

RUTKOWSKA, Julia, SKOREK, Klaudia, BABIAK, Rafał, BAJAK, Karolina, CZUCHRYTA, Paulina, DOMAŃSKA, Anastazja, GAWĘDA, Agnieszka, GRABEK, Agata, RZĘSA-TOKARCZYK, Żaneta & URBAŃCZYK, Agnieszka. Cystic Fibrosis - a very common genetic disease among the population - a general review. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;40(1):35-47. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.40.01.004>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43968>
<https://zenodo.org/record/8044450>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 12.05.2023. Revised: 05.06.2023. Accepted: 19.06.2023. Published: 19.06.2023.

Cystic Fibrosis - a very common genetic disease among the population- a general review

Mukowiscydoza - częsta choroba genetyczna naszej populacji - praca przeglądowa

Julia Rutkowska², Klaudia Skorek¹, Rafał Babiak¹, Karolina Bajak¹, Paulina Czuchryta¹,
Anastazja Domańska¹, Agnieszka Gawęda¹, Agata Grabek¹, Żaneta Rzęsa-Tokarczyk³,
Agnieszka Urbańczyk²

Julia Rutkowska – <https://orcid.org/0009-0001-8606-3680>, Rutkowska.julia@icloud.com

Klaudia Skorek - <https://orcid.org/0009-0002-9131-1017>, k.skorek27@gmail.com

Rafał Babiak - <https://orcid.org/0009-0000-2602-1406>, r-babiak@wp.pl

Karolina Bajak - <https://orcid.org/0009-0006-2486-6388>, karolab370@gmail.com

Paulina Czuchryta – <https://orcid.org/0009-0003-2620-4300>, paulinaczuchryta651@gmail.com

Anastazja Domańska – <https://orcid.org/0009-0001-8332-120X>, anastazja.domanska@wp.pl

Agnieszka Gawęda – <https://orcid.org/0009-0000-6960-153>, agniecha.gaweda@gmail.com

Agata Grabek – <https://orcid.org/0009-0007-6855-7410>, agatag822@gmail.com

Żaneta Rzęsa-Tokarczyk – <https://orcid.org/0009-0008-6161-5160>, rzesazaneta@gmail.com

Agnieszka Urbańczyk – <https://orcid.org/0009-0000-1964-1340>, agnieszka_urbanczyk1@wp.pl

- (1) Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego SPZOZ w Lublinie, al. Kraśnickie 100, 20-718 Lublin
- (2) Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie, ul. Stanisława Staszica 16, 20-300 Lublin
- (3) Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, os. Złotej jesieni 1, 31-826 Kraków

Corresponding author: Julia Rutkowska- Rutkowska.julia@icloud.com

Abstract

Cystic fibrosis is the most common genetic disease inherited in an autosomal recessive manner occurring among populations of Caucasian descent. It is an incurable, multi-composition monogenic disease caused by mutations in the gene encoding the CFTR protein, which is a membrane conduction regulator. Mutations of the CFTR gene can cause symptoms from many organs and systems as a result of extracellular secretion disorders, but the main symptoms of this disease are related to the respiratory system and digestive system. Although a lot of changes have occurred in regards to treating the disease and making the lives of sick patients easier and longer, there is still a long way to go. New therapy methods bring a lot hope and get us closer to reaching the ultimate goal of successfully treating all patients with CF. In this review, we summarize the information available about CF for the present moment, diagnostic methods, current methods of treatment and discuss possible future outcomes of therapy.

Keywords: Cystic Fibrosis, CF, CFTR gene, CF diagnosis.

Wstęp

Mukowiscydoza, inaczej zwłóknienie torbielowate, jest najczęstszą chorobą genetyczną dziedziczną w sposób autosomalnie recesywny występującą wśród populacji pochodzenia kaukaskiego. Jest to nieuleczalna, wieloukładowa monogenowa choroba spowodowana mutacjami w genie kodującym białko CFTR, będące błonowym regulatorem przewodnictwa.

