

Idiopatická pľúcna fibróza – nové možnosti liečby

MUDr. Bohumil Matula

Špecializovaná nemocnica sv. Svorada Zobor, n. o., Nitra

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) je fibrotizujúce pľúcne ochorenie s nepriaznivou prognózou porovnateľnou s malígnymi onkologickými ochoreniami. Na stanovenie diagnózy je nevyhnutné dokázať obraz obvyklej intersticiálnej pneumónie rádiologicky alebo histologicky. Ochorenie rýchlo alebo pomalšie progreduje, alebo sa po prechodnej stabilizácii môže akútne zhoršiť nezriedka s fatálnym koncom. Donedávna používaná liečba kortikosteroidmi a imunosupresívami sa ukázala ako neúčinná a v súčasnosti ju už nemožno odporúčať pre nezanedbateľné nežiaduce účinky. V roku 2014 boli publikované dôležité výsledky štúdií s pirfenidónom a nintedanibom, ktoré potvrdili významný efekt pirfenidónu aj nintedanibu na spomalenie zhoršovania pľúcnych funkcií.

Kľúčové slová: idiopatická pľúcna fibróza, UIP, pirfenidón, nintedanib.

Idiopathic pulmonary fibrosis – emerging therapeutic options

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a progressive lung disease with bad prognosis similar to malignant conditions. The diagnosis of IPF requires the presence of usual interstitial pneumonia pattern on high-resolution computed tomography or surgical lung biopsy. The natural history may be stable, slow or rapid progressive, or with episodes of acute worsening often with fatal end. The pharmacologic treatment with corticosteroids and immunomodulator therapy is without proven benefit and is not recommended. The new studies with pirfenidone and nintedanib showed significant reduction in lung function decline.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, pirfenidone, nintedanib.

Via pract., 2015, 12(2): 71–74

Definícia

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) je progresívna fibrotizujúca intersticiálna pneumónia neznámej etiológie, vyskytujúca sa u dospelých jedincov, limitovaná na pľúca a asociovaná s histopatologickým a/alebo rádiologickým obrazom obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP) (1). Podľa súčasnej klasifikácie (2) patrí IPF do skupiny tzv. veľkých idiopatických intersticiálnych pneumónií (viď obrázok 1).

Stanovenie diagnózy IPF vyžaduje (podľa 1):

1. vylúčenie inej známej príčiny difúzneho postihnutia pľúc (ako napríklad domáca alebo pracovná environmentálna expozícia, difúzne ochorenia spojiva, lieková toxicita);
2. prítomnosť UIP obrazu na CT s vysokým rozlíšením (HRCT) u pacientov, ktorí nepodstúpili chirurgickú biopsiu pľúc;
3. špecifickú kombináciu HRCT a histologického obrazu u pacientov, ktorí podstúpili chirurgickú biopsiu pľúc.

V procese stanovenia diagnózy je obvykle nevyhnutná multidisciplinárna diskusia minimálne medzi pneumológom a rádiológom a v prípade histologizácie aj patológom, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou IPF (1). Celulárna analýza bronchoalveolárnej lavážnej tekutiny (BAL) nie je na stanovenie diagnózy IPF potrebná, jej opodstatnenie je v rámci diferenciálnej diagnostiky na potvrdenie inej alternatívnej diagnózy (1). Transbronchiálna biopsia pľúc (TBB) tiež nie je diagnostická pre UIP pre nedostatočnú veľkosť vzorky, preto vo väčšine

prípadoch nie je indikovaná, okrem diferenciálnej diagnostických požiadaviek na potvrdenie alternatívnej diagnózy podobne ako BAL (1). Na získanie adekvátnej vzorky pľúc na bioptické vyšetrenie je potrebná chirurgická biopsia pľúc cestou torakotómie alebo v súčasnosti viac využívanej video-asistovanej torakoskopie (VATS). Na úspešnosť diagnózy je nevyhnuté odobrať viac vzoriek pľúcneho tkaniva z rôznych častí pľúc, vzorka z najviac postihnutej časti pľúc už nemusí byť diagnostická pre nález pokročilej fibrózy pľúcneho tkaniva, ktorá je spoločná pre „end stage“ štádia viacerých fibrotizujúcich pľúcnych procesov. Je možné, že v budúcnosti bude na diagnostiku IPF postačujúca aj endoskopická kryobiopsia pľúc, ktorá umožňuje v porovnaní s klasickou TBB odobrať väčšie vzorky tkaniva.

