

## **Samoistne włóknienie płuc (SWP) – choroba osób starszych** ***Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) – disease of the elderly***

**Sylwia Kałucka**

I Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### **Streszczenie**

Samoistne włóknienie płuc to rzadka, słabo rozpoznawana, przewlekła choroba płuc. Występuje wśród osób w starszym wieku, częściej u płci męskiej. Jest chorobą o nieustalonej etiologii i różnorodnym przebiegu klinicznym prowadzącym do nieodwracalnych zmian w płucach, inwalidztwa oddechowego i zgonu pacjenta. W Polsce nie ma danych o częstości występowania samoistnego włóknienia płuc. Do rozwoju przyczyniają się mutacje genetyczne, zanieczyszczenie środowiska, narażenie zawodowe, palenie papierosów i inne. Niecharakterystyczne objawy stanowią poważny problem diagnostyczny i terapeutyczny. Rokowanie w samoistnym włóknieniu płuc jest bardzo niepomyślne. Bardzo wysokie koszty farmakoterapii i nieosiągalny przeszczep płuca, powodują, że średni okres przeżycia wynosi 2-3 lata od chwili rozpoznania. W pracy przedstawiono najnowsze dane epidemiologiczne, czynniki ryzyka, kryteria diagnostyczne, zalecenia terapeutyczne w tym najnowsze leki Pirfenidon (Esbriet) i Nintedanib (Ofev) stosowane w samoistnym włóknieniu płuc. *Geriatrics 2016; 10: 105-111.*

*Słowa kluczowe: samoistne włóknienie płuc (SWP), rozpoznanie, leczenie, osoby starsze*

*Skróty: SWP = IWP – samoistne włóknienie płuc, idiopatyczne włóknienie płuc; TKWR – tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości; TGF- $\beta$  – transformujący czynnik wzrostu  $\beta$ ; PDGF – płytkopochodny czynnik wzrostu; FVC – natężona pojemność życiowa*

### **Abstract**

Idiopathic pulmonary fibrosis is a rare, poorly recognized, chronic pulmonary disease. It occurs among elderly people, more common among males. It is a disease of unknown etiology and diverse clinical course leading to irreversible changes in the lungs, respiratory disability and death of a patient. In Poland there is no data concerning the occurrence of idiopathic pulmonary fibrosis. To contribute to the development of genetic mutations, environmental pollution, occupational exposure, smoking, and others. Uncharacteristic symptoms are a serious diagnostic and therapeutic problem. The prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis is very inauspicious. Very high costs of medical treatment and unreachable lung transplantation cause that the average survival time is 2-3 years from the time of diagnosis. In this article we have presented latest epidemiological data, risk factors, diagnostic criteria, the cure therapy including the latest medicines Pirfenidon (Esbriet) and Nintedanib (Ofev) used in idiopathic pulmonary fibrosis. *Geriatrics 2016; 10: 105-111.*

*Keywords: idiopathic pulmonary fibrosis, diagnosis, treatment, elderly*

*Abbreviations: IPF – idiopathic pulmonary fibrosis; HRCT – high resolution computed tomography; TGF- $\beta$  – transforming growth factor  $\beta$ ; PDGF – platelet-derived growth factor; FVC – forced vital capacity*

### **Wstęp**

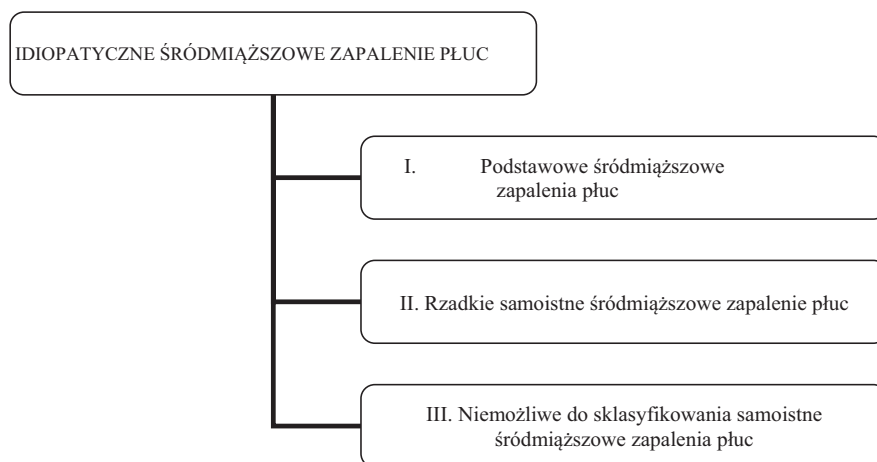
Od 5 do 11 października obchodzony jest Światowy Tydzień Idiopatycznego Włóknienia Płuc (*IPF World Week*). Został zorganizowany z inicjatywy samych