Mutacje genu CFTR mogą wywoływać objawy ze strony wielu narządów i układów w wyniku zaburzeń wydzielania zewnątrzkomórkowego, jednak główne objawy charakterystyczne dla tej choroby związane są z układem oddechowym oraz układem pokarmowym. Obecnie mukowiscydoza jest postrzegana jako choroba skracająca życie, ze średnią długością życia chorych w Polsce wynoszącą ok. 22 lat. Opieka nad pacjentem ze zwłóknieniem wielotorbielowatym musi być wielospecjalistyczna, aby jak najbardziej poprawić jakość, jak i długość życia chorego.

Etiologia

Mukowiscydoza jest spowodowana przez mutację genu kodującego białko CFTR. Gen ten jest zlokalizowany na długim ramieniu chromosomu 7 w lokalizacji 7q31.2. Najczęściej występującą mutacją jest delecja F508del, ale aktualnie znanych jest ponad 2000 różnych mutacji powodujących występowanie choroby [4]. Mutacja w genzie CFTR prowadzi do zmniejszenia lub braku syntezy białka o tej samej nazwie lub do syntezy białka o nieprawidłowej budowie. W wyniku tych zmian dochodzi do zaburzeń w wydzielaniu jonów chlorkowych z komórki oraz zwiększonego wchłaniania sodu do jej wnętrza. To prowadzi do powstawania gęstej, lepkiej wydzieliny w drogach oddechowych, przewodzie pokarmowym i w innych układach. Obecność zbyt gęstej wydzieliny powoduje zaburzenie drożności przewodów wewnątrz- i zewnątrzwydzielniczych, powstanie przewlekłego stanu zapalnego i stanowi dogodne środowisko dla rozwoju licznych patogenów. W układzie pokarmowym może również doprowadzać do zaburzeń trawienia oraz wchłaniania niezbędnych składników pokarmowych, co może prowadzić do zaburzeń wzrostu i rozwoju organizmu oraz stanów niedożywienia.

Epidemiologia

Mukowiscydoza występuje średnio u 1 na 2500-3500 żywo urodzonych dzieci w populacji kaukaskiej [1,2]. Jest to znacznie większa częstość występowania w porównaniu z innymi rasami- w analizie populacji Stanów Zjednoczonych w przypadku rasy czarnej mukowiscydoza występuje u około 1 na 17 000 niemowląt, a w przypadku populacji azjatyckiej nawet 1 na 31 000 [21]. Szacuje się, że na świecie żyje około 160 000 osób ze zwłóknieniem torbielowatym. Wśród tych chorych około 65% jest zdiagnozowana, a około 12% otrzymuje potrójną terapię farmakologiczną [6]. Ze względu na lepszą diagnostykę i udoskonalone metody terapii populacja dorosłych chorych na mukowiscydozę w większości krajów rozwiniętych

przewyższa obecnie liczbowo populacje chorych dzieci [5]. Daje to nadzieję na jak najlepsze wyrównanie średniego czasu życia pacjentów z mukowiscydozą do średniej długości życia w populacji ogólnej.

Objawy kliniczne

Ze zwłóknieniem torbielowatym związanych jest wiele objawów pochodzących z różnych układów. Ich występowanie często stanowi pierwsze i jedyne wskazanie do rozpoczęcia diagnostyki w kierunku mukowiscydozy. Do objawów klinicznych charakterystycznych dla tej choroby należą:

- Objawy ze strony układu oddechowego:
 - przewlekły kaszel z obecnością gęstej wydzieliny,
 - świszczący oddech,
 - nietolerancja wysiłku,
 - nawracające infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych,
 - rozstrzenie oskrzeli,
 - zapalenie zatok obocznych nosa,
 - polipy nosa,
 - palce pałeczkowate.
- Objawy z układu pokarmowego:
 - niedrożność smółkowa, zaparcia,
 - wypadanie odbytu,
 - zespół niedrożności dalszej części jelita cienkiego,
 - zapalenie trzustki,
 - niewydolność zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicza trzustki,
 - nadciśnienie wrotne,
 - żółtaczka, w tym przedłużająca się żółtaczka noworodków,
 - tłuste i śmierdzące stolce,
 - zaburzenia przyrostu masy ciała oraz wzrostu,
 - objawy niedoboru witamin A, D, E i K rozpuszczalnych w tłuszczach,
 - hipoproteinemia,
 - zespół ostrej utraty soli.
- Objawy z układu moczowo- płciowego:

- niepłodność męska,
- obustronny brak nasieniowodów,
- azoospermia,
- zagęszczenie śluzu szyjkowego.