U každého pacienta s podozrením na IPF majú byť v čase diagnózy urobené základné vyšetrenia: diferenciálny krvný obraz, C-reaktívny proteín (CRP), sérový kreatinín, transaminázy, GMT, ALP a skriningová sérologická diagnostika na prítomnosť systémového ochorenia (vyšetrenie reumatoidného faktora (RF), antinukleárných protilátok (ANA) a protilátok proti citrulinovaným peptidom (anti-CCP) (1). V prípade, že sa v ďalšom priebehu ochorenia objavia prejavy možného systémového ochorenia, je potrebné tieto vyšetrenia opakovať, pretože postihnutie pľúc môže niekedy predchádzať systémovým prejavom (1). Ďalšie sérologické vyšetrenia sú indikované pri cieľnom podozrení na niektoré systémové ochorenia. Systémové ochorenia

môžu spôsobiť pľúcne zmeny s obrazom UIP, preto ich vylúčenie je podmienkou diagnózy IPF, ktorá je podľa definície limitovaná iba na pľúca (1).

Diagnostický algoritmus IPF ukazuje obrázok 2 a tabuľka 2. Klinické podozrenie na IPF vzniká pri zhoršujúcej sa dýchavičnosti v priebehu mesiacov, často spojenej so suchým kašľom, pri fyzikálnom vyšetrení je typický auskultačný nález „suchého“ krepitu na bázach pľúc, ktorý pripomína šušťanie celofánu alebo rozpájanie suchého zipsu, často bývajú „paličkovité“ prsty (nechty tvaru hodinového sklíčka). Prehľadná RTG snímka hrudníka môže ukázať retikulácie, neskôr aj obraz pokročilých fibrózných zmien (obraz medového plástu – honeycombing) obojstranne bazálne a periférne, často je však nález nenápadný, alebo v počiatočných štádiách ochorenia aj negatívny. Z funkčných testov pľúc je typický nález reštrikčnej ventilačnej poruchy a redukcia difúznej kapacity pľúc (transfer faktora). Funkčné testy pľúc je nevyhnutné indikovať u každého pacienta s nevyjasnenou dýchavičnosťou a chýbanie obštrukčnej poruchy by malo byť v takomto prípade dôvodom na vyšetrenie difúznej kapacity pľúc. Kľúčovým vyšetrením je počítačová tomografia s vysokým rozlíšením (HRCT), ktorá môže byť pri typickom obraze UIP postačujúca v stanovení definitívnej diagnózy IPF (pozri tabuľku 1 a obrázky 3 a 4). V prípade necharakteristického nálezu je na potvrdenie diagnózy potrebná chirurgická biopsia z viacerých miest pľúc s histopatologickým vyšetrením. Predpokladom diagnózy IPF aj

pri potvrdenom obraze UIP je vylúčenie známej príčiny pľúcneho postihnutia (liekové poškodenie, systémové ochorenie, pokročilé štádium exogénnej alergickej alveolitídy).

