

Léčba idiopatické plicní fibrózy v České republice v roce 2015

doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

Sekce IPP ČPFS

Pneumologická klinika 1. LF UK, Thomayerova nemocnice Praha

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je difuzní primárně fibrotizující plicní proces nejasné etiologie. Do roku 2011 byla IPF neléčitelná, tzn. že žádné léčebné postupy do té doby používané nebyly efektivní na základě medicíny založené na důkazech. Přelom v léčbě nastal po zavedení pirfenidonu do léčebné praxe IPF. V ČR byl tento lék dostupný již od roku 2011 v tzv. programu na jméno pacienta, pak od roku 2012 po registraci přípravku v zemích EU bylo možné lék pro pacienty s IPF získat na tzv. mimořádný dovoz. Od 1. 7. 2014 je pirfenidon (ESBRIET, Roche) hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Pirfenidonem byla odstartována nová éra pro pacienty s IPF i pro jejich lékaře. Krom tohoto léku se dostává na trh v rámci EU další antifibrotický lék, a to nintedanib (OFEV, Boehringer-Ingelheim). Je velmi pravděpodobné, že do léčby IPF v nejbližší době zasáhnou i jiné léky, ovlivňující fibroproliferaci, léčba IPF tedy bude skýtat širokou škálu fenotypově specifických léčeb včetně kombinované léčby. My všichni, kdo pacienty s IPF léčíme, se na to již velmi těšíme.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza, léčba, pirfenidon, nintedanib, fenotypově specifická léčba.

Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in the Czech republic in 2015

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a diffuse primarily fibrosing lung disease of unknown origin. Until 2011 IPF was considered untreatable, i.e. the currently used treatment modalities did not show any effectivity from the point of view of evidence-based medicine. The introduction of pirfenidone counted for the milestone in the treatment of IPF. In the Czech republic this drug was available from autumn 2011 by means of so called named-patient programme and since 2012 after a registration in EU pirfenidone was available in the Czech republic via extraordinary reimbursement of imported drug. Since 1st July 2014 is pirfenidone (ESBRIET, Roche) regularly reimbursed by healthcare insurance funds. Pirfenidone started new era for patients with IPF and for their physicians as well. Aside this drug a new antifibrotic agent, nintedanib, is emerging on EU market (OFEV, Boehringer-Ingelheim). It is highly probably that in a near future more drugs influencing mechanisms of fibroproliferation will appear and IPF treatment options will offer a wide scale of phenotype-specific treatment modalities, combined treatment included. All of us who care for IPF patients look for that with a hope.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, treatment, pirfenidone, nintedanib, phenotype, specific treatment.

Interní Med. 2015; 17(3): 128–132

Úvod

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je specifickou formou chronického fibrotizujícího intersticiálního procesu dospělých nejasné etiologie s histopatologickým a radiologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP). Vyskytuje se výhradně u dospělých, a to středního a staršího věku. Do roku 2011 byla IPF nemocí prakticky neléčitelnou, do té doby užívané léčebné metody, ať už kortikoidy samotné, nebo kombinovaná imunosuprese, případně tzv. trojkombinace nepřinášely efekt léčby na základě medicíny založené na důkazech (1, 2). Po objevení se prvního antifibroticky působícího léku, pirfenidonu, léčba IPF dostala zcela nový rozměr, IPF se stala nemocí léčitelnou. **V této situaci se tedy jeví zcela zásadní, aby pacienti s IPF byli diagnostikováni, a to diagnostikováni včas, aby dostali šanci na cílenou léčbu svého onemocnění, která je dostupná v Centrech pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plic-**

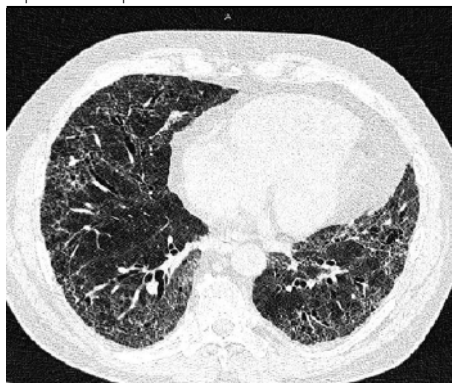
ních procesů, jejichž seznam je dostupný na www.pneumologie.cz.

