

# Idiopatická plicní fibróza – doporučený postup pro diagnózu, léčbu a sledování

## Sekce intersticiálních plicních procesů České pneumologické a ftizeologické společnosti

Autoři doporučeného postupu: Martina Vašáková, Martina Šterclová

**Úvod.** Idiopatická plicní fibróza (IPF) patří mezi nejobtížněji léčitelné a zároveň prognosticky nejzávažnější plicní nemoci. Vzhledem ke značným změnám v diagnostických a léčebných doporučeních od roku 2011 jsme považovali za vhodné vytvořit přehledný doporučený postup ČPFPS pro lékaře v ČR. Při tvorbě doporučeného postupu jsme vycházeli především z doporučených postupů Britské hrudní společnosti (Wells AU et al, 2008) a z oficiálního prohlášení Americké hrudní, Evropské respirační, Japonské respirační a Latinskoamerické hrudní společnosti z roku 2011 (Raghu et al, 2011). Navíc jsme doporučený postup ještě upravili na základě výsledků některých nových studií, které pozměnily zásadně léčebná doporučení (Wells AU et al 2012, Noth et al 2012).

**Definice.** Současná definice IPF popisuje jako specifickou formu *chronické progredující fibrotizující intersticiální pneumonie nejasné etiologie*, objevující se primárně u dospělých jedinců, postihující pouze plíce a spojené s histopatologickým a /nebo radiologickým obrazem obvyklé intersticiální pneumonie (UIP). Diagnóza IPF vyžaduje vyloučení jiných forem intersticiálních pneumonií, zvláště ostatní idiopatické intersticiální pneumonie (IIP), systémové nemoci pojiva a intersticiální plicní procesy (IPP) spojené s expozicí vlivům prostředí.

**Epidemiologie.** *Incidence* IPF je odhadována mezi 6,8 a 16,3/100.000 (USA). *Prevalence* této nemoci je celosvětově udávána v rozmezí 2- 29/100.000, předpoklad prevalence vycházející údajů databáze zdravotního pojištění v USA je však ještě vyšší (14-42,7/100.000). V ČR proběhlé epidemiologické studie (Kolek, Homolka) odhadují incidenci IPF maximálně na 1/100.000. IPF nemá dle provedených výzkumů žádnou jednoznačnou geografickou, sociální a rasovou distribuci. Incidence IPF se zvyšuje s věkem, většinou pacientů je *nad 50 let*. Nemoc postihuje více *muže* než ženy. Obvykle se vyskytuje sporadicky, familiární případy jsou vzácné (5%). Nejpravděpodobnější formou přenosu je autosomálně dominantní forma s rozdílnou penetrací.

Doposud byla objevena **řada faktorů zevního prostředí** majících možný vliv na vznik a vývoj IPF. Jako rizikové faktory byly popsány *kouření cigaret, expozice prachům obsahujícím ocel, mosaz, olovo, částice prachu při řezání či leštění kamenů a expozice organickým živočišným a rostlinným antigenům a také prachu z borovicového dřeva*. Otázkou je, do jaké míry se autorům těchto epidemiologických studií dařilo identifikovat, zda se jednalo skutečně o IPF či o obraz exogenní alergické alveolity či pneumokoniózy. Na patogenezi IPF má potenciální vliv také řada *virových patogenů*. U pacientů s IPF byla zjištěna vyšší incidence EBV, chřipkového viru, CMV, viru hepatitidy C a HHV- 7,8. Další mikroorganismy, které by se mohly účastnit v patogenezi IPF, jsou virus parainfluenzy, Human imunodeficiency virus-1 (HIV-1), virus spalniček, Herpesvirus 6 a Mycoplasma spp. Několik studií vyjádřilo podezření i na roli **gastroesofageálního refluxu (GER)** v patogenezi IPF.