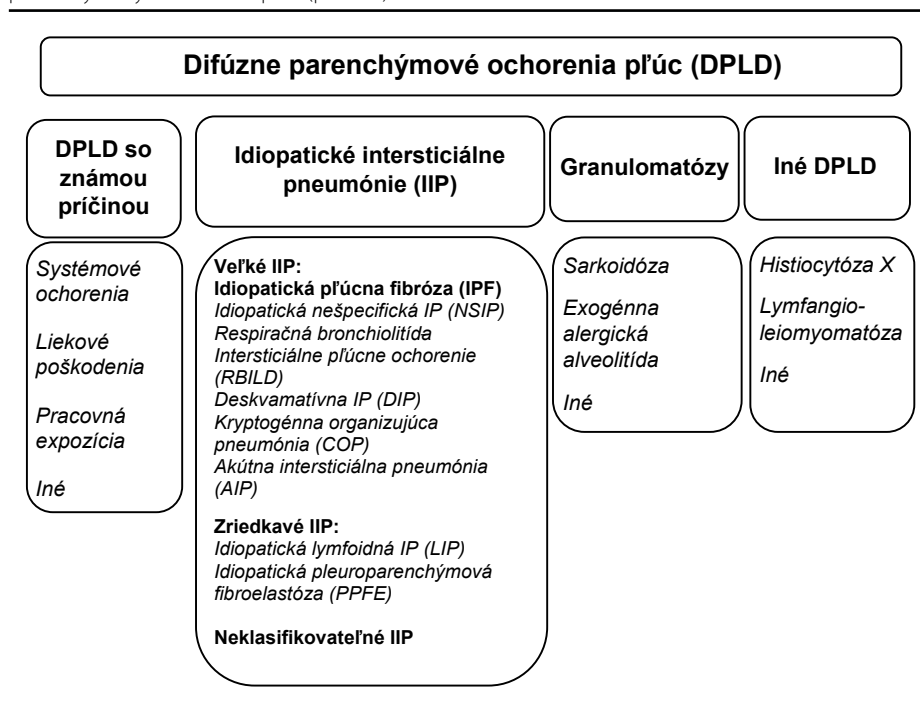
Priebeh IPF

IPF je spojená s progresívnym poklesom pľúcnych funkcií, zhoršovaním klinického stavu a spravidla vedie k fatálnemu koncu. Priemerné prežívanie je uvádzané v rozsahu 2 – 3 rokov od stanovenia diagnózy (1). Prognóza pacientov s IPF je často horšia ako u pacientov s malígnymi ochoreniami, ako sú karcinóm prostaty, prsníka, štítnej žľazy aj hrubého čreva. Priebeh ochorenia však môže mať niekoľko scenárov: 1. postupné pomalé, ale kontinuálne zhoršovanie pľúcnych funkcií a klinického stavu; 2. rýchla progresia ochorenia; 3. prechodná stabilizácia stavu; 4. akútne zhoršenie ochorenia. Vzhľadom na značnú variabilitu priebehu ochorenia a rozsah zmien v čase stanovenia diagnózy je hodnotenie stavu pacienta komplexné s posúdením nálezov v čase stanovenia diagnózy (funkčné testy a rozsah a charakter zmien na HRCT) a hodnotenie dynamiky zmien (hlavne funkčné testy pľúc) pri pravidelnom monitorovaní (3). Z prognostického hľadiska je potrebné identifikovať pacientov s rizikom úmrtia do 2 rokov a podľa možnosti ich indikovať na transplantáciu pľúc. Faktory, ktoré signalizujú zvýšenú mortalitu u pacientov s IPF ukazuje tabuľka 3.

Akútne zhoršenie IPF

U niektorých pacientov s IPF (5 – 10 % všetkých pacientov s IPF) sa môžu vyskytnúť nepredvídateľné akútne zhoršenia klinického stavu vyvolané sekundárnymi komplikáciami, ako napríklad pneumónia, srdcové zlyhávanie, pľúcna embólia, pneumotorax, alebo v dôsledku nerozpoznannej príčiny (1). Tieto akútne udalosti môžu byť fatálne alebo môžu spôsobiť podstatné a ireverzibilné zhoršenie stavu pacienta. Frekvencia týchto udalostí nie je známa a nedá sa predpovedať. Ak nie je známa príčina akútneho zhoršenia IPF, používa sa označenie „akútna exacerbácia IPF“. Exacerbáciu IPF môžu vyvolať napríklad environmentálne faktory, BAL aj chirurgická biopsia pľúc (1). Zhoršenie sa prejavuje zvýraznením dýchavičnosti, kašľa, často aj s expektoráciou v priebehu posledného mesiaca, zhoršujú sa pľúcne funkcie a oxygenácia. Histologicky a v HRCT obraze sa obvykle manifestuje ako obraz difúzneho alveolárneho poškodenia (DAD), menej často ako organizujúca sa pneumónia (OP) na pozadí obrazu UIP (1).

