

Jak poznat plicní fibrózu – novinky v léčbě

Michaela Cimrová / Norbert Pauk

Fibrotizující intersticiální plicní procesy zahrnují mnoho nemocí s různou etiologií i prognózou. Závažnou problematiku představují progredující plicní fibrózy (PPF), které mají špatnou prognózu, vysoké riziko mortality a zvýšené riziko akutních exacerbací. Idiopatická plicní fibróza (IPF) je závažné, nevléčitelné onemocnění s velmi špatnou prognózou a vykazuje fenotyp PPF. Pro nemocné s IPF i PPF máme dnes k dispozici antifibrotickou léčbu, která zpomaluje pokles plicních funkcí a tím i progresi nemoci. Je tedy nesmírně důležité rozpoznat pacienty s intersticiálními plicními procesy (zejména s PPF) a včas je referovat do center pro intersticiální plicní procesy.

Úvod

Mezi intersticiální plicní procesy (IPP) řadíme mnoho různých onemocnění s různou etiopatogenezí a prognózou. Můžeme je rozdělit na IPP se známou příčinou, idiopatické, granulomatózní a jiné (**obr. 1**). Podle převažujícího typu poškození plic je dělíme na spíše zánětlivé nebo fibrotické.¹

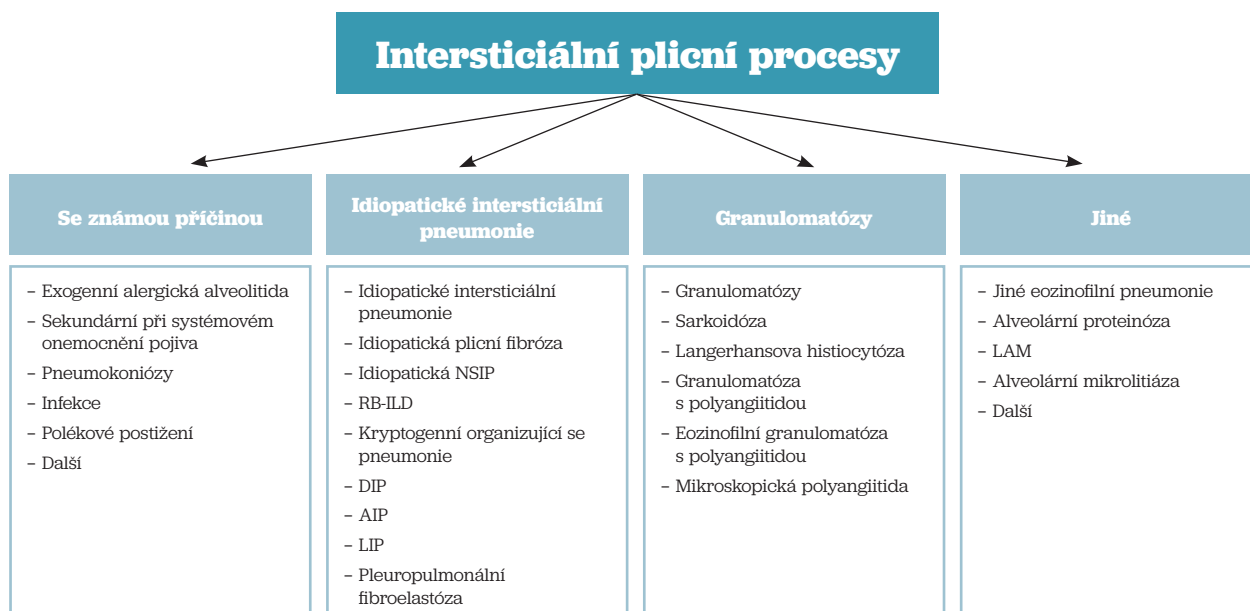
Idiopatická plicní fibróza – etiopatogeneze

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je chronické progredující fibrotizující plicní onemocnění neznámé příčiny, které má histologický anebo radiologický obraz obvyklé intersticiální pneumonie (usual interstitial pneumonia, UIP). IPF je charakterizována nevratným poškozením plicní tkáně (dochází k nadměrné fibrotizaci). Na patogenezi IPF má vliv řada faktorů – genetika, vlivy zevního prostředí, stárnutí aj. Bylo prokázáno, že vlivem mikroporanění dochází k poškození alveolárního epitelu nadměrnou aktivací pojivové tkáně a tím k excesivní tvorbě fibrózy. Klíčovou roli v etiopatogenezi má nejspíše transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta, TGF-β). Avšak přesná etiopatogeneze není známa. Vlivem fibrotizace plicního parenchymu se snižuje plicní poddajnost, ztlušťuje se

