

# Šiuolaikinės idiopatinės plaučių fibrozės gydymo galimybės

Laima Blažytė, Kęstutis Malakauskas

LSMU pulmonologijos ir imunologijos klinika

**Reikšminiai žodžiai:** idiopatinė plaučių fibrozė, įprastinė intersticinė pneumonija, diagnostika, gydymas.

**Santrauka.** Idiopatinė plaučių fibrozė – tai specifinė lėtinės neaiškios kilmės progresuojančios fibrozinės idiopatinės intersticinės pneumonijos forma. Ši liga pasireiškia suaugusiesiems ir pažeidžia tik plaučius. Idiopatinė plaučių fibrozė charakterizuojama progresuojančiu dusuliu, prastėjančia plaučių funkcija ir siejama su bloga prognoze. Sergant idiopatine plaučių fibroze, nustatomi įprastinės intersticinės pneumonijos radiologiniai ir (ar) histologiniai požymiai [1].

Remiantis Europos idiopatinės plaučių fibrozės registru, vyrų sergamumas yra 20,2 iš 100 tūkst. gyventojų, moterų – 13,2 iš 100 tūkst. gyventojų. Idiopatinė plaučių fibrozė sudaro 20–30 proc. visų idiopatinė intersticinė pneumonijų. Labai retai idiopatinė plaučių fibrozė pasireiškia jaunesniems nei 50 metų asmenims, dažniau vyrams nei moterims, būdingesnė rūkantiems nei nerūkantiems asmenims [2, 3].

## DIAGNOSTIKA

Idiopatinė plaučių fibrozė turi būti įtariama vyresnio amžiaus pacientams, besiskundžiantiems neaiškios kilmės dusuliu ir neproduktyviu kosuliu. Auskultuojant girdimi sausi cypiantys karkalai apatinėse plaučių dalyse. Taip pat būdingi būgno lazdelių formos pirštai. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostika remiasi:

- kitų priežasčių, galinčių sukelti intersticinės plaučių ligas, paneigimu (pvz.: namų ir darbo aplinkos veiksniai, sisteminės jungiamojo audinio ligos ir vaistų toksinis pažeidimas);
- atlikus didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimą ir radus požymių, būdingų įprastinei intersticinei pneumonijai, patvirtina idiopatinės plaučių fibrozės diagnozę ir nereikia chirurginės plaučių audinio biopsijos;
- jei, atlikus didelės skiriamosios gebos kompiuterinę tomografiją, įprastinės pneumonijos vaizdas yra abejotinas, atliekama atvira plaučių audinio biopsija, šiuo būdu idiopatinė plaučių fibrozė diagnozuojama tiksliausiai.

Nors idiopatinės plaučių fibrozės diagnostiniai kriterijai ir apibrėžti, tačiau, norint būti tikriems dėl diagnozės, plaučių audinio biopsijos duomenys

turi būti aptarti dalyvaujant atskirų sričių specialistams (pulmonologui, radiologui, patologui) [4] (1 pav.).

Radiologinė diagnostika remiasi didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrimu. Įprastinės intersticinės pneumonijos vaizdui būdingi vyraujantys subpleuriniai pažeidimai apatinėse plaučių dalyse, retikulinis pažeidimas bei „korio“ vaizdas su trakcinėmis bronchektazėmis ar be jų [5] (lentelė, 2 pav.).

Nesant įprastinės intersticinės pneumonijos požymių didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos tyrime, atliekama chirurginė plaučių audinio biopsija. Histopatologinis skiriamasis bruožas ir pagrindinis diagnostinis kriterijus yra heterogeninis nevienalytis piešinys, kuriame fibrozės plotai ir „korio“ vaizdas“ kaitaliojasi su mažiau pažeistu ar normaliu plaučių audiniu. Fibrozės zonos susideda iš fibroblastų

**Lentelė.** Didelės skiriamosios gebos kompiuterine tomografija nustatomos įprastinės intersticinės pneumonijos diagnostiniai kriterijai

