

Idiopatická plicní fibróza – současné léčebné možnosti

Idiopathic pulmonary fibrosis – current therapeutic possibilities

MUDr. Ladislav Lacina

Klinika pneumologie Fakultní nemocnice Na Bulovce a 3. LF UK, Praha

SOUHRN

Idiopatická plicní fibróza je nevléčitelné a smrtelné onemocnění projevující se fibrotickou přestavbou plicního intersticia. Pokroky v pochopení patogeneze nemoci vedly ke zpochybnění terapie kortikosteroidy a imunosupresivy. Výstupy ze studie PANTHER dokonce ukázaly nárůst mortality při kombinované imunosupresi oproti placebo. Proto byly vyvinuty zcela nové léky s antifibrotickým působením. Aktuálně jsou dostupné dva – pirfenidon a nintedanib. Oba mají srovnatelný efekt na redukci poklesu plicních funkcí a na prodloužení doby přežití. Kromě toho lze u vhodně indikovaných nemocných nasadit N-acetylcystein. Závažným terapeutickým problémem je zvládání exacerbací idiopatické plicní fibrózy, kdy se většinou uplatňují pulsy methylprednisolonu.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza, IPF, léčba, antifibrotika, pifenidon, nintedanib

Lacina L. Idiopatická plicní fibróza – současné léčebné možnosti. Farmakoter Revue 2020;5(5):1–5.

SUMMARY

Idiopathic pulmonary fibrosis is incurable and fatal disease manifested by fibrotic remodeling of the lung interstitium. Advances in understanding the pathogenesis of the disease have led to doubts about the corticosteroid and immunosuppressive therapy. The outputs from the PANTHER study even showed an increased mortality from combined immunosuppression compared to placebo. Therefore, completely new drugs with antifibrotic effects have been developed. There are currently two available – pirfenidone and nintedanib. Both have a comparable effect in reducing the decline in lung function and prolonging survival. In addition, N-acetylcysteine can be used in appropriately indicated patients. A serious therapeutic issue is the management of exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. Although controversial, methylprednisolone pulses are usually applied.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, IPF, treatment, antifibrotic agents, pifenidone, nintedanib

Lacina L. Idiopathic pulmonary fibrosis – current therapeutic possibilities. Farmakoter Revue 2020;5(5):1–5.

ÚVOD

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je chronické progredující onemocnění ze skupiny fibrotizujících intersticiálních plicních procesů. Dříve se předpokládalo, že jde o primárně zánětlivé onemocnění s pozdější fibrotickou přestavbou, ale v současnosti na nemoc pohlížíme jako na defekt

v odpovědi alveolárního epitelu na inhační mikrotraumata, který vede k patologické a nadměrné aktivaci plicní pojivové tkáně. Dochází k proliferaci fibroblastů, jejich diferenciaci ve myofibroblasty a k excesivní tvorbě kolagenních vláken.

Spouštěč těchto dějů není znám, zřejmě jde o komplexní multifaktoriální

ní kombinaci genetické podmíněnosti a faktorů vnějšího prostředí.¹

Nicméně za klíčovou patofyziologickou molekulu je v tomto procesu považován transformační růstový faktor TGF- β (transforming growth factor beta), respektive jeho nadměrná aktivace v plicním intersticiu.¹

Výsledkem fibrotické přestavby je snížená poddajnost plicního parenchymu. Plice se smrštuje, což vede k restriktivní ventilaci poruše. Dalším důsledkem je ztlušťování alveolokapilární membrány, což prodlužuje difuzní dráhu pro výměnu plynů, klesá difuzní kapacita plic a výsledkem těchto procesů je progresující respirační insuficience.

Nemocní pociťují plíživě vzrůstající dušnost – zpočátku pouze při výrazné námaze, později často i při námaze minimální, nebo dokonce v klidu. V různé intenzitě bývá přítomen i kašel. Někteří pacienti uvádějí jen zanedbatelnou míru kašle, pro jiné je to ale dominantní příznak, který je trápí více než zadýchávání. V časnějších stádiích nemoci bývá kašel obvykle suchý, později se však v důsledku rozvoje trakčních bronchiektazií se stagnací hlenu často mění na produktivní.