Charakterystyczne są również infekcje wywołane przez typowe dla mukowiscydozy patogeny: *Pseudomonas aeruginosa* czy prątki niegruźlicze.

Diagnostyka

Rozpoznanie mukowiscydozy opiera się na wykonaniu odpowiednich badań u pacjentów-dzieci i dorosłych, u których występują objawy kliniczne charakterystyczne dla mukowiscydozy, u których występuje dodatni wywiad rodzinny w kierunku zwłóknienia torbielowatego oraz u tych osób, u których uzyskano dodatni wynik testów przesiewowych.

W Polsce od 2009 roku badania przesiewowe w kierunku mukowiscydozy wykonywane są u każdego noworodka. Badanie to polega na pobraniu od dziecka na specjalną bibułę kilku kropel krwi w 3- 5 dobie życia. Pobrana krew badana jest pod kątem stężenia immunoreaktywnego trypsynogenu IRT. U noworodków chorych na mukowiscydozę stężenie trypsynogenu IRT może być podwyższone. W przypadku dodatniego wyniku testu przesiewowego jest on powtarzany. Dodatkowo wykonuje się wtedy badanie genetyczne w kierunku wykrycia mutacji genu CFTR, odpowiedzialnej za wystąpienie choroby.

Wprowadzenie badań przesiewowych pozwoliło na znaczne obniżenie wieku rozpoznania choroby do około 1-2 miesiąca życia. [17]. Wczesne rozpoznanie skutkuje poprawieniem ogólnego stanu chorego w porównaniu z przypadkami w których chory jest diagnozowany na późniejszych etapach życia. Wczesna diagnostyka wiąże się z wcześniejszym rozpoczęciem leczenia i pozwala na hamowanie rozwoju poważnych powikłań mukowiscydozy.

Poza badaniami przesiewowymi w celu rozpoznania wykonujemy badania genetyczne, w których możemy wykryć najczęstsze mutacje występujące w obu allelach genu CFTR. Jeśli mutacja występuje tylko w jednym allelu możemy postawić rozpoznanie nosicielstwa, które może skutkować ujawnieniem się choroby u dziecka nosiciela. Postawienie diagnozy nosicielstwa może w przyszłości skutkować zmniejszeniem liczebności chorych na mukowiscydozę [7].

Innym istotnym testem w diagnostyce zwłóknienia torbielowatego jest test potowy, inaczej znany jako test chlorkowy. Polega on na pobraniu od pacjenta próbki potu, a następnie zbadaniu jej pod kątem stężenia jonów chlorkowych w nim występujących. Uzyskanie wyniku

dodatniego oznacza wysokie prawdopodobieństwo występowania u pacjenta mukowiscydozy, jednak do postawienia diagnozy należy takie badanie powtórzyć. Za wynik pozytywny uważamy stężenie jonów chlorkowych w pocie >60 mmol/l [9,11].

Kryteria rozpoznania mukowiscydozy to:

1. Dodatni test potowy- stężenie jonów chlorkowych w pocie ≥ 60 mmol/l w dwóch pomiarach wykonanych w dwóch różnych dniach [11].
2. Wykrycie w badaniach genetycznych mutacji obu alleli genu *CFTR*
3. Nieprawidłowa wartość przezbłonowej różnicy potencjałów w nosie- w Polsce nie wykonujemy tego badania.

Aby postawić ostateczne rozpoznanie musi zostać spełnione co najmniej 1 z powyższych kryteriów.

Podstawy leczenia mukowiscydozy

Od momentu rozpoznania pacjent powinien pozostawać pod opieką zespołu wielospecjalistycznego w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu mukowiscydozy w celu zapobiegnięcia postępowi choroby oraz jej powikłań. Opieka nad takim pacjentem powinna obejmować kilka podstawowych zagadnień:

- Leczenie żywieniowe,
- Suplementację enzymami trzustkowymi,
- Leczenie choroby oskrzelowo-płucnej,
- Leczenie i profilaktyka schorzeń towarzyszących mukowiscydozie.

