

Idiopatine plaučių fibroze sergančių pacientų, 2016–2017 m. gydytų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose, klinikinė analizė

CLINICAL ANALYSIS OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS PATIENTS TREATED IN HOSPITAL OF LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES KAUNO KLINIKOS IN 2016–2017

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Tyrimo tikslas. Įvertinti sergančiųjų idiopatine plaučių fibroze (IPF) klinikinius duomenis ir gydymo priešfibrozinais vaistais veiksmingumą Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikose). **Metodika.** Išanalizuoti 2016–2017 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje stebėtų pacientų, sergančių IPF, duomenys. Iš medicininės dokumentacijos surinkti pacientų demografiniai duomenys, rizikos veiksniai, taikyti IPF diagnostikos metodai, plaučių funkcijos tyrimų rezultatai, skirtas gydymas. Pradiniai spirometrijos duomenys lyginti dinamikoje po 6 ir 12 mėn. **Rezultatai.** Į analizę įtraukti visi 25 nuo 2016 m. pradžios iki 2017 m. pabaigos klinikoje stebėti ir gydyti IPF sergantys pacientai: 10 moterų (40 proc.) ir 15 vyrų (60 proc.). Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 66 ± 11 metų. 13 pacientų (52 proc.) rūko arba rūkė anksčiau. 11 pacientų (44 proc.) IPF diagnozė nustatyta po plaučių audinio histopatologinio tyrimo, likusiems 14 pacientų (56 proc.) – didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos duomenimis. Priešfibrozinais vaistais (nintedanibu arba pirfenidonu) gydyta 17 pacientų, penkiems pacientams šis gydymas neskirtas. Per stebėsenos laikotarpį dviem pacientams atliktos plaučių transplantacijos operacijos, vienas pacientas įtrauktas į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą. Pacientams, kuriems skirtas priešfibrozinis gydymas, FVC (angl. Forced Vital Capacity, liet. forsutuota gyvybinė plaučių talpa) 12 mėn. laikotarpiu nežymiai pakito (po 6 mėn. gydymo FVC vidutiniškai padidėjo 60 ml, po 12 mėn. – 30 ml). Pacientų, negydytų priešfibrozinais vaistais, FVC žymiai sumažėjo (po 6 mėn. FVC vidutiniškai sumažėjo 180 ml, po 12 mėn. – 410 ml). Dažniausiai užfiksuotas nintedanibo nepageidaujamas poveikis – viduriavimas ($n = 6$; 86 proc.), pykinimas ir vėmimas ($n = 3$; 43 proc.), pirfenidono – kepenų fermentų padidėjimas ($n = 3$; 30 proc.), pykinimas ir vėmimas ($n = 3$; 30 proc.). Per stebėsenos laikotarpį keturiems pacientams (16 proc.) užregistruotas IPF paūmėjimas. **Išvados.** 2016–2017 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje stebėti arba gydyti 25 pacientai, sergantys IPF. 17 pacientų buvo skirtas gydymas priešfibrozinais vaistais, kuris stabilizavo plaučių funkciją. Priešfibroziniai vaistai pasižymėjo dažnu nepageidaujamu poveikiu, tačiau daugeliu atvejų jie nebuvo sunkūs.

Reikšminiai žodžiai: idiopatinė plaučių fibrozė, diagnostika, forsutuota gyvybinė plaučių talpa, gydymas, priešfibroziniai vaistai, nepageidaujami poveikiai.

Summary. Objective. To evaluate clinical data and the efficiency of antifibrotic drugs for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) treated or followed up in Hospital of Lithuanian University of Health Sciences Kauno klinikos. **Methods.** The records of patients observed in Pulmonology department in 2016–2017 with a confirmed diagnosis of IPF were reviewed. Full medical history, demographic data, risk factors, pulmonary function, information about the treatment and adverse events were recorded from each clinic visit and later analyzed. Results of pulmonary function test were compared with repeated spirometries after 6 and 12 months of follow-up or treatment. **Results.** 25 IPF patients were enrolled in the research in 2016–2017: 10 women (40%) and 15 men (60%) with mean age of 66 ± 11 years. 13 patients (52%) are current smokers or ex-smokers. 11 patients (44%) were diagnose with IPF after lung tissues histopathologic evaluation, other 14 patients (56%) – according to high resolution computed tomography signs. 17 IPF patients received nintedanib or pirfenidon, however five IPF patients did not receive any specific IPF treatment. Two patients underwent lung transplantation and one patient was enroled into the lung transplant waiting list during the study period. FVC remained stable in patients treated with pirfenidon or nintedanib during the six and 12 months of treatment period (after 6 months of treatment, FVC increased 60ml,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