Medián přežití neléčené nemoci se v literatuře udává 2,5–5 let.²

DIAGNOSTIKA

Diagnostika v podstatě stojí na dvou pilířích. Prvním z nich je rentgenologický nebo biotický nález tzv. „obvyklé intersticiální pneumonie“ (usual interstitial pneumonia, UIP). Potřebnou rentgenologickou metodou je výpočetní tomografie s vysokou rozlišovací schopností (high-resolution computed tomography, HRCT). Jsou vypracována kritéria k zařazení nálezu do kategorií: non-UIP, neurčitě pro UIP, pravděpodobná UIP a (plně vyjádřená) UIP.³

Ve stejných kategoriích nález uzavírá při histologickém vyšetření patolog.

Podle současných doporučených postupů platí, že pokud je rentgenologický nález v kategoriích „pravděpodobná UIP“ či „UIP“, pak není třeba plicní biopsii provádět.

Druhým pilířem je pátrání po vyvolávajících faktorech. Je třeba vyloučit faktory hereditární (familiární plicní fibrózu), faktory expoziční (profesní, polékové apod.) a faktory systémové (tj. pátrání po klinických a laboratorních známkách systémových nemocí pojiva). Teprve poté je onemocnění možné prohlásit nikoliv za sekundární, ale za idiopatickou fibrózu.

Tíží IPF lze hodnotit podle počátečního nálezu HRCT a podle jeho vývoje (i když chybí konsenzuální skórovací systém), nicméně praktičtější je hodnotit stav a průběh onemocnění pomocí sledování plicních funkcí, konkrétně parametrů FVC (usilovná vitální kapacita, forced vital capacity) a DLCO (difuzní kapacita plic stanovená pomocí oxidu uhelnatého, diffusing capacity for carbon monoxide).

Léčba

Povahou histopatologických změn (fibróza, voština, trakční bronchiektázie, případně doprovodný emfyzém) je postižení vyvolané IPF ireverzibilní. Dále platí, že nemožnost identifikovat relevantní vyvolávající příčinu znamená, že tuto příčinu není možné ani odstranit. Zatřetí je třeba předpokládat, že onemocnění bude trvale progresovat – nelze očekávat spontánní zastavení nemoci. Jak bylo zmíněno výše, dříve se na IPF nahlíželo jako na primárně neinfekční zánět plicního intersticia s pozdější fibrotickou přestavbou. To souviselo s tím, že IPF se dříve neodlišovala od nespecifické intersticiální pneumonie, která skutečně zánětlivou komponentu má. Až v roce 1998 byla v nové klasifikaci IPF vyčleněna jako samostatná nosologická jednotka.⁴

Přesto přetrvávala obecná léčebná strategie u všech intersticiálních plicních procesů, a to tlumení zánětlivé složky onemocnění kombinací glukokortikoidů a imunosupresiv, přestože postupně narůstaly pochybnosti o efektivitě této léčby.

V roce 2005 byla provedena studie IFIGENIA, která zkoumala přidání antioxidantu N-acetylcysteinu do obvyklé kombinace prednison + azathioprin v léčbě IPF. Prokázala snížení poklesu FVC a DLCO⁵, a proto byla v roce 2009 spuštěna další studie – PANTHER –, která měla podrobněji zhodnotit efekt N-acetylcysteinu (NAC) a která porovnávala tři ramena: trojkombinace prednison + azathioprin + NAC, samotný NAC a placebo.

V roce 2011 ale byla z bezpečnostních důvodů studie ukončena v rameni s trojkombinací, neboť se prokázal výrazný nárůst mortality oproti zbývajícím dvěma ramenům studie. Od té doby není léčba IPF pomocí prednisonu či azathioprinu doporučena a pacienti by tyto léky užívat neměli.