W przypadku niemowląt, u których mukowiscydoza została rozpoznana dzięki badaniom przesiewowym, należy wdrożyć leczenie żywieniowe obejmujące:

- Karmienie piersią lub specjalną mieszanką dla dzieci z mukowiscydozą, nie zaleca się stosowania mieszanek z hydrolizatem białkowym,
- Suplementacja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach A, D, E i K jak najszybciej po postawieniu rozpoznania- kontrola poziomu po dwóch miesiącach od włączenia suplementacji oraz w późniejszym okresie co roku [8],
- Suplementacja cynkiem 1mg/kg mc/dobę u dzieci z niedoborami masy ciała [8],
- Uzupełnianie niedoborów NaCl.

Oprócz leczenia żywieniowego należy wprowadzić odpowiednią fizjoterapię obejmującą inhalacje 0,9% NaCl połączone z drenażem dróg oddechowych około 2-3 razy na dobę. Zaleca się podawanie dziecku salbutamolu przed prowadzeniem drenażu. Dziecku należy zapewnić

otoczenie wolne od dymu papierosowego oraz ograniczyć kontakt dziecka z potencjalnymi źródłami zakażenia patogenami wywołującymi choroby dróg oddechowych. Zaleca się również coroczne szczepienie na grypę u dzieci powyżej 6 miesiąca życia oraz wszystkich domowników [17]. Wśród rekomendacji diagnostycznych zaleca się wykonywanie rutynowego prześwietlenia płuc zaczynając od 3-6 miesiąca życia i wykonując kolejne przed ukończeniem 2 roku życia.

Pacjentów z niewydolnością trzustki leczy się kapsułkami PERT zawierającymi lipazę, proteazę i amylazę w celu zastąpienia brakujących endogennych enzymów trzustkowych. Dawkę PERT można określić na podstawie masy ciała pacjenta lub zawartości tłuszczu w spożywanym posiłku. Dawkowanie należy dopasować indywidualnie. Suplementowanie PERT u pacjentów należy rozpocząć od najniższej skutecznej dawki, a następnie zwiększać dawkę na podstawie przyrostu masy ciała i występujących objawów żołądkowo-jelitowych. Dawka nie powinna przekraczać 2500 jednostek lipazy/kg mc/posiłek i łącznie nie przekraczać 10 000 jednostek [12,13].

Dzieci i młodzież w wieku 2–20 lat powinny utrzymywać wskaźnik masy ciała BMI na poziomie ≥ 50 centyla. Dzieci w wieku poniżej 2 lat powinny osiągnąć wagę ≥ 50 centyla. Dorosłe kobiety powinny utrzymywać BMI ≥ 22 , podczas gdy mężczyźni powinni utrzymywać BMI ≥ 23 . Zalecenia te opierały się na wynikach pokazujących, że utrzymanie tych parametrów wzrostu wiązało się z wyższymi pomiarami FEV1- lepszą funkcją płuc [12].

W leczeniu mukowiscydozy bardzo istotne jest skojarzenie wielu technik oraz stosowanych leków. Aby zapewnić pacjentowi jak najlepszy komfort życia oraz stan zdrowia należy stosować fizjoterapię, leczenie żywieniowe oraz leczenie farmakologiczne: antybiotyki, mukolityki, leki rozszerzające oskrzela, leki przeciwzapalne.