after 12 months – increased 30ml) whereas FVC significantly decreased in patients, who were not treated with any antifibrotic drugs (after six months FVC decreased 180 ml, and after 12 months – decreased 410 ml). The most frequent adverse event of nintedanib was diarrhoea (n = 6; 86%), less frequent – nausea and vomiting (n = 3; 43%), pirfenidone – elevated liver function enzymes (n = 3; 30%), nausea and vomiting (n = 3; 43%). Four patients (16%) had exacerbation of the disease during the observation period. **Conclusions.** 25 patients with IPF were observed or treated in LUHS Kauno klinikos in 2016–2017. 17 patients had antifibrotic drugs prescribed, which stabilized their lung function. Antifibrotic drugs were efficient. However, they were related with some non-serious adverse effects. **Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, diagnostic methods, forced vital capacity, treatment, antifibrotic drugs, adverse events.

IVADAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai specifinė lėtinė progresuojančios fibrozinės intersticinės pneumonijos forma. Ši liga pasireiškia suaugusiesiems ir pažeidžia tik plaučius. IPF etiologija nėra aiški, o vidutinė išgyvenamumo trukmė – 2–5 metai [1]. Europos respiratologų draugijos duomenimis, IPF paplitimas Europoje siekia nuo 1,24 iki 23,4 atvejo 100 tūkst. gyventojų [2]. Remiantis Europos IPF registru, vyrų sergamumas yra 20,2, o moterų – 13,2 iš 100 tūkst. gyventojų. IPF sudaro 20–30 proc. visų idiopatinė intersticinė pneumonijų [3]. Pastaraisiais metais padaryta didelė pažanga IPF diagnostikoje ir gydyme, tačiau vis dar stinga ilgalaikių ir tęstinių klinikinių tyrimų, kuriais būtų apžvelgta IPF sergančiųjų populiacija ir įvertintas ilgalaikis priešfibrozinė vaistų veiksmingumas. Šio tyrimo tikslas – įvertinti sergančiųjų IPF ir gydomų Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės Kauno klinikose (toliau – Kauno klinikose) asmenų klinikinius duomenis bei priešfibrozinio gydymo veiksmingumą.