Įprastinės intersticinės pneumonijos požymiai (turi būti visi keturi)	Galimi įprastinės intersticinės pneumonijos požymiai (turi būti visi trys požymiai)	Požymiai, nebūdingi įprastinei intersticinei pneumonijai (turi būti bent vienas požymis iš septynių)
Vyraujantys subpleuriniai pažeidimai apatinėse plaučių dalyse	Vyraujantys subpleuriniai pažeidimai apatinėse plaučių dalyse	Vyraujantys viršutinių ar vidurinių plaučių dalių pažeidimai
Retikulinis pažeidimas	Retikulinis pažeidimas	Būdingi peribronchovaskuliniai požymiai
„Korio“ vaizdas su trakcinėmis bronchektazėmis ar be jų	Požymių, nebūdingų įprastinei intersticinei pneumonijai, nerandama (trečias stulpelis)	Plačiai išplitęs „matinio stiklo“ vaizdas labiau nei retikuliniai pažeidimai
Požymių, nebūdingų įprastinei intersticinei pneumonijai, nerandama (trečias stulpelis)		Išplitę mikronoduliniai pažeidimai (abipus, vyrauja viršutinėse plaučių skiltyse)
		Dauginės, abipusės, toliau nuo „korio“ pažeidimo vietos cistos
		Konsolidacija bronchopulmonuose segmentuose ar plaučių skiltyse

židinių, o „korio“ vaizdas apibūdinamas kaip išsiplėtusios oro ertmės su fibrozės pažeistomis sienelėmis, užpildytos gleivių ir uždegimo ląstelių [6] (3 pav.).

## GYDYMAS

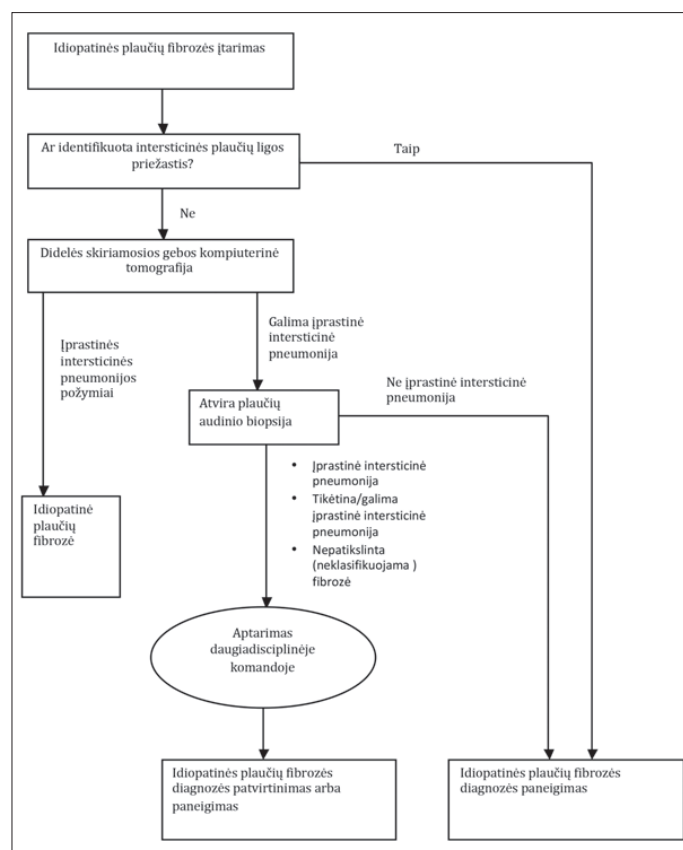
Kadangi idiopatinės plaučių fibrozės prognozė bloga, pagrindiniai gydymo tikslai yra sulėtinti jos progresavimą bei stabilizuoti patį procesą. Pagal 2011 m. Amerikos krūtinės ląstos draugijos bei Europos respiratologų draugijos rekomendacijas, specifinio idiopatinės plaučių fibrozės gydymo nėra [7]. 2015 m. Amerikos krūtinės ląstos draugija paskelbė dokumentą, apžvelgiantį ir lyginantį su 2011 metų rekomendacijomis visus naujausius idiopatinės plaučių fibrozės gydymo būdus ar jų galimybes bei atliktus tyrimus. Dokumentas paskelbtas dialogo forma, siūlant tam tikrą gydymo metodą, pagrindžiant jo naudojimą, tikslingumą bei rekomenduojant ar ne klinikinėje praktikoje [8].