**Klinický obraz. Diagnóza IPF** by měla být zvažována u dospělých jedinců s jinak nevysvětlitelnou *chronickou námahovou dušností*, snadnou unavitelností, kašlem a v pozdějších fázích při nastupující hypoxémii i cyanózou. I když je pro IPF typický pozvolný a plíživý nástup dušnosti a její pozvolná progresse, u některých pacientů se vyskytnou epizody tzv. *akutní exacerbace IPF* charakterizované náhlým výrazným zhoršením dušnosti. IPF má obvykle nevyhnutelně progredující průběh navzdory jakékoli léčbě a střední přežití pacientů není delší než 2,5-3 roky.

**Fyzikální nález.** U 75% pacientů se vyskytnou fenotypové projevy, jako jsou *paličkovité prsty s nehty tvaru hodinového sklíčka a poslechový fenomén krepitu* slyšitelný nad plicními bazemi.

### **Vyšetření.**

**Funkční vyšetření plic.** Typickou funkční poruchou je u pacientů s IPF *restrikční ventilační porucha (RVP) s poruchou difúzní kapacity (transfer faktoru) a snížením plicní poddajnosti*. Reziduální objem (RV) je u IPF obvykle zachován a poměr RV/TLC je často zvýšen. Funkce dýchacích cest je u IPP obvykle dobře zachována. Spirometrické hodnoty včetně usilovné vitální kapacity (FVC), usilovné vitální kapacity za 1 vteřinu (FEV1) a jejich poměru jsou typicky normální, nebo je zachován jejich normální poměr i při absolutně redukovaných hodnotách. Vzácně se u pacientů s IPF setkáme i s *obstrukční ventilační poruchou (OVP)*, a to u podskupiny nemocných s kombinací plicní rozedmy a plicní fibrózy. Difúzní kapacita je významně snížena, a to ve větší míře než by odpovídalo redukci TLC. Pro IPF je typické výrazné zhoršení dušnosti již při submaximální zátěži a je snížena vrcholová spotřeba kyslíku a ventilační rezerva.

Nedílnou součástí je i **vyšetření krevních plynů**, kdy je u pacientů s IPF v úvodu onemocnění patrný pokles saturace krve kyslíkem (SaO<sub>2</sub>) a parciálního tlaku kyslíku (paO<sub>2</sub>) v tepenné krvi pouze při zátěži a teprve s progresí onemocnění dochází i ke klidové hypoxémii. Na základě hodnot krevních plynů je pak zvažováno u pacientů s IPF přidělení suplementární léčby kyslíkem, a to buď cestou koncentrátoru kyslíku nebo kapalného kyslíku. Dobrou informaci o funkčním stavu pacienta nám dá šestiminutový test chůze (6-MWT), který je také nedílnou součástí vyšetření pro případnou indikaci přidělení kapalného kyslíku.

### **Zobrazovací metody.**

**Skiagram hrudníku.** Základním obrazem na skiagramu hrudníku je *retikulace až retikulonodulace* s cystami 2-20 mm a s obrazem *voštinovité plíce*. Současně dochází i ke zmenšení objemu plic s vyšším uložením bránice. Nicméně skiagram hrudníku nemá dostatečnou rozlišovací schopnost pro diferenciaci změn typický pro IPF, a proto je potřeba provést při podezření na IPF vždy **CT s vysokou rozlišovací schopností (HRCT) hrudníku. HRCT hrudníku** je základní složkou diagnostického procesu IPF. UIP je v obraze HRCT charakterizována přítomností *retikulárních opacit, obvykle spojených s trakčními bronchiektasiemi, častý je obraz voštiny*. Opacity mléčného skla jsou obvyklé, ale většinou menšího rozsahu než retikulace. Distribuce UIP na HRCT je charakteristicky bazální a periferní. Mediastinální adenopatie může být přítomna, ale většinou s maximální velikostí uzlin do 1,5 cm v příčném průměru. Pozitivní prediktivní hodnota HRCT pro UIP je 90- 100%. Soubor výše zvedených znaků typických pro HRCT obraz IPF- UIP je označován jako **HRCT UIP vzorec. (Tabulka 1)**

