

Co by se pneumologovi stát nemělo aneb stále ještě častý konec IPF pacientů v Čechách

MUDr. Martina Šterclová, Ph.D., prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

Idiopatická plicní fibróza (IPF) je závažné léčitelné onemocnění s variabilním průběhem a prakticky infaustní prognózou. Kazuistika shrnuje případ pacienta, který byl řadu let navzdory prokázanému fibrotizujícímu plicnímu procesu léčen pneumologem inhalačními kortikosteroidy, bez dalšího dovyšetření stran možných etiologií, i přes to, že od roku 2011 je v ČR k dispozici pro nemocné s idiopatickou plicní fibrózou antifibrotická léčba. Nemocný prodělal v roce 2014 akutní exacerbační IPF, která se mu bohužel stala osudnou. Dále je diskutována možnost lékařů a pacientů zasáhnout do průběhu IPF, zejména s ohledem na časnou diagnostiku a léčbu.

Klíčová slova: idiopatická plicní fibróza, akutní exacerbační, antifibrotika, pirfenidon, nintedanib.

This should not happen to respiratory specialist – unfortunate end of IPF story in Czech Republic

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a serious treatable disease of variable course and lethal prognosis. Presented case report reviews case of the patient, who was treated for many years by inhaled corticosteroids despite known fibrotic interstitial lung involvement detected by computed tomography. This case happened in the era of antifibrotic treatment, which could have been used for Czech IPF patients since 2011. The patient underwent in 2014 acute exacerbation of the disease and he died of this exacerbation. Further discussion involves possible impact of both medical and patients oriented approach to IPF course, especially with regards to early diagnosis and treatment options.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, acute exacerbation, antifibrotics, pirfenidone, nintedanib.

Úvod

Idiopatická plicní fibróza je závažné léčitelné plicní onemocnění. Ve skupině idiopatických intersticiálních pneumonií je nejčastější nozologickou jednotkou s projevy zahrnujícími postupně progredující námahovou dušnost, kašel a únavu. Navzdory tomu, že níže popisovaný případ se odehrál na počátku roku 2014, v době, kdy je v rámci ČR dostupná diagnostika a léčba IPF, působí příběh nemocného dojmem, že měl zcela raritní a neznámou chorobu, s nedostupnou léčbou a záhadnými příznaky.

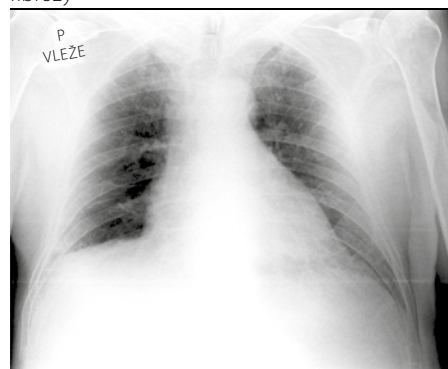
Kazuistika

Osmdesátiletý pacient byl přijat na naše pracoviště překladem z interního oddělení, pro podezření na kardiopulmonální selhání na podkladě sepse. Nemocný měl známou anamnézu arteriální hypertenze a aterosklerózy, která se projevila v roce 2006 ischemickou cévní mozkovou příhodou s frustní pravostrannou hemiparézou a pro kterou byla nemocnému v roce 2011 provedena endarterektomie arteria carotis interna vlevo. V roce 2000 absolvoval implantaci totální endoprotézy kyčelního kloubu nejprve vlevo, pak i vpravo. Rekonvalescence byla komplikována rozvojem plicní embolie. Následně mu byl diagnostikován intersticiální plicní proces (IPP) (obrázek 1), dle dostupné dokumentace s retikulonodulacemi bilaterálně subpleurálně bazálně dle počítačové tomogra-