### Klinikiniais tyrimais patvirtintas bei rekomenduojamas gydymas

Pirfenidonas yra geriamasis antifibrozinis vaistas, pasižymintis pleotropiniu poveikiu. Iki 2015 m. tai buvo vienintelis patvirtintas vaistas idiopatinės plaučių fibrozės gydymui Europoje. Atliekant bandymus su gyvūnais, turinčiais plaučių fibrozę, įrodyta, kad jis reguliuoja svarbias profibrozes ir prouždegimo citokinų kaskadas *in vitro*, mažindamas fibroblastų proliferaciją ir kolagenų sintezę. Tai piridono junginys, imunosupresantas, slopinantis TGF-βetą (cheminis mediatorius, skatinantis ląstelių proliferaciją bei fibrozę) sintezę. Pirfenidono efektyvumas buvo aprašytas dviejuose A. Azuma, T. Nukiwa tyrimuose, paskelbtuose *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* leidinyje [10, 11]. Šios japonų mokslininkų studijos lygina idiopatinę plaučių fibrozę sergančius pacientus, kurių plaučių funkcija yra vidutinio sunkumo. Akivaizdus pirfenidono efektyvumas buvo pastebėtas, atlikus 6 min. ėjimo mėginį (pailgėjo nueinamas atstumas), spiogramą (teigiamas FVC pokytis) bei lyginant paūmėjimų dažnumą (lyginant su placebo) (4, 5 pav.). Nors šis vaistas ir rekomenduojamas vartoti klinikinėje praktikoje, tačiau lieka neaišku, kokia jo vartojimo trukmė. Ateityje bus aiškina masi, ar galima šį vaistą vartoti pacientams, kurių plaučių funkcija yra labai sunki, kokia šio vaisto vartojimo trukmė ir kokius šalutinius reiškinius jis gali sukelti.

2015 m. Amerikos krūtinės ląstos draugijos paskelbtose rekomendacijose plačiai aprašytas viduląstelinis tirozino kinazių inhibitorius nintedanibas, blokuojantis kraujagyslių, fibroblastų bei trombocitų kilmės augimo faktorių receptorius. *The New England Journal of Medicine* leidinyje paskelbtas L. Richeldi, U. Costabel antros fazės klinikinis tyrimas [12, 13], vertinęs keturias nintedanibo dozes (50 mg per dieną, 50 mg du kartus per dieną, 100 mg du kartus per dieną ir 150 mg du kartus per dieną), lyginant su placebo. Lyginant mirtingumo rodiklį, statistiškai reikšmingo skirtumo tarp grupių nenustatyta.

Pacientų dalis, kuriems per 12 mėn. FVC sumažėjo daugiau nei 10 proc., buvo mažesnė toje grupėje, kurios pacientai vartojo didžiausią nintedanibo dozę (6, 7 pav.),



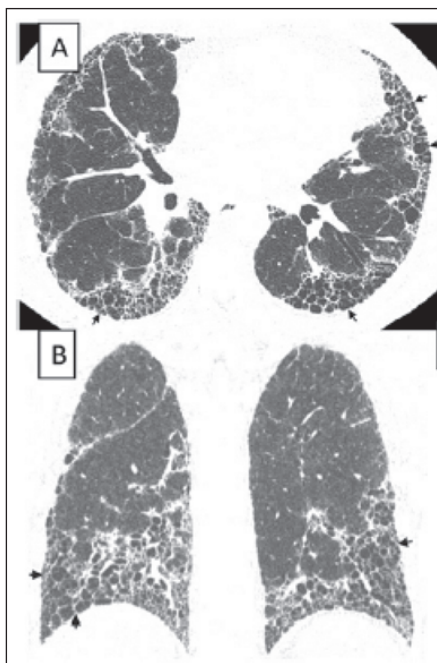
1 pav. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas

tačiau skirtumas tarp didžiausios dozės ir kitų dozių nebuvo reikšmingas, lyginant su placebo. Pacientams, gydytiems bet kuria nintedanibo doze, rečiau pasireiškė idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimas, lyginant su kontroline grupe. Pacientai, gydyti nintedanibu, skundėsi pasireiškusiu jo šalutiniu poveikiu – viduriavimu bei pykinimu, tačiau tai neturėjo įtakos mirtingumo rodikliui, lyginant su pacientais, vartojusiais placebo. Atsižvelgiant į šią didelę detalią studiją, remiantis objektyviais plaučių funkcijos blogėjimą mažinančiais duomenimis, nintedanibas rekomenduojamas sergantiems idiopatinę plaučių fibrozę gydyti.

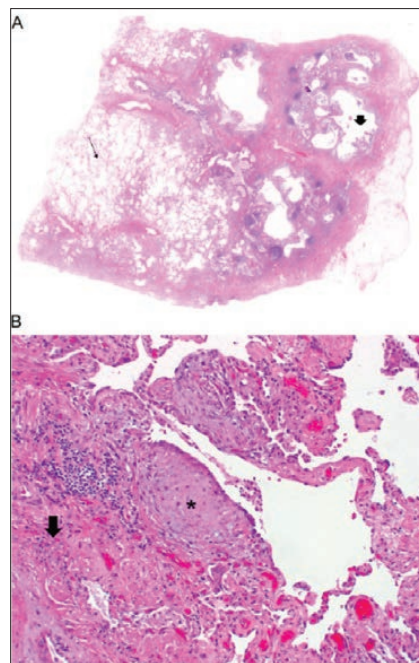
Kitas viduląstelinis tirozino kinazių inhibitorius – imatinibas – nerekomenduojamas, nes yra daug brangesnis, o klinikinės studijos nepatvirtino tokių gerų rezultatų kaip nintedanibo [14].

### Klinikinėse studijose tirti, bet nerekomenduojami vaistai

2015 m. paskelbtose rekomendacijose vėl diskutuota dėl prednizolono, azatioprino ir N-acetilcisteino derinio [15]. Anksčiau buvo teigiama, kad imunosupresija – svarbiausias idiopatinės plaučių fibrozės gydymo metodas [16]. Buvo manoma, kad dviejų vaistų derinys, tarp kurių yra gliukokortikoidas kartu su azatioprinu ar ciklofosfamiidu, gali būti naudingesnis nei vienas gliukokortikoidas. H. Tomioka, Y. Kuwata tyrime, publikuotame *Respirology* žurnale [17], klinicistai ir mokslininkai ištyrė galimą šių trijų vaistų derinio naudą gydant idiopatinę plaučių fibrozę. 12 mėn. trukmės atsitiktinių imčių tyrimas lygino N-acetilcisteino ir placebo poveikį pacientams, var-



**2 pav.** Įprastinė intersticinė pneumonija (A – ašinis vaizdas, B – koronarinis vaizdas). „Korio“ vaizdas (pažymėtas rodyklėmis), apatinių plaučių dalių pažeidimai [7]



**3 pav.** Įprastinės intersticinės pneumonijos morfoliginis vaizdas: A) storesne rodykle pavaizduota oro ertmė – „korio“ vaizdas, plonesne rodykle – fibrozės plotai; B) matomi fibroblastų židiniai [7]

tojantiems prednizoloną su azatioprinu. Paaiškėjo, kad gavusiems placebo sumažėjo gyvybinė plaučių talpa bei anglies monoksido pernašos faktorius (DLCO) dujų difuzijos tyrimo metu, lyginant su gavusiais N-acetilcisteiną. Nors klinikinių simptomų pasireiškimo skirtumo nebuvo pastebėta, šis tyrimas nutrauktas anksčiau, nei buvo planuota, nes buvo padidėjo mirtingumas ir hospitalizavimo dažnumas, lyginant su placebo grupe. Nors trijų vaistų derinys iš dalies sustabdo idiopatinės plaučių fibrozės progresą, tačiau taip gydyti nerekomenduojama dėl neigiamo poveikio. Iki to laiko buvo svarstomas gydymas prednizolonu kartu su ciklofosfamidu ir azatioprinu, kolchicinu, interferonu, tačiau neįrodyta, kad šie vaistai sustabdytų ligos progresą.

