

Wojciech J. Piotrowski

Klinika Pneumonologii i Alergologii, I Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Pirfenidon — skuteczny lek w leczeniu samoistnego włóknienia płuc

Praca nie była finansowana

Streszczenie

Samoistne włóknienie płuc (SWP) jest przewlekłą postępującą chorobą ograniczoną do płuc, prowadzącą do restrykcyjnych zaburzeń wentylacji, niewydolności oddechowej, inwalidztwa i przedwczesnego zgonu. Wykazuje charakterystyczne cechy w badaniu tomograficznym klatki piersiowej wysokiej rozdzielczości (tak zwany radiologiczny wzorec zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc), a duża zgodność cech radiologicznych z obrazem histopatologicznym pozwala na rozpoznanie choroby bez konieczności wykonania biopsji płuca u większości chorych. Mediana przeżycia wynosi około 3,5 roku. Do niedawna nie było skutecznych leków, które mogłyby spowolnić postęp choroby. Dopiero w 2015 roku, na podstawie wyników przeprowadzonych badań klinicznych, eksperci reprezentujący najważniejsze międzynarodowe towarzystwa naukowe wprowadzili do międzynarodowych wytycznych pozytywną rekomendację dla dwóch leków: pirfenidonu (Esbriet®) i nintedanibu (Ofev®). W niniejszym opracowaniu omówiono historię leku pirfenidon, mechanizmy jego działania, najważniejsze badania kliniczne oraz wpływ leku na przebieg samoistnego włóknienia płuc.

Słowa kluczowe: samoistne włóknienie płuc, SWP, IPF, leczenie, progresja, rokowanie

Pneumonol. Alergol. Pol. 2016, supl. I, strony A41–A50

Wstęp

Samoistne włóknienie płuc — SWP (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) jest postępującą chorobą płuc, która polega na gromadzeniu elementów macierzy pozakomórkowej (głównie kolagenu) w przestrzeni śródmiąższowej. Jej przyczyna jest nieznana. Spośród czynników ryzyka należy wymienić starszy wiek (średni wiek w momencie zachorowania to około 66 lat), płeć męską (około 70% chorych to mężczyźni), palenie papierosów (około 70% chorych to byli lub obecni palacze) oraz refluks żołądkowo-przelykowy (wg różnych źródeł od 66 do 87% chorych wykazuje cechy refluksu) [1]. Mediana przeżycia wynosi około 3,5 roku, zaledwie 37% chorych przeżywa 5 lat. Wskaźniki te stawiają SWP na równi z chorobami nowotworowymi o najgorszym rokowaniu.

Szacuje się, że w Europie na SWP może chorować nawet 15–18 osób na 100 000, a zapadalność może wynosić około 5/100 000/rok [2]. Nie ma danych na temat występowania tej choroby w Polsce, ale wiele wskazuje na znacznie rzadsze jej rozpoznawanie, niż wynikałoby to z estymacji opartej na znanych wskaźnikach dla wybranych krajów europejskich [3].

Mechanizm włóknienia śródmiąższowego w przebiegu SWP nie został do końca poznany. Zakłada się, że powtarzające się mikrourazy pęcherzyków płucnych prowadzą do uszkodzenia i zmniejszenia populacji pneumocytów typu I, a w konsekwencji do odsłonięcia i naruszenia integralności błony podstawnej nabłonka pęcherzykowego. Następstwem jest proliferacja pneumocytów typu II, komórek posiadających zdolność różnicowania się w komórki typu I. Proces ten jest niezbędny dla odbudowy uszkodzonego nabłonka

pęcherzykowego, który stanowi zasadniczą część bariery pęcherzykowo-włośniczkowej. W przebiegu SWP ten proces odnowy jest poważnie zaburzony [4]. Do płuc napływają fibroblasty, zwiększa się populacja aktywnych miofibroblastów (komórek mezenchymalnych wykazujących zarówno cechy fibroblastów jak i komórek mięśni gładkich), które są głównym źródłem kolagenu i innych składników tzw. macierzy pozakomórkowej (ECM, *extracellular matrix*), takich jak: elastyna, proteoglikany, fibronektyny, laminina i inne. W procesie rekrutacji fibroblastów i pochodzących z nich miofibroblastów biorą udział liczne cytokiny. Do najważniejszych należą czynniki wzrostu, takie jak transformujący czynnik wzrostu beta ($TGF-\beta$, *transforming growth factor beta*) i czynnik wzrostu fibroblastów (FGF, *fibroblast growth factor*) oraz czynniki regulujące proces angiogenezy, takie jak płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*) i naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*). Fibroblasty mogą pochodzić z różnych źródeł komórkowych, a najważniejsze z nich to: 1) komórki nabłonka pęcherzykowego, które w procesie transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej (EMT, *epithelial-mesenchymal transition*), przekształcają się w fibroblasty, oraz 2) fibrocyty, komórki pochodzące ze szpiku, dostające się do krążenia, gdzie nabywają cech komórek mezenchymalnych, tracąc stopniowo cechy komórek hematopoetycznych. W obu przypadkach środowisko sprzyjające tym przemianom tworzone jest przede wszystkim przez $TGF-\beta$ [4, 5], ale również przez inne czynniki wzrostu i cytokiny, w tym związane z immunofenotypem limfocytów Th2 (IL-4, IL-13). Ważną rolę w procesie włóknienia może również odgrywać uszkodzenie śródbłonka i wykrzepianie wewnątrznaczyniowe w łożysku płucnym [6]. W świetle współczesnych badań w patogenezie SWP większą rolę niż procesy związane z samym uszkodzeniem nabłonka, może odgrywać upośledzenie mechanizmów regeneracyjnych. Upośledzenie odnowy nabłonka może być związane z przyspieszonym starzeniem komórek [7], czego wyrazem jest skrócenie telomerów, nasilenie apoptozy, stres oksydacyjny, uszkodzenie i zaburzenie procesów naprawy DNA, a także kumulacja niepełnowartościowych białek w retikulum endoplazmatycznym [8].