alveolokapilární membrána a tím se i zhoršuje plicní difuze. Dochází ke zmenšení objemu plic, k rozvoji restriktivní ventilační poruchy a při další progresi i respirační insuficienci. IPF je nevléčitelné onemocnění, které postihuje dospělé pacienty starší 45 let (nejvíce ve věku 70–75 let) a častěji se objevuje u mužů. U některých nemocných dochází k pozvolnému poklesu plicních funkcí, jiní jsou dlouhodobě stabilní (zejména pacienti staršího věku) a u některých nastává rychlý pokles plicních funkcí. Medián přežití bez specifické terapie je 2–5 let.^{2,3}

Diagnostika

Diagnostika intersticiálních plicních procesů zahrnuje řadu kroků – klinické vyšetření, odběr anamnézy, zobrazovací metody (zejména HRCT – high resolution computed tomography, výpočetní tomografie s vysokým rozlišením), bronchoskopii s bronchoalveolární laváží, laboratorní metody a ve vybraných případech i histologickou verifikaci (kryobiopsií nebo chirurgickou plicní biopsií). Doplní vyšetření u specialistů z jiných oborů – zejména kardiologie, revmatologie, imunologie. Z klinických příznaků bývá u IPF přítomna námahová dušnost (později i klidová), obvykle suchý kašel, ale i únava, hubnutí, cyanóza. Avšak



Obr. 1 Intersticiální plicní procesy

NSIP - nespecifická intersticiální pneumonie; **RB-ILD** - respirační bronchiolitida s intersticiální plicní nemocí, respiratory bronchitis interstitial lung disease; **DIP** - deskvamativní intersticiální pneumonie; **AIP** - akutní intersticiální pneumonie; **LIP** - lymfocytární intersticiální pneumonie; **LAM** - lymfangioleiomyomatóza

onemocnění může být zpočátku i zcela asymptomatické a představovat náhodný nález (např. na skiagramu hrudníku). Typickým příznakem IPP (zejména fibrotizujících) jsou paličkovité prsty, nehty tvaru hodinového skla a poslechový nález krepitací nad plicními bazemi. Jako u jiných nemocí je nezbytně důležitá precizně odebraná anamnéza k určení či vyloučení vyvolávajícího faktoru. Důležitý je údaj o expozici různým anorganickým či organickým látkám, pracovní anamnéza (např. skláři, horníci), rodinná anamnéza (familiární plicní fibrózy), komorbidity, kouření a medikace (např. amiodaron, methotrexát aj.). Mimoto pátráme po systémových nemocích pojiva (SNP), které mohou vykazovat obdobný obraz, jako vídáme u IPF. Odebíráme autoprotilátky a cíleně se dotazujeme na typické symptomy SNP, jako jsou bolesti svalů, kloubů, suchost sliznic, Raynaudův fenomén,

defekty prstů, svalová slabost aj. V diferenciální diagnostice může pomoci bronchoskopie s bronchoalveolární laváží.^{2,4} Základem diagnostiky všech IPP je HRCT hrudníku. Pro IPF je typickým nálezem UIP. Dle HRCT hrudníku dělíme radiologický obraz na typickou UIP, pravděpodobnou UIP, indeterminate for UIP (neurčitý typ pro UIP) a na obraz charakterizovaný jako alternativní diagnóza (tab. 1).⁶ Klíčovou roli v diagnostice IPP hraje multidisciplinární tým, který zhodnotí dosavadní výsledky, navrhne další nutná vyšetření (např. plicní biopsie) a stanoví pravděpodobnou nebo definitivní diagnózu. Důležitá v tomto směru je mezioborová spolupráce s cílem zachytit již na úrovni praktických lékařů a ambulantních pneumologů pacienty s podezřením plicní fibrózy. Tyto pacienty je pak nezbytně včasné referovat do center pro intersticiální plicní procesy.^{2,4}

Tab. 1 Diagnostická kritéria UIP na HRCT hrudníku

	UIP	Pravděpodobná UIP	Neurčitý obraz	Alternativní diagnóza
Morfy	Retikulace Voštiny s bronchiektaziemi nebo i bez nich	Retikulace Trakční bronchiektazie, není přítomna voštiny	Diskrétní retikulace	Cysty Rozsáhlé opacity mléčného skla Mozaiková perfuze Centrilobulární noduly Konsolidace
Distribuce změn	Subpleurální a bazální predilekce, často heterogenní	Subpleurální a bazální predilekce, často heterogenní	Variabilní nebo difúzní (není typická pro určitou diagnózu)	Peribronchovaskulární Perilymfatická Predominantní postižení horních a středních partií plic
	Neprítomnost změn neodpovídající UIP		Může být minimální množství opacit mléčného skla, mírná distorze parenchymu	Pleurální plaky Dilatovaný jícen Extenzivní lymfadenopatie Fluidothorax Jiné