chorych, aby propagować na całym świecie wiedzę o idiopatycznym włóknieniu płuc – chorobie rzadkiej, słabo poznanej, przewlekłej, występującej u osób starszych, o wysokiej śmiertelności. Poziom wiedzy jest

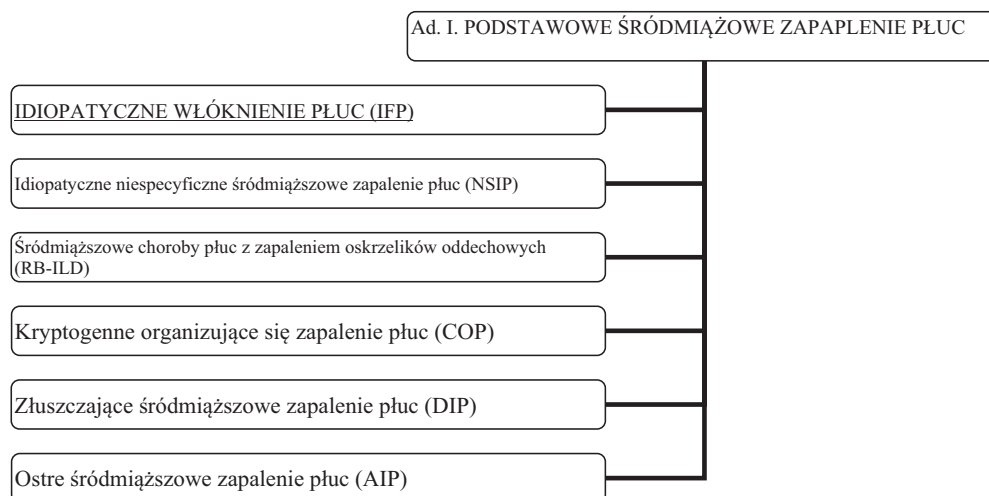
niedostateczny, także wśród personelu medycznego, co dodatkowo pogarsza rokowanie chorego. Obecnie uważana jest jako choroba rzadko występująca, ale z powodu starzenia się wielu społeczeństw na świecie i wzrostu zanieczyszczenia środowiska, będzie coraz częstszym problemem. Idiopatyczne włóknienie płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis* – IPF) jest chorobą, której śmiertelność jest nawet wyższa niż w przypadku wielu nowotworów złośliwych, takich jak: rak piersi, jajnika czy jelita grubego.

## Definicja

Samoistne (idiopatyczne) włóknienie płuc (SWP) to rzadka postać idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc. Należy do śródmiąższowych chorób płuc, które stanowią heterogenną grupę chorób dotyczących rozsianych zmian, ograniczonych tylko do płuc. Jest chorobą postępującą, przewlekłą, powodującą upośledzenie wymiany gazowej w płucach. Przebieg jej jest różny, co stanowi duże wyzwanie dla klinicysty, ponieważ dotyczy osób starszych, u których współistnieją inne przewlekłe choroby. W obrazie histolo-



Rycina 1. Podział idiopatycznych śródmiąższowych zapaleń płuc  
Figure 1. Division of idiopathic pulmonary fibrosis



Rycina 2. Podział podstawowych śródmiąższowych zapaleń płuc.  
Figure 2. Division of basic idiopathic pulmonary fibrosis

gicznym i/lub radiologicznym odpowiada zwykłemu śródmiąższowemu zapaleniu płuc [1].

## Podział śródmiąższowych chorób płuc

Śródmiąższowe choroby płuc (ŚChP) to grupa bardzo niejednorodna pod względem przebiegu choroby, obrazu radiologicznego i histopatologicznego, a także są jednostki, gdzie diagnoza jest niemożliwa do jednoznacznego postawienia. Aktualnie obowiązująca klasyfikacja ŚChP (z 2013 roku) uległa rozszerzeniu w stosunku do podziału z 2002 roku o: rzadkie samoistne śródmiąższowe zapalenia płuc i niemożliwe do sklasyfikowania i braku możliwości włączenia do żadnej z grup samoistne idiopatyczne zapalenia płuc [2].