Etiopatogeneze

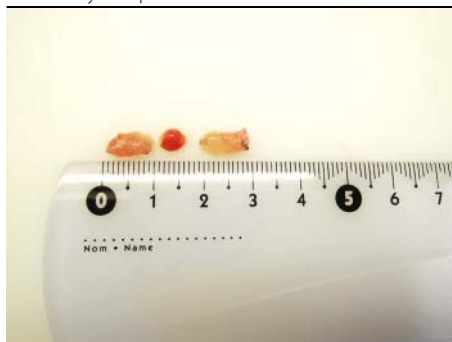
IPF není zatím zcela jasná, zdá se však, že jde o uniformní patologickou odpověď plicní tkáně na různá infekční i neinfekční agens, která pravděpodobně způsobují opakované poškození výstelky plicních sklípků vyúsťující v nekontrolovatelné a progredující jizvení. Patogenetickým podkladem IPF je patologický vzor hojení poranění plicních sklípků, které ústí v rozsáhlou a definitivní devastaci plicní architektiky a respirační selhání. V tomto procesu hraje nepochybně roli nerovnováha oxidačních a enzymatických pochodů a nerovnováha spektra cytokinů. Oxidační stres se v patogenezi IPF uplatňuje hlavně při vzniku iniciačních mikroskopických lézí alveolárního epitelu a podílí se na nemožnosti úspěšného zhojení těchto lézí. V rámci role nerovnováhy proteolytických enzymů v patogenezi IPF je zřejmě dominantní nepoměr spektra metaloproteináz

(matrix metalloproteinases, MMP) a jejich tkáňových inhibitorů (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMP) v intracelulárním a extracelulárním kompartmentu. Z cytokinů hrají pravděpodobně klíčovou roli v etiopatogenezi IPF Th2 cytokiny, a to interleukiny 4 a 13 (IL-4, IL-13). Oba podporují růst fibroblastů a produkci kolagenu a zvyšují produkci transformujícího růstového faktoru beta 2 (TGF-β 2) lidskými bronchiálními epitelii. TGF-β je klíčovým cytokinem v indukcii fibroproliferativního hojení alveolárního poranění. Indukuje transkripci genu kolagenu typu I a fibronektinu ve fibroblastech. Fibroblasty vznikají v plicní tkáni v rámci IPF transdiferenciací z epitelálních buněk (epitelo-mezenchymální transdiferenciace), je ale pravděpodobné, že část jich přicestovává do plic z kostní dřeně. Na vznik IPF má nepochybně vliv i stárnutí, neboť se s nemocí nesetkáme u jedinců pod 45 let věku, působí zde také genetická výbava jedince. Ta totiž určuje genetickými mutacemi a variacemi (polymorfismy) jednak složení a množství mucinu v plicích (polymorfismy genu

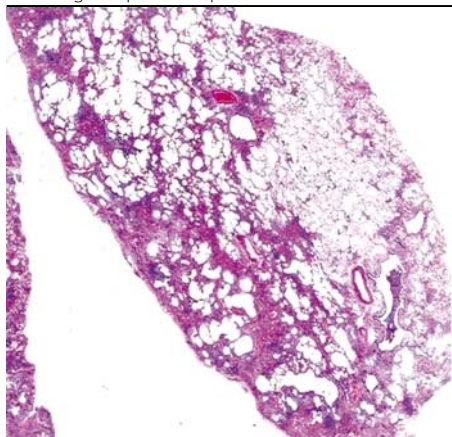
Obrázek 1. CT s vysokou rozlišovací schopností u pacienta s plicní fibrózou



Obrázek 2. Vzorky plicní tkáně získané transbronchiální kryobiopsií



Obrázek 3. Histopatologický obraz UIP v preparátu z chirurgické plicní biopsie



pro mucin – MUC 5B) a jednak složení cytokinového spektra (polymorfizmy genu pro IL-4 mohou kupříkladu ovlivnit produkci tohoto cytokinu) (3, 4, 5, 6). V závislosti na postupujícím poznání cest patogeneze IPF dále pokračuje vývoj léčebných metod zasahujících přímo tyto patogenetické cesty, a to bloádou **mediátorů fibroproliferace, receptorů a cest transkripce a dodáváním buněk (mezenchymální kmenové buňky) či molekul (mi RNA) modifikujících expresi jednotlivých mediátorů** (7, 8, 9, 10).