Poszukiwania skutecznego leku dla chorych na SWP trwają od ponad 20 lat. Przeprowadzono dotychczas kilkadziesiąt badań różnych leków, z których większość okazała się nieskuteczna. Już w 2011 roku eksperci negatywnie ocenili terapie do niedawna stosowane powszechnie i uznawane

za standard postępowania, takie jak glikokortykosteroidy w monoterapii (silna negatywna rekomendacja już w pierwszej edycji wytycznych z 2000 roku, [9]) i terapia skojarzona — glikokortykosteroid z lekiem immunosupresyjnym [1]. W 2011 roku silnie negatywną rekomendację uzyskały również inne leki: kolchicina, cyklosporyna A, interferon, bosentan (podwójny antagonist receptoru endotelinowego) i etanercept (białko receptorowe anty-TNF) [1]. Aktualizacja wytycznych opublikowana w 2015 roku dyskwalifikuje kolejne leki: tak zwaną terapię potrójną (N-acetylocysteina, glikokortykosteroid i azatiopryna), doustne antykoagulanty (warfaryna), ambrisentan (selektywny antagonist receptoru A dla endoteliny) i imatinib (inhibitor kinazy tyrozynowej) [10]. Warto odnotować, że próby kliniczne z terapią trójlekową [11], warfaryną [12] i ambrisentanem [13] zostały przerwane przed planowanym końcem badań, ze względu na znamienne wyższą śmiertelność i odsetek zdarzeń niepożądanych w grupie chorych leczonych lekiem aktywnym w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. Tabela 1 zawiera najważniejsze badania kliniczne, będące podstawą tych negatywnych rekomendacji. Po raz pierwszy w 2015 roku w aktualizacji wytycznych ukazała się pozytywna warunkowa rekomendacja dla dwóch leków przeciwzwłóknieniowych: pirfenidonu i nintedanibu. Poniżej przedstawiono historię leku pirfenidon, mechanizm działania, przegląd badań klinicznych i jego wpływ na przebieg samistnego włóknienia płuc.

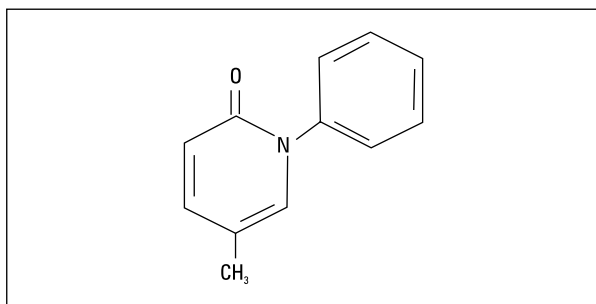
Historia leku

Pirfenidon jest prostym związkem o budowie pierścieniowej, pochodną pirydyny (5-metylofenylo-2-[1H]-pirydon). Na rycinie 1 przedstawiono wzór chemiczny leku. Lek wyprodukowano i opatentowano w Stanach Zjednoczonych w latach 70. XX wieku. Początkowo zwrócono uwagę na jego właściwości przeciwzapalne i przeciwbólowe, które wykazał po raz pierwszy Shreekrishna Gadekar. Badacz ten stwierdził ponadto, że lek obniża poziom kwasu moczowego i glukozy w surowicy. Opatentował pirfenidon jako lek przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy w 1976 roku [14–16]. Jego właściwości przeciwfibrotyczne odkryto dopiero w latach 90. XX wieku na podstawie badań na chomikach, u których włóknienie płuc indukowano bleomycyną aplikowaną dotchawiczo [17] i myszach, u których włóknienie wywołano cyklofosfamidem podawanym dootrzewnowo [18].

Tabela 1. Najważniejsze badania kliniczne leków stosowanych we wskazaniu samoistne włóknienie płuc, które były podstawą dla negatywnych rekomendacji w międzynarodowych wytycznych [1,10]. Definicje: rekomendacja silnie negatywna oznacza, że terapia nie powinna być stosowana w ogóle, rekomendacja słaba negatywna oznacza, że terapia nie powinna być stosowana u większości chorych, ale mogłaby być stosowana u mniejszości

Substancja badana	Akronim badania	Mechanizm działania	Piśmiennictwo	Rekomendacje 2011 [1]	Rekomendacje 2015 [10]
GKS w monoterapii		Działanie przeciwzapalne	[45]	Silnie negatywna	Bez zmian
GKS + AZA		Działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne	[46]	Silnie negatywna	Bez zmian
Kolchicyna		Działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne	[45]	Silnie negatywna	Bez zmian
Cyklosporyna A		Działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne	[47]	Silnie negatywna	Bez zmian
Interferon gamma	INSPIRE	Hamuje włóknienie w wyniku hamowania profibrogennych cytokin (IL-4, IL-5, IL-13), których źródłem są limfocyty Th2	[48]	Silnie negatywna	Bez zmian
Etanercept		Antagonista czynnika martwicy nowotworów (TNF- α), jednego z silnych mediatorów zapalnych, biorących udział w procesie włóknienia	[49]	Silnie negatywna	Bez zmian
Bosentan	BUILD-1 BUILD-3	Podwójny (nieselektywny) antagonistą receptora endoteliny	[50, 51]	Słaba negatywna	Silnie negatywna
Terapia potrójna (GKS + AZA + NAC)	PANTHER-IPF	Działanie przeciwzapalne, immunosupresyjne i przeciwutleniające	[11]	Słaba negatywna	Silnie negatywna
Warfaryna	ACE-IPF	Potencjalny korzystny wpływ na wykrzepianie wewnątrznaczyniowe. Aktywacja kaskady krzepnięcia zwiększa syntezę kolagenu	[12]	Słaba negatywna	Silnie negatywna
Ambrisentan	ARTEMIS	Wysoce wybiórczy antagonistą receptora A endoteliny (ETA). Endotelina wykazuje silną aktywność profibrogenną	[13]	Nie oceniany	Silnie negatywna
NAC		Działanie przeciwutleniające	[52]	Słaba negatywna	Bez zmian
Imatinib	IMATINIB-IPF	Selektywny inhibitor kinazy tyrozynowej. Wpływ na TGF- β i PDGF poprzez hamowanie kinazy tyrozynowej receptorów	[53]	Nie oceniany	Silnie negatywna

AZA — azatiopryna; GKS — glikokortykosteroidy; NAC — N-acetylocysteina; wyjaśnienie pozostałych skrótów w tekście



Rycina 1. Wzór chemiczny pirfenidonu

Po raz pierwszy pirfenidon zastosowano u chorych na samoistne włóknienie płuc w Japonii w latach 90. Wyniki tych badań opublikowano w języku japońskim w lokalnych czasopismach

naukowych. Nie spełniały one dzisiejszych standardów badań klinicznych. Pierwsze otwarte randomizowane badanie kliniczne opublikował Ganesh Raghu w 1999 roku [19]. Badaniem objęto 54 chorych z krańcowo ciężkim włóknieniem. Stwierdzono, że chorzy leczeni pirfenidonem wykazywali tendencję do wolniejszej progresji w porównaniu z chorymi leczonymi konwencjonalnie (w tym czasie był to prednizon w monoterapii lub w połączeniu z lekiem immunosupresyjnym).