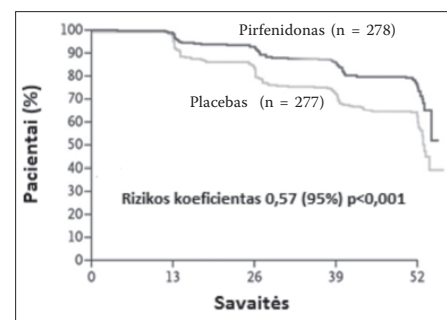
2011 m. rekomendacijose aprašytas tik vienas klinikinis tyrimas su N-acetilcisteinu. Šiame tyrime didelės skiriamosios gebos kompiuterine tomografija nustatytas tik „korio“ apimties sumažėjimas. 2015 m. rekomendacijose aprašyti dar du nauji tyrimai, skirti monoterapijai N-acetilcisteinu įvertinti. 48 sav. tyrime 76 pacientai du kartus per dieną vartojo inhaliuojamojo N-acetilcisteino. Jokio statistiškai reikšmingo skirtumo, tiriant forsuo-

gyvybinę plaučių talpą ir vertinant gyvenimo kokybę su placebo grupe, nebuvo nustatyta. Tad monoterapija N-acetilcisteinu yra nerekomenduojama.

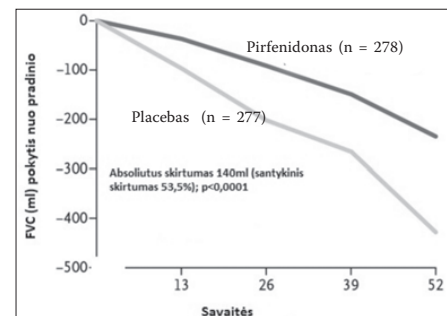
Dar vienas svarstytinas vaistas – tai 5 fosfodiesterazės inhibitorius sildenafilis. D. A. Zisman, M. Schwarz tyrime, paskelbtame *The New England Journal of Medicine* leidinyje [18], tyrė 29 pacientus, sergančius vidutinio sunkumo liga. Šešis mėnesius vienos grupės tiriamieji vartojo sildenafilį (20 mg tris kartus per dieną), kiti – placebo. Šiame mažame klinikiniam tyrime jokių reikšmingų pokyčių atliekant 6 min. ėjimo mėginį, vertinant dusulį, FVC, DLCO ar arterines kraujo dujas, nebuvo nustatyta. Taigi, sildenafilio skirti rekomenduojama tikrai progresuojant idiopatinei plaučių fibrozei bei išsivysčiusi plautinei hipertenzijai.

### Nemedikamentinis ir kitas gydymas, palengvinantis idiopatinės plaučių fibrozės eigą

Iš nemedikamentinių gydymo būdų, kurie padeda palengvinti idiopatinės plaučių fibrozės simptomus, siūloma oksigenoterapija [19] bei kvėpavimo mankšta. Kadangi daugumai pacientų, sergančių idiopatine plaučių fibroze (iki 90 proc. [20]), nustatoma gastroezof-



**4 pav.** Pirfenidono poveikis išgyvenamumui be progresavimo



**5 pav.** Pirfenidono poveikis forsuočiai gyvybinei plaučių talpai (FVC), lyginant su placebo

King ET, Bradford ZW, Castro-Bernardini S, Fagan EA et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2083-2092.

faginio reflukso liga (GERL), o jai progresuojant vystosi plautinė hipertenzija, reikėtų apsvarstyti šių ligų gydymą.

