvati dežurnog liječnika).
- Kod teže sistavne alergijske reakcije (crvenilo kože, osip, slabost, stiskanje ili knedla u grlu, teško disanje, bolovi u trbuhu) injekcija –autoinjektor s adrenalinom u mišić i što je prije moguće kontrolni pregled na Pedijatrijskoj klinici

³² U Hrvatskoj ne provodimo intravensko liječenje antibiotikom kod kuće.

Prilog 10. POPIS PRETRAGA NA REDOVITOME GODIŠNJEM PREGLEDU

OSNOVNE PRETRAGE
KKS, diferencijalna krvna slika, ionogram, testovi bubrežne funkcije (mokraća, kreatinin), testovi funkcije jetre (AST, ALT, γ GT, bilirubin, alkalna fosfataza, žučne kiseline), proteini, albumini.
SPECIFIČNE PRETRAGE
Vitamini (A, 25(OH)D3, E), cink, selen, željezo, testovi koagulacije (PV, PTV, INR), IgE, specifični IgE i IgG na alergen <i>Aspergillus fumigatus</i> , antitijela na VZV (> 10 godina), osteocalcin > 8 godina, pokazatelji koštane promjene (beta cross laps) > 8 godina, iPTH > 8 godina, HbA1C (glikoliziran Hb), oralni test tolerancije glukoze (OGTT) > 10 godina, α -fetoprotein kod pacijenata koji imaju cirozu jetre, elastaza u stolici (kod pacijenata bez insuficijencije gušterače).
SLIKOVNE I DRUGE PRETRAGE
Rendgenogram prsnih organa (RTG), ultrazvuk trbuha, kod ciroze jetre doplerski ultrazvuk portalnog sustava (ne na isti dan kao OGTT – pacijent za pretragu mora biti natašte). Denzitometrija – mjerenje gustoće kostiju (DXA) > 8 godina; kod visokorizične djece (FEV ₁ < 50 %, dijabetes, osteoporozu u obitelji) prije 8. godine.
FUNKCIONALNE PRETRAGE
Spirometrija, 6-minutni test hodanja, EKG i UZV srca (FEV ₁ < 60 %), 24-satna pH-metrija u slučaju sumnje na GERB ili slabog prirasta na tjelesnoj težini.
MIKROBIOLOŠKE PRETRAGE
iskašljaj ili aspirat ždrijela na patogene bakterije i gljive, iskašljaj na netuberkulozne mikobakterije (prema prosudbi specijalista).
PROCJENA PREHRANE
Opseg nadlaktice - tricepsa (odnosno prema dogovoru s dijetetičarom), trodnevni prehrambeni dnevnik za procjenu prikladnosti nadomještanja pankreasnih enzima, odnosno 72-satno mjerenje unosa i izlučivanja masti u stolici.
PREGLEDI SPECIJALISTA
Pedijatrijski pulmolog, gastroenterolog, endokrinolog, dijetetičar, psiholog, otorinolaringolog.
ZDRAVSTVENI EDUKACIJSKI RAD
Podučavanje roditelja i djece, škola respiratorne fizioterapije, škola inhalacijske terapije, škola higijene ruku i životnog okruženja.

Prilog 11. RIZIK OD INFEKCIJE BAKTERIJOM *P. aeruginosa* IZ OKRUŽENJA

Mnogi roditelji boje se da će se njihovo dijete zaraziti bakterijom *P. aeruginosa* iz okruženja.

Kontakt s bakterijom *P. aeruginosa* nije moguće potpuno izbjeći jer je ta bakterija prisutna u unutarnjem i vanjskom okruženju. Voda je njezino prirodno stanište. Najveći je rizik za infekcije ako je voda u obliku aerosola. Naime, u tom slučaju dijete može udahnuti bakteriju izravno u pluća. Manja je vjerojatnost za infekcije ako dijete ima bakteriju *P. aeruginosa* na rukama i zatim prstima dodiruje usta i nos.

U nekim slučajevima postoje čvrsti znanstveni dokazi o tome gdje se bakterija nalazi i kako se dijete može inficirati, a u nekim slučajevima podaci nisu tako jednoznačni. Zato roditelji često sami moraju odlučiti što će dopustiti svojem djetetu, gdje će se i kojim igračkama igrati i kojim će se sportovima baviti.

Roditelje se mora upozoriti na mjesta gdje je rizik od infekcije bakterijom *P. aeruginosa* velik. Ta mjesta treba izbjegavati koliko je god moguće.