Epidemiologie

Epidemiologická data u IPF nejsou přesně známa, ale nemoc má zřejmě stoupající výskyt.

V 90. letech minulého století se uváděla incidence kolem 3/100 000, ale nyní uvádějí americké registry odhadovanou prevalenci 13–20/100 000 a incidenci 7,4/100 000 u žen a 10,7/100 000 u mužů. Pacienti s IPF jsou nejčastěji ve středním věku, v rozmezí od 40 do 70 let, častěji nemoc postihuje muže, kuřáky. Aktuální epidemiologická situace IPF v ČR není známa.

Klinický obraz

IPF se klinicky projevuje **progredující náma-hovou** a posléze **klidovou dušností, snadnou unavitelností, kašlem** a v pozdějších fázích při nastupující hypoxemii i cyanózou. U třetí čtvrtin pacientů se také vyskytují fenotypové projevy, jako jsou **paličkovité prsty** s nehty tvaru hodinového sklíčka a poslechový fenomén **krepitu** slyšitelný nad plicními bazemi. I když je pro IPF typický pozvolný a plíživý nástup dušnosti s pomalu progredujícím zhoršováním, u některých pacientů se vyskytnou epizody tzv. **akutní exacerbace IPF**, kdy dojde k náhlému klinickému zhoršení s poklesem plicních funkcí a radiologickým obrazem tzv. opacit mléčného skla (GGO) svědčícím pro difúzní akutní poškození alveolů.

Funkční vyšetření plic

Funkčně je charakterizována IPF **restrikční ventilační poruchou** a významnou **poruchou plicní poddajnosti. Transfer faktor (TL_{CO}) je významně snížen**, a to ve větší míře než by odpovídalo redukci VC. Charakteristickým nálezem u IPF je **hypoxemie**, zprvu pouze námahová, posléze i klidová.

Radiologický náález

Pro diagnózu IPF je zásadní vyšetření výpočetní tomografií hrudníku s vysokým rozlišením (HRCT). Mělo by být provedeno vždy při podezření na IPF, samotný zadopřední skiagram hrudníku není dostatečný pro vyloučení nebo potvrzení změn typických pro IPF. Typický radiologický náález na HRCT hrudníku vykazuje obraz obvyklé intersticiální pneumonie (usual interstitial pneumonia-UIP), charakterizovaný **retikulací a pruhovitými opacitami s obrazem voštinovité plicce s maximem subpleurálně a v bazích plicních** a minimální nebo žádné okrsky tzv. aktivních změn – opacity mléčného skla (GGO), infiltrace, granulomy (obrázek 1).

Bronchoalveolární laváž (BAL) je u IPF pomocným vyšetřením a hraje hlavně diferenciálně diagnostickou roli. Pro IPF je typické zmnožení neutrofilních granulocytů, obvykle s malou příměsí eozinofilů, lymfocyty bývají zvýšeny minimálně.

Pokud nalezneme výrazné zmnožení lymfocytů, musíme vždy uvažovat o jiných diagnózách, a to exogenní alergické alveolitidě, nebo plicním postižením při systémových nemocech pojiva.

Plicní biopsie

Plicní biopsii indikujeme pouze u pacientů, kde diagnóza není jasná na základě klinického obrazu a nálezu na HRCT hrudníku. Obvykle indikujeme chirurgickou plicní biopsii cestou videothoraskopie (VATS). Před její indikací musíme vždy zvážit, zda je pacient schopen zákrok podstoupit. Chirurgická plicní biopsie může vyvolat akutní exacerbaci IPF, a pacienta tak ohrozit přímo na životě. Tato komplikace je častější u pacientů s pokročilou fibrózou a u pacientů nad 65 let s TL_{CO} nižší než 35 % náležitých hodnot (NH). Méně invazivní, novou metodou získávající validní kousky plicní tkáně pro diagnostiku IPF, zvláště u rizikových pacientů, je transbronchiální kryobiopsie, kterou je možno odebrat vzorky plicní tkáně o průměru až 6–10 mm (obrázek 2) Histopatologický obraz u IPF zachycuje obraz **UIP s převahou jizvení a destrukcí plicní architektiky** (obrázek 3).