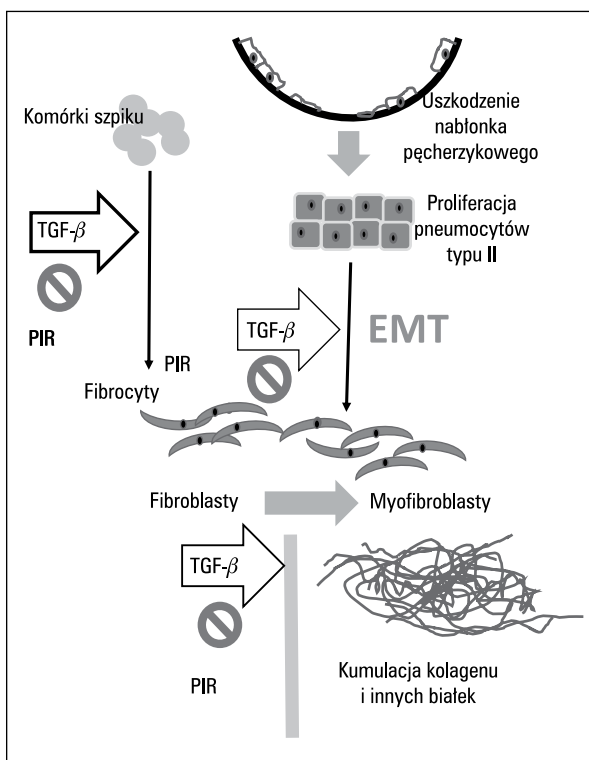
Z historią leku związane są liczne firmy farmaceutyczne. W 2007 roku firma InterMune, Inc. (w 2014 przejęta przez Roche) zakupiła prawa patentowe do pirfenidonu na terenie Stanów Zjednoczonych i Europy od firmy Marnac, Inc. W Japonii lek jest produkowany i sprzedawany przez Shionogi jako Pirespa®.

Mechanizm działania pirfenidonu

Mechanizm działania przeciwzwłóknieniowego nie został opisany we wszystkich szczegółach. Badania wskazują na wiele punktów uchwytu i wpływ na różne elementy złożonej patogenezы włóknienia. W badaniach na modelach zwierzęcych wykazano, że pirfenidon zmniejsza wykładniki włóknienia w badaniu histopatologicznym [17, 18], oraz zmniejsza zawartość hydroksyprowliny (aminokwasu, który występuje w dużych ilościach w kolagenie i innych białkach tkanki łącznej) w płucach myszy otrzymujących bleomycynę. Te obserwacje sugerują jego hamujący wpływ na syntezę kolagenu [17]. Pirfenidon wykazuje również działanie antyoksydacyjne [17, 20].

Pirfenidon wpływa na syntezę wielu cytokin tworzących środowisko sprzyjające włóknieniu. Zmniejsza ekspresję cząstek adhezyjnych (takich jak ICAM-1, *intracellular adhesion molecule-1*) w hodowlach fibroblastów stymulowanych interleukiną 1 α (IL-1 α) [21]. Zmniejsza również syntezę TNF- α (*tumor necrosis factor-alpha*) i interleukiny 6 (IL-6) [22, 23], ważnych cytokin prozapalnych, mogących również odgrywać istotną rolę w patogenezы włóknienia [24]. Mechanizm działania przeciwzapalnego pirfenidonu może opierać się nie tylko na zmniejszeniu produkcji TNF- α , ale również na zwiększeniu syntezy przeciwzapalnej interleukiny 10 (IL-10) [25]. Ze względu na minimalny udział zapalenia w procesie włóknienia śródmiąższowego płuc w przebiegu SWP ten mechanizm działania ma jednak zapewne znaczenie drugorzędne.

Z punktu widzenia włóknienia w przebiegu SWP najbardziej istotne wydaje się działanie antagonistyczne w stosunku do TGF- β . Wykazano, że pochodne pirydyny zmniejszają ekspresję TGF- β 1 i kolagenu I po indukcji ich syntezy w liniach komórkowych nabłonka cewek nerkowych myszy przez profibrogenną angiotensynę II, co może mieć związek z jego działaniem antyoksydacyjnym (poprzez hamowanie ekspresji NADPH oksydazy, głównego enzymu wewnątrzkomórkowego odpowiedzialnego za endogenną generację wolnych rodników) [26]. Mechanizm działania przeciwzwłóknieniowego może polegać również na ograniczaniu transformacji nabłonkowo-mezenchymalnej (co w efekcie zmniejsza populację miofibroblastów w tkance) oraz hamowaniu wewnątrzkomórkowej ścieżki sygnałowej TGF- β /Smad [27]. Pirfenidon zmniejsza również populację fibrocytów (innego komórkowego źródła miofibroblastów) w płucach myszy podda-



Rycina 2. Najważniejsze elementy patogenezы włóknienia, na które może wpływać pirfenidon

nych działaniu bleomycyny [28]. Zmniejszenie produkcji kolagenu typu I w wyniku działania pirfenidonu może mieć związek z hamowaniem ekspresji białka szoku termicznego HSP47, które pełni rolę „przyzwoitki” (*chaperone protein*) w procesach zachodzących w retikulum endoplazmatycznym, polegających na przetwarzaniu, tworzeniu struktury przestrzennej i wydzielaniu prokolagenu [29].

Rycina 2 przedstawia najważniejsze elementy patogenezы włóknienia, na które może wpływać pirfenidon.