Obrazok 1. Klasifikácia idiopatických intersticiálnych pneumónií v kontexte všetkých difúzných parenchýmových ochorení pľúc (podľa 2)



Tabuľka 1. HRCT kritériá obrazu obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP) (podľa 1)

Obraz UIP (všetky 4 podmienky)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Subpleurálna, bazálna predomnancia 2. Retikulárne abnormality 3. Honey combing s alebo bez trakčných bronchiektázií 4. Absencia nálezov nekonzistentných s UIP
Možný obraz UIP (všetky 3 podmienky)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Subpleurálna, bazálna predomnancia 2. Retikulárne abnormality 3. Absencia nálezov nekonzistentných s UIP
Nálezy nekonzistentné s UIP (ktorýkoľvek zo 7 uvedených obrazov)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Predomnancia horných alebo stredných pľúcnych polí 2. Peribronchovaskulárna predomnancia 3. Extenzívne „ground glass“ opacity (väčší rozsah ako retikulárnych abnormalít) 4. Profúzne mikronoduly (bilaterálne, hlavne horné laloky) 5. Diskrétné cysty (viaceré, bilaterálne, mimo oblastí honey combingu) 6. Difúzne mozaikové oblasti/air-trapping (bilaterálne, v 3 alebo viacerých lalokoch) 7. Konsolidácia v bronchopulmonálnych segmentoch/lalokoch

Diagnostické kritériá akútnej exacerbácie IPF (4):

- predchádzajúca alebo paralelná diagnóza IPF,
- nevysvetliteľné zhoršenie alebo rozvoj dýchavičnosti v poslednom mesiaci,
- HRCT s novými bilaterálnymi GGO a/alebo konsolidáciami na pozadí retikulárneho alebo honeycombing obrazu konzistentného s obrazom UIP,
- zhoršenie hypoxémie zo známej predchádzajúcej hodnoty,
- bez dôkazu pľúcnej infekcie z endotracheálnej aspirácie alebo BAL,
- vylúčenie iných príčin vrátane pneumotoraxu, srdcového zlyhávania, pľúcnej embólie a identifikovateľnej príčiny ALI (akútneho pľúcneho poškodenia).

Pri akútnom zhoršení IPF je nevyhnutné pátrať po prípadnej sekundárnej príčine zhoršenia (infekčná komplikácia, pneumotorax, lieková toxicita, malignita, srdcové zlyhávanie, pľúcna embólia) s následnou terapeutickou intervenciou zameranou na vyvolávajúcu príčinu. V prípade nerozpozateľnej príčiny je potrebné rozhodnúť o ďalšom postupe, čo môže byť pri „end stage“ zhoršení ochorenia paliatívna starostlivosť, prí menej pokročilom ochorení maximálna podporná starostlivosť s korekciou hypoxémie a zvážením pulzu kortikoterapie alebo urýchlenie procesu transplantácie, ak je pacient zaradený v transplantačnom programe (5).

