

## Idiopatinių plaučių fibrozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos 2017

RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS 2017

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA  
LIETUVOS RADIOLOGŲ ASOCIACIJA  
LIETUVOS PATOLOGŲ DRAUGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS<sup>1</sup> (REDAKTORIUS), KRISTINA BIEKŠIENĖ<sup>1</sup>,  
LAIMA DOBROVOLSKIENĖ<sup>2</sup>, SKAIDRIUS MILIAUSKAS<sup>1</sup>, VALDAS ŠARAUSKAS<sup>3</sup>,  
JURGITA ZAVECKIENĖ<sup>2</sup>, MARIUS ŽEMAITIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>LSMU MA Pulmonologijos klinika, <sup>2</sup>LSMU MA Radiologijos klinika, <sup>3</sup>LSMU MA Patologijos klinika

**Santrauka.** Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) – tai nežinomos priežasties lėtinė, progresuojančiai fibrozuojančios intersticinės pneumonijos specifinė forma, išskirtinai pasireiškianti suaugusiems asmenims. Sergamumas IPF pastaraisiais metais auga, galimai, dėl pagerėjusios diagnostikos ir ligos eigą modifikuojančio gydymo priešfibroziniiais vaistais nintedanibu ir pirfenidonu, kurie lėtina IPF progresavimą. Šiose rekomendacijose pateikiama IPF diagnostika, medikamentinis ir nemedikamentinis gydymas.

**Reikšminiai žodžiai:** idiopatinė plaučių fibrozė, diagnostika, gydymas.

**Summary.** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a specific form of chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of unknown cause occurring in adults. The incidence has been rising in recent years probably due to improved diagnostic methods and increased life expectancy due to disease-modifying therapy. Novel antifibrotic drugs as nintedanib and pirfenidone that slow disease progression are now available. In current recommendations diagnostic aspects, pharmacological and non-pharmacological management of IPF are presented.

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, management.

### APIBŪDINIMAS

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF) yra nežinomos priežasties lėtinė, progresuojančiai fibrozuojančios intersticinės pneumonijos specifinė forma, žeidžianti tik plaučius ir pasireiškianti suaugusiems asmenims. Ligai būdingi radiologiniai ir (arba) morfologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos (IIP) požymiai. IPF dažniau serga vyrai ir rūkantys asmenys.

### EPIDEMIOLOGIJA

IPF yra dažniausias idiopatinė intersticinių pneumonijų tipas. Nors pastaraisiais dešimtmečiais sergamumas pasaulyje šia liga didėja, IPF priskiriama prie retų ligų ir yra įtraukta į ORPHANET klasifikatorių (ligos kodas ORPHA:2032). Europoje ir Šiaurės Amerikoje sergamumas IPF svyruoja nuo 2 iki 18 ligos atvejų 100 000 gyventojų per metus. Afrikoje ir Pietų Amerikoje sergamumas mažesnis ir siekia 0,5–2 atvejus 100 000 gyventojų per metus. Kasmet Europoje nustatoma apie 35 000 naujų IPF atvejų. Tikslios IPF sergamumo statistikos Lietuvoje nėra, per metus nustatoma apie 50 naujų IPF atvejų.

IPF dažnesnė vyrams ir retai pasitaiko jaunesniems kaip 50 metų asmenims (amžiaus mediana – apie 65 metai). Nors ligos eiga yra variabili ir neprognozuojama, išgyvenimo mediana nuo diagnozės nustatymo pradžios – tik 2–4 metai. Padidėjusios mirties rizikos veiksniai yra vyriškoji lytis, vyresnis amžius, sutrikusi plaučių funkcija.

### PATOGENEZĖ

IPF patogenėzė nepakankamai ištirta. Manoma, kad ligos išsivystymą lemia daugelio genetinių ir aplinkos rizikos veiksnių tarpusavio sąveika. Pagrindinį vaidmenį vaidina senėjančio alveolių epitelio kartotinės lokalsios mikropazaidos. Šios mikropazaidos skatina alveolių epitelio ląsteles išskirti daugelį fibrinogeninių augimo faktorių, citokinių ir koagulantų, kurie stimuliuoja miofibroblastų vystymąsi. Miofibroblastai gamina didelį kiekį nenormalios sudėties tarpląstelinio matriksio, kuris taip pat pasižymi ir pakitusiomis biomechaninėmis sąvybėmis, pvz., padidėjęs standumas. Tai sukelia plaučių intersticijumo remodeliaciją ir plaučių fibrozę.

Nors nenustatytas tiesioginis priežastinis ryšys tarp

# Rekomendacijos

IPF išsivystymo ir aplinkos rizikos veiksnių, tačiau ligos išsivystymui gali turėti reikšmės šie veiksniai: rūkymas, metalo, medžio, akmens, silicio dulkės, virusai. Taip pat manoma, kad yra genetinė predispozicija susirgti IPF. Nustatytos genų, atsakingų už plaučių gynybines funkcijas (*MUC5B*, *ATP11A*, *TOLLIP*), telomerų palaikymą (*TERT*, *TERC*, *OBFC1*), epitelio barjerinę funkciją (*DSP*, *DPP9*), polimorfizmo sąsajos su IPF išsivystymu.

## DIAGNOSTIKA

IPF yra progresuojanti liga, todėl labai svarbi ankstyva jos diagnostika, siekiant laiku pradėti gydymą. Specifinių klinikinių požymių nėra, 1 lentelėje pateikiami požymiai, pagal kuriuos klinicistas galėtų įtarti IPF ir atlikti krūtinės ląstos rentgeninį tyrimą. Atkreiptinas dėmesys į tai, kad krūtinės ląstos rentgenograma nei patvirtina, nei paneigia IPF, tačiau leidžia įvertinti kitas galimas priežastis. Siekiant laiku nustatyti diagnozę ir pradėti tinkamą gydymą, pacientai su įtariama IPF turi būti siunčiami konsultuoti gydytojui pulmonologui į universiteto ligoninę.