Diagnóza

IPF by měla být stanovena na základě **multi-disciplinárního konsenzu** pneumologa, radiologa znalého problematiky intersticiálních plicních procesů a případně pneumopatologa. Krucální roli hraje v diagnóze IPF klinický obraz s nálezem **námahové dušnosti, krepitu a paličkovitých prstů u pacienta středního a staršího věku s HRCT obrazem UIP**. Plicní biopsie není striktně vyžadována, pouze v situaci, kdy podle klinického obrazu a HRCT není diagnóza jednoznačná. Nutné je **vyloučení ostatních příčin**, které by mohly vést k HRCT a histopatologickému obrazu UIP (exogenní postižení plicního intersticia – anamnéza expozice anorganickým a organickým prachům, systémové nemoci pojiva – podle mimoplicních příznaků a imunologických parametrů) (11, 12).

Léčba IPF

Léčbu IPF podle moderních pravidel lze rozdělit na léčbu farmakologickou, a to kauzální a podpůrnou, na léčbu operační – transplantaci plic a na pomocné nefarmakologické metody léčby (rehabilitace).

Kauzální farmakologická léčba IPF

Pirfenidon

Pirfenidon je prvním lékem, který zasahuje přímo do patogeneze IPF, i když mechanismus

jeho účinku není doposud v detailech objasněn. Nicméně jsou důkazy pro antifibrotické i protizánětlivé účinky tohoto léku v modelu bleomycinem indukované a posttransplantační plicní fibrózy. Pirfenidon snižuje proliferaci fibroblastů a produkci s fibrózou asociovaných proteinů a cytokinů pravděpodobně inhibicí TGF β a destičkového růstového faktoru (platelet-derived growth factor, PDGF) cestou blokady nukleární translokace proteinu SMAD (Sma- and Mad-related protein). Klinická účinnost léčby pirfenidonem byla prokázána v několika studiích, společné analýze multinárodních studií CAPACITY 004 a 006, japonské studii Shionogi (SP3) a následně ve studii ASCEND. Pirfenidon prokazatelně ve studii ASCEND zpomaloval progresi nemoci, a to zpomalením poklesu plicních funkcí (ve skupině pacientů léčených pirfenidonem bylo méně těch, u kterých došlo k poklesu VC o 10 % a více, a více těch, kteří neměli žádný pokles VC, pirfenidon navíc statisticky významně snižoval i pokles 6-MWD a prodlužoval přežití bez progresu onemocnění). Společnou analýzou studií CAPACITY 004 a 006 a ASCEND byla navíc prokázána redukce mortality ze všech příčin i na IPF ve skupině léčené pirfenidonem oproti placebo. **Pirfenidon tedy jednoznačně prokázal léčebný efekt u pacientů s IPF, a byl dokonce označen americkým úřadem Food and Drug Administration (FDA) jako průlomový lék v léčbě dosud neléčitelné nemoci – IPF** (13, 14). Cena a úhrada přípravku je v ČR stanovena od 1. 7. 2014. Pirfenidon je dostupný v režimu vysoce inovativního léčebného prostředku (VILP) **pro pacienty s IPF s VC mezi 50–80 % NH a TL_{CO} vyšší než 35 % NH, a to v Centrech pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů ČPFS** (www.pneumologie.cz), navíc po předchozím souhlase revizního lékaře s léčbou (preskripční omezení W). Pacienti musí jednak splnit výše uvedená vstupní kritéria pro léčbu pirfenidonem, nesmějí kouřit, a navíc u nich musí být dále prokázána i účinnost léčby. V praxi to znamená, že jsou pravidelně nejméně po šesti měsících kontrolováni a při kontrolách nesmí být patrný pokles VC o 10 % a více a pokles hodnot TL_{CO} o 15 % a více ve třech po sobě následujících šestiměsíčních intervalech. Každý pacient léčený pirfenidonem také musí být zaznamenán v Registru VILP, který je podregistrem Registru idiopatické plicní fibrózy vedeném Sekcí pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů Sekce IPP České pneumologické a fteologické společnosti (ČPFS) a spravovaném Institutem biostatistiky a analýz (IBA) Masarykovy Univerzity v Brně. Cílová dávka pirfenidonu je