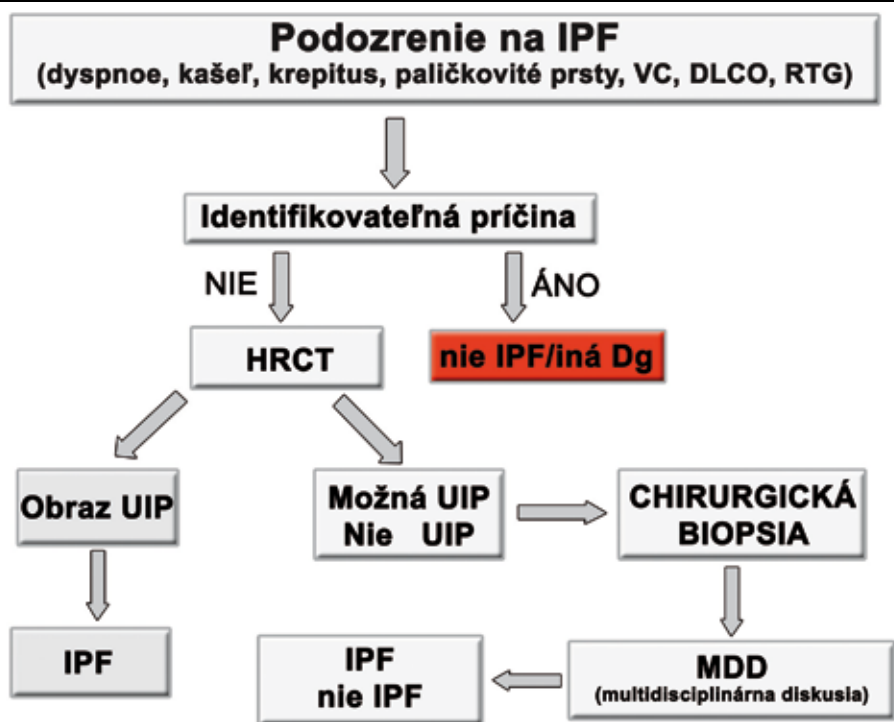
Možnosti liečby idiopatickej pľúcnej fibrózy

Tradičná liečba kortikosteroidmi a imunosupresívami, ktorá môže byť účinná pri iných typoch

Tabuľka 2. Kritériá stanovenia diagnózy IPF podľa HRCT a chirurgickej biopsie pľúc (1)

HRCT obraz	Histopatologický obraz biopptickej vzorky (ak bola robená)	Diagnóza IPF
UIP	UIP	Áno
	Pravdepodobný UIP	
	Možný UIP	
	Neklasifikovateľná fibróza	
Možný UIP	Nie UIP	Nie
	UIP	Áno
	Pravdepodobný UIP	
	Možný UIP	
Neklasifikovateľná fibróza		
Nekonzistentný s UIP	Nie UIP	Nie
	UIP	Možná
	Pravdepodobný UIP	Nie
	Možný UIP	
Neklasifikovateľná fibróza		
Nie UIP		

Obrázok 2. Diagnostický postup pri podozrení na idiopatickú pľúcnu fibrózu (IPF) (podľa 1)



(VC = vitálna kapacita pľúc, DLCO = difúzna kapacita pľúc, RTG = štandardná snímka hrudníka, HRCT = CT hrudníka s vysokým rozlíšením, UIP = obvyklá intersticiálna pneumónia)

Tabuľka 3. Faktory signalizujúce zvýšené riziko mortality u pacientov s IPF (1)

Prediktory zvýšenej mortality pri IPF	
Východiskové faktory	Longitudinálne faktory
Stupeň dyspnoe	Zhoršenie stupňa dyspnoe
DLCO < 40 % RH	Zhoršenie FVC ≥ 10 % absolútnej hodnoty
Desaturácia ≤ 88 % pri 6MWT	Zhoršenie DLCO ≥ 15 % absolútnej hodnoty
Rozsah honeycombingu na HRCT	Zhoršenie fibrózy na HRCT
Pľúcna hypertenzia	

(DLCO = difúzna kapacita pľúc, 6MWT = 6-minútový test chôdzou, FVC = úsilná výdychová vitálna kapacita pľúc)

idiopatických intersticiálnych pneumónií, neprináša pacientom s IPF významný benefit, naopak, pri dlhodobej aplikácii spôsobuje nezanedbateľné vedľajšie účinky. Štúdia PANTHER (6) ukázala v porovnaní s placebom zvýšené riziko hospitalizácií a mortality pri liečbe IPF trojkombináciou kortikosteroidy, azatioprinu a N-acetylcysteínu. Ďalšie pokračovanie štúdie s monoterapiou N-acetylcysteínom pacientom v porovnaní s placebom tiež nepreukázalo žiadny benefit (7). Klinicky významný úspech nepriniesli ani štúdie s ďalšími potenciálne účinnými liekmi ako interferón gama, bosentan, sildenafil, kolchicín, cyklosporín A, etanercept, antikoagulanty, imatinib a iné (1).