Randomizowane badania kliniczne z pirfenidonem

Pierwsze randomizowane badanie kliniczne kontrolowane placebo przeprowadzono w Japonii, a jego wyniki opublikowano w 2005 roku [30]. Było to badanie II fazy, do którego zakwalifikowano 107 chorych na samoistne włóknienie płuc (prawdopodobne lub pewne na podstawie kryteriów z 2000 roku [9], biopsja płuca nie była konieczna). Kwalifikowano chorych bez względu na stopień upośledzenia czynności płuc, u których nie stwierdzano spoczynkowej i wysiłkowej hipoksemii. Randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1, na korzyść pirfenidonu (1800 mg na dobę). Pierwszorzędownym punktem końco-

wym była ocena zmiany saturacji hemoglobiny tlenem (Sp_{O_2}) w wyniku leczenia, w stosunku do najniższej obserwowanej wartości przed leczeniem w 6-minutowym teście wysiłkowym na bieżni. Wzrost saturacji o 4% w stosunku do wartości wyjściowej oceniano jako poprawę, a spadek o 4% jako pogorszenie. Do najważniejszych drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: zmiany parametrów czynności płuc (pojemność życiowa [VC, *vital capacity*], całkowita pojemność płuc [TLC, *total lung capacity*], dyfuzja dla tlenu węgla [DLCO, *diffusing capacity of carbon monoxide*]), częstość nagłych zaostrzeń (AE-IPF, *acute exacerbation of IPF*) oraz zmiany w obrazie HRCT (*high-resolution computed tomography*). Choć nie stwierdzono statystycznie znamiennej różnicy w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, osiągnięto istotną poprawę w zakresie poprawy wartości VC (średni spadek po 9 miesiącach w grupie placebo — 0,13 l, w grupie leczonej pirfenidonem — 0,03 l, $p = 0,0366$), oraz zmniejszenie częstości zaostrzeń (14% w grupie placebo, 0 w grupie aktywnej, $p = 0,0031$). Z powodu tak pozytywnych wyników podjęto decyzję o wcześniejszym zakończeniu badania, uznając, że jego kontynuowanie z użyciem placebo byłoby nieetyczne.

Kolejne badanie randomizowane z Japonii, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby, z użyciem placebo. Wyniki opublikowano w 2010 roku [31]. Było to badanie wieloośrodkowe, do którego włączono 267 chorych na samoistne włóknienie płuc, rozpoznane na podstawie badania HRCT z lub bez biopsji płuca [9]. Kryteria włączenia i wyłączenia nie określały dolnego i górnego limitu dla VC lub innych parametrów badań czynnościowych. Pacjenci musieli ponadto spełniać następujące kryteria włączenia: $\geq 5\%$ różnica pomiędzy spoczynkową i najniższą wysiłkową wartością Sp_{O_2} ; najniższa wartość Sp_{O_2} w teście 6-minutowego wysiłku na bieżni nie mogła wynosić $\geq 85\%$. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana VC w 52. tygodniu leczenia w porównaniu z wartością wyjściową. Drugorzędnymi punktami końcowymi były: czas wolny od progresji (zgon lub $\geq 10\%$ spadek VC lub niemożność dokonania pomiaru z powodu pogorszenia objawów lub nagłego zaostrzenia) oraz zmiana w zakresie najniższej wartości Sp_{O_2} w teście wysiłkowym. Wykazano, że pirfenidon zmniejsza tempo utraty wartości VC i wydłuża czas wolny od progresji. Autorzy badania postulowali, aby wyniki powtórzono w kolejnych badaniach randomizowanych.

Dwa badania oznaczone akronimem CAPACITY (badania 004 i 006) przeprowadzono

jako badania wieloośrodkowe, randomizowane i kontrolowane placebo w Australii, Stanach Zjednoczonych i Europie [32]. W badaniu 004 stosowano pirfenidon w dawkach 2403 i 1197 mg/dobę (w stosunku 2:1:2 z placebo), podczas gdy w badaniu 006 stosowano tylko dawkę 2403 mg/dobę (1:1 w stosunku do placebo). Do badania 004 włączono 435 chorych, a do badania 006 — 344 chorych. Kryteria włączenia i wyłączenia były identyczne dla obu badań. Objęto nimi chorych na SWP rozpoznane na podstawie badania HRCT (pewne rozpoznanie) lub badania HRCT i biopsji płuca (w przypadku braku pewnych cech radiologicznych). Ponadto kryteria włączenia pozwalały na objęcie badaniem chorych z natężoną pojemnością życiową (FVC, *forced vital capacity*) $> 50\%$ wartości należytnej, DLCO $\geq 35\%$ wartości należytnej i zdolnych do pokonania dystansu co najmniej 150 m w teście 6-minutowego chodu. Górna dopuszczalna wartość FVC i DLCO wynosiła $\leq 90\%$ wartości należytnej. Pierwszorzędnym punktem końcowym była procentowa zmiana wartości należytnej FVC w 72. tygodniu badania w porównaniu z wartością wyjściową. Drugorzędnymi punktami końcowymi były: ocena kategorii zmiany FVC w 5-stopniowej skali, czas wolny od progresji (definiowanej jako osiągnięcie spadku FVC $\geq 10\%$ wartości należytnej lub spadku DLCO $\geq 15\%$ wartości należytnej lub zgon), pogorszenie przebiegu SWP (definiowanego czasem do wystąpienia nagłego zaostrzenia, zgonu, transplantacji płuc, przyjęcia do szpitala z powodu choroby podstawowej), nasilenie duszności, dystans w teście 6-minutowego chodu, desaturacja w teście chodu, wartość DLCO w % wartości należytnej, a także ocena nasilenia włóknienia w badaniu HRCT (tylko w badaniu 006). W badaniu 004 osiągnięto znamiennej statystycznie zmianę w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego, podczas gdy w badaniu 006 nie osiągnięto znamiennej statystycznej. Mimo tej rozbieżności Europejska Agencja ds. Leków (EMA, *European Medicines Agency*) zezwoliła na stosowanie pirfenidonu w Europie w 2011 roku, czyli wkrótce po opublikowaniu wyników badań CAPACITY [33]. Z kolei amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) uznała te wyniki za niewystarczające i zaleciła wykonanie trzeciego badania, które znane jest pod akronimem ASCEND [34].

Wieloośrodkowe badanie fazy III ASCEND prowadzono w Australii, Ameryce Południowej, Ameryce Północnej, Azji i Europie. Włączono do niego 555 chorych na SWP, którzy otrzymywali pirfenidon w dawce 2403 mg/dobę lub placebo

(w stosunku 1:1) przez okres 52 tygodni. Plan badania, pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe były identyczne, jak w badaniach CAPACITY. Badanie to potwierdziło wyniki badania CAPACITY 004, co ostatecznie pozwoliło na uzyskanie aprobaty FDA dla leku pirfenidon (Esbriet) [35]. Badania CAPACITY 004 i 006 oraz badanie ASCEND (016) zwane są również badaniami rejestracyjnymi dla pirfenidonu.