IPF nustatoma, laikantis šių diagnostinių principų:

- 1) Kitų žinomų priežasčių, galinčių sukelti intersticinę plaučių ligą (aplinkos ir profesiniai veiksniai, jungiamojo audinio ligos, vaistų poveikis), paneigimas.
- 2) Radiologinių IIP požymių nustatymas.
- 3) Radiologinių ir histopatologinių požymių deriniai (kai atlikta plaučių audinio biopsija).

Svarbu prisiminti, kad IIP požymiai nėra išskirtiniai tik IPF ir gali būti susiję su kitomis ligomis, pvz., lėtinio hipersensityviniu pulmonitu, asbestoze, jungiamojo audinio ligomis ir kt. (2 lentelė).

Pradiniame diagnostiniame etape reikia atmesti kitas idiopatinės intersticines pneumonijas bei žinomas kilmės plaučių ligas, kurias sukelia aplinkos arba profesinių veiksniai, jungiamojo audinio ligos, toksinis vaistų poveikis. Ieškant priežastinio ryšio su klinikiniais simptomais, labai svarbus išsami ligos anamnezė apie aplinkos veiksnius, žalingus įpročius, vartotus vaistus.

## Radiologinė diagnostika

IPF yra lėtinė progresuojanti intersticinė pneumonija, todėl radiologiniai požymiai ir jų deriniai gali skirtis priklausomai nuo ligos eigos ir morfologinio pažeidimo laipsnio. Kita vertus, radiologiniai IPF požymiai gali būti būdingi ir kitos etiologijos pažeidimui, sąlygojančiam IIP vaizdą. Būdingi IIP požymiai vertinami kaip IPF išraiška, jei nėra kitų IIP sukeliančių ligų arba būklių (aplinkos ir profesiniai veiksniai, toksinis vaistų poveikis, jungiamojo audinio ligos). *Rentgenografijos* jautrumas ir specifiskumas nėra pakankamas IPF diagnostikai, tačiau tai svarbus atrankinis tyrimo metodas. IPF atveju apžvalginėse rentgenogramose

## 1 lentelė. Klinikiniai požymiai, kuomet galima įtarti IPF

- Amžius > 50 metų
- Nuolatinis dusulys krūvio metu
- Nuolatinis kosulys
- Auskultuojant abipus, apatinėse plaučių dalyse krepitacija (smulkus traškesys įkvėpiant)
- Būgno lazdelių formos pirštai
- Plaučių restrikcija (ankstyvoje ligos stadijoje spirometrija gali būti nesutrikusi)

## 2 lentelė. Klinikinės situacijos, pasireiškiančios įprastinės intersticinės pneumonijos požymiais

- IPF
- Šeimyninė IPF
- Jungiamojo audinio ligos (sisteminė sklerodermita, reumatoidinis artritas ir kt.)
- Asbestozė
- Lėtinis hipersensityvinis pulmonitas
- Vaistai (amiodaronas, nitrofurantoinas ir kt.)
- Hermansko-Pudlako sindromas

IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.

galima nenustatyti jokių patologinių pokyčių. Pažengusiai ligai būdingi pokyčiai rentgenogramose: abipus periferinėse, ypač apatinėse, plaučių dalyse išryškėjęs piešinio sutankėjimas, kilpėtumas, plaučių apimties saikus sumažėjimas, diafragmos kupolų suplokštėjimas ir galima aukštesnė jos padėtis. Rentgenografija yra pasirinkimo metodas gretutinių ligų ir komplikacijų diagnostikai bei jų dinamikos vertinimui.

*Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografija* (DSGKT) yra pagrindinis IIP radiologinės diagnostikos metodas. Labai svarbu kuo anksčiau diagnozuoti IPF ir pradėti savalaikį gydymą, todėl nenustačius patologinių pokyčių rentgenogramoje, tačiau esant klinikiniams simptomams ir IPF įtarimui, tikslinga atlikti DSGKT. DSGKT atliekama tūrine metodika be intraveninio kontrastavimo, apžvalgos laukui (FOV) apimant tik plaučius, pacientui gulint ant nugaros ir giliai įkvėpus. Gauti tyrimo vaizdai rekonstruojami plonais pjūviais ir mažu žingsniu (<2 mm) taikant specialius (*sharp*) rekonstrukcinius algoritmus. Diagnostiniai daugiaplokštuminių rekonstrukcijų vaizdai vertinami parenchiminiame lange (C –500–(–800) HV; W 1300–1800 HV). Kontroliniai tyrimai turėtų būti atliekami taikant mažų arba ypač mažų dozių DSGKT (30 mAs).

Radiologinė IPF diagnostika remiasi IIP būdingų pokyčių, jų derinių nustatymu ir išplitimo įvertinimu DSGKT vaizduose (3 lentelė). IIP būdingi plaučių pokyčiai labiausiai išreikšti periferinėse plaučių dalyse bazaliai, tinklinis intersticiumo pažeidimo pobūdis, dažnai nustatomos tempimo bronchektazės. Subsolidinis intersticiumo pažeidimo tipas, apibūdinamas kaip „matinis stiklas“, IIP atvejais dažnas, tačiau dažniausiai

nevyraujantis, mažiau išplitęs nei tinklinis pažeidimas. „Matinio stiklo“ požymis nors ir nespecifinis, tačiau atspindi intersticiumo pabrinkimą, tarpuskiltelinių pertvarėlių pažeidimą, plaučių audinio sutankėjimą, kurio fone paryškėja smulkiosios ir (arba) antrinės skiltelės centrinės dalies kraujagyslės. Plaučių audinio korėtumas (korio vaizdas), dažniausiai yra lemiamas diagnostinis požymis, jam esant DSGKT teigiama prognozinė vertė nustatant IIP siekia 90–100 proc. Korys – tai negrįžtamą audinio architektikos suardymą atspindintys, dažniausiai subpleuraliai grupėmis išsidėstę 3–10 mm dydžio oringi cistiniai pokyčiai aiškiais sienelėmis. Kartais cistelės gali būti iki 25 mm dydžio. Nesant korio, kai nustatomi kiti IIP būdingi požymiai, radiologiniai pokyčiai vertinami kaip galima IIP ir turėtų būti verifikuojami histologiškai.