čovanie štúdie s monoterapiou N-acetylcysteínom pacientom v porovnaní s placebom tiež nepreukázalo žiadny benefit (7). Klinicky významný úspech nepriniesli ani štúdie s ďalšími potenciálne účinnými liekmi ako interferón gama, bosentan, sildenafil, kolchicín, cyklosporín A, etanercept, antikoagulanty, imatinib a iné (1).

Obrázok 3. HRCT nález u pacienta s IPF, u ktorého sú výrazné zmeny typu medového plástu až cystického charakteru v typickej periférnej subpleurálnej distribúcii, hlavne bazálne



Obrázok 4. HRCT obraz UIP u pacientky s IPF potvrdenej aj histologickým obrazom UIP



Významný prelom v pohľade na liečbu IPF priniesli posledné štúdie s pirfenidónom a nintedanibom, ktoré v porovnaní s placebom demonštrovali významné spomalenie zhoršovania pľúcnych funkcií (8, 9). Poolovaná analýza dvoch štúdií s pirfenidónom (ASCEND a CPACITY) preukázala aj redukcii mortality (8). Pirfenidón je perorálna antifibrotická látka, ktorá inhibuje TGF-beta-mediátor, ktorý kontroluje viaceré bunkové funkcie vrátane proliferácie a diferenciácie a má kľúčovú úlohu pri fibróze. Inhibuje tiež syntézu TNF-alfa, cytokínu s aktívnou úlohou pri zápale (10). V štúdiu ASCEND pirfenidón splnil primárny cieľ štúdie so 47,9 % redukcii počtu pacientov, ktorí zaznamenali zhoršenie FVC ≥ 10 % referenčnej hodnoty alebo zomreli, a zároveň 132,5 % nárast počtu pacientov, u ktorých nedošlo k zhoršeniu FVC. Pirfenidón významne (p = 0,04) redukoval zhoršenie tolerancie námahy vyjadrené prejdou vzdialenosťou pri 6-minútovom teste chôdzou a predĺžil čas do progresie ochorenia (p < 0,001) (8). Poolovaná analýza štúdií ASCEND a CAPACITY ukázala v porovnaní s placebom redukcii rizika smrti po roku liečby o 48 % (p = 0,01) a rizika úmrtia v dôsledku IPF o 68 % (p = 0,006) (8). Z hľadiska výskytu nežiaducich účinkov prevládali gastrointestinálne a kožné príznaky (fotosenzitivita), ktoré však iba zriedka viedli k ukončeniu liečby (8).

Podobné výsledky priniesli aj štúdie s intracelulárnym viacnásobným inhibítorom tyrozínkinázy nintedanibom (9), ktoré dokázali spomalenie

poklesu FVC pri liečbe nintedanibom v porovnaní s placebom o 125,3 ml/rok ($p < 0,001$) v štúdiu IMPULSIS-1 a o 93,7 ml/rok ($p < 0,001$) v štúdiu IMPULSIS-2. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli tiež gastrointestinálne ťažkosti, vracanie, nauzea a hlavne hnačka, ktorá viedla k ukončeniu liečby u menej ako 5 % pacientov (9).