Fizjoterapia

Bardzo ważnym czynnikiem w leczeniu zwłóknienia torbielowatego jest odpowiednie i regularne oczyszczanie dróg oddechowych. Zalegającą gęstą wydzielina stanowi idealne środowisko dla rozwoju wielu różnych patogenów. W celu zapobiegania chorobom bakteryjnym, jak również chorobie oskrzelowo- płucnej, wykonuje się regularne zabiegi fizjoterapeutyczne. Istnieje wiele technik, które należy dobrać indywidualnie do pacjenta, a podzielić je możemy na:

1. Techniki inhalacyjne:
 - inhalacje za pomocą sprężonego powietrza,
 - inhalacje za pomocą ultradźwięków,
 - inhalacje za pomocą technologii MESH,

2. Metody drenażowe:

- drenaż ułożeniowy,
- drenaż zmodyfikowany,
- technika natężonego wydechu,
- technika aktywnego cyklu oddechowego,
- drenaż autogeniczny,
- drenaż autogeniczny wspomagany,
- technika podwyższonego ciśnienia wydechowego PEP,
- technika zmiennego ciśnienia oskrzelowego- PEP oscylacyjny,
- technika wysokiej częstotliwości wibracji klatki piersiowej z użyciem kamizelki The

Vest,

3. Ćwiczenia fizyczne:

- ćwiczenia wspomagające drenaż oskrzeli,
- ćwiczenia poprawiające wydolność fizyczną,
- ćwiczenia korekcyjne,
- ćwiczenia poprawiające ruchomość klatki piersiowej,
- ćwiczenia oddechowe [15].

Leczenie farmakologiczne

Mukolityki

Jedynymi substancjami mukolitycznymi z udowodnioną skutecznością kliniczną w mukowiscydozie są Dornaza alfa oraz hipertoniczny roztwór NaCl 3-7% . Są to więc główne preparaty stosowane u tych chorych.

Dornaza alfa jest rekombinowanym ludzkim enzymem rhDNazy. Na podstawowym poziomie powoduje zmniejszenie gęstości wydzieliny w oskrzelach, ułatwiając jej usunięcie z dróg oddechowych. U większości pacjentów rekomendowane jest stosowanie dornazy alfa w dawce 2,5 mg raz dziennie w inhalacji [18]. Dodatkowo poprawia ona czynność płuc, zmniejsza częstość pojawiania się zaostrzeń choroby oskrzelowo- płucnej oraz zmniejsza ryzyko progresji zapaleń w drogach oddechowych.

Hipertoniczny roztwór NaCl stosuje się w inhalacjach od 2 do 4 razy dziennie w celu zmniejszenia gęstości wydzieliny i ułatwienia jej wykrztuszenia. Ze względu na ryzyko związane ze skurczem oskrzeli, przed inhalacją należy podać choremu lek rozszerzający oskrzela, a po jej

zakończeniu wykonać fizjoterapię. Inhalacje 3-7% roztworem NaCl są wykorzystywane również przy pobieraniu płwociny do badań mikrobiologicznych w celu ułatwienia jej odkrztuszenia.

Leki rozszerzające oskrzela

U pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym najczęściej stosuje się krótko lub długo-działające beta₂-mimetyki. Podaje się je w celu zapobiegnięcia skurczowi oskrzeli najczęściej przed wykonywaniem inhalacji hipertonicznym roztworem NaCl, przed wysiłkiem fizycznym, przed fizjoterapią czy przy wziewnym podawaniu antybiotyków. Nie rekomenduje się ich rutynowego stosowania ze względu na brak klinicznych dowodów na poprawę czynności płuc u chorych z mukowiscydozą.

Antybiotyki

Antybiotykoterapia u pacjentów z mukowiscydozą stanowi istotny element zapobiegający progresji choroby oskrzelowo-płucnej. Często antybiotyki włączamy do leczenia wcześniej niż u zdrowych pacjentów, stosujemy je w większych dawkach i przez dłuższy okres- nie krócej niż 14 dni. Antybiotykoterapia powinna być oparta na wynikach posiewów z pobranych próbek. U chorych odkrztuszających pobieramy płwocinę, natomiast u chorych, którzy nie odkruszają wydzieliny materiał na badania mikrobiologiczne pobierany jest w formie głębokich wymazów z gardła [14,17]. Ze względu na właściwości makrolidów, takie jak działanie przeciwzapalne i hamowanie wytwarzania przez bakterie egzoenzymów, stanowią one antybiotyki z wyboru w leczeniu chorób zapalnych płuc, zwłaszcza u pacjentów, u których występuje kolonizacja dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa*. Według zaleceń azytromycynę powinno stosować się w dawkach:

- masa ciała < 25 kg: 10 mg/kg m.c.,
- masa ciała 25–40 kg: 250 mg,
- masa ciała > 40 kg: 500 mg [14].