Atskirų aukščiau minėtų požymių ar jų derinių radimas kartu su židininiais, „oro spąstų“ sąlygotu oringumo netolygumu, korëtumui nebūdingomis cistomis, intensyviu „matinio stiklo“ požymiu, konsolidacija ar vyraujantis peribronchovaskulinis pokyčių išplitimas vertinamas kaip nesuderinamas su IIP. Neretai IIP atvejais nustatoma tarpuplaučio limfadenopatija, tačiau retai limfmazgiai padidėja >15 mm (trumpojoje ašyje). Pleuriniai pokyčiai (skystis, plokštelės, kalcifikacija) nereti, bet dažniausiai nustatomi ne IPF, o kitos etiologijos IIP atvejais.

Daliai pacientų greta radiologinių IIP požymių randama ir plaučių emfizema, kuri paprastai yra paraseptalinio tipo ir vyrauja viršutinėse plaučių dalyse. Dėl fibrozės ir emfizemos poveikio plaučių mechaninėms savybėms pacientai turi normalius ar nežymiai sumažėjusius plaučių tūrius, tačiau dėl respiracinės plaučių zonos destrukcijos – ryškiai sutrikusią dujų difuziją. Šiems pacientams dažnai stebima ir plautinė hipertenzija.

### Patologinė diagnostika

Visais atvejais prieš priimant sprendimą atlikti plaučių audinio biopsiją reikia įvertinti paciento būklę ir tolesnio gydymo perspektyvas. Bronchoskopija su bronchų

alveolinio lavažo (BAL) atlikimu nėra privalomi diagnozuojant IPF. BAL skysčio citologinis tyrimas gali būti naudingas kai kurių kitų klinikinių situacijų metu, pvz., įtariant lėtinį hipersensityvinį pulmonitą.

Plaučių audinio biopsijos atlikimas sprendžiamas kai DSGKT duomenimis intersticinė plaučių liga lieka neklasifikuojama ar yra galimos IIP požymiai. Žnyplinė transbronchinė biopsija dėl mažo biopato dydžio nerekomenduojama diagnozuojant IPF, išskyrus diferencinės diagnostikos atvejus. Transbronchinė kriobiopsija gali būti saugesnė alternatyva chirurginei plaučių audinio biopsijai centruose, turinčiuose kriobiopsijos atlikimo patirtį. Kriobiopsijos metu paimti plaučių audinio gabalėliai kelis kartus yra didesni nei žnyplinės biopsijos metu, tuo pačiu didėja kriobiopsijos diagnostinė vertė. Dažniausios transbronchinės kriobiopsijos komplikacijos yra kraujavimas ir pneumotoraksas, pasireiškiančios iki 5 proc. pacientų. Chirurginė plaučių biopsija (vaizdo torakoskopija, diagnostinė torakotomija) atliekama neaiškiais atvejais, kai yra kontraindikuotina arba neinformatyvi transbronchinė kriobiopsija. Rekomenduojama, kad chirurginė plaučių biopsija būtų paimama ne mažiau kaip iš dviejų skilčių, vengiant vidurinės skilties ir liežuvėlinių segmentų viršūnių, taip pat korėto plaučio zonų.

Sergant IPF biopate nustatomi būdingi histopatologiniai IIP požymiai. Histologinis IIP vaizdas yra labai heterogeniškas, stebima saiki limfocitinė intersticinė infiltracija ir įvairaus laipsnio intersticinė fibrozė greta išlikusių normalaus plaučių audinio sričių (pažeidimo heterogeniškumas, kuriam įvertinti labai naudingas audinių ištyrimas mažuoju padidininimu). Būdingas nevienodas laiko atžvilgiu pokyčių progresavimas: fibroblastų proliferacija šalia randinio skaidulingo fibrozinio audinio, intersticinė fibrozė su neryškiu intersticiniu uždegimu, terminalinėse audinio pažeidimo fazėse „korėtoji“ fibrozė (temporalinis pažeidimo heterogeniškumas). IIP nebūdinga S100/CD1a teigiamos histiocitinės ląstelės, granuliuotos, asbesto kūneliai, kitos neorganinės medžiagos, ryški eozinofilija ar ryški

**3 lentelė. Didelės skiriamosios gebos kompiuterinė tomografijos kriterijai diagnozuojant įprastinę intersticinę pneumoniją**

<b>Tipinė IIP</b> <i>(visi keturi kriterijai)</i>	<b>Galima IIP</b> <i>(visi trys kriterijai)</i>	<b>Nesuderinama su IIP</b> <i>(bet kuris iš septynių kriterijų)</i>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Vyrauja subpleuraliai, bazaliai</li> <li>2) Tinklinis pažeidimas</li> <li>3) Korėtumas be ar su tempimo bronhektazėmis</li> <li>4) Nėra požymių, nesuderinamų su IIP (žr. III stulpelį)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Vyrauja subpleuraliai, bazaliai</li> <li>2) Tinklinis pažeidimas</li> <li>3) Nėra požymių, nesuderinamų su IIP (žr. III stulpelį)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Vyrauja viršutinėse arba vidurinėse dalyse</li> <li>2) Vyrauja peribronchovaskuliariai</li> <li>3) Išplitęs „matinis stiklas“</li> <li>4) Išplitę mikromazgeliai (abipus, daugiau viršutinėse dalyse)</li> <li>5) Atskiros cistos (abipus, daugybinės, nesusijusios su korëtumu)</li> <li>6) Difuzinis mozaikinis pažeidimas / „oro spąstai“ (abipus, ≥3 skilčių)</li> <li>7) Skiltinė ar segmentinė bronchopulmoninė konsolidacija</li> </ol>

IIP – įprastinė intersticinė pneumonija.