Odporúčania liečby pacientov s IPF

Z uvedených skutočností vyplýva, že v súčasnosti je z hľadiska medicíny založenej na dôkazoch opodstatnená liečba IPF iba pirfenidónom (3 x 3 cps á 267 mg/den) alebo nintedanibom (2 x 1 tbl á 150 mg/den). Tieto lieky sú aj u nás registrované na liečbu IPF, avšak nie sú kategorizované v zozname uhrádzaných liekov zo zdravotného poistenia, čo výrazne sťažuje ich dostupnosť pre našich pacientov. Vzhľadom na to, že prognóza pacientov s IPF je porovnateľná s najhoršími malígnymi ochoreniami, má byť dostupnosť účinnej terapie IPF a hodnotenie jej efektívnosti porovnateľné s kritériami efektívnosti liečby malígnych ochorení. Liečba by mala byť indikovaná a kontrolovaná v centrách so skúsenosťami s liečbou IPF. Monoterapia kortikosteroidmi, imunosupresívmi ani N-acetylcysteínom, ako aj ich kombinácie, nie sú pre väčšinu pacientov s IPF prospešné, a preto ich nemožno odporúčať. Systémové kortikosteroidy je opodstatnené aplikovať pri akútnej exacerbácii IPF, a to až do dávky 1 g/den intravenózne, aj keď benefit tohto postupu nie je jednoznačne dokázaný (1). Odporúčaná je aj liečba gastro-ezofágového refluxu (aj asymptomatického), ktorý je veľmi častým nálezom u pacientov s IPF (asi v polovici prípadov je asymptomatický) a môže zhoršovať priebeh ochorenia (1). Z nefarmakologických intervencií môže byť prospešná pľúcna rehabilitácia, v prípade hypoxémie a splnení kritérií je indikovaná dlhodobá domáca oxygenoterapia (DDOT) a u pacientov, ktorí spĺňajú kritériá, aj zaradenie do transplantáčného programu a transplantácia pľúc (1). V prípade „end stage“ ochorenia je indikovaná iba maximálna paliatívna starostlivosť, umelá pľúcna ventilácia pre prakticky beznádejnú prognózu u väčšiny pacientov s IPF nie je indikovaná (1).

Monitorovanie priebehu IPF

Priebeh ochorenia u jednotlivých pacientov môže byť rozdielny. Pri neprítomnosti identifikovateľnej príčiny zhoršenia predstavujú nasledujúce zmeny známky progresie ochorenia (1):

- postupné zhoršovanie dýchavičnosti (objektívne posudzované),
- postupný a pretrvávajúci pokles absolútnej hodnoty úsilnej výdychovej kapacity pľúc (FVC) v porovnaní s východiskovou hodnotou,
- postupný a pretrvávajúci pokles absolútnej hodnoty transfer faktora (DLCO = difúzna

kapacity pľúc, korigovanej na hemoglobín) v porovnaní s východiskovou hodnotou,

- progresia fibrózy na HRCT v porovnaní s východiskovou hodnotou,
- akútna exacerbácia,
- úmrtie na respiračné zlyhanie.

Najlepší spôsob objektívneho monitorovania priebehu ochorenia je pomocou funkčných testov pľúc. Nevyhnutné je vyšetrovať najmä FVC a DLCO, ktoré by sa mali vykonávať každé 3, respektíve 6 mesiacov, v jednotlivých prípadoch aj častejšie, podľa stavu pacienta a priebehu ochorenia (1). Pokles FVC $\geq 10\%$ a/alebo DLCO $\geq 15\%$ svedčí o progresii ochorenia. Jednotlivý pokles FVC $< 5\%$ a/alebo DLCO $< 10\%$ ešte nemusí znamenať progresiu, ale systematický pokles aj o tieto menšie hodnoty je známkou progresie (1) (kumulovaný pokles za rok v konečnom dôsledku prekročí zmenu FVC o 10% a/alebo DLCO o 15%). U neliečených pacientov s IPF je priemerný pokles FVC v absolútnych hodnotách podľa klinických štúdií cca 200 ml/rok (8, 9). Pravidelné rutinné HRCT kontroly nie sú v nekomplikovaných prípadoch nevyhnutné, pretože zhoršovanie symptómov a funkčných parametrov dostatočne odráža progresiu ochorenia (1). Potrebné je aj pravidelné sledovanie oxygenácie (saturácia krvi kyslíkom a podľa potreby aj krvné plyny) a včasná indikácia dlhodobej domácej oxygenoterapie (DDOT) (1). Echokardiografia je napriek istým obmedzeniam indikovaná na posúdenie možnosti pľúcnej hypertenzie hlavne v prípade výraznejšie redukovanej difúznej kapacity pľúc (DLCO $< 40\%$ RH), čo má význam z prognostického hľadiska a pre potrebu včasnej indikácie DDOT (1). Pľúcne zmeny môžu predchádzať nástup iných prejavov systémového ochorenia, preto je v opodstatnených prípadoch potrebné opakovanne využiť sérologické vyšetrenia, hlavne ak sa v priebehu času stupňuje podozrenie na takéto ochorenie (1).