GERL yra vienas iš rizikos veiksnių galinčių sukelti ar pabloginti idiopatinę plaučių fibrozę. Reguliariai vartojami antacidiniai vaistai (pvz., protonų siurblio inhibitoriai ar H2 histamino receptorių blokatoriai) gali sumažinti mikroaspiracijos riziką, kuri siejama su plaučių pažeidimu [21]. Taigi, yra rekomenduojama vartoti antacidinius vaistus, tačiau ateityje verta atlikti idiopatinę plaučių fibroze sergančių pacientų studijas, lyginant placebo su antacidiniais vaistais. Neaišku ir tai, kaip vaistai nuo idiopatinės plaučių fibrozės sąveikauja su protonų siurblio inhibitoriais.

Tyrimai rodo, kad hiperkoaguliacijos būklė gali dalyvauti skatinant fibrozę per membraninius receptorių ir taip sudaryti sąlygas atsirasti mechaniniam ryšiui tarp trombozės ir plaučių fibrozės. Sisteminių antikoagulantų vaidmuo, stabdant šį efektą pacientams, sergantiems idiopatine plaučių fibroze, nėra aiškus. H. Kubo, K. Nakayama „Chest“ žurnale paskelbtame tyrime [25] gydymas varfarinu suma-

žino mirties atvejų skaičių, kuris buvo susijęs su idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimais hospitalizuotiems pacientams. Taigi vartoti varfarino sergantiems idiopatinė plaučių fibrozė nerekomenduojama, išskyrus atvejus, kai pacientai turi trombozės rizikos veiksnių (giliųjų venų trombozė ar lėtinis prieširdžių virpėjimas).

Fibrozės paveiktame plaučių audinyje, sergantiems idiopatinė plaučių fibrozė, randamas padidėjęs endotelino A ir B receptorių (ET-A ir ET-B) skaičius. Ambrisentan yra selektyvus endotelino receptoriaus blokatorius [24]. Klinikinis tyrimas (ARTEMIS-IPF), kuriame dalyvavo idiopatinė plaučių fibrozė sergantys pacientai, dėl nepakankamo veiksmingumo buvo nutrauktas anksčiau laiko, nes ambrisentano grupėje buvo didesnis hospitalizavimo dėl kvėpavimo funkcijos sutrikimų, mirtinų reiškinų ir kvėpavimo funkcijos susilpnėjimo dažnumas, lyginant su placebo grupe. Remiantis tyrimo duomenimis bei Europos vaistų agentūros išvadomis, ambrisentanas negali būti skiriamas idiopatinė plaučių fibrozėi gydyti. Šiuo vaistu gali būti gydomi tik pacientai, sergantys plautine arterine hipertenzija.

Be medikamentinio gydymo būdų, yra ir kitų galimybių gydyti idiopatinę plaučių fibrozę. Viena jų – plaučių transplantacija. Sergantiems idiopatinė plaučių fibrozė galima atlikti ir vieno plaučio transplantaciją [22]. „The annals of Thoracic surgery“ žurnale paskelbtame S. D. Force, P. Kilgo tyrime [23], atlikus tris apžvalginius tyrimus, nebuvo jokio skirtumo tarp vieno ar abiejų plaučių transplantacijos. Pabrėžiama, kad vieno plaučio transplantacija gali sukelti tam tikrų problemų: infekcinės komplikacijos dėl netransplantuotame plautyje likusių bulių, bronchektazių ar dėl netransplantuoto plaučio mažo paslankumo, kraujagyslių pasipriešinimo, dalis ventiliacijos ir perfuzijos nukreipiama į transplantuotą plautį. Nenustatyta jokio reikšmingo skirtumo ir tarp pacientų išgyvenamumo, todėl rekomendacija atlikti transplantaciją nepateikiama.