fie hrudníku (HRCT), radiologem byl nález od počátku hodnocen jako velmi suspektní IPF, v čase progredující. Aniž by byl jakkoliv blíže dovyšetřen či konzultován, byl sledován pneumologem v místě bydliště. Protože kašlal, byl mu předepisován beklometazon. Nemocný byl celoživotním nekuřákem, původním povoláním učitel tělocviku, nyní již řadu let v penzi. Bydlel v rodinném domku s manželkou, chovali psa. Dle cíleného dotazu kontakt s plísňemi, senem nebo ptačím peřím viděl jako málo pravděpodobný. Dlouhodobá medikace nemocného zahrnovala betablokátor, blokátor kalciového kanálu, inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, kličkové diuretikum, spironolakton a inhibitor protonové pumpy. V minulosti se u něj objevila alergická reakce po požití ořechů a po inhalační budesonidu, projevy zahrnovaly výraznější exantém v podpaží.

Stav pacienta se zhoršil ze dne na den 14 dní před překladem na naše pracoviště – objevily se silné bolesti v kyčli a horečka 38,7°C. Při vyšetření lékařem byla zjištěna fibrilace síní neznámého stáří, kardiomegalie a vysoké hodnoty d-dimerů. Byl tedy přijat na jednotku intenzivní péče a byl doplněn ventilačně perfuzní sken, který neprokázal plicní embolii. Echokardiografie zobrazila dilataci obou síní, normální velikost komor a normální ejekční frakci, vady chlopní nebo zkrat nebyly detekovány. V průběhu hospitalizace došlo k vzestupu zánětlivých pa-

Obrázek 1. Skiagram hrudníku nemocného před propuknutím akutní exacerbační idiopatické plicní fibrózy



rametrů (ze vstupní hodnoty CRP 10 mg/l na 125 mg/l) a rozvoji renální insuficience ne zcela jasné etiologie. Ultrazvukové vyšetření břicha neprokázalo patologický proces v této oblasti, při CT vyšetření břicha a malé pánve byl odhalen v pravé gluteální krajině útvar tukové denzity o velikosti 82x 33 mm s infiltrací. Pro další progresi respirační insuficience byl po 14 dnech hospitalizace dojednáán překlady na Jednotku intenzivní péče našeho pracoviště pro septický stav nejasné etiologie s kardiopulmonálním selháním (obrázek 2). Při přijetí byl nemocný schvácený, dušný, s respirační insuficiencí (saturace 86 % při aplikaci 3 l O₂/min). Objektivně dominoval krepitus při obou plicních bazích, prosaky dolních končetin perimaleolárně, paličkovité prsty neměl. Byla zahájena neinvazivní podpo-

ra ventilace a kombinovaná antibiotická léčba (cefalosporin 3. generace, kotrimoxazol, flukonazol, metronidazol). Doplněné HRCT vyšetření prokázalo v obou plicích symetrické rozsáhlé zóny opacit mléčného skla a maximem v dolních lalocích, kde byl až obraz konzolidace plicní tkáně (obrázky 3, 4). Prokázán byl též nevelký oboustranný fluidothorax. Byla vyžádána starší CT dokumentace pacienta a po porovnání nálezů s přihlédnutím k průběhu onemocnění byl aktuální stav zhodnocen jako respirační selhání na podkladě akutní exacerbace IPF. Nemocnému byly podány systémové kortikosteroidy (1 mg/kg/den). Navzdory léčbě a neinvazivní ventilační podpoře však nemocný šestý den po přijetí na naše pracoviště umírá za příznaků hyperkapnické respirační insuficience.

Diskuze

Péče o nemocné s IPF zaznamenala v posledních letech významný přerod – stále se jedná o nevyléčitelné velmi závažné onemocnění nejasné etiologie, jehož hlavním projevem je fibrotická přestavba plicního parenchymu (1). To, co se změnilo, je léčitelnost a pravděpodobně i mortalita léčených pacientů s IPF.