Powinno być ona podawać co drugi dzień przez okres kilku miesięcy, szczególnie w okresie jesienno-zimowym [17]. Należy podkreślić, że makrolidy są jedyną grupą antybiotyków stosowanych rutynowo u pacjentów z mukowiscydozą [16]. Jednak według najnowszych wskazań CF Foundation nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków w sposób

przewlekły. Nie udowodniono, aby takie działanie miało poparcie w poprawie stanu zdrowia lub rokowania u chorych na mukowiscydozę.

Glikokortykosteroidy

Z uwagi na liczne działania niepożądane glikokortykosteroidy wziewne i systemowe nie są rutynowo stosowane u pacjentów ze zwłóknieniem torbielowatym, mimo, że poprawiają w sposób przemijający czynność płuc. Zalecane są jednak dla chorych z towarzyszącą astmą lub przy współistniejącej nadreaktywności oskrzeli [16].

Terapia przyczynowa

Od stosunkowo krótkiego czasu w leczeniu mukowiscydozy dostępna jest terapia przyczynowa. Pojawienie się choroby jest uwarunkowane obecnością mutacji w genie kodującym białko CFTR. W przypadku leczenia przyczynowego możemy uzyskać między innymi wzmocnienie działania białka CFTR, zwiększenie światła kanału CFTR lub zwiększenie jego ilości na powierzchni komórkowej. Niektóre z modulatorów CFTR działają jako korektory, które wspomagają prawidłowy ruch białek na powierzchnię komórki, a inne przywracają pełnowymiarowy CFTR poprzez tłumienie kodonów przedwczesnego zakończenia [10]. Terapia ta pozwoliła już na obecnym etapie na znaczne polepszenie jakości oraz długości życia chorych pacjentów. W zależności od wykrytej mutacji występującej u pacjenta, kwalifikuje się go do odpowiedniego programu leczenia, używając różnych leków lub ich odpowiednich skojarzeń. Najbardziej obiecującym lekiem z tej grupy na ten moment wydaje się być preparat o nazwie Kaftrio/Trikafta, która stanowi połączenie trzech substancji aktywnych : leku wzmacniającego działanie białka CFTR- iwakaftoru oraz dwóch leków o działaniu poprawiającym funkcje CFTR- tezakaftoru i eleksakaftoru [3]. Istnieje wiele badań, w których pacjenci z zastosowaną terapią przyczynową znacznie poprawili swoje rokowania. Nowa terapia pozwoliła na wydłużenie średniej życia pacjentów z mukowiscydozą do nawet do 71,6 lat, przy czym według wyliczeń w przypadku pacjentów u których skojarzone leczenie za pomocą trzech substancji zostało włączone w wieku nastoletnim (12-17 lat) średnia długość życia może wynosić nawet 82,5 roku [20]. Ponadto w leczeniu za pomocą Kaftrio zmniejsza się ilość zaostrzeń choroby oraz ilość wykonywanych przeszczepów płuc, a sama jakość życia pacjenta jest zauważalnie lepsza. Pacjenci zgłaszają zmniejszenie występowania objawów: zmniejszony kaszel, zmniejszona

dusznosc, więcej energii, większy apetyt, polepszenie czasu trwania i jakości snu oraz większa łatwość w wykonywaniu codziennych zadań [19].

Podsumowanie

Mukowiscydoza dotyka duży odsetek naszej populacji. Do tej pory stanowiła chorobę śmiertelną, skracając znacznie średnią, oczekiwaną długość życia chorych. Nadal pozostaje na ten moment schorzeniem, którego nie możemy całkowicie wyleczyć, jednak nowe możliwości farmakoterapii budzą nadzieję na uzyskanie u pacjentów wyciszenia objawów choroby i zwiększenie zarówno jakości, jak i długości życia. Należy pamiętać o innych zasadach leczenia infekcji u tych chorych i stosować się do wskazań towarzystw zajmujących się badaniem pacjentów z mukowiscydozą, aby zapobiec dalszej progresji schorzeń towarzyszących.