Wpływ pirfenidonu na przebieg samoistnego włóknienia płuc

Progresja choroby

W ocenie progresji choroby stosuje się różne parametry. Są to najczęściej: zmiana VC lub FVC w stosunku do wartości wyjściowej wyrażona w wartościach bezwzględnych (ml), jako procent wartości wyjściowej lub w procentach wartości należnej, zmiana w zakresie wskaźnika dyfuzji dla CO (DLCO), oraz zmiana dystansu w 6-minutowym teście chodu. W nielicznych badaniach oceniano progresję radiologiczną na podstawie badania HRCT. W większości badań randomizowanych za pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto zmianę FVC w stosunku do wartości wyjściowej. Wynika to z licznych obserwacji wskazujących, że 10% spadek FVC (w ciągu 6 miesięcy) wiąże się z większym ryzykiem zgonu [36]. Ostatnio zwrócono również uwagę, że mniejszy spadek FVC, pomiędzy 5 a 10% w okresie 6 miesięcy również wiąże się z ponad dwukrotnym wzrostem ryzyka zgonu w kolejnym roku [37]. Zappala i wsp. oszacowali, że ryzyko względne (HR, *hazard ratio*) zgonu dla chorych ze znacznym spadkiem FVC (> 10%) wynosi 2,80, a dla chorych z granicznym (5–10%) spadkiem FVC 2,30 [38].

W ostatnio opublikowanym badaniu retrospektywnym wykonanym na grupie 490 chorych na SWP oceniono, że 49% chorych doświadcza spadku FVC w ciągu pierwszych 6 miesięcy od rozpoznania a u 51% chorych przebieg jest stabilny (zmiana FVC < 5% w stosunku do wartości wyjściowej). U 29% wystąpił spadek znaczny (> 10%), u 20% graniczny (5–10%). W badaniu potwierdzono, że większe tempo spadku FVC wiąże się z większym ryzykiem zgonu, wystąpienia nagłych zaostrzeń i prawdopodobieństwem korzystania z zasobów systemu ochrony zdrowia [39].

Mniej istotne znaczenie wydają się mieć zmiany w zakresie innych parametrów czynnościowych i wydolnościowych, takich jak spadek DLCO o $\geq 15\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (oraz zmiana pokonanego dystansu w teście

6-minutowego chodu (za minimalną istotną klinicznie różnicę przyjęto dystans 28 m) [40], lub zmiana wskaźnika saturacji tlenem w czasie wysiłku [30, 31].

W opisanych powyżej badaniach klinicznych z użyciem pirfenidonu, we wszystkich spadek VC lub FVC był pierwszorzędowym punktem końcowym z wyjątkiem jednego z badań japońskich (Azuma i wsp. [30]), w którym zmiana VC była drugorzędowym punktem końcowym. Choć sposób wyrażania tempa spadku pojemności życiowej różniło się między badaniami, we wszystkich z wyjątkiem badania CAPACITY 006 uzyskano istotne spowolnienie progresji. Azuma [30] i Taniguchi [31] wykazali istotne zmniejszenie bezwzględnej wartości VC po odpowiednio 9 miesiącach ($-0,13$ v. $-0,03$ l, $p = 0,0366$) i 52 tygodniach ($-0,16$ v. $0,09$ l, $p = 0,416$) leczenia pirfenidonom w dawce 1800 mg/dobę. W badaniach CAPACITY [32] za miarę tempa spadku FVC przyjęto zmianę wartości należnej. W badaniu 004 po 72 tygodniach leczenia dawką 2403 mg/dobę uzyskano średnią różnicę 4,4% na korzyść pirfenidonu ($-12,4\%$ dla placebo v. $-8,0\%$ dla pirfenidonu, $p = 0,001$), natomiast w badaniu 006 różnica wynosiła zaledwie 0,6% ($-9,6\%$ dla placebo v. $-9,0\%$ dla pirfenidonu, brak istotności statystycznej). Łączna analiza danych z badania 004 i 006 wykazała średnią różnicę 2,5% (-11% dla placebo v. $-8,5\%$ dla pirfenidonu, $p = 0,005$). W badaniu 004 odsetek chorych, u których wystąpił $\geq 10\%$ spadek FVC był znamienne niższy w grupie leczonej aktywnym lekiem (20% v. 35%, $p = 0,001$), w badaniu 006 ta różnica nie była istotna statystycznie. W analizie łączonej znaczny spadek FVC wystąpił u 21% leczonych pirfenidonom (v. 31% w grupie placebo, $p = 0,003$). W badaniu ASCEND różnica w zakresie tempa spadku FVC po 52 tygodniach leczenia była również istotna statystycznie ($p < 0,001$) [34]. Odsetek chorych ze znacznym spadkiem FVC wynosił 6,5%, w porównaniu z 17,7% w grupie placebo.

Ocena dyfuzji dla CO była we wszystkich cytowanych badaniach drugorzędowym punktem końcowym. W badaniu Azuma [30] odsetek chorych, u których wystąpiło istotne pogorszenie wskaźnika transferu CO wynosił 36% w grupie leczonej pirfenidonom i 47% w grupie placebo (różnica nieistotna statystycznie; $p = 0,158$). W badaniach CAPACITY oceniano wpływ pirfenidonu na tempo spadku DLCO (w % wartości należnej). Zarówno w badaniu 004 jak i 006 ten wpływ był nieistotny statystycznie (dla badania 004 — różnica 2% wartości należnej, przedział

ufności od $-0,4$ do $4,4$; dla badania 006 — różnica $-0,5\%$, przedział ufności od $-8,8$ do $-9,6$). W badaniu ASCEND ocena wpływu pirfenidonu na tempo spadku DLCO nie była przedmiotem analizy.