W obrębie podstawowych śródmiąższowych zapaleń płuc (grupa I) wyróżnia się idiopatyczne włóknienie płuc oraz 5 innych chorób śródmiąższowych (ryc. 1 i 2).

## Historia

Po raz pierwszy choroby śródmiąższowe płuc zostały opisane w 1935 roku przez Luisa Hammana i Arnolda Richa, pod nazwą Zespół *Hammana-Richa*. Synonim tego zespołu to ostre śródmiąższowe zapalenie płuc (*acute interstitial pneumonia* – AIP) [3]. AIP to rzadka postać gwałtownie przebiegająca idiopatycznego śródmiąższowego zapalenia płuc o bardzo niepomyślnym rokowaniu. U pacjenta w wywiadzie występują typowe objawy jak w ostrej infekcji wirusowej dróg oddechowych: bóle mięśni, bóle głowy, ból gardła, suchy kaszel i duszność. W badaniu przedmiotowym można stwierdzić sinicę, tachykardię, tachypnoe i trzeszczenia nad polami płucnymi. W rozpoznaniu pomaga radiogram lub/ i tomografia komputerowa (TK) klatki piersiowej, gdzie stwierdza się charakterystyczne zaciemnienia pod nazwą „mlecznego szkła”. Zmiany w TK występujące w AIP są wynikiem znacznego zagęszczenia pęcherzyków płucnych i mają charakter rozlany. Niestety śmiertelność sięga 60%. W pozostałych przypadkach może rozwinąć się przewlekła niewydolność oddechowa, gdzie zabiegiem ratującym życie pozostaje tylko przeszczep płuc. Obecnie w leczeniu AIP stosuje się kortykosteroidy, cyklofosfamid, azatioprynę, winkrystynę [2,3].

Pierwszy podział włóknień płuc na ostre i przewlekłe odnotowano w 1967 roku [4]. Pełną klasyfikację idiopatycznych śródmiąższowych płuc dokonały Towarzystwa Naukowe zajmujące się chorobami układu oddechowego w 2002 roku: Amerykańskie – ATS (*American Thoracic Society*) i Europejskie – ERS (*European Respiratory*

*Society*) [5]. Klasyfikacja ta została zmodyfikowana w 2013 roku, ze względu na wprowadzenie nowych leków i obowiązuje do dzisiaj [6].

## Etiologia

Idiopatyczne włóknienie płuc (IWP) jest chorobą o nieustalonej etiologii i nieprzewidywalnym przebiegu, prowadzącą do nieodwracalnych zmian w płucach, inwalidztwa oddechowego i zgonu pacjenta. Polega na postępującym procesie włóknienia ograniczonego do płuc. Podłożem rozwoju jest mikroskopijne uszkodzenie błony podstawnej komórek nabłonka pęcherzyków płucnych, co prowadzi do rozwoju stanu zapalnego pęcherzyków, a następnie procesu gojenia poprzez otaczanie pasmami zbitej tkanki łącznej. Przebieg procesu naprawy przebiega w sposób niekontrolowany. Uruchomione czynniki wzrostu (szczególnie TGF- $\beta$  i PDGF) powodują nagromadzenie fibroblastów i miofibroblastów oraz białek macierzy pozakomórkowej w przestrzeni śródmiąższowej płuc. Komórki te, w przeciwieństwie do komórek nabłonka układu oddechowego ulegające apoptozie, mają dłuższy okres przeżycia. W miejsce uszkodzonych, obumarłych pęcherzyków płucnych powstaje zbliznowacenie uszkodzonych miejsc, stwardnienia tkanki płucnej. Powstałe w ten sposób zwłóknienie, które nie może rozszerzać się, tak jak to czynią pęcherzyki płucne, ani prowadzić efektywnej wymiany gazowej, przez co zmniejsza się ilość tlenu docierająca do krwi i tkanek. W konsekwencji dochodzi do uszkodzenia czynności innych narządów [7].

Przyczyna, dlaczego dochodzi do uszkodzenia pęcherzyków płucnych, pozostaje niewyjaśniona.