Ne smije se zaboraviti da su važan izvor infekcije i osobe koje su već inficirane tom bakterijom.

S obzirom na to koliki je rizik od infekcije bakterijom *P. aeruginosa*, mjesta i aktivnosti dijelimo na one s visokim, srednjim i niskim rizikom.

1. **Visoki rizik (što obvezno treba izbjegavati):** termalna kupališta, jacuzzi, bazeni za hidroterapiju, kupanje u stajaćim vodama. Postoje nedvojbeni dokazi da je u toplim bazenima s mnogo aerosola opasnost od infekcije vrlo velika. Sličan rizik vrijedi za igranje plastičnim igračkama u kadi/bazenu jer se u njima stalno zadržava barem manja količina vode koja je plodno tlo za bakteriju *P. aeruginosa*. Ne preporučujemo ni akvarije. I u kompostu je obično prisutan *P. aeruginosa*, a često i *A. fumigatus*.
2. **Srednji rizik (aktivnosti kojima se dijete može baviti, ali potreban je oprez):** vrtlarstvo, igranje u parku, vanjske sportske aktivnosti. *P. aeruginosa* nalazi se u zemlji i pijesku, ali postaje snažan izvor infekcije samo ako dijete namaže zemlju ili pijesak po licu, posebno oko nosa i usta. Djetetu dopustite igru u vrtu i pješčaniku uz uvjet da nakon igre mora pažljivo očistiti ruke, najbolje dezinfekcijskim sredstvom koje možete kupiti u trgovini. Prilikom vrtlarstva može nositi i rukavice. Najveći rizik predstavljaju pješčanici gdje je prisutna stajaća voda (npr. kišnica). Preporučljivo je i često miješanje pijeska u kućnim pješčanicima.

Unatoč tome što *P. aeruginosa* može biti prisutan u svakoj vodi, rizik od infekcije je mali, zato je kupanje u moru, jezerima i rijekama moguće. Ako su bazeni (vanjski i unutarnji) odgovarajuće dezinficirani, odnosno klorirani, djeca se mogu kupati u njima. Veći problem predstavljaju manji ili kućni bazeni ako kloriranje nije odgovarajuće. Kupanje u manjim plastičnim bazenima dopušteno je ako vodu iz njih nakon kupanja uklonite, osušite bazen i kod sljedećeg kupanja ponovo napunite svježom vodom.

Kod tuševa koji stvaraju aerosol treba pustiti vodu da teče 1 – 2 minute prije nego što tuširate dijete. I prilikom ispiranja WC-a stvara se aerosol u kojem može biti prisutna *P. aeruginosa*, zato savjetujemo da školjku tada pokrijete daskom. I u sifonima vodovodnih slavina, npr. u kuhinjama, zadržavaju se bakterije. Ako je slavina često u uporabi, rizik je manji.

- 3. Mali rizik (što je potrebno obaviti):** Redoviti posjet stomatologu. Karijes je povoljno okruženje za rast bakterije *P. aeruginosa*. U nekim centrima savjetuju jednokratnu inhalaciju tobramicina prije i nakon posjeta liječniku, ali ta uputa nije općeprihvaćena.

Iako je *P. aeruginosa* izolirana i iz pitke vode iz vodovodnih instalacija i flaširane vode, nema dokaza da bi pijenje vode s niskim koncentracijama bakterije uzrokovalo infekciju pluća. Nije potrebno izbjegavati pitku vodu niti je zbog toga treba prokuhavati.

PREPORUČENA LITERATURA

1. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, Haarman EG, Hebestreit HU, Lapey A, Schou IM, Zuckerman JB, Charlton B; CF302 Investigators. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 645 – 652.
2. Armstrong DK, Cunningham S, Davies JC, Alton EW. Gene therapy in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2014; 99: 465 – 468.
3. Batra PS, Holinger LD. Etiology and Management of Pediatric Hemoptysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 377 – 382.
4. Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: Promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther* 2015; 145C: 19 – 34.
5. Borinc BA, Brecelj J, Bratanič N, Homan M, Homšak M, Jenko K, et al. Smernice za obravnavo otrok s cističnom fibrozom. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 679 – 692.
6. Burkholderia cepacia complex, suggestions for prevention and infection control. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. September 2004. Dostupno na: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/C_Burkholderia_cepacia_Sep_2004.pdf; 12. 10. 2012.
7. Burrows EF, Southern KW, Noone PG. Sodium channel blockers for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Mar 14; 3: CD005087.
8. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 153 – 173.
9. Cholon DM, Esther CR Jr, Gentzsch M. Efficacy of lumacaftor-ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis patients homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2016; 1: 235 – 243.
10. Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 6th edition. Royal Brompton Hospital 2014. Dostupno na: www.rbht.nhs.uk/childrencf.