Oceniano również wpływ pirfenidonu na wydolność wysiłkową. Azuma i wsp. [30] stwierdzili wzrost najniższej obserwowanej wartości SpO_2 w teście wysiłkowym po 9 miesiącach o $0,47\%$ w grupie z pirfenidonem (wartość średnia) i spadek o $0,94\%$ w grupie placebo (różnica nieistotna statystycznie). Ten sam parametr oceniał Taniguchi i wsp. [31], również nie stwierdzając różnic istotnych statystycznie. Przebyte dystans w teście wysiłkowym (6-minutowy test chodu na bieżni) nie był oceniany w tych badaniach. Analiza łączona obu badań CAPACITY wykazała istotny statystycznie korzystny wpływ pirfenidonu na przebyte dystans w teście 6-minutowego chodu, choć w samym badaniu 004 nie wykazano istotnego wpływu na ten parametr. Różnica względna pomiędzy ramieniem aktywnym a placebo wynosiła 31% [32]. Analiza typu *post-hoc* wykazała, że w 72. tygodniu w badaniu 004 35% chorych w grupie z pirfenidonem i 47% chorych w grupie placebo pokonywało dystans o ≥ 50 metrów krótszy w porównaniu z wartością wyjściową (różnica nieistotna statystycznie), podczas gdy w badaniu 006 odsetek ten wynosił odpowiednio dla placebo i pirfenidonu 33 i 47% i był istotny statystycznie ($p = 0,01$) [32]. Podobnie jak w badaniach japońskich, nie stwierdzono wpływu pirfenidonu na minimalną wartość saturacji tlenem w trakcie wysiłku [32]. W badaniu ASCEND potwierdzono korzystny wpływ pirfenidonu na przebyte dystans w teście chodu — różnica pomiędzy grupą aktywną i placebo w zakresie zmiany przebytego dystansu po 52 tygodniach leczenia w porównaniu do placebo była istotna statystycznie ($p = 0,04$). Odsetek chorych, u których przebyte dystans zmniejszył się o 50 lub więcej metrów wynosił $25,9\%$ w grupie leczonej pirfenidonem i $35,7\%$ w grupie placebo, a względna poprawa wynosiła $27,5\%$ na korzyść pirfenidonu [34].

Czas przeżycia wolny od progresji (*progression-free survival time*) jest innym ważnym parametrem charakteryzującym dynamikę zmian w przebiegu choroby i może służyć do oceny wpływu leku na jej progresję. W badaniach 004 i 016 (ASCEND) różnice w zakresie tego parametru pomiędzy chorymi otrzymującymi pirfenidon i placebo były istotne statystycznie.

Wpływ pirfenidonu na radiologiczne objawy włóknienia oceniano w badaniu Azuma [30] i w badaniu CAPACITY 006 [32]. W żadnym

z tych badań nie stwierdzono istotnego wpływu pirfenidonu na progresję włóknienia w badaniu TK wysokiej rozdzielczości.

Objawy

W badaniach CAPACITY i ASCEND oceniano nasilenie duszności przy pomocy kwestionariusza (*University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire*). Nie stwierdzono jednak różnic istotnych statystycznie w tym zakresie pomiędzy grupą z pirfenidonem i placebo [32, 34]. W badaniu ASCEND punkt końcowy (wzrost o 20 lub więcej punktów oznaczający nasilenie duszności) został osiągnięty przez $29,1\%$ chorych w grupie z pirfenidonem i $36,1\%$ chorych z grupy placebo, jednak różnica nie była istotna statystycznie [34].

Nagłe zaostrzenia

Nagłe zaostrzenia samoistnego włóknienia płuc (*acute exacerbations of IPF*) występują z częstością $5-15\%$ na rok. Mimo, że nie jest to zjawisko częste, wystąpienie zaostrzenia istotnie pogarsza rokowanie, albowiem śmiertelność wynosi około 50% [41]. W badaniu Azuma [30] zaostrzenia występowały wyłącznie w grupie placebo (14% chorych doświadczyło zaostrzenia w ciągu 9-cio miesięcznej obserwacji). W badaniu Taniguchi [31] nie stwierdzono jednak różnic w częstości występowania zaostrzeń pomiędzy poszczególnymi grupami. Aravena i wsp. [42] przedstawili wyniki metaanalizy badań randomizowanych z użyciem pirfenidonu. Wpływ pirfenidonu na występowanie nagłych zaostrzeń oceniono na podstawie łącznej analizy badań japońskich [30, 31], ponieważ w badaniach CAPACITY i badaniu ASCEND ten parametr był jednym z elementów złożonych punktów końcowych, takich jak czas do wystąpienia progresji. Z tego powodu autorzy metaanalizy wyłączyli te dane jako niekompatybilne i nie nadające się do łącznej analizy statystycznej. Autorzy metaanalizy nie stwierdzili wpływu pirfenidonu na częstość występowania nagłych zaostrzeń [42]. Ostateczna ocena wpływu pirfenidonu na częstość zaostrzeń wymaga dalszych badań.

Śmiertelność

Wpływ pirfenidonu na śmiertelność z powodu choroby płuc lub śmiertelność ogólną jest nadal przedmiotem dyskusji. Powszechnie uważa się, że dane pochodzące z badań rejestracyjnych

są niewystarczające (zbyt mała liczebność próby oraz relatywnie krótki czas obserwacji nie zapewnia odpowiedniej siły statystycznej), aby uzyskać efekt istotny statystycznie. W analizie łączonej badań CAPACITY 004 i 006, w której uwzględniono wszystkich chorych poddanych randomizacji, niezależnie od tego czy ukończyli całe badanie zgodnie z protokołem (*intention-to-treat*) nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (8% dla pirfenidonu v. 10% dla placebo) i zgonów spowodowanych SWP (5% dla pirfenidonu v. 8% dla placebo). Warto jednak zwrócić uwagę, że jeżeli analizę ograniczy się tylko do kohorty, która otrzymała wszystkie dawki leku zgodnie z protokołem to różnica w częstości zgonów z powodu SWP była dwukrotna (12 zgonów, 3% w grupie z pirfenidonem v. 25 zgonów, 7% w grupie placebo) [32]. Podobnie różnice te nie były istotne statystycznie w badaniu ASCEND [34]. Łączna analiza wyników wszystkich badań rejestracyjnych [34] wykazała jednak istotny statystycznie wpływ pirfenidonu na zmniejszenie śmiertelności z jakiegokolwiek powodu (*all-cause mortality*). Uzyskano bowiem 48-procentową redukcję ryzyka zgonu po roku leczenia pirfenidonem (HR 0,52; CI 0,31–0,87; $p = 0,01$). Z kolei w cytowanej wcześniej metaanalizie obejmującej wszystkie badania randomizowane, w której oceniono wpływ pirfenidonu na śmiertelność na podstawie trzech badań rejestracyjnych (623 chorych przyjmujących pirfenidon i 624 chorych przyjmujących placebo) wykazano redukcję śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (RR 0,53; IC 0,32–0,88) i z powodu SWP (RR 0,32; IC 0,14–0,75) [42].