Tento výstup ze studie PANTHER také způsobil celkovou změnu přístupu k IPF. Jelikož už nebylo možné podávat systémové kortikosteroidy s odůvodněním, že sice možná nepomohou, ale ani zásadně neuškodí, vyvstala potřeba důsledně IPF diagnostikovat a odlišovat ji od jiných intersticiálních plicních procesů, které jsou systémovými kortikosteroidy a imunosupresivy léčeny nadále.

Dalším podnětem k pečlivé diagnostice IPF se stal vývoj zcela nové lékové skupiny, a to antifibrotik. Díky těmto lékům je totiž možné IPF efektivně ovlivňovat. Nadále sice platí, že nemoc nelze zvrátit ani zastavit, ale lze podstatně zpomalit pokles plicních funkcí, prodloužit dobu přežití a snad i omezit počet exacerbací IPF.

Z těchto důvodů se v současnosti klade důraz na zkrácení období mezi prvními symptomy a nasazením antifibrotické léčby, tak aby se co nejdříve redukoval pokles FVC a DLCO.⁶ Pouze u starších bezpříznakových nemocných s plicními funkcemi v normě a pouze s minimálními změnami na HRCT lze připustit vyčkávání s tím, že bwř 'žádoucí účinky léčby by v iniciální fázi léčby mohly převážit přínos.⁷

V současnosti jsou pro léčbu IPF v ČR registrovány (a hrazeny) dva antifibrotiky působící léky: pirfenidon a nintedanib.

Pirfenidon

Pirfenidon je v ČR k dispozici od roku 2011, nejprve ve formě tzv. programu časného přístupu, mezi roky 2012 a 2014 jako lék na mimořádnou úhradu prostřednictvím paragrafu 16 (§ 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění). Od roku 2014 má pirfenidon stanovenou úhradu, ale preskripce léku je vázána na specializovaná pracoviště – centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů. Nutnou podmínkou pro zahájení léčby je nekouření a plicní funkce ve stanoveném rozmezí, tzv. terapeutickém okně.

Je vyžadováno, aby pro zahájení léčby byla FVC v rozsahu 50–90 % náležitých hodnot (NH) a DLCO \geq 30 % NH. Do února 2020 byla terapie pirfenidonom omezena tzv. „stopping rules“: Pokud byl kdykoliv při pravidelných kontrolách v intervalu šesti měsíců pokles FVC \geq 10 % a současně pokles DLCO \geq 15 %, pak musela být léčba ukončena. Od března 2020 je toto preskripční omezení zrušeno, což jsme uvítali, jelikož ukončení léčby jsme vnímali jako poškození pacienta.

Klinická účinnost léčby byla prokázána v 52týdenních registračních studiích CAPACITY 1 a CAPACITY 2 (celkem 779 pacientů) a ASCEND (555 pacientů). Poolovaná analýza ukázala průměrnou redukci ročního poklesu FVC o 216 ml ve skupině pacientů léčených pirfenidonom oproti 363 ml v placebové skupině, tj. redukci poklesu o 40,7 %. Léčebný efekt pirfenidonu byl zhodnocen jako konstantní pro všechny tíže onemocnění a pro všechny podskupiny pacientů. Redukce mortality během 52 týdnů léčby byla přibližně 40 %. Příznivý efekt byl zjištěn i na toleranci námahy (šestiminutový test chůze) a na kvalitu života (hodnocená dotazníky).⁸

Podobná data o léčebném účinku plicních funkcí i z reálné praxe, konkrétně z registrů pacientů s IPF. Např. z regis-

tru EMPIRE (původně jen český, nyní zapojeno 11 zemí) plyne dlouhodobý efekt na celkové přežití (56 % přeživších po pěti letech léčby pirfenidonem vs. 32 % přeživších bez antifibrotik).⁹

Chemicky je pirfenidon malá molekula (sumárně $C_{12}H_{11}NO$). Mechanismus účinku není plně objasněn, ale inhibuje syntézu profibrotického mediátoru TGF- β 1, dalších fibrotických cytokinů a proliferaci fibroblastů v plicích.