METODIKA

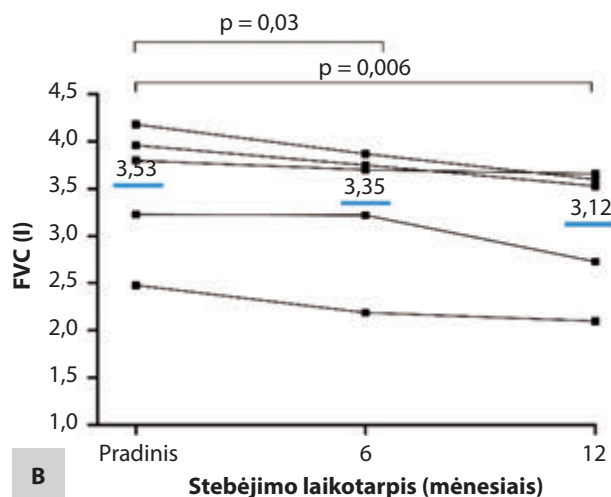
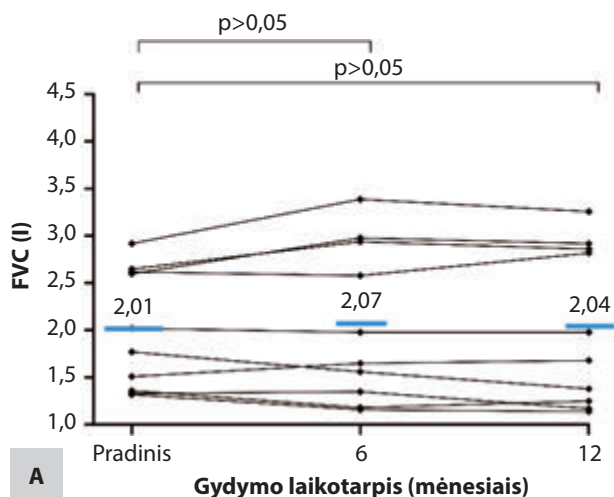
Išanalizuoti 2016–2017 m. Kauno klinikų Pulmonologijos klinikoje gydytų ir stebėtų IPF sergančių pacientų duomenys, kurie buvo įrašyti į specialiai sukurtą duomenų bazę. Tiriamųjų amžius, lytis, gyvenimo ir darbinė anamnezė (įskaitant ir rizikos veiksnius), ligos diagnostikos metodai, skirtas priešfibrozinis gydymas (pirfenidonas arba nintedanibas), nepageidaujami priešfibrozinė vaistų poveikiai surinkti iš medicininės dokumentacijos. Siekiant įvertinti IPF eigą ir progresavimą, analizuoti visų tiriamųjų spirometrijos duomenys. Vertinimui pasirinktas forsutos gyvybinės plaučių talpos rodiklis (angl. *Forced Vital Capacity*, FVC), išmatuotas litrais nuo būtinojo dydžio. Pradinė FVC reikšmė stebėsenos pradžioje lyginta su FVC dydžiu po 6 ir 12 mėn. Spirometrija atlikta „CustoVitM“ spirometru (Custo Med, Vokietija).

Duomenų pasiskirstymo normalumui įvertinti taikytas Kolmogorovo-Smirnovo kriterijus. Dydžiai, pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, pateikiami kaip vidurkis \pm standartinis nuokrypis (SN), o dydžiai, netenkinę normaliojo skirstinio kriterijų, pateikti kaip mediana \pm interkvartilinis plotis (IKP). Neparimetrinių

kintamųjų skirtumui tarp dviejų priklausomų grupių taikytas Vilkoksono testas, o parametrinių kintamųjų skirtumui – porinis Stjudento t testas. Skirtumai tarp dviejų nepriklausomų grupių, kai dydžiai pasiskirstę pagal normalųjį skirstinį, vertinti taikant Stjudento t kriterijų, o dydžiai, netenkinantys normaliojo skirstinio, vertinti taikant Mano-Vitnio testą. Statistinių hipotezių tikrinimui pasirinktas kriterijaus reikšmingumo lygmuo $p < 0,05$.

REZULTATAI

Į retrospektyviąją analizę įtraukti visi klinikoje gydyti ir stebėti IPF sergantys pacientai: 10 moterų (40 proc.) ir 15 vyrų (60 proc.) (iš viso 25 pacientai). IPF diagnozė analizuotu stebėsenos laikotarpiu nustatyta 18 asmenų (72 proc.), 7 (28 proc.) – anksčiau. Tiriamųjų amžiaus vidurkis – 66 ± 11 metų. 13 pacientų (52 proc.) rūko arba yra rūkę anksčiau. Vidutinė rūkymo trukmė – 25 ± 12 pakmečių. 10 pacientų (40 proc.) IPF diagnozė nustatyta atlikus atvirą plaučių audinio biopsiją, 1 (4 proc.) – transbronchinę kriobiopsiją. Likusiems (n = 14; 56 proc.) pacientams IPF diagnozuota remiantis būdingais įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) kriterijais didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos (DSGKT) vaizduose. Priešfibrozinis gydymas skirtas 17 pacientų. Per šį laikotarpį dviem pacientams atliktos plaučių transplantacijos, vienas pacientas įtrauktas į plaučių transplantacijos laukiančiųjų sąrašą. Sergančių IPF pacientų klinikiniai duomenys pateikiami 1 lentelėje. Pacientų, kuriems skirtas priešfibrozinis gydymas, FVC 12 mėn. laikotarpiu nežymiai pakito (po 6 mėn. gydymo FVC vidutiniškai padidėjo 60 ml, po 12 mėn. – padidėjo 30 ml) (1 pav. A). Pacientams, kuriems priešfibrozinis gydymas neskirtas, stebėtas ženklus FVC sumažėjimas (po 6 mėn. FVC vidutiniškai sumažėjo 180 ml, po 12 mėn. – sumažėjo 410 ml) (1 pav. B). Dažniausias nintedanibo nepageidaujamas poveikis – viduriavimas (n = 6; 86 proc.), taip pat pykinimas ir vėmimas (n = 3; 43 proc.). Vartojant pirfenidoną, dažniausias nepageidaujamas poveikis – kepenų fermentų padidėjimas (n = 3; 30 proc.), pykinimas ir vėmimas (n = 3; 30 proc.), o dviem pacientams (20 proc.) atsirado odos išbėrimas bei odos jautrumas saulei. Duomenys apie nepageidaujamus priešfibrozinė vaistų poveikius pateikiami 2 lente-