Bezpieczeństwo leczenia

We wszystkich opublikowanych badaniach oceniono pirfenidon jako lek dobrze tolerowany i bezpieczny. Spośród najczęstszych zdarzeń niepożądanych wymienia się zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz objawy skórne, w tym reakcje nadwrażliwości na światło [30–32, 34]. We wszystkich badaniach częstość występowania objawów niepożądanych i profil tych objawów był podobny. W metaanalizie obejmującej wszystkie badania randomizowane (łącznie 857 chorych leczonych pirfenidonem i 766 chorych otrzymujących placebo) nie stwierdzono większej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonej aktywnym lekiem. Spośród wielu raportowanych zdarzeń tylko nadwrażliwość na światło (RR 4,92; IC 2,10–11,53) i nieprawidłowo-

we wyniki transaminaz (RR: 2,26; IC 1,33–3,83) występowały istotnie częściej w grupie leczonej pirfenidonem [42]. W badaniu ASCEND (jednym z badań włączonych do metaanalizy) zdarzenia niepożądane były przyczyną przerwania udziału w badaniu u 14,4% chorych a w grupie placebo u 10,8% chorych. Najczęstszą przyczyną przerwania badania było pogorszenie przebiegu choroby podstawowej (3 chorych z grupy aktywnej i 15 chorych z grupy przyjmującej placebo). Jedynymi objawami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia, innymi niż pogorszenie przebiegu SWP i występującymi z częstością $\geq 1\%$ w grupie z pirfenidonem były podwyższone wartości enzymów wątrobowych, zapalenie płuc, wysypka i utrata masy ciała [34]. Według danych zgromadzonych w rejestrze PASSPORT (*Pirfenidone post-authorization safety registry*) obejmujących w czasie publikacji danych 1000 chorych leczonych pirfenidonem w 140 europejskich ośrodkach zdarzenia niepożądane wystąpiły u 311 chorych i u 85 chorych były bezpośrednią przyczyną przerwania leczenia. Autorzy wskazują, że zmniejszenie dawki lub czasowe odstawienie leku może znacznie zmniejszyć odsetek decyzji o trwałym jego odstawieniu [43]. Z kolei w najnowszej metaanalizie obejmującej 1247 chorych, w tym 623 leczonych pirfenidonem w badaniach CAPACITY i ASCEND jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane (co najmniej jedno w ciągu rocznej obserwacji) odnotowano u 96,5% chorych leczonych pirfenidonem i 98,7% otrzymujących placebo. U 11,9% zdarzenie niepożądane było powodem przerwania leczenia (8,7% w grupie placebo). Poważne zdarzenia niepożądane występowały jednak częściej w grupie placebo (22,3% v. 20,5% dla pirfenidonu). Statystycznie częściej niż w grupie placebo występowały objawy ze strony przewodu pokarmowego, reakcje skórne oraz podwyższenie aminotransferaz ≥ 3 razy w stosunku do górnej granicy normy [44]. Tabela 2 przedstawia objawy niepożądane związane z leczeniem pirfenidonem występujące z częstością $> 10\%$ i co najmniej o 2% częstsze w porównaniu z placebo.

Podsumowanie

Pirfenidon hamuje aktywność czynników wzrostu (np. TGF- β) i cytokin prozapalnych biorących udział w patogenezie włóknienia. W badaniach doświadczalnych hamuje syntezę kolagenu i zmniejsza nasilenie włóknienia. Okazał się skuteczny w hamowaniu progresji włóknienia u chorych na samoistne włóknienie płuc. Na podstawie wyników tak zwanych badań rejestra-

Tabela 2. Lista najczęstszych objawów niepożądanych, występujących z częstością powyżej 10% i częstszych o co najmniej 2% w grupie leczonej pirfenidonem w porównaniu z placebo. Na podstawie [44], po modyfikacji

Objaw	Pirfenidon (%)	Placebo (%)
Nudności	35,5	15,1
Biegunka	24,6	18,1
Zmęczenie	23,0	16,8
Bóle głowy	20,5	18,1
Wysypka	29,2	9,0
Zawroty głowy	16,7	10,1
Dyspepsja	17,8	6,7
Wymioty	12,7	6,1
Anoreksja	12,4	4,3
Refluks żołądkowo-przełykowy	10,3	5,6

cyjnych (CAPACITY, ASCEND), które dokumentują jego korzystny wpływ na tempo spadku pojemności życiowej płuc oraz na parametry charakteryzujące wydolność wysiłkową. Łączne wyniki badań rejestracyjnych wskazują również na zmniejszenie śmiertelności z przyczyn ogólnych i z powodu choroby podstawowej. Lek wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa, a główne objawy uboczne związane z jego przyjmowaniem to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, wzrost enzymów wątrobowych oraz zmiany skórne, w tym fotodermatozy. Pirfenidon uzyskał aprobatę EMA w 2011 roku i FDA w październiku 2014 roku. W Japonii lek jest dostępny od 2008 roku. W krajach Europy Zachodniej i w niektórych krajach Europy Wschodniej leczenie pirfenidonem jest objęte refundacją.

Konflikt interesów

Autor otrzymał wynagrodzenie od firmy Roche za wykłady i konsultacje.

Piśmiennictwo:

- 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: 788–824. doi: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- European White Lung Book 2015. <http://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/>; 29.12.2015.
- Samoistne włóknienie płuc. Aspekty kliniczne, ekonomiczne i systemowe ze szczególnym uwzględnieniem rekomendacji dotyczących optymalnego zarządzania chorobą — „Biała Księga”. Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia. <http://instytut.lazarski.pl/izwz/wydawnictwa/raport-nt-samoistnego-wloknienia-pluc/>; 29.12.2015.