Prognóza nemocných s touto diagnózou závisí pravděpodobně na řadě faktorů, z nichž některé nemůžeme ovlivnit. Např. riziko rozvoje akutní exacerbace je vyšší u nemocných, kteří nikdy nekouřili, stejně tak nelze ovlivnit genetické pozadí nemocných, vliv exogenních faktorů z okolního prostředí nebo stárnutí (2). To, co většina z nás ovlivnit dokáže, je časná diagnostika a nasměrování pacienta do péče Centra pro diagnostiku a léčbu intersticiálních plicních procesů ke zvážení léčebných možností.

Nejčastějšími chybami, se kterými se v praxi opakovaně setkáváme, jsou:

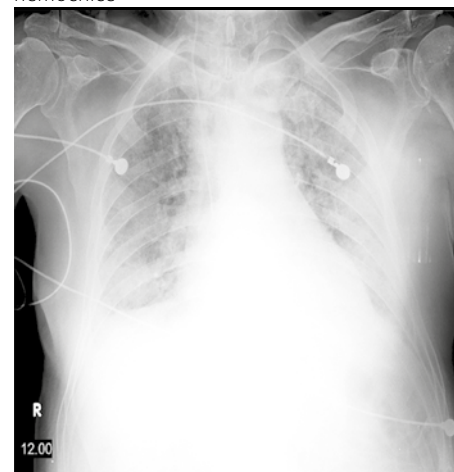
1. Neznalost lékaře – dušnost a kašel, kterými se obvykle IPF manifestuje, jsou přičítány jinému onemocnění, často chronické obstrukční plicní nemoci nebo kardiálnímu onemocnění. Podle prací některých autorů je průměrná doba mezi objevením se symptomů a stanovením diagnózy u nemocných s IPF jeden rok (3). Krepitus je zaměňován s chrůpky jako s příznakem levostranné kardiální insuficience.
2. Podcenění příznaků pacientem – nemocný váhá, než pro obtíže vyhledá lékaře. Dušnost přičítá věku a nadváze, kašel kouření. Svoje obtíže bagatelizuje a k lékaři přichází s pokročilým postižením, nežádka po rozvoji respirační insuficience.

3. Podcenění IPF samotné lékařem i pacientem – je třeba si uvědomit a informovat v patřičném smyslu nemocného, že IPF je velice závažné onemocnění. Pět let po stanovení diagnózy přežívá kolem 37 % nemocných, prognóza IPF je velice obdobná jako u bronchogenního karcinomu, kde by si o závažnosti onemocnění nikdo nedovolil pochybovat (4). V případě IPF je zcela chybný přístup „počkáme a uvidíme“ – pokud usílovná vitální kapacita pacienta s IPF klesne o 10 % v časovém horizontu 6 měsíců, roste pravděpodobnost mortality pětikrát (5). V současné době dostupné antifibrotické léky sice dokáží onemocnění zpomalit nebo zastavit, ale nedokáží navrátit plicní tkáň její původní strukturu (6). Je tedy racionální léčbu zahajovat již v době, kdy obtíže nemocného jsou relativně nevýznamné. Dušnost a kašel podmíněné fibrotickými změnami plicní tkáně léčebně ovlivnit nedokážeme.

Není pochyb o tom, že diferenciální diagnostika IPP je široká a komplikovaná. Proto vznikla v roce 2011 při ČPFS Sekce pro intersticiální plicní procesy a etablovala se síť center, zabývajících se touto problematikou (kompletní seznam na www.pneumologie.cz). V rámci těchto center mají pacienti přístup ke kvalitní diagnostice a k účinné léčbě, eventuálně s možností zařazení do klinických studií, do rehabilitačních programů nebo u některých kandidátů do transplantačního programu.