**Tabulka 1. HRCT kritéria pro vzorec UIP**

<b>Typický vzorec UIP (všechna 4 kritéria)</b>	<b>Možná UIP (všechna 3 kritéria)</b>	<b>Obraz neodpovídá UIP (jakékoli ze 7 kritérií)</b>
Maximum změn subpleurálně a basálně	Maximum změn subpleurálně a basálně	Maximum změn v horních a středních polích
Retikulace	Retikulace	Převaha změn peribronchovaskulárně
Voština s nebo bez bronchiektazií	Nepřítomnost změn neodpovídajících UIP ( viz 3. sloupec)	Rozsáhlé opacity mléčného skla (převažují nad retikulárními)
Nepřítomnost změn neodpovídajících UIP (viz 3. sloupec)		Rozsáhlá mikronodulace (bilaterálně s převahou v horních polích)
		Diskrétní cysty (mnohočetné, bilaterální, mimo oblast voštiny)
		Difúzní obraz mozaikovitě perfuse a air-trapping ( bilaterálně, ve 3 nebo více lalocích)
		Konsolidace v bronchopulmonálních segmentech (lalocích)

**Bronchoskopie. Bronchoalveolární laváž (BAL)** je cenným pomocným *diferenciálně diagnostickým nástrojem*. Pro IPF je typické zmnožení granulocytů obvykle s malou příměsí eozinofilů v tekutině získané BAL (BALTe), lymfocyty bývají zvýšeny minimálně.

**Transbronchiální biopsie** není pro diagnostiku IPF obvykle přínosná, *diferenciálně diagnosticky* však může odlišit jiné příčiny IPP (sarkoidóza). Výtěžnější novou bronchoskopickou biopsií je transbronchiální kryobiopsie, kde velikost vzorečků dosahuje obvykle 6 mm v průměru a jsou již pro diagnózu výtěžnější.

**Plicní chirurgickou biopsií** (obvykle cestou videothorakoskopickou- VATS) zvažujeme u každého pacienta individuálně, i s ohledem na celkový stav pacienta a jeho plicní funkce. Je stran histopatologické diagnostiky nejvýtěžnější, avšak riziko morbidity a mortality tohoto výkonu je výrazně zvýšené u pacientů nad 65 let a s hodnotou transfer faktoru pod 35%. *Je třeba zdůraznit, pokud jsou vyloučeny jiné příčiny intersticiálních plicních procesů a HRCT obraz je charakteru UIP, pak není nutné chirurgickou plicní biopsií u pacienta indikovat.*

**Histopatologické vyšetření.** Mikromorfologickým korelátem IPF je UIP. Hlavním histopatologickým znakem UIP je *časově heterogenní vzhled*. Oblasti postižené chronickým intersticiálním zánětlivým procesem a fibrózou, v níž jsou přítomná fibroblastická ložiska, se střídají s částmi relativně normálního nepostiženého plicního parenchymu. Plicní tkáň je prostoupena poměrně dobře formovanou fibrózou, která je tvořená jen velmi málo buněčným, hyalinně transformovaným *hustým kolagenním pojivem*. Bezprostředně na tuto starou fibrotizaci však navazují části *granulační tkáně s nakupením fibroblastů s myxoidním stromatem*. Fibroblastická ložiska reprezentují nejspíše cílová místa opakovaných postižení plicního parenchymu. Změny predilekčně postihují subpleurální oblasti a paraseptální parenchym (**Tabulka 2**)

**Tabulka 2. Histopatologická kritéria UIP**

Typický UIP vzorec (všechna 4 kritéria)	Pravděpodobný UIP vzorec	Možný UIP vzorec (všechna 3 kritéria)	Nejedná se o UIP (jakékoli ze 6 kritérií)
Významná fibróza, distorze plicní architektiky +/- voštiny se subpleurální a paraseptální distribucí	Významná fibróza, distorze plicní architektiky +/- voštiny	Nepravidelné nebo difusní postižení plicní tkáně fibrózou +/- intersticiálním zánětem	Hyalinní blanky <sup>1</sup>
Nepravidelná distribuce fibrotických změn	Absence nepravidelné distribuce nebo fibroblastických fokusů, ale ne obou zároveň	Absence jiných kritérií UIP (viz 1. sloupec)	Organizující (se) pneumonie <sup>2</sup>
Fibroblastické fokusy	Nepřítomnost změn svědčících pro jinou diagnózu (viz 4. sloupec)	Nepřítomnost změn svědčících pro jinou diagnózu (viz 4. sloupec)	Granulomy <sup>2</sup>