Pirfenidon má interakce na úrovni systému cytochromů P-450 (zejména CYP1A2), tudíž může ovlivňovat koncentrace řady jiných léků. Užívá se ve formě tablet, obvyklá denní dávka je 2 403 mg, zpravidla užívaná jako 801 mg 3× denně. Strava omezuje absorpci z trávicího traktu, ale přesto je doporučeno užívání po jídle, neboť takto jsou redukovány nevolnosti.

Trávicí obtíže jako pocity na zvracení a nechutenství udává až třetina pacientů. Další dosti častou komplikací je fotosenzitivita. Pacienti musejí být poučeni o zvýšené citlivosti na sluneční záření, musejí se tedy chránit před osluněním a používat účinné opalovací krémy. Jak trávicí obtíže, tak projevy fotosenzitivity lze zpravidla zvládnout dočasným či trvalým snížením dávky, ale někdy mohou vést až k nutnosti trvalého ukončení léčby.

Další možným nežádoucím účinkem je indukovaná hepatopatie. Relativně často dochází k mírné elevaci aminotransferáz – aspartátaminotransferázy a alaninaminotransferázy. Je-li vyšší než pětinašobek normy (nebo je-li současně zvýšena koncentrace bilirubinu), má být podávání pirfenidonu ukončeno.¹⁰

Nintedanib

Od roku 2015 je v ČR dostupný i druhý antifibrotický působící lék – nintedanib. Jde o větší molekulu, než má předchozí lék (sumární vzorec je $C_{31}H_{33}N_5O_4C_2H_6O_3S$) a patří mezi indolové deriváty. Kromě antifibrotického působení je nintedanib řazen i mezi protinádorová léčiva – inhibitory tyrosinkináz. Inhibuje produkci růstových faktorů – vaskulárního růstového faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF), destičkového růstového faktoru (platelet derived growth factor, PDGF) a růstového faktoru fibroblastů (fibroblast growth factor, FGF). Protinádorové působení nintedanibu je mimo záběr tohoto článku. Pro patogenezi plicní fibrózy je zřejmě nejpodstatnější působení na FGF. Výsledným efektem nintedanibu je omezení proliferace fibroblastů, redukce jejich diferenciaci v myofibroblasty a v snížení tvorby kolagenu aktivovanými myofibroblasty.¹¹

Účinnost nintedanibu byla zpočátku testována na modelech bleomycinem indukované plicní fibrózy u potkanů. Klinické zkoušení probíhalo ve studii fáze II TOMORROW (432 pacientů), a poté ve studiích fáze III INPULSIS-1 a INPULSIS-2 (celkem 799 pacientů).

Ve studiích INPULSIS bylo primárním cílem stanovení poklesu FVC u pacientů léčených nintedanibem oproti pacientům na placebo. V rameni s placebem byl vykázan během 52 týdnů průměrný pokles FVC o 205 ml, v rameni s nintedanibem 95 ml. Došlo tedy k 55% snížení poklesu FVC. Mortalita ze všech příčin byla 5,5 % u nintedanibu vs. 7,8 % u placeba, což je 30% snížení.¹²

Nintedanib má méně lékových interakcí než pirfenidon. Vzhledem k efektu na VEGF se doporučuje obezřetnost u nemocných užívajících antikoagulační léčbu a s jinými riziky krvácivých stavů. Užívání se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 může zvyšovat koncentraci nintedanibu.

Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou průjemy. Ve studiích INPULSIS je pocívalo 62 % pacientů léčených nintedanibem. Lze je omezit vhodnou dietou nebo loperamidem, ale někdy je nutné dávku léčiva snížit či podávání úplně ukončit. Nevolnosti hlásilo 24 % pacientů. Krvácivé stavy se vyskytly u 10,3 % pacientů užívajících nintedanib vs. 7,8 % s placebem. Obavy z častých krvácivých příhod se tedy nepotvrdily. V podobné míře jako pirfenidon může i nintedanib zvyšovat jaterní aminotransferázy. Po zahájení léčby je tedy třeba zkontrolovat jaterní testy. Obvyklá denní dávka je 300 mg, podávaná v tabletách po 150 mg 2× denně.¹³

Nintedanib má v ČR schválenou úhradu od října 2016 a stejně jako u pirfenidonu je podmínkou podání léčby nekouření a plicní funkce v terapeutickém okně FVC mezi 50 a 90 % NH a DLCO \geq 30 % NH. I tento lék mívá stanovená „stopping rules“, ale od července 2020 jsou zrušena a ani při rychlém zhoršování plicních funkcí již není vyžadováno ukončení léčby.

V praxi pohlížíme na obě antifibrotická léčiva jako na stejně účinná. Ani z patientských registrů, jako je EMPIRE, dosud nemáme výstup, který by favorizoval jeden z léků oproti druhému. Preskripční omezení jsou shodná.

Reálně se tedy mezi těmito léky rozhodujeme podle očekávaných nežádoucích účinků a podle preferencí nemocného (s nadsázkou řečeno, podle toho, zda má pacient větší obavy z průjmů, nebo ze slunečních spálenin a nevolností).

N-acetylcystein

Přestože nejznámějším výstupem studie PANTHER bylo silné nedoporučení kombinované imunoprese, hlavním výzkumným záměrem bylo studium účinku N-acetylcysteinu. V celkovém hodnocení sice efekt na přežití či plicní funkce prokázán nebyl, ale při subanalýze podle genotypů byl popsán rozdíl v efektu podle varianty genu *TOLLIP*. Tento gen kóduje tzv. toll interacting protein, jenž se účastní imunitních dějů. Ve 3. exonu tohoto genu existuje jednonukleotidový polymorfismus, který může být ve variantách TT, CT a CC (T = thymin, C = cytosin).

U nemocných s genem *TOLLIP* ve variantě TT byl prokázán statisticky významný pozitivní vliv NAC na přežití i na složený cílový ukazatel zahrnující riziko úmrtí, transplantaci, hospitalizaci a pokles FVC > 10 %.

Oproti tomu u genotypu CC bylo pozorováno zhoršení přežití a složeného cílového ukazatele, avšak toto zhoršení nedosáhlo hladiny statistické významnosti.

Podle současných doporučení by léčba pomocí NAC měla být podána jedině za předpokladu, že je u nemocného znám genotyp *TOLLIP* a má variantu nemoci TT.¹⁴

Předpokládá se, že mechanismus účinku nesouvisí s expektoracním působením NAC, ale s jeho silným antioxidačním účinkem. V posledních letech je studován i jeho imunomodulační a protizánětlivý vliv.

Denní dávka N-acetylcysteinu je 1 800 mg.

LÉČBA EXACERBACÍ

Po celou dobu je popisována léčba obvyklé podoby idiopatické plicní fibrózy, která má většinou charakter dlouhodobého pozvolného zhoršování dušnosti. Nicméně podobně jako u astmatu nebo u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) se symptomy IPF mohou zhoršit i skokově. Pokud vyloučíme jinou příčinu zhoršení (například pneumonii, srdeční dekompenzaci, plicní embolii a další) a pokud nalezneme kromě dosavadních retikulárních změn i nové opacity na rentgenovém snímku či při HRCT zobrazení ve smyslu akutního poškození plic, pak hovoříme o exacerbaci IPF (akutní exacerbace, AE-IPF). Patofyziologicky jde o syndrom akutní dechové tísně (adult respiratory distress syndrome, ARDS) a histopatologicky o difúzní alveolární postižení (diffuse alveolar damage, DAD).