## Epidemiologia

Ryzyko zachorowania na samoistne włóknienie płuc zdecydowanie wzrasta wraz z wiekiem [8]. W Polsce nie ma danych o częstości występowania samoistnego włóknienia płuc. Wynika to także, iż rzadkie choroby (jest ich około kilku tysięcy) nie mają swojego kodu wg klasyfikacji ICD-10. Lekarz wpisując J84 określa różne choroby tkanki śródmiąższowej płuc. Bliżej IWP jest kod J84.1, ale lekarze kwalifikujący włóknienie płuc rzadko wpisują ten kod, gdyż potwierdzenie diagnozy opiera się na bardzo rzadko wykonywanej biopsji płuca.

IPF jest rzadką chorobą, która dotyka około 5 milionów osób na całym świecie. Częstość występowania szacuje się nieznacznie większą u mężczyzn

(20,2 /100000) niż u kobiet (13,2 /100000). Średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 66 lat [9]. Każdego roku w Europie diagnozuje się ok. 35 000 nowych przypadków zachorowań na IPF. Wszelkie prognozy podkreślają, że z roku na rok liczba ta będzie rosła. Badania amerykańskie czy brytyjskie podają roczną zapadalność 6-8 chorych na 100 tys. ludzi. W Europie chorobowość ocenia się na 3,4 do 18 osób na 100 tys. ludzi [8]. Nie wiadomo, czy wzrost zachorowań podyktowany jest rzeczywiście większą zapadalnością, czy lepszym diagnozowaniem tej rzadkiej choroby.

### Czynniki ryzyka IPF

Jak sugeruje nazwa, przyczyna choroby nie jest znana, jednakże w części przypadków można podejrzewać:

- Zaburzenia, mutacje genetyczne (2-20%) – dotyczy to białek surfaktantu i telomerazy. Coraz więcej danych wskazuje, że czynniki genetyczne mogą odgrywać rolę w rozwoju choroby. U ok. 5% pacjentów z IPF choroba występuje również u członków ich rodziny.
- Palenie papierosów (częściej rozpoznawana jest wśród osób palących, szczególnie palących dłużej niż 20 paczkolet).
- Narażenie na zanieczyszczenie środowiska (m.in. pyły metali, pył drewna). Szacuje się, że choroba będzie wstępować coraz częściej, gdyż następuje wzrost zanieczyszczenia środowiska, w którym żyjemy.
- Narażenie zawodowe (hodowla ptactwa, rolnictwo, fryzjerstwo, obróbka metalu/kamienia).
- Przewlekłe zakażenia wirusowe (EBV, HCV).
- Reflaks żołądkowo-przełykowy, czyli zarzucanie treści żołądkowej do układu oddechowego.
- Częściej występuje u płci męskiej (bardziej związane z częstszym paleniem papierosów niż rzeczywistą zależnością od płci) [2,7-10].

### Obraz kliniczny i rozpoznanie IPF

Głównymi objawami podmiotowymi samoistnego zapalenia płuc są:

- kaszel, suchy, męczący, stopniowo nasilający się i częściej występujący,
- duszność, która początkowo pojawia się podczas wysiłku, w miarę rozwoju choroby występuje podczas wykonywania codziennych czynności, jak np. toaleta poranna, a nawet w trakcie rozmowy,

- gorsza tolerancja wysiłku,
- palce pałeczkowate (30-40%), które są wyrazem dużego niedotlenienia,
- czasami utrata masy ciała,
- ogólne osłabienie.

W badaniu przedmiotowym, podczas osłuchiwania płuc chorego, występują trzeszczenia wdechowe nad płucami. Płytki, przyspieszony oddech. W krańcowym okresie choroby dochodzi do rozwoju serca płucnego [2,7,9,10].

Celem potwierdzenia diagnozy należy skorzystać z badań obrazowych – tomografii komputerowej.

### Samoistne włóknienie płuc – diagnoza

Diagnoza za pomocą badania podmiotowego i przedmiotowego w przypadku IPF jest mało precyzyjna, nawet dla doświadczonego klinicysty. Choroba występuje na tyle rzadko, a początkowe objawy są mało charakterystyczne, aby nasuwały jej rozpoznanie. Postawienie ostatecznej diagnozy wymaga wielodyscyplinarnego podejścia i współpracy specjalistów: pulmonologa, radiologa, patologa, ponieważ postępowanie w rozpoznaniu polega na stopniowym wykluczaniu innych chorób.