IPF je od roku 2011 v ČR léčitelnou chorobou – nejprve byl v ČR v rámci programu na jméno pacienta k dispozici pirfenidon, který by měl dle výsledků klinických studií zpomalit pokles plicních funkcí u nemocných s mírnou a středně těžkou formou IPF. Od roku 2014 je lék hrazen z prostředků zdravotního pojištění a je indikován u vybrané skupiny nemocných s IPF. Zároveň je od roku 2015 podle doporučených postupů ERS/ATS/JRS/ALAT nově pirfenidon doporučen jako vhodná léčba u vybrané skupiny nemocných (conditional recommendation for use) (7). Od roku 2014 byl v rámci programu na jméno pacienta k dispozici nintedanib, od roku 2015 byl patientský program ukončen, neboť lék byl registrován v Evropské unii a po schválení úhrady léčby revizním lékařem zdravotní pojišťovny pacienta je u vybrané skupiny nemocných možné docílit jeho dovoz do ČR na mimořádný dovoz. Ve výše zmíněných doporučených postupech se objevuje stejné doporučení jako u pirfenidonu – lze jej zvážit k léčbě u vybrané skupiny

Obrázek 2. Skiagram hrudníku při přijetí nemocného na Pneumologickou kliniku Thomayerovy nemocnice



Obrázek 3. Počítačová tomografie hrudníku s vysokou rozlišovací schopností – konzolidace plicní tkáně bazálně



Obrázek 4. Koronární rekonstrukce počítačové tomografie hrudníku s vysokou rozlišovací schopností



nemocných (conditional recommendation for use). Nintedanib dle výsledků studií též zpomaluje u vybrané skupiny nemocných pokles plicních funkcí v čase (8).

Závěr

IPF je třeba považovat za velice závažné, smrtící onemocnění, které zhoršuje nemocným kvalitu života a výrazně jej zkracuje. Průběh

nemoci je variabilní a nepředvídatelný. U části pacientů klesají plicní funkce zvolna, u části rychleji, u části pacientů zaznamenáváme v průběhu onemocnění skokové poklesy plicních funkcí, tzv. akutní exacerpace. Mortalita akutních exacerbací se pohybuje kolem 75 %, většina přeživších pacientů nikdy nenabude zpět takových plicních funkcí, jaké měli před rozvojem exacerpace (9). Časnou diagnostikou a léčbou antifibrotiky lze průběh choroby modifikovat a pravděpodobně i prodloužit přežívání a zlepšit kvalitu života nemocných s touto chorobou. Prognóza našich nemocných tak z větší části závisí na znalostech a aktivním přístupu jejich lékaře.

Literatura

1. Vašáková M. Novinky v léčbě idiopatické plicní fibrózy. *Interní Med* 2014; 16(5): 189–191.

2. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37(2): 356–363.

3. Loveman E, Copley VR, Colquitt J, Scott DA, Clegg A, Jones J, O'Reilly KM, Singh S, Bausewein C, Wells A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of treatments for idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015; 19(20): i–xxiv, 1–336.

4. Novelli F, Tavanti L, Cini S, Aquilini F, Melosini L, Romei C, Sbragia P, Falaschi F, Celi A, Paggiaro P. Determinants of the prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18(6): 880–886.

5. Schmidt SL, Tayob N, Han MK, Zappala C, Kervitsky D, Murray S, Wells AU, Brown KK, Martinez FJ, Flaherty KR. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest* 2014; 145(3): 579–585.

6. Costabel U. The changing treatment landscape in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev* 2015; 24(135): 65–68.

7. Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schünemann HJ; ATS, ERS, JRS, and ALAT. 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–e19.

8. Wells AU, Costabel U, Poletti V, Crestani B, Egan J, Margaritopoulos G, Antoniou K. Challenges in IPF diagnosis, current management and future perspectives. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32(1 Suppl): 28–35.

9. Kim HJ, Perlman D, Tomic R. Natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015; 109(6): 661–670.

Článek přijat redakcí: 27. 8. 2015

Článek přijat k publikaci: 24. 9. 2015

Převzato z *Interní Med.* 2015; 17(5): 243–246

MUDr. Martina Šterclová, Ph.D.

Pneumologická klinika 1. LF UK

a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800, 140 00 Praha 4

martinasafrankova@seznam.cz