# Rekomendacijos

## 4 lentelė. Įprastinės intersticinės pneumonijos histopatologiniai kriterijai

ĮIP būdingi (visi keturi kriterijai)	Tikėtina ĮIP	Galima ĮIP (visi trys kriterijai)	ĮIP nebūdingi (bet kuris iš šešių kriterijų)
1) Ryški fibrozė / architektūros iškreipimai su ar be korio vaizdo, esant daugiausiai subpleuriniam / paraseptaliniam pasiskirstymui 2) Fragmentinė plaučių parenchimos fibrozė 3) Fibroblastų židiniai 4) Nėra ĮIP nebūdingų požymių (žr. IV stulpelį)	1) Ryški fibrozė, architektūros iškreipymas su ar be korio vaizdo 2) Nėra fragmentinės fibrozės arba fibroblastų židinių (nebuvimas tik vieno požymio, bet ne abiejų) 3) Nėra ĮIP nebūdingų požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę (žr. IV stulpelį) ARBA yra tik korio vaizdas*	1) Fragmentinė ar difuzinė plaučių parenchimos fibrozė su ar be intersticiumo uždegimo 2) Nėra ĮIP būdingų kitų kriterijų (žr. I stulpelį) 3) Nėra ĮIP nebūdingų požymių, leidžiančių įtarti alternatyvią diagnozę (žr. IV stulpelį)	1) Hialininės membranos <sup>#</sup> 2) Organizuojanti <sup>#§</sup> pneumonija 3) Granulomos <sup>§</sup> 4) Ryškus intersticiumo uždegimo ląstelių infiltratas atokiai nuo korėtų plaučio zonų 5) Vyraujantys pokyčiai aplink kvėpavimo takus 6) Kiti požymiai, leidžiantys įtarti alternatyvią diagnozę

ĮIP – įprastinė intersticinė pneumonija; \* – gali pasitaikyti fibrozės plaučių ligos galutinės stadijos metu, kuomet biopsija paimta iš korėtų segmentų, tačiau ĮIP požymiai gali būti kitose plaučių zonose; # – gali būti esant idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimui; § – izoliuota ar atsitiktinė granuloma ir/ar neišreikštas organizuojančios pneumonijos komponentas retais atvejais biopsinėje medžiagoje gali būti kartu su kitais ĮIP požymiais.

limfocitinė intersticinė infiltracija, navikiniai pokyčiai. Rasti pokyčiai vertinami naudojantis histopatologiniais ĮIP kriterijais, nurodytais 4 lentelėje.

### KITI TYRIMAI

Plaučių funkcijos tyrimai nėra privalomi IPF diagnozei nustatyti. Ankstyvose ligos stadijose plaučių funkcija (spirometrija, dujų difuzija) gali būti nesutrikusi arba pokyčiai yra lengvo laipsnio. Dažniausiai nustatoma plaučių restrikcija, retai – bronchų obstrukcija. Esant IPF su emfizema stebimi normalūs ar nežymiai sumažėję plaučių tūriai bei ryškiai sutrikusi dujų difuzija.

Vertinant IPF eigą ir jos progresavimą, rekomenduojama kas 3–6 mėn. tiriamiesiems atlikti spirometriją ir dujų difuzijos tyrimą. Forsuotos gyvybinės talpos (FVC) sumažėjimas  $\geq 10$  proc. ir (arba) plaučių difuzinio pajėgumo anglies monoksidui ( $D_{L,CO}$ ) sumažėjimas  $\geq 15$  proc. per metus yra IPF progresavimo požymis.

Imunologiniai kraujo tyrimai atliekami tikslu pa-neigti ar patvirtinti galimą jungiamojo audinio ligą, kuri iki sisteminių simptomų pasireiškimo gali manifestuoti tik plaučių pažeidimu. Rekomenduojama ištirti antikūnus prieš branduolio antigenus (ANA), prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP) ir reumatoidinį faktorių (RF). Papildomi imunologiniai tyrimai atliekami esant sisteminiams jungiamojo audinių ligų klinikinėms prielaidoms.

Genetinis tyrimas sergantiesiems IPF neatliekamas, išskyrus atvejus, jei įtariama šeimyninė IPF.

Biologiniai žymenys kaip, genų polimorfizmas, genų ekspresija, chemokinas (CCL) 18, kolageno neoepitopai, matrikso metaloproteinazė (MMP) 7, surfaktanto baltymas D (SPD) nei ankstyvai IPF diagnostikai, nei ligos eigos arba atsako į gydymą prognozavimui nerekomenduojami taikyti klinikinėje praktikoje.

5 lentelėje pateikiamas sąrašas tyrimų, kuriuos

## 5 lentelė. Tyrimai, kuriuos reikia atlikti diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę

- Didelės skiriamosios gebos krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija
- Spirometrija
- Dujų difuzijos tyrimas
- Transbronchinė kriobiopsija (esant indikacijų)
- Chirurginė plaučių biopsija (esant indikacijų)
- Bronchoalveolinio lavažo skyčio ląstelinė sudėtis ir/ar pasėlis (esant indikacijų)
- 6 min. ėjimo mėginys su  $SpO_2$  matavimu
- Širdies echoskopija
- Arterinio kraujo dujų sudėtis (esant kvėpavimo nepakankamumui)
- Bendras kraujo tyrimas
- C reaktyvusis baltymas (CRB)
- Kreatininas, urea
- Alaninaminotransferazė (ALT), aspartataminotransferazė (AST)
- Šarminė fosfatazė (ŠF),  $\gamma$ -glutamilttransferazė (GGT)
- Bendras šlapimo tyrimas
- Antikūnai prieš branduolio antigenus (ANA)
- Antikūnai prieš ciklinį citrulinizuotą peptidą (anti-CCP)
- Reumatoidinis faktorius (RF)
- Genetinis tyrimas (esant indikacijų)

$SpO_2$  - periferinio kraujo įsotinimas deguonimi.

būtina arba esant indikacijų, tikslinga atlikti diagnozuojant IPF.