Pulmonolog do potwierdzenia rozpoznania potrzebuje badania czynnościowego układu oddechowego, testu 6-minutowego marszu (6MTM) i badań laboratoryjnych. U zdrowego człowieka pojemność płuc wynosi około 4 litrów, a u chorego na samoistne włóknienie płuc – około 2 litrów. W spirometrii chory ma obniżoną pojemność życiową (VC – *vital capacity*) oraz całkowitą pojemność płuc (TLC – *total lung capacity*). Test 6-minutowego marszu pokaże zdecydowanie skrócony dystans, jaki pokonuje chory. Człowiek ze zdrowymi płucami w ciągu 6 minut pokona 500-700 metrów. Osoba cierpiąca na swoiste włóknienie płuc ma problem z przejściem dystansu 300, a nawet 150 metrów w tym samym czasie. Badania laboratoryjne wskazują na hipoksemię (zwykle bez hiperkapnii), czyli zmniejszenie ilości tlenu we krwi. Desaturacja < 88% w trakcie 6MTM zwiększa śmiertelność chorego [11].

Rolą radiologa jest ocena zmian występujących w badaniach radiologicznych (radiogram klatki piersiowej i/lub TKWR). W radiogramie płuc występuje zmniejszenie pól płucnych, symetryczne zmiany siateczkowate i linijne zlokalizowane głównie podopłucnowo w dolnych polach płucnych. Zmiany potwierdza badanie TKWR [2,7,10].

Do klasycznych zmian IPF w TKWR należą:

- zmiany siateczkowate podopłucnowe,
- zmiany nasilone w dolnych partiach płuc,
- rozstrzenia z „pociąganiem”,
- „plaster miodu” (masywne włókniste zagęszczenia z torbielkami).

Wystąpienie wszystkich w/w zmian potwierdza chorobę IPF, w razie wątpliwości należy rozważyć wykonanie biopsji płuca.

Jeżeli w obrazie TKWR zmiany są niecharakterystyczne, pozostaje ocena patomorfologa. Chorego należy skierować do wysoko specjalistycznego ośrodka i wykonać biopsję płuca, ale tylko w uzasadnionych przypadkach, gdy jest podejrzenie zwłóknienia płuc w przebiegu choroby tkanki łącznej i będzie można włączyć odpowiednie leczenie [12].

Postawienie szybkiej diagnozy IPF utrudnia sam jej przebieg, trudny do przewidzenia. Można wyróżnić 4 odmienne postępy choroby:

- tempo zmian jest bardzo gwałtowne i szybko prowadzi do śmierci,
- tempo zmian jest stopniowe z okresami stabilizacji i epizodami zaostrzeń,
- tempo zmian jest powolne i stale postępujące,
- tempo zmian jest również wolne, ale z bezobjawowym początkowym przebiegiem choroby.

Dwa ostatnie typy przebiegu choroby dają choremu najdłuższy okres przeżycia [13].

### **Samoistne włóknienie płuc – leczenie**

W przypadku samoistnego włóknienia płuc leczenie przyczynowe nie istnieje. Stosuje się optymalne leczenie wspomagające, polegające na terapii chorób współwystępujących – np. POChP, refleksu, nadciśnienia, cukrzycy. Należy pamiętać o kontroli masy ciała i rehabilitacji pulmonologicznej. Najważniejszym lekiem dla pacjenta jest tlen i koordynacja do ośrodka domowego leczenia tlenem. Koncentrator, który otrzymuje chory cały czas. Od momentu wprowadzenia nowej klasyfikacji Śródmiąższowych Chorób Płuc wiadomo, że nie powinno się rekomendować glikokortykosteroidów, leków immunosupresyjnych, N-acetylocysteiny, jak to było to do tej pory. Badanie Panther potwierdziło stosowanie terapii potrójnej zwiększa całkowitą śmiertelność, liczbę hospitalizacji i liczbę związanych z leczeniem działań niepożądanych w łagodnym i umiarkowanym IPF [14]