UIP - obvyklá intersticiální pneumonie, usual interstitial pneumonia



Ilustrační foto. Všechny osoby jsou modelem. Zdroj: iStock

Terapie

Léčba pacientů s plicními fibrózami by měla být komplexní a vyžaduje mezioborovou spolupráci. IPF je nevyléčitelné onemocnění a cílem naší terapie je zpomalit progresi nemoci. Z léčebných možností máme k dispozici farmakoterapii, plicní transplantaci, plicní rehabilitaci, sociální a psychologické poradenství, symptomatickou a paliativní terapii.

Léčba pacientů s IPF i PPF by měla probíhat ve specializovaných centrech pro intersticiální plicní procesy nacházejících se obvykle ve fakultních či krajských nemocnicích (jejich seznam je uveden na stránkách České pneumologické a ftizeologické společnosti). Jak již bylo zmíněno výše, nejen vyšetřovací proces, ale i terapie IPP by měla být konzultována při setkání multidisciplinárních týmů specializovaných na IPP. Základem terapie idiopatické plicní fibrózy je již řadu let antifibrotická terapie. V dnešní době máme k dispozici přípravky pirfenidon a nintedanib. Léčba intersticiálních fibrotizujících plicních procesů (jiných než IPF) se řídí příslušnými doporučenými postupy a mezinárodními standardy.

Ve většině případů je standardní terapií u non-IPF plicních intersticiálních procesů kombinovaná imunosuprese – kortikosteroid s jiným imunosupresivem (nejčastěji azathioprin, methotrexát, mykofenolát mofetil), případně biologická terapie. Relativní novinkou je možnost nasazení antifibrotické terapie přípravkem nintedanib u pacientů s PPF.

Pirfenidon byl prvním antifibrotikem, jež u IPF prokázalo svou účinnost. Přesný mechanismus účinku pirfenidonu není znám, nicméně bylo prokázáno, že vede k inhibici proliferace fibroblastů a také inhibuje syntézu profibrotických cytokinů TGF- β a protidestičkového růstového faktoru (platelet derived growth factor, PDGF).⁵

Nintedanib je tyrozinkinázový inhibitor, který inhibuje vaskulární endotelový růstový faktor (vascular endothelial growth factor, VEGF), destičkový růstový faktor (platelet derived growth factor, PDGF) a růstový faktor fibroblastů (fibroblast growth factor, FGF). Je indikován k léčbě IPF, PPF a používá se i v léčbě nemalobuněčného plicního karcinomu. Jeho efekt spočívá v inhibici proliferace fibroblastů, v redukci jejich diferenciaci v myofibroblasty a ve snížení tvorby kolagenu.

Indikace antifibrotické terapie u IPF i PPF probíhá na základě konzultace v multidisciplinárním týmu, přičemž pacienti musejí dodržovat nekouření a splňovat indikační kritéria jednotlivých přípravků. Velmi důležité v léčbě pacientů s plicními fibrózami je včasné referování do Centra pro transplantaci plic.^{1,4} Symptomatická terapie je nedílnou součástí v péči o pacienty s IPF i PPF. Obtížné může být tlumení suchého kašle, na nějž většinou běžná antitusika nepomáhají. V takovýchto případech lze začít podávat malou dávku systémových kortikoidů. U všech pacientů s IPF vyšetřujeme polymorfismy TOLLIP genu (Toll interacting protein – Toll interagující protein) a dle výsledků může být pacientům nasazen N-acetylcystein.

Akutní exacerpace IPF je stav, kdy dojde k akutnímu zhoršení symptomů s rozvojem respirační insuficience a zhoršení radiologického nálezu (na HRCT obraz opacit mléčného skla) při vyloučení jiné příčiny (např. srdečního selhání, pneumonie). V terapii akutní exacerpace IPF se doposud uplatňují vysoké dávky systémových kortikoidů, oxygenoterapie, podpora ventilace aj. Avšak neexistuje jednoznačně prokázaný léčebný postup akutních exacerbací.^{7,8}

Při rozvoji respirační insuficience indikujeme dlouhodobou domácí oxygenoterapii (DDOT).

I u pacientů v terminální fázi plicní fibrózy je důležitá mezioborová spolupráce (praktický lékař, psychologická a sociální péče, paliativní týmy atd.). Praktický lékař může pomoci se zajištěním paliativní péče u terminálního pacienta – např. zajištění domácí péče, domácí nebo ústavní hospicové léčby atd.