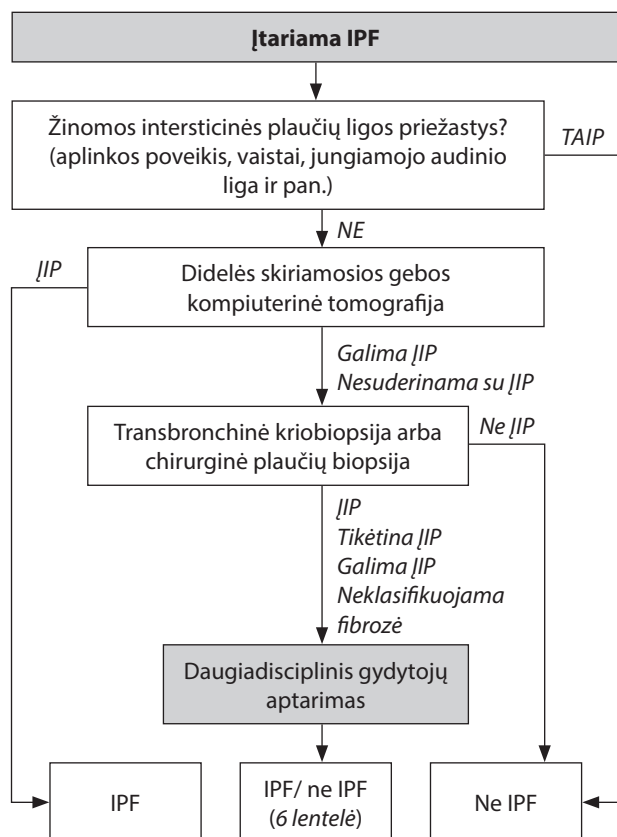
Radiologiniai ir histopatologiniai pokyčiai, jų deriniai vaidina svarbūs diagnozuojant IPF, kuri gali būti nustatoma skirtingu diagnostiniu patikimumu (6 lentelė).

Rekomenduojama, kad IPF diagnozė būtų nustatoma tik daugiadisciplinio gydytojų aptarimo, susidedančio iš intersticinių plaučių ligų srityje patyrusių gydytojų pulmonologo, radiologo ir patologo, metu. Pageidautina, kad sprendžiant chirurginės plaučių biopsijos atlikimą bei audinio paėmimo sritį aptarime dalyvautų

6 lentelė. Radiologinių ir histopatologinių pokyčių variantai diagnozuojant idiopatinę plaučių fibrozę

Radiologiniai pokyčiai	Histopatologiniai pokyčiai				
	ĮIP	Tikėtina ĮIP	Galima ĮIP	Neklasifikuojama fibrozė	Ne ĮIP
ĮIP	IPF	IPF	IPF	IPF	Ne IPF
Galima ĮIP	IPF	IPF	Tikėtina IPF	Tikėtina IPF	Ne IPF
Nesuderinama su ĮIP	Galima IPF	Ne IPF	Ne IPF	Ne IPF	Ne IPF

ĮIP – įprastinė intersticinė pneumonija; IPF – idiopatinė plaučių fibrozė.



1 pav. Idiopatinės plaučių fibrozės diagnostikos algoritmas

ir krūtinės chirurgas. 1 pav. pateikiamas IPF diagnostikos algoritmas.

Diagnozavus IPF galima apskaičiuoti prognozuojamą mirties riziką. Tam rekomenduojama naudotis GAP indeksu (GAP – *Gender, Age, Physiology*) (7 lentelė).

Sergantieji IPF turi didesnę riziką sirgti plaučių vėžiu, obstrukcine miego apnėja, gastroezogaginio refliuksio liga (GERL). Šių ligų diagnostika ir gydymas priklauso nuo klinikinių simptomų ir jų išreikštumo.

### DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

- Idiopatinė plaučių fibrozė. Lėtinis kvėpavimo nepakankamumas (*Fibrosis pulmonum idiopathica. Insufficiencia pulmonalis chronica*) J84.1
- Idiopatinės plaučių fibrozės paūmėjimas. Ūminis kvėpavimo nepakankamumas (*Fibrosis pulmo-*

7 lentelė. Prognozuojama mirties rizika diagnozavus idiopatinę plaučių fibrozę (GAP indeksas)

Rodiklis	Balai
Lytis Vyras Moteris	0 1
Amžius ≤60 61–65 >65	0 1 2
Plaučių funkcija FVC (proc. normos) >75 50–75 <50	0 1 2
D <sub>LCO</sub> (proc. normos) >55 36–55 ≤35 negali atlikti*	0 1 2 3
Maksimali balų suma	8
<b>Stadija</b>	<b>I</b> <b>II</b> <b>III</b>
Balai	0–3      4–5      6–8
Mirštamumas	
1 metų	5,6      16,2      39,2
2 metų	10,9      29,9      62,1
3 metų	16,3      42,1      76,8

FVC – forsutuota gyvybinė talpa; D<sub>LCO</sub> – plaučių difuzinis pajėgumas anglies monoksidui; \* – kuomet tiriamasis dėl ryškių respiracinių simptomų ar blogos plaučių funkcijos negali atlikti dujų difuzijos tyrimo; jei tyrimas neatliktas dėl kitų priežasčių, šio rizikos modelio taikyti negalima.

*num idiopathica exacerbata. Insufficiencia pulmonalis acuta*) J84.1

IPF ir jos paūmėjimas pagal sunkumą neklasifikuojami, diagnozėje nurodomos ligos komplikacijos. TLK-10-AM kodą J84.1 rekomenduojama taikyti tik IPF atvejais, o ne apibūdinti kitas klinikines situacijas, pasireiškiančias išplitusia plaučių fibroze.

### GYDYMAS

Rekomenduojama pacientą, kuriam įtariama IPF, nedelsiant siųsti konsultuoti gydytojui pulmonologui

# Rekomendacijos

į universiteto ligoninę, kur vykdoma IPF diagnostika ir teikiama medicininė pagalba: pradedamas ligos eigą modifikuojamasis gydymas, vertinamas jo veiksmingumas, taikomas nefarmakologinis gydymas (gydymas deguonimi, dirbtinė plaučių ventilacija, plaučių transplantacija), taip pat diagnozuojamos ir gydomos gretutinės ligos ir būklės, dažnai susijusios su IPF kaip, plautinė hipertenzija, obstrukcinė miego apnėja, GERL.

## Priešfibroziniai vaistai

Šiuo metu klinikinėje praktikoje taikomas gydymas IPF eigą modifikuojamaisiais priešfibrozinais vaistais nintedanibu ir pifrenidonu. Nintedanibas yra tirozino kinazės inhibitorius, kuris slopina daugelį signalinių receptorių, dalyvaujančių IPF patogenezėje, pvz., fibroblastų, trombocitų kilmės ir kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius. Pifrenidonas yra piridinas, pasižymintis priešūždegiminiu, antioksidantiniu ir priešfibrotiniu poveikiu, nors tikslus veikimo mechanizmas nežinomas. Tyrimuose *in vitro* su žmogaus fibroblastais nustatyta, kad pifrenidonas panaikina transformuojančio augimo faktoriaus (TGF)  $\beta_1$  stimuliuojamąjį poveikį kolageno sintezei.