3 × 3 cps, tedy celkem 2 403 mg/den. Pacienti zahajují léčbu 1.–7. den dávkou 3 × 1 kapsle (cps) pirfenidonu po 267 mg/den, 8.–15. den se pak dávka zvyšuje na 3 × 2 cps po 267 mg/den a od 16. dne pak užívají 3 × 3 cps po 267 mg/den. Pacienti, kteří kdykoli v průběhu léčby přeruší na více než dva týdny, začínají opět iniciační fází léčby. Pacienti, kteří trpí výraznými nežádoucími gastrointestinálními účinky (viz níže), mohou mít dávku pirfenidonu redukovánou na nejvyšší tolerovanou (kupříkladu 3 × 2 nebo pouze 3 × 1 cps po 267 mg/den). Také v případě fotosenzitivní reakce či významné elevace hodnot jaterních testů je zpravidla nutná přechodná redukce dávky léku, či úplné přerušení léčby. **Každý pacient musí být při zahájení léčby seznámen s fototoxicitou léku a s nutností soustavné ochrany proti slunečnímu záření** (celoročně krémy s vysokým ochranným faktorem, tzv. sun-blockery a krytí částí těla exponovaných slunečnímu záření oděvem a pokrývkou hlavy). Pirfenidon je metabolizován převážně cestou CYP1A2. Vzhledem k tomu současné podávání látek a léků omezujících či blokujících tento enzym ovlivňuje výrazně metabolismus pirfenidonu. Je proto potřeba zjistit, zda pacient neužívá tyto léky (fluvoxamin, enoxacin, ciprofloxacin, amiodaron, propafenon), a v případě, že ano, je nutné je buď vysadit (fluvoxamin), nebo redukovat dávku pirfenidonu. **Tabákový kouř** je naopak induktorem CYP1A2, a tak ovlivňuje významně farmakokinetiku a tím biologickou dostupnost (expozici) pirfenidonu, a to až o 50 %, a proto by pacienti neměli kouřit. Navíc nekouření je samo o sobě jednou z podmínek úhrady pirfenidonu v ČR. Významným induktorem CYP1A2 je též jedno z nejúčinnějších antituberkulotik – *rifampicin*. Současnému podávání pirfenidonu a *rifampicinu* bychom se proto měli pokud možno vyhnout. **Inhibitory protonové pumpy** (jmenovitě omeprazol) jsou také slabými induktory CYP1A2. Vzhledem k tomu, že u pacientů s IPF podáváme tyto přípravky jako prevenci alveolárních poranění na podkladě asymptomatického refluxu, hrozí snížení biologické dostupnosti současně podávaného pirfenidonu. Výhodněji se v tomto případě jeví podávání esomeprazolu, který indukuje CYP1A2 podstatně méně.

Nintedanib

Od 15. 1. 2015 je registrován v EU nintedanib, který doposud byl v ČR dostupný pro pacienty s IPF v časném přístupu, nyní by měl být až do stanovení ceny a úhrady dostupný na vyžádanou mimořádnou úhradu po souhlasu pacientovy pojišťovny v některých omezených indikacích

(intolerance pirfenidonu, pacient nesplňuje indikační omezení pro léčbu pirfenidonem, tj. má VC vyšší než 80 %, případně TL_{CO} v rozmezí 30–35 % náležitých hodnot). Nintedanib je tyrosinkinázový trikinázový inhibitor (blokádá VEGFR, PDGFR a FGFR), který v dávce 150 mg 2krát denně podávaný perorálně také prokazatelně snižuje pokles plicních funkcí [15]. Obvykle je pacienty dobře tolerován, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří průjemy, které se obvykle daří zvládnout podáváním loperamidu a případně redukcí dávky léku na 2 × 100 mg, a elevace jaterních testů, kdy též většinou pomůže přechodné snížení dávky léku.

Podpůrná farmakoterapie

U pacientů s IPF obvykle podáváme ještě **N-acetylcystein** (NAC) v dávce 600 mg 3krát denně, i když nebyl prokázán jeho vliv na zabránění poklesu plicních funkcí, a to pro jeho antioxidační efekt, s cílem předcházet dalšímu poškození alveolárního epitelu oxidačními ději a tím bránit tzv. akutním exacerbacím. Od 1. 6. 2013 je tento lék v ČR hrazen pro pacienty s IPF z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Z důvodu prevence akutní exacerbace IPF podáváme všem pacientům také **inhibitory protonové pumpy** (nejlépe esomeprazol, viz výše) v běžných denních dávkách, neboť bezpříznakový extraesofageální reflux může být také příčinou nových alveolárních lézí, a proto i spouštěčem akutních exacerbací.