Podle různých autorů a podle různých detailů v definicích AE-IPF se roční inci-

dence AE-IPF uvádí mezi 8,6 % a 14,2 %. Jde o komplikaci velmi závažnou se smrtností kolem 85 %.¹⁵

Dosud neexistuje žádný léčebný standard podle medicíny založené na důkazech. V praxi se nicméně obvykle podává puls methylprednisolonu – po 3 dny 500–1 000 mg i.v. – a poté se přechází na dávku 1 mg/kg. Jiní autoři však upozorňují, že benefit vysokých dávek kortikosteroidů není prokázán.¹⁶

Nepochybně je však indikována oxygenoterapie a při známkách infektu antibiotika. Přínos preventivního podání ATB při chybějících známkách zánětu prokázán není.

V případě zhoršení stavu lze zahájit neinvazivní plicní ventilaci. V případě invazivní plicní ventilace se ale názory shodují v tom, že prognózu pacientů spíše zhoršuje a indikována by měla být jedině v případě, že by sloužila jako bridging k akutní transplantaci plic.¹⁷

NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Všichni nemocní s IPF by rozhodně měli přestat kouřit. Kouření zhoršuje průběh nemoci a v neposlední řadě představuje kontraindikaci k antifibrotické léčbě (jak z důvodu lékových interakcí, tak z důvodu preskripčních omezení).

U depresivně laděných pacientů je ke zvážení odeslání k psychologovi.

Významná je plicní rehabilitace. Všichni pacienti by měli být vybízeni k tělesné aktivitě a většina nemocných je indikována i pro odborně vedenou komplexní plicní rehabilitaci u fyzioterapeuta. Má zahrnovat respirační fyzioterapii, behaviorální techniky a pohybovou léčbu. Cílem je zvýšení tolerance námahy a menší únavnost. Pacienti také často uvádějí příznivý efekt lázeňské léčby.

U všech pacientů by mělo být zváženo odeslání do ambulance pro transplantaci plic. Pro vhodně vybrané nemocné je rozhodně doporučena. Pětileté přežití po transplantaci se udává 50–56 %.

Je nicméně třeba pamatovat na krátké přežití většiny pacientů s IPF a k plicním transplantacím je odesílat včas, aby byl dostatečný časový prostor pro předtransplantační vyšetřování i pro zařazení na čekací listinu (waiting list).

SYMPTOMATICKÁ LÉČBA

Přes pokroky v léčbě IPF a přes nepochybně zpomalení progresu nemoci se příznaky nemocných zhoršují a je třeba mírnit dopady zhoršující se choroby.

Jako nejpalčivější stesk mnozí pacienti uvádějí dráždivý kašel. Jeho tlumení je obtížné a zdá se, že kodeinová i nekodeinová antitusika působí hůře než u jiných diagnóz. Příčinou kašle může být jak IPF samotná, tak i často se vyskytující gastroezofageální reflux. Při prokázání gastroezofageálního refluxu je na místě léčba blokátory protonové pumpy.

Specificky pro kašel v rámci IPF žádný léčebný standard neexistuje. Někteří autoři pro zmírnění kašle doporučují malou dávku prednisonu (5–10 mg/den).

V roce 2012 proběhla malá studie na antitusický efekt thalidomidu u IPF, která prokázala signifikantně významné snížení kašle oproti placebu.¹⁸ V této léčebné indikaci však thalidomid není dosud schválen.

Při respirační insuficienci je indikována dlouhodobá domácí oxygenoterapie. Pokud nemocní splňují kritéria šestiminutového testu chůzí, je vhodné indikovat oxygenoterapii mobilní, což pacientům výrazně navýší spektrum zvládaných aktivit. Zpravidla

předepisujeme dlouhodobou domácí oxygenoterapii pomocí mobilního kryokontejneru.