Nintedanibas ir pifrenidonas pasižymi panašiu klinikiniu veiksmingumu gydant IPF – apie 50 proc. sulėtina FVC mažėjimą. Klinikiniuose tyrimuose abu vaistai parodė bendrą tendenciją mažinti sergančiųjų mirštamumą. Todėl gydymas nintedanibu arba pifrenidonu turi būti sprendžiamas iš karto, nustačius diagnozę, įvertinant tikėtiną gydymo naudą ir galimą vaistų žalą. Ypač atsakingai vaistų nepageidaujamą poveikį reikia prognozuoti pacientams, kurie serga jau pažengusia IPF su ryškiu plaučių ir kitų organų funkcijos pažeidimu bei senyvo amžiaus žmonėms, esant asimptominei IPF su gera plaučių funkcija.

**Nintedanibo dozavimas.** Rekomenduojama nintedanibo dozė yra 150 mg, kuri vartojama du kartus per parą. 100 mg dozė, vartojama du kartus per parą, rekomenduojama pacientams, kurie netoleruoja 150 mg dozės, vartojamos du kartus per parą. Negalima viršyti maksimalios rekomenduojamos 300 mg paros dozės. Nepageidaujamoms reakcijoms į nintedanibą valdyti be simptominio gydymo, jeigu jis taikytinas, galima sumažinti dozę arba laikinai nutraukti gydymą, kol specifinė nepageidaujama reakcija susilpnės iki lygio leidžiančio tęsti gydymą. Gydymas nintedanibu gali būti atnaujintas visa doze (150 mg du kartus per parą) arba sumažinta doze (100 mg du kartus per parą). Jei pacientas netoleruoja du kartus per parą vartojamos 100 mg dozės, gydymą nintedanibu reikia nutraukti.

**Pifrenidono dozavimas.** Pradėjus gydymą, preparato dozę iki rekomenduojamos 2403 mg paros dozės reikia titruoti per 14 dienų laikotarpį tokia tvarka:

- Nuo 1-os iki 7-os dienos: po 267 mg tris kartus per parą (801 mg per parą).

- Nuo 8-os iki 14-os dienos: po 534 mg tris kartus per parą (1602 mg per parą).
- Nuo 15-os dienos: po 801 mg tris kartus per parą (2403 mg per parą).

Rekomenduojama palaikomoji pifrenidono paros dozė – po 801 mg tris kartus per parą valgio metu (2403 mg per parą). Nerekomenduojama vartoti daugiau nei 2403 mg preparato per parą. Pacientai, nutraukę gydymą pifrenidonu 14 ir daugiau dienų, gydymą turėtų atnaujinti nuo pradinio 2 savaičių trukmės titravimo režimo, titruojant preparato dozę iki rekomenduojamos paros dozės. Jeigu gydymas buvo nutrauktas ir netaikomas mažiau nei 14 dienų, gydymą galima tęsti ankstesne rekomenduojama paros doze, netaikant titravimo režimo.

Nintedanibo ir pifrenidono veiksmingumas gali priklausyti nuo kitų vartojamų vaistų arba medžiagų (8 lentelė).

Nintedanibas ir pifrenidonas gerai toleruojami, saugūs vaistai, nors iki 20 proc. pacientų gali nutraukti gydymą dėl nepageidaujamo vaistų poveikio arba ligos progresavimo. Dažniausiai nintedanibas gali sukelti viduriavimą ir pykinimą, pifrenidonas: pykinimą, anoreksiją ir odos įsijautrinimą saulei (9 lentelė). Nepageidaujami vaisto poveikiai lengvinami laikantis dietos, viduriavimui gydyti skiriamas loperamidas. Esant nuolatiniais, išreikštiems nepageidaujantiems vaisto poveikiams laikinai mažinama vaisto dozė, netgi nutraukiamas gydymas. Nintedanibas slopina kraujagyslių endotelio augimo veiksnio receptorius, todėl galima didesnė kraujavimo tikimybė. Skiriant nintedanibo pacientams, turintiems didelę kraujavimo riziką arba kartu su antikoagulantais, reikia apsvarstyti ir įvertinti gydymo naudą ir potencialią kraujavimo riziką.

Sergantieji IPF reguliariai stebimi, ne rečiau kaip kas 3–6 mėn. įvertinant klinikinius simptomus (dusulį, kosulį), atliekant spirometriją, dujų difuzijos tyrimą, 6 min. ėjimo mėginį. Krūtinės ląstos rentgenograma atliekama bent kartą per metus. Pacientams, kuriems

**8 lentelė. Nintedanibo ir pifrenidono sąveika su kitais vaistais ir medžiagomis**

Vaistas	Biologinis prieinamumas	
	didėja	mažėja
<b>Nintedanibas</b>	Ketokonazolas Eritromicinas Ciklosporinas	Rifampicinas Karbamazepinas Fenitoinas
<b>Pifrenidonas</b>	Fluvoksaminas, fluoksetinas, paroksetinas Ciprofloksacinas Amiodoronas, propafenonas Greipfrutų sultys	Omeprozolis Rifampicinas Rūkymas

**9 lentelė. Nintedanibo ir pirfenidono sukelti dažniausi nepageidaujami poveikiai ir jų mažinimas**

Vaistas	Nepageidaujami poveikiai	Dozavimo keitimas	Papildomas gydymas ir priemonės
<b>Nintedanibas</b>	Viduriavimas	Sumažinti dozę	Loperamidas
	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	Protonų siurblio inhibitorius Histamino H <sub>2</sub> receptorių antagonistas
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	Sekti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 3 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.
<b>Pirfenidonas</b>	Pykinimas, vėmimas, anoreksija	Sumažinti dozę, vartoti kartu su maistu	Protonų siurblio inhibitorius Histamino H <sub>2</sub> receptorių antagonistas Metoklopramidas
	Odos įsijautrinimo saulei reakcija Bėrimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	Apsauga nuo saulės, vengti saulės šviesos
	Kepenų fermentų kiekio kraujyje padidėjimas	Sumažinti dozę arba nutraukti vartojimą	Sekti kepenų fermentų kiekį kraujyje pirmus 6 mėn. 1 kartą per mėnesį, po to – kas 3 mėn.