Nepřítomnost změn svědčících pro jinou diagnózu (viz 4. sloupec)	Pouze voština		Značné intersticiální zánětlivé změny mimo voštinovité změny
			Dominující peribronchiální změny
			Jiné změny svědčící pro alternativní diagnózu

1- Může být přítomno v případě akutní exacerbace IPF

2- Ojedinelý granulom a mírná komponenta organizující (se) pneumonie může být vzácně přítomna i v případě UIP

### **Vyloučení jiných příčin IPP**

Důležitá pro vyloučení jiných příčin IPP je hlavně dobře odebraná **anamnéza**, rodinná i osobní, s *anamnézou expozice* domácí i profesní (organické i anorganické antigeny). Důležité je i užívání léků a podstoupení léčebných zákroků (ozáření). Seznam léků, které by mohly vyvolat intersticiální plicní proces je možné nalézt na [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com). Anamnézu a vyšetření zaměřujeme též na možnou *přítomnost známek systémových nemocí pojiva*, jako je kupříkladu artritida, Raynaudův fenomén, kožní změny, abnormální motilita jícnu a projevy sicca syndromu. Musíme mít na paměti i to, že se příznaky systémového onemocnění pojiva mohou objevit i v průběhu onemocnění, UIP v tomto případě může být první manifestací a až později se může SNP vyvinout do plného klinického obrazu.

**Laboratorně** nám systémové onemocnění pojiva pomůže vyloučit vyšetření imunologické s důrazem na *autoprotilátky* (revmatoidní faktor, protilátky proti citrulinovaným peptidům, antinukleární protilátky, ev. antisyntetázové protilátky, kreatin kináza, SS-A, SS-B, PM/Scl-75, PM/Scl-100).

### **Diagnostická kritéria IPF.**

1. Vyloučení jiných příčin intersticiálních plicních procesů ( domácí a profesní expozice, systémové nemoci pojiva, léková toxicita)
2. Přítomnost HRCT vzorce UIP u pacientů bez plicní biopsie (Tabulka 1)
3. Specifické kombinace HRCT a histopatologického (chirurgická plicní biopsie) UIP vzorce u pacientů s plicní biopsií (**Tabulka 3**)

**Tabulka 3. Kombinace HRCT obrazu a histopatologického obrazu v chirurgické plicní biopsii**

HRCT obraz	Histopatologický obraz	Diagnóza IPF
UIP	UIP	ANO
	Pravděpodobná UIP	
	Možná UIP	

	Neklasifikovatelná fibróza	
	Nejedná se o UIP	NE
Možná UIP	UIP	ANO
	Pravděpodobná UIP	
	Možná UIP	Pravděpodobná
	Neklasifikovatelná fibróza	
	Nejedná se o UIP	NE
Nedopovídá UIP	UIP	Možná
	Pravděpodobná UIP	NE
	Možná UIP	
	Neklasifikovatelná fibróza	
	Nejedná se o UIP	

Někdy nemusí být diagnóza zcela jednoznačná a může být kupříkladu v plicních biopsiích z rozdílných plicních laloků nalezen obraz UIP v jednom laloku a fibrotické nespecifické intersticiální pneumonie (NSIP) v druhém laloku. V tomto případě se jedná o **diskordantní UIP**, na rozdíl od **konkordantní UIP**, kde všechny vzorky odpovídají UIP. Klinický obraz i průběh jsou u obou těchto variant stejné. V případě nejasných nálezů je nutná multidisciplinární diskuze (klinik-radiolog-histopatolog).