LITERATURA

11. Clinical Guidelines: Care of children with cystic fibrosis. 7th edition. Royal Brompton Hospital 2017. Dostupno na: www.rbht.nhs.uk/childrencf.
12. Colin A. Bronchoscopic instillation of activated rFVII to treat diffuse alveolar haemorrhage in a child. *Pediatric Pulmonology* 2010; 45: 411, doi: 10.1002/ppul.21178.
13. 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 Suppl 2: S24 – 28.
14. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014; 13 Suppl 1: S3 – 22.
15. Cuthbert AW. New horizons in the treatment of cystic fibrosis. *Br J Pharmacol* 2010; 163: 173 – 183.
16. Dalbøge CS, Hansen CR, Pressler T, Høiby N, Johansen HK. Chronic pulmonary infection with *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 318. – 325.
17. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1219. – 1225.
18. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Arch Dis Child* 2011; 96: 1118. – 1123.
19. Dmello D, Nayak RP, Matuschak GM. Stratified assessment of the role of inhaled hypertonic saline in reducing cystic fibrosis pulmonary exacerbations: a retrospective analysis. *BMJ Open* 2011; 1: e000019, 4 str.
20. Döring G, et al. For the Consensus Committee. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749. – 767.
21. Elborn JS, Davies J, Mall MA, Flume PA, Plant B. Current strategies for the long-term assessment, monitoring, and management of cystic fibrosis patients treated with CFTR modulator therapy. *J Cyst Fibros* 2016: S1569. – 1993.
22. Erzinger S, Schuepp KG, Brooks-Wildhaber J, Devadason SG, Wildhaber JH. Facemask and aerosol delivery in vivo. *J Aerosol Med* 2007; 20: S78. – 83.
23. Fajac I, De Boeck K. New horizons for cystic fibrosis treatment. *Pharmacol Ther* 2017; 170: 205. – 211.
24. Goralski JL, Davis SD. Improving complex medical care while awaiting next-generation CFTR potentiators and correctors: The current pipeline of therapeutics. *Pediatr Pulmonol* 2015; 50 Suppl 40: S66. – 73.

LITERATURA

25. Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, Jensen PØ, Bjarnsholt T, Høiby N. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 51. – 58.
26. Heslet L. Successful pulmonary administration of aVII in diffuse alveolar hemorrhage. *Crit Care* 2006; 10: R177, doi: 10.1186/cc5132, 6 str.
27. Heijerman H, Westerman E, Conway S, Touw D, Döring G: consensus working group. Inhaled medication and inhalation devices for lung disease in patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 295. – 315.
28. Høiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 49. – 54.
29. Houwen R, van der Doef H, Wilschanski M, et al. Defining distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) and constipation in cystic fibrosis: a multicenter study on the incidence, characteristics and treatment of DIOS. Abstract. *Gastroenterol* 2008; 134: Suppl 1: A-229.
30. Jain K, Wainwright C, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 1: CD009530. Doi.10.1002/14651858.CD009530.pub3.
31. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K, et al. For the Cystic Fibrosis Ataluren Study Group. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2014; S2213. – 2600, doi: 10.1016/S2213-2600(14)70100-6.
32. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* 2016; 137: e2015178, doi: 10.1542/peds.2015. – 1784
33. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; CD004197. doi: 10.1002/14651858.CD004197.pub4.
34. Lund-Palau H, Turnbull AR, Bush A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 685. – 697.
35. Murphy S. Respiratory medication. *Respir Nursing* 2001; 5: 81. – 103.
36. O'Malley CA, VanddenBranden SL, Zheng XT, Polito AM, McColley SA. A day in life of a nebulizer: Surveillance for bacterial growth in nebulizer equipment of children with cystic fibrosis in the hospital setting. *Respiratory Care* 2007; 52: 258. – 262.
37. Oerman CM, Retsch-Bogart GZ, Quittner AL et al. An 18-months study of the safety and efficacy of repeated courses of inhaled aztreonam lysine in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 1121. – 1134.
38. Ong T, Ramsey BW. New Therapeutic Approaches to Modulate and Correct Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63: 751. – 764.