**10 lentelė. Indikacijos plaučių transplantacijai sergant idiopatine plaučių fibroze**

Indikacijos siūsti konsultacijai dėl plaučių transplantacijos
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiologiniai ar histopatologiniai įprastinės intersticinės pneumonijos požymiai, nepriklausomai nuo plaučių funkcijos</li> <li>• FVC &lt;80 proc. arba D<sub>LCO</sub> &lt;40 proc. normos</li> <li>• Dusulys ar aktyvumo apribojimas dėl plaučių ligos</li> <li>• Papildomo deguonies poreikis (ramybėje ar fizinio krūvio metu)</li> </ul>
Indikacijos plaučių transplantacijai
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per 6 stebėjimo mėnesius: <ul style="list-style-type: none"> <li>– FVC sumažėjo ≥10 proc.</li> <li>– D<sub>LCO</sub> sumažėjo ≥15 proc.</li> <li>– 6 min. ėjimo testo metu nueitas &gt;50 m trumpesnis atstumas</li> </ul> </li> <li>• 6 min. ėjimo testo metu SpO<sub>2</sub> &lt;88 proc. arba nueitas atstumas &lt;250 m</li> <li>• Plautinė hipertenzija, nustatyta širdies echoskopijos ar dešinės širdies kateterizacijos metu</li> <li>• Stacionarizavimas dėl ligos paūmėjimo, progresavimo ar pneumotorakso</li> </ul>

FVC – forsuota gyvybinė plaučių talpa; D<sub>LCO</sub> – difuzinis plaučių pajėgumas anglies monoksidui; SpO<sub>2</sub> – periferinio kraujo įsotinimas deguonimi.

skiriamas gydymas nintedanibu arba pirfenidonu, pradžioje kas mėnesį, vėliau kas 3 mėn. turi būti vertinama kepenų funkcija. Esant indikacijų, atliekami kiti tyrimai: širdies echoskopija, arterinio kraujo dujų tyrimas, dešinėsios širdies kateterizavimas ir kt. Kompiuterinė tomografija atliekama įtariant IPF paūmėjimą, neaiškiam būklės pablogėjimui, įtariant plaučių vėžį, sprendžiant dėl plaučių transplantacijos.

Gydymas nintedanibu ir pirfenidonu yra ilgalaikis. Kadangi nėra aiškių gydymo neveiksmingumo kriterijų, šių vaistų vartojimas gali būti nutraukiamas atsiradus sunkių nepageidaujamų reakcijų arba akivaizdžių ligos progresavimo požymių.

### Plaučių transplantacija

IPF yra nepagydoma ir progresuojanti liga, todėl kiekvienam pacientui, jaunesniam nei 65 metų, turi būti apsvarstyta plaučių transplantacijos galimybė. Plaučių transplantacija gali pagerinti sergančiojo gyvenimo

kokybę, prailginti gyvenimo trukmę. Todėl svarbu, kad sergantieji IPF laiku būtų nukreipti į plaučių transplantacijos centrą, siekiant įvertinti tinkamumą transplantacijai (10 lentelė).

### Skiepai

Visus sergančiuosius IPF rekomenduojama kasmet skiepyti nuo gripo.

### REABILITACIJA

Sergantiesiems IPF rekomenduojama reabilitacija, nes ji pagerina sergančiojo gyvenimo kokybę ir fizinio krūvio toleranciją. Jei hipoksemija riboja fizinį aktyvumą, krūvio metu papildomai skiriamas deguonis.

### Gydymas deguonimi

Išsivysčius lėtiniam kvėpavimo nepakankamumui skiriamas nuolatinis gydymas deguonimi pagal bendrąsias indikacijas.

# Rekomendacijos

## Simptominis gydymas

Kosulys ir dusulys yra labiausiai pacientą varginantys simptomai. Deja, kosulį slopinamieji vaistai nepakankamai veiksmingi. Todėl prieš skiriant simptominį gydymą reikia patikslinti galimą kitą, gydytiną simptomų kilmę, pvz., GERL. Esant netoleruojamam dusuliui, nepaisant skiriamo deguonies, spręsti dėl opioidų skyrimo.

## IPF PAŪMĖJIMAS

IPF paūmėjimas – tai ūminis, kliniškai reikšmingas kvėpavimo pablogėjimas, charakterizuojamas naujo išplitusio alveolinio pažeidimo požymiais. IPF paūmėjimo kriterijai (turi būti visi):

- 1) Anksčiau arba dabar, esant būdingiems radiologiniams IIP požymiams, diagnozuota IPF.
- 2) Ūminio dusulio paryškėjimas arba išsivystymas, paprastai, per mažiau nei 1 mėn.
- 3) Naujos abipusės „matinio stiklo“ ir (arba) konsolidacijos zonos, pasireiškiančios jau esant IIP požymių.
- 4) Būklės pablogėjimas negali būti paaiškinamas širdies nepakankamumu arba skysčių pertekliumi.

IPF paūmėja 5–15 proc. sergančiųjų per metus, dažniau esant pažengusiai ligai. IPF paūmėjimų prognozė bloga – išgyvenimo mediana po paūmėjimo siekia tik 3–4 mėn.

IPF paūmėjimą gali sukelti daugelis veiksnių: infekcija, aspiracija, mechaninės procedūros (BAL atlikimas, plaučių audinio biopsija, plaučių operacija), toksiški vaistai. Daliai pacientų IPF paūmėjimo priežastis neaiški.

Be naujai išsivysčiusio arba progresuojančio dusulio sergantieji gali kosėti (su (be) skreplavimu), karščiuoti, būti į gripą panašių simptomų. Reikia paneigti kitas, panašius simptomus sukeliančias priežastis, pvz., pneumoniją, plaučių emboliją, pneumotoraksą, hidrotoraksą, širdies nepakankamumą. DSGKT matomi nauji alveoliniai infiltratai, dažniausiai pasireiškiantys „matinio stiklo“ plotais jau esant IIP požymių. Morfologiškai, greta IIP požymių, vyrauja difuzinis alveolių pažeidimas. Tačiau dėl aukšto pooperacinio mirštamumo chirurginė plaučių biopsija, esant IPF paūmėjimui, paprastai neatliekama, o transbronchinė biopsija – neinformatyvi (išskyrus diferencinę diagnostiką).