Dušnost u pacientů v terminálních stadiích IPF obvykle tlumíme **opiáty**, a to většinou v náplastových formách s kontinuálním uvolňováním.

V případě pokročilého onemocnění s hypoxemií indikujeme pacientům, kteří splní kritéria České pneumologické a fteologické společnosti, **dlouhodobou domácí oxygenoterapii**, a to buď koncentrátorem kyslíku, nebo kyslíkem kapalným, který je indikován pro pacienty vyžadující vysoké průtoky kyslíku a pro pacienty mobilní, kdy umožňuje rehabilitaci i pohyb mimo domácí prostředí s předplněnou lahví kapalného kyslíku.

Operační léčba – transplantace plic

Pro přísně selektované pacienty je vhodná **transplantace plic**, a to nově, pokud je to možné bilaterální, vzácně blokovaná transplantace srdce a plic. *Kritérii pro posláni pacienta s IPD do transplantačního centra jsou nově dle ISHLT: histopatologický a/nebo radiologický obraz UIP, FVC < 80 % NH, TL_{CO} < 40 % NH, dušnost*

nebo funkční limitace, potřeba kyslíku ať už v klidu nebo pouze při zátěži. *Indikací k zařazení na čekací listinu transplantace plic jsou: pokles FVC o 10 % a více, pokles TL_{CO} o 15 % a více* za 6 měsíců sledování, *SaO₂ pod 88 %, 6MWD pod 250 m, případně její zhoršení o 50 m* za 6 měsíců, *plicní arteriální hypertenze* dle pravostranné srdeční katetrizace nebo echokardiografie, *hospitalizace* z důvodu zhoršení respirace, pneumothoraxu nebo akutní exacerbace (16).

Pomocné nefarmakologické metody léčby

Rehabilitace

Jednou z možností, jak zlepšit kvalitu života pacienta, je zlepšení jeho funkční výkonnosti a zmírnění dušnosti. Rehabilitace musí být v případě IPF komplexní, zahrnující **učení, poradu a behaviorální techniky** ke zlepšení sebeobsluhy, dále redukci symptomů a optimalizaci funkční kapacity (17, 18).

Umělá plicní ventilace

Při progresi onemocnění, nebo jeho akutní exacerbaci se zhoršením oxygenace se u pacientů s IPF nekloníme k umělé plicní ventilaci, neboť pro pacienty většinou není žádným přínosem, dochází k při ní k ještě rozsáhlejšímu poškození plicní tkáně typu difuzního alveolárního poškození (DAD) s klinickým obrazem ARDS a obvykle nevyhnutelným úmrtím pacienta. Umělou plicní ventilaci bychom tedy zvažovali pouze u těch pacientů, kteří jsou již zařazení na čekací listinu transplantace plic, a mají tedy alespoň nějakou šanci se darované plíce dočkat.

Nové metody léčby, klinické studie

V současné době probíhají další **klinické studie** zkoušející léky, které by měly přímo zasahovat do dalších patogenetických pochodů IPF. Pacienti s IPF, obzvláště ty, kteří nesplní kritéria pro léčbu pirfenidonem a nedosáhnou na mimořádnou úhradu nintedanibu, je vhodné pokud možno do těchto studií zařazovat. Ze zkoušených potenciálních nových léků pro léčbu IPF je vhodné zmínit: monoklonální protilátka proti IL-13 lebrizumab, inhibitor molekuly lysyl oxidase-like anti LOXL-2-simtuzumab (19).

Monitorace klinického průběhu onemocnění a sledování efektu léčby

K monitorování klinického průběhu je doporučováno **vyšetření plicních funkcí**, ostatní

vyšetřovací modalita nejsou doporučeny. Jako **progrese onemocnění** je definován pokles FVC o 10 % absolutních hodnot a pokles TL_{CO} o 15 % absolutních hodnot. Interval sledování je doporučen 3–6měsíční. Kontroly v uvedeném rozmezí jsou nepodkročitelným minimem zvláště pro pacienty léčené pirfenidonem, kde je efektivita léčby pojišťovny sledována a v případě nesplnění podmínek efektivity lék přestává být hrazen.