1 pav. FVC pokytis (litrais) IPF sergantiems pacientams (mėlyna spalva pavaizduotas bendras vidurkis): A – pacientams, kuriems skiriamas priešfibrozinis gydymas (n = 10); B – pacientams, kuriems neskiriamas specifinis priešfibrozinis gydymas (n = 5)

FVC – forsuoja gyvybinė plaučių talpa (angl. *Forced Vital Capacity*).

1 lentelė. Pacientų, sergančių idiopatine plaučių fibroze, 2016–2017 m. klinikiniai duomenys

Demografiniai ir klinikiniai duomenys	Duomenys, n (proc.)
Amžius, metais	66±11
Lytis	
Vyrai	10 (40)
Moterys	15 (60)
Aplinkos rizikos veiksniai	
Rūkymas	13 (52)
Pramoninės cheminės medžiagos (azoto rūgštis)	2 (8)
Freonas ir amoniakas	1 (4)
Švino dulkės	1 (4)
Statybinės dulkės	5 (20)
Darbas drėgnoje aplinkoje	1 (4)
Diagnozę verifikuojantis metodas	
DSGKT	14 (56)
Plaučių audinio biopsija:	11 (44)
• atvira plaučių audinio biopsija;	10 (40)
• kriobiopsija	1 (4)
Prognozuojama mirties rizika* (GAP indeksas)	
I stadija	8 (50)
II stadija	4 (25)
III stadija	4 (25)
Paūmėjimai	4 (16)
Priešfibrozinis gydymas	
Nintedanibas	7 (28)
Pirfenidonas	10 (40)
Gydymas neskirtas**	8 (32)

n – pacientų skaičius, DSGKT – didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija, IPF – idiopatinė plaučių fibrozė, GAP – prognozuojama mirties rizika, rodanti vienerių metų išgyvenamumą pagal ligos stadiją. *Pacientams, kuriems buvo atliktas dujų difuzijos tyrimas. **5 pacientams (20 proc.) gydymas neskirtas, nes FVC ≥ 80 proc., 3 (12 proc.) – dėl sunkios somatinės būklės.

2 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono nepageidaujami poveikiai

Vaistas	Nepageidaujami poveikiai	n (proc.)
Nintedanibas	Viduriavimas	6 (86)
	Pykinimas ir vėmimas	3 (43)
Pirfenidonas	Odos bėrimas, odos įsijautrinimas saulei	2 (20)
	Pykinimas ir vėmimas	3 (30)
	Kepenų fermentų padidėjimas kraujyje	3 (30)

n – pacientų skaičius.

lėje. Per stebėsenos laikotarpį keturiems pacientams (16 proc.) buvo registruotas IPF paūmėjimas, tačiau išsamesnė analizė neatlikta.