Závěr

I přes pokroky v terapii představuje IPF nadále nevyléčitelné onemocnění s poměrně špatnou prognózou. Bez léčby je průměrná délka přežití 3–5 let. Bylo prokázáno, že i pacienti s non-IPF PPF mají špatnou prognózu, vyšší riziko akutních exacerbací a mortality. Je velmi důležité časně rozpoznat pacienty s IPP (zejména s IPF a PPF) a včas zahájit antifibrotickou léčbu, která dokáže zpomalit pokles plicních funkcí.

Typickými příznaky bývají paličkovité prsty a poslechový nález krepitací na plicních bazích. Pacienti s podezřením na intersticiální plicní proces by měli být včas odesláni k vyšetření pneumologem, který doplní vyšetření HRCT hrudníku a zajistí referování do Centra pro intersticiální plicní procesy (nebo tam pacienta rovnou odešle praktický lékař či jiný specialista). Včasně zahájená antifibrotická léčba u IPF i PPF zpomaluje pokles plicních funkcí a tím i progresi

nemoci. U všech pacientů s IPF, ale i s jinými progredujícími IPP by měla být zvažována transplantace plic.

This work was supported by the Charles University research program Cooperatio 34-Internal disciplines.Med 2012;185:587-588.

MUDr. Michaela Cimrová, doc. MUDr. Norbert Pauk, Ph.D.
Klinika pneumologie 3. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka
Korespondenční adresa: norbert.pauk@bulovka.cz

Literatura

- Šterclová M. Definice progredujících fibrotizujících intersticiálních plicních procesů a přístup k nemocnému, 2020. <http://www.pneumologie.cz/guidelines>
- Vašáková M. Doporučený postup – Idiopatická plicní fibróza. Dostupné z webové stránky: <http://www.pneumologie.cz/guidelines/>, 28. 3. 2023.
- Khor YH, Ng Y, Barnes H, et al. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur Respir Rev* 2020;29:190158. [<https://doi.org/10.1183/16000617.0158-2019>]
- Raghu G, Remi-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;205:e18–e47.
- Vašáková M. Pirfenidon v léčbě idiopatické plicní fibrózy. *Remedia* 2015;25:61–66.
- 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.
- 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.
- 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.

knižní novinka

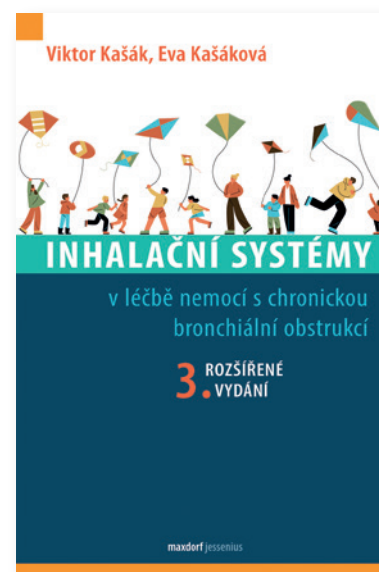
Inhalační systémy v léčbě nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí

Inhalační cesta podání léků pro pacienty s chronickou bronchiální obstrukcí (CBO), kam se řadí průduškové astma, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) a přesah astmatu a CHOPN (ACOS), je metodou první volby.

Inhalačně podané léky působí přímo v dýchacích cestách, kde ve srovnání s perorálním podáním dosahují vyšších koncentrací, s významně nižším rizikem nežádoucích účinků a rychlejším nástupem účinku úlevových léků. Pro daného pacienta je nutno individuálně zvolit lék (molekulu či kombinace molekul – dvoj- kombinace, trojkombinace), inhalační systém a dávkovací režim (podávání 1× či 2× denně).

První i druhé vydání této knihy skládá velký úspěch jak mezi pneumology, tak

mezi lékaři dalších oborů. Jde o klíčovou publikaci na českém trhu, která přehledně a srozumitelně seznamuje s celým spektrem dostupných inhalačních přípravků s podrobným vysvětlením výhod a nevýhod pro jednotlivé indikace a typy pacientů. Pro třetí vydání autoři doplnili všechny další novinky, které mezitím přišly na český trh.



Kašák Viktor, Kašáková Eva: Inhalační systémy v léčbě nemocí s chronickou bronchiální obstrukcí. 3., rozšířené vydání. Maxdorf 2023, 184 str., 1250 × 190 mm, měkká vazba, 370 Kč. ISBN: 978-80-7345-752-5.