LITERATURA

39. Proesmans M. Best practices in the treatment of early cystic fibrosis lung disease. *Ther Adv Respir Dis*. 2016, doi: 10.1177/ 1753465816680573, 8 str.
40. *Pseudomonas aeruginosa* infection in people with cystic fibrosis, suggestions for prevention and infection control. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Infection Control Group. November 2004; dostupno na: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensus-doc/C_Pseudomonas_aeruginosa_Nov_04.pdf; 12.10.2012.
41. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Dřevínek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* 2011; 365: 1663-1672.
42. Respiratory exacerbations. Dostupno na: www.cysticfibrosismedicine.com
43. Saiman L. Infection prevention and control in cystic fibrosis. *Curr Opin Infect Dis* 2011; 24: 390-395.
44. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 44-52.
45. Smaldone GC, Sangwan S, Shah A. Facemask design, facial deposition, and delivered dose of nebulized aerosols. *J Aerosol Med* 2007; 20: S66-77.
46. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, Kashirskaya N, Munck A, Ratjen F, Schwarzenberg SJ, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Taccetti G, Ullrich G, Wolfe S; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros* 2014;13 Suppl 1: S23-42.
47. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12: CD002203.
48. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE et al. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001402.
49. Standards of care and good clinical practice for the physiotherapy management of cystic fibrosis. Association of Chartered Physiotherapists in Cystic Fibrosis (ACPCF), June 2011. Dostupno na: http://www.cftrust.org.uk/aboutcf/publications/consensusdoc/Physio_standards_of_care.pdf, dos.
50. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, Zavataro L, Campana S; Italian Group for *P. aeruginosa* eradication in cystic fibrosis. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012; 67: 853-859.
51. Tiddens H. Inhalation therapy i CF. ERS School course on cystic fibrosis 2006; 221-228.
52. Trapnell BC, Mc Colley SA, Kissner DG et al. Fosfomicin/tobramycin for inhalation in patients with cystic fibrosis with *pseudomonas* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 171-178.

LITERATURA

53. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, et al; Early Pseudomonas Infection Control (EPIC) Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165: 847-856.
54. Zobell JT, Young DC, Waters CD, Stockermann C, Ampofo K, Sherwin CMT, Spigarelli MG. Optimisation of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. Aztreonam and carbapenems. Pediatr Pulmonol 2012; 47: 1147-1158.
55. Zobell JT, Waters CD, Young DC, Stockermann C, Ampofo K, Sherwin CMT, Spigarelli MG. Optimisation of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: II. Cephalosporins and penicilins. Pediatr Pulmonol 2013; 48: 107-122.

Klinički bolnički centar Ljubljana
Klinika za pedijatriju
Djelatnost za plućne bolesti

PRIRUČNIK ZA LIJEČENJE DJECE I ADOLESCENATA S CISTIČNOM FIBROZOM

1. izdanje

Urednici:	Marina Praprotnik Ana Kotnik Pirš Uroš Krivec Jernej Brecelj
Autori:	Marina Praprotnik Ana Kotnik Pirš Jernej Brecelj Nevenka Bratanič Darja Šmigoc Schweiger Valentina Stefanova Majda Oštir Katja Korenin Lidija Skočir Helena Kobe Uroš Krivec
Recenzenti:	Uroš Krivec Ana Kotnik Pirš
Recenzenti za hrvatsko izdanje:	Duška Tješić-Drinković Dorian Tješić-Drinković
Tehnička urednica:	Ana Kotnik Pirš
Lektor:	Jože Faganel, prof.
Lektor hrvatskog izdanja:	Drijenka Pandžić Kuliš, prof.
Oblikovanje:	Andreja Pucelj, www.andreja.pucelj.si

Ljubljana, 2019.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani
COBISS.SI-ID=299797248
ISBN 978-961-6972-12-3 (epub)
ISBN 978-961-6972-13-0 (pdf)
ISBN 978-961-6972-14-7 (html)

Način pristupa (URL):
www.kclj.si/dokumenti/Prirucnik_za_lijecenje_djece_s_cisticnom_fibrozom.pdf

Prijevod, recenzija i tisak uz financijsku potporu PLIVA Hrvatska d.o.o.
PLIVA Hrvatska d.o.o. nije utjecala na sadržaj knjige/udžbenika.
HR/RSPL/18/0007