REZULTATŲ APITARIMAS

Analizuotų pacientų demografiniai duomenys buvo panašūs palyginus su kitų šalių IPF registrų pateikiamais duomenimis. IPF dažnesnė vyrams nei moterims. Mūsų atliktos analizės duomenimis, IPF sirgo 60 proc. vyrų, Šiaurės Italijoje vyrų sergamumas yra apie 57 proc. [4], Švedijoje – 70 proc. [6], o Vokietijoje – net 78 proc. [5]. IPF retai pasitaiko jaunesniems kaip 50 metų asmenims, o amžiaus mediana siekia 65 metus [1]. Šio tyrimo metu analizuotų tiriamųjų amžiaus vidurkis – 66±11 metų. Šveicarijoje vidutinis IPF sergančių pacientų amžius – 70 metų (amžiaus ribos – nuo 43 iki 85 metų, standartinis nuokrypis nenurodytas), o Australijoje – 71±8 metai [7, 8]. IPF priežastys nežinomos, tačiau manoma, kad ligos išsivystymui įtakos turi aplinkos rizikos veiksniai: metalo,

Moksliniai darbai ir apžvalgos

medžio, akmens, silicio dulkės, taip pat rūkymas. Kai kurie mūsų pacientai turėjo kontaktą su azoto rūgštimi, freonu, amoniaku, švino dulkėmis, yra dirbę ūkio darbus. 13 pacientų (52 proc.) buvo dokumentuota rūkymo anamnezė, rūkymo stažas – 25 ± 12 pakmečių. Panašūs duomenys pateikiami ir Vokietijos IPF registro apžvalgoje, kur rūkantys asmenys sudaro 57 proc. IPF sergančių pacientų (rūkymo trukmė nenurodyta). Tuo tarpu Šveicarijoje, rūkančių IPF pacientų yra 32 proc., kai rūkymo trukmė 33 ± 13 pakmečių [7].

IPF diagnostika remiasi kitų priežasčių, galinčių sukelti intersticinius pokyčius plaučiuose, paneigimu. Labai svarbus instrumentinis tyrimas yra DSGKT: jei, atlikus šį tyrimą, randama požymių, būdingų tipinei IIP, patvirtinama IPF diagnozė; jei DSGKT būdingų IIP pokyčių nėra arba jie abejotini, diagnozei patikslinti būtina histologinė verifikacija, atliekant kriobiopsiją arba atvirą plaučių audinio biopsiją [1]. Visiems į analizę įtrauktiems pacientams buvo atlikta DSGKT. 14 pacientų (56 proc.), atlikus DSGKT, rasti tipinei IIP būdingi kriterijai ir diagnozė suformuluota be histopatologinio vertinimo (neatlikus plaučių audinio biopsijos), 10 (40 proc.) buvo atlikta atvira plaučių audinio biopsija, o 1 (4 proc.) – transbronchinė kriobiopsija. Galutinė IPF diagnozė buvo nustatoma daugiadisciplinio aptarimo metu (remiantis Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugijos Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijomis 2017), vertinant radiologinius ir histologinius pokyčių variantus, dalyvaujant skirtingų sričių gydytojams specialistams: pulmonologui, patologui bei radiologui.

Vertinant kitų šalių patirtis diagnozuojant IPF, pagrindinis diagnostikos metodas yra radiologinių pokyčių plaučiuose įvertinimas, tik mažesnei daliai pacientų atliktos invazinės intervencinės procedūros. Tai nesiskiria nuo mūsų duomenų. Šveicarijos registro duomenimis, atvira plaučių audinio biopsija atlikta 48 proc. pacientų, transbronchinė biopsija – 15 proc. pacientų, o galutinė diagnozė patvirtinta tik daugiadisciplinio gydytojų aptarimo metu – 50 proc. atvejų [7]. Australijos IPF registro duomenimis, atvira plaučių audinio biopsija atlikta 13 proc. pacientų, o remiantis tik DSGKT – IPF diagnozuota 93 proc. atvejų [8]. Vokietijos INSIGHT – IPF (angl. *Investigating Significant Health Trends in Idiopathic Pulmonary Fibrosis*) registro duomenimis, IPF diagnozė nustatyta atlikus DSGKT 90,2 proc. atvejų, o diagnozė derinyje atlikus DSGKT ir chirurginę plaučių audinio biopsiją – 34,1 proc. atvejų [5]. Šis registras renkamas ir nuolat atnaujinamas nuo 2011 m. Švedijos IPF registro duomenimis, 72 proc. atvejų IPF diagnozė buvo nustatyta įvertinus radiologinius pokyčius plaučiuose, tik 14 proc. pacientų buvo atlikta plaučių audinio biopsija. Tuo tarpu daugiadisciplinio aptarimo metu IPF diagnozuota 20 proc. atvejų [6].