Veiksmingo IPF paūmėjimo gydymo nėra. Pacientai dėl sunkios būklės hospitalizuojami, esant kvėpavimo nepakankamumui skiriama deguonies terapija. Pacientams, kuriems yra hiperkapninis kvėpavimo nepakankamumas, galima taikyti neinvazinę plaučių ventilaciją, tačiau dėl pakitusių plaučių mechaninių savybių jos veiksmingumas ir paciento tolerancija yra riboti. Pacientų, kuriems taikoma invazinė mechaninė plaučių ventilacija, mirtingumas labai didelis – apie 90 proc. Invazinės mechaninės ventilacijos veiksmingumas

geresnis, jei sunkią būklę lemia koreguotinos priežastys kaip, infekcija, širdies nepakankamumas, plaučių embolija.

Gydymui paprastai skiriama gliukokortikoidų, nors akivaizdžių jų veiksmingumo įrodymų stinga. Sunkiais atvejais skiriama pulsterapija metilprednizolonu po 0,5–1 g į veną 3 dienas, po to skiriama geriamųjų gliukokortikoidų. Lengvesniais atvejais skiriamas geriamasis prednizolonas, pvz., 1 mg/kg svorio per parą. Gliukokortikoidai, priklausomai nuo poveikio, skiriami nuo keleto savaitių iki mėnesio, kartais ilgiau. Negalint atmesti infekcijos, skiriama plataus sveikimo antibiotikų, kurie veikia ne tik bakterijas, bet ir atipinius sukėlėjus. Todėl, prieš skiriant gydymą gliukokortikoidais ir antibiotikais, reikia paimiti biologinę medžiagą mikrobiologiniam tyrimui: skreplius, bronchų sekretą, kraują, šlapimą. Vėliau, antibiotikoterapija koreguojama priklausomai nuo mikrobiologinių tyrimų rezultatų.

Dėl nepakankamo klinikinių tyrimų skaičiaus IPF paūmėjimo gydymas takrolimu, ciklosporinu, hemoperfuzijomis pro polimiksinu B imobilizuotas kolonėles, rekombinantiniu žmogaus trombomodulinu, rituksimabu dar nerekomenduojami. Taip pat neįrodytas nintedanibo ir pirfenidono (vienų arba kartu su kitais vaistais) veiksmingumas gydant IPF paūmėjimą, nors paprastai pacientams, vartojusiems iki paūmėjimo vieną šių vaistų, jis vartojamas ir ligos paūmėjimui gydyti.

## LITERATŪRA

1. Albera C, Fagan EA, Glassberg MK, Glassberg MK, Gorina E, Lancaster L, et al. Efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis with more preserved lung function. *Eur Respir J*. 2016; 48(3):843–51.
2. Behr J, Günther A, Bonella F, Geißler K, Koschel D, Kreuter M, et al. [German Guideline for Idiopathic Pulmonary Fibrosis - Update on Pharmacological Therapies 2017]. *Pneumologie*. 2017; 71(7):460–74.
3. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 194(3):265–75.
4. Robalo Cordeiro C, Campos P, Carvalho L, Campaignha S, Clemente S, Figueiredo L, et al. Consensus document for the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: Joint Consensus of Sociedade Portuguesa de Pneumologia, Sociedade Portuguesa de Radiologia e Medicina Nuclear e Sociedade Portuguesa de Anatomia Patológica. *Rev Port Pneumol*. 2016; 22(2):112–22.
5. Costabel U, Inoue Y, Richeldi L, Collard HR, Tschöpe I, Stowasser S, et al. Efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis across prespecified subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(2):178–85.
6. Cottin V, Crestani B, Valeyre D, Wallaert B, Cadranet J, Dalphin JC, et al.; French National Reference Centre; Network of Competence Centres for Rare Lung Diseases. Diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis: French practical guidelines. *Eur Respir Rev*. 2014; 23(132):193–214.
7. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis in Switzerland: diagnosis and treatment. *Respiration*. 2017; 93(5):363–78.
8. Hutchinson J, Fogarty A, Hubbard R, McKeever T. Global



- incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Eur Resp J*. 2015; 46(3):795–806.
9. **Jo HE, Troy LK, Keir G, Chambers DC, Holland A, Goh N, et al.** Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in Australia and New Zealand: A position statement from the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Lung Foundation Australia. *Respirology*. 2017; 22(7):1436–58.
  10. **Johannson KA, Marcoux VS, Ronksley PE, Ryerson CJ.** Diagnostic yield and complications of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2016; 13(10):1828–38.
  11. **King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glasspole I, Glassberg MK, et al.** A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22):2083–92.
  12. **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.
  13. **Nathan SD, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al.** Effect of continued treatment with pirfenidone following clinically meaningful declines in forced vital capacity: analysis of data from three phase 3 trials in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2016; 71(5):429–35.
  14. **Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al.** Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet*. 2011; 377(9779):1760–9.
  15. **Noble PW, Bradford WZ, Costabel U, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al.** Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016; 47(1):243–53.
  16. **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.
  17. **Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.**; for the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group. 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.
  18. **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.
  19. **Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al.** Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 195(1):78–85.
  20. **Richeldi L, Bois du RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al.** Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370(22):2071–82.
  21. **Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, et al.** Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(12):1079–87.
  22. **Sköld CM, Bendstrup E, Myllärniemi M, Gudmundsson G, Sjöheim T, Hilberg O, et al.** Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a position paper from a Nordic expert group. *J Intern Med*. 2017; 281(2):149–66.
  23. **Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, et al.** Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010; 35(4):821–29.
  24. **Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al.** Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016; 193(7):745–52.
  25. **Xaubet A, Molina-Molina M, Acosta O, Bollo E, Castillo D, Fernández-Fabrellas E, et al.** Guidelines for the medical treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(5):263–9.