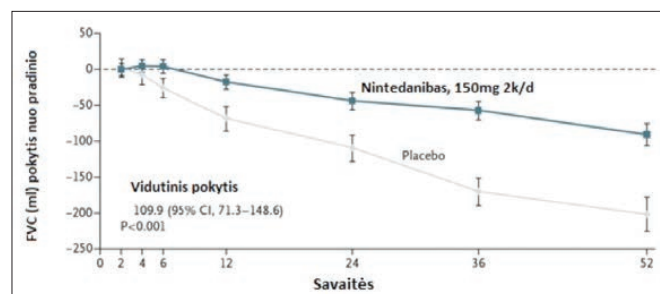
## APIBENDRINIMAS

Idiopatinė plaučių fibrozė – reta ir blogos prognozės liga. Diagnostika yra gana sudėtinga, apimanti įvairių specialybių specialistus. Nors metodų gydyti idiopatinę plaučių fibrozę yra (pirfenidonas, tirozino kinazių inhibitorius nintedanibas), vis dar labai trūksta ilgalaikių ir tęstinių klinikinių tyrimų, kurie apibrėžtų šios ligos vaistų veiksmingumą ir saugumą esant bet kurio laipsnio plaučių funkcijos sutrikimui.

### MODERN IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS TREATMENT OPTIONS

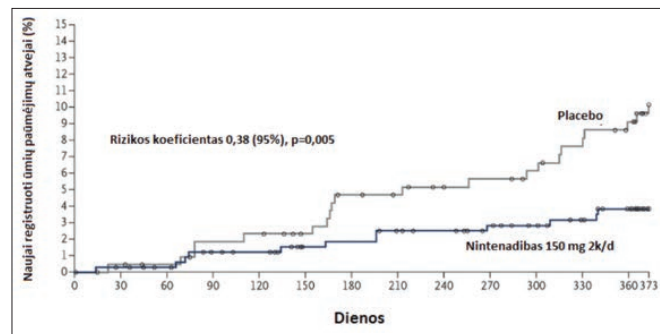
LAIMA BLAŽYTĖ, KĘSTUTIS MALAKAUSKAS  
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY, MEDICAL ACADEMY,  
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

**Keywords:** idiopathic pulmonary fibrosis, usual interstitial pneumonia, diagnosis, treatment.  
**Summary.** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a chronic condition of unknown etiology with an unfavorable outcome from progressively deteriorating respiratory function, leading ultimately to death from respiratory failure. It is characterized by sequential acute lung injury resulting in progressive fixed tissue fibrosis, architectural distortion and loss of function.



6 pav. FVC (ml) pokytis vartojant nintedanibo 150 mg 2 k./d. bei placebo

Richeldi L, du Bis RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-2082.



7 pav. Ūmių paūmėjimų dažnumas, vartojant nintedanibo 150 mg 2 k./d. bei placebo

Richeldi L, du Bis RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK et al. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-2082.

## LITERATŪRA

- American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646-664.
- European Idiopathic Pulmonary Fibrosis registry. Epidemiology and natural course of IPF. [Internet] 2008; Available form: URL [http://www.pulmonary-fibrosis.net/index.php?option=com\\_content&view=category&layout=blog&id=2&Itemid=4](http://www.pulmonary-fibrosis.net/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=2&Itemid=4).
- Coults DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE. The epidemiology of interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 150:967-972, 1994.
- Flaherty KR, King TE Jr, Raghu G, Lynch JP III, Colby TV, Travis WD, Gross BH, Kazerooni EA, Toews GB, Long Q, 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.
- Quadrelli S, Molinari L, Ciallrella L, Spina JC, Sobrino E, Chertcoff J. Radiological versus histopathological diagnosis of usual interstitial pneumonia in the clinical practice: does it have any survival difference? *Respiration* 2010;79:32-37.
- Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, King TE Jr, Lynch JP III, Hegele R, Waldron J, Colby T, Muller N, Lynch D, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:193-196.
- 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.
- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Cuello C, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ ERS/ JRS/ ALAT clinical practice guide: Treatment of Idiopathic Pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; Vol 192, Iss 2, pp e3-e19.
- Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1061-1069.
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1040-1047.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 25) redakcijoje.