Mirties rizikos prognozavimas, diagnozavus IPF, vertinamas taikant GAP indeksą (angl. *Gender, Age, Physiology*; liet. lytis, amžius, fiziologija). Šį indeksą sudaro lyties, amžiaus ir dviejų plaučių funkcijos tyrimų (spirometrijos metu įvertintos FVC bei išmatuoto plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksido (D_{LCO})) balų suma. Pacientai suskirstomi į I, II, arba III stadijas, kurios prognozuoja vienerių metų išgyvenamumą, atitinkamai 6 proc., 16 proc. ir 39 proc. [9]. Vertinant mūsų tiriamuosius, kurie turėjo visus reikalingus GAP indeksui duomenis, 50 proc. pacientų IPF buvo diagnozuota pirmos stadijos, po 25 proc. – II ir III stadijos. Palyginus su Vokietijos INSIGHT-IPF registru, dažniausiai buvo diagnozuota II stadijos IPF (56,9 proc.) [5], taip pat ir remiantis Šveicarijos IPF registru – II stadija diagnozuota 52,6 proc. atvejų [7].

Žinoma, kad IPF prognozė yra bloga, pagrindiniai gydymo tikslai – sulėtinti jos progresavimą ir stabilizuoti patį procesą [10]. Negydoma IPF progresuoja, nors pačioje ligos pradžioje tai gali būti kliniškai net nepastebima. Penki pacientai (20 proc.) šiuo metu negydomi dėl galiojančio Lietuvos Respublikos Sveikatos draudimo įstatymo 10 straipsnio 1 dalies (2016 m.), pagal kurią gydymas sergantiesiems IPF neskiriamas, kai $FVC \geq 80$ proc. būtiną dydžio. Vidutinė jų stebėsenos trukmė yra 12 mėn. Klinikinėje praktikoje vartojami du priešfibroziniai vaistai: pirfenidonas ir nintedanibas [11]. Pirfenidonu šiuo metu gydoma 10 pacientų (58,8 proc.), o nintedanibu – 7 pacientai (41,2 proc.). Džiugu, kad mūsų pacientams abu priešfibroziniai vaistai kompensuojami nuo 2016 m., tuo tarpu Australijos IPF registro duomenimis, 2017 m. sergantiesiems IPF, šie vaistai buvo prieinami tik dalyvaujant klinikuose tyrimuose, nes nekompensuojami Vyriausybės. Australijoje gydymą priešfibroziniais vaistais gauna 23 proc. pacientų [8]. Mūsų analizuotų IPF pacientų plaučių funkcija prieš gydymą ($FVC 2,1 \pm 0,66$ litro) buvo mažesnė nei Vokietijos (INSIGHT – IPF registro duomenimis, vidutinis FVC prieš gydymą ($2,5 \pm 0,9$ litro) [5] bei Šveicarijos (jos registro duomenimis, $FVC 2,6 \pm 0,83$ litro). Deja, dar neatlikta klinikinių tyrimų, kuriuose būtų vertinta plaučių funkcijos kaita skiriant priešfibrozinius vaistus.