### **Přirozený průběh IPF.**

Pro IPF je typický progresivní pokles plicních funkcí, který vede k respiračnímu selhání a smrti. Střední přežití pacientů je 2-3 roky. Většina pacientů vykazuje **pozvolný pokles plicních funkcí**, někteří pacienti jsou **dlouhodobě stabilní** (zvláště pacienti ve starším věku, nad 75 let) a někteří mají **rychlý pokles funkcí**.

Můžeme se setkat i s epizodami akutního zhoršení, s tzv. **akutními exacerbacemi IPF** u některých pacientů (5-10%). Pro akutní exacerbaci platí následující **diagnostická kritéria**: nevysvětlitelné zhoršení dušnosti poslední měsíc, nově hypoxémie nebo zhoršení stávající hypoxémie, nové infiltráty v radiologickém obraze a nepřítomnost známek infekce, plicní embolie, pneumothoraxu nebo srdečního selhání. Histopatologicky je akutní exacerbace charakterizována obrazem difusního alveolárního poškození (DAD), nebo organizující (se) pneumonie (OP).

**Mortalita** IPF je vysoká a kupříkladu v USA dosahuje 61,2 úmrtí /1.000.000 obyvatel u mužů a 54,5/1.000.000 u žen. Příčinou smrti je nejčastěji progresse IPF (60%), z dalších příčin je pak zaznamenána nemoc koronárních tepen, plicní embolie a rakovina plic.

### **Staging a prognóza.**

Rozsah nemoci a závažnost funkčního postižení v době diagnózy je mezi jednotlivými pacienty s IPF značně variabilní. Je to dáno jednak odlišným stupněm vnímání obtíží u jednotlivých nemocných a pak také stupněm povědomí lékařské veřejnosti o této nemoci.

Stran prognózy je nutné *identifikovat pacienty s vysokým rizikem úmrtí v následujících dvou letech*, aby mohlo být u těchto nemocných včas zvaženo zařazení na čekací listinu transplantace plic. (*Tabulka 4*)

**Tabulka 4. Parametry určující zvýšené riziko úmrtí u pacientů s IPF**

Faktory v době diagnózy
- stupeň dušnosti
- transfer faktor $\leq 40\%$ pred.
- desaturace $\leq 88\%$ v průběhu 6MWT
- rozsah voštiny na HRCT
- plicní hypertenze
Longitudinální faktory
- zhoršení dušnosti
- snížení FVC o $\geq 10\%$ absolutních hodnot
- snížení transfer faktoru o $\geq 15\%$ absolutních hodnot
- zhoršení fibrózy na HRCT

6MWT- šestiminutový test chůze

FVC- usilovná vitální kapacita

### **Biomarkery v séru a BALTe**

Zatím neexistuje dostatek údajů pro užitečnost biomarkerů v klinickém sledování IPF, nicméně některá pracoviště již biomarkery používají, hlavně pro předpověď prognózy pacienta a monitoraci rizika vzniku akutního zhoršení. *Krebs von den Lungen-6 (KL-6)* patří mezi muciny je produkován regenerujícími pneumocyty II. typu a je zvýšen v séru aBALTe u pacientů s IPF. Jeho hodnota koreluje s mortalitou pacientů s IPF. Také sérové hladiny *surfaktantových proteinů A a C (SP-A,C)*, *chemokin CCL- 18*, *mozkový natriuretický peptid (BNP)* a *matrix metaloproteináza 7 (MMP-7)* mají prediktivní hodnotu pro přežití u těchto pacientů. Z buněčných parametrů jsou *cirkulující fibrocyty* v periferní krvi negativním prognostickým faktorem pro krátkodobé přežití u pacientů s IPF. Nicméně rutinně tyto markery obvykle vyšetřována nejsou.