Obecnie są dostępne i zarejestrowane dwa nowe leki: pirfenidom (od 2011 roku w Unii Europejskiej)

i nintedanib (od 2014 roku w USA i od 2015 roku w Unii Europejskiej). Ich działanie jest nie tylko przeciwzapalne, ale przede wszystkim istotnie zwalniają postępowanie zwłóknienia płuc. Bezpośrednio przekłada się na spowolnienie tempa zmniejszenia pojemności życiowej płuc, zmniejszenia liczby zaostrzeń, przedłużając życie choremu. Zarejestrowanie nowych leków było punktem zwrotnym w leczeniu samoistnego włóknienia płuc dzięki badaniom klinicznym. Badania CAPACITY-1, Capacity-2, ASCEND dotyczą pirfenidonu. Pirfenidon to 5-metylo-1-fenilo-pirydon, który hamuje: proliferację fibroblastów, syntezę i aktywność TGF- $\beta$  (potencjalnego mediatora związanego z włóknieniem płuc), syntezę TNF- $\alpha$  (mediatora związanego z włóknieniem oraz cytokiny prozapalnej) oraz produkcję kolagenu [15]. Istotnie także wpływa na zmniejszenie spadku średniej FVC w stosunku do wartości wyjściowej [16], a tym samym średnie przeżycie chorych jest znacznie wyższe, w porównaniu z chorym objętymi standardową opieką. Pirfenidon (Esbriet) stosowany jest w postaci doustnej, dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego i rzadko powoduje objawy niepożądane (m.in. zmiany skórne, zaburzenia dyspeptyczne) [17].

Nie należy łączyć pirfenidonu z lekami: abirateron, amiodaron, chloramfenikol, ciprofloksacyna, enoksacyna, etynyloestradiol, flukonazol, fluoksetyna, fluwoksamina, meksyletyna, paroksetyna, peginterferon-2b, propafenon, fenylopropanoloamina, tiabendazol, zileuton [18]. Podczas stosowania leku należy unikać ekspozycji na słońce, nie popijać preparatu sokiem grejpfrutowym i nie palić papierosów [19]. Z 5-letnich badań nad pirfenidonom wynika, że przyczynia się on do zmniejszenia śmiertelności pacjentów po 52. tygodniach leczenia. Wśród chorych, którzy brali pirfenidom, były 22 zgony, a wśród chorych, którzy przyjmowali placebo – 42 [7].

Drugim lekiem zarejestrowanym w leczeniu IPF jest nintedanib. Nintedanib (Ofev) to wewnątrzkomórkowy inhibitor kinaz, który kompetytywnie hamuje receptory czynników wzrostu biorących udział w rozwoju tej choroby, takich jak: śródbłonkowego naczyniowego czynnika wzrostu (VEGF) i płytkowego czynnika wzrostu (PDGF), czynnika wzrostu fibroblastów (FGF). Badanie kliniczne INPULSIS-1, INPULSIS-2 wykazało pozytywne zmniejszenie rocznego spadku FVC, znaczne wydłużenie czasu do pierwszego zaostrzenia choroby w porównaniu z grupą placebo [20]. Nintedanib stosowany jest w postaci doustnej, dobrze jest tolerowany, najczęstszym objawem niepożądanym

jest biegunka (u 5% powodowała przerwanie leczenia). Jak podają producenci leku, chorzy, którzy stosują ten lek, rocznie tracą 100 ml pojemności oddechowej płuc, a ci, którzy nie przyjmują preparatu – 200 ml. Dzięki temu następuje spowolnienie postępu choroby, zmniejszenia liczby zaostrzeń i wydłużenie czasu przeżycia chorego.

W najnowszych wytycznych ekspertów dotyczących postępowania w IPF zostały zatwierdzone przez towarzystwa naukowe (*the American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, the Latin American Thoracic Society*) trzy filary opieki nad pacjentem: choroba (leczenie farmakologiczne i niefarmakologiczne – rehabilitacja oddechowa), występujące objawy (opieka paliatywna powinna być integralną i rutynowym postępowaniem w pielęgnacji chorych z IPF), pomoc choremu (edukacja i ustalenie realistycznych celów indywidualnych do potrzeb). Takie kompleksowe podejście do chorego z IFP daje optymalny komfort w walce z tą podstępą i rzadko występującą chorobą [21,22].