Abu vaistai yra gerai toleruojami ir saugūs, tačiau, juos vartojant, pasireiškia ir nepageidaujamų poveikių [11]. Dažniausias nepageidaujamas poveikis, vartojant nintedanibą, buvo viduriavimas, dėl to laikinai vaisto vartojimą teko sustabdyti arba sumažinti dozę ($n = 6$; 86 proc.). Kiek rečiau pasitaikę nepageidaujami poveikiai buvo pykinimas ir vėmimas ($n = 3$; 43 proc.). Remiantis III fazės klinikinio tyrimo INPULSIS duomenimis, vertinančio nintedanibo veiksmingumą ir saugumą, viduriavimas pasireiškė 62 proc. pacientų, vartojusių nintedanibą, o placebo grupėje viduriavi-

mas pasireiškė 18 proc. pacientų [12]. Pirfenidono grupėje taip pat buvo užfiksuota nepageidaujamų poveikių, dėl kurių laikinai teko sustabdyti vaisto vartojimą arba sumažinti jo dozę. Gydomo metu, dėl nepageidaujamų poveikių dviem pacientams buvo keistas gydymas iš nintedanibo į pirfenidoną, dviem pacientams – iš pirfenidono į nintedanibą. Per stebėsenos laikotarpį keturiems pacientams (16 proc.) nustatytas ligos paūmėjimas, tačiau speciali analizė neatlikta. Šios analizės laikotarpiu, trys mūsų pacientai atitiko įtraukimo į plaučių transplantacijos sąrašą kriterijus, o dviem iš jų plaučių transplantacijos jau atliktos.

IŠVADOS

IPF dažniau pasireiškia vyresniame amžiuje, vyrams – dažniau nei moterims. IPF išsivystymui įtakos turi aplinkos rizikos veiksniai, dažniausias jų – rūkymas. Radiologiniai tyrimai (DSGKT) yra pagrindinis IPF diagnostikos metodas. Vertindami turimus duomenis, galime daryti išvadą, kad gydymas priešfibrozinais vaistais stabilizuoja plaučių funkcijos progresavimą. Kaip ir visi vaistai, taip ir priešfibroziniai vaistai sukelia ir nepageidaujamų poveikių: vartojant nintedanibą, dažniausias nepageidaujamas poveikis yra viduriavimas, o pirfenidoną – kepenų fermentų padidėjimas, pykinimas ir viduriavimas. Mūsų duomenys neprieštaravo kitų šalių registrų paskelbtiems duomenims, tačiau IPF išlieka liga, apie kurios išsivystymo mechanizmus bei gydymą vis dar stinga žinių, todėl tikslingi tolesni ilgalaikiai tęstiniai tyrimai, kurie padėtų geriau įvertinti gydymo veiksmingumą, saugumą bei ligos progresavimą.

*Gauta 2018 03 28
Priimta 2018 04 05*

LITERATŪRA

1. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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(6):788–824.
2. **Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D.** Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012; 21(126):355–61.
3. **European Idiopathic Pulmonary Fibrosis registry.** Epidemiology and natural course of IPF, Revised 2008. Available at: http://www.pulmonary-fibrosis.net/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=2&Itemid=4
4. **Harari S, Madotto F, Caminati A, Conti S, Cesana G.** Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Northern Italy. *PLoS One.* 2016; 11:e0147072.
5. **Behr J, Kreuter M, Hoepfer MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al.** Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J.* 2015; 46(1):186–96.
6. **Ferrara G, Carlson L, Andreas P, Einarsson J, Olivesten C, Sköld M.** Idiopathic pulmonary fibrosis in Sweden: report from the first year of activity of the Swedish IPF – Registry. *Eur Clin Respir J.* 2016; 3:31090.
7. **Guler S, Zumstein P, Berezowska S, Pöllinger A, Geiser T, Funke-Chambour M.** Idiopathic pulmonary fibrosis in a Swiss interstitial lung disease reference centre. *Swiss Med Wkly.* 2018; 148:w14577.
8. **Jo HE, Glaspole I, Grainge C, Goh N, Hopkins PM, Moodley Y, et al.** Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J.* 2017; 49(2):1601592.
9. **Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al.** A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012; 156(10):684–91.
10. **Raghu G, Rochwerg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, et al.** An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(2):e3–19.
11. **Ogura A, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, et al.** Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2015; 45(5):1382–92.
12. **Case AH, Johnson P.** Clinical use of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMJ Open Respir Res.* 2017; 4(1):e000192.