### **Léčba.**

**Farmakologická léčba:** U pacientů s IPF *nebyl shledán profit z léčby systémovými kortikoidy, ať už samotnými nebo v kombinaci s imunosupresivy*. Pouze byl předpokládán efekt *trojkombinace perorálních kortikoidů, azathioprinu a N-acetylcysteinu (NAC)* na zpomalení poklesu plicních funkcí na základě studie IFIGENIA. V roce 2012 však studie PANTHER-

IPF nepotvrdila tuto hypotézu a dokonce větev studie s léčbou výše uvedenou trojkombinací byla pozastavena pro signifikantně vyšší mortalitu a absenci jiného profitu oproti větví s NAC samotným a s placebem. Proto již tato *trojkombinace není u pacientů s IPF nadále doporučena*. V přechodném období, u pacientů, kteří již mají tuto léčbu nasazenu a případně z ní mají i klinický profit, je doporučeno probrat s pacienty negativní výsledky studie PANTHER-IPF a domluvit se s nimi, zda si přejí léčbu ponechat, či zda bude postupně vysazována. *Nově však není doporučeno tuto léčbu trojkombinací zavádět*. Taktéž nebyl prokázán zprvu předpokládaný pozitivní vliv *antikoagulancií* (warfarin u IPF).

Základem léčby IPF je **antifibrotická léčba**. V ČR je dostupný a hrazený z prostředků zdravotního pojištění lék *pirfenidon* (InterMune, Roche), který pravděpodobně inhubuje fibroproliferaci ovlivněním exprese transformujícího růstového faktoru beta. Ve studiích prokázal efektivitu ve smyslu snížení rychlosti poklesu plicních funkcí a mortality u pacientů IPF. Hrazen je u pacientů s mírnou až středně těžkou IPF, *a to v dávce 2403 mg denně (3x3 cps)*. Lék je vázán na Centra pro diagnostiku a léčbu IPP.

Alternativním antifibrotickým lékem je pak trikinázový inhibitor *nintedanib* (Ofev, Boehringer-Ingelheim), který však zatím v ČR nemá stanovenou úhradu a je možné jej zvážit u pacientů netolerujících Esbriet, případně nesplňujících kritéria pro Esbriet (VC vyšší než 80% NH, případně transfer faktor v rozmezí 30- 35% NH), nebo na Esbrietu progredujících. Je nutné však v tomto případě žádat pojišťovnu o mimořádnou úhradu.

Dále zvažujeme nasazení *N-acetylcysteinu (NAC)* v *dávce 1800 mg denně (3x1 cps)*, jelikož NAC by měl do jisté míry bránit novým alveolárním lézím svým *antioxidačním působením*.  
**Nefarmakologická léčba.**

**Dlouhodobá domácí oxygenoterapie** je doporučena pro všechny pacienty s IPF s klidovou hypoxémií.

**Transplantace plic** je vhodná pro vybrané pacienty s IPF. Pětileté přežití po transplantaci plic u pacientů s IPF je odhadováno na 50- 56%. Transplantace plic u adekvátně indikovaných pacientů s IPF *snižuje významně riziko úmrtí v pátém roce po transplantaci*. Navíc pacienti s IPF mají lepší dlouhodobé přežití po transplantaci plic než ti transplantovaní pro jinou diagnózu. Vzhledem k mediánu přežití pacientů s IPF 2,5- 3 roky zvažujeme obvykle transplantaci plic již v době diagnózy. Pokud se nerozhodneme k indikaci již v době diagnózy, pak zvažujeme transplantační řešení u pacientů s IPF při poklesu plicních funkcí pod kritické hodnoty. Pro *IPF* by měl být signálem pro zařazení pokles totální plicní kapacity (TLC) pod 50 % náležitých hodnot, vitální kapacity (VC) pod 50 % náležitých hodnot,



transfer faktoru pod 30 % náležitých hodnot a PaO<sub>2</sub> pod 6 kPa.

**Umělá plicní ventilace (UPV).** Pacienti s IPF by při respiračním selhání způsobeném IPF neměli být paušálně invazivně uměle ventilováni, ale tento způsob léčby může být vhodný pro některé selektované jedince. Mortalita při umělé plicní ventilaci u pacientů s IPF je 96%.