Záver

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) je progresívna fibrotizujúca intersticiálna pneumónia neznámej etiológie, vyskytujúca sa u dospelých jedincov, limitovaná na pľúca a asociovaná s histopatologickým a/alebo rádiologickým obrazom obvyklej intersticiálnej pneumónie (UIP). Stanovenie diagnózy vyžaduje multidisciplinárnu diskusiu medzi pneumológom, rádiológom a patológom, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou IPF. Na diagnózu IPF je nevyhnutné vylúčenie inej známej príčiny difúzneho postihnutia pľúc a potvrdenie prítomnosti UIP obrazu na HRCT a/alebo špecifickú kombináciu HRCT a histologického obrazu u pacientov, ktorí podstúpili chirurgickú biopsiu pľúc. Ochorenie môže byť prechodne stabilizované s rizikom akút-

neho zhoršenia, pomaly alebo rýchlo progredujúce a kedykoľvek v priebehu ochorenia sa môže vyskytnúť akútne zhoršenie aj s fatálnym koncom. Prognóza IPF je porovnateľná s malígnymi onkologickými ochoreniami. V súčasnosti existujú iba dva registrované lieky na liečbu IPF s dokázanou účinnosťou na spomalenie prirodzeného priebehu ochorenia, a to pirfenidón a nintedanib. V prípade pokročilého ochorenia a pri rýchlej progresii je potrebné uvažovať o transplantácii pľúc. Z nefarmakologických intervencií okrem transplantácie je u pacientov s hypoxémiou indikovaná DDOT a môže byť užitočná aj pľúcna rehabilitácia. Pri akútnej exacerbácii je popri maximálnej podpornej starostlivosti možné zvážiť pulzy kortikosteroidov. Priebeh ochorenia je potrebné monitorovať každých 3 – 6 mesiacov (v prípade progresívneho priebehu aj častejšie) vrátane funkčných testov pľúc – FVC, DLCO a parametrov oxygenácie.

Literatúra

1. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *AJRCCM*. 2011;183:788–824.
2. An official ATS/ERS statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *AJRCCM*. 2013; 188:733–748.
3. Kolb M, Collard HR. Staging of idiopathic pulmonary fibrosis: past, present and future. *Eur Respir Rev*. 2014;23:220–224.
4. Bhatti H, Girdhar A, Usman F, et al. Approach to acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Med*. 2013;8:71–77.
5. Papisir SA, Manali ED, Kolilekas L, et al. IPF acute exacerbations: unravelling Ariadne's thread. *Crit Care*. 2010;14:246.
6. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, et al. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366:1968–77.
7. Martinez FJ, Anstrom KJ, King TE, et al. Randomized Trial of Acetylcysteine in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2093–2101.
8. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370:2083–2092.
9. Riceldi L, Du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370:2071–2082.
10. Hisatomi K, Mukae H, Sakamoto N, et al. Pirfenidone inhibits TGF- β 1-induced over-expression of collagen type I and heat shock protein 47 in A549 cells. *BMC Pulmonary Medicine*. 2012;12:24.

MUDr. Bohumil Matula

Špecializovaná nemocnica
sv. Svorada Zobor, n. o.
Kláštorská 134
949 88 Nitra
matula@snozbor.sk