- Bagnato G, Harari S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 102–114. doi: 10.1183/09059180.00003214.
- Alhamad EH, Shakoor Z, Al-Kassimi FA et al. Rapid detection of circulating fibrocytes by flow cytometry in idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Thorac Med* 2015; 10: 279–283. doi:10.4103/1817-1737.157294.
- Borensztajn K, Crestani B, Kolb M. Idiopathic pulmonary fibrosis: from epithelial injury to biomarkers — insights from the bench side. *Respiration* 2013; 86: 441–452. doi: 10.1159/000357598.
- Yanai H, Shteinberg A, Porat Z et al. Cellular senescence-like features of lung fibroblasts derived from idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Aging (Albany NY)* 2015; 7: 664–672.
- Tanjore H, Blackwell TS, Lawson WE. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2012; 302: L721–729. doi: 10.1152/ajplung.00410.2011.
- 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.
- Raghu G, Rochwerf B, Zhang Y et al. American Thoracic Society; European Respiratory Society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. 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: e3–19. doi: 10.1164/rccm.201506-1063ST.
- The Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1968–1977. doi: 10.1056/NEJMoa1113354.
- Noth I, Anstrom KJ, Calvert SB et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network (IPFNet). A placebo-controlled randomized trial of warfarin in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 88–95. doi:10.1164/rccm.201202-0314OC.
- Raghu G, Behr J, Brown KK et al. ARTEMIS-IPF Investigators*. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641–649. doi: 10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003.
- Gaddekar SM, -Methyl-1-phenyl-2-(1H)-pyridone compositions and methods of use. US patent 3,974,281. 1976 Aug 10.
- Myllärniemi M, Kaarteenaho R. Pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis — preclinical and clinical studies of pirfenidone, nintedanib, and N-acetylcysteine. *Eur Clin Respir J* 2015; 2. doi: 10.3402/ecrj.v2.26385.
- Gan Y, Herzog EL, Gomer RH. Pirfenidone treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 39–47. doi: 10.2147/TCRM.S12209.
- Iyer SN, Wild JS, Schiedt MJ, Hyde DM, Margolin SB, Giri SN. Dietary intake of pirfenidone ameliorates bleomycin-induced lung fibrosis in hamsters. *J Lab Clin Med* 1995; 125: 779–785.
- Kehrer JP, Margolin SB. Pirfenidone diminishes cyclophosphamide-induced lung fibrosis in mice. *Toxicol Lett* 1997; 90: 125–132.
- 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.
- Misra HP, Rabideau C. Pirfenidone inhibits NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation and scavenges hydroxyl radicals. *Mol Cell Biochem* 2000; 204: 119–126.
- Kaneko M, Inoue H, Nakazawa R et al. Pirfenidone induces intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) down-regulation on cultured human synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 1998; 113: 72–76.
- Nakazato H, Oku H, Yamane S, Tsuruta Y, Suzuki R. A novel anti-fibrotic agent pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha at the translational level. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 177–185.
- Chen JF, Ni HF, Pan MM et al. Pirfenidone inhibits macrophage infiltration in 5/6 nephrectomized rats. *Am J Physiol*

- ol Renal Physiol 2013; 304: F676–85. doi: 10.1152/ajprenal.00507.2012.
24. Vasakova M, Poletti V. Fibrosing interstitial lung diseases involve different pathogenic pathways with similar outcomes. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: 246–250.
 25. Oku H, Nakazato H, Horikawa T, Tsuruta Y, Suzuki R. Pirfenidone suppresses tumor necrosis factor-alpha, enhances interleukin-10 and protects mice from endotoxic shock. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 167–176.
 26. Peng ZZ, Hu GY, Shen H et al. Fluorofenidone attenuates collagen I and transforming growth factor-beta1 expression through a nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent way in NRK-52E cells. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 565–572. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01129.x.
 27. Yuan Q, Wang L, Zhang F et al. Fluorofenidone suppresses epithelial-mesenchymal transition and the expression of connective tissue growth factor via inhibiting TGF-beta/Smads signaling in human proximal tubular epithelial cells. *Pharmazie* 2011; 66: 961–967.
 28. Inomata M, Kamio K, Azuma A et al. Pirfenidone inhibits fibrocyte accumulation in the lungs in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2014; 15: 16. doi: 10.1186/1465-9921-15-16.
 29. Lopez-de la Mora DA, Sanchez-Roque C, Montoya-Buelna M, et al. Role and new insights of Pirfenidone in fibrotic diseases. *Int J Med Sci* 2015; 12: 840–847.
 30. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E 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.
 31. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 821–829. doi: 10.1183/09031936.00005209.
 32. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomized trials. *Lancet* 2011; 377: 1760–1769. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60405-4.
 33. Strona internetowa European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002154/human_med_001417.jsp&mid=WC-0b01ac058001d125; 2.01.2016.
 34. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S et al. A phase 3 trial of Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2083–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1402582.
 35. Strona internetowa Food and Drug Administration (FDA). <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm418991.htm; 2.01.2016>.
 36. Schmidt SL, Tayob N, Han MK et al. Predicting pulmonary fibrosis disease course from past trends in pulmonary function. *Chest* 2014; 145: 579–585. doi:10.1378/chest.13-0844.
 37. du Bois RM, Weycker D, Albera C et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1382–1389. doi: 10.1164/rccm.201105-0840OC.
 38. Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG et al. Marginal decline in forced vital capacity is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010; 35: 830–836. doi: 10.1183/09031936.00155108.
 39. Reichmann WM, Yu YF, Macaulay D, Wu EQ, Nathan SD. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med* 2015; 15: 167. doi: 10.1186/s12890-015-0161-5.
 40. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax* 2010; 65: 173–177. doi: 10.1136/thx.2009.113498.
 41. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm. *Eur Respir J* 2015; 46: 512–250. doi: 10.1183/13993003.00419-2015.
 42. Aravena C, Labarca G, Venegas C, Arenas A, Rada G. Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10: e0136160. doi:10.1371/journal.pone.0136160.
 43. Koschel D, Cottin V, Skold M, et al. Pirfenidone post-authorization safety registry (PASSPORT) — Interim analysis of IPF treatment. *Eur Respir J* 2014; 44: s58.
 44. Noble PW, Albera C, Bradford WZ et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J* 2016; 47: 243–253. doi: 10.1183/13993003.00026-2015.
 45. Douglas WW, Ryu JH, Schroeder DR. Idiopathic pulmonary fibrosis: Impact of oxygen and colchicine, prednisone, or no therapy on survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1172–1178.
 46. Collard HR, Ryu JH, Douglas WW et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy does not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169–2214.
 47. Homma S, Sakamoto S, Kawabata M et al. Cyclosporin treatment in steroid-resistant and acutely exacerbated interstitial pneumonia. *Intern Med* 2005; 44: 1144–1150.
 48. King TE Jr, Albera C, Bradford WZ et al. Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 222–228. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60551-1.
 49. Raghu G, Brown KK, Costabel U et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with etanercept: an exploratory, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 948–955. doi: 10.1164/rccm.200709-1446OC.
 50. King TE Jr, Behr J, Brown KK et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 75–81.
 51. King TE Jr, Brown KK, Raghu G et al. BUILD-3: a randomized, controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 92–99. doi: 10.1164/rccm.201011-1874OC.
 52. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Martinez FJ, de Andrade JA, Anstrom KJ, King TE Jr, Raghu G. Randomized trial of acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2093–2101. doi: 10.1056/NEJMoa1401739.
 53. Daniels CE, Lasky JA, Calvert SB et al. Imatinib-IPF Study Investigators. Imatinib treatment for idiopathic pulmonary fibrosis: randomized placebo-controlled trial results. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 604–610. doi: 10.1164/rccm.200906-0964OC.