Organizace péče o pacienty s IPF

Každý pacient s podezřením na IPF by měl být poslán k přehledu do Center pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů, jejichž seznam je vyvešen na www.pneumologie.cz. Zde je nemocný komplexně přehledován, a pokud je stanovena diagnóza IPF, pak je v případě splnění indikačních kritérií zahájena léčba pirfenidonem, pacientovi je nastavena i ostatní podpůrná a antiexacerbační léčba a stanoven plán rehabilitace. Někteří pacienti (obvykle ti, kteří nesplňují kritéria pro léčbu pirfenidonem nebo jej netolerují) buď mají zažádáno o mimořádnou úhradu nintedanibu, nebo jsou po dohodě zařazováni do klinických studií s novými léky, které v daném centru probíhají. Vždy je zvažována i indikace transplantace plic a vhodní kandidáti jsou dále vyšetřováni a posíláni k zařazení na čekací listinu transplantace do FN Motol.

Závěr

IPF se stala od roku 2011 léčitelnou nemocí. Česká republika je jedna z mála zemí střední a východní Evropy, která má naštěstí standardní přístup ke kauzálním lékům IPF, pirfenidonu a nintedanibu. Je to dáno hlavně několikaletým úsilím lékařů ze Sekce pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů ČPFS, kteří se o tyto pacienty starají. Zcela zásadní pro osud pacientů s IPF je ale časná diagnóza, a časnost diagnózy je většinou v rukou praktických lékařů, internistů a ambulantních pneumologů, ke kterým pacient s dušností, jako prvním příznakem IPF, většinou přichází. Je proto potřebné, aby v případě progredující dušnosti u pacienta středního a staršího věku bylo myšleno i na IPF, nejen na kardiální příčinu dušnosti a chronickou obstrukční plicní nemoc.

Literatura

1. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic Pulmonary fibrosis: Evidence – based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*; 2011; 183: 788–824.

- Wells AU, Behr J, Costabel U, et al. Triple therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: an alarming press release. *Eur Respir J* 2012; 39: 805–806.
- Strieter RM, Mehrad B. New mechanisms of pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 1364–1370.
- Loomis-King H, Flaherty KR, Moore BB. Pathogenesis, current treatments and future directions for idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 3: 377–385.
- Borensztajn K, Crestani B, Kolb M. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers-insights from the bench side. *Respiration* 2013; 6: 441–452.
- Vasakova M, Striz I, Slavceva A, et al. Th1/Th2 cytokine gene polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tissue Antigens* 2006; 3: 229–232.
- Maier TM. Idiopathic pulmonary fibrosis: pathobiology of novel approaches to treatment. *Clin Chest Med* 2012; 33: 69–83.
- Lota HK, Wells AU. The evolving pharmacotherapy of pulmonary fibrosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(1): 79–89. doi: 10.1517/14656566.2013.758250.
- Pandit KV, Milosevic J, Kaminski N. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis. *Transl Res*. 2011; 157(4): 191–199. doi: 10.1016/j.trsl.2011.01.012. Epub 2011 Feb 4.
- Toonkel RL, Hare JM, Matthey MA, Glassberg MK. Mesenchymal Stem cells and idiopathic pulmonary fibrosis: Potential for clinical testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2013.
- Flaherty KR, King TE, Raghu G, et al. Idiopathic interstitial pneumonia. What is the effect of a multidisciplinary approach to diagnosis? *Am J Respir Crit Care Med*, 2004; 170: 904–910.
- Fishbein MC. Diagnosis: to biopsy or not to biopsy: assessing the role of surgical lung biopsy in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: S20S–S25S.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. CAPACITY Study Group. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9779): 1760–1769.
- King TE Jr, Bradford WB, Catsro-Bernardini S, et al. ASCEND Study Group. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 22: 2083–2092.
- Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, et al. INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 22: 2071–2082.
- Weill D, Benden C, Corris PA, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 – an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1–15.
- Vašáková M, a kol. Moderní farmakoterapie v pneumologii. Praha, Maxdorf, 2013: 236–243.
- Swigris JJ, Brown KK, Make BJ, et al. Pulmonary rehabilitation in idiopathic pulmonary fibrosis: A call for continued investigation. *Resp Med* 2008; 102: 1675–1680.
- Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nature Medicine* 2010; 16: 1009–1017, doi: 10.1038/nm.2208.

Článek přijat redakcí: 3. 4. 2015

Článek přijat k publikaci: 15. 4. 2015

doc. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK
Thomayerova nemocnice Praha
Videňská 800, 140 59 Praha 4
martina.vasakova@ftn.cz