Většinou pouze ti pacienti, kteří mohou být transplantováni z ventilátoru, mají z UPV profit. V praxi to znamená, že by invazivní UPV měla být indikována pro zhoršení IPF s respiračním selháním pouze v případě nemocných, kteří jsou již zařazeni na čekací listině transplantace plic, nebo u kterých existuje šance, že se podaří je urgentně zařadit k transplantaci plic. I tak je pravděpodobnost úspěšné transplantace a tudíž přežití těchto pacientů velmi malá.

**Rehabilitace.** Pacienti s IPF by měli být indikováni k plicní rehabilitaci ve většině případů. Je to jedna z možností jak zlepšit kvalitu života pacienta je zlepšení pacientovy funkční výkonnosti a zmírnění dušnosti. Rehabilitace musí být v případě IPF komplexní, zahrnující učení, poradu a behaviorální techniky ke zlepšení sebeobsluhy, redukci symptomů a optimalizaci funkční kapacity.

**Léčba komplikací a komorbidit.**

**Léčba akutní exacerbace IPF.** Většina pacientů by měla být v době exacerbace léčena systémovými kortikosteroidy. (podrobněji viz standard akutní exacerbace IPF v sekci Intenzivní péče v pneumologii ČPFS)

**Léčba plicní hypertenze.** U pacientů s IPF by plicní hypertenze neměla být paušálně léčena, nicméně u některých je vhodné tuto léčbu zvážit. Jedná se hlavně o pacienty s dysproporční plicní hypertenzí, která svou závažností neodpovídá rozsahu plicního postižení při IPF. Základním screeningem plicní hypertenze u IPF je *echokardiografie*. Podezření na plicní hypertenzi však může vzejít již z *funkčního vyšetření plic* (poměr VC%NH/TL<sub>CO</sub>%NH > 1,8- vysoká pravděpodobnost postižení plicní cirkulace), případně z vyšetření *spiroergometrie* a *laboratorního vyšetření* (mozkový natriuretický peptid- BNP). Definitivně pak stanoví plicní arteriální hypertenzi *pravostranná srdeční katetrizace*.

**Léčba asymptomatického gastroesofageálního refluxu (GER).** Abnormální GER je u pacientů s IPF častý a u více než poloviny pacientů je asymptomatický. Vzhledem k tomu, že reflux s opakovanými aspiracemi může přispívat k zánětu a fibrotizaci plicní tkáně, **měl by být léčen u většiny pacientů s IPF** (inhibitory protonové pumpy v běžných dávkách).

**Paliativní péče** spočívá v tlumení obtěžujících symptomů. Pro tlumení kašle lze použít antitussika opoidní řady (codein, morphin). Opioidy indikujeme u těžké dušnosti.

**Pacientům s IPF by měla být nabídnuta účast v klinických studiích s novými léčebnými modalitami.**

**Monitorace klinického průběhu onemocnění a sledování efektu léčby.** K monitorování klinického průběhu je doporučováno sledování symptomů, vyšetření plicních funkcí a sledování progresu fibrózy na HRCT. Jako progresu onemocnění je označován *pokles FVC o 10% absolutních hodnot a pokles transfer faktoru o 15% absolutních hodnot.*

**Interval sledování** je doporučen 3-6měsíční, spočívá ve *funkčním* (spirometrie, transfer faktor, krevní plyny) a *klinickém vyšetření pacienta*, HRCT hrudníku není třeba zhotovovat při každé z těchto kontrol, pokud nedojde k významné změně klinického obrazu a funkčních parametrů. Pokud máme však podezření na tzv. akutní exacerbaci IPF, je provedení HRCT hrudníku na prvním místě.

#### **Použitá a doporučená literatura:**

1. Du Bois, RM. *Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(2):129-40.
2. 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: 520S–525S.
3. 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.
4. Noth I., Anstrom KJ, Calvert SB et al. *A placebo- controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med* 2012 May
5. 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
6. Strieter RM, Mehrad B. *New mechanisms of pulmonary fibrosis. Chest* 2009;136:1364-1370
7. 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

8. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338–1347.
9. Wells AU, Hirani N. Interstitial Lung Disease guideline, *Thorax* 2008;63:v1-v58
10. 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
11. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 366;21:1968- 1977