ZÁVĚR

Přestože současná antifibrotická léčba IPF přináší benefit ve vlivu na plicní funkce, kvalitu života i přežití, jsou současné léčebné možnosti vnímány jako neuspokojivé. Proto probíhají nové klinické studie na další molekuly. V době psaní tohoto textu portál clinicaltrials.gov uvádí 34 aktivních lékových studií na IPF fáze II a III.¹⁹ Kromě hledání nových molekul probíhá i rozšiřování indikací pro nynější antifibrotika. V posledních letech se začíná měnit celkový náhled na intersticiální plicní procesy. Místo léčby cílené na jednotlivé nosologické jednotky se strategie bude spíše soustředit na převažující klinický obraz. Bude-li onemocnění probíhat jako spíše zánětlivé, bude indikována kortikoterapie či imunosupresivní léčba. Bude-li převažovat fibrotizace, pak, pokud se toto pojetí prosadí, bude indikována antifibrotická léčba bez ohledu na to, jde-li primárně o IPF, fibrotizující exogenní alergickou alveolitidu nebo fibrotizující nespecifickou intersticiální pneumonii apod.²⁰ Během roku 2020 se tak rozšířila indikace nintedanibu na plicní fibrózu v rámci systémového onemocnění pojiva (nutno žádat úhradu přes paragraf 16) a v souladu s výsledky studie INBUILD bude zřejmě rozvolněno předepisování nintedanibu i pro další plicní fibrózy non-IPF.

Předpokladem pro úspěšnou léčbu ale zůstává včasná a rychlá diagnostika v součinnosti specialistů z center pro intersticiální plicní procesy, terénních pneumologů a lékařů z jiných odborností.

LITERATURA

1. Aschner Y, Downey GP. Transforming growth factor- β : master regulator of the respiratory system in health and disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:647–655.
2. Nathan SD, Shlobin OA, Weir N, et al. Long-term course and prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis in the new millennium. *Chest* 2011;140:221–229.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
4. Katzenstein A-LA, Myers JL. Idiopathic pulmonary fibrosis. Clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1301–1315.
5. Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005;353:2229–2242.
6. Vašáková M, Šterclová M, Kus J, et al. Does early diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis matter? Real-world's data from the EMPIRE registry. *Eur Respir J* 2016, 48(suppl 60):PA794.
7. Doyle TJ, Hunninghake GM, Rosas IO. Subclinical interstitial lung disease: why you should care. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1147–1153.
8. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016;47:243–253.
9. Žůrková M, Kriegová E, Kolek V, et al. Effect of pirfenidone on lung function decline and survival: 5-yr experience from a real-life IPF cohort from the Czech EMPIRE registry. *Respir Res* 2019;16.
10. Vašáková M. Pirfenidon v léčbě idiopatické plicní fibrózy. *Remedia* 2015;25:61–66.

11. Wollin L, Wex E, Pautsch A, et al. Mode of action of nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015;45:1434–1445.
12. Richeldi 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.
13. Corte T, Bonella F, Crestani B, et al. Safety, tolerability and appropriate use of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2015;16:116.
14. Oldham JM, Ma SF, Martinez FJ, et al. TOLLIP, MUC5B, and the response to N-acetylcysteine among individuals with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1475–1482.
15. Juarez MM, Chan AL, Norris AG, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis – a review of current and novel pharmacotherapies. *J Thorac Dis* 2015;7:499–519.
16. Papiris SA, Manali ED, Kolilekas L, et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis acute exacerbation: defenders or killers? *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:587–588.
17. Stern JB, Mal H, Groussard O, et al. Prognosis of patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis requiring mechanical ventilation for acute respiratory failure. *Chest* 2001;120:213–219.
18. Horton MR, Santopietro V, Mathew L, et al. Thalidomide for the treatment of cough in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;157:398–406.
19. U.S. National Library of Medicine [online]. *ClinicalTrials.gov*. Dostupné na: <https://clinicaltrials.gov>
20. Wong AW, Ryerson CJ, Guler SA. Progression of fibrosing interstitial lung disease. *Respir Res* 2020;21:32.