Bibliografia:

1. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the *CFTR* Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020 May 26;11(6):589. doi: 10.3390/genes11060589. PMID: 32466381; PMCID: PMC7348877.
2. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Animal Model Exp Med*. 2021 Sep 16;4(3):220-232. doi: 10.1002/ame2.12180. PMID: 34557648; PMCID: PMC8446696.
3. Bear CE. A Therapy for Most with Cystic Fibrosis. *Cell*. 2020 Jan 23;180(2):211. doi: 10.1016/j.cell.2019.12.032. PMID: 31978337.
4. The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2); available at <http://cftr2.org>.

5. Pierre-Régis Burgel, Espérie Burnet, Lucile Regard, Clémence Martin, The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: The Implications for Adult Care, *Chest*, Volume 163, Issue 1, 2023, Pages 89-99, ISSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.07.004>.
6. Jonathan Guo, Anna Garratt, Andrew Hill, Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis, *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 21, Issue 3, 2022, Pages 456-462, ISSN 1569-1993, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2022.01.009>.
7. Castellani C, Picci L, Tridello G, et al.; Veneto CF Lab Network. Cystic fibrosis carrier screening effects on birth prevalence and newborn screening. *Genet Med*. 2016;18(2):145-151. doi:10.1038/gim.2015.68
8. Cystic Fibrosis Foundation; Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6 Suppl):S73-93. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001. PMID: 19914445; PMCID: PMC6324931.
9. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations, Farrell, Philip M. et al., *The Journal of Pediatrics*, Volume 181, S33 - S44.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.065>
10. Guimbellot J, Sharma J, Rowe SM. Toward inclusive therapy with CFTR modulators: Progress and challenges. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Nov;52(S48):S4-S14. doi: 10.1002/ppul.23773. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28881097; PMCID: PMC6208153.
11. Gokdemir Y, Karadag BT. Sweat Testing and Recent Advances. *Front Pediatr*. 2021 May 4;9:649904. doi: 10.3389/fped.2021.649904. PMID: 34017807; PMCID: PMC8129525.
12. Nutrition in Children and Adults Clinical Care Guidelines. Cystic Fibrosis Foundation, accessed on 28.04.23.
13. Freswick PN, Reid EK, Mascarenhas MR. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Cystic Fibrosis. *Nutrients*. 2022 Mar 23;14(7):1341. doi: 10.3390/nu14071341. PMID: 35405954; PMCID: PMC9003370.

14. Farmakoterapia mukowiscydozy, Dorota Sands, Justyna Milczewska, Monika Mielus, Klinika Pediatrii, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, *Pediatr Dypł.* 2012;16(2):64-73.

15. Fizjoterapia chorych na mukowiscydozę: Wydanie I, Teresa Orlik

16. Mielus M., Walicka-Serzysko K., Sands D.: Rozpoznawanie i leczenie mukowiscydozy. Podsumowanie wytycznych European Cystic Fibrosis Society 2018. *Med. Prakt.*, 2019; 6

17. Sands D, Walicka-Serzysko K, Doniec Z, Mastalerz-Migas A, Batura-Gabryel H, Pierzchała W. ReCOMmendations for management of cystic fibrosis for general PrActitionerS – COMPAS CF. *Lekarz POZ.* 2017;3(5):299-322.

18. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 6;9(9):CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 18;3:CD001127. PMID: 30187450; PMCID: PMC6513278.

19. Aspinall SA, Mackintosh KA, Hill DM, Cope B, McNarry MA. Evaluating the Effect of Kaftrio on Perspectives of Health and Wellbeing in Individuals with Cystic Fibrosis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 May 17;19(10):6114. doi: 10.3390/ijerph19106114. PMID: 35627651; PMCID: PMC9141876.

20. Andrea Lopez, Conor Daly, Gabriela Vega-Hernandez, Gordon MacGregor, Jaime L. Rubin, Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor projected survival and long-term health outcomes in people with cystic fibrosis homozygous for F508del, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2023, ISSN 1569-1993, <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2023.02.004>.

21. Cystic fibrosis: frequency. MedlinePlus. Accessed on 28.04.23.