### **Samoistne włóknienie płuc – rokowania**

Rokowanie w samoistnym włóknieniu płuc jest bardzo niepomyślne. 5-letnie przeżycie chorych w wielu przypadkach jest gorsze niż w chorobie nowotworowej. Średni okres przeżycia wynosi 2-3 lata od chwili rozpoznania. Chory zgłasza coraz częstsze problemy z oddychaniem, co prowadzi do ostrych zaostrzeń oddechowych i rozwoju niewydolności oddechowej. Przedstawione leki nie są stosowane w leczeniu

w Polsce. Barięą jest wysoki koszt rocznego leczenia i brak refundacji NFZ. Nie są także dostępne programy lekowe, tak jak w przypadku innych chorób rzadkich czy nowotworów, które pomogłyby w sfinansowaniu kosztów leczenia. Ratunkiem dla pacjenta jest przeszczep płuc, co ze względu na podeszły wiek (nie zaleca się przeszczepu po 65 roku życia) i wielość schorzeń oraz długi czas oczekiwania jest często niemożliwe. W Polsce wykonuje się zaledwie kilka przeszczepów rocznie. Związane jest to z bardzo wysokimi kosztami samej procedury, brakiem dawców i ośrodków wykonujących zabieg przeszczepu. W Polsce są zaledwie 3 ośrodki (Zabrze, Szczecin, Poznań). Pozostaje zatem leczenie farmakologiczne.

### **Podsumowanie**

Konieczne jest stworzenie systemu opieki nad tą rzadką chorobą, aby dać większą szansę chorym w szybszej diagnostyce, a lekarzom możliwość pokierowania do dalszej kompleksowej wysokospecjalistycznej opieki i leczenia.

### **Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Sylwia Kałucka

I Zakład Medycyny Rodzinnej  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

☎ (+48 42) 678 72 10

✉ sylwia.kalucka@umed.lodz.pl



**Piśmiennictwo**

1. [www.oecd.org/poland](http://www.oecd.org/poland) Raport OECD.
2. Szczeklik A. Interna. Kraków: Medycyna Praktyczna;2015.
3. Hamman L, Rich AR. Fulminating diffuse interstitial fibrosis of the lungs. Transactions of the American Clinical and Climatological Association. Eur Respiratory Soc. 1935;51:154-63.
4. Scadding JG, Hinson KFW. Diffuse fibrosing alveolitis (diffuse interstitial fibrosis of the lungs). Correlation of histology at biopsy with prognosis. Thorax. 1967;22:291-304.
5. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Resp Crit Care Med. 2002;165:277-304.
6. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am J Resp Crit Care Med. 2013;180:733-78.
7. Wiatr E, Radzikowska E. Choroby śródmiąższowe płuc. Bielsko-Biała: Wydawnictwo Medyczne α-medica press; 2012.
8. Ley B, Collard HR. Epidemiology of idiopathic pulmonary fibrosis. Clin Epidemiol. 2013;5:483-92.
9. Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. Orphanet J Rare Dis 2008;3:8.
10. Chazan R (red.). Standardy diagnostyczno-terapeutyczne w chorobach układu oddechowego. Bielsko-Biała: Wydawnictwo Medyczne α-medica press; 2015.
11. deBois RM, Weycker D, Alberta C, et al. Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(9):1231-7.
12. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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.
13. Ley B, Collard HR, King TE Jr. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(4):431-40.
14. The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2012;366:1968-77.
15. <http://en.intermune.se/IPF-pathophysiology>.
16. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. Lancet. 2011; 377(9779):1760-9.
17. Costabel U, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: expert panel discussion on the management of drug-related adverse events. Adv Ther. 2014;31:375-91.
18. Prodcit monograph Esbriet (ang.). Roche [dostęp 2015-12-04].
19. Charakterystyka Produktu Leczniczego Esbriet 267 mg kapsułki twarde. EMA. [dostęp 2015-12-01].
20. Richeldi L, du Bois RM, Ganesh R, et al. for the INPULSIS Trail Investigators. Efficacy and Safety of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. N Eng J Med. 2014;370(22):2071-82.
21. Lee JS, McLaughlin S, Collard HR. Comprehensive care of the patient with idiopathic pulmonary fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2011;17(5):348-54.
22. Danoff, Sonye K. Schonhoft, Elizabeth H. Role of support measures and palliative care . Curr Opin Pulm Med. 2013;19(5):480-4.